

المخدرات الموضعية

Local anaesthetic agents

تعريف:

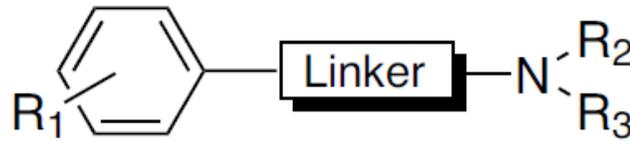
مركبات كيميائية تعمل على حجب الإحساس في منطقة تشريحية محددة من الجسم والتي تتفاوت مساحتها حسب الحاجة، ويتم ذلك من خلال حصر النقل العصبي للسيالات الحسية من المحيط إلى الجملة العصبية المركزية. تكون الألياف العصبية الصغيرة عديمة النخاعين والمسؤولة عن نقل الإحساس بالألم والحرارة أكثر تأثراً بالمخدرات الموضعية.

آلية التأثير:

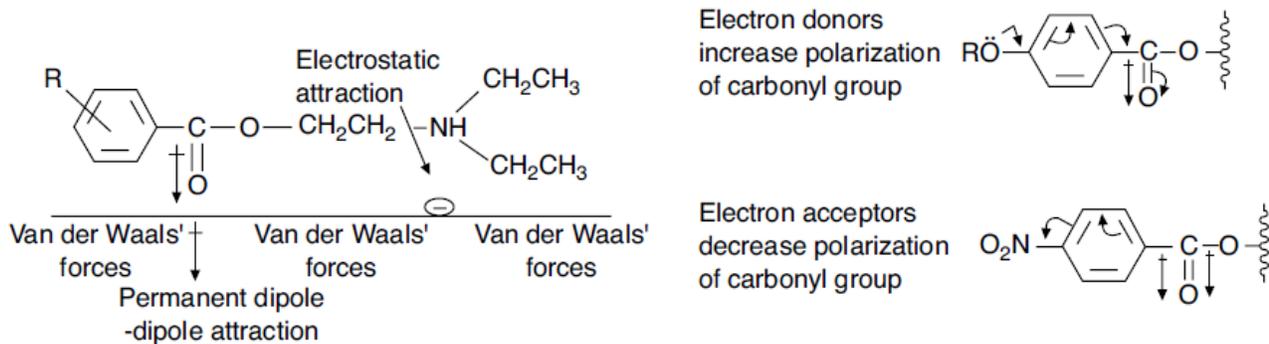
تقوم بتنشيط عكوس لأقنية شوارد الصوديوم ومنع إعادة الاستقطاب حيث يتوقف انتقال السيالات الحسية في الأعصاب المحيطة مما يؤدي لانعدام الإحساس والحصول على التأثير المخدر.

علاقة البنية بالتأثير:

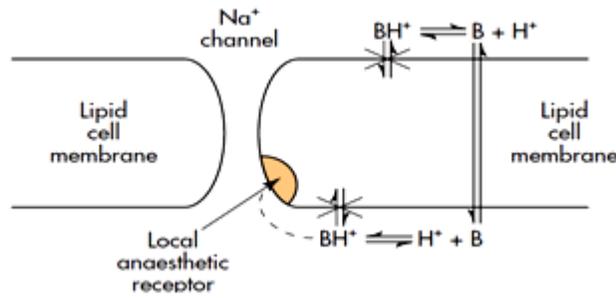
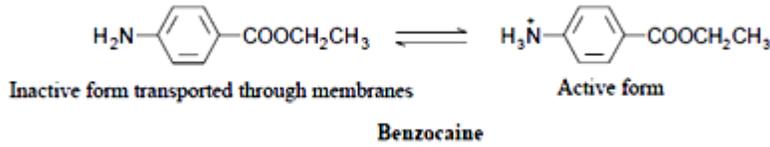
تمتلك المخدرات الموضعية البنية التالية:



- ✓ مجموعة محبة للدهن (حلقة عطرية او كربونية).
- ✓ مجموعة محبة للماء (أمين ثانوي او ثالثي او حلقي ويكون الامين الثالثي هو الأفضل والأقل تخريبياً للنسج).
- ✓ يصل بين المجموعتين السابقتين رباط ايسثري أو اميدي مرتبط بسلسلة هيدروكربونية قصيرة او ذرة اوكسجين او كبريت او ازوت.
- ✓ تفسر قصر مدة التأثير بالروابط المؤقتة كروابط فاندر فالس أو الروابط الكهربائية الساكنة.



