الجمـــهورية العربيـــــــة الســـورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق/ كلية الطب البشري

قسم التخدير والإنعاش والعناية المركزة

دراسة مقارنة

بين الديكسميديتوميدين و الميدازولام في تهدئة المريض أثناء التخدير العصبي المحوري

COMPARATIVE STUDY

BETWEEN DEXMEDETOMIDINE AND MIDAZOLAM

IN SEDATION DURING NEUROAXIAL ANESTHESIA

بحث علمي لنيل درجة الماجستير

في التخدير والإنعاش من كلية الطب في جامعة دمشق

إعداد طالب الدراسات العليا د. خالد محمد الزعبي

برئاسة

الأســـــــتاذة الدكتـــورة

منـــى عباس

بإشراف

الأســـتاذة المســاعدة الدكتـورة

سمر قباني

المحتوياتContents:

المحتويات ٢

الملخص ٦

المقدمة ٨

١. التخدير المحوري العصبي ٨
- محاسن التخدير المحوري العصبي..... ٩
- تأثيرات التخدير المحوري العصبي على أجهزة الجسم ٩
- استطبابات التخدير المحوري العصبي ١١
- مضادات استطباب التخدير المحوري العصبي ١٢
- تقييم مستوى الحصار المحوري العصبي ١٢
- اختلاطات التخدير المحوري العصبي ١٣
- أنواع التخدير المحوري العصبي ١٤
  - التخدير الشوكي..... ١٤
  - التخدير فوق الجافية..... ١٧
  - التخدير الذيلي..... ١٧
- العوامل التي تؤثر على الحصار..... ١٧

٢. تصنيف الجمعية الأمريكية لأطباء التخدير (ASA)..... ١٩

٣. المستقبلات الأدرينية ١٩

٤. محضر ميدازولام..... ٢١

٥. منسوب الطيف الثنائي ٢٢

٦. محضر ديكسميديتوميدين ٢٤

الطرائق ٣٧

١) هدف الدراسة ٣٧

٢) تصميم الدراسة ٣٧

٣) المرضى ٣٩

٤) التعشية ٤١

٥) جمع البيانات القاعدية ٤١

٦) جمع البيانات أثناء فترة الدراسة ٤١

٧) التحكم بأدوية الدراسة ٤٢

٨) قياس النتائج وحدود الأمان ٤٣
التحليل الإحصائي ٤٦
النتائج ٤٨
- مجتمع الدراسة ٤٨
- توزع المرضى حسب خصائصهم ٥٠
- متوسط أعمار المرضى ٥١
- البيانات القاعدية ٥٢
  - معدل النبض (HR)..... ٥٢
  - الضغط الشرياني الوسطي (MAP)..... ٥٢
  - منسوب الطيف الثنائي (BIS)..... ٥٣
  - إشباع الخضاب بالأوكسجين (SPO2)..... ٥٣
- البيانات خلال فترة الدراسة .....:..... ٥٤
  - مقارنة تغيرات معدل النبض القلبي(HR) بين المجموعتين (A)و(B).....٥٥
  - مقارنة تغيرات الضغط الشرياني الوسطي(MAP) بين المجموعتين (A)و(B)..... ٥٦
  - مقارنة تغيرات معدل التهدئة (BIS) بين المجموعتين (A)و(B).. ٥٧
  - مقارنة تغيرات إشباع الدم بالأوكسجين(SPO2)بين المجموعتين (A)و(B)..... ٥٨
المناقشة ٦٠
- مجتمع الدراسة ٦٠
  - توزع العينة ٦٠
    - حسب الجنس..... ٦٠
    - حسب تصنيف ASA..... ٦٠
    - حسب التقنية التخديرية المستخدمة..... ٦٠
  - الاستبعادات (الحالات المستبعدة من الدراسة)..... ٦١
  - أعمار مرضى العينتين ٦١
- البيانات القاعدية للمتغيرات..... ٦١
- البيانات خلال فترة الدراسة ٦٢

المقارنة بين مجموعتي الدراسة (A)و(B)

- بالنسبة لمعدل النبض القلبي (HR)..... ٦٢
- بالنسبة للضغط الشرياني الوسطي (MAP)..... ٦٢
- بالنسبة لمنسوب الطيف الثنائي (BIS)..... ٦٢
- بالنسبة لنسبة إشباع الخضاب بالأوكسجين (spo2)..... ٦٣

المقارنة مع الدراسات العالمية.....٦٣

الاستنتاجات ٦٦

التوصيات ٦٨

الملاحق ٦٩

المراجع ٧١

فهرس الجداول

رقم الجدول	عنوانه	رقم الصفحة
الجدول رقم (١)	جرعات ومدد تأثير المخدرات الموضعية المستخدمة في الحصار الشوكي	١٥
الجدول رقم (٢)	تصنيف ASA	١٩
الجدول رقم (٣)	توزع العينة حسب نوع العمل الجراحي	٣٩
الجدول رقم (٤)	أنواع المحاليل الوريدية المستخدمة لملء السرير الوعائي قبل العمل الجراحي	٤٢
الجدول رقم (٥)	توزع العينة حسب الجنس	٥٠
الجدول رقم (٦)	توزع العينة حسب ASA	٥٠
الجدول رقم (٧)	توزع العينة حسب التقنية التخديرية المحورية العصبية	٥١
الجدول رقم (٨)	متوسط الأعمار لمرضى العينة في المجموعتين	٥١
الجدول رقم (٩)	مقارنة HR القاعدي بين مجموعتي الدراسة	٥٢
الجدول رقم (١٠)	مقارنة MAP القاعدي بين مجموعتي الدراسة	٥٣
الجدول رقم (١١)	مقارنة BIS القاعدي بين مجموعتي الدراسة	٥٣
الجدول رقم (١٢)	مقارنة SPO2 القاعدي بين مجموعتي الدراسة	٥٤
الجدول رقم (١٣)	قيمة "P" لمتغير HR مع الزمن	٦٢
الجدول رقم (١٤)	قيمة "P" لمتغير MAP مع الزمن	٦٢
الجدول رقم (١٥)	قيمة "P" لمتغير BIS مع الزمن	٦٣
الجدول رقم (١٦)	قيمة "P" لمتغير SPO2 مع الزمن	٦٣

فهرس الأشكال

الشكل رقم (١) تصميم الدراسة..... ٣٨

الشكل رقم (٢) المرضى المدرجون في الدراسة..... ٤٩

فهرس المخططات

المخطط رقم (١) مقارنة تغيرات HR مع الزمن بين مجموعتي الدراسة..... ٥٥

المخطط رقم (٢) مقارنة تغيرات MAP مع الزمن بين مجموعتي الدراسة..... ٥٦

المخطط رقم (٣) مقارنة تغيرات BIS مع الزمن بين مجموعتي الدراسة..... ٥٧

المخطط رقم (٤) مقارنة تغيرات SPO2 مع الزمن بين مجموعتي الدراسة..... ٥٨

الخلفية Background: محضر ميدازولامMidazolam هو بنزوديازبين يستخدم من أجل التهدئة في سياق التخدير المحوري العصبي بسبب بعض تأثيراته المفيدة. بينما محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine هو شاد عالي الإنتقائية للمستقبلات الأدرينيةα2 يظهر كخيار مفضل هذه الأيام. إن هدف هذه الدراسة هو مقارنة التأثيرات الديناميكية الدموية والتهدئة الناتجة عن استخدام الديكسميديتوميدين مع نظيراتها الناتجة عن استخدام الميدازولام وذلك أثناء الجراحة المجراة تحت التخدير بالحصار المحوري العصبي.

الطرائق Methods: بعد أخذ الموافقة من مجلس البحث العلمي في جامعة دمشق. وأخذ الموافقات المكتوبة من جميع المرضى الداخلين في الدراسة (١٠٠ مريض بالغ فوق العشرين من العمر، من التصنيف I وΠ حسب ASA) والمرشحين للتخدير المحوري العصبي، تم تقسيمهم إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى A: تم تطبيق محضر ميدازولامMidazolam لتهدئتهم بجرعة تحميل 0.05 mg/kg حقناً وريدياً بطيئاً (بتركيز15mg/50 ml= 0. 3mg/ml)، متبوعاً بتسريب وريدي بجرعة 0.01mg/kg/hr (بتركيز= 5mg/50 ml = 0. 1mg/ml)، (N=50).

المجموعة الثانية B: تم تطبيق محضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidine لتهدئتهم بجرعة تحميل 1µg/kgحقناً وريدياً بطيئاً خلال ١٥ دقيقة (بتركيز= 400µg/50ml = 8µg/ml)، متبوعاً بتسريب وريدي بجرعة 0.5µg/kg/h (بتركيز = 400µg/50ml = 8µg/ml)، (N=50).

وتمت مراقبة HR,MAP,SPO2,BIS

النتائج Results: لم يكن هناك فرق مهم من الناحية الإحصائية من حيث التهدئة بين المجموعة A والمجموعة B ، كما لم يكن هناك فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين من حيث التأثير على الضغط الشرياني الوسطي MAP . وكان هناك إنخفاض واضح في معدل النبض HR في المجموعة B مقارنة بالمجموعة A . فيما لم يفترق المحضران في التأثير على نسبة إشباع الخضاب بالأوكسجين Spo2.

الإستنتاج Conclusion: إن استخدام محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine في تهدئة المريض أثناء التخدير المحوري العصبي يمكن أن يكون بديلاً مناسباً لمحضر ميدازولامMidazolam في هذا السياق.

الخلفية

Background

١.المقدمة Introduction:

يعتبر التخدير العصبي المحوري neuroaxial anesthesia تقنية تخديرية مستخدمة على نطاق واسع، وربما تترافق بالشدة، القلق، كما أن ارتباك المريض أثناء العمل الجراحي يعتبر مصدراً لعدم الإرتياح الذي يعانيه المريض خلال الجراحة. وعلى الرغم من أن بعض المرضى يتحملون البقاء واعين أثناء الجراحة بدون أية عقاقير، فإن فئة أخرى من المرضى تحتاج للتهدئة من أجل إنهاء معاناتهم وعدم الراحة التي قد يشعرون بها.

يمكن استخدام العديد من المنومات والمهدئات في إنجاز تلك المهمة. ولكن الأشيع استخداماً هو الميدازولام. وستقوم هذه الدراسة بمقارنة الديكسميديتوميدين به.

إن إعطاء العقاقير المهدئة ربما تترافق مع مخاطر التأثيرات الجانبية لتلك العقاقير، خاصة المشاكل القلبية والتنفسية. هذا وأن المواد الدوائية التي تحدث مستويات مناسبة من التهدئة من دون إحداث تأثيرات جانبية مهمة وتؤدي إلى إراحة المريض والطبيب معاً (١).

التخدير المحوري العصبي neuroaxial anesthesia :

وهو يشكل مجموعة من التقنيات التخديرية، تم تطبيقها من أجل بعض العمليات الجراحية في مستهل القرن العشرين، واتسع انتشارها حتى حلول عام ١٩٤٠ عندما زادت أعداد التقارير التي تتحدث عن الأذيات العصبية الدائمة التي تنجم عنها، مما أدى إلى الإبتعاد عنها نسبياً، حتى عام ١٩٥٠حيث نشرت دراسة إحصائية كبيرة تظهر أن اختلاطات هذه التقنيات نادرة التواتر عندما تجرى بأيد خبيرة، وتراعى مبادئ التعقيم بشكل صارم، ويتم استخدام المخدرات الحديثة والآمنة، مما أدى إلى عودة الإقبال على إجراءها. وفي أيامنا الحالية تتمتع هذه التقنيات التخديرية بشعبية واسعة في الممارسة التخديرية السريرية.

لقد فسح التخدير المحوري العصبيneuroaxial anesthesia المجال واسعاً أمام طبيب التخدير لاختيار بدائل عن التخدير العام General anesthesia إذا دعت الحاجة، كما يمكن إشراك هذه التقنيات مع التخدير العام، وفي الوقت نفسه يمكن تطبيقها كتقنيات تسكين للألم في الفترة التالية للعمل الجراحيPost operation analgesia ، ومن أجل تدبير بعض المتلازمات الألمية الحادة أو المزمنة.

لقد لوحظ أن الحصار المحوري العصبي neuroaxial anesthesia ينقص نسبة المراضة التالية للعمل الجراحي عند تطبيقه لوحده أو مشركاً مع التخدير العام General anesthesia في بعض الحالات(١)، كما قد تنقص نسبة حدوث الخثار الوريدي والإنصمام الرئوي والاختلاطات القلبية عند المرضى مرتفعي الخطورة، كما قد ينقص النزف والحاجة لنقل الدم ويخفض خطورة انسداد الطعم الوعائي، ومن المؤكد أنه يخفض خطورة التعرض

لذات الرئة والتثبيط التنفسي التاليين لجراحة البطن العلوي والجراحة الصدرية عند المرضى المصابين بالداء الرئوي الإنسدادي المزمن Chronic obstructive pulmonary disease، كما قد يسمح هذا الحصار بعودة فعالية الجهاز الهضمي بشكل أبكر(مقارنة مع التخدير العام) بعد العمل الجراحي.(١) وتلك المحاسن التي يبديها الحصار المحوري العصبي neuroaxialanesthesia تنجم عن:

- قدرته على لجم حالة فرط الخثار التي تترافق مع الجراحة عادة.
- قدرته على إحداث زيادة في الجريان الدموي نتيجة تثبيطه للسبيل الودي.
- قدرته عل تحسين أكسجة المريض من خلال إنقاصه لشدة تثبت وتحدد حركية العضلات التنفسية وذلك بسبب ضمانه تسكيناً جيداً تالياً للعمل الجراحي وقدرته على لجم الإستجابة العصبية الغدية الصماوية المحرضة بالعمل الجراحي (استجابة الشدة).
- إن إنقاص الحصار المحوري العصبيneuroaxial anesthesiaللشدة المحرضة بالعمل الجراحي يؤدي إلى خفض نسبة حوادث نقص التروية القلبية عند مرضى الداء الإكليلي خلال فترة ما حول العمل الجراحي، وبالتالي خفض نسبة المراضة والمواتة لدى هؤلاء المرضى.
- قدرته على إنقاص حاجة المريض من الأفيونات الخلالية مما يجنبه بشكل ملحوظ الإصابة بالتثبيط التنفسي ونقص التهوية وذات الرئة الإستنشاقية.
- قدرته (التخدير فوق الجافية) على تسريع إنباب المريض وفطامه عن التهوية الآلية بعد العمل الجراحي البطني الواسع أو بعد الجراحة الصدرية.

لقد لوحظ أن الحصار المحوري العصبي آمن جداً عندما يجرى بالشكل الصحيح وبالأيدي الخبيرة، ولكن هذا لايعني أنه لايسبب اختلاطات قد تكون مهمة تتراوح بين الألم الظهري الخفيف المحدد لنفسه والأذيات العصبية الدائمة وقد يفضي إلى الموت في حالات نادرة جداً. ولذلك يجب على طبيب التخدير أن يتمتع بالخبرة والدراية الكافية بتشريح الجملة العصبية المركزية والعمود الفقري والحرائك الدوائية الخاصة بالعقاقير المستخدمة، كما يجب عليه أن يراعي مبادئ التعقيم والتطهير بشكل صارم، وأن يكون على دراية كافية بالاختلاطات التي قد تحدث ومتوقعاً لها وأن يكون قادراً على معالجتها بشكل سريع ومناسب.(١)

يشكل الجذر العصبي الموضع الرئيس الذي يتأثر بالحصار المحوري العصبي حيث يتم حقن المخدر الموضعي:

- في التخدير الشوكي: ضمن السائل الدماغي الشوكي Cerebra spinal fluid.
- في التخدير فوق الجافية: ضمن الحيز فوق الجافية Epidural space.
- في التخدير الذيلي: ضمن الجزء العجزي من الحيز فوق الجافية Caudal part of epidural space.

حيث يؤدي حصار النقل العصبي في ألياف الجذور الخلفية إلى لجم نقل الإحساسات الجسدية والحشوية، بينما يؤدي حصار النقل ضمن ألياف الجذور الأمامية إلى لجم الأوامر الحركية والذاتية.

الحصار الجسدي Somatic blockade:

يؤمن الحصار المحوري العصبي حالة جراحية جيدة بسبب لجمه لنقل التنبيهات المؤلمة (حصار حسي)وإرخائه لمقوية العضلات الهيكلية (حصار حركي)، كما يختلف تأثير المخدر الموضعي على الألياف العصبية حسب:

- قد الليف.
- تركيز الدواء الواصل إليه.
- مدة تلامس الدواء مع الليف العصبي.
- مدى تنخع الليف العصبي (الليف محاطاً بالنخاعين أم لا).

علماً أن الجذور العصبية الشوكية تحوي أنواعاً مختلفة من الألياف العصبية

الحصار الذاتيAutonomic blockade:

حيث يحدث الحصار المحوري العصبي لجماً ودياً في السبيل الودي، فيما لا يحصر التخدير المحوري العصبي العصب المبهم مما قد يؤدي إلى ظهور استجابات فيزيولوجية تنجم عن نقص المقوية الودية و/ أو بقاء المقوية نظيرة الودية فعالة وغير معاكسة، مما يؤدي إلى ظهور التأثيرات التالية:

على الجهاز القلبي الوعائي:

a) انخفاض التوتر الشرياني.
b) قد يحدث نقص في معدل النبض القلبي
c) قد يحدث نقص في قوة قلوصية العضلة القلبية.

على الجهاز التنفسي:

وهي تبدلات طفيفة جداً غير ملحوظة سريرياً في العادة، إلا عند ذوي المدخر التنفسي المحدود الذين يعتمدون على العضلات التنفسية الإضافية (العضلات الوربية والعضلات البطنية)، كما هو الحال عند مرضى الداء الرئوي الإنسدادي المزمن.

على الجهاز الهضمي:

a) تقلص الأمعاء واشتداد حركاتها التمعجية.

على الجهاز البولي:

a) تأثير طفيف جداً وغير ملحوظ سريرياً على الجريان الدموي الكلوي الذي يبقى مصوناً بسبب تدخل آليات التنظيم الذاتي.(١)
b) حدوث الإحتباس البولي العابر بسبب فقدان الضبط العصبي الذاتي المؤقت الناجم عن الحصار.

على الإستقلاب والغدد الصم:

a) قد يثبط الحصار العصبي المحوري الإستجابة العصبية الغدية الصماوية المحرضة بالعمل الجراحي (استجابة الشدة).
b) قد ينقص نسبة تطور اللانظميات ونسبة حوادث الإقفار في فترة ماحول العمل الجراحي لأنه يسبب انخفاض معدل تحرر الكاتيكولامينات المحرض بالشدة الجراحية.

إستطبابات التخدير المحوري العصبي Indications:

يمكن استخدام التخدير المحوري العصبي لوحده أو مشركاً مع التخدير العام من أجل معظم العمليات التي تقع تحت مستوى العنق.

ولكنه يبدي فائدة رئيسية من أجل:

١. العمليات المجراة على البطن السفلي.
٢. العمليات الإربية.
٣. العمليات البولية التناسلية.
٤. العمليات على المستقيم والشرج.
٥. العمليات على الطرفين السفليين.
٦. العمليات المجراة على النخاع الشوكي في المستوى القطني تحت التخدير المحوري العصبي.

