

جامعة دمشق  
كلية الطب البشري  
قسم الأدوية والمداواة

المخدرات

Anesthetics

مقرر علم الأدوية - السنة الثالثة

د. سفير حبيب

## المخدرات: لمحة فيزيولوجية

- **المخدرات** هي مواد تحدث **تنشيطاً عكوساً** في نشاط الجملة العصبية المركزية (المخدرات العامة) والجملة العصبية المحيطية (المخدرات الموضعية) مؤدية إلى **زوال حس الألم** وفقدان القدرة على الإحساس لفترة محدودة من الزمن
- أسهمت **المخدرات** بشكل هائل في سعادة البشرية وغيرت مسار الجراحة
- تقسم حسب مجال تأثيرها إلى مجموعتين:
  - المخدرات العامة
  - المخدرات الموضعية

# المخدرات العامة General anesthetics

- **المخدرات العامة** هي مواد تعمل على تثبيط وظائف الجملة العصبية المركزية مع المحافظة على الوظائف الحيوية الأخرى في العضوية
- **تحدث المخدرات العامة التأثيرات التالية:**
  - فقد وعي وزوال جميع أنواع الإحساسات
  - غياب في عودة الفعالية أثناء التنبيهات الألمية
  - ارتخاء في العضلات مع فقدان المنعكسات
  - نوم عميق
- **تؤثر المخدرات العامة في الدماغ (خاصة القشر والمهاد والتشكلات الشبكية) والنخاع الشوكي**
- **كان بروتوكسيد الأزوت والإيتر** من أوائل المواد التي استخدمت في التخدير العام (منتصف القرن التاسع عشر) وبعد نحو القرن، دخلت **المخدرات العامة الحديثة** (البربيتورات، الكورار، المنعشات العصبية...)

# أهداف التخذير العام

- إن الغاية المرجوة من استعمال المواد المخدرة في التخذير العام متعددة الجوانب ويمكن إيجازها بالآتي:
  - إحداث غياب في الوعي
  - تسكين الألم الناجم عن العمل الجراحي
  - حصر القدرة الكولينرجية في العضوية
  - ارتخاء عضلي ومنع حدوث المنعكسات
  - المحافظة على الثبات الكيميائي الحيوي ضمن الحدود المقبولة

# العوامل المؤثرة على اختيار المخدر

● لا يوجد أي دواء قادر بمفرده على إحداث التأثيرات السابقة كلها بل تشرك عادة عدة أدوية للحصول على التخدير المثالي

● يعتمد اختيار الأدوية المخدرة على:

١- طبيعة ومدة العمل الجراحي

٢- الحالة الفيزيولوجية والمرضية:

- وظائف الكلية والكبد

- الجهاز التنفسي (الربو، اضطرابات التهوية أو التروية)

- الجهاز القلبي الوعائي (اضطرابات نظم)

- الجهاز العصبي (الصرع، وهن عضلي وخيم)

- الحمل

# مراحل التخذير العام

- **نميز ثلاث فترات** متتابعة زمنياً في **مسيرة التخذير العام** السريرية:
  - فترة ما قبل التخذير العام
  - فترة التخذير العام
  - فترة ما بعد التخذير العام

# مراحل التخدير العام

● يمكن تقسيم التخدير العام إلى ثلاث مراحل:

- مرحلة بدء التخدير Induction
- مرحلة المحافظة على التخدير Maintenance
- مرحلة الصحو Recovery

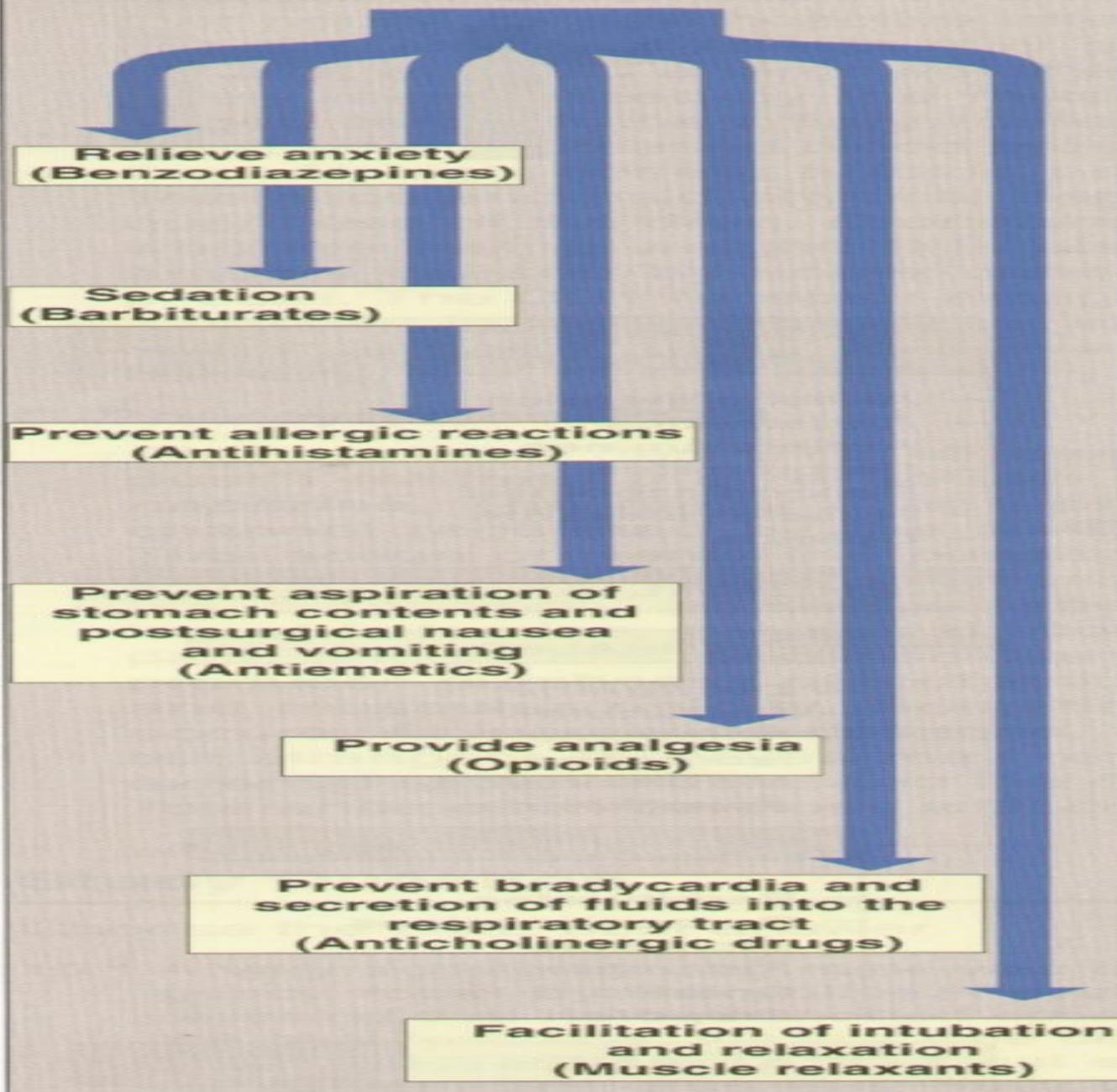
● يمكن تقسيم عمق التخدير إلى أربع مراحل متتابعة:

