جامعة حماة – كلية الطب البشري

مادة التخدير وطب الطوارىء

د. غسان المنيّر – المحاضرة الرابعة

المرخيات العضلية Muscle Relaxants

مقدمة :

يمكن تقسيم المرخيات العضلية إلى ثلاثة أنواع :

أولاً: المرخيات المركزية :

وتشمل مجموعة من الأدوية التي تتميز بقدرتها المضادة للتقلص العضلي الهيكلي و ذلك بإزالة التأثير المنشط للعصبونات المحركة من نوع a الموجودة في القرن الأمامي للنخاع الشوكي أو في نوى الأعصاب القحفية في الدماغ المتوسط و البصلة السيسائية و أحد الأمثلة لهذا النوع من المرخيات نذكر الكلوروسوكسازون (Chlorosuxazon) .

ثانياً : المرخيات الموجهة للعضل :

حيث تقوم بمنع تدفق الكالسيوم إلى هيولى الخلية العضلية فتمنع التقلص العضلي ، وأهم ممثل لهذه الفئة هو دواء (الدانترولين Dantrolen) وهو دواء نوعي لفرط الحرارة الخبيث .

ثالثاً : المرخيات العضلية المحيطية :

وتدعى أيضاً بحاصرات النقل العصبي العضلي و هي موضوع بحثنا اليوم حيث تعمل على منع النقل العصبي في منطقة الوصل العصبي العضلي .

- إن أدوية هذه الفئة ليس لها تأثيرات مخدرة أو مسكنة للألم ، فإذا قمنا بحقن مريض مابدواء من هذه الفئة بدون مشاركته بأي مادة مخدرة فإن المريض سيتألم و يشعر بما يحدث حوله دون أن يستطيع الحركة لأنه مشلول نتيجة التأثير المرخي للعضلات .
- **يستطب إعطاء حاصرات النقل العصبي العضلي في الحالات التالية:**
  - لإجرا ء التنبيب الرغامي .
  - في العمليات التي تجرى تحت التخدير العام و تحتاج لإرخاء العضلات و ذلك لمنع تشنج العضلات الذي يعيق عمل الجراح (وخاصة في العمليات التي تجرى على البطن) وتجعل التهوية الآلية صعبة للغاية .
  - في غرف العناية المركزة وذلك للمرضى الذين بحاجة لإرخاء من أجل وضعهم على المنفسة .

ملاحظة :

يمكن إحداث درجة معينة من الإرخاء العضلي الهيكلي عن طريق التخدير الإنشاقي العميق وخاصة عند الأطفال أو بحصار الأعصاب المحيطية بحقن المخدرات الموضعية .

فيزيولوجيا النقل العصبي العضلي :

تعرف المنطقة التي يحدث فيها تقارب شديد بين العصبون المحرك و الخلية العضلية باسم (الوصل العصبي العضلي) حيث ينفصل الغشاء الخلوي الخاص بالعصبون المحرك عن الليف العضلي بفجوة ضيقة (٢٠ نانومتر) تعرف بإسم (الفلع المشبكي).

حالما يصل زوال الإستقطاب إلى نهاية العصبون المحرك يحدث دخول لشوارد الكالسيوم إلى الشبكة الهيولية الخاصة بالخلية العصبية الأمر الذي يؤدي لإلتحام حويصلات الخزن مع الغشاء العصبي الإنتهائي و تحرير محتواها من الأستيل كولين الذي تنتشر جزيئاته عبر الفلع المشبكي لترتبط مع مستقبلات نيكوتينية كولينرجية موجودة على منطقة محددة من غشاء الخلية العضلية تعرف باسم (الصفيحة المحركة النهائية) .