مضادات استطباب التخدير الحوري العصبي

Contraindications:

A. المطلقة:

١) الإنتان في موضع الحقن.
٢) رفض المريض.
٣) الإعتلالات النزفية (INR>1.5, Platelet count<50000/ml).
٤) نقص الحجم الشديد.
٥) ارتفاع التوتر داخل القحف.
٦) تضيق الدسام الأبهري.
٧) تضيق الدسام التاجي الشديد.

B. النسبية:

١) الخمج الجهازي.
٢) عدم تعاون المريض (يمكن تركينه).
٣) الآفات العصبية المزيلة للنخاعين.
٤) التضيقات الدسامية القلبية الخفيفة والمتوسطة الشدة.
٥) تشوهات العمود الفقري الشديدة.

C. الخلافية:

١) سوابق التعرض لعمل جراحي على العمود الفقري عند موضع إجراء الحصار.
٢) عدم القدرة على التواصل مع المريض لسبب مرضي ما كالعتاهة وما شابه.
٣) العمل الجراحي الذي يترافق مع النزف الشديد أو الذي يتطلب وقتاً طويلاً أو التي تجرى خلاله مناورات تسيء للوظيفة التنفسية الخاصة بالمريض.

تقييم مستوى الحصار الحوري العصبي:

الحصار الحسي:

يتم تقييمه عن طريق إجراء اختبار الوخز بالدبوس.

الحصار الذاتي:

يتم تقييمه عن طريق إجراء قياس لدرجة حرارة الجلد(عن طريق مقياس الحرارة الجبهي).

الحصار الحركي:

يتم تقييمه من خلال مقياس بروميجBromage scale التالي:

١. **الحصار الحركي معدوم**: يستطيع المريض عطف ركبتيه وقدميه.

٢. **الحصار الحركي جزئي**: يستطيع المريض عطف ركبتيه وعلى مقاومة الجاذبية بحركة كاملة لقدميه.

٣. **الحصار الحركي كامل جزئياً**: لا يستطيع المريض عطف ركبتيه ولكنه قادر على عطف قدميه.

٤. **الحصار الحركي كامل كلياً**: المريض عاجز عن تحريك ساقيه وقدميه.

الإختلاطات التي قد تنجم عن الحصار الحوضي الصبغي:

- الصداع ما بعد بزل الجافية Post dural puncture headache (PDPH).
- ألم الظهر Backache.
- التخدير الشوكي المرتفع أو الكامل High or total spinal anesthesia.
- الأعراض العصبية العابرة Transient neurologic symtoms.
- توقف القلب Cardiac arrest.
- الحقن تحت الجافية Subdural injection.
- السمية الجهازية Systemic toxicity.
- التهاب السحايا Meningitis.
- التهاب العنكبوتية Arachnoiditis.
- الورم الدموي الشوكي أو فوق الجافيةSpinal or epidural hematoma
- الخراج فوق الجافية Epidural abscess.
- متلازمة ذيل الفرس Cauda equina syndrome.
- الحقن المباشر ضمن النخاع الشوكي Injection intraspinal cord.
- الإحتباس البولي Urinary retention.

يقسم التخدير الحوري العصبي إلى:

التخدير الشوكيSpinal Anesthesia:

هو تخدير ناحي يتم من خلال حقن المخدر الموضعي في الحيز تحت العنكبوتية، يتم فيه حصرالجذور العصبية عند مرورها عبر الحيز تحت العنكبوتية الذي يمتد من الثقبة الكبرى حتى الفقرة العجزية الثانية عند البالغين والفقرة العجزية الثالثة عند الأطفال حيث لا يكون هذا الحيز محدداً بشكل واضح في السحايا الدماغية حيث تلتصق الأم العنكبوتية بالأم الجافية ذات التركيب الأغلظ و الأكثف في مستوى السحايا حول الحبل الشوكي.

يمكن استخدام العديد من الأدوية في إجراء التخدير الشوكي ومنها:
محضر بوبيفاكائين Bupivacain ومحضر تتراكائين Tetracain وهما المحضران الأكثر استخداماً في الممارسة السريرية حالياً.
محضر روبيفاكائين Rupivacain .
محضر بروكائين procain.
محضر ليدوكائين Lidocain.(حديثاً لم يعد ينصح باستخدامه لورود تقارير موثقة عن ارتفاع نسبة الأذيات العصبية العابرة عند استخدامه) (١). (الجدول رقم\ ١ \)
يبدأ تأثيره بعد حوالي ٥- ١٠ دقائق.
يدوم وسطياً من ٩٠- ١٢٠ دقيقة.
إن إضافة الإيبي نفرين إلى محلول المخدر الموضعي قد يؤدي إلى تطاول مدة الحصار بشكل طفيف عند إضافته إلى محضر البوبيفاكائين وبنسبة ٥٠% عند إضافته إلى محضر التتراكائين، وكذلك هو الأمر إذا تمت إضافة محضر فينيل إفرين.
يمكن تطبيق الحصار الشوكي باللجوء لإحدى المقاربات التالية:

- المقاربة على الخط المتوسط.
- المقاربة جنيب الخط المتوسط.

كما يمكن إجراؤه بالوضعيات التالية:

- وضعية الجلوس.
- وضعية الإستلقاء الجانبي.
- وضعية الكب البطني.

الجرعات الموصى بها من المخدرات الموضعية المستخدمة بشكل شائع في الحصار الشوكي ومدة تأثير كل منها يوضحها الجدول رقم (١). (الجدول رقم \١١)

الدواء	الجرعة			مدة التأثير	
	العجان والطرفين السفليين	البطن السفلي	البطن العلوي	المحلول النقي	المحلول المشترك مع الإيبينفرين
بروكائين	٧٥ ملغ	١٢٥ ملغ	٢٠٠ ملغ	٤٥ دقيقة	٦٠ دقيقة
بوبيفاكائين	٤- ١٠ ملغ	١٢- ١٤ ملغ	١٢- ١٨ ملغ	٩٠- ١٢٠ دقيقة	١٠٠- ١٥٠ دقيقة
تتراكائين	٤- ٨ ملغ	١٠- ١٢ ملغ	١٠- ١٦ ملغ	٩٠- ١٢٠ دقيقة	١٢٠-٢٤٠ دقيقة
ليدوكائين (لم يعد منصوحا باستخدامه)	٢٥- ٥٠ ملغ	٥٠- ٧٥ ملغ	٧٠- ١٠٠ ملغ	٦٠- ٧٥ دقيقة	٦٠- ٩٠ دقيقة
روبيفاكائين	٨- ١٢ ملغ	١٢- ١٦ ملغ	١٦- ١٨ ملغ	٩٠- ١٢٠ دقيقة	٩٠- ١٢٠ دقيقة

الجدول رقم \ ١ \
جرعات ومدد تأثير المخدرات الموضعية المستخدمة في الحصار الشوكي

يمكن أن يتأثر مستوى الحصار الناجم عن الحقن ضمن الحيز تحت العنكبوتية بعدة عوامل هي:

A. <u>العوامل شديدة الأهمية:</u>

١. كثافة محلول المخدر الموضعي المحقون.
٢. جرعة محلول المخدر الموضعي المحقون.
٣. وضعية المريض أثناء الحقن وبعده مباشرة.
٤. موضع الحقن.

B. <u>العوامل الأقل أهمية:</u>

١. عمر المريض.
٢. حجم السائل الدماغي الشوكي.
٣. انحناء العمود الفقري لدى المريض.
٤. حجم المحلول المحقون.
٥. الضغط داخل البطن.
٦. اتجاه الإبرة خلال الحقن.
٧. طول العمود الفقري الذي يعكسه طول قامة المريض.
٨. الحمل.

يجب أن يكون السرير الوعائي معبأً بشكل جيد، ويجب على طبيب التخدير أن يكون يقظاً لما قد يحدث من بطءٍ في القلب نتيجة سيطرة المقوية نظيرة الودية(١).

التخدير فوق الجافية Epidural Anesthesia:

هوتخدير ناحي يتم من خلال حقن المخدر الموضعي في الحيز فوق الجافية، يقدم خيارات أوسع من تقنية التخدير الشوكي، حيث يمكن إجراؤه على المستويات الرقبية، الصدرية، القطنية، والعجزية وفي هذه الحالة تسمى التقنية بالحصار الذيلي.

تطبق تقنية الحصار فوق الجافية من أجل:

- التخدير الجراحي.
- التسكين التوليدي.
- ضبط الألم بعد العمل الجراحي.
- علاج متلازمات الألم المزمن.

وفي الحالتين الأخيرتين يتم ذلك بإجراء الحصار فوق الجافية المستمر باستخدام الحقن المستمر عبر القثطرة.

كما يمكن تطبيق الحصار فوق الجافية بإعطاء المخدر الموضعي على شكل:

- حقنة وحيدة.
- حقن متقطعة عبر قثطرة يتم تركيبها في الحيز فوق الجافية.
- تسريب مستمر عبر القثطرة الموضوعة في الحيز فوق الجافية.
- تسريب مستمر عبر القثطرة مع جرعات متقطعة حسب رغبة المريض Patient Controlled Epidural Analgesia (PCEA).

يبدأ تأثيره بعد ١٠– ٢٠ دقيقة. قد يترافق مع هبوط في التوتر الشرياني ولكن بشكل أبطأ وأخف شدة مما يحدث في التخدير الشوكي(١).

يمكن إجراء الحصار فوق الجافية بالمقاربات التالية:

- المقاربة على الخط المتوسط.
- المقاربة جنيب الخط المتوسط.

إن حجم وتركيز محلول المخدر الموضعي اللازمين لإجراء الحصار فوق الجافية كبيران مقارنة مع ماهي عليه الحال بالنسبة للحصار الشوكي. وبالتالي فقد تحدث سمية ملحوظة فيما إذا تم حقن هذه الكمية بطريقة غير مقصودة ضمن القراب أو

داخل السرير الوعائي، حيث يمكن الوقاية من هذه المشكلة بإعطاء جرعة الإختبار ورفع كمية الجرعة المحقونة تدريجياً سواء كان الحقن عبر الإبرة أو عن طريق القثطرة.

A. جرعة الإختبار:

تعطى من أجل كشف احتمال حقن الدواء ضمن الحيز تحت العنكبوتية، أو داخل السرير الوعائي. ويتم من خلال مزج ٣ مل من محضر ليدوكائين Lidocain ١,٥% مع الإيبي نفرين ذي التركيز ١\ ٢٠٠٠٠٠ (٠,٠٠٥ ملغ \ مل) وحقنهما ضمن الإبرة أو القثطرة:

إذا كان الحقن ضمن القراب سيحدث حصاراً شوكياً يظهر بسرعة بتأثير الليدوكائين (٤٥ ملغ).

أما إذا كان الحقن ضمن السرير الوعائي فسيحدث تسرع قلبي ملحوظ (بنسبة تزيد عن ٢٠% من قيمته القاعدية للمريض) بسبب احتواء جرعة الإختبار على الإيبينفرين (١٥ مكغ).

قد يترافق اختبار الجرعة أحياناً مع نتائج إيجابية كاذبة كأن يتقلص رحم الحامل فيؤدي لتألمها وبالتالي يتسرع النبض لديها فيفسر الأمر على أنه حقن الدواء داخل السرير الوعائي. وأحياناً أخرى مع نتائج سلبية كاذبة كأن يكون المريض قيد المعالجة بحاصرات بيتا β- Blockers، ولذلك يقترح البعض بإجراء الرشف اللطيف قبل حقن الدواء لاعتقادهم أن ذلك يكفي للحيلولة دون الحقن غير المتعمد داخل السرير الوعائي.

B. رفع الجرعة المحقونة تدريجياً:

وهو يشكل طريقة فعالة جداً من أجل تجنب الاختلاطات الخطيرة التي قد تنجم عن حقن المخدر الموضعي ضمن الحيز تحت العنكبوتية أو داخل السرير الوعائي.

التخدير الذيليCaudal Anesthesia:

وهو في الحقيقة تخدير فوق الجافية ولكنه يجرى في المستوى العجزي من كيس الجافية، ولذلك لن نتطرق له في هذه الدراسة وهو نادراً ما يتم اللــجوء إليــه عند البالغيــن إذ أنه غالباً ما يســتخدم عند الأطفال(١).

العوامل التي تؤثر على الحصار:

- ***نوع الحصار تسكيني أم تخديري*** (الحصار التسكيني يحتاج إلى حجوم أقل).
- ***التقدم بالعمر*** (مع التقدم بالعمر نحتاج لكمية أقل من محلول المخدر الموضعي لإحداث نفس الشدة من الحصار).
- ***طول المريض***.
- ***وضعية المريض أثناء الحقن وما بعده مباشرة***
- ***إضافة أدوية أخرى إلى محلول المخدر الموضعي:***
  - ❖ الأفيونات تؤثر على نوعية الحصار وتسبب تطاول مدته.
  - ❖ الإيبينفرين يؤثر على مدة الحصار من خلال إنقاص معدل امتصاص المخدر الموضعي إلى السرير الوعائي.
  - ❖ محضر فينيل إفرين يعمل بالآلية نفسها التي يعمل بها محضر إيبينفرين ولكن بشكل أقل فعالية.
  - ❖ بيكاربونات الصوديوم تسرع بدء تأثير الحصار فوق الجافية عند إضافته بنسبة ١٠/١.
  - ❖ شادات المستقبلات الأدرينية α2 (الكلونيدين)، وكذلك الكيتامين تقوي القدرة التسكينية للمخدرات الموضعية بدرجات مختلفة (١).

إن مزج نوعين من محاليل المخدرات الموضعية أحدهما سريع بدء التأثير والثاني طويل أمد التأثير يسمح بالحصول على حصار سريع البدء وطويل التأثير(الحصول على ميزات المحلولين معاً)، كما يقلل من مخاطر السمية لكليهما.

الأدوية التي يمكن استخدامها في الحصار فوق الجافية:

يعتمد اختيار الدواء على:

- ⌗ مدة العمل الجراحي المتوقعة (اختيار دواء قصير أو طويل أمد التأثير).
- ⌗ طريقة إعطاء الدواء (حقنة واحدة، حقن متقطع، تسريب مستمر)

a) الأدوية قصيرة إلى متوسطة أمد التأثير:
   - محضر ليدوكائين ١,٥- ٢%.
   - محضر كلوربروكائين ٣%.
   - محضر ميبيفاكائين ٢%.

b) الأدوية طويلة أمد التأثير:
   - * محضر بوبيفاكائين ٠,٥ – ٠,٧٥ %.
   - * محضر روبيفاكائين ٠,٥- ١%.
   - * محضر إيتيدوكائين.

تصنيف الجمعية الأميركية لأطباء التخدير(١) :

(الجدول رقم ١٢١).

تصنيف الجمعية الأمريكية لأطباء التخدير ASA	
المجموعة	التعريف
I	المريض طبيعي وسليم
II	المريض لديه مرض جهازي خفيف ولايوجد لديه أي تحدد وظيفي
III	المريض لديه مرض جهازي متوسط إلى شديد سبب له بعض التحدد الوظيفي
IV	المريض لديه مرض جهازي شديد يهدد حياته بشكل مستمر ويصيبه بالعجز الوظيفي
V	المريض يحتضر ولا يتوقع له أن يعيش لمدة ٢٤ ساعة مع أو بدون التداخل الجراحي
VI	المريض مصاب بالموت الدماغي وستقطف أعضاؤه للتبرع بها
VI\E	إذا كانت العملية إسعافية يضاف الحرف E للتصنيف الخاص بالمريض (2E مثلاً)

الجدول رقم /٢/ تصنيف ASA

المستقبلات الأدرينية :

وهي تقسم إلى مجموعتين:

- ألفا(α): وتقسم بدورها إلى:
  - ألفا١ (α1):

وهي مستقبلات بعد مشبكية تتوضع في العضلات الملساء التي تتوزع في الرئتين والأوعية الدموية والرحم والأمعاء والسبيل البولي التناسلي والعين. يؤدي تفعيلها إلى تقلص العضلات الملساء المفعلة وبالتالي تشنج القصبات، تقبض الأوعية الدموية (مما يقود إلى ارتفاع التوتر الشرياني)، انقباض الرحم، تقلص المعصرات الهضمية والبولية التناسلية، وتوسع الحدقة. كما يؤدي تفعيلها إلى تثبيط إفراز الأنسولين، وحل الدسم.(١)

وقد تحتوي العضلة القلبية على بعض من هذه المستقبلات، التي يؤدي تفعيلها إلى تأثيرات طفيفة إيجابية على القلوصية، وسلبية على النظمية.

- ألفا٢ (α2):

وهي مستقبلات قبل مشبكية بشكل رئيس يؤدي تفعيلها إلى حدوث حلقة تلقيم راجع سلبي حيث تثبط فعالية الأدينيلات الحلقية مما ينقص معدل دخول شوارد الكالسيوم إلى النهـــايـــــــات العصبونية، وبالتالي الحد من تسرب المزيد من النور إيبي نفرين من حويصلات الخزن التي تحويه، وبالتالي تثبيط تحرر المزيد من النور إيبي نفرين من العصبونات.

كما تحوي العضلات الملساء الوعائية مستقبلات α2 بعد مشبكية يؤدي تفعيلها إلى تقبض وعائي ملحوظ، والأهم من ذلك أن تنبيه المستقبلات α2 بعد المشبكية الموجودة في الجملة العصبية المركزية يسبب التهدئة، ويضعف فعالية السبيل الودي مما يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية المحيطية وبالتالي انخفاض التوتر الشرياني.(١)

❖ بيتا(β): وتقسم بدورها إلى:

- بيتا١ (β1):

وهي مستقبلات بعد مشبكية، تتوضع في القلب ويؤدي تفعيلها إلى تحفيز الأدينيلات الحلقية مما يسبب تحول الأدينوزين ثلاثي الفوسفات إلى أدينوزين وحيد الفوسفات الحلقي وبالتالي تفعيل شلال فسفرة الكيناز الذي بدوره يحدث تأثيراً إيجابياً على النظمية (HR↑) وعلى الناقلية (↑سرعة التوصيل) وعلى القلوصية (↑قلوصية العضلة القلبية).

- بيتا٢ (β2):

وهي مستقبلات بعد مشبكية بشكل رئيس، تتوضع في العضلات الملساء والخلايا الغدية، تعمل بالآلية نفسها التي تعمل بها المستقبلات β1 (آلية تفعيل وتنبيه الأدينيلات الحلقية)، وبالرغم من ذلك فإن تفعيل المستقبلات β2 يؤدي لارتخاء العضـــــلات الملساء، وبالتالي حدوث توسع قصبي، توسع وعائي، ارتخـــاء الرحم والمثانة والأمعاء.

كما يؤدي تفعيل المستقبلات β2 إلى الحث على انحـــــــــــلال الغليكوجين، انحلال الدسم، تركيب الغلوكوز، وتحرر الأنسولين.

ويمكن لمنبهات β2 أن تؤهب لحدوث لانظميات قلبية بوجود نقص بوتاسيوم بسبب تفعيلها لمضخة الصوديوم- بوتاسيوم الذي يقود إلى دخول البوتاسيوم إلى الحيز داخل الخلوي مما يحرض انخفاضاً ملحوظاً في التركيز المصلي للبوتاسيوم وبالتالي الأهبة لحدوث اللانظميات القلبية.(١)

محضر ميدازولام Midazolam:

هو بنزوديازبين مزيل للقلق، محرض للنساوة. يمكن إعطاؤه من أجل التهدئة عبر:

- الوريد بجرعة (٠,٠١- ٠,١ ملغ \ كغ).
- العضل بجرعة (٠,٠٧ – ٠,١٥ ملغ \ كغ).
- الأنف بجرعة (٠,٢- ٠,٣ ملغ \ كغ).
- تحت اللسان بجرعة (٠,١ ملغ \ كغ).
- الشرج بجرعة (٠,٠٧ ملغ \ كغ).