- مرحلة تسكين الألم Analgesia
- مرحلة الإثارة Excitement
- مرحلة التخدير الجراحي Surgical anesthesia
- مرحلة الشلل البصلي Medullary paralysis

## فترة ما قبل التخدير العام

- هي الفترة الزمنية التي تسبق العمل الجراحي وفيها يتم تحضير المريض دوائياً للعمل الجراحي
  - تخفيف القلق أو إزالته والعمل على تركين المريض ( promethazine, chlorpromazine, anxiolytic benzodiazepines )
  - استعمال مضادات الهيستامين (diphenhydramine مثلاً) للوقاية من الارتكاسات التحسسية وال ranitidine لإنقاص الحمض المعدي
  - تسكين الألم (المسكنات المورفينية مثل fentanyl /الخلال)
  - حصر القدرة الكولينرجية (atropine, hyoscine = scopolamine) لإنقاص المفرزات وإيقاف المنعكسات الذاتية
- يتم عادة في هذه الفترة اختيار الأدوية المخدرة والمستعملة لاحقاً حسب طبيعة ومدة العمل الجراحي، بما يتلاءم مع حالة المريض وسوابقه

# Some functions of adjuncts to anesthesia



بعض الوظائف  
الملحقة بالتخدير

# فترة التخدير العام (1)

- قسم العالم **John Snow** (أول متخصص في التخدير) عام 1845 التخدير إلى **خمس مراحل**، ثم جاء بعده العالم **Guedel** عام 1937، فقسم مراحل التخدير إلى **أربع مراحل** وذلك بعد إعطاء الإيتر دون أي تحضير مسبق للمريض
- تبدأ المرحلة الأولى **بتسكين الألم** وفيها يحدث تثبيط للمراكز العليا، ثم تتلوها المرحلة الثانية التي تتصف ب**مرحلة التهيج والإثارة**، بعدها تأتي المرحلة الثالثة **(المرحلة الجراحية)** ويتم فيها العمل الجراحي وتضم بدورها أربعة مستويات متسلسلة وفقاً للآتي: نوم، فقدان الحس، فقدان المقوية، زوال المنعكسات
- إذا استمر التخدير بعد ذلك وبمقادير كبيرة يمكن أن تظهر المرحلة الرابعة وهي **مرحلة الشلل العصبي**
- تكون المراحل السابقة واضحة مع الإيتر **(بدء تأثير بطيء)**، في حين يصعب تمييز هذه المراحل بوضوح مع الـ **halothane** وبقيّة المخدرات العامة الشائعة

## فترة التخدير العام (2)

- تشمل المرحلة الجراحية سير التخدير بمراحله الأربع المختلفة، فيتم البدء (Induction) عادة **بمخدر وريدي** مثل الـ thiopental، يؤدي إلى فقدان الوعي خلال 20-30 ثانية
- يضاف بشكل متزامن أحد **الأدوية المخدرة بالوريد أو بالاستنشاق** للحصول على عمق التخدير، المطلوب في المرحلة الجراحية الثالثة
- يمكن المشاركة مع **أدوية مرخية عضلية** تسهل التنبيب والارتخاء العضلي (succinylcholine, atracurium, vecuronium)
- يحافظ على التخدير العام للمريض بإضافة مخدرات عامة غازية أو طيارة أو سائلة حسب نوع العمل الجراحي ومدته
- يمكن إضافة **المورفينات** إلى المخدرات الغازية لتسكين الألم، لأن غالبيتها لا تتصف بفعالية مسكنة

## فترة ما بعد التخدير (فترة الصحو)

- بعد انتهاء العمل الجراحي يوقف إعطاء مزيج الأدوية المستعملة وندخل في **فترة الصحو Recovery**، حيث يسترجع المريض وعيه وهنا يتابع الطبيب المخدر مراقبة المريض (التوازن الشاردي، غازات الدم، الضغط الشرياني، تواتر القلب...)
- يجب مراقبة المرضى لتجنب حدوث تأثيرات سمية متأخرة **كالسمية الكبدية المحدثة بالمخدرات الهالوجينية**
- قد يضطر الطبيب المخدر في هذه الفترة إلى إعطاء بعض الأدوية التي تستعمل **لإزالة التخدير**: - Flumazenil  
- Naloxone  
- Neostigmine

# آلية تأثير المخدرات العامة

- تؤثر المخدرات العامة على العديد من الأوعية الشاردية التي تفتح باللجان  
**Ligand-gated ion channels**
- تقوم معظم المخدرات العامة **بزيادة فعالية المستقبلات المثبطة (GABA<sub>A</sub>, Glycine)** بينما تستطيع العديد من هذه المخدرات أن **تثبط المستقبلات المنبهة (nACh Rs, 5HT Rs, Glutamate Rs)**
- تعتبر **مستقبلات GABA<sub>A</sub>** الهدف الوحيد لـ **Benzodiazepines** لكنها تبدو أيضاً كهدف رئيسي للمخدرات الوريدية (thiopental, propofol, etomidate, ..)
- إن مستقبلات **GABA** هي الأكثر انتشاراً في الدماغ، فتثبت **GABA** على مستقبلاتها ما بعد المشابك، يؤدي إلى فتح قنوات الكلور، فيحدث **فرط استقطاب في الغشاء الخلوي** وبالتالي نقص في التنبيه
- ارتباط **GABA** على مستقبلاتها بوجود المخدرات المستنشقة تزيد فرط الاستقطاب وتؤخر عود الاستقطاب

# أنواع المخدرات العامة

- تختلف المخدرات العامة حسب الشكل الصيدلاني وطريق الإدخال إلى العضوية حيث نميز:
  - المخدرات العامة السائلة التي تعطى عن طريق الخلال والمستقيم
  - المخدرات العامة الغازية والسائلة الطيارة التي تعطى عن طريق الاستنشاق

## المخدرات العامة السائلة

- تضم المخدرات العامة السائلة مجموعات دوائية متغايرة كيميائياً، لم تحدد آلية تأثيرها بدقة ولكن يمكن تمييز عدة أهداف جزيئية لها وهي الأقنية الشاردية المتوضعة بعد المشابك التي ينحصر دورها الفيزيولوجي في تعديل جواب النواقل العصبية
- بشكل عام تزيد المخدرات فعالية الأقنية ذات النموذج المثبط (مستقبلات GABA<sub>A</sub> ومستقبلات الغليسين) **وتثبط فعالية الأقنية المنبهة** (nACh Rs, 5HT Rs, Glutamate Rs)
- من المخدرات العامة السائلة: البربيتورات، البنزوديازيبينات، etomidate, Na Gamma hydroxy butyrate, propofol, ketamine

