

مقایسه اثرات بی دردی افزودن اپی نفرین، میدازولام و مخلوط میدازولام و نئوستیگمین به لیدوکائین در بی حسی نخاعی برای عمل جراحی رزکسیون پروستات از راه شکم

چکیده:

مقدمه و هدف: تسکین درد در حین عمل جراحی و پس از آن از وظایف مهم متخصصین بیهوشی می باشد. بی دردی منطقه ای که پس از تزریق داروهای مسکن به داخل فضای ساب آراکتوئید حاصل می شود نسبت به بی حسی موضعی یا بی دردی سیستمیک عوارض کمتری داشته و بی دردی طولانی تر و با کیفیت بالا ایجاد می کند. هدف از این مطالعه مقایسه اثرات بی دردی افزودن اپی نفرین، میدازولام و مخلوط میدازولام و نئوستیگمین به لیدوکائین در بی حسی نخاعی برای عمل جراحی رزکسیون پروستات از راه شکم می باشد.

دکتر محمد علی سهم الدینی*
شیوا بیگی زاده**

*متخصص بیهوشی، استادیار و عضو هیئت علمی
دانشکده علوم پزشکی فسا، بخش بیهوشی
**کارشناس ارشد آمار، دانشکده علوم پزشکی
فسا، حوزه مدیریت پژوهشی، گروه آمار

تاریخ وصول: ۱۳۸۴/۵/۲۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۷/۷

مواد و روش ها: این تحقیق یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی بوده که در بیمارستان دکتر شریعتی فسا در سال ۱۳۸۳ انجام شد. تعداد ۹۰ بیمار کاندید عمل جراحی انتخابی پروستات از راه شکم که در کلاس ۱ و ۲ تقسیم بندی انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا بودند به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. در گروه یک ۱۰۰ میلی گرم لیدوکائین ۵ درصد بعلاوه ۵ میکروگرم اپی نفرین، در گروه دو ۱۰۰ میلی گرم لیدوکائین ۵ درصد بعلاوه ۲ میلی گرم میدازولام و در گروه سه ۱۰۰ میلی گرم لیدوکائین ۵ درصد بعلاوه ۱ میلی گرم میدازولام توأم با ۲۵ میکروگرم نئوستیگمین در فضای ساب آراکتوئید تزریق گردید. سپس مدت زمان بی دردی و عوارض همراه نظیر تهوع و استفراغ، دپرسیون تنفسی و خواب آلودگی حین عمل و تا ۲۴ ساعت پس از عمل ثبت گردید. داده های جمع آوری شده از طریق نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون های آماری مجذور کای و تحلیل واریانس تجزیه و تحلیل گردید.

مؤلف مسئول: دکتر محمد علی سهم الدینی
پست الکترونیک: sahmeddinima@yahoo.com

یافته ها: مدت زمان بی دردی در گروه یک $11/59 \pm 30/20$ دقیقه، در گروه دو $30/90 \pm 22/60$ دقیقه و در گروه سه $52/34 \pm 14/17/8$ دقیقه مشاهده شد. میزان بروز تهوع و استفراغ در گروه یک ۶/۵ درصد، در گروه دو ۶ درصد و در گروه سه ۱۹/۴ درصد گزارش شد. خواب آلودگی و دپرسیون تنفسی در هر سه گروه گزارش نشد.

نتیجه گیری: با تجویز داخل نخاعی چند دارو که از محل های مختلف در مسیر درد عمل کرده و باعث کاهش درد می شوند، می توان طول مدت بی دردی را افزایش داد، به طوری که با مصرف ۲۵ میکروگرم نئوستیگمین همراه ۲ میلی گرم میدازولام همراه با لیدوکائین نخاعی بی دردی در حدود ۲۴ ساعت در بیماران ایجاد شده، در حالی که مهمترین عارضه تهوع و استفراغ بود که با تزریق داروهای ضد تهوع و استفراغ قابل کنترل بود.

