

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التخدير والإنعاش

# **دراسة فعالية السوغاماديكس في معاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالروكورونيوم**

## **STUDY OF SUGAMMADEX EFFICACY IN REVERSAL OF ROCURONIUM-INDUCED NEUROMUSCULAR BLOCK**

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في التخدير والإنعاش

إعداد

د.تحسين يوسف اسماعيل

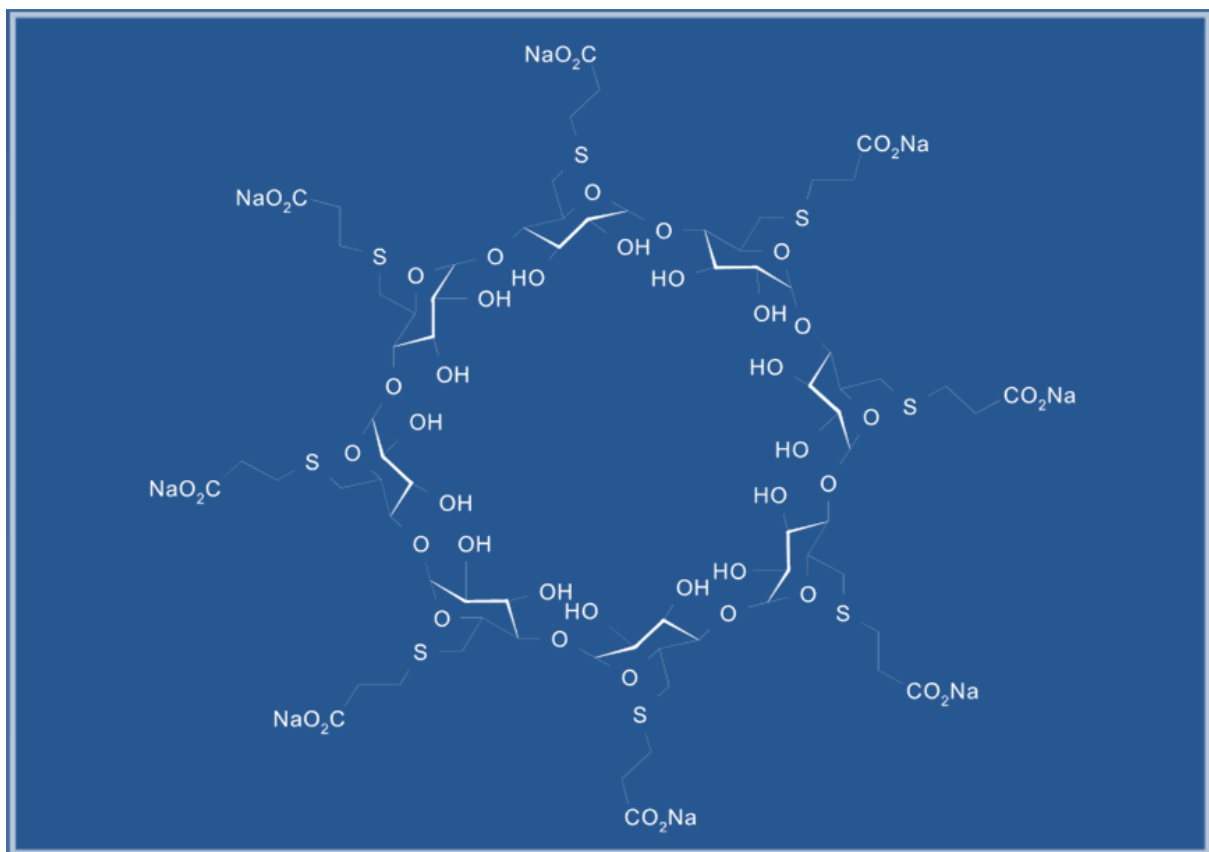
برئاسة

أ.م.د. فاتن رستم

بإشراف

أ.م.د. نجوى رقماني

# Sugammadex



## مخطط البحث

### أولاً- الدراسة النظرية:

#### . مقدمة

#### i. البنية التشريحية والنسجية للعضلات

أولاً- العضلات الهيكلية

ثانياً- العضلات الملساء

#### ii. النقل العصبي العضلي

أولاً- بنية الوصل العصبي العضلي

ثانياً- فيزيولوجيا النقل العصبي العضلي

#### iii. الإرخاء العضلي

أولاً- فيزيولوجيا الإرخاء العضلي

ثانياً- المرخيات العضلية

ثالثاً- الروكورونيوم Rocuronium

#### iv. معاكسة الإرخاء العضلي

أولاً- مثبطات أنزيم الأسيتيل كولين إستيراز

ثانياً- السوغاماديكس Sugammadex

## ثانياً- الدراسة العملية:

- i. هدف الدراسة
- ii. نمط الدراسة
- iii. مجموعة الدراسة
- iv. مكان الدراسة
- v. أدوات الدراسة
- vi. طريقة الدراسة
- vii. الدراسة الإحصائية
- viii. مناقشة نتائج الدراسة
- ix. المقارنة مع الدراسات العالمية
- x. التوصيات والمقترحات
- xi. نموذج إستمارة بحثية
- xii. نموذج موافقة المريض
- xiii. المراجع

# الدراسة النظرية

## ● مقدمة :

يكتسب الإرخاء العضلي خلال مباشرة التخدير العام أهمية قصوى من خلال دوره في جعل التنبيب الرغامي يتم بسهولة أكبر ورض أقل<sup>1</sup> كما أن استمرار الإرخاء بعمق وتوازن كافيين خلال العمل الجراحي يكفل تهوية آذية أكثر كفاءة وتحكم ناهيك عن تأمين شروط أفضل للعمل الجراحي نفسه.<sup>3</sup> في الوقت ذاته إن زوال تأثير الإرخاء في نهاية العمل الجراحي يعتبر نقطة مفصلية في الانتقال الآمن إلى مرحلة الصحو، فاستعادة الوظيفة العصبية العضلية الطبيعية البصلية منها والدشوية والهيكلية يعتبر حاجة ماسة لعود إستيباب العديد من الوظائف الحيوية وفي مقدمتها الوظيفة التنفسية.<sup>5</sup> إن زوال تأثير المرخيات العضلية التلقائي يعتمد على عود توزع وإنتشار المرخيات من الأدياز المركزية إلى الأدياز المحيطية بالإضافة للإستقلاب والإطراح.<sup>8</sup> هذا التحسن التلقائي يتطلب فترة زمنية طويلة نسبياً ويطرافق مع نسبة عالية من الحصار العصبي العضلي المتبقي<sup>7</sup> الأمر الذي يجعل من إستخدام معاكسات الحصار أمراً حيوياً وهاماً في الممارسة السريرية بغية تسريع وتعزيز عملية زوال الإرخاء العضلي من جهة وخفض نسبة الحصار العصبي العضلي المتبقي من جهة أخرى.<sup>2</sup>

تعمل الحاصرات التنافسية غير النازعة للإستقطاب على منافسة جزيئات الأستيل كولين (Ach) على الارتباط بمستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية في الغشاء بعد المشبكي دون أن تكون قادرة على تفعيلها.<sup>17</sup>

إن تثبيط عمل أنزيم الأستيل كولين إستيراز (Ache) المسؤول عن إستقلاب الأستيل كولين في الشق المشبكي يؤدي لتراكم جزيئات الأستيل كولين في الشق المشبكي ويعزز قدرتها على منافسة جزيئات الحاصر المتبقية والارتباط بالمستقبلات غير المشمولة بالحصار مما يقوي ويسرع عملية زوال الإرخاء.<sup>9</sup>

تعتبر مثبطات أنزيم Ache كالنيوستيغمين Neostigmine و Edrophonium المعاكسات الوحيدة والأساسية المستخدمة في الممارسة السريرية لعقود خلت وماتزال لكن وجود بعض الجوانب السلبية المرافقة لعملها كالتأثير السقي وإنعدام فعاليتها في المستويات العميقة من الحصار إضافة للتأثيرات الجانبية غير المرغوب بها الناجمة عنها والحاجة لإستخدام المعاكسات الكولينرجية معها جعلت من مثبطات أنزيم Ache معاكسات غير مثالية.<sup>23</sup> هذا الأمر دفع العلماء باتجاه البحث جدياً عن آليات جديدة ومبتكرة تكون أكثر مثالية وكفاءة في معاكسة الحصار العصبي العضلي من حيث خفض الزمن اللازم لزوال الإرخاء الآتام والقدرة على العمل مهما يكن عمق الحصار الموجود وغياب التأثيرات الجانبية غير المرغوبة.<sup>30</sup>

يعتبر اكتشاف مركب Cyclodextrin عام (1953م) الخطوة الأولى على هذا الطريق، فأدية عمله الفريدة في ربط وتغليف العناصر الدوائية وتشكيل معقدات غير فعالة معها فتحت آفاق لآليات عمل جديدة لمعاكسة الحصار العصبي العضلي تقوم على ربط العناصر الحاصرة نفسها وإبطال فعاليتها.<sup>36</sup>

فبعد سلسلة من التعديلات الكيميائية البنوية التي خضع لها مركب Cyclodextrin تم التوصل لإكتشاف مركب السوغاماديكس Sugammadex الذي يعتبر المعاكس الإنتقائي الأول لمعاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالحاشرات الأمينوستيرونيديية غير النازعة للإستقطاب من خلال ربطها وتشكيل معقدات غير فعالة معها.<sup>14</sup>

يركز بحثنا هذا على دراسة الفرضيات المتعلقة بالتأثير الدوائي للسوغاماديكس من قبيل الزمن المستهلك لزوال الإرخاء التام ومدى قدرته على معاكسة الحصار في درجاته العميقة بالإضافة لتأثيره على التوازن الهيموديناميكي والتأثيرات الجانبية المرافقة لعمله.

..... وماهي إلا حفنة من الغلال

## ١. البنية التشريحية والنسجية للعضلات

على الرغم من إمتلاك العديد من الخلايا قدرة محدودة على التقلص فإن الخلية العضلية هي المتخصصة للقيام بهذه الوظيفة. تصنف الخلايا العضلية تبعاً لغياب أو وجود إنتظام بنيوي خاص ومتكرر يتمثل بأشرطة نيرة وأخرى عاتمة تتعاقب على طول الليف العضلي لخلايا ملساء وأخرى مخططة تقسم بدورها لمخططة إرادية هيكلية وأخرى مخططة لإرادية يقتصر وجودها على العضلة القلبية.

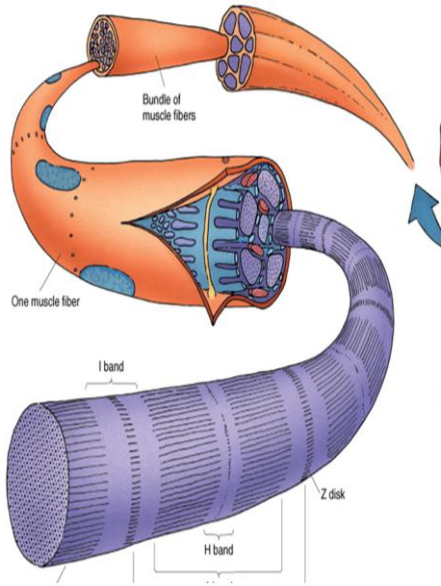
### أولاً- العضلات المخططة الهيكلية

#### ● التطور الجنيني:

تشتق الخلايا العضلية الهيكلية من الوريقة المتوسطة الجسدية.<sup>31</sup>

فخلال مرحلة التطور الجنيني تصطف المئات من الخلايا الأم ( الصانعة للليف العضلي ) طولانياً وتندمج مع بعضها البعض مشكلة خلية واحدة متطاولة إسطوانية متعددة النوى يتم ضمها تصنيع بنى سيتوبلازمية متخصصة وبروتينات تقلصية.<sup>27</sup>

هذه الخلية العضلية الهيكلية يطلق عليها اسم الليف العضلي Myofiber.<sup>2</sup>

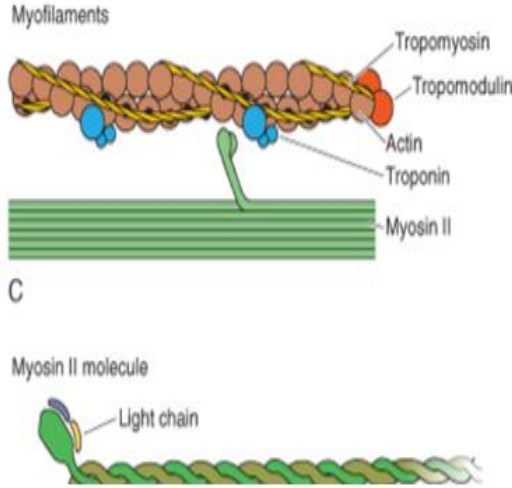
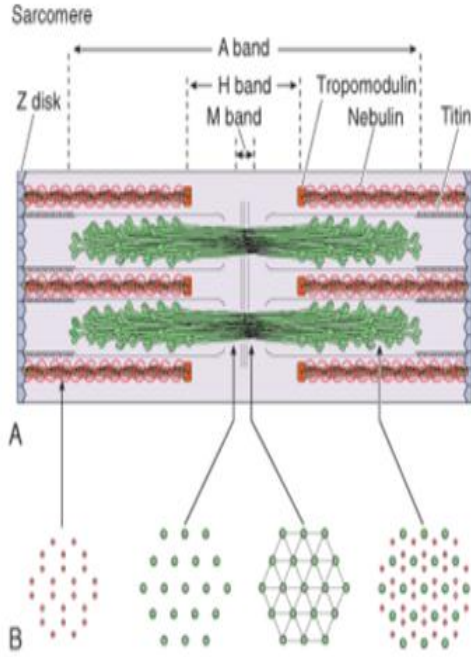


#### ● البنية العامة للعضلة الهيكلية:

الألياف العضلية المخططة ألياف طويلة إسطوانية مخططة يتراوح قطرها

بين (10 و 100 ميكرومتر) كما في الشكل ( 1.1 ) تصطف موازية لبعضها الآخر تاركة مسافات خلالية فيما بينها يملؤها نسيج ضام وأوعية شعرية.<sup>14</sup>

يغلف كل ليف عضلي غمد داخلي (Endomysium)، تجتمع عدة ألياف عضلية معاً لتشكل حزمة عضلية fascicle تحاط بغمد ضام كولاجيني يدعى Perimysium. مجموعة الحزم هذه تكوّن العضلة الهيكلية التي تحاط بغمد خارجي كولاجيني غير مرتب Epimysium، أما الأوتار والصفق فتعمل على ربط العضلات الهيكلية بالعظام والنسج الأخرى.<sup>10</sup>



الشكل (1.2) : الخيوط العضلية

العضلية تدعى القرص ( Z ) وتمتد لمسافة معينة بالإتجاهين متداخلة مع الخيوط الثخينة.<sup>10</sup>

#### ● الخيوط الثخينة Thick Filament:

تتكون من (200-300) جزئ من بروتين الميوزين II. لهذا البروتين شكل عصا الغولف حيث يتميز له رأس وذنب، تجتمع الجزيئات ضمن ترتيب خاص لتشكل الخيط الثخين.<sup>12</sup>

#### ● البنية المجهرية الدقيقة:

لقد أسهم المجهر الضوئي والإلكتروني في كشف تفاصيل بنيوية وشكلية دقيقة للليف العضلي الهيكلي فبالإضافة للبنية الخلوية العامة تظهر الدراسة المجهرية وجود بنى وظيفية متخصصة أهمها:<sup>12</sup>

#### 1- الخيوط العضلية Myofilament

بنوعيتها الثخينة والرفيعة

#### 2- جهاز النبيبات T (T tubules)

#### 3- الشبكة البلاسمية العضلية

#### Sarcoplasmic Reticliom

#### [1]. الخيوط العضلية:

تنظم البروتينات التقلصية في بنى تخصصية خيطية تدعى الخيوط العضلية ( الشكل: 1.2 ) نميز لها نوعان:

#### ● الخيوط الرفيعة Thin Filaments

تتكون من بروتينات الأكتين والتروبونين والتروبوميوزين التي تترتب في بنية خيطية رفيعة<sup>25</sup> تنشأ الخيوط الرفيعة من منطقة محددة ضمن السيتوبلازما

## ● الإنتظام والبناء الهندسي:

تشكل القطعة المحصورة بين قرصي ( Z ) متعاقبين الوحدة الوظيفية التقلاصية الأولية للألياف العضلية الهيكلية وتدعى بالقسيم العضلي Sarcomer. تنشأ الخيوط الرفيعة من القرص (Z) وتتجه نحو مركز القسيم دون أن تبلغه وبالتالي فإن كل قسيم عضلي يملك مجموعتين متعاكستين من الخيوط الرفيعة.<sup>16</sup>

أما الخيوط الثخينة فتنشأ من مركز القسيم العضلي وتتجه نحو القرص (Z) بالإتجاهين دون أن تبلغه متداخلة مع الخيوط الرفيعة. بناءً على ما سبق فإن هناك جزء تشغله الخيوط الرفيعة فقط على جانبي القرص ( Z ) وهو ما يظهر بالمجهر الضوئي على شكل شريط نير يدعى الشريط ( I ) والذي يقسمه خط عاتم هو الخط ( Z ) أما المنطقة التي تتداخل فيها الخيوط الرفيعة والثخينة فتبدو على شكل شريط عاتم يدعى الشريط ( A ) وبما أن الخيوط الرفيعة لا تصل لمركز القسيم فإن هنالك منطقة في مركز الشريط العاتم تتألف من خيوط ثخينة فقط تظهر على شكل شريط شاحب يدعى الشريط ( H ) والذي يقسمه خط عاتم يسمى الخط ( M ) وهو يمثل منطقة إلتقاء مجموعتي الخيوط الثخينة.<sup>19</sup>

يحاط كل خيط عضلي ثخين بستة خيوط رفيعة وفق ترتيب فراغي هندسي محدد حيث يبدو بالمقطع العرضي على شكل سدس يشغل الخيط الثخين مركزه والخيوط الرفيعة رؤوسه.<sup>12</sup> هذا البناء السداسي يدعى اللييف العضلي Myofibril. هذه اللييفات تشغل معظم الخلية العضلية وهي تترتب بحزم طولانية متوازية تمتد على كامل طول اللييف العضلي وتصطف بدقة مع اللييفات المجاورة مشكلة اللييف العضلي الهيكلي المخطط Myofiber.<sup>14</sup>

## [2]. جهاز النبيبات T:

إن البنية العامة للغشاء البلاسمي العضلي Sarcolemma مشابهة لأغشية الأنواع الأخرى من الخلايا لكنه يختص بميزة بنيوية وظيفية تدعى جهاز النبيبات T. هذا الجهاز يمثل إستمرارية للغشاء البلاسمي ضمن اللييف العضلي ( الشكل: 1. 3 ) فهو عبارة عن إمتدادات إصبعية أنبوبية الشكل تتدخل عميقاً ضمن اللييف العضلي وبين اللييفات العضلية حيث تتفرع وتتفاغر لكنها تبقى في المستوى السهمي ذاته.<sup>16</sup> هذه الإمتدادات تخترق اللييف العضلي في منطقة محددة تتمثل بنقطة إلتقاء الشريط العاتم مع الشريط الذير وهكذا يملك كل قسيم عضلي مجموعتين من النبيبات T وظيفتها تسهيل وتسريع إنتشار موجة نزع الإستقطاب ضمن القسيم العضلي.<sup>14</sup>

