



الخديير الموضعي (١)

السنة : الرابعة

القسم : جراحة الفم و الفكين



منشورات جامعة دمشق  
كلية طب الأسنان

# التخدير الموضعي (١)

الدكتور

خلدون محمد عاطف برويش  
مدرس في قسم جراحة الفم والفكين

الدكتور

عيسى بولص وهبة

أستاذ في قسم جراحة الفم والفكين

جامعة دمشق :



## فهرس محتويات الكتاب

رقم الصفحة	الموضوع
٧	مقدمة الكتاب
٩	الباب الأول : مدخل و لمحة تاريخية عن التخدير الموضعي
١٩	الباب الثاني : أساسيات في الفيزيولوجيا العصبية
٢١	- الفصل الأول : مبادئ توليد و نقل السائلة العصبية
٣٩	- الفصل الثاني : كيفية و مكان تأثير المخدر الموضعي
٤٩	- الفصل الثالث : الأشكال الفعالة للمخدرات الموضعية
٦١	- الفصل الرابع : العوامل المؤثرة في ظهور فعل المخدر الموضعي و مدة تأثيره
٧٣	الباب الثالث : الخصائص الدوائية للمخدرات الموضعية
٧٥	- مقدمة
٧٧	- الفصل الأول : الحرائق الدوائية للمخدرات الموضعية
٨٩	- الفصل الثاني : التأثيرات الجهازية للمخدرات الموضعية
١٠٥	الباب الرابع : التأثيرات السريرية لبعض المخدرات الموضعية النوعية
١٠٧	- الفصل الأول : العوامل المؤثرة في عمل المخدر الموضعي
١١٧	- الفصل الثاني : الجرعات القصوى للمخدرات الموضعية
١٢٥	- الفصل الثالث : المخدرات الموضعية من زمرة الإستر
١٣١	- الفصل الرابع : المخدرات الموضعية من زمرة الأميد
١٥٧	- الفصل الخامس : المخدرات الموضعية السطحية
١٦٥	- الفصل السادس : انتقاء المخدر الموضعي

١٧١	الباب الخامس : الخصائص الدوائية للمقبضات الوعائية
١٧٢	- الفصل الأول : بنية و عمل المقبض الوعائي
١٨٥	- الفصل الثاني : الخصائص الدوائية لبعض المقبضات النوعية
٢٠٣	- الفصل الثالث : انتقاء المقبض الوعائي
٢١٣	الباب السادس : التدخلات الدوائية مع مواد التخدير الموضعي
٢١٥	- الفصل الأول : أهمية التدخلات الدوائية
٢١٩	- الفصل الثاني : التدخلات الدوائية الدوائية
٢٣١	مراجع الكتاب

## مقدمة مؤلفي الكتاب :

خلق الله الأرض في يومين وفتر فيها أقوانها في أربعة أيام سوأة للسائلين ، وضرب الإنسان منذ الأزل شرقاً وغرباً وهاجر قريباً أو بعيداً وكان معه التواصل والتفاهم . كانت لغة الجسد أولًا ثم هاجر الحرف وتطور فكان منه « اقرأ » وكان منه « نون » ، و القلم و ما يسطرون به وراحت القراءة والكتابة جنباً إلى جنب ، وأشغل الإنسان حواسه وفكرة ليفهم حقيقته وسر وجوده ، ثم كذا وجد ، كسب حيناً وخسر أحياناً ، حتى شاخ كشجرة معمرة .

وعلى طول السنين والأيام تألم الإنسان وعاني فازداد بحثه ، وتعمقت معارفه فكان الدواء وكان الترائق . تطور الطب رويداً رويداً ، معتمداً على التجربة تارةً ، وعلى البحث والاستنتاج تارةً أخرى . وتطور الإنسان العالم طرق العلاج وتعاطي الدواء ، ويز بطب الأسنان موازياً للطب العام . جرى الحديث مطولاً عن قلع الأسنان وأمراض اللثة والجهاز وتنبيت الكسور ، وظلَّ الألم هو سيد الموقف ، وما فتئ الإنسان يعاني من الرضّ ومن الإجراء العلاجي المؤلم لا سيما في طب الأسنان ، فكان لا بد من بحثٍ في التخدير لإقلال الألم القلع أو حفر الأسنان أو قطع اللثة أو غيره ... و عادةً يدفع المهنيون ثمناً مرتفعاً ثمناً مكتشفاتهم ومبتكراتهم فدفع "ويلز" حياته بعد اكتشاف المادة المخدرة ولم يُنصِّفه ويعرض عمره كونه واحداً من أعظم رجل في التاريخ وعلى مر السنين ، لقد خُلِدَ بعد وفاته ولكنه نُعِتَ بالكذاب وهو على قيد الحياة ، و لكنه مع وفاته فجر ثورة التخدير كثورة الجاذبية لليوتوس والنسبة لأينشتاين وقوانين الحرارة لراوفول والأشعة السينية لرونتجن وغيرهم .

و لقد حمدنا الله إله لنا شرف المشاركة في التأليف والنشر والترجمة والتعليم مع زملائنا وأساتذتنا في قسم جراحة الفم والفكين في كلية طب الأسنان بجامعة دمشق ، وإن كان عملنا بدا متواضعاً ، لكنه لبنة حقيقة في بناء العلم الشامخ ، الذي شارك فيه أساتذة كبار أجلاء نفتخر بهم جميعاً ، فقد أعطوا دون مقابل وبنوا حيث عزَّ البناء .

نخَرَ نحن المؤلفان أننا ضمن هذا الفريق المتخصص والمتعاون الذي طرح شعار العلم والتعليم أبد الدهر ، ولا غرابة فكل حاجات الإنسان لها حدود إلا حاجة التعلم ، حتى وإن كنا نعيش

عصر المعلومات وحقبة التعليم الإلكتروني حيث يتحول المعلم إلى موجة ومشرف ، وتتجول المعلومات بين الأستاذ والطالب لتعود من جديد بأفكار وآراء ، ولكن تبقى الكلمة هي الأصل ويبقى النص هو الوثيقة ، ويبقى الكتاب الجامعي هو القاموس ، ولنا شرف الكتابة والتأليف باللغة العربية دوناً عن غيرنا حيث أثبتت لغتنا ومؤلفونا أن العربية لا تستعصي ولا على مصطلح واحد فهي لغة الدين والأدب والطب وغيره وهي حقاً :

”لغة إذا وقعت على أسماعنا كانت لنا بِرداً على الأكباد“  
سعينا للأفضل في كتابنا هذا ورجونا أن يجد فيه طالبنا أولاً وزميلنا ثانياً ما يفيده ، وإن كان هنالك من عيب فالكمال لله وحده ، هو من وراء القصد .

المؤلفان

الباب الأول

مدخل و لمحة تاريخية عن التخدير الموضعي



## مـاـخـلـ :

ستتم في هذا الجزء من سلسلة كتب التخدير الموضعي في طب الأسنان مناقشة الخصائص الدوائية و السريرية لأصناف المواد الدوائية المدعومة بالمخدرات الموضعية Local Anesthetics ، و المقبضات الوعائية Vasoconstrictors . و يعد تعرف الطبيب على الخصائص الدوائية و السريرية لتلك المواد أساسياً جداً من أجل استخدامها بشكل آمن و من أجل فهم الاختلالات الجهازية المحتملة و المهددة للحياة و المرتبط حدوثها بتطبيق تلك المواد . و سيتم التركيز على المواد المستخدمة في وقتنا الراهن في التخدير الموضعي في طب الأسنان .

يقدم لنا الباب الثاني خلفية تعيننا على فهم الكيفية التي تعمل بها المخدرات الموضعية في إيقاف عملية النقل العصبي ، و بشكل يؤدي إلى إيقاف الألم ، حيث ستتم مراجعة تشريح وفزيولوجيا الخلايا العصبية والنقل العصبي ، لنتنقل في الفصول التي تلي إلى الخصائص الدوائية و الآثار السريرية لبعض المخدرات الموضعية النوعية والمقبضات الوعائية ، لنتطرق في النهاية ، مناقشة التداخلات الدوائية المحتملة مع هذه المواد .

### علم التخدير : Anesthesiology

يهدف علم التخدير عموماً إلى معرفة وتطبيق الوسائل التي من شأنها أن تحدث عند المريض زوالاً جزئياً أو تماماً للحس بقصد إجراء تدخل جراحي أو تسكين للألم والتخدير عموماً هو على نوعين : ١- التخدير العام General Anesthesia و يحدث فيه فقد للإدراك العام (الوعي) و فقدان للحس العام في كامل الجسم بسبب التأثير المثبط للمواد المستخدمة على الجملة العصبية المركزية .

٢- التخدير الموضعي Local Anesthesia و فيه يزول الحس أو يضبط الألم في منطقة محددة من الجسم بسبب التأثير المباشر لمواده على النهايات والألياف العصبية المنبهة .

من السمات الأساسية للتخدير الموضعي أنه يسبب فقداً للحس من دون إحداث فقدان للوعي و في هذه النقطة الرئيسية يختلف التخدير الموضعي عن التخدير العام .  
تعرف الإنسان عبر التاريخ على العديد من الطرق التي تحدث أثراً للتخدير الموضعي منها :  
١-الرض الميكانيكي ٢-البرودة ٣-نقص الأكسجة ٤-المخرشات الكيميائية ٥-العوامل الحالة عصبياً مثل الكحول والفينول ٦-بعض العوامل الكيميائية مثل المخدرات الموضعية .  
على كل حال فإن الطرق أو المواد التي تسبب حالة من التخدير المؤقت أو الردود بشكل كامل هي فقط المستخدمة سريرياً .

### **لمحة تاريخية عن التخدير الموضعي :**

منذ فجر التاريخ والحضارات ، اهتم الإنسان بالبحث عن وسائل لمعالجة الآلام التي ترافق حياته سواء في حالات المرض أم عند الإصابات والرضوض ، أو لاحقاً عند إجراء العمليات الجراحية ، ففي الحضارات القديمة ما قبل المسيح استعملت طرق مختلفة لمعالجة الآلام و تخفيفها ، بعضها كان ناجعاً وبعضها الآخر كان خطراً على حياة المريض .  
حيث وصف الفراعنة في مصر عدة طرق لتخفيف الأوجاع . بعضها احتوى على بنور الشخاش .

و عرف اليونان و الرومان عدة نباتات طبية لتخفيف الألم وأهمها كان نفاح الجن (mandagora) و الذي استعمل حتى القرون الوسطى وقد استحضرت منه عقاقير بعده أشكال ، منها السائل و المرهم و الدخان الذي كان يستخرج بعد حرقه لاستنشاقه ، كما أنهما استخدما المسكرات بكميات كبيرة .

أما في الصين فقد شاع استخدام القنب (cannabis) في القرن الثاني للميلاد لمعالجة الأوجاع و خاصةً عن طريق استنشاق دخان حرقه .

و اعتباراً من القرن الثاني للميلاد وحتى القرن الخامس عشر ، و لا سيما في أوروبا لم يكن هناك أي تجديد يذكر غير بعض التقنيات التي كانت مضارها أكثر من فوائدها للمريض .

فعلى سبيل المثال وصفت طريقة التخدير بوساطة الضغط على الشريان العنقية المؤدية بالدم إلى الدماغ مما جعل المريض يفقد الوعي وعندما كانت تجري العملية الجراحية وبعد ذلك كان المريض يسترد وعيه أحياناً وأحياناً أخرى كان يستمر في غيبوته حتى الوفاة . أسمهم العرب و لا سيما من القرن التاسع إلى القرن الثالث عشر ، في تقدم الطب بشكل كبير فقد كتبوا الكثير في الطب و الجراحة ، و وصفت في كتبهم عدة أدوية و مستحضرات نباتية لها صفات مخدرة كالقنب الهندي (الحشيش) أو قفاصات الأفيون (الخشasha) و ست الحسن وغيرها . من جهة أخرى يعزى لجابر بن حيان استحضار الإثير . وقد وصفه الرازي واستعمله بوساطة الاستنشاق لمعالجة الألم . كذلك وصف في تاريخ التخدير عند العرب ما دعي "بالاسفنجه المرقدة" أو الاسفنجه المنومة و هو فن عربي أصيل بحيث لم يعرف من قبلهم و كانت تحضر بوضع قطعة من الاسفنج في عصير الحشيش و الأفيون و نبات البنفسج ثم تجفف هذه القطعة في حرارة الشمس ، و عند الاستعمال ترطب الاسفنجه بالماء و توضع على أنف المريض فتمتص الأنسجة المخاطية للأنف المواد المذكورة التي كانت تعمل عملها المخدر و يدخل المريض في سبات عميق يحرره من أوجاع العمل الجراحي .

سجل عصر النهضة تقدماً كبيراً في الفنون و العلم و لا سيما الفيزياء ، والكيمياء و علم تشريح جسم الإنسان ، إلا أن التخدير و معالجة الأوجاع لم يطرأ عليهم أي تغيير ملموس .

في القرن الثامن عشر حصلت عدة اكتشافات علمية أسهمت في الإعداد والتمهيد لاكتشاف وتطوير علم التخدير بشكله الحديث فقد اكتشف بريستلي Priestly غاز ثاني أوكسيد النيتروجين (الغاز المضحك) عام ١٧٧٢ ، و وصف خواصه و فعاليته على آلام الأسنان وأوصى باستعماله لقلع الأسنان .

ولكن الأطباء في تلك الفترة لم يطّلعوا على الأبحاث والاكتشافات ولذلك مضت قرابة القرن كي يكتشف طبيب أسنان من مدينة صغيرة قرب بوسطن في أمريكا ، يدعى ويلز (Horace Wells) بأن الغاز المضحك (أول أكسيد الأزوت) له خواص تخديرية . و فيما كان يشاهد عرضاً يقوم به بعض الأشخاص بعد أن يستنشقوا الغاز المضحك حيث يفقدون السيطرة على أنفسهم و يرقصون دون انقطاع ، وبالصدفة ارتطمت ساق أحد الراقصين بأحد المقاعد

وجرحت جرحاً عميقاً إلا أنه استمر بالرقص ولم يأبه أبداً للجراح مما جعل طبيب الأسنان هذا يستنتاج بأن المصاب لم يشعر بألمه. وفي اليوم الآتي دعا الطبيب صاحب العرض كي يحضر له قربة من الغاز المضحك ليجريه في عيادته ، و هناك طلب من زميله أن يقلع له سنّاً بعد أن يستنشق الغاز المضحك ، وعندما استيقظ صرخ من الفرح إذ أنه لم يشعر بألم القلع، فكتب لـ **الجمعية الجراحية** في بوسطن عن اكتشافه عام ١٨٤٤ ، و طلبت الجمعية منه إجراء التجربة لأمّهم في المستشفى العام في بوسطن فاصطحب إحدى المرضى ليقوم بالتجربة أمامهم إلا أن المريض صاح عدا قلع سنه (يبدو أنه لم يستنشق كمية كافية) و لهـا فقد نشـلـهـا التجـبـرـةـ وـطـرـدـ الطـبـبـ منـ المـكـانـ . وـ منـ خـيـةـ أـمـلـهـ رـاحـ يـتـعـاطـىـ المـخـدـراتـ وـيـجـولـ الشـوـارـعـ ، وـ قدـ مـاتـ فـيـ السـجـنـ مـنـتـحـراـ بـعـدـ أـنـ قـطـعـ الأـوـعـيـةـ الدـمـوـيـةـ فـيـ رـسـغـ يـدـهـ . إـلاـ أنـ زـمـيلـ موـتونـ William Morton لم يـفـقـدـ الـأـمـلـ مـنـ اـكـتـشـافـ مـعـلـمـهـ فـرـاحـ يـفـتـشـ عـنـ مـادـةـ أـخـرىـ ، وـ كـانـ يـعـرـفـ الإـيـثـرـ (وـ هـوـ سـائـلـ مـنـطـاـبـ)ـ ، فـيـدـاـ يـجـرـيـهـ عـلـىـ الـمـرـضـىـ فـيـ قـلـعـ الـأـسـنـانـ وـ عـنـدـمـاـ تـمـكـنـ مـنـ ذـهـنـ الطـرـيـقـةـ ، عـرـضـ اـكـتـشـافـهـ عـلـىـ جـمـعـيـةـ الـجـرـاحـيـنـ فـيـ بـوـسـطـنـ فـيـ السـادـسـ عـشـرـ مـنـ تـشـرـيـنـ الـأـوـلـ عـامـ ١٨٤٦ـ وـ مـنـ هـذـاـ التـارـيـخـ بـدـأـ عـصـرـ جـدـيدـ فـيـ الطـبـ وـ الـجـرـاحـةـ ، إـذـ أـنـ هـذـاـ اـكـتـشـافـ كـانـ أـكـبـرـ حدـثـ طـبـيـ فـيـ الـقـرـنـ النـاسـعـ عـشـرـ مـثـلـاـ كـانـ اـكـتـشـافـ الـمـضـادـاتـ الـحـيـوـيـةـ أـكـبـرـ حدـثـ فـيـ الـقـرـنـ الـعـشـرـينـ.

و بدأـتـ الـجـرـاحـةـ تـنـطـورـ مـعـ اـنـشـارـ التـخـدـيرـ الـحـدـيثـ فـيـ الـعـالـمـ وـ اـنـقـلـ الـاـكـتـشـافـ إـلـىـ بـرـيـطـانـيـاـ فـقـامـ سـمـبسـونـ Simpson وـ هـوـ طـبـبـ نـسـاءـ مـنـ اـدـمـيـرـاجـ بـتـجـرـبـةـ الـكـلـورـوـفـورـمـ لـمـعـالـجـةـ أـوجـاعـ الـولـادـةـ.

أـمـاـ عـنـ التـخـدـيرـ الـمـوـضـعـيـ ، فـإـنـهـ لـمـ يـبـدـأـ باـسـتـعـمالـ الـمـوـادـ الـمـخـدـرـةـ الـمـوـضـعـيـةـ حـقـاـنـاـ إـلـاـ بـعـدـ أـنـ صـمـمـ الطـبـبـ الـانـكـلـيـزـيـ الـكـسـنـدـرـ وـودـ الـإـبـرـةـ الـتـيـ بـوـسـاطـتـهـ تـمـكـنـ مـنـ حـقـنـ الـمـوـادـ الـمـسـكـنـةـ تـحـتـ الـجـلـدـ عـامـ ١٨٥٣ـ مـسـتـوـحـيـاـ إـلـيـاهـاـ مـنـ بـنـيـةـ نـابـ الـأـفـعـيـ أوـ خـرـطـومـ الـبـعـوضـ ، مـسـتـقـيـداـ مـنـ تـصـمـيمـ الطـبـبـ الـفـرـنـسـيـ بـرـافـازـ لـلـمـحـقـنـةـ الـمـسـمـاءـ بـاسـمـهـ عـامـ ١٨٥١ـ . وـ يـعـدـ الطـبـبـ الـفـرـنـسـيـ كـلـودـ بـرـنـارـدـ أـوـلـ مـنـ حـقـنـ الـمـوـرـفـينـ كـتـخـضـيـرـ لـلـتـخـدـيرـ الـعـالـمـ باـسـتـعـمالـ الـإـيـثـرـ أوـ الـكـلـورـوـفـورـمـ ، وـ لـمـ تـكـنـ وـلـادـةـ التـخـدـيرـ الـمـوـضـعـيـ إـلـاـ عـلـىـ يـدـ طـبـبـ الـعـيـونـ النـمـساـويـ كـولـرـ Koller مـنـ فـيـنـيـاـ

الذي عرف مادة الكوكائين المستحضرة من نبتة الكوكا (علمًا بأن خصائص هذه المادة كانت معروفة منذ أمد بعيد) و استعملها للتخيير الموضعي في العين عام ١٨٨٤ ، و بعدها بشهرين أعلن الطبيب الأميركي هالستد وهول عن نجاحهما في تخيير العصب السنخي السفلي تخييرًا ناجحًا بحقن الكوكائين عند الفوهة العلوية للقناة السنوية السفلية و بما ليسا بطبيبي أسنان ، وفي عام ١٨٩٨ حقن بير Bier من ألمانيا الكوكائين في السائل المحيط بالنخاع الشوكي في أسفل الظهر مما أدى إلى تخيير القسم الأسفل في الجسم.

تابع في عام ١٩١١ الطبيب الألماني كيدو فيشر Fischer الأبحاث التخيير الموضعي الذي سار بعدها بخطى واسعة نحو الكمال، إذ بعد الكوكائين اكتشفت مادة النوفوكائين Novocain عام ١٩٠٥ و تلا ذلك العديد من المواد .

في النصف الأول من القرن العشرين انهمك العالم بالحرفين العالمتين واهتمت البشرية بتطوير آلات الدمار للإنسانية ، و لم يبق مجال كبير للأبحاث والتطورات الطبية ولهذا بقي التخيير على حاله في سبات عميق لم يستيقظ منه إلا مع انتهاء الحرب العالمية الثانية ولا سيما في الولايات المتحدة الأمريكية وغرب أوروبا حيث بدأت مبادرات جديدة بالأبحاث العلمية في المختبر وعلى الحيوان بدلاً من الخبرات الشخصية البسيطة.

و اتسع عمل أطباء التخيير إلى وحدات العناية المركزية مما أدى إلى تطوير أجهزة التنفس الصناعي و أجهزة المراقبة لفعاليات الأعضاء الأساسية للجسم ، أضف إلى ذلك تطويرًا كبيراً في الأدوية المستعملة في التخيير وتجديده في تقنيات التخيير العام و الموضعي .

كل هذا أدى إلى تحويل التخيير من تقنيه نمطية متشابهه لا تميز بين حالة و حالة إلى تخيير مميز لكل حالة . و في ما يلي مخطط زمني للتطور وظهور أهم المواد المدرة الموضعية والتي ستتم مناقشتها والحديث عنها بالتفصيل في فصول أخرى .

مبيفاكائين	١٩٥٦
بريلوكائين	١٩٦٠
بيوبيفاكائين	١٩٦٣
إتيدوكائين	١٩٧١
أرتيكائين	١٩٧٥
روبيفاكائين	١٩٩٧
ليفوبيوبيفاكائين	١٩٩٩

المادة	التاريخ
كوكتائين	١٨٨٤
بروكائين	١٩٠٥
ديبوكائين	١٩٣٢
تراتوكائين	١٩٣٣
ليدوكائين	١٩٤٨
كلوربروكائين	١٩٥٥

### الخواص المرغوبة للمخدر الموضعي النموذجي :

تعد الخواص الآتية مرغوبة للمخدر الموضعي النموذجي :

- ١- يجب ألا يكون مخرشاً للنسج التي يطبق عليها
- ٢- ألا يسبب تغييراً دائماً لبنية العصب
- ٣- أن تكون سميته الجهازية منخفضة
- ٤- أن يكون فعالاً بغض النظر إن كان محقونة في النسج أو مطبقاً موضعياً على المخاطية
- ٥- أن يكون زمن بداية التخدير قصيراً قدر الإمكان
- ٦- أن تكون مدة التخدير طويلة بشكل كافي لتسهيل إتمام الإجراء العلاجي ولكن ليس بالطول الذي يتطلب فترة مديدة لاسترداد الحس .

معظم المخدرات الموضعية التي سنتم مناقشتها في هذا الكتاب تتضمن معيارين:

غير مهيجة للنسج نسبياً ، وردودة الأثر بالكامل . والضرورة الأعلى هي للسمية الجهازية لأن كل المواد المحقونة ومعظم المواد المخدرة السطحية يحتمل أن تمتثل من موقع التطبيق لتصل إلى الجهاز القلبي الوعائي .

السمية المحتملة للعقار هي عامل مهم في إمكانية استخدامه كمخدر موضعي، و تختلف السمية بشكل كبير بين المخدرات الموضعية المستخدمة في الوقت الحاضر .

و على الرغم من كون ميزة الفعالية بطريق الحقن والتطبيق السطحي من الميزات المرغوبة إلا أنها ليست من صفات جميع المواد المخدرة المستخدمة سريرياً اليوم . حيث إن العديد من المواد المخدرة المستخدمة حقناً بفعالية (كالمبيفاكاين) تكون غير فعالة نسبياً عندما تطبق سطحياً على الغشاء المخاطي ، وحتى تكون هذه المواد فعالة كمخدرات موضعية سطحية يجب أن تكون مطبقة بتراكيز عالية وتكون عندها مخرشة للنسج و تزيد من خطر السمية الجهازية .

بعد الديكلونين مخدراً سطحياً فعالاً ولكنه لا يستخدم بالحقن بسبب خواصه المخرشة للنسج . من جهة أخرى يعد كل من الليدوكانين و التيتراكائين فعالاً بالحقن أو بالتطبيق السطحي وبتراكيز مقبولة سريرياً .

العوامل الأخيرة أي البداية السريعة للفعل المخدر ومدة الأثر المخدر الملائمة له يمكن لنا أن نجدتها بشكل كاف في معظم المواد المخدرة الموضعية المستخدمة اليوم . تختلف المدة السريرية للأثر المخدر بشكل كبير بين العقاقير المستخدمة وكذلك بين المستحضرات المختلفة للعقار الواحد . و عادة تعدد مدة التخدير الضرورية لإتمام إجراء علاجي ما عنصراً مهماً في اختيار المخدر الموضعي المناسب .

بالإضافة إلى هذه الميزات أضاف "بينيت" الاعتبارات الآتية التي تميز المخدر الموضعي المثالي :

٧-أن تمتلك فعالية كافية لتخدير كامل بدون استعمال محليل مركزه موذنة

٨-ألا تسبب بردود فعل تحسسية

٩-أن تكون ثابتة في المحاليل وقابلة للتتحول الحيوي داخل الجسم

١-أن تكون عقيمة .

لا يوجد مخدر موضعي مستخدم اليوم يحقق كل المعايير، و على كل حال فإن جميع المواد المخدرة تحقق القدر الأعظم من تلك الصفات . و البحث يبقى مستمراً بجهد لتقديم مستحضرات جديدة تحقق أقصى حد من العوامل المرغوبة وأقل ما يمكن من السلبيات .



## الباب الثاني

### أساسيات في الفيزيولوجيا العصبية

الفصل الأول : مبادئ توليد و نقل السيالة العصبية

الفصل الثاني : كيفية و مكان تأثير المخدر الموضعي

الفصل الثالث : الأشكال الفعالة للمخدرات الموضعية

الفصل الرابع : العوامل المؤثرة في ظهور فعل المخدر الموضعي و مدة تأثيره



الباب الثاني

الفصل الأول

مبادئ توليد و نقل السائلة العصبية



كان الاكتشاف الذي حصل في أواخر ١٨٠٠ لمجموعة من المواد الكيماوية القادرة على كبح الألم من دون إحداث فقدان للوعي أحد الخطوات الكبيرة في تطور مهن الطب و طب الأسنان . حيث أصبح من الممكن بفضل المخدرات الموضعية إنجاز الإجراءات الطبية وإجراءات طب الأسنان وللمرة الأولى بسهولة و بغياب الألم .

إن الفكرة التي تقف خلف فعل المخدرات الموضعية بسيطة:

حيث إنها تقوم بمنع كل من توليد و نقل السائلة العصبية . حيث يحدث المخدر الموضعي كسرًا كيميائياً للطريق بين مصدر الألم ( كالألم الناجم عن شق الأنسجة الرخوة بالشرط ) والدماغ وبهذا تمنع السائلة العصبية من الوصول إلى الدماغ، و بالتالي لا يتم إدراك الألم من قبل المريض .

هذه العملية يمكن تشبّهها بعملية إشعال فتيل لإصبع من الديناميت . حيث يكون الفتيل هو العصب ، بينما الديناميت هو الدماغ ، فإذا أشعل الفتيل ووصل اللهب إلى الديناميت يحدث الانفجار . و كذلك في حال تتبّيه العصب فإن سائلة عصبية سوف تتولد وتنتشر على أنها ألم عندما تصل للدماغ . و إذا أشعل الفتيل و لكن تم وضع نقطة من الماء في وسط الطريق بين طرف الفتيل و الديناميت فإن الفتيل سوف يشتعل حتى منطقة وجود الماء ثم يتوقف ، و بذلك لن ينفجر الديناميت . عندما يوضع المخدر الموضعي في نقطة ما بين منهجه الألم و الدماغ فإن السائلة العصبية ستنتقل حتى نقطة وجود المخدر الموضعي ثم تنتهي و لا تصل للدماغ وبذلك لا يحدث الألم .

كيف تعمل المخدرات الموضعية - وهي أكثر العاقاقير استخداماً في طب الأسنان - في الحقيقة لتلغي أو تكبح الألم ؟

للإجابة على هذا التساؤل سنقوم بمناقشة للنظريات الحالية التي تبحث عن توضيح كيفية عمل المخدرات الموضعية . و لفهم ذلك من الأفضل أن يلم القارئ بأساسيات النقل العصبي . لذلك سنقوم بمراجعة بعض مزايا العصب التشريحية والفيزيولوجية .

## العصيون :Neuron

يعد العصيون أو الخلية العصبية الوحدة البنوية للجهاز العصبي و هو يمتلك القدرة على نقل الرسائل بين الجهاز العصبي المركزي و جميع أجزاء الجسم . هناك نوعان أساسيان من العصيونات : العصيونات الحسية Sensory (الواردة) و العصيونات الحركية Motor (الصادرة) . و تختلف البنية الأساسية لهاتين الخلتين بشكل كبير .

تتألف العصيونات الحسية والتي تكون مسؤولة عن نقل حس الألم من ثلاثة أجزاء . الاستطلاعات المحيطية (أو ما يدعى بمنطقة التغصنات) Dendrites ، و التي تتألف من شعبات النهايات العصبية الحرة ، وهي الجزء الأبعد من الخلية العصبية الحسية . تستجيب هذه النهايات العصبية الحرة للتحريض المحدث في الأنسجة الموجودة فيها ، مولدة سيالة عصبية تنتقل عبر المحور Axon . المحور عبارة عن بنية رفيعة حبلية الشكل قد تكون طويلة جداً . عند نهايته المركزية القريبة توجد شعبات مشابهة لتلك الموجودة في القسم المحيطي . تشكل هذه التفرعات مشابك مع نوى مختلفة في الجهاز العصبي المركزي لتوزع السيالات الحسية الواردة إلى مكانها المناسب في الجهاز العصبي المركزي ليتم تفسيرها . يشكل جسم الخلية العصبية Cell Body الجزء الثالث من تركيب العصيون . و في حالة العصيون الحسي الموصوف هنا يقع جسم الخلية على بعد من المحور ، أو على بعد من الطريق الرئيسي ل السيالات العصبية المنقوله بهذا العصب . و بهذا يكون جسم العصيون الحسي غير مشمولاً في عملية النقل العصبي و وظيفته الرئيسية تتحدد في كونه يؤمن الدعم الحيوي الاستقلابي لكامل العصيون .

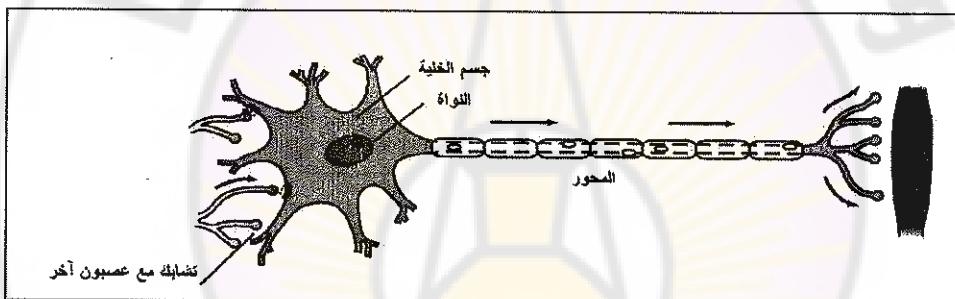
تسمى الخلايا العصبية التي تنقل السيالة من الجهاز العصبي المركزي إلى المحيط العصيونات الحركية وهي مختلفة من حيث البنية عن العصيونات الحسية الموصوفة في أن جسم الخلية يتوضع بين المحور والتفرعات .

لا يشكل جسم الخلية في العصيونات الحركية جزءاً أساسياً من نظام النقل العصبي فقط ولكنه أيضاً يؤمن الدعم الاستقلابي للخلية . يتفرع المحور بالقرب من نهايةه إلى عدة تفرعات و كل تفرع ينتهي بانفصال نهائي (أو زر) وهذه النهايات تتشارك مع الخلايا العضلية .

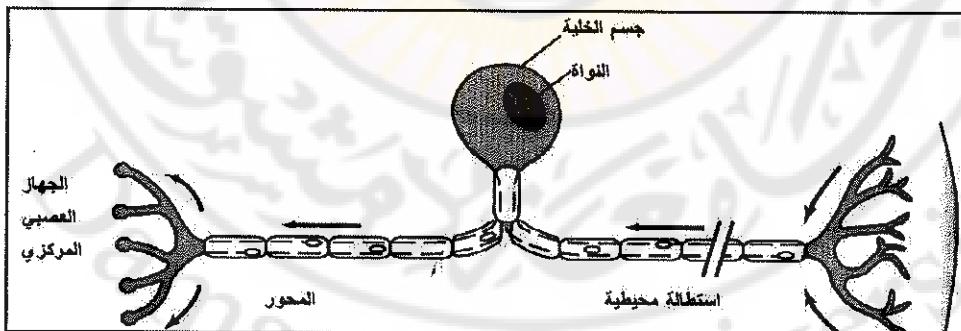
## Axon المحور

الليف العصبي الواحد أو المحور هو جزء طويل أسطواني من السيتوبلازم العصبية (بلasma المحور أو الأكسوبلازم Axoplasm) مغطى بغمد رقيق يدعى غشاء العصب Nerve Membrane أو الأكسوليما . تمتلك العصبونات جسم خلية ونواة كجميع الخلايا ، وتختلف العصبونات عن بقية الخلايا في أنها تمتلك استطالة المحور والذي قد يتوضع جسم الخلية على مسافة كبيرة منه .

تفصل البلasma المحورية وهي مادة جيلاتينية عن السوائل خارج الخلوية بوساطة غشاء خلوي مستمر . و في بعض الأعصاب يكون هذا الغشاء نفسه مغطى بطبقة شحمية عازلة من التخاعين (المایلين) Myline .



الشكل ١ : عصبون حركي متعدد الأقطاب



الشكل ٢ : عصبون حسي أحادي القطب

تعزيز الأفكار الحالية عملية الإثارة العصبية و النقل العصبي إلى تغيرات تحدث في الغشاء العصبي . بينما لا يعد كل من جسم الخلية والبلasma المحورية (الأكسوبلاسم) عنصرين أساسيين في النقل العصبي ، على أية حال هما مهمان ، حيث إن الدعم الاستقلابي للغشاء يأتي غالباً من الأكسوبلاسم .

تبلغ ثخانة غشاء الخلية العصبية حوالي ٨٠-٧٠ أنغستروم . (الأنغستروم هو واحد من ١٠٠٠٠ من الميكرومتر) .

تنظم كل الأغشية الخلوية لمنع انتشار الجزيئات المنحلة بالماء و تتمتع بنفوذية انقائية لجزيئات خاصة عن طريق مسام خاصة وأقنية ، و تنقل المعلومات عن طريق مستقبلات بروتينية تستجيب للتحريض الكيميائي أو الفيزيائي بوساطة وسائل حسبية أو هرمونات (كيميائية) أو الضوء أو الاهتزاز أو الضغط (فيزيائية) . يوصف الغشاء بأنه بنية مرنة غير قابلة للتتمدد . و يتتألف من طبقتين من الجزيئات الشحمية (طبقة ثنائية من الفوسفوليبيدات) وبروتينات مرتبطة و ليبيدات و كربوهيدرات .

الشحوم تكون متوضعة بحيث يكون الجزء القطبي المحب للماء موجه للسطح الخارجي والجزء غير القطبي الكاره للماء موجه نحو وسط الغشاء . ينظر إلى البروتينات على أنها العناصر المنظمة للأغشية ، و تصنف البروتينات على شكلين بروتينات ناقلة (فتوات ، حوامل ، مضخات) و موقع استقبال .

تعدّ الفتوات البروتينية كمسام عبر الغشاء تسمح لبعض الشوارد (الصوديوم Na، البوتاسيوم K، الكالسيوم Ca) بالمرور بشكل منفعل ، بينما تكون أقنية أخرى "مبوبة" حيث تسمح للشوارد بالتدفق عندما تكون البوابة Gate مفتوحة فقط . يتوضع الغشاء العصبي في المنطقة الفاصلة بين السوائل خارج الخلية والأكسوبلاسم ، وهو يفصل بين الشوارد المختلفة التراكيز المتوضعة داخل المحور و خارجه . يمتلك الغشاء العصبي في حالة الراحة مقاومة كهربائية أكبر بـ ٥٠ مرة من السوائل داخل وخارج الخلية لذا يمنع مرور شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكلور ايد باتجاه مناطق تركيزها المنخفض .

و عندما تعبر السائلة العصبية تزداد الناقلة الكهربائية للغشاء العصبي بمقدار ١٠٠ مرة وهذه الزيادة في الناقلة تسمح بعبور شوارد الصوديوم والبوتاسيوم بحسب تراكيزها عبر الغشاء العصبي . و تؤمن حركة الشوارد هذه المصدر الفوري للطاقة اللازمة لنقل السائلة على طول العصب .

تكون بعض الألياف العصبية مغطاة بطبيعة شحمية عازلة من النخاعين . تتغطى الألياف العصبية المغمدة بالنخاعين بطبيعة حلزونية من البروتينات الشحمية (غمد النخاعين) وهي بالحقيقة شكل خاص من أشكال خلايا شوان . و على الرغم أن غمد النخاعين يتتألف من ٧٥ % شحوم إلا أنه يضم أيضاً ٢٠ % بروتينات و ٥ % كربوهيدرات . و يكون كل ليف عصبي مغ沐داً بغمد النخاعين الخاص به .

تتألف الطبقة الخارجية من النخاعين من بلاسما خلايا شوان و نواتها . و هناك تصيقات متوضعة بفواصل منتظمة ( حوالي ٠,٥ - ٣ ملم ) على طول الليف العصبي المغمد بالنخاعين، و تدعى هذه المناطق عقد رانفييه Ranvier Nodes و هي تشكل فجوة فاصلة بين خلية شوان متجاورتين ببنيتها الحلزونية النخاعينية . و ضمن هذه العقد يكون الغشاء الخلوي معرض مباشرة للوسط خارج الخلوي .

تكون الألياف العصبية غير المغمدة محاطة أيضاً بعدم من خلايا شوان ، و تكون مجموعة من الألياف غير المغمدة مترابطة بنفس الغمد . تمكن الخصائص العازلة للنخاعين العصب المغمد من نقل السائلة العصبية بسرعة أكبر من الأعصاب غير المغمدة التي تمتلك نفس المقاس .

### فيزيولوجيا الأعصاب المحيطية :

إن وظيفة العصب هي حمل الرسائل من جزء لأخر في الجسم و هذه الرسائل التي تكون على شكل كمونات عمل كهربائية Action Potentials تدعى السائلات العصبية Impulses . تعتبر كمونات العمل حالات من إزالة استقطاب الغشاء العصبي Depolarisation و هذا ينتج عن زيادة وجبرة في نفوذية الغشاء لشوارد الصوديوم وعادة

تكون أيضاً متراقة مع زيادة متأخرة في التفونية تجاه البوتاسيوم . و تتحفز السيالات العصبية بتأثير المنبهات الميكانيكية والحرارية أو الكهربائية .

**الجدول ١: تصنیف الأعصاب المحیطیة بحسب قیاس الألياف و الخصائص الفیزیولوجیة :**

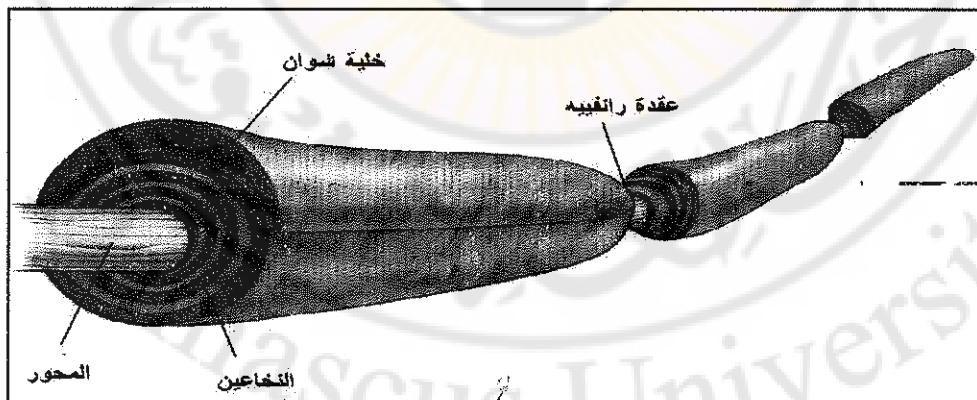
النوع	الصف	الفرع	القطر بالميكرون	سرعة النقل بالمتر / الثانية	الوضع	الوظيفة
<b>A</b>	ألفا		٢٢ - ٦	١٢٠ - ٣٠	واردة من و صادرة إلى العضلات و المفاصل	محركة ، التنسيق
	بيتا		٢٢ - ٦	١٢٠ - ٣٠	واردة من و صادرة إلى العضلات و المفاصل	محركة ، التنسيق
	غاما		٦ - ٣	٣٥ - ١٥	صادرة إلى المغازل العضلية	المقوية العضلية
	دلتا		٤ - ١	٢٥ - ٥	أعصاب حسية واردة	الألم ، الحرارة ، اللمس
<b>B</b>		أقل من ٣	١٥ - ٣	ودية قبل عقدية	وظائف إعائية متعددة	
	sC	- ٠.٣	١.٣ - ٠.٧	ودية بعد عقدية	وظائف إعائية متعددة	
		١.٣	-	أعصاب حسية واردة	وظائف إعائية متعددة ، الألم ، الحرارة ، اللمس	
	Gamal	٠.٤ - ١.٢	٢٠٠ - ٠.١	-		

و حالما تبدأ السائلة بوساطة منبه ما ضمن ليف عصبي ما فإن سعة وشكل السائلة يبقى ثابتاً بغض النظر عن التغير في نوعية المنبه أو قوته . و السائلة تبقى ثابتة دون خسارة في الشدة عند مرورها على طول العصب لأن الطاقة المستعملة لانتشار السائلة هي طاقة متحركة من الليف العصبي و ليس فقط من المنبه الأولى . دي جونغ وصف عملية انتقال السائلة وشبهها كما يتم تقدم الشرارة على طول الفتيل نحو البارود ، فحالما يشتعل يستمر الفتيل بالاشتعال على كامل طوله ، و أي جزء يشتعل منه سوف يؤمن الطاقة اللازمة لإشعال الجزء المجاور وهذا هو الحال في انتقال السائلة العصبية على طول العصب .

#### **الفيزيولوجيا الكهربائية للنقل العصبي:**

فيما يلي وصف للأحداث الكهربائية التي تحدث للعصب أثناء انتقال السائلة العصبية . والمقاطع اللاحقة ستصف الميكانيكية الدقيقة لكل خطوة :

يمتلك العصب كمون راحة Resting Potential و هو كمون سلبي كهربائياً و بمقدار -٧٠ ميلي فولت و يكون موجوداً عبر الغشاء العصبي ، و هو ناتج عن اختلاف في تراكيز الشوارد على كل من جانبي الغشاء . القسم الداخلي من العصب يكون سلبياً بالنسبة للقسم الخارجي (استقطاب Polarization).



**الشكل ٣ : بنية ليف عصبي مغمد بالنخاعين**

**الخطوة الأولى :** منه يثير العصب مؤدياً إلى مجموعة من الأحداث المتالية:

١- طور أولي من إزالة استقطاب Depolarization بطيئة . و الكمون الكهربائي داخـل

العصـب يصبح أقل سلبية بمقدار ضئيل

٢- عندما يستمر الكمون الكهربائي بالانخفاض وصولاً لمرحلة حاسمة ، عندها نصل لطور

سريع من إزالة الاستقطاب وهذا ما ندعوه كمون العتبة أو عتبة الانطلاق Threshold

٣- إن مرحلة إزالة الاستقطاب السريعة تحدث نتيجة انعكـاس الكـمون الكـهـربـائـي عبر غـشاء

الـعـصـبـ. إن داخـلـالـعـصـبـ أـصـبـحـ يـحملـ شـحـنـةـ مـوـجـةـ بـالـنـسـبـةـ لـخـارـجـالـعـصـبـ . حيث يبلغـ

كمـونـ داخـلـالـعـصـبـ + ٤٠ مـيـلـيـ فـولـتـ .

**الخطوة الثانية :** بعد مراحل إزالة الاستقطاب هذه ؛ تحدث حالة من إعادة الاستقطاب

Repolarization يعود الكـمونـ الكـهـربـائـيـ داخـلـالـعـصـبـ ليـصـبـحـ تـرـيـجيـاـ أـكـثـرـ سـلـبـيـةـ بـالـنـسـبـةـ

لـخـارـجـهـ حتـىـ يـصـلـ مـجـدـداـ لـكـموـنـ الـراـحةـ الـأـوـلـيـ - ٧٠ مـيـلـيـ فـولـتـ . إنـ مجـمـلـ هـذـهـ المـراـحلـ

(الـخـطـوـاتـ ١ـ وـ ٢ـ)ـ تـنـطـلـبـ بـالـإـجـمـالـ ١ـ مـلـليـ ثـانـيـةـ . فالـمـرـاحـلـ الـأـوـلـيـ (ـإـزـالـةـ اـسـتـقـطـابـ)ـ تـنـطـلـبـ

٠٣ مـلـليـ ثـانـيـةـ ، وـ الـمـرـاحـلـ الـثـانـيـةـ (ـعـودـةـ اـسـتـقـطـابـ)ـ تـنـطـلـبـ ٠٠٧ مـلـليـ ثـانـيـةـ .