واژه های کلیدی: میدازولام، نئوستیگمین، بی حسی نخاعی

مقدمه

توأم از این داروها، ضمن کاهش دوز مصرفی داروها و در نتیجه کاهش عوارض جانبی آنها، کیفیت و کمیت بی‌دردی پس از عمل جراحی را افزایش دهند(۸). لذا در این مطالعه سعی شده است ضمن مقایسه اثرات بی‌دردی افزودن اپی‌نفرین، میدازولام و مخلوط میدازولام و نئوستیگمین به لیدوکائین در بی‌حسی نخاعی برای عمل جراحی رزکسیون پروستات از راه شکم، عوارض جانبی این داروها نیز بررسی شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی بوده است. نمونه تحقیق شامل ۹۰ بیمار کاندید عمل جراحی انتخابی رزکسیون پروستات از راه شکم مراجعه کننده به بیمارستان دکتر علی شریعتی فسا در سال ۱۳۸۳ بود. پس از کسب مجوزهای اخلاقی و علمی لازم از کمیته اخلاق در پژوهش و شورای پژوهشی دانشکده علوم پزشکی فسا برای تحقیق، از بیمارانی که شرایط شرکت در مطالعه را داشتند رضایت نامه به صورت کتبی و آگاهانه اخذ گردید. این بیماران قبل از عمل ویزیت شده ولی پیش داری بیهوشی دریافت نکردند. کلیه بیماران از لحاظ ریسک بیهوشی در کلاس ۱ و ۲ تقسیم بندی انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا^(۱) قرار داشته و بیمارانی که سابقه بیماری تنفسی زمینه ای همچون نارسای تنفسی و یا سابقه اعتیاد به مواد

درد نشانه عمومی اکثر بیماریها بوده و غالباً مشخص کننده عاملی است که بیمار را متوسل به توجهات پزشکی می نماید. عدم کنترل مؤثر درد، در بیماران جراحی باعث بروز اثرات روحی و فیزیولوژیکی نامطلوبی می شود و بار اقتصادی بر جامعه و بیمار تحمیل می کند (۱)، لذا امروزه با استفاده هر چه بیشتر از دانش داروشناسی و آگاهی از کاربرد بهترین روش ممکن در بیهوشی، تسکین مؤثر درد پس از عمل جراحی برای اغلب بیماران امکان پذیر شده است و تحقیقات گسترده ای در جهت بهبود این روش‌ها جریان دارد (۲).

در سال ۱۹۷۹ میلادی دو گزارش کلینیکی از تجویز مخدرها داخل فضای سخت شامه و ساب آراکنوئید، سبب توجه متخصصین بیهوشی برای استفاده از روش‌های فوق جهت بی‌دردی پس از جراحی گردید(۳)، ولیکن استفاده از مخدرها باعث عوارض جانبی مثل دپرسیون تنفسی، تهوع و استفراغ، احتباس ادراری، خارش و ... می‌گردد (۲). در ادامه تحقیقات انجام شده داروهای دیگری مثل کتامین (۴)، کلونیدین(۵)، میدازولام (۶) و نئوستیگمین (۷) به صورت داخل نخاعی استفاده شد که هر کدام عوارض جانبی خاص خود را در پی داشته است. به عنوان مثال افزایش دوز مصرفی میدازولام در فضای ساب آراکنوئید، باعث بروز دپرسیون تنفسی و خواب آلودگی می‌گردد (۶) و افزایش دوز مصرفی نئوستیگمین منجر به بروز تهوع و استفراغ شدید و غیرقابل کنترل می‌گردد (۷). لذا در طی دو دهه گذشته متخصصین بیهوشی در پی آن بوده اند که با استفاده

1- American Society Anesthesiologist I, II (ASA I, II)

مخدر داشتند از مطالعه خارج شدند. بیماران واجد شرایط از طریق کاربرد پاکتهای دربسته به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند.

