



المخدرات الموضوعية

المحاضرة العاشرة

المخدرات الموضعية (LAs) Local Anesthetics

- تُشتق كلمة *Anesthesia* من الإغريقية "an" تعني "بدون" و "aisthesis" تعني "شعور أو إحساس".
- المخدرات الموضعية *LAs* هي مجموعة من المواد الكيميائية تطبق موضعياً، ذات بنى جزيئية متشابهة، لها القدرة على تثبيط تلقي الإحساسات (الألم) وتمنع الحركة.
- تُستخدم في التطبيقات الموضعية للحروق والجروح الصغيرة، في الإبر التي تُحقن خلال الإجراءات السنية، الحصر الشوكي خلال إجراءات التوليد *Obstetric Procedures* والجراحات الكبرى.
- أول المخدرات الموضعية كان الكوكائين *Cocaine* الذي يُستخرج من أوراق الكوكا (*Erythroxylon*)، استُخدم في البداية كمخدر عيني موضعي لكن خصائصه الإدمانية وسميته شجعت على البحث عن بدائل، أولها كان *Procaine* (Novocain®).
- تبدي المخدرات الموضعية تأثيراتها عن طريق حصر قنوات Na^+ المبوبة بالفولتاج ← تثبيط انتشار كمونات العمل على طول العصبونات ← منع نقل المعلومات من وإلى *CNS*.
- ملاحظة هامة: هنالك خلط كبير بين مصطلحي: مسكنات الألم *Analgesics* وهي مثبطات نوعية لمسارات الألم والمخدرات الموضعية *LAs* وهي مثبطات غير نوعية لمسارات وألياف الألم إذ يمكنها حصر ألياف حسية وحركية وذاتية بالإضافة إلى كمونات العمل في العضلات الهيكلية والعضلة القلبية.

مسارات الألم Pain Pathways

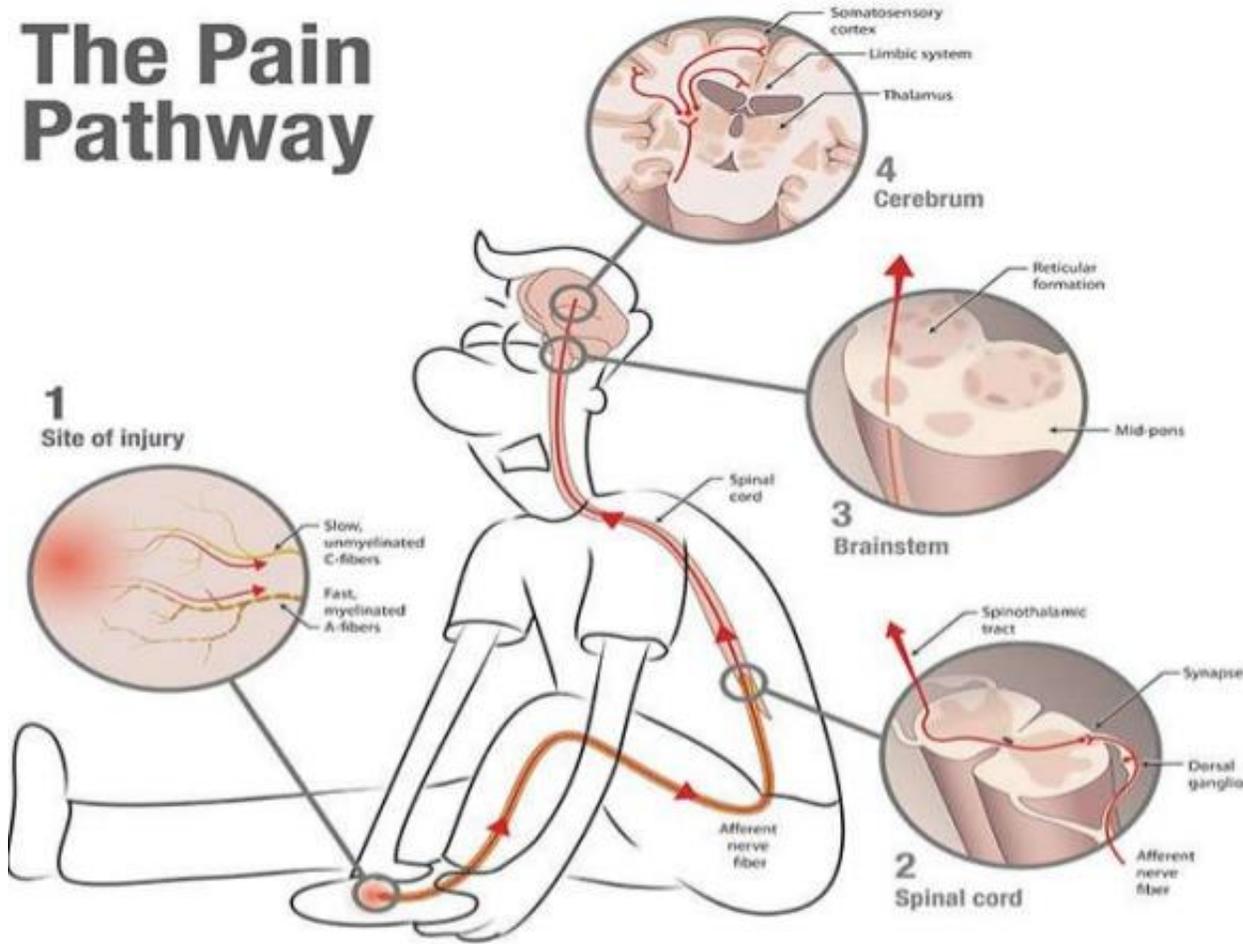
➤ تمتلك ألياف الألم الأولية primary (1°) nociceptors أجساماً خلوية في عقد الجذور الظهرية وتشكل مشابك مع العصبونات الثانوية الواردة secondary (2°) afferent neurons في القرن الظهرى للنخاع الشوكي. مع العلم أن عصبونات الألم الأولية تستخدم الوسيط العصبي الغلوتامات.

➤ تسير العصبونات الثانوية 2° في المناطق الخارجية للنخاع الشوكي لتصل أخيراً إلى المهاد أو الثلاموس Thalamus حيث تشكل بدورها مشابك مع عصبونات واردة ثالثة tertiary (3°) afferent neurons.

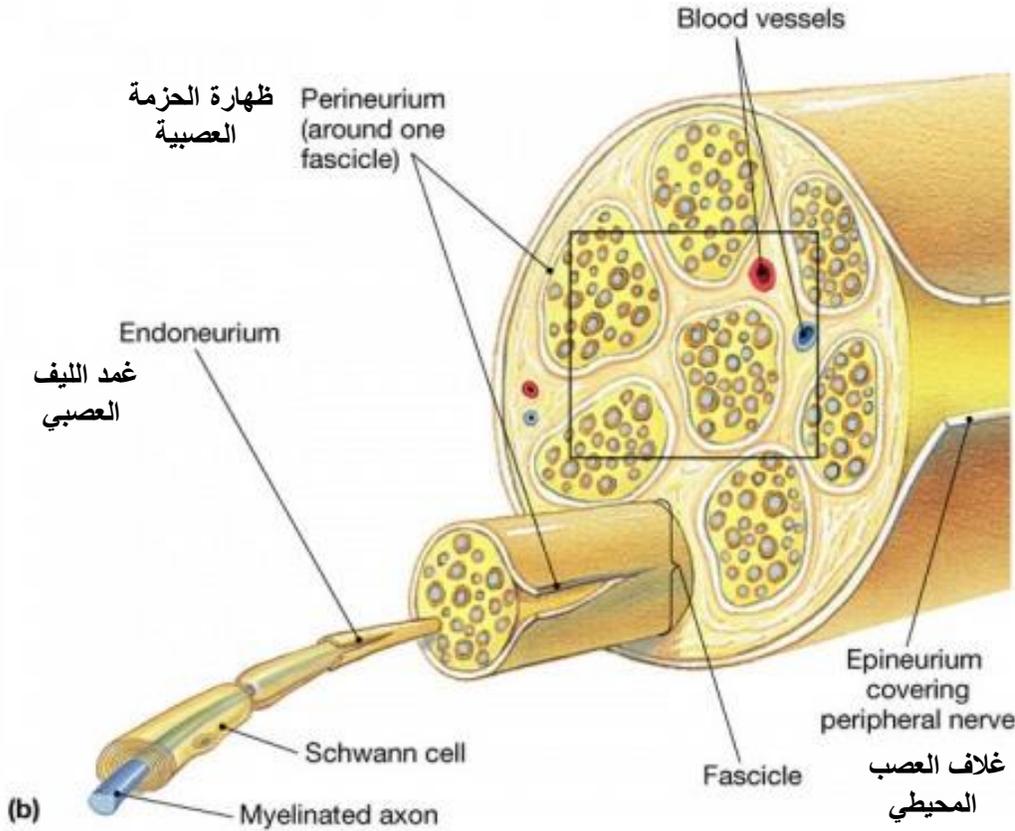
➤ للعصبونات الثالثة 3° عدة وجهات فمنها ما يتجه إلى القشرة الحسية الجسمية somatosensory cortex (المسؤولة عن تحديد موقع الألم) ومنها ما يتجه إلى الجهاز الحوفي limbic system (المسؤول عن الجوانب العاطفية للألم).

➤ إن الإحساس بالألم عملية معقدة تنتج عادةً عن تفعيل عصبونات واردة لألياف الألم وغيرها. ويمكن أن تتعدل بالإعتماد على الوضع أو الموقف، الحالة الذهنية للفرد وعوامل أخرى. فمثلاً يمكن أن يؤدي تركيز الرياضي على لعبة هامة إلى عدم شعوره بالألم أذية ما بشدة حتى تنتهي اللعبة. حيث أن CNS يستخدم فروعاً صادرة ضمن الدماغ والنخاع الشوكي ليغير إشارات الإحساس بالألم القادمة وبالتالي تغيير الإحساس بالألم.