### [3]. الشبكة البلاسمية العضلية:

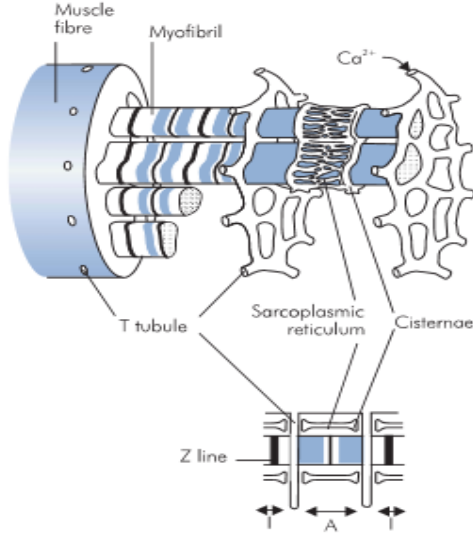


Figure MP6 Separated components of the sarcotubular system

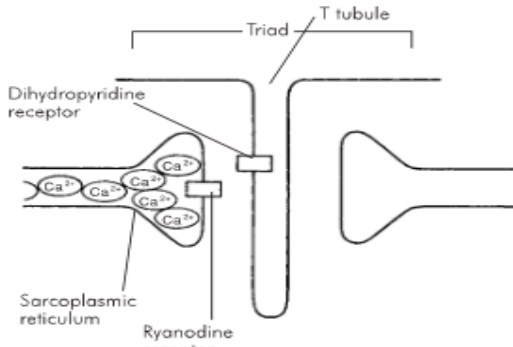


Figure MP7 Sarcotubular triad

الشبكة البلاسمية العضلية متطورة ( الشكل: 3.1 ) وتحتجز ضمنها معظم شوارد الكالسيوم داخل الخلية، حيث تشكل شبكة واسعة تلتف حول الليفيات العضلية وتنتهي بانتفاخات وأعراف إنتهائية عند مستوى إتصال الشريط العاتم بالنير تحوي كميات كبيرة من شوارد الكالسيوم وتملك في جدرانها أقنية لشوارد الكالسيوم مبنية بالفولتاج. هذه الأعراف والإنتفاخات تكون على علاقة وثيقة مع جهاز النيببات T على مستوى الوصل ( A-I ) مما يؤدي لتشكيل بذية ثلاثية تلعب دوراً وظيفياً هاماً في عملية التقلص العضلي.<sup>19</sup>

الشكل ( 3.1 ) : جهاز النيببات T والشبكة البلاسمية

### ● تعصيب العضلات الهيكلية:

تتلقى العضلات الهيكلية ثلاثة أنواع من الألياف العصبية حركية وحسية وذاتية. بالنسبة للألياف الحسية فإنها تصل لنوعين من الأجهزة المتخصصة هما جهاز غولجي والمغازل العضلية. أما الألياف الذاتية فتعصب الاوعية الدموية بشكل رئيسي.<sup>29</sup> الألياف العصبية الحركية تعود للنمط (  $\alpha$  ) وهي مغمدة بالنخاعين تتوضع عصبوناتهما في القرن الأمامي للنخاع الشوكي وجذع الدماغ وتعصب الألياف العضلية بألية خاصة تعتمد على وظيفة العضلة نفسها، فالعضلات التي يتطلب عملها تقلصات سريعة ودقيقة كالعضلات العينية العصبون المحرك الواحد يعصب عدد محدود من الألياف العضلية ( 5-10 ) ألياف،<sup>3</sup> أما العضلات الأخرى كعضلات جدار البطن فإن عدد الألياف العضلية المعصبة بعصبون محرك واحد قد يبلغ (1000) ليف عضلي.<sup>11</sup> يطلق على العصبون المحرك والألياف العضلية التي يعصبها اسم ( الوحدة الحركية ) Motor Unit وضمن الوحدة الحركية ذاتها تتميز الألياف العضلية بأنها تتقلص معاً وفق مبدأ ( كل شئ أولاً شئ )<sup>14</sup>.

## ثانياً. العضلات الملساء

### ● الخصائص البنيوية العامة:

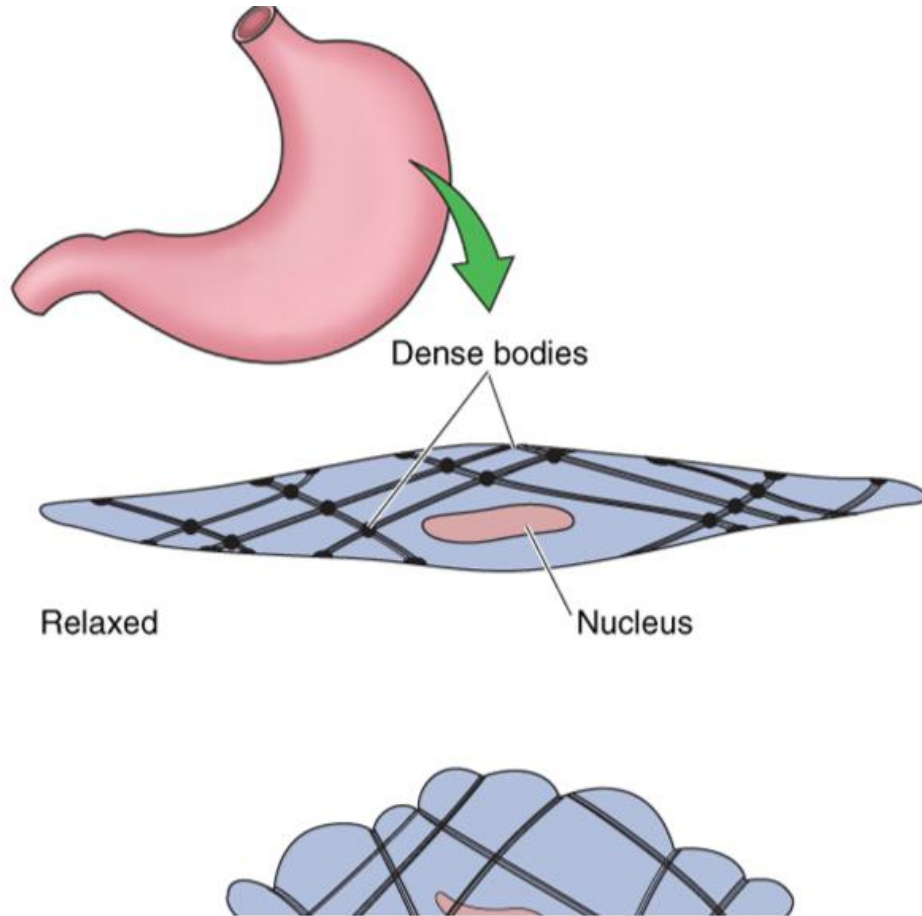
تتركب العضلات الملساء من ألياف عضلية غير مخططة لا تملك الإنتظام البنيوي المميز للألياف الهيكلية. وظيفياً لا تخضع العضلات الملساء للتحكم الإرادي فهي تحت سيطرة الجملة الذاتية بشكل رئيسي إضافة لتأثير العوامل الهرمونية و العوامل البيولوجية في البيئة المحيطة.<sup>21</sup> تقسم العضلات الملساء حسب آلية تقلصها لنوعين:

1- عضلات ملساء أحادية الوحدة: وفيها تتقلص جميع الخلايا العضلية المكونة للعضلة معاً ككتلة واحدة.<sup>14</sup>

2- عضلات ملساء متعددة الوحدات: وفيها تتلقى كل مجموعة خلايا تعصبياً مستقلاً مما يجعل كل وحدة قادرة على التقلص بشكل منفصل عن الوحدات الأخرى.<sup>12</sup>

تتواجد العضلات الملساء في جدران الأوعية الدموية إضافة لجدر الأقنية المفردة لبعض الغدد وأدمة الجلد.<sup>11</sup>

الشكل (1. 4) : البنية المجهرية للخلية العضلية الملساء



## ● البنية المجهرية الدقيقة:

تتكون العضلات الملساء من خلايا عضلية ( ألياف ) مغزلية الشكل ( الشكل : 1. 4)متطولة جزؤها المركزي منتفخ قليلاً وتستدق في طرفيها يحيط بها غشاء بلاسمي مشابه لأغشية الخلايا الأخرى دون أن يملك جهاز النيبات T. 12تملك نواة بيضوية مركزية ضمن سيتوبلازما تضم العديد من المتعضيات الخلوية كجهاز غولجي والجسيمات الكوندرية والشبكة البلاسمية الملساء والخشنة إضافة لبنى وظيفية تخصصية أهمها: 14

1- الخيوط العضلية Myofilament بنوعها الرفيعة والثخينة.

2- الجسيمات الكثيفة Dense Bodies.

3- الخيوط الوسيطة Intermediate Filament.

### [1]- الخيوط العضلية:

#### ■ الخيوط الثخينة :

تتكون من جزيئات بروتين الميوزين II لكن وفق ترتيب هندسي فراغي مغاير لما هو عليه في الألياف المخططة يتيح فرصة أكبر للإرتباط بالخيوط الرفيعة. 14

#### ■ الخيوط الرفيعة :

تتكون من بروتينات الأكتين و الميروميوزين إضافة لبروتين جديد هو الكالديسمون عوضاً عن التروبونين الموجود في الألياف المخططة. تترتب هذه الجزيئات وفق البناء الهندسي ذاته للألياف المخططة. 12

### [2]- الجسيمات الكثيفة:

هي عبارة عن جسيمات صغيرة تتركب بشكل رئيسي من بروتين  $\alpha$ -actin إضافة لبروتينات أخرى، تتوضع هذه الجسيمات على الوجه البلاسمي للغشاء الخلوي كما تنتشر ضمن السيتوبلازما وظيفتها مشابهة لوظيفة الأقراص Z في الليف المخطط فهي تشكل مرساة أو نقطة إرتكاز للييفات العضلية والخيوط الوسيطة. 14

### [3]- الخيوط الوسيطة:

تتركب من بروتينات Vimentin و Dism، تنغرس في الجسيمات الكثيفة وتنسج شبكة واسعة ضمن البلازما، وظيفتها الرئيسية نشر قوة التقلص ضمن الخلية العضلية. 20

## ● الإنتظام البنيوي:

تجتمع الخيوط الرفيعة والثخينة لتشكيل ليفيات عضلية لاتخضع للترتيب والإنتظام البنيوي الموجود في الألياف المخططة بل تترتب وفق نموذج شبكي لتشكل الليف العضلي الأملس.<sup>16</sup>

كل ليف عضلي أملس يحاط بصفيحة خارجية تعزل الغشاء البلاسمي عن الأغشية المجاورة.<sup>30</sup>

تجتمع الألياف العضلية الملساء لتشكل صفائح مختلفة الثخانة. هذه الصفائح غالباً ما تنتظم في طبقتين متعامدتين كما هو الحال في الجهاز الهضمي والبولي مما يسهل إنتشار موجات التمعج.<sup>14</sup>

## ● تعصيب العضلات الملساء:

العضلات الملساء عضلات لا إرادية تخضع لسيطرة الجملة الذاتية الودية ونظيرة الودية.<sup>9</sup>

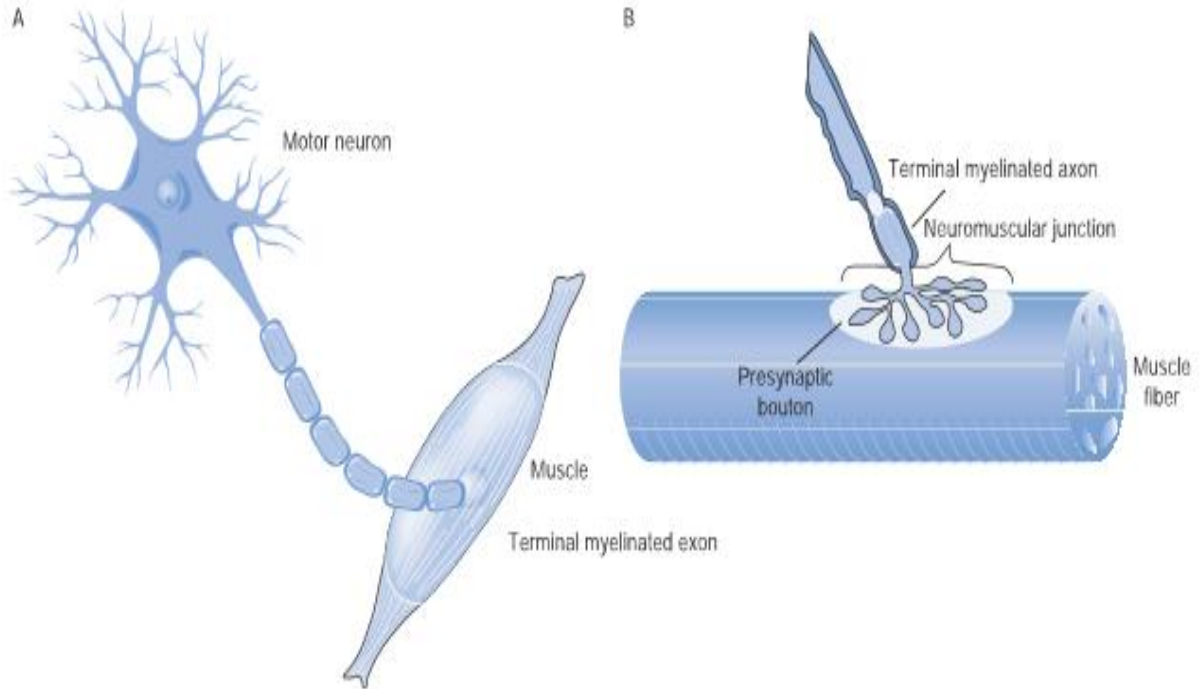
يختلف نموذج تعصيب الألياف الملساء باختلاف نوع العضلة فعندما تكون متعددة الوحدات كعضلة القزحية مثلاً فإن كل وحدة عضلية تتلقى تعصباً مستقلاً عن الوحدات الأخرى مما يمكنها من التقلص بشكل منفصل عن الوحدات الأخرى، أما العضلات أحادية الوحدة فإن عدداً قليلاً من الألياف ضمن الوحدة يتلقى تعصباً ذاتياً بينما تعمل فجوات الإتصال بين الألياف على نقل موجة نزع الإستقطاب إلى الألياف الأخرى لتتقلص معاً كوحدة متكاملة.<sup>14</sup>

إضافة لدور الجملة الذاتية الرئيسي يتأثر عمل الألياف العضلية الملساء بعوامل أخرى كالعوامل الهرمونية والعوامل البيولوجية الموضعية في البيئة المحيطة ناهيك عن تأثير فعل التمثط على الألياف الملساء كما في الأمعاء مثلاً.<sup>16</sup>

## II. النقل العصبي العضلي

### أولاً- بنية الوصل العصبي العضلي

- تتوضع أجسام العصبونات المحركة المعصبة للألياف العضلية الهيكلية في القرن الأمامي للنخاع الشوكي وجذع الدماغ و يصدر عنها محاور عصبية axons مغمدة بالنخاعين تمتد لتعصيب العضلات الموافقة حيث يخترق المحور العصبي النسيج الضام بين الألياف العضلية ثم يتفرع لعدد سمن الفروع الإنتهائية الدقيقة بحيث يعصب كل فرع عصبي ليفاً عضلياً واحداً. 16 مجموعة الألياف العضلية المعصبة بنورون محرك واحد تشكل: الوحدة الحركية Motor Unit 11.
- الشكل (2. 1) : البنية العامة للوصل العصبي العضلي

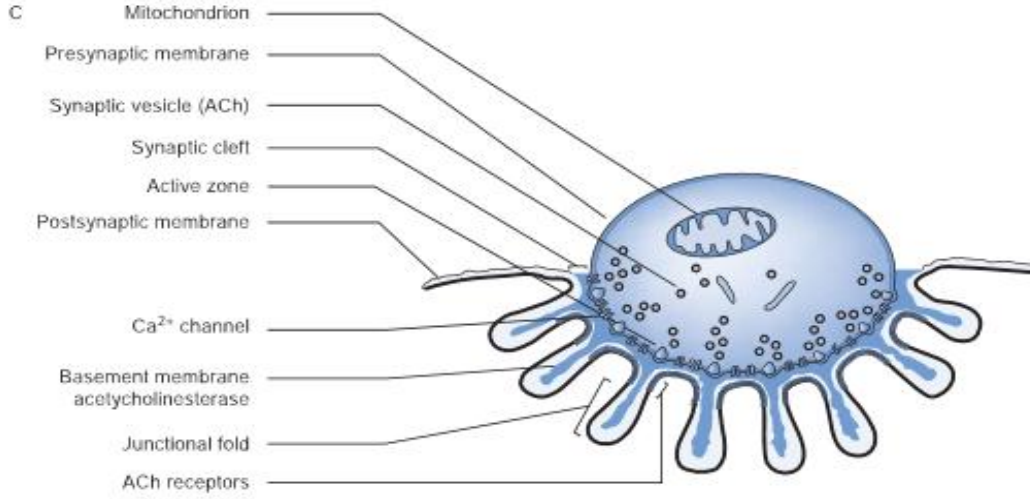


عندما يقترب الفرع العصبي الإنتهائي من الليف العضلي ( الشكل : 2.1 ) فإنه يفقد غمد النخاعين ويبقى محاطاً بخلية شوان فقط وينتهي بانتفاخ له شكل الزر يتصل بدوره بالغشاء البلاسمي للليف العضلي في منطقة محددة ليشكلا معاً بنية وظيفية متخصصة تدعى: 14

Motor endplate      اللوحة المحركة الإنتهائية  
Neuromuscular synapse      أو      المشبك العصبي العضلي  
Neuromuscular junction      أو      الوصل العصبي العضلي

• يتألف الوصل العصبي العضلي من المكونات التالية:12

1. النهاية قبل المشبكية Presynaptic terminal
2. الشق المشبكي Synaptic cleft
3. الغشاء بعد المشبكي Postsynaptic membrane



الشكل ( 2.2 ) : بنية المشبك العصبي

[1]- النهاية قبل المشبكية:

هي نهاية عصبية منتفخة على شكل زر ( الشكل : 2.2 ) تحتوي على جسيمات كوندرية و عدد كبير من الحويصلات التي يختزن فيها الناقل العصبي ( الأسيتيل كولين ) هذه الحويصلات تتكدس على شكل عناقيد حول مناطق محددة من الغشاء قبل المشبكي تسمى المناطق الفعالة وهي مخصصة لإطلاق الناقل العصبي. إضافة للمناطق الفعالة يتميز الغشاء قبل المشبكي بغناه بأقذية شوارد الكالسيوم المبوبة بالفولتاج والتي تلعب دوراً هاماً في إطلاق الناقل العصبي.13

[2]- الغشاء بعد المشبكي:

يبدى الغشاء البلاسمي في منطقة اللوحة المحركة الإنتهائية إنخفاضاً سطحياً اولياً على شكل حوض ضحل يسكن فيه الزر المشبكي وضمن هذا الحوض يطور الغشاء إنغلافات ثانوية إصبعية الشكل صغيرة متعددة تشكل أعرافها أماكن تتركز فيها مستقبلات الأسيتيل كولين بكثافة عالية تبلغ (10000 مستقبل / ميكرومتر مربع).12

[3]- الشق المشبكي:

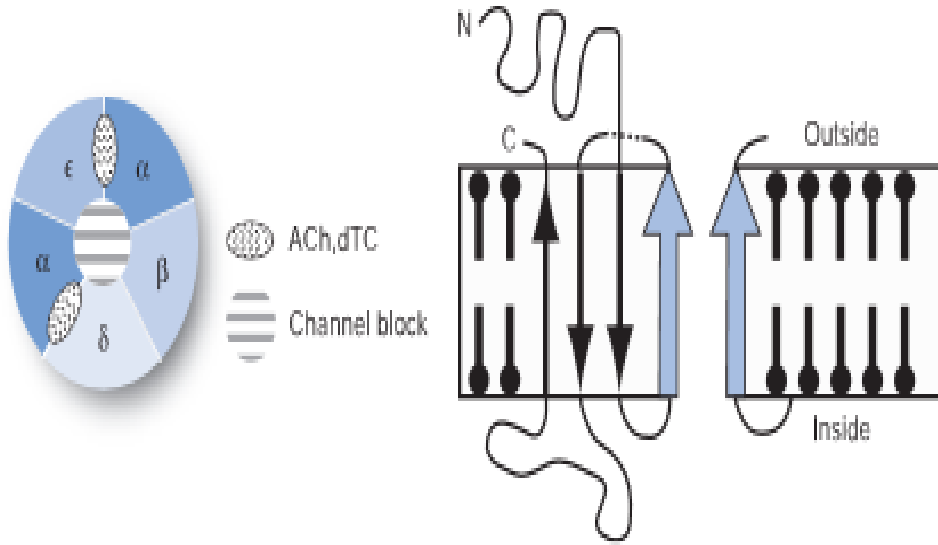
هو شق ضغير يفصل الغشاء قبل المشبكي عن الغشاء العضلي بعد المشبكي يقيس ( 50 ) نانومتر عمقاً ويشغله غشاء قاعدي أو صفيحة قاعدية تتركب من نسيج ضام كولاجيني وبروتينات اللدمة خارج الخلوية. تفرز كل من النهاية العصبية والعضلية عدداً من البروتينات ضمن الغشاء القاعدي أهمها أنزيم الأسيتيل كولين إستيراز المسؤول عن إستقلاب الأسيتيل كولين في الشق المشبكي.19