پس از ورود بیمار به اتاق عمل و وصل نمودن مانیتورینگ های معمولی همانند دستگاه فشار خون، پالس اکسی متر و الکتروکاردیوگرام با استفاده از آنژیوکت شماره ۱۸ جریان وریدی برقرار شده و ۵۰۰ میلی لیتر محلول رینگر ساده تزریق می شد. سپس بیماران در حالت نشسته قرار گرفته و از طریق فضای L۴-L۳ با سوزن شماره ۲۳ اسپاینال، پونکسیون انجام گرفت. بیماران به طور تصادفی به سه گروه مساوی تقسیم شدند. در گروه اول، ۱۰۰ میلی گرم لیدوکائین ۵ درصد بعلاوه ۵ میکروگرم اپی نفرین در حجم ۴/۵ سی سی تزریق شد. گروه دو، ۱۰۰ میلی گرم لیدوکائین ۵ درصد بعلاوه ۲ میلی گرم میدازولام در حجم ۴/۵ سی سی و گروه سوم، ۱۰۰ میلی گرم لیدوکائین ۵ درصد بعلاوه ۲ میلی گرم میدازولام توأم با ۲۵ میکروگرم نئوستیگمین در حجم ۴/۵ سی سی دریافت نمودند. لازم به یادآوری است که متخصص بیهوشی تزریق کننده از محتوای سرنگ داروی تزریقی اطلاعی نداشت. شروع بی حسی نخاعی با از دست دادن حس به سوزن زدن مشخص گردید و سطح بلاک نخاعی در درماتوم T۶ حفظ گردید. کلیه بیماران از ۳ لیتر اکسیژن، از طریق ماسک ساده سود می بردند و در صورت افت فشار خون به اندازه ۲۵ درصد پایه با استفاده از افرین وریدی درمان انجام می شد.

در حین عمل جراحی میزان بروز تهوع و استفراغ، دپرسیون تنفسی یعنی کاهش تعداد تنفس بیماران به کمتر از ۸ تنفس در دقیقه و خواب آلودگی بیماران ارزیابی و ثبت گردید و پس از پایان عمل جراحی عوارض جانبی ذکر شده تا ۲۴ ساعت پیگیری و ثبت شد. همچنین میزان شکایت بیماران از درد به وسیله معیار مقایسه ای بصری^(۱) هر یک ساعت پیگیری شد و بیمارانی که معیار مقایسه ای بصری آنها دو و بالاتر از آن بود مخدر دریافت نمودند(۸). زمان شکایت بیمار از درد و سایر عوارض جانبی پس از عمل به وسیله شخص دیگری که از نوع داروی تزریقی بی اطلاع بود پیگیری می شد. در نهایت داده های جمع آوری شده از طریق نرم افزار SPSS^(۲) و با استفاده از آزمون های آماری مجذور کای^(۳) و تحلیل واریانس^(۴) تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها

میانگین و انحراف معیار سن افراد مورد مطالعه در گروه یک $2 \pm 60/80$ سال، در گروه دو $2/50 \pm 62/60$ سال و در گروه سه $1/89 \pm 62/90$ سال بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین سه گروه وجود نداشت.

میانگین و انحراف معیار مدت زمان بی دردی

1-Visual Analogue Scale (VAS)
2-Statistical Package for Social Sciences
3- Chi-square test
4-One Way ANOVA

همچنین استیل کولین عملکردهایی روی محل های دیگر نخاعی مثل مهار فعالیت نوروهای حرکتی و افزایش خروجی سمپاتیک دارد که عوارض جانبی ناخواسته ای به جا می گذارد (۹).

در مطالعه انجام شده به وسیله هود و همکاران^(۱) (۱۹۹۵) از آمریکای نشان داده شد که تزریق ۱۵۰ میکروگرم نئوستیگمین در فضای ساب آراکتوئید باعث بی دردی حدود ۶ ساعت می شود. در این مطالعه مشخص شد که دوز درمانی نئوستیگمین نخاعی بین ۵۰-۵۰۰ میکروگرم می باشد و این دوز، تقریباً درد بعد از عمل بیماران را برای مدت ۴-۶ ساعت کنترل می نماید (۷). مطالعه لارتنی و همکاران^(۲) (۱۹۹۸) نشان داد با افزودن ۲۵ تا ۱۰۰ میکروگرم نئوستیگمین به ۱۵ میلی گرم بوپروکائین نخاعی در اعمال جراحی رزکسیون رحم از طریق واژن درد بیماران در ۲۴ ساعت اول پس از عمل کاهش یافت، خصوصاً بیماران در ۶ ساعت اول پس از عمل نیازی به مسکن نداشتند و در عین حال به صورت وابسته به دوز میزان تهوع و استفراغ که مهمترین عارضه نئوستیگمین نخاعی است، افزایش یافته بود (۱۰).

