

مقایسه اثر کتامین با دکسمدتومیدین در بی‌دردی سوء مصرف کنندگان مخدر تحت جراحی نفرکتومی لاپاراسکوپی

دکتر محمدرضا کامران‌منش

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لبافی‌نژاد

دکتر بابک قرایی

دانشیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لبافی‌نژاد

دکتر همایون آقامحمدی

دانشیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لبافی‌نژاد

دکتر علیرضا جعفری

دانشیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لبافی‌نژاد

دکتر مهتاب پورزمانی

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لبافی‌نژاد

دکتر فاطمه رودنشین

دانشیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لبافی‌نژاد

دکتر مریم محمودی

دستیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لبافی‌نژاد

دکتر پیمان دادخواه^۱

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لبافی‌نژاد

Analgesic Effects of Ketamine vs. Dexmedetomidine on Opioid Abusers undergoing Laparoscopic Nephrectomy

Mohammadreza Kamranmanesh, MD

Babak Gharaei, MD

Homayoun Aghamohammadi,

Alireza Jafari, MD

Mahtab Poor Zamani, MD

Fatemeh Roodneshin, MD

Maryam Mahmoodi, MD

Payman Dadkhah, MD

ABSTRACT

Background: Dexmedetomidine has been used differently as a component of pain management and resulted in various outcomes. Ketamine was effective in pain relief of opioid addicts. In this study we compared low bolus ketamine and dexmedetomidine injection on pain outcomes of addict patients undergoing laparoscopic nephrectomy.

^۱ نویسندهٔ مسؤول: dadkhahpayman@yahoo.com

Methods: One hundred and seven addict patients candidate for laparoscopic nephrectomy were enrolled. They should have had daily opioid consumption for at least 6 weeks. They were randomly allocated to receive ketamine (group K) or dexmedetomidine (group D). Both groups received nearly the same anesthetic protocol with remifentanyl infusion. Intra-operative remifentanyl requirement (primary outcome), post-operative opioid consumption and opioid complications (secondary outcomes) were compared between groups.

Results: Opioid requirement was significantly different between groups. Intraoperative remifentanyl consumption in group K was $496 \pm 34 \mu\text{g}$ while $580 \pm 108 \mu\text{g}$ in group D ($P < 0.001$). Post-operative opioid requirement was $4 \pm 1 \text{ mg}$ for group K and $9 \pm 3 \text{ mg}$ for group D ($p < 0.001$). Complications were not statistically different.

Conclusion: Intra and postoperative opioid consumption was statistically significantly reduced by ketamine compared to dexmedetomidine.

Keywords: Ketamine, Dexmedetomidine, Opioid sparing effect, Opium abuser

چکیده

مقدمه: دکسمدتومیدین به عنوان یکی از ساختارهای دارویی در کنترل درد به کار رفته است و نتایج مختلفی از این دارو دیده شده است. کتامین اثر مناسبی در کاهش درد در افراد معتاد داشته است. در این مطالعه اثر دوز پایین و بولوس کتامین با دکسمدتومیدین در کنترل درد افراد معتاد تحت نفرکتومی لاپاراسکوپیک مقایسه شده است.

مواد و روش‌ها: ۱۰۷ بیمار معتاد که کاندید نفرکتومی لاپاراسکوپیک بودند انتخاب شدند. آنها بایستی سابقه مصرف روزانه مخدر را طی ۶ هفته اخیر می‌داشتند. این بیماران به صورت تصادفی در دو گروه کتامین (K) و دکسمدتومیدین (D) قرار گرفتند. هر گروه برای کنترل درد حین عمل تحت انفوزیون رمی‌فنتانیل قرار گرفتند. میزان رمی‌فنتانیل حین عمل (پیامد اولیه) و میزان مخدر مورد نیاز بعد از عمل (پیامد ثانویه) مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج: میزان مخدر مصرفی به طور قابل ملاحظه‌ای در دو گروه متفاوت بود. میزان رمی‌فنتانیل در گروه K 496 ± 34 میکروگرم و در گروه D 580 ± 108 میکروگرم و ($P < 0.001$) بود و میزان مخدر مورد نیاز بعد از عمل در گروه K 4 ± 1 میلی‌گرم و در گروه D 9 ± 3 میلی‌گرم با ($P < 0.001$) بود و عوارض قابل ملاحظه‌ای در دو گروه دیده نشد.

نتیجه‌گیری: کاهش قابل ملاحظه‌ای در میزان مخدر مصرفی حین و بعد از عمل در گروه کتامین نسبت به گروه دکسمدتومیدین دیده شد.