يرتبط بالبروتينات البلازمية ككل البنزوديازبينات بنسبة كبيرة (٩٠-٩٨%).

يطرح مع البول بشكل رئيس وعمره النصفي الإطراحي يقارب الساعتين وهو الأقصر بين الأعمار النصفية الإطراحية الخاصة بالبنزوديازبينات بسبب ارتفاع معدل استخلاصه الكبدي، قيما نصف عمره التوزعي ٥-١٠ دقائق.وقديؤدي القصور الكلوي إلى تطاول مدة التهدئة الناجمة عنه بسبب تراكم مستقلبه المرتبط (ألفا- هيدروكسي ميدازولام α- hydroxy midazolam).

للميدازولام مثل باقي البنزوديازبينات تأثير مثبط لمركز التهوية تجاه غاز ثاني أوكسيد الكربونCO2 بعد الحقن الوريدي أو بعد إشراكه مع دواء آخر مثبط للجهاز التنفسي، فقد ذكرت حالات من التثبيط التنفسي التي تلت حقن الميدازولام و الديازيبام.

للميدازولام تأثير خافض للتوتر الشرياني ونتاج القلب والمقاومة الوعائية المحيطية وبعض التأثير الحال للمبهم.

وهو ككل البنزوديازبينات ينقص معدل الاستهلاك الدماغي من الأوكسجين ومعدل الجريان الدموي الدماغي والتوتر داخل القحف. وغالباً ما تحدث جرعات التهدئة نساوة متقدمة مع تأثير خفيف مرخ للعضلات بآلية التأثير على مستوى الحبل الشوكي وليس على مستوى الوصل العصبي العضلي.

ينخفض استقلاب الميدازولام عند مشاركته مع محضر سيميتيدين أو محضر إريثرومايسين.

يخفض الميدازولام ككل البنزوديازبينات التركيز السنخي الأصغريMAC للمخدرات الطيارة بنسبة تصل حتى ٣٠%.

يقوى تأثير الميدازولام المهدئ بمشاركته مع الباربيتورات أو الإيثانول وبقية مثبطات الجملة العصبية المركزية(١).

مقياس مشعر الطيف الثنائيBIS:

يعتبر قياس مشعر الطيف الثنائي Bispectral index(BIS) تقنية من عدة تقنيات تستخدم في مراقبة عمق التخدير، وتسهيل الحقن المتقطع لأدوية التخدير لدى المرضى البالغين والأطفال فوق عمر السنة، حيث تسمح لطبيب التخدير بضبط كمية الدواء المخدر حسب حالة المريض.(٢)

تم استخدام قياس مشعر الطيف الثنائي Bispectral index(BIS) عام ١٩٩٤ كمقياس لمستوى الوعي عن طريق تحليل لوغاريتمي لتخطيط الدماغ الكهربائي Electroencephalography(EEG) خلال التخدير العام. حيث تظهر شاشة جهاز المراقبة رقماً من ٠ إلى ١٠٠ حيث يشير:

- الرقم ٠ إلى السبات ويقابله الصمت الكهربائي على EEG.
- المجال [٤٠ – ٦٠] إلى التخدير العام.
- المجال [٦٠ – ٩٠]إلى التهدئة.
- المجال [٩٠ – ١٠٠] إلى الوعي.

لقد بينت جمعية أطباء التخدير الأميركية American Society Anesthesiologists (ASA) أنه قد تكون الحالة السريرية مختلفة بين مريض وآخر عند الرقم نفسه من ال ((BIS). فمريض قد يصبح غير متجاوب عند الرقم ٧٥ ومريض آخر قد يبقى لديه بعض التجاوب عند الرقم ٧٠. (٢)

كما بينت أن قياس مشعر الطيف الثنائي Bispectral index(BIS) قد يتأثر بعدة عوامل منها:

- الارتدادات الصدوية.
- الموت الدماغي.
- توقف الجهاز القلبي الوعائي.
- نقص الحرارة.
- الكيتامين، النايتروس أوكسايد N2O.

لقد أكدت منظمة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) أن قياس مشعر الطيف الثنائي Bispectral index(BIS)يخفض نسبة خطورة الصحو أثناء التخدير، كما يخفض خطورة الوقوع في الخطأ الطبي.

يمكن قياس مشعر الطيف الثنائي Bispectral index(BIS) طبيب التخدير من تقدير عمق التخدير، مما يمكن من تخفيض نسبة خطورة صحو المريض وخاصة عند المرضى الجراحيين ذوي الخطورة العالية والذين يخضعون للتخدير العام، كما يمكن طبيب التخدير من تسريب أدوية التخدير أو حقنها بشكل متقطع بشكل يحدث معه تهدئةٌ أو تخديرٌ مناسبٌ والحيلولة دون حدوث حالةٍ من الصحو أثناء التخدير أو نقصٍ في مستوى التهدئة دون الحد المطلوب.(٢)

يقدم قياس مشعر الطيف الثنائي Bispectral index(BIS) للأطباء السريريين معلومات فريدة وجيدة يمكن استخدامها كما ذكر فيما سبق، ولكنه لا يتنبأ بالاستجابات الحرائكية و الفارماكولوجية للأدوية ولكنه يستطيع أن يتنبأ باللحظة التي يمكن أن يعود فيها وعي المريض.

لقد أثبتت العديد من الدراسات أن قياس مشعر الطيف الثنائي Bispectral index(BIS) يمكن أن يساهم في تقليل الزمن اللازم للتنبيب، كما يخفف نسبة حدوث الغثيان و الإقياء، ويقصر من مدة المكث في غرفة الصحو من خلال ضبط الجرعة الدوائية المعتمد على قياس مشعر الطيف الثنائي Bispectral index(BIS).

لا يتأثر قياس مشعر الطيف الثنائي Bispectral index(BIS) بالـــــــــدواء التخديري أو فيزيولوجية المريض ولا بالحالات المرضية الطارئة ولا بالاستخدام المديد للأدوية، مع أن بعض الدراسات قد بينت أنه قد يتأثر باستخدام الكيتـــــامين والنايتروس أوكسايدN2O التي تمتلك حرائك دوائية خاصة.(٢)

يمكن استخدام قياس مشعر الطيف الثنائي Bispectral index(BIS) أثناء نقل المرضى في وسائط النقل الإسعافي.

محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine:

هو شاد قوي وعالي الإنتقائية للمستقبلات الأدرينيةα2. وهو يملك تأثيـــــرات تركينية و منومة و حالة للقلق و مسكنة للألم. وبعكس بقية المواد فإن التركين و التسكين بواسطة محضر ديكسميديتوميدين يتحقق بدون تثبيط واضح تنفســـي أو هيموديناميكي بالإضافة أن المرضى المركنين بهذا الدواء يبقون متوجـــهين و سهلي الإيقاظ. ويستجيبون للتنبيه والأوامر.

إن شادات المستقبلات الأدرينية α2 قد تم استخدامها حديثاً من أجل تهدئة هؤلاء المرضى، مع إحداثها لبعض التسكين وبعض التأثيرات على الجملة الودية وعلى الثباتية القلبية الوعائية، وقد أنقصت الحاجة من الأدوية التخديرية ().

يعتبر محضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidine (شاد قوي وفعال للمستقبلات الأدرينيةα2) مركباً أكثر انتقائية للمستقبلات الأدرينيةα2 من محضر كلونيدين clonidine . فهو يمتلك العديد من الخصائص الدوائية التي ربما تكون مرغوبة في التخدير العام، كما أن تأثيراته يمكن معاكستها بمحضر atipamezole و ضادات المستقبلات الأدرينيةα2().

وعلى الرغم من أن الإستطباب الأولي لمحضـــر ديكســـميديتـــوميـــدين Dexmedetomidine هو تهدئة مريض العناية الحرجة، فإنه يمكن استخدامه أيضاً من أجل تهدئة المرضى خلال العمل الجراحي وفي تهدئة المريض أثناء فترة العمل الجراحي المخدر بتقنية التخدير المحوري العصبي.

إن إختيار الدواء المركن يعتمد بشكل كبير على ما يفضله الطبيب. كما أن أنواعاً كثيرة من الأدوية ذات التأثير المركزي يمكن أن تستخدم من أجل التهدئة، إزالة القلق وإحداث النساوة. وهناك رغبة واعدة لاستخدام شادات المستقبلات الأدرينية α2 كمركنات. حيث يستخدم محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine حالياً على نحو واسع بسبب قصر عمره النصفي الحيوي التوزعي الذي يبلغ ٦ دقائق ونصف عمره الإطراحي الذي يبلغ حوالي الساعتين (٣)، قدرته على التركين، خصائصه المسكنة، وتأثيراته المفضلة على الجهاز القلبي الوعائي. كما أن تأثيراته الحالة للودي تتجلى في تخفيض التوتر الشرياني، تخفيض معدل النبض القلبي، والتقليل من تحرر النورإيبينفرين norepinephrine.

للديكسميديتوميدين Dexmedetomidine نصف عمر توزعي يبلغ حوالي ٦ دقائق ونصف عمر حيوي إطراحي يبلغ حوالي الساعتين حيث يتم استقلاب الديكسميديتوميدين بشكل كامل تقريبا في الكبد من خلال ارتباطه بالحمض الغلوكوروني والتحول الحيوي بواسطة جهاز السيتوكروم P450 الخمائري (٣).

لم يعرف له حتى الآن مستقلبات فعالة أو سامة، وربما تنخفض تصفيته الكبدية لأكثر من ٥٠% من الطبيعي مع المرض الكبدي الشديد.

تطرح مستقلباته عن طريق الكلية بشكل رئيس (٩٥%) و عن طريق البراز بشكل طفيف (٤%). وباعتبار أن معظم مستقلباته يتم طرحها عن طريق البول فان هناك خطراً من الناحية النظرية من أن يحدث تراكم مع التسريب المتطاول (٣).

التأثيرات الهيمودينامية للديكسميديتوميدين

تحدث الجرعة 1µg.kg منه زيادة أولية في التوتر الشرياني مع انخفاض انعكاسي في معدل النبض القلبي. وقد شوهدت هذه الاستجابة بشكل أشيع عند اليافعين وعند الأصحاء.

إن تحفيز المستقبلات الأدرينية α2 في العضلات الملساء الوعائية هو المسبب الأساسي لارتفاع التوتر الشرياني الذي يمكن أن يخفف عن طريق التسريب البطيء وتجنب الإعطاء البلعي للدواء (٤).

تدوم هذه الاستجابة البدئية حوالي ٥-١٠ دقائق ثم تتبع بانخفاض طفيف في التوتر الشرياني ناجم عن التثبيط الودي المركزي.

كما يتم تحفيز المستقبلات α2 قبل المشبكية، وبذلك يحدث انخفاض في تحرر النور ايبينفرين، مما يتسبب في انخفاض التوتر الشرياني و معدل النبض القلبي.

إن التأثير المبطئ للقلب المعتمد على الجرعة للديكسميديتوميدين يحدث بشكل أساسي بسبب التثبيط في المقوية الودية وبشكل جزئي بسبب اشتداد المقوية المبهمية (٥، ٦). ولذلك يمكن أن تكون التأثيرات القلبية الوعائية متوقعة الحدوث من التأثيرات الدوائية على المستقبلات α2.

يمكن منع حدوث ارتفاع التوتر الشرياني وبطء القلب الانعكاسي عن طريق التحميل البطيء أو الجرعات الصغيرة (٧) أو التسريب المعاير و الإعاضة المناسبة للحجم داخل الأوعية واختيار المريض بشكل حذر ومراقبة التأثيرات والتأثيرات الجانبية المتوقعة على المريض للديكسميديتوميدين كصنف دوائي (٧).

التأثيرات على الجملة العصبية المركزية:

ككل شادات المستقبلات الأدرينية α2 الأخرى يحدث الديكسميديتوميدين تهدئة، حالة شبيهة بالنوم، نساوة، وتسكين. إن التأثيرات المنومة والمهدئة المعتمدة على الجرعة للديكسميديتوميدين تم توثيقها بشكل جيد في تجارب سريرية متعددة ومتنوعة، ويمكن الحصول على تأثيرات مخدرة مع زيادة جرعة الديكسميديتوميدين مما يقود لافتراض استخدام الديكسميديتوميدين كمخدر وريدي كامل (٨،٩).

هناك بعض التشابه مع النوم الطبيعي قد تمت مشاهدته مع ارتفاع مستوى التهدئة بالديكسميديتوميدين، مما يستنتج منه أن الديكسميديتوميدين يتقاطع مع النوم الطبيعي. كما يحافظ على الجريان الدموي الدماغي مشابها لما هو عليه الحال في النوم الطبيعي (٩).

إن التأثيرات المحدثة للنساوة للديكسميديتوميدين هي أقل بكثير مما تحدثه البنزوديازبينات. كما أن النساوة المحدثة بالديكسميديتوميدين تحدث فقط في التراكيز البلازمية العالية (أعلى من١,٩ نانوغرام/ مل) (٩).

إن الخصائص المسكنة للديكسميديتوميدين لدى البشر مختلف عليها، إذ من المفترض أن الحبل الشوكي ربما يكون المكان الأشيع للتأثير التسكيني لشادات المستقبلات الأدرينية α2. ومن الواضح أن التأثيرات المسكنة للدواء هي على مستوى الحبل الشوكي.

وربما يقدم الديكسميديتوميدين أيضاً تأثيراته بآليات غير شوكية ناتجة عن تحفيز المستقبلات α2 (١٠). أو عن طريق تثبيط السيالات العصبية عبر الألياف C و الألياف Aδ، والتحرير الموضعي لمركب Encephalin (١٠).

التأثيرات التنفسية:

بغض النظر عن التأثيرات العميقة للديكسميديتوميدين ، فان الديكسميديتوميدين له تأثيرات محدودة على الجهاز التنفسي حتى عندما تصل المستويات البلازمية إلى أعلى من ١٥ مرة من الجرعة الاعتيادية المطبقة علاجيا (١١).

وبالمقارنة مع تسريب الأفيونات، البنزوديازبينات، أو البروبوفول فإن الديكسميديتوميدين يمكن تسريبه بأمان من خلال الأنبوب الرغامي (١٢)، وبغض النظر عن التثبيط التنفسي فقد تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأميركية FDA لدى المرضى الموضوعين على التهوية الآلية أو المرشحين للتهوية الآلية مع إمكانية الاستمرار به من خلال الأنبوب الرغامي، وفي تشرين الأول من عام ٢٠٠٨ تمت الموافقة على استخدام الديكسميديتوميدين من قبل إدارة الغذاء والدواء الأميركية FDA من أجل التهدئة لدى المرضى غير المنبيين (١٢).

التأثيرات الاستقلابية:

إن الديكسميديتوميدين و شادات المستقبلات الأدرينية α2 الأخرى تخمد الارتعاش، ربما بسبب فعاليتها على المستقبلات الأدرينية α2B في المنطقة ما تحت المهاد وعلى مركز التنظيم الحروري في الدماغ.

إن للجرعة المنخفضة من الديكسميديتوميدين تأثير إضافي يتشارك به مع الميبريدين في الحد من الارتعاش. وربما يفيد أيضا في تخفيض عدم الارتياح لدى المريض من الارتعاش ما بعد العمل الجراحي وفي السيطرة عليه من أجل تأخير معالجة انخفاض الحرارة في المرحلة الحادة من أذية الجملة العصبية المركزية (١٣).

وفي إحدى الدراسات على الأطفال تبين أن جرعة وحيدة من الديكسميديتوميدين بمقدار ٠,٥ مكغ/ كغ على مدى ٣-٥ دقائق كانت فعالة في معالجة الارتعاش ما بعد التخدير (١٤).

التأثيرات الواقية للأعضاء

الحماية القلبية و إقفار العضلة القلبية:

تتميز الفترة التالية للعمل الجراحي بزيادة فعالية المقوية الودية مما يسبب تسرعا قلبيا وارتفاعا في الضغط محرضا بالشدة. ويصاحب ذلك استجابات حرائكية مفرطة، تقوم شادات المستقبلات الأدرينية α2 بتحسين الوضع الهيموديناميكي في الفترة ما بعد العمل الجراحي. وقد أظهرت الدراسات السابقة أن الثباتية الهيموديناميكية من خلال تطبيق شادات المستقبلات الأدرينية α2 في الفترة ما حول العمل الجراحي تقود إلى تخفيض خطورة إقفار العضلة القلبية (١٥).

أظهرت الفحوصات المعملية أن الجرعات الوريدية الكبيرة من الديكسميديتوميدين تسبب تقلصا معتدلا في الأوعية الإكليلية من دون علامات استقلابية على إقفار العضلة القلبية لدى الخنازير المدجنة اليافعة وفي الوقت نفسه شوهدت استجابة مقلصة للأوعية في الدوران الجهازي(١٦).

حاليا تم توثيق تخفيض خطورة الإقفار القلبي وتحسين النتائج عند المرضى ذوي الخطورة القلبية فقط من أجل الكلونيدين كدواء متوفر من شادات المستقبلات الأدرينية α2. وأظهرت البيانات المتاحة عن الديكسميديتوميدين أن التسريب في الفترة ما حول العمل الجراحي يبدو أنه مفيد في التدبير الهيموديناميكي للمرضى الجراحيين المحضرين للجراحة الوعائية (١٧).

الحماية العصبية

يمتلك الديكسميديتوميدين خصائص واقية للجملة العصبية في دراسات تجريبية متنوعة فيما يخص الإقفار الدماغي المصحوب بالأذيات المسببة لنقص الأكسجة الدماغي في الأدمغة الناضجة المعرضة للتأذي العصبي بشكل كبير (١٨).
وعلاوة على ذلك تم تسجيل تحسن مهم في الوظيفة العصبية بعد الأذيات الدماغية (١٨).

إن الآليات في حماية الجملة العصبية ليست واضحة تماما ولكن السبل الكاتيكولامينية تلعب دورا هاما في ذلك، حيث تعدل المستقبلات الأدرينية α2 تحرر الناقل العصبي في الجملة العصبية الودية المركزية والمحيطية (النورإيبينفرين) وبالتالي تقدم تفسيرا ممكنا للخصائص الواقية للديكسميديتوميدين (١٨).

الحماية الكلوية

إن تأثيرات الديكسميديتوميدين على الوظيفة الكلوية معقدة، إذ تلعب شادات المستقبلات الأدرينية α2 دور المدر من خلال تثبيط الأثر المضاد للإدرار للفازوبرسين Vasopressin (AVP) في الأنبوب الجامع (١٩).

تعزز المستقبلات الأدرينية α2 تخفيض إعادة امتصاص الماء والصوديوم (٢٠). كما تعزز التصفية الكلوية من خلال السبل غير المعتمدة على الفازوبرسين التي يمكن تعديلها بالمستقبلات الأدرينية α2. وهناك دليل تجريبي على أن الديكسميديتوميدين يخفف الأذية الناتجة عن أدوية التباين الشعاعي عن طريق المحافظة على الجريان الدموي القشري (٢١).

السمية والتأثيرات الجانبية:

لم تتم دراسة التأثيرات المولدة للتشوهات للديكسميديتوميدين بشكل مناسب حتى هذا التاريخ، ولكن الدواء يجتاز المشيمة ويجب استخدامه أثناء الحمل فقط في الحالات التي تتجاوز فيها محاسنه المساوئ بالنسبة للجنين.