• بنية مستقبلات الأسيتيل كولين :Ach-R:

تتوضع مستقبلات الأسيتيل كولين في أعراف الإنغلافات الثانوية للغشاء بعد المشبكي وهي تنتمي لعائلة المستقبلات النيكوتينية.<sup>14</sup>

يتكون كل مستقبل ناضج متميز من خمس تحت وحدات هي : نسختان من النمط (  $\alpha$  ) و واحدة لكل من (  $\beta$  ) و (  $\delta$  ) إضافة لتحت الوحدة (  $\epsilon$  ) التي تستبدل بتحت الوحدة (  $\gamma$  ) في المرحلة الجنينية او عدم النضج.<sup>21</sup>

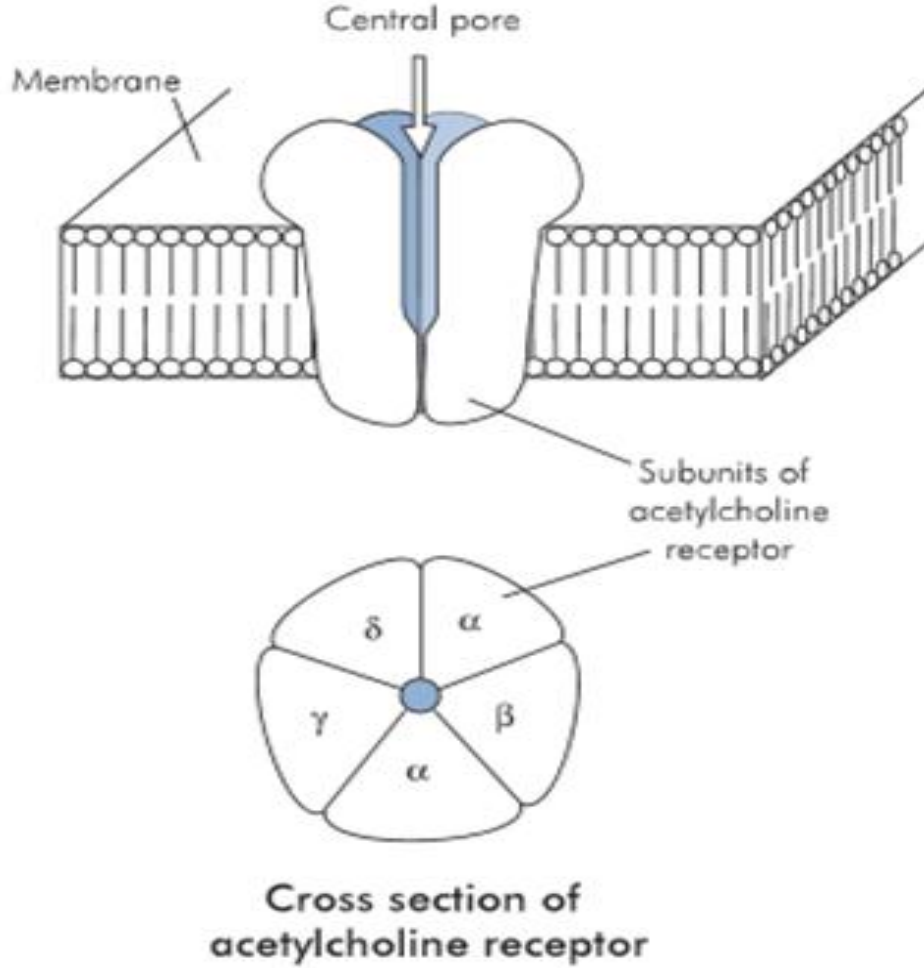
كل تحت وحدة عبارة عن شريط ( نطاق ) مطوي ( الشكل : 2. 3 ) يجتاز كامل سماكة الغشاء بعد المشبكي أربع مرات تسمى:  $M_1$   $M_2$   $M_3$   $M_4$ .<sup>12</sup>



الشكل ( 2. 3 ) : بنية مستقبلات الأسيتيل كولين

يملك كل نطاق نهاية أمينية تمتد بشكل كبير في المسافة خارج الخلية العضلية، النهايات الأمينية لتحت الوحدات الخمس تشكل الجزء خارج الخلية للمستقبل وهو يأخذ شكل قمع يستدق باتجاه مدخل القناة الشاردية، كما يضم المواضع الرابطة لجزيئات الناقل العصبي ( الأسيتيل كولين ).<sup>15</sup> المواقع الرابطة للأسيتيل كولين تتوضع على السطوح البينية لتحت الوحدات (  $\alpha/\epsilon$  ) و (  $\alpha, \delta$  ) و بالتالي فإن كل مستقبل يملك موضعين رابطين للأسيتيل كولين أو مقلداً له أو معاكساته التنافسية.<sup>11</sup>

تشكل الطيات  $M_2$  لتحت الوحدات الخمس جدر القناة الشاردية ضمن سماكة الغشاء بعد المشبكي ( الشكل : 4.2 ) والتي تتصف بانتقائية عالية تجاه الشوارد الموجبة كما يتواجد ضمنها موضع هام آخر يشكل مكان تأثير الأدوية الحاصرة الملائنافسية<sup>13</sup>.



الشكل ( 4.2 ) : بنية مستقبلات الأستيل كولين

أخيراً تملك مستقبلات الأستيل كولين إمتدادات صغيرة داخلية ضمن السيتوبلازما العضلية وظيفتها التفاعل مع بروتينات بلاسمية لتركيز وتثبيت المستقبلات في الغشاء البلاسمي.<sup>18</sup>

## ثانياً. فيزيولوجيا النقل العصبي العضلي

### [1]- تركيب الأسيتيل كولين وتخزينه:

ينتج الناقل العصبي الأسيتيل كولين عن تفاعل الأسيتيل كو- أنزيم مع الكولين بواسطة أنزيم كولين- أسيتيل ترانسفيراز على مستوى نهاية المحور العصبي المحرك ثم يخزن ضمن حويصلات بمعدل (7000-12000) جزيء في الحويصل الواحد.<sup>32</sup> هذه الحويصلات تتكدس على شكل عناقيد في الزر الإنتهائي بالقرب من مناطق مخصصة للإطلاق تدعى المناطق الفعالة **Active Zone**.<sup>9</sup> حيث يكون 80 % من هذه الحويصلات جاهزة للإطلاق بينما تشكل ال 20 % الباقية مخازن احتياطية ثابتة و بعد إفراغ الحويصلات لمحتوياتها يعاد تشكيلها من جديد بآليات متعددة لتقوم مجدداً بتخزين الأسيتيل كولين استعداداً لموجة إطلاق جديدة.<sup>11</sup>

### [2]- إطلاق الأسيتيل كولين:

يتولد كمون العمل المسؤول عن الإطلاق في جسم العصبون وينتقل عبر المحور العصبي حتى يصل للغشاء قبل المشبكي للزر الإنتهائي.<sup>28</sup> كمون العمل هذا يؤدي لإنفتاح أفنية شوارد الكالسيوم المبوبة بالفولتاج وتدفع كميات كبيرة من شوارد الكالسيوم لداخل النهاية العصبية تعمل بدورها على تفعيل عملية دمج الحويصلات مع الغشاء البلاسمي قبل المشبكي وبالتالي إطلاق جزيئات الناقل العصبي **Ach** ضمن الشق المشبكي.<sup>3</sup> عملية الإطلاق هذه تكون مكمنة وترتبط بشدة كمون العمل المسبب للإطلاق.<sup>12</sup>

### [3]- إنتشار الأسيتيل كولين في الشق المشبكي:

تنتشر جزيئات الأسيتيل كولين بعد تحررها في الشق المشبكي الذي يقيس ( 50 نانوميتر )<sup>6</sup> هذا الحجم الصغير جداً للشق المشبكي يفرض على الجزيئات الحيوية تراكيز مرتفعة جداً فتركيز المراكز الفعالة لأنزيم **Ach-E** يبلغ ( 2000 مركز / ميكرومتر مربع ) كما أن كثافة **Ach-R** تصل ل ( 10000 مستقبل / ميكرومتر مربع ) كذلك الأمر بالنسبة لجزيئات **Ach** التي يبلغ تركيزها مستويات عالية جداً لحظة الإطلاق لكن الكثافة العالية لكل من **Ach-E** و **Ach-R** يجعل هذا التركيز المرتفع عابراً ويدوم لفترة قصيرة جداً مما يحد من إمكانية إنتشار جزيئات ال **Ach** لمدى أبعد ضمن الشق المشبكي وبالتالي تبدو محتويات كل حويصل وكأنها تعمل موضعياً.<sup>18</sup> بالإضافة لذلك تسهم الأبعاد الصغيرة للشق المشبكي في تسريع إنجاز العديد من الوظائف الحيوية فجزيئات الأسيتيل كولين المحررة تحتاج فقط ل ( 1 ميكرو ثانية ) كي يبلغ عملها مرحلة التوازن.<sup>12</sup>

مصير جزيئات الأستيل كولين المحررة في الشق المشبكي يتحدد وفق ثلاث خيارات:10

- 1- الارتباط بمستقبلات الأستيل كولين Ach-R وتفعيلها.
- 2- الارتباط بأنزيمات Ach-E وإستقلابها لمركبات غير فعالة.
- 3- إستمرار إنتشارها ضمن الشق المشبكي .

[4]- تفعيل مستقبلات الأستيل كولين وتوليد كمون العمل:

يتطلب تفعيل مستقبلات Ach-R ارتباط جزيئي أستيل كولين بالموضعين الرابطين لكل مستقبل مما يؤدي لإنتفاخ الأقتية الشاردية المرتبطة بها علماً أنه يمكن لهذه الأقتية أن تفتح دون وجود ارتباط لجزيئات الأستيل كولين أو عند ارتباط جزئ واحد فقط لكن هذا الإنتفاخ يكون بطئ جداً وينغلق بسرعة مما يجعله غير هام وظيفياً.<sup>14</sup>

ترتبط جزيئات الأستيل كولين بالموضعين ( $\epsilon$ - $\alpha$ ) و ( $\delta$ - $\alpha$ ) بشكل متساوي و بمعدل كبير يبلغ

( $10^8$  / ثانية ) أما معدل الإنفصال فيبلغ ( $10^4$  / ثانية ).<sup>19</sup>

بعد ارتباط جزيئي الأستيل كولين بالمستقبل فإن تطور الأحداث يسير باتجاه إنتفاخ القناة الشاردية قبل إنفصال أي من جزيئي الأستيل كولين حيث يتم إنتفاخ القناة خلال ( 10 ميكروثانية ) من ارتباط جزيئي Ach وتبقى مفتوحة لمدة ( 0,5 ميلي ثانية ).<sup>11</sup>

تفعيل مستقبل الأستيل كولين لا ينجم عنه إنتفاخ وحيد للقناة الشاردية بل يؤدي لموجة إنفجارية من الفعالية تتمثل بإنتفاخ القناة الشاردية مرات عدة قد يصل لخمس مرات يتخللها إنغلاق القناة لفترة قصيرة جداً تقدر ( 10 ميكروثانية ) لهذا يبدو التأثير وكأنه إنتفاخ وحيد مديد للقناة الشاردية. تدوم الفعالية الإنفجارية مدة ( 1 ميلي ثانية ) وتنتهي بمجرد إنفصال أحد جزيئي الأستيل كولين عن المستقبل.<sup>12</sup>

بما أن التركيز المرتفع للأستيل كولين في الشق المشبكي يكون عابراً ويدوم لفترة قصيرة جداً لذا يتميز النقل العصبي العضلي:<sup>14</sup>

- 1- لا تملك جزيئات الأستيل كولين فرصة كبيرة للإنتشار لمسافات كبيرة ضمن الشق المشبكي مما يجعل محتوى كل حويصل يبدو وكأنه يؤثر موضعياً على جزء محدود من المستقبلات
- 2- إن كل مستقبل من مستقبلات الغشاء بعد المشبكي يملك فرصة وحيدة للارتباط ب Ach.
- 3- يهبط تركيز الأستيل كولين في نهاية الموجة الإنفجارية لمستوى منخفض مما يجعل فرصة عود ارتباط جزيئات الأستيل كولين بالمستقبلات مرة أخرى شبه معدومة.<sup>20</sup>

إن كمية الأستيل كولين المحررة من حويصل واحد تؤثر في مجموعة من المستقبلات تتواجد ضمن قرص من الغشاء بعد المشبكي نصف قطره أقل من ( 0,2 ميكرومتر ) وتؤدي لإنفتاح ( 1000 ) قناة شاردية مما يسبب توليد تيار أصغري على مستوى اللوحة المحركة الإنتهازية يدعى تيار اللوحة الإنتهازية الأصغري miniature endplate current أما أثناء النقل العصبي الطبيعي فإن معدل الإطلاق يبلغ ( 50-100 ) حويصل و ( 50-80 % ) من الأستيل كولين المحرر يلتقط من قبل مستقبلات Ach-R تتركز أيضاً في قرص صغير من الغشاء بعد المشبكي. لذا يمكن القول أن نسبة ضئيلة من مستقبلات الأستيل كولين تساهم في توليد كمون العمل تبلغ ( 0,5-1 % ) من مجموع المستقبلات فقط، وأن النقل العصبي العضلي يتم عبر قرص صغير مشبع من الغشاء بعد المشبكي saturated disk تكون فيه غالبية Ach-R مشغولة بجزيئي Ach.<sup>11</sup>

إن درجة تفعيل مستقبلات الأستيل كولين وإنفتاح الأقفية الشاردية المرتبطة بها يجب أن تكون كافية لرفع كمون الراحة للغشاء البلاسمي بعد المشبكي والذي يبلغ ( - 70 ميلي فولط ) حتى مستوى كمون العتبة البالغ ( - 50 ميلي فولط ) اللازم لنزع إستقطاب غشاء الليف العضلي وتوليد كمون عمل. الدراسات الطاقية تشير لضرورة إنفتاح ( 13000 ) قناة شاردية كشرط للوصول لكمون العتبة لكن ما يحدث فعلاً هو إنفتاح ( 50000-100000 ) قناة محققاً هامش أمان يعادل ستة أضعاف المطلوب.<sup>17</sup>

كمون العمل الناتج في منطقة الوصل ينتشر للأجزاء المجاورة من غشاء الليف العضلي ومنها لكامل أجزاء الغشاء وصولاً لجهاز النببات T ضمن البنية الثلاثية حيث يحرض تحرير كميات كبيرة من شوارد الكالسيوم من الشبكة البلاسمية العضلية تحفز بدورها إرتباط وتراكب الخيوط الرفيعة والثخينة وتقاصر القسيمات العضلية وحدوث التقلص العضلي.<sup>14</sup>

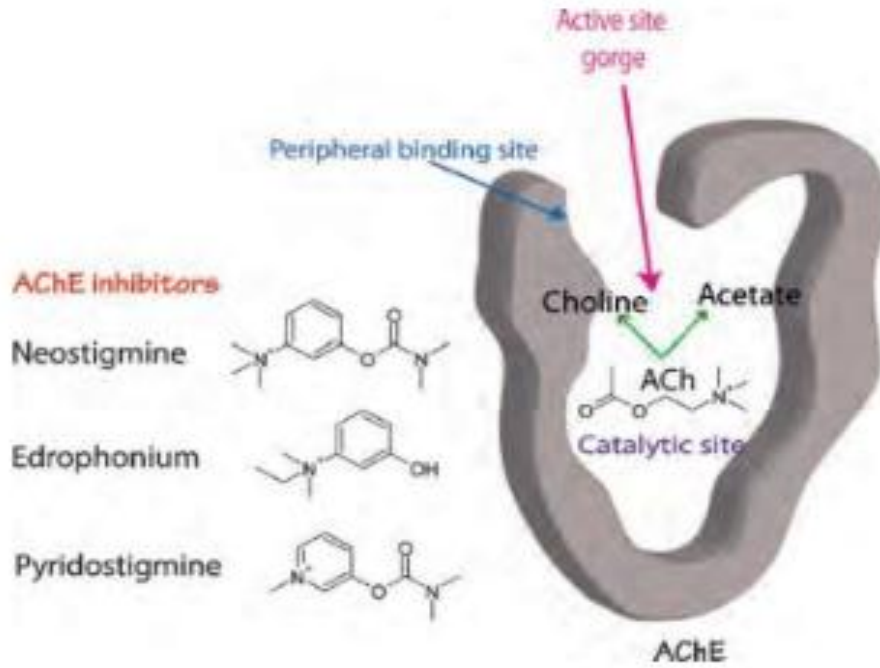
## [5]- أنزيم الأستيل كولين إستيراز Ach-E وإستقلاب الأستيل كولين:

هو عبارة عن B carboxylesterase enzyme مسؤول عن إستقلاب الناقل العصبي Ach في الشق المشبكي.<sup>6</sup>

يتكون كل أنزيم من ثلاث تحت وحدات ( subunit ) محفزة ترتبط بوساطة ذيل بجزيئات الغشاء القاعدي الموجود في الشق المشبكي.<sup>14</sup>

البنية الهندسية الفراغية للأنزيم تظهر بنية غير متناظرة تتميز بوجود شق أو نفق عميق وضيق يسد مدخله حلقة متحركة من الجزيئات ويقع بالقرب من قاعه الموضع الفعال للأنزيم والذي يتحتم على جزيئات الأستيل كولين الوصول إليه.<sup>16</sup>

تتميز بنية أنزيم AChE بأنها بنية ديناميكية متحركة فمدخل الشق الأنزيمي يشهد حالة دائمة من الإنغلاق والإنفتاح المتكرر العفوي مما يتيح لأي من جزيئات الأسيتيل كولين التي تطوف في المكان الدخول إليه، كما أن القناة الناقلة تشهد حركة تموجية و تقلبات مستمرة في سعتها مما يمكن جزيئات الأسيتيل كولين من الوصول إلى الموضع الفعال فيها.<sup>12</sup>



الشكل (2. 5) : بنية أنزيم الأسيتيل كولين إستيراز

يتواجد أنزيم Ach-E في الشق المشبكي بكثافة عالية تبلغ ( 2000 أنزيم / ميكرومتر مربع ) ويتوزع في الغشاء القاعدي للشق المشبكي بشكل مشابه ومناظر لتوزع مستقبلات الأسيتيل كولين.<sup>22</sup>

يعتبر أنزيم الأسيتيل كولين إستيراز مسؤولاً عن إستقلاب وتحطيم جزيئات الناقل العصبي Ach في الشق المشبكي حيث يقوم بتحطيم ( 20-50 % ) من جزيئات الأسيتيل كولين خلال إنتشارها في الشق المشبكي وقبل وصولها للمستقبلات وكذلك الأمر بعد انفصالها عن المستقبلات.<sup>17</sup>

يعمل أنزيم الأسيتيل كولين أستيراز على حلمهة جزيئ الأسيتيل كولين لمركبين غير فاعلين هما: الكولين والأسيتات والتي يتم تنظيفها من الشق المشبكي لاحقاً، وهو يملك أعلى فعالية تحفيزية معروفة على الإطلاق حيث يستطيع تحفيز حلمهة ( 4000 ) جزئ أسيتيل كولين في موضع انزيمي فعال واحد خلال ثانية واحدة.<sup>13</sup>

### III- الإرخاء العضلي

#### أولاً- فيزيولوجيا الإرخاء العضلي

يكتسب الإرخاء العضلي خلال مباشرة التخدير العام أهمية قصوى من خلال دوره في جعل التنبيب الرغامي يتم بسهولة أكبر ورض أقل كما أن استمرار الإرخاء بعمق وتوازن كافيين خلال العمل الجراحي يكفل تهوية آلية أكثر كفاءة وتحكم ناهيك عن تأمين شروط أفضل للعمل الجراحي نفسه.2  
ينجم الحصار العصبي العضلي بشكل رئيسي عن تأثير الأدوية الحاصرة على مستقبلات الأستيل كولين حيث يمكن تقسيم المرخيات العضلية وفقاً لآلية عملها لمجموعتين: حاصرات نازعة للإستقطاب و حاصرات غير نازعة للإستقطاب.16

#### [1]- الحاصرات النازعة للإستقطاب:

هي حاصرات تشبه إلى حد كبير الأستيل كولين حيث ترتبط بسهولة بالمواقع الرابطة للأستيل كولين في المستقبلات.

