



التخدير الموضعي (١)



السنة : الرابعة

القسم : جراحة الفم و الفكين



منشورات جامعة دمشق
كلية طب الأسنان

التخدير الموضعي (١)

الدكتور

خلدون محمد عاطف درويش

مدرس في قسم جراحة الفم و الفكين

الدكتور

عيسى بولص وهبة

أستاذ في قسم جراحة الفم و الفكين

جامعة دمشق :



فهرس محتويات الكتاب

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

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

مقدمة مؤلفي الكتاب :

خلق الله الأرض في يومين وقدر فيها أوقاتها في أربعة أيام سواءً للسائلين ، وضرب الإنسان منذ الأزل شرقاً وغرباً وهاجر قريباً أو بعيداً وكان معه التواصل والثقافم . كانت لغة الجسد أولاً ثم هاجر الحرف وتطور فكان منه ﴿ اقرأ ﴾ وكان منه ﴿ نون ، و القلم و ما يسطرون ﴾ وراحت القراءة والكتابة جنباً إلى جنب ، وأشغل الإنسان حواسه وفكره ليفهم حقيقته وسر وجوده ، ثم كذَّ وجدَّ ، كسب حيناً وخسر أحياناً ، حتى شاخ كشجرة معمرة .

وعلى طول السنين والأيام تألم الإنسان وعانى فازداد بحثه ، وتعمقت معارفه فكان الدواء وكان الترياق . تطور الطب رويداً رويداً ، معتمداً على التجربة تارةً ، وعلى البحث والاستنتاج تارةً أخرى . وطور الإنسان العالم طرق العلاج وتعاطي الدواء ، وبرز طب الأسنان موازياً للطب العام . جرى الحديث مطولاً عن قلع الأسنان وأمراض اللثة والجائبر وتثبيت الكسور ، وظل الألم هو سيد الموقف ، وما فتئ الإنسان يعاني من الرض ومن الإجراء العلاجي المؤلم لا سيما في طب الأسنان ، فكان لا بد من بحث في التخدير لإقلال ألم القلع أو حفر الأسنان أو قطع اللثة أو غيره ... و عادة يدفع الممهّتون أثماناً مرتفعة ثمن مكشفاتهم ومبتكراتهم فدفع "ويلز" حياته بعد اكتشاف المادة المخدرة ولم يُنصفه ويعوض عمره كونه واحداً من أعظم منة رجل في التاريخ وعلى مرّ السنين ، لقد خلد بعد وفاته ولكنه نُعت بالكذاب وهو على قيد الحياة ، ولكنه مع وفاته فجر ثورة التخدير كثورة الجاذبية لليوتن والنسبية لأينشتاين وقوانين الحرارة لراؤول والأشعة السينية لرونجن وغيرهم .

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

نفخر نحن المؤلفان أننا ضمن هذا الفريق المتجانس 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 الالكتروني حيث يتحول المعلم إلى موجه ومشرف ، وتحويل 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 برداً على الأكباد "

سعيناً 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



مدخل :

ستتم في هذا الجزء من سلسلة كتب التخدير الموضوعي في طب الأسنان مناقشة الخصائص الدوائية و السريرية لأصناف المواد الدوائية المدعوة 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 الاختلاطات الجهازية المحتملة و المهددة للحياة و المرتبط حدوثها بتطبيق تلك المواد . و سيتم التركيز على المواد المستخدمة في وقتنا الراهن في التخدير الموضوعي 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 و فيزيولوجيا الخلايا العصبية و النقل العصبي ، لننتقل في الفصول التي تلي إلى الخصائص الدوائية الآثار السريرية لبعض المخدرات الموضعية النوعية و المقبضات الوعائية ، لننتقل في النهاية ، مناقشة التداخلات الدوائية المحتملة مع هذه المواد .

علم التخدير : Anesthesiology

يهدف علم التخدير عموماً إلى معرفة و تطبيق الوسائط التي من شأنها أن تحدث عند المريض زوالاً جزئياً أو تاماً للحس بقصد إجراء تدخل جراحي أو تسكين للألم و التخدير 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 و الألياف العصبية المنبهة .

من السمات الأساسية للتخدير الموضعي أنه يسبب فقداً للحس من دون إحداث فقدان للوعي . وفي 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-المخدرات 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 وتخفيفها ، بعضها كان ناجعاً و بعضها الآخر كان خطراً على حياة المريض .
حيث وصف الفراعنة في مصر عدة طرق لتخفيف الأوجاع . بعضها احتوى على بنور الخشخاش .

و عرف اليونان و الرومان عدة نباتات طبية لتخفيف الألم وأهمها كان نقاح الجن (mandagora) و الذي استعمل حتى القرون الوسطى و قد استحضرت منه عقاقير بعدة أشكال ، منها السائل و المرهم و الدخان الذي كان يستنتج بعد حرقه لاستنشاقه ، كما أنهم استخدموا المسكرات بكميات كبيرة .

أما في الصين فقد شاع استخدام القنب (cannabis) في القرن الثاني للميلاد لمعالجة الأوجاع و خاصة 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 الشرايين العنقية المؤدية بالدم إلى الدماغ مما جعل المريض يفقد الوعي وعندها كانت تجرى العملية الجراحية و بعد ذلك كان المريض يسترد وعيه أحياناً وأحياناً أخرى كان يستمر في غيبوبته حتى الوفاة . أسهم العرب و لا سيما من القرن التاسع إلى القرن الثالث عشر ، في تقدم الطب بشكل كبير فقد كتبوا الكثير في الطب و الجراحة ، ووصفت في كتبهم عدة أدوية ومستحضرات نباتية لها صفات مخدرة كالقنب الهندي (الحشيش) أو فقاعات الأفيون (الخشخاش) و ست الحسن وغيرها . من جهة أخرى يعزى لجابر بن حيان استحضار الإثير . و قد وصفه الرازي واستعمله بوساطة الاستنشاق لمعالجة الألم . كذلك وصف في تاريخ التخدير عند العرب ما دعي " بالاسفنج المرقدة " أو الاسفنج الملوثة 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 الاسفنجة 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 وعلم تشريح جسم الإنسان ، إلا أن التخدير و معالجة الأوجاع لم يطرأ 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 أكسيد النيتروجين (الغاز المضحك) عام ١٧٧٢ ، و وصف خواصه و فعاليته على آلام الأسنان وأوصى باستعماله لقلع الأسنان .

و لكن الأطباء في تلك الفترة لم يطلعوا 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 و لم يأبه أبداً للجرح مما جعل طبيب الأسنان هذا يستنتج بأن المصاب لم يشعر بالألم. و في اليوم الآتي دعا الطبيب صاحب العرض كي يحضر له قربة من الغاز المضحك ليجربه في عيادته ، و هناك طلب من زميله أن يقلع له سناً بعد أن يستنشق الغاز المضحك ، وعندما استيقظ صرخ من الفرح إذ أنه لم يشعر بالألم القلع، فكتب للجمعية الجراحية في بوسطن عن اكتشافه عام ١٨٤٤ ، و طلبت الجمعية منه إجراء التجربة أمامهم في المستشفى العام في بوسطن فاصطحب إحدى المرضى ليقوم بالتجربة أمامهم إلا أن المريض صاح عند قلع سنه (يبدو أنه لم يستنشق كمية كافية) و لهذا فقد أثبتت التجربة وطرد الطبيب من المكان. و من خيبة أمله راح يتعاطى المخدرات ويجول الشوارع ، و قد مات في السجن منتحراً بعد أن قطع الأوعية الدموية في رسغ يده . إلا أن زميله مورتون William Morton لم يفقد الأمل من اكتشاف معلمه فراح يفتش عن مادة أخرى ، و كان يُعرف الإثير (و هو سائل متطاير) ، فبدأ يجربه على المرضى في قلع الأسنان و عندما تمكن من هذه الطريقة ، عرض اكتشافه على جمعية الجراحين في بوسطن في السادس عشر من تشرين الأول عام ١٨٤٦ و من هذا التاريخ بدأ عصر جديد في الطب والجراحة ، إذ أن هذا الاكتشاف كان أكبر حدث طبي في القرن التاسع عشر مثلما كان اكتشاف المضادات الحيوية أكبر حدث في القرن العشرين.

و بدأت الجراحة تتطور مع انتشار التخدير الحديث في العالم و انتقل الاكتشاف إلى بريطانيا فقام سيمپسون Simpson و هو طبيب نساء من ادمبرج بتجربة الكلوروفورم لمعالجة أوجاع الولادة.

أما عن التخدير الموضعي ، فإنه لم يبدأ باستعمال المواد المخدرة الموضعية حقناً إلا بعد أن صمم الطبيب الانكليزي الكسندر وود الإبرة التي بواسطتها تمكن من حقن المواد المسكنة تحت الجلد عام ١٨٥٣ مستوحياً إياها من بنية ناب الأفعى أو خرطوم البعوض ، مستفيداً من تصميم الطبيب الفرنسي برافاز للمحقنة المسماة باسمه عام ١٨٥١ . و يعد الطبيب الفرنسي كلود برنارد أول من حقن المورفين كتخدير للتخدير العام باستعمال الإثير أو الكلوروفورم ، و لم تكن ولادة التخدير الموضعي إلا على يد طبيب العيون النمساوي كولر Koller من فيينا

الذي عرف مادة الكوكائين المستحضرة من نبتة الكوكا (علماً بأن خصائص هذه المادة كانت معروفة منذ أمد بعيد) و استعملها للتخدير الموضعي في العين عام ١٨٨٤ ، و بعدها بشهرين أعلن الطبيبان الأميركيان هالستد وهول عن نجاحهما في تخدير العصب السنخي السفلي تخديراً ناجحاً بحقن الكوكائين عند الفوهة العلوية للقناة السنية السفلية وهما ليسا بطبيبي أسنان ، وفي عام ١٨٩٨ حقن بير Bier من ألمانيا الكوكائين في السائل المحيط بالأنخاع الشوكي في أسفل الظهر مما أدى إلى تخدير القسم الأسفل في الجسم.

تابع في عام ١٩١١ الطبيب الألماني كيدو فيشر Fischer الأبحاث . التخدير 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 بالحربين العالميتين واهتمت البشرية بتطوير آلات الدمار للإنسانية ، و لم يبق مجال كبير للأبحاث والتطورات الطبية ولهذا بقي التخدير 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 التخدير إلى وحدات العناية المركزة مما أدى إلى تطوير أجهزة التنفس الصناعي و أجهزة المراقبة لفعاليات الأعضاء الأساسية للجسم ، أضف إلى ذلك تطويراً كبيراً في الأدوية المستعملة في التخدير وتجديد في تقنيات التخدير العام و الموضعي . كل هذا أدى إلى تحويل التخدير من تقنية نمطية متشابهة لا تميز بين حالة و حالة إلى تخدير مميز لكل حالة . و في ما يلي مخطط زمني لتطور وظهور أهم المواد المخدرة الموضعية والتي ستم مناقشتها والحديث عنها بالتفصيل في فصول أخرى .

مبيفاكانين	١٩٥٦
بريلوكائين	١٩٦٠
بيوبيفاكانين	١٩٦٣
إثيدوكائين	١٩٧١
أرتيكائين	١٩٧٥
روبيفاكانين	١٩٩٧
ليفوبيوبيفاكانين	١٩٩٩

التاريخ	المادة
١٨٨٤	كوكائين
١٩٠٥	بروكائين
١٩٣٢	ديبوكائين
١٩٣٣	تتراكانين
١٩٤٨	ليدوكائين
١٩٥٥	كلوربروكائين

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 محقوناً في النسج أو مطبقاً موضعياً على المخاطية
- ٥- أن يكون زمن بداية التخدير قصيراً قدر الإمكان
- ٦- أن تكون مدة التخدير طويلة بشكل كافٍ لتسمح بإتمام الإجراء العلاجي ولكن ليس بالطول الذي يتطلب فترة مديدة لاسترداد الحس .

معظم المخدرات الموضعية التي ستنم مناقشتها في هذا الكتاب تتضمن معيارين: غير مهبجة للنسج نسبياً ، وردودة الأثر بالكامل . والضرورة الأعلى هي للسمية الجهازية لأن كل المواد المحقونة ومعظم المواد المخدرة السطحية يحتمل أن تمتص 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 بطريقتي 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 (كالمبيفاكائين) تكون غير فعالة نسبياً عندما تطبق سطحياً على الغشاء المخاطي ، وحتى تكون هذه المواد فعالة كمخدرات موضعية سطحية يجب أن تكون مطبقة بتركيز عالية وتكون عندها مخرشة للنسج و تزيد من خطر السمية الجهازية .

يعد الديكلونين مخدراً سطحياً فعالاً ولكنه لا يستخدم بالحقن بسبب خواصه المخرشة للنسج . من جهة أخرى يعد كل من الليدوكائين 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 نجدها 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 تعد 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 لتعطي تخدير كامل بدون استعمال محاليل مركزة موزونة

٨- ألا تتسبب بردود فعل تحسسية

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

١٠- 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 السيالة 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 و للمرة الأولى بسهولة و بغياب الألم .

إن الفكرة التي تقف خلف فعل المخدرات الموضعية بسيطة: حيث إنها تقوم بمنع كل من توليد و نقل السيالة العصبية . حيث يحدث المخدر الموضعي كسراً كيميائياً للطريق بين مصدر الألم (كالألم الناجم عن شق الأنسجة الرخوة بالمشروط) والدماغ وبهذا تمنع السيالة العصبية من الوصول إلى الدماغ، و بالتالي لا يتم إدراك الألم من قبل المريض .

هذه العملية يمكن تشبيهها 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 تنبيه العصب فإن سيالة عصبية سوف تتولد وتفسر 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 نقطة وجود الماء ثم يتوقف ، و بذلك لن ينفجر الديناميت . عندما يوضع المخدر الموضعي في نقطة ما بين منبه الألم و الدماغ فإن السيالة العصبية ستنتقل حتى نقطة وجود المخدر الموضعي ثم تنتهي و لا تصل للدماغ وبذلك لا يحدث الألم.

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

للإجابة على هذا السؤال 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 لبعض مزايا العصب التشريحية والفيزيولوجية .

العصبون Neuron:

بعد العصبون 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 العصبونات : العصبونات الحسية Sensory (الواردة) و العصبونات الحركية Motor (الصادرة) . و تختلف البنية الأساسية لهاتين الخليتين بشكل كبير .

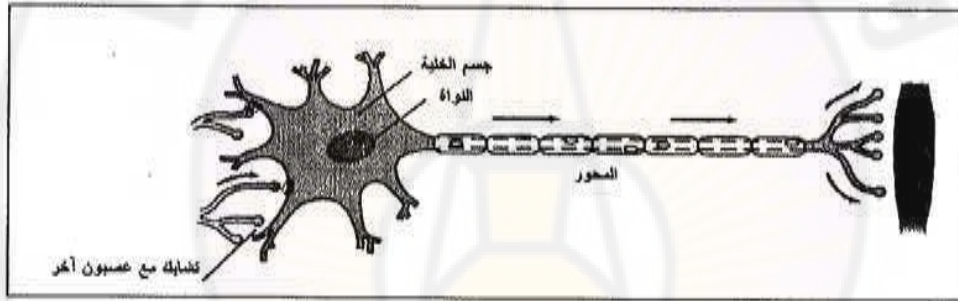
تتألف العصبونات الحسية والتي تكون مسؤولة عن نقل حس الأكم من ثلاثة أجزاء . الاستطالات المحيطية (أو ما يدعى بمنطقة التغصنات) Dendrites ، و التي تتألف من تشعبات النهايات العصبية الحرة ، وهي الجزء الأبعد من الخلية العصبية الحسية . تستجيب هذه النهايات العصبية الحرة للتحريض المحدث في الأنسجة الموجودة فيها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

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

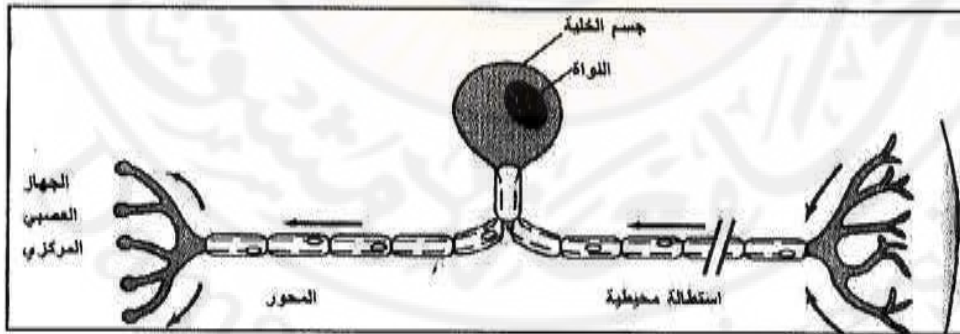
لا يشكل جسم الخلية في العصبونات الحركية جزءاً أساسياً من نظام النقل العصبي فقط ولكنه أيضاً يؤمن الدعم الاستقلابي للخلية . يتفرع المحور بالقرب من نهايته إلى عدة تفرعات و كل تفرع ينتهي بانقناخ نهائي (أو زر) وهذه النهايات تتشابك مع الخلايا العضلية.

المحور Axon:

الليف العصبي الواحد أو المحور هو جزء طويل أسطواني من السيتوبلازما العصبية (بلاسما المحور أو الأكسوبلاسم Axoplasm) مغطى بغمد رقيق يدعى غشاء العصب Nerve Membrane أو الأكسولما . 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 .
تُفصل البلازما المحورية وهي مادة جيلاتينية عن السوائل خارج الخلية بواسطة غشاء خلوي مستمر . و في بعض الأعصاب يكون هذا الغشاء نفسه مغطى بطبقة شحمية عازلة من النخاعين (المالين) Myline.



الشكل ١ : عصبون حركي متعدد الأقطاب



الشكل ٢ : عصبون حسي أحادي القطب

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

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

تنظم كل الأغشية الخلوية لمنع انتشار الجزيئات المنحلة بالماء و تتمتع بنفوذية انتقائية لجزيئات خاصة عن طريق مسام خاصة وأقنية ، و تنقل المعلومات عن طريق مستقبلات بروتينية تستجيب للتحريض الكيميائي أو الفيزيائي بوساطة وسائط عصبية أو هرمونات (كيميائية) أو الضوء أو الاهتزاز أو الضغط (فيزيائية) . يوصف الغشاء بأنه بنية مرنة غير قابلة للتمدد . و يتألف 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 (قنوات ، حوامل ، مضخات) و مواقع استقبال .

تعدّ القنوات 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 و الأكسوبلازم ، وهو يفصل بين الشوارد مختلفة 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 والكلوريد باتجاه مناطق تركيزها المنخفض .

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

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

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

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

فيزيولوجيا الأعصاب المحيطية :

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

تكون أيضاً مترافقة مع زيادة متأخرة في النفوذية تجاه البوتاسيوم . و تتحفز السائلات العصبية بتأثير المنبهات الميكانيكية والحرارية أو الكهربائية .