### **الأآلية الكهـربـائـيةـ -ـ الـكـيمـيـائـيةـ لـلـنـقـلـ الـعـصـبـيـ :**

إنـ الأـحـادـاثـ الـمـتـالـيـةـ آـنـفـةـ النـذـكـرـ تعـتمـدـ عـلـىـ عـامـلـيـنـ مـهـمـيـنـ :ـ تـرـاكـيزـ الشـوـارـدـ

الـكـهـربـائـيةـ ضـمـنـ الـأـكـسـوبـلاـسـ (ـدـاخـلـ خـلـاـيـاـ الـعـصـبـ)ـ وـ ضـمـنـ السـوـاـئـلـ خـارـجـ الـخـلـوـيـةـ ،ـ

بـالـإـضـافـةـ إـلـىـ نـفـوذـيـةـ الغـشـاءـ الـعـصـبـيـ لـشـوـارـدـ الصـوـدـيـومـ وـ الـبـوـتـاسـيـومـ .ـ

تـخـتـلـفـ تـرـاكـيزـ الشـوـارـدـ الـمـخـتـلـفـ الـمـوـجـودـةـ ضـمـنـ الـعـصـبـوـنـاتـ وـ الـمـوـجـودـةـ فـيـ السـوـاـئـلـ خـارـجـ

الـخـلـوـيـةـ .ـ هـنـاكـ اـخـتـلـافـ كـبـيرـةـ قـيـ تـرـاكـيزـ الشـوـارـدـ بـيـنـ دـاخـلـ وـخـارـجـ الـخـلـاـيـاـ

ـ إـنـ هـذـاـ الـخـتـلـافـ الشـارـدـيـ يـعـودـ إـلـىـ نـفـوذـيـةـ الـأـنـقـائـيـةـ الـتـيـ يـتـمـعـ بـهاـ الـغـشـاءـ الـعـصـبـيـ .ـ

**فيـ حـالـةـ الـرـاحـةـ :**ـ فـيـ حـالـةـ الـرـاحـةـ يـكـونـ الـغـشـاءـ الـعـصـبـيـ :

-ـ نـفـوذـ بـشـكـلـ صـغـيرـ لـشـوـارـدـ الصـوـدـيـومـ (Na)ـ ،ـ نـفـوذـ بـشـكـلـ كـامـلـ لـشـوـارـدـ الـبـوـتـاسـيـومـ (K)ـ ،ـ

نفوذ بشكل كامل لشوارد الكلور (Cl<sup>-</sup>) . تبقى شوارد البوتاسيوم داخل بلاسما العصبون على الرغم من قدرتها على الانتشار بحرية عبر غشاء العصب و الفارق في تركيزها بين خارج العصب و داخله (الانتشار المنفعل يحصل عادة من المنطقة ذات التركيز الأكبر إلى المنطقة ذات التركيز الأقل) ، و ذلك لأن الشحنة السلبية لغشاء العصب تلقط الشوارد ذات الشحنة الموجبة عن طريق التجاذب الكهربائي .

تبقى شوارد الكلور خارج غشاء العصب بدلاً من أن تتبع فارق تركيزها وتتحرك لداخل خلايا العصب ، بسبب تأثير الكهرباء الساكنة الذي يقابلها " و تقريباً يساويها " ، و تجبرها على الهجرة للخارج (الكهرباء الساكنة تحد من الدخول للخارج) ، وتكون النتيجة النهائية عدم انتشار شوارد الكلور عبر الغشاء العصبي .

تهاجر شوارد الصوديوم للداخل بسبب كلِّ من تركيزها المرتفع خارجاً و انحدار الكهرباء الساكنة (الشوارد الموجبة تتجنب إلى الكمون السلبي داخل الخلايا) و هو ما يشجع من تلك الهجرة . وحدها حقيقة أن الغشاء العصبي في حالة الراحة نسبياً كثيم لشوارد الصوديوم هي التي تمنع التدفق الكبير لهذه الشوارد .

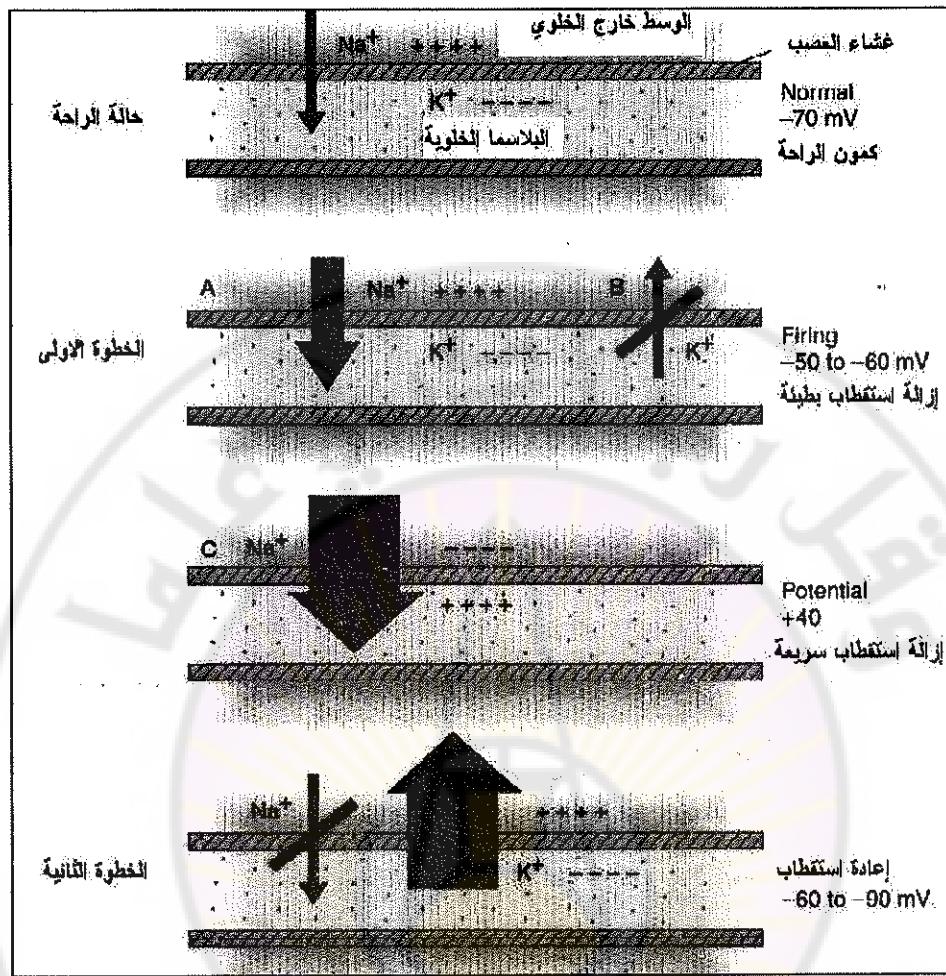
#### تبيبة الغشاء:

إزالة الاستقطاب : إن تبيبة مقطع ما في العصب يؤدي إلى زيادة في نفوذية خلايا الغشاء لشوارد الصوديوم . إن هذا النفوذ يتم عبر زيادة مؤقتة في عرض أقنية الغشاء للسماح بمرور شوارد الصوديوم . إن التدفق السريع لشوارد الصوديوم لداخل خلايا العصب يسبب إزالة استقطاب الغشاء من مرحلة الراحة إلى عتبة التبيبة و هو ما يقارب - ٥٠ إلى - ٦٠ ملي فولت . إن عتبة التبيبة هي كمية التناقض في سلبية الكمون عبر الغشائي والذي بدوره يكون ضروريأً لتحريض كمون العمل (السيالة العصبية) .

إن الانخفاض في سلبية الكمون عبر الغشائي بمقدار ١٥ ملي فولت (من - ٧٠ إلى - ٥٥ ملي فولت) هو أمر ضروري للوصول لعتبة التبيبة ، إن اختلاف الكمون بمقدار أقل من ١٥ ملي فولت لن يسبب بدء السيالة . في العصب الطبيعي تبقى عتبة التبيبة ثابتة .

إن تعرض العصب لمصدر موضعي يرفع من عتبة التبيه . و ارتفاع عتبة التبيه معناه أن كمية أكبر من شوارد صوديوم عليها أن تدخل عبر الغشاء لإنقاص سلبية الكمون عبر الغشائي وصولاً للمرحلة التي يحدث فيها إزالة الاستقطاب.

عند الوصول لعتبة التبيه تزداد نفوذية الغشاء لشوارد الصوديوم بشكل كبير وهذا بدوره يزيد من تدفقها بسرعة لداخل بلاسما المحور العصبي . و في نهاية إزالة الاستقطاب (نروة كمون العمل) يكون قد انعكس الكمون الكهربائي للعصب ، و تصبح قيمة الكمون الكهربائي  $+ 40$  ملي فولت . إن محمل عملية إزالة الاستقطاب تتطلب  $0.3$  ملي ثانية .  
إعادة الاستقطاب : يتوقف كمون العمل عندما يعود استقطاب الغشاء ، وذلك بسبب انتهاء (كبح) زيادة النفوذية الغشائية للصوديوم . في خلايا كثيرة تزداد نفوذية البوتاسيوم أيضاً مما يؤدي لخروج شوارد البوتاسيوم وبالتالي عودة استقطاب أسرع إضافية للغشاء والعودة لكون الراحة . إن حركة شوارد الصوديوم لداخل الخلايا خلال إزالة الاستقطاب ومن ثم خروج خلايا البوتاسيوم خلال عودة الاستقطاب تكون حركة منفعلة (أي لا تتطلب صرف طاقة) لأن كل شاردة تتحرك وفقاً لفارق تركيزها (من الأعلى إلى الأخفض) .



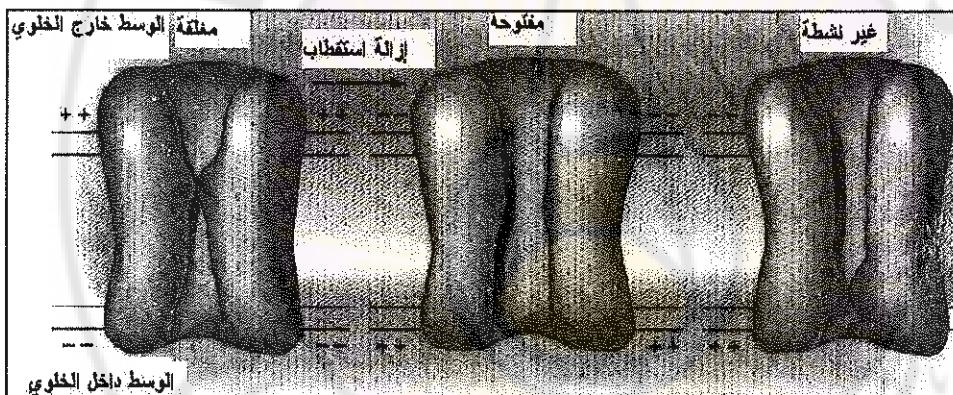
الشكل ٤ : في الأعلى ، كمون الراحة - الخطوة ١ ، A و B ، إزالة استقطاب بطئ حتى الوصول على العتبة

- الخطوة ٢ ، C ، إزالة استقطاب سريعة - الخطوة ٣ ، إعادة استقطاب

بعد عودة كمون الغشاء لقيمتها الأصلية (-٧٠ ملي فولت) ؛ يكون هناك زيادة -

طفيفة لشوارد الصوديوم داخل الخلايا يقابلها زيادة طفيفة لشوارد البوتاسيوم خارج الخلايا . و هنا يحدث نشاط استقلابي لي فعل النقل الفعال لشوارد الصوديوم خارج الخلايا وذلك بوساطة "مضخة الصوديوم" . إن صرف الطاقة هو أمر ضروري لتحريك شوارد الصوديوم خارج خلايا العصب بعكس فارق تركيزها ؛ و هذه الطاقة تنتج من الأكسدة الاستقلابية للأدينوزين

تريفوسفات (ATP) . و يعتقد أن نفس آلية الضخ هذه تستخدم للنقل الفعال لشوارد البوتاسيوم داخل الخلايا بعكس فارق تركيزها . إن محمل عملية إعادة الاستقطاب تتطلب ٠٠٧ ملي ثانية. و مباشرة بعد أن يحرض منه ما كمون العمل ، يصبح العصب لفترة وجيزة غير قابل للإستجابة لمنبه آخر بغض النظر عن قوته . و هذا ما يسمى مرحلة المقاومة المطلقة Absolut Refractory Period و هي تبقى تقريباً خلال فترة القسم الأساسي من كمون العمل . بعد مرحلة المقاومة المطلقة تأتي مرحلة المقاومة النسبية Relative Refractory و خلال هذه الفترة يمكن أن يحدث تحريض لسيالة عصبية لكن هذا يتطلب منه أقوى من المنبه الطبيعي . إن مرحلة المقاومة النسبية تستمر بالانخفاض حتى تصل للاستثارة الطبيعية من جديد ، و عند هذه النقطة نقول إن العصب قد عاد لمرحلة الاستقطاب .



الشكل ٥ : مراحل و حالات قنوات الصوديوم

خلال مرحلة إزالة الاستقطاب تكون النسبة الأكبر من قنوات شوارد الصوديوم في حالة الفتح Open State (O) (سامحة بتدفق شوارد الصوديوم) . هذه الحالة تتضاعل للوصول لحالة الكبح أو اغلاق قنوات الصوديوم Inactive State (I) . هذا الكبح يحول القنوات مؤقتاً لحالة لا تفتح فيها استجابة لإزالة الاستقطاب (حالة المقاومة المطلقة) . تتراجع حالة الكبح هذه تدريجياً حيث تصبح غالبية القنوات في حالة الانغلاق Closed State (C) في وضعية

الراحة حيث الغشاء يكون قد أعاد استقطابه (-٧٠ ملي فولت).

بعد إزالة الاستقطاب تتغير حالة القنوات أولاً إلى حالة الافتتاح (O) ثم إلى حالة الكبح (I). على الرغم من أن كلا من حالي الكبح I والانغلاق C مسؤولان عن عدم توصيل القنوات، إلا أنهما يختلفان في أن إزالة الاستقطاب يمكن أن يعيد القنوات لجعلها في حالة الافتتاح O انطلاقاً من حالة الانغلاق C لكن ليس من حالة الكبح I.

**أقنية الغشاء Membrane Channels:** إن المسامات المائية الموجودة عبر الغشاء القابل للإثارة؛ و المسمة أقنية شوارد الصوديوم؛ هي بنى جزيئية تومن نفوذية هذه الأقنية للصوديوم. القناة تبدو كجزيء بروتيني سكري شحمي راسخ التوضع في الغشاء. و هي تتتألف من مسام مائي يمتد ضمن الغشاء ويكون ضيقاً في مكان واحد على الأقل وبشكل يكفي لتمييز شوارد الصوديوم من غيرها، تمر شوارد الصوديوم بسهولة أكبر بـ ١٢ مرة من مرور البوتاسيوم. كما تتضمن القنوات أيضاً جزءاً يتبدل بالشكل كاستجابة للتغير كمون الغشاء، و بذلك تلعب دور البوابة في مرور الشوارد عبر السم (تم وصف حالات A, O, C وجود هذه الأقنية يساعد في تفسير نفوذية الغشاء أو عدمها لشوارد محددة. يبلغ قياس قنوات الصوديوم تقريباً  $5 \times 10^{-3}$  نانومتر. تكون شوارد الصوديوم أصغر من شوارد البوتاسيوم أو الكلور و لذلك يمكنها التحرك بسهولة عبر قنوات الغشاء باتجاه تركيزها المنخفض إلى داخل الخلية العصبية. على كل حال فإن هذا لا يحصل لأن كل هذه الشوارد تجذب جزيئات الماء و تتحد معها. و يبلغ نصف قطر هذه الشوارد (هيدرات الصوديوم)  $3.4 \text{ } \text{\AA}$ ، وهذا تقريباً أكبر بـ  $20\%$  من  $2.2 \text{ } \text{\AA}$  أنغستروم و هو نصف قطر كل من شاردة البوتاسيوم والكلور. لذلك فإن شوارد الصوديوم لا تستطيع العبور عبر القنوات الضيقة خلال فترة راحة العصب بسبب حجمها الكبير. بينما تستطيع شوارد البوتاسيوم و الكلور المرور عبر هذه الأقنية.

خلال مرحلة إزالة الاستقطاب تعب شوارد الصوديوم عبر الغشاء بسهولة لأن التغيرات التي تطرأ على الغشاء تؤدي إلى زيادة عرض مؤقتة لهذه الأقنية بما يكفي لمرور شوارد الصوديوم باتجاه تركيزها المنخفض لداخل بلاسما العصب (الانتقال من الحالة C إلى O).

هذه الفكرة يمكن تصورها كبوابة تصبح مفتوحة خلال إزالة الاستقطاب و لكنها تسد الأقنية جزئياً في حالة الراحة . تشير الدراسات الحديثة إلى اختلاف في نوعية البوابات في أقنية الصوديوم عنها في أقنية البوتاسيوم . حيث تتوضع البوابات في أقنية الصوديوم قرب السطح الخارجي لغشاء العصب بينما تتوضع في أقنية البوتاسيوم قرب السطح الداخلي لغشاء العصب .

#### تقديم السبيلاة :

بعد تحريض كمون العمل بوساطة منبه ما ، تنتقل السبيلاة على طول سطح العصبون و تستمد الطاقة اللازمة للانتشار من الغشاء العصبي وفق ما يأتي:

يبطل المنبه حالة التوازن الراحي لغشاء العصبي ، و ينعكس الكمون عبر الغشائي في لحظة فيتحول داخل الخلايا من السالب إلى الموجب ، و الوسط الخارجي يتبدل من الموجب إلى السالب . هذا التوازن الكهربائي الجديد في هذا المقطع من العصب ينشئ تياراً موضعياً بين القسم المزال استقطابه والمنطقة المجاورة التي مازالت في حالة الراحة .

تتدفق التيارات الموضعية من الموجب إلى السالب و تمتد لعدة مليمترات على امتداد الغشاء العصبي . كنتيجة لتدفق هذه التيارات ؛ يصبح داخل المنطقة المجاورة أقل سلبية و الخارج أقل إيجابية . فتنقص كمونية الغشاء مقتربة من عتبة انطلاق إزالة الاستقطاب . و عندما يتناقص كمون الغشاء ١٥ ملي فولت عن كمون حالة الراحة نصل لعتبة الانطلاق و تتحرض إزالة استقطاب سريعة . تتشكل في القسم المزال لاستقطابه الجديد تيارات موضعية باتجاه المناطق المجاورة التي تكون حالة الراحة و تعداد كامل العملية من جديد .

تعود المنطقة المزال لاستقطابها الأولى إلى حالتها الطبيعية بعد مرورها بمرحلة المقاومة المطلقة و النسبية . و بسبب ذلك فإن موجة إزالة الاستقطاب تنتشر باتجاه واحد فقط . وتكون العودة باتجاه الخلف ممنوعة بسبب المنطقة الممنوعة غير القابلة للاستثاره .

## انتشار السيالة

تنتقل السيالة المتولدة على طول غشاء العصب باتجاه الجملة العصبية المركزية . و يختلف انتشار السيالة في العصب المغمد بالذئاغين عنه في العصب غير المغمد .

**في الأعصاب غير المغمدة :** ليف العصب غير المغمد هو عبارة عن اسطوانة طويلة تمتلك غشاء خلويًا ذو مقاومة كهربائية عالية و هذا الغشاء يحيط بقلب من الأكسوبلاسم ، و الجميع يكون مغموراً بسائل خارج خلوي ذي مقاومة منخفضة . يسبب كل من الغشاء ذي المقاومة العالية والأوساط داخل وخارج الخلية ذات المقاومة المنخفضة انخفاض سريع في كثافة التيار خلال مسافة قصيرة من القسم المزال استقطابه . قد يكون تدفق التيار الموضعي كافياً لإحداث إزالة استقطاب في الماء الجالرة التي بداخل الراحة . و لكن كلما ابتعدنا سيسير غير كافياً للوصول لعتبة التحرير .

لذلك يتصرف انتشار السيالة في الأعصاب غير المغمدة أنه نسبياً زاحف و بطيء التقدم .  
معدل النقل في الألياف C غير المغمدة هي ١٠.٢ ميل بـ الثانية مقارنة مع سرعة نقل تتراوح بين ٤٠.٨ إلى ١٢٠.٣ في الألياف A المغمدة .  
التأثير الوسيطى للألياف A هو

**في الأعصاب المغمدة:** يختلف انتشار السيالة في الأعصاب المغمدة عن غير المغمدة لأن طبقة الذئاغين العازلة تفصل الشحنات داخل الخلية عن خارج الخلوية . فكلما كانت الشحنات أبعد عن بعضها البعض كان التيار اللازم لمحرر العصب أسرع .  
و بهذا تستطيع التيارات الموضعية الانتقال لمسافات أبعد في الأعصاب المغمدة قبل أن تصبح غير قادرة على إحداث إزالة استقطاب غشائية .

يحدث انتقال السيالة العصبية في الأعصاب المغمدة عبر تغير التيار من عقدة لعقدة وهذا ما يدعى بالنقل القافز . يتميز هذا الشكل من انتشار السيالة بقدر اتساع و أكثر فعالية من حيث الطاقة من انتشار في الأعصاب غير المغمدة .

تردد سلسلة شهد الذئاغين بزيادة قطر المحور . بالنتيجة لذلك تزداد المسافة بين عقد رانفييه بزيادة قطر المحور . و النتيجة المعاكير بين ذلك تزداد المسافة بين عقد

المحور ذي القطر الأكبر .

ينتشر النقل القافز للسيالة العصبية عادة من عقدة لأخرى بشكل خطوات . على كل يبدو أن التيار الذي يتدفق إلى العقدة الآتية لا يزال يمتلك القدرة اللازمة للوصول لعتبة التحريرض في الشفاء العصبي في منطقة العقدة . و إذا تم إيقاف نقل السيالة في إحدى العقد ، فإن التيار الموضعي يتتجاوز هذه العقدة و يقوم برفع الكمون الغشائي في العقدة التالية لتصل لعتبة تحريرض إزالة الاستقطاب . و لذلك يتوجب تغطية ما يقارب ٨ - ١٠ ميلي متر على الأقل من العصب بالمحول المخدر للتأكد من إيقاف النقل العصبي .

**الباب الثاني**

**الفصل الثاني**

**كيفية و مكان تأثير المخدر الموضعي**



لابد من مناقشة كيف و أين يؤثر المخدر الموضعي و كيفية إيقافه لتولد و انتشار السيالة العصبية . لقد تم إثبات أن التأثيرات الأساسية للمخدر الموضعي تحدث خلال طور إزالة الاستقطاب . هذه التأثيرات تتضمن انخفاض في معدل إزالة الاستقطاب ، و لا سيما في طور إزالة الاستقطاب البطيء . و بسبب هذا فإن إزالة الاستقطاب الخلوي ليست كافية لخفض كمون غشاء الليف العصبي ليصل إلى عتبة التحريريض ، و بالتالي لا يتعرض حدوث كمون عمل منتشر . و لا يترافق هذا بتغير في معدل عودة الاستقطاب.

#### أين تعمل المخدرات الموضعة :

الغشاء العصبي هو المكان الذي تمارس فيه المخدرات الموضعة تأثيرها الدوائي . وضعت عدة نظريات خلال السنوات الماضية لتفسير آلية عمل المخدرات الموضعة ، بما فيها نظريات الأستيل كولين ، إزاحة الكالسيوم ، شحنة السطح . نظرية الأستيل كولين : تفترض أن الأستيل كولين يتدخل في النقل العصبي بالإضافة إلى دوره كناقل عصبي في المشابك العصبية . و لكن لا يوجد هناك دليل قاطع على أن الأستيل كولين يتدخل في النقل العصبي على طول جسم العصبون .

نظرية إزاحة الكالسيوم : هذه النظرية شائعة و هي تعتمد على أن المخدر الموضعي يوقف السيالة عن طريق إزاحة الكالسيوم من بعض المواقع في الغشاء والتي تتحكم بنفوذية الصوديوم . و مع إثبات أن اختلاف تركيز شوارد الكالسيوم لا يؤثر على عمل المخدر الموضعي فإن هذه النظرية فقدت مصداقيتها العلمية .

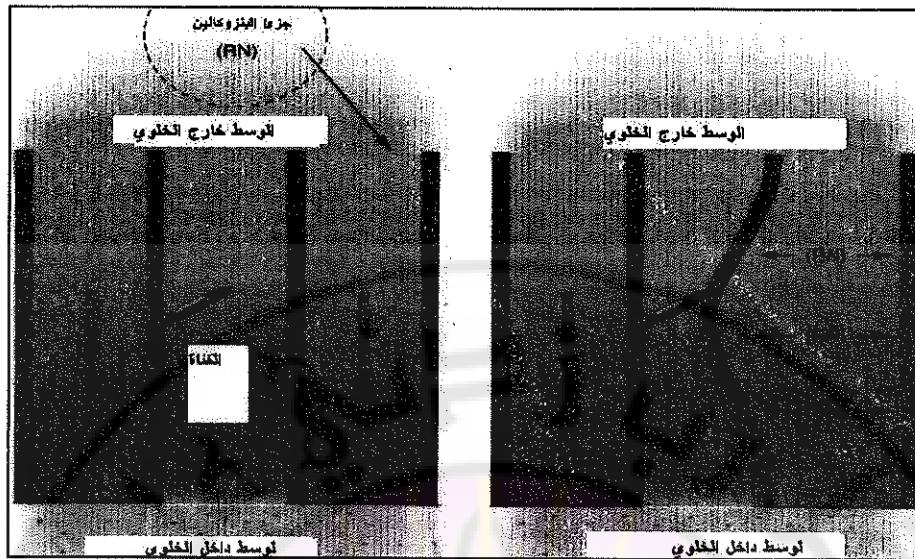
نظرية شحنة السطح (التنافر) : تفترض هذه النظرية أن المخدر الموضعي يرتبط مع غشاء العصب و يغير الكمونية الكهربائية لسطح الغشاء . الشوارد الإيجابية للدواء ( $RNH^+$ ) ترتبط مع الجزء المائي للغشاء ، و لأن شوارد المخدر الموضعي تحمل شحنة موجبة صافية ، فهي تجعل الكمونية الكهربائية على سطح الغشاء أكثر إيجابية و بالتالي تنقص استثارة العصب

عن طريق زيادة عنبة التحرير شير الأدلة حالياً إلى أن كمون الراحة لغشاء العصب لا يتأثر بالمخدر الموضعي (حيث إن الغشاء لا يتعرض إلى فرط استقطاب مثلاً بتأثير المخدر الموضعي) حيث تؤثر المخدرات الموضعية التقليدية داخل قنوات الغشاء العصبي أكثر مما تؤثر في سطح الغشاء . كما أن نظرية شحنة السطح لا تفسر نشاط جزيئات المخدر غير المشحونة في إيقاف السيالة العصبية (كما في البنزوكائين) .

في الوقت الحاضر لدينا نظريتان مقبولتان لتفسير عمل المخدر الموضعي و هما نظرية التمدد الغشائي و نظرية المستقبل النوعي . و من بين هاتين النظريتين فإن نظرية المستقبل النوعي هي الأكثر قبولاً.

تقول نظرية التمدد الغشائي Membrane Expansion إن جزيئات المخدر الموضعي تنتشر إلى المناطق الكارهة للماء في غشاء الخلايا العصبية منتجة اضطراباً عاماً في أغلب البني الغشائية مسببة تمدداً في عدة مناطق في الغشاء ومانعة زيادة التفودية لشوارد الصوديوم . يمكن للمخدرات الموضعية عالية الانحلالية بالجسم أن تخترق الأجزاء النسمة لغشاء الخلية ، محدثة تغير في شكل القالب البروتيني الدسم في الغشاء العصبي . و هذا يسبب نقصاً في قطر قنوات الصوديوم والتي تؤدي إلى كبح كل من توصيل الصوديوم والإثارة العصبية .

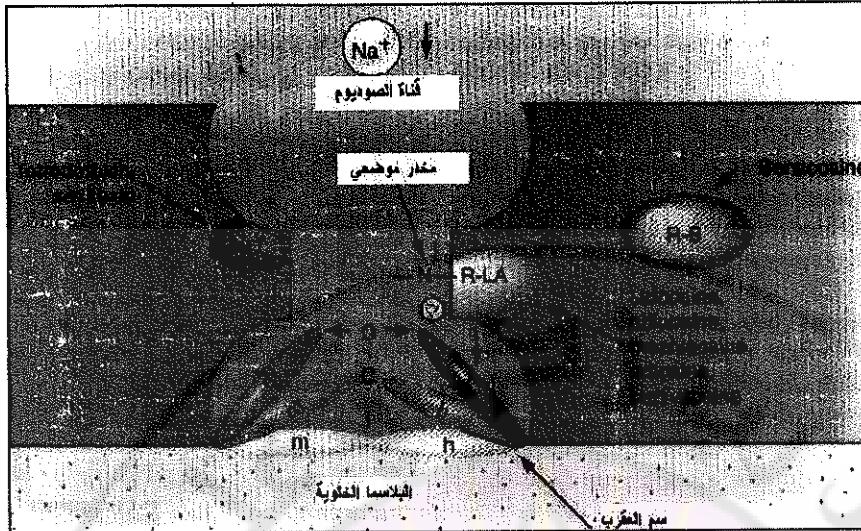
تفسر نظرية التمدد الغشائي فعالية بعض المخدرات الموضعية كالبنزوكائين ، والذي لا يتتوفر بشكله الشاردي و لكنه يظهر فعالية جيدة كمخدر موضعي سطحي . لقد ثبت في الحقيقة بأن الأغشية العصبية تمدد و تصبح أكثر ميوعة عندما تتعرض للمخدر الموضعي . و لكن لا يوجد دليل مباشر على أن النقل العصبي يكبح بشكل كامل بسبب تمدد الغشاء لوحده .



الشكل ٦ : نظرية التمدد الغشائي

تفترض نظرية المستقبل النوعي -Specific Receptor- النظرية التي تلقي الاستحسان الأكبر حالاً - بأن المخدر الموضعي يعمل بارتباطه بمستقبلات نوعية موجودة في قناة الصوديوم . و يكون تأثير الدواء مباشراً ولا يحتاج لتغيرات في الخصائص العامة للغشاء الخلوي . أشارت دراسات الكيميائية الحيوية والفيزيولوجية الكهربائية إلى وجود مستقبل نوعي للمخدر الموضعي في قناة الصوديوم إما على سطحها الخارجي أو على سطحها الداخلي المقابل للأكسوبلازم . و بمجرد دخول المخدر الموضعي إلى المستقبلات ، تتناقص أو تنتهي نفوذية شوارد الصوديوم و تقطع الناقلة العصبية .

تصنف المخدرات الموضعية بحسب قدرتها على التفاعل مع المستقبلات النوعية في قنوات الصوديوم . و قد ظهر أن هناك أربعة جوانب على الأقل بداخل قنوات الصوديوم والتي من خلالها يمكن للمخدرات الموضعية أن تؤثر في الناقلة العصبية : بداخل قنوات الصوديوم (المخدرات الموضعية ثلاثة الأمين) ، على السطح الخارجي لقنوات الصوديوم (بعض السموم الحيوية مثل التترودوكسین و السلاكسينتووكسین) ، و عن طريق بوابات التنشيط والكبح (مثل سم العقرب) .



**الشكل ٧ :** تثبيط المخدرات الموضعية ثلاثة الأمين تدفق شوارد الصوديوم باتجاه الداخل أثناء النقل الصبي عن طريق ارتباطها بالمستقبل الموجود في قنوات الصوديوم (R-LA) ، و هذا ما يكبح آلية التنشيط الطبيعية (أي وضعية القنوات المفتوحة ، إزالة الاستقطاب).

### الجدول ٣ : تصنيف المواد المخدرة الموضعية بحسب مكان تأثيرها الحيوي و طريقة التأثير

التصنيف	التعريف	الصلة التسبيلية
A	هي عوامل تؤثر في مستقبل موجود على السطح الخارجي لغشاء العصب	البيوتوكسينات (سموم حيوية) مثل التترودوتوكسين ، و الساكسيتوكسين
B	هي عوامل تؤثر على مستقبلات موجودة على السطح الداخلي لغشاء العصب	نظائر الأمونيوم الرباعية للليوكائين ، سم العقرب
C	هي عوامل تؤثر بآلية فيزيوكيميائية مستقلة عن المستقبل	البنزوكائين
D	هي عوامل تؤثر بالمشاركة بين المستقبلات و الآلية المستقلة عن المستقبل	غالبية المواد المخدرة الموضعية المستخدمة سريرياً مثل الأرتيكائين ، الليوكائين ، الميفاكائين ، البريلوكائين

يبين الجدول السابق التصنيف الحيوي للمخدرات الموضعية معتمداً على منطقة التأثير و الشكل الفعال لمركياته . تتوارد الأدوية من الصنف C فقط بالشكل غير المشحون (RN) ، بينما تكون أدوية الصنف D موجودة بالشكل المشحون و غير المشحون . ٩٠% تقريباً من التأثير المخدر للأدوية من الصنف D يتسبب بوساطة الشكل الشاردي ، و ١٠% فقط من التأثير ينتج بوساطة الأساس.

في الألياف العصبية المغمدة يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عامل إضافي آخر غير منطقة التأثير للمخدرات الموضعية في الأعصاب المغمدة و هو غمد النخاعين الذي يعزل محور الخلية العصبية كهربائياً و دوائياً . و الجانب الوحيد الذي تستطيع جزيئات المخدر الموضعى أن تجتاز من خلاله الغشاء العصبي يكون عند عقد رانفييه حيث تتوارد قنوات الصوديوم بكثرة . و تزداد أيضاً التغيرات الشاردية التي تتطور أثناء نقل السائلة فقط عند العقد .

يمكن للسائلة العصبية أن تتجاوز واحدة أو اثنتين من العقد المخدرة وتتابع طريقها لذلك فإنه من الضروري للمحلول المخدر أن يعطي على الأقل اثنين أو ثلاثة عقد متجاورة مباشرة ليتأكد تأثير المخدر ، و هو ما طوله تقريباً من ٨ - ١٠ ملم .

تختلف كثافة قنوات الصوديوم بين الأعصاب المغمدة والأعصاب غير المغمدة . تترواح كثافة القنوات في الأعصاب الصغيرة غير المغمدة حوالي ٣٥ قناة في الميكرومتر مربع ، بينما في عقد رانفييه في الألياف المغمدة يمكن أن تكون أكثر من ٢٠٠٠٠ قناة في الميكرومتر مربع . و بالاعتماد على وسطي طول العصب ، فإن قنوات صوديوم تكون أقل نسبياً في أغشية الأعصاب غير المغمدة .

#### كيف يعمل المخدر الموضعي :

إن الفعل الأولي لعمل المخدر الموضعي في إيقاف النقل العصبي يكون بإيقاف نفوذية قنوات الصوديوم لشوارد الصوديوم (Na) . يثبت المخدر الموضعي انتقائياً النفوذية القصوى

للسوديوم ، و التي تكون قيمتها الطبيعية أكبر من خمس إلى ست مرات من القيمة الأقل اللازمة لتحفيز أو تفعيل وظائف العصب (هناك عامل أمان للنقل العصبي من  $5 \times$  إلى  $6 \times$ ) . ينقص المخدر الموضعي عامل الأمان هذا ، منقصاً كل من معدل ارتفاع كمون العمل وسرعة انتقاله . وعندما ينقص عامل الأمان تحت الحد فلن الناقالية العصبية تفشل ويتم تخدير العصب .

يسبب المخدر الموضعي نقصاً ضئيلاً جداً لا يذكر في نفوذية شوارد البوتاسيوم (K) في غشاء العصب . تتوارد شوارد الكالسيوم (Ca) بشكل مرتبط مع الغشاء و يظن بأن لها دوراً منظماً لحركة شوارد الصوديوم من خلال الغشاء العصبي . و إن تحرير شوارد الكالسيوم المرتبطة بالمستقبل النوعي على القنوات الشاردية قد يكون أول عامل مسؤول عن النقص في نفوذية الصوديوم من خلال الغشاء العصبي . و تعد هذه العملية الخطوة الأولى في إزالة استقطاب غشاء العصب . يمكن أن تعمل جزيئات المخدر الموضعي بتنازعها التناصي مع شوارد الكالسيوم للارتباط مع بعض جوانب الغشاء العصبي .

يمكننا اعتماد التسلسل الآتي كآلية مفترضة لعمل المخدر الموضعي :

- ١- نزع شوارد الكالسيوم المرتبطة مع مستقبلات على قنوات الصوديوم ، وهذا يسمح بـ -٢- ارتباط جزيئات المخدر الموضعي بتلك المستقبلات ، و بهذا يتم إحداث ٣-تنبيط لقناة الصوديوم ، بالإضافة إلى ٤-نقصان في نفوذية قنوات الصوديوم ، و هذا يقود إلى ٥- انخفاض في معدل إزالة الاستقطاب الكهربائي ، و ٦-الفشل في الوصول إلى مستوى عتبة تحرير كمون العمل ، متراافق مع ٧-نقص في تشكيل كمونات عمل انتقالية ، و الذي يدعى بـ ٨- تنبيط الناقالية العصبية .

إن المخدرات الموضعية تؤثر في الآلية التي تمكن شوارد الصوديوم من الدخول إلى بلاسما المحور في العصب لتحرض تشكيل كمون العمل . يبقى الغشاء العصبي بحالة الاستقطاب لأن حركة الشوارد المسئولة عن تشكيل كمون العمل تفشل في التطور، لأن الكمون الكهربائي للغشاء يبقى بدون تغيير ، لا تتطور التيارات الموضعية ، كما تباطأ آلية الاستمرار التلقائي

لانتقال السائلة العصبية . تتوقف السائلة العصبية التي تصل إلى جزء مخدر من العصب لأنها تصبح غير قادرة على تحريك الطاقة الضرورية لاستمرار انتقالها. إن التخدير العصبي الناتج عن عمل المخدرات الموضعية يدعى تخدير العصب غير مزال القطبية .



الباب الثاني

الفصل الثالث

الأشكال الفعالة للمخدرات الموضعية

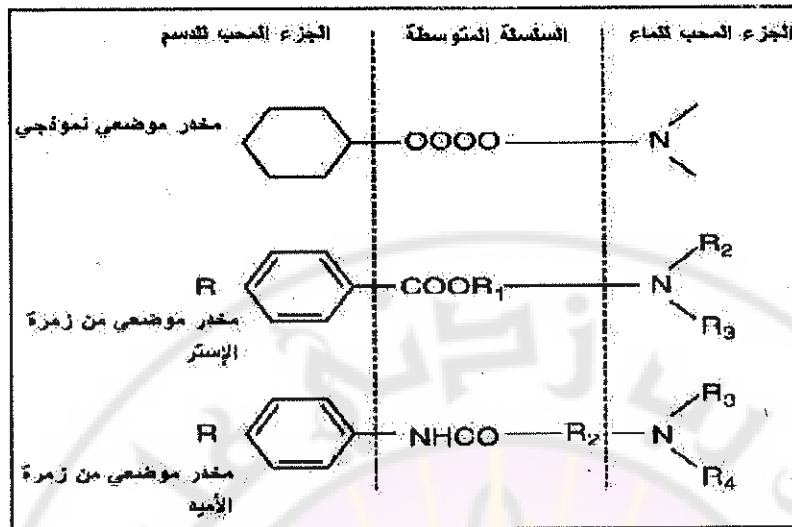


## جزئيات المخدر الموضعي

إن الغالبية العظمى من المخدرات الموضعية القابلة للحقن هي أمينات ثلاثية ، و القلة فقط هي أمينات ثنائية ( كالبريلوكائين و الهكسيلوكائين ) .

يشكل القسم المحب للجسم القسم الأكبر من جزء المخدر الموضعي ، و يكون عبارة عن بنية عطرية مشتقة من البنزروئيك أسيد أو الأتيلين أو التيوفين ( كما هو في الأرتيكائين ) . إن جميع المخدرات الموضعية هي مركبات ثنائية الزمرة حيث أنها تحتوي على زمرة محبة للجسم و أخرى محبة للماء في مكانين متلاقيين من جزء المخدر الموضعي . الجزء المحب للماء يكون عبارة عن مشتق أميني من الكحول الإيتيلي أو الأستيك أسيد . إن المخدرات الموضعية التي لا تحتوي على القسم المحب للماء لا تكون قابلة للحقن و لكنها يمكن أن تكون مخدرات سطحية جيدة ( مثل البنزووكائين ) . تستكمل بنية المخدر الموضعي بسلسلة متوسطة من الهيدروكربون تحتوي على رابطة إستر أو أميد . لذلك فإن المواد الكيميائية التي تشتراك مع المخدرات الموضعية في تلك البنية الأساسية ولا سيما حاصرات الهيستامين غالباً ما تظهر خصائص مخدرة موضعية ضعيفة .

تصنف المخدرات الموضعية بحسب رابطتها الكيميائية إلى أمينو إسترات وأمينو أميدات . حيث إن طبيعة الرابطة الكيميائية تحدد العديد من صفات المخدر الموضعي مثل الشكل الأساسي للتبدل الحيوي . حيث تتحلله المخدرات الموضعية من نوع الإستر Ester في المحاليل المائية ( مثل البروكائين ) بينما تكون المخدرات الموضعية من نوع الأميد Type Amide مقاومة لعملية الحلمة ( مثل الليدووكائين ) حيث تطرح نسبة أكبر من هذه المركبات في البول دون تبدل بالمقارنة مع الإسترات .



الشكل ٨ : البنية الكيميائية للمخدر الموضعي

تكون المخدرات الموضعية عند تحضيرها في المخبر بشكل مركبات أساسية قليلة الانحلال في الماء وغير ثابتة عند تعرضها للهواء . تتأرجح قيمة  $pK_a$  (ثابت الترشد) لها بين ٧.٥ إلى ١٠ . وبهذا الشكل لا تمتلك أي قيمة سريرية (أو تأثير سريري ضعيف) . وكونها أساسات ضعيفة فإنها مترتبطة بشكل جيد مع الحموض لتشكل أملاح مخدرات موضعية والتي تكون حلوله في الماء بشكل جيد و ثابتة نسبياً . وبهذا تركب المخدرات الموضعية بشكل أملاح ولا سيما أملاح البيبروكلورايد و التي تكون حلوله في الماء المقطر أو المصل الفيزيولوجي .

من المعروف أن  $PH$  (باهاماء) محليل المخدرات الموضعية (و  $PH$  الأنسجة التي يحقن بها المخدر الموضعي) تؤثر بشكل كبير في التأثير المخدر للعصب . حيث إن حموضة الأنسجة تضعف من فاعلية المادة المخدرة . حيث يكون التخدير ضعيفاً عند حقن المخدر الموضعي في أنسجة مصابة بالالتهاب أو الإنفان ، لأن العملية الالتهابية تنتج مواد حامضية : حيث يكون  $PH$  الأنسجة السليمة ٧.٤ و ينخفض في الأنسجة الالتهابية ليصل إلى ٥ - ٦ . يتم تحميسن المخدرات الموضعية التي تحتوي على الإبينفرين Epinephrine أو مقنضات وعائية أخرى

من قبل المصنَّع لکبح تأکسد المقبض الوعائي . حيث يكون PH المحلول بدون الإيبينفرین حوالي ٥.٥ ، بينما تصل القيمة في المحاليل المحتوية على الإيبينفرین إلى ٣.٣ . سريرياً تسبب درجة PH المنخفضة شعوراً حارقاً عند حقن المادة المخدرة كما أنها تبطئ بشكل طفيف من ظهور تأثير المادة المخدرة .

بينما تؤدي زيادة هذه القيمة (بالقلونة) إلى تسرِّع ظهور المادة المخدرة وزيادة في الفاعلية بالإضافة إلى راحة أكبر عند الحقن .

عموماً تتميز المخدرات الموضعية بأنها أنسس غير ثابتة تتربّس في المحاليل المقلونة فتجعل هذه المحضرات غير قابلة للاستخدام السريري . حيثما يتزايد الاهتمام بالمخدرات الموضعية المكربنة (الموقاة) Buffered ، حيث إن إضافة بيكربونات الصوديوم أو ثاني أوكسيد الكربون إلى المحلول المخدر قبل حقنه مباشرة تجعل من حقنه عملية أقل إيلاماً كما أنها تزيد من سرعة ظهور التأثير .

على الرغم من وجود اختلاف في درجة PH في السوائل خارج الخلوية ، إلا أنها تبقى ثابتة في الوسط داخل العصبى . لذلك فإن الوظيفة الطبيعية للعصب تتأثر بالتغييرات في الوسط خارج الخلوي ، كما أن فعالية المخدر الموضعي في إيقاف السيالات العصبية تتأثر بشكل كبير بتغييرات PH الوسط خارج الخلوي .

### تفکك المخدرات الموضعية

تتوارد المخدرات الموضعية كأملاح (عادة هيدروكلوريدات) للاستعمال السريري . يحل كل من ملح المخدر الموضعي الحلول في الماء و الثابت إما في الماء المقطر أو في المصل . ويتوارد في هذا المحلول و في وقت واحد كل من جزيئات المخدر غير المشحونة (RN<sup>-</sup>) والتي تدعى أيضاً بالأساس ، و شوارد مشحونة إيجابياً (RNH<sup>+</sup>) و التي تدعى الشرجبات .



تختلف نسبة الشوارد في المحلول بحسب PH المحلول أو الأنسجة المحيطة . بوجود تركيز كبيرة من شوارد الهيدروجين (PH منخفض) يميل التوازن باتجاه اليسار و تكون غالبية المحلول المخدر موجودة بشكل شرجبات .



و عند انخفاض تركيز شوارد الهيدروجين (PH مرتفع) يميل التوازن إلى جهة الأساس الحر :



و ترتبط نسبة تركيز الشوارد بقيمة  $pK_a$  أو ثابت التشرد الخاص بالمخدر الموضعي . يقيس هذا الثابت جاذبية جزيء المخدر الموضعي لشوارد الهيدروجين . عندما تكون قيمة PH المحلول تماثل قيمة ثابت تشرد المادة المخدرة يكون هنالك تواجد لـ ٥٥٪ من المخدر الموضعي بالشكل الشاردي  $RNH^+$  و ٤٥٪ بشكل الأساس  $RN$  . و يمكن تحديد النسبة المئوية من كل شكل عن طريق معادلة هندرسون-هاسيلباش :

$$\text{Log Base/Acid} = \text{PH} - pK_a$$

### التأثير على أغشية العصب :

إن العاملين اللذين يشتركان في عمل المخدر الموضعي هما انتشار المخدر خلال غمد العصب و ارتباطه بالمستقبل الخاص في قنوات الصوديوم . إن الشكل الأساسي الحر للمخدر الموضعي  $RN$  غير المشحون و المنحل بالدم هو المسؤول عن عملية انتشار المادة خلال غمد العصب . هذه العملية موضحة في المثال الآتي :

- ١- إذا تم حقن ألف جزء من المخدر الموضعي ذي ثابت التشرد بقيمة ٧.٩ في النسيج حول العصب و كانت درجة PH طبيعية (٧.٤) .

-٢- يمكننا أن نحدد من الجدول ٤ و من معادلة هندرسون هاسيلبالت أنه في النسج الطبيعية يكون ٧٥٪ من المخدر الموضعي موجود بشكل شرجيات (RNH<sup>+</sup>) و ٢٥٪ بشكلها الجر الأساسي (RN)

-٣- نظرياً تنتشر جميع الجزيئات الى ٢٥٠ المنحلة بالدسم من خلال غمد العصب لتصل إلى الوسط داخل العصبي (الأكسوبلاسم) .

-٤- و في الوسط خارج الخلوي يختل التوازن بين RNH<sup>+</sup> و RN بمرور الأشكال الأساسية للجرة إلى داخل الخلية العصبية . و تعود الى ٧٥٪ المتبقية من RNH<sup>+</sup> بحسب PH الأنسجة و تثبت تفكك المادة المخدرة .