# البريتورات Barbiturates

- تعمل البريتورات على زيادة فترة **فتح أقنية الكلور** في خلايا الجملعة العصبية المركزية وذلك نتيجة زيادة حساسية مستقبلات GABA، مما يؤدي إلى فرط استقطاب في الخلية العصبية
- تستعمل المشتقات البريتورية ذات التأثير السريع والآني (methohexital, thiopental) في التخدير العام وذلك بسبب سرعة انحلالها بالدم وسرعة دخولها إلى الدماغ ومن ثم توزعها في النسيج الشحمية
- تستعمل هذه البريتورات حقناً أو تسريباً في الوريد وحدها أو مشرقة مع **المخدرات العامة السائلة الطيارة**، كما يمكن أن تستعمل حقناً في الشرج من محلول 10% عند الأطفال الصغار
- يخشى في سياق استعمالها من حدوث **زلة تنفسية فجائية**، سعال، تشنج قصبي وحنجري ونوبة بورفيريا حادة

# Thiopental

- يتميز **بانحلالية عالية في الدم**
- **بدء تأثير سريع** (حوالي 20 ثانية) بسبب عبوره السريع للحاجز الدموي الدماغي ومدة تأثير قصيرة (حوالي 5-10 دقائق) بسبب عودة توزعه خاصة في العضلات
- يستقلب ببطء ويتراكم في النسيج الشحمي لذلك قد يسبب **تأثيرات مديدة** إذا أعطي بشكل متكرر
- ليس له تأثير مسكن
- يتميز **بهامش أمان ضيق** (تنشيط الجهاز القلبي الوعائي)
- حقن الـ thiopental بالخطأ حول الوريد أو في الشريان يمكن أن يؤدي إلى حدوث تنخر نسيجي موضعي أو تقرحات أو **تقبض وعائي شديد**

# البنزوديازيبينات Benzodiazepines

- تعمل البنزوديازيبينات على زيادة تواتر **فتح أقبية الكلور** في الخلايا العصبية المركزية وذلك بعد تثبيتها على مواقع خاصة على مستقبلات GABA، فتحدث فرطاً في الاستقطاب الخلوي وبالتالي تثبيط الخلية العصبية
- تفيد في **إحداث النوم** في بدء التخدير العام وتؤدي إلى تأثير مفقد للذاكرة، ونذكر من بين البنزوديازيبينات المستعملة في التخدير العام (flunitrazepam, midazolam)
- تستعمل **البنزوديازيبينات حقناً في الوريد** محدثة تأثيرات آنية سريعة ولفرة قصيرة
- يمكن أن تؤدي زيادة مقدارها إلى **حدوث زلة تنفسية** تعالج عادة بالتهوية الاصطناعية واستعمال الـ flumazenil

# المشتقات المورفينية Opioids

- تستعمل **المورفينات** بشكل شائع بالمشاركة مع المخدرات بسبب خواصها المسكنة للألم: مثلاً المشاركة بين الـ morphine وبروتوكسيد الأزوت شائعة في جراحة القلب
- يعتمد اختيار المشتق المورفيني على مدة التأثير المطلوبة
- أكثر المورفينات استعمالاً الـ **fentanyl** (أو مشابهاهته: sufentanil, remifentanil) لأن تأثيره أسرع من الـ morphine
- تعطى **المورفينات** وريدياً أو فوق الجافية epidural أو داخل القراب intrathecal
- **التأثيرات الجانبية:** هبوط ضغط، تثبيط تنفسي، غثيان أو إقياء
- يمكن معاكسة تأثيرات المورفينات بالـ **naloxone**

# Etomidate

- مشابه لمستقبلات الغابا A يتثبت على موقع مختلف عن موقع البنزوديازيبينات ويثبط عود التقاط GABA، الأمر الذي يؤدي إلى فرط استقطاب في الخلايا العصبية المركزية
- يشبه thiopental لكنه يستقلب بسرعة أكبر وهو يفضل حالياً بسبب الهامش الأكبر بين الجرعة المخدرة والجرعة التي تسبب تثبيطاً قلبياً وتنفسياً
- دواء منوم يستعمل لبدء التخدير العام وكمساند لفعل المخدرات العامة الطيارة، بينما يكون التأثير المسكن ضعيفاً
- يستعمل تسريباً في الوريد في التخدير ذي الفترة المتوسطة
- قد يسبب حركات لاإرادية عند بدء التخدير وهناك خطر حدوث تثبيط لقشر الكظر

# Propofol

- هو Di-isopropylphenol
- مركن ومنوم وريدي يستعمل لبدء التخدير أو المحافظة عليه
- لا تزال آلية تأثيره غير محددة تماماً (يثبط عود التقاط الغابا من قبل النهايات الغابامينرجية ما قبل المشبكية)
- يشبه thiopental لكنه يتميز باستقلابه السريع وبالتالي يكون الصحو سريعاً، لذلك فقد حل مكانه كخيار أول لبدء التخدير وإحداث التركيب
- تأثيره أني وعابر لذلك يستعمل بالتسريب الوريدي في التخدير بدون الحاجة لاستعمال المخدرات بالاستنشاق
- يستقلب في الكبد ويطرح بسرعة عن طريق البول
- لا يسبب الحركات اللاإرادية و لا تثبيط قشر الكظر الملاحظين مع etomidate

# Propanidid

- يستعمل في تخدير الحالات الإسعافية
- يتميز بفترة تأثير قصيرة جداً (2-6 دقائق)
- يمنع استعماله عند المصابين بانخفاض في الضغط الشرياني أو الذين يشكون من قصور في القلب أو في الكلية وكذلك عند الحامل
- يمكن أن يؤدي استعماله إلى حدوث **تقبض قسبي**

# Na gamma hydroxybutyrate

- يتصف ببدء تأثير بطيء وفترة تأثير طويلة (90 دقيقة)
- لا يملك تأثيراً مسكناً
- قد يحدث **بطء قلبي مبهمي** وارتكاسات (ناتجة عن التنبيه الجراحي) واختلاجات
- **مضادات الاستطباب:** - اضطراب النقل القلبي  
- ارتفاع الضغط الشرياني  
- الصرع

# Ketamine

- يمتاز بأنه فعال بالطريق العضلي ويحافظ على المنعكس الدماغي المفيد في بعض التداخلات الجراحية، لكنه يعرض إلى حدوث **تشنج حنجري**
- يثبط الـ **ketamine** مستقبلات الغلوتامات من نمط NMDA
- يتميز ببدء **تأثير بطيء نسبياً** (2-5 دقائق بالإعطاء الوريدي) وهو يحدث تأثيراً مختلفاً حيث يمكن أن يبقى المريض واعياً على الرغم من فقد الذاكرة وعدم الاستجابة للمنبهات الألمية
- يترك استعماله آثاراً نفسية سيئة (ذاكرة سيئة، كوابيس) مما يحد من استعماله
- يستعمل أحياناً بالمشاركة مع أحد **Benzodiazepines** في **الجراحة الصغرى عند الأطفال والشباب**
- لا يسبب تثبيطاً للجهاز القلبي الوعائي أو الجهاز التنفسي
- يمنع إعطاؤه عند المصابين بارتفاع في الضغط الشرياني وفي الإصابات الوعائية الدماغية الحديثة (يسبب ارتفاع الضغط داخل القحف)