The Pain Pathway



البنية التشريحية للعصب المحيطي وموقع تأثير المخدر الموضعي



1. تُحقن المخدرات الموضعية LAS أو تُطبَّق خارج غلاف العصب المحيطي (يحتوي أوعية دموية، نسيج شحمية، وخلايا ماست المناعية).

2. يجب أن تُعبَّر جزيئات LAS غلاف العصب لتصل إلى ظاهرة الحزمة العصبية التي تنظم الألياف العصبية في مجموعات. وهذه الطبقة هي الأصعب بالنسبة لـ LAS لاختراقها بسبب وجود وصلات محكمة بين خلاياها.

3. ثم تُعبَّر LAS غمد الليف العصبي التي تُغلف الألياف المحاطة وغير المحاطة بالميلين، وخلايا شوان والشعيرات الدموية.

➤ فقط جزيئات LAS التي تنجح في عبور الطبقات الثلاثة المكوّنة للعصب المحيطي يمكن أن تصل الأغشية العصبونية حيث توجد قنوات الصوديوم المبوّبة بالفولتاج.

➤ سريريا، يجب تطبيق تركيز عالٍ من المخدر الموضعي لأنه لا يصل إلى موقع التأثير إلا عدد من جزيئات LAS.

المخدرات الموضعية (LAs) Local Anesthetics

➤ تُصنف المخدرات الموضعية LAs إلى

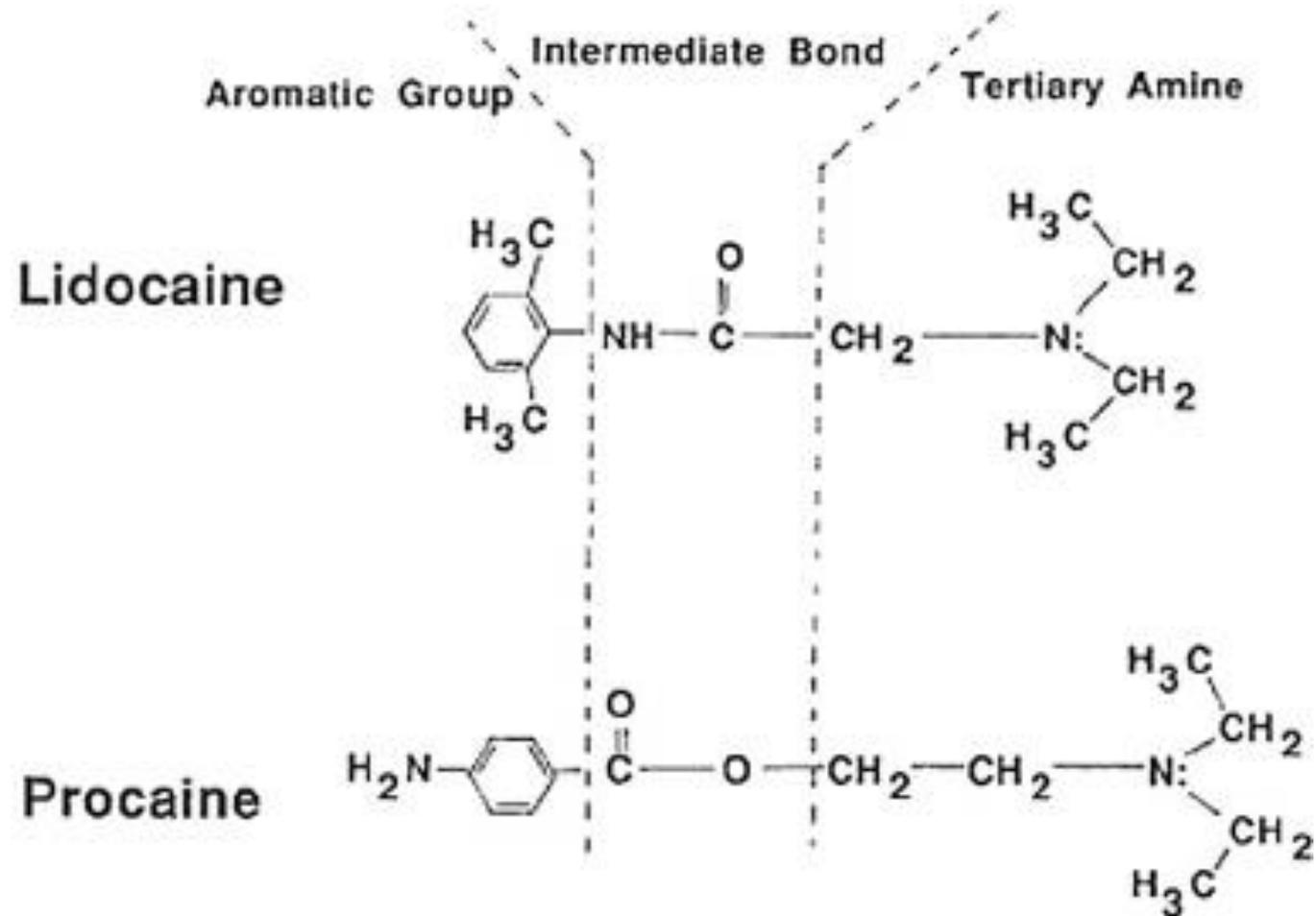
- مخدرات موضعية ذات رابطة إستيرية Ester-Linked LAs
- مخدرات موضعية ذات رابطة أميدية Amide-Linked LAs

➤ تتميز جميع LAs باحتوائها على 3 مواضع بنيوية هامة:

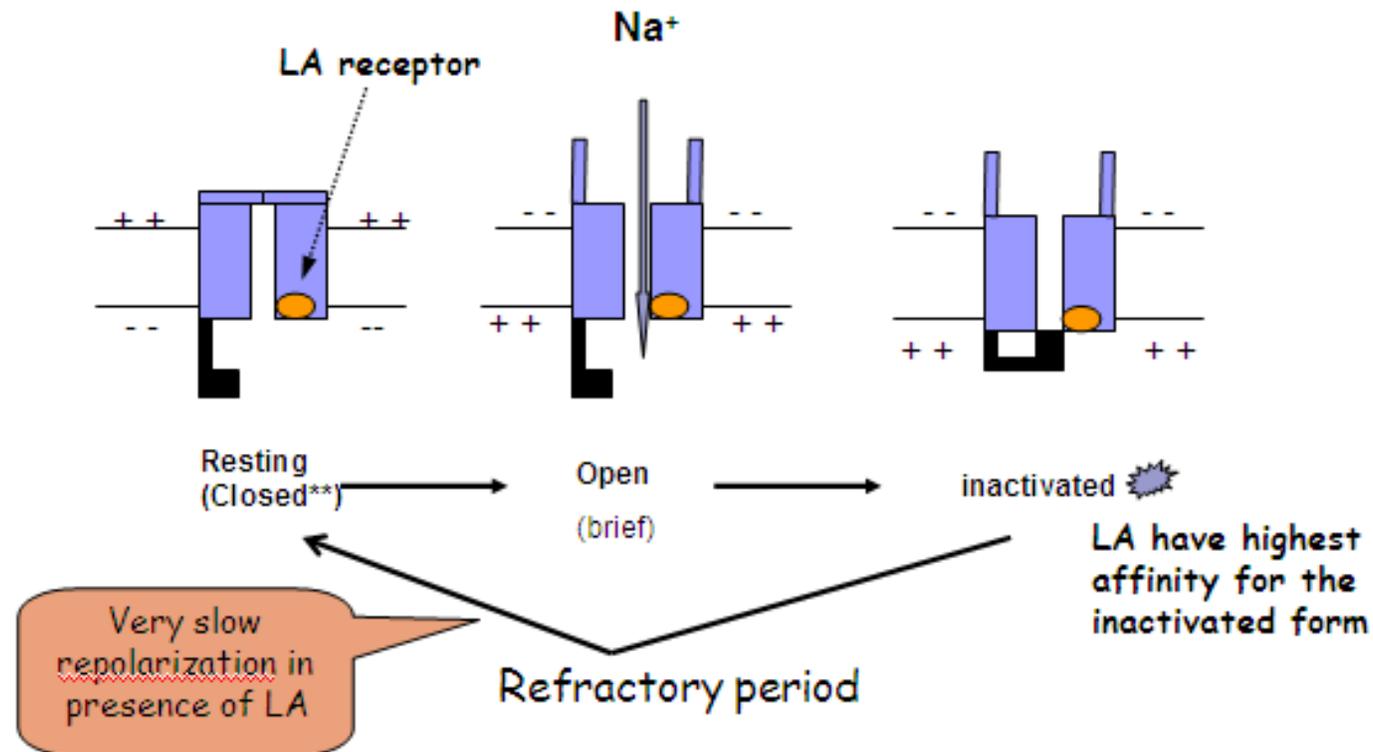
- مجموعة عطرية Aromatic Group تؤثر على خواص المركب الكارهة للماء
- مجموعة أمينية Amine Group تؤثر على سرعة التأثير وفعالية الدواء
- رابطة إستيرية أو أميدية تربط هاتين المجموعتين تؤثر على مدة التأثير والآثار الجانبية للدواء

➤ تؤثر الصفة الكارهة للماء لLA على سهولة عبور المركب عبر أغشية الخلية العصبية للوصول إلى موقع تأثيره وهو الجانب السيتوبلازمي لقناة Na^+ المبوّبة بالقولتاج. والقاعدة تقول: LA الفعال يجب أن يدخل إلى ثم ينتشر عبر ثم ينفصل عن الغشاء ليصل إلى موقع التأثير والمركبات التي تحقق ذلك غالباً هي التي نتصف بأنها متوسطة الكراهية للماء Moderate Hydrophobe فهي أكثر LAs فعالة سريرياً.

البنى الكيميائية للمخدرات ذات الرابطة الإستيرية والأميدية



آلية تأثير المخدرات الموضعية: تطيل LAs فترة العصيان في العصبون بتأخير عودة القناة من حالة اللاتفعيل إلى حالة الراحة بحوالي 50-100 مرة. وبحسب فرضية المستقبل المعدل Modulated Receptor Hypothesis فللمخدرات الموضعية ألفة أعلى للأوضاع المغلقة، المفتوحة واللامفعلة لقناة Na^+ منها لوضع الراحة.