- ✓ معظم المخدرات الموضعية هي أسس ضعيفة وإن التوازن في البنية الكيميائية بين كونها منحلّة في الماء ومنحلّة في الدسم هو الذي يسمح لها بالذوبان ضمن الشكل الصيدلاني ويسمح لها بالنفوذ عبر الأغشية الخلوية عند الحقن.
- مثال البنزوكائين: الذي يمتص بشكل غير متشرد و من ثم يتحول للشكل المتشرد داخل الخلية و يرتبط مع الهدف الي يمثل الجزء الداخلي من قنوات الصوديوم.

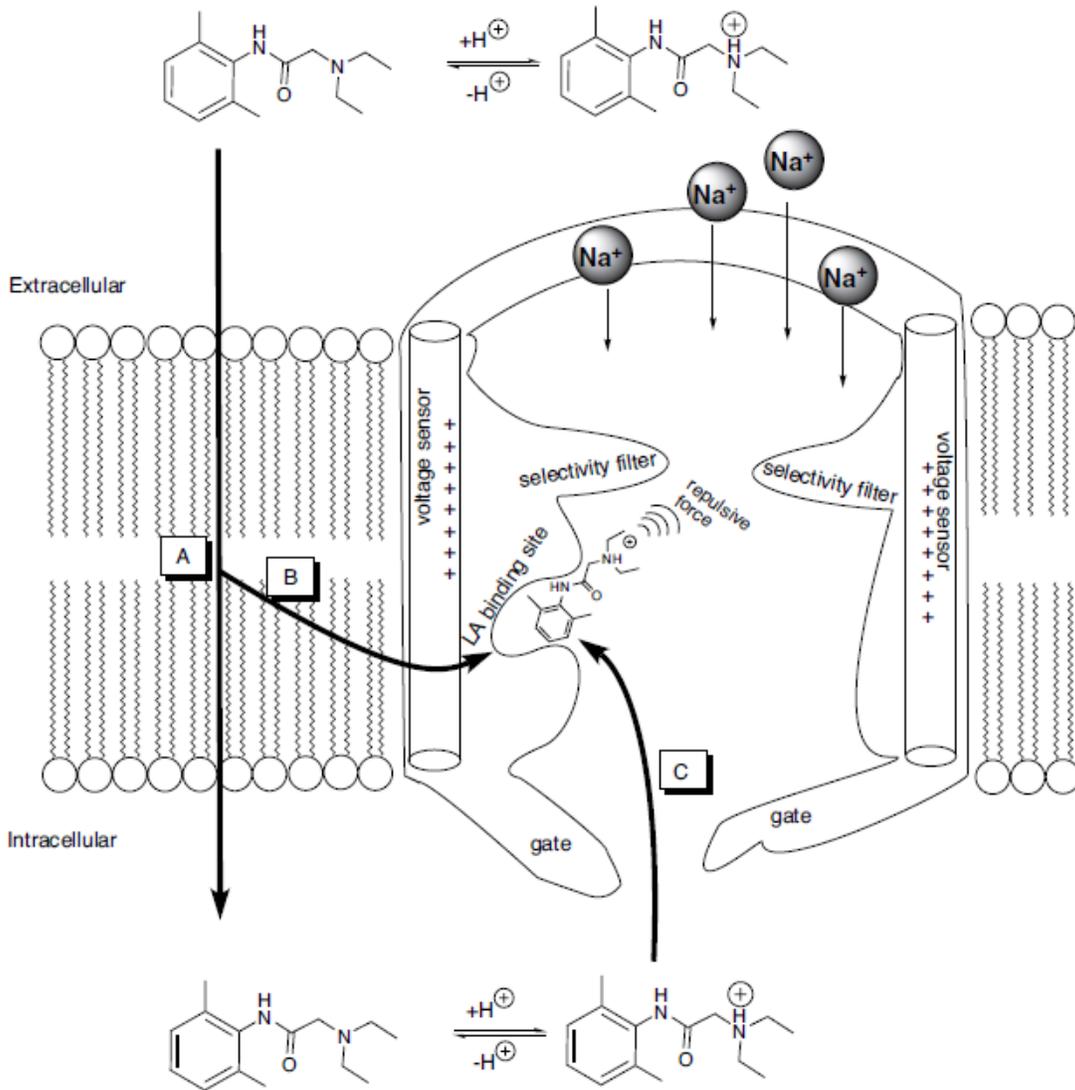


- ✓ يؤدي ازدياد عدد ذرات الكربون ضمن الرابط *linker* لازدياد محبة الدسم والارتباط بالبروتين ومدة التأثير والسمية أيضاً.
- ✓ نميز بين المخدرات الموضعية الاميدية والايستيرية (يعتبر الاميد والايستر بيو ايزوستير *bioisoster* 0مجموعات لها نفس الحجم والشكل والتوزع الالكتروني) من حيث المخدرات الاميدية ذات فترة تأثير أطولكونها أكثر ثباتاً وترتبط بشكل أقوى من المخدرات الايستيرية.
- ✓ تستقلب المخدرات الاميدية في الكبد اما الايستيرية في البلازما (وجود الايستيراز في الدم).
- ✓ تمتلك معظم المخدرات الموضعية لامين ثالثي ذو pKa 7.5-9.5 وهذا يعني انه عند درجة حموضة فيزيولوجية سيوجد توازن بين الشكل الكاتيوني وغير المتشرد حيث يمكن حساب تركيز كل منهما وفقاً لمعادلة هاندرسون هازلبالخ:

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[B]}{[BH^+]}\right)$$

ولذلك فمن أجل الحفاظ على ذوبانية المخدر الموضعي يتم تحميض المستحضرات الحاوية عليه.

- ✓ يؤدي وجود زمر معطية للإلكترونات على الحلقة العطرية لازدياد فعالية المخدر فيما تقلل المجموعات الساحبة كزمرة نثرو من فعاليته بسبب ازدياد او إقلال استقطاب مجموعة الكربونيل على الترتيب.



العوامل المؤثرة على فعالية المخدرات الموضعية:

الانحلالية بالدسم: اختراق أسرع للعصب وحصر أفضل لقنوات الصوديوم.

تأثير الباهاء داخل وخارج الخلايا: تعتبر المخدرات الموضعية اسساً ضعيفة كما راينا والشكل المتشرد هو الذي يتجاوز غشاء العصب كما ان بنية المركب يتحكم بها الباهاء خارج الخلية.

التأثير الموسع للأوعية: يؤدي هذا التأثير لسرعة وصول المخدر الموضعي للدم وقصر مدة التأثير ولذلك تتم مشاركة هذه الادوية مع مقبضات وعائية كالادرينالين (ايبينفرين) مما يحول دون سرعة وصولها للدم مما يقلل من سميتها ويزيد من مدة التأثير.

الآثار الجانبية:

تعتبر أدوية آمنة بسبب طريقة إعطائها.

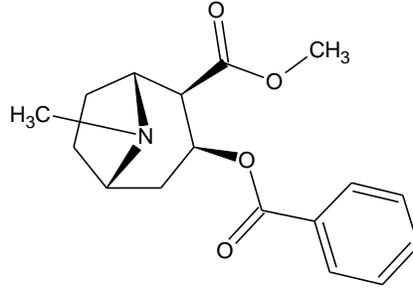
تتفاوت الآثار الجانبية من مركب لآخر (خدر, دوار, اضطراب رؤيا, فقدان وعي ...).

تسبب بعض الاعراض القلبية الوعائية والدموية.