- تعتبر مقلدات جزئية للأستيل كولين قادرة على تفعيل المستقبلات ونزع إستقطاب اللوحة المحركة الإنتهائية. لكن إرتباط جزئي واحد من هذه الحاصرات بالمستقبل كافٍ لإحداث فعل الحصار سواءً أكان الموضع الثاني للمستقبل مشغولاً بجزئي حاصر ثاني أو جزئي أستيل كولين.12 هذه الحاصرات غير قابلة للإستقلاب بأنزيم الأستيل كولين إستيراز في الشق المشبكي مما يجعلها قادرة على الإرتباط مجدداً بالمستقبلات بعد انفصالها وذلك حتى تمام زوالها من الشق المشبكي باتجاه البلازما حيث تخضع فيها للإستقلاب بوساطة أنزيم الأستيل الكولين أستيراز الكاذب.10

- عملها في حصار المستقبلات يتم وفق نموذجين أو طورين أساسيين:  
- الطور الأول Phase: وفيه يحدث نزع إستقطاب بدني في اللوحة المحركة الإنتهائية ينجم عنه تقلصات صغيرة غير متناسقة تدعى ( بالتقلصات الحزمية) يتلوه دخول الألياف العضلة في حالة الإرخاء والتي تحدث بسبب حالة العصيان التي تصيب أقتية الصوديوم في الأجزاء المجاورة مباشرة للوصل العصبي العضلي مما يجعلها غير قابلة للتفعيل و الإنفتاح مجدداً بالرغم من عودة الغشاء العضلي للإستقطاب.16

- الطور الثاني Phase II: هي ظاهرة معقدة تنجم عن استمرار نزع إستقطاب اللوحة المحركة الإنتهائية لفترة طويلة بسبب جرعة عالية وحيدة أو تراكمية أو بعد جرعة طبيعية مع غياب أو ضعف فعالية أنزيم الكولين إستيراز البلازما مما يؤدي لإنقلاب الحصار النازع للإستقطاب لحدسار غير نازع للإستقطاب.11

## [2]- الحاصرات غير النازعة للإستقطاب:

يمكن تقسيمها وفق آلية عملها لحاصرات تنافسية وأخرى لاتنافسية:

### • الحاصرات غير النازعة للإستقطاب التنافسية :

تملك هذه الحاصرات القدرة على الإرتباط بمستقبلات الأستيل كولين دون أن تكون قادرة على تفعيلها بل على العكس من ذلك فإرتباطها يمنع جزيئات الأستيل كولين من الإرتباط بالمستقبلات ويحصر النقل العصبي العضلي مما يسبب الإرخاء العضلي.<sup>5</sup>

هذه الحاصرات تنافس جزيئات الأستيل كولين على الإرتباط بالمستقبلات ونتيجة هذا التنافس يحسمها كل من تركيز الحاصرات في الشق المشبكي والألفة والجاذبية تجاه المستقبلات .

فوجود هذه الحاصرات ذات الألفة العالية تجاه مستقبلات الأستيل كولين بتراكيز عالية في الشق المشبكي يمكنها من منافسة جزيئات الأستيل كولين والإرتباط خلال مدة أقل من ( 1 ثانية )<sup>10</sup> لكن هذا الأمر غير كاف لوحده لوصول الحصار لمرحلة التوازن إذا كان معدل الإنفكاك عن المستقبل سريعاً، لكن الدراسات تشير إلى أن إنفكاك هذه الحاصرات عن المستقبلات يتم ببطء كاف لوصول الحصار لمرحلة التوازن.<sup>15</sup>

تمتاز هذه الحاصرات بقدرتها على الإرتباط بكل الموضعين (  $\gamma / \epsilon - \alpha$  ) و (  $\delta - \alpha$  ) لكن الإرتباط بموضع واحد كاف لحدوث الحصار العصبي العضلي.<sup>30</sup>

الدراسات تشير إلى وجود إختلاف في الألفة والجاذبية للموضعين الرابطين تجاه الانواع المختلفة من الحاصرات كما يوجد فارق في الألفة بين الموضعين الرابطين نفسيهما فالموضع (  $\gamma / \epsilon - \alpha$  ) يتسم بألفة عالية إذا ما قورن بجاذبية الموضع (  $\delta - \alpha$  ) المنخفضة.<sup>12</sup>

إن حدوث حصار تام للذقل عبر الوصل العصبي العضلي يتطلب نسبة إرتباط وإشغال لاتقل عن ( 90% ) من مستقبلات الأستيل كولين في الغشاء بعد المشبكي .

لكن العلاقة بين تركيز الحاصرات ونسبة المستقبلات التي تحصرها غير خطية حيث إظهرت التجارب الكمية أن التركيز المطلوب لحصر كامل المستقبلات يساوي عشرة أضعاف التركيز

المطلوب لحصار ( 50% ) من المستقبلات.<sup>14</sup>

● الحاصرات غير النازعة للإستقطاب اللاتنافسية :

تشمل مجموعة من العناصر الغير مستخدمة في الممارسة السريرية للتخدير العام كالمخدرات الموضعية والكينيدين وبعض الصادات الحيوية. الآلية الأولية البسيطة لعملها هي سد الأقفية المفتوحة ومنع حركة الشوارد عبرها فيتوقف النقل العصبي عبرها ويحدث الإرخاء. الدراسات الحيوية أثبتت وجود مستقبلات بروتينية مبطنة للقناة يرتبط بها هذا النوع من الحاصرات اللاتنافسية، وبالرغم من المصادقية العالية لهذه الآلية لكن ما يزال هناك جوانب غامضة غير مفسرة في سلوك هذه الحاصرات :22

اولا- هل تملك هذه الحاصرات آليات عمل متعددة ؟

فبالرغم من كونها غير نازعة للإستقطاب لوحظ ان بعضها يعزز عملية نزع الإستقطاب .

ثانياً- هل إنسداد القناة ينجم عن تشيكل سدادة أم عن التغيرات المورفولوجية لبروتينات القناة ؟

ثالثاً- تعمل هذه الحاصرات على الأقفية المفتوحة فكيف يمكن لبعضها أن يؤثر في الأقفية المغلقة؟

رابعاً- لوحظ أن بعض أنواع هذه الحاصرات ذات الجزيئات الصغيرة تعمل على تسريع إغلاق القناة دون أن تسدها ؟

بقي أن نشير لوجود Ach-R في الغشاء قبل المشبكي وظيفتها تعزيز إطلاق الناقل العصبي Ach

وبالتالي يؤثر حصرها من قبل بعض المركبات كالمغنيزيوم والأمينوغلوكوزيدات في عملية النقل

العصبي العضلي لكن ليس لها أي تطبيق سريري أثناء التخدير.17

## ثانياً- الأدوية الحاصرة للنقل العصبي العضلي

- تصنف حاصرات النقل العصبي العضلي تبعاً لآلية تأثيرها للمجموعات التالية:

أولاً- المرخيات الحاصرة لمستقبلات الأسيتيل كولين بعد المشبكية و تضم مجموعتين هما: 14

a- حاصرات نازعة للإستقطاب:

- 1 Suxametonium
- 2 Decametonium
- 3 Neostigmine
- 4 Nicotine
- 5 مركبات الفوسفور العضوية

b- حاصرات غير نازعة للإستقطاب :

تقسم حسب تركيبها الكيميائي لمجموعتين:

- الستيرونيديات الأمينية Aminosteroids :

- 1 Rocuronium
- 2 Pancuronium
- 3 Vecuronium
- 4 Pipecuronium

- الإسترات البنزيلية Benzyliisoquinolinium esters:

- 1 Atracurium
- 2 Cis-atracurium
- 3 Doxacurium
- 4 Mivacurium

ثانياً- حاصرات تمنع تركيب الأسيتيل كولين:

- 1 Hemicholinium

ثالثاً- حاصرات تمنع تحرير الأسيتيل كولين :

- 1 المخدرات الموضعية
- 2 شوارد المغنيزيوم
- 3 ذيفان الوشقيات

رابعاً- حاصرات تنقص مخازن الأسيتيل كولين :

- 1 ذيفان الكزاز

- تقتصر المرخيات العضلية المستخدمة سريرياً أثناء التخدير على:

■ مرخيات عضلية نازعة للإستقطاب : Suxamethonium (Succinylcholine)

■ مرخيات عضلية غير نازعة للإستقطاب :

a- ستيروئيدات أمينية :

Pipecuronium Rocuronium Pancuronium Vecuronium

b- إستيرات بنزلية :

Atracurium Cis-atracurium Mivagurium Doxacurium

- خصائص المرخي العضلي النموذجي : 23

- 1- أن يكون تأثيره غير نازع للإستقطاب
- 2- أن يكون الزمن اللازم لبدء تأثيره قصير
- 3- فترة إستمرار تأثيره محدودة
- 4- غير قابل للتراكم
- 5- شديد التأثير والفعالية
- 6- قابل للمعاكسة بشكل تلقائي
- 7- مستقبلاته عديمة الفعالية
- 8- لا يتأثر بوجود قصور كلوي أو كبدي
- 9- ليس له تأثيرات جانبية وخاصة على الجملة القلبية الوعائية
- 10- أن لا يؤدي لتحرير الهيستامين

- الخصائص البنيوية والوظيفية العامة:

أولاً- المرخيات النازعة للإستقطاب :

يعتبر السكسينيل كولين المرخي نازع الإستقطاب الوحيد المستخدم في الممارسة السريرية. يتكون من جزيئي أستيل كولين وملك مجموعتي أمين رباعي مما يجعله قادراً على الارتباط بتحت الوحدة  $\alpha$  لمستقبلات الأستيل كولين حيث يعمل كمقلد جزئي للأستيل كولين. الشحنة الإيجابية لمجموعات الأمين تجعله مستقطباً وقابلاً للاندخال في الدماء ضعيف الإندخال في الدسم مما يجعل حجم توزعه ( $V_d$ ) منخفضاً وهذا ما يفسر سرعة بداية التأثير ( 30-60 ثانية ) التي يتميز بها.<sup>14</sup>

غير قابل للإستقلاب بأنزيم AchE في الشق المشبكي مما يجعله قادراً على الارتباط بالمستقبلات مرة أخرى بعد انفصاله عنها، لكنه يستقلب بسرعة في البلازما بأنزيم الكولين أستيراز الكاذب حيث يستقلب (80%) منه قبل وصوله للشق المشبكي وبالتالي فإن نسبة ضئيلة منه تصل إلى الشق وهي كافية لإحداث حصار عصبي عضلي متوازن وهذا يدل على شدة الفعالية التي يملكها.<sup>18</sup> إن سرعة الإستقلاب البلاسمي تفرض أيضاً سرعة في عود الإنتشار من الشق المشبكي باتجاه البلازما وهذا ما يفسر فترة التأثير القصيرة (5-10 دقائق) التي يتمتع بها.<sup>13</sup> ينتهي عمله تلقائياً بفضل عود الإنتشار من الشق المشبكي والإستقلاب البلاسمي والإطراح الكلوي. يعطى حقناً وردياً: الجرعة الفعالة ED<sub>95</sub> (0,3 ملغ / كغ) لكن الجرعة المطلوبة لحصار أكثر توازناً وكفاءة هي (1 ملغ/كغ). بسبب كبر حجم التوزع عند الأطفال نحتاج لجرعة أعلى (1-2 ملغ/كغ). يمكن حقنه عضلياً بجرعة أكبر لكنه يحتاج لمدة (3-6 دقائق) لتطبيق تنبيب آمن. يسبب حدوث بعض التأثيرات الجانبية كالآلام العضلية وفرط البوتاسيوم وفرط الحرارة الخبيث وارتفاع الضغط ضمن القحف والمقطة والبطن إضافة لتأثيرات موسكارينية قلبية، لكنه يبقى المرخي العضلي الوحيد الذي يملك سرعة في بداية تأثيره وقصر مدة إستمراريته.<sup>17</sup>

ثانياً- المرخيات غير النازعة للإستقطاب :

#### ■ الإسترات البنزلية :

تملك هذه الحاصرات مجموعات أمين رباعي مما يجعلها قادرة على الارتباط بالمواقع الفعالة لمستقبلات Ach. كما أن وجود الرابطة الإسترية يسهل ويسرع إستقلاب وتدرج هذه المركبات وبالتالي يكون نصف عمرها الحيوي قصيراً.<sup>13</sup> البنية الكيماوية لهذه المرخيات مسؤولة عن تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة كالأتراكوريوم والميفاكوريوم لكن المماكات الفراغية للأتراكوريوم كالسيس أتراكوريوم ليس لها فعل محرر للهيستامين.<sup>16</sup>

#### ■ الستيرونيدات الأمينية :

مجموعات الأمين الرباعي في بنيتها يمكنها من الارتباط بمستقبلات الأستيل كولين. البنية ثنائية الأمين للمرخيات الستيرونيدية هي المسؤولة عن التأثير الحاد للوظيفة المبهمة بينما يكون هذا التأثير ضعيفاً في المرخيات أحادية الأمين كالروكوريونوم. تتصف المرخيات الستيرونيدية بأنها بطيئة الإستقلاب والتدرج ولا تملك أي تأثير مطلق للهيستامين.<sup>11</sup>

## • زوال فعالية المرخيات التلقائي:

بعد حقن جرعة وحيدة من المرخي العضلي ووصول الحصار العصبي لمرحلة التوازن تحدث عملية عود توزع وانتشار للمرخي العضلي من الشق المشبكي والأدياز المركزية إلى الأدياز المحيطية وهذه هي الآلية الأولية والرئيسية لبدء إنهاء عملها.<sup>16</sup> لكن مع حقن جرعات متكررة من المرخي العضلي فإن الأدياز المحيطية تصل لمرحلة الإشباع ويحدث عود إنتشار معاكس باتجاه الأدياز المركزية مما يجعل الإستقلاب و الإطراح هما السبيل الطبيعي لإنهاء عمل المرخيات.<sup>17</sup>

### [1]- الإستقلاب الأنزيمي:

يستقلب كل من Succinylcholine و Mivacurium بواسطة أنزيم الكولين إستيراز الكاذب وهو يتواجد في البلازما ونسج أخرى ينتج عنه مستقلبات غير فعالة تطرح عن طريق الكلية مما يسبب إنتهاء فعاليتها.<sup>22</sup>

### [2]- التدرك اللاأنزيمي:

تتدرك بعض المرخيات كال Atracurium و مأكباته Cis-artacurium تلقائياً وبشكل مستمر بآلية خاصة تدعى ظاهرة هوفمان تعتمد على درجة الحرارة والPH وهي تحدث في الأدياز المركزية والمحيطية والشق المشبكي وينجم عنها مركبات غير فعالة وظيفياً.<sup>13</sup>

### [3]- الإستقلاب الكبدي:

تستقلب المرخيات الستيرونيديّة بشكل أساسي في الكبد حيث تخضع لعملية deacetylation ينجم عن بعضها مركبات فعالة. نواتج الإستقلاب هذه تطرح ببطء عبر الصفراء بشكل رئيسي مع مساهمة ضئيلة للكلية في ذلك.<sup>11</sup>

### [4]- الإطراح الكلوي:

تستطيع الكلية طرح غالبية المرخيات العضلية ومستقلباتها. فالمرخيات العضلية وبفضل وجود مجموعات الأمين الرباعي في بنيتها تكون في شروط الPH الطبيعي متشردة وقابلة للإتحلال بالماء. معدل الإطراح الكلوي للمرخيات يساوي معدل التصفية الكلوية (1-2 مل/كغ/د ) أما عود الإمتصاص من الأنابيب الكلوية فغير ممكن.<sup>20</sup>

• الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الدوائية للمرخيات العضلية:

يمكن إجمالها بالجداول التالية: 12

أ- الجدول الأول:

|              | ED <sub>95</sub> (mg kg <sup>-1</sup> ) | Dose (mg kg <sup>-1</sup> ) | V <sub>d</sub> (ml kg <sup>-1</sup> ) | Clearance (ml kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> ) | Elimination t <sub>1/2</sub> (min) |
|--------------|-----------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| Atracurium   | 0.2                                     | 0.3–0.6                     | 170                                   | 5.5                                                | 20                                 |
| Doxacurium   | 0.025                                   | 0.05                        | 220                                   | 2.7                                                | 99                                 |
| Mivacurium   | 0.08                                    | 0.07–0.25                   |                                       |                                                    |                                    |
|              | <i>trans-trans</i> isomer               |                             | 150–267                               | 51–63                                              | 1.9–3.6                            |
|              | <i>cis-trans</i> isomer                 |                             | 290–382                               | 93–106                                             | 1.8–2.9                            |
|              | <i>cis-cis</i> isomer                   |                             | 175–340                               | 3.7–4.6                                            | 34.7–52.9                          |
| Org 9487     | 1.15 <sup>a</sup>                       | 1.5–2.0                     | 293                                   | 8.5                                                | 74                                 |
| Pancuronium  | 0.06                                    | 0.05–0.1                    | 200                                   | 1.8                                                | 115                                |
| Pipecuronium | 0.049                                   | 0.07                        | 309                                   | 2.4                                                | 137                                |
| Rocuronium   | 0.3                                     | 0.6                         | 270                                   | 4.0                                                | 131                                |
| Vecuronium   | 0.046                                   | 0.05–0.1                    | 260                                   | 4.6                                                | 62                                 |

<sup>a</sup> Value quoted for ED<sub>90</sub>

ب- الجدول الثاني:

| Relaxant      | Chemical Structure <sup>1</sup> | Metabolism    | Primary Excretion | Onset <sup>2</sup> | Duration <sup>3</sup> | Histamine Release <sup>4</sup> | Vagal Blockade <sup>5</sup> |
|---------------|---------------------------------|---------------|-------------------|--------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Atracurium    | B                               | +++           | Insignificant     | ++                 | ++                    | +                              | 0                           |
| Cisatracurium | B                               | +++           | Insignificant     | ++                 | ++                    | 0                              | 0                           |
| Pancuronium   | S                               | +             | Renal             | ++                 | +++                   | 0                              | ++                          |
| Vecuronium    | S                               | +             | Biliary           | ++                 | ++                    | 0                              | 0                           |
| Rocuronium    | S                               | Insignificant | Biliary           | +++                | ++                    | 0                              | +                           |
| Gantacurium   | C                               | +++           | Insignificant     | +++                | +                     | +                              | 0                           |

<sup>1</sup>B, benzylisoquinolone; S, steroidal; C, chlorofumarate.

<sup>2</sup>Onset: +, slow; ++, moderately rapid; +++, rapid.

<sup>3</sup>Duration: +, short; ++, intermediate; +++, long.