در رابطه با تجویز میدازولام در فضای ساب آراکتوئید مطالعات زیادی انجام شده است . میدازولام به جایگاه بنزودیازپینی رسپتور گابا - آ متصل شده و شدت و مدت جریان سیناپسی ایجاد

در گروه یک $11/59 \pm 130/20$ دقیقه، گروه دو $30.9 \pm 321/60$ دقیقه و در گروه سه $1417/8 \pm 53/34$ دقیقه بود که اختلاف بین سه گروه از نظر آماری معنی دار می باشد ($p < 0.05$).

میزان بروز تهوع و استفراغ در گروه یک ۶/۵ درصد، در گروه دو ۶ درصد و در گروه سه ۱۹/۴ درصد بود که از نظر آماری بین گروه یک و دو تفاوت معنی داری وجود نداشت، ولی بین گروه سه با دو گروه یک و دو تفاوت معنی دار می باشد ($p < 0.05$).

دپرسیون تنفسی و خواب آلودگی در طی ۲۴ ساعت اولیه بعد از عمل جراحی در هر سه گروه گزارش نشد .

بحث و نتیجه گیری

بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه مدت زمان بی دردی در گروه سه که مخلوط لیدوکائین ۵ درصد، میدازولام و نئوستیگمین تجویز شد طولانی تر بود که از لحاظ آماری بین سه گروه این اختلاف معنی دار می باشد. عمده بیماران تا ۲۴ ساعت پس از عمل از درد شکایتی نداشتند و معیار مقایسه ای بصری درد در آنها صفر بود.

نئوستیگمین یک مهار کننده استیل کولین استراژ است که تزریق آن در فضای ساب آراکتوئید منجر به افزایش سطح استیل کولین در نخاع می شود و استیل کولین از طریق گیرنده های موسکارینی M₁ و M₂ در شاخ خلفی، مهار ایمپالس های آوران درد در لامینای ۱، ۲ و ۳ شاخ خلفی نخاع می شود.

1-Hood etal
2-Lauretti etal

شده به وسیله گابا را افزایش می‌دهد و زمانی که در سطح نخاعی تجویزی شود نقش افزایشی یا تداخل همیارانه با آپیوئیدها ایفا می‌کند. در حالی که در سطح سوپرا اسپینال باعث مهار فعالیت ضددردی آپیوئیدها می‌شود. این بی‌دردی همیارانه، همچنین در تجویز نخاعی میدازولام و آنتاگونیست‌های رسپتور گلوتامات که بر روی ان‌ام متیل‌دی‌آسپاراتات^(۱) و یا رسپتور آمپا عمل می‌کنند دیده شده است که به این ترتیب بی‌دردی با دوزهای کمتر این داروها ایجاد می‌شود و در نتیجه با کاهش میزان تغییرات رفتاری و اختلالات موتور که با دوزهای لازم در زمان تجویز تک‌دارویی دیده می‌شود همراه است. به طور کلی اطلاعات و داده‌های محدودی برای اثبات سودمندی بالینی اضافه کردن میدازولام به درمان ترکیبی داخل نخاعی وجود دارد (۶).

در مطالعه باترا و همکاران^(۲) (۱۹۹۹) که ۲ میلی‌گرم میدازولام را همراه با ۱۵ میلی‌گرم بوپیواکائین نخاعی در اعمال جراحی آرتروسکوپی زنان استفاده نمود و متوجه شد که این کار 267 ± 67 دقیقه بی‌دردی در بیماران ایجاد کرد. ضمن این که عوارض معمول میدازولام نخاعی مثل خواب‌آلودگی و دپرسیون تنفسی گزارش نشد. البته این عوارض با دوزهای بالاتر میدازولام گزارش شده است. مطالعات نشان داده است که مصرف میدازولام با دوز بالا و به صورت واحد، عوارض ناخوشایند رفتاری مثل خواب‌آلودگی و اختلالات تنفسی چون آپنه ایجاد می‌کند (۱۱). از لحاظ عوارض شایع نیز بیماران هر سه گروه در ۲۴ ساعت تحت نظر بودند. میزان بروز