أهم أفراد المخدرات الموضعية:

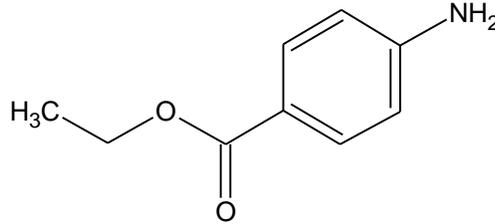
أولاً المخدرات الايسترية:

الكوكائين cocaine: أول المخدرات الموضعية التي تم استخدامها منذ زمن بعيد ويستخدم اليوم بتركيز 4 و 10 % للتخدير الموضعي للأغشية المخاطية. لا يضاف لمحلوله الادرينالين إذ انه يمتلك خاصية مقبضة للأوعية.



تتم مقايسته في وسط لا مائي باستخدام دي اوكسان كمذيب وعايير بمحلول $HClO_4$ باستخدام البنفسجية المبلورة.

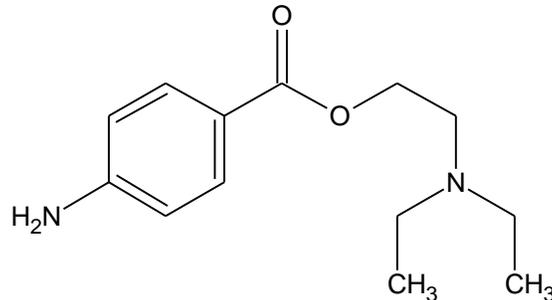
بنزوكائين benzocaine: ابسط المخدرات الموضعية وذو سمية ضعيفة يتميز بضعف انحلاليته وعدم ثبات املاحه الكلورية والتي تتحلل مباشرة بعد الحقن وذلك بسبب ضعف أساسية الأمين العطري مما يؤدي لتحرر حمض كلور الماء وتحميض الوسط الحيوي. يقتصر استعماله على بعض الاضطرابات الجلدية والبواسير.



المقايسة: تحل العينة المدروسة بمحلول حمض كلور الماء وعايير الوظيفة الامينية الاولية العطرية بنتريت الصوديوم.

البروكائين procaine : يسمى أيضاً **نوفوكائين Novocaine**

شكل تحضيره في مطلع القرن الماضي مرحلة هامة في تاريخ المخدرات الموضعية حيث تم تفاعل كحول اميني بدلاً من الكحول العادي بهدف الحصول على ايستربارا امينو حمض البنزويك. تتميز الأملاح الكلوريدية لهذه المركبات بثباتها ومحاليلها معتدلة التفاعل. **المقايسة:** تحل العينة المدروسة بمحلول حمض كلور الماء وعايير الوظيفة الامينية الاولية العطرية بنتريت الصوديوم.

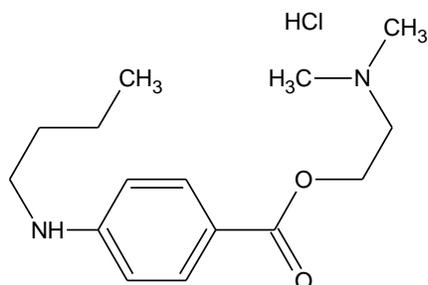


الاستعمال: تأثيره اضعف من الكوكائين لكنه أكثر أماناً. يجب مشاركته مع الادرينالين بسبب تأثيره الموسع للاوعية الدموية وسرعة امتصاصه وقصر مدة التأثير (وفي هذه الحالة يجب تجنب استعماله وردياً). يستعمل في الآلام العصبية والتشنجات والآلام الرثوية. يعطى هيدروكلوريد البروكائين مع البنسلين المديد بهدف تخفيف ألم الحقن وإطالة مدة تأثير البنسلين.