و كما يتوقع من الخصائص الدوائية فان انخفاض التوتر الشرياني وبطء القلب أكثر التأثيرات الجانبية شيوعا للديكسميديتوميدين (٢٢). و مع استخدام التراكيز المرتفعة هناك إمكانية محتملة أيضا لانخفاض التوتر الشرياني الرئوي و الجهازي وبطء القلب المباشر أو الانعكاسي (٢٢).

إن حدوث بطء القلب بعد العمل الجراحي تم تسجيله لدى ٤٠% من المرضى الأصحاء. ويتم تدبيره بشكل مؤقت بالاتروبين، الافدرين وملء الحجم. ويجب الحذر عند حدوث التأثيرات الحالة للودي لشادات المستقبلات الأدرينية α2 عند المرضى ذوي الوظيفة البطينية اليسرى المتأذية وعندما يكون المريض لديه نقص حجم داخل الأوعية أو تقبض أوعية أولديه حصار قلب شديد (٢٢).

حديثا تم تسجيل حوادث توقف قلب مرتبطة ببطء القلب الناتج عن استخدام الديكسميديتوميدين (٢٣، ٢٤). وإن نظرة سريعة على تلك التقارير تظهر ان هناك العديد من العوامل المشاركة التي ربما تكون متآزرة، والنتيجة النهائية تكون توقف القلب، وبالمقابل فحتى و إن كان الديكسميديتوميدين من غير المحتمل أن يكون مسؤولا كآلية مسببة وحيدة لتوقف القلب فإن

مثل تلك التقارير هامة لأنها تؤكد إمكانية حدوث تأثيرات ضارة مع الاستخدام الآمن للديكسميديتوميدين.

وفي الخلاصة، فان الحوادث غير المرغوبة للديكسميديتوميدين تتضمن :

- ارتفاع التوتر الشرياني الأولي.
- انخفاض التوتر الشرياني.
- الغثيان.
- بطء القلب.
- الرجفان الأذيني. (٢٤).

وربما ينتج عن الجرعات الزائدة حصار أذيني بطيني من الدرجة الأولى أو الدرجة الثانية. كما أن معظم الحوادث غير المرغوبة المرتبطة باستخدام الديكسميديتوميدين تحدث خلال أو بعد وقت قصير من إعطاء جرعة التحميل(٢٤).

التطبيقات السريرية:

التخدير:

استخدم الديكسميديتوميدين كدواء مساعد في التخدير العام، عندما يتم تسريبه للتحضير الدوائي بجرعة ٠,٣٣- ٠,٦٧ مكغ/كغ/ساعة تعطى قبل الجراحة بحوالي ١٥ دقيقة، وتبدو فعالة في خفض التأثيرات الجانبية القلبية الوعائية كانخفاض التوتر الشرياني و بطء القلب. وفي هذا المجال من التجريع فانه يخفض الاحتياجات من الثيوبنتال (بنسبة ٣٠%) ويخفض الاحتياجات من المخدرات الإنشاقية (بحوالي ٢٥%).

وقد وثقت العديد من الدراسات المستقبلية المعشاة عند الأطفال بنجاح فائدة الديكسميديتوميدين في منع حدوث الهياج الحادث بعد التخدير العام، وأظهرت دراستان عند البالغين فعاليته في السيطرة على الهياج في وحدة العناية المركزة (٢٥).

الجراحة العصبية:

تم استخدام الديكسميديتوميدين في الإجراءات الجراحية العصبية الغازية، والإجراءات الوظيفية التي تشمل:

- التنظير الباطن
- الجراحات الصغرى
- التصوير أثناء العمل الجراحي.

- وهناك العديد من الإجراءات الجراحية العصبية مطلوبة أيضا أثناء العمل الجراحي كمشاركة المريض الفعالة بما يتضمن تقييم الاستجابة بعد تنبيه الدماغ العميق من اجل:
  - معالجة داء باركنسون
  - زرع الالكترودات
  - التدبير الجراحي للصرع
  - الجراحة القريبة من منطقة بروكا ومنطقة فيرنيكة.

وعادة ما تتضمن الخطة التخديرية مرحلة عميقة من التخدير خلال فترات التنبيه الأعظمي في الجراحة القحفية، ومن ثم إفاقة المريض للسماح بالفحص العصبي.

إذا تم إتباع الطريقة التقليدية في التخدير العام مع التنبيب الرغامي فان المريض سيحتاج لان يكون غير منبب من اجل السماح للمريض بالكلام والسماح له بالتواصل من اجل التقييم وهو ما يشكل مشكلة بالنسبة لطبيب التخدير.

ويمكن أن يسبب الإنباب استخدام المريض لمناورة فالسالفا التي يمكن أن ترفع الضغط داخل القحف.

ويعتبر الديكسميديتوميدين أداة مساعدة ذات قيمة في مثل هذه الحالة حيث يمكن أن يقدم التهدئة خلال هذا الطور من الجراحة القحفية الواعية (٢٦).

الجراحة القلبية:

لقد أظهرت العديد من الدراسات أن الديكسميديتوميدين هو محضر مساعد في التخدير للجراحة القلبية (٢٧). حيث أن تسريب الديكسميديتوميدين بجرعة ٠,٤ مكغ/كغ/ ساعة خلال العملية والتي تخفض إلى ٠,٢ مكغ/كغ/ ساعة في وحدة العناية المركزة أبدى تخفيضا ملحوظا في الزمن اللازم للإنباب وخفضا في مدة المكث في وحدة العناية المركزة (٢٧).

تم في عام ٢٠٠٣ تحليل ل ٢٣ تجربة تشمل ٣٣٩٥ مريضا تقرر لديهم استخدام شادات المستقبلات الأدرينية α2 وبين ذلك التحليل أن شادات المستقبلات الأدرينية α2 خفضت الوفيات و احتشاء العضلة القلبية خلال الجراحة وخلال الجراحة القلبية، وتخفيضا في إقفار العضلة القلبية و احتشائها (٢٨).

يمكن استخدام الديكسميديتوميدين بنجاح لتدبير المرضى الذين لديهم ارتفاع في التوتر الرئوي والذين خضعوا لعمليات رأب للدسام التاجي (٢٨).

يخفض الديكسميديتوميدين الحاجة من محضر فنتانيل، ويخفض التوتر الشرياني الوسطي، والتوتر الشرياني الرئوي الوسطي، وضغط الإطباق الشعري الرئوي(٢٩).

التنبيب الواعي بالمنظار الليفي المرن:

من المعروف أن التنبيب الواعي بالمنظار الليفي المرن عند المرضى الذين لديهم صعوبة تنبيب يسبب عدم ارتياح للمريض. وهذه القضية تشكل مشكلة، كما أن طبيب التخدير يسعى إلى صيانة الطرق التنفسية للمريض مع التهوية العفوية من اجل تجنب اختلاطات التثبيط التنفسي والاستنشاق الرئوي. وكذلك يجب أن يكون المريض مرتاحا بشكل كاف خلال العملية. ولقد تم استخدام العديد من الأدوية من اجل تسهيل هذا الإجراء كالبنزوديازبينات، المخدرات الموضعية، تسريب الأفيونات.

ووجد أن الديكسميديتوميدين يقدم حلا حقيقيا لهذه المشكلة. وفي بحوث حديثة أجريت على سبعة مرضى كانوا تحت التهدئة بالديكسميديتوميدين والتخدير الموضعي للحنجرة والبلعوم، ولم يبد أي منهم تبدلات في الإشباع، كما أن جميع المرضى تم تنبيبهم بنجاح، ولم يرتفع لدى أي منهم غاز ثاني اوكسيد الكربون في نهاية الجريان كدليل على التثبيط التنفسي (٣٠).

التهدئة\ التسكين في وحدة العناية المركزة:

يشكل الديكسميديتوميدين خيارا مناسبا للاستخدام في وحدة العناية المركزة، حيث يسمح بتهدئة المرضى كي يصبحوا سهلي التوجيه كما هو مطلوب. ولا يحتاج هذا الدواء إلى الإيقاف قبل الفطام عن التهوية الآلية (٣١).

وخلال التهدئة يمكن صيانتها باستخدام الديكسميديتوميدين خلال الإنباب وبعده. كما يمتلك الديكسميديتوميدين القدرة على تقوية تأثير الأفيونات والمهدئات الأخرى، وهذه الخاصية تفترض أن هذه الأدوية يمكن تسريبها بجرعات أصغر (٣١). وتمت الموافقة من قبل منظمة الغذاء والدواء الأميركية FDA على استخدام الديكسميديتوميدين من اجل التهدئة لدى المرضى المنبيين لمدة ٢٤ ساعة (٣١).

لقد أثبتت دراسات عديدة امتلاك الديكسميديتوميدين محاسن أكبر من البروبوفول من اجل التهدئة لدى المرضى البالغين المهوون آليا بعد العمل الجراحي .

فعندما يتم تسريب كلا الدوائين من أجل الحصول على تهدئة متساوية، ومن خلال التقييم عن طريق مقياس الطيف الثنائي BIS ومقياس رامزي للتهدئة، يحتاج الديكسميديتوميدين مقدارا اقل من محضر الفنتانيل بشكل واضح (٢,٥ مقابل ٠,٨ ملغ. ساعة) (٣١).

إن الزمن اللازم للإنباب بعد إيقاف التسريب كان متماثلا في كلا الدوائين.واظهر المرضى الذين يتلقون الديكسميديتوميدين مدة اقل للمكث في وحدة العناية المركزة، وهناك العديد من الدراسات الأخرى قد أثبتت انخفاض الحاجة من الأفيونات (أكثر من ٥٠%) عند استخدام الديكسميديتوميدين للتهدئة مقابل البروبوفول أو البنزوديازبينات. كما وصفت معظم الدراسات استقرارا هيموديناميكياً أكثر ثباتيةً خلال الفطام عن التهوية الآلية عند استخدام

الديكسميديتوميدين للتهدئة. وهذه الميزة تفيد لدى المرضى عالي الخطورة لإقفار العضلة القلبية (٣١).

في جمهرة الأطفال فان دراسة مستقبلية واحدة وعدة دراسات راجعة قيمت فائدة الديكسميديتوميدين في وحدة العناية المركزة (٣٢). ظهر في التجربة المعشاة المستقبلية أن الديكسميديتوميدين بجرعة ٠.٥ مكغ/كغ/ساعة يقدم تهدئة أكثر فعالية من الميدازولام بجرعة ٠,٢٢ ملغ/كغ/ساعة (٣٢). وأظهرت هذه الدراسة الحاجة لبعض البلعات من المورفين، وكذلك انخفاضاً في العدد الإجمالي من نقاط التقييم بواسطة مقياس رامزي للتهدئة (تهدئة غير مناسبة) (٣٢).

وفي دراسة راجعة ل ٣٨ مريضا طفلا يتنفسون عفويا وآليا يخضعون لجراحة صدرية قلبية ظهر أن الديكسميديتوميدين قدم تهدئة مناسبة خلال ٩٣% من الوقت وتسكينا مناسبا خلال ٨٣% من الوقت. وشملت الحوادث غير المرغوبة:

انخفاض التوتر الشرياني (١٥%)

بطء قلب عابر لدى مريض واحد (٣٢).

في إحدى الدراسات تم استخدام الديكسميديتوميدين لدى ٦٥ مريضا محروقا حدث فشل في الحصول على تهدئة مناسبة لديهم بالافيونات والبنزوديازبينات (٣٣).

وتم استخدام الديكسميديتوميدين كدواء مساعد وليس كدواء بديل. وكانت الفترة الوسطية للتسريب ١١ يوم (٢-٥٠)، وبجرعة وسطية (٠,٥ مكغ\كغ\ساعة). وجميع المرضى المدروسين تم تركينهم بشكل ناجح بعد البدء بتسريب الديكسميديتوميدين (٣٣).

جراحة البدانة:

إن المعالجة الجراحية الفعالة للبدانة الضخمة هي واحدة من الجراحات النامية بسرعة كبيرة جدا في الولايات المتحدة (٤٠). وربما تؤثر المراضة المرتبطة بالتنفس في البدانة المرضية بشكل عميق جدا على التدبير التخديري لهؤلاء المرضى. وقد تم استخدام الديكسميديتوميدين في التخدير العام من اجل إنقاص استخدام الأفيونات وكذلك إنقاص حدوث التثبيط التنفسي. ففي مركز جراحي واحد تم إجراء أكثر من ٢٠٠٠ عملية بدانة باستخدام الديكسميديتوميدين تسريبا في الفترة ما حول العمل الجراحي، وقد بدا أن الديكسميديتوميدين حاميا للقلب والجملة العصبية وقدم حالة من الثباتية الهيموديناميكية وخفض الحاجة إلى الأفيونات والمخدرات الإنشاقية (٤١).

وبالمقارنة مع محضر فنتانيل اظهر الديكسميديتوميدين تسكينا أفضل للألم بعد العمل الجراحي مع تغيرات طفيفة على التوتر الشرياني (٤٢).

وفي احد تقارير الحالة كان استخدام الديكسميديتوميدين عند مريض يزن ٤٣٣ كغ ولديه توقف نفس نومي انسدادي وارتفاع توتر رئوي شديد، اختار القائمون على الحالة تجنب الأفيونات حتى وان تمت الحاجة إليها بعد العمل الجراحي (٤٣). وبدئ بتسريب الديكسميديتوميدين منذ ما قبل العمل الجراحي واستمر خلال اليوم الأول بعد العمل الجراحي. ولوحظ انخفاض واضح في جرعات المورفين المطلوبة في اليوم الأول بعد العمل الجراحي (٤٣).

يمكن للديكسميديتوميدين إنقاص الألم بعد العمل الجراحي بشكل هام وكذلك إنقاص الحاجة من الأفيونات المطلوبة، فيما لم يحدث تثبيطا تنفسيا ولا حتى لدى مرضى البدانة المرضية (٤٣).

استخدامات سريرية أخرى:

تهدئة من أجل إجراءات المعالجة عند الأطفال

Pediatric procedural sedation

هناك العديد من التقارير المتاحة حاليا عن استخدام الديكسميديتوميدين للتهدئة من أجل الإجراءات الغازية وغير الغازية عند الأطفال والرضع، حيث تم استخدامه بنجاح من أجل التشخيص الشعاعي (MRI,CT). ومن أجل الإجراءات الغازية (فتح الخطوط الوريدية لدى الرضع، التنظير القصبي، تنظير الحنجرة، والقثطرة القلبية)(١٩).

كما تم استخدام الديكسميديتوميدين أيضا للتهدئة في وحدة العناية مابعد التخدير بعد التخدير بالسيفوفلوران من اجل إنقاص حدوث الهياج لدى الأطفال، ومن اجل السماح بالتنبيب لدى المرضى المركنين الأطفال. وقد تم انجاز بعض الجراحات القحفية للمرضى الأطفال باستخدام الديكسميديتوميدين (١٩).

في المستقبل سوف يكون الديكسميديتوميدين متاحا عن طريق الفم أو عن طريق الأنف لتهدئة الأطفال (١٩). كما تم إعطاء الديكسميديتوميدين عبر الأنف حيث كان أكثر تحملا وأكثر فعالية من اجل التهدئة عند البالغين (١٩).

وكذلك ظهر أن الديكسميديتوميدين بالمقارنة مع الميدازولام الفموي يخفف من الهياج التالي للعمل الجراحي (١٩).

معالجة السحب Treat of withdrawal :

هناك فقر في الدراسات المستقبلية فيما يتعلق باستخدام الديكسميديتوميدين في معالجة أعراض السحب من الأفيونات والبنزوديازبينات. وبالرغم من ذلك فان بعض تقارير الحالة تدعم

إمكانية استخدامه (٣٤،٣٥) من خلال تحسين التأثيرات الهيموديناميكية خلال سحب تلك الأدوية المحظورة وسحب التهدئة المديدة في وحدة العناية المركزة. واكبر سلسلتا تقارير هما: سلسلة توبياس (٣٤) وسلسلة بادي غام (٣٥).

وكانت جرعة التسريب ٠,٢٥-٠,٧ مكغ/كغ/ساعة، وكانت مدة المعالجة ≥ ٣ أيام.

الاستخدام ما حول العمل الجراحي والاستخدام غير المعنون

Perioperative and off- label use:

هناك بعض التطبيقات المبتكرة تستخدم محاسن الديكسميديتوميدين حيث تم

استخدام الديكسميديتوميدين كمخدر وريدي كامل (إلى حد ما مع التخدير الموضعي) لدى المرضى الذين لديهم مشاكل في تحرير السبيل الهوائي (٣٦).

كما تم استخدام الديكسميديتوميدين لإجراء التخدير العام بجرعات تزيد عن ١٠ ملغ/كغ/ساعة دون التعرض لخطورة الاضطرابات الهيموديناميكية. ولم يلاحظ تثبيط في الجهاز التنفسي، ولكن واحد من أصل ثلاثة مرضى احتاجوا لرفع الفك أو حدث لديهم انقطاع نفس انسدادي الذي ربما يشكل مشكلة لدى المرضى المركنين بعمق. ولكن لحسن الحظ أن استخدام الديكسميديتوميدين لوحده من اجل إحداث حالة تخديرية سيكون مقتصرا على أحوال سريرية خاصة، واستخدامه كدواء مساعد للتخدير فيما حول العمل الجراحي سيكون أكثر شيوعا.

كما تم استخدام الديكسميديتوميدين في التخدير الناحي من اجل إحداث تهدئة معتدلة وتعزيز التأثير المسكن وتقديم حالة من الثباتية الهيموديناميكية والتنفسية سمحت بالتداخل المناسب من اجل تسهيل إجراء التقييم العصبي للمرضى الذين يخضعون لعمليات بضع القحف الواعي (٣٧) واستئصال بطانة السباتي الواعية (٣٨). ولكن تأثيرات الديكسميديتوميدين على الجريان الدموي الدماغي لدى هذه المجموعة من المرضى تحتاج إلى دراسة موسعة. وحاليا وبشكل تمهيدي وجدت دراسة سلسلة حالات عند الأطفال (٣٩) أن الديكسميديتوميدين كان فعالا في السيطرة اضطرابات النظم الوصلية وفوق البطينية (٣٩).

إن محضر ديكسميديتوميدين dexmedetomidine وبالمقارنة مع محضر بروبوفول Propofol ومحضر ميدازولامMidazolam أبدى مستويات مشابهة من التهدئة مع بداية تأثير ونهاية تأثير بطيئتين، مقابل تبدلات تنفسية طفيفة و ثباتية جيدة في المقاييس الديناميكية الدموية.

إن الإعطاء الجهازي عبر الوريد لمحضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidine ربما يطيل مدة التخدير الشوكي بالاعتماد على فعالية المستقبلات α2. كما أن الإعطاء الوريدي لمحضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidine خلال التخدير الشوكي ربما يكون مفيداً

للسيطرة على عدم الارتياح لدى بعض المرضى وخاصة في وضعية الاستلقاء البطني prone position.

وكما ذكر سابقاً، ربما يقدم محضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidine مسكناً أفضل للألم مابعد العمل الجراحي مقارنة مع الأدوية المستخدمة على نطاق واسع.