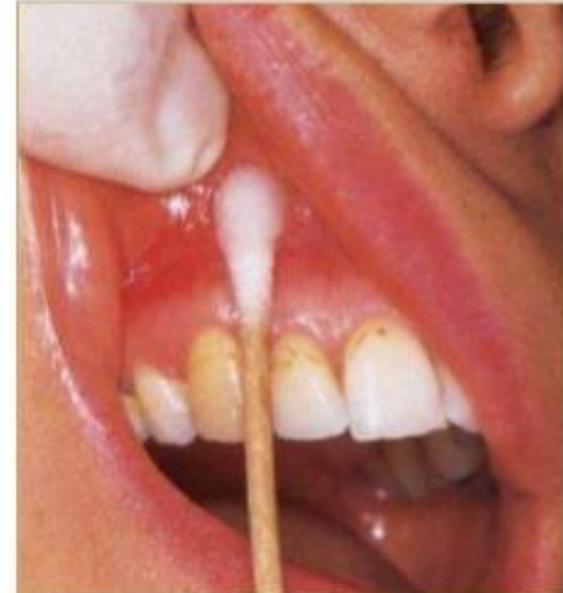


**Closed state may exist in various forms as it moves from resting to open. LA have a high affinity for the different closed forms and may prevent them from opening.

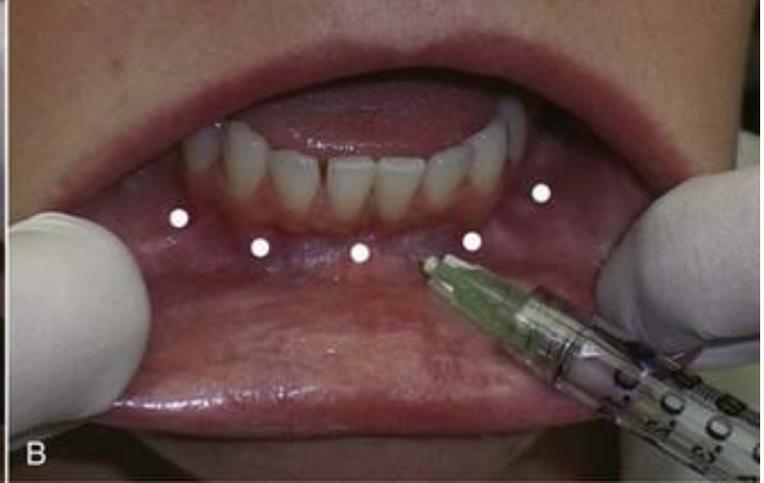
طرق إعطاء المخدرات الموضعية

■ تحدد طرق إعطاء المخدرات الموضعية تأثيرها العلاجي ومدى سميتها الجهازية.

1. التخدير بالتطبيق الموضعي Topical Anesthetic: تخفيف ألم قصير الأمد عند تطبيق LA على الأغشية المخاطية أو الجلد. وهنا يجب أن يعبر المخدر حاجز البشرة للوصول إلى نهايات الألياف A δ و C في الأدمة ليتم امتصاصه بعدها إلى الدوران الجهازى. من أمثلتها مزيج *Tetracaine + Adrenaline + Cocaine (TAC)* الذي يمكن استخدامه قبل خياطة الجروح الصغيرة.



2. التخدير الإرتشاحي Infiltration: يُستخدم لتخدير منطقة من الجلد (أو سطح مخاطي) عن طريق الحقن في الأدمة Intradermal أو تحت الجلد SC غالباً في أماكن متجاورة متعددة قريبة من المنطقة المراد تخديرها. من أمثلتها *Bupivacaine* و *Lidocaine*. تؤدي إلى تخدير أسرع من السابقة لكنها مؤلمة نتيجة الحرق الناتج عن محلول الحقن.



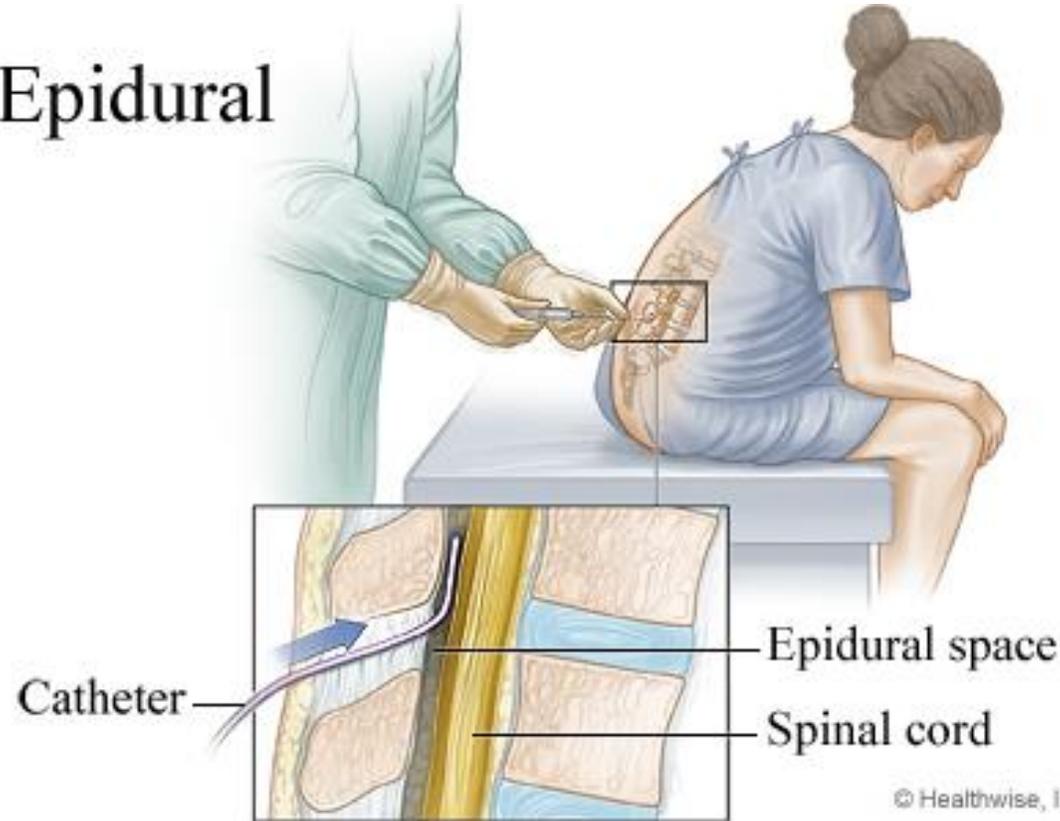
3. حصر عصب محيطي Peripheral Nerve Blockade: يكون الحقن هنا عادةً عن طريق الجلد Percutaneously. ولا يصل إلا جزء صغير من الدواء المحقون إلى غشاء العصب ويعتمد اختيار LA نموذجياً على مدة التأثير المرغوبة. وهنا يمكن استخدام Epi لإطالة زمن تأثير حصر العصب المحيطي.



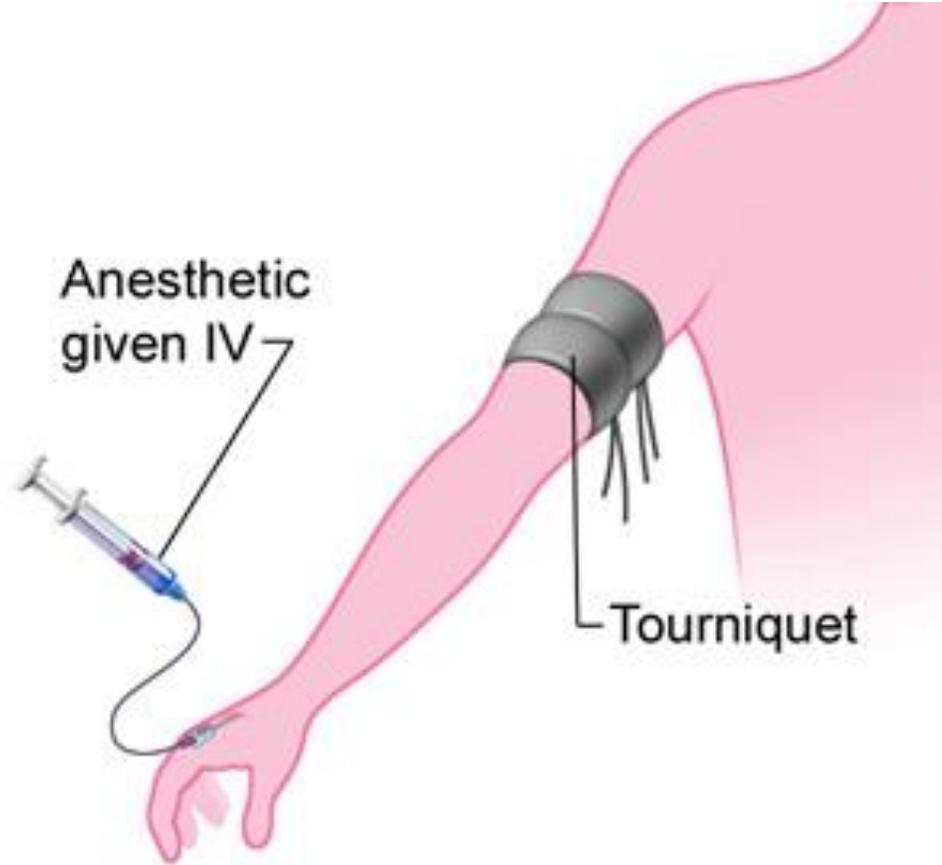
Peripheral Nerve Block

4. حصر عصب مركزي Central Nerve Blockade: ويكون الحقن هنا إما داخل القِراب (نخاعي) أو فوق الجافية مثل حالة *Bupivacaine* الذي يكون مفيداً بشكل خاص كمخدر خلال المخاض لأنه يخفف الألم دون حصر حركي كبير. لكن بسبب سميته القلبية يمكن استخدام أدوية أحدث مشابهة كيميائياً وأكثر أماناً مثل *Ropivacaine* و *Levobupivacaine*.