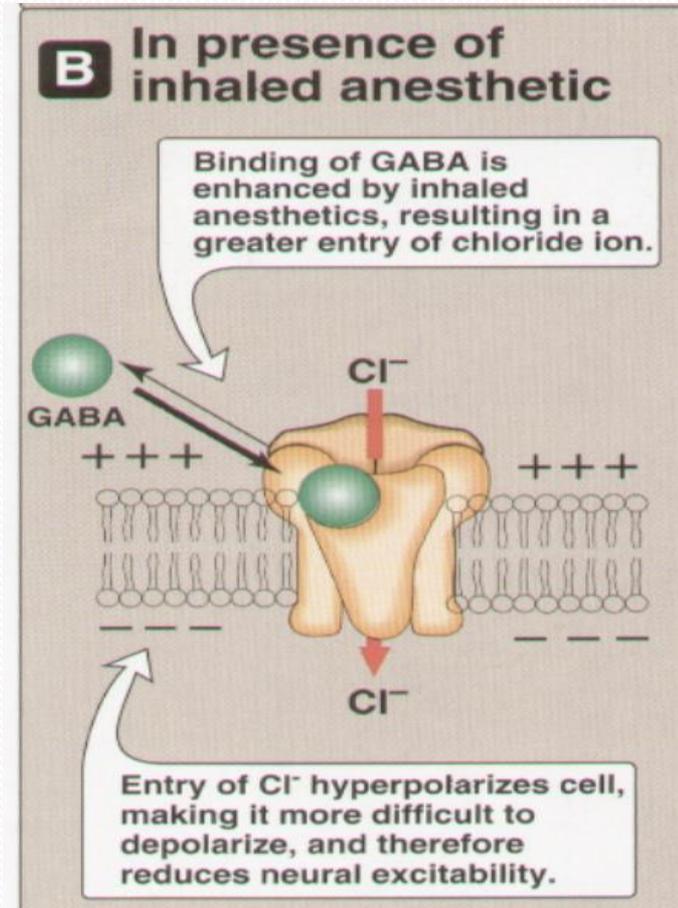
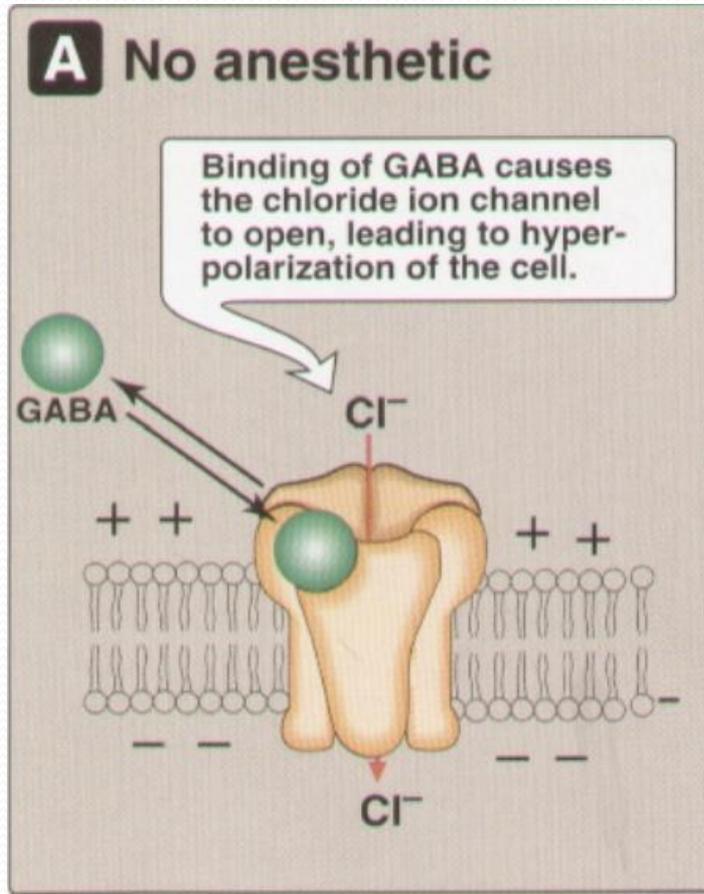
# بعض خصائص المخدرات العامة الوريدية

| ملاحظات   | الفعل المسكن          | التأثيرات الجانبية                                  | زوال التأثير                | سرعة البدء                 | الدواء            |
|---|-----------------------|---|-----------------------------|----------------------------|-------------------|
| لا يستعمل لفترة طويلة بالتسريب الوريدي (بطءة قلبية) | -                     | تثبيط قلبي وتنفسي                                   | بطيء<br>(عود التوزع)        | سريعة<br>10-30 ثانية       | <b>Thiopental</b> |
| يمكن استعماله تسريباً في الوريد                     | -<br>(ألم مكان الحقن) | تثبيط قلبي وتنفسي                                   | سريع<br>(استقلاب كبدي)      | سريعة<br>20-30 ثانية       | <b>Propofol</b>   |
| لا يستعمل لفترة طويلة بالتسريب الوريدي (بطءة قلبية) | -<br>(ألم مكان الحقن) | تأثيرات منبهة عند بدء التخدير<br>تثبيط قشر الكظر    | سريع جداً<br>(استقلاب كبدي) | سريعة                      | <b>Etomidate</b>  |
| يمكن استعماله تسريباً في الوريد                     | +                     | هلوسات بعد زوال التأثير<br>ارتفاع التوتر داخل القحف | بطيء                        | بطيئة<br>2-5 دقائق<br>(IV) | <b>Ketamine</b>   |
|   | +                     | -   |                             | بطيئة                      | <b>Midazolam</b>  |

# المخدرات العامة الغازية والسائلة الطيارة (1)

- تستخدم عن طريق الاستنشاق وتضم أدوية متباينة كيميائياً
- لا تزال آلية تأثيرها غير محددة تماماً، فقد أثبتت بعض الدراسات أنها تعمل على مستقبلات الغابا A، فتؤدي إلى دخول شوارد الكلور إلى الخلية العصبية وبالتالي زيادة الفعل المثبط، كما تعمل على مستقبلات الغليسين المثبطة في النورونات الحركية في النخاع
- إن أغلب المخدرات الغازية والسائلة الطيارة شديدة الانحلال في الدم، فتدخل بسهولة عبر الغشاء الحويصلي ويتم إطراحها عن طريق الرئتين
- تعتمد حرائكها الفارماكولوجية وتأثيراتها على:
  - وظيفة التهوية الرئوية
  - معامل التوزع دم : غاز (الذوبانية في الدم)
  - معامل التوزع دسم : غاز (الذوبانية في الدسم)
  - نتاج القلب
- يتعلق زمن بدء التأثير ومدة التأثير بشكل رئيس بمعامل التوزع دم : غاز
- المخدرات التي تنحل في الدسم بشكل كبير يمكن أن تتراكم في النسيج الشحمي