إنه لمن الهام تمييز مقياس التهدئة المستخدم في تقييم التهدئة خلال العمل الجراحي المستخدم عن ما يستخدم في وحدات العناية المركزة، لأن الهدف والغاية من التهدئة خلال العمل الجراحي هو السكون والهدوء أكثر من إنقاص مستوى الوعي، ففي وحدات العناية المركزة يستخدم مقياس ريتشموند للتهدئة والهياج Richmond Agitation sedation Scale (RASS) أو مقياس رامزي للتهدئة Ramsey Sedation Scale (RSS). فيما يتم الميل إلى الاعتماد على مقياس منسوب الطيف الثنائي Bispectral Index Scale في قياس مستوى التهدئة خلال فترة العمل الجراحي.

وعلى الرغم من أن راحة المرضى ربما تتأثر بالعديد من العوامل، فإن السيطرة على الألم خلال العمل الجراحي وبعده يبقى العامل الحاسم.

الطرائق

Methods

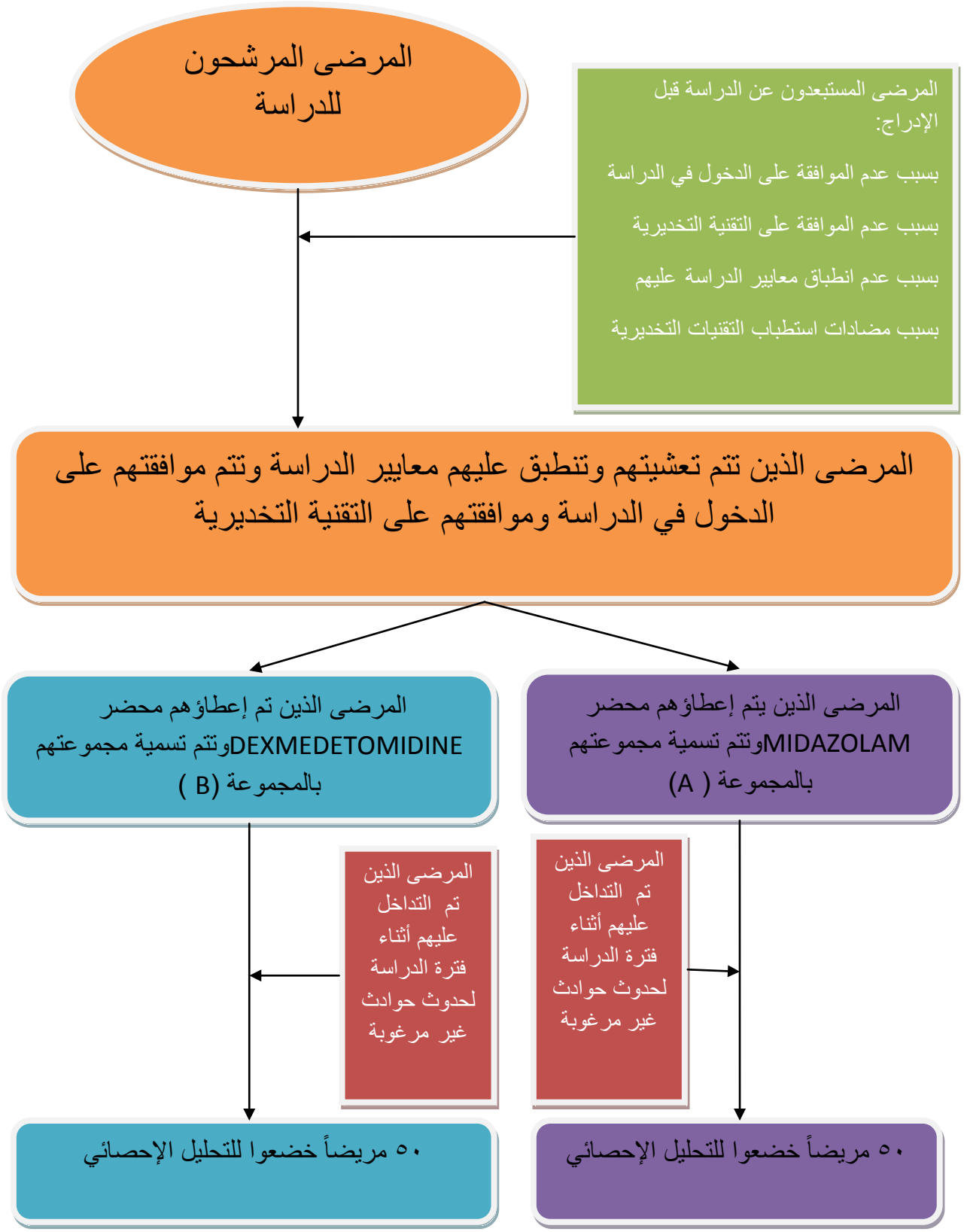
٢.الطرائقMethods:

هدف الدراسة The Goal of the study:

إن هدف هذه الدراسة هو مقارنة التأثيرات على النبض، التوتر الشرياني، إشباع الخضاب بالأوكسجين وعمق التأثير المهدئ لكل من محضري ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine وميدازولام midazolam خلال التخدير المحوري العصبي neuroaxial anesthesia (Epidural and Spinal).

تصميم الدراسة Study design:

هذه الدراسة هي دراسة من نمط الدراسات التجريبية المستقبلية مزدوجة التعمية (DOBLE BLIND PROSPECTIVE CLINICAL TRIALS). حيث بعد الحصول على موافقة مجلس البحث العلمي في جامعة دمشق، تم تصميم الدراسة بالإتفاق بين مشرف البحث والباحث، وبعد ذلك قدم لجميع المرضى موافقات مستنيرة مكتوبةwritten informed consent. تمت مراقبة المريض وكذلك مستويات التهدئة الحادثة من قبل طبيب التخدير نفسه (الباحث) لدى جميع المرضى، فيماتم إعطاء الأدوية من قبل شخص مساعد ولكن تحت تعليمات الباحث ونظره ولكن دون معرفة منه بطبيعة الدواء المعطى.وتم جمع البيانات المتعلقة بقيم المتغيرات المدروسة (HR,SPO2,MAP,BIS) من قبل الباحث. وتم تحليل البيانات عن طريق طرف ثان مستقل وهو خبير إحصاء حيث تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج Windows 7Ultimate Excel والبرنامج الإحصائي (SPSS) بنسخته الرابعة عشرةWindows SPSS version 14.0 software.



الشكل رقم /١/ تصميم الدراسة

المرضىPatients:

تم إدراج المرضى وجميعهم من البالغين فوق العشرين من العمر من مرضى مستشفى المواساة الجامعي، وهم سيخضعون لجراحات يمكن التخدير لها بالحصار المحوري العصبي neuroaxial anesthesia في الدراسة. وبعد أخذ الموافقات المستنيرة المكتوبة written informed consent من المرضى المشتركين في الدراسة إناثاً وذكوراً، من الصنفينI وII حسب التصنيف ASA. كما تم استثناء المرضى الذين لديهم مشاكل قلبية أو تنفسية أو لديهم ارتفاع توتر شرياني أو مشاكل عصبية أو كلوية أو أي اضطراب في الوظيفة الكبدية أو أية قصة للتحسس، وكذلك الاستخدام المزمن للعقاقير(العقاقير المسببة للإدمان كالأفيونات أو البنزوديازبينات) ومرضى الاضطرابات النفسية. ولم يتم إعطاء أي من المرضى الداخلين في الدراسة أي تحضير دوائي، وتم أخذ عينة من المرضى قوامها ١٠٠ مريض وفق الإعتيان العشوائي البسيط.

وقد خضع هؤلاء المرضى للعمليات الجراحية التالية:

- استئصال الزائدة الدودية.
- استجدال كسور عظمية في الطرفين السفليين (تركيب سفود فخذ،DHS،L.plate).
- نزع مواد استجدال.
- فتوق إربية.
- زرع طعوم جلدية في الطرفين السفليين.
- تنظير مفصلي.

وذلك حسب مستويات التخدير المناسبة لكل نوع من العمليات الجراحية المذكورة آنفاً.
(الجدول رقم / ٣ /)

نوع العمل الجراحي		العدد الإجمالي	النسبة المئوية	مستوى التخدير
استئصال الزائدة الدودية		٣٥	%٣٥	L3-L4
استجدال كسور عظمية في الطرفين السفليين	تركيب سفود فخذ	١٣	%١٣	L4-L5
	DHS	٩	%٩	L4-L5
	L. PLATE	٣	%٣	L4-L5
نزع مواد استجدال		١٧	%١٧	L4-L5
فتوق إربية		١٥	%١٥	L3-L4
زرع طعوم جلدية في الطرفين السفليين		٥	%٥	L4-L5
تنظير مفصلي في الطرفين السفليين.		٣	%٣	L4-L5

الجدول رقم / ٣ / توزع العينة حسب نوع العمل الجراحي

موافقة المريض المستنيرة على إجراء الدراسة الإحصائية:

دراسة مقارنة بين الديكسميديتوميدين والميدازولام في تهدئة المريض أثناء التخدير المحوري العصبي.

طبيب الدراسات العليا: د. خالد محمد الزعبي

الأستاذ المشرف: أ. د: سمر قباني

القسم: قسم التخدير والإنعاش والعناية المركزة

إلى المريض:

لك الحق كمريض أن يتم إبلاغك عن حالتك الصحية و طريقة التخدير المثلى لها و الفوائد و المخاطر 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 الإحصائي المجرى حولها.

إقرار المريض:

أنا الموقع أدناه أقر أني طلبت وبكامل إرادتي أن تجرى عليَّ طريقة التخدير موضوع البحث ، وأن أشترك في البحث الإحصائي المجرى .

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

أعلم بأن التخدير المحوري العصبي 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 شلل أو موت. بالإضافة إلى بعض المشاكل الأخرى والتي هي: التهاب السحايا، الصداع، الورم الدموي حول العمود الفقري، و الخراج في المنطقة نفسها.

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

إسم المريض:

التوقيع:

كما تمت مراقبتهم بواسطة طرق المراقبة غير الباضعة التالية:

- قياس التوتر الشرياني بالطريقة غير الباضعة.
- تخطيط القلب الكهربائي خماسي وثلاثي المساري.
- قياس اشباع الدم الشرياني بالأوكسجين بواسطة مقياس الأكسجة النبضيpulse oxymetry
- مراقبة مستوى التهدئة بواسطة مقياس الطيف الثنائي BIS.

التعشية Randomization:

تمت تعمية المرضى وجميع من يمكن أن يساعد في العملية التخديرية وفي الدراسة من أطباء وفنيين باستثناء الباحث عن دواء الدراسة الذي تم إعطاءه للمريض المدرج في الدراسة. وتم إجراء قرعة من أجل إدراج المرضى في مجموعات الدراسة، حيث يختار المريض عشوائياً وبشكل أعمى إحدى ورقتين مطويتين كتب على أحدهما الحرف (A) فيما كتب على الأخرى الحرف (B). وعليه تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين (A) و(B)، حيث تلقى مرضى المجموعة (A) محضر ميدازولامMidazolam، فيما تلقى مرضى المجموعة (B) محضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidine وتضم كل مجموعة من مجموعتي الدراسة ٥٠ مريضاً.

جمع البيانات القاعديةBaseline data collection:

تم قياس المعايير القاعدية لمتغيرات الدراسة في غرفة العمليات بواسطة طرق المراقبة غير الباضعة المذكورة آنفاً.

وذلك لكل مريض وتسجيلها على استمارة البحث، وتم جمع تلك البيانات قبل البدء بالتخدير.

جمع البيانات أثناء فترة الدراسة Study data collection:

تم قياس المتغيــرات المدروســة HR,SPO2,MAP,BIS بشكل مســتمر خلال ســاعتين من الزمن، وبفواصل زمنية محددة (٥ ـ ١٠ ـ ١٥ ـ ٣٠ ـ ٤٥ ـ ٦٠ ـ ٧٥ ـ ٩٠ ـ ١٠٥ ـ ١٢٠) دقيقة، بنفس الطريقة التي تم استخدامها عند جمع البيانات القاعدية وبواسطة الأجهزة نفسها، وتم تسجيل القيم المجتباة على استمارة البحث الخاصة بالمريض.

التحكم بأدوية الدراسة Study drug administration:

قبل وضع القثطرة في الحيز فوق الجافية أو إجراء التخدير الشوكي، تم ملء السرير الوعائي ب (٥٠٠-١٠٠٠ مل) من السوائل (المحلول الملحي معادل التوتر أو محلول رينغر لاكتات) أو ب (٢٥٠- ٥٠٠ مل) من محلول Voluvin (الجدول رقم / ٤ //).

نوع المحلول	العدد الإجمالي	النسبة المئوية
المحلول الملحي معادل التوتر	٥٥	%٥٥
محلول رينغرلاكتات	٢١	%٢١
Voluvin	٢٤	%٢٤

الجدول رقم / ٤ /
أنواع المحاليل الوريدية المستخدمة لملء السرير الوعائي قبل العمل الجراحي

وبعد ذلك تم وصل المريض على وسائل المراقبة التالية:

- تخطيط القلب الكهربائي المستمر.
- مقياس التوتر الشرياني المؤقت.
- مقياس الأكسجة النبضي.
- جهاز قياس الطيف الثنائي BIS.

ثم تلقى مرضى المجموعة الأولى (A) جرعة التحميل من محضر ميدازولام midazolam 0.05 mg.kg/ / ، فيما تلقى مرضى المجموعة الثانية (B) جرعة التحميل من محضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidine 1 µg.kg/ / من خلال مضخة التسريب وعلى مدى ١٥ دقيقة. وبعد ذلك تم إجراء التخدير الشوكي أو وضع القثطرة فوق الجافية في مستوى الفقرات القطنية التي تحقق التخدير المطلوب (L3-4 .5- L4) في وضعية الإستلقاء الجانبي. ومن ثم تم إعطاء المريض ١٥ ملغ من محضر بوبيفاكائين ٠.٥ % سوي الكثافة (Iso tonic Bupivacain 0.5%) في حال التخدير الشوكي Spinal و ٧٥ ملغ منه في حالة التخدير فوق الجافية. وعندما أصبحت الحالة التخديرية مناسبة للجراحة تم إعطاء محضر ميدازولام midazolam تسريباً وريدياً بجرعة 0.01 mg.kg.h / / عبر مضخة معايرة لمرضى المجموعة (A)، فيما أعطي مرضى المجموعة (B) محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine تسريباً وريدياً بجرعة 0.5µg.kg.h/ / كذلك عبر مضخة إلكترونية معايرة، كما تم إيقاف التسريب الدوائي مؤقتاً عند ظهور أحد الحوادث غير المرغوبة التالية:

- توقف تنفس لمدة أكثر من ٣٠ ثانية.
- إذا انخفض إشباع الدم الشرياني بالأوكسجين Spo2 لأقل من ٩٠ %.
- انخفاض معدل النبض القلبي HR إلى مادون ٥٠ ضربة/ دقيقة.

- انخفاض الضغط الشرياني الوسطي MAP أكثر من ٣٠ % من القيمة القاعدية للمريض أو مادون ٦٠ ملم زئبق.
- انخفاض قيمة مقياس الطيف الثنائي إلى مادون ٧٠ %.
- حدوث أي تغير في تخطيط القلب الكهربائي.

وتم تجهيز مضاد للكولين وهو الأتروبينAtropin من أجل التدخل به عند انخفاض معدل النبض لقيمة الخط الأحمر وهو ٥٠ نبضة/دقيقة.وقد تم إعطاؤه لأثنين من المرضى في المجموعة (B) بجرعة (٠.٠١ ملغ / كغ) لمعالجة بطء القلب الذي حدث لديهم، كما تم تجهيز الأدوية الرافعة للضغط (إفدرين، فينيل إفرين)، وكذلك محضري دوبامين ونورإيبينفرين من أجل استخدامها عند الحاجة (عندما ينخفض MAP بنسبة تزيد عن ٣٠ % من القيمة القاعدية للمريض أو إلى مادون ٦٠ ملم زئبق).وقد تم استخدام محضر إفدرين عند ثلاثة مرضى في المجموعة (A)، وأربعة منهم في المجموعة (B)، جميعهم كانوا ممن تم تخديرهم تخديراً شوكياً على شكل بلعات وريدية مقدارها / ٥ ملغ /. فيما لم تستخدم محضرات دوبامين ونورإيبينفرين.

ولم يعط الأوكسجين عبر القناع الوجهي خلال العمل الجراحي (من أجل معالجة انخفاض SPO2). كما لم يحدث توقف نفس عند أي واحد من مرضى المجموعتين (A)و(B).

كما لم ترصد أية تبدلات في تخطيط القلب الكهربائي ECG عند أي من مرضى المجموعتين (A)و(B).

فيما تم إيقاف تسريب دواء الدراسة لمدة لم تتجاوز ١٠ دقائق عند مريضين من المجموعة (A) وعند مريض واحد من المجموعة (B) بسبب انخفاض قيمة BIS عن ٧٠%.

قياس النتائج وحدود الأمان Outcomes measure and safety borders:

كانت المحددات الأساسية في الدراسة هي:

- مراقبة معدل النبض القلبي Heart rate(HR)
- الضغط الشرياني الوسطي Median arterial pressure(MAP)
- مستوى التهدئة حسب ميزان منسوب الطيف الثنائي Bispectral index scale(BIS)
- قياس نسبة إشباع الخضاب بالأوكسجين Hemoglobin o2 saturation(SPO2) عن طريق مقياس الأكسجة النبضي Pulse oxymetry

وتم قياس قيم تلك المحددات باعتبارها متغيرات في الدراسة بواسطة الأجهزة وبشكل آلي، وتم اعتبار حدوث حوادث غير مرغوبة إذا:

- انخفضت قيمة معدل النبض القلبي (HR) إلى ما دون ٥٠ نبضة / دقيقة أو زادت عن ١٢٠ نبضة/دقيقة. أو
- انخفضت قيمة الضغط الشرياني الوسطي (MAP) عن ٣٠% من قيمته القاعدية لدى المريض، أو قل الضغط الانقباضي (SBP) عن ٨٠ ملم زئبق أو زاد عن ١٨٠ ملم زئبق، أو قل الضغط الانبساطي (DBP) عن ٦٠ ملم زئبق أو زاد عن ١٠٠ ملم زئبق.
- قلت نسبة اشباع الخضاب بالأوكسجينSPO2 عن ٩٠%.
- قل منسوب الطيف الثنائيBIS عن ٧٠%.
- حدوث الألم عند المريض لسبب ما.

تم تقييم الحوادث غير المرغوبة ومراقبتها ومعالجتها بالطريقة المناسبة من قبل الباحث (↓HR بالأتروبين،↓BP برافعات الضغط المناسبة،↓BIS بإيقاف تسريب الدواء و/أو تعديل الجرعة، وحدوث الألم لأي سبب بالتحول للتخدير العام) وتم تسجيلها منذ أخذ المريض الجرعة الأولى من دواء الدراسة وحتى ٦ ســـاعات من إيقاف ذلك الدواء في الشعبة الجراحية، وشملت التداخلات من أجل بطء القلب أو تســـــــرعه وانخفاض أو ارتفاع التوتر الشرياني بواسطة الحقن الوريدي للأدوية، مثل محضر الأتروبينAtropineأو محضر ميتوبرولول Metoprolol أو محضرات إفدرينEphedrine أو فينيل إفرينPhenyl ephrineوإعطاء بلعات وريدية إضافية بمقدار ٢٥٠- ٥٠٠ مل من السوائل من أجل ملء إضافي للسرير الوعائي، وحتى إيقاف التسريب الوريدي لدواء الدراسة، أو التحكم بذلك التسريب عن طريق المحاقن الكهربائية المعايرة.