الجدول ١: تصنيف الأعصاب المحيطة بحسب قياس الألياف و الخصائص الفيزيولوجية :

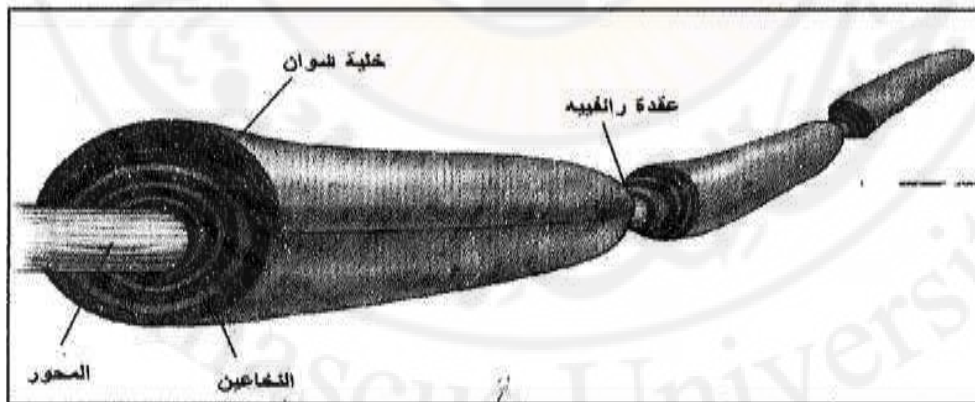
النوع	الصنف الفرعي	الفطر بالميكرون	سرعة النقل بالمتر / الثانية	التوضع	الوظيفة
A	ألفا	٢٢ - ٦	١٢٠ - ٣٠	واردة من و صادرة إلى العضلات و المفاصل	محركة ، التنسيق
	بيتا	٢٢ - ٦	١٢٠ - ٣٠	واردة من و صادرة إلى العضلات و المفاصل	محركة ، التنسيق
	غاما	٦ - ٣	٣٥ - ١٥	صادرة إلى المغازل العضلية	المقوية العضلية
	دلتا	٤ - ١	٢٥ - ٥	أعصاب حسية واردة	الألم ، الحرارة ، اللمس
B		أقل من ٣	١٥ - ٣	ودية قبل عقدية	وظائف إعاشية متعددة
C	sc	٠.٣ - ١.٣	١.٣ - ٠.٧	ودية بعد عقدية	وظائف إعاشية متعددة
	Clamad	٠.٤ - ١.٢	٢.٠ - ٠.١	أعصاب حسية واردة	وظائف إعاشية متعددة ، الألم ، الحرارة ، اللمس

و حالما تبدأ السيالة بوساطة منبه ما ضمن ليف عصبي ما فإن سعة وشكل السيالة يبقى ثابتاً بغض النظر عن التغير في نوعية المنبه أو قوته . و السيالة تبقى ثابتة دون خسارة في الشدة عند مرورها على طول العصب لأن الطاقة المستعملة لانتشار السيالة هي طاقة متحررة من الليف العصبي و ليس فقط من المنبه الأولي . دي جونغ وصف عملية انتقال السيالة 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 السيالة العصبية على طول العصب .

الفيزيولوجيا الكهربائية للنقل العصبي:

فيما يلي وصف للأحداث الكهربائية التي تحدث للعصب أثناء انتقال السيالة 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 بالخلايا

الخطوة الأولى : منبه يثير العصب مؤدياً إلى مجموعة من الأحداث المتتالية:

١- طور أولي من إزالة استقطاب Depolarization بطيئة . و الكمون الكهربائي داخل العصب 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 انعكاس الكمون الكهربائي عبر غشاء العصب. إن داخل العصب أصبح يحمل شحنة موجبة بالنسبة لخارج العصب . حيث يبلغ كمون داخل العصب + ٤٠ ميلي فولت .

الخطوة الثانية : بعد مراحل إزالة الاستقطاب هذه ؛ تحدث حالة من إعادة الاستقطاب Repolarization يعود الكمون الكهربائي داخل العصب ليصبح تدريجياً أكثر سلبية بالنسبة لخارجه حتى يصل مجدداً لكمون الراحة الأولي - ٧٠ ميلي فولت . إن مجمل هذه المراحل (الخطوات ١ و ٢) تتطلب بالإجمال ١ مللي ثانية . فالمرحلة الأولى (إزالة الاستقطاب) تتطلب ٠.٣ مللي ثانية ، و المرحلة الثانية (عودة الاستقطاب) تتطلب ٠.٧ مللي ثانية .

الآلية الكهربائية - الكيميائية للنقل العصبي :

إن الأحداث المتتالية آفة الذكر تعتمد على عاملين مهمين : تراكيز الشوارد الكهربائية ضمن الأكسوبلاسم (داخل خلايا العصب) و ضمن السوائل خارج الخلية ، بالإضافة إلى نفوذ الغشاء العصبي لشوارد الصوديوم و البوتاسيوم .

تختلف تراكيز الشوارد المختلفة الموجودة ضمن العصونات والموجودة في السوائل خارج الخلية . هناك اختلافات كبيرة في تراكيز الشوارد بين داخل وخارج الخلايا إن هذا الاختلاف الشاردي يعود إلى النفوذ الانتقائية التي يتمتع بها الغشاء العصبي.

في حالة الراحة : في حالة الراحة يكون الغشاء العصبي :

- نفوذ بشكل صغير لشوارد الصوديوم (Na) ، نفوذ بشكل كامل لشوارد البوتاسيوم (K) ،

نفوذ بشكل كامل لشوارد الكلور (CL) . 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 تلتقط الشوارد ذات الشحنة الموجبة عن طريق التجاذب الكهربائي .

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

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

تنبيه الغشاء:

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

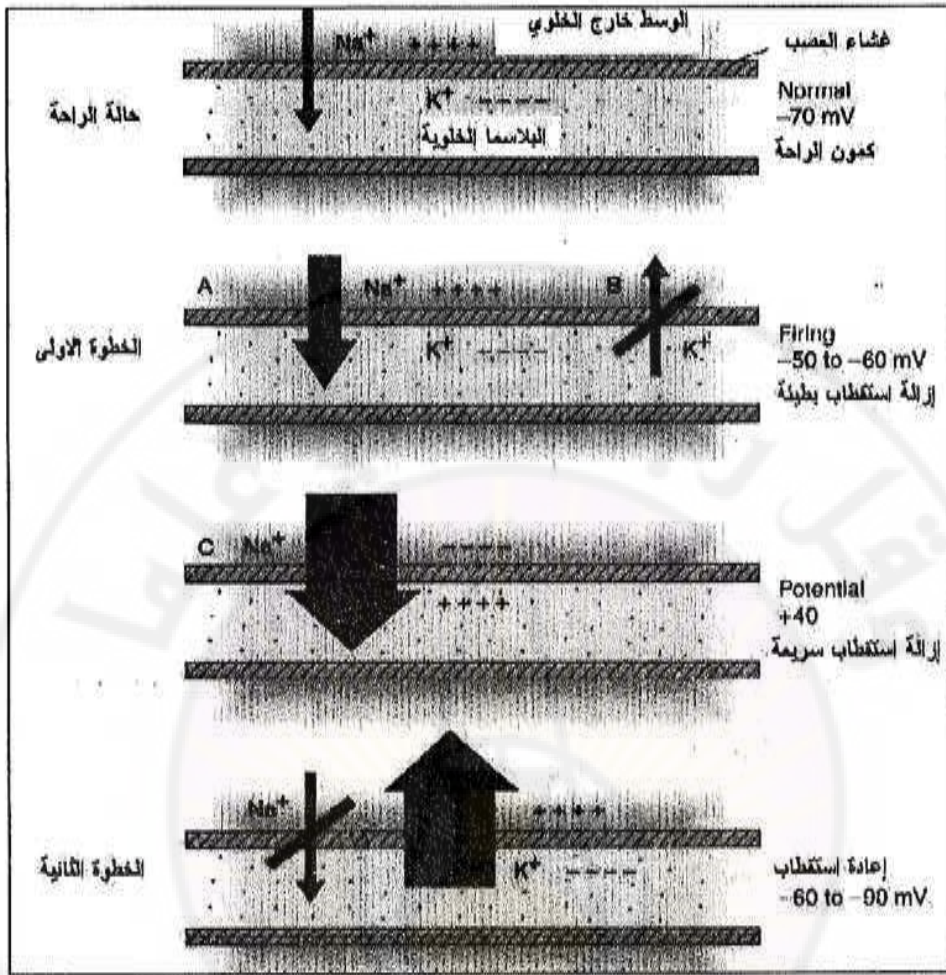
إن الانخفاض في سلبية الكمون عبر الغشائي بمقدار ١٥ ميلي فولت (من - ٧٠ إلى - ٥٥ ميلي فولت) هو أمر ضروري للوصول لعتبة التنبيه ، إن اختلاف الكمون بمقدار أقل من ١٥ ميلي فولت لن يسبب بدء السيالة . في العصب الطبيعي تبقى عتبة التنبيه ثابتة .

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

عند الوصول لعتبة التنبيه تزداد نفوذية الغشاء لشوارد الصوديوم بشكل كبير وهذا بدوره يزيد من تدفقها بسرعة لداخل بلاسما المحور العصبي . و في نهاية إزالة الاستقطاب

(ذروة كمون العمل) يكون قد انعكس الكمون الكهربائي للعصب ، و تصبح قيمة الكمون الكهربائي + ٤٠ ميلي فولت . إن مجمل عملية إزالة الاستقطاب تتطلب ٠.٣ ميلي ثانية.

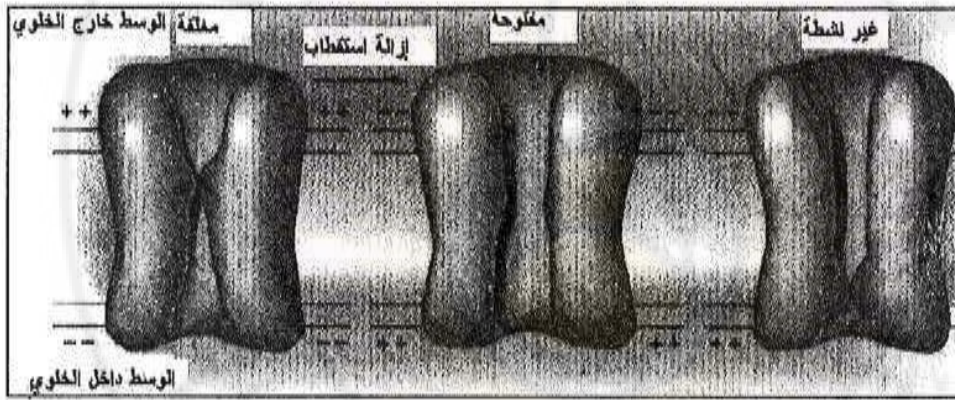
إعادة الاستقطاب : يتوقف كمون العمل عندما يعود استقطاب الغشاء ، وذلك بسبب انتهاء (كبح) زيادة النفوذية الغشائية للصوديوم . في خلايا كثيرة تزداد نفوذية البوتاسيوم أيضاً مما يؤدي لخروج شوارد البوتاسيوم و بالتالي عودة استقطاب أسرع إضافية للغشاء والعودة لكمون الراحة . إن حركة شوارد الصوديوم لداخل الخلايا خلال إزالة الاستقطاب ومن ثم خروج خلايا البوتاسيوم خلال عودة الاستقطاب تكون حركة منفعة (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 بطيئة حتى الوصول على العتبة - الخطوة ١ ، C ، إزالة استقطاب سريعة - الخطوة ٢ ، إعادة استقطاب

--- بعد عودة كمون الغشاء لقيمته الأصلية (-70 ميلي فولت) ؛ يكون هناك زيادة - - - طفيفة لشوارد الصوديوم داخل الخلايا يقابلها زيادة طفيفة لشوارد البوتاسيوم خارج الخلايا . و هنا يحدث نشاط استقلابي ليفعل النقل الفعال لشوارد الصوديوم خارج الخلايا وذلك بواسطة "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

تريفسفات (ATP) . و يعتقد أن نفس آلية الضخ هذه تستخدم للنقل الفعال لشوارد البوتاسيوم لداخل الخلايا بعكس فارق تركيزها . إن مجمل عملية إعادة الاستقطاب تتطلب ٠.٧ ميلي ثانية. ومباشرة بعد أن يحرض منبه 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 Period و خلال هذه الفترة يمكن أن يحدث تحريض لسيالة عصبية لكن هذا يتطلب منبه أقوى من المنبه الطبيعي . إن مرحلة المقاومة النسبية تستمر بالانخفاض حتى تصل للاستثارية الطبيعية من جديد ، و عند هذه النقطة نقول إن العصب قد عاد لمرحلة الاستقطاب .



الشكل ٥ : مراحل و حالات قنات الصوديوم

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

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

بعد إزالة الاستقطاب تتغير حالة القنوات أولاً إلى حالة الانفتاح (O) ثم إلى حالة الكبح (I) . على الرغم من أن كلا من حالتي الكبح I و الانغلاق C مسؤولتان عن عدم توصيل القنوات ، إلا أنهما يختلفان في أن إزالة الاستقطاب يمكن أن يعيد القنوات لجعلها في حالة الانفتاح 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 المسماة أقنية شوارد الصوديوم ، هي بنى جزيئية تؤمن نفوذية هذه الأقنية للصوديوم . القناة تبدو كجزيء بروتيني سكري شحمي راسخ التوضع في الغشاء . و هي تتألف 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 لتغير كمون الغشاء ، و بذلك تلعب دور البوابة في مرور الشوارد عبر السم (تم وصف حالات I, O, C) وجود هذه الأقنية يساعد في تفسير نفوذية الغشاء أو عدمها لشوارد محددة . يبلغ قياس قنوات الصوديوم تقريباً ٠.٣ × ٠.٥ 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) ٣.٤ أنغستروم ، وهذا تقريباً أكبر بـ ٥٠% من ٢.٢ 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 تعبر 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 كيوابة تصبح مفتوحة خلال إزالة الاستقطاب و لكنها تسد الأقبية جزئياً في حالة الراحة . تشير الدراسات الحديثة إلى اختلاف في نوعية البوابات في أقبية الصوديوم عنها في أقبية البوتاسيوم . حيث تتوضع البوابات في أقبية الصوديوم قرب السطح الخارجي لغشاء العصب بينما تتوضع في أقبية البوتاسيوم قرب السطح الداخلي لغشاء العصب .

تقدم السيالة :

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

يبطل المنبه حالة التوازن الراحي للغشاء 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 .

تندفق التيارات الموضعية من الموجب إلى السالب و تمتد لعدة مليمترات على امتداد الغشاء العصبي . كنتيجة لتدفق هذه التيارات ؛ يصبح داخل المنطقة المجاورة أقل سلبية والخارج أقل إيجابية . فتتناقص كمونية الغشاء مقتربة من عتبة الإطلاق إزالة الاستقطاب . و عندما يتناقص كمون الغشاء ١٥ ميلي فولت عن كمون حالة الراحة نصل لعتبة الانطلاق و تتعرض إزالة استقطاب سريعة . تتشكل في القسم المزال استقطابه الجديد تيارات موضعية باتجاه المناطق المجاورة التي تكون حالة الراحة و تعاد كامل العملية من جديد .

تعود المنطقة المزال استقطابها الأولى إلى حالتها الطبيعية بعد مرورها بمرحلة المقاومة المطلقة و النسبية . و بسبب ذلك فإن موجة إزالة الاستقطاب تنتشر باتجاه واحد فقط . و تكون العودة باتجاه الخلف ممنوعة بسبب المنطقة الممنعة غير القابلة للاستثارة .

انتشار السيالة:

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

في الأعصاب غير المغمدة : ليف العصب غير المغمد هو عبارة عن اسطوانة طويلة تمتلك غشاء خلويًا ذا مقاومة كهربائية عالية و هذا الغشاء يحيط بقلب من الأكسوبلاسم ، و الجميع يكون مغموراً بسائل خارج خلوي ذي مقاومة منخفضة . بسبب كل من الغشاء ذي المقاومة العالية و الأوساط 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 المناطق الجاورة التي بدالة الراحة . و لكن كلما ابتعدنا سيصبح غير كافياً للوصول لعتبة التحريض .

لذلك يتصف انتشار السيالة في الأعصاب غير المغمدة أنه نسبياً زاحف و بطيء التقدم . معدل النقل في الألياف C غير المغمدة هي ١.٢ متر بالثانية مقارنة مع سرعة نقل تتراوح بين ٤.٨ إلى ١٢ متر بالثانية في الألياف المغمدة A- ألفا و A- بيتا .

في الأعصاب المغمدة: يختلف انتشار السيالة في الأعصاب المغمدة عن غير المغمدة لأن طبقة النخاعين العازلة تفصل الشحنات داخل الخلية عن خارج الخلية . فكلما كانت الشحنات أبعد عن بعضها البعض كان التيار اللازم لتحريض الغشاء 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 تفرع التيار من عقدة لعقدة وهذا ما يدعى بالنقل القافز . يتميز هذا الشكل من انتشار السيالة بكونه أسرع و أكثر فعالية من حيث الطاقة من الانتشار في الأعصاب غير المغمدة .

تزداد سماكة غمد النخاعين بزيادة قطر المحور . بالتالي فإن تزداد المسافة بين عقد رانفييه بزيادة قطر المحور . نتيجة العاملين المذكورين نجد أن النقل القافز يكون أسرع في

المحور ذي القطر الأكبر .

ينتشر النقل القافز للسيالة العصبية عادة من عقدة لأخرى بشكل خطوات . على كل يبدو أن التيار الذي يتدفق إلى العقدة الأنثى لا يزال يمتلك القدرة اللازمة للوصول لعتبة التحريض في الغشاء العصبي في منطقة العقدة . و إذا تم إيقاف نقل السيالة في إحدى العقد ، فإن التيار الموضعي يتجاوز هذه العقدة و يقوم برفع الكمون الغشائي في العقدة التالية لتصل لعتبة تحريض إزالة الاستقطاب . و لذلك يتوجب تغطية ما يقارب ٨ - ١٠ ميلي متر على الأقل من العصب بالمحلول 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 السيلة 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 التحريض ، و بالتالي لا يتحرض حدوث كمون عمل منتشر . و لا يترافق هذا بتغير في معدل عودة الاستقطاب.

أين تعمل المخدرات الموضعية :

الغشاء العصبي هو المكان الذي تمارس فيه المخدرات الموضعية تأثيرها الدوائي . وضعت عدة نظريات خلال السنوات الماضية لتفسير آلية عمل المخدرات الموضعية ، 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 .