کلواژگان: کتامین، دکسمدتومیدین، کاهش مصرف مخدر، سوء مصرف کننده مخدر

مقدمه

کنترل پس از عمل، گاه عاملی بازدارنده در انجام اعمال جراحی الکتیو است. این ترس و نگرانی به ویژه در افرادی که به مواد مخدر اعتیاد دارند،

درد پس از عمل همواره یکی از نگرانی‌های بیماران در انجام عمل جراحی است. ترس از درد غیر قابل

چشمگیرتر است. در این گونه افراد به دلایل مختلف از جمله تحریکات مکرر گیرنده‌های NMDA و ایجاد هایپرالژزیا و حساسیت مرکزی درمان ضد درد با موفقیت کمتری همراه است (۱).

کتامین به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA اثرات ضد دردی برای دردهای حاد و مزمن است. شواهد موجود نشان می‌دهد کتامین از طریق تسهیل کنترل مهاری درک درد از طریق مسیرهای نزولی، افزایش اثر ضددردی مخدر و ممانعت از ایجاد مقاومت در برابر مخدر می‌تواند باعث کاهش درد گردد. تجویز کتامین حین عمل در بیماران معتاد نقش ثابت شده‌ای در کاهش مصرف مخدر داشته است. با وجود این، به دلیل وجود اثرات سایکومیمتیک ناشی از مصرف دارو استفاده از آن محدود است (۲).

داروی دیگری که مورد توجه قرار گرفته و در کاهش میزان مخدر مورد استفاده واقع شده، دکسمدتومیدین است. این دارو یک آگونیست α_2 در مسیرهای عصبی نخاعی بوده و سبب تسهیل بی‌دردی و بی‌هوشی در انسان و کاهش مصرف مخدر و هایپرالژزیا ناشی از مخدر و کاهش شدت درد و تهوع پس از عمل می‌شود (۵۳-۵۵). نظرات متفاوتی در مورد اثرات دکسمدتومیدین در کاهش میزان مصرف مخدر در افراد معتاد و غیر معتاد وجود دارد که نتایج حاصل از این بررسی‌ها نتایج یکسانی ندارد.

در این مطالعه اثرات ضد دردی دکسمدتومیدین با داروی کتامین مقایسه شده و فرضیه بر این است که دکسمدتومیدین به شکل بولوس قبل از عمل می‌تواند مشابه کتامین باعث کاهش درد حین و پس از عمل و کاهش میزان مصرف مخدر در افراد دارای سوء مصرف مواد شود.

مواد و روش‌ها

روش بررسی: پس از اخذ مجوز کمیته اخلاق دانشگاه، بیماران معتادی که قرار بود تحت نفرکتومی لاپاراسکوپیک قرار گیرند وارد مطالعه می‌شدند. مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سویه

کور و مکان پژوهش اتاق عمل بیمارستان لبافی‌نژاد بود. تکنیک جمع‌آوری داده‌ها، از طریق مشاهده و پرسشنامه و روش تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از تست تیپرای داده‌های کمی و تست کای دو برای داده‌های کیفی آنالیز می‌گشت. تست من ویتنی در توزیع غیر استاندارد مورد استفاده قرار می‌گرفت. بنابر مطالعه لوفتوس (۲) اختلاف ۵ و ۱۱ میلی‌گرم مورفین با انحراف ۱۴ میلی‌گرم بین گروه دریافت کننده کتامین و دارونما وجود دارد. در مطالعه پیش رو چنین اختلافی بین دو گروه مطالعه وجود دارد. لذا ۵۰ بیمار در هر گروه تعیین شد. این بیماران با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه قرار گرفتند.

معیارهای دیگر ورود این بیماران عبارت بود از: (۱) سن ۱۸ تا ۶۰ سال، (۲) ASA کلاس ۱ یا ۲، (۳) عدم احتمال راه هوایی مشکل، (۴) عدم حساسیت به میدازولام، کتامین یا رمی‌فنتانیل و پروپوفل، (۵) عدم وجود اختلال شناختی یا حافظه، (۶) عدم استفاده از داروی روانگردان یا تزریق ماده مخدر یا مصرف الکل، (۷) عدم وجود فشار بالای خون، فشار بالای مغز، حاملگی یا مشکل روانپزشکی.

تعریف بیمار سوء استفاده کننده از مواد در این مطالعه با توجه به مطالعه قرائی در سال ۲۰۱۲ (۳) عبارت از مصرف مواد مخدری (تریاک، شیره، متادون) به طور روزانه برای ۶ هفته گذشته است. مخدر خوراکی یک داروی معمولی است که اندازه‌گیری مقدار واقعی داروی مؤثر آن بسیار سخت و غیر قابل اعتماد است. برای کاهش فاکتورهای مخدوش کننده بیماران را بر اساس مصرف روزانه مخدر طبقه‌بندی کردیم. این بیماران پس از اطلاع از روش اجراء کار و اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه می‌شدند.