Epidural



5. التخدير المناطقي الوريدي Intravenous Regional Anesthesia: يُسمى أيضاً Bier's Block يُستخدم أحياناً في جراحات الذراع واليد.



أهم المخدرات الموضعية ذات الرابطة الإستيرية

‡ *Procaine* (بروكائين): مخدر موضعي قصير الأمد ومنخفض الفعالية، استخدامه الرئيسي في التخدير الإرتشاحي وفي الإجراءات السنية. كما أن شبيهه *2-chloroprocaine* شائع الاستخدام في التخدير عند الولادة بحقنه فوق الجافية Epidurally للسيطرة على الألم.

‡ *Tetracaine* (تتراكانين): مخدر موضعي كاره للماء وبالتالي فهو عالي الفعالية وطويل الأمد، استخدامه الرئيسي في التخدير النخاعي وبالتطبيق الموضعي.

‡ *Cocaine* (كوكائين): المخدر الموضعي القياسي والوحيد الموجود بشكل طبيعي (غير مصنع)، فعاليته متوسطة (نصف فعالية الليدوكائين) كما أن مدة تأثيره متوسطة. استخدامه الرئيسي هو في التخدير العيني وكجزء من التخدير TAC.

• مثبت قوي لعود النقاط الكاتيكلولامينات في الجملة العصبية المركزية والمحيطية ← له فعل مقبض وعائي قوي + له تأثير سمي على القلب + له تأثير كعامل يزيد من شعور النشوة "High" ..



أهم المخدرات الموضعية ذات الرابطة الأميدية

✦ **Lidocaine** (ليدوكائين): المخدر الموضعي الأكثر استخداماً، متوسط الفعالية، سريع التأثير، مدة تأثيره متوسطة (1-2 ساعة). يُستخدم في التخدير الإرتشاحي، حصر عصب محيطي، التخدير النخاعي وفوق الجافية بالإضافة إلى التطبيق الموضعي. كما يُستخدم كمضاد لا نظميات من النمط 1.

✦ **Prilocaine** (بريلوكائين) : يتميز بأن له تأثير مقبض وعاني بالإضافة إلى تأثيره كمخدر موضعي ← خيار مناسب للمرضى الذي يؤذيهم الإبينفرين Epi.

✦ **Bupivacaine** (بوبيفاكائين): مخدر موضعي طويل الأمد، كاره للماء (فعاليته كبيرة)، يُستخدم في التخدير الإرتشاحي وحصر عصب محيطي والتخدير النخاعي وفوق الجافية.



أهم المخدرات الموضعية ذات الرابطة الأميدية

✦ *Levobupivacaine* (لثوبوبيفاكائين): المخايل الفراغي لـ *Bupivacaine* S-enantiomer ، وهو أكثر أماناً وأقل سمية قلبية.

✦ *Articaine* (أرتيكائين): يُستخدم حالياً في طب الأسنان Dentistry ، واستقلابه السريع في البلازما يمكن أن يخفف من سميته.

✦ *Eutectic Mixture of Local Anesthetic (EMLA)* (المزيج التصليبي للمخدرات الموضعية): هو مشاركة بين *Prilocaine + Lidocaine* تطبق موضعياً على شكل كريم أو لصاقة Patch. مفيد سريرياً لأن له تركيز أعلى من المخدر الموضعي لكل قطرة تلامس الجلد مما يوجد في المستحضرات موضعية التطبيق المستخدمة عادةً.

• فعال في كثير من الحالات مثل البزل أو الثقب الوريدي Venipuncture ، الإقناء (إدخال قنينة) الشرياني Arterial Cannulation ، البزل القطني Lumbar Puncture والإجراءات السننية وخاصةً لدى الأطفال الذين يخافون من ألم الحقن.



الحرائك الدوائية للمخدرات الموضعية LA Pharmacokinetics of LA

➤ بعد إعطاء هذه الأدوية عن طريق الحقن أو بالتطبيق الموضعي تنتشر LAS إلى مواقع تأثيرها كما يتم التقاط جزيئات LAS من قبل النسيج المَحَلِيَّة وتتم إزالتها من موقع الإعطاء عن طريق الدوران الجهازِي.

➤ تحدد كل من كمية المخدر الموضعي التي تصل الدوران الجهازِي وفعاليتته السمية الجهازية له ← نموذجياً، يتم خفض الإمتصاص الجهازِي قدر الإمكان لتجنب السمية غير اللازمة حيث تؤثر كل من تروية موقع الحقن وتركيز الدواء وإضافة مقبض وعائي وخصائص محلول الحقن (اللزوجة مثلاً) على سرعة ومدى الإمتصاص الجهازِي للLAS.

➤ يكون الإمتصاص أكبر من النسيج ذات التروية الدموية الأثقل أو بعد إعطاء LA عدة مرات. فمثلاً يؤدي إعطاء LA مبخَّر داخل الرغامى Intratracheal إلى امتصاص جهازِي سريع وشبه كامل للLA بسبب تماسه مع البارانشيم الرئوي شديد التروية.

➤ غالباً ما يتم إعطاء مقبض وعائي (مثل Epi) مع المخدرات الموضعية القصيرة والمتوسطة أمد التأثير من أجل زيادة مدة تأثيرها (بزيادة تركيز LA حول العصب) ولخفض سميتها الجهازية (بانقاص التركيز الأعظمي الواصل للدوران الجهازِي). لكن قد تسبب المقبضات الوعائية نقص أكسجة Hypoxia في النسيج وأذيته إذا نقص الأوكسجين بشكل شديد ولذلك لا تُستخدم المقبضات الوعائية عند إعطاء LAS في الأطراف لأنها ذات تروية دموية محدودة.

➤ بالنسبة لنفس كمية LA المعطاة فإن المركب الأقل كرهاً للماء (مثل Procaine) يكون تركيزه البلازمي أعلى (أقل تخزيناً في النسيج) وبالتالي حجم توزعه V_d أقل. بينما LA الأكثر كرهاً للماء (مثل Bupivacaine) فتركيزه البلازمي أقل (أكثر تخزيناً في النسيج) وبالتالي حجم توزعه أكبر وهي التي يتم إطراحها بشكل أبطأ.

➤ تسير LAS الواصلة إلى الدوران الجهازِي في الجملة الوريدية إلى السرير الوعائي للرنة التي تلعب دوراً مخففاً أو ملطفاً لتأثير الدواء على الدماغ والأعضاء الأخرى كما أن الرنة تلعب دوراً في استقلاب LAS ذات الرابطة الأميدية.

أهم التأثيرات السمية للمخدرات للمخدرات الموضعية

1. تهيج موضعي Local Irritation خاصة في العضلات الهيكلية.
 2. تأثيرات معقدة ثنائية الطور Biphasic على الدوران المحيطي مثل *Lidocaine* الذي يؤدي بدايةً إلى تقبض ثم إلى توسع وعائي. كما أن تأثيراتها ثنائية الطور على العضلات الملساء القصبية حيث تسبب في البداية تقبضاً قصبياً ثم تؤدي إلى توسع القصبات.
 3. تأثيرات خطيرة على CNS لأنها تستطيع عبور BBB فتؤدي بدايةً إلى أعراض استثارية مثل الرعشات، الطنين Tinnitus، رجفة وأحياناً اختلاجات معممة. ثم إلى تثبيط CNS ويمكن أن تؤدي إلى الموت بسبب قصور التنفس.
 4. فرط التحسس Hypersensitivity للمخدرات الموضعية نادر وهو يظهر على شكل التهاب جلد تحسسي Allergic Dermatitis أو ربو.
- ملاحظة: تُنقِص LAs من سرعة ناقلية كمونات العمل القلبية لذلك يمكن استخدامها (مثل *Lidocaine*) كأدوية لا نظميات قلبية Class1-antiarrhythmic Drugs لقدرتها على منع تسرع القلب البطيني والرجفان البطيني Ventricular Fibrillation.

المخدرات العامة General Anesthetics

- يُعد التخدير العام أساسياً في الإجراءات الجراحية، لأن الحالة الفيزيولوجية التي تُحدثها المخدرات العامة تتميز بـ
 - تسكين الألم Analgesia
 - فقدان الذاكرة Amnesia
 - فقدان الوعي Loss of Consciousness
 - تثبيط المنعكسات الحسية والذاتية Inhibition of Sensory and Autonomic Reflexes
 - ترخية العضلات الهيكلية Skeletal Muscle Relaxation
- تختلف شدة وقدرة المخدر على إحداث أي من هذه التأثيرات بالإعتماد على الدواء والجرعة والحالة السريرية.

➤ صفات الدواء المخدر المثالي:

- أن يؤدي إلى إحداث فقدان وعي سهل smooth وسريع rapid
- أن يسمح بالتعافي أو الإنعاش الفوري prompt recovery بعد أن يتم التوقف عن إعطائه
- أن يتمتع بهامش أمان واسع wide margin of safety
- أن تكون تأثيراته الجانبية أصغر

➤ إن أيّاً من الأدوية المخدرة المتوافرة حالياً غير قادر، إذا استُخدم لوحده، على تحقيق جميع هذه التأثيرات المرغوبة. ولذلك تلجأ الممارسات الحديثة في علم التخدير Anesthesiology إلى استخدام مشاركات من الأدوية التي تُعطى وريدياً IV وبالاستنشاق Inhaled (تقنيات التخدير المتوازن balanced anesthesia techniques) بحيث تتم الاستفادة من الخصائص المفضلة لكل من هذه الأدوية مع التقليل قدر الإمكان من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة.