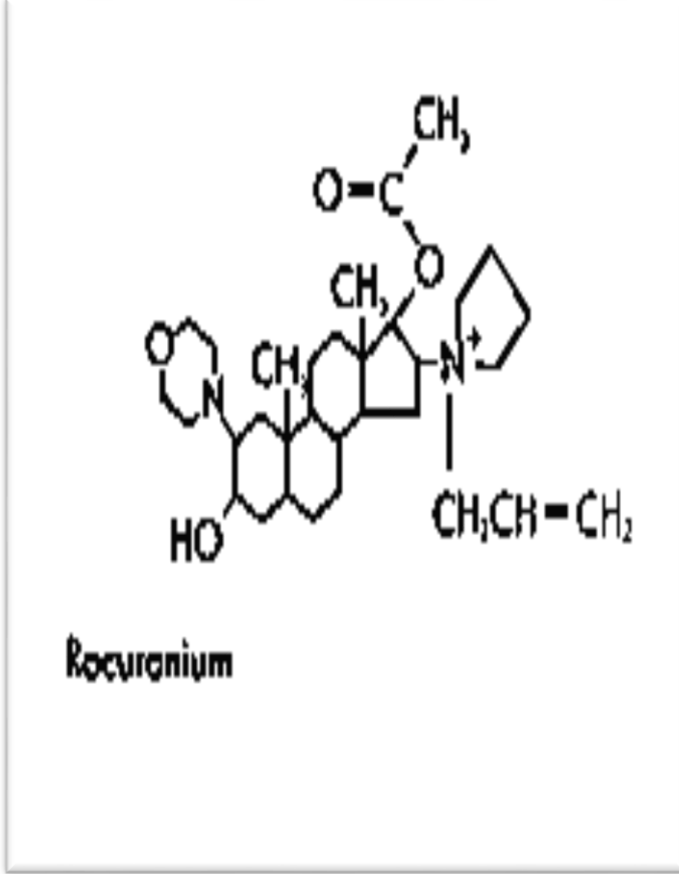
<sup>4</sup>Histamine release: 0, no effect; +, slight effect; ++, moderate effect; +++, marked effect.

<sup>5</sup>Vagal blockade: 0, no effect; +, slight effect; ++, moderate effect.

ت- الجدول الثالث:

| Drug                      | ED <sub>95</sub> for Adductor Pollicis During Nitrous Oxide/Oxygen/Intravenous Anesthesia (mg/kg) | Intubation Dose (mg/kg) | Onset of Action for Intubating Dose (min) | Duration of Intubating Dose (min) | Maintenance Dosing by Boluses (mg/kg) | Maintenance Dosing by Infusion (μg/kg/min) |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| Succinylcholine           | 0.5                                                                                               | 1.0                     | 0.5                                       | 5–10                              | 0.15                                  | 2–15 mg/min                                |
| Gantacurium <sup>1</sup>  | 0.19                                                                                              | 0.2                     | 1–2                                       | 4–10                              | N/A                                   | —                                          |
| Rocuronium                | 0.3                                                                                               | 0.8                     | 1.5                                       | 35–75                             | 0.15                                  | 9–12                                       |
| Mivacurium <sup>2</sup>   | 0.08                                                                                              | 0.2                     | 2.5–3.0                                   | 15–20                             | 0.05                                  | 4–15                                       |
| Atracurium                | 0.2                                                                                               | 0.5                     | 2.5–3.0                                   | 30–45                             | 0.1                                   | 5–12                                       |
| Cisatracurium             | 0.05                                                                                              | 0.2                     | 2.0–3.0                                   | 40–75                             | 0.02                                  | 1–2                                        |
| Vecuronium                | 0.05                                                                                              | 0.12                    | 2.0–3.0                                   | 45–90                             | 0.01                                  | 1–2                                        |
| Pancuronium               | 0.07                                                                                              | 0.12                    | 2.0–3.0                                   | 60–120                            | 0.01                                  | —                                          |
| Pipecuronium <sup>2</sup> | 0.05                                                                                              | 0.1                     | 2.0–3.0                                   | 80–120                            | 0.01                                  | —                                          |
| Doxacurium <sup>2</sup>   | 0.025                                                                                             | 0.07                    | 4.0–5.0                                   | 90–150                            | 0.05                                  | —                                          |

## ثالثاً- الروكورونيوم Rocuronium



الشكل ( 1.3 ) : بنية الروكورونيوم

- التركيب الكيميائي:

عبارة عن ستيرويد أحادي الأمين الرباعي.<sup>10</sup> ( الشكل 1.3 )

- الأشكال الصيدلانية:

يحضر على شكل أمبول بحجم ( 5 و 10 مل ) و فيال ( 10 مل ) بتركيز ( 1 ملغ / مل ).<sup>13</sup>

- التخزين:

يخزن في ثلاجة بدرجة حرارة ( 2-8 درجة مئوية ) كما يجب حمايته من التعرض للضوء.<sup>16</sup>

- الحرائك الفارماكولوجية:

حجم التوزع (  $V_d$  ) : 270 مل / كغ

معدل التصفية (  $C$  ) : 4 مل / كغ / د

نصف العمر الحيوي : 137 دقيقة.<sup>18</sup>

- آلية العمل:

حاصر تنافسي غير نازع للإستقطاب قابل للمعاكسة تلقائياً، مصمم ليكون بدء تأثيره سريعاً.<sup>22</sup>

- الجرعة والتأثير:

عندما يعطى حقناً وردياً : فإن الجرعة الفعالة ( $ED_{95}$ ) تبلغ ( 0,3 ملغ / كغ ) أما جرعة التنبيب المثالية فتبلغ ( 0,6-0,9 ملغ / كغ ). يستخدم الروكورونيوم للتنبيب الإسعافي بجرعة ( 1,2 ملغ / كغ ) . عند تطبيق جرعة التنبيب ( $2 \times ED_{95}$ ) فإن الزمن اللازم لبدء التأثير يبلغ ( 1,5 دقيقة ) وهو يقصر عند استخدام جرعة التنبيب الإسعافي ( $4 \times ED_{95}$ ) ل ( 55 ثانية ).<sup>13</sup>

يستمر تأثيره بعد الجرعة البدنية لمدة (35-75 دقيقة ) لذا فإنه يصنف من المرخيات متوسطة المدة. يسرب وريدياً بمعدل ( 9-12 ميكروغرام / كغ / د ).<sup>9</sup>

كما يمكن أن يطبق حقناً عضلياً بجرعة ( 1 ملغ / كغ ) عند حديثي الولادة وجرعة ( 2 ملغ / كغ ) عند الأطفال لكنه يحتاج ل ( 3-6 دقائق ) حتى يؤمن شللاً للحبال الصوتية والحجاب الحاجز كافٍ للتنبيب.<sup>13</sup>

#### ● الإستقلاب والإطراح:

يستقلب بشكل رئيسي في الكبد بعملية deacetylation ينتج عنها مركبات غير فعالة تطرح ببطء عن طريق الصفراء ( 85% ) كما تساهم الكلية في الإطراح بنسبة ضئيلة ( 15-25% ) المستقبلات عديمة التأثير تجعله الخيار الأفضل عند الحاجة لتسريب مديد.<sup>17</sup>

#### ● التأثيرات الجانبية:

إملاكه لمجموعة أمين واحدة تجعله يملك تأثيراً ضعيفاً حالاً للتوظيف المبهمة يتظاهر سريرياً بزيادة طفيفة بمعدل ضربات القلب و النتاج القلبي والضغط الشرياني. عدا ذلك ليس له تأثيرات جانبية تذكر.<sup>11</sup>

#### ● الحصار العصبي العضلي المتبقي Residual neuromuscular block :

يترافق استخدام المرخيات العضلية أثناء التخدير وعملية زوال الإرخاء العضلي التلقائي مع بقاء درجة من الحصار العصبي العضلي بعد إنتهاء العمل الجراحي حيث لوحظ أن نسبة ( 30 - 60% ) من المرضى الذين تلقوا مرخيات عضلية أثناء التخدير لديهم درجة من الشلل العضلي لدى مغادرتهم لغرفة العمليات.<sup>16</sup>

هذا الأمر على درجة عالية من الأهمية لما قد ينجم عنه من عقابيل سريرية خطيرة ترفع نسبة المراضة والوفيات بعد العمل الجراحي، فمغادرة المريض لغرفة العمليات ولديه (  $TOF < 0,9$  ) يترافق مع درجة عالية من سوء وظيفة الحنجرة والبلع مما يرفع نسبة حدوث الإستنشاق والإنخماص الرئوي ونقص التهوية وما يتبعها من تأثيرات قلبية و وعائية قد تكون خطيرة ومهددة للحياة.<sup>13</sup>

## ● مراقبة الوظيفة العصبية العضلية:

إن مراقبة الوظيفة العصبية العضلية أثناء التخدير العام أمر بالغ الأهمية في الممارسة السريرية نظراً لما توفره من مراقبة دقيقة ومستمرة لمستوى الإرخاء العضلي خلال العمل الجراحي والضبط المحكم لجرعة المرخي العضلي المطلوبة لذلك إضافة لتحديد درجة زوال الإرخاء وتطوره في نهاية التخدير.<sup>32</sup>

هذه المراقبة يمكن أن تتم اعتماداً على معطيات سريرية او موضوعية تعتمد على التحريض الكهربائي.<sup>12</sup>

### أولاً- المراقبة السريرية :

تعتمد على عدد من المؤشرات السريرية كقدرة المرض على رفع رأسه فوق مستوى السرير لمدة (5) ثواني ورفع الطرفين السفليين فوق مستوى السرير وقوة القبضة والحجم الجاري الذي ينتجه (20-15) مل/كغ. تقتصر أهميتها على التقييم التقريبي لدرجة زوال الإرخاء وتطوره في نهاية العمل الجراحي.<sup>16</sup>

### ثانياً- المراقبة بالتحريض الكهربائي :

تعتمد على التحريض الكهربائي لعضلات محددة ورصد شكل الاستجابة وشدتها .

## ● جهاز التحريض Nerve Stimulator:

هو جهاز يعتمد على المدخرات الجافة لتوليد كهرباء ساكنة على شكل موجات مربعة بشدة ( 60-80 ) ميلي أمبير تدوم كل منها ( 0,1 - 0,2 ) ميلي ثانية. يطبق التنبيه عبر زوج من المساري الجلدية على مسار العصب المحيطي أو بواسطة أبر توضع تحت الجلد قرب العصب المطلوب.<sup>21</sup> هذا التيار يؤدي لزوال الاستقطاب والاستجابة عضلية تعتمد على شدة التنبيه وشكله ومدته وموضع المساري ، فعتبة التنبيه هي أصغر شدة لازمة لنزع استقطاب أغلب الألياف العصبية في الحزمة أما التنبيه فوق الأعظمي فهو أعلى ب ( 10% - 20% ) من شدة التنبيه اللازمة لنزع استقطاب كامل الألياف في الحزمة.<sup>12</sup>

هذه التنبيهات يمكن توليدها وفق نماذج متعددة كل منها يخدم غرض وظيفي محدد أهمها:<sup>10</sup>

1- النفضة العضلية الواحدة Single twitch

2- سلسلة التنبيهات الأربعة ( Train of four TOF )

3- التنبيه التكرزي Tetanus

4- التنبيه الانفجاري المضاعف Double- burst stimulation

هذا ويعتبر نموذج TOF الأكثر أهمية لمراقبة الإرخاء العضلي أثناء التخدير وتطور زوال الإرخاء في نهايته.<sup>13</sup>

#### iv. معاكسة الحصار العصبي العضلي

إن زوال تأثير المرخيات العضلية التلقائي يحتاج لفترة زمنية طويلة نسبياً إضافة لكونه يترافق مع نسبة عالية من الحصار العصبي العضلي المتبقي . هذا الأمر جعل من إستخدام معاكسات الحصار العصبي العضلي أمراً هاماً وحيوياً في الممارسة السريرية لدورها في تعزيز وتسريع عملية زوال الإرخاء وعودة الوظيفة العصبية العضلية الطبيعية من جهة وخفض نسبة الحصار العصبي العضلي المتبقي من جهة أخرى.<sup>21</sup>

إن معاكسة الحصار المحرض بعناصر غير نازعة للإستقطاب يمكن ان يتم بإحدى آليتين :  
الأولى تقليدية تعتمد على تثبيط عمل أنزيم الأستيل كولين إستيراز وبالتالي تعزيز قدرة الناقل العصبي على المنافسة والعمل والثانية حديثة ومبتكرة تركز في عملها على الارتباط بالجزيئات الحاصرة نفسها وإبطال فعاليتها.<sup>10</sup>

#### أولاً – مثبطات أنزيم الأستيل كولين إستيراز

تضم مجموعة من العناصر أهمها : Neostigmine و Edrophonium

##### • آلية عمل مثبطات أنزيم الأستيل كولين إستيراز:

ترتبط مثبطات أنزيم الأستيل كولين إستيراز بالأنزيم بشكل عكوس مشكلة معه مركب غير فعال مما يثبط عمل الأنزيم في إستقلاب الأستيل كولين هذا الأمر يؤدي لزيادة تركيز الناقل العصبي في الشق المشبكي ويعزز قدرته على منافسة الجزيئات الحاصرة على الارتباط بالمستقبلات النيكوتينية الغير مشمولة بالحصار مما يقوي ويسرع عملية زوال الإرخاء.<sup>13</sup>

يرتبط ال Edrophonium هيدروجينية ضعيفة منخفضة الثباتية وأقصر عمراً مقارنة بالرابعة التكافؤية لل Neostigmine مما يجعل عمله أقصر مدة بالأنزيم برابطة

لا يقتصر تأثير مثبطات الأنزيم على تثبيط عمل الأنزيم بل يشمل جوانب أخرى أهمها :<sup>14</sup>

- 1- تأثير مقلد ضعيف للأستيل كولين
- 2- نزع حساسية مستقبلات الأستيل كولين
- 3- تعديل ناقلية الأفتية الشاردية الفعالة
- 4- تأثير مثبط محدود لأنزيم الأستيل كولين إستيراز البلاسمي ( الكاذب )

• الخصائص السريرية لعمل مثبطات أنزيم الأسثيل كولين استيراز:

إن عمل مثبطات أنزيم AChE يتعلق بالعوامل التالية: 16

- 1- عمق ودرجة الحصار العصبي العضلي عند تطبيقها
- 2- نوع وجرعة مثبط الأنزيم المستخدم
- 3- معدل التصفية الكلوية للحاصر المستخدم
- 4- نوعية المخدر وعمق التخدير

[1]- عمق الحصار العصبي العضلي:

كقاعدة عامة : إن التوقيت الأمثل لإستخدام مثبطات أنزيم AChE لمعاكسة الحاصرات التنافسية غير النازعة للإستقطاب هو عندما يصل التحسن التلقائي لزوال الإرخاء لمستوى (  $TOF > 25\%$  ) فتطبيق مثبطات الأنزيم في المستويات الضحلة من الحصار يؤدي لفعالية عالية وسرعة في التحسن بالمقابل إن استخدام مثبطات الخميرة لمعاكسة حصار عصبي عضلي عميق (  $TOF=0$  ) يكون عديم الفعالية بل على العكس من ذلك يمكن أن يسيء لعملية التحسن التلقائي. 15 وهذا يمثل أحد التحديات السلبية ويشكل محدودية في عمل مثبطات الخميرة.

[2]- تأثير نوع مثبط الخميرة المستخدم وجرعته:

إن دراسة مخططات ( الجرعة – التأثير ) لكل من Neostigmin و Edrophonium تظهر أنها مخططات غير متوازية وهذا يشير إلى وجود اختلاف في درجة الفعالية تبعاً لنوع المثبط وجرعته. 19

فال Neostigmin بجرعة ( 40 ميكروغرام / كغ ) كاف لمعاكسة حصار عصبي عضلي محرض بالحاصرات غير النازعة للإستقطاب عند مستوى تحسن تلقائي (  $TOF > 25\%$  ) مع جرعة عظمى ( 70 مغ / كغ ) حيث يبدأ تأثيره خلال خمس دقائق ويصل لذروته خلال عشر دقائق ويدوم عمله لمدة ساعة من الزمن. 14

أما ال Edrophonium فيمتلك بداية تأثير أسرع ويدوم عمله لفترة أقصر وهو يماثل فعالية النيوستغمين عندما يستخدم بجرعة ( 0,5 – 1 مغ / كغ ) لمعاكسة حصار عصبي عضلي متوسط العمق (  $> 90\%$  ) مع جرعة عظمى ( 1 مغ / كغ ) أما عندما تكون درجة الحصار (  $< 90\%$  ) فإنه يكون فعال فقط بجرعة ( 1 مغ / كغ ) ويكون عديم الفعالية عندما تكون درجة الحصار (  $< 99\%$  ). 13

كقاعدة عامة : إن إعطاء مثبطات الأنزيم بجرعة أعلى من الجرعة العظمى أو إعطاء جرعة إضافية ثانية يكون عديم التأثير ولن يقدم أي فائدة تذكر. هذا النمط من العلاقة بين الجرعة والتأثير يدعى ( التأثير السقفي ) وهيمثل أحد جوانب السلبية والمحدودية في عمل مثبطات خميرة AChE .

كما أن المشاركة بين الأنواع المختلفة لمثبطات الخميرة أمر غير ممكن وغير مجدي.<sup>10</sup>

إن مثبطات الانزيم للحصار المحرض بالحاصرات غيرالنازعة للإستقطاب بمستوى ثابت ناجم عن تسريب مستمر للمرخي العضلي مماثل بالنسبة والدرجة ذاتها لمعاكسة الحصار الناجم عن دفش وريدي للمرخي العضلي.

إن معاكسة الحصار العصبي العضلي الناتج عن المرخيات غير النازعة للإستقطاب متشابه عند الأطفال والبالغين.<sup>19</sup>

#### • الحرائك الفارماكولوجية:

يمكن اجمالها بالجدول التالي:<sup>13</sup>

**Table 39.1.** Pharmacokinetics of neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium in patients without and with renal failure

| Cholinesterase inhibitor | Plasma clearance ( $\text{mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ) |                | Volume of distribution ( $\text{mL kg}^{-1}$ ) |                | Elimination half-life (min) |                |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
|                          | Normal                                                    | Kidney failure | Normal                                         | Kidney failure | Normal                      | Kidney failure |
| Neostigmine              | 9.1                                                       | 4.8-7.8        | 700                                            | 1600           | 77                          | 181            |
| Pyridostigmine           | 8.6                                                       | 2.1-3.1        | 1100                                           | 1200           | 113                         | 379            |
| Edrophonium              | 9.5                                                       | 3.9            | 1100                                           | 1100           | 110                         | 304            |

data from Cronnelly et al. [50,51] and Morris et al. [52,53].

## • التأثيرات الجانبية:

يعتبر الأسيتيل كولين ناقلاً عصبياً يؤثر في المستقبلات الكولينرجية بنوعيهما النيكوتينية والموسكارينية المنتشرة في أجهزة الجسم المختلفة وبالتالي فإن عمل مثبطات خميرة AchE لا يقتصر على مستقبلات الأسيتيل كولين في العضلات الهيكلية بل يتعداه ليشمل المستقبلات النيكوتينية والموسكارينية لأعضاء الجسم المختلفة مما يسبب تأثيرات سريرية متنوعة غير مرغوب بها :

1- الجملة القلبية الوعائية : التأثير الموسكاريني المسيطر هو بطء القلب الذي يؤدي لنقص النتاج القلبي ويمكن أن يتطور لحصار جيبى.<sup>19</sup>

2- الجهاز التنفسي : تفعيل المستقبلات الموسكارينية يسبب تشنج قصبي وزيادة مقاومة الطرق الهوائية للجريان وزيادة المفزات القصصية.

3- الجهاز الهضمي: الفعالية الموسكارينية تؤدي لزيادة الحركات الحوية و تنشيط الإفراز الغدي كالغدد اللعابية إضافة للإقياء والغثيان والسلس البرازي.

4- الجملة العصبية المركزية: تحوي كلا النوعين من المستقبلات لكن مثبطات أنزيم AchE المستخدمة في الممارسة السريرية لا تعبر الحاجز الوعائي الدماغي.