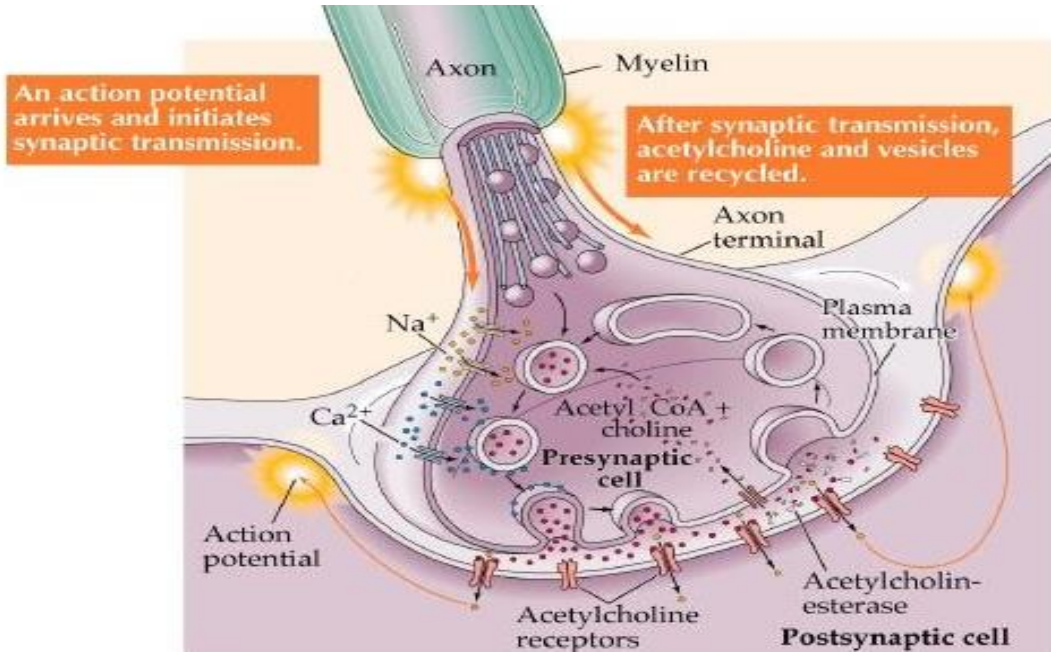
يتألف مستقبل الأستيل كولين من خمس جزيئات بروتينية إثنتان منهما متطابقتان و قادرتان على الإرتباط بجزيء الأستيل كولين .

فإذا حدث هذا الإرتباط فانه يؤدي لحدوث تبدل شكلي في المستقبل يؤدي بدوره لإنفتاح القنوات الشاردية الموجودة في لب المستقبل فتجري الشوارد عبر القناة المفتوحة (الصوديوم إلى الداخل) فيحدث نزع (عكس) للإستقطاب مما يؤدي لتوليد كمون الصفيحة النهائية الأصغري.

إذا تم إحتلال عدد كاف من المستقبلات من قبل الأستيل كولين فإن كمون الصفيحة النهائية سيصل لشدة تمكنه من إزالة استقطاب الغشاء قبل المشبكي .

إن قنوات الصوديوم الموجودة في الغشاء العضلي المجاورتفتح عندمايتطورفولتاج كهربي عبرها بخلاف مستقبلات الصفيحة النهائية التي تفتح عند إرتباطها بالأستيل كولين .

بعد ذلك ينتشر كمون العمل على طول الغشاء العضلي مما يؤدي لإنفتاح قنوات الصوديوم في هذا الغشاء و تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية الأمر الذي يؤدي لتشابك و تداخل بروتينات الأكتين و الميوزين و حدوث التقلص العضلي .



إن كمية الأستيل كولين التي تتحرر و عدد المستقبلات التي تتفعل يزيدان كثيراً عن الحد الأدنى المطلوب لتوليد كمون العمل .

و يلاحظ أن هامش الأمان الطبيعي هذا يفقد عند المريض المصاب بمتلازمة إيتون لامبرت الوهنية (نقص تحرر الأستيل كولين) و بالوهن العضلي الوبيل (نقص عدد مستقبلات الأستيل كولين الفعالة) .