المخدرات العامة General Anesthetics

أنماط التخدير العام :Types of General Anesthesia

■ المخدرات الوريدية Intravenous Anesthetics

■ المخدرات الإستنشاقية Inhaled Anesthetics

■ التخدير المتوازن Balanced Anesthesia تتضمن مشاركة من المخدرات الوريدية لتخدير ومخدرات إستنشاقية للمحافظة على حالة التخدير (مع العلم أنه يمكن استخدام بعض المركبات الطيارة لتخدير التخدير وبعض المخدرات الوريدية للمحافظة عليه).

Stages of Anesthesia مراحل التخدير

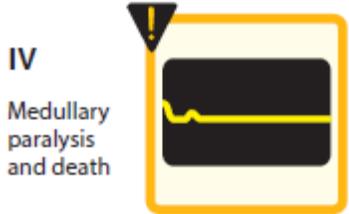
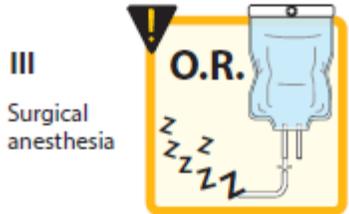
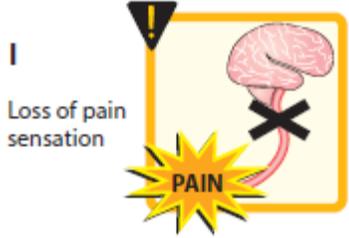


Figure 13.3
Stages of anesthesia.
O.R. = operating room.

➤ يعتمد الوصف التقليدي لمراحل التخدير المختلفة (تُسمى إشارات غيدل Guedel's signs) على التأثيرات المُلاحظة عند استخدام دي إيثيل إيثر diethyl ether الإستنشاقية. حيث يمكن تقسيم التأثيرات المخدرة على الدماغ إلى 4 مراحل من عمق التثبيط المتزايد للـ CNS:

I. مرحلة تسكين الألم **Stage of Analgesia**: تختلف بحسب المخدّر المستخدم لكنها تبدأ بتسكين الألم ثم يتبعها فقدان ذاكرة Amnesia وشعور بالنشوة Euphoria.

II. مرحلة الإستثارة **Stage of Excitement**: يكون المريض غالباً في حالة هذيان، التنفس غير منتظم، مع إمكانية حدوث إقياء ← تُبذل الجهود للحدّ من مدة وشدة هذه المرحلة المزعجة بزيادة تركيز المخدّر.

III. مرحلة التخدير الجراحي **Stage of Surgical Anesthesia**: يكون فيها المريض فاقداً للوعي وتنفسه منتظماً وتناقص في حركة العين. ويتم إجراء الجراحة عادةً في هذه المرحلة من التخدير.

IV. مرحلة التثبيط النخاعي **Medullary Depression**: تتضمن تثبيطاً شديداً للـ CNS (تثبيط المركز الحركي الوعائي في البصلة ومركز التنفس في جذع الدماغ) وبالتالي يحدث تثبيط تنفس وتثبيط قلبي مع انعدام حركة العينين. يجب أن يحذر الطبيب من الوصول إلى المرحلة IV لأنه من الممكن أن يموت المريض عند عدم وجود المساعدة التنفسية والدورانية اللازمة.

➤ خلال الإنعاش من التخدير، يمرّ المريض بنفس المراحل ولكن بشكلٍ معكوس.

المخدرات الإنشاقية Inhaled Anesthetics

- تُعد المخدرات الإستنشاقية حجر الأساس في التخدير وهي تُستخدم بشكل خاص من أجل المحافظة على حالة التخدير بعد إعطاء مخدر وريدي. ولا يوجد مخدر مفضل على المخدرات الأخرى في جميع الظروف.
- للمخدرات الإستنشاقية ميزة غير موجودة في المخدرات الوريدية وهي أنه يمكن التحكم بعمق التخدير وتعديله بسرعة كبيرة بتغيير تركيز الدواء. كما أن المخدرات الإستنشاقية عكوسة لأنه يمكن أن يتم إطراح معظمها من الجسم عن طريق الزفير Exhalation.
- تتميز المخدرات الإستنشاقية الحديثة بأنها غير قابلة للإشتعال Noninflammable وغير متفجرة Nonexplosive وتتضمن غاز أكسيد الأزوتي N_2O وعدد من الفحوم الهيدروجينية المهلجنة الطيارة.
- كما أن جميع هذه العوامل تؤدي إلى:
 - إنقاص المقاومة الوعائية الدماغية Cerebrovascular Resistance وبالتالي زيادة التروية الدماغية.
 - توسع قصبي Bronchodilation
 - إنقاص التهوية الدقيقة (حجم الهواء الداخل إلى أو الخارج من الرئتين في واحدة الزمن)
- تعتمد حركة هذه العوامل من الرئتين إلى مختلف أجزاء الجسم على انحلاليتها في الدم وفي النسيج بالإضافة إلى الجريان الدموي ← تلعب هذه العوامل دوراً هاماً في تحريض التخدير وفي الإنعاش منه.

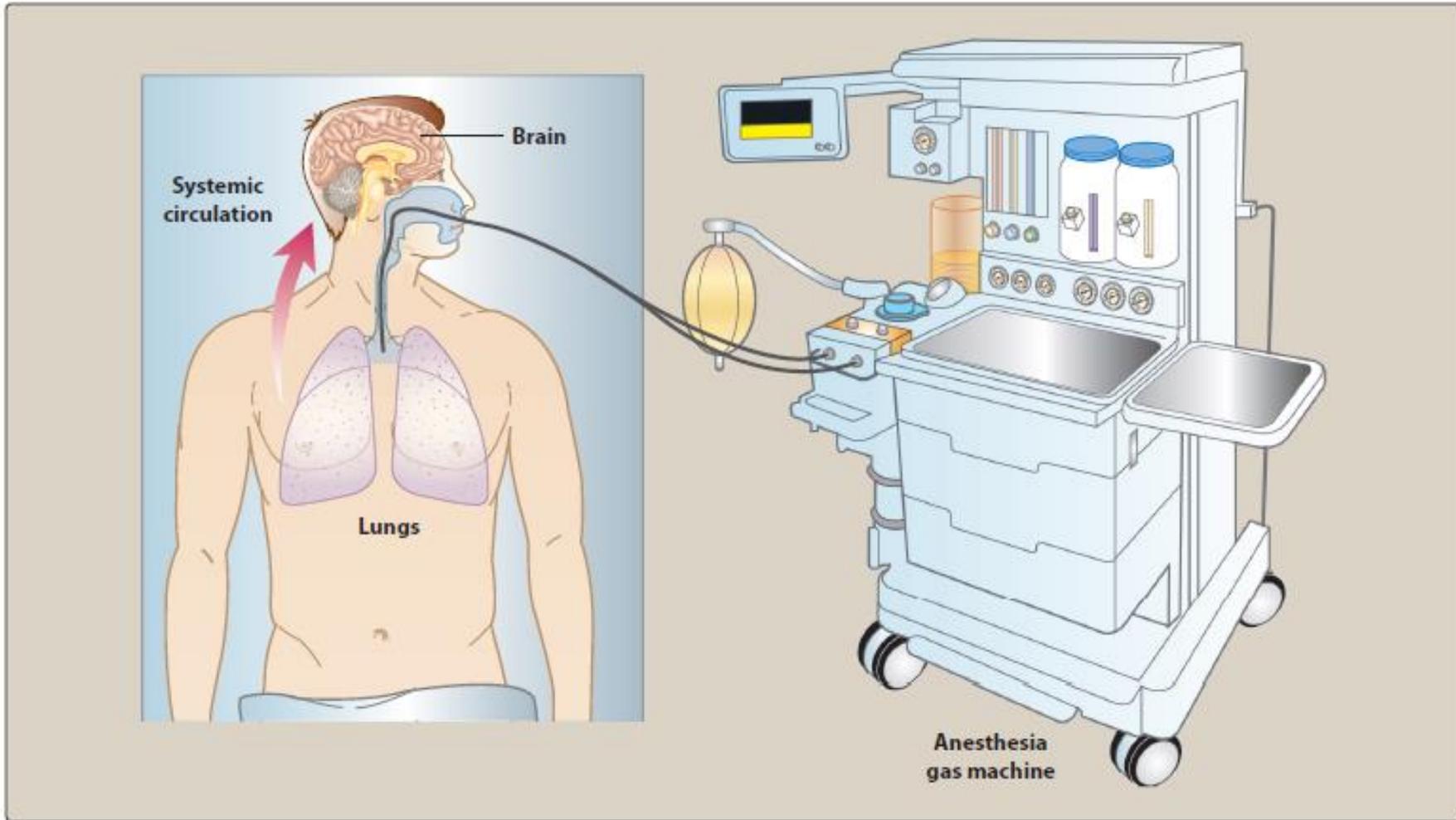


Figure 13.4

Volatile anesthetics delivered to the patient are absorbed via the lungs into the systemic circulation causing dose-dependent CNS depression.

المخدرات الإنشاقية Inhaled Anesthetics

➤ بشكل عام، هنالك خاصيتان فيزيوكيميائيتان للمخدرات الإستنشاقية يمكن من خلالها توقع سلوكها:

I. معامل التوزع زيت/غاز $\lambda(\text{oil/gas})$ oil/gas partition coefficient, λ يفيد في توقع الفعالية Potency: كلما كان معامل التوزع زيت/غاز أكبر كلما كان المخدر أكثر فعالية ويسبب التخدير عند ضغط جزئي أقل.

II. معامل التوزع دم/غاز $\lambda(\text{blood/gas})$ blood/gas partition coefficient, λ يفيد في توقع سرعة تحريض التخدير Anesthesia Induction: كلما كان هذا المعامل أصغر كلما زادت السرعة في تحريض التخدير.

✚ *Halothane* (هالوتان): ذو فعالية عالية (معامل التوزع زيت/غاز مرتفع) لكنه بطيء في تحريض التخدير والإنعاش منه. والرائحة غير المخرشة للهالوتان تجعل منه مفيداً في تخدير الأطفال. لكن مشكلته تكمن في أن مستقبلاته السامة قد تسبب سمية كبدية مميتة خاصة لدى البالغين في حين تكون منخفضة لدى الأطفال ← استخدامه كمخدر للأطفال.