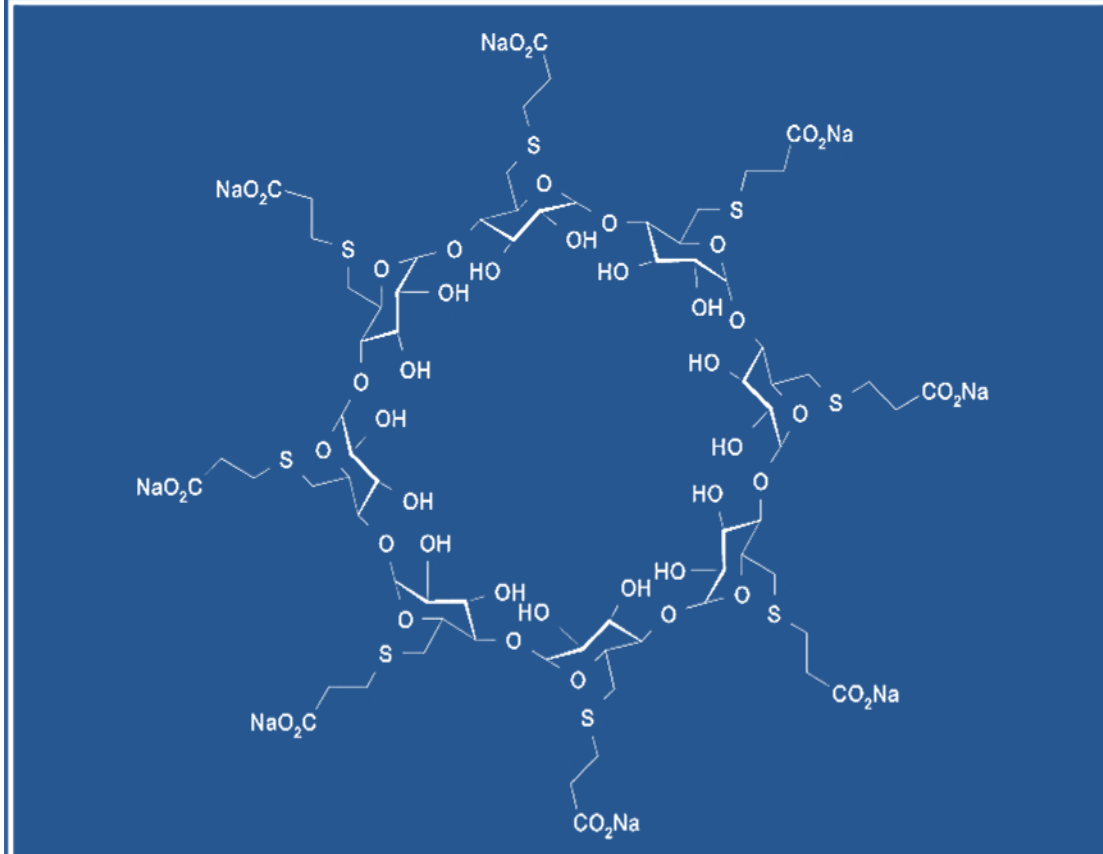
للتخفيف من التأثيرات الجانبية الموسكارينية يستوجب استخدام سابق أو مواقت للأدوية المعاكسة الكولنرجية كال ( الأتروبين Atropin و الغليكو بيرولات Glycoperrolate ).<sup>13</sup>

عند استخدام النيوستغمين لوحظ أن ال Glycoperrolate بجرعة ( 0,2 ملغ لكل 1 ملغ نيوستغمين ) تمتاز بزمان بداية تأثير مشابه للنيوستغمين و يترافق مع تسرع قلب أقل من ذلك الملاحظ عند استخدام الأتروبين بجرعة ( 0,4 ملغ لكل 1 ملغ نيوستغمين ) مما يجعل استخدام الغليكو بيرولات الخيار الأفضل مع النيوستغمين.<sup>19</sup>

أما بالنسبة ل Edrophonium فلو حظ أن شدة التأثيرات الموسكارينية و طيفها أقل لذلك نحتاج لجرعات اخفض من المعاكسات الكولنرجية لمعاكسة هذه التأثيرات . كما أن سرعة بداية تأثيره تجعله أكثر مواءمة للإستخدام مع الاتروبين بجرعة ( 0,14 ملغ / 1 مل Edrophonim ).

هذه التأثيرات الجانبية السلبية والحاجة لإستخدام المعاكسات الكولنرجية سلبية أخرى تضاف للتأثير السقفي وانعدام الفعالية عند مستوى إرخاء عميق الأمر الذي يجعلها معاكسات غير مثالية و يشكل عقبة جوهرية في استخدامها مما دفع باتجاه البحث عن آليات جيدة أكثر كفاءة و أماناً لمعاكسة الحصار العصبي العضلي.<sup>11</sup>

## ثانياً- السوغاماديكس Sugammadex



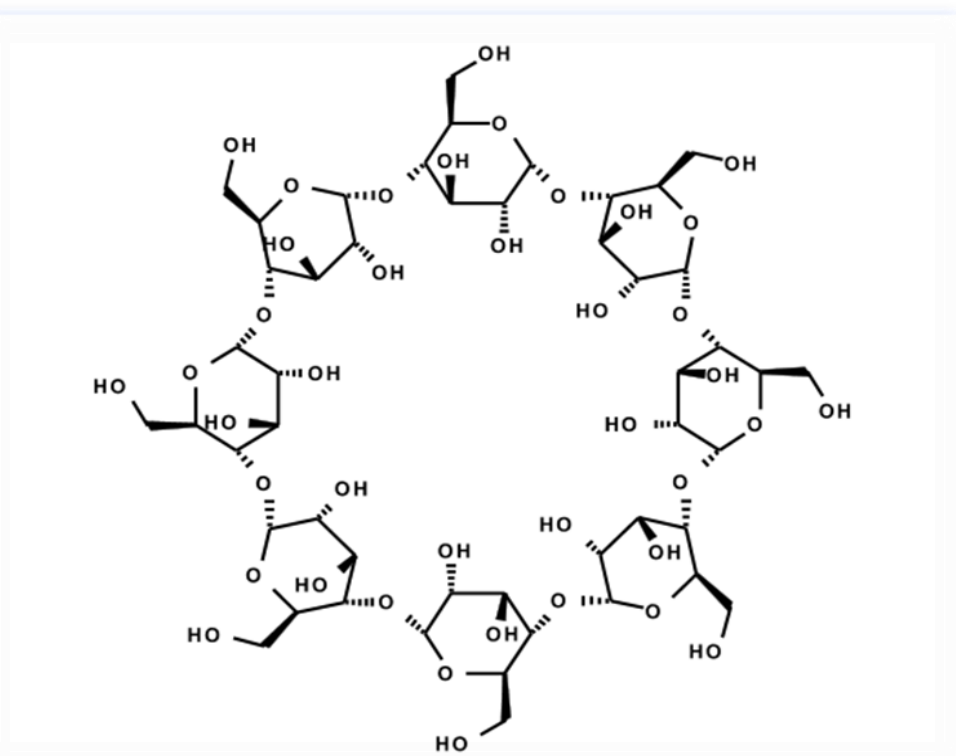
### • مقدمة:

تعتبر مثبطات أنزيم **AchE** معاكسات الحصار العصبي العضلي المحرض بالمرخيات الغير نازعة للإستقطاب الأبرز في الممارسة السريرية لعقود خلت وما تزال لكن الجوانب السلبية المرافقة لعملها كالتأثير السقفي وضعف الفعالية في مستويات الحصار العميقة إضافة للتأثيرات الموسكارينية والحاجة لإستخدام معاكسات كولنرجية معها قد جعل منها معاكسات غير مثالية ودفع جدياً باتجاه البحث عن آليات جديدة لمعاكسة الحصار العصبي العضلي تكون أكثر كفاءة ومثالية من حيث خفض الزمن المطلوب لزوال الإرخاء الدائم والقدرة على التأثير مهما كان عمق الإرخاء وإنعدام وجود تأثيرات جانبية غير مرغوب بها مرافقة لعملها.<sup>21</sup>

## • السيكلوديسترين Cyclodextrin:

[1]- البنية الكيميائية :

يتكون من عدد من وحدات الدكستروز الحلقي ( الشكل : 4.1 ) التي ترتبط مع بعضها في الموضع ( 1-4 ) غليكوزيل وحسب عدد الوحدات التي تدخل في تركيب السيكلوديسترين يمكن أن نميز وجود ثلاث مركبات طبيعية غير معدلة هي: المركب  $\alpha$  ويتكون من ( 6 وحدات ) والمركب  $\beta$  ويتكون من ( 7 وحدات ) والمركب  $\gamma$  ويتكون من ( 8 وحدات )<sup>11</sup>.



[2]- البناء الهندسي والتأثير: الشكل ( 4.1 ) : البنية الكيميائية للسيكلوديسترين

الهندسة ثلاثية الأبعاد تظهر بنية مجوفة تشبه المخروط المقطوع أو الكعكة بحيث يكون باطن الجوف محب للدهن كاره للماء بينما يكون السطح الخارجي محب للماء بسبب وجود مجموعات الهيدروكسيل المستقطبة<sup>14</sup>.

هذا النموذج البنوي يمكن السيكلوديسترين من احتجاز وربط عناصر دوائية ضمن الجوف الكاره للماء مشكلاً معها معقدات غير قابلة للإستقلاب منحلة في الماء تطرح عبر الكلية.

هناك تباين في الكفاءة والفعالية بين المركبات الثلاث  $\alpha$  و  $\beta$  و  $\gamma$  ناجم عن الاختلاف في حجم الجوف الداخلي و درجة الإتحالية في الماء و الفعالية الحيوية :

فالمركبات  $\alpha$  و  $\beta$  تملك جوفاً داخلياً محباً للدهن صغير الحجم ( > 6,5 أنغستروم ) إذا ما قورنت بالمركب  $\gamma$  الذي يملك جوف كبير نسبياً يقيس ( 7,5 – 8,3 أنغستروم )<sup>17</sup>.

كما أن المعقدات التي تشكلها هذه المركبات  $\alpha$  و  $\beta$  مع جزيئات الحاصرات الأمينوستيرويدية ذات الحجم الكبير ( ~ 7,5 أنغستروم ) تكون أقل ثباتية من تلك التي تتشكل مع المركب  $\gamma$ <sup>13</sup>.



هناك تباين في درجة الجاذبية والألفة تجاه الأنواع المختلفة للحاصرات الأمينوستيرونيديّة فهناك ألفة عالية تجاه جزيئات الروكورونيوم Rocuronium مقارنة بالعناصر الأخرى.<sup>19</sup>

كل جزيء سوغاماديكس قادر على الارتباط بجزيء روكورونيوم واحد ( 1 - 1 ) ويتميز هذا الارتباط بكونه وثيق ومتين جداً بفضل تعدد القوى الرابطة كقوى ( فاندرفالس ) والرابطة الهيدروجينية والقوة الناجمة عن التفاعلات الكارهة للماء حيث أظهرت الدراسات أن معدل انفصال المعقد بعد تشكله قد بلغ جزيء واحد من ( 30000000 ) معقد.<sup>12</sup>

هذه الآلية الفريدة للعمل تمكن السوغاماديكس من القيام بمعاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالأمينوستيرونيديات بشكل مستقل تماماً عن عمق ودرجة الحصار.

لا يملك السوغاماديكس أي تأثير على أنزيم الأستيل كولين إستيراز المشبكي أو البلاسمي أو على أي من المستقبلات الموجودة في الجسم.<sup>16</sup>

#### [4]- تأثير السوغاماديكس على إخراج الروكورونيوم :

في الحالة الطبيعية يستقلب الروكورونيوم كبدياً لمركبات غير فعالة ويخرج عن طريق الصفراء بنسبة ( 75% ) أما الإخراج الكلوي فتبلغ نسبة مساهمته ( 15 - 25% ) فقط.<sup>10</sup>

عند إضافة السوغاماديكس يرتبط بجزيئات الروكورونيوم الحر في البلازما والمعدن الناتج يتميز بأنه غير فعال وغير قابل للاستقلاب و شديد الإحلال في الماء مما يجعل السبيل الكلوي الطريق الرئيسي لإخراجه بنسبة ( 65 - 97% ) بدلاً من السبيل الصفراوي.<sup>17</sup>

يبلغ معدل الإخراج ( 70% ) من الجرعة خلال ست ساعات وتصل ل ( 90% ) خلال ( 24 ) ساعة علماً أن معدل الإخراج يعتمد على الجرعة.<sup>13</sup>

#### [5]- الخصائص العامة للسوغاماديكس :

السوغاماديكس عديد سكريد حلقي يبلغ وزنه الجزيئي ( 2187 دالتون ) ويملك جَوْفاً واسعاً كارهاً للماء يبلغ قطره ( 5,7 - 8,5 أنغستروم ).<sup>17</sup>

يمتاز بشدة إحلاله في الماء بحيث يكون لمحاليله المائية ( PH=7,5 ) وحلوزية تعادل ( 300 - 500 ميللي أوسمول / كغ ).

#### [6]- الحرائك الفارماكولوجية :

السوغاماديكس مركب شديد الإحلال في الماء ويملك حجم توزع كبير نسبياً ( 15 - 18 لتر ) إرتباطه ببروتينات البلازما شبه معدوم واستقلابه محدود جداً فالقسم الأعظم منه يطرح دون تبدل و يطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية ( 75% - 95% ) بحيث يبلغ معدل التصفية الكلوية ( 90 - 120 مل / د ).<sup>12</sup>

نصف عمره الحيوي يبلغ ( 100 - 120 دقيقة ).<sup>19</sup>

# الدراسة العملية

## الدراسة العملية

### ● هدف الدراسة:

دراسة الفرضيات المتعلقة بعمل السوغاماديكس في معاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالروكوروينيوم عندما يعطى بجرعة ( 4ملغ / كغ ) من حيث قدرته خفض الزمن اللازم لزوال الإرخاء وفعاليته في مستويات الحصار العميقة وانعدام التأثيرات الهيموديناميكية والجانبية الغير مرغوب بها .

### ● تصميم الدراسة:

نمط الدراسة هو: دراسة تجريبية مستقبلية      Prospective Clinical Trials

### ● مكان الدراسة:

تمت الدراسة في غرف العمليات في مشفى المواساة الجامعي في جامعة دمشق خلال الفترة الممتدة من 2013/9/9 حتى 2014/9/9 م.

### ● مجموعة الدراسة:

أجرينا الدراسة على عينة عشوائية من المرضى المرشحين لعمل جراحي إنتقائي يتطلب تنبيب رغامي، بحيث تنتمي للمجموعة I , II حسب تصنيف الجمعية الأميركية للمخدرين ASA.

■ الفئة العمرية : جميع المرضى من البالغين ( < 18 و > 50 ).

■ حجم العينة : ( 50 ) مريض

■ تجاهلنا فروق الطول والوزن بين المرضى وكذلك نسبة الذكور والإناث .

■ استبعدنا من الدراسة كل من لديه :

- أمراض عصبية وعضلية وغدية

- أمراض القلب و الضغط الشرياني

- الأمراض الكلوية والكبدية

- تحسس دوائي لأي من الأدوية المستخدمة

- قصة عائلية إيجابية لفرط الحرارة الخبيث

- صعوبة تنبيب رغامي

- الحوامل

## ● أدوات الدراسة:

### أولاً- الأجهزة:

- أجهزة التخدير العام : جهاز التنفس الآلي – دارات التهوية - وسائل التهوية المساعدة
- أدوات التنبيب الرغامي : جهاز تنظير الحنجرة – أنابيب رغامية بقياسات مختلفة
- أجهزة المراقبة : - جهاز تخطيط القلب الكهربائي المستمر وملحقاته.
- جهاز مراقبة الوظيفة العصبية العضلية **nerve stimulator** .
- مقياس التوتر الشرياني الآلي مع أكمام بقياسات مختلفة.
- مقياس الأكسجة النبضي .
- مقياس ثاني أوكسيد الكربون الزفيري .
- قناطر وريدية - محاقن .

### ثانيا- الأدوية :

- مسكنات مركزية : Fentanil - Remifentanil
- أدوية مهدئة : Midazolam
- مخدرات وريدية : Propofol
- مخدرات إنشاقية : Sevoflurane
- مرخيات عضلية : Rocuronium
- معاكسات الإرخاء: Sugammadex

### ثالثا- السوائل الوريدية :

- سيرومات ملحية : محلول كلور الصوديوم 0.9% .

## ● طريقة الدراسة:

- تم تحضير كافة المرضى باستخدام الميذازولام بجرعة (20 ميكروغرام / كغ ) و الفينتانيل بجرعة ( 0.5 ميكروغرام / كغ ) قبل مباشرة التخدير ب (30 دقيقة ) و (10 دقائق ).  
كما أخضعنا كافة المرضى للمراقبة الروتينية بأجهزة المراقبة التالية : ECG و HR و الضغط الشرياني ومقياس إشباع الأوكسيجين النبضي (Pulse Oximetry ) إضافة لمقياس ثاني أكسيد الكربون الزفيري Capnograph.
- مباشرة التخدير:
  - بعد أكسجة المريض لمدة خمس دقائق تمت مباشرة التخدير وريديا باستخدام البروبوفول بجرعة ( 2.5 ملغ / كغ ).
  - كما تم الإرخاء العضلي لدى كافة المرضى باستخدام الروكوروينيوم بجرعة: ( 0.6 ملغ / كغ ).
- إستمرارية التخدير:
  - تمت باستخدام المخدر الإنشافي سيفوفلوران ( MAC2 ) ضمن مزيج غازي من الأوكسيجين و الهواء الجوي بنسبة ( 1 : 1 ) تم ضبط التهوية بالمحافظة على قيم الCO2 بين (30) و (35) ملم زئبق.
  - وتسكين كافة المرضى تم بتسريب وريدي مستمر للريمي فينتانيل بجرعة :  
(0.1 ميكروغرام/كغ/د ).
  - كما تم ضبط عمق الإرخاء بجرعات متكررة من الروكوروينيوم (0.15مغ/كغ) حال ظهور النفضة العضلية الثانية من سلسلة TOF.
  - وضبط السوائل الوريدية بناء على الوزن وساعات الصيام ومدة الجراحة والبحر.
  - والمحافظة على حرارة الجلد < 32 درجة مئوية وذلك باستخدام الهواء الدافئ.
- مراقبة الوظيفة العصبية العضلية وتقييم الإرخاء العضلي:
  - من أجل ذلك أعتمدنا على التحريض الكهربائي وفق نموذج سلسلة التنبيهات الأربع المتتالية ( TOF - train of four ):
  - حيث قمنا بمعايرة جهاز تنبيه العصب المحيطي ( Nerve Stimulator ) بحيث يصدر أربع موجات تنبيه مربعة متتالية شدة كل منها (80 ميلي أمبير) بفواصل (0.5 ثانية ) و تواتر ( 2 هيرتز) تدوم كل منها (0.2 ميلي ثانية ) مع دورة تقييم كل (15 ثانية ).
  - اعتمدنا العضلة مقربة الإبهام ( العصب الزندي ) للمراقبة عند كافة المرضى .
  - لمراقبة تطور الحصار أجرينا تقييم لشدة النفضات العضلية قبل حقن الروكوروينيوم وبعده
  - بحيث : غياب النفضة الرابعة يشير لمستوى إرخاء 75% بينما غياب الثالثة يدل على 80% أما غياب النفضة الثانية فيدل على مستوى إرخاء 90%.

- إن شدة الإرخاء العضلي المطلوب المحافظة عليها طيلة العمل الجراحي ( < 90% ) لذلك عند ظهور النفخة العضلية الثانية نعطي جرعة (015 ملغ /كغ ) من الروكورونيوم.

#### ■ معاكسة الإرخاء:

خضع كافة المرضى للمعاكسة بالسوغاماديكس بجرعة ( 4 ملغ / كغ ) بحيث :  
تم إعطاء السوغاماديكس بعد حقن جرعة أخيرة من الروكورونيوم ( 0,15 ملغ /كغ ) في التوقيت الذي تكون فيه ( 0.25 - 0 = TOF ) أي في درجة الإرخاء العميق لدى كافة المرضى.