عندما حدث تركين شديد (BIS<70%) تم إيقاف تسريب دواء الدراسة حتى تعود القيمة للمجال المقبول واستمرت مدة الإيقاف حوالي ١٠ دقائق حيث عاد BIS إلى المجال المقبول دون تخفيض جرعة التسريب وقد حدث ذلك عند مريضين فقط من مرضى المجموعة (A) وعند مريض واحد من المجموعة (B).

وقد تم استبعاد تلك الحالات من التحليل الإحصائي واحتسابها كنسبة مئوية عامة للحوادث غير المرغوبة.

التحليل الإحصائي

Statistical analysis

التحليل الإحصائي Statistical analysis:

تم انجاز التحاليل الإحصائية باستخدام:

- البرنامج الإحصائي لبرنامج Windows 7ultimate Office (Excel).
- البرنامج الإحصائي لبرنامج Windows SPSS version 14.0 software.

كانت المتغيرات المدروسة كلها من نوع المتغيرات العددية المستمرة (Continuous Numeric Variables).تم ترميز النتائج كمتوسطات حسابية (مع الإنحراف المعياري) ونسب مئوية. بخطأ من النوع الأول ثنائي الجانب وبفاصل ثقة ٩٥%.

تم استخدام تحليل القياسات المتكررة للمتغيرات من أجل مقارنة المتغيرات المستمرة.وتم تحليل الفرق بين القياسات المستمرة من خلالتطبيق اختبار t للمقارنة بين متوسطي عينتين مستقلتين (Independent samples T-Test) ثنائي الطرف الذي يختبر وجود فروق معنوية (هامة إحصائياً) بمستوى دلالة /٠.٠٥/ بين مجموعتي الدراسة حيثتعتبر قيم P الأقل من /٠.٠٥/ هامة من الناحية الإحصائية،فإذا كانت قيمة[P-Value >0.05] فذلك يعني أنه ليس هناك فرق ذو دلالة من الناحية الإحصائية أما إذا كانت قيمة [P- Value <0.05] فهذا يشير إلى أن الفرق هام إحصائياً وله دلالة معنوية،ولايعود للصدفة، بل يعود لاختلاف حقيقي بين المتغير المقاس في مجموعتي الدراسة.

النتائج

Results

النتائج Results:

مجتمع الدراسة Study population

تم تحليل البيانات باستخدام الجمهرة الأساسية (N= 100) كمتوسطات (مع انحراف معياري)، ونسب مئوية، بين مجموعتي الدراسة:

- المجموعة (A) وهي تضم المرضى المعالجين بمحضر ميدازولام Midazolam وعددهم (٥٠)
- المجموعة(B) وهي تضم المرضى المعالجين بمحضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine وعددهم (٥٠).

وحسب بروتوكول الدراسة تم ترشيح /١٣٢/ مريضاً للدراسة، تم إقصاء /٢٣/ منهم قبل إجراء التخدير للأسباب التالية:

- /١٠/ بسبب عدم الموافقة على الدخول في الدراسة.
- / ٧/ بسبب عدم الموافقة على التقنية التخديرية.
- /٣/ بسبب عدم انطباق معايير الدراسة عليهم.
  - /٢/ تصنيفهم أكثر من II حسب تصنيف ASA.
  - /١/ ضغطه الشرياني الوسطي أقل من ٦٠ ملم زئبق رغم تسريب السوائل بالكميات الكافية
- /٣/ بسبب مضادات استطباب التقنيات التخديرية.

فيما تم استبعاد /٣/ مرضى من أصل /٥٣/ من التحليل الإحصائي كانوا قد تلقوا محضر ميدازولامMidazolam (٥.٧%) بسبب انخفاض التوتر الشرياني الوسطي لديهم عن ٦٠ ملم زئبق، وتم التداخل عليهم بمحضر إفـــــــــــدرين Ephedrine والمزيد من تسريب المحلول معادل التوترية.

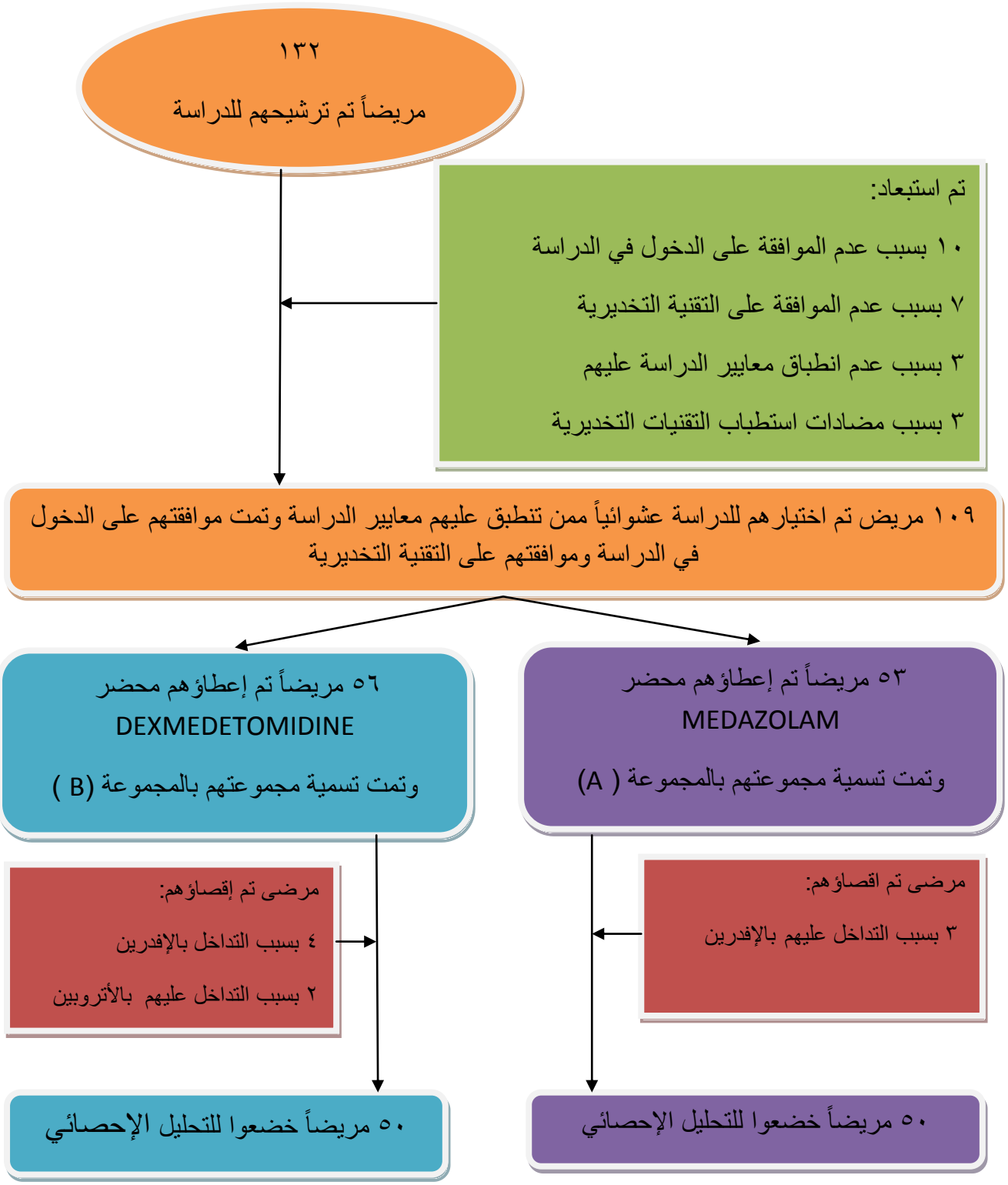
كما تم استثناء /٦/ مرضى من أصل /٥٦/ (١٠.٧١%) ممن كانوا قد تلقوا محضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidineمن التحليل الإحصائي بسبب التداخل عليهم:

/٤/= (٧.١٤%) بمحضر إفدرين Ephedrine.

/٢/ = (٣.٥٧%) بمحضر أتروبين Atropin .

وتم استثناء / ٣ / مريض من أصل /٥٣ / (٥,٦٦%)ممن كانوا قد تلقوا محضر ميدازولام Midazolam من التحليل الإحصائي بسبب إيقاف تسريب دواء الدراسة لديهم مؤقتاً.

ليخضع للتحليل الإحصائي /١٠٠/ مريضاً (٥٠) منهم لكل مجموعة من مجموعتي الدراسة.(الشكل رقم ٢).



الشكل رقم /٢/

أولاً: توزيع المرضى حسب خصائصهم (الجنس، التصنيف حسب ASA، نوع التقنية التخديرية، متوسط الأعمار).

لقد بلغت نسبة الإناث في العينة الكلية ٤٧% (٤٨% في المجموعة "A" و٤٦% في المجموعة "B") و الذكور ٥٣% (٥٢% في المجموعة"A" و٥٤% في المجموعة "B") (الجدول رقم /٥/).

		المجموعة (A)	المجموعة (B)	المجموع الكلي (A+B)
توزيع العينة حسب الجنس	ذكور	٢٦(٥٢%)	٢٧ (٥٤%)	٥٣(٥٣%)
	إناث	٢٤ (٤٨%)	٢٣ (٤٦%)	٤٧(٤٧%)
	المجموع	٥٠(٥٠%)	٥٠(٥٠%)	١٠٠(١٠٠%)
الجدول رقم/٥/ توزع العينة حسب الجنس				

كما بلغت النسبة المئوية للمرضى المصنفين من الصنف / I / حسب ASA في العينة الكلية ٨٧% (٩٠% في المجموعة"A" و ٨٤% في المجموعة "B"). فيما بلغت النسبة المئوية للمرضى المصنفين من الصنف / II / حسب ASA في العينة الكلية ١٣% (١٠% في المجموعة"A" و ١٦% في المجموعة "B"). (الجدول رقم /٦/).

		المجموعة (A)	المجموعة (B)	المجموع الكلي (A+B)
توزع العينة حسب التصنيف ASA	الصنف I	٤٥(٩٠%)	٤٢(٨٤%)	٨٧ (٨٧%)
	الصنف II	٥ (١٠%)	٨ (١٦%)	١٣ (١٣%)
	المجموع	٥٠ (٥٠%)	٥٠ (٥٠%)	١٠٠ (١٠٠%)
الجدول رقم /٦/ توزع العينة حسب التصنيف ASA				

أما توزع العينة حسب التقنية التخديرية المحورية العصبية فكانت كما يوضحها الجدول رقم /٥/. حيث بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين خضعوا للتخدير الشوكي (Spinal Anesthesia) في العينة الكلية ٦٥% (٦٤% في المجموعة"A" و ٦٦% في المجموعة "B"). فيما بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين خضعوا للتخدير فوق الجافية في العينة الكلية ٣٥% (٣٦% في المجموعة"A" و ٣٤% في المجموعة "B"). (الجدول رقم /٧/).

		المجموعة (A)	المجموعة (B)	المجموع الكلي (A+B)
توزع العينة حسب التقنية التخديرية المحورية العصبية	تخدير شوكي	٣٢ (٦٤%)	٣٣ (٦٦%)	٦٥ (٦٥%)
	تخدير فوق جافية	١٨ (٣٦%)	١٧(٣٤%)	٣٥ (٣٥%)
	المجموع	٥٠ (٥٠%)	٥٠ (٥٠%)	١٠٠ (١٠٠%)

الجدول رقم /٧/توزع العينة حسب التقنية التخديرية المحورية العصبية

ثانياً: متوسط أعمار المرضى:

كان متوسط أعمار المرضى الذين تم إدراجهم في الدراسة ٣٢.٢٢ ± ٨.٠٩٢ للمرضى الذين تلقوا محضر ميدازولامMidazolam فيما كان ٣٣.٤٤ ± ٨.٣٤٠ بالنسبة للمرضى الذين تم إعطاؤهم محضر ديكســـــــــــميديتوميدينDexmedetomidine.

[P-Value=0.460> 0.05]. (الجدول رقم/٨/)

		Std. Error Mean	Std. Deviation	Mean	N	GROUP	AGE
		1.144	8.092	32.22	50	A	
		1.179	8.340	33.44	50	B	
t-test for Equality...							
95% Confidence Interval of the Difference		Std. Error Diff...	Mean Difference	Sig(2-tailed)...	df	t	
Upper	Lower						
2.041	-4.481	1.643	-1.220	.460	98	-.742	Equal variances
2.041	-4.481	1.643	-1.220	.460	97.911	-.742	Not Equal variances

الجدول رقم /٨/ متوسط الأعمار لمرضى العينة

ثالثاً: البيانات القاعدية:

تمت مقارنة البيانات القاعدية للمرضى بالنسبة للمتغيرات الأربعـــــــــة المدروسة، والتي تم جمعها قبل البدء بإعطاء دواء الدراسة، وإجـــــراء التقنية التخديرية. وذلك كمتوسطات حسابية مع (انحرافات معيارية)، كون تلك المتغيرات المدروسة هي من نوع المتغيرات العددية المستمرة، وكانت النتائج كمايلي:

A: معدل النبض القلبيHeart rate(HR):

كان متوسط معدل النبض القلبي القاعدي عند مرضى المجموعة (B) معادلاً٨٢.٠٤ ± (٦.٧١٨) نبضة/دقيقة، في الوقت الذي كان نظيره ٨٤.٩٨ ± (٨.٥١٥) نبضة/دقيقة بالنسبة لمرضى المجموعة (A).

وكانت [P- Value = 0.058> 0.05] بفاصل من الثقة ٩٥%، وذلك ما يوضحه الجـــدول رقم /٧/. (انظر الجدول رقم /٩/)

Std. Error Mean	Std. Deviation	Mean	N	GROUP	HR basic
1.2042408	8.5152684	84.980	50	A	
.9501708	6.7187219	82.040	50	B	

t-test for Equality...								
95% Confidence Interval of the Difference		Std. Error Diff...	Mean Difference	Sig(2-tailed)...	df	t		
Upper	Lower							
5.9840854	-.1040854	1.5339558	2.9400000	.058	98	1.917	Equal variances	HR basic
5.9861456	-.1061456	1.5339558	2.9400000	.058	92.969	1.917	Not Equal variances	

الجدول رقم / ٩ / مقارنة معدل النبض القلبي القاعدي بين المجموعتين

B: الضغط الشرياني الوسطي Median arterial pressure(MAP):

كان متوسط الضغط الشرياني الوسطي (MAP) معادلاً ١٠٢.٣٨٠ ± (٧.١١٣) ملم زئبق لدى المرضى في المجموعة (B)، فيما بلغ ذاك المتوسط ٩٨.٨٤ ± (١٤.٩٥٦) ملم زئبق في المجموعة (A)،وكانت

[P- Value= 0.135> 0.05]بفاصل ثقة ٩٥% كما نراه في الجدول رقم /١٠/.

	Std. Error Mean	Std. Deviation	Mean	N	GROUP	
MAP basic	2.11474	14.95348	98.840	50	A	
	1.00606	7.11391	102.380	50	B	

	t-test for Equality...						
	95% Confidence Interval of the Difference		Std. Error Diff...	Mean Difference	Sig(2-tailed)...	df	t
	Upper	Lower					
MAP basic	1.10734	-8.18734	2.34186	-3.54000	.134	98	-1.512	Equal variances
	1.13057	-8.21057	2.34186	-3.54000	.135	70.099	-1.512	Not Equal variances

الجدول رقم /١٠/ مقارنة الضغط الشرياني الوسطي القاعدي بين المجموعتين

C: مشعر الطيف الثنائي Bispectral index (BIS):

كما يبرز الجدول رقم / ٩/ فقد بلغ متوسط (BIS)٩٧.٦٨٠ ± ٠.٤٧١ عند مرضى المجموعة B، مقابل ٩٧.٨٤٠ ± ٠,٤٦٧عند من تلقوا محضر ميدازولامMidazolam (المجموعةA).وكانت:

[P-Value=0.092>0.05] بفاصل ثقة ٩٥%. (الجدول رقم /١١/)

	Std. Error Mean	Std. Deviation	Mean	N	GROUP	
BIS basic	.06615	.46773	97.840	50	A	
	.06664	.47121	97.680	50	B	

	t-test for Equality...						
	95% Confidence Interval of the Difference		Std. Error Diff...	Mean Difference	Sig(2-tailed)...	df	t
	Upper	Lower					
BIS basic	.34633	-.02633	.09390	.16000	.092	98	1.704	Equal variances ...
	.34633	-.02633	.09390	.16000	.092	97.995	1.704	Not Equal variances ...

الجدول رقم/١١/ مقارنة منسوب الطيف الثنائي القاعدي بين مجموعتي الدراسة

D: إشباع الخضاب بالأوكسجين Hb- o2 saturation (SPO2):

كان متوسط SPO2 ٩٩.٢٠ ± ٠.٨٠٨ عند مرضى المجموعة (B)، مقابل ٩٩.٤٠ ±٠.٩٤٧ عند مرضى المجموعة (A). وكانت:

[P-Value=0.259>0.05] بفاصل ثقة ٩٥%. (الجدول رقم /١٢/)

Std. Error Mean	Std. Deviation	Mean	N	GROUP	
.13401	.94761	99.400	50	A	Spo2 basic
.11429	.80812	99.200	50	B	

t-test for Equality...							
95% Confidence Interval of the Difference		Std. Error Diff...	Mean Difference	Sig(2-tailed)...	df	t	
Upper	Lower						Spo2 basic
.54952	-.14952	.17613	.20000	.259	98	1.136	Equal variances
.54963	-.14963	.17613	.20000	.259	95.616	1.136	Not Equal variances

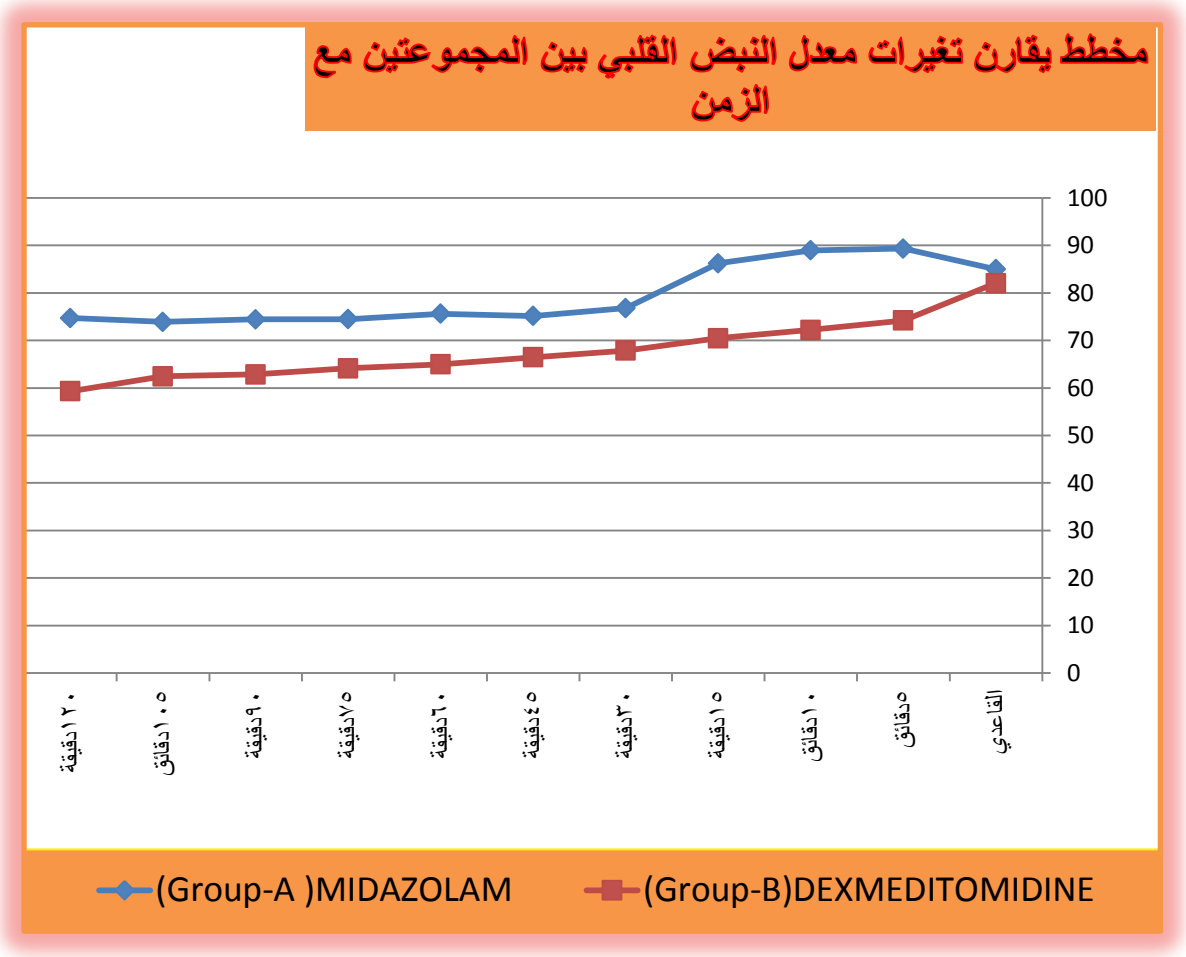
الجدول رقم / ١٢ / مقارنة معدل إشباع الخضاب بالأوكسجين بين مجموعتي الدراسة