تهوع و استفراغ در گروه یک ۶/۵ درصد گزارش شده بود که عمدتاً حین عمل جراحی اتفاق افتاده بود که می‌تواند از عوارض معمولی بی‌حسی نخاعی باشد. در گروه دو نیز این عارضه ۶ درصد گزارش شده که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نبود، ولی در گروه سه ۱۹/۴ درصد گزارش شده است. تهوع و استفراغ به صورت وابسته به دوز پس از تزریق نخاعی نئوستیگمین افزایش می‌یابد که به علت افزایش میزان استیل‌کولین در ساقه مغز می‌باشد و معمولاً با تأخیر ۳۰ تا ۹۰ دقیقه پس از تزریق نئوستیگمین نخاعی شروع می‌شود. مطالعه هود و همکاران (۱۹۹۵) در آمریکا نشان داد که تهوع و استفراغ مهمترین عارضه‌ای است که مصرف نئوستیگمین نخاعی را محدود نموده است، اگر چه داروهای زیادی مثل آتروپین، گلی‌کوپیرولت، پرومتازین و ... در درمان و پیشگیری از این تهوع و استفراغ به کار رفته است، ولیکن کاملاً مؤثر نبوده است و نیازمند مطالعات بیشتری می‌باشد (۷).

در مطالعه حاضر خواب‌آلودگی و دپرسیون تنفسی در هر سه گروه گزارش نشد. در گروه دو و سه علی‌رغم استفاده از میدازولام این عوارض دیده نشد که به علت دوز کم میدازولام می‌باشد. بر اساس مطالعات انجام شده تنها دارویی که در فضای ساب‌آراکنوئید می‌تواند ۲۴ ساعت

1-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)

2-Batra et al

بی‌دردی ایجساد نماید مرفین نخاعی می‌باشد که عوارضی مثل تهوع و استفراغ، خواب‌آلودگی، خارش و از همه خطرناکتر دپرسیون تنفسی زود هنگام و یا تأخیری ایجاد می‌کند (۱۲).

به‌طور کلی در این مطالعه که در راستای تلاش متخصصین بیهوشی جهت دستیابی به مناسب‌ترین شیوه مهار درد در بیماران متعاقب عمل جراحی صورت پذیرفت، به‌جای استفاده از یک دارو در فضای ساب‌آراکنوئید، از دو یا سه دارو استفاده شد و با کمک مخلوط میدازولام و نئوستیگمین همراه با لیدوکائین ۵ درصد نخاعی مدت زمان بی‌دردی به حدود ۲۴ ساعت افزایش یافت، در حالی که شایع‌ترین عارضه تهوع و استفراغ بود که با کمک داروهای ضد استفراغ و معمول‌مثل متوکلوپرامید تا حدود زیادی کنترل گردید. بنابراین با توجه به یافته‌های به دست آمده پیشنهاد می‌شود که با افزودن ۲۵ میکروگرم نئوستیگمین و ۱ میلی‌گرم میدازولام به ۱۰۰ میلی‌گرم لیدوکائین ۵ درصد نخاعی می‌توان مدت زمان بی‌دردی را در اعمال جراحی مثل رزکسیون پروستات به‌طور مؤثری افزایش داد، ولیکن جهت کنترل تهوع و استفراغ ناشی از نئوستیگمین به مطالعات جانبی بیشتری نیاز است.

تقدیر و تشکر

در پایان از همکاری شورای پژوهشی دانشکده علوم پزشکی فسا که در تصویب طرح همکاری نمودند و تکنسین‌های بیهوشی اتاق عمل بیمارستان دکتر علی شریعتی فسا که در اجرای تحقیق همکاری نمودند سپاسگزاری می‌شود.

Comparison of the Effects of Adding Epinephrine, Midazolam and Midazolam and Neostigmine Mixture to Lidocaine in Patients Undergoing Transabdominal Resection of Prostate

Sahmedini MA*
Bigiezadeh SH**.