الجدول ٤ : ثوابت التثرد PKa للمخدرات الموضعية :

الصنف	PKa	نسبة الجر الأساسي (على النشري) في درجة PH ٧.٣	رس التهور الخلالي / دقيقة	رس التهور الخلالي / دقيقة
البنزوكائين	٣٥	١٠٠	-	
ميفاكائين	٧.٧	٣٣	٤-٢	
ليدوکائين	٧.٧	٢٩	٤-٢	
بريلوكائين	٧.٧	٢٥	٤-٢	
أرتيكائين	٧.٨	٢٩	٤-٢	
إتيودوكائين	٧.٩	٢٥	٤-٢	
بيوبيفاكائين	٨.١	١٧	٨-٥	
تراكائين	٨.٦	٧	١٥-١٠	
كوکائين	٨.٦	٧	-	
بروبوكسيكائين	٨.٩	٤	١٤-٩	
بروكائين	٩.١	٢	١٨-١٤	

٥- إن ١٨٠ جزيئه جديدة من RN المحب للدم تنتشر من خلال غمد العصب لتدأ العملية من جديد (الخطوة ٤) ، نظرياً تستمر هذه العملية إلى أن تنتشر جميع جزيئات المخدر الموضعي باتجاه داخل الخلية العصبية (الأكسوبلاسم) . على كل حال لا تتمكن جميع جزيئات المخدر الموضعي من الوصول لداخل الخلية العصبية بسبب عملية الانتشار وبسبب أن بعضها يمتص إلى داخل الأوعية الدموية الموضعية و للنسج الرخوة خارج الخلوية في موقع الحقن .

٦- وبلاحظة الوسط داخل العصب لاحقاً بعد عملية انتشار الشكل الأساسي الحر RN المحب للدم خلال غمد العصب ، والدخول إلى بلاسما الخلية العصبية يبدأ شكل من إعادة التوازن داخل العصب و ذلك بسبب أن المخدر الموضعي لا يمكنه أن يبقى بالشكل RN في الوسط داخل الخلوي بدرجة PH ٧.٤ ، فيعود ٧٥% من جزيئات RN الموجودة داخل العصب إلى الشكل الشاردي  $RNH^+$  و يبقى ٣٥% من الجزيئات بالشكل غير المتشرد RN

٧- انطلاقاً من بلاسما الخلية العصبية تدخل شوارد  $RNH^+$  إلى قنوات الصوديوم وترتبط بالمستقبل النوعي ف تكون هي المسؤولة عن إيقاف الناقلة العصبية Nerve Conduction

إن كلاً من العاملين الانتشار و الارتباط مسؤولان عن تأثير المخدر الموضعي وإن العامل الأول مهم جداً في الممارسة السريرية حيث إن قدرة المخدر الموضعي على الانتشار عبر النسج حول العصب مهمة جداً في التأثير السريري للمخدر الموضعي حيث إنه هنا لا يطبق مبادرة على غشاء العصب كما هو الحال في المخبر . و بهذا نجد أنه كلما زادت قدرة المخدر الموضعي على الانتشار خلال النسج الرخوة كان أفضل من حيث الأداء السريري . إن المخدر الموضعي الذي يتميز بقيمة عالية من ثابت التشد  $pK_a$  يمتلك القليل من الجزيئات الموجودة بالشكل RN في ضمن النسج ذات PH بقيمة 7.4 ، هنا يكون زمن ظهور Onset تأثير هذه المادة المخدرة طويلاً بسبب وجود كمية قليلة من الجزيئات الأساسية القادرة على الانتشار عبر غشاء العصب (كما في البروكائين

، له تساوي  $pK_a$  ) و بهذا يكون زمن ظهور تأثير المادة المخدرة مرتبطة بثابت التشرد  $(pK_a)$

إن المخدر الوضعي الذي يمتلك  $pK_a$  منخفض أقل من ٧.٥ يمتلك عدداً أكبر من جزيئات الأساس الحرجة المحبة للجسم القادر على الانتشار خلال غمد العصب ، على كل حال إن الفعل المخدر لهذا العقار يكون أيضاً غير كافٍ لأنه في الوسط داخل الخلوي عند PH يساوي ٧.٤ يكون هناك عدد ضئيل من جزيئات الأساس التي تتمكن لتحول إلى الشكل الشاردي الضروري للارتباط بالمستقبل النوعي .

في الحالات السريرية الاعتيادية وباستخدام المخدرات الموضعية المتوفّرة حالياً تحدّد قيمة PH الوسط خارج الخلوي المرحلة التي تتم فيها حركة المخدر الوضعي من مكان الحقن إلى بلاسما الخلية العصبية . إن درجة PH داخل الخلوية تبقى ثابتة ومستقلة عن درجة PH الوسط خارج الخلوي . و ذلك لأن شوارد  $H^+$  و شوارد المخدر الوضعي  $RNH^+$  لا تنتشر بسهولة من خلال الأنسجة . و لهذا فإن PH الوسط خارج الخلوي قد تختلف عنها عند غشاء العصب .

إن نسبة شوارد المخدر الوضعي بالنسبة إلى جزيئات الأساس غير المشحونة  $(RNH^+/RN)$  قد تفاوت بشكل كبير بين هذين الوسطين .

إن الاختلافات في درجة PH بين الوسطين خارج الخلوي وداخله مهمة جداً في السيطرة على الألم عندما يكون هناك حالة التهاب أو إلتهاب .

سيوصف تأثير انخفاض درجة PH النسج على فعل المخدر الوضعي من خلال المثال الآتي :

- إذا تم حقن ألف جزء من المخدر الوضعي ذي ثابت التشرد بقيمة ٧.٩ في النسج حول العصب و كانت النسج مصابة بالالتهاب و الإلتهاب و درجة PH تساوي ٦ .
- في هذه النسج يكون حوالي ٩٩ % من المخدر الوضعي موجودة بشكل  $(RNH^+)$  و ١% بشكل  $(RN)$

٣- تنتشر حوالي ١٠ جزيئات RN خلال غمد العصب لتصل إلى الوسط داخل العصبي (مقارنة بـ ٢٥٠ جزيء في حالة الأنسجة السليمة) ، إن PH الوسط داخل الخلية العصبية يبقى طبيعياً (٧٠.٤)

٤- و في الوسط خارج الخلوي يعود التوازن الذي اختل بين RN و RNH<sup>+</sup> و تنتشر الجزيئات الأساسية الحرة القليلة المشكّلة حديثاً إلى داخل الخلية العصبية بادئاً العملية كلها من جديد . و عموماً فإن عدداً أقل من جزيئات RN تنجح في اجتياز غمد العصب مما يكون في حالة الأنسجة السليمة و درجة PH الطبيعية بسبب امتصاص مقدار أكبر من المادة المخدرة من قبل الأوعية الدموية في المنطقة (حيث إن التوعية الدموية تزداد عادة في مناطق الالتهاب و الإنفان) .

٥- بعد عملية انتشار الشكل RN المحب للدم خلال غمد العصب يبدأ شكل من إعادة التوازن داخل العصب ، فيعود ٧٥ % من جزيئات RN الموجودة داخل العصب إلى الشكل الشاردي RNH<sup>+</sup> و يبقى ٢٥ % من الجزيئات بالشكل غير المتشرد RN

٦- ترتبط شوارد RNH<sup>+</sup> بالمستقبل النوعي على قنوات الصوديوم فتكون النتيجة إيقاف الناقلة العصبية .

إن إنجاز تخدير العصب يكون أكثر صعوبة في النسج الملتهبة أو المعرضة للإلتان وذلك بسبب العدد الصغير نسبياً من الجزيئات القادرة على اختراق غمد العصب RN والامتصاص المتزايد لجزيئات المحلول المخدر الباقي إلى الأوعية الدموية المتشعة في المنطقة. و على الرغم من كون هذا مشكلة في كل الممارسات السنية إلا أن هذه الحالة تبدو أكثر تواجاً في المعالجات الليبية .

## **النتائج السريرية لدرجة PH و فعالية المدر الموضعي**

إن أكثر المحاليل المدر الموضعي المعدة تجاريًّا دون مقبض وعائٍ تمتلك درجة PH تتراوح بين ٥.٥ - ٧ . و عندما تحقن داخل النسيج ، فإن قدرة التوقيبة الكبيرة لسوائل النسيج تعيد درجة PH في موقع الحقن إلى القيمة الطبيعية ٧.٤ .

إن محاليل المدر الموضعي الحاوية على مقبض وعائٍ تكون محمضٌة من قبل المنتج لإعاقة أكسدة المقبض الوعائي و هو ما يطيل فترة التأثير للمدر .

قد يضاف الإينيفرین للمحلول المدر مباشرة قبل حقنه بدون إضافة مانعات التأكسد و في حال عدم استخدام المحلول خلال فترة قصيرة فإنه سوف يتآكسد متحولاً إلى لون بني محمر . إن الأكسدة السريعة للمقبض الوعائي يمكن تأخيرها لإطالة مدة المنتج ، عبر إضافة مضادات التأكسد . إن كبريتات الصوديوم هي المستخدمة عادة ولا سيما بتركيز ما بين ٥٪ و ١٪ .

يتم تحميض محلول ٢٪ من الليدوكانين هيدروكلورايد بدرجة PH = ٦.٨ إلى PH = ٤.٢ بإضافة كبريتات الصوديوم . و حتى في هذه الحالة فإن قدرة التوقيبة الكبيرة للنسج تبقى قادرة على إبقاء درجة PH طبيعية للنسج . و على كل حال ، فهذا يتطلب وقت أطول في حالة حقن محلول بدرجة ٤.٢ بالمقارنة مع محلول بدرجة ٦.٨ .

وخلال هذا الوقت يكون المدر الموضعي غير قادر على أداء وظيفته بشكل كامل وهو ما ينعكس بتطاول في زمن ظهور تأثير المدرات الموضعية الحاوية على المقبضات الوعائية عند مقارنتها مع نظيراتها البسيطة .

إن المدرات الموضعية تؤثر سريريًّا على كل من محاور الأعصاب والنهايات العصبية الحرة . يمكن الوصول إلى النهايات العصبية الحرجة المنتشرة تحت الجلد السليم بوساطة حقن المدر الموضعي تحت الجلد . حيث إن الجلد السليم يشكل حاجزاً منيعاً لانتشار المدر الموضعي . إن مستحضر EMLA (مزيج منصهر من المدرات الموضعية) المعد مؤخراً يمكن المدر الموضعي من اختراق الجلد السليم ولو بشكل بطيء .

تفتقر كل من الأغشية المخاطية والجلد المصاب (حروق ، سحجات) إلى الحماية التي يعطيها الجلد السليم ، و هو ما يسمح للمخدرات الموضعية المطبقة سطحياً بالانتشار والوصول إلى النهايات العصبية الحرة . و بهذا فإنه من الممكن استخدام المخدرات الموضعية السطحية بشكل فعال عندما يكون الجلد مصاباً بسبب الحروق مثلاً ، بالإضافة إلى الأغشية المخاطية (القرنية ، اللثة ، البلعوم ، الرغامي ، الحنجرة ، المري ، الشرج ، المهبل ، المثانة) .

إن قدرة التوفيق للغشاء المخاطي ضعيفة و هكذا فإن التطبيق السطحي للمخدر الموضعي و الذي يمتلك درجة حموضة تتراوح بين ٥.٥ و ٦.٥ يخفض من درجة حموضة الأنسجة إلى ما دون المستوى الطبيعي و بذلك تتشكل كمية أقل من الشكل الأساسي للمخدر الموضعي . و بهذا يصبح انتشار المخدر عبر الأغشية المخاطية باتجاه النهايات العصبية الحرة محدوداً و يصبح تخدير العصب غير فعالاً .

إن زيادة درجة حموضة PH للمخدر تومن المزيد من جزيئات RN ، و هو ما يجعل المخدر الموضعي السطحي أكثر قوة ، و لكن المخدر بهذه الصيغة يصبح أسرع تأكسداً . إن فترة صلاحية المخدر الموضعي تتناقص بزيادة درجة حموضة العقار PH .

لزيادة الكفاءة السريرية للمخدرات الموضعية السطحية يتم استخدام صيغ أكثر تركيزاً (٥٥ - ١٠ % ليوكائين) من تلك المجهزة للحقن (٢٤ % ليوكائين) . و بهذا فإنه على الرغم من وجود كميات صغيرة من الشكل الأساسي فإن زيادة التركيز تومن المزيد من جزيئات RN من أجل الانتشار والتتكثك إلى الشكل الشاردي الفعال في النهايات العصبية الحرة . بعض المخدرات الموضعية السطحية (البنزوکائين) لا تتشред في المحلول و بذلك لا تتأثر فعاليتها بدرجة الحموضة . و بسبب قابلية البنزوکائين السيئة للانحلال في الماء يصبح امتصاصه من موقع تطبيقه بالحدود الدنيا و تصبح ردود الفعل الجهازية (السمية) نادرة .

الباب الثاني

الفصل الرابع

العوامل المؤثرة في ظهور فعل المخدر الموضعي  
و مدة تأثيره



## **الواحذ Barriers المعيقة لانتشار المحلول المخدر :**

يتكون العصب المحيطي من مئات إلى آلاف المحاور العصبية المكتظة مع بعضها بإحكام ، هذه المحاور العصبية تكون محمية ومدعومة و مغذاة بوساطة طبقات متعددة من الأنسجة الليفية و المرنة . و تسير الأوعية الدموية المغذية و اللمفاوية عبر الطبقات . إن الألياف العصب المفرد تكون مغطاة أيضاً و مفصولة عن بعضها البعض بوساطة البطانة العصبية .

أما ظهارة الحزمة العصبية فترتبط الألياف العصبية إلى بعضها البعض في حزم عصبية . تتفاوت ثخانة ظهارة الحزمة العصبية بالقطر تبعاً للحزم التي تحيط بها . كلما زادت ظهارة الحزمة العصبية ثخانة كان معدل انتشار المخدر الموضعي من خلالها أبطأ . تدعى الطبقة الأعمق من ظهارة الحزمة العصبية غمد الليف العصبي و يكون مغطى بطبقة رقيقة من الغشاء المتوسط . إن غمد الليف العصبي يمثل الحاجز الرئيسي الذي يعيق الانتشار إلى داخل العصب .

تتوارد ألياف الحزم العصبية في شبكة من النسيج الضام تدعى بالغلاف العصبي . إن الغلاف العصبي يشكل بين ٣٠ - ٧٥٪ من إجمالي المقطع العرضي للعصب .

إن المخدرات الموضعية تكون قادرة على الانتشار بسهولة عبر الغلاف العصبي و يعود ذلك إلى قلة كثافته النسيجية .

تجتاز الأوعية الدموية المغذية و اللمفاوية الغلاف العصبي . تمتص هذه الأوعية الدموية جزيئات المخدر الموضعي فتريلها من مكان الحقن . تكون الطبقة الخارجية من الغلاف العصبي المحيطة بالعصب ثخينة وكثيفة وهي تشكل ما ندعوه بغمد العصب .

إن غمد العصب لا يشكل حاجزاً لانتشار المخدر الموضعي إلى داخل العصب .

### **تحريض التخدير الموضعي:**

بعد إعطاء المخدر الموضعي عبر النسج الرخوة بالقرب من العصب ، فإن جزيئات المخدر الموضعي تقطع المسافة من موقع إلى آخر باتجاه تركيزها المنخفض . خلال مهلة

تحريض التخدير، يتحرك المخدر الموضعي من موقع الحقن خارج البنى العصبية نحو العصب (بالإضافة إلى حركته باتجاهات أخرى محتملة) . ندعو هذه العملية الانشار Diffusion. إنها عبارة عن الهجرة غير المعاقة للجزيئات أو الشوارد خلال الوسط السائل تحت تأثير ميل التركيز .

إن اختراق Penetration الحواجز التشريحية التي تعيق الانشار يحدث عندما يمر المخدر من خلال النسج التي تميل إلى تحديد الحركة الجزيئية الحرة. تشكل ظهارة الحزمة العصبية الحاجز الأكبر لاختراق المخدر الموضعي .

### الانتشار : Diffusion

تخضع نسبة انتشار المخدر الموضعي إلى عدة عوامل ، الأهم منها هو ميل التركيز. فكلما كان التركيز الأولي للمخدر الموضعي أكبر ، كان انتشار جزيئاته أكثر سرعة وبالتالي يكون ظهور التأثير المخدر أسرع . تدعى الحزم العصبية المتوضعة بالقرب من سطح العصب حزم الغطاء . إن حزم الغطاء تكون الأولى التي يصل إليها المخدر الموضعي و تتعرض إلى التركيز الأكبر منه. و عادة ما يتم تخدير هذه الحزم بالكامل بعد وقت قليل من حقن المخدر الموضعي.

تدعى الحزم العصبية المتوضعة بالقرب من مركز العصب حزم اللب. تتعرض حزم اللب للمخدر الموضعي بعد وقت طويل و تكون معرضة إلى تركيز منخفض من المخدر بسبب المسافة الكبيرة التي يتوجب على محلول أن يقطعها و العدد الكبير من الحواجز التي يجب أن يعبرها . عندما ينتشر المخدر الموضعي و يصل إلى داخل العصب يضعف تركيزه بنحو متزايد بتأثير سوائل النسيج ، كما أن بعضه يمتص بالأوعية الشعرية واللمفاوية. تتعرض المخدرات الموضعة من زمرة الإستر مباشرة إلى عملية الحلمهة الأنزيمية ، و هكذا فإن ألياف اللب تتعرض إلى تركيز منخفض من المخدر الموضعي ، و هذه الحقيقة قد تفسر الحالة السريرية التي يحدث فيها تخدير غير كاف للأنسجة اللبية للأنسنان على الرغم من وجود

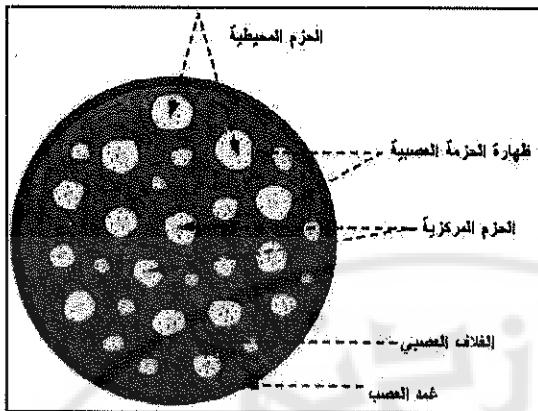
أعراض خدر واضحة في الأنسجة الرخوة . إن التخدير الكامل للياف العصب المحيطي يتطلب أن يتم حقن المخدر الموضعي بحجم و تركيز كافيين . لا يحدث في أي حالة سريرية أن تكون ١٠٠% من اللياف العصب المحيطي مخدرا حتى في حالات السيطرة السريرية الممتازة على الألم .

تميل الألياف القريبة من سطح العصب أو اللياف الغطاء إلى تعصيب المناطق الأكثر قرباً من منطقة توزع العصب (كمنطقة الأرحاе في تخدير العصب السنخي السفلي) ، بينما تعصب ألياف حزم اللب النقاط الأبعد من توزع العصب (كما هو في منطقة القواطع و الناب في حالة تخدير العصب السنخي السفلي).

### عملية التخدير

بعد حقن المخدر الموضعي أقرب ما يمكن للعصب ، ينتشر محلول في كل الاتجاهات تبعاً لميول التركيز الغالبة . و ينتشر جزء من المخدر الموضعي المحقون نحو وباتجاه داخل العصب . و من ناحية أخرى ينتشر جزء كبير أيضاً من المخدر المحقون بعيداً عن العصب ، ثم تحدث ردود الأفعال الآتية :

- ١ - يمتص جزء من المخدر من النسج غير العصبية (عضلات - نسيج شحمي)
- ٢ - البعض منه يتوزع في السائل بين الخلوي
- ٣ - البعض منه يزال من موقع الحقن بوساطة الأوعية الشعرية و المفاوية
- ٤ - تتعرض المخدرات من نوع الإستر للحتمة .



**الشكل ٩ : ترتيب الألياف العصبية و الخزم ضمن العصب المحيطي**

**الجدول ٥ : الخصائص الفيزيوكيميائية ، و الخصائص الفارماكولوجية للعوامل المخدرة الموضعية**

الخصائص الكيماوية							العامل
مدة بقاء الآن المخدر	الارتباط بالبروتين	التركيز المفعـل	الاحتلاـلة بالسم	ظهور الفعل	ثابت التـردـ	الوزن الجزـئـي	pKa
<b>الإسترـات</b>							
قصيرة	٥	٤-٢	١.٠	بطيء	٩.١	٢٣٦	بروكـانـين
قصيرة	-	٢	-	سرـيع	٨.٧	٢٧١	كلوروبـروـكانـين
طويلة	٨٥	٠,١٥	٨٠	بطيء	٨.٤	٢٦٤	تنـراـكانـين
<b>الأميدـات</b>							
متوسط	٧٥	٣-٢	١	سرـيع	٧.٩	٢٤٦	مبـيفـاكـانـين
متوسط	٥٥	٤	١,٥	سرـيع	٧.٧	٢٢٠	برـيلـوكـانـين
متوسط	٦٥	٢	٤	سرـيع	٧,٧	٢٣٤	ليـدوـكانـين
طويلة	٩٥	٠,٥		متوسط	٨,١	٢٨٨	بـيوـبـيفـاكـانـين
طويلة	٩٤	-٠,٥	١٤٠	سرـيع	٧,٩	٢٧٦	إـتـيدـوكـانـين
متوسط	٩٥	٤	١٧	سرـيع	٧,٨	٣٢٠	أـرـتيـكـانـين

إن هذه العوامل مجتمعة تؤدي إلى إنفاس تركيز المخدر الموضعي خارج العصب، ومع ذلك فإن تركيز المخدر داخل العصب يستمر بالارتفاع نتيجة نتجة عملية الانتشار. هذه الفعاليات تستمر حتى يتحقق التوازن لتركيز المحلول المخدر بين داخل وخارج العصب.

زمن التحرير: و هو بالتعريف الفترة الزمنية اعتباراً من حقن المحلول المخدر وحتى حدوث التخدير العصبي الكامل . تتحكم العديد من العوامل بزمن تحرير مخدر موضعي ما. و من هذه العوامل ما يخضع لسيطرة الطبيب مثل تركيز الدواء و PH المحلول المخدر. ومن العوامل التي لا تخضع لتحكم الطبيب ثابت انتشار الدواء المخدر والحواجز التشريحية للعصب التي تعيق انتشار المخدر .

### **الخصائص الفيزيائية و التأثيرات السريرية:**

هناك العديد من العوامل الفيزيوكيميائية للمخدر الموضعي ، التي تؤثر في خصائصه السريرية. فقد تم وصف تأثير ثابت التشرد ( $PK_a$ ) على معدل بدء عمل المخدر. على الرغم من أهمية كل من شكل المخدر في الحصر العصبي ، فإن الدواء صاحب ( $PK_a$ ) المنخفضة يمتلك سرعة أكبر لبدء فعاليته مما يملكه الدواء ذي ( $PK_a$ ) المرتفعة.

إن انحلالية المخدر الموضعي في الدسم، لها علاقة بفعاليته الداخلية. يظهر الجدول السابق الانحلالية المقدرة في الدسم لعدة مخدرات موضعية . حيث إنه كلما زادت تلك القيمة سمح ذلك للمخدر الموضعي بعبور أسهل لغشاء العصب (الذي تشكل الدسم ٩٠٪ منه). من الناحية الحيوية فإن الكلام السابق يعكس فعالية أكبر للمخدر. إن المخدرات الموضعية صاحبة الانحلالية العالية في الدسم تمتلك تأثيرات مخدرة أكبر بتركيز أخفض (أي إما أن تكون

المحاليل منخفضة النسبة المئوية أو أن يتم إعطاؤها بحجم أقل) من المدرات ذات الاحلاطية الأقل في الدسم.

درجة الارتباط بالبروتين لجزيء المدر الموضعي مسؤولة عن مدة تأثير الدواء المدر. بعد اخترق المدر لغدد العصب تحصل إعادة للتوازن بين شكل المدر الموضعي . في أقنية الصوديوم نفسها ترتبط شوارد ( $RNH^+$ ) بموقع المستقبل النوعي . تشكل البروتينات ما يقرب من ١٠٪ من غشاء العصب، وبهذا ترتبط المدرات الموضعية التي تمتلك قدرة أكبر للارتباط بالبروتينات الغشائية للعصب مثل (أيتيدوكائين، روبيفاكائين، بوبيفاكائين) من المدرات الأخرى مثل (بروكائين) بقوة أكبر بالمستقبلات البروتينية وبذلك تمتلك مدة فعالية سريرية أطول.

تؤثر الفعالية الوعائية على كلٍ من فعالية الدواء المدر ومدة تأثيره . فحقن مدر موضعي مثل (بروكائين) الذي يتميز بخصائص موسعة وعائية مرتفعة يزيد من الانتشار الدموي في منطقة الحقن ، فيتم امتصاص المدر الموضعي المحقون من قبل الجهاز القلوي الوعائي بسرعة أكبر و يُحمل بعيداً عن مكان الحقن وعن العصب و هذا يسبب مدة تأثير قصيرة للمدر و فعالية منخفضة

### زوال تأثير المدر الموضعي : Recovery

إن تراجع التخدير الموضعي للعصب يحدث بطريقة الانتشار نفسها التي سببت التحرير، لكن ذلك يحصل بترتيب عكسي للأحداث. حيث إن التركيز خارج العصبي للمدر الموضعي يستمر بالانحدار نتيجة انتشار وتبعثر وامتصاص الدواء، بينما يبقى التركيز داخل العصبي ثابتاً نسبياً. وهكذا سينعكس ميل التركيز، فيصبح تركيز المادة المدردة داخل

العصب متوقفاً على التركيز خارجه، و هذا يسبب انتشار جزيئات المخدر نحو التركيز المنخفض (أي خارج العصبي).

تبدأ الحزم المحيطية للعصب (حزم الغطاء) بفقد المخدر قبل تلك الموجودة في لب العصب (حزم اللب)، و لهذا فإن معلم تراجع تأثير التخدير الموضعي تظهر بداية في المناطق المحيطة القريبة (الرحي الثالثة قبل القواطع المركزية في تخدير العصب السخي السفلي). تبدأ ألياف لب العصب بفقد تركيز المخدر الموضعي بالتدرج.

تكون عملية تراجع التخدير عادةً عملية أبطأ من التحرير لأن المخدر الموضعي يرتبط بمواعق المستقبلات على أقندة الصوديوم فيكون تحرره بصورة أبطأ من امتصاصه.

### إعادة حقن المخدر الموضعي :Reinjection

كثيراً ما تتجاوز بعض الإجراءات السنية فترة التأثير السريري للمخدرات الموضعية فتصبح عملية إعادة الحقن ضرورية. تسبب إعادة الحقن هذه عادةً عودة فورية للتخدير العميق، ولكن في بعض الحالات يواجه الطبيب صعوبة أكبر في الوصول إلى سيطرة ملائمة مستمرة على الألم.

### مناقشة الحالة الأولى : العودة الفورية للتخدير العميق:

في لحظة إعادة الحقن يكون تركيز المخدر الموضعي في الألياف المحيطية للعصب أقل منه في الألياف الأكثر مرکزية و القريبة من لب العصب. تحتوي الألياف المحيطية والتي حققت تراجع جزئي من تأثير المخدر على كمية ضئيلة من هذا المخدر و لكنها غير كافية لتأمين تخدير كامل. و لكن بعد حقن تركيز جديد مرتفع من المخدر بالقرب من العصب، فإن الألياف المحيطية تصبح معرضة من جديد إلى ميل تركيز باتجاه داخل العصب. إن هذا الالتحام الحاصل بين كمية المخدر الموضعي الباقي في العصب و الكمية الجديدة المحقونة تسبب بداية سريعة للتخدير العميق و بحجم صغير مطبق من المخدر الموضعي.

### **مناقشة الحالة الثانية : الصعوبة في الوصول إلى التخدير العميق مرة ثانية:**

في هذه الحالة : يستمر الإجراء العلاجي السني طيلة مدة فعالية المخدر الموضعي ويتجاوزها فيبدأ المريض بالشعور بالألم ، و يقوم الطبيب عندها بتطبيق كمية إضافية من المخدر. لكن و بخلاف الحالة السابقة لا يحصل السيناريو نفسه ، ولا يعود التخدير العميق. و هو ما يمكن أن ندعوه " الممانعة المتتسارعة " Tachyphylaxis . و هي بالتعريف : زيادة في تحمل الجسم للدواء المطبق بصورة متكررة . و يزداد احتمال تطور هذه الحالة عندما نسمح لوظيفة العصب بالعودة قبل إعادة الحقن (كما يحصل عندما يبدأ المريض بالشعور بالألم). حيث تتناقص مدة و شدة و انتشار المخدر مع إعادة الحقن بشكل ملحوظ.

وعلى الرغم من صعوبة تفسير هذه الحالة إلا أنها قد تكون نتيجة لأحد أو كل من العوامل الآتية: الونمة ، النزف الموضعي ، تشكل الخثرة ، الرشاحة ، ارتفاع صوديوم الدم ، وانخفاض PH الأنسجة . تؤثر العوامل الأربع الأولى في عزل العصب عن محلول المخدر، أما العامل الخامس و هو ارتفاع صوديوم الدم فهو يعكس ما كان يقوم به المخدر الموضعي من خفض في نقل شوارد الصوديوم. أما انخفاض PH النسيج فهو نتيجة الحقن الأولى للمخدر الموضعي الحامضي. فتصبح PH المحيط في منطقة حقن المخدر منخفضة، و هذا يؤدي إلى تحول القليل من جزيئات المخدر للأمس الحرة (RN) عند إعادة الحقن.

الجدول ٦ : العوامل التي تؤثر على فعل المدر الموضعي

العامل	الأثر	الوصف	المستهلك
pKa ثابت التشرد	ظهور الفعل المدر	فترة pKa منخفضة = ظهور أسرع لفعل المدر ، كمية جزيئات RN أكبر تتفذ من خلال غمد العصب وبهذا يصبح زمن ظهور الفعل المدر أقصر	
الانحلالية بالدسم	فعالية التخدير	انحلالية مرتفعة بالدسم = فعالية أكبر للتخدير (مثال : البروكائين = ١ : إيتيدوكائين = ١٤٠) ، بسبب الإيتيدوكائين فعلاً مخراً بتراكيز أقل بكثير ، بينما يكون تأثير البروكائين ضعيفاً في السيطرة على النقل العصبي حتى بتراكيز مرتفعة	
الارتباط بالبروتين	مدة التخدير	تسمح القدرة المرتفعة للارتباط بالبروتين لشوارد المدر الموضعي أن تصبح أكثر ارتباطاً بالبروتين الموجود في موقع المستقبلات ، وبهذا تزداد مدة التخدير	
الفوّز خلال الأنسجة اللاحصبية	ظهور الفعل المدر	كلما ارتفعت القدرة على الفوّز تتصدر المدة اللازمة لظهور الفعل المدر	
التأثير الواعي	فعالية التخدير و مدته	كلما كانت الفاعلية الموسعة للأوعية أكبر = يزداد التدفق الدموي باتجاه المنطقة = إزالة أسرع لجزيئات المدر من مكان الحقن وبهذا تصبح فعالية التخدير أقل و مدة التخدير أقصر	

### مدة التخدير Duration

و لما كان المدر الموضعي يزال من العصب فإن وظيفة العصب تعود بسرعة في البداية ثم ببطء تدريجي. إن بداية ظهور التأثير المدر للعصب تكون سريعة بالمقارنة مع تراجع التأثير المدر الذي تبدي أكثر بطاً ، لأن المدر الموضعي يرتبط على غشاء العصب. ترتبط المدرات الموضعية مديدة الأثر مثل (بيوبيفاكائين) بصورة أقوى ببروتينات الغشاء

العصبي من الأدوية قصيرة الأثر (بروكائين) و تتحرر من أماكن المستقبلات على أقنية الصوديوم بصورة بطيئة. إن معدل إزالة المخدر من العصب لها تأثيرها على مدة التخدير، فبالإضافة إلى زيادة الارتباط بالبروتين ، هناك عوامل أخرى تؤثر على معدل إزالة الدواء من مكان الحقن و هي : التوعية ، وجود مواد مقبضة . حيث تزداد مدة التخدير كلما نقصت توعية المنطقة كما هو عند إضافة مقبضات وعائية فتنقص انتشار المخدر للمناطق المجاورة .

## الباب الثالث

### الخصائص الدوائية للمخدرات الموضعية

#### مقدمة

الفصل الأول : الحرائك الدوائية للمخدرات الموضعية

الفصل الثاني : التأثيرات الجهازية للمخدرات الموضعية



## مقدمة

تختلف المخدرات الموضعية عند استخدامها للسيطرة على الألم عن معظم الأدوية الأخرى التي تستخدم عادة في مجال الطب وطب الأسنان في سلوك مهم : و هو أن معظم الأدوية المعطاة و مهما كان سبيل الإعطاء (فموي ، حقن ..) فعلى النواة أن يبلغ تركيزاً محدداً كافياً في الدم (مستوى التركيز العلاجي) قبل أن يستطيع البدء بإظهار تأثيره ، و على النقيض تماماً تفقد المخدرات الموضعية تأثيرها العلاجي عندما تمتثل إلى الدوران من مكان تطبيقها. و أحد أهم العوامل التي تنهي أثر المخدرات الموضعية في تسكين الألم هي إعادة انتشار هذه المواد من الألياف العصبية (المنطقة الهدف) إلى الجهاز القلبي الوعائي.

إن وجود المخدر الموضعي في الدوران يعني انتقاله إلى كافة أنحاء الجسم، و للمخدر الموضعي القدرة على التأثير على وظائف بعض الخلايا . سناش في هذا الفصل الآثار الأخرى للمخدرات الموضعية بالإضافة إلى الأثر الأساسي لها و هو كبح النقل العصبي في الأعصاب المحيطية.

تعريف المخدرات الموضعية بحسب تركيبها الكيميائي

- الإسترات :** إسترات البنزويك لـ**سيد** : بوتاكائين - كوكائين - بنزوکائين - بيبروکائين - نتراكائين ، إسترات البار أمينوبنزويك أـ**سيد** : كلوروبروكائين - بروكائين - بروبوكسيكائين
- الأميدات :** أرتيكائين - بيوبيفاكائين - إتيوكائين - ليدوكائين - ميفاكائين - بريلوکائين - روبيفاكائين



**الباب الثالث**

**الفصل الأول**

**الحركات الدوائية للمخدرات الموضعية**



## ١- الامتصاص :Uptake

ينتج المخدر الموضعي لدى حقنه في النسج أثراً دوائياً على الأوعية الدموية في المنطقة ، وتعطي جميع المخدرات الموضعية درجة ما من الأثر الوعائي ، ومعظمها تؤدي لتوسيع الأوعية الدموية بدرجات مختلفة ، والبعض فقط يمكن أن يؤدي لتقبض وعائي . و يعتمد هذا الأثر - لحد ما - على التركيز .

تعد المخدرات الموضعية من زمرة الإستر موسعات وعائية فعالة . حيث قد يعـد البروكائين الموسـع الـوعـائي الأـكـثـر فـعـالـيـة ، و يستـخدـم سـرـيرـياً لـلـتوـسيـع الـوعـائي عـنـ المرـضـى الـذـيـن يـعـانـون مـنـ اـضـطـرـابـاتـ فـيـ الدـورـانـ الـمـحيـطـيـ نـتـيـجـةـ الحـقـنـ الشـريـانـيـ (ـعـنـ طـرـيقـ الـخـطاـ) لـدوـاءـ ماـ (ـمـثـلـ الـثـيوـبـنتـالـ) ، إـنـ الحـقـنـ الشـريـانـيـ لـلـثـيوـبـنتـالـ يـمـكـنـ أـنـ يـؤـدـيـ إـلـىـ تـقـبـضـ شـريـانـيـ وـ هـذـاـ يـؤـدـيـ إـلـىـ نـقـصـ فـيـ تـرـوـيـةـ النـسـجـ ، وـ إـذـاـ استـمـرـ لـفـتـرـةـ طـوـيـلةـ يـمـكـنـ أـنـ يـؤـدـيـ إـلـىـ تـنـخـرـ فـيـ النـسـجـ ، وـ فـيـ هـذـهـ الـحـالـةـ يـعـطـيـ الـبـروـكـائـينـ فـيـ الشـريـانـ فـيـ مـحاـولـةـ لـكـبـحـ تـقـبـضـ الشـريـانـيـ ، وـ إـعادـةـ التـرـوـيـةـ لـلـطـرـفـ الـمـتـأـذـيـ . وـ يـمـتـلـكـ التـرـاكـائـينـ ، وـ الـكـلـورـبـروـكـائـينـ ، وـ الـبـروـبـوكـسـيكـائـينـ خـصـائـصـ مـوـسـعـةـ لـلـأـوعـيـةـ أـيـضاـ ، وـ لـكـنـهاـ لـاـ تـصـلـ لـدـرـجـةـ الـبـروـكـائـينـ .

وـ يـعـدـ الـكـوـكـائـينـ Cocaine هوـ المـخـدـرـ المـوضـعـيـ الـوحـيدـ الـذـيـ يـحـدـثـ تـقـبـضـاـ وـعـائـيـاـ . إـنـ الـأـثـرـ الـأـوـلـيـ لـلـكـوـكـائـينـ هوـ أـثـرـ مـوـسـعـ وـعـائـيـ لـكـنـهـ يـتـبـعـ بـتـقـبـضـ وـعـائـيـ شـدـيدـ وـ مـدـيدـ . وـ يـنـتـجـ عنـ كـبـحـ اـمـتـصـاصـ الـكـاتـيـكـوـلـامـيـنـاتـ (ـوـ لـاـ سـيـماـ التـورـ إـبـيـنـفـرـينـ) إـلـىـ الـمـوـاقـعـ النـسـيجـيـةـ الـمـسـتـقـبـلـةـ لـهـاـ . مـاـ يـؤـدـيـ إـلـىـ زـيـادـةـ النـورـ إـبـيـنـفـرـينـ الـحرـمـودـيـةـ إـلـىـ تـقـبـضـ وـعـائـيـ شـدـيدـ وـ مـدـيدـ . وـ لـمـ تـلـاحـظـ هـذـهـ الـظـاهـرـةـ مـنـ كـبـحـ إـعادـةـ اـمـتـصـاصـ التـورـ إـبـيـنـفـرـينـ مـعـ مـخـدـرـ مـوضـعـيـ آـخـرـ . وـ نـتـيـجـةـ لـلـتوـسيـعـ الـوعـائيـ فـإـنـ اـمـتـصـاصـ المـخـدـرـ المـوضـعـيـ إـلـىـ الـدـمـ يـزـدـادـ بـشـكـلـ مـلـحوـظـ . وـ بـذـاكـ تـقـصـ مـدـةـ وـ نـوـعـيـةـ (ـعـمـقـ)ـ التـخـدـيرـ، بـيـنـمـاـ يـزـدـادـ تـرـكـيزـ المـخـدـرـ المـوضـعـيـ فـيـ الـدـمـ (ـأـوـ الـبـلاـسـماـ)ـ مـعـ مـاـ يـحـمـلـهـ ذـاكـ مـنـ خـطـرـ حـوـثـ فـرـطـ الـجـرـعـةـ (ـتـقـاعـلـاتـ سـائـمـةـ)ـ . وـ تـعـتمـدـ مـعـدـلاتـ اـمـتـصـاصـ المـخـدـرـاتـ المـوضـعـيـةـ إـلـىـ الـدـورـانـ الـسـمـوـيـ وـ وـصـولـهـاـ إـلـىـ مـسـتـوـيـاتـهـ الـأـعـضـيـةـ فـيـ الـدـمـ عـلـىـ طـرـيقـ إـعـطـاءـ هـذـهـ الـأـدـوـيـةـ .

## الجدول ١ : الزمن اللازم للوصول إلى ذروة المستوى الدموي حسب طريقة الاعطاء

طريق الاعطاء	الزمن (بالدقائق)
وريدي	١
سطحى	٥ (تقريباً)
عضلى	١٠-٥
تحت الجلد	٩٠-٣٠

### **الطريق الفموي : Oral**

بعد امتصاص المخدرات الموضعية بالسبيل الهضمى قليلاً - إن حصل باستثناء الكوكائين ، كما تخضع معظم المخدرات الموضعية (لا سيما الليدوکائين) إلى أثر دخول الدوران البابي (الدخول الأول للكبد) عند إعطائها فموياً. فعند امتصاص الليدوکائين من السبيل الهضمى إلى الدوران داخل الكبدي فإن قسماً من الجرعة الممتصة يحمل إلى الكبد، حيث يتحول ٧٢% من الجرعة إلى مستقبلات غير فعالة. وقد عرق ذلك الاستخدام الفموي لليديکائين كمضاد لاضطراب النظم.

### **الطريق السطحي : Topical**

تمتص المخدرات الموضعية بدرجات مختلفة عند تطبيقها على الأغشية المخاطية، ففي مخاطية الرغامي تصل سرعة الامتصاص لسرعة قريبة من الحقن الوريدي (في الواقع فإن الطريق الرغامي لتطبيق بعض الأدوية يستخدم في بعض الحالات الإسعافية كتطبيق الأبيسينفرين و الأنثروبين). و يكون الامتصاص المخاطي البلعومي أبطأ و يكون في مخاططيي المري و المثانة أبطأ حتى من البلعوم. و يمكن للمخدرات الموضعية أن تحدث أثراً مخدراً في الأمكنة التي تحتوي على طبقات جاذبة غير سلية عند تطبيقها سطحياً ، إن تطبيق الأدوية المعالجة للحروق الشمسية (مثل السولاركائين) والتي تحتوي عادة على الليدوکائين ، أو

البنزوكانين ، أو أي مخدر آخر على شكل مرهم على الجلد السليم لا يعطي أثراً مخدرأً ، و لكن عند تأذى الجلد بسبب الحرائق الشمسية ، فإنها تومن تسكيناً سريعاً للألم .

### **: Injection**

يعتمد امتصاص المخدر الموضعي المعطى حقناً (تحت الجلد أو عضلياً أو وردياً) على عاملين : نوعية المنطقة المحقونة ، والأثر الوعائي للدواء . و يعطي الحقن الوريدي أسرع رفع لتركيز المخدر في الدم و يستخدم سريرياً في التبيير الأولى لاضطرابات النظم البطينية . إن الحقن الوريدي السريع يمكن أن يؤدي إلى زيادة كبيرة في مستويات المخدر الموضعي في الدم ، و الذي يمكن أن يؤدي إلى تفاعلات سمية حادة ، فعلينا دائماً موازنة الفوائد التي نجنيها من الحقن الوريدي للمخدر الموضعي مع الأخطار التي ترافق ذلك الحقن الوريدي . فلا يعطى المخدر الموضعي بالحقن الوريدي إلا عندما تفوق الفوائد بشكل واضح مخاطر ذلك التطبيق ، كما هي الحال في اضطرابات النظم البطينية كما في التقلصات البطينية المبكرة .

### **- ٢ - التوزيع**

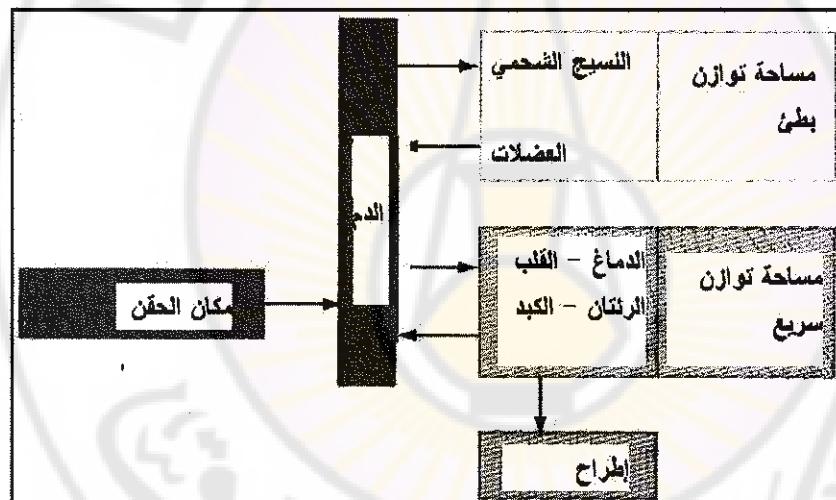
ينتشر المخدر بعد امتصاصه عبر الدم إلى جميع أنسجة الجسم وعادة ما تحوي الأعضاء والأماكن غزيرة التوعية مثل الدماغ والرأس والكبд والكلى والرئتين والطحال تراكيز أعلى من المادة المخدرة من تلك الأعضاء الأقل توعية . و تستقبل العضلات الهيكلية - رغم أنها ليست من النسج عالية التروية - النسبة الأعلى من المخدر الموضعي من بين كل الأعضاء والنسج لأنها تشكل الكتلة الأكبر في الجسم .

إن التركيز البلاسي للمخدر الموضعي في أعضاء معينة يؤثر بشكل واضح على خطر سمية هذا الدواء . و يتتأثر التركيز البلاسي للمخدرات الموضعية بالعوامل الآتية:

- ١-معدل امتصاص الدواء إلى الجهاز القلبي الوعائي . ٢-معدل توزع الدواء من الجهاز الوعائي إلى النسج (يكون أعلى عند المرضى الصحيحين منه عند المرضى الذين يعانون من

مشاكل صحية - مثل قصور القلب الاحتقاني - و هذا يؤدي إلى مستويات دموية أخفض عند المرضى الأصحاء). ٣- التخلص من الدواء عبر السبل الإطرافية أو الاستقلالية.

و ينقص العاملان الآخرين من مستويات المخدرات الموضعية في الدم . و يطلق على معدل تخلص الدم من المخدر الموضعي اسم نصف عمر الإزالة ، و يعرف ببساطة بأنه الوقت اللازم لانخفاض تركيز المخدر الموضعي في الدم بمقدار النصف . و تجتاز جميع المخدرات الموضعية الحاجز الدموي الدماغي بسهولة . كما أنها تجتاز المشيمة بسهولة و تعبر إلى جهاز الدوران الخاص بالجنين .



الشكل ١ : بين طرق توزع المخدرات الموضعية بعد الامتصاص

**الجدول ٢ : النسب المئوية للناتج القلبي الموزع باتجاه الأعضاء المختلفة**

المنطقة	النسبة المئوية للناتج القلبي الوارصل إلى المنطقة
الكلية	٢٢
الجهاز المعدني المعوي ، الطحال	٢١
العضلات الهيكالية	١٥
الدماغ	١٤
الجلد	٦
الكبد	٦
العظام	٥
عضلة القلب	٣
أعضاء أخرى	٨

**الجدول ٣ : أنصاف أعمار المخدرات الموضعية**

النوع	نصف العمر (بالساعة)
كلوروبروکائين	٠.١
بروکائين	٠.١
نتراکائين	٠.٣
أرتیکائين	٠.٥
کوكائين	٠.٧
بريلوكائين	١.٦
ليدوکائين	١.٦
ميفاكائين	١.٩
روبيفاکائين	١.٩
إتيديوكائين	٢.٩
بيوبيفاكائين	٣.٥

### ٣- الاستقلاب (التحول الحيوى) :Metabolism

إن الاختلاف الأساسي الموجود بين الزمرةتين الأساسيةين من المخدرات الموضعية (الإسترات و الأميدات) هو في الطريقة التي يستقلب بها الجسم الشكل الفعال من المادة المخدرة إلى الشكل غير الفعال دوائياً . إن عملية الاستقلاب أو التحول الحيوى للمخدرات الموضعية تعد عملية مهمة، لأن السمية الإجمالية لمخدر ما تعتمد على التوازن الموجود بين معدل امتصاص المادة باتجاه الدورة الدموية في مكان الحقن وبين معدل إزالة هذه المادة من الدم عن طريق عمليتي القبط النسيجي و الاستقلاب .