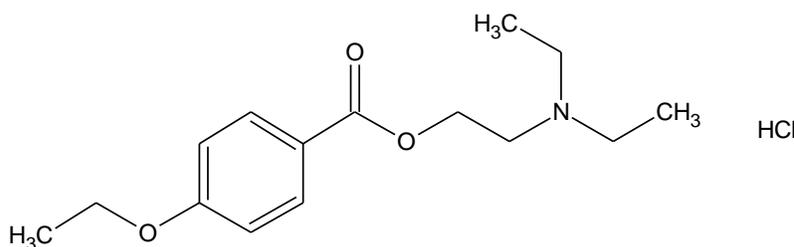
SAR لمشتقات البروكائين:

المجموعة الامينية العطرية:

يؤدي استبدال إحدى هيدروجينات الأمين العطري بجذر ألكيلي من 3 إلى 8 ذرات كربون إلى زيادة التأثير كما في تتراكائين الذي يعتبر أكثر تأثيراً من البروكائين وأكثر سمية أيضاً كما أنه أطول تأثيراً. يستعمل بشكل خاص في الجراحة العينية.



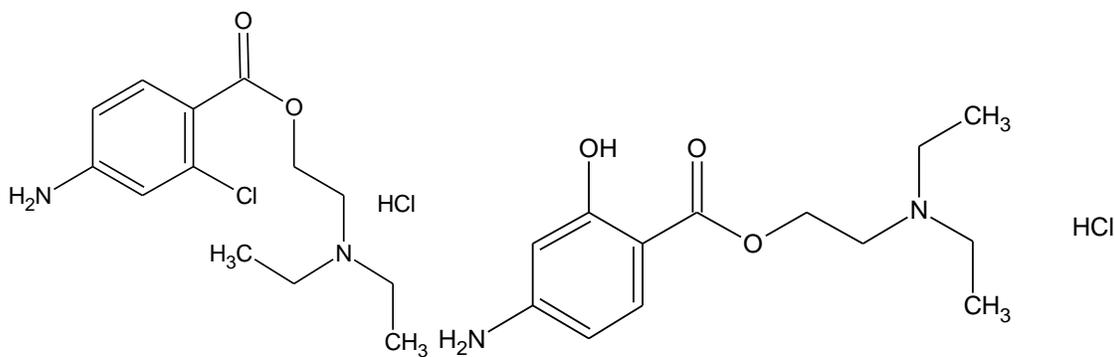
يمكن الاستعاضة عن الامين العطري بجذر ألكوكسي او الكيل دون تغير التأثير كما في ستاداكاين وانتراكائين.



الحلقة العطرية:

لا يؤدي استبدالها بنوى لا متجانسة لمشتقات ذات اهمية دوائية.

إدخال ذرة كلور او هيدروكسيل (كلوربروكائين أو هيدروكسي بروكائين) لا يؤثر على سوية التأثير ولكن نحصل بعد الغماهة على مشتقات 2 كلور 4 أمينو بنزوثيك اسيد ولا تستطيع الجراثيم الاستفادة منها في اصطناع حمض الفوليك.



المجموعة الايسترية:

استبدالها بمجموعة كاربونيل لا يزيل الفعالية كما في فاليكائين.

السلسلة الكربونية:

تتألف من سلسلة نظامية (2) وعند الزيادة لـ 3 كما في بيبيروكائين فإنها تحافظ على التأثير واما استعمال سلسلة متشعبة مثل ستوفائين فإنها لا تتمتع بخواص تفوق المركبات الأخرى.

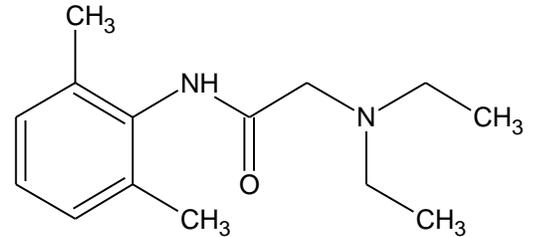
مجموعة الأمين:

تحتوي أكثرها على مجموعة اليقاتية مرتبطة بجذري ميثيل أو إيثيل وعند استبدالها بمجموعة أمين حلقيّة مشبعة مثل بيبيريدين فلا تزول الفعالية.