✚ *Isoflurane* (أيزوفلوران) و *Enflurane* (إنفلوران): أقل فعالية من الهالوتان لكنها أسرع في تحريضها للتخدير مع العلم أن *Isoflurane* هو المخدر العام الأكثر استخداماً في الوقت الحاضر.

✚ *Diethyl Ether* (دي إثيل إيثر): فعال لكنه بطيء جداً في تحريضه للتخدير، هذا بالإضافة إلى قابليته للإشتعال ← لم يعد يُستخدم في التخدير في USA وأوروبا لكن البلدان النامية لا تزال تستخدمه بسبب سعره المنخفض وسهولة تطبيقه.

✚ *Nitrous Oxide* (أوكسيد الأزوتي): يؤثر بسرعة كبيرة لكن فعاليته منخفضة ويتطلب إعطاء مخدرات أخرى معه.

✚ *Desflurane* (دسفلوران) و *Sevoflurane* (سيفوفلوران): مخدرات جديدة تم تصميمها بحيث يكون معامل التوزع دم/غاز صغيراً وبالتالي تكون سريعة في تحريض التخدير (مثل N_2O) وهي أكثر فعالية منه. مع العلم أنه يتم استبدال *Halothane* بـ *Sevoflurane* بشكل متزايد في تخدير الأطفال لأن *Sevoflurane* يتمتع بطعم حلو.

المخدرات الوريدية Intravenous Anesthetics

➤ تسمح المخدرات الوريدية بتخدير سريع مثل الباربيتورات. حيث أن الباربيتورات ذات التأثير قصير الأمد جداً Ultra-short acting مثل *Thiopental* (ثيوپنتال) تكون قادرة على تحريض تخدير جراحي خلال ثوانٍ.

• وبما أنها غير طيارة مثل المخدرات الإستنشاقية فهي تختلف عنها بأنه لا يمكن إزالتها من الجسم عن طريق التهوية الرئوية ← الطريق المتبعة للتخلص من هذه المركبات من CNS هو عن طريق إعادة توزيعها من مختلف الأعضاء إلى الدم ومن ثم يؤدي الإستقلاب و/أو الإطراح إلى تناقص بطيء لمستويات الدواء الكلية في الجسم.

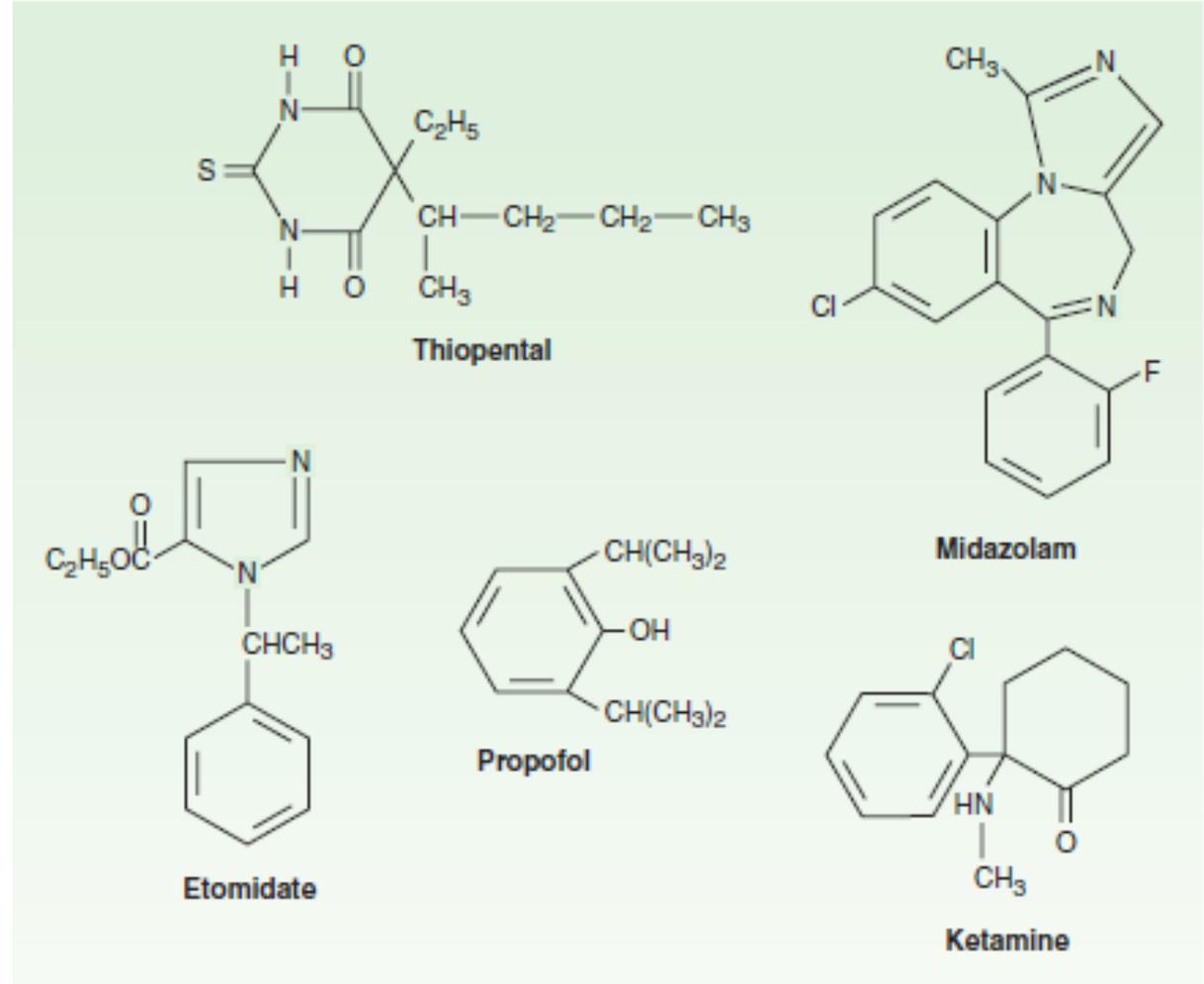
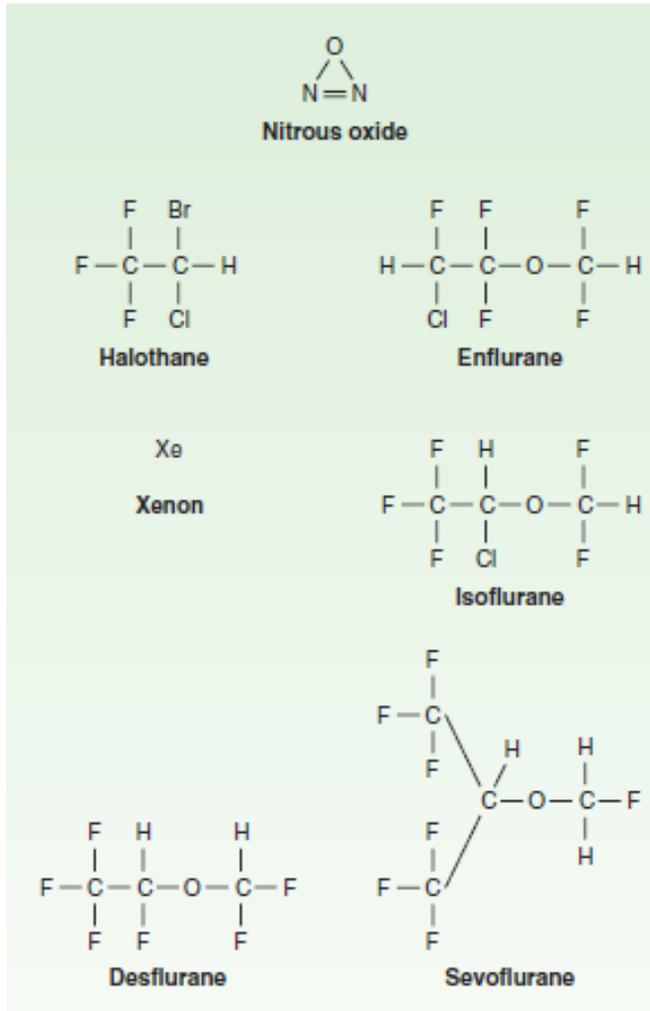
◆ *Propofol* (بروفول): مخدر وريدي هام مجهز ضمن شكل صيدلاني دسم *Intralipid Formulation*، سرعته في التخدير تعادل الباربيتورات لكنه يُستقلب بشكل أسرع ← الإنعاش منه يكون أسرع من الباربيتورات.

• يُستخدم في تحريض التخدير والمحافظة عليه وخاصةً في الإجراءات الجراحية القصيرة ذات اليوم الواحد حيث يساعد إطراحه السريع على الإنعاش السريع والإخراج المبكر للمريض من المشفى.

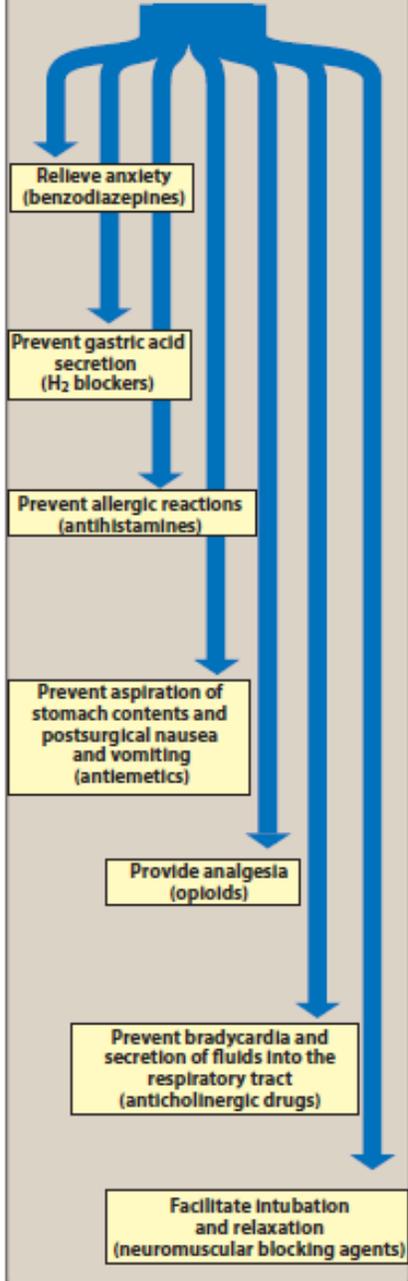
◆ *Etomidate* (إتوميديات): هو عبارة عن إيميدازول يُستخدم لتحريض التخدير، ويتميز بأن تثبيطه القلبي الرئوي أصغري بسبب عدم تأثيره على الجهاز العصبي الودي.