يتحلمه الأستيل كولين بسرعة متحولا إلى أسيتيك اسيد و كولين بواسطة خميرة نوعية تدعى أستيل كولين إستيراز (تعرف أيضا بإسم كولين إستيراز الحقيقية) وتكون موجودة ضمن الصفيحة المحركة النهائية بالقرب من مستقبلات الأستيل كولين تماما .

في النهاية تغلق القنوات الشاردية الموجودة ضمن مستقبلات الأستيل كولين بعد حوالي ١ ميلي ثانية من انفتاحها و يعود إستقطاب الصفيحة المحركة النهائية (بخروج شوارد البوتاسيوم من قنوات البوتاسيوم)فيتوقف كمون العمل.

كذلك عندما يتوقف استحداث كمون العمل تغلق قنوات الصوديوم الموجودة ضمن غشاء الخلية العضلية ويعاد إنتشار شوارد الكالسيوم إلى داخل الشبكة الهيولية العضلية فترتخي الخلية العضلي

بعد ذلك يحدث مايسمى بكمون الراحة حيث تقوم مضخة الصوديوم بإعادة شوارد الصوديوم والبوتاسيوم لوضعها قبل حدوث نزع الإستقطاب (حيث تقوم بإخراج 3 شوارد صوديوم وإدخال شاردتي بوتاسيوم)٠

تتكرر هذه الحوادث (نزع الإستقطاب – عود الإستقطاب – فترة الراحة)مرات عديدة خلال أي حركة نقوم بها٠

آلية تأثير المرخيات النازعة و غير النازعة للاستقطاب :

تشابه المرخيات النازعة للإستقطاب الأستيل كولين من الناحية الفيزيائية التركيبية ولذلك فهي ترتبط بمستقبلاته لتولد كمون عمل عضلي والذي قد يتظاهر عيانياً على شكل تقلصات عضلية على شكل حزم تعرف بالتقلصات الحزمية(Fasciculations) .

ولكنها خلافا له لاتستقلب بواسطة خميرة الأستيل كولين إستيراز و بالتالي فإن تراكيزها ضمن الفلع المشبكي لا ينخفض بسرعة مما يؤدي لتطاول زوال إستقطاب الصفيحة النهائية للخلية العضلية .

يسبب زوال إستقطاب الصفيحة النهائية المستمر الإرتخاء العضلي كما يلي :

كما ذكرنا فإن كمون الصفيحة النهائية ذا الشدة الكافية يؤدي لتوليد كمون عمل في الغشاء العضلي المجاور، وإن انفتاح قنوات الصوديوم قبل الموصلية لاحقاً محدود بمدة زمنية معينة حيث أنها بعد تفعلها وانفتاحها في البداية تعود لتغلق ولاتفتح مرة ثانية إلا بعد أن يعود استقطاب الصفيحة النهائية ، وهذا الأمر غير ممكن مادام الدواء المزيل للإستقطاب مستمراً بالإرتباط مع مستقبلات الأستيل كولين ٠
وعندما تغلق القنوات بعد الموصلية يختفي كمون العمل ويعود الغشاء العضلي لحالة الراحة مما يحدث الإرخاء العضلي (تسمى هذه الحالة بإرخاء الطور **1**)٠

أما المرخيات العضلية غير النازعة للإستقطاب فترتبط مع مستقبلات الأستيل كولين و لكنها لا تستطيع أن تحدث تبدلاً شكلياً فيها (الضروري لفتح القناة الشاردية) ، وبما أن هذه الأدوية تمنع الأستيل كولين من الإرتباط بمستقبلاته فإنه لا يتطور كمون خاص بالصفيحة النهائية .

مما سبق نستنتج أن المرخيات النازعة للإستقطاب تعمل " كشادات " لمستقبلات الأستيل كولين بينما تؤثر المرخيات غير النازعة للاستقطاب "كضادات تنافسية " .