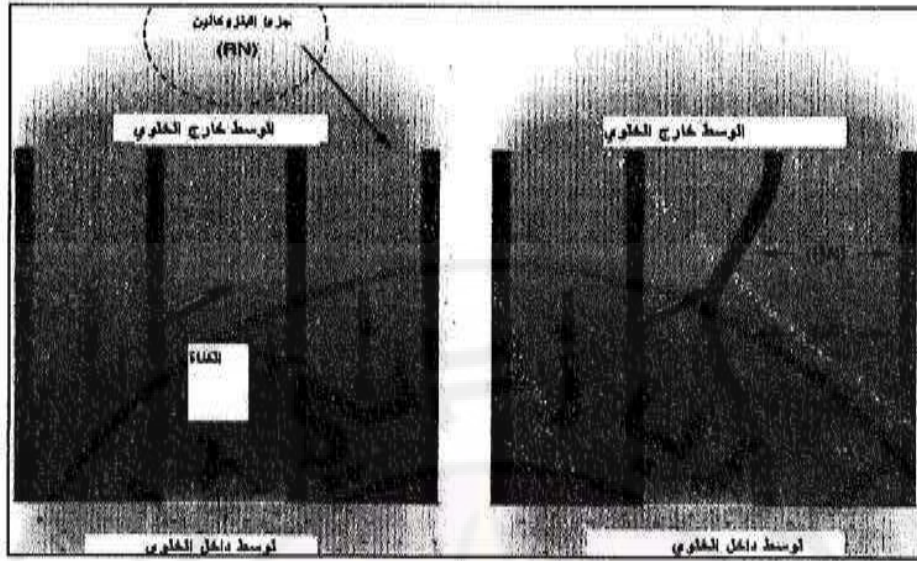
نظرية إزاحة الكالسيوم : هذه النظرية شائعة و هي تعتمد على أن المخدر الموضعي يوقف السيلة عن طريق إزاحة الكالسيوم من بعض المواقع في الغشاء والتي تتحكم بنفوذية الصوديوم . و مع إثبات أن اختلاف تركيز شوارد الكالسيوم لا يؤثر على عمل المخدر الموضعي فإن هذه النظرية فقدت مصداقيتها العلمية .

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 ، ولأن شوارد المخدر الموضعي تحمل شحنة موجبة صافية ، فهي تجعل الكمونية الكهربائية على سطح الغشاء أكثر إيجابية و بالتالي تنقص استثارية العصب

عن طريق زيادة عتبة التحريض تشير 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.

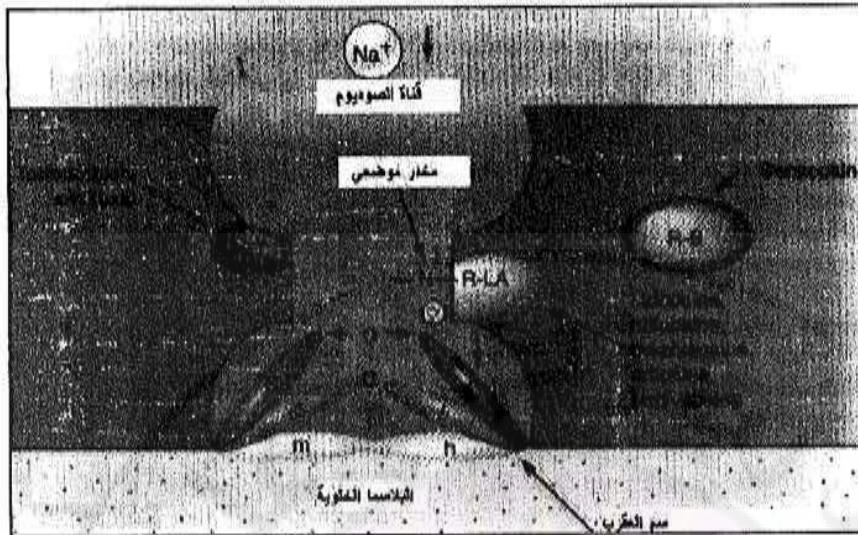
تقول نظرية التمدد الغشائي Membrane Expansion إن جزيئات المخدر الموضعي تنتشر إلى المناطق الكارهة للماء في غشاء الخلايا العصبية منتجة اضطراباً عاماً في أغلب البنى الغشائية مسببة تمدداً في عدة مناطق في الغشاء وممانعة زيادة النفوذية لشوارد الصوديوم . يمكن للمخدرات الموضعية عالية الانحلالية بالدم أن تخترق الأجزاء الدسمة لغشاء الخلية ، محدثة تغير في شكل القلب البروتيني الدم 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 يتوفر بشكله الشاردي و لكنه يظهر فعالية جيدة كمخدر موضعي سطحي . لقد ثبت في الحقيقة بأن الأغشية العصبية تتمدد 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 الفشائي

تفترض نظرية المستقبل النوعي Specific Receptor - النظرية التي تلاقي 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 الدراسات 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 ، تنقبض ، أو تنتهي نفوذية شوارد الصوديوم و تنقطع الناقلية العصبية .

تصنف المخدرات الموضعية بحسب قدرتها على التفاعل مع المستقبلات النوعية في قنوات الصوديوم . و قد ظهر أن هناك أربعة جوانب على الأقل بدخل قنوات الصوديوم والتي من خلالها يمكن للمخدرات الموضعية أن تؤثر في الناقلية العصبية : بدخل قنوات الصوديوم (المخدرات الموضعية ثلاثية الأمين) ، على السطح الخارجي لقنوات الصوديوم (كبعض السموم الحيوية مثل التتروDOTوكسين و الساكسينتوكسين) ، و عن طريق بوابات التنشيط والكبح (مثل سم العقرب) .



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

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

التصنيف	التعريف	المادة الكيميائية
الصف A	هي عوامل تؤثر في مستقبل موجود على السطح الخارجي لغشاء العصب	البيوتوكسينات (سموم حيوية) مثل التتروثوكسين ، و الساكسينوكسين
الصف B	هي عوامل تؤثر على مستقبلات موجودة على السطح الداخلي لغشاء العصب	نظائر الأمونيوم الرباعية للنيوكاتين ، سم العقرب
الصف C	هي عوامل تؤثر بآلية فيزيوكيميائية مستقلة عن المستقبل	البنزوكاتين
الصف D	هي عوامل تؤثر بالمشاركة بين المستقبلات و الآلية المستقلة عن المستقبل	غالبية المواد المخدرة الموضعية المستخدمة سريرياً مثل الأرتيكائين ، الليثوكاتين ، الميفاكاتين ، البريلوكاتين

يبين الجدول السابق التصنيف الحيوي للمخدرات الموضعية معتمداً على منطقة التأثير و الشكل الفعال لمركباته . تتواجد 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 الموضعي في الأعصاب المغمدة و هو غمد النخاعين الذي يعزل محور الخلية العصبية كهربائياً و دوائياً . و الجانب الوحيد الذي تستطيع جزيئات المخدر الموضعي أن تجتاز من خلاله الغشاء العصبي يكون عند عقد رانفييه حيث تتواجد قنوات الصوديوم بكثرة . و تزداد أيضاً التغيرات الشاردية التي تتطور أثناء نقل السيالة فقط عند العقد . يمكن للسيالة العصبية أن تتخطى أو تتجاوز واحدة أو اثنتين من العقد المخدرة وتتابع طريقها لذلك فإنه من الضروري للمحلول المخدر أن يغطي على الأقل اثنتين أو ثلاث 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 . تتراوح 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 بإنقاص نفوذية قنوات الصوديوم لشوارد الصوديوم (Na) . يثبط 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 ٥٥ إلى ٦٠) .
ينقص المخدر الموضعي عامل الأمان هذا ، منقصة كل من معدل ارتفاع كمون العمل وسرعة انتقاله . وعندما ينقص عامل الأمان تحت الحد فإن الناقلية العصبية تفشل ويتم تخدير العصب .

يسبب المخدر الموضعي نقصاً ضئيلاً جداً لا يذكر في نفوذية شوارد البوتاسيوم (K) في غشاء العصب . تتواجد 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 التنافسي 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- تثبيط 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 تحريض كمون العمل ، مترافق مع ٧- نقص في تشكل كمونات عمل انتقالية ، و الذي يدعى بـ ٨- تثبيط الناقلية العصبية .

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

لانتقال السيادة العصبية . تتوقف السيادة العصبية التي تصل إلى جزء مخدر من العصب لأنها تصبح غير قادرة على تحرير 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

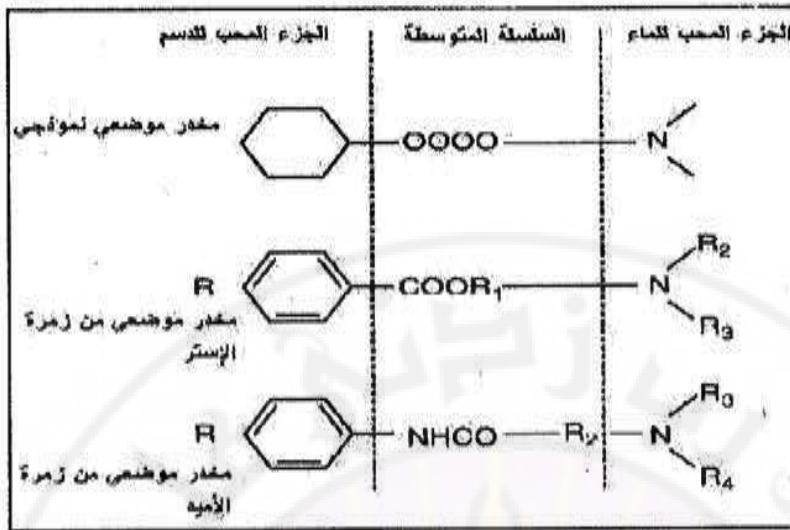


جزيئات المخدر الموضعي

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

يشكل القسم المحب للدمم القسم الأكبر من جزيئ المخدر الموضعي ، و يكون عبارة عن بنية عطرية مشتقة من البنزونيك أسيد أو الأنيلين أو التيوفين (كما هو في الأرتيكائين) . إن جميع المخدرات الموضعية هي مركبات ثنائية الزمرة حيث أنها تحتوي على زمرة محبة للدمم و أخرى محبة للماء في مكانين متعاكسين من جزيئ 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 البنزوكائين) . تستكمل بنية المخدر الموضعي بسلسلة متوسطة من الهيدروكربون تحتوي على رابطة إستر أو أميد . لذلك فإن المواد الكيميائية التي تشترك 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 تتحلل المخدرات الموضعية من نوع الإستر Ester Type في المحاليل المائية (مثل البروكائين) بينما تكون المخدرات الموضعية من نوع الأميد Amide Type مقاومة لعملية الحلمة (مثل الليدوكائين) 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 التشرّد) لها بين ٧.٥ إلى ١٠ . وبهذا الشكل لا تملك أي قيمة سريرية (أو تأثير سريري ضعيف) . وكونها أساسات ضعيفة فإنها ترتبط بشكل جيد مع الحموض لتشكل أملاح مخدرات موضعية والتي تكون حلولة في الماء بشكل جيد و ثابتة نسبياً . وبهذا تركيب المخدرات الموضعية بشكل أملاح ولا سيما أملاح الهيدروكلورايد و التي تكون حلولة في الماء المقطر أو المصل الفيزيولوجي .

من المعروف أن PH (باهاء) محاليل 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 الإنتان ، لأن العملية الالتهابية تنتج مواد حامضية : حيث يكون PH الأنسجة السليمة ٧.٤ و ينخفض في الأنسجة الالتهابية ليصل إلى ٥ - ٦ . يتم تحميص المخدرات الموضعية التي تحتوي على الإبينفرين Epinephrine أو مقبضات وعائية أخرى

من قبل المصنع لكبح تأكسد المقيض الوعائي . حيث يكون PH المحلول بدون الإيبينفرين حوالي ٥.٥ ، بينما تصل القيمة في المحاليل المحتوية على الإيبينفرين إلى ٣.٣ . سريريا تسبب درجة PH المنخفضة شعوراً حارقاً عند حقن المادة المخدرة كما أنها تبطن بشكل طفيف من ظهور تأثير المادة المخدرة .

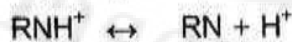
بينما تؤدي زيادة هذه القيمة (بالقلونة) إلى تسريع ظهور المادة المخدرة وزيادة في الفاعلية بالإضافة إلى راحة أكبر عند الحقن .

عموماً تتميز المخدرات الموضعية بأنها أسس غير ثابتة تترسب في المحاليل المقلونة فتجعل هذه المحضرات غير قابلة للاستخدام السريري . حديثاً يترادى الاهتمام بالمخدرات الموضعية المركبة (الموقاة) Buffered ، حيث إن إضافة بيكربونات الصوديوم أو ثاني أكسيد 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 العصبي . لذلك فإن الوظيفة الطبيعية للعصب تتأثر بالتغيرات في الوسط خارج الخلوي ، كما أن فعالية المخدر الموضعي في إيقاف السائلات العصبية تتأثر بشكل كبير بتغيرات PH الوسط خارج الخلوي .

تفكك المخدرات الموضعية

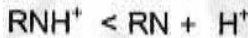
تتواجد المخدرات الموضعية كأملاح (عادة هيدروكلوريدات) للاستعمال السريري . يحل كل من ملح المخدر الموضعي المحلول في الماء و الثابت إما في الماء المقطر أو في المصل . ويتواجد في هذا المحلول و في وقت واحد كل من جزيئات المخدر غير المشحونة (RN) والتي تدعى أيضاً بالأساس ، و شوارد مشحونة إيجابياً (RNH^+) و التي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



تختلف نسبة الشوارد في المحلول بحسب PH المحلول أو الأنسجة المحيطة . بوجود تراكيز 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 ٥٠% من المخدر الموضعي بالشكل الشاردي RNH^+ و ٥٠% بشكل الأساس RN . و يمكن تحديد النسبة المثوبة من كل شكل عن طريق معادلة هندرسون-هاسلبالاش :

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

التأثير على أغشية العصب :

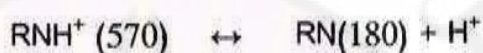
إن العاملين اللذين يشتركان في عمل المخدر الموضعي هما انتشار المخدر خلال غمد العصب و ارتباطه بالمستقبل الخاص في قنوات الصوديوم . إن الشكل الأساسي الحر للمخدر الموضعي RN غير المشحون و المنحل بالدم هو المسؤول عن عملية انتشار المادة خلال غمد العصب . هذه العملية موضحة في المثال الآتي :

- ١- إذا تم حقن ألف جزيء 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 هاسلبالش أنه في النسيج الطبيعية يكون ٧٥% من المخدر الموضعي موجود بشكل شرجبات (RNH+) و ٢٥% بشكلها الجر الأساسي (RN)

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

٤- و في الوسط خارج الخلوي يختل التوازن بين RNH+ و RN بمرور الأشكال الأساسية الجرة إلى داخل الخلية العصبية . و تعود الى ٧٥٠ المتبقية من الـ RNH+ بحسب PH الأنسجة وثابت تفكك المادة المخدرة .



الجدول ٤ : ثوابت التفرد PKa للمخدرات الموضعية :

المادة	PKa	نسبة الجرء الأساسي (غير المنشرد) في درجة PH ٧.٤	زمن ظهور التأثير / دقيقة
البنزوكائين	٣.٥	١٠٠	-
مبيفاكائين	٧.٧	٣٣	٢-٤
ليدوكائين	٧.٧	٢٩	٢-٤
بريلوكائين	٧.٧	٢٥	٢-٤
أرتيكائين	٧.٨	٢٩	٢-٤
إتيدوكائين	٧.٩	٢٥	٢-٤
بيوبيفاكائين	٨.١	١٧	٥-٨
نتراكائين	٨.٦	٧	١٠-١٥
كوكائين	٨.٦	٧	-
بروبوكسيكائين	٨.٩	٤	٩-١٤
بروكائين	٩.١	٢	١٤-١٨

٥- إن ١٨٠ جزيئة جديدة من RN المحب للدهن تنتشر من خلال غمد العصب لتبدأ 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 الخلية في موقع الحقن .

٦- و بملاحظة الوسط داخل العصب لاحقاً بعد عملية انتشار الشكل الأساسي الحر RN المحب للدهن 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 ٢٥% من الجزيئات بالشكل غير المتشرد RN

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

إن كلا 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 مباشرة 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 التشرد 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

، pK_a له تساوي ٩.١) و بهذا يكون زمن ظهور تأثير المادة المخدرة مرتبطاً بثابت تشرده (pK_a) .

إن المخدر الوضعي الذي يمتلك pK_a منخفض أقل من ٧.٥ يمتلك عدداً أكبر من جزيئات الأساس الحرة المحبة للدمس القادرة على الانتشار خلال غمد العصب ، على كل حال إن الفعل المخدر لهذا العقار يكون أيضاً غير كافٍ لأنه في الوسط داخل الخلوي وعند PH يساوي 7.4 يكون هنالك عدد ضئيل من جزيئات الأساس التي تتفكك لتعود إلى الشكل الشاردي الضروري للارتباط بالمستقبل النوعي .

في الحالات السريرية الاعتيادية وباستخدام المخدرات الموضعية المتوافرة حالياً تحدد قيمة PH الوسط خارج الخلوي المرحلة التي تتم فيها حركة المخدر الموضعي 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 الموضعي RNH^+ لا تنتشر بسهولة من خلال الأنسجة . و لهذا فإن PH الوسط خارج الخلوي قد تختلف عنها عند غشاء العصب .

إن نسبة شوارد المخدر الموضعي بالنسبة إلى جزيئات الأساس غير المشحونة (RNH^+/RN) قد تتفاوت 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 إنتان .

سيوصف تأثير انخفاض درجة PH النسيج على فعل المخدر الموضعي من خلال المثال الآتي :

- ١- إذا تم حقن ألف جزيء من المخدر الموضعي ذي ثابت التشرد بقيمة ٧.٩ في النسيج حول العصب و كانت النسيج مصابة بالالتهاب و الإنتان و درجة PH تساوي ٦ .
- ٢- في هذه النسيج يكون حوالي ٩٩ % من المخدر الموضعي 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 (٧.٤)

٤- و في الوسط خارج الخلوي يعود التوازن الذي لختل بين RNH⁺ و RN و تنتشر الجزيئات الأساسية الحرة القليلة المتشكلة حديثاً إلى داخل الخلية العصبية بادئةً العملية كلها من جديد . و عموماً فإن عدداً أقل من جزيئات RN تتجح في اجتياز غمد العصب عما 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 الإنتان) .

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⁺ و يبقى ٢٥ % من الجزيئات بالشكل غير المتشرد RN

٦- ترتبط شوارد RNH⁺ بالمستقبل النوعي على قنوات الصوديوم فتكون النتيجة إيقاف الناقلية العصبية .