المخدرات الموضعية من زمرة الإستر: تتعرض المخدرات الموضعية من زمرة الإستر إلى عملية الحلمهة في البلاسما عن طريق إنزيم البيزيدوكولين إستيراز . و يختلف معدل حلمة الإسترارات بشكل كبير بحسب المادة . إن معدل حلمة المخدر الموضعي يؤثر في نسبة سميتها، حيث يظهر الكلوربروكائين أسرع معدل من الحلمة ولكنه في المقابل الأقل سمية ، بينما يكون معدل الحلمة في التراكائين أبطأ بـ ١٦ مرة من الكلوربروكائين وهو يمتلك السمية الأعلى .

ينفك البروكائين بفعل عملية الحلمة ليتشكل البارا أمينوبنزويك أسيد (PABA) و كحول الذي يتبل أمين ، بعدها يطرح PABA مع البول دون تغيير ، بينما يخضع كحول الذي يتبل أمين إلى عمليات استقلاب وتفاك أخرى قبل أن يطرح . والتفاعلات التحسسية التي قد تظهر باستعمال مواد هذه الزمرة لا تعزى للمركب الأصل (البروكائين مثلاً) بل إلى PABA الناتج الأول من استقلاب مواد هذه الزمرة .

يخضع شخص واحد من كل ٢٨٠٠ شخص لوجود إنزيم البيزيدوكولين إستيراز غير النموذجي و الذي يتسبب وجوده بعدم القدرة على استقلاب (حلمة) المخدر الموضعي من زمرة الأستر و غيرها من الأدوية المرتبطة كيميائياً بهذه الزمرة مثل السكسينيل كولين ويؤدي هذا إلى وجود مدید لتراكيز مرتفعة من المخدر الموضعي في الدم ترفع نسبة السمية .

هناك مضادات استطباب مطلقة ونسبة لإعطاء هذه المخدرات . مضاد الاستطباب المطلق يعني أنه من الممنوع إعطاء هذا الدواء للمريض تحت أي ظرف بسبب إمكانية حدوث ردود أفعال سمية أو مميتة . أما مضاد الاستطباب النسبي فيعني أنه من الممكن إعطاء الدواء للمرضى بعد موازنة الأخطار الناجمة عن استخدام الدواء مقابل الفائدة المرجوة منه وفي حال عدم وجود أي بديل يؤدي نفس المهمة . و في كل الأحوال يتوجب دوماً إعطاء أصغر جرعة علاجية ممكنة من الدواء في حال وجود احتمال حدوث تأثيرات سلبية للدواء على المريض .

الجدول ٤ : معدل انحلال الإسترات

الدواء	معدل الانحلال (ميكرومول / ملليغرام / ساعة)
كلوروبروکائين	٤.٧
بروكائين	١.١
تراكائين	٠.٣

**المخدرات الموضعية من زمرة الأميد :** بعد استقلاب المخدرات الموضعية من زمرة الأميد أكثر تعقيداً من استقلاب زمرة الإستر على أن المكان الرئيسي لاستقلاب مواد هذه الزمرة هو الكبد ، و في الواقع فإن كامل العملية الاستقلالية تحدث في الكبد بالنسبة لليديوكائين والمبيفاكائين والأرتيكائين والإتيوكائين والبيوبيفاكائين ، بينما يخضع البريلوكائين لاستقلاب رئيسي أولي في الكبد و تشارك الرئتان في عملية استقلابه بصورة ثانوية .

يوجد تشابه في معدل سرعة الاستقلاب الكبدية بين الليدووكائين والمبيفاكائين والإتيوكائين والبيوبيفاكائين . و تلعب سلامة الوظيفة الكبدية و مقدار التروية الدموية في الكبد الدور الأساسي في معدل سرعة الاستقلاب للمواد المخدرة الموضعية من هذه الزمرة ، حيث يستقلب ٧٪ من جرعة الليدووكائين عند المرضى ذوي الوظيفة الكبدية السليمة ، و عند المرضى ذوي التروية الدموية القليلة (مرضى انخفاض الضغط الدموي ، مرضى فشل القلب الاحتقاني ، أو ذوي الوظيفة الكبدية المضطربة كتشمع الكبد) لا يستطيع الكبد استقلاب مواد هذه الزمرة

بمعدل مرتفع ، الأمر الذي يبقى نسب مرتفعة من المادة المخدرة في الدم ، و بالتالي زيادة احتمال ظهور التأثيرات السمية الجهازية لهذه المواد .

إن قصور الكبد المتقدم (من الدرجة ٤-٥ حسب تصنيف ASA : الجمعية الأميركيّة لاختصاصي التخدير) و الفشل القلبي (من الدرجة ٤-٥ حسب ASA) تشكّل مضادات استطباب نسبية لاستخدام المخدرات الموضعية من زمرة الأميد . يمتلك الأرتيكائين نصف عمر أقصر من بقية الأميدات لأنّ قسماً من استقلابه يحدث في الدم بوساطة إنزيم البلاسما كولين إستراز .

قد تظهر المواد الناتجة عن استقلاب المخدرات الموضعية بعض التأثيرات السريرية الواضحة في حال تراكمها في الدوران الدموي و هذا قد يحدث عند وجود قصور كلوي أو قلبي أو في أثناء استعمال المواد المخدرة لفترات طويلة . و هنا يمكن أن نسوق كمثال سريري تطور فرط ميتيهيموغلوبين الدم عند المرضى الذين يتلقون جرعات عالية أو متكررة من البريلوكائين . و مثل هذا التبدل في خضاب الدم ليس ناتجاً عن المركب الأصل البريلوكائين بل هو ناتج عن المركب الاستقلابي له و الذي يدعى الأورثوتولوبيدين و هو المسؤول عن تحريض شكل الميتيهيموغلوبين الذي يسبب ارتفاع نسبته في الدم ظهور الأعراض والعلامات السريرية الخاصة . و كمثال آخر على تأثير المستقلبات هو التأثير المركن الذي يلاحظ في بعض الأحيان بعد حقن الليدوکائين و الذي يعزى إلى مستقبلاته كمادتي المونو إيتيل غليسين إكسيليد و الغليسين إكسيليد و ليس إلى المركب الأصل الليدوکائين .

#### ٤ - الإطراح :Excretion

تعد الكلية العضو الفعال في إطراح المواد المخدرة الموضعية و منتجات استقلابها . حيث إن نسبة مئوية من الجرعة الأصلية للمادة المخدرة المحقونة سوف يطرح في البول دون تبدل وهذه النسبة تختلف تبعاً لنوع المخدر الموضعي ، فالإسترارات تظهر في البول بتركيز منخفضة للمركب الأصلي وهذا لأنها تتحلّمه بشكل كامل تقريباً في البلاسما . حيث يظهر البروكائين في البول بشكل مستقلبه الأساسي أي الـ PABA بنسبة ٩٠% و لا يبقى منه دون

تبدل سوي نسبة ٢% ، فيما نجد أن ١٠% من جرعة الكوكائين المحقون يطرح في البول دون تبدل . أما بالنسبة إلى مجموعة الأميد فإن نسبة ما يبقى من هذه المجموعة دون تبدل و يطرح عن طريق البول تكون أكبر و لعل مرد ذلك عائد إلى تعقيد عملية الاستقلاب لمواد هذه المجموعة . و على الرغم من أن النسب المئوية لم يطرح من هذه المواد دون تبدل يختلف من دراسة إلى أخرى نجد في آخر الدراسات أن نسبة أقل من ٣% من الليدوكائين تطرح في البول دون تبدل و نسبة ١% في حالة المبيفاكائين و ١% في حالة الإيتودوكائين .

و عند المرضى الذين لديهم اضطراب كلوبي كبير نجدهم غير قادرين على إزالة المادة المخدرة الموضعية أو منتجاتها استقلابها الرئيسية من الدم ، الأمر الذي يقود إلى ارتفاع مستوى هذه المواد في الدم واحتمال تطور السمية الجهازية وهذا قد يحدث مع الإسترات أو الأميدات ولا سيما مع الكوكائين .

و لهذا تعد الأمراض الكلوية المتقدمة (الدرجة ٤-٥ حسب ASA) مضاد استطباب نسبي لإعطاء المخدرات الموضعية و هذا يتضمن كلاً من المرضى الخاضعين لعملية الغسيل الكلوي ، و المصابين بالتهاب الكبب الكلوية المزمن و مرضى التهاب الكلية والحوبيضة .



## **الباب الثالث**

### **الفصل الثاني**

**التأثيرات الجهازية للمخدرات الموضعية**



تعد المخدرات الموضعية مواد كيميائية قابلة على إيقاف كمונات العمل في الأغشية القابلة للتتبيل بصورة ريدودة ، و تكون الجملة العصبية المركزية و الجهاز القلبي الوعائي هي الأكثر عرضة لمثل ذلك التأثير . إن معظم التأثيرات الجهازية للمخدرات الموضعية تكون مرتبطة بمستوى هذه المواد في الدم أو البلاسما فكلما ارتفع هذا المستوى اتضح الفعل السريري .

تنقص المخدرات الموضعية من أماكن تطبيقها داخل التجويف الفموي وما حوله إلى جهاز الدوران والذي يخفف هذه المواد بفاعلية و يحملها إلى كل خلايا الجسم . و يعتمد مستوى المادة المخدرة في الدم على معدل الامتصاص من مكان التطبيق إلى جهاز الدوران (و هذا يرفع المستوى الدموي من المادة) وعلى معدلات التوزع في النسج والأعضاء المختلفة ابتداء من الدم ، وأخيراً على معدل الاستقلاب (في الكبد) و الذي يزيل المادة المخدرة من الدم (مما ينقص من المستوى الدموي للمادة) .

### **الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System**

تعد المخدرات الموضعية بطبيعتها الحاجز الدماغي الدموي ، و يكون التأثير الدوائي الأساسي لها على الجملة العصبية المركزية هو التثبيط Depression . بوجود مستويات دموية منخفضة (علاجية - غير سمية) من المخدرات الموضعية لا تحدث أي تأثيرات سريرية مهمة على مستوى الجملة العصبية المركزية ، أما عندما تكون هذه المستويات الدموية عالية (سمية - جرعة زائدة) فإن النظاهر السريري يكون مجموعة من الاختلالات التوتيرية - الرمعية المعتممة . و بين هذين الحدين فإن طيفاً واسعاً من الأعراض و العلامات السريرية الأخرى يمكن أن تحدث .

**الخصائص المضادة للاختلال Anticonvulsant** : تظهر بعض المخدرات الموضعية كالبروكائين و الليدوکائين و الميفاكائين و البريلوكائين و حتى الكوكائين خصائص مضادة للاختلال و هذه الخصائص تظهر بمستوى دموي أخفض من المستوى التي تظهر فيه نفس

المواد المخدرة الفاعلية الاختلاجية . و تبلغ قيم مستويات الليدوكتائين في الدم المضادة للاختلاج حوالي ٠٠.٥ إلى ٤ ميكروغرام/مل و هو قريب جداً من الجرعة العلاجية القلبية ، وقد ثبتت فعالية الليدوكتائين في الإيقاف المؤقت لفعالية التوبة الصرعية عند الكثير من مرضى الصرع . حيث كانت الجرعة العلاجية المؤثرة في إيقاف الحالة الصرعية المستمرة ٢ - ٣ ملغ/كغ تعطى بمعدل ٤٠ - ٥٠ ملغ/دقيقة .

**الجدول ٥ : الأعراض و العلامات ما قبل الاختلاجية لسمية الجهاز العصبي المركزي**

العلامات (الملاحظة من قبل الطبيب)	الأعراض (الملاحظة من قبل المريض)
الكلام غير الواضح	خدر اللسان و المنطقة حول الفموفية
الارتباك ، الرجفان العضلي	الشعور بحرارة و دفء الجلد
ارتعاش عضلات الوجه والأطراف	حالة من الشعور الجميل كالحلم
دوخة	
اضطرابات بصرية (عدم القدرة على التركيز)	
اضطرابات سمعية (طنين في الأذنين)	
و سن (خمول)	
الارتباك (التشوش)	

**الجدول ٦ : النسب الدموية قبل الاختلاجية لليدوكتائين :**

الحالة السريرية	المستوى الدموي لليدوكتائين (ميكروغرام/مل)
المستوى قبل الاختلاجي	٤ - ٠.٥
الأعراض و العلامات ما قبل التوبية	٧ - ٤٠
التوبة الاختلاجية التوبية - الرمعية	أكثر من ٧٠.٥

**الأعراض والعلامات قبل الاختلاجية :** مع الزيادة المستمرة في مستوى المادة المخدرة في الدم فوق قيمها العلاجية فإن تأثيرات جانبية تبدأ بالظهور وكون الجملة العصبية المركزية هي أكثر الأعضاء تأثراً بالم捺رات الموضعية لذلك ليس من المفاجئ أن تكون الأعراض والعلامات السريرية الأولى من زيادة الجرعة (السمية) هي البداية في هذه الجملة .

و مع الليدوكتين فإن هذه المرحلة الثانية تظهر بمستويات دموية للمادة المخدرة تتراوح بين ٤.٥ - ٧ ميكروغرام/مليتر عند المريض السليم الطبيعي من الوجهة الطبية ، و الأعراض والعلامات السريرية البدئية لتشخيص الجملة العصبية المركزية بالمواد المخدرة الموضعية هي في العادة تنبهية في طبيعتها . وهذه الأعراض والعلامات السريرية هي جميعها مرتبطة بالتأثير المتربط للم捺رات الموضعية على الجملة العصبية المركزية ما عدا إحساس الخدر أو التتميل حول الفم و في اللسان .

و الإحساس بالتميل في اللسان و حول الفم ليس ناجماً عن تأثيرات المادة المخدرة الموضعية على الجملة العصبية المركزية بل هو بالأحرى أثر تخدير يباشر للدواء على النهايات العصبية الحرة حيث يكون الدواء موجوداً بكثافة عالية في هذه النسخ شديدة التوعية ، و تأثير المادة المخدرة المقصود هنا يكون قد وصل إلى هذه الأعضاء (اللسان و حول الفم) عن طريق الجهاز القلبي الوعائي . وقد يجد طبيب الأسنان صعوبة في فهم أو استيعاب كيف يمكن أن يكون خدر اللسان علامة من علامات حصول التسمم، وهو أمر واقع في حقنة الفك السفلي . و لكن عندما نتخيل تنفيذ الطبيب للتخيير الموضعي على قدم المريض وبارتفاع المعدل الدموي من المادة المخدرة نجد أن المريض يشعر أيضاً بخدر في لسانه و يكون ثانئياً الجانب بخلاف الخدر أحادي الجانب للسان الذي يحدث عادة بعد حقنة الفك السفلي .

يختلف الليدوكتين و البروكائين عن بقية الم捺رات الموضعية من حيث تقدم الأعراض والعلامات المذكورة سابقاً . حيث يسبب الليدوكتين و البروكائين تركيناً طفيفاً (وسن) في معظم الحالات (أكثر شيوعاً مع الليدوكتين) . و التركينا يمكن أن يتطور بديلاً من الأعراض والعلامات المشاهدة في طور التبيه .

عندما يظهر الترkin أو تظهر العلامات والأعراض العائدة لطور الإثارة بعد ٥ - ١٠ دقائق من الحقن داخل الفموي لمحلول المادة المخدرة فعلى الطبيب توقيع ارتفاع مستوى الدم من المادة المخدرة التي يعطيها وأن يكون ذلك إنذاراً باحتمال تطور تأثيرات أكثر جدية من ذلك إذا ما استمر مستوى المادة المخدرة في الارتفاع و من الممكن أن تؤدي إلى حالة اختلاجية معتمدة .

**المرحلة الاختلاجية Convulsive Phase :** مع الارتفاع الزائد في مستوى المادة المخدرة في الدم تظهر و تتطور الأعراض و العلامات السريرية للمرحلة الاختلاجية التوترية - الرمعية المعتمدة Generalized Tonic-Clonic Convulsive Episode ، و الفترة الزمنية لبقاء هذه الفاعلية النوبية يتعلق إلى حد كبير بمستوى المادة المخدرة في الدم ، و بشكل عكسي مع مستوى ضغط ثاني أوكسيد الكربون في الدم الشرياني  $pCO_2$  .

عندما تكون قيمة  $pCO_2$  طبيعية فإن مستوى الليدوكتين في الدم و الذي يتراوح بين ٧.٥ - ١٠ ميكروغرام/مل سوف ينتج عنه نوبات اختلاجية ، و بزيادة مستويات  $pCO_2$  فإن كمية المادة المخدرة الموضعية اللازمة لإثارة النوبة سوف يتناقص بينما فترة تأثير أو بقاء النوبة سوف يزداد هذا مع العلم بأن الفاعلية النوبية تتوقف بشكل تلقائي عموماً و لعل ذلك عائد إلى أن الفاعلية الوعائية القلبية الطبيعية لم تتأثر بشكل كبير كما أن عملية التحول الحيوى وإعادة التوزيع للمادة المخدرة الموضعية تستمر أثناء النوبة و النتيجة نقص في مستوى المادة المخدرة في الدم وإنها في الفاعلية النوبية عادة بعد أقل من دقيقة .

و عموماً تتدخل في هذا الموضوع آليات أخرى عديدة وسوء الحظ فهي تعمل على إطالة الفترة النوبية ، حيث إن تدفق الدم الدماغي والاستقلاب الدماغي يزدادان عندما يحرض مستوى المادة المخدرة الموضعية في الدم على ظهور وتطور الاختلاجات . تقود زيادة تدفق الدم إلى الدماغ إلى زيادة في حجم المادة المخدرة المنقوله إلى الدماغ الأمر الذي يقود إلى إطالة النوبات الاختلاجية .

إن زيادة الاستقلاب الدماغي يؤدي إلى تطور الحمض الاستقلابي باستمرار النوبة وهذا يؤدي أيضاً إلى إطالة النوبات الاختلاجية (عن طريق إنقاص المستوي اللدمي من المخدر

الموضعي إلى الحد الضروري لتحريض النوبة مجدداً) على الرغم من تناقض مستوى المخدر الموضعي في الدم .

إن جرعة المخدر الموضعي الكافية لتحريض النوبات الاختلاجية تكون أقل بوجود فرط في كربون الدم أو بوجود الحمامض الاستقلابي .

إن أي ارتفاع آخر زائد في مستوى الدم من المادة المخدرة سوف تترجم عنه توقف للفاعلية النوبية كما يظهر جهاز التخطيط الدماغي الكهربائي (حيث يصبح المخطط مسطحاً) وهو ما يدل على تثبيط معمم Generalized CNS Depression في الجملة العصبية المركزية . و هنا يحدث تثبيط تنفسى قد يؤدي إلى توقف التنفس في حال استمر منسوب المادة المخدرة في الارتفاع . وهذه التأثيرات التنفسية تكون ناجمة عن الفعل المثبط للمادة المخدرة على الجملة العصبية المركزية .

آلية التأثيرات قبل الاختلاجية والاختلاجية : من المعروف أن التأثير الدوائي الأساسي لمحاليل المواد المخدرة الموضعية على الأغشية القابلة للتبغ هو التثبيط ، مع ذلك فإن التظاهر السريري الأولي المترافق مع مستوى المادة المخدرة المرتفع في الدم هو التبغ وعلى درجات مختلفة .

إذاً كيف يستطيع دواء تأثيره الأساسي هو تثبيط الجملة العصبية المركزية أن يحدث درجات مختلفة من التبغ التي تشمل على مرحلة النوبات الاختلاجية التوتيرية الرمعية المعمرة ؟ يظن أن المخدرات الموضعية تتسبب في الأعراض و العلامات السريرية لتبغ الجملة العصبية-المركزية (بما فيها الاختلاجات) من خلال تثبيط انتقائى لبعض المسارات-التثبيطية في القشرة المخية . العالم ديوجونغ فسر أن " تثبيط التثبيط هو حادثة قبل تأثير الماء مشبكية تتبع كبح المخدرات الموضعية للسيارات العصبية التي تتبع المسارات التثبيطية " .

إن القشرة المخية تحتوي على مسارات من العصبونات التي تتصف بأنها تثبيطية وعلى أخرى تتصف بكونها تنبهية . و في الحالة الطبيعية يقوم نوع من التوازن بين هذه العصبونات المتعاكسة في آلية عملها . وفي المرحلة قبل الاختلاجية يكون تأثير المادة المخدرة انتقائياً

على العصيobنات التثبيطية وينحرف التوازن قليلاً مما يتيح المجال لظهور أكبر لتأثير العصيobنات التثبيطية الأمر الذي يضفي التأثير التثبيطي بأعراضه وعلاماته السريرية على هذه المرحلة . و في المرحلة الاختلاجية يتعمق تأثير المادة المخدرة الموجودة بمستوى عالٍ في الدم على العصيobنات المثبطة ويحيطها بالكامل تاركاً المجال للعصيobنات المنبهة بإظهار فعلها السريري بشكل غير معاكس و يظهر التأثير التثبيطي بدون كبح مما يؤدي لظهور الفاعلية الاختلاجية التوتيرية الرمعية . و مع زيادة المادة المخدرة في الدم تحدث المرحلة الأخيرة حيث يحدث تثبيط كامل لكلا العصيobنات المثبطة والمنبهة ، الأمر الذي يقود إلى تثبيط معمم في الجملة العصبية المركزية .

#### **: Analgesia التسکین**

تمتلك المخدرات الموضعية أثراً ثانوياً على الجملة العصبية المركزية و هو التسکین ، و بإعطائها بالطريق الوريدي تستطيع هذه المواد أن ترفع من عتبة رد فعل الألم كما أنها تؤدي إلى درجة من التسکین . استخدم البروكائين خلال الأربعينات و الخمسينات من القرن الماضي عن طريق إعطائه في الوريد لتثبيط الألم المزمن و التهاب المفاصل . و أطلق عليه في تلك الفترة بودة البروكائين و كان قد استخدم بكثرة لتحقيق هذا الهدف وكان عبارة عن ٤ ملغ / كغ من وزن الجسم تعطى على مدى ٢٠ دقيقة .

و هذه الطريقة كانت غير فعالة في الألم الحاد . و بسبب ضيق هامش الأمان الذي يفصل بين الفعل المسكن للبروكائين و بين ظهور أعراض و علامات فرط الجرعة فقد فقدت هذه التقنية استخدامها في الوقت الحالي .

#### **: Mood Elevation رفع و تحسين المزاج**

يعود استخدام المواد المخدرة الموضعية كعوامل تحسن المزاج و تعيد الشباب إلى قرون عديدة . على الرغم من وجود وثائق عن نتائج كارثية ( عند رفع المزاج ) أو نقص في التأثير ( عند إعادة الشباب ) حدثت بسبب ذلك . لستعمل الكوكائين لمدة طويلة لغرضين : الأول

هو النشوة ، والثاني هو تقليل التعب ، وذلك منذ استعمالها عن طريق مضغ أوراق الكوكا عند قبائل الإنكا وقبائل أميركا الجنوبية . للأسف و كما هو معروف اليوم يؤدي الاستعمال المتكرر للكوكائين إلى الاعتياد . حيث إن وليم ستيفارت هالستيد (١٨٥٢-١٩٢٢) و هو أبو الجراحة الأمريكية و باحث في الكوكائين وأول شخص استعمل المخدر الموضعي بالحقن ، وعانيا بسبب إدمانه للكوكائين . و في الوقت الحديث أظهر الموت المفاجئ للعديد من الرياضيين بسبب الكوكائين والإدمان على مواد أخرى مخاطر استعمال الأدوية المقوية .

كان استعمال البروکائين (نوفوکائين) كدواء مجدد للشباب شائعاً في بعض عيادات المكسيك وأوروبا الوسطى التي كانت تدعي أن البروکائين هو نبع الشباب و كان يستخدم تحت اسم جيروفيتال . و يعتقد بأنه مهما كانت التأثيرات المؤخرة للشيخوخة فهي كانت تعود للأغذية لظاهرة تحسين المزاج .

### **جهاز الدوران :Cardiovascular System**

للمخدرات الموضعية تأثيرات مباشرة على العضلة القلبية والأوعية الدموية المحيطية . وبشكل عام يكون جهاز الدوران مقاوم أكثر لتأثيرات المخدرات الموضعية من الجهاز العصبي المركزي .

**التأثير المباشر على عضلة القلب:** تعدل المخدرات الموضعية الظواهر الفيزيولوجية الكهربائية في عضلة القلب بشكل مماثل لتأثيرها على الألياف العصبية المحيطية . عندما تزداد كمية المخدر في الدم ينخفض عدد حالات نزع الاستقطاب في العضلة القلبية . تسبب المخدرات الموضعية تثبيط في عضلة القلب بشكل مترابط مع مستويات المخدر في الدم وهي تخفض الاستثارة الكهربائية لعضلة القلب وتخفض معدل الناقلة وتنقص القوة التقلصية للعضلة القلبية . وقد استخدم هذا الأثر المثبط في حالات علاجية كفرط إثارة العضلة القلبية وهي تظهر على شكل اضطراب نظم قلبي . على الرغم من أن الكثير من المخدرات أثبتت أن لها تأثير مضاد لاضطراب النظم عند الحيوانات و لكن فقط الليدوکائين والبروکائين أثبتاً أن

لهمـا مصداقـية في العلاـج عند الإـنسـان ولـذـلك درـسـ الليـدوـكـائـين بـشـكـلـ مـكـفـ بـسـبـبـ هـذـهـ الخـاصـيـةـ وـ قـدـ أـدـخـلـ التـوكـائـينـدـ وـ هوـ مشـابـهـ كـيمـيـائـيـ لـليـدوـكـائـينـ لأـولـ مـرـةـ فـيـ ١٩٨٤ـ كـدوـاءـ فـموـيـ مـضـادـ لـاضـطـرـابـ النـظـمـ وـ ذـلـكـ لـأنـ لـليـدوـكـائـينـ الفـموـيـ كـانـ غـيرـ فـعـالـ.

يعـتـبرـ التـوكـائـينـدـ فـعـالـاـ فـيـ اـضـطـرـابـاتـ النـظـمـ الـبـطـيـنـيـةـ،ـ وـ لـكـنـ يـمـتـازـ الـعـدـيدـ مـنـ الـأـثـارـ الـجـانـبـيـةـ مـثـلـ الغـثـيانـ،ـ وـ الـإـقـيـاءـ،ـ وـ الرـعـاشـ،ـ وـ التـنـمـيلـ.ـ وـ هـوـ يـزـيدـ مـنـ قـصـورـ القـلـبـ الـاحـقـانـيـ فـيـ

٥٥ـ %ـ مـنـ الـحـالـاتـ وـ قـدـ يـحـرـضـ اـضـطـرـابـ النـظـمـ فـيـ ٨ـ١ـ %ـ .ـ

إـنـ مـسـتـوـيـ لـليـدوـكـائـينـ الدـمـوـيـ الذـيـ يـتـشـكـلـ بـعـدـ حـقـنـ الفـموـيـ لـأـمـبـولـةـ وـاحـدـةـ أوـ اـشـتـقـيـنـ هـوـ ٠٠٥ـ -ـ ٢ـ مـيـكـروـغـرامـ /ـ مـلـيـتـرـ وـ هـذـاـ لـاـ يـسـبـبـ التـثـبـيطـ القـلـبـيـ .ـ وـ بـزـيـادـهـ المـسـتـوـيـ الدـمـوـيـ لـليـدوـكـائـينـ بـشـكـلـ بـسيـطـ يـبـقـيـ غـيرـ سـامـ وـ لـكـنـ يـظـهـرـ أـثـرـاـ مـضـادـاـ لـلـانـظـمـيـةـ.

الـجـرـعـةـ الدـوـائـيـةـ الـعـلـاجـيـةـ لـليـدوـكـائـينـ كـمـضـادـ لـاضـطـرـابـ النـظـمـيـةـ الـقـلـبـيـةـ تـتـرـاوـحـ بـيـنـ ١٠٨ـ -ـ ٦ـ مـيـكـروـغـرامـ /ـ مـلـ .ـ وـ تـظـهـرـ عـلـامـاتـ الـجـرـعـةـ السـامـةـ عـنـدـمـ يـصـلـ مـسـتـوـيـ

لـليـدوـكـائـينـ إـلـىـ أـكـثـرـ مـنـ ٦ـ مـيـكـروـغـرامـ /ـ مـلـ بـالـدـمـ .ـ

يـسـتـعـمـلـ لـليـدوـكـائـينـ سـرـيرـياـ فـيـ عـلـاجـ الـانـقـبـاصـ الـبـطـيـنـيـ الـمـبـكـرـ وـ شـرـعـ القـلـبـ الـبـطـيـنـيـ وـ يـسـتـخـدـمـ أـيـضـاـ كـدوـاءـ مـنـ الصـنـفـ الـمـتوـسـطـ فـيـ نـظـامـ الدـعـمـ الـإـسـعـافـيـ الـقـلـبـيـ الـوعـائـيـ وـ فـيـ تـدـبـيرـ تـوقـفـ

الـقـلـبـ الـمـسـبـبـ بـالـرـجـفـانـ الـبـطـيـنـيـ .ـ

يـشـتمـلـ التـأـثـيرـ الـمـباـشـرـ لـلـمـدـرـاتـ الـمـوضـعـيـةـ عـلـىـ القـلـبـ عـنـدـ اـسـتـعـمـالـهـ بـجـرـعـاتـ أـكـبـرـ مـنـ الـجـرـعـاتـ الـعـلـاجـيـةـ (ـكـمـضـادـ لـاضـطـرـابـاتـ النـظـمـ)ـ إـنـقـاـصـ الـتـقـلـصـيـةـ الـقـلـبـيـةـ وـ إـنـقـاـصـ الـنـتـاجـ الـقـلـبـيـ

الـتـيـ تـؤـدـيـ إـلـىـ اـنـهـيـارـ جـهـازـ الدـورـانـ .ـ

التـأـثـيرـ الـمـباـشـرـ عـلـىـ التـوـعـيـةـ الـمـحـيـطـيـةـ :ـ إـنـ الـكـوـكـائـينـ هـوـ الـمـخـدرـ الـوـحـيدـ الذـيـ يـؤـدـيـ إـلـىـ تـقـبـضـ وـعـائـيـ فـيـ الـجـرـعـاتـ الـمـعـتـادـةـ .ـ وـ يـسـبـبـ الـرـوـبـيفـاكـائـينـ تـقـبـضاـ وـعـائـيـاـ جـلـديـاـ فـيـ حـينـ أـنـ شـبـيـهـهـ الـبـوـبـيفـاكـائـينـ يـسـبـبـ توـسـعاـ وـعـائـيـاـ .ـ وـ تـسـبـبـ جـمـيعـ الـمـخـدرـاتـ الـمـوضـعـيـةـ الـأـخـرـىـ توـسـعاـ وـعـائـيـاـ مـحـيـطـيـاـ وـ ذـلـكـ مـنـ خـلـالـ اـسـتـرـخـاءـ الـعـضـلـاتـ الـمـلـسـاءـ فـيـ جـرـانـ الـأـوـعـيـةـ الـدـمـوـيـةـ هـذـاـ

يـؤـدـيـ إـلـىـ زـيـادـةـ التـوـعـيـةـ الـدـمـوـيـةـ مـنـ وـ إـلـىـ مـكـانـ حـقـنـ الـمـخـدرـ الـمـوضـعـيـ .ـ وـ هـذـهـ زـيـادـةـ تـرـيدـ

من امتصاص المخدر وهذا يؤدي إلى نقصان تأثير المخدر الموضعي و زيادة النزف في مكان المعالجة و زيادة تركيز المخدر في الدم .

إن التأثير الأولي للمخدر على الضغط الدموي هو انخفاض الضغط . يسبب البروكائين انخفاض ضغط بشكل أكبر من الليدوكلائين . و هذا التأثير ينبع بسبب تثبيط عضلة القلب واسترخاء العضلات الملساء في جدران الأوعية.

و بالخلاصة لا تظهر التأثيرات السلبية على جهاز الدوران إلا عندما يصل تركيز المخدر في الدم إلى درجات عالية ، و التسلسل الطبيعي لجملة الظواهر المتطرورة في القلب الوعائي هي كما يأتي : في المستوى الأقل من الجرعة المفترضة : زيادة طفيفة في الضغط الدموي بسبب زيادة سرعة ضربات القلب وذلك بسبب الفاعلية الودية بالإضافة إلى انتقاض وعائي مباشر في بعض الأوعية المحيطية .

في المستويات القريبة من الجرعة المفرطة: درجة متوسطة من هبوط الضغط وذلك بسبب استرخاء العضلات الملساء في الأوعية الدموية.

في مستويات الجرعة المفرطة : هبوط شديد بالضغط بسبب نقص قوة النقلن القلبي وانخفاض النتاج القلبي وانخفاض المقاومة الوعائية المحبطية .

الحدول ٧ : مستويات فرط الحرارة الخفيفة إلى المتوسطة

العلامات	الأعراض (نطوف باربع المستويات الدموية)
الثرثرة	الدوخة
القلق	التملل
الهياج	العصبية
الكلام غير الواضح	الإحساس بالارتعاش قبل حدوث الارتعاش الفعلي (انظر التأثير المعممة في العلامات)
تأثير معممة تؤدي إلى ارتعاش و رجفان عضلي في الوجه و الأطراف	طعم معدني
الشعور بالخفة	اضطرابات بصرية (عدم القدرة على التركيز)
اضطراب النطق	اضطرابات سمعية (طنين الأذنين)
رأرأة العينين	الناس و الارتباك
العرق	فقدان الوعي
التقيؤ	
عدم القدرة على الاستجابة للتعليمات و التفكير	
ارتفاع ضغط الدم	
زيادة النبض	
زيادة معدل التنفس	

**السمية النسيجية الموضعية :Local Tissue Toxicity**

إن العضلات الهيكيلية أكثر حساسية للتأثير المخرش للمخدرات الموضعية من النسج الأخرى لذلك فإن الحقنة داخل العضدية و داخل الفموية للأرتيكائين ، الليدوكتين ، المبيفاكتين ، البريلوكائين ، البوبيفاكتين و الاتيدوكائين تسبب خللاً في العضلات الهيكيلية . و يبدو أن المخدرات ذات الأثر الطويل لها تأثير مخرش عضلي موضعي أكثر من المخدرات ذات الأثر

القصير . و هذا التخريش العضلي يكون ردوداً بسبب التجدد العضلي الذي يحدث بعد أسبوعين من إعطاء المخدر الموضعي . لم تظهر هذه التغيرات العضلية أي معالم سريرية موضعية لهذا التخريش .

**الجدول ٨ : النسب القصوى في البلاسماء بعد إعطاء المخدر الموضعي مع و بدون المقبض الوعائى**

طريق الحقن	المخدر	الجرعة (بالملل)	تركيز الاستثناء	النسبة القصوى (ستوكغرام/مل)
بالارشاح	ليدوکائين	٤٠٠	لا يوجد	٢.٠
بالارشاح	ليدوکائين	٤٠٠	١:٢٠٠٠٠	١.٠
بين الأصلاع	ليدوکائين	٤٠٠	لا يوجد	٦.٥
بين الأصلاع	ليدوکائين	٤٠٠	١:٢٠٠٠٠	٥.٣
بين الأصلاع	ليدوکائين	٤٠٠	١:٨٠٠٠	٤.٩
بالارشاح	مبيفاكائين	٥ ملغ/كغ	لا يوجد	١.٢
بالارشاح	مبيفاكائين	٥ ملغ/كغ	١:٢٠٠٠	٠.٧

## جهاز التنفس :Respiratory System

المخدرات الموضعية لها تأثير ثانوي على التنفس . في الجرعة غير المفرطة هناك تأثير استرخائي مباشر على عضلات القصبات الملساء و لكن في الجرعة المفرطة قد يحدث توقف تنفسي كنتيجة للتباطط العام للجهاز العصبي المركزي . و بشكل عام لا تؤثر المخدرات الموضعية على جهاز التنفس إلا عند مقدار قريبة من الجرعة المفرطة .

### تأثيرات مختلفة :

**التباطط العصبي العضلي:** إن الكثير من المخدرات الموضعية لها تأثير مثبط على النقل العصبي العضلي عند الإنسان . و هذا بسبب تثبيط انتشار الصوديوم من خلال قنوات الغشاء

الخلوي . هذا التأثير بسيط و ليس له أهمية سريرية و لكن عند إعطائه مع بعض المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب مثل السكسينيل كولين وغير المزيلة للاستقطاب مثل الأتراكوريوم و الفيكتورونيوم قد يحدث شللًا عميقاً في العضلات . هذا التأثير يكون نادراً عند المريض في العيادة السنية .

**التدخلات الدوائية :** بشكل عام عندما تعطى مثبطات الجهاز العصبي المركزي (الأفيونات و مضادات القلق ، الفينوتيازينات ، و الباربيتورات) بالإضافة إلى المدر الموضعي تؤدي إلى زيادة الفعل المثبط للمخدرات الموضعية على الجهاز العصبي المركزي ، فعند استعمال المخدرات الموضعية مع بعض الأدوية التي تسقط بالطريقة نفسها قد يحدث بعض الاختلاطات و كمثال عليه هو الإستر و المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب مثل السكسينيل كولين التي تتطلب أنزيم البيسيوكولين إستراز لاستقلابها . فالاستخدام المتزامن لهذه الأدوية قد يؤدي إلى ضيق تنفس عميق .

إن الأدوية التي تزيد من إفراز الأنزيومات الكبدية الميكروزومية مثل الباربيتورات قد تغير من سرعة استقلاب المخدرات الموضعية من زمرة الأميد وهذه الزيادة في الأنزيومات تؤدي إلى زيادة سرعة استقلاب المدر الموضعي .

**فرط الحرارة الخبيث :** هو مرض ذو أساس دوائي و فيه قد يتجاوز المريض بطريقة مختلفة مع الأدوية المعطاة تبعاً لتأثير نمط مورثاته .

المظاهر السريرية الحادة هي : تسرع القلب والتنفس ، ضغط دموي غير مستقر ، ازرقاق ، الحماض الاستقلابي و التنفس ، ترفع حروري قد يصل إلى ٤٢ درجة مئوية ، تصلب العضلات و الموت (تتراوح نسبة الموت بين ٦٣ - ٧٣ %) . إن العديد من المخدرات قد تطلق زناد فرط الحرارة الخبيث عند بعض الأشخاص . حتى وقت قريب كان يظن أن زمرة الأميد قادرة على تحريض فرط الحرارة الخبيث فكانت تعد مضاد استطباب عند الأشخاص المؤهبين لحدوث مثل هذا الضطراب . إلى أن استنتجت الجمعية الأمريكية لفرط الحرارة

الخبيث ، و بعد معاينة بعض الأبحاث الحديثة ، أنه لا يوجد حالات مؤشرفة في الأدب الطبي والسنوي خلال ٢٥ سنة الماضية تدعم المقوله بأن زمرة الأميد تحرض تطور فرط الحرارة الخبيث .





## الباب الرابع

# التأثيرات السريرية لبعض المخدرات الموضعية النوعية

الفصل الأول : العوامل المؤثرة في عمل المخدر الموضعي

الفصل الثاني : الجرعات القصوى للمخدرات الموضعية

الفصل الثالث : المخدرات الموضعية من زمرة الإستر

الفصل الرابع : المخدرات الموضعية من زمرة الأميد

الفصل الخامس : المخدرات الموضعية السطحية

الفصل السادس : انتقاء المخدر الموضعي



## الباب الرابع

### الفصل الأول

العوامل المؤثرة في عمل المخدر الموضعي



على الرغم من وجود العديد من الأدوية المصنفة كمخدرات موضعية فإن القليل منها فقط يستخدم في الوقت الحالي في طب الأسنان بشكل أكثر شيوعاً . و مع وجود التراكيب المختلفة من المخدرات الموضعية مع أو بدون مقبض وعائلي أصبح بإمكان طبيب الأسنان انتقاء الدواء المناسب للسيطرة على ألم المريض أثناء إجراء المعالجة السنية اللازمة بطريقة ملائمة .

سيتم تباعاً وصف المخدرات الموضعية المتاحة بتركيباتها المختلفة . بالإضافة إلى ذلك ستتم مناقشة منطق اختيار المخدر الموضعي الملائم لمريض ما أثناء المعالجة . حيث إنه من المهم للقارئ الذي سيكون هو المستخدم لتلك الأدوية أن يكون ملماً بهذه المواد ومضادات استطباب استخدامها .

**الجدول ١ : أهم مواد التخدير الموضعي المتاحة حالياً للاستخدام في طب الأسنان**

المحر الموضعي (مع المقبض الوعالي)	زمن الناثير
أرستاكالين هيدروكلورايد	
متوسط	% ٤ + إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠
متوسط	% ٤ + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠
بيونفاكالين هيدروكلورايد	
طويل	% ٠٥ + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠
بيونفاكالين هيدروكلورايد	
قصير	% ٢
متوسط	% ٢ + إيبينفرين ١:٥٠٠٠٠
متوسط	% ٢ + إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠
بيونفاكالين هيدروكلورايد	
قصير	% ٣
متوسط	% ٢ + ليفونورديفرين ١:٢٠٠٠
بريلوكافيل هيدروكلورايد	
قصير(ارتشاح) ، متوسط (تخدير ناحي)	% ٤
متوسط	% ٤ + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠

**الزمن الوسطي لتأثير المخدرات الموضعية :**  
**زمن تأثير قصير (تحدير لبى يقارب ٣٠ دقيقة) : ليدوكائين (HCL) ٢٪ ، مبيفاكائين ٣٪**  
**بريلوكائين ٤٪ (بالارتشاح)**

**زمن تأثير متوسط (تحدير لبى يقارب ٦٠ دقيقة) : أرتيكائين ٤٪ + إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠**  
**أرتيكائين ٤٪ + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠ ، ليدوكائين ٢٪ + إيبينفرين ١:٥٠٠٠٠**  
**ليدوكائين ٢٪ + إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠ ، مبيفاكائين ٢٪ + ليفونورديفرين ١:٢٠٠٠٠**  
**مبيفاكائين ٢٪ + إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠ ، بريلوكائين ٤٪ (فقط بالتحدير الناهي) ،**  
**بريلوكائين ٤٪ + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠**

**زمن تأثير طويل (تحدير لبى يقارب ٩٠ دقيقة) : بيوبيفاكائين ٥٪ + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠**

#### **مدة التأثير :Duration**

إن مدة تحدير الأنسجة اللبية والرخوة المذكورة لكل دواء هي أ زمنة تقديرية . يوجد العديد من العوامل التي تؤثر في كل من عمق ومرة تأثير المخدر فإذاً أن تزيد أو أن تنقصها ، وهذه العوامل تشمل :

- ١- الاستجابة الفردية تجاه الدواء (المنحنى الجرسى الشكل)
- ٢- الدقة في حقن المخدر الموضعى
- ٣- حالة الأنسجة في موقع حقن المخدر (التزويد الدموية ، PH)
- ٤- الاختلافات التشريحية
- ٥- نوع الحقنة المعطاة (فوق السمحاق "بالارتشاح" أو تحدير ناهي)

سيتم في المناقشة الآتية للمخدرات الموضعية النوعية عرض مدة التخدير (النسج الليبية والرخوة) على شكل مجال (مثال من ٤٠ - ٦٠ دقيقة). حيث إننا نأخذ بالحسبان العوامل المذكورة التي تتعكس على فعل العقار.

بعد الاختلاف في الاستجابة الفردية للعقار شائعاً حيث إن أكثرية المرضى تستجيب بالشكل المتوقع لفعل العقار (مثال : ٤٠ - ٦٠ دقيقة) . ولكن بعض المرضى (و بدون وجود تأثير لأي من العوامل الأخرى) يتعرضون لزمن تخدير إما أقصر أو أطول من الطبيعي . وهذا الأمر طبيعي و متوقع .

على سبيل المثال إذا حقن ١٠٠ شخص بجرعة مناسبة من الليدوکائين ٢٪ مع إيبيفرين ١:١٠٠٠٠ عبر حقنة فوق السمحاق فوق الرباعية العلوية ، و باستخدام فاحص اللب لتقدير مدة التخدير فإن ٧٠٪ تقريباً (٦٨.٢٦٪) من المرضى سوف يستمر عندهم التخدير الليبي لمدة ٦٠ دقيقة تقريباً ، و هؤلاء يمثلون المستجيبين الطبيعيين Normal Responders. بينما ١٥٪ سيستمر عندهم التخدير الليبي لمدة تزيد على ٦٠ دقيقة (٦٠ أو ٨٠ دقيقة) أو أكثر ، و هؤلاء نسميهم مفرط الاستجابة Hyper Responders. لا يشتكي أطباء الأسنان عادة من هؤلاء المرضى لأن معالجتهم السنوية ستتم بدون ألم أو الحاجة إلى إعادة حقن المخدر الموضعي .

أما عند ١٥٪ الأخيرة من المرضى – قليلاً الاستجابة Hypo Responders – و الذين ينذرونهم أطباء الأسنان جيداً يستمر التخدير الليبي ٤٥ دقيقة أو ٣٠ دقيقة أو ١٥ دقيقة أو أقل ، يقول الأطباء عن هؤلاء المرضى (خطأ) بأنهم " يستقلبون العقار بسرعة ". إن الاستقلاب لا دور له هنا ، حيث تعتمد مدة التخدير ببساطة على الاستجابة بعض الأشخاص تجاه العقار .