مع المحافظة على ثبات التخدير والتسكين لمدة ( 30 ) دقيقة بعد المعاكسة.  
- استمرت فترة مراقبة الوظيفة العصبية العضلية المدة ( 30 ) دقيقة بعد حقن السوغاماديكس من خلال الرصد الدقيق لتطور زوال الإرخاء اعتماداً على ( TOF – ratio ) وتوثيق الزمن الفاصل بين إعطاء السوغاماديكس وبلوغ الإرخاء العضلي المستويات التالية ( TOF= 0.7 ) و ( TOF= 0.8 ) و ( TOF= 0.9 ) على التوالي.  
إن القيمة (  $TOF \text{ ratio} \geq 0.9$  ) شرط لازم لإزالة التنبيب الرغامي لذا تم التركيز على المراحل الزمنية التي استغرقت لبلوغ هذه المرحلة بدقة لكونها المؤشر الدقيق لفعالية ودرجة تأثير السوغاماديكس في معاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالروكورونيوم.

#### ■ التوازن الهيموديناميكي للمريض:

تم توثيق قيم ( معدل ضربات القلب HR ) و ( الضغط الشرياني الوسطي MAP ) قبل حقن الدواء المعاكس ( السوغاماديكس ) مباشرة لإستخدامه كمشعر أساسي للمقارنة.  
وبعد حقن السوغاماديكس أعدنا التقييم في الدقائق ( 2 ، 5 ، 10 ، 15 ) بعد حقن المعاكس وبالمقارنة مع القيم الأساسية تم تحديد مدى تأثير استخدام السوغاماديكس على التوازن الهيموديناميكي للمريض.

■ مراقبة و رصد ظهور أي تأثيرات جانبية من قبيل ( جفاف الفم و الإقياء و الغثيان و الدوار و النفاس ) بعد تطبيق المعاكس تمت ولفترة ( 30 ) دقيقة بعد الحقن وبعد الإنتقال لقاعة الصحو أيضاً.

#### ■ تحليل البيانات:

تم تحليل البيانات باستخدام برنامج MICROSOFT OFFICE (EXCELL) حساب قيمة الانحراف المعياري ودراستها باستخدام برنامج SPSS لحساب قيمة P Value

● الدراسة الإحصائية والنتائج :

■ الجدول رقم ( 1 ) :

احصائيات تتعلق بالعمليات الجراحية

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>77 ± 143</b> | <b>زمن التخدير ( دقيقة )</b>                                |
| <b>22 ± 73</b>  | <b>كمية الروكورونيوم المستخدمة في العمل الجراحي ( ملغ )</b> |

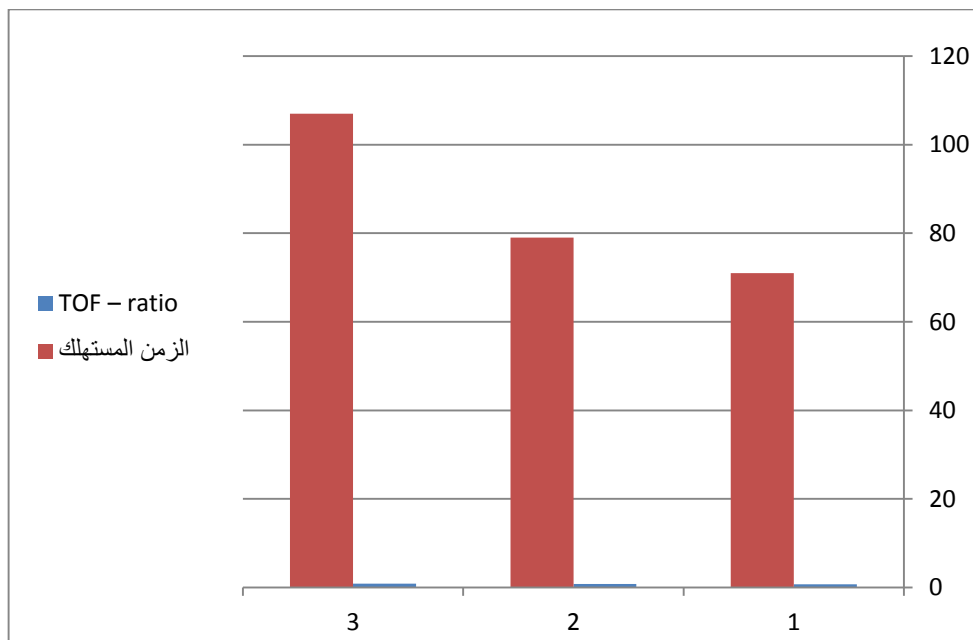
القيم الوسطي ± الانحراف المعياري

■ الجدول رقم ( 2 ) :

الزمن المستهلك للوصول إلى قيم ال ( 0.9 0.8 0.7 TOF ) بالثانية وعدد المرضى :

| عدد المرضى | الزمن المستهلك  | TOF – ratio |
|------------|-----------------|-------------|
| <b>50</b>  | <b>25 ± 71</b>  | <b>0.7</b>  |
| <b>50</b>  | <b>33 ± 79</b>  | <b>0.8</b>  |
| <b>50</b>  | <b>61 ± 107</b> | <b>0.9</b>  |

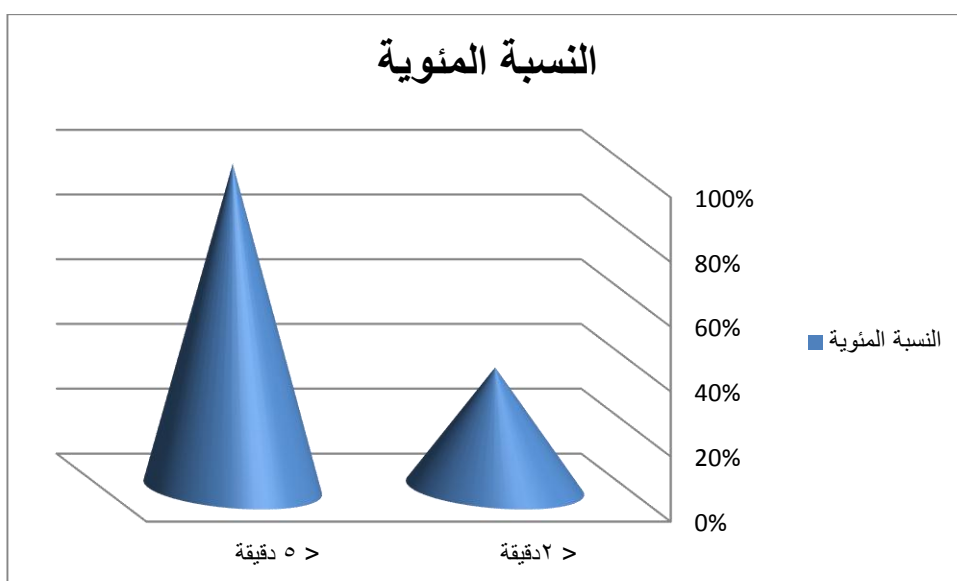
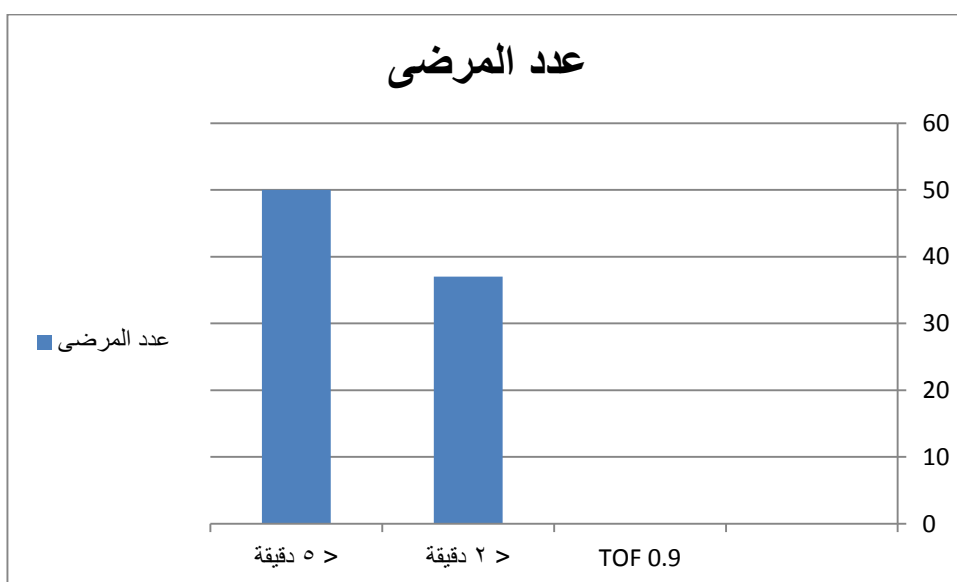
- القيم تمثل : الوسطي ± الانحراف المعياري - P=0,01 < 0,05



3 : 0.9 2 : 0.8 1: 0.7 TOF – ratio ■

- الجدول رقم ( 3 ) :  
عدد المرضى ونسبتهم الذين وصل زوال الإرخاء لديهم إلى المستوى ( TOF 0.9 ) خلال مدة تقل عن دقيقتين وعن خمس دقائق :

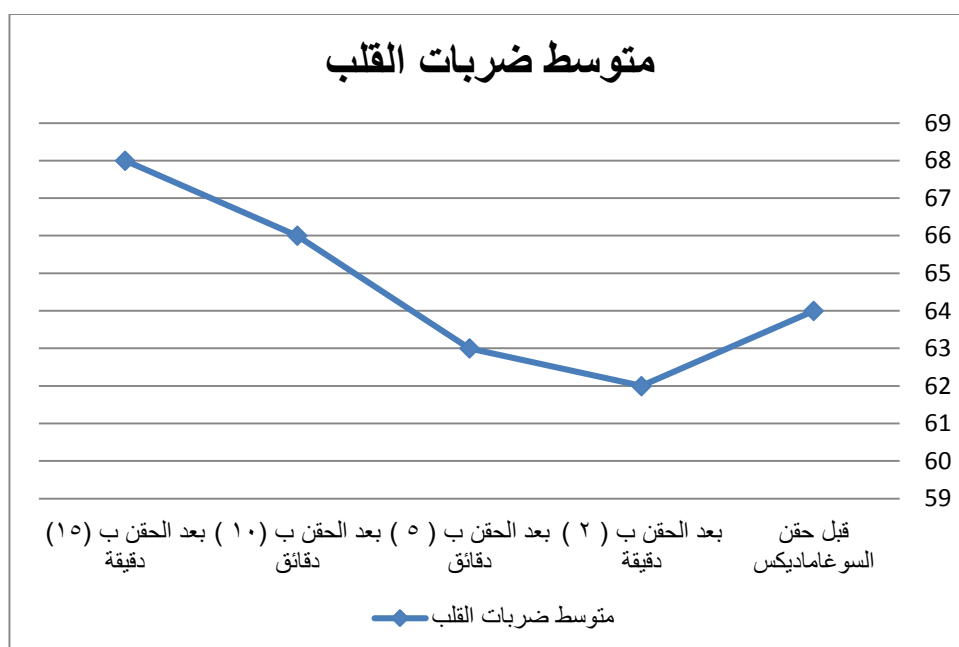
| النسبة المئوية | عدد المرضى | الزمن المستهلك لبلوغ<br>TOF 0.9 |
|----------------|------------|---------------------------------|
| % 74           | 37         | > 2 دقيقة                       |
| % 100          | 50         | > 5 دقيقة                       |



- الجدول رقم ( 4 ) :  
معدل ضربات القلب HR قبل حقن السوغاماديكس وبعده ب ( 2 ، 5 ، 10 ، 15 ) دقيقة ونسبة التغير فيها :

| الزمن                    | ضربات القلب | نسبة التغير      |
|--------------------------|-------------|------------------|
| قبل حقن السوغاماديكس     | $14 \pm 64$ |                  |
| بعد الحقن ب ( 2 ) دقيقة  | $15 \pm 62$ | $\downarrow 2\%$ |
| بعد الحقن ب ( 5 ) دقائق  | $17 \pm 63$ | $\downarrow 1\%$ |
| بعد الحقن ب ( 10 ) دقائق | $14 \pm 66$ | $\uparrow 3\%$   |
| بعد الحقن ب (15) دقيقة   | $13 \pm 68$ | $\uparrow 4\%$   |

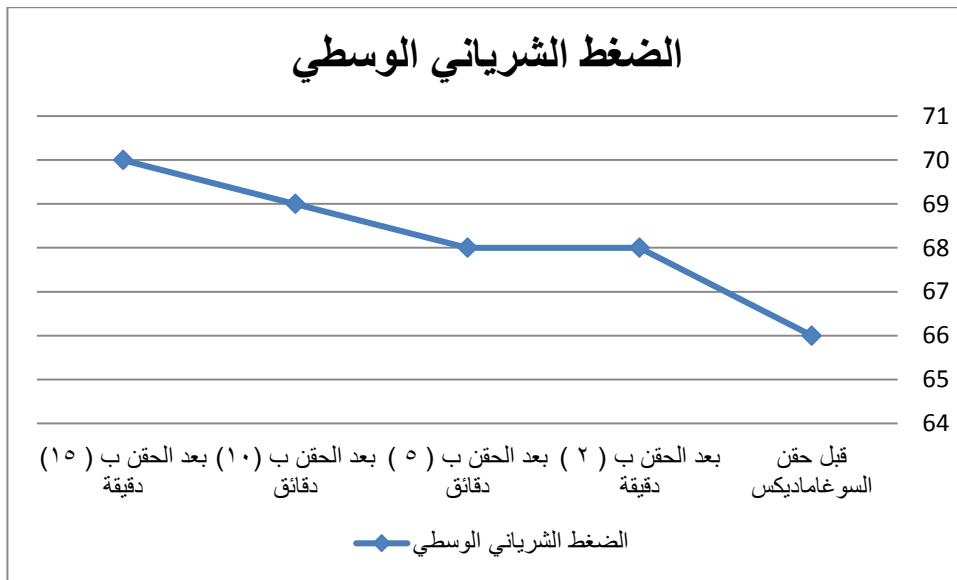
القيم = الوسطي + الإنحراف المعياري -  $p=0,012 < 0,05$



■ الجدول رقم ( 5 ) :  
الضغط الشرياني الوسطي MAP مقدراً بالميليمتر الزئبقي :

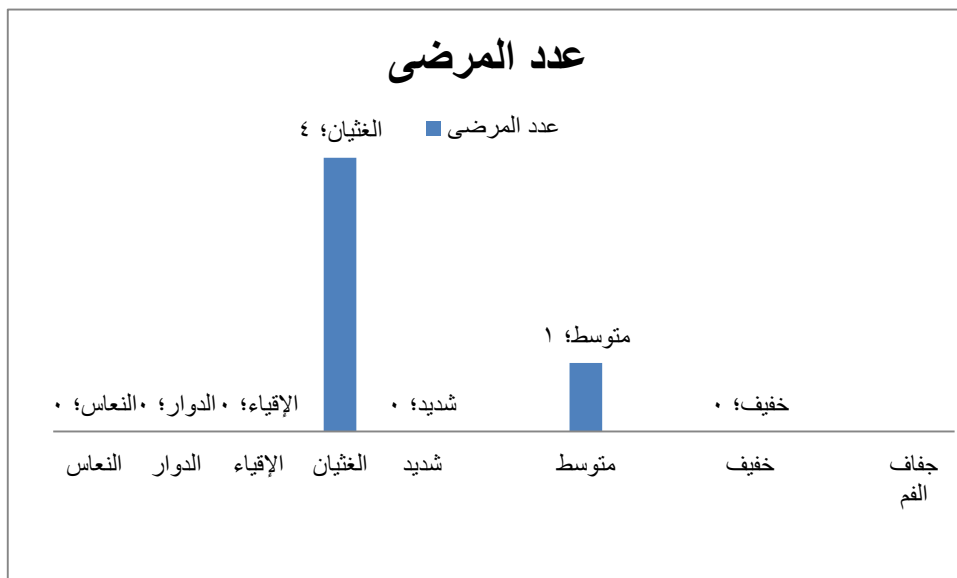
| الزمن                   | الضغط الشرياني<br>الوسطي | نسبة التغير      |
|-------------------------|--------------------------|------------------|
| قبل حقن السوغاماديكس    | $10 \pm 66$              |                  |
| بعد الحقن ب ( 2 ) دقيقة | $13 \pm 68$              | $\uparrow 3\%$   |
| بعد الحقن ب ( 5 ) دقائق | $12 \pm 68$              | $\uparrow 1\%$   |
| بعد الحقن ب (10) دقائق  | $12 \pm 69$              | $\uparrow 4\%$   |
| بعد الحقن ب (15) دقيقة  | $10 \pm 70$              | $\uparrow 4,7\%$ |

القيم = الوسطي + الإنحراف المعياري -  $P=0,011 < 0,05$



- الجدول رقم ( 6 ) :  
التأثيرات الجانبية المشاهدة خلال ( 30 دقيقة ) من حقن السوغاماديكس :

| عدد المرضى | نمط التأثير الجانبي |
|------------|---------------------|
| 0          | جفاف الفم           |
| 1          | خفيف                |
| 0          | متوسط               |
| 0          | شديد                |
| 4          | الغثيان             |
| 0          | الإقياء             |
| 0          | الدوار              |
| 0          | النعاس              |



- الجدول رقم ( 1 ) :  
احصائيات تتعلق بالعمليات الجراحية :  
بلغ زمن التخدير لمجموعة مرضى الدراسة الخمسين (  $143 \pm 77$  دقيقة ) كما بلغت كمية  
الروكورونايوم المستخدمة في العمل الجراحي لمجموعة المرضى الخمسين في عينة الدراسة (73  
 $\pm 22$  ملغ )
- الجدول رقم ( 2 ) :  
بعد حقن السوغاماديكس بلغ الزمن المستهلك للوصول زوال الإرخاء إلى المستوى (  $TOF 0,7$  )  
عند مرضى العينة الخمسين (  $71 \pm 25$  ثانية ) بينما تطلب الوصول إلى المستوى (  $TOF 0,8$  )  
زمنه قدره (  $79 \pm 33$  ثانية ) أما وصول زوال الإرخاء إلى المستوى (  $TOF 0,9$  ) فقد احتاج  
لزمن قدره (  $107 \pm 61$  ) .
- الجدول رقم ( 3 ) :  
وفيه يظهر أن عدد المرضى الذين وصل مستوى زوال الإرخاء لديهم إلى المستوى (  $TOF 0,9$  )  
خلال مدة تقل عن دقيقتين قد بلغ ( 37 ) مريض من أصل مرضى العينة الخمسين أي ما يعادل  
( 74 % ) من حجم العينة في حين تم الأمر ذاته خلال مدة تقل عن خمس دقائق لدى كافة مرضى  
العينة الخمسين أي بنسبة 100%
- الجدول رقم ( 4 ) :  
كان معدل ضربات القلب لدى مرضى الدراسة الخمسين قبل حقن السوغاماديكس مباشرة (  $\pm 64$   
14 ) ضربة في الدقيقة حيث أعتبر قيمة أساسية للمقارنة وعند إعادة التقييم في الدقيقة الثانية  
بعد الحقن بلغ HR (  $15 \pm 62$  ) أي حدوث تباطؤ بنسبة ( 2 % ) وفي الدقيقة الخامسة بلغ  
(  $17 \pm 63$  ) أي حدوث تباطؤ بنسبة ( 1 % ) وبد الحقن بعشر دقائق بلغ الHR (  $14 \pm 66$  )  
أي حدوث تسرع بنسبة ( 3 % ) بنما بلغ (  $13 \pm 68$  ) في الدقيقة الخامسة عشر بنسبة تسرع  
يساوي ( 4 % )
- الجدول رقم ( 5 ) :  
قبل حقن السوغاماديكس مباشرة تم تسجيل الضغط الشرياني الوسطي عند كافة مرضى العينة حيث  
بلغ (  $10 \pm 66$  ) واعتبر معيار للمقارنة .  
بعد حقن السوغاماديكس بدقيقتين بلغ الMAP قيمة (  $13 \pm 68$  ) حيث سجل ارتفاع بمعدل  
( 3 % ) وفي الدقيقة الخامسة بعد الحقن بلغ (  $12 \pm 68$  ) وفي الدقيقة العاشرة (  $12 \pm 69$  )  
وفي الدقيقة الخامسة عشر (  $10 \pm 70$  )
- الجدول رقم ( 6 ) :  
رصد التأثيرات الجانبية المشاهدة خلال فترة ( 30 ) دقيقة من حقن السوغاماديكس وبعد الانتقال  
لقاعة الصحو أظهر غياب تام للإقياء والدوار والنعاس وجفاف الفم الخفيف والشديد عند كافة  
مرضى العينة الخمسين واقتصرت التأثيرات الجانبية المشاهدة على حدوث جفاف فم عند مريض  
واحد فقط كما سجلت أربع حالات غثيان

## ● مناقشة النتائج:

**1-** بعد إعطاء جرعة أخيرة من الروكوروذيوم ( 0,15 ملغ / كغ ) تم تحديد التوقيت لمعاكسة الحصار العصبي العضلي بحقن السوغاماديكس بجرعة ( 4 ملغ / كغ ) في الوقت الذي يكون فيه مستوى الحصار العصبي العضلي عميقاً بحيث تكون (  $TOF = 0 - 25\%$  ). دراسة النتائج لدى مرضى العينة الخمسين تشير إلى أن جميع المرضى في عينة الدراسة قد تطور لديهم زوال للحصار العصبي العضلي حيث بلغ المستوى (  $TOF 0.7$  ) خلال مدة زمنية بلغت (  $25 \pm 71$  ثانية ) و بلغ المستوى (  $TOF 0.8$  ) خلال مدة بلغت (  $33 \pm 79$  ثانية ) والمستوى (  $TOF 0.9$  ) خلال (  $61 \pm 107$  ثانية ). هذه النتيجة تشير بشكل قاطع للفعالية العالية للسوغاماديكس بجرعة ( 4 ملغ / كغ ) في معاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالروكوروذيوم حتى عندما يكون عميقاً، و قدرته على التأثير مهما كانت درجة الحصار العصبي العضلي.