إن إنجاز تخدير العصب يكون أكثر صعوبة في النسيج الملتهب أو المعرضة للإنتان وذلك بسبب العدد الصغير نسبياً من الجزيئات القادرة على اختراق غمد العصب RN والامتصاص المتزايد لجزيئات المحلول المخدر الباقية إلى الأوعية الدموية المتوسعة في المنطقة. و على الرغم من كون هذا يشكل مشكلة في كل الممارسات السنية إلا أن هذه الحالة تبدو أكثر تواجداً في المعالجات اللبية .

النتائج السريرية لدرجة PH و فعالية المخدر الموضعي

إن أكثر المحاليل المخدرة الموضعية المعدة تجارياً دون مقبض وعائي تمتلك درجة PH تتراوح بين ٥.٥ - ٧ . و عندما تحقق داخل النسيج ، فإن قدرة التوقية الكبيرة لسوائل النسيج تعيد درجة PH في موقع الحقن إلى القيمة الطبيعية ٧.٤ .

إن محاليل المخدر الموضعي الحاوية على مقبض وعائي تكون محمضة من قبل المنتج لإعاقة أكسدة المقبض الوعائي و هو ما يطيل فترة التأثير للمخدر .

قد يضاف الإبينفرين للمحلول المخدر مباشرة قبل حقنه بدون إضافة مانعات التأكسد و في حال عدم استخدام المحلول خلال فترة قصيرة فإنه سوف يتأكسد 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 ٠.٠٥% و ٠.١% .

يتم تحميض محلول ٢% من الليدوكائين هيدروكلورايد بدرجة PH = ٦.٨ إلى PH = ٤.٢ بإضافة كبريتات الصوديوم . و حتى في هذه الحالة فإن قدرة التوقية الكبيرة للنسيج تبقى قادرة على إبقاء درجة PH طبيعية للنسيج . 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 المخدر الموضعي غير قادر على أداء وظيفته بشكل كامل وهو ما ينعكس بتطاول في زمن ظهور تأثير المخدرات الموضعية الحاوية على المقبضات الوعائية عند مقارنتها مع نظيراتها البسيطة .

إن المخدرات الموضعية تؤثر سريرياً على كل من محاور الأعصاب والنهايات العصبية الحرة . يمكن الوصول إلى النهايات العصبية الحرة المنتشرة تحت الجلد السليم بوساطة حقن المخدر الموضعي تحت الجلد . حيث إن الجلد السليم يشكل حاجزاً منيعاً لانتشار المخدر الموضعي . إن مستحضر EMLA (مزيج منصهر من المخدرات الموضعية) المعد مؤخراً يمكن المخدر الموضعي من اختراق الجلد السليم و لو 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 الى النهايات العصبية الحرة . و بهذا فإنه من الممكن استخدام المخدرات الموضعية السطحية بشكل فعال عندما يكون الجلد مصاباً بسبب الجروح مثلاً ، بالإضافة إلى الأغشية المخاطية (القرنية ، اللثة ، البلعوم ، الرغامى ، الحنجرة ، المري ، الشرج ، المهبل ، المثانة) .

إن قدرة التوقية 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 تؤمن 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 المقار PH .

لزيادة الكفاءة السريرية للمخدرات الموضعية السطحية يتم استخدام صيغ أكثر تركيزاً (٥% - ١٠% ليدوكائين) من تلك المجهزة للحقن (٢% ليدوكائين) . و بهذا فإنه على الرغم من وجود كميات صغيرة من الشكل الأساسي فإن زيادة التركيز تؤمن المزيد من جزيئات RN من أجل الانتشار والتفكك إلى الشكل الشاردي الفعال في النهايات العصبية الحرة . بعض المخدرات الموضعية السطحية (البنزوكائين) لا تنتشر في المحلول و بذلك لا تتأثر فعاليتها بدرجة الحموضة . و بسبب قابلية البنزوكائين السيئة للانحلال في الماء يصبح امتصاصه من موقع تطبيقه بالحدود الدنيا وتصبح ردود الفعل الجهازية (السمية) نادرة .

الباب الثاني

الفصل الرابع

العوامل المؤثرة في ظهور فعل المخدر الموضعي
و مدة تأثيره



الحواجز 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 بواسطة طبقات متعددة من الأنسجة الليفية و المرنة. و تسير الأوعية الدموية المغذية و اللمفاوية عبر الطبقات. إن ألياف العصب المفردة تكون مغطاة أيضاً ومفصولة عن بعضها البعض بواسطة البطانة العصبية . أما ظاهرة الحزمة العصبية فتربط الألياف العصبية إلى بعضها البعض في حزم عصبية . تتفاوت ثخانة ظاهرة الحزمة العصبية بالقطر تبعاً للحزم التي تحيط بها . كلما زادت ظاهرة الحزمة العصبية ثخانة كان معدل انتشار المخدر الموضعي من خلالها أبطأ . تدعى الطبقة الأعمق من ظاهرة 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 .

تتواجد 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 واللمفاوية الغلاف العصبي . تمتص هذه الأوعية الدموية جزيئات المخدر الموضعي فتزيلها 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 النسيج 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 الانتشار Diffusion. إنها عبارة عن الهجرة غير المعاقة للجزيئات أو الشوارد خلال الوسط السائل تحت تأثير ميل التركيز .

إن اختراق Penetration الحواجز التشريحية التي تعيق الانتشار يحدث عندما يمر المخدر من خلال النسيج التي تميل إلى تحديد الحركة الجزيئية الحرة. تشكل ظاهرة 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 المحلول أن يقطعها والعدد 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 الموضعية من زمرة الإستر مباشرة إلى عملية الحلمة 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 للأسجة اللبية للأسنان على الرغم من وجود

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

تميل الألياف القريبة من سطح العصب أو ألياف الغطاء إلى تعصيب المناطق الأكثر قرباً من منطقة توزع العصب (كمنطقة الأرحاء 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

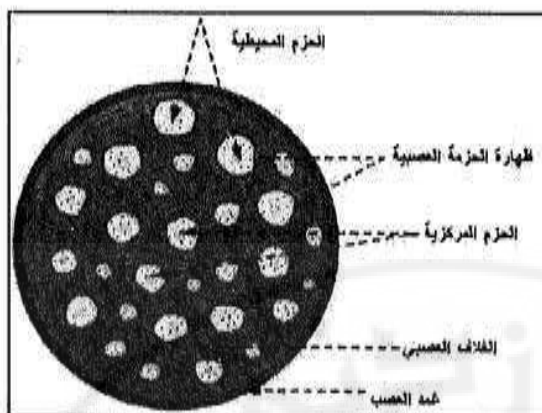
بعد حقن المخدر الموضعي أقرب ما يمكن للعصب ، ينتشر المحلول في كل الاتجاهات تبعاً لميول التركيز الغالبة. و ينتشر جزء من المخدر الموضعي المحقون نحو وباتجاه داخل العصب. و من ناحية أخرى ينتشر جزء كبير أيضاً من المخدر المحقون بعيداً عن العصب ، ثم تحدث ردود الأفعال الآتية :

١- يمتص جزء من المخدر من النسيج غير العصبية (عضلات - نسيج شحمي)

٢- و البعض منه يتوزع في السائل بين الخلوي

٣- البعض منه يزال من موقع الحقن بواسطة الأوعية الشعرية و اللمفاوية

٤- تتعرض المخدرات من نوع الإستر للحلمهة .



الشكل ٩ : ترتيب الألياف العصبية و الحزم ضمن العصب المحيطي

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

الخصائص الدوائية				الخصائص الفيزيوكيميائية			العامل
مدة بقاء الأثر المخدر	الارتباط بالبروتين	التركيز الفعال	الاحتوائية بالنسبة	ظهور الفعل	ثابت التثريد pKa	الوزن الجزيئي	
الإسترات							
قصيرة	٥	٢-٤	١.٠	بطيء	٩.١	٢٣٦	بروكائين
قصيرة	-	٢	-	سريع	٨.٧	٢٧١	كلوروبروكائين
طويلة	٨٥	٠,١٥	٨٠	بطيء	٨.٤	٢٦٤	تتراكائين
الأميدات							
متوسط	٧٥	٢-٣	١	سريع	٧.٩	٢٤٦	ميفيكاكائين
متوسط	٥٥	٤	١,٥	سريع	٧.٧	٢٢٠	بريلوكائين
متوسط	٦٥	٢	٤	سريع	٧,٧	٢٣٤	ليدوكائين
طويلة	٩٥	٠,٥		متوسط	٨,١	٢٨٨	بيوبيفاكائين
طويلة	٩٤	-٠,٥ ١,٥	١٤٠	سريع	٧,٩	٢٧٦	إيتيدوكائين
متوسط	٩٥	٤	١٧	سريع	٧,٨	٣٢٠	أرتيكائين

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

زمن التحريض: و هو بالتعريف الفترة الزمنية اعتباراً من حقن المحلول المخدر وحتى حدوث التخدير العصبي الكامل . تتحكم العديد من العوامل بزمن تحريض مخدر موضعي ما. ومن 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 شكلي المخدر في الحصر العصبي ، فإن الدواء صاحب (PK_a) المنخفضة يمتلك سرعة أكبر لبدء فعاليته مما يملكه الدواء ذي (PK_a) المرتفعة.

إن الانحلالية 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

المحالييل منخفضة النسبة المئوية أو أن يتم إعطاؤها بحجم أقل) من المخدرات ذات الانحلالية الأقل في الدم.

درجة الارتباط بالبروتين لجزيء المخدر الموضعي مسؤولة عن مدة تأثير الدواء المخدر. بعد اختراق المخدر لغمد العصب تحصل إعادة للتوازن بين شكلي المخدر الموضعي . في أقلية الصوديوم نفسها ترتبط شوارد (RNH^+) بمواقع المستقبل النوعي . تشكل البروتينات ما يقرب من ١٠% من غشاء العصب، و بهذا ترتبط المخدرات الموضعية التي تمتلك قدرة أكبر للارتباط بالبروتينات الغشائية للعصب مثل (أيتيدوكائين، روبيفاكائين، بوبيفاكائين) من المخدرات الأخرى مثل (بروكائين) بقوة أكبر بالمستقبلات البروتينية وبذلك تمتلك مدة فعالية سريرية أطول.

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

زوال تأثير المخدر الموضعي Recovery:

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

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

تبدأ الحزم المحيطة للعصب (حزم الغطاء) بفقد المخدر قبل تلك الموجودة في لب العصب (حزم اللب). و لهذا فإن معالم تراجع تأثير التخدير الموضعي تظهر بدايةً في المناطق المعصبة القريبة (الرحى الثالثة قبل القواطع المركزية في تخدير العصب السلخي السفلي). تبدأ ألياف لب العصب بفقد تركيز المخدر الموضعي بالتدريج .

تكون عملية تراجع التخدير عادةً عملية أبطأ من التحريض لأن المخدر الموضعي يرتبط بمواقع المستقبلات على ألياف الصوديوم فيكون تحرره بصورة أبطأ من امتصاصه.

إعادة حقن المخدر الموضعي Reinjection:

كثيراً ما تتجاوز بعض الإجراءات السنوية 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 المحيطة للعصب أقل منه في الألياف الأكثر مركزية و القريبة من لب العصب. تحتوي الألياف المحيطة 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 المحيطة تصبح معرضة من جديد إلى ميل تركيز باتجاه دخل العصب. إن هذا الدمج الحاصل بين كمية المخدر الموضعي الباقية 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 المتسارعة " 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 الأربعة الأولى في عزل العصب عن المحلول المخدر، أما العامل الخامس و هو ارتفاع صوديوم الدم فهو يعاكس ما كان يقوم به المخدر الموضعي من خفض في نقل شوارد الصوديوم. أما انخفاض PH اللسيج فهو نتيجة الحقن الأولي 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 المخدر الموضعي

العامل	الأثر المستهدف	الوصف
pKa ثابت التثريد	ظهور الفعل المخدر	قيمة pKa منخفضة = ظهور أسرع للفعل المخدر ، كمية جزيئات RN أكبر تنفذ من خلال غمد العصب و بهذا يصبح زمن ظهور الفعل المخدر أقصر
الانحلالية بالدسم	فعالية التخدير	انحلالية مرتفعة بالدسم = فعالية أكبر للتخدير (مثال : البروكائين = ١ : إيتيدوكائين = ١٤٠) ، بسبب الإيتيدوكائين فعلاً مخدراً بتركيز أقل بكثير ، بينما يكون تأثير البروكائين ضعيفاً في السيطرة على النقل العصبي حتى بتركيز مرتفعة
الارتباط بالبروتين	مدة التخدير	تسمح القدرة المرتفعة للارتباط بالبروتين لشوارد المخدر الموضعي أن تصبح أكثر ارتباطاً بالبروتين الموجود في مواقع المستقبلات ، و بهذا تزداد مدة التخدير
النفاذ خلال الأنسجة اللاعصبية	ظهور الفعل المخدر	كلما ارتفعت القدرة على النفاذ تقصر المدة اللازمة لظهور الفعل المخدر
التأثير الوعالي	فعالية التخدير و منته	كلما كانت الفاعلية الموسعة للأوعية أكبر = يزداد التدفق الدموي باتجاه المنطقة = إزالة أسرع لجزيئات المخدر من مكان الحقن و بهذا تصبح فعالية التخدير أقل و مدة التخدير أقصر

مدة التخدير : Duration

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

العصبي من الأوعية قصيرة الأثر (بروكائين) و تتحرر من أماكن المستقبلات على أقدية
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 فتتفقد 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 الدواء 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 تمتص 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 . سنناقش في هذا الفصل الآثار الأخرى للمخدرات الموضعية بالإضافة إلى الأثر الأساسي لها و هو كبح النقل العصبي في الأعصاب المحيطية.

تصنيف المخدرات الموضعية بحسب تركيبها الكيميائي:

- الإسترات : إسترات البنزويك أسيد : بوتاكائين - كوكائين - بنزوكائين - بيبيروكائين - تتراكائين ، إسترات البارأمينوبنزويك أسيد : كلوروبروكائين - بروكائين - بروبوكسيكائين
الأميدات : أرتيكائين - بيوبيفاكائين - إيتيدوكائين - ليدوكائين - ميبفاكائين - بريلوكائين - روبيفاكائين



الباب الثالث

الفصل الأول

الحرائك الدوائية للمخدرات الموضعية



١- الامتصاص Uptake:

ينتج المخدر الموضعي لدى حقنه في النسيج 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 يعد البروكائين الموسع الوعائي الأكثر فعالية ، و يستخدم سريرياً للتوسيع الوعائي عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات في الدوران المحيطي نتيجة الحقن الشرياني (عن طريق الخطأ) لدواء ما (مثل الثيوبنتال) ، إن الحقن الشرياني للثيوبنتال يمكن أن يؤدي إلى تقلص شرياني و هذا يؤدي إلى نقص في تروية النسيج ، و إذا استمر لفترة طويلة يمكن أن يؤدي إلى تنخر في النسيج ، و في هذه الحالة يعطى البروكائين في الشريان في محاولة لكبح التقبض الشرياني ، و إعادة التروية للطرف المتأذي. ويمتلك التتراكائين ، والكlorبروكائين ، والبروبوكسيكائين خصائص موسعة للأوعية أيضاً ، ولكنها لا تصل لدرجة البروكائين.

و يعد الكوكائين Cocaine هو المخدر الموضعي الوحيد الذي يحدث تقبضاً وعائياً. إن الأثر الأولي للكوكائين هو أثر موسع وعائي لكنه يتبع بتقبض وعائي شديد و مديد . و ينتج عن كبح امتصاص الكاتيكولامينات (و لا سيما النور إيبينفرين) إلى المواقع النسيجية المستقبلية لها. مما يؤدي إلى زيادة النور إيبينفرين الحر مؤدية إلى تقبض وعائي شديد و مديد. و لم تلاحظ هذه الظاهرة من كبح إعادة امتصاص النور إيبينفرين مع مخدر موضعي آخر.

و نتيجة للتوسيع الوعائي فإن امتصاص المخدر الموضعي إلى الدم يزداد بشكل ملحوظ. و بذلك تنقص مدة و نوعية (عمق) التخدير، بينما يزداد تركيز المخدر الموضعي في الدم (أو البلازما) مع ما يحمله ذلك من خطر حدوث فرط الجرعة (تفاعلات سامة). و تعتمد معدلات امتصاص المخدرات الموضعية إلى الدوران الدموي و وصولها إلى مستوياتها الأعظمية في الدم على طريق إعطاء هذه الأدوية .

الجدول ١ : الزمن اللازم للوصول إلى ذروة المستوى الدموي حسب طريق الإعطاء

طريق الإعطاء	الزمن (بالدقيقة)
وريدي	١
سطحي	٥ (تقريباً)
عضلي	١٠-٥
تحت الجلد	٩٠-٣٠

الطريق الفموي Oral :

يعد امتصاص المخدرات الموضعية بالسبيل الهضمي قليلاً - إن حصل باستثناء الكوكائين ، كما تخضع معظم المخدرات الموضعية (لا سيما الليدوكائين) إلى أثر دخول الدوران البابي (الدخول الأول للكبد) عند إعطائها فمويًا. فعند امتصاص الليدوكائين من السبيل الهضمي إلى الدوران داخل الكبد فينقسم من الجرعاة الممتصة يحمل إلى الكبد، حيث يتحول ٧٢% من الجرعة إلى مستقلبات غير فعالة. و قد عرقل ذلك الاستخدام الفموي لليدوكائين كمضاد لاضطراب النظم.

الطريق السطحي Topical :

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

البنزوكائين ، أو أي مخدر آخر على شكل مرهم على الجلد السليم لا يعطي أثراً مخدراً ، و لكن عند تأذي الجلد بسبب الحروق الشمسية ، فإنها تؤمن تسكيناً سريعاً للألم .

طريق الحقن Injection :

يعتمد امتصاص المخدر الموضعي المعطى حقناً (تحت الجلد أو عضلياً أو وريدياً) على عاملين : نوعية المنطقة المحقونة ، والأثر الوعائي للدواء. و يعطي الحقن الوريدي أسرع رفع لتركيز المخدر في الدم و يستخدم سريريّاً في التئبير الأولي لاضطرابات النظم البطيئية . 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 ، فعلياً دائماً موازنة الفوائد التي نجنيتها 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 الحالة في اضطرابات النظم البطيئية كما في التقلصات البطيئية المبكرة .