# آلية تأثير مستقبلات GABA



## المخدرات العامة الغازية والسائلة الطيارة (2)

- تحدد القدرة المخدرة للمخدرات الغازية والسائلة الطيارة **بالتركيز الأدنى السنخي الفعال** عند 50 % من المرضى (MAC 50)، الذي يتوافق مع تركيز الحويصلات حيث نصف المرضى لا يبديون ارتكاسات حركية تالية لتنبيه ألمي معايير
- يستخدم الـ MAC 50 مقياساً لكفاءة المخدر الاستنشاقى
- تسمح قيم الـ MAC 50 بالمقارنة بين المخدرات الاستنشاقية المختلفة وتتنصف بأنها ثابتة عند المريض الواحد
- تتناقص قيم الـ MAC 50 مع تقدم العمر وعند انخفاض درجة حرارة الجسم وأثناء الحمل ولدى استعمال بعض الأدوية (البنزوديازيبينات، مشابهاً 2α ، الكحول، الليتيوم )
- ترتفع هذه القيم مع ارتفاع درجة حرارة الجسم وفي فرط صوديوم الدم وفي سياق زيادة تحرر الكاتيكلولامينات في العضوية

## المخدرات العامة الغازية والسائلة الطائرة (3)

● إن الـ **MAC 50** المرتفعة لبروتوكسيد الآزوت هي شاهد على قدرته المخدرة الضعيفة وهو **لا يستعمل وحده** إلا للاستفادة من خصائصه المسكنة ويعتبر متمماً ومساعداً للمخدرات الأخرى

● تضم هذه المخدرات المواد الرئيسية الآتية:

- nitrous oxide (N<sub>2</sub>O)