پس از قرار گرفتن بر تخت، تمامی بیماران تحت پایش کامل تنفس (Respiratory Rate: RR) و قلب و عروق (ECG) و (Pulse Rate: PR) قرار گرفته و راه وریدی مناسب تعبیه می‌گردید.

². Gharaei

روش انجام بیهوشی: پره مدیکاسیون: در هر دو گروه میدازولام میلی گرم / کیلوگرم ۰/۳ و فنتانیل ۳ میکروگرم / کیلوگرم به عنوان پره مدیکاسیون تجویز گردید. سپس در گروه D، ۰/۵ میکروگرم / کیلوگرم دکسمدتومیدین و در گروه K، ۰/۱ میلی گرم / کیلوگرم کتامین ۱۰ دقیقه قبل از القاء بیهوشی تجویز شد.

القاء بیهوشی با پروپوفول ۱/۵ میلی گرم / کیلوگرم و آتراکوریوم ۰/۵ میلی گرم / کیلوگرم داده شد و پس از لوله گذاری بیمار، داروهای نگهدارنده بیهوشی به شکل انفوزیون پروپوفول ۱۰۰ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه و رمی فنتانیل ۰/۵ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه شروع شد و تنظیم رمی فنتانیل با حفظ MAP در حد ۲۰٪ حد پایه انجام شد. میزان کلی رمی فنتانیل در طول عمل ثبت شد. در پایان عمل پس از قطع تمام داروها، ۰/۵ میلی گرم / کیلوگرم مورفین وریدی تزریق شد و بیمار با داروینتوستیگمین ۰/۵ میلی گرم / کیلوگرم آتروپین ۰/۰۲ میلی گرم / کیلوگرم ریورس، لوله تراشه خارج

و بیدار شد. پس از آن پمپ درد وریدی با استفاده از مورفین گذاشته شد و انفوزیون با سرعت ۱ میلی گرم / ساعت تنظیم گردید.

همواره یک متخصص بیهوشی یا پرستار آموزش دیده در تمام طول مدت پروسیجر و ریکاوری تا زمان ترخیص بیمار همراه وی بود. برای ارزیابی درد از سیستم نمره دهی کلامی (VRS) استفاده شد. بر اساس معیار VRS، صفر کمترین و ۱۰ بیشترین عدد درد در نظر گرفته شد. بیماران در ریکاوری، ۶ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل در بخش ویزیت شدند. در برگه پرسشنامه، عدد درد آنها و در صورت وجود عوارض ناشی از مخدر، ثبت گردید. در صورت عدد درد بالاتر از ۳ مورفین به صورت بولوس و با دوز ۰/۰۵ سی سی / کیلوگرم / وریدی تزریق شد. این ویزیت توسط فردی انجام می شد که از نوع داروی تجویزی قبل از عمل آگاه نبود.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران در دو گروه

متغیرها	گروه کتامین تعداد = ۵۰	گروه دکسمدتومیدین تعداد = ۵۷	NS
سن (سال)	۴۲±۱۰	۴۳±۱۰	NS
جنس (زن/مرد)	(۳۹/۱۱)	(۴۱/۱۶)	NS
وزن (کیلوگرم)	(۷۲±۱۰)	۷۰±۱۰	NS
قد (سانتی متر)	(۱۷۳±۶)	(۱۷۰±۵)	NS
MAP (میلی متر جیوه)	(۹۲±۱۰)	(۹۰±۱۰)	NS
مورفین بین ریکاوری و ۶ ساعت بعد (میلی گرم)	(۷±۲)	(۸±۲)	NS
مورفین بین ۶ تا ۲۴ ساعت بعد (میلی گرم)	(۳±۱)	(۴±۱)	NS
طول عمل (دقیقه)	(۱۹۴±۴۳)	(۲۰۰±۴۷)	NS
زمان خروج از ریکاوری (دقیقه)	(۱۱۴±۱۰)	(۱۱۱±۱۱)	NS

جدول ۲: میزان مصرف مخدر در دو گروه

متغیرها	گروه هکتامین تعداد = ۵۰	گروه دکسمدتومیدین تعداد = ۵۷	P value
رمی فنتانیل (میکروگرم)	(۴۹۶±۳۴)	(۵۸۰±۱۰)	<P۰/۰۰۱
مورفین در ریکاوری (میلی گرم)	(۴±۱)	(۹±۳)	<P۰/۰۰۱

جدول ۳: میزان بروز عوارض در دو گروه

متغیرها	گروه هکتامین تعداد = ۵۰	گروه دکسمدتومیدین تعداد = ۵۷	P value
برادی پنه > ۸	٪۱-۲	٪۶-۱۰	NS
مصرف دارو برای ایجاد ثبات همودینامیک	صفر	٪۹-۱۶	P=۰/۰۰۳
استفراغ	٪۱-۲	٪۵-۹	NS
خارش	٪۲-۴	٪۳-۵	NS

میزان مخدر حین عمل (رمی فنتانیل) و مخدر در ریکاوری (مورفین) در هر دو گروه کاهش پیدا کرده بود و در هر دو گروه عوارض مخدر دیده نشد به غیر از اختلال همودینامیک ناشی از دکسمدتومیدین که منجر به تجویز آتروپین شد.