رابعاً: البيانات خلال فترة الدراسة:

تم أولاً جمع البيانات المتعلقة بخصائص المريض من حيث العمر، والجنس، والتصنيف حسب ASA، ونوع المحلول الذي سيستخدم من أجل ملء السرير الوعائي الجدول رقم / ٤ /، ونوع التقنية التخديرية التي سيتم إجراؤها، وتسجيلها في استمارة البحث العلمي الخاصة بالمريض وبعد أن تم حقن جرعة التحميل من دواء الدراسة وهي / 0.05 mg.kg / من محضر ميدازولامmidazolamعند مرضى المجموعة (A)، فيما تلقى مرضى المجموعة الثانية (B) جرعة التحميل /1 µg.kg / من محضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidineمن خلال مضخة التسريب وعلى مدى ١٥ دقيقة. وبعد ذلك تم إجراء التخدير الشوكي أو وضع القثطرة فوق الجافية في مستوى الفقرات القطنية L4- 5 في وضعية الإستلقاء الجانبي. وبعدها تم جمع البيانات المتعلقة بالمتغيرات المدروسة على الفتـــرات ٥ دقائق، ١٠ دقائق، ١٥ دقيقة، ٣٠ دقيقة،٤٥ دقيقة، ٦٠ دقيقة، ٧٥ دقيقة،٩٠ دقيقة، ١٠٥ دقائق، ١٢٠ دقيقة. وتمت مقارنة تلك البيانات التي أخذت كمتوسطات حسابية مع انحرافات معيارية للمتغيرات المدروسة وهي:

(BIS,HR,MAP,SPO2)بين مجموعتي الدراسة (A و B)، فتم الحصول على النتائج التالية:

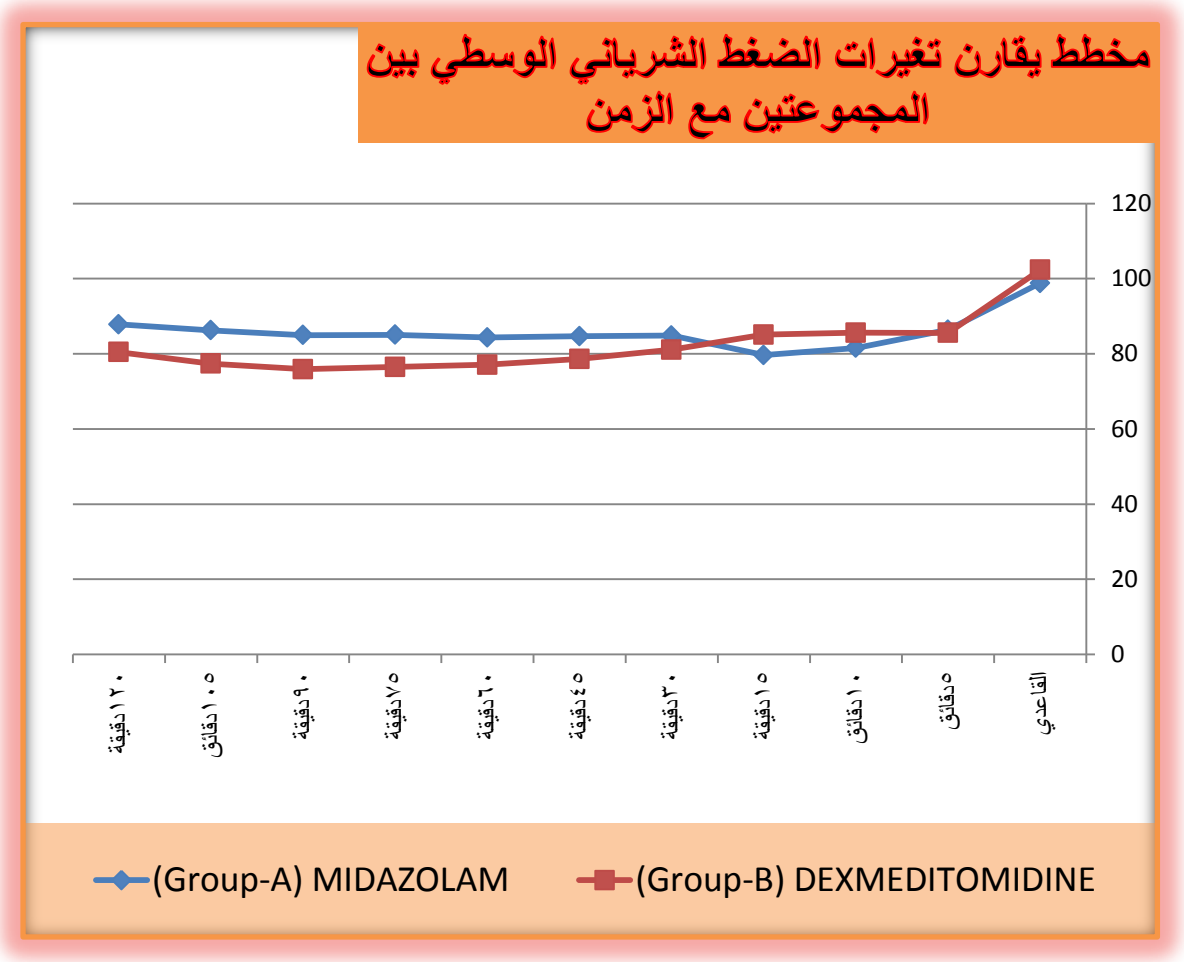
مقارنة تغيرات معدل النبض القلبي (HR) بين المجموعتين (A) و (B):



المخطط رقم /١/

نلاحظ من المخطط أن معدل النبض القلبي HR قد انخفض بشكل واضح في المجموعة (B) من المرضى والذين تلقوا الديكسميديتوميدين مقارنة مع مرضى المجموعة (A) الذين تلقوا الميدازولام. (المخطط رقم ١،الجدول رقم ١٣)

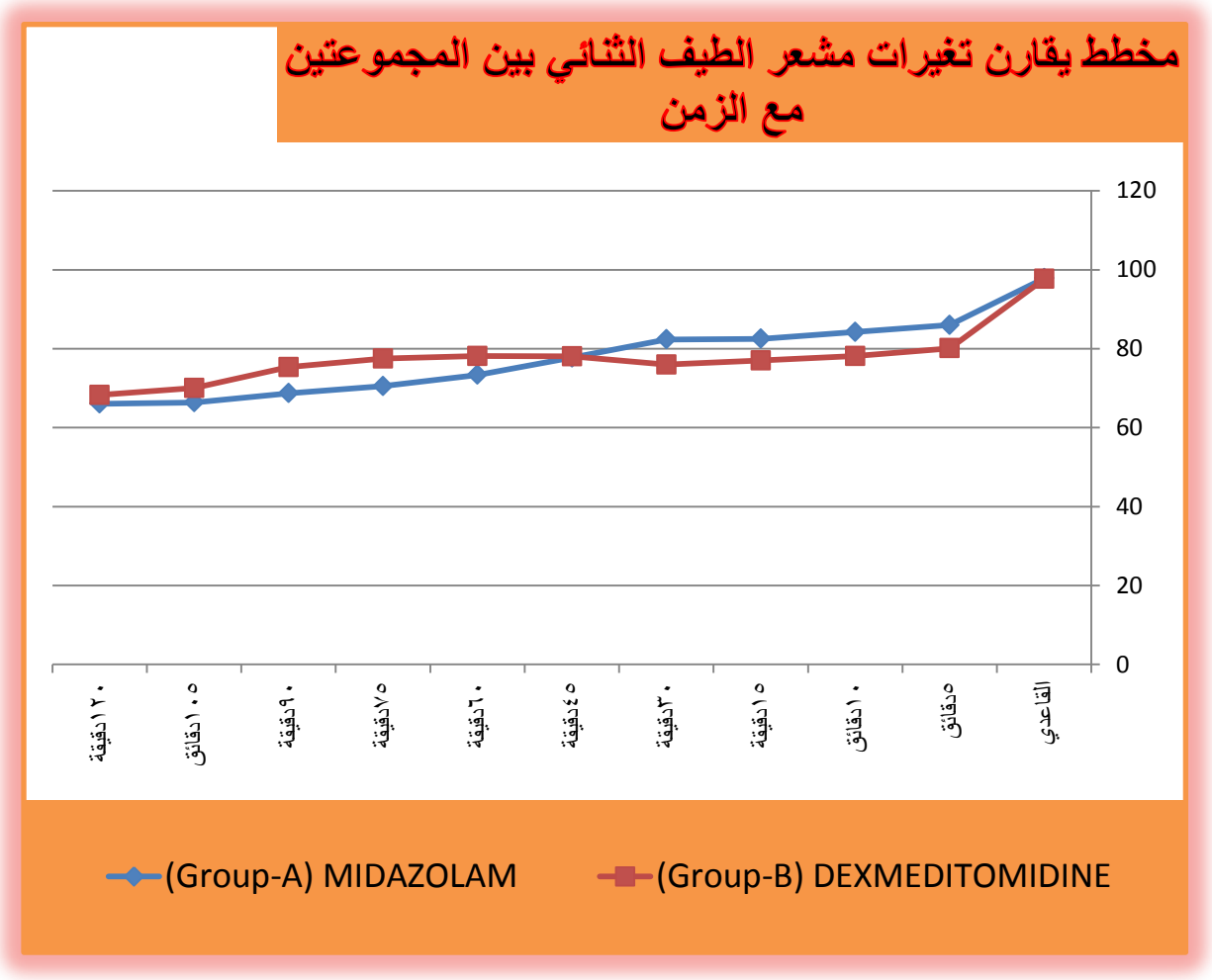
مقارنة تغيرات الضغط الشرياني الوسطي (MAP) بين المجموعتين (A) و (B).



المخطط رقم / ٢ /

نلاحظ من المخطط أن الضغط الشرياني الوسطي MAP مع مرور الزمن قد كان متماثلاً تقريباً في المجموعة (B) من المرضى والذين تلقوا الديكسميديتوميدين مع نظيره لدى مرضى المجموعة (A) الذين تلقوا الميدازولام فيما افترق ارتفاعاً لدى المجموعة (B) عن نظيره في المجموعة (A) في الدقائق العشرين الأولى ليعود الخطان البيانيان إلى التماثل وهذا يعود إلى ارتفاع التوتر الشرياني الأولي لدى المرضى المعالجين بالديكسميديتوميدين في هذه المرحلة من تسريب الدواء .(المخطط رقم ٢،الجدول رقم ١٤)

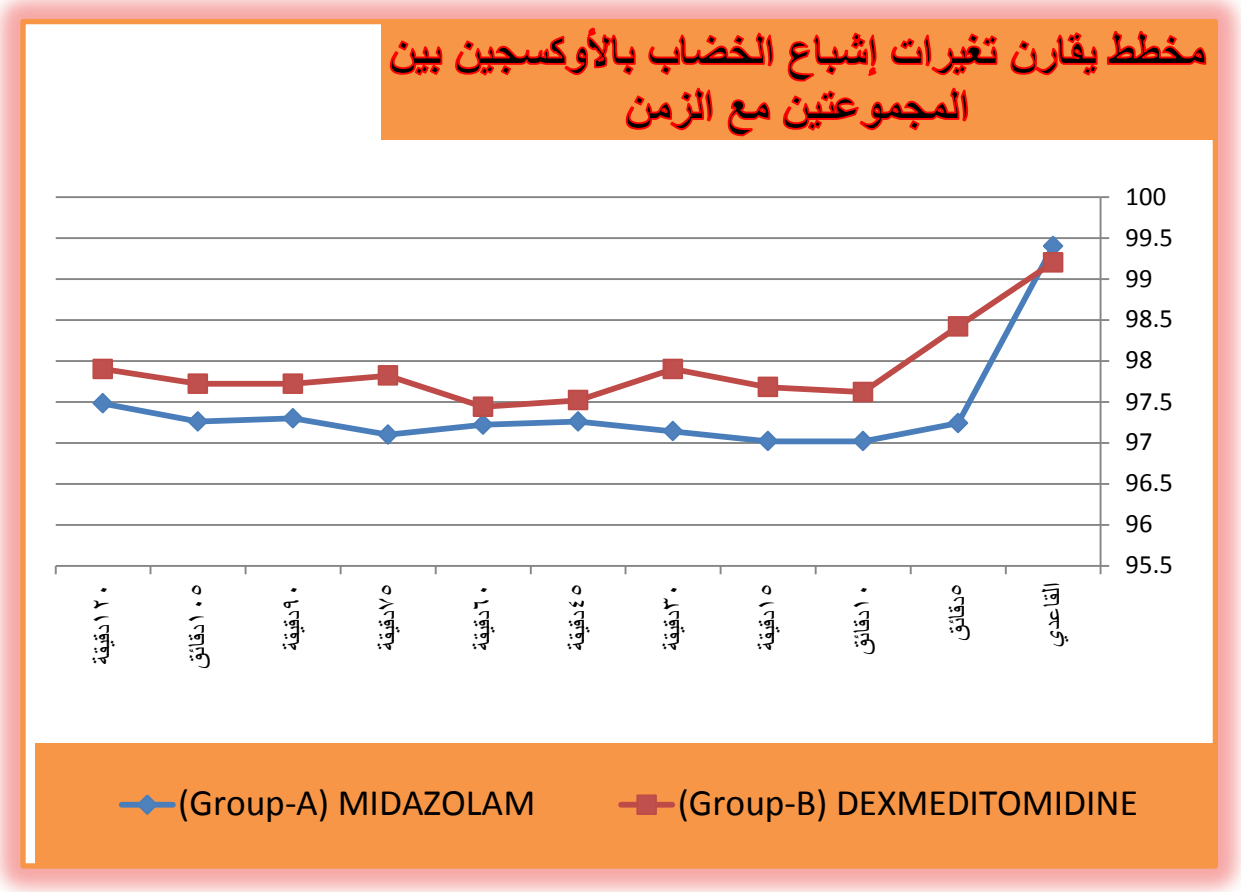
مقارنة تغيرات معدل التهدئة (BIS) بين المجموعتين (A) و (B):



المخطط رقم/٣/

يظهر المخطط أن معدل التهدئة (حسب مقياس منسوب الطيف الثنائي BIS)مع مرور الزمن قد كان متماثلاً تقريباً في المجموعة (B) من المرضى والذين تلقوا الديكسميديتوميدين مع نظيره لدى مرضى المجموعة (A) الذين تلقوا الميدازولام.(المخطط رقم ٣،الجدول رقم١٥)

مقارنة تغيرات إشباع الخضاب بالأوكسجين (SPO2) بين المجموعتين (A) و (B).



المخطط رقم / ٤ /

يبدو من المخطط أن إشباع الخضاب بالأوكسجين SPO2 مع مرور الزمن قد هبط بشكل طفيف لدى مرضى المجموعتين ولكن بصورة أكبر قليلاً لدى مرضى المجموعة (A) في الدقائق العشرة الأولى وهذا يعود لنوم المريض مع بدء التهدئة. (المخطط رقم ٤،الجدول رقم ١٦)

المناقشة

Discussion

المناقشة Discussion:

مجتمع الدراسة Study population

توزع العينة:

حسب الجنس:

كان توزع العينتين متجانساً من هذا الجانب، ويعكس التجانس في المجتمع الإحصائي الذي أخذت منه تلك العينات.(الجدول رقم /٥/)

حسب تصنيف ASA:

كان معظم المرضى ممن هم مصنفون من الصنف /I/ حسب تصنيف ASA٨٧% (٩٠% في المجموعة"A" و ٨٤% في المجموعة "B"). فيما بلغت النسبة المئوية للمرضى المصنفين من الصنف / II / حسب ASA ١٣% (١٠% في المجموعة"A" و ١٦% في المجموعة "B")، (الجدول رقم /٦/). وذلك يعود إلى معايير الدراسة من ناحية وإلى الإستطبابات ومضادات الإستطباب المتعلقة بالتقنية التخديرية من ناحية أخرى.

حسب التقنية التخديرية المستخدمة:

كان أغلب المرضى ممن أجري لهم تخديراً شوكياً (Spinal anesthesia) (الجدول رقم /٧/).[حيث بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين خضعوا للتخدير الشوكي (Spinal Anesthesia) في العينة الكلية [٦٥% (٦٤% في المجموعة"A" و ٣٣% في المجموعة "B"). فيما بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين خضعوا للتخدير فوق الجافية في العينة الكلية ٣٥% (٣٦% في المجموعة"A" و ٣٤% في المجموعة "B")]. وهذا يعود إلى شيوع استخدام تلك التقنية عند المرضى السليمين الذين يخضعون لعمليات على البطن السفلي، العجان، الجهاز البولي التناسلي، الطرفين السفليين والتي لا تتجاوز مدة العمل الجراحي فيها عن الساعتين.

الإستبعادات (الحالات المستبعدة:Excluded Cases):

تم استبعاد ٢٣ من المرضى الذين تم ترشيحهم للدراسة (ممن انطبقت عليهم معايير الدراسة)، وذلك لأسباب مختلفة (عدم الموافقة على الدخول في الدراسة، عدم الموافقة على إجراء التقنية التخديرية، وجود مضاد استطباب للتقنية التخديرية).وكان كل ذلك من الحقوق المضمونة للمريض، حيث تضمنها الإعتبارات الأخلاقية المتعلقة بالدراسات التجريبية المجراة على البشر.