◆ *Ketamine* (كتامين): يؤدي إلى تخدير تفارقي **Dissociative Anesthesia** أي أن المريض يبدو مستيقظاً لكنه في الحقيقة في حالة تسكين ألم وفقدان ذاكرة. كما أنه يتميز بأنه يزيد النتاج القلبي بزيادة الفعل الودي الصادر ← مفيد في حالات الصدمة **Trauma** الإسعافية. من النادر استخدامه هذه الأيام لأنه يمكن أن يؤدي إلى حدوث هلوسات مزعجة.

البنى الكيميائية لأهم المخدرات العامة الإستنشاقية والوريدية



Some functions of adjuncts to anesthesia



الأدوية المساعدة والتخدير المتوازن

Adjuvant Drugs and Balanced Anesthesia

■ بما أنه لا يمكن لأي دواء بمفرده تحقيق كل الأهداف المرغوبة للتخدير لذلك تتم مشاركة عدة مخدرات استنشاقية و/أو وريدية لإعطاء حالة التخدير المتوازن.

■ يؤدي الإعطاء المتزامن للمخدرات العامة إلى تأثيرات مضافة Additive Effects أي أن الفعالية النهائية الناتجة تكون محصلة جمع فعالية كل مخدر على حدة (لكن السمية غير مضافة).

■ بالإضافة إلى أنه يمكن استخدام الأدوية المساعدة: التي تعطي تأثيرات إضافية مرغوبة خلال الجراحة ليس بالضرورة أن يعطيها المخدر العام نفسه. أهمها:

– حالات القلق والمهدّئات (بنزوديازيبينات وباربيتورات)

– مسكنات الألم (الأفيونات)

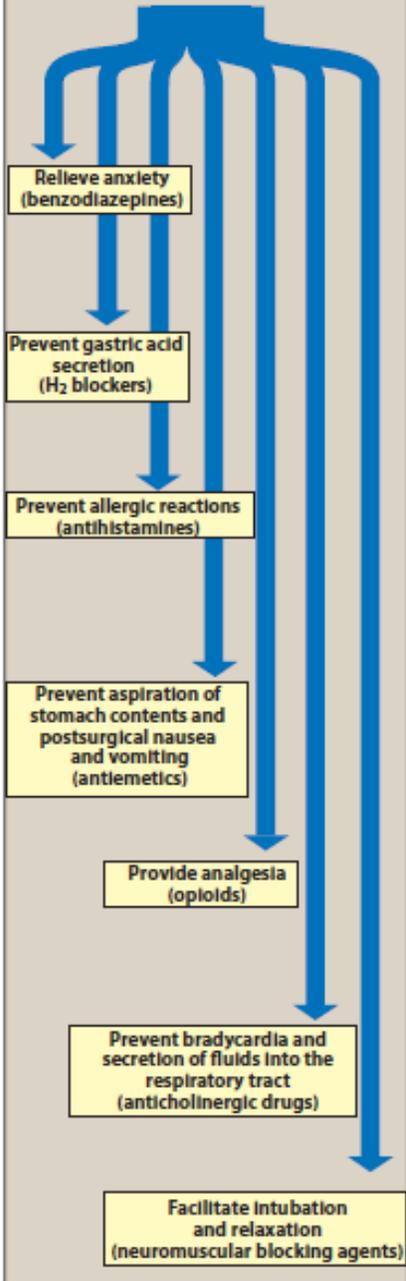
– المرخيات العضلية لتسهيل التنبيب والتهدئة

– مضادات الهيستامين مثل *Diphenhydramine* لمنع التفاعلات التحسسية أو *Ranitidine* لإنقاص الحموضة المعدية.

– مضادات الإقياء مثل *Ondansetron* لمنع إخراج المحتويات المعدية والغثيان والإقياء بعد الجراحة

– المضادات الكولينرجية مثل *Scopolamine* لمنع التباطؤ القلبي وإفراز السوائل إلى داخل السبيل التنفسي.

Some functions of adjuncts to anesthesia



الأدوية المساعدة والتخدير المتوازن

Adjuvant Drugs and Balanced Anesthesia

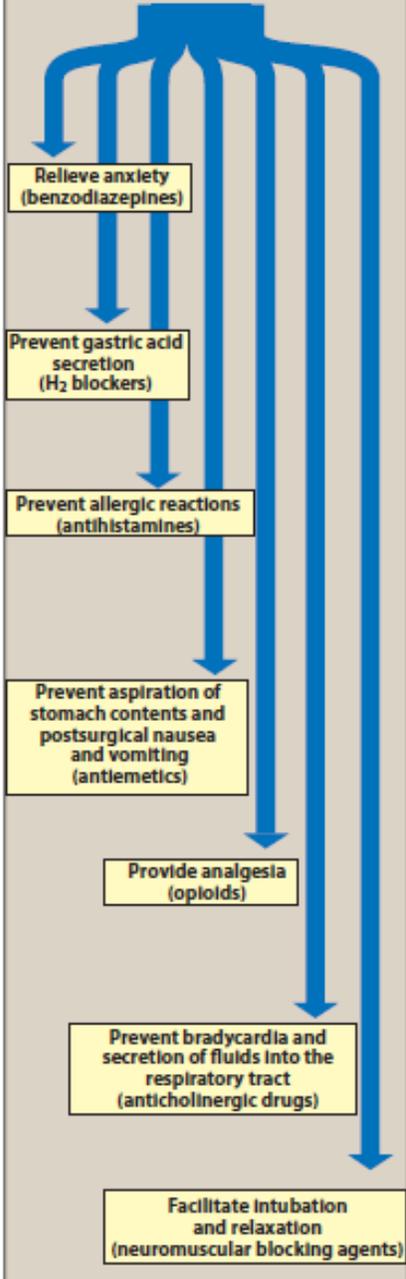
• *Benzodiazepines* مثل *Midazolam*، *Lorazepam*، *Diazepam*: تعطى غالباً لخواصها الحائلة للقلق والمفيدة للذاكرة. حيث تُعطى قبل 15-60 دقيقة من إحداث التخدير من أجل تهدئة المريض والتخفيف من تذكره لفترة تحريض التخدير، على الرغم من أنه يمكن استخدامها من أجل التهدئة خلال العملية الجراحية Intraoperative أيضاً.

• عند الضرورة يمكن عكس تأثيرات البنزوديازيبين باستخدام الحاصر الديازيبيني *Flumazenil*.

• *Opioids* (الأفيونات): مثل *Morphine* (مورفين) و *Fentanyl* (فنتانيل): تُستخدم لقدرتها على تسكين الألم. ويمكن عكس تأثيراتها باستخدام الحاصر *Naltrexone*. إن التأثير المفيد للذاكرة للأفيونات ضعيف وتُستخدم نموذجياً بالمشاركة مع مخدر عام.

• *Tubocurarine* (توبوكيورارين) و *Pancronium* (بانكرونيوم): حاصرات نيكوتينية تنافسية أو الحاصر النازع للإستقطاب *Succinylcholine* تُستخدم بشكل شائع لتحقيق الترخية العضلية Muscle Relaxant.

Some functions of adjuncts to anesthesia



الأدوية المساعدة والتخدير المتوازن

Adjuvant Drugs and Balanced Anesthesia

➤ باستخدام مزيج من المخدرات الاستنشاقية يمكن تحقيق هدفَي الفعالية Potency وسرعة الإنعاش Rapid Recovery. مثلاً، يُعد استخدام N_2O بمفرده غير عملي بسبب فعاليته المنخفضة لكنه سريع التأثير وله فعل مسكّن ألم ← استخدامه في مزيج تخدير يؤدي إلى سرعة الإنعاش من جزء التخدير الخاص به عن طريق التهوية ← المشاركة $N_2O + Isoflurane$ مفيدة على اعتبار أن كلفة الأيزوفلوران منخفضة وتأثيراته الجانبية (خاصة السمية الكبدية والكلىوية) أقل.

➤ يمكن استخدام المخدرات الوريدية لتحريض التخدير الجراحي (المرحلة III) بسرعة وبالتالي تجاوز المرحلة II غير المرغوبة بسرعة. ثم تتم المحافظة على عمق التخدير بالمخدرات الإستنشاقية التي يمكن التخلص منها بالتهوية عند الحاجة.

➤ يمكن استخدام الأفيونات في الجراحة القلبية لخفض الضغط الجزئي للمخدرات الإستنشاقية بشكل ملحوظ ← انخفاض خطورة حدوث تثبيط تنفسي وقلبي وعائي.

➤ وأخيراً، فإن التخدير المتوازن مفيد سريرياً لأن طبيب التخدير يكون لديه قدرة أكبر على التحكم إذا تم استخدام كل دواء بمفرده لإحداث كل تأثير مرغوب فمثلاً، إذا كان الجراح يحتاج ترخية عضلية أكبر يستطيع طبيب التخدير إعطاء كمية أكبر من حاصرات الموصل العصبي العضلي دون الحاجة إلى زيادة عمق التخدير والتسبب ربّما بتثبيط رئوي قلبي. كما ويمكن حقن أحد الأفيونات قصيرة الأمد فوراً قبل إجراء جراحي مؤلم جداً.