بحث

در این مطالعه نشان داده شد که تجویز داروی دکسمدتومیدین قبل از عمل جراحی نفرکتومی لاپاراسکوپیک در افرادی که سوء مصرف مواد مخدر دارند، به اندازه استفاده از کتامین با دوز پائین قبل از عمل در کاهش درد حین عمل و کاهش مصرف مخدر در زمان ریکاوری مؤثر نبوده ولی از زمان ریکاوری تا ۶ ساعت و بین ۶ تا ۲۴ ساعت پس از عمل اثر ضد دردی آن مشابه کتامین بوده است.

در بیماران معتاد به دلیل معضل مصرف مواد مخدر پاسخ بیماران به درمان ضد درد مناسب نیست و آنها گاهی نیازمند دوزهای بسیار بالای مخدر هستند. به خوبی مشخص است که مدیریت درد حین و پس از عمل در بیماران معتاد نیازمند تجویز خیلی دقیق و تیترة مخدر برای بی‌دردی است. (۴۶) این بیماران معمولاً دارای دردهای مزمن و مشکلات روان‌پزشکی مثل اضطراب و افسردگی بوده و دچار

بیماران در صورت داشتن شرایط زیر پس از ثبت، از مطالعه خارج می‌شدند. در نمره VRS بالای ۳، داروی آنالژزیک تجویز می‌شد، تعداد بسیار اندکی از بیماران نمرات بالاتری داشتند.

۱. افزایش فشار خون میانگین بیش از ۳۰٪ حد پایه.^۳

۲. افزایش PR بیش از ۳۰٪ حد پایه

۳. نیاز به درمان غیر از داروهای مطالعه.

۴. فرآیند جراحی طولانی تر از ۴ ساعت.

نتایج

از ۱۰۷ بیمار معتاد که تحت نفرکتومی لاپاراسکوپیک وارد مطالعه شدند، تمامی بیماران کارآزمایی را به اتمام رساندند. از ۱۰۷ بیمار معتاد ۵۰ نفر در گروه کتامین و ۵۷ نفر در گروه دکسمدتومیدین قرار گرفتند. برای تعیین توزیع نرمال متغیرها آنالیز داده‌ها انجام شد. سن و جنس و مصرف کلی رمی فنتانیل در هر دو گروه توزیع نرمال داشتند. از این بیماران، تعداد ۱۱ نفر زن و ۳۹ نفر مرد در گروه کتامین و ۱۶ نفر زن و ۴۱ نفر مرد در گروه دکسمدتومیدین قرار گرفتند.

³. Mean Arterial pressure: MAP

مقاومت به مخدر و یا هایپرالژزیای ناشی از مواد مخدر هستند که درمان درد حاد و مزمن پس از عمل را در این افراد با اشکال مواجه می‌کند (۲). لذا درمان چند نوعی شامل داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، کتامین، استامینوفن و داروهای ضد تشنج برای کاهش احتمالی عوارض مرتبط با مصرف مخدر به کار گرفته شده است (۴۷ و ۴۸).

میزان مصرف مخدر، مدت زمان مصرف و احتمالاً خصوصیات فردی، دوز پاسخ به ضد دردهای مخدر را تحت تاثیر قرار می‌دهند. (۴۸-۵۰)

استفاده طولانی مدت از داروهای مخدر مانند مورفین یا متادون می‌تواند منجر به هایپرالژزیای شود. هایپرالژزیای یعنی شخص با ایجاد تحریک ملایم، احساس درد شدیدی در ناحیه تحریک کند. بیشتر اوقات استفاده از مخدر می‌تواند میزان حساسیت به تحریکات را گسترش دهد و حتی بدون تحریک دردناک، ایجاد درک درد (آلودینیا) کند. مطالعات در حیوانات نشان می‌دهد که این پدیده حتی با یک بار تجویز دوز بالای مخدر نیز ایجاد می‌شود. اگرچه پدیده تحمل و هایپرالژزیای نتیجه یکسانی دارند و هر دو نیازمند افزایش دوز مخدر هستند، ولی این دو حالت، مکانیسم متفاوتی دارند. تشخیص این دو پدیده مشابه هم، توسط ارزیابی بالینی بسیار مشکل است. تحمل به علت کاهش حساسیت مکانیسم‌های آنتی‌نوسیسپتو^۴ است ولی هایپرالژزیای به علت افزایش حساسیت پرونوسیسپتو^۵ است.