- halothane

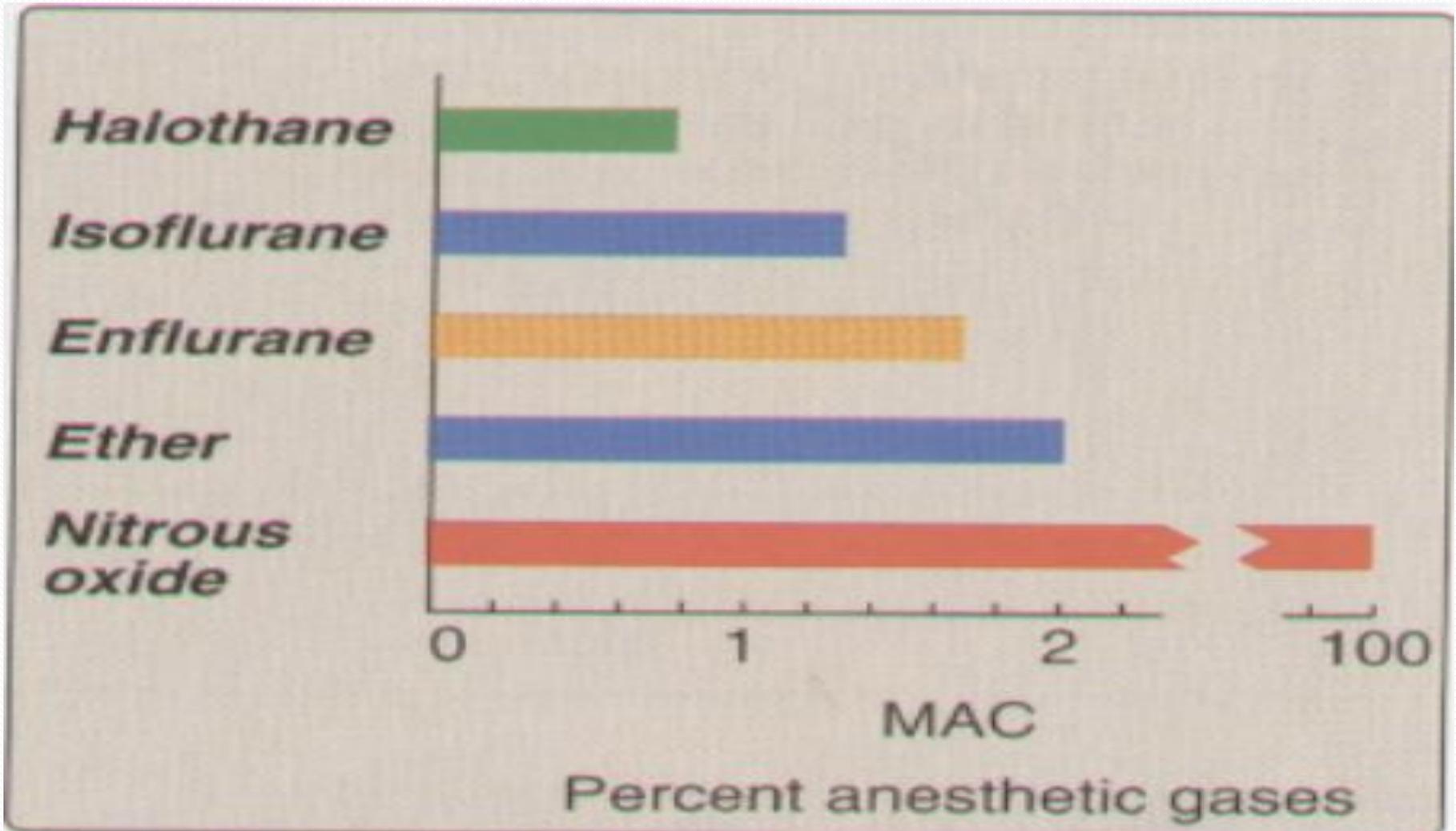
- isoflurane

- sevoflurane

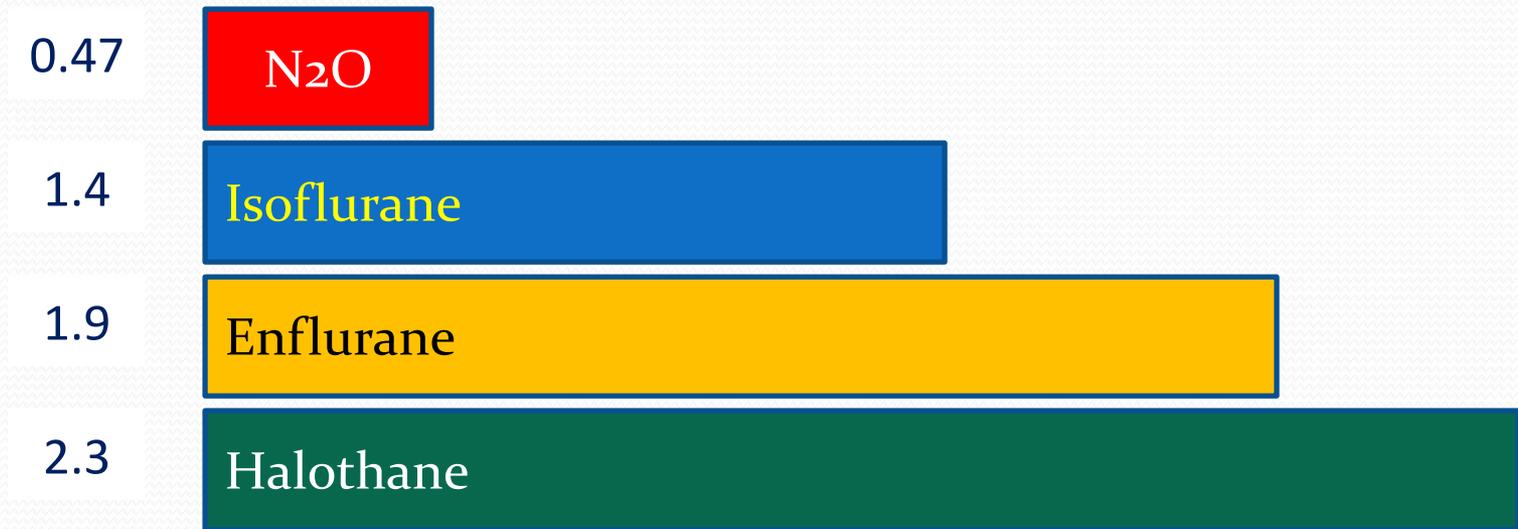
- desflurane

- enflurane

# قيم MAC 50 لبعض المخدرات الاستنشاقية



# معامل التوزيع دم/غاز



**Blood/gas partition coefficient**

# بروتوكسيد الأزوت Nitrous oxide

- يستعمل بشكل واسع، وهو يحدث مرحلة **تنبيه خاصة جداً** وبسببها دعي بالغاز **المضحك**
- يتميز **بفترة كمون قصيرة** وصحو سريع ويتصف بأنه **مسكن جيد**
- يتصف **بقدره مخدره ضعيفة** لذلك يجب أن يستعمل بالمشاركة مع بقية المخدرات
- يستخدم لإحداث **فقدان في الوعي** ويشرك عادة مع مخدر يبدأ به (بربيتورات)
- **قليل الانحلال بالماء** وهذا ما يفسر الاستيقاظ السريع إثر استعماله
- قد يسبب تثبيطاً لنقي العظم بالاستعمال المديد
- لا يحدث تثبيطاً تنفسياً ولا ارتخاء عضلياً
- يتميز بتأثيرات ضئيلة أو معدومة على الجهاز القلبي الوعائي وهو أقل المخدرات الاستنشاقية إحداثاً للسمية الكبدية

# الهالوتان Halothane

- يعد الـ **halothane** أول عامل هالوجيني استعمل على نطاق واسع، وهو يتميز بفترة كمون طويلة نسبياً وصحو بطيء
- يتميز بأنه مخدر قوي ومسكن ضعيف لذلك يستخدم عادة مشتركاً مع  $N_2O$  والمورفينات
- يرخي العضلات الهيكلية وعضلة الرحم
- يتأكسد الـ **halothane** إلى مركبات سامة للأنسجة (مثل **trifluoroethanol** وشوارد البروم) قد تكون مسؤولة عن التأثيرات السمية (حمى، سمية كبدية) الملاحظة عند بعض المرضى
- لم يعد يستعمل في البلاد المتطورة واستمر استعماله في البلاد النامية نظراً لرخص ثمنه

# التأثيرات الجانبية لـ Halothane

## ● التأثيرات القلبية:

- بطء قلب حساس للأتروبين
- اضطرابات نظم
- هبوط في الضغط الشرياني مرتبط بالتركيز
- يحدث أيضاً زيادة في الصبيب الدموي الدماغى لذلك يمنع استعماله في حالات ارتفاع الضغط داخل القحف
- ترفع حروري خبيث (يمكن أن يحدث أيضاً مع بقية المخدرات الهالوجينية والـ succinylcholine) في حالات نادرة جداً
- يمكن أن يؤدي استعماله المتكرر إلى التهابات كبدية سامة عند البالغين لذلك يجب عدم تكرار استعماله قبل مرور 2-3 أسابيع
- لا يسبب سمية كبدية عند الأطفال لذلك يمكن استعماله لبدء التخدير

# Enflurane

- يتميز بأنه أضعف من الـ halothane لكنه أسرع من حيث بدء التخدير والصحو
- حوالي 2% من الـ enflurane يستقلب إلى شوارد الفلورايد التي تطرح عن طريق الكلية
- يتميز عن الـ halothane بـ :
  - نسبة أقل من اضطرابات نظم القلب
  - درجة أقل من زيادة حساسية القلب للـ catecholamines
  - درجة أكبر من الارتخاء العضلي
- يمكن أن يسبب **فرط تنبه في الجهاز العصبي المركزي** لذلك لا يستعمل عند المرضى الذين يعانون من **اضطرابات اختلاجية**

# Isoflurane

- يستعمل بشكل واسع في USA وهو مركب ثابت قليل الاستقلاب
- سائل طيار غير قابل للاشتعال بالتراكيز العادية، يمتلك معامل دم/غاز أقل من الهالوتان وهو ذو رائحة لاذعة، تسبب تهيجاً في القصبات، مما يجعل التحريض الاستنشاقى مزعجاً (على الرغم من أنه موسع قصبي)
- يختلف عن بقية الهالوجينات بأنه لا يسبب اضطراباً في نظم القلب ولا يزيد حساسية القلب لل catecholamines
- تسبب التراكيز المستعملة في التخدير هبوطاً في الضغط الشرياني (توسع الأوعية المحيطية) كما يرخي العضلات الإرادية
- يمكن أن يسبب توسعاً في الأوعية الإكليلية (زيادة الجريان الدموي الإكليلي، زيادة استهلاك O<sub>2</sub>)
- إن بدء التخدير به أسرع من الهالوتان ويملك تأثيرات غير مرغوبة أقل

# Sevoflurane

- يعتبر من أقل المخدرات الطيارة ثباتاً
- لا يخرش الطرق التنفسية لذلك يمكن استعماله لبدء التخدير عند الأطفال عوضاً عن الـ halothane
- قليل الذوبان في الدم لذلك تتم إزالته وإطراحه بسرعة
- يكون **الصحو recovery** أسرع من باقي المخدرات الطيارة
- يمكن أن يؤدي استعماله إلى **تثبيط قلبي وعائي** واضطراب في نظم القلب
- يستقلب في الكبد مؤدياً إلى تشكل شوارد الفلورايد لذلك قد يكون ساماً للكلى مثل الـ enflurane