الأدوية المستعملة في الإرخاء العضلي :

أولاً : المرخيات العضلية الغيرنازعة للإستقطاب : Non depolarizing relaxants

- أول من استخدم المرخيات العضلية كان الهنود الحمر حيث كانوا يضعون مادة الكورار على رأس السهم و يطلقونه على أعدائهم أو فرائسهم فيحدث شللاً بالعضلات مما يؤدي للموت بتثبيط التنفس .
- في العصر الحديث أول من استخدم الكورار بشكل علمي كان الباحث هارولد غريفيث عام 1942حيث بدأ استخدامه في العمليات الجراحية كمرخي عضلي .
- يحدث الحصار في المرخيات غير النازعة للإستقطاب بسرعة أكبر وبشدة أقوى ومدة أطول عند استعمال جرعة أكبر .
- إن جرعة الإستمرارية (الصيانة) في المرخيات غير النازعة للإستقطاب تساوي تقريبا 25 % من الجرعة الأولية .
- يمكن تقسيم هذه الفئة من الأدوية إلى طبيعية مثل الكورار و تركيبية (صنعية).
- كما يمكن تقسيم هذه الفئة **حسب فترة تأثيرها إلى :**

1. *قصيرة أمد التأثير :* مثل ميفاكوريوم ورابكورونيوم (10 - 20) دقيقة .
2. *متوسطة أمد التأثير:* مثل أتراكوريوم وسيس أتراكوريوم وروكورونيوم (20 - 30) دقيقة .
3. *طويلة أمد التأثير :* مثل بانكورونيوم و بيبيكورونيوم (30 - 45) دقيقة .

الأتراكوريوم : Atracurium

- وهي مادة حديثة وآمنة نسبيا وتستعمل بكثرة في بلادنا حاليا .
- يطلق الأتراكوريوم الهيستامين و خاصة إذا أعطي جرعة كبيرة منه أوأعطي بسرعة .
- يترسب إذا مزج مع مركب قلوي مثل الثيوبنتال ، و يجب حفظه في البراد .
- يعطى الأتراكوريوم بجرعة 0.5 ملغ/كغ من أجل التنبيب على مدى أكثر من 30 ثانية وبجرعة 0.25 ملغ/ كغ من أجل الإرخاء أثناء العمل الجراحي ، كما يمكن أن يعطى بشكل تسريب مستمر في العمليات الطويلة أو في العناية المركزة .
- يبدأ تأثيره بعد حوالي 90 ثانية ويزول تأثيره بعد حوالي (20 - 30) دقيقة .
- **يستقلب الأتراكوريوم بطريقتين مميزتين :**
  - بواسطة خمائر الإستيراز اللانوعية .
  - بآلية هوفمان : حيث يتعرض لتحطم كيماوي عفوي لا خمائري بدرجة حرارة و باهاء فيزيولوجيتين .
- **تطرح المستقلبات** بواسطة الكبد بشكل أساسي ومن الكلية بنسبة أقل .
- **ومن أهم التأثيرات الجانبية** التي قد تظهر لدى استخدام هذا الدواء :
  - تسرع القلب و إنخفاض التوتر الشرياني بسبب إطلاق الهيستامين الذي يتحرر إذا أعطي بجرعة اكثر من 0.5 ملغ/ كغ أو خلال مدة أقل من 30 ثانية .
  - تشنج القصبات نتيجة إطلاق الهيستامين ، لذلك يفضل تجنبه عند مرضى الربو.
  - الإنسمام بمركب لودانوزين و هو أحد مستقلبات الأتراكوريوم ولكن لا يحدث الإنسمام به إلا إذا أعطي الأتراكوريوم بجرعات عالية جداً أو إذا كان المريض مصاب بقصور كبدي لأن اللودانوزين يستقلب في الكبد .