مکانیسم‌های ایجاد کننده هایپرالژزیای کاملاً شناخته شده نیست. درگیری و حساسیت پرونوسیسپتوها و پاسخ آنها از چندین راه رخ می‌دهد. تحقیقات اولیه نشان‌دهنده فعالیت غیر طبیعی NMDA رسپتورها در CNS و پتانسیل عمل طولانی بین سیناپس‌های فیبرهای C و نورون‌های شاخ خلفی نخاع است. فعالیت این گیرنده‌ها از طریق تحریک مکرر فیبرهای C سبب افزایش فعالیت نورون‌های نوسیسپتو شده و به دنبال آن حساسیت

مرکزی و هایپرالژزیای ایجاد می‌شود. یک استراتژی در درمان هایپرالژزیای بلوک رسپتورهای NMDA با کتامین یا دکسترومتورفان است که اثر این داروهای آنتاگونیست NMDA به ضد دردهای مخدری اضافه می‌شود (۱).

مطالعات انسانی آزمایشی، سودمندی ترکیب درمان داروهای مخدر با آنتاگونیست های NMDA را ثابت کرده است. رسپتورهای هدف NMDA در این پاتولوژی مثل گیرنده‌های شاخ خلفی نخاع در همه جای مغز و نخاع گسترش یافته‌اند. آثار سایکومدیتیک ناشی از NMDA آنتاگونیست‌ها باعث محدودیت در مصرف همراه با داروهای مخدری شده است.

از داروهای که برای کاهش درد و کاهش میزان مخدر مصرفی در افراد معتاد استفاده شده‌اند می‌توان به کتامین و دکسمدتومیدین اشاره کرد.

کتامین به عنوان یک داروی آنستتیک و آنالژژیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. متابولیزه شدن کتامین، کبدی است که توسط سایتوکروم P₄₅₀ انجام می‌شود و آنرا به نورکتامین تبدیل می‌کند و دفع آن توسط کلیه صورت می‌گیرد. کتامین به صورت وابسته به دوز منجر به دپرسیون CNS می‌شود و یک حالت آنستزی dissociative ایجاد می‌کند که از یک طرف سبب مهار کورتیکوتالاموس و از طرف دیگر محرک سیستم لیمبیک و هیپوکامپ است.

شواهد موجود نشان می‌دهد کتامین از طریق تسهیل کنترل مهارى درک درد از طریق مسیرهای نزولی، افزایش اثر ضد دردی مخدر و ممانعت از ایجاد مقاومت در برابر مخدر می‌تواند باعث کاهش درد گردد. تجویز کتامین حین عمل در بیماران معتاد نقش ثابت شده‌ای در کاهش مصرف مخدر داشته است (۲ و ۳).

گیرنده NMDA توسط کتامین بلوک می‌شود که برای آنالژژی و کاهش تحمل به مخدر و دردهای مزمن بسیار مؤثر است. نکته مهمی که در آنستزی با کتامین وجود دارد، واکنش‌های سایکومیمتیکی است که در ریکاورى اتفاق می‌افتد (۴ و ۲۵).

4. Antinociceptive

5. Pronociceptive

در تحقیق لوفتوس^۶ در سال ۲۰۱۰ اثر کتامین در کاهش مصرف مخدر پس از عمل جراحی کمر در افراد معتاد بررسی شد. در این مطالعه انفوزیون کتامین به عنوان جزئی از چند نوع بی‌دردی در این گروه از بیماران که تحت بیهوشی عمومی قرار گرفته‌اند، منجر به کاهش شدت درد پس از عمل و نیاز کمتر به مخدر تا ۴۸ ساعت شده است (۲).

در مطالعه قرائی و همکاران در سال ۲۰۱۲ از دوز اندک کتامین (۰/۱ میلی‌گرم / کیلوگرم) به صورت بولوس در بیماران معتاد تحت آرام‌بخشی در ESWL استفاده شده و اثرات کاهش مصرف مخدر در این بیماران گزارش گردیده است (۳).