*Assistant Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Fasa Faculty of Medical Sciences, Fasa, Iran

**MS in Statistics, Research Ward, Fasa Faculty of Medical Sciences, Fasa, Iran

KEYWORDS:
Midazolam ,
Neostigmine ,
Spinal Anesthesia

Received: 26/5/1384

Accepted: 7/7/1384

Corresponding Author:Sahmedini MA
Email:sahmedinima@yahoo.com

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Preemptive treatment of perioperative and postoperative pain is one of the principle roles of anesthesiologists. Regional anesthesia following injection of anesthetic drug has fewer side effects than local or systemic anesthesia and induces longer analgesia with high quality. This research aimed to compare the effects of adding epinephrine, midazolam and midazolam and neostigmine mixture to lidocaine in patients undergoing transabdominal resection of prostate .

Materials & Methods: This is a double blind randomized clinical trial performed in Doctor Shareeati Hospital in Fasa. Ninety candidate patients for elective transabdominal resection of prostate who were classified in class I and II of ASA were categorized randomly in 3 groups. In group one 100 mg lidocaine 5% plus 5 ug epinephrine, in group two 100 mg lidocaine 5% plus 2mg midazolam and in group three 100 mg lidocaine 5% plus 2mg midazolam with 25 ug Neostigmine was injected into subarachnoid space and then the duration of painlessness and side effects such as nausea, vomiting, respiratory and drowsiness intraoperation and 24 hour post operation were recorded.

Results: The duration of analgesia was 130.2 ± 11.59 minutes in group one, 321.6 ± 30.90 minutes in group two and 1417.8 ± 53.34 minutes in group three. The incidence of nausea and vomiting in group one was 6.5%, in group two was 6% and in group three was 19.4%. The incidence of drowsiness and respiratory depression in all groups were zero.

Conclusion : With co-administration of multiple spinal drugs which act in different sites in pain pathway for reducing pain, we can co administrate 25 mg neostigmine with 2mg midazolam and spinal lidocaine in order to maintain analgesia for 24 hours in patients. The most likely side effects were nausea and vomiting which could be controlled with antiemetic drugs.

.....
REFERENCES :

- 1.Carr DB, Miaskowski C, Dedrick SC, Williams GR. Management of perioperative pain in hospitalized patients: a national survey. *J Clin Anesth* 1998; 10(1):77-85.
- 2.Wang JK, Nauss LA, Thomas JB. Pain relief by intrathecally applied morphine in man . *Anesthesiology* 1974; 50(2): 149-151.
- 3.Cousins MG, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61(3) :276- 310.
- 4.Brock- Utne JG, Rubin J, Mankowitz C. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesthesia Analg* 1986; 65(9): 989-990.
- 5.Eiseach JC, Dekock M, Klimschaw W. 2 Adrenergic agonists for regional anesthesia : clinical review of clonidine. *Anesthesiology* 1996; 85(3): 655-674 .
- 6.Kohnot T, Kumamoto E, Babe H, Ataka T, Okamoto M, Shimoji K, etal. Actions of midazolam on GABAnergic transmission in substansia gelationsa neurons of adult rat spinal cord slices. *Anesthesiology* 2000; 92 (2): 507-515.
- 7.Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R. Phase I safety assessment of intrathecal neostogmine metylsulfat in humans. *Anesthesiology* 1995; 82(2): 331-343.
- 8.Bennett G, Serafini M, Burchieal K, Buchser E, Classen A, Deer T. Evidence based review of literature on intrathecal delivery of pain medication. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20(12) : 12-36.
- 9.Barber RP, Phelps PE, Houser CR, Crawford GD, Salvatera PM, Vaughan JE. The morphology and distribution of neurons containing choline acetyl transferase in adult rat spinal cord. *J Comp Neural* 1984; 229 (3): 329-346 .
- 10.Lauretti GR, Hood DD, Esiensch JC, Pfeifer BL. A multi-center study of intrathecal neostigminefor analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology* 1998; 89: 913.
- 11.Batra YK, Jain K, Chari P, Dhillon MS, Shaheen B, Reedy GM, etal. Addition of intrathecal midazolam to bupivaciane producte better post operative analgesia whiout prolonging recovery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37(10): 519-523 .
- 12.Dottren M, Rifat K, More LDR. Comparison of extraclural administration of sufentanif, morphine and sufentanil – morphine combinatian after caesare an section. *Br J Anaesth* 1992; 69 (1): 9 -12.