بانكورونيوم : Pancuronium

- يتكون البانكورونيوم من حلقة ستيروئيدية مرتبطة بجزيئين من الأستيل كولين بدون أن يكون له أي فعالية هرمونية .
- **يتخرب** بالحرارة لذلك يجب **حفظه** في البراد .
- **يستقلب** في الكبد و تتمتع مستقلباته ببعض الفعالية الحاصرة للنقل العصبي العضلي .
- **و يطرح** بشكل أساسي بواسطة الكلى و جزء صغير منه عبر السبيل الصفراوي .
- ربما يحتاج مرضى التشمع الكبدي لجرعة بدئية أعلى نتيجة زيادة حجم توزعه و لكنهم يحتاجون لجرعات صيانة أقل بسبب انخفاض معدل إستقلابه .
- **من التأثيرات الجانبية** التي قد ترافق إعطاء البانكورونيوم نذكر :
  - تسرع القلب وإرتفاع التوتر الشرياني نتيجة حصار العصب المبهمي المترافق مع تحرر الكاتيكولامينات من النهايات العصبية الأدرنرجية . لذلك يجب عدم إستخدامه أو إعطاؤه بحذر عند مرضى نقص التروية القلبية و مرضى فرط التوتر الشرياني .
  - ظهور إضطرابات نظم بطينية .
  - حدوث إرتكاسات أرجية عند إعطاء محضر بانكورونيوم بروماید .

روكورونيوم : Rocuronium

- صنع هذا المستحضر لتأمين بداية تأثير سريعة (دقيقة أو أكثر بقليل) لذلك نستعمله أحيانا لإجراء التنبيب السريع كبديل لإستخدام السوكسينيل كولين.
- لا يخضع الروكورونيوم **للإستقلاب** في الجسم .
- **يطرح** بشكل رئيسي من الكبد و بشكل طفيف من الكلى و لذلك لا تتأثر مدة تأثيره بشكل ملحوظ في القصور الكلوي ولكنها تتطاول بشكل متوسط الشدة عند الحامل و عند المصاب بقصور كبدي شديد .
- وبما أن هذا المحضر لا يستقلب في الجسم فإنه لا يخلف أية مستقلبات فعالة لذلك فإنه يشكل خيارا ممتازا من اجل التسريب طويل الأمد لمرضى وحدة العناية المركزة .
- إن **التأثيرات الجانبية** لهذا المحضر قليلة نسبيا :

  - قد يحدث شللا عضليا متطاولا عند المسنين بسبب نقص كتلة الكبد لديهم .
  - كما قد يحدث تسرعاً بالنبض بسبب قدرته الحالة للمبهم .

ثانياً : المرخيات العضلية النازعة للإستقطاب Depolarising Muscle Relaxants :

السوكسينيل كولين (السوكساميثونيوم) : Succinylcholine

- وهو عبارة عن جزيئين من الأستيل كولين مرتبطين مع بعضهما البعض .
- بداية تأثيره سريعة (30 - 60) ثانية ومدة تأثيره قصيرة حيث لاتتجاوز 10 دقائق في الاحوال العادية ويعطى بجرعة (1 - 2) ملغ /كغ بالوريد كما يمكن إعطاؤه بالعضل (الوحيد بين المرخيات الذي يمكن إعطاؤه بالوريد والعضل) .

الإستقلاب و الإطراح :