٢- التوزيع Distribution:

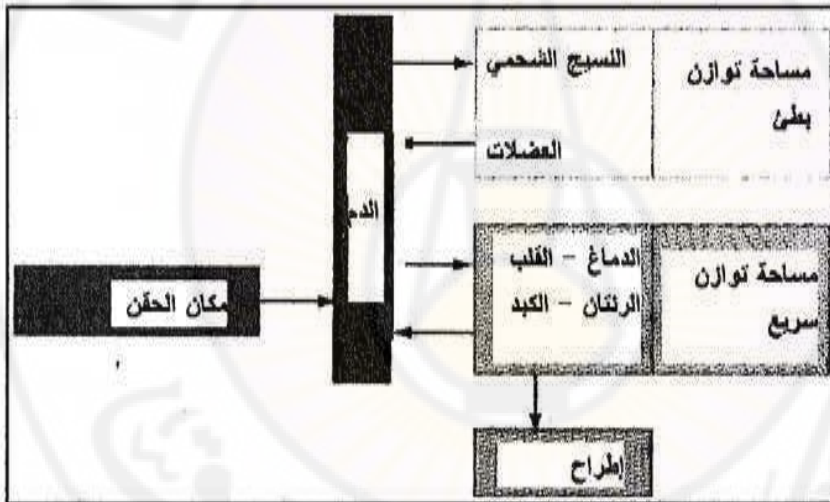
ينتشر المخدر بعد امتصاصه عبر الدم إلى جميع أنسجة الجسم وعادة ما تحوي الأعضاء والأماكن غزيرة التوعية مثل الدماغ والرأس والكبد والكلية والرتنين والطحال تراكيز أعلى من المادة المخدرة من تلك الأعضاء الأقل توعية. و تستقبل العضلات الهيكلية - رغم أنها ليست من النسيج عالية التروية - النسبة الأعلى من المخدر الموضعي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

إن التركيز البلاسمي للمخدر الموضعي في أعضاء معينة يؤثر بشكل واضح على خطر سمية هذا الدواء. و يتأثر التركيز البلاسمي 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 الإطراحية أو الاستقلابية.

و ينقص العاملان الأخيران من مستويات المخدرات الموضعية في الدم . و يطلق على معدل التخلص 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 وتعتبر إلى جهاز الدوران الخاص بالجنين .



الشكل ١ : يبين طرق توزع المخدرات الموضعية بعد الامتصاص

الجدول ٢ : النسب المئوية للناتج القلبي الموزع باتجاه الأعضاء المختلفة

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

الجدول ٣ : أنصاف أعمار المخدرات الموضوعة

الدواء	نصف العمر (بالساعة)
كلوروبروكاين	٠.١
بروكاين	٠.١
نتراكاين	٠.٣
أرتيكاين	٠.٥
كوكاين	٠.٧
بريلوكاين	١.٦
ليدوكاين	١.٦
مبيفاكاين	١.٩
روببفاكاين	١.٩
إتيدوكاين	٢.٩
بيوببفاكاين	٣.٥

٣- الاستقلاب (التحول الحيوي) Metabolism:

إن الاختلاف الأساسي الموجود بين الزمرتين الأساسيتين 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 الحيوي 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 البلازما عن طريق إنزيم البرييدوكولين إستيراز . و يختلف معدل حلمهة الإسترات بشكل كبير بحسب المادة . إن معدل حلمهة المخدر الموضعي يؤثر في نسبة سميتها، حيث يظهر الكلوربروكائين أسرع معدل من الحلمهة ولكنه في المقابل الأقل سمية ، بينما يكون معدل الحلمهة في التتراكائين أبطأ بـ ١٦ مرة من الكلوربروكائين وهو يمتلك السمية الأعلى .

يتفكك البروكائين بفعل عملية الحلمهة ليتشكل الباراكسين (PABA) و كحول الذي إيتيل أمين ، بعدها يطرح PABA مع البول دون تغيير ، بينما يخضع كحول الذي إيتيل أمين إلى عمليات استقلاب وتفكك أخرى قبل أن يطرح . والتفاعلات التحسسية التي قد تظهر باستعمال مواد هذه الزمرة لا تعزى للمركب الأصل (البروكائين مثلاً) بل إلى الـ PABA الناتج الأول من استقلاب مواد هذه الزمرة .

يخضع شخص واحد من كل ٢٨٠٠ شخص لوجود أنزيم البرييدوكولين إستراز غير النموذجي و الذي يتسبب وجوده بعدم القدرة على استقلاب (حلمهة) المخدر الموضعي من زمرة الإستر و غيرها من الأدوية المرتبطة كيميائياً بهذه الزمرة مثل السكسينيل كولين ويؤدي هذا إلى وجود مديد لتراكيز مرتفعة من المخدر الموضعي في الدم ترفع نسبة السمية.

هناك مضادات استقلاب مطلقة ونسبية لإعطاء هذه المخدرات . مضاد الاستقلاب المطلق يعني أنه من الممنوع إعطاء هذا الدواء للمريض تحت أي ظرف بسبب إمكانية حدوث ردود أفعال سمية أو مميتة . أما مضاد الاستقلاب النسبي فيعني أنه من الممكن إعطاء الدواء للمريض 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 سنية للدواء على المريض .

الجدول ٤ : معدل انحلال الإسترات

الدواء	معدل الانحلال (ميكرومول /ملليتر/ساعة)
كلوروبوكائين	٤.٧
بروكائين	١.١
تتراكانين	٠.٣

المخدرات الموضعية من زمرة الأמיד : بعد استقلاب المخدرات الموضعية من زمرة الأמיד أكثر تعقيداً من استقلاب زمرة الإستر على أن المكان الرئيسي لاستقلاب مواد هذه الزمرة هو الكبد ، و في الواقع فإن كامل العملية الاستقلابية تحدث في الكبد بالنسبة لليدوكائين والمبيفاكائين والأرتيكائين والإيتيدوكائين 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 الليدوكائين و المبيفاكائين والإيتيدوكائين 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 ٧٠% من جرعة الليدوكائين عند المرضى ذوي الوظيفة الكبدية السليمة ، وعند 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 الأميركية لاختصاصي التخدير) و الفشل القلبي (من الدرجة ٤-٥ حسب ASA) تشكل مضادات استطباب نسبية لاستخدام المخدرات الموضعية من زمرة الأמיד . يمتلك الأرتيكائين نصف عمر أقصر من بقية الأميدات لأن قسماً من استقلابه يحدث في الدم بواسطة 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 ميتيهموغلوبين 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 الأورثوتولويدين و هو المسؤول عن تحريض تشكل الميتيهموغلوبين الذي يسبب ارتفاع نسبته في الدم ظهور الأعراض والعلامات السريرية الخاصة . و كمثال آخر على تأثير المستقبلات هو التأثير المرن الذي يلاحظ في بعض الأحيان بعد حقن الليدوكائين و الذي يعزى إلى مستقبلاته كمادتي المولو إيتيل غليسرين إكسيليد و الغليسرين إكسيليد و ليس إلى المركب الأصل الليدوكائين .

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 ، فالإسترات تظهر في البول بتركيز منخفضة للمركب الأصلي وهذا لأنها تتحلل بشكل كامل تقريباً في البلاسما . حيث يظهر البروكائين في البول بشكل مستقره الأساسي أي الـ PABA بنسبة ٩٠% و لا يبقى منه دون

تبدل سوى نسبة ٢% ، فيما نجد أن ١٠% من جرعة الكوكائين المحقون يطرح في البول دون تبدل . أما بالنسبة إلى مجموعة الأמיד 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 لمل 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 الإيتيدوكائين .

و عند المرضى الذين لديهم اضطراب كلوي كبير نجدهم غير قادرين على إزالة المادة المخدرة الموضعية أو منتجات 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 .

ولهذا 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 الكبد الكلوية المزمن و مرضى التهاب الكلية والحويضة .



الباب الثالث

الفصل الثاني

التأثيرات الجهازية للمخدرات الموضعية



تعدّ المخدرات الموضعية مواد كيميائية قادرة على إيقاف كمونات العمل في الأغشية القابلة للتنبية بصورة رودة ، 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 البلازما فكلما ارتفع هذا المستوى اتضح الفعل السريري .

تمتص 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 النسيج والأعضاء المختلفة ابتداء من الدم ، وأخيراً على معدل الاستقلاب (في الكبد) و الذي يزيل المادة المخدرة من الدم (مما ينقص من المستوى الدموي للمادة) .

Central Nervous System الجهاز العصبي المركزي

تعدّ المخدرات الموضعية بطبيعتها الحاجز الدموي الدماغي ، 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 التظاهر السريري يكون مجموعة من الاختلاجات التوتيرية - الرمعية المعممة . و بين هذين الحدين فإن طيفاً واسعاً من الأعراض و العلامات السريرية الأخرى يمكن أن تحدث .

الخصائص المضادة للاختلاج Anticonvulsant : تظهر بعض المخدرات الموضعية كالبروكائين و الليدوكائين و الميفيكائين و البريلوكائين و حتى الكوكائين خصائص مضادة للاختلاج و هذه الخصائص تظهر بمستوى دموي أخفض من المستوى التي تظهر فيه نفس

المواد المخدرة الفاعلية الاختلاجية . و تبلغ قيم مستويات الليدوكائين في الدم المضادة للاختلاج حوالي ٠.٥ إلى ٤ ميكروغرام/مل و هو قريب جداً من الجرعة العلاجية القلبية ، وقد ثبتت فعالية الليدوكائين في الإيقاف المؤقت لفعالية النوبة 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

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

الجدول ٦ : النسب الدموية قبل الاختلاجية لليدوكائين :

المستوى الدموي لليدوكائين (ميكروغرام/مل)	الحالة السريرية
٠.٥ - ٤	المستوى قبل الاختلاجي
٤.٥ - ٧	الأعراض و العلامات ما قبل النوبة
أكثر من ٧.٥	النوبة الاختلاجية التوتيرية - الرمعية

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 بالمخدرات الموضعية لذلك ليس من المفاجئ أن تكون الأعراض والعلامات السريرية الأولى من زيادة الجرعة (السمية) هي البادئة في هذه الجملة .

و مع الليدوكائين فإن هذه المرحلة الثانية تظهر بمستويات دموية للمادة المخدرة تتراوح بين ٤.٥ - ٧ ميكروغرام/مليلتر عند المريض السليم الطبيعي من الوجهة الطبية ، و الأعراض والعلامات السريرية البدئية لتسمم الجملة العصبية المركزية بالمواد المخدرة الموضعية هي في العادة تنبيهية في طبيعتها . وهذه الأعراض والعلامات السريرية هي جميعها مرتبطة بالتأثير المثبط للمخدرات الموضعية على الجملة العصبية المركزية ما عدا إحساس الخدر أو التنميل حول الفم و في اللسان .

و الإحساس بالتنميل في اللسان و حول الفم ليس ناجماً عن تأثيرات المادة المخدرة الموضعية على الجملة العصبية المركزية بل هو بالأحرى أثر تخديري مباشر للدواء على النهايات العصبية الحرة حيث يكون الدواء موجوداً بكثافة عالية في هذه النسيج شديدة التوعية ، و تأثير المادة المخدرة المقصود هنا يكون قد وصل إلى هذه الأعضاء (اللسان و حول الفم) عن طريق الجهاز القلبي الوعائي. و قد 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 للتخدير الموضعي على قدم المريض وبارتفاع المعدل النموي من المادة المخدرة نجد أن المريض يشعر أيضاً بخدر في لسانه و يكون ثنائي الجانب بخلاف الخدر أحادي الجانب للسان الذي يحدث عادة بعد حقنة الفك السفلي .

يختلف الليدوكائين و البروكائين عن بقية المخدرات الموضعية من حيث تقدم الأعراض والعلامات المذكورة سابقاً . حيث يسبب الليدوكائين و البروكائين تركيماً طفيفاً (وسن) في معظم الحالات (أكثر شيوعاً مع الليدوكائين) . و التركيب يمكن أن يتطور بدلاً من الأعراض والعلامات المشاهدة في طور التنبيه .

عندما يظهر التركيب أو تظهر العلامات والأعراض العائدة لطور الإثارة بعد ٥ - ١٠ دقائق من الحقن داخل الفموي لمحلول المادة المخدرة فعلى الطبيب توقع 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 تقود إلى حالة اختلاجية معممة .

المرحلة الاختلاجية Convulsive Phase : مع الارتفاع الزائد في مستوى المادة المخدرة في الدم تظهر و تتطور الأعراض و العلامات السريرية للمرحلة الاختلاجية التوتيرية - الرمعية المعممة Generalized Tonic-Clonic Convulsive Episode ، و الفترة الزمنية لبقاء هذه الفاعلية النوبية تتعلق 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 الليدوكائين 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 الحيوي وإعادة التوزيع للمادة المخدرة الموضعية تستمر أثناء النوبة والنتيجة نقص في مستوى المادة المخدرة في الدم وإنهاء في الفاعلية النوبية عادة بعد أقل من دقيقة .

و عموماً تتدخل في هذا الموضوع آليات أخرى عديدة ولسوء الحظ فهي تعمل على إطالة الفترة النوبية ، حيث إن تدفق الدم الدماغى والاستقلاب الدماغى 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 المنقولة إلى الدماغ الأمر الذي يقود إلى إطالة النوبات الاختلاجية .

إن زيادة الاستقلاب الدماغى يؤدي إلى تطور الحماض الاستقلابى باستمرار النوبة وهذا يؤدي أيضاً إلى إطالة النوبات الاختلاجية (عن طريق إنقاص الميبستوي الدموي من المخدر

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

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

إن أي ارتفاع آخر زائد في مستوى الدم من المادة المخدرة سوف تنجم 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 تنفسي 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 المعلوم أن التأثير الدوائي الأساسي لمحاليل المواد المخدرة الموضعية على الأغشية القابلة للتنبية هو التثبيط ، مع ذلك فإن التظاهر السريري الأولي المترافق مع مستوى المادة المخدرة المرتفع في الدم هو التنبية وعلى درجات مختلفة .

إذا كيف يستطيع دواء تأثيره الأساسي هو تثبيط الجملة العصبية المركزية أن يحدث درجات مختلفة من التنبية التي تشتمل على مرحلة النوبات الاختلاجية التوتيرية الرمعية المعممة ؟ يظن أن المخدرات الموضعية تتسبب في الأعراض و العلامات السريرية لتنبية الجملة العصبية-المركزية (بما فيها الاختلاجات) من خلال تثبيط انتقائي لبعض المسارات-التثبيطية في القشرة المخية . العالم ديجونغ فسر أن " تثبيط التثبيط هو حادثة قبل مشبكية تتبع كبح المخدرات الموضعية للسوائل العصبية التي تتبع المسارات التثبيطية " .

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

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

التسكين Analgesia :

تمتلك المخدرات الموضعية أثراً ثانوياً على الجملة العصبية المركزية و هو التسكين ، و بإعطائها بالطريق الوريدي تستطيع هذه المواد أن ترفع من عتبة رد فعل الألم كما أنها تؤدي إلى درجة من التسكين . استخدم البروكائين خلال الأربعينات و الخمسينات من القرن الماضي عن طريق إعطائه في الوريد لتدبير الألم المزمن و التهاب المفاصل . و أطلق عليه في تلك الفترة بوحدة 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 .

رفع و تحسين المزاج Mood Elevation :

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 . لتعمل 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 ستوارت هالمستد (١٨٥٢-١٩٢٢) و هو أبو الجراحة الأمريكية و باحث في الكوكائين وأول شخص استعمل المخدر الموضعي بالحقن، وعانى 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 البروكائين (نوفوكائين) كدواء مجدد للشباب شائعاً في بعض عيادات المكسيك وأوروبا الوسطى التي كانت تدعي أن البروكائين هو نبع الشباب و كان يستخدم تحت اسم جيروفيتال . و يعتقد بأنه مهما كانت التأثيرات المؤخرة للشيوخوخة فهي كانت تعود للأغلب لظاهرة تحسين المزاج .

جهاز الدوران Cardiovascular System:

للمخدرات الموضعية تأثيرات مباشرة على العضلة القلبية والأوعية الدموية المحيطة . 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 المحيطة . 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 الاستثارية الكهربائية لعضلة القلب وتخفيض معدل الناقلية وتنقص القوة الانقباضية للعضلة القلبية . و قد استخدم هذا الأثر المثبط في حالات علاجية كقرط 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 لليدوكائين والبروكائين أثبت أن

لهما مصداقية في العلاج عند الإنسان ولذلك درس الليدوكائين بشكل مكثف بسبب هذه الخاصية . و قد أدخل التوكائينيد وهو مشابه كيميائي لليدوكائين لأول مرة في ١٩٨٤ كنواء فموي مضاد لاضطراب النظم و ذلك لأن الليدوكائين الفموي كان غير فعال .

يعتبر التوكائينيد فعالاً في اضطرابات النظم البطينية، ولكن يمتلك العديد من الآثار الجانبية مثل الغثيان ، والإقياء ، والرعاش ، والتنميل . و هو يزيد من قصور القلب الاحتقاني في ٥% من الحالات و قد يحرض اضطراب النظم في ١-٨ % .

إن مستوى الليدوكائين الدموي الذي يتشكل بعد الحقن الفموي لأمبولة واحدة أو اثنتين هو ٠.٥ - ٢ ميكروغرام/مليلتر و هذا لا يسبب التثبيط القلبي . و بزيادة المستوى الدموي لليدوكائين بشكل بسيط يبقى غير سام و لكنه يظهر أثراً مضاداً للانظمية.

الجرعة الدوائية العلاجية لليدوكائين كمضاد لاضطراب النظمية القلبية تتراوح بين ١.٨ - ٦ ميكروغرام /مل . و تظهر علامات الجرعة السامة عندما يصل مستوى الليدوكائين إلى أكثر من ٦ ميكروغرام /مل بالدم .

يستعمل الليدوكائين سريرياً في علاج الانقباض البطيني المبكر وتسرع القلب البطيني ويستخدم أيضاً كنواء من الصنف المتوسط في نظام الدعم الإسعافي القلبي الوعائي وفي تدبير توقف القلب المسبب بالرجفان البطيني .

يشتمل التأثير المباشر للمخدرات الموضعية على القلب عند استعمالها بجرعات أكبر من الجرعات العلاجية (كمضاد لاضطرابات النظم) إنقاص التقلصية القلبية وإنقاص النتاج القلبي التي تؤدي إلى انهيار جهاز الدوران .

التأثير المباشر على التوعية المحيطية : إن الكوكائين هو المخدر الوحيد الذي يؤدي إلى تقبض وعائي في الجرعات المعتادة . و يسبب الروبيفاكائين تقبضاً وعائياً جليدياً في حين أن شبيهه البوبيفاكائين يسبب توسعاً وعائياً . و تسبب جميع المخدرات الموضعية الأخرى توسعاً وعائياً محيطياً و ذلك من خلال استرخاء العضلات الملساء في جدران الأوعية الدموية هذا يؤدي إلى زيادة التوعية الدموية من و إلى مكان حقن المخدر الموضعي . و هذه الزيادة تزيد

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 . بسبب البروكائين انخفاض ضغط بشكل أكبر من الليدوكائين . و هذا التأثير ينتج 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 المتطورة في القلبى الوعائى هي كما يأتي : **في المستوى الأقل من الجرعة المفرطة** : زيادة طفيفة في الضغط الدموي بسبب زيادة سرعة ضربات القلب وذلك بسبب الفاعلية الودية بالإضافة الى انقباض وعائى 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 التقلص القلبى وانخفاض النتاج القلبى وانخفاض المقاومة الوعائية المحيطية .