در دو مطالعه فوق مقایسه کتامین با دارونما بوده و داروی دیگری در مقایسه شرکت داده نشده است. داروی دیگر در این تحقیق دکسمدتومیدین بوده که به روش‌های متفاوتی استفاده شده است، از جمله با و بدون دوز اولیه در همراهی با دوز نگهدارنده یا به صورت تک دوز و نهایتاً نتایج متفاوتی حاصل شده است. این دارو یک آگونیست α_2 آدرنرژیک پیش سیناپسی است. فعالیت این گیرنده‌ها در مغز و نخاع، سبب مهار آزادسازی نوراپی‌نفرین و در نتیجه مهار انتقال عصبی و جلوگیری از انتشار پیام‌های درد می‌گردد. این دارو در افرادی که در بخش مراقبت‌های ویژه تحت حمایت تنفسی هستند (۵۱)، یا نیاز به لوله‌گذاری به صورت بیدار با استفاده از فایبراپتیک (۲۹-۳۳) دارند، برای آرام‌بخشی کاربرد دارد. همچنین در کودکانی که برای تصویربرداری نورولوژیک مراجعه می‌کنند، از آن جهت آرام‌بخشی استفاده می‌شود (۴۳).

در مطالعه ون^۷ در سال ۲۰۰۹، مقایسه دکسمدتومیدین با پروپوفل در میزان آرام‌بخشی و مصرف مخدر پس از عمل در بیماران لوله‌گذاری شده در بخش مراقبت‌های ویژه به دنبال عمل صورت گرفته که نتیجه آن میزان آرام‌بخشی یکسان

بوده ولی میزان مصرف مخدر در گروه دکسمدتومیدین کمتر بوده است (۵۲).

تحقیق چن^۸ و همکاران در سال ۲۰۰۹ بر روی دکسمدتومیدین، اثرات آن را محدود به عمل روی گیرنده‌های α_2 ندانسته، بلکه نتیجه گرفتند ممکن است تأثیر آن روی کانال‌های پتاسیمی و سدیمی، یکی از مکانیسم‌های زمینه‌ای برای عملکرد این دارو و دیگر ترکیبات مشابه ساختمانی برای فعالیت عصبی آنها در محیط *in vivo* باشد (۵۳).

کیمورا^۹ در یک پژوهش با مدل حیوانی در سال ۲۰۱۲، اثر دکسمدتومیدین اینتراتکال را در هایپرالژزی ایجاد شده در موش بررسی کرده است و نتیجه گرفته دکسمدتومیدین با افزایش استیل کولین اینتراتکال می‌تواند سبب کاهش هایپرالژزی در حیوان گردد (۵۴).

در تحقیق لی^{۱۰} و همکاران در سال ۲۰۱۳ اثرات ضد هایپرالژزیک دکسمدتومیدین برای هایپرالژزی ایجاد شده به دنبال دوز بالای رمی‌فنتانیل بررسی شده است. نتیجه‌ای که گرفته شد، کاهش هایپرالژزی، لرز و تهوع و استفراغ پس از عمل به دنبال مصرف دکسمدتومیدین قبل از شروع رمی‌فنتانیل بود (۵۵).

علت برتری دکسمدتومیدین در پروسیجر حالت یکنواخت و منحصر به فردی است که در بیهوشی و آرام‌بخشی دارد. دکسمدتومیدین از نظر آرام‌بخشی قبل از عمل در کنترل اضطراب قابل مقایسه با میدازولام است اما به علت افزایش بروز هیپوتانسیون و برادی‌کاردی حین عمل نسبت به بنزودیازپین‌ها کمتر کاربرد دارد. اگر دکسمدتومیدین را قبل از انجام بیهوشی رژیونال استفاده کنیم، به شدت از اضطراب بیمار کم و همچنین باعث کاهش دوز مخدر در حین عمل می‌شود (۲۷).

هال و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در مطالعه‌ای از دوز انفوزیون ۰/۶-۰/۲ میکروگرم / کیلوگرم / ساعت دکسمدتومیدین، برای بررسی خواص آرام‌بخشی،

⁸. Chen

⁹. Kimura

¹⁰. Lee

⁶. Loftus

⁷. Venn

همان‌طور که قبلاً نیز ذکر گردید، هایپرالژزی ناشی از استفاده از مواد مخدر در بین افراد معتاد کنترل درد پس از عمل را با اشکال مواجه می‌کند و سبب نارضایتی آنها و مصرف بالای ضد دردهای مخدر پس از عمل می‌گردد. با توجه به اثرات سایکومیمتیک کتامین به دنبال دارویی بودیم که واجد اثرات ضد هایپرالژزیک دارو بوده و در عین حال نیز اثرات سوء کمتری داشته باشد. در این مطالعه، با در نظر گرفتن اثرات ضد هایپرالژزیک دو داروی کتامین و دکسمتومیدین، مقایسهٔ اثرات و کارآئی آنها در بیماران معتاد انجام و نتیجه گرفته شد که تجویز کتامین قبل از القاء بیهوشی باعث کاهش معنی‌داری در میزان مصرف مخدر در حین عمل و زمان ریکاوری نسبت به دکسمتومیدین گردید ولی در زمان پس از ریکاوری تا ۲۴ ساعت ضمن کاهش مصرف مخدر در دو گروه، اختلاف معنی‌داری بین دو دارو مشاهده نشد. توصیه می‌گردد در مطالعات بعدی از دوزهای متفاوت داروها در کنار گروه شاهد استفاده گردد.