- حالما يدخل السوكسينيل كولين إلى الدوران **يستقلب** معظمه بسرعة بتحطيم الرباط الإستيري بواسطة خميرة كولين إستيراز الزائفة (pseudo cholinesterase) الموجودة في الدم و الكبد .
- و إن هذه العملية الإستقلابية سريعة لدرجة تجعل جزءً فقط من الجرعة المحقونة تصل إلى الوصل العصبي العضلي .
- و حالما ينخفض تركيزه المصلي تنتشر جزيئاته بعيدا عن الوصل العصبي العضلي مما يؤدي لزوال تأثيره .
- تتطاول مدة تأثيره بإعطاء جرعات كبيرة منه أو بإضطراب إستقلابه الذي قد ينجم عن إنخفاض حرارة الجسم أو إنخفاض تركيز الخميرة كما في حالة (الحمل أو أمراض الكبد أو القصور الكلوي أو تناول بعض أنواع الأدوية) أو بإضطراب الخميرة الوراثي حيث أن مريض واحد من أصل 50 مريض يكون لديه مورثة طبيعية وأخرى شاذة مسؤولة عن تصنيع هذه الخميرة الأمرالذي يؤدي لتطاول طفيف في فترة الحصار العصبي العضلي(20 - 30) دقيقة ، و بالمقابل فإن مريض واحد من أصل 3000 مريض يكون لديه مورثتان شاذتان مما يجعل هذه الخميرة أقل ولعا بمحضر سوكسينيل كولين بمئة مرة من نظيرتها الطبيعية مما قد يسبب تطاول الحصار لفترة طويلة جداً (6 - 8) ساعات بعد إعطاء جرعة واحدة من السوكسينيل كولين .
  وتعالج هذه الحالة الأخيرة :
  - إما بإعطاء محضر الخميرة الجاهزة ، و لكن هذه الطريقة غير عملية لأنها غالية الثمن .
  - أو بنقل دم طازج ، و يفضل أن لا يكون الدم مأخوذ من أقرباء المريض .

التأثيرات الجانبية :

- قد ينقص نبض المريض بشكل شديد حتى التوقف و خاصة عند إعطاء جرعة ثانية منه ولذلك يفضل تحضير المريض بالأتروبين قبل إعطاء السوكسينيل كولين و بشكل إلزامي قبل الجرعة الثانية .
- حدوث فرط بيوتاسيوم الدم الذي قد يكون خطيراً في بعض الحالات مثل مرضى الحروق الواسعة و الأذيات العصبية الشديدة و الإعتلال العصبي المحيطي و الحثول العضلية و مرضى القصور الكلوي و إنسداد الأمعاء .
  لذلك يجب عدم إستعماله في الحالات الإسعافيةعند هؤلاء المرضى خشية حدوث توقف القلب .
- آلام عضلية قد تكون شديدة و قد تستمر لمدة أسبوع .
- تقلصات حزمية قد تكون شديدة و يمكن الوقاية أو التخفيف منها بإعطاء جرعة صغيرة من مرخ غير نازع للإستقطاب قبل 5 دقائق من إعطاء السوكسينيل كولين .
- إرتفاع الضغط داخل العين و داخل القحف .
- تحريض حدوث فرط الحرارة الخبيث و خاصة عند إستعماله مع الهالوثان بشرط وجود تأهب وراثي عائلي .
- حدوث شلل متطاول كما ذكرنا سابقاً .
- قد تظهر لانظميات قلبية و خاصة خوارج الإنقباض البطينية .
- قد يؤدي إعطاء السوكسينيل كولين لمريض تأثر العضل لإصابته بالرمع العضلي.

مضادات الكولين إستيراز و معاكسة الحصار :

إن المرخيات النازعة للإستقطاب (السوكساميثونيوم) ليس لها مضاد و إنما يمكن **معاكسة تأثيرها** عند اللزوم بأحد أمرين :

١. إعطاء الخميرة المصنعة (غير عملية).

2. إعطاء دم طازج يحوي الخميرة بكمية كبيرة .

أما المرخيات غير النازعة للإستقطاب فيمكن **معاكستها** بزيادة تركيز الأستيل كولين قرب الصفيحة المحركة النهائية و ذلك عن طريق إعطاء أحد مضادات خميرة الكولين إستيراز و **من هذه الأدوية نذكر :**

النيوستغمين (بروستغمين) - بريدوستغمين - ايدروفونيوم.

وسندرس النيوستغمين لانه أقواها وأكثرها شيوعا .