# Desflurane

- سائل طيار سريع (لا يمكن إعطاؤه بالمبخرات العادية)
- مشابه لـ isoflurane من الناحية الكيميائية لكنه أقل ذوبانية في الدم والدسم
- ينقص المقاومة الوعائية مثل الـ isoflurane
- يتميز برائحة لاذعة ويسبب تهيجاً في الطرق الهوائية (تشنج حنجري، سعال، زيادة المفرزات) الأمر الذي يحد من استعماله لتحريض التخدير
- يستقلب بشكل ضئيل لذلك تكون السمية النسيجية نادرة
- لا يستعمل في التخدير طويل الأمد

**Halothane**

**Enflurane**

**Isoflurane**

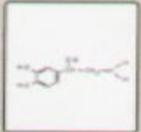


↑  
Increased

—

—

**Arrhythmias**



↑  
Increased

↑  
Slightly  
increased

—

**Sensitivity to  
catecholamines**



↓  
Decreased

Decreased . . . .  
. . . .then recovers  
U

↓  
Decreased

**Cardiac output**



↓  
Decreased

Decreases . .  
. . . .then recovers  
U

↓  
Decreased

**Blood pressure**



↓  
Inhibited

↓  
Inhibited

↑  
Initial  
stimulation

**Respiratory  
reflexes**



↑  
Some  
risk

↑  
Low  
risk

↑  
Low  
risk

**Hepatic  
toxicity**

# التأثيرات الجانبية للهالوجينات

# المخدرات الموضعية Local anesthetics (1)

- **المخدرات الموضعية** هي مواد دوائية تستعمل موضعياً لإيقاف أو تعطيل النقل في الألياف العصبية بشكل مؤقت قابل للرجوع
- يرتبط النقل العصبي على طول الألياف العصبية بالتبدلات في المعامل الكهربائي على طرفي غشاء الخلية العصبية نتيجة التداخل بقنوات الصوديوم
- **تثبط المخدرات الموضعية النقل العصبي** في مكان تطبيقها، نتيجة حصر قنوات الصوديوم في الخلية العصبية مؤدية إلى منع توليد وانتشار كامن الفعل، وبالتالي إنقاص النقل العصبي
- **تثبط المخدرات الموضعية ناقلة الصوديوم** نتيجة تأثيرها على النتوء الداخلي لقناة الصوديوم

## المخدرات الموضعية Local anaesthetics (2)

● تمتلك جميع المخدرات الموضعية بنية كيميائية وآلية تأثير مشتركة وتختلف فيما بينها بـ :

- قدرة التخدير الموضعي

- فترة الكمون

- فترة التأثير

- السمية

● يتم اختيار الدواء المخدر الموضعي وفقاً لـ :

- خصائصه الفيزيوكيميائية

- نوع التخدير المطلوب

# التركيب الكيميائي للمخدرات الموضعية

● إن التركيب الكيميائي للمخدرات الموضعية متجانس ويتألف من ثلاثة أجزاء:

- **مجموعة محبة للدهم** (حلقة عطرية من نموذج حمض البنزويك أو بارأمينوبنزويك) ذات دور رئيسي في انتشار وثبت الدواء

- **سلسلة كربونية متوسطة** (ذات وظيفة إستيرية، إيتيرية أو أميدية)، لطول سلسلتها أهمية، فهو يحدد قابلية انحلالها في الدهم، بينما يحدد قصر السلسلة قابلية انحلالها في الماء ونتيجةً لذلك **تحدد القدرة التخديرية والسمية للجزيئة الدوائية**

- **مجموعة قابلة للتشرد، محبة للماء** (أمين رباعي ونادراً ثنائي، مشتقات من الكحول الإيتيلي أو حمض الأسيتيك) وهذه **تحدد التوزع الدموي والانتشار وتشرد الجزيئة**

# فعالية المخدرات الموضعية

- تتحدد فعالية المخدرات الموضعية بثلاث خصائص:

- قابلية الانحلال في الدم

- التثبيت على البروتينات النسيجية: تؤثر على الامتصاص وفترة التأثير

- الـ  $pKa$ : يجب على المخدرات الموضعية أن تجتاز الغشاء الخلوي بشكلها المعتدل ومن هنا جاءت أهمية الـ  $pKa$  والـ  $pH$  لخارج وداخل الخلية

● تمثل الـ  $pKa$  النسبة بين الشكل المتشرد وغير المتشرد، فكلما كانت مرتفعة كان الجزء الحر الذي يعبر الأغشية العصبية قليلاً وتكون فترة التأثير طويلة

● إن الصفة الكارهة للماء لجزيئة ما، تزيد من قدرتها وتقصّر من فترة تأثيرها، فالمخدرات الموضعية التي تحوي رابطة إستيرية تحلّمه بسهولة بواسطة الإستيراز البلاسمية، مما يقصّر من فترة تأثيرها

● التقبض الوعائي المطول يزيد من فترة تأثير المخدر الموضعي (نقص التوزع الجهازى) وهذا ما نحصل عليه لدى إضافة مقبض وعائى (Adrenalin, Noradrenalin)

# التأثيرات الفارماكولوجية للمخدرات الموضعية

- تحقق المخدرات الموضعية لدى تطبيقها وقفاً مؤقتاً للنقل العصبي يتجلى بزوال حس الألم وارتخاء العضلات وفقد المنعكسات
- التأثير الرئيس لهذه الأدوية هو التخدير الموضعي
- تبدي المخدرات الموضعية تأثيرها بشكل عكوس
- تختلف سرعة ظهور وفترة التأثير باختلاف المادة المستعملة وتركيزها
- فالتراكيز الكافية تثبط كل الألياف العصبية (الحسية والحركية الذاتية)
- يتناول تأثيرها أولاً الألياف ذات القطر الصغير وغير المغمدة
- يأخذ غياب الحس التسلسل الآتي:  
حس الألم ← حس الحرارة تجاه البرودة ثم تجاه السخونة ← حس اللمس السطحي ثم العميق
- عودة الحس تأخذ التسلسل المعاكس

# التأثيرات الأخرى للمخدرات الموضعية

- تمتلك جميع المخدرات الموضعية المشتقة من الـ cocaine فعلاً موسعاً للأوعية باستثناء الكوكائين، لذلك تشترك عادة مع مادة مقبضة للأوعية (الأدرينالين غالباً) لمنع انتشار المادة المخدرة الموضعية بحيث تبقى بتركيز مرتفع في منطقة التطبيق أو الحقن (التخدير الناحي والجدعي)
- يمنع مشاركة المخدرات الموضعية مع مقبض وعائي في التخدير الموضعي للنهايات (الأصابع، الأذن، القضيب)
- إن انتشار المادة المخدرة الموضعية جهازياً يؤدي إلى:
  - تأثيرات موسعة للأوعية
  - تأثيرات قلبية (نقص القدرة التقلصية والنقل القلبي)، تتظاهر بهبوط في الضغط الشرياني وأحياناً حدوث الصدمة
  - تأثيرات عصبية (رجفان يليه اختلاجات) تعزى إلى التثبيط الاصطفائي للمراكز الدماغية المثبطة الذي يتظاهر بتثبيبه ينتهي بوقف التنفس