في مستويات الجرعة المميّنة : وهط دوراني بسبب التوسع الوعائى المحيطي الشديد ، نقص التقلصية القلبية و عدد ضربات القلب.

الجدول ٧ : مستويات فرط الجرعة الخفيفة إلى المتوسطة

الأعراض (تتطور بازدياد المستويات الدموية)	العلامات
الدوخة	الثثرة
التلمل	القلق
العصبية	الهياج
الإحساس بالارتعاش قبل حدوث الارتعاش الفعلي (انظر التأتأة المعممة في العلامات)	الكلام غير الواضح
طعم معدني	تأتأة معممة تؤدي إلى ارتعاش و رجفان عضلي في الوجه و الأطراف
اضطرابات بصرية (عدم القدرة على التركيز)	الشعور بالخفة
اضطرابات سمعية (طنين الأذنين)	اضطراب النطق
النعاس و الارتباك	رأاة العينين
فقدان الوعي	التعرق
	التقيؤ
	عدم القدرة على الاستجابة للتعليمات و التفكير
	ارتفاع ضغط الدم
	زيادة النبض
	زيادة معدل التنفس

السمية النسيجية الموضعية Local Tissue Toxicity:

إن العضلات الهيكلية أكثر حساسية للتأثير المخرش للمخدرات الموضعية من النسيج الأخرى لذلك فإن الحقنة داخل العضلية و داخل الفموية للأرتيكائين ، الليدوكائين ، المبيفاكائين ، البريلوكائين ، البوبيفاكائين و الاتيدوكائين تسبب خللاً في العضلات الهيكلية . و يبدو أن المخدرات ذات الأثر الطويل لها تأثير مخرش عضلي موضعي أكثر من المخدرات ذات الأثر

القصير . و هذا التخريش العضلي يكون رتوداً 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 البلازما بعد إعطاء المخدر الموضعي مع و بدون المقبض الوعائي

النسبة القصوى (ميكروغرام/مل)	تركيز الإبينفرين	الجرعة (بالمغم)	المخدر	طريق الحقن
٢.٠	لا يوجد	٤٠٠	ليدوكائين	بالارتشاح
١.٠	١:٢٠٠٠٠٠	٤٠٠	ليدوكائين	بالارتشاح
٦.٥	لا يوجد	٤٠٠	ليدوكائين	بين الأضلاع
٥.٣	١:٢٠٠٠٠٠	٤٠٠	ليدوكائين	بين الأضلاع
٤.٩	١:٨٠٠٠٠	٤٠٠	ليدوكائين	بين الأضلاع
١.٢	لا يوجد	٥ ملغ/كغ	مبيفاكائين	بالارتشاح
٠.٧	١:٢٠٠٠٠٠	٥ ملغ/كغ	مبيفاكائين	بالارتشاح

جهاز التنفس Respiratory System:

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

تأثيرات مختلفة:

التثبيط 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 و غير المزيلة للاستقطاب مثل الأتراكوريوم و الفيكورونيوم قد يحدث شللاً عميقاً في العضلات . هذا التأثير يكون نادراً عند المريض في العيادة السنية .

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

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

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

المظاهر السريرية الحادة هي : تسرع القلب والتنفس ، ضغط دموي غير مستقر ، ازرقاق ، الحمض الاستقلابي و التنفسي ، 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 الأُميد قادرة على تحريض فرط الحرارة الخبيث فكانت تعد مضاد استقلاب عند الأشخاص المؤهين لحدوث مثل هذا الاضطراب . إلى أن استنتجت الجمعية الأميركية لفرط الحرارة

الخبث ، و بعد معاينة بعض الأبحاث الحديثة ، أنه لا يوجد حالات مؤرشفة في الأدب الطبي والسني خلال ٢٥ سنة الماضية تدعم المقولة بأن زمرة الأُميد 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 الأמיד

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 الأنوية 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 وعائي 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 سيتم مناقشة منطق اختيار المخدر الموضعي الملائم لمريض ما أثناء المعالجة . حيث إنه من المهم للقارئ الذي سيكون هو المستخدم لتلك الأنوية أن يكون ملماً بهذه المواد ومضادات استقلاب استخدامها .

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

المخدر الموضعي (مع المقبض الوعائي)	زمن التأثير
أرتوكاين هيدروكلورايد	
٤% + إيبينفرين ١:١٠٠,٠٠٠	متوسط
٤% + إيبينفرين ١:٢٠٠,٠٠٠	متوسط
بيوبفاكاين هيدروكلورايد	
٠.٥% + إيبينفرين ١:٢٠٠,٠٠٠	طويل
ليدوكاين هيدروكلورايد	
٢%	قصير
٢% + إيبينفرين ١:٥٠,٠٠٠	متوسط
٢% + إيبينفرين ١:١٠٠,٠٠٠	متوسط
مبيفاكاين هيدروكلورايد	
٣%	قصير
٢% + ليفونورديفرين ١:٢٠,٠٠٠	متوسط
بريلوكاين هيدروكلورايد	
٤%	قصير (ارتشاح) ، متوسط (تخدير ناحي)
٤% + إيبينفرين ١:٢٠٠,٠٠٠	متوسط

الزمن الوسطي لتأثير المخدرات الموضعية :

زمن تأثير قصير (تخدير لبى يقارب ٣٠ دقيقة) : ليدوكائين (HCL) ٢% ، مبيفاكائين ٣%
بريلوكائين ٤% (بالارتشاح)

زمن تأثير متوسط (تخدير لبى يقارب ٦٠ دقيقة) : أرتيكائين ٤% + إيبينفرين ١:١٠٠.٠٠٠
أرتيكائين ٤% + إيبينفرين ١:٢٠٠.٠٠٠ ، ليدوكائين ٢% + إيبينفرين ١:٥٠.٠٠٠ ،
ليدوكائين ٢% + إيبينفرين ١:١٠٠.٠٠٠ ، مبيفاكائين ٢% + ليفونورديفرين ١:٢٠.٠٠٠ ،
مبيفاكائين ٢% + إيبينفرين ١:١٠٠.٠٠٠ ، بريلوكائين ٤% (فقط بالتخدير الناحي) ،
بريلوكائين ٤% + إيبينفرين ١:٢٠٠.٠٠٠

زمن تأثير طويل (تخدير لبى يقارب ٩٠ دقيقة) : بيوبيفاكائين ٠.٥% + إيبينفرين
١:٢٠٠.٠٠٠

مدة التأثير Duration:

إن مدة تخدير الأنسجة اللببية والرخوة المذكورة لكل دواء هي أزمنة تقديرية . يوجد
العديد من العوامل التي تؤثر في كل من عمق ومدة تأثير المخدر فإما أن تزيد أو أن تنقصها
، وهذه العوامل تشمل :

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

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

يعد 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 لزمان تخدير إما أقصر أو أطول من الطبيعي . و هذا الأمر طبيعي و متوقع .

على سبيل المثال إذا حقن ١٠٠ شخص بجرعة مناسبة من الليدوكائين ٢% مع إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠ عبر حقنة فوق السمحاق فوق الرباعية العلوية ، و باستخدام فاحص اللب لتقييم مدة التخدير فإن ٧٠% تقريباً (٦٨.٢٦%) من المرضى سوف يستمر عندهم التخدير اللبي لمدة ٦٠ دقيقة تقريباً ، و هؤلاء يمثلون المستجيبين الطبيعيين Normal Responders . بينما ١٥% سيستمر عندهم التخدير اللبي لمدة تزيد على ٦٠ دقيقة (٧٠% أو ٨٠ دقيقة) أو أكثر، و هؤلاء نسميهم مفرطي الاستجابة Hyper Responders . لا يشتكي أطباء الأسنان عادة من هؤلاء المرضى لأن معالجتهم السنية ستتم بدون ألم أو الحاجة إلى إعادة حقن المخدر الموضعي .

أما عند ١٥% الأخيرة من المرضى - قليلو الاستجابة Hypo Responders- و الذين يتنكرهم أطباء الأسنان جيداً يستمر التخدير اللبي 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 استجابة بعض الأشخاص تجاه العقار .

الجدول ٢ : مضادات استقلابات المخدرات الموضعية :

المشكلة الطبية	الأدوية الواجب تجنبها	نوع مضاد الاستقلاب	الدواء البديل
الحساسية من المخدر الموضعي	جميع المخدرات الموضعية التي تملك الزمرة الكيميائية نفسها	مطلق	مخدرات موضعية من زمرة كيميائية مختلفة (إستر ، أميد)
حساسية مسجلة للبيسولفيت	المخدرات الحاوية على المقبض	مطلق	أي مخدر موضعي دون مقبض وعائي
شدوذ في إنزيم البلاسما كولين إسترلز	الإسترات	نسبي	الأميدات
فرط ميثيموغلوبين الدم	البريلوكاتين	نسبي	أميدات أخرى أو الإسترات
قصور كبدي متقدم (درجة ٤،٣ حسب ASA)	الأميدات	نسبي	الأميدات أو الإسترات ولكن بشكل متزن
قصور كلوي متقدم (الدرجة ٤،٣)	الأميدات أو الإسترات	نسبي	الأميدات أو الإسترات ولكن بشكل متزن
مرض قلبي وعائي متقدم (الدرجة ٣، ٤،)	تركيز مرتفعة من المقبضات	نسبي	المخدرات الموضعية مع تركيز مقبض ١:٢٠٠.٠٠٠ أو ١:١٠٠.٠٠٠ أو المبيفاكاتين ٣% أو البريلوكاتين ٤% (بالتخدير الناحي)
فرط نشاط درق سريري	تركيز مرتفعة من المقبضات	نسبي	المخدرات الموضعية مع تركيز مقبض ١:٢٠٠.٠٠٠ أو ١:١٠٠.٠٠٠ أو المبيفاكاتين ٣% أو البريلوكاتين ٤% (بالتخدير الناحي)

دقة تنفيذ 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 عاملاً أساسياً في العديد من تقنيات التخدير الناحي و التي تحتاج لاختراق ثخانة كبيرة من النسيج الرخوة للوصول إلى العصب . بعد التخدير الناحي للعصب السنخي السفلي هو المثال الأفضل على التقنية التي يتأثر فيها زمن التخدير و عمقه بدقة تنفيذ تقنية التخدير . حيث إن حقن المخدر الموضعي قريباً من العصب يؤمن عمقاً و مدة كبيرين للتخدير مقارنة مع الحالة التي يكون فيها المخدر محقوناً 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 ، الإنتان ، و الألم (سواء الحاد أم المزمن) عادة من عمق و مدة التخدير المتوقعة .

إن زيادة التوعية الدموية في موقع الحقن بسبب 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-غيثس لتخدير العصب الفك السفلي تعد أقل توعية بشكل كبير من المنطقة المستهدفة في حقنة تخدير العصب الفك 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 ثقب الفك السفلي ، عرض الرأد) ، و لكنها واردة أيضاً في الفك العلوي . فالتخدير بالارتشاح (فوق السمحاق) يكون عادة فعال في تأمين تخدير أسنان الفك العلوي و لكن مدته تصبح 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 (بشكل خاص عند الأطفال وأحياناً عند البالغين) فإن التخدير بالارتشاح للرحتين 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 يتخدر بشكل كاف حتى في وجود ثخانة طبيعية للعظم السنخي الدهليزي .

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

الجدول ٣ : مدة التخليد السريري حسب نوع الحقنة

المخدر الموضعي	الارتشاح (بالدقائق)	التخليد النهائي (بالدقائق)
ليدوكائين هيدروكلورايد ٢% دون مقبض وعائي	١٠ - ٥	٢٠ - ١٠
مبيفاكائين هيدروكلورايد ٣% دون مقبض وعائي	١٠ - ٥	٤٠ - ٢٠
بريلوكائين هيدروكلورايد ٤% دون مقبض وعائي	١٥ - ١٠	٦٠ - ٤٠
بيوبفاكائين هيدروكلورايد ٠.٥% + إيبينفرين ١:٢٠٠.٠٠٠	٦٠	حتى ١٢ ساعة



الباب الرابع

الفصل الثاني

الجرعات القصوى للمخدرات الموضعية



الجرعات القصوى للمخدرات الموضعية Maximum Doses:

سيتم عرض هذه الجرعات بالمليغرامات من المادة المخدرة في واحدة الوزن ، أي بالمليغرام 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 تنبيه ردود الأفعال السمية . و تكون الاستجابة الملحوظة في حال تطور فرط جرعة خفيفة (ارتعاش في الذراعين والساقين ، 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 التنبيه . و لا يمثل هؤلاء المرضى خطورة كبيرة في إعطاء المخدر بالجرعة الاعتيادية . بينما قد يظهر المرضى مفرطو الاستجابة أعراضاً 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 باختصار 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 نرسم إليها على شكل

MRD-m ، و حديثاً تم اعتماد الجرعات القصوى 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 احتمال الوصول إلى خطورة عالية تلجم 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 إنقاص الجرعة القصوى الموصى بها المحسوبة عند المرضى المصابين بمشاكل صحية وعند كبار السن الضعفاء . كما تؤثر التغيرات التي تصيب وظيفية الكبد ، و الارتباط ببروتينات البلازما ، حجم الدم ، و الوظائف الفيزيولوجية الأخرى على الأسلوب الذي يتم به توزيع و استقلاب المادة المخدرة في الجسم . و النتيجة الصرفة 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 الأמיד يرتفع بوجود خلل في وظائف الكبد أو ترويقه . حيث تميل مرحلة نروة منسوب المخدر في الدم لتكون أعلى و أطول زمناً في هذه الحالات . و بهذا يتوجب إنقاص الجرعات القصوى الموصى بها (على أساس الوزن) عند جميع المرضى "الخطرين" . و لسوء الحظ لا تتوافر معادلة مضمونة لتحديد كمية الإنقاص في الجرعة عند هؤلاء المرضى . و من المقترح أن يقيم طبيب الأسنان الحاجات العلاجية لكل مريض ثم يقوم بوضع خطة معالجة تأخذ في الحسبان إعطاء جرعات قليلة من المخدر في كل جلسة .

هنالك 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 هنالك

العديد من العوامل التي تتفاعل و تؤثر على استجابة المريض للمادة المخدرة . فبتخطي 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 (مفرطو الاستجابة) . كما أن عامل الزمن يتدخل في حدوث الاستجابة السمية فعند إعطاء ٢٧١ ملغ 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

المخدر الموضعي	الجرعة القصوى الموصى بها من المصانع و FDA	
	ملغ/كغ	الجرعة القصوى المطلقة الموصى بها بالملغ
أرتيكائين + مقبض	٧.٠	-
بوبيفاكائين + مقبض	٢.٠	٩٠
ليدوكائين + مقبض	٧.٠	٥٠٠
مبيفاكائين دون مقبض	٦.٦	٤٠٠
مبيفاكائين + مقبض	٦.٦	٤٠٠
بريلوكائين دون مقبض	٨.٠	٦٠٠
بريلوكائين + مقبض	٨.٠	٦٠٠

الجدول ٥ : حساب مللغرامات المخدر الموضعي الموجودة في أمبولة سنية واحدة (أمبولة ١.٨ مليلتر)

المخدر الموضعي	التركيز النسبي	ملغ/مل	١.٨ مل = ملغ/أمبولة
أرتيكائين	٤	٤٠	٧٢
بيوبيفاكائين	٠.٥	٥	٩
ليدوكائين	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 للمريض 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 للمخدرين الموضعيين لن تتجاوز الجرعة القصوى الأقل من بين العاملين المخدرين . مثلاً إذا تلقى مريض وزنه ٤٥ كغ تخدير موضعي بالبريلوكائين ٤% مع الإيبينفرين يمكنه أن يتلقى كمية ٣٦٠ ملغ لمدة ٩٠ دقيقة (نصف العمر التقديري للبريلوكائين) ، و لكنه بعد أن يتلقى أمبولتين (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 كتقنية التخدير والتشريح قد تكون هي السبب) و بقرر الطبيب هنا أن يبدل المادة المخدرة فيختار الليدوكائين ٢% مع الإيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠٠ ليصل إلى تخدير أفضل . و هنا كيف يمكننا أن نحسب جرعة الليدوكائين الممكن استخدامها ؟

لو كان الليدوكائين مستخدماً لوحده عند هذا المريض لكانت الجرعة القصوى المسموحة ٧ ملغ/كغ أو ٣١٥ ملغ . و لكن المريض قد تلقى ١٤٤ ملغ من البريلوكائين في الدقائق المعودة الماضية . و كمية الليدوكائين المسموح بها هنا يجب ألا تتخطى الجرعة القصوى الأقل بين الدوائين (٣١٥ ملغ لليدوكائين مقابل ٣٦٠ ملغ للبريلوكائين) مطروحاً منها جرعة

البريلوكاتين المعطاة مسبقاً (١٤٤ ملغ) و الناتج هو ١٧١ ملغ من الليدوكاتين 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) .

الجدول ٦ : مثال على طريقة حساب الجرعات القصوى و عدد الأمبولات

المريض : ٢٢ سنة ، سليم ، أنثى ، وزن ٥٠ كغ
المخدر الموضعي : ليدوكاتين + إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠٠
الليدوكاتين ٢% = ٣٦ ملغ/أمبولة
٧٠٠ ملغ/كغ X ٥٠ كغ = ٣٥٠٠ ملغ (الجرعة القصوى)
عدد الأمبولات : ٣٦/٣٥٠٠ = ٩.٧ تقريباً (عدد الأمبولات الأقصى)

ستتم مناقشة المخدرات الموضعية المستخدمة سريرياً (الأميدات : الأرتيكائين ، البيوبيفاكائين ، الليدوكاتين ، المبيفاكائين ، البريلوكاتين) 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 .

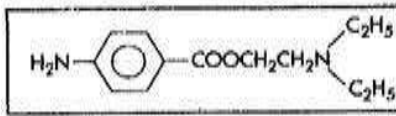


الباب الرابع

الفصل الثالث

المخدرات الموضعية من زمرة الإستر





البروكائين هيدروكلورايد Procaine HCL:

المعلومات الأساسية :

التصنيف : إستر

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

التحضير : ألفريد أينهورن ١٩٠٤ - ١٩٠٥

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

الاستقلاب : يتحلل البروكائين بسرعة في البلازما بواسطة الأنزيم البسيدوكولين 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 إيثيل أمينو إيثانول)

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

الموضعية المستخدمة سريرياً

ثابت التشرذ pKa : ٩.١

PH المحلول البسيط : ٥.٠ إلى ٦.٥

PH المحلول المضاف إليه المقبض الوعائي : ٣.٥ إلى ٥.٥

زمن ظهور الفعل : ٦ - ١٠ دقائق

التركيز السني المؤثر : ٢% - ٤%

نصف العمر التخديري : ٠.١ ساعة (٦ دقائق)

الفعل المخدر السطحي : ليس بتركيز مقبولة سريرياً

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

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

التخدير الموضعي السني . و كان البروكائين يستخدم في الأمبولات السنية حتى عام ١٩٩٦

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

الموضعي الوحيد المستخدم في طب الأسنان منذ تركيبه في عام ١٩٠٤ و حتى ظهور المخدر الموضعي من زمرة الأמיד الليدوكائين في منتصف الأربعينات . كان استعمال البروكائين ٢% لا يقود إلى تخدير الأنسجة اللبية ولكنه يؤدي إلى تخدير الأنسجة الرخوة لمدة ١٥ حتى ٣٠ دقيقة . و ذلك نتيجة لخواصه الموسعة للأوعية . بسبب البروكائين أكبر توسع للأوعية بين المواد المستعملة في التخدير الموضعي ، و هذا يجعل من الصعب الحفاظ على ساحة عمل نظيفة في حال استعماله بسبب الزيادة في النزف . للبروكائين أهمية في التدبير الفوري للحقن ضمن الشرياني الخاطئ للأدوية حيث يستفاد من خواصه الموسعة للأوعية للتغلب على التشنج الشرياني الحاصل .