آلية تأثير المخدرات العامة

– حتى الآن لم يتم إكتشاف حاصرات فارماكولوجية للمخدرات العامة مما يدعو إلى الإقتراح بعدم وجود موقع نوعي يتنافس عليه الحاصر مع المخدر العام.

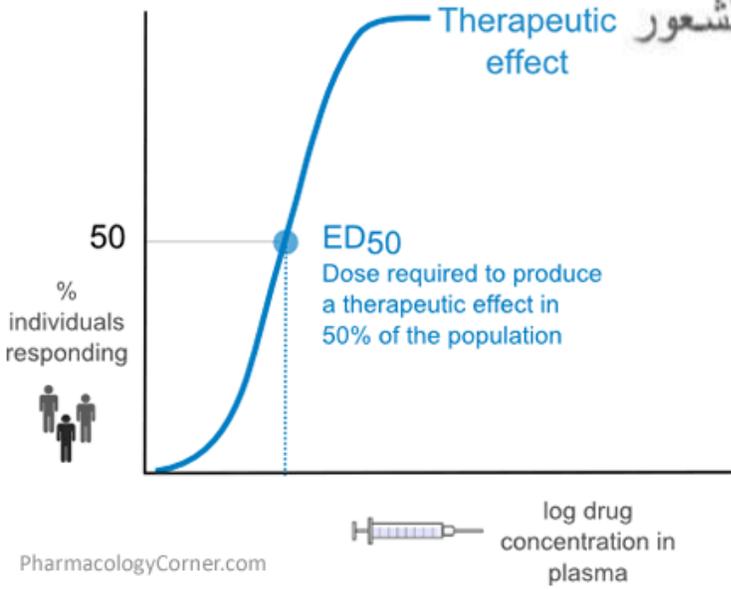
- يتم التركيز الآن على التداخلات بين المخدرات الإستنشاقية وبروتينات مشكّلة للقنوات الشاردية.
- مثلاً: تزيد المخدرات العامة من حساسية المستقبلات $GABA_A$ للوسيط العصبي GABA عند استخدامها بتراكيز فعالة سريرياً مما يطيل من زمن فتح قنوات الكلور وتدفعها إلى داخل الخلية عند ارتباط GABA بها.
- من الممكن أيضاً التأثير على مستقبلات أخرى من قبيل المخدرات الطيارة، فمثلاً: يزداد نشاط مستقبلات الغليسين المثبّطة في العصبونات الحركية في النخاع الشوكي.
- بالإضافة إلى ذلك، فقد لوحظ بأن المخدرات الإستنشاقية تحصر التيار المحفّز بعد المشبك للمستقبلات النيكوتينية.
- ومع ذلك، فإن الآلية التي تؤدي عن طريقها المخدرات هذه الأدوار المعدّلة Modulatory Roles لعمل المستقبلات لا تزال غير مفهومة.

التحمل والاعتیاد و الإدمان

Tolerance, Dependence and Addiction

التحمل Tolerance:

- هو الحاجة إلى كميات أكبر بكثير من الدواء لتحقيق التأثير المرغوب أو هو تناقص التأثير بشكل ملحوظ مع استمرار استخدام الكمية نفسها من المادة أو الدواء.
- يؤدي التحمل إلى إزاحة منحنى الإستجابة - الجرعة إلى اليمين أي أنه يلزم تراكيز أو جرعات أعلى من الدواء لإعطاء نفس التأثير. وهناك العديد من الآليات التي يمكن أن يسبب بها الدواء التحمل:
- التحمل الخلفي **Innate Tolerance**: وهو يشير إلى الاختلافات بين الأفراد في الحساسية أو الإستجابة للدواء، والتي كانت موجودة قبل الإعطاء الأول للدواء. وكمثال عليه هو تحمل الكحول حيث أن الأفراد يختلفون في حساسيتهم للتأثيرات السلوكية للكحول فالأشخاص الذي لديهم حساسية عالية يشعرون بتأثيرات باعثة على السعادة وبالتهدئة بعد مرة أو مرتين من تناوله في حين أن الذين لديهم حساسية منخفضة له فهم يحتاجون إلى تناوله مرات عديدة للشعور بتأثيرات الكحول.



التحمل والاعتیاد و الإدمان

Tolerance, Dependence and Addiction

- **التحمل المكتسب Acquired Tolerance:** هو التحمل الذي يتطور مع مرور الوقت، وهنا يمكن تمييز 3 آليات:
 - a. **التحمل المتعلق بالحرانك الدوائية Pharmacokinetic Tolerance:** يتطور بازدياد القدرة على استقلاب أو إطراح الدواء بمرور الوقت. وهذا بدوره يتعلق بشكل كبير بتحريض اصطناع الأنزيمات الإستقلابية مثل السيتوكروم P450. يؤدي هذا النمط من التحمل إلى تركيز أقل من الدواء في البلازما بالنسبة لأي جرعة معطاة من الدواء.
 - b. **التحمل المتعلق بالتأثيرات الدوائية Pharmacodynamic Tolerance:** أهم آلية لحدوث التحمل، ينتج عن التغييرات في التفاعلات دواء – مستقبل، والتي يمكن أن تتضمن تناقصاً في عدد المستقبلات أو تغييراً في مسار نقل الإشارة.
 - c. **التحمل بالتعلم Learned Tolerance:** وهنا يحدث الدواء تغييرات معاوضة غير متعلقة بتأثيره أو فعله. وأبرز آليات هذا التحمل هو **التحمل السلوكي Behavioral Tolerance** وفيه يتعلم الشخص أن يغير سلوكه لإخفاء تأثيرات الدواء. مثلاً، يمكن أن يتعلم الشخص الذي يتناول الكحول بكثرة كيف يخفي أعراض الإنسام الكحولي مثل تلغم الكلام وفقدان التناسق وبالتالي يبدو أقل تسمماً بالكحول. أيضاً **التحمل الشرطي Conditioned Tolerance** الذي يحدث عندما تؤدي الدلائل البيئية المترافقة مع التعرض للدواء إلى تحريض تغييرات معاوضة وقائية Preemptive تسمى إستجابة مقاومة شرطية **Conditioned Opponent Response**، وهي تُعد ظاهرة مرتبطة باللاوعي. مثلاً، رؤية المعدات والمواد المترافقة مع استخدام دواء ما مثل الكوكائين (الذي يحدث تسرعاً قلبياً) يمكن أن تؤدي إلى حدوث تباطؤ قلبي وقائي (لتجنب تأثير الكوكائين المسرع للقلب) قبل تناول الكوكائين بحد ذاته.

التحمل والاعتیاد و الإدمان

Tolerance, Dependence and Addiction

الإعتیاد Dependence: له نمطان

- ❖ الإعتیاد الفیزیائی أو الفیزیولوجی Physical (or Physiologic) Dependence: الأعراض والعلامات الفیزیائیة الجانبیة التي تنتج عن سحب الدواء Drug Withdrawal والآلیات التي تسببه مشابهة لتلك المسببة للتحمل.
 - يتم تغییر نقاط ضبط التوازن الداخلي Homeostatic Set-points للتعویض عن وجود الدواء، أي أنه إذا تم سحب الدواء فإن نقاط ضبط التوازن المعدلة تعطي تأثيرات معاكسة لتلك الناتجة عن وجود الدواء.
 - مثال، يؤدي السحب المفاجئ لمسكن ألم أفيوني إلى حدوث رد فعل شديد تجاه المحفزات المؤلمة (وأعراض أخرى) في حين يؤدي السحب المفاجئ لمركب باربيتوري مهدئ/منوم إلى حدوث أرق، قلق وهياج (وأعراض أخرى).
- ❖ الإعتیاد النفسی Psychological Dependence: ظاهرة أكثر تعقیداً يمكن أن تحدث حتى مع الأدوية التي لا تؤدي إلى حدوث تحمل و اعتیاد فیزیائی. يحدث الإعتیاد النفسی عندما يؤثر الدواء على نظام المكافأة Reward System الموجود في الدماغ. حيث أن الإحساسات الباعثة على السعادة التي تنتج عن استخدام الدواء تؤدي بالمريض إلى أن يريد الإستمرار في تناول الدواء. وعند سحب الدواء تحصل تكيفات في نظام المكافأة الدماغی تتجلى بعدم الإرتیاح وتعكر المزاج Dysphoria والرغبة الملحة في طلب الدواء Drug Craving.
- وهكذا فإن كلاً من الإعتیاد الفیزیائی والنفسی ينتج عن تعديلات في عمليات حفظ التوازن الداخلي لكن مع حصول هذه التعديلات في مناطق مختلفة من الدماغ.

التحمل والاعتیاد و الإدمان

Tolerance, Dependence and Addiction

الإدمان Addiction: يشير إلى الإستخدام القسري للدواء Compulsive Drug-using وطلبه بإلحاح بحيث يتدخل في الوظائف الطبيعية للجسم ويؤدي بالمدمن إلى استمرار تناول الدواء على الرغم من النتائج الضارة المتزايدة.

■ يمكن أن يترافق الإدمان مع التحمل والاعتیاد لكن وجود الإعتیاد لا يعني بالضرورة حدوث الإدمان.

■ يميل المدمنون إلى الإنتكاس Relapse حتى بعد سنوات من ترك الدواء Sobriety. ويزيد احتمال الإنتكاس بشكل خاص في الحالات التي يتعرّض فيها الأشخاص لشدة نفسية بالإضافة إلى الظرف أو الموقف الذي تم فيه استخدام الدواء لأول مرة. يمكن أن ينتج ذلك إلى حد ما عن التأثير المشترك لدارة المكافأة Reward Circuitry ودارة الذاكرة Memory Circuitry في الدماغ والتي تُعطي عادةً قيمة عاطفية لذكریات محدّدة. حيث تبين أن الإستخدام المزمن للدواء يؤدي إلى تغيير طويل الأمد في نظام المكافأة و/أو نظام الذاكرة المتعلق بنظام المكافأة في الدماغ.

انظر إلى مقطع الفيديو

- https://www.youtube.com/watch?v=B_tTymvDWXk
- <https://www.youtube.com/watch?v=r-0Mg9FNchc>