**الجدول ٢ : مضادات استطبابات المخدرات الموضعية :**

الدواء البديل	نوع مضاد الاستطباب	الأدوية الواجب تجنبها	المشكلة الطبية
مخدرات موضعية من زمرة كيميائية مختلفة (إستر ، أميد)	مطلق	جميع المخدرات الموضعية التي تملك الزمرة الكيميائية نفسها	الحساسية من المخدر الموضعي
أي مخدر موضعي دون مقبض وعائي	مطلق	المخدرات الحاوية على المقبض	حساسية مسجلة للبيسولفيت
الأميدات	نسبي	الإسترات	شذوذ في إنزيم البلاسماكولين إستراز
أميدات أخرى أو الإسترات	نسبي	البريلوكائين	فرط ميتيهيموغلوبين الدم
الأميدات أو الإسترات و لكن بشكل متزن	نسبي	الأميدات	قصور كبدي متقدم (درجة ٤،٣ حسب ASA)
الأميدات أو الإسترات و لكن بشكل متزن	نسبي	الأميدات أو الإسترات	قصور كلوي متقدم (الدرجة ٤،٣)
المخدرات الموضعية مع تركيز مقبض ١:٢٠٠،٠٠٠ أو ١:١٠٠،٠٠٠ المبيفاكائين %٣ أو البريلوكائين %٤ (بالتخدير الناهي)	نسبي	تراكيز مرتفعة من المقبضات	مرض قلبي وعائي متقدم (الدرجة ٣ ٤،)
المخدرات الموضعية مع تركيز مقبض ١:٢٠٠،٠٠٠ أو ١:١٠٠،٠٠٠ المبيفاكائين %٣ أو البريلوكائين %٤ (بالتخدير الناهي)	نسبي	تراكيز مرتفعة من المقبضات	فرط نشاط درق سريري

دقة تتنفيذ حقنة التخدير هو العامل الثاني الذي يؤثر في عمل المخدر . وعلى الرغم من كونه ليس شديد الأهمية في البعض من تقنيات التخدير (تخدير فوق السمحاق) أو عند استخدام مخدرات معينة (الأرتيكائين) إلا أن إتقان تقنية الحقن يبقى عاملًا أساسياً في العديد من تقنيات التخدير الناحي و التي تحتاج لاختراق ثخانة كبيرة من النسج الرخوة للوصول إلى العصب . يعد التخدير الناحي للعصب السنخي السفلي هو المثال الأفضل على التقنية التي يتاثر فيها زمن التخدير و عمقه بدقة تتنفيذ تقنية التخدير . حيث إن حقن المخدر الموضعي قريباً من العصب يؤمن عمقاً و مدة كبيرتين للتخدير مقارنة مع الحالة التي يكون فيها المخدر محققاً على بعد كبير من العصب المستهدف .

تؤثر حالة الأنسجة التي يحقن فيها المخدر على زمن الفعل المخدر. حيث إن وجود أنسجة سليمة في موقع الحقن أمر مرغوب . بينما ينقص الالتهاب ، الإنтан ، و الألم (سواء الحاد أم المزمن) عادة من عمق و مدة التخدير المتوقعة .

إن زيادة التوعية الدموية في موقع الحقن يسبب امتصاص سريع للمخدر الموضعي و نقص في مدة التخدير ، و هذا يلاحظ في المناطق المصابة بالالتهاب أو الإنتان كما يمكن أن يكون شكلاً من أشكال التشريح الطبيعي . إن منطقة عنق اللقمة مثلاً و هي المنطقة المستهدفة لحقنة التخدير الموضعي في تقنية غو-غيتس لتخدير العصب الفكي السفلي تعد أقل توعية بشكل كبير من المنطقة المستهدفة في حقنة تخدير العصب الفكي السفلي التقليدية . لذلك فإن مدة التخدير المتوقعة لأي مخدر موضعي تكون أكبر في المنطقة الأقل توعية .

يؤثر الاختلاف التشريحي أيضاً على التخدير الموضعي . و من الملاحظات المؤثرة الأكثر مشاهدة في التشريح الطبيعي هي وجود الاختلافات التشريحية من شخص لآخر (مثل حجم وشكل الرأس ، أو ثخانة العظم) . إن الأمثلة التي تم عرضها سابقاً كانت مبنية على أساس الأشخاص الذين أسميناهم المستجيبين الطبيعيين ، إن المتغيرات التشريحية تؤثر في مدة تأثير

المخدر الموضعي بشكل بعيد عن موضوع الاستجابة . هذه المتغيرات التشريحية أكثر ما تكون في الفك السفلي (اختلاف مستوى نقبة الفك السفلي ، عرض الرأد) ، و لكنها واردة أيضاً في الفك العلوي . فالتخدير بالارشاح (فوق السمحاق) يكون عادة فعال في تأمين تخدير أسنان الفك العلوي ولكن مدة تأثيره أقصر أو أن عمقه يصبح أقل من المتوقع عندما يكون العظم السنخي أكثر كثافة من المعتاد . كما أنه في الأماكن التي تكون القوس الوجنية فيها منخفضة (يشكل خاص عند الأطفال وأحياناً عند البالغين) فإن التخدير بالارشاح للرحبتين العلويتين الأولى و الثانية يكون أقل مدة أو حتى أنه قد يفشل في تأمين العمق الكافي . و في حالات أخرى يكون الجذر الحنكي للأرحاء العلوية مائلاً بشكل كبير نحو الخط المتوسط للحنك فلا يتخدرون بشكل كاف حتى في وجود ثمانة طبيعية للعظم السنخي الدهليزي .

وأخيراً يتأثر زمن العمل للتخدير الموضعي بنوع الحقنة المطبقة . حيث إنه في كل المواد المخدرة المذكورة سابقاً يؤمن التخدير الناهي زمناً أطول من التخدير لكل من اللب والأنسجة الرخوة من الحقنة فوق السمحاق (الارشاح) و ذلك إذا اعتبرنا أن أصغر كمية ممكنة من المخدر قد حقنت . و في حال حقن أقل من هذه الكمية الموصوفة تتقصص مدة التخدير ولكن إعطاء جرعة أكبر من تلك المنصوص بها في المقابل لا يؤمن زيادة في زمن التخدير . على سبيل المثال تتوقع أن مدة تخدير الأنسجة اللبية تبلغ من ١٠ - ١٥ دقيقة، بعد حقنة فوق سمحاق مع بريولوكائين ٤% (بدون مقبض) بينما ترتفع المدة إلى ٤٠ - ٦٠ دقيقة وتكون طبيعية في حقنة التخدير الناهي للمادة نفسها .

الجدول ٣ : مدة التخدير السريري حسب نوع الحقنة

الحقن الموضعية (بالدقائق)	الارتجاع (بالدقائق)	الحقن الشفائي (بالدقائق)
٢٠ - ١٠	١٠ - ٥	ليدوكانين هيدروكلورايد ٢% دون مقبض وعائي
٤٠ - ٢٠	١٠ - ٥	مبيفاكائين هيدروكلورايد ٦% دون مقبض وعائي
٦٠ - ٤٠	١٥ - ١٠	بريلوكائين هيدروكلورايد ٤% دون مقبض وعائي
حتى ١٢ ساعة	٦٠	بيوبيفاكائين هيدروكلورايد ٥% + إيبينفرين ١:٢٠٠،٠٠٠



## الباب الرابع

### الفصل الثاني

الجرعات القصوى للمخدرات الموضعية



## الجرعات القصوى للمخدرات الموضعية :Maximum Doses

سيتم عرض هذه الجرعات بالميلىغرامات من المادة المخدرة في واحدة الوزن ، أي بالميلىغرام على الكيلوغرام (ملغ/كغ) . تمثل هذه الأرقام (كما في الأرقام الدالة على أزمنة التخدير) قيم تقديرية لوجود تفاوت في استجابة المرضى للمستويات الدموية من المخدر الموضعي .

في حالة المرضى الذين تكون استجابتهم للمستويات الدموية من المخدر الموضعي طبيعية وعند إعطاء الجرعة القصوى من المادة المخدرة اعتماداً على وزن المريض فإنها سوف تؤدي إلى مستويات دموية من المخدر واقعة مباشرة تحت عتبة تنبهه ردود الأفعال السمية . و تكون الاستجابة الملحوظة في حال تطور فرط جرعة خفيفة (ارتعاش في الفراغين والساقيين ، دوخة) . أما في حالة المرضى قليلي الاستجابة فإن ارتفاع المنسوب الدموي للمادة المخدرة قد لا يثير أي استجابة سيئة حتى يرتفع المنسوب إلى مستويات أعلى من عتبة التنبه . و لا يمثل هؤلاء المرضى خطورة كبيرة في إعطاء المخدر بالجرعة الاعتيادية . بينما قد يظهر المرضى مفرطاً في الاستجابة أعراضًا وعلامات سريرية لفرط جرعة المادة المخدرة عند مستويات دموية تكون أقل من المستويات الضرورية لتحريض مثل تلك الاستجابات . ولزيادة حد الأمان أثناء تطبيق المخدرات الموضعية عند جميع المرضى ولا سيما المجموعة الأخيرة فإنه من الواجب دوماً تقليل الجرعة وإعطاء أصغر جرعة ممكنة مؤثرة سريرياً .

يتم تعديل الجرعات القصوى لبعض المخدرات الموضعية باستمرار ، فقد قامت جمعية طب الأسنان الأمريكية و الدستور الدوائي الأمريكي بمراجعة الجرعات القصوى الموصى بها للمخدرات الموضعية (Maximum Recommended Dose) أو بالاختصار MRD .

و تمثل الجرعات الموصى بها من قبل المؤلفين Autors ، ما نشير إليه بـ MRD-a الجرعات الأكثر محافظة ، و يجب تفريقها عن قيم الجرعات القصوى الموصى بها من قبل الشركات المصنعة للمخدرات الموضعية Manufacturer و التي نرمز إليها على شكل

MRD-m ، و حديثاً تم اعتماد الجرعات القصوى الم المصرح بها من قبل هيئة الغذاء و الدواء FDA . و من المستبعد عادة الوصول إلى الجرعة القصوى عند أغلب مرضى طب الأسنان ولا سيما البالغين و ذوي الأوزان الطبيعية و في أغلب حالات المعالجة السنية . و لاحتمال الوصول إلى خطورة عالية تترجم من ارتفاع منسوب المخدر الموضعي في الدم يكون في نوعين من المرضى : الطفل الصغير و المريض المسن الواهن ، لذلك كان من المهم جداً الانتباه إلى إعطاء المخدر عند هاتين المجموعتين .

و يتوجب إنفاص الجرعة القصوى الموصى بها المحسوبة عند المرضى المصابين بمشاكل صحية و عند كبار السن الضعفاء . كما تؤثر التغيرات التي تصيب وظيفة الكبد ، و الارتباط ببروتينات البلاسما ، حجم الدم ، و الوظائف الفيزيولوجية الأخرى على الأسلوب الذي يتم به توزع و استقلاب المادة المخدرة في الجسم . و النتيجة الصرفية لهذه التغيرات هي رفع مستوى المادة المخدرة في الدم بما يزيد من خطور حدوث ردود أفعال سمية . حيث إن نصف عمر المخدرات الموضعية من زمرة الأميد يرتفع بوجود خلل في وظائف الكبد أو ترويته . حيث تمثل مرحلة ذروة منسوب المخدر في الدم لتكون أعلى وأطول زمناً في هذه الحالات . و بهذا يتوجب إنفاص الجرعات القصوى الموصى بها (على أساس الوزن) عند جميع المرضى "الخطرين" . و لسوء الحظ لا تتوافر معادلة مضمونة لتحديد كمية الإنفاص في الجرعة عند هؤلاء المرضى . و من المقترن أن يقيم طبيب الأسنان الحاجات العلاجية لكل مريض ثم يقوم بوضع خطة معالجة تأخذ في الحسبان إعطاء جرعات قليلة من المخدر في كل جلسة .

هناك نقطة يجب التنويه عنها عند الحديث عن فرط جرعة المخدرات الموضعية والجرعة القصوى . لو افترضنا أن الجرعة القصوى الموصى بها من مخدر موضعي ما لمريض ما تبلغ ٢٧٠ ملغ و لكن المريض تلقى ٢٧١ ملغ ، فإن الاعتقاد الغالب أن رد الفعل السمي لا بد أن يظهر . و لكن طبعاً من الممكن لهذه الاستجابة ألا تظهر ، حيث إن هناك

العديد من العوامل التي تتفاعل و تؤثر على استجابة المريض للمادة المخدرة . فبختطي الجرعة القصوى ليس هنالك من ضمانة لحدوث التأثير السمي و لكن احتمال حدوثه يزداد . و في المقابل فإن التأثير السمي قد يحدث عند مرضى يتلقون جرعات أقل من الجرعات القصوى (مفرط الاستجابة) . كما أن عامل الزمن يتدخل في حدوث الاستجابة السمية فعند إعطاء ٢٧١ ملغم خلال زمن قصير يكون المنسوب الدموي من المخدر أكبر من الحالة التي تعطى بها الكمية نفسها على مدى ساعات متعددة .

الجدول ٤ : الجرعات القصوى الموصى بها للمخدرات الموضعية الشائعة في شمال أمريكا

الجرعة القصوى الموصى بها من الصانع و FDA	المحذر الموضعي	
الجرعة القصوى المطلقة الموصى بها بالملغم	ملغم/كجم	
-	٧٠٠	أرتيكائين + مقبض
٩٠	٢٠٠	بيوفاكائين + مقبض
٥٠٠	٧٠٠	ليدوکائين + مقبض
٤٠٠	٦٠٦	مبيفاكائين دون مقبض
٤٠٠	٦٠٦	مبيفاكائين + مقبض
٦٠٠	٨٠٠	بريلوكائين دون مقبض
٦٠٠	٨٠٠	بريلوكائين + مقبض

**الجدول ٥ : حسب ملليغرامات المخدر الموضعي الموجودة في أموولة سنية واحدة (أموولة ١.٨ ملليلتر)**

المخدر الموضعي	التركيز السنوي	مليغ/مل	١.٨ مل = ملخ/أموولة
أرتيكائين	٤	٤٠	٧٢
بيوبيفاكائين	٠.٥	٥	٩
ليدوکائين	٢	٢٠	٣٦
مبيفاكائين	٢	٢٠	٣٦
مبيفاكائين	٣	٣٠	٥٤
بريلوكائين	٤	٤٠	٧٢

من الأسئلة الشائعة أيضاً هو كيف يمكننا تحديد جرعة المخدر الموضعي المعطاة للمرضى في حال استخدام أكثر من مخدر موضعي واحد؟ و الجواب يكون أنه لا يوجد معادلة تضمن الجرعة الصحيحة بل إن الطريقة هي بأن نتأكد أن الجرعة الإجمالية للمخررين الموضعيين لن تتجاوز الجرعة القصوى الأقل من بين العاملين المخررين . مثلاً إذا تلقى مريض وزنه ٤٥ كغ تخدير موضعي بالبريلوكائين ٤% مع الإيبينفرين يمكنه أن يتلقى كمية ٣٦٠ ملغ لمدة ٩٠ دقيقة (نصف العمر التقديرى للبريلوكائين) ، ولكن بعد أن يتلقى أموالتين (أو ١٤٤ ملغ) يلاحظ الطبيب أن التخدير غير كاف لإنجاز المعالجة السنية ، و يعتقد أن نقص التخدير ناجم عن المادة المخدرة (مع أن أسباباً أخرى كتنفسية التخدير والتشريح قد تكون هي السبب) و يقرر الطبيب هنا أن يبدل المادة المخدرة فيختار الليدوکائين ٢% مع الإيبينفرين ليصل إلى تخدير أفضل . و هنا كيف يمكننا أن نحسب جرعة الليدوکائين الممكن استخدامها؟

لو كان الليدوکائين مستخدماً لوحده عند هذا المريض وكانت الجرعة القصوى المسموحة ٧ ملغ/كغ أو ٢١٥ ملغ . و لكن المريض قد تلقى ١٤٤ ملغ من البريلوكائين في الدقائق المعدودة الماضية . و كمية الليدوکائين المسموحة بها هنا يجب ألا تتجاوز الجرعة القصوى الأقل بين الدوائين (٣١٥ ملغ للديوكائين مقابل ٣٦٠ ملغ للبريلوكائين) مطروحاً منها جرعة

البريلوكائين المعطاة مسبقاً (٤٤ ملخ) و الناتج هو ١٧١ ملخ من الليدوکائين يمكن إعطاؤها لهذا المريض (أو ٤,٥ أمبولة) .

كما سبق و ذكرنا أن سبب فشل التخدير ليس هو سوء المادة المخدرة التي يمتلكها الطبيب ولكن السبب الأكثر احتمالاً هو المتغيرات التشريحية و تقنية الحقن الخاطئة (و لكن إلقاء الطبيب اللوم في ذلك على المادة المخدرة يرضي ذاته) .

#### الدول ٦ : مثال على طريقة حساب الجرعات القصوى و عدد الأمبولات

المريض : ٢١ سنة ، سليم ، الذئ ، وزن : ٨٠ كجم
المقدار الموصى : ليدوكائين + إبينفرين ١:١٠٠٠٠
لوكائين ٣٦ ملخ / أمبولة
٣٦ ملخ / كجم X ٨٠ كجم = ٢٩٠ ملخ (الجرعة القصوى)
عدد الأمبولات : ٣٢/٢٩ = ١١.٧ تقويمياً (عدد الأمبولات الاقتصرى)

ستتم مناقشة المخدرات الموضعية المستخدمة سريرياً (الأميدات : الأرتيكائين ، البيوبيفاكائين ، الليدوکائين ، الميفاكائين ، البريلوكائين) بالتفصيل ، بينما ستتم مناقشة بعض المواد المخدرة من زمرة الإستر (البروكائين و البروبوكسيكائين) كنوع من الاهتمام التاريخي بها . كما ستتم مناقشة المخدرات الموضعية المعدة للاستخدام السطحي .



## الباب الرابع

### الفصل الثالث

المخدرات الموضعية من زمرة الإستر



## البروكائين هيدروكلورايد : Procaine HCL

المعلومات الأساسية :

التصنيف : إستر

المعادلة الكيميائية : ٢ - دي إيتيل أمينو إيتيل ٤ - أمينو بنزوات هيدروكلورايد

التحضير : أفرید أینهورن ١٩٠٤ - ١٩٠٥

الفعالية : ١ (البروكائين = ١) السمية : ١ (البروكائين = ١)

الاستقلاب : يتحلله البروكائين بسرعة في البلاسما بوساطة الأنزيم البيسيودوكولين إستراز

الإطراح : يطرح أكثر من ٢% من المركب الأصل في البول دون تبدل (٩٠% يطرح بشكل

بارا أمينو بنزويك أسيد أو PABA و ٨% بشكل دي إيتيل أمينو إيتانول)

الخصائص الموسعة للأوعية : يؤدي إلى التوسيع الوعائي الأعظم بين جميع المخدرات

الموضعية المستخدمة سريرياً

ثابت الت shredd  $pKa$  : ٩.١

$pH$  محلول البسيط : ٥.٠ إلى ٦.٥

$pH$  محلول المضاف إليه المقبض الوعائي : ٣.٥ إلى ٥.٥

زمن ظهور الفعل : ٦ - ١٠ دقائق

تركيز السنّي المؤثر : ٤% - ٢%

نصف العمر التخديرى : ٠.١ ساعـة (٦ دقائق)

الفعل المخدر السطحي : ليس بتركيز مقبول سريرياً

التعليقات : يعد البروكائين أول المخدرات الموضعية الصناعية القابلة للحقن و لكنها لم تعد

متداولة بشكل أمبولات سنّية ، كانت التسمية التجارية (النوفوكائين) مرادفة في العالم لعملية

التخدير الموضعي السنّي . و كان البروكائين يستخدم في الأمبولات السنّية حتى عام ١٩٩٦

بالمشاركة مع البروبوكسيكائين (مخدر موضعي من زمرة الإستر) . كان يعد المخدر

الموضعى الوحيد المستخدم في طب الأسنان منذ تركيبه في عام ١٩٠٤ و حتى ظهور المخدر الموضعى من زمرة الأميد الليدوکائين فى منتصف الأربعينات . كان استعمال البروکائين ٢% لا يقود إلى تخدير الأنسجة اللبية ولكنه يؤدي إلى تخدير الأنسجة الرخوة لمدة ١٥ حتى ٣٠ دقيقة . و ذلك نتيجة لخواصه الموسعة للأوعية . يسبب البروکائين أكبر توسيع للأوعية بين المواد المستعملة في التخدير الموضعى ، و هذا يجعل من الصعب الحفاظ على ساحة عمل نظيفة في حال استعماله بسبب الزيادة في التزلف . للبروکائين أهمية في التدبير الفوري للحقن ضمن الشريانى الخاطئ للأدوية حيث يستفاد من خواصه الموسعة للأوعية للتغلب على التشنج الشريانى الحاصل .

على الرغم من عدم شيوعها ، فإن حوادث التحسس للبروکائين (وغيره من المواد المخدرة من فئة الأستير) أكبر بكثير من تلك الحاصلة عند استعمال الأميدات .

نتيجة لاستقلابه داخل الدم بوساطة الكولين أستراز فإنه لا يبدي سمومية عند القصور الكبدي . الجرعة القصوى المنصوح بها لتخدير الأعصاب المحيطية هي ١٠٠٠ ملغ .

مع  $P_{Ka}$  يبلغ ٩.١ يمتلك البروکائين بداية بطيئة في ظهور الفعل السريري ( حوالي ٦ إلى ١٠ دقائق ) و هذا أعطى المبرر لإدخال البروبوكسائين في محتوى الأمبولة .

### البروبوكسائين هيدروكلورايد **Propoxycaine HCL**:

المعلومات الأساسية :

التصنيف : إستر

المعادلة الكيميائية : -٢- دى إيتيل أمينو إيتيل -٤- أمينو -٢- بروبوكسي بنزوات هيدروكلورايد

التحضير : كلينتون و لاسكوفسكي ١٩٥٢

الفعالية : ٧ - ٨ ( البروکائين = ١ ) السمية : ٧ - ٨ ( البروکائين = ١ )

الاستقلاب : يتخلمه في البلاسما و الكبد

الإطراف : يطرح عبر الكلى ، حيث يتخلمه بشكل كامل تقريباً

**الخصائص الموسعة للأوعية :** موجودة و لكن ليس بعمق البروکائين

**زمن ظهور الفعل :** سريع (٢ - ٣ دقائق)

**التركيز السنوي المؤثر :** ٤٠٠٪

**نصف العمر التخديرى :** غير معروف

**الفعل المخدر السطحي :** ليس بتراكيز مقبولة سريرياً

**التطبيقات :** كان البروبوكسيكائين يستخدم بالمشاركة مع البروکائين في المحاليل لتأمين بداية سريعة للفعل المخدر و تأثيراً أطول و أعمق من استخدام البروکائين لوحده . و لم يكن البروبوكسيكائين مستخدماً لوحده بسبب سميته المرتفعة (٧ - ٨ مرات أكثر من البروکائين) التي حدثت من استخدامه كعامل مخدر مفرد .

#### **البروکائين + البروبوكسائين :**

على الرغم من أنه أصبح من النادر استخدام هذا المزيج كمخدر موضعي في طب الأسنان المعاصر، إلا أن هذا المزيج المكون من نوعين من الإستر (البروکائين + البروبوكسائين) كان جديراً بأن يتم ضمه إلى قائمة مواد التخدير الموضعى . كان مفيداً عند وجود مانع لاستعمال الأميدات (نتيجة لحالات مسجلة من التحسس أو عندما فشلت بعض أنواع الأميد في تأمين تخدير موضعي كافى).

حتى تم تنقص استخدام هذا المزيج (بروکائين + بروپوكسائين) في السبعينيات من القرن الماضي ، و كان هذا المزيج الإستر الوحيد المتوفّر بشكل أمبولات سنية .

٤٪ بروپوكسائين مع ٢٪ بروکائين مع ١:٢٠٠٠ ليغونورديفرين (في الولايات المتحدة) أو مع ١:٣٠٠٠ نور إيبنيفرين (في كندا) كان يؤمن تخثيراً قدره ٤٠ دقيقة من التخدير اللي و ٢ حتى ٣ ساعات من تخدير النسج الرخوة . إن استعمال النورإيبنيفرين في التخدير الموضعي غير منصوح به خصوصاً في المناطق التي من الممكن أن يؤدي فقر الدم الموضعي الطويل فيها إلى تموتها . و في الحفرة الفموية هذا التموم أكثر شيوعاً في قبة الحنك الصلبة .

**الجرعة القصوى المنصوح بها :**

ينصح المصنوع بجرعة قصوى حوالي ١٠.٦ ملخ/كغ من وزن الجسم للبالغين أما جرعة الأطفال  
المنصوح بها ٦.٣ ملخ/كغ و حتى ٥ أمبولات كحد أقصى .



الباب الرابع

الفصل الرابع

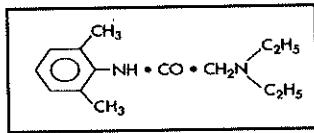
المخدرات الموضعية من زمرة الأميد



## الليدوکائين هیدروکلورايد HCL : Lidocaine HCL

المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد



المعادلة الكيميائية : ٢ - دى أيثيل أمينو ٢ ، ٦ - أسيتوکسيليدين هيدروکلورايد

التحضير : حضر من قبل نيلز لوفغررين عام 1943

جاز من FDA : في تشرين الثاني ١٩٤٨

الفعالية : ٢ (بالمقارنة مع البروكائين) (البروكائين = ١) : و يعد الليدوکائين حالياً المعيار في

مقارنة جميع المخدرات الموضعية ، الليدوکائين = ١) السمية : ٢ (بالمقارنة مع البروكائين)

الاستقلاب : في الكبد من قبل خمائر مؤكسدة و يتفكك إلى المونوأيثيل غليسين و الأكسيليدين، الأكسيليدين هو مخدر موضعي و محتمل أن يكون ساماً.

الإطراح : عبر الكلي ، حيث يطرح أقل من ١٠ % بالشكل غير المستقلب ، أكثر من ٨٠ % بشكل مستقلب مختلفة

الخصائص الموسعة للأوعية : أقل بكثير من قدرة البروكائين على التوسيع و لكن أكثر من البريلوكائين أو المبيفاکائين.

ثابت التشرد pKa ٧.٩

PH محلول البسيط : ٦.٥

PH محلول المضاف إليه المقبض الوعائي : يقارب ٣.٥

زمن ظهور الفعل : سريع (٣-٥ دقائق)

التركيز السنوي المؤثر : ٢%

نصف العمر التخديرى : ١.٦ ساعة (تقريباً ٩٠ دقيقة)

الفعل المخدر السطحي : موجود و بتركيز مقبولة سريرياً ٥%

التصنيف الحلمي : B

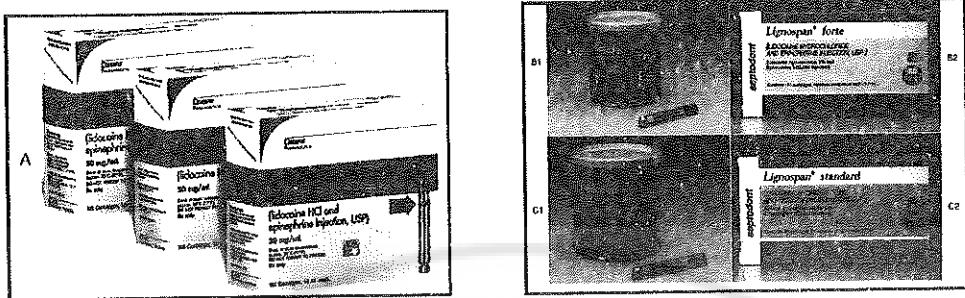
الأمان أثناء الإرضاع :

الجرعة القصوى الموصى بها : الجرعة القصوى الموصى بها (من قبل FDA) من الليدوکائين مع أو بدون الإيبنفرين تبلغ ٧٠٠ ملغم/كغ من وزن الجسم للمرضى البالغين والأطفال بما لا يتجاوز ٥٠٠ ملغم .

التعليقات : تم تصنيع الليدوکائين في عام ١٩٤٣ و في عام ١٩٤١ أصبح الأكثر تسويقاً بين المخدرات الموضعية الأميدية. و كان لدخول الليدوکائين للاستخدام السريري تأثير مهم في تحول طب الأسنان حيث حل مكان البروکائين (النوفوكائين) . فبالمقارنة مع البروکائين ، الليدوکائين يمتلك زمن ظهور تأثير أسرع (٣ - ٥ دقائق بالمقارنة مع ٦ إلى ١٠ دقائق للبروکائين) ، كما أن تأثير الليدوکائين أعمق بكثير ، له فترة تأثير أطول وفعالية أكبر . من المفترض أنه لا يوجد حساسية للأميدات حيث إن وجود حالات حقيقة مسجلة للحساسية المتقاومة للأميدات نادر جداً و مع ذلك فهي ممكنة . هذه أفضلية كبيرة للليدوکائين (و للأميدات) على الأسترات .

بعد مرور بضع سنوات على إنتاجه حل الليدوکائين محل البروکائين ليكون المخدر الموضعي الأكثر شيوعاً في كل من الطب العام و طب الأسنان ، و هي مكانة حافظ عليها حتى اليوم في أغلب البلدان ، فهو يمثل "المعيار الذهبي" الذي تقارن به جميع المخدرات الموضعية الجديدة.

يتوفر الليدوکائين عموماً بثلاثة أشكال تجارية مختلفة للأمبولات السننية : ٢% بدون مقبض ، ٢% مع الإيبنفرين ١:٥٠٠٠٠ و ٢% مع الإيبنفرين ١:١٠٠٠٠٠ . و حالياً أصبح الليدوکائين ٢% مع الإيبنفرين ١:٣٠٠٠٠٠ متواصلاً في عدد من البلدان .



الشكل ١ : A. ليدوكائين ٢ %. B. ليدوكائين ٢ % مع الإبينفرين . . . . . C. ليدوكائين مع الإبينفرين

١:١٠٠٠٠٠

الجدول ٧ : الليدوکائين هیدروكلورايد

الجرعة الفصوى الموصى بها	مدة التخدير (بالحقيقة)		المقاييس الوعائى	النسبة المئوية للمخدر	الاسم التجارى
	الأنسجة الرخوة	اللثى			
٧ ملغ/كغ ٥٠٠ ملغ كجرعة قصوى مطلقة	١٢٠ - ٦٠	١٠ - ٥	-	٢	ليدوکائين الفاكائين كسيلوکائين
٧ ملغ/كغ ٥٠٠ ملغ كجرعة قصوى مطلقة	٣٠٠ - ١٨٠	٦٠	إيبينفرين ١:٥٠٠٠	٢	ليدوکائين الفاكائين لينغنوسبان لوكتوكائين كسيلوکائين
٧ ملغ/كغ ٥٠٠ ملغ كجرعة قصوى مطلقة	٣٠٠ - ١٨٠	٦٠	إيبينفرين ١:١٠٠٠	٢	ليدوکائين الفاكائين لينغنوسبان لوكتوكائين كسيلوکائين

إن استعمال الليدوكتين بدون مقبض (الليدوكتين البسيط) يقصر زمن تأثيره الليبي إلى ٥ حتى ١٠ دقائق نتيجة لخواصه الموسعة للأوعية . نتيجة لهذه الخواص تزداد نسبة الليدوكتين في الدم مما يؤدي لزيادة الخطورة لحدوث ردود فعل مختلفة . هناك استطبابات سريرية قليلة لاستعمال الليدوكتين ٢% بدون مقبض وعائمة في الممارسات السنوية التقليدية . و بالفعل فقد توقف العديد من المصنعين للمخدر الموضعي - ولا سيما في شمال أمريكا - عن تسويق الليدوكتين البسيط في الأمبولات السنوية .

#### **الليدوكتين ٢% مع الإبينفرين ١:٥٠٠٠٠ :**

إن وجود الإبينفرين ينقص التدفق الدموي و هذا ينقص التزف الدموي في منطقة الحقن بسبب فعل تنبيه المستقبلات ألفا للإبينفرين .

و بسبب هذا الانخفاض في التروية فإن المخدر الموضعي يمتص إلى الجهاز القلبي الوعائي ببطء أكبر (وبهذه الطريقة يبقى لمدة أطول بالقرب من العصب في منطقة التخدير) ، و هذا يؤدي إلى زيادة في زمن و عمق المفعول المخدر : حوالي ٦٠ دقيقة من التخدير الليبي و ٣ - ٥ ساعات من تخدير الأنسجة الرخوة . محتوى الدم من المخدر الموضعي ينخفض أيضاً . إن تركيز ١:٥٠٠٠٠ من الإبينفرين يعادل ٢٠ ميكروغرام/مل أو ٣٦ ميكروغرام في الأمبولة .

عند المرضى الذين يزنون أكثر من ٤٥ كغ فإن الجرعة العظمى من الإبينفرين تبلغ ٢٠٠ ميكروغرام للأشخاص السليمين بينما تكون الجرعة القصوى الموصى بها بالنسبة للأشخاص الحساسين للإبينفرين (مثل مرضى الاضطرابات القلبية الوعائية - فرط نشاط الغدة الدرقية) هي ٤٠ ميكروغرام في الجلسة الواحدة . أي ما يعادل أمبولة واحدة من الإبينفرين بتركيز ١:٥٠٠٠٠ . إن الاستخدام الوحيد الموصى به للديوكائين ٢% مع إبينفرين ١:٥٠٠٠٠ هو للإرقاء فقط (حيث تترشح كميات قليلة مباشرة إلى منطقة العمل الجراحي) .

الجدول ٨ : الليدوكتين هيدروكلورايد + مع الإيبينفرين ١:٥٠٠٠٠

تركيز ٢ % - الأمبولة تحتوي ٣٦ مل		
جرعة القصوى الموصى : ٧٠٠ مل/كغ		
الأميولات	الوزن (كغ)	ملح
٢	٧٠	١٠
٤	١٤٠	٢٠
٦ (بسبب الجرعة القصوى للإيبينفرين)	٢١٠	٣٠
٦	٢٨٠	٤٠
٦	٣٥٠	٥٠
٦	٤٢٠	٦٠
٦	٤٩٠	٧٠
٦	٥٠٠	٨٠
٦	٥٠٠	٩٠
	٥٠٠	١٠٠

الليدوكتين ٢ % مع أيبينفرين ١:١٠٠٠٠ :

يُخفض هذا المحلول التدفق الدموي في منطقة الحقن ويزيد أيضاً من زمن التخدير : تقريرياً ٦٠ دقيقة من التخدير الليبي و ٣ - ٥ ساعات من تخدير الأنسجة الرخوة . بالإضافة إلى نسبة أقل من المخدر في الدم ، كما يحدث نقص في التزلف منطقة الحقن . تركيز الإيبينفرين هنا هو ٠٠١ ميكروغرام/مل أو ١٨ ميكروغرام/أمبولة . و من الواجب تحديد جرعة الإيبينفرين عند المرضى الحساسين لارتفاعه بأميولاتين فقط من محلول ١:١٠٠٠٠ في الجلسة . إن زمن وعمق التخدير الليبي المحقق بكل من محلولي الليدوكتين و الإيبينفرين (١:٥٠٠٠٠ و ١:١٠٠٠٠) يكون متكافئاً .

حيث أن كل منها يمكن أن يؤمن ٦٠ دقيقة من التخدير الوري في الوضع المثالي و ٣ - ٥ ساعات من تخدير الأنسجة الرخوة . و في الواقع فإن محليل الليدوکائين ٦٢٪ مع ١:٢٠٠٠٠ أو ١:٣٠٠٠٠ إيبنفرين تؤمن أيضاً نفس زمن التخدير الوري و تخدير الأنسجة الرخوة و لكن بنسب مختلفة للسيطرة على النزف .

للوصول إلى زمن وعمق تخدير مناسب لغالبية الإجراءات العلاجية السنوية عند المرضى النموذجين ، فإن الليدوکائين ٦٢٪ مع إيبنفرين ١:١٠٠٠٠ يفضل على الليدوکائين ٦٢٪ مع إيبنفرين ١:٥٠٠٠٠ . كلاهما يؤمن نفس زمن و عمق التخدير لكن محلول ١:١٠٠٠٠ يحتوي فقط على نصف كمية الإيبنفرين الموجودة في محلول ١:٥٠٠٠٠ . و على الرغم من أن جرعة الإيبنفرين في محلول ١:٥٠٠٠٠ ليست خطيرة على معظم المرضى لكن بعض المرضى المصابين بمشاكل قلبية وعائية قد يعانون من حساسية كبيرة لهذه التراكيز . كما أن المرضى المسنين قد يبدون أيضاً استجابة مفرطة تجاه المقبض الوعائي . لذلك يجب استخدام التراكيز المنخفضة عند هؤلاء المرضى (١:١٠٠٠٠ أو ١:٢٠٠٠٠ ) .

للسيطرة على النزف في الإجراءات العلاجية التي يشكل النزف فيها مشكلة ينصح باستخدام الليدوکائين ٦٢٪ مع إيبنفرين ١:٥٠٠٠٠ لأنه يقلل من النزف (في الجراحة اللثوية مثلاً) وبنسبة ٥٠٪ عند مقارنته مع محلول ١:١٠٠٠٠ . إن المقبض الوعائي يعمل مباشرة في منطقة الحقن للإقلال من تروية الأنسجة ، و تركيز ١:٥٠٠٠٠ هنا يعطينا مفعولاً ممتازاً . إن محلول ١:١٠٠٠٠ يمكن استخدامه في السيطرة على النزف أيضاً و لكن ليس بالفاعلية نفسها .

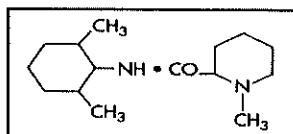
إن التوسيع الوعائي الارتدادي يحصل مع كل من التركيزين ١:٥٠٠٠٠ و ١:١٠٠٠٠ . و من المفضل إعطاء أقل كمية ممكنة تعطينا الفاعلية الأفضل في الإرقاء .

تضمن أعراض و علامات السمية من الليدوكتاين (تحريض الجملة العصبية المركزية يتلوها تشبيط لهذه الجملة) . و لكن عموماً تكون المرحلة التباهية قصيرة و أنها لا تتطور نهائياً .

و أول الأعراض والعلامات التي تظهر من سمية الليدوكتاين تكون النعاس (الوسن) الذي قد يتطور إلى حالة من فقد الوعي والتوقف التنفسى .

**الجدول ٩ : الليدوكتاين هيدرو كلورايد + مع الإيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠**

تركيز %٢ + ١٠٠٠٠٠ إيبينفرين - الأمبولة تحتوي ٣٦ مل		
الأمبولات	مبلغ	الوزن (كغ)
٢	٧٠	١٠
٤	١٤٠	٢
٦	٢١٠	٣
٧.٥	٢٨٠	٥
٩.٥	٣٥٠	٧
١١ (يسbib الجرعة الفصوى للإيبينفرين)	٤٢٠	٩
١١	٤٩٠	٧
١١	٥٠٠	٨
١١	٥٠٠	٩
١١	٥٠٠	١٠



## المبيفاكاين هيدروكلورايد Mepivacaine HCL

المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد

المعادلة الكيميائية : ١ - ميتييل أمينو ٢ ، ٦ - بيبيكولوكسيلیديد هيدروكلورايد

التحضير : إيكينستام ١٩٥٧ ، واستخدم في طب الاسنان عام ١٩٦٠ محلول ٢٪ يحتوي المقبض الوعائي الصنعي الليفونورديفرین ، و في عام ١٩٦١ محلول ٣٪ بدون مقبض وعائي

جاز من FDA : في أيار ١٩٦٠

الفعالية : ٢ (البروكائين = ١ ، البايدوكائين = ٢) السمية : ١.٥ - ٢

الاستقلاب : في الكبد من قبل خمائر مؤكسدة ويتفكك إلى المونوأيثيل غليسين والأكسيليديد ، وتلعب تفاعلات ربط الهيدروكسيل ونزع الميتييل في عملية استقلابه .

الإطراح : عبر الكلى ، حيث يطرح ١٦٪ إلى ٤١٪ بالشكل غير المستقلب

الخصائص الموسعة للأوعية : يولد المبيفاكاين قدرًا خفيفاً فقط من التوسيع الوعائي . حيث أن زمن التخدير الباقي مع المبيفاكاين بدون مقبض وعائي يستمر ٢٠ - ٤٠ دقيقة (بينما في البايدوكائين بدون مقبض يكون ٥ - ١٠ دقائق ، وفي البروكائين بدون مقبض حوالي دقيقتين

فقط)

ثابت التفكك  $pK_a$  : ٧.٦

PH للمحلول البسيط : ٤.٥

PH للمحلول المضاف إليه المقبض الوعائي : ٣.٥ إلى ٣.٠

زمن ظهور الفعل : سريع (١.٥ - ٢) دقيقة

التركيز السنوي المؤثر : ٣٪ بدون مقبض وعائي ، ٢٪ مع مقبض وعائي

نصف العمر التخديرى : ١.٩ ساعة

الفعل المخدر السطحي : غير موجود بتراكيز مقبولة سريرياً

## C التصنيف الحولي :

الجرعة القصوى الموصى بها : يوصى بجرعة قصوى بمقدار ٦.٦ ملخ/كغ و بما لا يتجاوز ٤٠٠ ملخ .

### التطبيقات :

تؤمن خاصية التوسيع الخفيف للأوعية زمن تحدير أطول من المخدرات الأخرى عندما يعطى بدون مقبض وعائي . فالمبيفاكاين يؤمن ٢٠ - ٤٠ دقيقة تحدير لبى (٢٠ دقيقة بالارشاح - ٤٠ دقيقة بالتحدير التاخي) و ٢ - ٣ ساعات تحدير للأنسجة الرخوة .

يوصى **بالمبيفاكاين** ٣% بدون مقبض وعائي للمرضى الذين لا يستطع لديهم المقبض الوعائي وفي المعالجات السنوية التي لا تحتاج إلى زمن تحدير طويل أو تحدير عميق .

بعد المبيفاكاين البسيط هو الأكثر استخداماً عند الأطفال عندما يكون الطبيب المعالج غير مختص في معالجة الأطفال ، كما يستخدم بشكل ملائم عند المرضى المسنين

بؤمن المبيفاكاين ٢% مع مقبض عمق و زمن تحدير لبى و تحدير أنسجة رخوة مشابه لما هو موجود عند استخدام محليل الليدوكاين والإيبينفرين .

يتوقع استمرار التحدير لبى حوالي ٦٠ دقيقة و التحدير في النسج الرخوة ٣ - ٥ ساعات .

و يمكن استخدام مقبضين وعائين مع المبيفاكاين : الليفونوردفرين (١:٢٠٠٠) والإيبينفرين (١:١٠٠٠٠) . كذلك وعلى الرغم من أن الليفونوردفرين (١:٢٠٠٠) له فعّل مرقئ و لكنه لا يوازي شدة الإرقاء في الإيبينفرين (١:١٠٠٠) .

إن حوادث التحسس الحقيقية المؤثقة للمبيفاكاين (مخدر موضعي أميدي) غير موجودة عملياً . و تتبع علامات و أعراض الجرعة العالية من المبيفاكاين عادة الشكل النمطي من تحریض الجهاز العصبي المركزي المتبع بالتباطي . وإن غياب أعراض تنبية الجهاز العصبي المركزي والانتقال مباشره إلى التنباطي ( كالنعايس وغياب الوعي كما هو في حالة الليدوكاين ) نادر مع المبيفاكاين ولكن ممكن الحدوث .

**الجدول ١٠ : المبيفاكائين هيدروكلورايد**

الجرعة الفصوصى الموصى بها من الصالح	مدة التخدير (بالحقيقة)		المقيض	النسبة المئوية للمخدر	الاسم التجارى
	الأنسجة اللبى	الرخوة			
٦.٦ ملغ/كغ ٤٠٠ ملغ كجرعة مطلقة	- ١٢٠ ١٨٠	٤٠ - ٢٠	-	٣	مبيفاكائين هيدروكلورايد
٦.٦ ملغ/كغ ٤٠٠ ملغ كجرعة مطلقة	- ١٨٠ ٣٠٠	٦٠	ليفونورديفرین ١:٢٠٠٠٠	٢	مبيفاكائين هيدروكلورايد

**الجدول ١١ : المبيفاكائين هيدروكلورايد ٣ % بدون مقض وعائى**

الأنبولات	ملغ	الوزن (كغ)
١	٦٦	١٠
٢.٥	١٣٢	٢٠
٣.٥	١٩٨	٣٠
٤.٥	٢٦٤	٤٠
٦	٣٣٠	٥٠
٧	٣٩٦	٦٠
٧.٥	٤٠٠	٧٠
٧.٥	٤٠٠	٨٠
٧.٥	٤٠٠	٩٠
٧.٥	٤٠٠	١٠٠

**الجدول ١٢ : الميفاكائين هيدروكلورايد مع المقاييس الوعائية**

الكميات	مبلغ	الوزن (كجم)
١.٥	٦٦	١٠
٣.٥	١٣٢	٢٠
٥.٥	١٩٨	٣٠
٧	٢٦٤	٤٠
٩	٣٣٠	٥٠
١١	٣٩٦	٧٠
١١	٤٠٠	٨٠
١١	٤٠٠	٩٠
١١	٤٠٠	١٠٠

## البريلوكائين هيدروكلورايد Prilocaine HCL

المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد

المعادلة الكيميائية : ٢- بروبيل أمينو - ، بروبيونوتولويديد هيدروكلورايد

التحضير : لوفكرین و تكنر ١٩٥٣ . ونشر في ١٩٦٠

جاز من FDA : تشرين الثاني ١٩٦٥

الفعالية : ٢ (البروكائين = ١ ، الليدوکائين = ٢)

السمية : ١ (البروكائين = ١ ، الليدوکائين = ٢) ، أقل سمية من الليدوکائين .

الاستقلاب : يختلف بشكل أساس عن ذلك الموجود عند الليدوکائين و الميفاكائين .

فكونه أمين ثانوي يتحلله البريلوكائين بشكل مباشر بأنزيمات الكبد الأميداز إلى أورثوتولويدين

ون- بروبيل ألانين . و يعد ثباتي أكسيد الكربون المنتج الأساسي النهائي الناتج عن التحلل

العضوی للبريلوكائين . إن تأثير تفكيك الجسم للبريلوكائين يظهر من خلال وجود الأجزاء

الصغرى جداً من البريلوكائين السليم المرتبط إلى البول .

قد يحرض الأورثوتولويدين على تشكيل الميتهيموغلوبين و يؤدي إلى فرط ميتهيموغلوبين الدم

إذا أخذت جرعات كبيرة من البريلوكائين . كما تلاحظ درجات خفيفة من فرط

الميتهيموغلوبين عند أخذ البينزوكائين و الليدوکائين ، و لكن البريلوكائين دائماً يخفض قدرة

الدم على حمل الأوكسجين و في بعض الحالات ما يكفي لحدوث ازرقان جلدي ملحوظ .

و بتحديد الجرعة الكلية من البريلوكائين بـ ٦٠٠ ملغ (كما توصي به FDA) يتجنب من

حدوث عرض الإزرقان . إذا كان مستوى الميتهيموغلوبين أقل من ٢٠% فإنه عادة لا يسبب

ظهور العلامات والأعراض السريرية (التي هي تلون الشفاه والأغشية المخاطية وأسرة

الأظافر بالرمادي أو الازرق و في أحياناً قليلة الشدات التنفسية والدورانية) .

يتراجع فرط الميتهيموغلوبين خلال ١٥ دقيقة بعد أخذ محلول أزرق المتيلين ١% وريدياً

بمقدار ٢-١ ملغ/كغ لوزن الجسم على مدى ٥ دقائق .