على الرغم من عدم شيوعها ، فإن حوادث التحسس للبروكائين (وغيره من المواد المخدرة من فئة الأستر) أكبر بكثير من تلك الحاصلة عند استعمال الأميدات . نتيجة لاستقلابه داخل الدم بوساطة الكولين أسترز فإنه لا يبدي سمومية عند القصور الكبدي . الجرعة القصوى المنصوح بها لتخدير الأعصاب المحيطية هي ١٠٠٠ ملغ . مع Pka يبلغ ٩.١ يمتلك البروكائين بداية بطيئة في ظهور الفعل السريري (حوالي ٦ إلى ١٠ دقائق) و هذا أعطى المبرر لإدخال البروبوكسائين في محتوى الأمبولة .

البروبوكسيكائين هيدروكلورايد :Propoxycaine HCL

المعلومات الأساسية :

التصنيف : إستر

المعادلة الكيميائية : ٢- دي إيثيل أمينو إيثيل ٤- أمينو - ٢- بروبوكسي بنزوات

هيدروكلورايد

التحضير : كلينتون و لاسكوفسكي ١٩٥٢

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

الاستقلاب : يتحلل في البلازما و الكبد

الإطراح : يطرح عبر الكلى ، حيث يتحلل بشكل كامل تقريباً

الخصائص الموسعة للأوعية : موجودة و لكن ليس بعمق البروكاتين

زمن ظهور الفعل : سريع (٢ - ٣ دقائق)

التركيز السنوي المؤثر : ٠.٤ %

نصف العمر التخديري : غير معروف

الفعل المخدر السطحي : ليس بتركيز مقبولة سريريا

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

البروكاتين + البروبوكسيتاين :

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 (البروكاتين + البروبوكسيتاين) كان جديراً بأن يتم ضمه إلى قائمة مواد التخدير الموضعي . كان مفيداً عند وجود مانع لاستعمال الأميدات (نتيجة لحالات مسجلة من التحسس أو عندما فشلت بعض أنواع الأميد في تأمين تخدير موضعي كافٍ) .

حتى تم تناقص استخدام هذا المزيج (بروكاتين + بروبوكتاين) في التسعينات من القرن الماضي ، و كان هذا المزيج الإستر الوحيد المتوفر بشكل أمبولات سنية .

٠.٤ % بروبوكتاين مع ٢ % بروكاتين مع ١:٢٠٠٠٠ ليفونورديفرين (في الولايات المتحدة) أو مع ١:٣٠٠٠٠ نور أيبينيفرين (في كندا) كان يؤمن تخديراً قدره ٤٠ دقيقة من التخدير اللبي و ٢ حتى ٣ ساعات من تخدير النسج الرخوة . إن استعمال النوريبينيفرين 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 التمثوت أكثر شيوعاً في قبة الحنك الصلبة .

الجرعة القصوى المنصوح بها :

ينصح المصنع بجرعة قصوى حوالي ٦.٦ ملغ/كغ من وزن الجسم للبالغين أما جرعة الأطفال المنصوح بها ٦.٦ ملغ/كغ و حتى 5 أمبولات كحد أقصى .



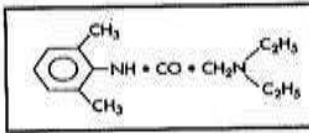
الباب الرابع

الفصل الرابع

المخدرات الموضعية من زمرة الأמיד



الليدوكائين هيدروكلورايد Lidocaine HCL:



المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد

المعادلة الكيميائية : ٢- دي إيثيل أمينو ٢ ، ٦- أسيتوكسيليديد هيدروكلورايد

التحضير : حضر من قبل نيلز لوفجرين عام 1943

مجاز من FDA : في تشرين الثاني ١٩٤٨

الفعالية : ٢ (بالمقارنة مع البروكائين) (البروكائين-١) و يعد الليدوكائين حالياً المعيار في مقارنة جميع المخدرات الموضعية ، الليدوكائين-١) السمية : ٢ (بالمقارنة مع البروكائين) الاستقلاب : في الكبد من قبل خمائر مؤكسدة و يتفكك إلى المونوايثيل غليسرين و الأكسيليديد، الأكسيليد هو مخدر موضعي و محتمل أن يكون ساماً.

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

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

ثابت التشرد pKa : ٧.٩

PH المحلول البسيط : ٦.٥

PH المحلول المضاف إليه المقبض الوعالي : يقارب ٣.٥

زمن ظهور الفعل : سريع (٣-٥) دقائق

التركيز السني المؤثر : ٢%

نصف العمر التخديري : ١.٦ ساعة (تقريباً ٩٠ دقيقة)

الفعل المخدر السطحي : موجود و بتركيز مقبولة سريراً ٥%

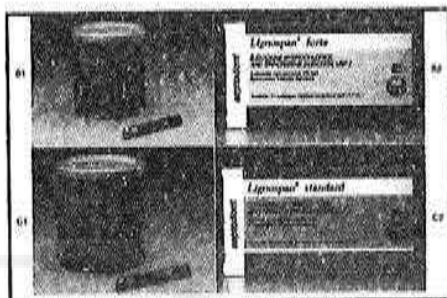
التصنيف الحلمي : B الأمان أثناء الإرضاع : S .

الجرعة القصوى الموصى بها : الجرعة القصوى الموصى بها (من قبل FDA) من الليدوكائين مع أو بدون الإيبينفرين تبلغ ٧.٠ ملغ/كغ من وزن الجسم للمرضى البالغين والأطفال بما لا يتجاوز ٥٠٠ ملغ .

التعليقات : تم تصنيع الليدوكائين في عام ١٩٤٣ و في عام ١٩٤٨ أصبح الأكثر تسويقاً بين المخدرات الموضعية الأמידية. و كان لدخول الليدوكائين للاستخدام السريري تأثير مهم في تحول طب الأسنان حيث حل مكان البروكائين (النوفوكائين) . فبالمقارنة مع البروكائين ، الليدوكائين يمتلك زمن ظهور تأثير أسرع (٣ - ٥ دقائق بالمقارنة مع ٦ إلى ١٠ دقائق للبروكائين) ، كما أن تأثير الليدوكائين أعمق بكثير ، له فترة تأثير أطول وفعالية أكبر . من المفترض أنه لا يوجد حساسية للأמידات حيث إن وجود حالات حقيقية مسجلة للحساسية المتفائمة للأמידات نادر جداً و مع ذلك فهي ممكنة . هذه أفضلية كبيرة لليدوكائين (و للأמידات) على الأسترات .

بعد مرور بضع سنوات على إنتاجه حل الليدوكائين محل البروكائين 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 الليدوكائين عموماً بثلاثة أشكال تجارية مختلفة للأمبولات السنية : ٢% بدون مقبض ، ٢% مع الإيبينفرين ١:٥٠.٠٠٠ و ٢% مع الإيبينفرين ١:١٠٠.٠٠٠ . و حالياً أصبح الليدوكائين ٢% مع الإيبينفرين ١:٣٠.٠٠٠ متوافراً في عدد من البلدان .



الشكل ١ : A. ليدوكائين ٢% B. ليدوكائين ٢% مع الإيبينفرين ١:٥٠٠٠٠٠ C. ليدوكائين مع الإيبينفرين

١:١٠٠٠٠٠

الجدول ٧ : الليدوكائين هيدروكلوريد

الجرعة القصوى الموصى بها	مدة التخدير (بالدقيقة)		المقبض الوعائي	النسبة المئوية للمختر	الاسم التجاري
	الأسجة الرخوة	اللبني			
٧ ملغ/كغ ٥٠٠ ملغ كجرعة قصوى مطلقة	٦٠ - ١٢٠	٥ - ١٠	-	٢	ليدوكائين ألفاكائين كسيلوكائين
٧ ملغ/كغ ٥٠٠ ملغ كجرعة قصوى مطلقة	١٨٠ - ٣٠٠	٦٠	إيبينفرين ١:٥٠٠٠٠	٢	ليدوكائين ألفاكائين ليغنوسبان أوكتوكائين كسيلوكائين
٧ ملغ/كغ ٥٠٠ ملغ كجرعة قصوى مطلقة	١٨٠ - ٣٠٠	٦٠	إيبينفرين ١:١٠٠٠٠	٢	ليدوكائين ألفاكائين ليغنوسبان أوكتوكائين كسيلوكائين

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

الليدوكائين ٢% مع الإبينفرين ١:٥٠٠٠٠ :

إن وجود الإبينفرين ينقص التدفق الدموي و هذا ينقص النزف الدموي في منطقة الحن سبب 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 اللبي 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 لليدوكائين ٢% مع إبينفرين ١:٥٠٠٠٠ هو للإرقاء فقط (حيث ترشع كميات قليلة مباشرة إلى منطقة العمل الجراحي) .

الجدول ٨ : الليدوكائين هيدروكلوريد + مع الإيبينفرين ١:٥٠.٠٠٠

تركيز ٢% - الأمبولة تحتوي ٣٦ ملغ		
الجرعة القصوى الموصى : ٧.٠ ملغ/كغ		
الوزن (كغ)	ملغ	الأمبولات
١٠	٧٠	٢
٢٠	١٤٠	٤
٣٠	٢١٠	٦ (بسبب الجرعة القصوى للإيبينفرين)
٤٠	٢٨٠	٦
٥٠	٣٥٠	٦
٦٠	٤٢٠	٦
٧٠	٤٩٠	٦
٨٠	٥٠٠	٦
٩٠	٥٠٠	٦
١٠٠	٥٠٠	٦

الليدوكائين ٢% مع أيبينفرين ١:١٠٠.٠٠٠ :

يخفض هذا المحلول التدفق الدموي في منطقة الحقن و يزيد أيضاً من زمن التخدير : تقريباً ٦٠ دقيقة من التخدير اللبي و ٣ - ٥ ساعات من تخدير الأنسجة الرخوة . بالإضافة إلى نسبة أقل من المخدر في الدم ، كما يحدث نقص في النزف منطقة الحقن . تركيز الإيبينفرين هنا هو ١٠ ميكروغرام/مل أو ١٨ ميكروغرام/أمبولة . و من الواجب تحديد جرعة الإيبينفرين عند المرضى الحساسين لارتفاعه بأمبولتين فقط من محلول ١:١٠٠.٠٠٠ في الجلسة . إن زمن وعمق التخدير اللبي المحقق بكل من محلولي الليدوكائين و الإيبينفرين (١:٥٠.٠٠٠ و ١:١٠٠.٠٠٠) يكون متكافئاً .

حيث أن كل منهما يمكن أن يؤمن ٦٠ دقيقة من التخدير اللبي في الوضع المثالي و ٣ - ٥ ساعات من تخدير الأنسجة الرخوة . و في الواقع فإن محاليل الليدوكائين ٢% مع ١:٢٠٠٠٠٠ أو ١:٣٠٠٠٠٠ إيبينفرين تؤمن أيضاً نفس زمن التخدير اللبي و تخدير الأنسجة الرخوة و لكن بنسب مختلفة للسيطرة على النزف .

للوصول إلى زمن وعمق تخدير مناسب لغالبية الإجراءات العلاجية السنية عند المرضى النموذجيين ، فإن الليدوكائين ٢% مع إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠ يفضل على الليدوكائين ٢% مع إيبينفرين ١:٥٠٠٠٠٠ . كلاهما يؤمن نفس زمن و عمق التخدير لكن محلول ١:١٠٠٠٠٠ يحتوي فقط على نصف كمية الإيبينفرين الموجودة في محلول ١:٥٠٠٠٠٠ . و على الرغم من أن جرعة الإيبينفرين في محلول ١:٥٠٠٠٠٠ 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 (١:١٠٠٠٠٠ أو ١:٢٠٠٠٠٠) .

للسيطرة على النزف في الإجراءات العلاجية التي يشكل النزف فيها مشكلة ينصح باستخدام الليدوكائين ٢% مع إيبينفرين ١:٥٠٠٠٠٠ لأنه يقلل من النزف (في الجراحة اللثوية مثلاً) ونسبة ٥٠ % عند مقارنته مع محلول ١:١٠٠٠٠٠٠ . إن المقبض الوعائي يعمل مباشرة في منطقة الحقن للإقلال من تروية الأنسجة ، و تركيز ١:٥٠٠٠٠٠ هنا يعطينا مفعولاً ممتازاً . إن محلول ١:١٠٠٠٠٠٠ يمكن استخدامه في السيطرة على النزف أيضاً و لكن ليس بالفاعلية نفسها.

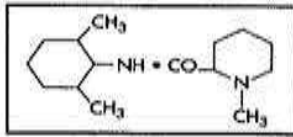
إن التوسع الوعائي الارتدادي يحصل مع كل من التركيزين ١:٥٠٠٠٠٠ و ١:١٠٠٠٠٠٠٠ . و من المفضل إعطاء أقل كمية ممكنة تعطينا الفاعلية الأفضل في الإرقاء .

تتضمن أعراض و علامات السمية من الليدوكائين (تحريض الجملة العصبية المركزية يتلوها تثبيط لهذه الجملة) . و لكن عموماً تكون المرحلة التثبيعية قصيرة و أنها لا تتطور نهائياً .

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

الجدول ٩ : الليدوكائين هيدروكلورايد + مع الإيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠٠

تركيز ٢% + ١٠٠٠٠٠٠ إيبينفرين - الأمبولة تحتوي ٣٦ ملغ		
الجرعة القصوى الموصى : ٧.٠٠ ملغ/كغ		
الوزن (كغ)	ملغ	الأمبولات
١٠	٧٠	٢
٢٠	١٤٠	٤
٣٠	٢١٠	٦
	٢٨٠	٧.٥
	٣٥٠	٩.٥
٦٠	٤٢٠	١١ (بسبب الجرعة القصوى للإيبينفرين)
٧٠	٤٩٠	١١
٨٠	٥٠٠	١١
٩٠	٥٠٠	١١
١٠٠	٥٠٠	١١



المبيفاكائين هيدروكلورايد :Mepivacaine HCL

المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد

المعادلة الكيميائية : ١- ميتيل أمينو ٢، ٦- بيبيكولوكسيليديد هيدروكلورايد

التحضير : إيكينستام ١٩٥٧ ، واستخدم في طب الانسان عام ١٩٦٠ كمحلول ٢% يحتوي المقبض الوعائي الصناعي الليفونورديفرين ، و في عام ١٩٦١ كمحلول ٣% بدون مقبض وعائي

مجاز من FDA : في أيار ١٩٦٠

الفعالية : ٢ (البروكائين-١ ، الليدوكائين-٢) السمية : ١.٥ - ٢

الاستقلاب : في الكبد من قبل خمائر مؤكسدة وبتفكك إلى المونوايثيل غليسرين والأكسيليديد، و تلعب تفاعلات ربط الهيدروكسيل و نزع الميتيل في عملية استقلابه .

الإطراح : عبر الكلى ، حيث يطرح ١% إلى ١٦% بالشكل غير المستقلب

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

ثابت التفكك pKa : ٧.٦

PH المحلول البسيط : ٤.٥

PH المحلول المضاف إليه المقبض الوعائي : ٣.٠ إلى ٣.٥

زمن ظهور الفعل : سريع (١.٥ - ٢) دقيقة

التركيز السني المؤثر : ٣% بدون مقبض وعائي ، ٢% مع مقبض وعائي

نصف العمر التخديري : ١.٩ ساعة

الفعل المخدر السطحي : غير موجود بتركيز مقبولة سريريا

التصنيف الحملّي : C

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

التعليقات :

تؤمن خاصية التوسيع الخفيف للأوعية زمن تخدير أطول من المخدرات الأخرى عندما يعطى بدون مقبض وعائي . فالمبيفاكائين يؤمن ٢٠ - ٤٠ دقيقة تخدير لبي (٢٠ دقيقة بالارتشاح و٤٠ دقيقة بالتخدير التام) و ٢ - ٣ ساعات تخدير للأنسجة الرخوة .

يوصى بالمبيفاكائين ٣% بدون مقبض وعائي للمرضى الذين لا يستطع لديهم المقبض الوعائي وفي المعالجات السنية التي لا تحتاج إلى زمن تخدير طويل أو تخدير عميق .
يعد المبيفاكائين البسيط هو الأكثر استخداماً عند الأطفال عندما يكون الطبيب المعالج غير مختص في معالجة الأطفال ، كما يستخدم بشكل ملائم عند المرضى المسنين
يؤمن المبيفاكائين ٢% مع مقبض عمق و زمن تخدير لبي و تخدير أنسجة رخوة مشابه لما هو موجود عند استخدام محاليل الليدوكائين و الإيبينفرين .

يتوقع استمرار التخدير اللبي حوالي ٦٠ دقيقة و التخدير في النسيج الرخوة ٣ - ٥ ساعات .
و يمكن استخدام مقبضين وعائيين مع المبيفاكائين : الليفونوردفرين (١:٢٠٠٠٠) و الإيبينفرين (١:١٠٠٠٠٠) . كذلك وعلى الرغم من أن الليفونوردفرين (١:٢٠٠٠٠) له فعل مرقي و لكنه لا يوازي شدة الإرقاء في الإيبينفرين (١:١٠٠٠٠٠) .

إن حوادث التحسس الحقيقية الموثقة للمبيفاكائين (مخدر موضعي أميدي) غير موجودة عملياً .
و تتبع علامات و أعراض الجرعة العالية من المبيفاكائين عادة الشكل النمطي من تحريض الجهاز العصبي المركزي المتبوع بالتثبيط . وإن غياب أعراض تنبيه الجهاز العصبي المركزي والانتقال مباشرة إلى التثبيط (كالنعاس وغياب الوعي كما هو في حالة الليدوكائين) نادر مع المبيفاكائين ولكنه ممكن الحدوث .