أما المرضى الذين تم إعطاؤهم دواء الدراسة ، ولكن تم استبعادهم من التحليل الإحصائي فكان عددهم (٥٣/٣) = ٥,٦٦% في المجموعة (A)،بينما كان عددهم (٥٦/٦)= ١٠,٧١% في المجموعة (B)، فذلك لأنه قد حدث لديهم حوادث غير مرغوبة كهبوط حاد في التوتر الشرياني أو انخفاض شديد في معدل النبض القلبي لقيم أكثر مما تسمح به حدود الأمان التي ترسمها محددات الدراسة. وذلك قد يعود لأسباب أخرى غير دواء الدراسة (التقنية التخديرية، نقص الحجم داخل السرير الوعائي) وقد يعود لدواء الدراسة، وبسبب عدم الجزم في تحديد السبب تم استبعادهم من التحليل الإحصائي للدراسة.(الشكل رقم /٢/)

أعمار مرضى العينتين:

كانت العينتين متجانستين من حيث أعمار المرضى المدرجة أسماؤهم في كل من مجموعتي الدراسة [P-Value=0.460>0.05]، مما يشير إلى عدم وجود فرق هام إحصائياً بين العينتين، (الجدول رقم/٨/)

البيانات القاعدية للمتغيرات: Basic data of variables

لم يكن هناك اختلاف هام بين مجموعتي الدراسة بالنسبة للبيانات القاعدية الخاصة بالمتغيرات المدروسة (BIS,HR,MAP,SPO2):

معدل النبض القلبي (HR):

[CI95%:(- .106 to 5.98)P.Value = .058].(الجدول رقم /٩/)

معدل الضغط الشرياني الوسطي (MAP):

[CI95%:(- 8.21 to 1013)P. Value = .135].(الجدول رقم /١٠/)

مشعر الطيف الثنائي (BIS):

[CI95%:(- .26 to .35)P. Value = .092]. (الجدول رقم /١١/)

معدل إشباع الخضاب بالأوكسجين (SPO2):

[CI95%:(- .15 to .55)P. Value = .259]. (الجدول رقم /١٢/)

البيانات خلال فترة الدراسة:Data collected during study

المقارنة بين مجموعتي الدراسة (A) و (B) بالنسبة لمعدل النبض القلبي (HR):

لقد تبين أن هناك فرق هام بين المجموعتين وبالتالي بين محضري ميدازولام وديكسميديتوميدين بما يخص التأثير على معدل النبض القلبي، وهذا ماتشير إليه قيم "P"(P-Value) التي كانت كلها < ٠.٠٥ (الجدول رقم /١٣/)حيث تبين أن محضر ديكسميديتوميدين يسبب تباطؤاً في معدل النبض القلبي، فقد بدا أنه في المجموعة (A) قد تسرع معدل النبض في فترة (١٥ إلى ٢٠ دقيقة) الأولى فيما لم يحدث ذلك لدى مرضى المجموعة (B)، ويبدو أن ذلك يعود لتأثير دواء الدراسة لدى المجموعة (B) وهو محضر ديكسميديتوميدين. (المخطط رقم/١/، الجدول رقم /٩/، الجدول رقم /١٣/)

HR/Time	5 m.	10 m.	15 m.	30 m.	45 m.	60 m.	75 m.	90 m.	105 m.	120 m.
P.Value	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	**.000**

الجدول رقم /١٣/قيمة "P" لمتغير/HR/ مع الزمن

المقارنة بين مجموعتي الدراسة (A) و (B) بالنسبة للضغط الشرياني الوسطي(MAP):

لقد تبين أن لا وجود لفارق هام بين محضر ميدازولام ومحضر ديكسميديتوميدين بالنسبة لإحداثهما تأثيراً على الضغط الشرياني الوسطي (MAP)، حيث كانت قيم P (P- Value) جميعها > ٠.٠٥ وهذا دليل على عدم وجود اختلاف بين المحضرين على الضغط الشرياني الوسطي (MAP). (المخطط رقم /٢/، الجدول رقم /١٠/، الجدول رقم /١٤/)

MAP/Time	5 m.	10 m.	15 m.	30 m.	45 m.	60 m.	75 m.	90 m.	105 m.	120 m.
P. Value	.465	0.231	.324	.186	.089	.129	.284	.352	.211	**.163**

الجدول رقم /١٤/قيمة "P" لمتغير MAPمع الزمن

المقارنة بين مجموعتي الدراسة (A) و (B) بالنسبة لمشعر الطيف الثنائي (BIS) (التهدئة):

لقد تبين أن لا يوجد فرق هام بين محضر ميدازولام ومحضر ديكسميديتوميدين بالنسبة لإحداثهما للتهدئة، حيث كانت قيم P (P- Value) جميعها > ٠.٠٥ وهذا يشير إلى عدم وجود ذلك الفارق. (المخطط رقم /٣/، الجدول رقم /١١/، الجدول رقم /١٥/)

BIS/Time	5 m.	10 m.	15 m.	30 m.	45 m.	60 m.	75 m.	90 m.	105 m.	120 m.
P.Value	.632	.598	.561	.842	.663	.696	.622	.173	.368	**.324**

الجدول رقم /١٥/قيمة "P" لمتغير BIS مع الزمن

المقارنة بين مجموعتي الدراسة (A) و (B) بالنسبة لإشباع الخضاب بالأوكسجين (SPO2):

لم يظهر هناك اختلاف بين المجموعتين، وبالتالي بين دوائي الدراسة فيما يتعلق بالتأثير على نسبة إشباع الخضاب بالأوكسجين (SPO2) مع مرور الزمن، وذلك ما يظهر من خلال ملاحظة أن جميع قيم (P- Value)"P" كانت > ٠.٠٥ التي تشير إلى أنه لافرق بين المحضرين في التأثير على (SPO2). (المخطط رقم /٤/، الجدول رقم /١٢/، الجدول رقم /١٦/)

SPO2/Time	5 m.	10 m.	15 m.	30 m.	45 m.	60 m.	75 m.	90 m.	105 m.	120 m.
P. Value	.072	.083	.274	.092	.067	.266	.292	.328	.183	**.085**

الجدول رقم /١٦/قيمة "P" لمتغير SPO2مع الزمن

المقارنة مع الدراسات العالمية:

بالمقارنة مع الدراسات العالمية تبين أن هناك تماشياً بين النتائج المجتباة من الدراسة مع النتائج التي تم الحصول عليها من تلك الدراسات.

ففي تلك الدراسات تبين أن التهدئة بمحضر ديكسميديتوميدين تماثل نظيرتها الناتجة عن محضر ميدازولام، فيما ظهر أن الديكسميديتوميدين يبطئ القلب ويسبب بعض الهبوط غير السريع في التوتر الشرياني والذي يمكن تفاديه بالتسريب البطيء للدواء وملء السرير الوعائي بشكل جيد قبل بدء التسريب، فيما لم تتأثر الوظيفة التنفسية بإعطاء الدواء.

وفي دراستنا هذه تبين أن الديكسميديتوميدين يقدم تهدئة تماثل نظيرتها المقدمة من قبل الميدازولام، فيما قد أظهرت أن الديكسميديتوميدين يسبب بطءً في القلب وقليلاً من التأثير على التوتر الشرياني [٣,٥% من الحالات]، فيما تمت دراسة إشباع الخضاب بالأوكسجين من خصائص الوظيفة التنفسية فقط وظهر عدم تأثرها بالدواء.(٤٦، ٤٧، ٤٨).

- (Gunaydm B, Ozkose Z, Tarhan B. Intravenous dexmedetomidine sedation for spinal anesthesia in the prone knee-chest position for lumbar laminectomy surgery. Turk J Med Sci2009; 34:353-5).

CONCLUSION

Dexmedetomidine was found to be similar to midazolam with regard to, patient score of sedation(by bispectral index scale), patient discomfort, anxiety scores, But the Dexmedetomidine caused decrease in heart rate, moderate decrease in MAP in the group of patients which treated by it, more than this variables in the group which treated by midazolam. As summary: Dexmedetomidine, being safe and effective, seems to be a good alternative to midazolam for sedation of patients during spinal anesthesia.

- M Celik, N Koltka, B Cevik, H Baba. Intraoperative Sedation During Epidural Anesthesia: Dexmedetomidine Vs Midazolam. The Internet Journal of Anesthesiology.2007 Volume 17 Number 2.

In conclusion, during epidural anesthesia loading dose of µg.kg -1 dexmedetomidine followed by continuous infusion of 0.5 µg.kg -1 h -1 may be beneficial for the providing stable sedation, hemodynamics and respiration together with the good postoperative analgesia. Efficacy of intravenous dexmedetomidine during intra-operative period needs to be researched in a large number of patients.

الإستنتاجات

Conclusions

الإستنتاجات Conclusions :

إن هذه الدراسة مزدوجة التعمية المعشاة تبين:

- أن جرعة التحميل/1µg.kg / من محضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidine والمتبوعة ب: 0.5µg.kg.h تسريباً وريدياً تقدم لنا تأثيراً مركناً جيداً ومستقراً خلال العمليات الجراحية المخدرة بتقنية الحصار المحوري العصبي (Spinal,Epidural).
- أن الثباتية القلبية الوعائية (فيما عدا معدل النبض القلبي) و الأكسجة كانت مصانة بشكل جيد في كلا مجموعتي الدراسة. فيما كان لمحضر ديكسميديتوميدين تأثير واضح سلبي على معدل النبض القلبي (أثر سلبي على النظمية) ولكنه ليس شديداً لدرجة يمنع استخدام ذلك المحضر الذي يقدم تركيناً جيداً ومناسباً أثناء التخدير المحوري العصبي.
- إن استخدام محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine آمن بالرغم من بطء القلب الذي يحدث [٥٦/٢= ٣,٦%] وهو الذي يعتبر من أهم وأشيع الاختلاطات المرافقة لاستخدام محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine والذي يمكن تجنبه بحسب الدراسات والمراجع عن طريق إطالة مدة التسريب لجرعة التحميل من محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine.
- لقد وجد أن محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine يماثل محضر Midazolam في تهدئة وإراحة المريض وإزالة قلقه.
- يمكن استخدام محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine بأمان عند المرضى الذين يتنفسون عفوياً.

التوصيات

Recommendati

التوصيات Recommendations:

- يمكن استخدام محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidineبجرعة تحميل /µg.kg 1/ متبوعاً بالتسريب الوريدي المستمر بجرعة / 0.5 µg.kg.h/ في تهدئة المريض أثناء التخدير المحوري العصبي لأنه يقدم تهدئة متوازنة، ولا يؤثر على إشباع الخضاب بالأوكسجين. فيما لم يكن له تأثير مهم على التوتر الشرياني يفترق عن محضر Midazolam بالرغم من تسببه ببطء القلب.
- تجب المراقبة الجيدة مع الإنتباه لبطء القلب الذي قد يسببه محضر ديكسميديتوميدين Dexmedetomidineبالجرعات الموصوفة أعلاه، ولذلك قد لايكون من المناسب استخدامه عند المرضى المصابين ببطء القلب أو عند من لديهم أي درجة من الحصارات القلبية.
- يجب على طبيب التخدير أن يكون جاهزاً للتعامل مع بطء القلب الذي قد يحدث لدى المريض الخاضع للتهدئة بمحضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidine.ولاسيما إذا كان التخدير شوكياً والحصار عالياً يسبب المزيد من حصار الودي وسيطرة المقوية نظيرة الودية.
- يستحب استخدام المخدرات الموضعية مرتفعة الكثافة في سياق التخدير الشوكي لدى المريض الذي سيخضع للتهدئة بمحضر ديكسميديتوميدينDexmedetomidine وذلك من أجل التقليل من حصار الودي، ولاسيما في العمليات الجراحية على الحوض والبطن السفلي والمنطقة العجانية والمنطقة البولية التناسلية والطرفين السفليين.

الملاحق: Appendices

استمارة بحث علمي

الاسم: الجنس: العمر: تصنيف ASA:				
التحسس الدوائي:				
التوتر الشرياني الوسطي القاعدي: / ملمز				
معدل النبض القاعدي: نبضة/دقيقة				
معدل الإشباع الشرياني بالأوكسجين SPO2 القاعدي: % معدل الBIS القاعدي:				
المحاليل المستخدمة: النوع: الحجم:				
تقنية الحصار العصبي المحوري المستخدمة:				
المتغير المدروس	BIS	HR	MAP	SPO2
القاعدي				
د:٥				
د:١٠				
د:١٥				
د:٢٠				
د:٢٥				
د:٣٠				
د:٤٥				
د:٦٠				
د:٧٥				
د:٩٠				
د:١٠٥				
د:١٢٠				

BIS : قياس المنسوب الطيفي المزدوج، MAP: التوتر الشرياني الوسطي، HR: معدل النبض القلبي

SPO2: إشباع الخضاب بالأوكسجين

موافقة المريض المستنيرة على إجراء الدراسة الإحصائية:

دراسة مقارنة بين الديكسميديتوميدين والميدازولام في تهدئة المريض أثناء التخدير المحوري العصبي.

طبيب الدراسات العليا: د. خالد محمد الزعبي

الأستاذ المشرف: أ. د: سمر قباني

القسم: قسم التخدير والإنعاش والعناية المركزة

إلى المريض:

لك الحق كمريض أن يتم إبلاغك عن حالتك الصحية و طريقة التخدير المثلى لها و الفوائد و المخاطر 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 الإحصائي المجرى حولها.

إقرار المريض:

أنا الموقع أدناه أقر أني طلبت وبكامل إرادتي أن تجرى عليّ طريقة التخدير موضوع البحث ، وأن أشترك في البحث الإحصائي المجرى .

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

أعلم بأن التخدير المحوري العصبي 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 شلل أو موت. بالإضافة إلى بعض المشاكل الأخرى والتي هي: التهاب السحايا، الصداع، الورم الدموي حول العمود الفقري، و الخراج في المنطقة نفسها.

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

إسم المريض:

التوقيع:

References المراجع:

1. Aynieaeh. M. Abdelrahman, Arabic translation of Clinical Anesthesiology 2010; first part:186- 363.

2. psMyles MBBS, Kleslie MBBS,…,For the B – Aware trial group: Bispectral index monitoring to prevent awareness during Anesthesia: The B – Aware randomized trial; 2014

3. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ et al. – The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. Anesth Analg2001;93:1205-1209.

4. Haselman MA – Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. AANA J 2008;76:335-339.

5. Kamibayashi T, Maze M – Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. Anesthesiology 2008;93:1345-1349

6. Penttilä J, Helminen A, Anttila M et al. – Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. Can J Physiol Pharmacol 2012;82:359-362.

7. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H et al. – Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. Anaesth Intensive Care 2012;32:741-745.

8. Scholz J, Tonner PH. – Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a newparadigm. Curr Opin Anaesthesiol 2013;13:437-442.

9. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al. – The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 2012;93:382-394.

10. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S et al. – Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. Anesth Analg 2008;107:96-101.

11. Venn RM, Hell J, Grounds RM – Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care 2000;4:302-308.

12. Panzer O, Moitra V, Sladen RN – Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. Crit Care Clin 2009;25:451-469.

13. Elvan EG, Oç B, Uzun S et al. – Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. Eur J Anaesthesiol 2008;25:357-364.

14. Easley RB, Brady KM, Tobias JD – Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. Paediatr Anaesth 2007;17:341-346.

15. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A et al. – Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. Anesthesiology 2009;101:284-293.

16. Jalonen J, Halkola L, Kuttila K et al. – Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;9:519-524.

17. Talke P, Li J, Jain U et al. – Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. Anesthesiology 2008;82:620-633.

18. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N et al. – Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha2A-adrenoceptor subtype. Eur J Pharmacol. 2007;502:87-97.

19.(AFONSO, REIS122 Revista Brasileira de Anesthesiology Vol. 62, No 1, January-February, 2012.

20. Rouch AJ, Kudo LH, Hébert C. – Dexmedetomidine inhibits osmotic waterpermeability in the rat cortical collecting duct. J Pharmacol Exp Ther2010;281:62-69.

21. Billings FT 4th, Chen SW, Kim M et al. – Alpha 2-adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. Am J Physiol Renal Physiol 2012;295:F741-748.

22. Ebert T, Maze M. Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver. Anesthesiology 2010;101:568-570.

23. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. – Dexmedetomidine and cardiac arrest. Anesthesiology. 2010;100:738-739.

24. Videira RL, Ferreira RM. – Dexmedetomidine and asystole. Anesthesiology ;2004;101:1479.

25. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL et al. – Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. JAMA 2007;298:2644-2653.

26. Frost EA, Booij LH – Anesthesia in the patient for awake craniotomy. Curr Opin Anaesthesiol 2013;20:331-335.

27. Ruesch S, Levy JH – Treatment of persistent tachycardia with dexmedetomidine during off-pump cardiac surgery. Anesth Analg 2012;95:316-318.

28. Wijeysundera DN, Naik JS, Beattie WS – Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. Am J Med 2009;114:742-752.

29. DEXMEDETOMIDINE: CURRENT ROLE IN ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE Revista Brasileira de Anestesiologia 123

Vol. 62, No 1, January-February, 2012

30. Cooper L, Samson R, Gallagher C et al. – Dexmedetomidine provides excellent sedation for elective, awake fiberoptic intubation. Anesthesiology 20013;103:A1449.

31. Penttilä J, Helminen A, Anttila M et al. – Cardiovascular and parasympatheticeffects of dexmedetomidine in healthy subjects. Can J Physiol Pharmacol 2012;82:359-362.

32. Tobias JD – Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. Pediatr Crit Care Med 2010;8:115-131.

33. AFONSO, REIS 124 Revista Brasileira de Anestesiologia Vol. 62, No 1, January-February, 2012

34. Tobias JD – Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU. J Opioid Manag 2011;2:201-205.

35. Baddigam K, Russo P, Russo J et al. – Dexmedetomidine in the treatment of withdrawal syndromes in cardiothoracic surgery patients. J Intensive Care Med 2005;20:118-123.

36. Ramsay MA, Luterman DL – Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. Anesthesiology 2011;101:787-790.

37. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E et al. – Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. J Neurosurg Anesthesiol 2013;16:20-25.

38. Bekker AY, Basile J, Gold M et al. – Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. J Neurosurg Anesthesiol 2004;16:126-135.

39. Chrysostomou C, Shiderly D, Berry D et al. – Dexmedetomidine, a novel agent for the acute treatment of supraventricular tachyarrhythmias after pediatriccardiac surgery. Crit Care Med 2008;8:A2.

40. McCarty TM, Arnold DT, Lamont JP et al. – Optimizing outcomes in bariatric surgery: outpatient laparoscopic gastric bypass. Ann Surg 2005;242:494-498.

41. Ramsay MA, Saha D, Hebeler RF – Tracheal resection in the morbidly obese patient: the role of dexmedetomidine. J Clin Anesth 2006;18:452-454.

42. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM et al. – Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. J Clin Anesth 2009;18:24-28.

43. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG et al. – Anesthesia for a patient with morbidobesity using dexmedetomidine without narcotics. Can J Anaesth 2007;52:176-180.

44. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. J Clin Anesth. 2011;5:194–203.

45. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM; “Dexmedetomidine for Continuous Sedation”

Investigators: Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2012, 35:282-290.

46. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, (Safety and Effi cacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: a randomized trial. JAMA 2009, 301:489-499.

47. Gunaydm B, Ozkose Z, Tarhan B. Intravenous dexmedetomidine sedation for spinal anesthesia in the prone knee-chest position for lumbar laminectomy surgery. Turk J Med Sci2009; 34:353-5.

48. M Celik, N Koltka, B Cevik, H Baba. Intraoperative Sedation During Epidural Anesthesia: Dexmedetomidine Vs Midazolam. The Internet Journal of Anesthesiology.2007 Volume 17 Number 2.