و بعد استقلاب البريلوكائين أكثر سرعة و اكمالاً من الليدوکائين وهو لا يحدث فقط في الكبد بل أيضاً في الكلى والرئتين بدرجة أقل . إن نسبة البريلوكائين في بلاسما الدم تنخفض بسرعة أكبر من الليدوکائين ، و بالتالي بعد البريلوكائين أقل سمية جهازية من المخدرات الموضعية الأميدية المماثلة في الفعالية . وإن علامات التسمم للجهاز العصبي المركزي بعد أخذ البريلوكائين تكون بسيطة و أقل منها في حالة الجرعة الوريدية المشابهة من الليدوکائين .

الإطراح : يطرح البريلوكائين و نتائج استقلابه بشكل أساسى بوساطة الكلى . إن التصفية الكلوية للبريلوكائين أسرع من باقى الأميدات وبالنتيجة فإن إزالته من الدوران الدموي أسرع الخصائص الموسعة للأوعية : البريلوكائين موسع-وعائي يسبب توسيعاً وعائياً أكبر من ذلك الذي يسببه الميفيكائين ولكن أقل من الليدوکائين و أقل بشكل ملحوظ من البروكائين

ثابت التشرد  $pKa$  : 7.9

PH المحلول البسيط : 6 - 6.5

PH المحلول المضاف إليه المقبض الوعائي : 4.00

زمن ظهور الفعل : أبطأ قليلاً من الليدوکائين ٣ - ٥ دقائق

التركيز السنوي المؤثر : ٤%

نصف العمر التخديرى : ١.٦ ساعه

الفعل المخدر السطحي : لا يحدث بتراكيز مقبولة سريرياً . و البريلوكائين بشكله الأساسي غير الشاردي هو جزء من تكامل كريم EMLA (المزيج الهلامي المؤلف من عدة مخدرات موضعية) و الذي يسمح للمخدرات (الليدوکائين - البريلوكائين) باختراق العوائق التشريحية الكبيرة من الجلد السليم . يستعمل كريم EMLA لتأمين تخدير سطحي في الجلد قبل اختراقه بالمدخل الوريدي

التصنيف الحلمي : B

الأمان أثناء الإرضاع : غير معروف

الجرعة القصوى الموصى بها : ينصح بجرعة قصوى من البريلوكائين بمقدار ٨.٠٠ ملخ/كغ من وزن الجسم للمرضى البالغين بما لا يتجاوز ٦٠٠ ملخ .

التطبيقات : تختلف الحوادث السريرية للبريلوكائين البسيط بشكل ملحوظ تبعاً لنوع تقنية الحقن المستخدمة . و على الرغم من هذا الأمر يحدث في جميع المخدرات إلا أنه يظهر الاختلاف جلياً بين الحقن فوق السمحاق (التخدير بالارشاح) و التخدير الناهي بالنسبة إلى البريلوكائين البسيط . يؤمن التخدير بالارشاح في المنطقة زمن تخدير قصير للب (١٠ - ١٥ دقيقة) و للنسج الرخوة (١٠.٥ - ٢ ساعة) ، بينما يؤمن التخدير الناهي (مثل التخدير الناهي للعصب السنخي السفلي) تخديراً للب لفترة أطول تصل إلى ٦٠ دقيقة (عادة بين ٤٠ - ٦٠ دقيقة) و للنسج الرخوة من ٢ - ٤ ساعات و بالتالي فإن البريلوكائين البسيط قادر دائماً على تأمين تخدير مماثل في الزمن للتخدير الناهي عن الليدوکائين أو الميفاكائين مع مقبض وعائي .

الجدول 13: البريلوكائين هيدروكلورايد

الجرعة القصوى الموصى بها	مدة التخدير (بالدقيقة)		المقبض	النسبة المئوية للمخدر	الاسم التجاري
	الأنسجة الرخوة	النبي			
كجرعة قصوى مطلقة	٨ ملخ/كغ	١٢٠ - ٩٠	١٥ - ١٠	-	بريلوكائين
	٦٠٠ ملخ	بالارشاح	بالارشاح	٤	هيدروكلورايد
	٢٤٠ - ١٢٠	٦٠ - ٤٠			
	بالتخدير الناهي	بالتخدير الناهي			
كجرعة قصوى مطلقة	٨ ملخ/كغ	٤٨٠ - ١٨٠	٩٠ - ٦٠	إيبينفرين	بريلوكائين
	٦٠٠ ملخ			١:٢٠٠،٠	هيدروكلورايد
				٠٠	+ إيبينفرين
					١:٢٠٠،٠٠٠

لا يعتمد التأثير السريري للبريلوكائين مع الأيبينفرين ١:٢٠٠٠٠ على تقنية التخدير . حيث يؤمن البريلوكائين مع الإيبينفرين فترة تخدير طويلة بينما يؤمن التركيز الخيف من الإيبينفرين ١:٢٠٠٠٠ الحصول على مدة تخدير لبني من (٦٠ - ٨٠ دقيقة) و (٣ - ٨ ساعات) للنسج الرخوة . و تحتوي الأمبولة على ٩ ميكروغرام من الأيبينفرين ، و بالتالي فإن المرضى المتحسسين من الأيبينفرين مثل مرضي القلب بالخطورة من الدرجة الثالثة يمكن إعطاؤهم أربع أمبولات (٣٦ ميكروغرام) من البريلوكائين مع الإيبينفرين . و بهذا ينصح بقوية في حالة المرضى المتحسسين للأيبينفرين الذين يحتاجون لتخدير لبني مطول ( $\leq 60$  دقيقة) بإعطاء البريلوكائين البسيط أو مع الأيبينفرين ١:٢٠٠٠٠ ، حيث يستقلب بسرعة و لهذا السبب يعد من المخدرات الموضعية الآمنة (قليلة السمية) .

يشكل البريلوكائين مضاد استطباب نسبي لدى مرضى فرط ميتهيموغلوبين الدم الخلقي أو مجهول السبب ، و كذلك اعتلالات الخضاب مثل فقر الدم المنجلي ، فقر الدم ، أو وجود قصور قلب أو قصور تنفس يكشف بوجود نقص أكسجة ، حيث أنه عند ارتفاع مستويات الميتهيموغلوبين في الدم يؤدي ذلك إلى إنفاس القرة على نقل الأوكسجين ، كما يعد إعطاء البريلوكائين مضاد استطباب نسبي لدى المرضى المعالجين بالأسيتامينوفين أو الفيناستين حيث أن كلا الدوائيين يؤدي إلى ارتفاع مستوى الميتهيموغلوبين في الدم .

## الأرتيكائين هيدروكلورايد Articaine HCL

المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد

المعادلة الكيميائية :  $N-3\text{-بروبيل أمينو-بربيونيل أمينو-2-كاربوميتوكسي-ميتيل ثيوفين هيدروكلورايد}$

التحضير : روشنغ و زملاؤه عام ١٩٦٩

جاز من FDA : أيار ٢٠٠٠

تم تقديمها : في ألمانيا وسويسرا عام ١٩٧٦ م وفي كندا عام ١٩٨٣ م وفي الولايات المتحدة الأمريكية عام ٢٠٠٠

الفعالية : ١.٥ مرة بالمقارنة مع الليدوكائين و ١.٩ مرة مع البروكائين السمية : مشابهة للديوكائين و البروكائين

الاستقلاب : يعتبر الأرتيكائين المخدر الموضعي الوحيد من نمط الأميد الذي يحوي مجموعة الثنوفين إضافة إلى ذلك فإن الأرتيكائين هيدروكلوريد هو المخدر الموضعي الوحيد من مجموعة الأميد الذي يحتوي أيضاً على مجموعة الإستر ، يستقلب الأرتيكائين هيدروكلوريد في كل من البلازما (حلمة بوساطة إستراز البلازما) وفي الكبد (عن طريق خمائر الميكروزومات الكبدية) ، يبدأ تقويض الأرتيكائين هيدروكلوريد بحلمة مجموعات الإستر كاربوكسيليك أسيد لينتج عن ذلك الكاربوكسيليك أسيد الحر .

تكون النواتج الاستقلابية الأولية التي هي الارتيكائينيك أسيده غير فعالة دوائياً تحتاج إلى استقلاب إضافي حتى تشكل غلوكورونيد الارتيكائينيك أسيده . تم الكشف عن مستقبلات إضافية في دراسات مجرأة على الحيوانات . اعتباراً من تلك النقطة يتبع التفاعل طريق مختلفة منها انقسام الكاربوكسيليك أسيده ، تشكل مجموعة الأسيده أمينو عن طريق الأكسدة والتحلق الداخلي .

الإطراف : يطرح عن طريق الكليتين حوالي (٥ - ١٠ %) على شكل أرتيكائين غير متبدل و حوالي ٩٠ % على هيئة مستقبلات (M1 بنسبة ٨٧ % و M2 بنسبة ٢ %)

**الخصائص الموسعة للأوعية :** للأرتيكائين تأثير موسع للأوعية مساوي لتأثير الليدوكتائين أما البروكائين فهو أكثر تأثيراً في الأوعية

**ثابت التشرد pKa :**

**PH المحلول الحاوي على المقبض :** ٣٠.٥ - ٤

**زمن ظهور الفعل :** في حالة الأرتيكائين مع مقبض ١:٢٠٠٠٠ و بالارشاح ٢-١ دقيقة ، بالتخدير الناهي للفك السفلي يحتاج ٣-٢ دقائق بينما في حالة الارتيكائين ١:١٠٠٠٠ وبالتخدير بالارشاح ٢-١ دقيقة ، وفي التخدير الناهي للفك السفلي ٢.٥-٢ دقيقة الترکیز السنی المؤثر : ٤% سواء مع ١:١٠٠٠٠ أو مع ١:٢٠٠٠٠ أیبینفرین

**نصف العمر التخديري :** ٠.٥ ساعة

**الفعل المخدر السطحي :** لا يحدث بتراكيز مقبولة سريرياً .

**الجرعة القصوى الموصى بها :** الجرعة العظمى المنصوح بها من قبل FDA هي ٧ ملغم/كغ من وزن الجسم للمرضى البالغين

**التطبيقات :** كان يعرف الارتيكائين بالأصل بالكارتيكائين حيث تغير الاسم العلمي للمخدر الموضعي في عام ١٩٨٤ ، فعند مراجعة الأدب الطبي قبل ١٩٨٤ يجب البحث تحت الاسم الأصلي . يعد الأرتيكائين المخدر الموضعي الوحيد من نمط الأميد الذي يحوي حلقة الثيوفين كونها وسط محب للشحوم ، ويمتلك كثيراً من الخواص الفيزيوكيميائية الموجودة لدى غيره من المخدرات الموضعية باستثناء الجزء العطري ودرجة الارتباط بالبروتين .

يتوفر الارتيكائين في أوروبا منذ ١٩٧٦ وفي كندا منذ عام ١٩٨٤ بشكلين هما ٤% مع ١:١٠٠٠٠ أیبینفرین و ٤% مع ١:٢٠٠٠٠ أیبینفرین . و في عام ٢٠٠٠ صادقت منظمة الغذاء والدواء على الأرتيكائين هيدروكلوريد مع ١:١٠٠٠٠ أیبینفرین .

يؤمن المحلول الذي يحوي ١:١٠٠٠٠ أیبینفرین حوالي ٧٥-٦٠ دقيقة تخدير لبي ، بينما محلول ١:٢٠٠٠٠ أیبینفرین يؤمن تقريباً ٤٥-٦٠ دقيقة .

و بكون الأرتيكائين دواء حديثاً نسبياً فقد دارت حوله نقاشات كثيرة و انتقادات منها من أطباء الأسنان بعضها إيجابية (البداية السريعة للفعل المدر، ارتفاع معدل نجاح التخدير به) و بعض هذه الانتقادات سلبية مثل (زيادة خطورة حدوث الخدر المستمر) و قد تم الإبلاغ عن أن الأرتيكائين قادر على الانتشار خلال النسج الصلبة و الرخوة بسهولة أكثر من غيره من المخدرات الموضعية ، فقد نوه سريرياً أن تخدير الجهة الفكية العلوية دهليزياً بالارتساخ يحدث تخديراً للأنسجة الرخوة الحنكية أحياناً ، وهذا يعني عن تخدير الجهة الحنكية الذي غالباً ما يكون راضياً ، كما قيل بأن الأرتيكائين يستطيع إحداث تخديراً لبياً و لسانياً عندما يعطى بالارتساخ في الفك السفلي عند الشخص البالغ ، لكن المقارنات المضبوطة بين الأرتيكائين وغيره من المخدرات الموضعية القياسية مثل الليدوکائين و البريلوكائين فشلت في إثبات تلك المقولات .

**الجدول ١٤ : الأرتيكائين هيدروكلورايد**

الجرعة الفموية الموصى بها	مدة التخدير (بالحقيقة)	المقبض		النسبة المئوية	الاسم التجاري
		الأنسجة الرخوة	النبي		
٧ ملء/كغ لا جرعة مطلقة	٣٦٠ - ١٨٠	٧٥ - ٦٠	إيبينفرين ١:١٠٠٠٠	٤	أرتيكائين
٧ ملء/كغ لا جرعة مطلقة	٣٠٠ - ١٢٠	٦٠ - ٤٥	إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠	٤	أرتيكائين

و في البلدان الأخرى التي يتوافر فيها الأرتيكائين ، يعد مخدراً موضعياً محباً بشدة في طب الأسنان . ففي ألمانيا التي وجد فيها في عام ١٩٧٦ حتى ١٩٨٩ استخدم الأرتيكائين من قبل ٧١.٧% من أطباء الأسنان الألمان وحتى عام ٢٠٠٢ تصدر الأرتيكائين سوق المخدرات الموضعية بنسبة ٩٢% . و في كندا أصبح الأرتيكائين المخدر الموضعي الأساسي حيث وجد هناك في ١٩٨٣ . و في الولايات المتحدة الذي توافر فيها الأرتيكائين منذ شهر يونيو ٢٠٠٠ سيطر بنسبة ٢٦% من سوق المخدرات الموضعية .

لقد تكررت التقارير حول حدوث الخدر (خاصة في الفك السفلي) منذ تقديم الأرتيكائين إلى الأسواق في الولايات المتحدة الأمريكية . و من المثير للاهتمام أن البريلوكائين كذلك ترافق مع تقارير كثيرة حول حدوث الخدر أكثر من غيره من المخدرات الموضعية و أن الأرتيكائين و البريلوكائين هما الوحيدان من بين المخدرات الموضعية التي تستخدم بتركيز ٤% . يتوافر البريلوكائين في بعض البلدان بتركيز ٣% (مع المقبض الوعائي الفلبيبريسين) و لم يسمع بوجود تقارير حول الخدر في تلك البلدان .

يمنع إعطاء الأرتيكائين مع الأينيفررين عند الأشخاص المعروفين بالحساسية تجاه المخدرات الموضعية من نموذج الأميد والأشخاص ذوي الحساسية للسويفيت (مثل بعض الأشخاص المصابين بالربو من النوع التحسسي) . ينبغي أن يستعمل الأرتيكائين بحذر عند الأشخاص المصابين بالتهاب الكبد والأضرار المحتملة في الوظيفة القلبية الوعائية ، لأن المخدرات الموضعية من نموذج الأميد تخضع للتتحول البيولوجي في الكبد وتماك خصائص مثبتة للعضلة القلبية . كما أن الاستعمال الآمن خلال الحمل والإرضاع لم يثبت بعد . لا ينصح بالاستعمال في الأطفال تحت عمر ٤ سنوات لأنه لا توجد بيانات تدعم مثل هذا الاستعمال .

## **البيوبيفاكائين هيدروكلورايد HCL : Bupivacaine HCL**

**المعلومات الأساسية :**

**التصنيف : أميد**

**المعادلة الكيميائية :** ١ - بوتيل - ٢ ، ٦ - بيبيكولوكسيلیديد هيدروكلورايد ، و هو مشابه بنويياً للمبيفاكاين باستثناء زمرة البوتيل التي تحل محل المتيل .

**التحضير : إيكينستان ١٩٥٧**

**جاز من FDA : تشرين الأول ١٩٧٢**

**الفعالية :** ٤ مرات بالمقارنة مع الليدوکائين و المبيفاكاين و البريلوكائين  
**السمية :** أقل من أربع مرات مما هو عليه في الليدوکائين و المبيفاكاين  
**الاستقلاب :** يستقلب في الكبد (عن طريق خمائر الأميداز).

**الإطراح :** يطرح عن طريق الكليتين حيث نجد حوالي (١٦%) على شكل غير متبدل في البول

**الخصائص الموسعة للأوعية :** تأثير مرتفع نسبياً تتجاوز ما هي عليه في الليدوکائين ، البريلوكائين و المبيفاكاين و لكن أقل بكثير من البروكائين

**ثابت التشرد pKa : ٨.١**

**PH المحلول البسيط : ٤.٥ - ٦.٠**

**PH المحلول المضاف إليه المقبض الوعائي :** ٣.٠ - ٤.٥

**زمن ظهور الفعل :** أحياناً يكون مشابهاً لما هو عليه في الليدوکائين ، المبيفاكاين ، والبريلوكائين و لكن عادة يتطلب وقتاً أكبر (٦ - ١٠ دقائق)

**التركيز السنوي المؤثر : ٥٠.٥%**

**نصف العمر التخديري :** ٢.٧ ساعة

**الفعل المخدر السطحي :** لا يحدث بتراكيز مقبولة سريرياً .

**التصنيف الحمي :** C

الجرعة القصوى الموصى بها : الجرعة العظمى المنصوح بها من قبل ٢٠٠ ملخ/كغ من وزن الجسم للمرضى البالغين و بحيث لا تتجاوز ٩٠ ملخ

#### الجدول ١٥ : البيوبيفاكائين هيدروكلورايد

الجرعة القصوى الموصى بها	مدة التخدير (بالدقيقة) الاسجة الرخوة	المقبض اللبي	النسبة المنوية	الاسم التجارى
٢ ملخ/كغ	٥٤٠ - ٢٤٠	١٨٠ - ٩٠	الإيبينفرين	١٠٥
٩٠ ملخ كجرعة قصوى مطلقة	(في بعض التقارير وصلت إلى ٧٢٠)		١:٢٠٠٠٠	بيوبيفاكائين هيدروكلورايد

التطبيقات : أصبح البيوبيفاكائين متاحاً في الأمبولات منذ شباط ١٩٨٢ في كندا وتموز ١٩٨٣ في الولايات المتحدة . و أصبح متاحاً ك محلول ٥٪ مع الإيبينفرين ١:٢٠٠٠٠ ويوجد استطبابان رئيسان لاستخدامه في طب الأسنان :

- ١-الإجراءات السنية الطويلة التي تحتاج إلى تخدير لبي (عميق) يتجاوز ٩٠ دقيقة (مثل إعادة بناء الأسنان في الفم كاملاً ، زرع الأسنان ، الإجراءات حول السنية الطويلة الأمد) .
- ٢-تدبير الألم بعد المعالجة (مثل المعالجة اللبية ، المعالجة حول السنية ، بعد زرع الأسنان ، وبعد المعالجات الجراحية) .

حيث تتناقص حاجة المريض للمسكنات الأقحونية بعد العمل الجراحي إلى حد بعيد عندما يستخدم البيوبيفاكائين للسيطرة على الألم .

و للسيطرة على الألم بعد إجراء جراحي قصير (أقل من ٣٠ دقيقة) ، من الممكن إعطاء البيوبيفاكائين في بداية الإجراء ، و في المقابل للسيطرة على الألم عقب العمل الجراحي بعد

الإجراءات الجراحية الطويلة يكون من المفضل أن يعطى البيوبيفاكائين عند نهاية الإجراء ، مباشرة قبل خروج المريض من العيادة .

لقد تم تطوير بروتوكول ليكون فعّالاً سريرياً في تدبير الألم بعد العمل الجراحي ، و يقترح هذا البروتوكول تحضير المريض قبل المعالجة بجرعة فموية واحدة أو اثنتين من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ، متبروة بإعطاء مخدر موضعي (من الفئة المتوسطة) لتدبير الألم أثناء الإجراء ، و ثم يتم إعطاء مخدر موضعي طويل الأمد (بيوبيفاكائين) حالاً قبل تخريح المريض ، مع استمرار المريض بأخذ الجرعة الفموية من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كل عدد معين من الساعات كما تستدعي الحالة لعدد معين من الأيام . و بهذه الطريقة تصبح الحاجة لمسكנות الألم الأفيونية المفعول ضئيلة.

أثبت هارغريفز بأن الجرعة التحضيرية من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ليست ضرورية طالما أن الجرعة الفموية الأولية ستكون ممتدة خلال ساعة واحدة من بدء الإجراء الجراحي .

يلاحظ عند العديد من المرضى الذين يتلقون البيوبيفاكائين أن زمن بدء التخدير مشابه لذلك الملاحظ مع مخدرات أميدية أخرى ، و عموماً في العديد من المرضى يكون بدء التخدير متأخراً أكثر أي من ٦ إلى ١٠ دقائق ، و ذلك مفهوم من ملاحظة قيمة  $pK_a$  الخاصة بالبيوبيفاكائين التي تبلغ ٨.١ .

و في حال ملاحظة ذلك فإنه ربما يكون مستحسناً ، في الجلسات الآتية البدء باستعمال أميد سريع المفعول (مثل الأرتيكائين ، المبيفاكاين ، الليدوكاين أو البريلوكائين) للحصول على سيطرة سريعة على الألم ، ثم من الممكن إعطاء حقنة البيوبيفاكائين للوصول إلى تخدير طويل الأمد.

لا يستطُب البيوبيفاكائين عند المرضى اليافعين أو من هم في خطر أذية النسج الرخوة عقب العمل الجراحي المسبب عن الأذية الذاتية ، مثل الأشخاص المعوقين فيزيائياً أو عقلياً .  
البيوبيفاكائين نادراً ما يستطُب عند الأطفال لأن الإجراءات السنية في طب أسنان الأطفال عادة ما تكون قصيرة .

### الإتيودوكائين هيدروكلورايد Etidocaine HCL :

المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد

المعادلة الكيميائية : - ٢ - (N-إيتيل بروبيل أمينو) ٦ ، ٢ - كسيلیديد هيدروكلورايد ، و هو مشابه بنويياً للديوكائين

التحضير : تاكمان ١٩٧١

مجاز من FDA : آب ١٩٧٦

الفعالية : ٤ مرات بالمقارنة مع الديوكائين

السمية : أكثر بمرتين مما هو عليه في الديوكائين عند إعطائه تحت الجلد و بأربع مرات عند الحقن الوريدي السريع

الاستقلاب : يتعرض لعملية نزع الألكلة كما يمكن أن يتعرض لعملية ربط الهيدروكسيل على الحلقة العطرية . و تكون عملية الاستقلاب بالحملة أقل من الديوكائين والبريلوكائين ، مع أقل من ١٠ % من الجرعة تظهر في البول بشكل ٦-٢ إكسيليد ومنتجها الهيدروكسيلي ، ما يقابل أكثر من ٧٠ % لليوكائين .

الإطراح : يطرح الإتيودوكائين مع مستقلباته بشكل رئيسي عن طريق الكليتين

الخصائص الموسعة للأوعية : تأثير مرتفع نسبياً تتجاوز ما هي عليه في الديوكائين ، البريلوكائين و المبيفاكائين و لكن أقل بكثير من البروكائين

ثابت التشرد  $pK_a$  : ٧.٧

PH المحلول البسيط : ٤.٥

PH المحلول المضاف إليه المقبض الوعائي : ٣.٥ - ٣.٠

زمن ظهور الفعل : مشابه لما هو عليه في الليدوكتائين ، المبيفاكتائين ، و البريلوكائين (١.٥ - ٣ دقائق)

التركيز السنوي المؤثر : %١٠.٥

نصف العمر التخديرى : ٢.٦ ساعة

الفعل المخدر السطحي : لا يحدث بتراكيز مقبولة سريرياً .

الجرعة القصوى الموصى بها : الجرعة العظمى المنصوح بها من قبل المصنع هي ٨ ملغ / كغ من وزن الجسم للمرضى البالغين و بحيث لا تتجاوز ٤٠٠ ملغ

التعليقات : يعد الأيتيدوكائين مخدر موضعي مديد، قريب كيميائياً للليدوكتائين . استطباباته السريرية مماثلة لتلك التي للبيفيكائين .

الاختلافات الأولية في النشاط السريري بين الاثنين هي البدء في الفعل المخدر ومدة التخدير بالارشاح . يمتلك الأيتيدوكائين (مع  $pK_a=7.7$ ) زمن بدء فعل حوالي ٣ دقائق ، بينما البيوبيفيكائين (مع  $pK_a=8.1$ ) يمتلك زمن بدء فعل من ٦ - ١٠ دقائق . بالإضافة إلى ذلك تكون مدة الفعل السريري للأيتيدوكائين إلى حد بعيد معتمدة على نموذج تطبيق الحقنة . حيث أنه بعد إجراء الحقن بالارشاح (حقنة فوق السمحاق) يكون التخدير الذي منفأتنا إلى حد بعيد في المدة والعمق ، بينما يكون التخدير الذي بعد التخدير الناجي أطول بكثير متراوحاً بين ٩٠ إلى ١٨٠ دقيقة .

الباب الرابع

الفصل الخامس

المخدرات الموضعية السطحية



## المُخدرات الموضعية المعدة للتطبيق السطحي :Topical Anesthetics

يشكل استعمال المُخدرات الموضعية القابلة للتطبيق السطحي أمراً مهماً في التطبيق الارضي للتَّخدير الموضعي داخِل الفموي . حيث أن المُخدرات الموضعية السطحية التقليدية تكون غير قادرة على أن تَنفَذ في الجلد السليم لكنها تَتَشَعَّر خلال الجلد المسحَّج (مثَال الحرق الشمسي) و الأغشية المخاطية . تتطلَّب المُخدرات الموضعية المطبق سطحياً تركيزاً دوائياً أكبر من التركيز الذي يتطلبه نفس المُخدر الموضعي المعد للحقن . حيث يسهل التركيز العالِي انتشار الدواء خلال الغشاء المخاطي ، ولكن التركيز العالِي يزيد أيضاً مخاطر السمية الموضعية على الأنسجة والسمية الجهازية . لأن المُخدرات السطحية لا تحتوي مقبضاً وعائياً ، والمُخدرات الموضعية تكون موسعة للأوعية ، و بهذا يصبح الامتصاص الوعائي لبعض المُخدرات الموضعية السطحية سريعاً ، وقد تصل المستويات الدموية سريعاً لذاك المُحققة بالتطبيق الوريدي المباشر .

تبرهن العديد من المُخدرات الموضعية المستعملة بشكل ممتاز بوساطة الحقن أنها غير مفيدة عندما تُطبَّق سطحياً (مثَال الأرتِيكائين ، المبيفاكائين ، البريلوكائين والبروكائين) لأن التركيز الضروري لتَنْتَج تَخدير سطحياً يكون عالياً ، وهذا يزيد خطورة الوصول إلى الجرعة المفرطة احتمالية حدوث السمية الموضعية للأنسجة . و كقاعدة ، يكون التَّخدير الموضعي السطحي فعالاً فقط في الأنسجة السطحية (٢ - ٣ ملم) . أما الأنسجة العميقَة في منطقة التطبيق فإنها تَتَخَدَّر بشكل سيء . و عموماً يؤمِّن التَّخدير السطحي اختراقاً غير راض للإبرة خلال الغشاء المخاطي .

تعد المُخدرات الموضعية السطحية البنزوكائين والليدوکائين (شكلاً الأساسي غير المترد) غير قابلة للإحلال في الماء . ولكنها تتحل في الكحول ، غليكول البروبيلن ، غليكول البولي أثيلين ، و في الوسائل الأخرى القابلة للتطبيق السطحي . إن الشكل الأساسي لكل من

البنزوکائين و الليدوکائين يمتص ببطء باتجاه الجهاز القلبي الوعائي و لهذا لا تميل إلى إحداث ردود أفعال سمية .

#### الجدول ١٦ : التراكيز الفعالة للحقن و التطبيق السطحي للمخدرات الموضعية

يستخدم كمخدر سطحي	التراكيز الفعالة		عامل المخدر
	الحقن (%)	التطبيق السطحي (%)	
نعم	٢	٥ - ٢	ليدوکائين
لا	٣ - ٢	١٠ - ١٢	مبيفاكائين
لا	٤ - ٢	٢٠ - ١٠	بروكائين
نعم	١ - ٠٢	١٢ - ٠٢	نتروکائين

تسوق بعض المخدرات الموضعية السطحية على شكل حببات إرذاذ مضغوطة . و بالإضافة إلى كون هذه الأشكال ليست أكثر فعالية من الأشكال الأخرى فإنه من الصعب أيضاً السيطرة على كمية المخدر المعطاة و توجيهها بدقة إلى المكان المرغوب . لذلك تعد أجهزة الإرذاذ التي لا تعطي جرعات معايرة من المخدر غير مرغوب باستخدامها ضمن الفم .

#### **البنزوکائين Benzocaine :**

مخدر موضعي من زمرة الإستر له الصيغة الكيميائية (إيتيل P- أمينو بنزووات) و هو :

١-قليل الانحلال في الماء

٢-قليل الامتصاص باتجاه الجهاز القلبي الوعائي

٣- تفاعلات التسمم الجهازي بزيادة الجرعة غير معروفة في الواقع

٤- يبقى في مكان التطبيق السطحي لفترة طويلة مما ينعكس إيجابياً على طول فترة تأثيره

٥- غير ملائم للحقن

٦- يمكن أن يتطور ردود أفعال تحسسية موضعية نتيجة للتطبيق طويل الأمد أو المتكرر

٧- مسجل له تثبيط الفعالية المضادة للبكتيريا العائد للسلفون أميدات

٨- الأشكال المتوفرة : أ- إرذاذ بـ جل (هلام) : و يحتوي على الليزوكانين بجرعات مختلفة (٦٣ - ٧٥ - ١٠٠ - ١٥٠ - ٢٠٠ - ٢٤٠ ملغ/مليلتر) جـ- لصاقات جل : بطول ٢ سم و عرض ١ سم و سماكة ١ ملم بتركيز ٣٦ ملغ/لصاق دـ- مرم : بتركيز ١٦١ و ٢٠٠ ملغ/مل هـ- محلول : ٢ - ٥ - ٢٠٠ مل (مليغ) / مل

### EMLA (المزيج المنصهر المكون من عدة مخدرات موضعية) :

يتكون كريم EMLA من الليدوكانين ٢٠.٥% و البريلوكائين ٢٠.٥% ، و هو عبارة عن مستحلب يكون الجزء الزيتي منه مزيجاً منصهراً من الليدوكانين و البريلوكائين بنسبة ١:١ من الوزن .

و قد تم تصديقه على أنه مخدر موضعي سطحي قابل لتدier سطح الجلد السليم (حيث إن المخدرات الموضعية الأخرى عاجزة عن إحداث تأثير سريري على الجلد السليم وتأثيرها يكون في حالة الجلد المسحح) ، و بهذا يكون استخدامه مفيداً قبل الإجراءات المؤلمة كالوخز الوريدي و عمليات إدخال الإبر الأخرى . وعلى الرغم من أنه كان مطروحاً للاستخدام عند الأطفال إلا أنه اكتسب شعبية لاستخدامه عند البالغين المتخوفين من الإبر، وأثناء الإجراءات السطحية المؤلمة (مثل نزع الشعر) .

و أصبح استخدامه روتينياً في إجراءات مختلفة من قبيل عملية الختان ، تتنبئ قرحت الساق، وفي التدخلات النسائية. و نظراً إلى كون الجلد السليم يشكل حاجزاً يعيق نفوذ المادة المخدرة فإنه من الواجب تطبيق EMLA قبل ساعة من الإجراء ، حيث يحدث تخديرأً مرضياً بعد ساعة من التطبيق و يصل لذروته بعد ٢ - ٣ ساعات و يبقى لمدة ١ - ٢ ساعة بعد إزالته .

يتوافر هذا المستحضر بشكل أنبوبة حاوية على ٥ غ أو بشكل قرص مخدر ، وهو عبارة عن قرص أبيض دائري سلوري مشبع بمركب EMLA و معلب برفقة معدنية و مختوم بشريط لاصق .

لا يستخدم هذا المركب عند المرضى المصابين بفرط ميتيهيموغلوبين الدم الخلقي أو مجهول السبب أو عند الأطفال تحت ١٢ شهر و المعالجين بأدوية تحرض إنتاج الميتيهيموغلوبين أو عند المرضى المعروفين بحساسيتهم للمخدرات الموضعية الأميدية أو لأي عنصر يدخل في تركيب هذه المادة .

نظراً إلى كون مركب EMLA فعالاً في اختراق الجلد السليم فإن قدرته على إحداث تخدير سطحي فعال في الغشاء المخاطي الفموي تبدو واضحة و أكيدة . و على الرغم من الملاحظة الموجودة على العبوة التي تقول بأن استخدام المركب غير منصوح به على الأغشية المخاطية ، فإن العديد من التجارب السريرية أظهرت نتائج مرضية لهذا الاستخدام .

#### الليدوکائين Lidocaine (كمدر سطحي) :

يتوفر الليدوکائين المعد للاستخدام بالتطبيق السطحي بشكلين رئيسيين : الليدوکائين الأساس القليل الانحلال بالماء و ذو التركيز ٥٪ و المستطب لاستخدامه على النسج المتقرحة و المسححة أو الممزقة ، و الليدوکائين هيدروكلورايد المنحل بالماء و ذو التركيز ٢٪ و القادر

على التفود في المخاطريات بشكل أكبر من الأساس و لكن امتصاصه الجهازوي يكون أكبر كما أن احتمال ظهور السمية يكون أيضاً أكبر مما هو عليه في الأساس .

١-الليدوكتين هو مخدر موضعي أميدبي يتميز بكون ردود الفعل التحسسية الناجمة عنه نادرة

٢-الجرعة القصوى المنصوح بتطبيقها ٢٠٠ ملغ

٣- توافره : الليدوكتين الأساس أ-إرذاذ : ١٠ ملغ/عبوة بخاخ (الكسيلوكتين) بـ سرمهم : ٥٠ ملغ/ملليتر حـ لصاقات : (بطول ٢ سم ، عرض ١ سم ، سماكة ٢ ملم) : ٤٦.١ ملغ/لصاقة دـ محلول : ٢٥.٥٠ ملغ/ملليتر أما بشكل ليدوكتين هيدروكلورايد : أـ محلول للتطبيق الفموي : ٢٠ ملغ/ملليتر (الكسيلوكتين) بـ محلول : ٤٠ ملغ/مل



**الباب الرابع**

**الفصل السادس**

**انتقاء المخدر الموضعي**



مع الكم الكبير من مستحضرات المخدرات الموضعية أصبح من الصعب انتقاء المخدر المناسب لمريض ما . العديد من أطباء الأسنان يجدون الحل لهذه المشكلة باستعمال مخدر موضعي واحد لكل الحالات دون الالتفات إلى مدة الإجراء . على سبيل المثال فإن الطبيب قد ينقي استخدام الليدوكتين ٢% مع الإيبيفيرين ١٠٠٠٠٠١١ لإجراءات التي تمت ٥ - ١٠ دقائق و بالوقت نفسه للإجراءات التي قد تمت حتى ٩٠ دقيقة . و على الرغم من كون مدة التخدير الليبي المحققة بهذا المخدر قد تكون كافية في الظروف النموذجية لإجراء المعالجة بدون ألم في كلتي الحالتين ، إلا أن المريض الذي يحتاج لـ ١٠ دقائق فقط من التخدير الليبي سوف تبقى الأنسجة الرخوة لديه مخدرة بدون داعي لمدة قد تصل إلى ٣ - ٥ ساعات ، بينما المريض الذي يحتاج لـ ٩٠ دقيقة من التخدير الليبي سوف يبدأ بالشعور بالألم عند نهاية المعالجة .

لذلك فإن الانتقاء المنطقي للمخدر الموضعي الملائم للحالة يتطلب مراعاة اعتبارات مختلفة : مثل المدة اللازمة للسيطرة على الألم ، وال الحاجة إلى السيطرة على الألم بعد المعالجة ، الحاجة للإرقاء و السيطرة على التزف ، و وجود أحد مضادات الاستقطاب لاستخدام مخدر موضعي ما .

الاعتبار الثاني في اختيار المادة المخدرة هو الحاجة للسيطرة على الألم بعد المعالجة فيمكن استخدام مخدر موضعي طویل الأمد في حال توقع حدوث الألم بعد انتهاء المعالجة . و في المقابل يمكن استخدام أحد المخدرات الموضعية قصيرة الأمد في حال المعالجات غير الراضية في حال توقع حدوث الألم بعد المعالجة يمكن استخدام البيوبيفاكائين ٥٠٠.٥% (يؤمن ٨ - ١٢ ساعة من تخدير الأنسجة الرخوة) .

عند المرضى الذين يكون استمرار التخدير لديهم لما بعد المعالجة خطراً يجب استخدام المخدرات الموضعية قصيرة الأمد كالأطفال و المعوقين ذهنياً أو جسدياً و الذين قد يعانون أو يمضون شفاههم أو السننهم بشكل غير واعٍ . ينصح عند هؤلاء المرضى باستخدام المبيفاكلانين ٣% أو البريلوكائين ٤% (بالارشاح) للإجراءات العلاجية قصيرة الأمد .

العامل الثالث في انتقاء المادة المخدرة هو الحاجة للسيطرة على النزف حيث ينصح هنا باستخدام المخدرات الموضعية الحاوية على الإيبينفرين ١:٥٠٠٠٠ أو ١:١٠٠٠٠ بالارشاح في منطقة التداخل الجراحي .

العامل الرابع هو وجود أي من مضادات الاستطباب لاستخدام المخدر الموضعي المختار

مضادات الاستطباب المطلقة Absolut Contraindications تعني أن المادة المخدرة لا تستخدم عند المريض تحت أي ظرف ، حيث من المحتمل في حال الاستخدام تطور ردود أفعال مهددة للحياة . و يوجد مضاد استطباب مطلق واحد لاستخدام المواد المخدرة و هو : التحسس الحقيقي المؤثر من المادة المخدرة و لحسن الحظ فإن هذا نادر الحدوث جداً في حالة المخدرات الموضعية الأميدية ، على الرغم من ارتفاع نسب التحسس المزعوم من المخدرات الموضعية.

في حالات وجود مضاد استطباب نسيي Relative Contraindications يفضل عدم استخدام المادة المخدرة المقصودة لاحتمال حدوث ردود أفعال سلبية ، و يتم هنا استخدام مخدر موضعي آخر لا يوجد تجاهه أي مضاد استطباب . و في حال عدم توفر أي خيار آخر مقبول فإن المخدر الأول يمكن استخدامه ولكن بحرص و بمراعاة تطبيق الجرعة الأصغرية التي تؤدي الفعل المخدر . و كمثال على مضاد استطباب نسيي هو وجود اضطراب في إنزيم البسيدو كولين إستراز وهو ما يؤثر سلباً على استقلاب المواد المخدرة من زمرة الإستر و هنا يمكن استخدام المواد المخدرة الأميدية دون خطر عند هؤلاء المرضى .

**الحدول ١٧ : زمن تخدير اللب و الأنسجة الرخوة لكل من المخدرات الموضعية المتوفّرة**

مدة التخدير (النقرسبيّة بالدقيقة)		الدواء (المشاركة الدوائية)
الأنسجة الرخوة	اللبي	
٤٥ - ٣٠	أقل من ١٠	ليدوکائين ٢ %
١٢٠ - ٩٠	١٠ - ٥	مبيفاكائين ٣ %
١٢٠ - ٦٠	١٥ - ١٠	بريلوكائين ٤ % (بالارشاح)
٢٤٠ - ١٢٠	٦٠ - ٤٠	بريلوكائين ٤ % (بالتخدير الناجي)
٢٤٠ - ١٨٠	٦٠ - ٤٥	أرتيكائين ٤ % + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠
٢٤٠ - ١٢٠	٦٠ - ٤٥	مبيفاكائين ٢ % + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠
٣٠٠ - ١٨٠	٦٠	ليدوکائين ٢ % + إيبينفرين ١:٥٠٠٠٠
٣٠٠ - ١٨٠	٦٠	ليدوکائين ٢ % + إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠
٣٠٠ - ١٨٠	٧٥ - ٦٠	مبيفاكائين ٢ % + ليفونورديفرين ١:٢٠٠٠٠
٤٨٠ - ١٨٠	٩٠ - ٦٠	بريلوكائين ٤ % + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠
٧٢٠ - ٢٤٠	أكثر من ٩٠	بوبيفاکائين ٠٠٥ % + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠

العوامل المؤثرة في اختيار المخدر الموضعي الملائم لمريض ما :

- ١- المدة اللازمة للسيطرة على الألم
  - ٢- احتمال الحاجة إلى السيطرة على الألم بعد المعالجة
  - ٣- وجود احتمال الأذية الذاتية في الفترة بعد انتهاء المعالجة
  - ٤- الحاجة للسيطرة على النزف
  - ٥- وجود أحد مضادات الاستطباب (النسبة أو المطلقة) تجاه محلول المخدر الموضعي
- المختار للحقن

يتوجب على طبيب الأسنان أن يؤمن في عيادته عدة مخدرات موضعية بأزمنة عمل مختلفة كما يلي ، و على الأقل ينبغي وجود نوعين مختلفين من المخدرات الموضعية وتفضل الأميدات عموماً على الإسترات :

- ١- مخدرات تؤمن تخدير لبي قصير الأمد (٣٠ دقيقة)
- ٢- مخدرات تؤمن تخدير لبي متوسط الأمد (٦٠ دقيقة)
- ٣- مخدرات تؤمن تخدير لبي طويل الأمد (٩٠ دقيقة أو أكثر)
- ٤- مخدرات موضعية سطحية لتحضير الأنسجة قبل الحقن

## الباب الخامس

### الخصائص الدوائية للمقبضات الوعائية

الفصل الأول : بنية و عمل المقبض الوعائي

الفصل الثاني : الخصائص الدوائية لبعض المقبضات النوعية

الفصل الثالث : انتقاء المقبض الوعائي



## الباب الخامس

### الفصل الأول

بنية و عمل المقبض الوعائي



تمتلك جميع المواد المخدرة الموضعية الفعالة القابلة للحقن درجة معينة من الفعالية الموسعة للأوعية Vasodilation. و تختلف درجة التوسيع الوعائي من درجات كبيرة (البروكائين) إلى درجات ضئيلة (بريلوكائين - ميفاكائين) كما تتفاوت الفاعلية الموسعة للأوعية ببعضها البعض تبعاً للمكان المحققون و كذلك حسب استجابة المريض الخاصة .

فبعد عملية الحقن الموضعي للنسج توسيع الأوعية الدموية في المنطقة مما ينبع عنه ارتفاع في تزويد المنطقة ، مما يقود إلى ردود الأفعال الآتية :

١- ارتفاع معدل امتصاص المخدر الوضعي إلى الجهاز القلبي الوعائي ، و الذي بدوره يتخلص من المخدر من مكان الحقن (بسبب إعادة التوزيع).

٢- ارتفاع كمية المخدر الموضعي ضمن البلاسما ، وهذا يزيد خطر التسمم بالمخدر الموضعي.

٣- نقصان عمق التخدير و كذلك فترة فعاليته بسبب انتشار المخدر الموضعي بعيداً عن موقع الحقن بشكل أسرع .

٤- ارتفاع النزف في منطقة العمل بسبب ارتفاع التزويد الدموية .

المقبضات الوعائية هي أدوية تقبض الأوعية الدموية و بهذا تتحكم بالتزويد عبر النسج . و تتم إضافتها إلى مواد التخدير الموضعي لتعكس الفعل الموسع للأوعية للمواد المخدرة الموضعية .

و تعتبر مقبضات الأوعية إضافة مهمة لمحاليل المخدرات الموضعية للأسباب الآتية :

١- عن طريق تضييق الأوعية الدموية ، تنقص مقبضات الأوعية من تدفق الدم إلى منطقة التطبيق .

٢- تبطيء امتصاص المادة المخدرة إلى الجهاز القلبي الوعائي ، و هذا ينقص نسبته في الأوعية الدموية .

٣- تخفيض مستوى المخدر الموضعي في الدم مما ينقص سمية المخدر الموضعي .

٤- تزيد من كمية المخدر الموضعي حول و في العصب لمدة أطول و هذا يؤدي إلى إطالة زمن العمل لمعظم المواد المخدرة (درجات مختلفة حسب المخدر).

٥- ينقص المقبض الوعائي النزف في منطقة التطبيق ، و لذا تكون فعالة عند الحاجة للسيطرة على النزف (خلال الإجراءات الجراحية) .

غالباً ما تكون المقبضات الوعائية التي تستخدم بالمشاركة مع مواد التخدير الوضعي مشابهة كيميائياً أو مطابقة لوسائل الجهاز العصبي الودي الأيبينفرين و النورأيبينفرين . و بهذا يشابه تأثير هذه الأدوية استجابة الأعصاب الودية للتنبيه لذلك تصنف هذه الأدوية بأنها أدوية مشابهة للودي أو أدوية أدنريناлиنية و تمتلك العديد من الأفعال السريرية بالإضافة إلى تقدير الأوعية . يمكن للأدوية المشابهة للودي أن تصنف أيضاً بحسب بنيتها الكيميائية .

**الجدول ١: تأثير المقبض الوعائي (الأيبينفرين ٢٠٠٠٠٠:١) على النسبة القصوى للمخدر الموضعي في الدم**

المخدر الموضعي	الجرعة (ملغ)	النسبة القصوى (ميكروغرام/مل)	دون مقبض وعائي	مع مقبض وعائي
مبيفاكائين	٥٠٠	٤.٧	٣	
ليدوکائين	٤٠٠	٤.٣	٣	
بريلوكائين	٤٠٠	٢.٨	٢.٦	
إيتيدوكائين	٣٠٠	١.٤	١.٣	

#### **البنية الكيميائية :**

إن تصنيف مشابهات الودي بالنسبة إلى بنيتها الكيميائية مرتبط بوجود أو غياب نواة الكاتيكول . و الكاتيكول هو أورثو دي هايدروكسي البنزن .

تدعى مشابهات الفعل الودي التي تحوي جذر الهيدروكسيل (OH) في المواقع ٣ و ٤ في الحلقة العطرية الكاتيكولات . و إذا احتوت أيضاً زمرة أمين (NH<sub>2</sub>) متصلة بالجهة المحبة

للماء من السلسلة ، تسمى عندها الكاتيكول أمينات . و يعد كل من الإبينفرين والنورايبينفرين والدوبامين من الكاتيكول أمينات الطبيعية في الجهاز العصبي الودي . أما الأيزوبروتيرينول والليفونوردفرین فهي كاتيكول أمينات صناعية .

أما المقبضات التي لا تحتوي زمرة الهيدروكسيل (OH) في الموقع ٣ أو ٤ للجزيء العطري فلا تعد من الكاتيكولات و لكنها أمينات لأنها تملك زمرة الأمين (NH<sub>2</sub>) المتصلة بالطرف المحب للماء من السلسلة .