أولاً المخدرات الأميدية:

الليدوكائين *lidocaine*:

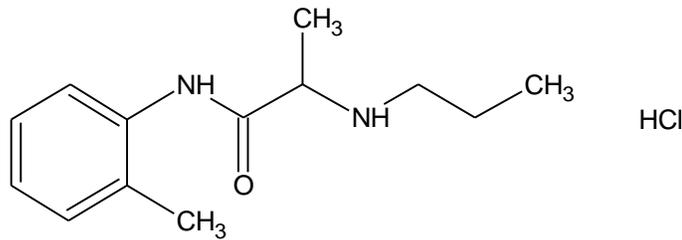
يسمى كزيلوكائين *xylocaine* وقد تم تطويره في أربعينات القرن الماضي ويحضر ابتداءً من نواة الكزايلين.



استعمله اطباء الاسنان على نطاق واسع مخدراً موضعياً بشكل محاليل 1.5 % حيث يتم حقنها في محيط العصب *perineural* ويبدأ تأثيره بسرعة ويستمر عدة ساعة ويعتبر نصف عمره الحيوي 1-2 ساعة كما ان تأثيراته الجانبية قليلة وبسيطة.

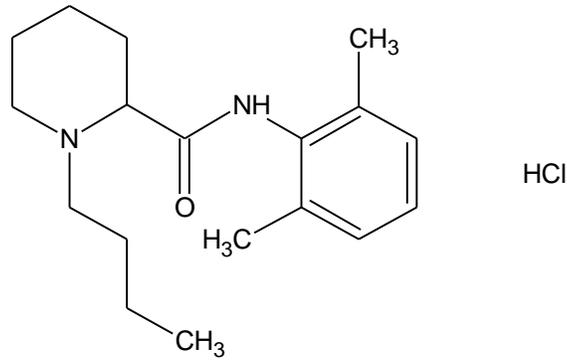
بريلوكائين *prilocaine*:

تأثيره المخدر يشبه الليدوكائين إلا ان مدة التأثير أطول نسبياً وكذلك الآثار الجانبية أقل. يعتبر مناسباً لمرضى اضطرابات النظم والسكريين الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم او اضطراب الدرق. تتم مقايسته مباشرة بمحلول هيدروكسيد الصوديوم 0.1 ن.



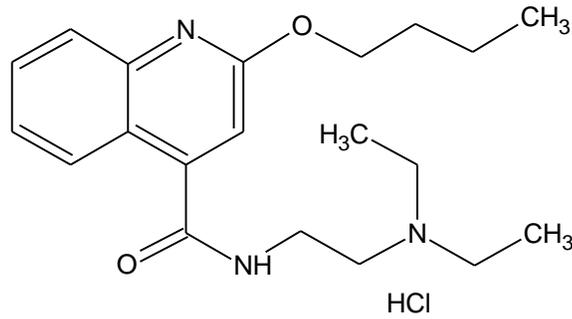
بوبيفيكائين *Bupivacaine*:

مخدر طويل الامد حيث يفوق ليدوكائين باربع مرات ومدة تأثيره اطول. يستعمل لتخدير الاعصاب موضعياً عند الحاجة إلى تأثير طويل. تركيز محاليله 0.25-0.5%. يمكن استعماله لتخدير الفقرات القطنية.



ديوكاين *Dibucaine*:

يسمى سنكوكاين *cinchocaine*. تم الحصول عليه عند البحث عن مركبات أقوى تأثيراً وأكثر احتمالاً من المركبات المعروفة. يشتق من نواة الكينولين الأميدية. يعتبر أكثر المخدرات قوة وسمية وطول مدة تأثير. يستعمل في التخدير الشوكي السحائي. يتمتع بتأثير أقوى من الليدوكاين عند حقنه تحت الجلد ولكنه أكثر سمية بخمس مرات لدى حقنه وريدياً. يستعمل في الحالات العادية بمقدار 0.5-2 مل من محلول 0.5%.



انتهت المحاضرة