النيوستغمين Neostigmine :

- **يؤثر** هذا الدواء على كل المشابك الكولينرجية٠
- دواء حاصر لخميرة كولين إستيراز الحقيقية بشكل أساسي، بالإضافة لفعالية طفيفة حاصرة لخميرة كولين إستيراز الزائفة ولذلك فهو قد يسبب تطاول تأثير السكساميثونيوم٠
- إن حصاره لخميرة كولين إستيراز الحقيقية يؤدي لارتفاع تركيز الأستيل كولين عند مستقبلاته النيكوتينية مما يعاكس تأثير المرخيات غير النازعة للإستقطاب والموسكارينية الذي يؤدي بدوره لفرط فعالية نظيرة ودية **تتظاهر بـ :**
  ١. بطء القلب٠
  2. تشنج القصبات وزيادة المفرزات اللعابية والقصبية٠
  3. تشنج الأمعاء وتشنج المثانة٠
- و يمكن **معاكسة هذه التأثيرات** بإعطاء المريض مادة الأتروبين بجرعة (15 - 20) مكغ /كغ أو الغليكوبيرولات 10 مكغ/كغ إما قبل إعطاء النيوستغمين مباشرة أو نخلطهما معا بنفس المحقنة (دائماً لانعطي النيوستغمين لوحده) .
- لا يظهر **التأثير الأعظمي** للنيوستغمين على الوصل العصبي العضلي إلا بعد (3 - 5) دقائق ويبقى تاثيره حتى (30 - 60) دقيقة .
- يعطى النيوستغمين **بجرعة** (30 - 50) مكغ/كغ على ألا تزيد الجرعة الكلية عند البالغين عن ٥ملغ .
- **يطرح** 50% من الدواء عن طريق الكلية لذا قد يطول تأثيره في القصور الكلوي .
- **يستطب** النيوستغمين لعلاج الوهن العضلي الوخيم و العطالة المثانية و العلوص الشللي٠
- أهم **تأثيراته الجانبية** الغثيان و الإقياء و السلس البرازي و بطء القلب المعند على الأتروبين .

تقييم الحصار العصبي العضلي :

- إن تقييم شدة الحصار و طبيعته أمر حيوي في كل عملية جراحية تم فيها تخدير المريض تخديراً عاماً وتم إرخاؤه بإستخدام المرخيات العضلية .
- فإذا لم يتم تقييم المريض بشكل جيد و إذا لم يزول تأثير المرخي فيمكن أن يصاب المريض بنقص أكسجة عند إخراجه من غرفة العمليات .
- **و لتقييم** درجة زوال تأثيرالمرخيات على آخرالعضلات التي انطرح منها نستقصي سريريا مايلي :

٥قدرة المريض على إبقاء رأسه مرفوعا لمدة 5 ثواني على الأقل .
٥القدرة على إحكام قبضة اليد.
٥نطلب من المريض أن يفتح عيونه و يرفع يده .

أو يمكن تقييم درجة زوال الحصارباستخدام منبهات الأعصاب وهو الأفضل والأكثر دقة .

منبه العصب Nerve Stimulator :

- إن استخدام منبه الأعصاب الكهربائي يضمن لنا التأكد من مقدار تخلصه من تأثير المرخي ودرجة المقوية العضلية للمريض .
- إن النبضة الكهربائية تؤدي إلى زوال إستقطاب الألياف الحركية ضمن العصب المحيطي فيتحرر الأستيل كولين من النهايات العصبية و يحدث زوال إستقطاب أعظمي عند الوصل العصبي العضلي .
- قد نرى الإستجابة عيانيا أو تجس باليد أوتسجل كفعالية كهربائية .
- يمكن إرسال النبضات الكهربائية كنبضة وحيدة عالية الفعالية أو سلسلة نبضات عالية التواتر أو منخفضة التواتر .

إذا المهم أن نعرف أن هناك مونيتور خاص لمراقبة المرخيات العضلية تماماً مثل مقياس الأكسجة ومقياس ال co2 .

انتهت المحاضرة