الكاتيكول أمينات : الإبينفرين - النورايبينفرين - الليفونوردفرین - الأيزوبروتيرينول - الدوبامين

اللاكتيكول أمينات : الأمفيتامين - الميثامفيتامين - الإفتردين - الميفيتامين - الهيدروكسي أمفيتامين - الميتارأمينول - الميثوكسامين - الفينيليفرين الفيلي بريسين هو نظير صنعي لمتعدد البيرتيد الفازوبريسين (هرمون مضاد الإدرار) ، وهو متوافر في عدة بلدان كمقبض وعائدي .

#### طرق التأثير:

يوجد ثلاثة أنواع من الأمينات مشابهة الودي . الأدوية ذات التأثير المباشر و التي تقوم بفعاليها مباشرة على المستقبلات الودية ، والأدوية ذات التأثير غير المباشر التي تؤثر بتحريرها للنورايبينفرين من النهايات العصبية الودية ، و الأدوية ذات الفعل المختلط التي تقوم بالتأثير المباشر و غير المباشر .

**الجدول ٢ : أصناف الأمينات المقلدة للودي**

التي تؤثر بشكل مباشر	التي تؤثر بشكل غير مباشر	التي تؤثر بشكل مبادر
ميترامينول	تيرامين	إيبينفرين
إيفيرين	أمفيتامين	نورإيبينفرين
	مياثامفيتامين	ليفنورديفرين
	هيدروكسياميوفيتامين	إيزوبروتيرينول
		دوبيمين
		ميتوكسامين
	فينيلفرين	

### **المستقبلات الودية : Adrenergic Receptors**

تتوارد في معظم أنسجة الجسم . وقد اكتشف مبدأ المستقبلات الودية في ١٩٤٨ على يد "ألكويست Ahlquist" و الذي يعد مقبولاً حتى اليوم . وقد عرف ألكويست نمطين من المستقبلات و سماها ألفا  $\alpha$  و بيتا  $\beta$  اعتماداً على نمط التأثير التنبيهي أو التثبيطي للكاتيكول أمينات على العضلات الملساء .

فإن تفعيل المستقبلات ألفا عن طريق دواء مشابه للودي غالباً ما يؤدي استجابة تتضمن تقبض في العضلات الملساء في الأوعية الدموية (تقبض وعائي) و اعتماداً على الاختلاف في الوظيفة والموقع فقد تم تقسيمها إلى : ألفا ١ و هي تنبهية بعد مشبكية ، و ألفا ٢ و هي تنبيطية بعد مشبكية . و يسبب تفعيل مستقبلات بيتا باسترخاء العضلات الملساء (توسيع وعائي و قصبي) و تحريض العضلة القلبية (ازدياد معدل و قوة التقلص القلبي) .

و أيضاً تم تقسيم مستقبلات بيتا إلى بيتا ١ و بيتا ٢ : الأولى تتوارد في القلب والأمعاء الدقيقة وتكون مسؤولة عن التنبيه القلبي وانحلال النسم ، أما الثانية فتتوارد في القصبات والأوعية والرحم و تؤدي إلى التوسيع الوعائي و القصبي .

الجدول ٣ : فعالية المقيضات الوعائية على المستقبلات الودية

$\beta_2$	$\beta_1$	$\alpha_2$	$\alpha_1$	الدواء
+++	+++	+++	+++	إيبينفرين
+	++	++	++	نورايبينفرين
+	++	++	+	ليفلونورايبينفرين

تحرر الكاتيوكول أمينات : توجد مشابهات أخرى للودي مثل التيرامين والأمفيتامين ، وتأثر بشكل غير مباشر عن طريق تحrir النورايبينفرين من أماكن تخزينه في النهايات العصبية الودية . بالإضافة إلى ذلك فإن هذه الأدوية يمكن أن تحرض فعل مباشر على مستقبلات ألفا و بيتا .

إن التأثيرات السريرية لهذه المجموعة من الأدوية مشابهة لتأثيرات النورايبينفرين . إن الجرعات المتعاقبة المتكررة من هذه الأدوية سوف تكون أقل فعالية من الجرعات المعطاة سابقاً بسبب استفاد النورايبينفرين من أماكن التخزين وهذه الظاهرة تدعى التمنع ولا تشاهد مع الأدوية التي تؤثر بشكل مباشر على المستقبلات الودية .

### تمديد مقبضات الأوعية :

غالباً ما يشار إلى تمديد مقبضات الأوعية بشكل نسبة (مثال : ١ إلى ١٠٠٠ و تكتب ١:١٠٠٠) و ذلك بسبب أن الجرعات العظمى لها تتمثل بالميلىغرامات أو بشكل شائع هذه الأيام بالميکروغرامات و يجب على التأويلات الآتية أن تتمكن القارئ من تحويل الكميات الآتية بسهولة .

- التركيز ١ : ١٠٠٠ يعني أنه يوجد ١ غرام (أو ١٠٠٠ ملخ) من الدواء في ١٠٠٠ ملليتر من محلول .
- ولذا فإن التركيز ١:١٠٠٠ تحتوي ١٠٠٠ ملخ في ١٠٠٠ ملليتر أو ١٠٠ ملخ/ملليتر من محلول (أو ١٠٠٠ ميکروغرام/ملليتر) .

عند استخدام مقبضات الأوعية في التخدير الموضعي السنى تكون أقل تركيزاً بكثير من ١:١٠٠ و لإنتاج تراكيز أقل و أكثر أماناً سريرياً و ذات تأثير كافى يجب تخفيف التركيز ١:١٠٠ أيضاً و سوف يتم وصف هذه العملية بالأتى :

- لإنتاج تركيز ١:١٠٠٠ ، يجب إضافة ١ ملليتر من محلول ١:١٠٠٠ إلى ٩ ملليتر من محل (ماء مقطر) و لذا  $1:1000 = 1 \times 1000 = 1000$  ملخ املليتر .
- لإنتاج تركيز ١:١٠٠٠٠ ، يجب إضافة ١ ملليتر من محلول ١:١٠٠٠٠ إلى ٩ ملليتر من محل (ماء مقطر) و لذا  $1:10000 = 1 \times 10000 = 10000$  ملخ املليتر .

**الجدول ٤ : التأثيرات الجهازية للأمنيات المقلدة للوادي**

نور ابيتفرين	ابيتفرين	العضو أو الوظيفة المتاثرة	الجملة القلبية الوعائية
-	+	معدل النبض	
++	++	حجم النبضة	
- ، ٠	+++	الناتج القلبي	
++++	++++	اضطرابات النظم	
++	++	التدفق الدموي التاجي	
		ضغط الدم	
+++	+++	الانقباضي الشرياني	
++	- ، ٠ ، +	الانبساطي الشرياني	
		الدوران الدموي المحبطي	
++	-	المقلومة المحبطية الإجمالية	
- ، ٠	+	التدفق الدموي الدماغي	
-	-	التدفق الدموي الجلدي	
+ ، ٠	+++	التدفق الدموي الحشوي	
		الجهاز التنفسى	
*	+++	التروس القصبي	
		الجهاز البولى التناسلى	
-	-	التدفق الدموي الكلوى	
		العضلات الهيكلية	
- ، ٠	+++	التدفق الدموي العضلي	
		التأثيرات الاستقلالية	
+ ، ٠	++	استهلاك الأكسجين	
+ ، ٠	+++	غلوکوز الدم	

ولقد بدأت طريقة تمديد المقبضات الوعائية المستخدمة بالتخدير الموضعي مع اكتشاف الإيبينفرين عام ١٨٩٧ بوساطة أبيل . وفي عام ١٩٠٣ اقترح براون استعمال الإيبينفرين كبديل كيميائي لإطالة مدة التخدير الموضعي . وقد أوصى براون باستعمال تركيز ١:١٠٠٠٠ للإيبينفرين وصولاً حتى ١:١٠٠٠٠٠ للاستعمال مع الكوكائين في جراحة الأنف . و يبدو في الوقت الحاضر أن التركيز ١:٢٠٠٠٠ للإيبينفرين يؤمن نتائج مقبولة وبأقل تأثيرات جانبية جهازية .

و يعد التركيز ١:٢٠٠٠٠ الذي يحتوي ٥ ميكروغرام في المليتر (أو ٠٠٠٥ مغ/مل) واسع الاستعمال في كل من الطب و طب الأسنان و يستعمل حالياً مع الأرتيكائين والبريلوكائين والليدوکائين والآتيدوديکائين والبيوبيفاكائين . في عدد من الدول الآسيوية والأوروبية أصبح الليدوکائين متواصلاً كأمبولات سنية مع الإيبينفرين بتركيز يتراوح بين ١:٣٠٠٠٠ و ١:٤٠٠٠٠ .

و على الرغم من أن الإيبينفرين هو المقبض الوعائي الأكثر استخداماً في التخدير الموضعي في الطب و طب الأسنان . ولكن ليس عقاراً مثالياً . حيث إن الفوائد التي يتم الحصول عليها من إضافة الإيبينفرين (أو أي مقبض) إلى المخدر الموضعي يجب أن توازن مع المخاطر التي يمكن أن تحدث . يمتص الإيبينفرين من مكان الحقن كما المخدر الموضعي وقد تم الحصول على تراكيز له في الدم يمكن أن تؤثر على القلب والأوعية الدموية . حيث تزداد تراكيز الإيبينفرين في البلاسما في وقت الراحة من ٣٩ بيکوغرام/مل إلى الضعف بعد تطبيق أمبولة واحدة من الليدوکائين مع ١:١ إيبينفرين . و يعتمد مستوى الإيبينفرين البلازمي على الجرعة بشكل خطى و يستمر من عدة دقائق حتى نصف ساعة .

و على النقيض مما كان يظن بأن التطبيق الفموي لكميات اعتيادية من الإيبينفرين لا تثير ردود أفعال قلبية وعائية ، وبأن التأثير الخطير على المرضى يكون من الإيبينفرين المفرز داخلياً أكثر مما هو من الإيبينفرين المعطى خارجياً . أصبح من المبرهن عليه حالياً أن مستويات الإيبينفرين في البلاسما بعد حقنة التخدير الفموية قد تعادل تلك المفرزة أثناء التمارين الرياضية الخفيفة والمتوسطة . و هذا يترافق بارتفاع ملحوظ في النتاج القلبي و حجم ضربات

القلب ، وازدياد في الضغط والنفاس و لكن هذه التأثيرات تكون في حدتها الأصغرى عند تلك الجرعة . عند المرضى الذين لديهم اضطرابات قلبية وعائية أو درقية ، يجب موازنة الآثار الجانبية الناجمة عن امتصاص الإيبينافرين مقابل تلك التي تترجم عن ارتفاع مستوى المادة المخدرة في الدم . يظن حالياً أن التأثيرات القلبية الوعائية للجرعة التقليدية من الإيبينافرين لا تثير عملياً القلق حتى إذا كان لدى المريض مرض قلبي .

من جهة أخرى ، حتى إذا اتبعت إجراءات الاستخدام الوقائية (مثل الرشف والحقن ببطئ) ، فإن كمية كافية من الإيبينافرين يمكن أن تؤدي لتسبب رد فعل مقلدة لللودي مثل الخوف وتسرع القلب والتعرق والنفاس داخل الصدر (خفقان) و هذا ما يدعى "رد فعل الإيبينافرين" .

إن الحقن الوعائي لمقبضات الأوعية ، و إعطاءها للأشخاص الحساسين (الذين لديهم فرط استجابة) ، أو حدوث تفاعلات دوائية - دوائية غير متوقعة من الممكن أن تؤدي في حدوث تطورات سريرية مهمة . حيث إن الحقن الوريدي لـ ١٥٪ ملغ من الإيبينافرين مع الليدوكتائين يؤدي إلى زيادة في معدل نبضات القلب يتراوح بين ٢٥ - ٧٠ نبضة/ دقيقة مع ارتفاع ضغط الدم الانقباضي من ٢٠ - ٧٠ ملم زئبقي .

يمكن أيضاً ملاحظة اضطرابات النظم و لا سيما الانقباض البطيني غير الناضج . من مقبضات الأوعية الأخرى المستخدمة في المجالات الطبية و مجالات طب الأسنان النورإيبينافرين ، الفينيليفرين ، الليفونورديفرين و الأوكتابريسين .

ويحرض النورإيبينافرين الذي يفتقر إلى تأثيرات مهمة على البيتا ٢ تقبض شديد مع إمكانية إثارة ارتفاع مهم في الضغط و يسبب تأثيرات جانبية بنسبة أعلى بسبعين مرات من الإيبينافرين .

وعلى الرغم من أن النورإيبينافرين متواجد في العديد من الدول ضمن محاليل التخدير الموضعي ، فإن استخدامه كمقبض وعائي في طب الأسنان يتراجع و يصبح غير منصوح به . كما أن استخدام مزيج من الإيبينافرين و النورإيبينافرين يجب تجنبه .

بعد الفينيليفرين من محضرات المستقبلات ألفا الودية الصافية و يمتلك نظرياً إيجابيات تفوق مقبضات الأوعية الأخرى . ولكن بالاختبارات السريرية ثبت أن ذروة مستوى الليدوكتائين في

الدم كانت في حالة الفينيليفرين بتركيز ٢٠٤١:٢٠٠٠٠ ميكروغرام/مل ، وهو أعلى مما هي عليه مع الإبينفرين بتركيز ١٠٤١:٢٠٠٠٠ حيث بلغت ١٠٤ ميكروغرام/مل .  
 تشابه التأثيرات القلبية الوعائية للليفونورديفرین جداً التأثيرات عند استخدام النورإبينفرين .  
 ظهر أن الأوكتابيسين يمتلك فعالية الإبينفرين في تقليل التدفق الدموي الجلدي .  
 و يبقى الإبينفرين هو المقبض الوعائي الأكثر فعالية واستخداماً في الطب و طب الأسنان .

**الجدول ٥ : تركيز المقاييس الوعائية المستخدمة سريرياً**

التركيز	ملغ/مل	ميكروغرام/مل	ميكروغرام/أمبولة (١.٨ مل)	الاستخدام العلاجي
١:١٠٠	١٠٠	١٠٠		الإبينفرين - الطب الإسعافي (عصلي، تحت الجلد- فرط الحساسية)
١:٢٥٠٠	٠٠٤	٤٠٠		فينيليفرين
١:١٠٠٠	٠٠١	١٠٠		الإبينفرين - الطب الإسعافي (وريدي في التوقف القلبي)
١:٣٠٠٠	٠٠٥	٥٠	٩٠	ليفونورديفرین - مع المخدر الموضعي
١:٥٠٠٠	٠٠٢	٣٣.٣	٢٣(أمبولة ٢٠.٢ مل)	النورإبينفرين - مع المخدر الموضعي
١:٨٠٠٠	٥	١٢.٥	٢٧.٥(أمبولة ٢٠.٢ مل)	الإبينفرين - مع المخدر الموضعي
١:١٠٠٠	٠.٠١	١	١٨	الإبينفرين - مع المخدر الموضعي
١:٢٠٠٠٠	٠.٠٥	٥	٩	الإبينفرين - مع المخدر الموضعي

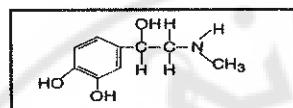
## الباب الخامس

### الفصل الثاني

الخصائص الدوائية لبعض المقبضات النوعية



سوف تتم مراجعة الخصائص الدوائية للأمينات مقلدة الودي التي تستخدم كمقبضات وعائية مع المخدرات الموضعية . يعد الإبينفرين الدواء الأكثر استخداماً في هذا السياق وهو المثال الأفضل للأدوية التي تقلد الفاعلية الودية . سنتم مراجعة تأثيراته السريرية بالتفصيل ، وسوف تتم مقارنة فعالية الأدوية الأخرى بالمقارنة مع الإبينفرين .



### الإبينفرين Epinephrine

اسم المنتج : الأدرينالين

**التركيب الكيميائي :** يعتبر الإبينفرين كملح حمضي قابلاً للانحلال بشدة في الماء . و محليل مركباته القليلة الحموضة ثابتة نسبياً إذا تمت حمايتها من الهواء ، و يتعزز تفكك هذه محليلات (من خلال الأكسدة) بوجود الحرارة و شوارد المعادن الثقيلة ، لذلك يضاف إلى محليل الإبينفرين مادة ثاني سلفات الصوديوم لتوخر هذا التفكك ، و لذلك تمتلك أمبولات التخدير السنية التي تحتوي على مقبض وعائي مدة تخزين أقصر (١٨ شهر) مقارنة مع الأمبولات التي لا تحتوي مقبضاً وعانياً (٣٦ شهر) .

**المصدر :** الإبينفرين متوفّر كمادة صناعية ، كما يتوافر على شكل مفرز طبيعي مكتسب من الغدة الكظرية للحيوانات (حيث إن ٨٠ % تقريباً من إفرازات الكظر هي إبينفرين) .

**نمط التأثير:** الإبينفرين يؤثر مباشرة على المستقبلات ألفا و بيتا ، و لكن تأثيرات بيتا تكون هي المهيمنة .

### التأثيرات الجهازية :

**على عضلة القلب :** ينبه الإبينفرين مستقبلات بيتا 1 الموجودة في العضلة القلبية ، و له تأثير إيجابي في التقلص العضلي (قوة الانقباض) و أثر إيجابي في توقيت القبض (معدل الانقباض) ، و النتيجة زيادة كل من النتاج القلبي و معدل نبضات القلب .

**على الخلايا الناظمة للقلب :** ينبع الإيبينفرین مستقبلات بيتا 1 و يؤدي إلى زيادة قابلية الإثارة في الخلايا الناظمة للقلب الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في حدوث اضطرابات النظم البطينية وتسرع القلب والانقباضات البطينية المبكرة .

**الشرايين الإكليلية :** ينبع الإيبينفرین توسيعاً في الشرايين الإكليلية الأمر الذي يقود إلى زيادة التدفق الدموي في هذه الشرايين .

**الضغط الشرياني :** عندما يحقن الإيبينفرین بجرعات صغيرة فإن الضغط الدموي الانقباضي يزداد أما الضغط الدموي الانبساطي فيتافق بسبب الحساسية العالية للإيبينفرین تجاه المستقبلات بيتا 2 وبشكل أكثر من المستقبلات ألفا الموجودة في الأوعية الدموية التي تزود العضلات الهيكلية وعند زيادة الجرعة المقدمة فإن كلا الضغطين الانقباضي والانبساطي يزداد ، و زيادة الضغط الانبساطي تحدث بسبب تقبض الأوعية الدموية التي تغذي العضلات الهيكلية الناتج عن تنبية المستقبلات ألفا .

**الдинاميكية القلبية الوعائية :** إن الفعل العام للإيبينفرین على القلب والجهاز القلبي الوعائي هو التنبية المباشر و ذلك يقود إلى :

- زيادة الضغط الدموي الانقباضي و الانبساطي .
- زيادة النتاج القلبي .
- زيادة حجم الضربة القلبية .
- زيادة معدل نبضات القلب .
- زيادة قوة الانقباض القلبي .
- زيادة في استهلاك عضلة القلب للأكسجين .

إن الاستجابات القلبية الوعائية من قبل ارتفاع ضغط الدم الانقباضي و زيادة معدل نبضات القلب تتطور بإعطاء واحدة إلى اثنين من أمبولات التخدير السنية الحاوية على الإيبينفرین بمقدار ١:١٠٠٠٠ . إن إعطاء أربع أمبولات تخدير مع إيبينفرین بمقدار ١:١٠٠٠٠ سوف تؤدي إلى نقص قليل في ضغط الدم الانبساطي .

**الجهاز الوعائي** : إن الفعل الأولي للإيبينفرين يكون على الشريان الصغيرة والمصارات الشعرية للأوعية الدموية التي تدعم الجلد والغضاء المخاطي والكليتين ، التي تحتوي على مستقبلات ألفا بشكل أساسي لذلك فإن الإيبينفرين ينفع فيها تقبضاً وعائياً .

تحتوي الأوعية التي تدعم العضلات الهيكالية كل من المستقبلات ألفا و بيتا ٢ مع سيطرة المستقبلات بيتا ٢ ، و بتقييم جرعات صغيرة من الإيبينفرين تنتج توسيعاً في تلك الأوعية كنتيجة لتنبيه مستقبلات بيتا ٢ ، و المستقبلات بيتا ٢ أكثر حساسية للإيبينفرين من المستقبلات ألفا ، و مع تقديم الإيبينفرين بجرعات كبيرة ينتج تقبض وعائي بسبب تنبيه المستقبلات ألفا .

**الإرقاء :** يستعمل الإيبينفرين سريرياً بكثرة كمقبض وعائي لتحقيق الإرقاء الدموي خلال الإجراءات الجراحية . إن حقن الإيبينفرين مباشرة داخل منطقة التداخل الجراحي سيقود إلى تراكيز نسيجية مرتفعة ، وتنبيه المستقبلات ألفا والمزيد من الإرقاء الدموي ، ومع انخفاض مستوى الإيبينفرين النسيجي بمرور الوقت فإن الفعل الأساسي في الأوعية الدموية سوف ينقلب إلى التوسيع الوعائي بسبب سيطرة فعل مستقبلات بيتا ٢ ، لذلك من الشائع حدوث التزوف بعد مرور حوالي ٦ ساعات بعد الإجراءات الجراحية .

في بعض التجارب السريرية لوحظ بأن النزف بعد العمل الجراحي لقلع رحى ثلاثة يحدث عند ١٣ من كل ١٦ مريض يتلقون الإيبينفرين مع المخدر الموضعي ، بينما ٠ من أصل ١٦ يحدث لديهم النزف بعد مرور ٦ ساعات من العمل الجراحي . كما لوحظ نتائج أخرى مثل زيادة الألم بعد العمل الجراحي و الشفاء المتأخر للجروح في المجموعات التي ثالقت الإيبينفرين .

**الجهاز التنفسى :** يعَد الإيبينفرين موسعاً قوياً للعضلات الملساء في القصبات (تأثير بيتا 2) . وهو الدواء المختار لتدبير حادث الربو الحادة (التشنج القصبي).

و يصبح ذا خطورة و اضحة الجهاز العصبي المركزي : الجرعات العلاجية الاعتيادية للإيبيفرين ليس لها فعل منه للجهاز العصبي المركزي ولكن عند إعطاء الجرعات المفرطة فإن مثل هذا التأثير المنبه يتضح بشدة

**الاستقلاب** : يزيد الإيبينفرين استهلاك الأكسجين في كل النسج من خلال تنبية المستقبلات بيتا التي تنبه تحول الكولاجين في الكبد و العضلات الهيكلية و هو ما يحدث ارتفاع في مستوى سكر الدم في البلاسما عندما يكون تركيز الإيبينفرين ٢٠٠-١٥٠ بيكو غرام/مل .

إن المكافئ لأربع أمبولات تخدير موضعي سنديا تحوي ١:١٠٠٠٠٠ إيبينفرين يجب أن تعطى لتحدى هذه الاستجابة .

**انتهاء التأثير و الإطراح** : إن فعل الإيبينفرين ينتهي بشكل أولي من خلال عملية إعادة الامتصاص من قبل الأعصاب الودية . و الإيبينفرين الذي ينجو من عملية إعادة الامتصاص تتuelle فعاليته بسرعة في الدم بالإنزيمين الكاتيكول-O-مي Till ترانسفيراز (COMT) وإنزيم المونو أmine أوكسيداز (MAO) ، و كلاهما موجود في الكبد ، و كميات قليلة (تقريباً ١%) من الإيبينفرين تطرح بشكل ثابت في البول دون تبدل .

**الآثار الجانبية لفرط الجرعة** : ترتبط العلامات السريرية لفرط جرعة الإيبينفرين بالجهاز العصبي المركزي و تتضمن زيادة الخوف والقلق والتوتر وعدم الارتخاء ، الصداع الرأسى النابض والرعاش والضعف والدوخة والشحوب وصعوبة التنفس والخفقان .

و مع زيادة مستوى الإيبينفرين في الدم يصبح اضطراب نظم القلب (و خصوصاً البطيني) أكثر شيوعاً . بعد الرجفان البطيني نادر الحدوث و لكنه محتمل . و قد تلاحظ زيادة شديدة في كل من ضغط الدم الانقباضي (أكثر من ٣٠٠ ملم زئبقي) و الانبساطي (أكثر من ٢٠٠ ملم زئبقي) و هي قد تؤدي إلى نزف دماغي ، و عند المرضى الذين لديهم قصور تاجي قد تتطور حوادث الذبحة الصدرية .

بسبب التعطيل السريع للإيبينفرين تكون المرحلة التحفيزية لردود أفعال فرط الجرعة عادة قصيرة المدة .

#### **التطبيقات السريرية :**

- تثبيت ردود الفعل التحسسية الحادة .
- تثبيت التشنج القصبي .
- تثبيت التوقف القلبي .

- كمقبض وعائي لتحقيق الإرقاء الدموي .
- كمقبض وعائي في المخدر الموضعي لإنفاس الامتصاص إلى الجهاز القلبي الوعائي
- كمقبض وعائي في المخدر الموضعي لزيادة عمق التخدير .
- كمقبض وعائي في المخدر الموضعي لزيادة مدة التخدير .
- لتوسيع الحدقة .

**الأشكال المتوفرة في طب الأسنان :** بعد الإيبينفرین المقبض الوعائي الأكثر فعالية و الأوسع استخداماً في طب الأسنان ، و هو متوفّر في المستحضرات و التراكيز الآتية :

تركيز الإيبينفرین	المخدر الموضعي
١:٥٠٠٠٠	ليوكائين
١:٨٠٠٠٠	ليدوکائين (ليغنوکائين) (المملكة المتحدة)
١:١٠٠٠٠٠	أرتیکائين ، ليوكائين
١:٢٠٠٠٠٠	أرتیکائين ، بوبيفکائين ، إتيوكائين ، ليوكائين ، ميفاكائين ، بريلوكائين
١:٣٠٠٠٠٠	ليدوکائين

#### الجرعات القصوى :

يجب استخدام التراكيز الأقل لمحلول الذي ينبع سلطة فعالة على الألم .  
إن مدة التخدير الفعال في الأنسجة الرخوة و اللب متساوية في كل الأشكال . لذلك يوصى باستخدام ١:١٠٠٠٠ من الإيبينفرین مع الليدوکائين عندما تحتاج إلى سلطة مددة على الألم . و في حال توافر تراكيز ١:٢٠٠٠٠ أو ١:٣٠٠٠٠ من الإيبينفرین مع الليدوکائين فإنها تكون مفضلاً في سلطة على الألم .

ذكرت جمعية القلب الأمريكية (عام ١٩٦٤) أنه : "لا تعد الجرعات النموذجية للمقبض الوعائي في المخدر الموضعي مضاد لاستطباب عند المرضى الذين لديهم مرض قلبي وعائي إذا مورست الإجراءات التمهيدية مثل الرشف قبل الحقن ، و حقن المادة ببطء ، و إعطاء أقل جرعة فعالة ممكنة " ، و في عام ١٩٥٤ أوصت جمعية القلب في نيويورك بأن أعلى جرعة مسموح بها من الإيبينفرين هي ٠.٢ ملغم في كل جلسة . و في السنوات الآتية أوصت جمعية القلب الأمريكية بتحديد جرعة الإيبينفرين في المخدر الموضعي عند إعطائه لمريض عنده اضطراب نقص تروية قلبية .

و الأكثر حداثة في هذا السياق كانت مراجعة وكالة أبحاث وجودة الصحة لما نشر في الأدب الطبي في موضوع تأثير الإيبينفرين في مرضي طب الأسنان المصابين بارتفاع الضغط الدموي ، حيث عرض التقرير <sup>٦</sup> دراسات قيمت تأثير المعالجة السنية (قلع الأسنان) عند مرضى ارتفاع ضغط الدم عندما يتلقون مخدر موضعي مع وبدون الإيبينفرين ، و اقترحت النتائج ما يأتي : عند إجراء قلع الأسنان للمرضى المصابين بارتفاع في ضغط الدم و باستخدام مخدر موضعي يحتوى الإيبينفرين ، يحدث ارتفاع بسيط في ضغط الدم الانقباضي و زيادة في معدل نبضات القلب ، هذه الزيادة المرتبطة مع استخدام الإيبينفرين تحدث أيضاً على شكل زيادة في الضغط الانقباضي والانبساطي ومعدل النبض عند إجراء المعالجة نفسها بدون استخدام الإيبينفرين و لكنها تكون أكبر عند المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم مما هو عليه عند المرضى الطبيعيين .

**الجدول ٦ : الجرعات الفصوص الموصى بها من الإبينفرين**

عند الأسبولات (تقريباً) المريض المصابة بمرض القلب وعائي (ASA III و IV) متقدم ( ASA II )	المريض السليم صحيًا (ASA I)	تركيز الإبينفرين (ميكروغرام / الأمبولة)
١	٥.٥	(٣٦) ١:٥٠٠٠٠
٢	١١	(١٨) ١:١٠٠٠٠
٤	٢٢	(٩) ١:٢٠٠٠٠

لم يتم تسجيل أي نتائج سلبية عند المرضى المشمولين في الدراسات التي تضمنتها المراجعة سوى حالة واحدة فقط و ذلك عند استخدام الإبينفرين في التخدير الموضعي لدى أحد مرضى ارتفاع الضغط .

يبدو أنه من المنصوح به تحديد أو تجنب استخدام المقبضات الوعائية عند المرضى الذين يعانون من مشاكل قلبية وعائية (إذا أمكن) . و يتضمن ذلك المرضى غير المراقبين نوii الخطورة من الدرجة الثالثة والرابعة وما فوق بتصنيف ASA . و عموماً كما ذكر سابقاً يجب مقارنة خطورة استخدام المقبض الوعائي ضمن محاليل التخدير الموضعي مع فوائد عدم تطبيقه . و هل من الممكن السيطرة على الألم بشكل فعال دون استخدام مقبضات الأوعية عند هؤلاء المرضى ؟ ما هو التأثير السلبي المحتمل للتخدير غير الفعال على عملية تحرير الكاتيكول أمينات داخلياً كاستجابة للألم المفاجئ وغير المتوقع ؟ الإرقاء النموي :

يستخدم المخدر الموضعي الحاوي على الإبينفرين عن طريق الارتشاح بالحقن في منطقة التداخل الجراحي للتخفيف أو لمنع النزف أثناء العمل الجراحي . و يعد الإبينفرين بتركيز ١:٥٠٠٠ أكثر فاعلية في هذا الصدد من التراكيز ١:١٠٠٠٠ و ١:٢٠٠٠ . كما أن تراكيز الإبينفرين ١:٥٠٠٠ و ١:١٠٠٠٠ تكون فعالة بشكل أكبر في تخفيف النزف أثناء العمل الجراحي من محاليل المدرات الموضعية التي لا تحتوي على المقبض الوعائي .

و تظهر الخبرة السريرية أنه من الممكن الوصول إلى سيطرة فعالة على النزف باستخدام تركيز ١:١٠٠٠٠٠ من الإبينفرين . و على الرغم من أن الكمية القليلة من تركيز ١:٥٠٠٠ الكافية للسيطرة على النزف لا تشكل خطورة أكبر على المريض ، إلا أنه من المفضل استخدام التركيز ١:١٠٠٠٠ و لا سيما عند المرضى الأكثر حساسية للكاتيكول أمينات . وهذا ينطبق على مرضى الجهاز القلبي الوعائي من الدرجة الثالثة و الرابعة بتصنيف ASA بالإضافة إلى المرضى المسنين .

### **النور إيبينفرين Norepinephrine**

اسم المنتج : الليفوفيد ، النور أدينالين ، و الليفارتيرينول هو الاسم الرسمي للنور إيبينفرين التركيب الكيميائي : يعتبر النور إيبينفرين المستخدم في أمبولات التخدير في طب الأسنان ثابت في الأوساط الحمضية ، و يتفكك عند تعرضه للضوء و الهواء . تبلغ مدة تخزين الأمولة الحاوية على بيترات النور إيبينفرين هو ١٨ شهر ، و تضاف إليها مادة سلفات الصوديوم الأسيتونية كمادة حافظة .

المصدر : يتواجد النور إيبينفرين بشكلين طبيعي و صنعي ، يشكل النموذج الطبيعي منه ما نسبته ٢٠% من الكاتيكول أمين المنتج من قشر الكظر و عند المرضى الذين لديهم أورام في قشر الكظر (ورم القوام) فإن إفرازه يرتفع إلى ٨٠% . يركب النور إيبينفرين و يخزن في النهايات العصبية الودية ما بعد العقدية .

نمط التأثير : يؤثر النور إيبينفرين بشكل شبه حصري على المستقبلات ألفا بنسبة ٩٠% ، كما يقوم بتحريض مستقبلات بيتا في القلب بنسبة ١٠% . وإن تأثيره يعادل ربع تأثير الإبينفرين

### **التأثيرات الجهازية :**

على عضلة القلب : له تأثير إيجابي منبه لعضلة القلب عبر تنشيط مستقبلات بيتا ١ في القلب . على الخلايا الناظمة : يبني النور إيبينفرين هذه الخلايا و يزيد من قابلية إثاراتها وهذا قد يقود إلى اضطراب نظم القلب (أثر بيتا ١) .

**على الشرايين الإكليلية :** ينتج النور إيبينفرين بعض التوسيع الوعائي في الشرايين الإكليلية الأمر الذي يقود إلى زيادة تدفق الدم داخل هذه الشرايين

**معدل القلب :** ينتج النور إيبينفرين نقص في معدل القلب من خلال التأثير الانعكاسي لتبثبيه مستقبلات الضغط السباتية والأبهيرية و كذلك على العصب المبهم بشكل تالي لارتفاع الضغطين الانقباضي والانبساطي

**على ضغط الدم :** يؤدي إلى زيادة الضغط الانقباضي والانبساطي ولا سيما الانقباضي لدرجة كبيرة من خلال تثبيه المستقبلات ألفا و الذي تقوم به جميع المقبضات الوعائية بالإضافة إلى زيادة المقاومة الوعائية المحيطية.

**الдинاميكية القلبية الوعائية :** إن تأثير النور إيبينفرين على القلب والأوعية القلبية يتجلّى في :

- ارتفاع الضغط الانقباضي .
- ارتفاع الضغط الانبساطي .
- انخفاض المعدل القلبي .
- عدم تغير النتاج القلبي أو نقصانه بصورة طفيفة .
- زيادة حجم الصربة القلبية .
- زيادة المقاومة الوعائية المحيطية الإجمالية .

**الجهاز الوعائي :** من خلال تثبيه المستقبلات ألفا يؤدي النور إيبينفرين إلى تضيق الأوعية الدموية الجلدية . و هذا يقود إلى زيادة المقاومة الوعائية المحيطية الإجمالية و بالتالي زيادة الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي . إن درجة و مدة فقر الدم الموضعي الملاحظة بعد حقن النور إيبينفرين في قبة الحنك قد يؤدي إلى تموت النسج الرخوة .

**الجهاز التنفسـي :** لا يؤدي تطبيق النور إيبينفرين إلى استرخاء العضلات الملساء القصبية كما يفعل الإيبينفرين ، و لكنه يؤثر على المستقبلات ألفا في الشريانـات الرئـوية فيقبضـها و ذلك

يؤدي إلى انخفاض بسيط في المقاومة عبر الطريق الهوائي ، و لا يعد النور إيبينفرين فعالاً من الوجهة السريرية لتدبير تشنج القصبات .

**الجهاز العصبي المركزي :** النور إيبينفرين كما الإيبينفرين لا يعد منبهأً قوياً للجهاز العصبي المركزي بالجرعات العلاجية الاعتيادية ، و لكن مع الجرعات الكبيرة فإن مثل هذا التأثير المنبه يتضخم و يصبح ذو خطورة واضحة ، و التأثيرات المشاهدة نتيجة لذلك تمثل تأثيرات الجرعة الزائدة من الإيبينفرين و لكنها أقل حوتاً و شدةً .

**الاستقلاب :** يزيد من معدل الاستقلاب الأساسي وكذلك يزيد تبادل الأكسجين بالمنطقة المحقونة كذلك ينتج ارتفاعاً في معدل سكر الدم و لكن بدرجة أقل من الإيبينفرين **إنهاء الآخر و الإطراح :** إن فعل النور إيبينفرين ينتهي في مكان تطبيقه من خلال عملية إعادة الامتصاص من قبل النهايات العصبية الودية ، و أيضاً بعملية أكسدته بإنزيم MAO ، والنور إيبينفرين الخارجي تتقطع فعاليته بإنزيم COMT .

**التأثيرات الجانبية و زيادة الجرعة :** تتشابه التظاهرات السريرية لزيادة الجرعة بالنور إيبينفرين بما هو حاصل مع الإيبينفرين و لكنها أقل حوتاً و شدة و هي تتضمن تتبّيه الجهاز العصبي المركزي . و تسبب الجرعات الزائدة جداً من النور إيبينفرين في الدم زيادة الضغط الانقباضي و الانبساطي بشكل واضح و خطر الإصابة بالسكتة و الصداع و اضطراب نظم القلب . و يمكن لحقن النور إيبينفرين خارج الأوعية ضمن النسج الرخوة أن يسبب تموت النسج الرخوة نتيجة التتبّيه الشديد للمستقبلات ألفا ، و أكثر ما تشاهد آثاره الجانبية ضمن الفم في قبة الحنك ، و لذلك يجب تجنب استخدامه كمقبض وعائي (للإرقاء مثلاً) . و ينصح العديد من الباحثين بعدم استخدامه ضمن أمبولات التخدير الموضعي .

**التطبيقات السريرية :** يستعمل النور إيبينفرين كمادة مقبضة في المدر الموضعي ، كما يستخدم لتدبير انخفاض الضغط الدموي .

**الشكل المتواافق في طب الأسنان :** لم يعد النور إيبينفرين متواافقاً ضمن محاليل التخدير الموضعي السني في الولايات المتحدة . و كان يستعمل سابقاً مع البروبوكسيكائين والبروكائين

بتركيز ١:٣٠٠٠ . في ألمانيا يستعمل مع الليدوكتين و الميبيفيكتين أو يستعمل مزيج من الإيبينفرين و النور إيبينفرين مع الليدوكتين ، و في اليابان يستعمل مع التوليكائين.

**الجرعات القصوى :** يجب أن يكون استخدام النور إيبينفرين في طب الأسنان للسيطرة على الألم فقط و ليس هناك من مبرر لاستعماله في السيطرة على النزف . وإن تأثير النور إيبينفرين يعادل ٢٥٪ من تأثير الإيبينفرين لذلك يستعمل بتركيز ١:٣٠٠٠ . و توصي التعليمات الأخيرة للاتحاد العالمي لجمعيات التخدير السني بعدم استعماله ضمن محاليل التخدير الموضعى . و تبلغ الجرعة المنصوح بها للمرضى الطبيعي : ٠٠٣٤ ملغ في الجلسة أي ١٠ مل من محلول تركيز ١:٣٠٠٠ . و عند المصابين باضطرابات قلبية و عائية (من الدرجة ٣ أو ٤ بحسب ASA) : ٠٠١٤ مغ في الجلسة أي ٤ مل من محلول ١:٣٠٠٠ .

### **الليفونورديفرين Levonordefrin**

**الاسم المنتج :** النيو كوبيرين

**التركيب الكيميائي :** يعد الليفونورديفرين مادة منحلة بشكل كامل ضمن محاليل الحمضية ويضاف إليه مادة ثانية سلفات الصوديوم كمادة حافظة ، و العمر الوسطي لأمبولة التخدير الحاوية عليه هو ١٨ شهراً

**مصادره :** عبارة عن مقبض وعائي صنعي التركيب ، يتم الحصول عليه من إعادة حل النورديفرين إلى مثيلاته الفعالة .

**نمط تأثيره :** يظهر تأثيره من خلال التنبية المباشر للمستقبلات ألفا (٧٥٪) وتنبيه المستقبلات بيتا (٢٥٪) ولكن بدرجة أقل من الإيبينفرين ، حيث إن تأثير الليفونورديفرين يعادل ١٥٪ من تأثير الإيبينفرين

**التأثيرات الجهازية :** منه للقلب والجهاز العصبي المركزي ولكن أقل من الإيبينفرين كما تكون تأثيراته الأخرى على كل من عضلة القلب والخلايا الناظمة والشرابين الإكليلية ومعدل القلب وعلى الأوعية الدموية والجهاز العصبي المركزي والاستقلاب: لها التأثير ذاته للإيبينفرين ولكن بدرجة أقل

**الجهاز التنفسى** : يسبب بعض التوسيع القصبي و لكن بدرجة أقل من الإيبينفرين  
**إنهاء الأثر والإطراح** : يتم التخلص منه عبر تأثير COMT و MAO  
**التأثيرات الجانبية لفرط الجرعة** : التأثيرات نفسها للإيبينفرين و لكنها محدودة . و في  
الجرعات العالية منه يظهر و يتضمن ارتفاع الضغط الشريانى ، تسرع القلب البطيني ،  
ونوبات الذبحة الصدرية عند المرضى المصابين بقصور التروية الإكليلية  
**التطبيقات السريرية** : يستخدم كمقبض وعائى في التخدير الموضعي  
**توافره في طب الأسنان** : يستخدم مع الميبيفاكتين بتركيز ١:٢٠٠٠٠  
**الجرعات القصوى** : تأثيره يعادل سدس أي ١٥ % من تأثير الإيبينفرين و لذلك يستخدم  
بتراكيز عالية ١:٢٠٠٠ و الجرعة القصوى لجميع المرضى ١ ملغ في الجلسة أي ٢٠ مل  
من محلول ١:٢٠٠٠ (١١ أمبولة) . و باستخدامه بالتركيز السابق يؤدي التأثير السريري  
نفسه على التخدير الموضعي للإيبينفرين بتركيز ١:٥٠٠٠٠ أو ١:١٠٠٠٠ .

### **فينيليفرين هيدروكلورايد Phenylephrine HCL**

**اسم المنتج** : نيوسينيفرين

**التركيب الكيميائى** : ينحل الفينيليفرين جيداً بالماء و يعد من أكثر المقبضات ثباتاً و أضعافها  
في طب الأسنان

**مصادره** : عبارة عن مركب صناعي أميني مقلد ودي  
**نمط تأثيره** : يؤثر بشكل مباشر على المستقبلات ألفا (٩٥%) و على الرغم من أن تأثيره أقل  
من الإيبينفرين و لكن استمرارته أكبر. للفينيليفرين تأثير قليل جداً على المستقبلات بيتا في  
القلب . إن جانياً قليلاً جداً من تأثيره تنتج من قدرته على تحرير النور إيبينفرين . و فعاليته  
تشكل ٥% من فعالية الإيبينفرين .

**التأثيرات الجهازية** :

**على عضلة القلب** : له تأثير إيجابي قليل على الانقباض القبلي و معدل الضربات  
**الخلايا الناظمة** : له تأثير طفيف

**الشرايين الإكليلية** : يزيد من التدفق الدموي الإكليلي بسبب توسيعه الطفيف لهذه الشرايين  
**الضغط الدموي** : بالتأثير على مستقبلات ألفا ينتج ارتفاعاً في كلا الضغطين الدمويين  
الانقباضي و الانبساطي

**معدل القلب** : ينتج بطء في معدل القلب من خلال التأثير الانعكاسي لتبييه مستقبلات الضغط السباتية والأ婢ارية وكذلك على العصب المبهم . و من النادر تطور اضطراب النظم القلبي حتى بعد إعطاء الجرعات الكبيرة منه .

**الдинاميكية القلبية الوعائية** : إن تأثيره على القلب والأوعية الدموية يتجلّى في :

- ارتفاع الضغط الانقباضي
- ارتفاع الضغط الانبساطي
- بطء قلب انعكاسي
- نقص خفيف في النتاج القلبي (ناتج عن زيادة الضغط الدموي و بطء القلب)
- تقبض وعائي شديد (تقبض في غالبية أسرة الأوعية وزيادة كبيرة في المقاومة الوعائية المحيطية) ولكن وجود احتقان وريدي .
- نادراً ما يترافق مع اضطراب نظم قلبية

**الجهاز التنفسـي** : يسبب بعض التوسيع القصبي ولكن بدرجة أقل من الإيبينفرين و لا يعد الفينيليفرين ملائماً لتدبير التشنج القصبي

**الجهاز العصبي المركـزي** : تأثير طفيف  
الاستقلاب : يلاحظ بعض الارتفاع في معدل الاستقلاب . و التأثيرات الأخرى (مثل تفكك الثليوكوجين) تكون مشابهة لتأثيرات الإيبينفرين

**إنهـاء الآثر و الإطـراح** : يتعرض الفينيليفرين لإدخال جزر الهيدروكسيل فيتحول إلى الإيبينفرين ، و من ثم يتآكسد متحولاً إلى الميتانفرين ، ثم يتم التخلص منه بنفس طريقة إزالة الإيبينفرين .

**التأثيرات الجانبية لفروط الجرعة :** تكون تأثيرات الفينيليفرين محدودة على الجملة العصبية المركزية . وقد تم تسجيل حدوث الصداع و اضطراب النظم القلبية بعد تلقي الجرعات العالية وقد لوحظ تطور تسارع المقاومة بالاستعمال المزمن .

**التطبيقات السريرية :** يستخدم كمقبض وعائي في المخدرات الموضعية ، في تدبير انخفاض الضغط ، مضاد احتقان أنفي ، بالإضافة إلى استعماله كمحظول عيني لإحداث توسيع في الحدقة .

**توافره في طب الأسنان :** كان يستخدم مع البروكائين ٤% بتركيز ١:٢٥٠٠ (و لكنه لم يعد موجوداً كأمبولات سنية)

**الجرعات القصوى :** تأثيره يعادل واحد على عشرين فقط من تأثير الإيبينفرين ولذلك يستخدم بتركيز ١:٢٥٠٠ (ما يوافق تركيز ١:٥٠٠٠٠ من الإيبينفرين) ، و هو يعد مقبضاً وعائياً ممتازاً بأقل ما يمكن من التأثيرات الجانبية .

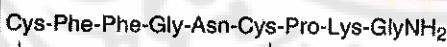
**الجرعة القصوى للمرضى الأصحاء :** ٤ ملغ في الجلسة أي ١٠ مل من محلول ١:٢٥٠٠ .

**الجرعة القصوى للمرضى المصابين باضطرابات قلبية وعائية (من الدرجتين ٣ و ٤) :** ملغ في الجلسة وهو ما يوافق ٤ مل من محلول ١:٢٥٠٠ .

### **الفيلي بريسين :Felypressin**

**اسم المنتج :** الأوكتابريسين

**التركيب الكيميائي :**



**المصدر :** الفيليبريسين هو نظير صنعي للهرمون المضاد للإدرار الفازوبريسين ، و هو أمين غير مقلد لللودي و مصنف كمقبض وعائي .