**2-** إن زوال الإرخاء العضلي التام و الذي يعبر عنه كمياً ب (  $TOF \geq 0.9$  ) شرط لازم لإزالة التنبيب الرغامي والانتقال الآمن لغرفة الصحو. إن دراسة النتائج قد أظهرت أن جميع مرضى العينة قد بلغوا مرحلة زوال الحصار التام خلال مدة زمنية أقل من ( 5 دقائق ) كما بلغ متوسط الزمن المستهلك للوصول إلى (  $TOF 0.9$  ) (  $1 - 1,4$  دقيقة ) وهذا الزمن يعتبر قصيراً جداً إذا ما قورن بزمان زوال الإرخاء التام التلقائي أو عند استخدام مثبطات أنزيم الأسيتيل كولين استيراز لمعاكسة الحصار والبالغ وسطاً (  $17,9$  دقيقة ) بحسب الدراسات العالمية هذه النتيجة تدل على قدرة السوغاماديكس بجرعة ( 4 ملغ / كغ ) على تقصير الزمن اللازم لبلوغ مرحلة زوال الحصار العصبي العضلي التام.

**3-** تشير نتائج مراقبة التغير في معدل ضربات القلب بعد حقن السوغاماديكس إلى حدوث تباطؤ بنسبة ( 2% ) بعد دقيقتين من الحقن انخفاض إلى ( 1% ) في الدقيقة الخامسة بعد الحقن تلاه ارتفاع بنسبة ( 3% ) في الدقيقة العاشرة وارتفاع بنسبة ( 4% ) عند القياس في الدقيقة الخامسة عشرة.

إن قيمة أدنى إنخفاض و أقصى ارتفاع في معدل ضربات القلب مقارنة مع معدل ضربات القلب قبل حقن السوغاماديكس مباشرة ونسبة التبدل خلال فترة المراقبة تشير إلى أن هنالك شبه ثباتية و تأثير منخفض جداً للسوغاماديكس على معدل ضربات القلب.

■ بالنسبة للضغط الشرياني الوسطي تدل نتائج الدراسة على حدوث ارتفاع في معدل MAP بعد حقن السوغاماديكس بلغ ( 3% ) بعد دقيقتين من الحقن و ( 1% ) بعد خمس دقائق و ( 4% ) بعد عشر دقائق و ( 4,7% ) بعد خمس عشرة دقيقة.

إن مقارنة أعلى قيمة ارتفاع في قيمة الضغط الشرياني الوسطي مع قيمته قبل حقن السوغاماديكس ونسبة التبدل المنخفضة طيلة فترة المراقبة تدل على تأثير محدود جداً للسوغاماديكس على الضغط الشرياني الوسطي لدى مرضى العينة.

نتائج ضربات القلب والضغط الشرياني كمشعرات للتوازن الهيموديناميكي تؤكد وجود تأثير إيجابي وثباتية عالية للتوازن الهيموديناميكي تميز عمل السوغاماديكس .

**4-** تشير النتائج لحدوث جفاف متوسط الشدة لدى مريض واحد فقط بين جميع مرضى العينة الخمسين وأربع حالات غثيان و عدم ظهور أي تأثيرات جانبية أخرى غير مرغوب بها على امتداد فترة المراقبة كاملة بعد حقن السوغاماديكس مما يدل على أن استخدام السوغاماديكس لمعاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالروكوروينيوم آمن سريرياً.

## ● المقارنة مع الدراسات العالمية:

### ■ الدراسة الأولى :

عنوان الدراسة: معاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالروكوريونيوم باستخدام السوغاماديكس كعامل رابط انتقائي.

مكان الدراسة: مستشفى كوبنهاغن الجامعي .

تاريخ الدراسة: نوفمبر 2006

نتيجة الدراسة: السوغاماديكس بجرعة ( 4 ملغ / كغ ) قادر على خفض زمن زوال الإرخاء من ( 21 دقيقة ) إلى ( 1,1 دقيقة ) وهو آمن للإستخدام السريري.

### ■ الدراسة الثانية:

عنوان الدراسة : معاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالروكوريونيوم عند البالغين والأطفال.

مكان الدراسة: قسم التخدير في جامعة Caen – النورماندي

تاريخ الدراسة : آذار 2009

نتيجة الدراسة: إن الزمن المستغرق للوصول إلى TOF 0.9 بعد حقن السوغاماديكس بجرعة ( 4 ملغ / كغ ) قد بلغ ( 1,2 دقيقة ) ولم يترافق استخدامه مع أي تأثيرات هيموديناميكية أو جانبية غير مرغوب بها.

### ■ الدراسة الثالثة:

عنوان الدراسة: السوغاماديكس يحقق معاكسة أسرع للحصار العصبي العضلي المحرض بالروكوريونيوم مقارنة مع النيو ستغمين.

مكان الدراسة: المستشفى الجامعي لكلية الطب لجامعة Innsbruck – استراليا

تاريخ الدراسة: شباط – 2010

نتيجة الدراسة: إن الزمن الوسطي لتحسن الإرخاء العضلي حتى ( TOF 0.9 ) كان أقصر بشكل واضح عند استخدام السوغاماديكس حيث بلغ ( 1,1 – 1,4 دقيقة ) مقارنة مع ( 17,9 دقيقة ) عند استخدام النيو ستغمين ولم يسجل أي أحداث مفاجئة أو تأثيرات جانبية غير متوقعة.

■ نتيجة المقارنة : وجود تطابق مابين ما توصلنا إليه في دراستنا ومثيلاتها من الدراسات العالمية فيما يتعلق بعمل السوغاماديكس بالنسبة لزمن زوال الإرخاء التام والقدرة على التأثير في مستويات الحصار العميقة والمحافظة على التوازن الهيموديناميكي للمريض وشبه غياب تام للتأثيرات الجانبية الغير مرغوب بها .

## ● المقترحات والتوصيات:

بناءً على النتائج التي توصلنا إليها من خلال الدراسة السابقة نؤكد على الخصائص الفريدة التي يتميز بها عمل السوغاماديكس من حيث القدرة العالية على معاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالروكورونيوم مهما كانت درجته خلال فترة زمنية قصيرة دون أن يرافق ذلك تبدلات هيموديناميكية أو ظههور تأثيرات جانبية غير مرغوب فيها تذكر لذلك نوصي بإعتماد السوغاماديكس كمعكس نوعي فعال وآمن للحاصرات الأمينوستيرونيديّة.

وتعميم ثقافة استخدامه ومعرفة الخصائص الفريدة التي يتمتع بها من حيث خفض الزمن الأزمن لزوال الإرخاء التام وما يعني ذلك من عودة الوظيفة العصبية العضلية الطبيعية وخصوصاً التنفسية منها خلال زمن قصير وقدرته على حل مشكلة الحصار العصبي العضلي المتبقي نهائياً، إضافة لتأثيره في مستويات الحصار العميق وأهمية ذلك في الإجراءات الجراحية القصيرة التي تتطلب تنبئاً رغامياً أو عند الحاجة لإنهاء العمل الجراحي قبل الزمن المحدد أو بشكل مفاجئ .  
تشير بعض الدراسات إلى الكلفة الإقتصادية المرتفعة نسبياً للسوغاماديكس لذا نقترح تطوير آليات إنتاجه مع خفض الكلفة اللازمة لذلك.

إن استخدام الروكورونيوم للمباشرة التخديرية الإسعافية يؤكد مجدداً على الأهمية السريرية لتطبيق السوغاماديكس كونه يمثل المعاكس النوعي للروكورونيوم .

إن الآلية الفريدة لعمل السوغاماديكس في معاكسة الحاصرات الأمينوستيرونيديّة تشكل فاتحة عهد جديد لمعاكسة الحصار العصبي العضلي لذا نوصي بمزيد من الدراسات والأبحاث لتطوير هذه الآلية وتعميمها بحيث تصبح الآلية الأساسية المعتمدة لمعاكسة كافة الحاصرات بمختلف أنواعها.  
..... وما هي إلا حفنة من الغلال

● نموذج أستمارة بحثية :

إستمارة بيانات خاصة بالبحث

- إسم المريض :
- الجنس :
- العمر :
- التصنيف حسب ASA :
- التحسس الدوائي :
- المريخي العضلي المستخدم : ☐ الروكورونيوم
- الدواء المعاكس المستخدم : ☐ السوغاماديكس

|            |                                                    |
|------------|----------------------------------------------------|
| ثانية..... | الزمن الفاصل بين حقن المعاكس و ( TOF ratio > 0.7 ) |
| ثانية..... | الزمن الفاصل بين حقن المعاكس و ( TOF ratio > 0.8 ) |
| ثانية..... | الزمن الفاصل بين حقن المعاكس و ( TOF ratio > 0.9 ) |

| النسبة المئوية | عدد المرضى | زمن بلوغ TOF 0.9 |
|----------------|------------|------------------|
|                |            | > دقيقتين        |
|                |            | > خمس دقائق      |

| المتغير المدروس |    | زمن القياس |
|-----------------|----|------------|
| MAP             | HR |            |
|                 |    | القاعدي    |
|                 |    | + 2 دقيقة  |
|                 |    | + 5 دقائق  |
|                 |    | + 10 دقائق |
|                 |    | + 15 دقيقة |

| التأثيرات الجانبية المشاهدة بعد حقن الدواء المعاكس ولمدة 30 دقيقة في قاعة الصحو |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                                                 | جفاف الفم |
|                                                                                 | غثيان     |
|                                                                                 | إقياء     |
|                                                                                 | دوار      |
|                                                                                 | وسن       |

موافقة المريض المستنيرة على إجراء الدراسة الإحصائية

موضوع الدراسة: فعالية السوغاماديكس في معاكسة الحصار العصبي العضلي المحرض بالروكوروينيوم .

طبيب الدراسات العليا: د.تحسين يوسف اسماعيل

الأستاذ المشرف: أ. م.د. نجوى رقماني

قسم التخدير والإنعاش – كلية الطب – جامعة دمشق

إلى المريض :

لك الحق كمريض أن يتم إبلاغك عن حالتك الصحية و طريقة التخدير المثلى لها و الفوائد والمخاطر التي ممكن أن تنجم عنها، هذا الإبلاغ غير مصمم لإخافتك أو إثارة قلقك، إنما هو وسيلة لجعلك ملم أكثر بهذه الطريقة، وبالتالي تستطيع قبولها أو رفضها وكذلك قبول أو رفض الإشتراك في بحثنا المجري حوله.

إقرار المريض:

أنا الموقع أدناه أقر أنني طلبت وبكامل إرادتي أن تجرى عليّ طريقة التخدير موضوع البحث ، وأن أشارك في البحث الإحصائي المجري .

أعلم أن من سيطبق طريقة التخدير السابقة هو طبيب تخدير و أثق بكفائته و كفاءة الفريق الطبي و التمريضي المساعد، و أعلم كذلك بسرية الإختبار الإحصائي وسرية المعلومات الشخصية المتعلقة بي.

أعلم بأن التخدير العام قد يحمل بعض المخاطر الإضافية التي تم شرحها لي باستيفاء والتي تتضمن:

مشاكل تنفسية، مشاكل قلبية دورانية، ردود فعل دوائية، أذيات أعصاب ، مع احتمال ضئيل لحدوث توقف قلب أو أذية دماغ أو شلل أو موت. بالإضافة إلى بعض المشاكل الأخرى والتي هي أذيات: دبال صوتية، أسنان، شفتين، عينين، فقد وعي وذاكرة خلال الجراحة.

وقد أعطيت الفرصة بأن أسأل أي أسئلة إضافية حول طريقة التخدير هذه والطرق البديلة والبحث الإحصائي بشكل عام، وقد أجيب على كل أسئلتي بالقدر الكافي من المعلومات.

أعلم بأنه في حال قبولي بالإشتراك في هذا البحث الإحصائي فإني لن أحصل على أي مكافأة مادية كمقابل، وأعلم أنه لي الحق في أن انسحب من الإشتراك به خلال أي وقت قبل البدء بإعطائي أدوية المباشرة التخديرية وذلك دون أن يترتب على قراري بالإنسحاب أي تأثير على طريقة الرعاية الصحية المقدمة لي.

أقر أنني قرأت المعلومات السابقة (أو تمت قراءتها لي) و أنني فهمت محتوياتها، وأن طبيب التخدير قد أجاب على كامل أسئلتي، وأوافق وبكامل إرادتي على أن أشارك في هذا البحث الإحصائي وذلك لعلمي بالفوائد العلمية التي ستجنى منه، وعلى ذلك أوقع .

التوقيع :

■ اسم المريض :

● **المراجع:**

- 1 . Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg* 2012;95:1656–60 .
- 2 .Kopman AF. Sugammadex: a revolutionary approach to neuromuscular antagonism. *Anesthesiology* 2006;104:631–3 .
3. Hunter JM, Flockton EA. The doughnut and the hole: a new pharmacological concept for anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009;97:123–6 .
4. Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2007;103:695–703 .
5. Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, et al. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2011;96:36–43.
6. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex. A dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2013;104:667–74.
7. Tramer MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 2010;82:379–86 .
8. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular

blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. Anesthesiology 2013;99:632–7.

9- 2008-4346s1-01-Schering-Plough-corebackup.

10- LANGE 5th EDITION; Edited by

11- Fundamentals of Anaesthesia; Edited by Jenny Kam, M.D, Mukul Kapoor, Jung Kim; Section1 Chapter 4,76-95;Second Ed 2009.

12- Essential Clinical Anesthesia; Edited by Roopa Kohli-Seth, Aaron F. Kopman, Tuula S. O. Kurki, M.D; ; Section 5 Chapter2, 513-543 ;5<sup>th</sup> ed 2012.

13Anesthetic\_Pharmacology\_\_Basic\_Principles\_and\_Clinical\_Practice\_  
Edited byAndrewB. Leibowitz, MatthewLevin, Adam I. Levine; Section  
4 Chapter6, 843-861; 2nd\_Ed-2011

14- Color Textbook of Histology; Edited by Tim Smith, Colin Pinnock, Ted Lin; ; Section1 Chapter3,97-141 ; 3rd ed, 2007.

15- ANESTHESIA UNPLUGGED; Edited by Alex S. Evers, MervynMaze, Evan D. Kharasch; ; Section5 Chapter6 ,653-721; 2nd EDITION 2012

16- ESSENTIAL ANESTHESIA; Edited by Pankaj K. Sikka, Charles A. Vacanti, Richard D. Urman; ; Section3 Chapter7 ,356-398;third ed 2011

17-BASIC SCIENCE FOR ANAESTHETISTS; Edited by Mark Dershwitz, B. Scott Segal; ; Section7 Chapter4,876-894;2<sup>nd</sup> ed 2006

18- LONGNECKER; Edited by CHA R L E SE. SMITH, JOHNJ. COMO  
;Section4 Chapter7,687-694; 2nd ED 2012

**19- MILLER'S ANESTHESIA REVIEW; Edited by John F. Butterworth IV, David C. Mackey, John D. Wasnick; ; Section5 Chapter7,558-599; 2nd Ed 2013.**

**20- BARASH; Edited by John G. Brock-Utne, MD, PhD, FFA(SA ;Section9 Chapter2,987-998; 7th ED 2013**

**21- YAO 7th EDITION; Edited by Christopher J. Gallagher; Section6 Chapter2,143-190;3th ed 2012.**

**22- SMITH & AITKENHEAD'S TEXTBOOK; Edited by MichaelC.Lewis, Deborah A. Schwengel; Section4 Chapter1476-488; 6th EDITION 2013**

**23- LECTURE NOTES - Edited by Karen Antman, Amy Antman Gelfand; Section2 Chapter1,97-132; 4th EDITION 2012.**

**24- Understanding Human Anatomy and Physiology Edited by David Eric Antman, Jeffrey Marc Gelfand; Section3 Chapter7,362-357; 5th edition 2009.**

**25- Basic and Clinical Pharmacology; Edited by John G. Brock-Utne MD, PhD, FFA(SA); ; Section7 Chapter2,475-480; 11th Edition-2012**

**26- Physiology for anaesthetists; Edited by Julian Stone, William Fawcett; ; Section1 Chapter4,97-121;second edition 2014**

**27- Anaesthesia Science; Edited by Christopher Gallagher, Steven H. Ginsberg; Section3 Chapter 11,677-694;6<sup>th</sup> ed 2011.**

**28- BASIC SCIENCE FOR ANAESTHETISTS; Edited by Michael C. Lewis, Christine Park Deborah Schwengel; ; Section2 Chapter5,300-412;7<sup>th</sup> ed 2008.**

- 29- Principles & Prac of Pharmacology for Anaesthetists; Edited by Brendan J. Astley, M.D Michael Dale Bassett, Andrew M. Bauer, M.D; Section8 Chapter3,832-897;third ed 2013.**
- 30- Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care; Edited by Lisa L. Bethea, Norman Bolden; Section2 Chapter4,361-387; 3rd Ed 2010.**
- 31- Pharmacology for Anaesthesiologists; Edited by Vera V. Borzova, M.D., FAAP, Jeffrey A. Brown, D.O; Section7 Chapter4,764-786;5<sup>th</sup> 2007**
- 32- Principles & Prac of Pharmacology for Anaesthetists; Edited by Melvyn J. Y. Chin, M.D, Sheila Chiu-Miller, D. O., M.S; Section5 chapter1 ,622-678;4<sup>th</sup> ed 2011.**
- 33- A Stoelting\_Pharm\_and\_Physio; Edited by Varun Dixit, M.D, Jennifer Eismon, M.D; Section3 Chapter3,344-387;third ed 2007.**
- 34- LECTURE NOTES; Edited by Ryan J. Gunselman, M.D, Maureen S. Harders, M.D; Section2 Chapter1,298-376; 4th EDITION 2012.**
- 35- ANESTHESIA UNPLUGGED; Edited by A.P. Adams MB BS, J.N. Cashman BSc, R.M. Grounds MB BS, MRCS ; Section8 Chapter2,877-900 ;2nd EDITION 2012**
- 36- Developing Anaesthesia Textbook; Edited by Carl Gwinnutt, Matthew Gwinnutt; Section3 Chapter5,435-487;2 ed 2007.**
- 37- LANGE'S CASE FILES ANESTHESIOLOGY; Edited by Kallol Chaudhuri, MD, PhD, Swapna Chaudhuri, MD, PhD, John Emhardt, MD, Suzanne N. Escudier, MD; Section4 Chapter2,478-498;5th 2011.**