# بعض خصائص المخدرات الموضعية

| ملاحظات   | نصف العمر الحيوي | التأثيرات الجانبية                           | النفوذية | مدة التأثير | سرعة البدء | الدواء                              |
|---|------------------|--|----------|-------------|------------|-------------------------------------|
| نادر الاستعمال (بخاخ للطرق التنفسية العلوية)                  | ~ 1 h            | تأثيرات قلبية وعائية<br>تأثيرات عصبية مركزية | جيدة     | متوسطة      | متوسطة     | <b>Cocaine</b>                      |
| أول مخدر موضعي صناعي توقف استعماله                            | < 1 h            | تأثيرات قلبية وعائية<br>تأثيرات عصبية مركزية | ضعيفة    | قصيرة       | متوسطة     | <b>Procaine</b>                     |
| يستعمل بشكل واسع في التخدير الموضعي يعطى IV في اضطرابات النظم | ~ 2 h            | مثل الـ procaine (تأثيرات عصبية أقل)         | جيدة     | متوسطة      | سريعة      | <b>Lidocaine<br/>Mepivacaine</b>    |
| يستعمل خاصة في التخدير القطني وتخدير القرنية                  | ~ 1 h            | مثل الـ lidocaine                            | معتدلة   | متوسطة      | سريعة      | <b>Tetracaine<br/>(amethocaine)</b> |
| يستعمل بشكل واسع (مدة تأثيره طويلة)                           | ~ 2 h            | مثل الـ procaine لكن التأثيرات القلبية أكبر  | معتدلة   | طويلة       | بطيئة      | <b>Bupivacaine<br/>Ropivacaine</b>  |
| يستعمل بشكل واسع<br>٢٠١٦/١٠/١٧                                | ~ 2 h            | غير موسع للأوعية                             | معتدلة   | متوسطة      | متوسطة     | <b>Prilocaine</b>                   |

# طرق تطبيق المخدرات الموضعية

## • تطبيق المخدرات الموضعية بالطرق الآتية:

- **التخدير السطحي:** يستخدم الشكل غير المشرد ضمن مراهم زيتية للتطبيق على الجلد، أو ضمن هلام عاطل للتطبيق على المخاطيات  
لا تستعمل هنا المخدرات الموضعية التي لا تكون فعالة إلا بتراكيز عالية (procaine)
- **التخدير الارتشاحي:** يتم بالزرق ضمن الأدمة أو تحت الجلد عندما يراد وقف النقل في النهايات العصبية وحصرها ضمن المنطقة.  
لا تستعمل هنا المخدرات الموضعية القوية التي تملك قدرة سامة كبيرة
- **التخدير الوصلي (النقلي):** تحقن المادة المخدرة الموضعية بجوار عصب (السنّي، الوجهي) أو بجوار جذوع عصبية (الضفيرة الذراعية) أو عقد عصبية فقرية قطنية (التخدير القطني) أو ألياف شوكية بين الفقرات (التخدير خارج الجافية).

# الاستعمالات السريرية للمخدرات الموضعية

● يستفاد من تطبيق المخدرات الموضعية في الحالات الآتية:

- عمليات السبر التنظيري
- التداخلات الجراحية الموضعية
- الجراحة الصغرى
- طب الأسنان (التدابير العلاجية وعمليات الاستئصال)

# التأثيرات الجانبية للمخدرات الموضعية

- يمكن مشاهدة العديد من التأثيرات غير المرغوبة الناجمة عن زيادة المقدار المطبق أو انتشار المادة المخدرة الموضعية جهازياً :
  - **تأثيرات قلبية وعائية:** تشمل بصورة رئيسية تثبيط القدرة التقلصية للعضلة القلبية وتوسع وعائي الأمر الذي يؤدي إلى هبوط الضغط الشرياني
  - **تأثيرات عصبية مركزية:** تهيج، تخليط، رجفانات تتطور تدريجياً إلى اختلاجات موضعية ثم معممة وأحياناً توقف التنفس (نادر الحدوث)
- يندر مشاهدة حوادث **أليرجائية** نتيجة استعمال المخدرات الموضعية

| ملاحظات  | أنواع المخدرات الموضعية   | الاستعمالات السريرية   | طريقة التطبيق             |
|--|---|--|---------------------------|
| يخشى من خطر التسمم الجهازى عندما تكون التراكيز عالية أو مجال التطبيق واسعاً  | <b>lignocaine<br/>tetracaine<br/>dibucaine<br/>benzocaine<br/>cocaine</b> | تطبق على الأغشية المخاطية: الأنف، الفم، الشجرة القصبية، القرنية، السبيل البولي غير فعال على الجلد              | <b>تخدير سطحي</b>         |
| <b>تستعمل فقط لتخدير المجالات الصغيرة (خشية التسمم الجهازى) يضاف الأدرينالين أو Felypressin، كمقبضات وعائية لا تستعمل في تخدير الأصابع</b> | الغالبية  | <b>حقن مباشر في النسيج لتكون بتماس الألياف والنهايات العصبية يستعمل في الجراحات الصغرى</b>                     | <b>تخدير ارتشاحي</b>      |
| يخشى من خطر التسمم الجهازى. يتضاءل الخطر عندما يحافظ على المنطقة مضغوطة لمدة 20 دقيقة على الأقل  | <b>lignocaine<br/>prilocaine</b>  | يستعمل في جراحات الأطراف   | <b>تخدير وريدي منطقي</b>  |
| <b>تكون بداية التخدير بطيئة يمكن زيادة مدة التخدير بإضافة مقبض وعائي</b>   | الغالبية  | <b>يستعمل في الجراحة، طب الأسنان، التسكين يتم الحقن بجوار الجذور العصبية</b>                                   | <b>تخدير حاصر للأعصاب</b> |
| يخشى بشكل رئيس من بطء القلب وانخفاض الضغط الشرياني (حصر ودي)، تثبيط التنفس، حصر بولي.  | <b>lignocaine<br/>tetracaine</b>  | يستعمل في جراحات البطن والحوض والأطراف (عندما لا يستطب استعمال المخدرات العامة) تحقن في المسافة تحت العنكبوتية | <b>تخدير قطني</b>         |
| تتشابه مع التخدير القطني لكنها أقل تحملاً  | <b>lignocaine<br/>bupivacaine</b>   | <b>تحقن خارج الجافية وتحصر الطريق الشوكي الاستطابات مشابهة للتخدير القطني</b>                                  | <b>تخدير خارج الجافية</b> |