**نمط تأثيره :** يؤثر بالتنبيه المباشر للعضلات الملساء في الأوعية الدموية . و يتميز بأن تأثيره يكون أوضح على الدوران الدموي الشعري الوريدي مما هو عليه من الدوران الشريري

## **التأثيرات الجهازية :**

**على عضلة القلب :** ليس له تأثيرات مباشرة

**الخلايا الناظمة :** لا يولد الفيليريسين اضطرابات النظم القلبية على العكس من الأمينات المقلدة للودي (إيبينفرين و النور إيبينفرين)

**الشرابين الإكليلية :** عندما يعطى بكميات كبيرة (أكبر من الجرعة العلاجية) قد يضعف من التدفق الدموي في الشرابين الإكليلية .

**الجهاز الوعائي :** عندما يعطى بكميات كبيرة (أكبر من الجرعة العلاجية) فإن تقبض الأوعية الدموية الجلدية المحرض بالفيلي بريسين يؤدي إلى ظهور الشحوب الوجهى .

**الجهاز العصبي المركزي :** لا يؤثر الفيليريسين على ناقلي الأعصاب الودية ، و بذلك يكون استعماله آمناً عند مرضى فرط نشاط الدرق و عند أي مريض يتلقى مثبطات MAO ومضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقة

**الرحم :** يمتلك تأثيرات مضادة للإدرار ومحرضاً للتلقيمات العضلية الرحمية مما يجعل استخدامه غير مستطلاً عند الحوامل .

**إنهاء الآثار و الإطراح :** يتعرض الفينيليفرين لإدخال جذر الهيدروكسيل فيتحول إلى الإيبينفرين ، و من ثم يتآكسد متولاً إلى الميتانفرين ، ثم يتم التخلص منه بطريقة إزالة الإيبينفرين نفسها .

**التأثيرات الجانبية لفرط الجرعة :** أظهرت الدراسات المخبرية والسريرية لتأثيرات الفيليريسين على الحيوان والإنسان مجالاً واسعاً من الأمان في استخدامه . حيث تكون نسب حدوث ردود فعل جهازية نتيجة تطبيقه قليلة .

**التطبيقات السريرية :** يستخدم كمقبض وعائي مع المخدرات الموضعية ، للإقلال من امتصاصها و إطالة زمن عملها .

**توافره في طب الأسنان :** يستخدم مع البريلوكائين ٣% بتركيز ٠٠٣ وحدة دولية/مل في اليابان ، ألمانيا و بلدان أخرى ، و هو لا يتواافق كمضاد وعائي مع المخدرات الموضعية في الولايات المتحدة

**الجرعات القصوى :** لا ينصح باستخدام المحاليل الحاوية على الفيليبيريسين عندما تكون السيطرة على النزف ضرورية بسبب تأثيره الغالب على الدوران الدموي الوريدي أكثر من الدوران الشرياني . تبلغ الجرعة القصوى للمرضى المصابين باضطرابات قلبية وعائية (من الدرجتين ٣ و ٤) ٠٠٢٧ وحدة دولية ، ما يوافق ٩ مل من محلول ٠٠٣ وحدة دولية/مل .

الباب الخامس

الفصل الثالث

انتقاء المقبض الوعائي



لاختيار المقبض الوعائي المناسب لاستخدامه مع المخدر الموضعي ينبغي مراعاة بعض الاعتبارات : طول المعالجة السنية ، الحاجة إلى السيطرة على النزف أثناء و بعد المعالجة ، الحاجة إلى السيطرة على الألم بعد المعالجة ، و الحالة الصحية للمريض .

**مدة المعالجة السنية :** إن إضافة أي مقبض وعائي للمخدر الموضعي يزيد من فترة (و عمق) تخدیر النسج اللبية والرخوة لأغلب المخدرات الموضعية .

على سبيل المثال إن تخدیر النسج اللبية والصلبة بالليدوکائين ٢٪ يستمر حتى ١٠ دقائق ، وإضافة الإيبينفرين بتركيز ١:٥٠٠٠ ، ١:٨٠٠٠ ، ١:١٠٠٠٠ أو ١:٢٠٠٠ يزيد هذه ..... المدة إلى حوالي ٦٠ دقيقة .

بالمقابل فإن إضافة المقبض الوعائي إلى البريلوكائين لن يزيد المدة السريرية للسيطرة على الألم بشكل كبير . فالبريلوكائين ٤٪ يعطي بعد حقنة التخدير الناحي تخدیراً لبياً لمدة تتراوح بين ٤٠ و ٦٠ دقيقة . (حقنة الارتشاح بالبريلوكائين ٤٪ تعطي تخدیراً لبياً ما بين ١٠ إلى ١٥ دقيقة) . إن إضافة الإيبينفرين بتركيز ١:٢٠٠٠٠ إلى البريلوكائين يزيد هذه المدة قليلاً (٦٠ إلى ٩٠ دقيقة) .

يمكن أن نعد أن جلسة مريض طب الأسنان النموذجي تستمر ساعة واحدة . و مدة المعالجة الوسطية (و المدة المرغوبة للتخدیر اللي العميق) هي ٤٧.٩ دقائق (الانحراف المعياري ١٤.٧ دقيقة) في عيادة طب أسنان عامة ، بينما تكون المدة الوسطية للمعالجة في عيادة طب أسنان تخصصية ٣٩.١ دقيقة (بانحراف معياري ١٩.٤ دقيقة) .

**الجدول ٧ : الأزمان الوسطية للتخدير اللمي و تخدير الأنسجة الصلبة**

المحتوى الموضعي	الاستئصال (النفاذ)	التخدير الناجم (النفاذ)	المدة
الميكائين هيدروكلور ايد			
٢٠ - ١٠	١٠ - ٥		- بدون مقبض وعائي %٢
٦٠≤	٦٠		+ إيبينفرين ١:٥٠٠٠٠ %٢
٦٠≤	٦٠		+ إيبينفرين ١:١٠٠٠٠ %٢
٦٠≤	٦٠		+ إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠ %٢
سيتاكائين هيدرو كلور ايد			
٤٠ - ٢٠	١٠ - ٥		- بدون مقبض وعائي %٣
٦٠≤	٦٠≥		+ ليفونورديفرین ١:٢٠٠٠٠ %٢
٦٠≤	٦٠≥		+ إيبينفرين ١:١٠٠٠٠ %٢
بروبوكائين هيدرو كلور ايد			
٦٠ - ٤٠	١٥ - ١٠		- بدون مقبض وعائي %٤
٩٠ - ٦٠	٦٠≥		+ إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠ %٤
٦٠≤	٦٠≥		+ إيبينفرين ١:١٠٠٠٠ %٤

يقدر زمن التخدير اللمي اللازم لإنجاز المعالجات الترميمية الاعتيادية بـ ٤٠ - ٥٠ دقيقة . و من الغالب أنه من الصعب الوصول إلى تخدير لمي فعال و مستمر بدون إضافة مقبض وعائي

الحاجة إلى السيطرة على النزف : يعد الإيبينفرين فعالاً في السيطرة على النزف أثناء التدخلات الجراحية . على كل حال ينتج الإيبينفرين توسيعاً وعائياً ارتدادياً عندما ينخفض منسوبه النسيجي . و هذا يؤدي إلى نزيف دموي محتمل بعد التداخل الجراحي وهو ما يمكن أن يعيق شفاء الجرح .

إن الإيبينفرين الذي يمتلك تأثيراً على المستقبلات ألفا و بيتا يمكنه أن ينتحق تقريباً للأوعية من خلال تأثيره على المستقبلات ألفا . و باستخدامه بتركيز ١:٥٠٠٠ أو بتركيز ١:١٠٠٠٠ (بدرجة أقل) ينتح الإيبينفرين تأثيراً تالياً على المستقبلات بيتا بعد توفر التأثير المقبض الناجم عن تحريض المستقبلات ألفا . و هو ما يؤدي إلى حدوث نزف دموي متزايد بعد العمل الجراحي قد يكون كبيراً (عادة لا يكون ذلك في طب الأسنان) و هو ما قد يهدد الحالة القلبية الوعائية للمربيض .

إن الفينيليفرين و هو مقبض وعائي طويل الأمد يعمل بشكل كامل تقريباً بالتأثير على المستقبلات ألفا ، لا يؤدي إلى حدوث التأثير التالي على المستقبلات بيتا لأن عمله على تلك المستقبلات ضعيف جداً . و لهذا وأنه كمقبض وعائي لا يعد فعالاً كالإيبينفرين ، كما أنه ليس بفعالية الإيبينفرين أيضاً في السيطرة على النزف ، و على كل حال بسبب التأثير المديد للفينيليفرين مقارنة مع الإيبينفرين فإن المرحلة بعد الجراحية تمر مع كمية نزف أقل . و بهذا يكون فقدان الدموي الإجمالي أقل في حال استخدام الفينيليفرين . و لا يتواافق الفينيليفرين مع أي من أمثلات التخدير الموضعي السنية .

بعد النور إيبينفرين منبهأً فعالاً للمستقبلات ألفا و مقبضًا وعائياً أنتج حالات مونقة من تنخر الأنسجة . و لم يتم النصح باستخدامه في طب الأسنان بسبب سلبياته التي تعدد إيجابيات استخدامه . يوجد مقبضات (أوعية أخرى) تمتلك تأثيراً مساوياً للنور إيبينفرين دون سلبياته . يقبض الفيليريسين الدوران الوريدي أكثر من الشريان و بذلك تكون قيمته قليلة في السيطرة على النزف .

إن المقبضات الوعائية المستخدمة في السيطرة على النزف يجب أن تكون مطيبة موضعياً على مكان التداخل الجراحي (مكان النزف) لتعطي الأثر المطلوب . و هي تعمل بالتأثير

المباشر على المستقبلات ألفا في العضلات الملساء في الأوعية ، و تكفي عادة كميات قليلة من المخدر الموضعي مع المقبض الوعائي للسيطرة على التزف .

**الوضع الصحي للمريض :** هناك القليل من مضادات الاستطبابات لاستخدام المقبضات الوعائية بالتركيز الموجود مع المخدرات الوعائية السنية . عند جميع المرضى وعد بعضهم على وجه الخصوص يجب موازنة فوائد ومخاطر إضافة المقبض الوعائي إلى المخدر الوعائي مقابل فوائد ومخاطر استخدام المخدر الموضعي وحيداً دون مقبض وعائي . عموماً هذه الحالات الخاصة تتضمن :

- المرضى المصابين باضطرابات قلبية وعائية (من الدرجتين ٣ و ٤ حسب ASA)
- المرضى المصابين باضطرابات أخرى (مثل اضطرابات الغدة الدرقية - السكري - الحساسية تجاه السولفافيت)
- المرضى الذين يتلقون مثبطات MAO ، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ، والفينوتيازينات .

في كل من الحالات السابقة يجب تقييم درجة الاضطراب لتحديد إمكانية إضافة المقبض الوعائي بأمان أو الاكتفاء باستخدام المخدر الموضعي بدون إضافة المقبض الوعائي . و في هذا السياق من غير النادر اللجوء إلى الاستشارات الطبية للحصول على تلك المعلومات . و على كل حال فإن استخدام المخدرات الوعائية مع المقبضات الوعائية قد لا يكون مضاد استطباب مطلق عند المريض المصاب باضطراب صحي مشخص . و لكنه تحت المراقبة الطبية أو الجراحية (مثل حالات الخطورة من الدرجتين ٢ و ٣ بتصنيف ASA) ، و في حال كان تطبيق المقبض الوعائي بطيئاً ، بجرعات صغيرة و مع مراعاة إجراء الرشف قبل الحقن .

عند المرضى الذين يكون ضغطهم الدموي في حالة الراحة (حد أدنى ٥ دقائق راحة) أكثر من ٢٠٠ ملم زئبقي للانقباضي أو أكثر من ١١٥ ملم زئبقي للضغط الانبساطي ، يكون من غير المفضل تعریضهم لمعالجة سنية انتقالية حتى يتم تصحيح مشكلة لرتفاع الضغط . كما أن

الإصابة باضطرابات وعائية شديدة (خطورة من الدرجة ٤ فما فوق) قد تشكل خطورة في المعالجة السنوية الانقائة ، على سبيل المثال المرضى المصابون باحتشاء قلبي حاد منذ مدة لا تزيد على ستة أشهر ، عند المرضى المصابين بنوبات ذبحة صدرية متكررة في حالة الراحة ، أو الذين تزداد عندهم شدة الأعراض و العلامات (مرحلة ما قبل الاحتشاء ، أو الذبحة الصدرية غير المستقرة) ، أو المرضى المصابين باضطرابات النظم القلبية و لديهم مقاومة المعالجة الدوائية بمضادات اضطراب النظم .

من الممكن إعطاء الإيبينفرين و المقبضات الوعائية الأخرى عند المصابين بالاضطرابات القلبية الوعائية ضمن حدود معينة للمصابين باضطرابات قلبية وعائية خفيفة و متوسطة (خطورة من الدرجتين ٢ و ٣) .

يمتلك الفيليبريسين تأثيرات أصغرية على الجهاز القلبي الوعائي ولا يسبب اضطرابات النظم القلبية لذلك يعد الدواء الملائم للمصابين بالاضطرابات القلبية الوعائية من الدرجتين ٣ و ٤ .

يعد الإيبينفرين مضاد استطباب عند المصابين بالأعراض و العلامات السريرية لفرط نشاط الدرق ، مثل جحوظ العينين ، فرط الاحتباس المائي ، الارتعاش ، الهيجان ، العصبية ، ارتفاع حرارة الجسم ، عدم القرة على تحمل الحرارة ، زيادة معدل القلب ، و ارتفاع الضغط الدموي . ينصح بإعطاء جرعات صغيرة فقط من الإيبينفرين كمقبض وعائي خلال التخدير العام عندما يعطى المريض (بأي درجة خطورة بتصنيف ASA) مخدرات هالوجينية (الهالوتان ، الإيزوفلوران ، السيروفلوران ، أو الإينفلوران) . هذه المخدرات العامة الاستنشاقية تتبه العضلة القلبية كما يفعل إعطاء الإيبينفرين حيث تحدث اضطرابات نظم بطينية (مثل التقلصات البطينية المبكرة ، و الرجفان البطيني) . و هنا يكون الفيليبريسين مستطيباً في هذه الحالات و لكن في المقابل بسبب تحريره للتقلصات الرحيمية فإنه لا يكون مستطيباً عند الحوامل . و بمجرد تحسن الحالة الصحية (كتناقص الخطورة من ٤ إلى ٣) فإن

المعالجات السنية الروتينية التي تتضمن تطبيق المخدرات الموضعية مع مقبضات الأوعية  
تصبح ممكنة .

يمكن للمرضى المعالجين بمثبطة MAO أن يتلقوا المقبضات الوعائية ضمن شروط  
الجرعة السنية الاعتيادية بدون خطورة كبيرة . بينما يعد المرضى المعالجين بمضادات  
الاكتئاب ثلاثة الحلقة معرضين لخطورة أكبر لتطور اضطرابات النظم القلبية عند تلقيهم  
الإيبينفرين . و لهذا فإنه من المنصوح به دوماً إعطاء الإيبينفرين بأصغر جرعة مؤثرة  
ممكنة . في المقابل فإنه من غير المستطب مطلقاً إعطاء الليفونورديفررين و التور إيبينفرين  
للمرضى المعالجين بمضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقة . إن إعطاء جرعات كبيرة من المقبضات  
الوعائية عند هؤلاء المرضى قد يحرض حدوث استجابات شديدة .

تحتوي محليل المخدرات الموضعية مع المقبض الوعائي على مادة مضادة للتوكسد (التأخير  
أكسدة المقبض الوعائي) . و تعد مادة باليسلوفيت الصوديوم هي الأكثر استخداماً في الأمبولات  
السنوية ، حيث تزيد من فترة تخزين المحليل المخدر مع المقبض الوعائي إلى حوالي ١٨  
شهراً . و عموماً تجعل هذه المادة محلول المخدر الموضعي أكثر حموضة مما تكون عليه  
المحليل نفسها دون المقبض الوعائي .

إن محليل المخدرات الموضعية المحمضة تحتوي على قسم كبير من الشوارد RNH<sup>+</sup> على  
حساب الجزيئات غير الشاربية RN . و لهذا يكون نفوذ المخدر الموضعي باتجاه بلاسما  
المحاور العصبية أبطأ مما ينجم عنه تأخر بسيط في ظهور الفعل المخدر الحاوي على  
باليسلوفيت الصوديوم (و المقبضات الوعائية) .

تعد المقبضات الوعائية إضافات مهمة لمحليل المخدرات الموضعية ، و كخلاصة  
فإن العديد من الدراسات أظهرت أن إضافة الإيبينفرين لمحليل المخدرات الموضعية قصيرة و  
متوسطة الأمد يبيطئ من معدل امتصاصها ، يقلل من مستواها الدموي ، يؤخر من وصولها

لذرة مسوانها في الدم ، يزيد من مدة تأثيرها ، و يعمق من فاعليتها ، و يقلل من نسبة التأثيرات الجهازية تجاهها . لذلك فإنه من الصعب في طب الأسنان الحديث الوصول إلى سيطرة ملائمة على الألم وبזמן وعمق كافيين سريرياً دون إضافة المقبضات الوعائية إلى محاليل المخدرات الموضعية . و لا يستثنى من ذلك إلا مضادات الاستطباب الطبية النوعية (خطورة من الدرجة ٤ فما فوق) و أن يكون زمن التخدير المطلوب قصيراً . و بشكل عام عند استخدام هذه الأدوية يتوجب أخذ الحذر لتجنب حقن هذه المواد (و المخدرات الموضعية أيضاً) ضمن الأوعية بشكل غير مقصود عن طريق إجراء الرشف المتكرر و الحقن البطيء للتراكيز الأصغرية الممكنة من المقبضات الوعائية و المخدرات الموضعية .



## الباب السادس

### التدخلات الدوائية مع مواد التخدير الموضعي

الفصل الأول : أهمية التدخلات الدوائية

الفصل الثاني : التدخلات الدوائية الدوائية



## الباب السادس

### الفصل الأول

أهمية التداللات الدوائية



قبل البدء بأية معالجة سنية ، يتوجب على طبيب الأسنان أن يحدد إذا كان بإمكانه تحمل مجمل الإجراءات السنية المخطط لها جسمياً و نفسياً ، و بشكل آمن نسبياً . و إن لم تكن هذه هي الحال ، فمن المهم تحديد طبيعة التعديلات في خطة المعالجة ، والتي ستكون ضرورية لإنقاص الخطورة التي تفرضها حالة المريض الطبية ، و يتضح هذا الأمر بالخاصة عندما يصار إلى إعطاء دواء ما خلال المعالجة ، و يتضمن ذلك كل العاقير مثل مسكنات الألم ، مضادات القلق ، المركبات الاستنشاقية (أوكسيد النيتروس والأوكسجين) ، المركبات المنومة ، و المخدرات الموضعية .

و قبل إعطاء المخدرات الموضعية يجب على معطي الدواء أن يحدد الخطورة النسبية المرافقة التي تفرضها حالة المريض الطبية ، لأن المخدرات الموضعية مثل كل العاقير الأخرى تؤثر على العديد من أعضاء الجسم ، و يتضمن ذلك التأثيرات المثبتة على الأغشية القابلة للإثارة (مثل الجهاز العصبي المركزي و الجهاز القلبي الوعائي) . و لأن المخدرات الموضعية تخضع للتتحول الحيوي بشكل أولي في الكبد (الأميدات) ، أو في الدم (الإسترات) فإنه من المهم تحديد الحالة الوظيفية لهذه الأجهزة قبل إعطاء الدواء ، كما وأنه من المهم أيضاً تقويم وظيفة الكلى ، حيث يتم طرح نسبة مئوية من كل المخدرات الموضعية بصيغتها الفعالة (غير المستقلبة) .

و هناك أسئلة أخرى يجب أن تطرح : هل سبق أن أعطي المريض مخدر موضعي ما بغضون المعالجة الطبية أو السنية ؟ و في حال الإيجاب هل لوحظ تطور أي رد فعل سلبي ؟ أغلب التأثيرات السلبية الناجمة عن المخدرات الموضعية لا تنتهي من الدواء بحد ذاته و لكن كاستجابة لفعل تطبيق الدواء . و ردود الأفعال هذه تكون في الغالب نفسية المنشأ ولكن لديها القدرة على تشكيل خطر على الحياة .

و أكثر ردات الفعل نفسية المنشأ حدوثاً هي الغشى الوعائي و فرط التهوية ، و من ردود الأفعال الأخرى المحرضة نفسياً التي توصف على أنها استجابة لتطبيق المخدر الموصي بالاختلاجات التوتيرية-الرمعية ، التشنح القصبي ، و الذبحة الصدرية .

و لكن هذا لا يعني أن المخدرات الموصية هي آمنة تماماً ، كما لا يعني بأن تطبيقها لا يعترفه أي خطورة . فمن الواجب على الطبيب تجميع القراء الأكبر من المعلومات المتعلقة بالحالة الجسدية و الذهنية للمريض قبل تطبيق المخدر الموصي . و لحسن الحظ فإن ذلك ممكن بوساطة تعبئة المريض للاستبيان الخاص بالوضع الصحي العام ، و باستجواب المريض عن تاريخه الصحي و بالفحص السريري له . حيث تومن تلك الوسائل تحديداً دقيقاً للوضع الجسدي للمريض و نقى من ٩٠٪ من الحوادث الإسعافية المهددة للحياة التي من الممكن أن تتطور في العيادة السنية .

## الباب السادس

### الفصل الثاني

#### التدخلات الدوائية الدوائية



## التدخلات الدوائية-الدوائية Drug-Drug Interactions

### ١- التداخل بين المخدرات الموضعية الأميدية و مثبطات الاستقلاب (مثل السيميتيدين والليدوکائين)

يقوم السيميتيدين (كحاصر لمستقبلات H<sub>2</sub>) بتعديل التحول الحيوى للليدوکائين ، و ذلك بطريقه التنافس على الارتباط بالحمائر الكبدية المؤكسدة ، بالمقابل لا تقوم حاصرات مستقبلات H<sub>2</sub> الأخرى مثل الرانيتيدين و الفاموتيدين بالتأثير على التحول الحيوى للليدوکائين . و كنتيجة لهذا التداخل بفعل السيميتيدين يزداد نصف العمر للمخدرات الموضعية الجائلة في الدوران . و يتظاهر مثل هذا التداخل بأعراض سريرية بسيطة في حال الاستخدام العادي للمخدرات الموضعية في عيادة طب الأسنان.

إن التداخل بين السيميتيدين و المخدرات الموضعية الأميدية قد يكون مهمًا سريريًّا في حال وجود قصة مرضية لقصور احتقاني في القلب (درجة خطورة ثلاثة فما فوق) و حيث تكون النسبة المئوية للناتج القلبي الذي يصل إلى الكبد ناقصاً ، أما الناتج القلبي الذي يصل إلى الدماغ يكون زائداً ، و هكذا قد نصل إلى حالة من فرط الجرعة من المخدرات الموضعية بفعل عاملين : الزيادة في مستوى الليدوکائين في الدم كنتيجة ثانوية لعدم استقلابه بفعل السيميتيدين الموجود بالتزامن معه في الدم ، و ارتفاع في معدل الناتج القلبي الواصل للدماغ . و لا يؤثر تثبيط استقلاب المدر الموضعي بشكل كبير على منسوبه في البلاسما عندما تعطى حقنة واحدة فقط . و إن تضافر العوامل السابقة أي السيميتيدين + خطورة من الدرجة الثالثة بعد مضاد استطباب نسبي لاستخدام المخدرات الموضعية الأميدية ، لذلك يجب إعطاء أقل مقدار كافي من المدر الموضعي الأميدي لتحقيق التخدير.

### ٢- التداخل عند الجمع ما بين المخدرات الموضعية :

يمكن المشاركة بين المخدرات الموضعية و إعطاؤها مع بعضها دون حدوث ارتفاع غير ضروري في خطورة تطور ردود فعل سمية . و لكن التأثيرات السمية للمخدرات الموضعية

تجمع مع بعضها عند المشاركة فيما بينها ، و للتقليل من هذا الخطر يجب ألا تتجاوز الجرعة الإجمالية للمخدرات المستخدمة الجرعة القصوى الموصى بها لتلك الأدوية .

### ٣- التداخل بين السلفوناميدات و المخدرات الموضعية الإستيرية :

قد تعرقل المخدرات الموضعية الإستيرية التركيب مثل البروكائين و التراكائين تأثير السلفوناميدات الكابح لنمو الجراثيم ، إلا أن هذا التداخل هو غير شائع في الوقت الحاضر لسببين رئيسيين هما الاستخدام غير الشائع للسلفوناميدات هذه الأيام ، و ندرة استخدام المخدرات الموضعية الإستيرية. و كقاعدة عامة يجب عدم إعطاء المخدرات الموضعية الإستيرية للمرضى الذين يعالجون بالسلفوناميدات.

### ٤- المخدرات الموضعية و المركبات الأفيونية :

إن التركيز باستخدام المسكنات الأفيونية قد يزيد من خطر حدوث تسمم من المخدر الموضعي وهذا يكون مهماً عند الأطفال ، و لهذا يجب أن تكون جرعة المخدر الموضعي هنا في حدتها الأدنى .

٥- فرط ميتهيموغلوبين الدم **Methemoglobinemia** المحرض بالمخدر الموضعي :  
ينتج الميتهيموغلوبين عادة عند استخدام البريلوكائين بكميات كبيرة ، و فرط ميتهيموغلوبين الدم هي حالة يتطور فيها مظهر مشابه للازرقاق دون وجود اضطرابات قلبية أو تنفسية ، وعندما تكون الحالة شديدة يظهر الدم بلون بني (لون الشوكولا). كما تلاحظ أعراض وعلامات سريرية مثل تشبيط التنفس ، والإغماء . كما يمكن في حالات نادرة أن تصل للموت. يتتطور فرط ميتهيموغلوبين الدم نتيجة اضطرابات ولادية في الاستقلاب ، أو قد يكون مكتسباً من خلال إعطاء بعض الأدوية أو المواد الكيماوية القادرة على زيادة نسبة تشكل الميتهيموغلوبين في الدم . و يتسبب إعطاء مخدر البريلوكائين القابل للحقن بجرعات كبيرة لمرضى فرط ميتهيموغلوبين الدم تحت السريري بالظهور السريري الواضح ، و لذلك يجب

تجنب إعطائه عند مرضى فرط ميتهيموغلوبين الدم الولادي ، أو المتلازمات السريرية الأخرى التي تكون فيها قدرة الدم على حمل الأكسجين منخفضة بسبب تزايد الخطورة من حدوث فرط ميتهيموغلوبين الدم الواضح سريرياً.

أيضاً يمكن أن تترجم الحالة عن الجرعات العالية جداً من البنزوكانين (مخدر موضعى سطحي).

الأسباب : يتواجد الحديد عادة في جزيئه الهيموغلوبين بشكله المرجع (أو حالة الحديدوز) بحيث يتضمن كل جزيء هيموغلوبين أربع ذرات مرجعة لكل منها ارتباط ضعيف مع جزء الأوكسجين ، و في هذه الحالة المرجعة يستطيع الهيموغلوبين أن يحمل الأوكسجين المتوافر إلى النسج بحرية . و بسبب كون الهيموغلوبين الموجود في الكريات الدموية الحمراء غير مستقر بالفطرة نراه يتآكسد باستمرار إلى حالة (الحديديك) (حديد ثلاثي التكافؤ) ، و عندها يكون ارتباط الأوكسجين المتوافر على درجة أكبر من القوة ولا يمكن تحرره إلى النسج ، و مثل هذا النموذج من الهيموغلوبين هو ما يسمى بالميتهيموغلوبين.

تتأمن القدرة الملائمة لحمل الأوكسجين الموجود في الدم إلى النسج من خلال نظام إنزيمي يقوم بإرجاع الحديد من حالة الحديديك ( $\text{Fe}^{+++}$ ) إلى حالة الحديدوز ( $\text{Fe}^{++}$ ) . و في معظم الحالات السريرية عادة يتواجد ما مقداره (٩٧ - ٩٩٪) من الميبلوغلوبين بالحالة المرجعة الفعالة (حالة الحديدوز) ، و (١ - ٣٪) من الهيموغلوبين يكون بحالة الحديديك . يعرف هذا النظام الإنزيمي باسم الميتهيموغلوبين ريدوكتاز (نکلیوتید دیافوراز الكريات الحمر) ، و هو يعمل على إرجاع الحديد من شكل الحديديك إلى الحديدوز بمعدل ٠٠.٥ غ/دل في الساعة ، و بذلك يحافظ على سوية أقل (١٪) من الميتهيموغلوبين في الدم في كل الأوقات .. و عند تزايد نسب الميتهيموغلوبين تظهر الأعراض و العلامات السريرية و تتطور لتشمل الازرقاق ، و ضيق التنفس ، و هذه لا يمكن ملاحظتها في معظم الحالات حتى تصل الكمية من الميتهيموغلوبين إلى ٠.٣ - ١.٥ غ/دل ، أي ما نسبته (١٠ - ٢٠٪) من الميتهيموغلوبين.

فرط ميتيهيموغلوبين الدم المكتسب: على الرغم من أن البريلوكائين يمكن أن يتسبب برفع نسب الميتيهيموغلوبين ، فهناك كيماويات و مواد أخرى يمكنها أن تتسبب أيضاً في هذا الاضطراب ، و هذه تتضمن : الأسيتаниلิด ، المشتقات الألينيلية (مثل أقلام الرصاص ، الحبر ، ملمع الأحذية ، و مواد الأمراض الجلدية) ، المشتقات البنزينية ، السيانيدات ، أزرق الميتيلين بجرعات عالية ، التترات (مضادات الذبحة الصدرية) ، حمض البارأمينوساليسيليك ، السلفوناميدات . يتعلق إنتاج الميتيهيموغلوبين الناجم عن البريلوكائين بالجرعة المعطاة ، و التولوين موجود في جزيئة البريلوكائين ، و الذي مع الاستقلاب الحيوي للبريلوكائين يتحول إلى O-تولويدين ، و هو مركب قادر على أكسدة الحديد الثنائي التكافؤ إلى ثلاثي التكافؤ ، وبالتالي إغلاق طرق إرجاع الميتيهيموغلوبين بالنظام الأنزيمي ، تصل النسبة الدموية للميتيهيموغلوبين إلى ذروتها بعد ٣-٤ ساعات تقريباً من إعطاء الدواء ، و تستمر لمدة ١٢-١٤ ساعة.

الأعراض و العلامات السريرية و التدبير: تظهر الأعراض و العلامات السريرية في العادة بعد ٣-٤ ساعات من إعطاء جرعات عالية من البريلوكائين لدى المرضى الأصحاء ، أو بجرعات أقل من ذلك لدى مرضى الاضطراب الولادي ، و عند ظهور الأعراض و العلامات لدى مرضى طب الأسنان يكون هؤلاء قد تركوا العيادة و النتيجة تكون اتصال مقلق للطبيب. و على الرغم من أن الأعراض و العلامات السريرية تتغير وفق مستويات الميتيهيموغلوبين في الدم إلا أنه في الحالة النموذجية سوف يبدو المريض خاماً ، و يشعر بضيق تنفس ، كما تبدو الأغشية المخاطية و أسرة الأظافر مزرقة ، و الجلد رمادياً شاحباً .

يعتمد تشخيص الميتيهيموغلوبين على الأزرقان الذي لا يستجيب لإعطاء الأوكسجين ، و على اللون البني المميز للدم الشرياني حيث أن إعطاء الأوكسجين (١٠٠%) لا يؤدي إلى تحسن ملحوظ (لأن ذرات الحديد لا تستطيع أن تحرر الأوكسجين للنسج) ، كما أن الدم الوريدي (تحصل عليه بوخر اللثة مثلاً) ، يظهر أيضاً بلون بني (لون الشوكولا) و لن يصبح أكثر حمرة عند تطبيق الأوكسجين .

يتطلب العلاج النهائي للحالة التسريب الوريدي البطيء لـ ١% أزرق الميتيلين ١٠.٥ مغ /كغ . و هذه الجرعة يمكن تكرارها كل ٤/٤ ساعات إذا ما عاود أو استمر الازراق ، و حيث يعمل أزرق الميتيلين كمستقبل إلكتروني في نقل الإلكترونات إلى الميتيهيموغلوبين ، و بالتالي تسريع تحول ذرات الحديديك إلى ذرات الحديدوز المرجع ، و من الجدير بالذكر أنه في حال إعطاء أزرق الميتيلين بشكل زائد يمكنه نفسه أن يتسبب في حدوث فرط الميتيهيموغلوبين. وهناك علاج آخر ليس بسرعة الأول ولا بشعبته و هو الحقن الوريدي أو العضلي لحمض الاسكوربيك (١٠٠ - ٢٠٠ مغ/اليوم) ، و هو يسرع الطرق الاستقلالية التي تعطي الحديد (Fe++) .

عند الحذر و إعطاء جرعات المخدرات الموضعية ضمن الحدود الموصى بها لا يجب أن يتطور فرط ميتيهيموغلوبين الدم لدى مرضى عيادة طب الأسنان الأصحاء ، و مع هذا يظل فرط ميتيهيموغلوبين الدم الولادي مضاد استطباب نسبي لإعطاء البريلوكائين ، و عندما تتطلب الضرورة القصوى إعطاء البريلوكائين فيجب أن تكون جرعته منخفضة ، و عند الإمكان يجب استخدام مخدرات موضعية بديلة .

تقدر الجرعة القصوى من البريلوكائين الموصى بها من قبل المنتج ٨٠٠ مغ/كغ ، ومن النادر تطور فرط الميتيهيموغلوبين بجرعات تحت هذا المستوى.

## ٦- التداخل بين المقبض الوعائي ومضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقة (مثال الليفونورديفرین والأمي تريبتايلين) :

توصف مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقة بشكل شائع لعلاج حالات الاكتئاب الشديدة . تعزز مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقة و بشكل كامن التأثير القلبي الوعائي للمقبضات الوعائية خارجية المنشأ المحقونة مع المخدرات الموضعية ، و يصل مقدار التعزيز إلى حوالي ١٠-٥ مرات مع الليفونورديفرین و النورابينفرین ، لكن مع الإبينفرین و الفينيليفرين يصل مثل هذا التعزيز ل حوالي الضعفين فقط .

و نتيجة لهذا التداخل الدوائي-الدوائي تم تسجيل نوبات من فرط التوتر الدموي التي أدت في حالات نادرة وفاة المريض (بعد إعطاءه جرعة صغيرة من النور إيبينفرين). و لهذا يجب تجنب إعطاء النور إيبينفرين و الليفونورديفرين لدى المرضى الذين يعالجون بمضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقة . و كذلك يجب إعطاء أصغر جرعة فعالة عند استخدام الإيبينفرين مع المخدر الموضعي . و لقد أوصى "يااغيلا" و مساعدوه بتحديد جرعة الإيبينفرين عند المرضى المعالجين بمضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقة خلال زيارتهم لأطباء الأسنان ، و حصر الجرعة المقدمة بحدود ٠٠٥ مل من المقبض الوعائي أو ٥٤ مل من المحلول المخدر مع الإيبينفرين ١٠٠٠٠ خلال الجلسة الواحدة .

٧- التداخل بين مقبضات الأوعية و حاصرات مستقبلات بيتا غير الانتقائية (حاصرات بيتا)  
(مثال : البروبرانولول و الإيبينفرين) :

يقدم إعطاء المقبضات الوعائية للمرضى الذين يتلقون لأسباب علاجية حاصرات بيتا غير الاننقائية فرصةً متزايدة من ارتفاع الضغط الدموي الخطير، و الذي يعقبه بطء قلب انعكاسي، و سجل الأدب الطبي العديد من هذه التداخلات المرتبطة بمقدار الجرعة المقدمة، و حيث حدثت هذه الاختلاطات عند استخدام الإيبينفرين بجرعة تتراوح بين ٠٠٤ إلى ٣٢ ملخ أي ما يكفي تقديم جرعة من المخدر الموضعي تتراوح بين ٤ إلى ٣٢ مل و بتركيز ١٠٠٠٠ من الإيبينفرين .

إن مراقبة و تسجيل العلامات الحيوية هو أمر مهم و مطلوب قبل كل معالجة لمريض سيเขضع للتخيير الموضعي، و هذا الأمر هو مطلوب بال خاصة لكل مريض يتلقى حاصرات بيتا ، و مثل هذه المراقبة للعلامات الحيوية يجب أن تستمر لمدة ١٠-٥ دقائق بعد إعطاء المخررات الموضعية الحاوية على مقبضات وعائية .

## ٨- التداخل بين المقبضات الوعائية و المخدرات العامة (مثال الهالوثان و الإيبينفرين) :

هناك إمكانية كبيرة لتحريض اضطرابات النظم القلبية عند المرضى المخدرين باستخدام المواد المخدرة العامة الهالوجينية الغازية عند إعطائهم الإيبينفرين . لذلك يتوجب التحدث إلى الطبيب المخدر قبل إعطاء المخدر الموضعي أثناء التخدير العام

## ٩- التداخل بين المقبض الوعائي و الكوكائين :

بعد الكوكائين مخراً موضعياً ذا خصائص منبهة واضحة للجملة العصبية المركزية ، والجملة القلبية الوعائية ، وهو يحرض إطلاق النورإبينفرين ، و يعرقل إعادة النقاطه في النهايات العصبية الودية ، و نتيجة لهذه العملية تحدث حالة من فرط الحساسية للكاتيكول أمين . ومع إعطاء الكوكائين تتطور حالة من تسرع القلب ، و ارتفاع الضغط الشرياني ، و ينتج عنها زيادة في النتاج القلبي و حاجة العضلة القلبية من الأكسجين ، و عندما يؤدي هذا إلى نقص تروية قلبية من الممكن عندها حدوث الانظميات القلبية المميتة ، ظهور الألم الخنافي ، احتشاء العضلة القلبية ، أو حتى حدوث التوقف القلبي .

و تزداد خطورة تطور هذه المشاكل في طب الأسنان عند الحقن ضمن الوعائي - بطريق الخطأ - للمخدرات الموضعية الحاوية على المقبض الوعائي عند المرضى الذين يمتلكون سلفاً نسب دموية مرتفعة من الكوكائين .

فبعد تطبيق الكوكائين ضمن الأنف يصل إلى أعلى تركيز دموي له خلال ٣٠ دقيقة و يختفي عادة بعد ٤ - ٦ ساعات . لذلك فمن المستحسن عدم إعطاء المخدر الموضعي الحاوي على المقبض للمرضى الذين استخدمو الكوكائين في يوم المعالجة السنية .

و لسوء الحظ من النادر أن يصرح مدمن الكوكائين بهذه المعلومة لطبيب الأسنان . كما أن استخدام خيوط الإيبينفرين في التبديد اللثوي يعد مضاد لستباب مطلق عند مدمني الكوكائين . كما أن تطبيق المخدرات الموضعية عند مدمني الكوكائين قد يزيد من احتمال تطور رد فعل سمي تجاه المخدر الموضعي ، لذلك عند وجود أي شك باستخدام المريض

للكوكائين يجب سؤال المريض بشكل مباشر . و في حال تم استخدام الكوكائين خلال ٢٤ ساعة قبل المعالجة السنية أو في حال توقع ذلك يجب عندها تأجيل المعالجة السنية المقترحة .

١٠ - المقيضات الوعائية و مضادات الذهان أو حاصرات مستقبلات ألفا الأخرى :

قد يتم تعزيز انخفاض الضغط الناجم عن فرط جرعة مضادات الذهان ، لذلك يتوجب استخدام المقيضات الوعائية بحذر .

١١ - المقبض الوعائي و حاصرات الأعصاب الودية :

من الممكن تعزيز التأثيرات مقلدة الودي . يجب استخدام المقبض الوعائي بحذر . تعد الفينوتيازينات من الأدوية المؤثرة على المزاج ، و توصف عادة لتدبير الاضطرابات النفسية الحادة ، وإن أكثر الأعراض الجانبية للفينوتيازين شمل الجملة القلبية الوعائية ، و تتضمن انخفاض الضغط الانتصابي ، و حيث يثبط الفينوتيازين فعل الإبينفرين في نقبض الأوعية ، وبذلك تتفعل صفة التوسيع الوعائي غير المعاكسة بالإبينفرين . لا تتطور هذه الاستجابة عادة عند حقن المخدر الموضعي خارج الأوعية ، إلا أن الحقن غير المقصود للمخدر الموضعي الحاوي على المقبض الوعائي داخل الوعاء سيقود بالتأكيد إلى انخفاض الضغط الانتصابي عند المرضى الذين يتلقون الفينوتيازينات .

لا يعتبر المرضى الذين يعالجون بالفينوتيازين مضاد استطباب لاستخدام المخدرات الموضعية الحاوية على المقيضات الوعائية ، ومع ذلك فإنه مطلوب استعمال أصغر مقدار ممكن من المخدرات الموضعية الحاوية على المقبض الوعائي والكافية لتأمين سيطرة على الألم بشكل جيد .

#### ١٤ - المقبض الوعائي و هرمونات الدرق (مثال الإيبينفرين و الثيروكسين) :

من الممكن الجمع بين التأثيرات عندما تكون كمية هرمونات الدرق المأخوذة كبيرة . و يجب استخدام المقبض الوعائي بحذر عندما تشير الأعراض و العلامات السريرية إلى وجود فرط في نشاط الدرق .

#### ١٥ - المقبض الوعائي و مثبطات المونوأمين أوكسيداز :

توصف مثبطات المونوأمين أوكسيداز لتثبيط حالات الاكتئاب الشديد و بعض حالات القلق الرهابي و اضطرابات الوسواس القسري . و هذه الأدوية قادرة على التأثير بشكل كامن في فعالية مقبضات الأوعية المستخدمة مع المخدرات الموضعية ، و ذلك عن طريق عرقلة التحلل الحيوي لها ، بوساطة خميرة المونوأمين أوكسيداز على مستوى المنطقة العصبية ما قبل المشبكية . و في السابق كان استخدام المخدرات الموضعية مع المقبضات الوعائية يعد مضاد استطباب مطلق عند المرضى المعالجين بمثبطات المونو أمين أوكسيداز ، لزيادة الخطورة في حدوث نوبات حادة من ارتفاع التوتر الشرياني ، إلا أن "ياغيلا و زملاؤه" استطاع أن يثبت أن التداخل الدوائي- الدوائي بين (الإيبينفرين ، الليفيونوردفرين ، والنورايبينفرين) و مثبطات المونو أمين أوكسيداز لا يحدث . و قد تطورت الاستجابات السابقة من نوع نوبات فرط التوتر الشرياني عند استخدام الفينيليفرين ، و هو مقبض وعائي لم يعد يستخدم حالياً في محاليل المخدرات الموضعية شائعة الاستخدام في طب الأسنان . و لذلك فإنه من المناسب القول بأنه "لا يبدو أن هناك من داع لتفيد استخدام المقبضات الوعائية مع المخدرات الموضعية - نظرياً- باستثناء الفينيليفرين عند المرضى الذين يعالجون بمثبطات المونو أمين أوكسيداز" .

إن أشيع التدخلات الدوائية- الدوائية التي تشمل المخدرات الموضعية الحاوية على المقبض الوعائي تحدث مع مثبطات الجملة العصبية المركزية و الجملة القلبية الوعائية . و عند احتمال حدوث التدخلات الدوائية- الدوائية يكون من الواجب إنقاوص جرعة المادة

المخدرة ، و لكن لا يوجد معادلة واضحة لدرجة الإلقاء لذلك من الحكمة في كل الأحوال استخدام أصغر جرعة مؤثرة سريرياً من المخدر الموضعي أو المقبض الوعائي .  
و إن معرفة الطبيب لكل العقاقير والأدوية (سواء الموصوفة منها أو التي تصرف دون وصفة و حتى المعالجات بالأعشاب) التي يستعملها المريض تمكنه بشكل جيد و واضح من وضع تصور كامل عن حالة المريض الجسمانية و النفسية . و هنا يتوجب الرجوع إلى أحد المراجع الدوائية التي تحتوي على معلومات دوائية مهمة كالتدخلات الدوائية . و يجب تسجيل الأدوية التي يتناولها المريض في سجله الخاص .

**References**

- Ahlquist RP : A Study of Adrenotropic Receptors, Am J Physiol 153, 1948.
- Bennett CR: Monheim 's Local Anesthesia and Pain Control in dental Practice, ed. 5, St Louis, 1974, Mosby-year Book.
- Christensen GJ : Electronic anesthesia : research and Thoughts , J calif . Dent Assoc. 15, 1987.
- Covino BG, Vassallo HG : Local Anesthetics, mechanisms of Action and Clinical Use, New York, 1976, Grune &Stratton.
- De Jong RH : Local Anesthesia , St Louis, 1994, Mosby-year Book.
- Flagg PJ : The Art of Anesthesia , ed. 7 , Philadelphia, 1944, J.B. Lippincott. Co.
- Guyton AC : Basic Neuroscience : Anatomy and Physiology, Philadelphia, 1987 , WB Saunders.
- Jastak JT, Yagiela JA, Donaldson D: Local Anesthesia of The Oral Cavity, Philadelphia, 1995, WB Saunders.
- Kahle W, Frotscher M : Taschenatlas der Anatomie – Nervensystem und Sinnesorgane, 7. Auflage, Thieme.
- Kaplan EL, Editor: Cardiovascular Disease in Dental Practice, Dallas, 1986, American Heart Association.
- Malamed SF: Handbook of Local Anesthesia , ed. 6, St Louis, 2011, Elsevier
- Meechan JG, Donaldson D: The Intraoral Use Of EMLA Cream in Children : A clinical investigation , ASDC J Dent Child 61 (4) , 1994.
- Rhart JP : A Short History of Local Anesthesia . Bull Hist Dent 20, 1972 .
- Schmiesa A A: The Birth of Anesthesia, TIC, 1975.
- Trebsdorf M: Biologie Anatomie Physiologie, Lehrbuch und Atlas, 5. Auflage 2000, Lau-Verlag.

- Yagiela JA : Epinephrine and the Compromised Heart, Orofac Pain Manage 1 (5) , 1991.
- الأيوبي ، شفيق : التخدير الموضعي في جراحة الفم والأسنان ، ١٩٨٢ ، منشورات جامعة دمشق - كلية طب الأسنان .
- خليل ، عبد الكريم : التخدير الموضعي في جراحة الفم و الوجه و الفكين (أساسيات التخدير الموضعي) ، ٢٠٠٢ ، جامعة تشرين .
- شعبان ، عصام : التخدير الموضعي في طب الأسنان ، ١٩٨٨ ، دار طلاس .
- طليمات ، عبد الإله : التخدير الموضعي في جراحة الفم و الفكين ، ١٩٩٢ ، منشورات جامعة دمشق - كلية طب الأسنان .

تمّ بعونِ الله

**اللجنة العلمية :**

الأستاذ الدكتور منير حرفوش

الأستاذ الدكتور هيثم بحاح

الأستاذ المساعد الدكتور عمر حشمة

المدقق اللغوي : الأستاذ الدكتور خالد الحلبوسي

حقوق الطبع و الترجمة و النشر محفوظة لمديرية الكتب و المطبوعات





Damascus University