آمنزی و بی‌دردی آن استفاده کردند (۲۸). دکسمتومیدین در پایداری همودینامیکی قبل از اعمال عروقی (۳۴) و نوروسرجری مفید گزارش شده است (۳۵ و ۳۶) و تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی سرپایی را کاهش می‌دهد (۵۵)، اما در یک جراحی باریاتریک در بهبود و فرجام بعد از عمل نقش نداشته است (۴۱).

دکسمتومیدین ساپرنش کمی بر روی سیستم تنفسی در زمان آرام‌بخشی ایجاد می‌کند. اگرچه در مطالعات مقایسه‌ای با پروپوفل دیده شد که اشباع اکسیژن با دکسمتومیدین بهتر حفظ شده است. در مطالعات اخیر دیده شده که انفوزیون دکسمتومیدین حین عمل در بیهوشی با استنشاقی‌ها در جراحی آدنوتونسیلکتومی و بچه‌هایی که آپنهٔ خواب هم داشتند سبب کاهش درصد اشباع اکسیژن و آژیته شدن در PACU شده است (۳۹).

دکسمتومیدین برای بیهوشی لوکال مفید است و آرام‌بخشی قابل ملاحظه‌ای نسبت به میدازولام ایجاد می‌کند ولی بازده طولانی‌تری نسبت به پروپوفل دارد. (۴۵-۲۴)

REFERENCES

- Haller G, Waeber JL, Infante NK, Clergue F. Ketamine combined with morphine for the management of pain in an opioid addict. *Anesthesiology* 2002;96:1265-6
- Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, Beach ML. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010 Sep; 113(3):639-46.
- Gharaei B, Jafari A, Aghamohammadi H, Kamranmanesh M, Poorzamani M, Elyassi H, Rostamian B, Salimi A. Opioid-sparing effect of preemptive bolus low-dose ketamine for moderate sedation in opioid abusers undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2013, 116:75-80
- White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982 Feb; 56(2):119-36.
- White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology*. 1980 Mar;52(3):231-9.
- White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Studies in volunteers*. *Br J Anaesth*. 1985 Feb;57(2):197-203.
- Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth*. 1999 Sep; 83(3):393-6.
- Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion JP, Mallédant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2003 Sep;97(3):843-7.
- Rabben T, Skjelbred P, Oye I. Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *J. Pharmacol Exp Ther*. 1999 May; 289(2):1060-6.
- Dahl V., Ernoe PE, Steen T., Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg*. 2000 Jun;90(6):1419-22.
- Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, Sheppard RA. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg*. 1999 Jul;89(1):98-103.

12. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg.* 2000 Jan;90(1):129-35.
13. Albanèse J, Arnaud S, Rey M, Thomachot L, Alliez B, Martin C. Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology.* 1997 Dec;87(6):1328-34.
14. Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Oct;22(5):618-22.
15. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000 Feb 15; 47(4):351-4.
16. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg.* 2002 Jul;95(1):114-8.
17. Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, Metz RJ, Tsueda K, Sheppard RA. *Anesth Analg.* 2001 Jun;92(6):1465-9. The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth Analg.* 2001 Jun;92(6):1465-9.
18. Ikeda T, Kazama T, Sessler DI, Toriyama S, Niwa K, Shimada C, Sato S. Induction of anesthesia with ketamine reduces the magnitude of redistribution hypothermia. *Anesth Analg.* 2001 Oct;93(4):934-8.
19. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg.* 1998 Nov;87(5):1186-93.
20. Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich AD. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg.* 2000 Apr;90(4):858-62.
21. Deng XM, Xiao WJ, Luo MP, Tang GZ, Xu KL. The use of midazolam and small-dose ketamine for sedation and analgesia during local anesthesia. *Anesth Analg.* 2001 Nov;93(5):1174-7.
22. Viscomi CM, Friend A, Parker C, Murphy T, Yarnell M. Ketamine as an adjuvant in lidocaine intravenous regional anesthesia: a randomized, double-blind, systemic control trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2009 Mar-Apr;34(2):130-3.
23. Nakasuji M, Nakamura M, Imanaka N, Tanaka M, Nomura M, Suh SH. An intraoperative small dose of ketamine prevents remifentanyl-induced postanesthetic shivering. *Anesth Analg.* 2011 Sep;113(3):484-7.
24. Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2004 Nov;93(5):725-36.
25. Hsu YW¹, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, Young CC, Wright DR, Macleod DB, Somma J. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2004 Nov; 101(5):1066-76.
26. Scheinin H¹, Jaakola ML, Sjövall S, Ali-Melkkilä T, Kaukinen S, Turunen J, Kanto J. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology.* 1993 Jun;78(6):1065-75
27. Jaakola ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth.* 1994 May-Jun; 6(3):204-11.
28. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000 Mar; 90(3):699-705.
29. Yildiz M, Tavlan A, Tuncer S, Reisli R, Yosunkaya A, Otelcioglu S. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation : perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements. *Drugs R D.* 2006; 7(1):43-52.
30. Scher CS, Gitlin MC. Dexmedetomidine and low-dose ketamine provide adequate sedation for awake fiberoptic intubation. *Can J Anaesth.* 2003 Jun-Jul; 50(6):607-10.
31. Bergese SD, Khabiri B, Roberts WD, Howie MB, McSweeney TD, Gerhardt MA. Dexmedetomidine for conscious sedation in difficult awake fiberoptic intubation cases. *J Clin Anesth.* 2007 Mar; 19(2):141-4
32. Bergese SD, Patrick Bender S, McSweeney TD, Fernandez S, Dzwonczyk R, Sage K. A comparative study of dexmedetomidine with midazolam and midazolam alone for sedation during elective awake fiberoptic intubation. *J Clin Anesth.* 2010 Feb; 22(1):35-40
33. Kunisawa T, Nagashima M, Hanada S, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H. Awake intubation under sedation using target-controlled infusion of dexmedetomidine: five case reports. *J. Anesth.* 2010 Oct; 24(5):789-92
34. Huncke TK, Adelman M, Jacobowitz G, Maldonado T, Bekker A. A prospective, randomized, placebo-controlled study evaluating the efficacy of dexmedetomidine for sedation during vascular procedures. *Vasc Endovascular Surg.* 2010 May; 44(4):257-61.
35. Tanskanen PE, Kytä JV, Randell TT, Aantaa RE. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth.* 2006 Nov; 97(5):658-65.
36. Bekker A, Sturaitis M, Bloom M, Moric M, Golfinos J, Parker E, Babu R, Pitti A. The effect of dexmedetomidine on perioperative hemodynamics in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg.* 2008 Oct;107(4):1340-7
37. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg.* 2004 Jan;98(1):153-8
38. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth.* 2006 Jul; 53(7):646-52.

39. Olutoye OA, Glover CD, Diefenderfer JW, McGilberry M, Wyatt MM, Larrier DR, Friedman EM, Watcha MF. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia and sedation in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg*. 2010 Aug;111(2):490-5
40. Salman N, Uzun S, Coskun F, Salman MA, Salman AE, Aypar U. Dexmedetomidine as a substitute for remifentanyl in ambulatory gynecologic laparoscopic surgery. *Saudi Med J*. 2009 Jan;30(1):77-81
41. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, Kianpour D, Lacour T, Griffin J, Skrivanek G, Macaluso A, Shah M, Provost DA. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg*. 2008 Jun;106(6):1741-8
42. Ohtani N, Kida K, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2008 Dec; 107(6):1871-4.
43. Koroglu A, Teksan H, Sagir O, Yucel A, Toprak HI, Ersoy OM. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg*. 2006 Jul;103(1):63-7
44. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg*. 2002;95:461-6
45. Patel A, Davidson M, Tran MC, Quraishi H, Schoenberg C, Sant M, Lin A, Sun X. Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg*. 2010 Oct;111(4):1004-10
46. Alhashemi JA. Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. *Br J Anaesth*. 2006 Jun;96(6):722-6.
47. Rapp SE, Ready LB, Nessly ML. Acute pain management in patients with prior opioid consumption: a case-controlled retrospective review. *Pain* 1995;61:195–201
48. Mehta V, Langford RM. Acute pain management for opioid dependent patients. *Anaesthesia* 2006;61:269–76
49. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;96:725–41
50. Dolan K, Salimi S, Nassirimanesh B, Mohsenifar S, Allsop D, Mokri A. Characteristics of Iranian women seeking drug treatment. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20:1687–91
51. Stephan M. Jakob, MD, PhD; Dexmedetomidine Vs Midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2012;Vol 307(11):1151-1160
52. R. M. Venn, R. M. Grounds. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *BJA* 2009; Volume 87, Issue 5:684-690
53. Chen BS1, Peng H, Wu SN. Dexmedetomidine, an alpha2-adrenergic agonist, inhibits neuronal delayed-rectifier potassium current and sodium current. *Br J Anaesth*. 2009 Aug; 103(2):244-54
54. Kimura M1, Saito S, Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett*. 2012 Oct 31;529(1):70-4
55. Lee C, Kim YD, Kim JN. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Apr;64(4):301-7