الجدول ١٠ : المبيفاتاين هيدروكلورايد

الاسم التجاري	النسبة المئوية للمخدر	المقبض	مدة التخدير (بالنقطة)		الجرعة القصوى الموصى بها من الصانع
			اللبي	الأكسجة الرخوة	
مبيفاتاين هيدروكلورايد	٣	-	٢٠ - ٤٠	١٢٠ - ١٨٠	٦.٦ ملغ/كغ ٤٠٠ ملغ كجرعة مطلقة
مبيفاتاين هيدروكلورايد	٢	ليفونورديفرين ١:٢٠,٠٠٠	٦٠	١٨٠ - ٣٠٠	٦.٦ ملغ/كغ ٤٠٠ ملغ كجرعة مطلقة

الجدول ١١ : المبيفاتاين هيدروكلورايد ٣ % بدون مقبض وعالي

الأمبولة تحتوي ٥٤ ملغ، تركيز ٣% دون مقبض			الجرعة القصوى الموصى بها : ٦.٦ ملغ/كغ	
الوزن (كغ)	ملغ	الأمبولات		
١٠	٦٦	١		
٢٠	١٣٢	٢.٥		
٣٠	١٩٨	٣.٥		
٤٠	٢٦٤	٤.٥		
٥٠	٣٣٠	٦		
٦٠	٣٩٦	٧		
٧٠	٤٠٠	٧.٥		
٨٠	٤٠٠	٧.٥		
٩٠	٤٠٠	٧.٥		
١٠٠	٤٠٠	٧.٥		

الجدول ١٢ : المبيدات هيدروكلوريد مع المقيض الوعائي

الأمهولة تحتوي ٣٦ ملغ، تركيز ٢% مع مقيض		الجزء القصوى الموصى بها: ٦.٦ ملغ/كغ
الوزن (كغ)	ملغ	الأمهولات
١٠	٦٦	١.٥
٢٠	١٣٢	٣.٥
٣٠	١٩٨	٥.٥
٤٠	٢٦٤	٧
٥٠	٣٣٠	٩
٦٠	٣٩٦	١١
٧٠	٤٠٠	١١
٨٠	٤٠٠	١١
٩٠	٤٠٠	١١
١٠٠	٤٠٠	١١

البريلوكائين هيدروكلورايد Prilocaine HCL :

المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد

المعادلة الكيميائية : ٢- بروبيل أمينو - ٠ - بروبيونوتولويديد هيدروكلورايد

التحضير : لوفكرين و تكرر ١٩٥٣ . ونشر في ١٩٦٠

مجاز من FDA : نشرين الثاني ١٩٦٥

الفعالية : ٢ (البروكائين-١ ، الليدوكائين-٢)

السمية : ١ (البروكائين-١ ، الليدوكائين-٢) ، ٤٠% أقل سمية من الليدوكائين

الاستقلاب : يختلف بشكل أساسي عن ذلك الموجود عند الليدوكائين و المبيفاكائين .

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

و ن- بروبيل الأنين . و بعد ثنائي أكسيد الكربون المنتج الأساسي النهائي الناتج عن التحلل

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

الصغيرة جداً من البريلوكائين السليم المرتشح 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 الليدوكائين ، و لكن البريلوكائين دائماً يخفض قدرة

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

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

حدوث عرض الازرقاق . 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 الأزرق و في أحياناً قليلة الشدات التنفسية والدورانية) .

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

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

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

الإطراح : يطرح البريلوكاتين و نتائج استقلابه بشكل أساسي بوساطة الكلى . إن التصفية الكلوية للبريلوكاتين أسرع من باقي الأميدات وبالنتيجة فإن إزالته من الدوران الدموي أسرع الخصائص الموسعة للأوعية : البريلوكاتين موسع وعائي يسبب توسعاً وعائياً أكبر من ذلك الذي يسببه المبيفاكاتين ولكن أقل من الليدوكاتين و أقل بشكل ملحوظ من البروكاتين

ثابت التشرد pKa : ٧.٩

PH المحلول البسيط : ٦ - ٦.٥

PH المحلول المضاف إليه المقبض الوعائي : ٤.٠

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

التركيز السني المؤثر : ٤%

نصف العمر التخديري : ١.٦ ساعة

الفعل المخدر السطحي : لا يحدث بتركيز مقبولة سريرياً . و البريلوكاتين بشكله الأساسي غير الشاردي هو جزء من تكامل كريم EMLA (المزيج الهلامي المؤلف من عدة مخدرات موضعية) و الذي يسمح للمخدرات (الليدوكاتين - البريلوكاتين) 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 البريلوكاتين بمقدار ٨.٠ ملغ/كغ

من وزن الجسم للمرضى البالغين بما لا يتجاوز ٦٠٠ ملغ .

التعليقات : تختلف الحوادث السريرية للبريلوكاتين 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 بالارتشاح) و التخدير الناحي بالنسبة إلى البريلوكاتين البسيط . يؤمن التخدير بالارتشاح في المنطقة زمن تخدير قصير للب (١٠-١٥ دقيقة) و للنسج الرخوة (١.٥ - ٢ ساعة) ، بينما يؤمن التخدير الناحي (مثل التخدير الناحي 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 البريلوكاتين البسيط قادر دائماً على تأمين تخدير مماثل في الزمن للتخدير الناتج عن الليدوكاتين أو المبيفاكاتين مع مقبض وعائي .

الجدول 13: البريلوكاتين هيدروكلورايد

الجرعة القصوى الموصى بها	مدة التخدير (بالدقيقة)		المقبض	النسبة المئوية للمخدر	الاسم التجاري
	الأنسجة الرخوة	اللبني			
٨ ملغ/كغ ٦٠٠ ملغ كجرعة قصوى مطلقة	٩٠ - ١٢٠ بالارتشاح ١٢٠ - ٢٤٠ بالتخدير الناحي	١٠ - ١٥ بالارتشاح ٤٠ - ٦٠ بالتخدير الناحي	-	٤	بريلوكاتين هيدروكلورايد
٨ ملغ/كغ ٦٠٠ ملغ كجرعة قصوى مطلقة	١٨٠ - ٤٨٠	٦٠ - ٩٠	إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠ ٠٠	٤	بريلوكاتين هيدروكلورايد + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠٠

لا يعتمد التأثير السريري للبريلوكاتين مع الأيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠ على تقنية التخدير . حيث يؤمن البريلوكاتين مع الإيبينفرين فترة تخدير طويلة بينما يؤمن التركيز الخفيف من الإيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠ الحصول على مدة تخدير لبي 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 مرضى القلب بالخطورة من الدرجة الثالثة يمكن إعطاؤهم أربع أمبولات (٣٦ ميكروغرام) من البريلوكاتين مع الإيبينفرين . و بهذا ينصح بقوة في حالة المرضى المتحسسين للأيبينفرين الذين يحتاجون لتخدير لبي مطول (≤ 60 دقيقة) بإعطاء البريلوكاتين البسيط أو مع الأيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠ ، حيث يستقلب بسرعة و لهذا السبب يعد من المخدرات الموضعية الآمنة (قليلة السمية) .

يشكل البريلوكاتين 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 تنفسي يكشف بوجود نقص أكسجة ، حيث أنه عند ارتفاع مستويات الميتهيموغلوبين في الدم يؤدي ذلك إلى إنقاص القدرة على نقل الأوكسجين ، كما يعد إعطاء البريلوكاتين مضاد استطباب نسبي لدى المرضى المعالجين بالأسيتامينوفين أو الفيناستين حيث أن كلا الدوائين يؤدي إلى ارتفاع مستوى الميتهيموغلوبين في الدم .

الأرتيكائين هيدروكلورايد Articaïne HCL :

المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد

المعادلة الكيميائية : 3-N- بروبيل أمينو- بربونيل أمينو-2-كاربو ميتوكسي- ميتيل ثيوفين هيدروكلورايد

التحضير : روشينغ و زملاؤه عام ١٩٦٩

مجاز من FDA : أيار ٢٠٠٠

تم تقديمه : 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 لليدوكائين و البروكائين

الاستقلاب : يعتبر الأرتيكائين المخدر الموضعي الوحيد من نمط الأميد الذي يحوي مجموعة الثيوفين 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 الارتيكاننيك أسيد غير فعالة دوائياً تحتاج إلى استقلاب إضافي حتى تشكل غلوكورونيد الارتيكاننيك أسيد . تم الكشف عن مستقلبات إضافية في دراسات مجرة على الحيوانات . اعتباراً من تلك النقطة يتبع التفاعل طرق مختلفة منها انقسام الكاربوكسيليك أسيد ، تشكل مجموعة الأسيد أمينو عن طريق الأكسدة والتحلل الداخلي .

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

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

ثابت التشرّد pKa : ٧.٨

PH المحلول الحاوي على المقبض : ٣.٥ - ٤

زمن ظهور الفعل : في حالة الأرتيكائين مع مقبض ١:٢٠٠٠٠٠ و بالارتشاح ١-٢ دقيقة ، بالتخدير الناحي للفك السفلي يحتاج ٢-٣ دقائق بينما في حالة الأرتيكائين ١:١٠٠٠٠٠ وبالتخدير بالارتشاح ١-٢ دقيقة ، وفي التخدير الناحي للفك السفلي ٢-٢.٥ دقيقة التركيز السني المؤثر : ٤% سواء مع ١:١٠٠٠٠٠-١:٢٠٠٠٠٠ أو مع ١:٢٠٠٠٠٠ إيبينفرين 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 ملغ/كغ من وزن الجسم للمرضى البالغين

التعليقات : كان يعرف الأرتيكائين بالأصل بالكارتيكائين حيث تغير الاسم العلمي للمخدر الموضوعي في عام ١٩٨٤ ، فعند مراجعة الأدب الطبي قبل ١٩٨٤ يجب البحث تحت الاسم الأصلي . يعد الأرتيكائين المخدر الموضوعي الوحيد من نمط الأמיד الذي يحوي حلقة الثيوفين كونها وسط محب للشحوم ، و يمتلك كثيراً من الخواص الفيزيوكيميائية الموجودة لدى غيره من المخدرات الموضوعية باستثناء الجزئ العطري ودرجة الارتباط بالبروتين .

يتوفر الأرتيكائين في أوروبا منذ ١٩٧٦ وفي كندا منذ عام ١٩٨٤ بشكلين هما ٤% مع ١:١٠٠٠٠٠ إيبينفرين و ٤% مع ١:٢٠٠٠٠٠ إيبينفرين . وفي عام ٢٠٠٠ صادقت منظمة الغذاء والدواء على الأرتيكائين هيدروكلوريد مع ١:١٠٠٠٠٠ إيبينفرين .

يؤمن المحلول الذي يحوي ١:١٠٠٠٠٠ إيبينفرين حوالي ٦٠-٧٥ دقيقة تخدير لبي ، بينما محلول ١:٢٠٠٠٠٠ إيبينفرين يؤمن تقريباً ٤٥-٦٠ دقيقة .

و يكون الأرتيكائين دواء حديثاً نسبياً فقد دارت حوله نقاشات كثيرة و انتقادات منها من أطباء الأسنان بعضها إيجابية (البداية السريعة للفعل المخدر، 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 النسيج الصلبة و الرخوة بسهولة أكثر من غيره من المخدرات الموضعية ، فقد نوه سريريّاً أن تخدير الجهة الفكّية العلوية دهليزياً بالارتشاح يحدث تخديراً "للأنسجة الرخوة الحنكية أحياناً" ، وهذا يغني عن تخدير الجهة الحنكية الذي غالباً ما يكون راضياً ، كما قيل بأن الأرتيكائين يستطيع إحداث تخديراً لثياً و لسانياً عندما يعطى بالارتشاح في الفك السفلي عند الشخص البالغ ، لكن المقارنات المضبوطة بين الأرتيكائين وغيره من المخدرات الموضعية القياسية مثل الليدوكائين و البريلوكائين فشلت في إثبات تلك المقولات .

الجدول ١٤ : الأرتيكائين هيدروكلورايد

الجرعة القصوى الموصى بها	مدة التخدير (بالدقيقة)		المقيض	النسبة المئوية	الاسم التجاري
	الأسنجة الرخوة	اللبّي			
٧ ملغ/كغ لا جرعة مطلقة	٣٦٠ - ١٨٠	٧٥ - ٦٠	إيبينفرين ١:١٠٠.٠٠٠	٤	أرتيكائين
٧ ملغ/كغ لا جرعة مطلقة	٣٠٠ - ١٢٠	٦٠ - ٤٥	إيبينفرين ١:٢٠٠.٠٠٠	٤	أرتيكائين

و في البلدان الأخرى التي يتوافر فيها الأرتيكائين ، يعد مخدراً موضعياً محبباً 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 الفيلبريسين) و لم يسمع بوجود تقارير حول الخدر في تلك البلدان .

يمنع إعطاء الأرتيكائين مع الأيبينيفرين عند الأشخاص المعروفين بالحساسية تجاه المخدرات الموضعية من نموذج الأמיד والأشخاص ذوي الحساسية للسولفيت (مثل بعض الأشخاص المصابين بالرئو من النوع التحسسي) . ينبغي أن يستعمل الأرتيكائين بحذر عند الأشخاص المصابين بالتهاب الكبد والأضرار المحتملة في الوظيفة القلبية الوعائية ، لأن المخدرات الموضعية من نموذج الأמיד تخضع للتحويل البيولوجي في الكبد وتملك خصائص مثبطة 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 .

البوبيفاكائين هيدروكلورايد Bupivacaine HCL :

المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد

المعادلة الكيميائية : ١- بوتيل-٢ ، ٦ - بيبيكولوكسيليديد هيدروكلورايد ، و هو مشابه بنيوياً للمبيفاكائين باستثناء زمرة البوتيل التي تحل محل المثيل .

التحضير : إيكينستام ١٩٥٧

مجاز من FDA : تشرين الأول ١٩٧٢

الفعالية : ٤ مرات بالمقارنة مع الليدوكائين و المبيفاكائين و البريلوكائين

السمية : أقل من أربع مرات مما هو عليه في الليدوكائين و المبيفاكائين

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 الليدوكائين ، البريلوكائين و المبيفاكائين و لكن أقل بكثير من البروكائين

ثابت التشرّد pK_a : ٨.١

PH المحلول البسيط : ٤.٥ - ٦.٠

PH المحلول المضاف إليه المقيض الوعائي : ٣.٠ - ٤.٥

زمن ظهور الفعل : أحياناً يكون مشابهاً لما هو عليه في الليدوكائين ، المبيفاكائين ، و البريلوكائين و لكن عادة يتطلب وقتاً أكبر (٦ - ١٠ دقائق)

التركيز السني المؤثر : ٠.٥%

نصف العمر التخديري : ٢.٧ ساعة

الفعل المخدر السطحي : لا يحدث بتركيز مقبولة سريرياً .

التصنيف الحلمي : C

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

الجدول ١٥ : البيوبيفاكاثين هيدروكلورايد

الجرعة القصوى الموصى بها	مدة التخدير (بالدقيقة)		المقبض الوعالي	النسبة المئوية	الاسم التجاري
	الأنسجة الرخوة	اللبني			
٢ ملغ/كغ ٩٠ ملغ كجرعة قصوى مطلقة	٢٤٠ - ٥٤٠ (في بعض التقارير وصلت إلى ٧٢٠)	٩٠ - ١٨٠	الإيبينفرين ١:٢٠٠.٠٠٠	٠.٥	بيوبيفاكاثين هيدروكلورايد

التطبيقات : أصبح البيوبيفاكاثين متاحاً في الأمبولات منذ شباط ١٩٨٢ في كندا وتموز ١٩٨٣ في الولايات المتحدة . و أصبح متاحاً كمحلول ٠.٥% مع الإيبينفرين ١:٢٠٠.٠٠٠ و يوجد استطببان رئيسان لاستخدامه في طب الأسنان :

١- الإجراءات السنية الطويلة التي تحتاج إلى تخدير لبني (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 ، و بعد المعالجات الجراحية) .

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

و للسيطرة على الألم بعد إجراء جراحي قصير (أقل من ٣٠ دقيقة) ، من الممكن إعطاء البيوبيفاكاثين 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 فعالاً 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 ، متبوعة بإعطاء مخدر موضعي (من الفئة المتوسطة) لتدبير الألم أثناء الإجراء ، و ثم يتم إعطاء مخدر موضعي طويل الأمد (بيوبيفاكائين) حالاً قبل تخريج 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 لمسكنات الألم الأفيونية المفعول ضئيلة.

أثبت مارغريفز بأن الجرعة التحضيرية من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ليست ضرورية طالما أن الجرعة الفموية الأولية ستكون ممتصة 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 pKa الخاصة بالبيوبيفاكائين التي تبلغ ٨.١ .

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

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

: Etidocaine HCL إيتيدوكائين هيدروكلورايد

المعلومات الأساسية :

التصنيف : أميد

المعادلة الكيميائية : ٢- (N-إيثيل بروبيل أمينو) ٢ ، ٦ - كسيليديد هيدروكلورايد ، و هو مشابه بنيوياً للليدوكائين

التحضير : تاكمان ١٩٧١

مجاز من FDA : آب ١٩٧٦

الفعالية : ٤ مرات بالمقارنة مع الليدوكائين

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

الاستقلاب : يتعرض لعملية نزع الأكللة كما يمكن أن يتعرض لعملية ربط الهيدروكسيل على الحلقة العطرية . و تكون عملية الاستقلاب بالحلمة أقل من الليدوكائين والبريلوكائين ، مع أقل من ١٠% من الجرعة تظهر في البول بشكل ٢-٦ إكسيليد ومنتجها الهيدروكسلي ، ما يقابل أكثر من ٧٠% لليدوكائين .

الإطراح : يطرح الإيتيدوكائين مع مستقلباته بشكل رئيسي عن طريق الكلى

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

ثابت التشرد pKa : ٧.٧

PH المحلول البسيط : ٤.٥

PH المحلول المضاف إليه المقيض الوعالي : ٣.٥ - ٣.٠

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

التركيز السني المؤثر : ١.٥%

نصف العمر التخديري : ٢.٦ ساعة

الفعل المخدر السطحي : لا يحدث بتركيز مقبولة سريريا .

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 : يعدّ الأيتدوكائين مخدر موضعي مديد، قريب كيميائياً لليدوكائين . استطبائاته السريرية مماثلة لتلك التي للبيفيكائين .

الاختلافات الأولية في النشاط السريري بين الاثنين هي البدء في الفعل المخدر ومدة التخدير بالارتشاح . يمتلك الأيتدوكائين ($pKa=7.7$) زمن بدء فعل حوالي ٣ دقائق ، بينما البيوبيفاكائين ($pKa=8.1$) يمتلك زمن بدء فعل من ٦ - ١٠ دقائق . بالإضافة إلى ذلك تكون مدة الفعل السريري للأيتدوكائين إلى حد بعيد معتمدة على نموذج تطبيق الحقنة . حيث أنه بعد إجراء الحقن بالارتشاح (حقنة فوق السمحاق) يكون للتخدير اللبي متفاوتاً إلى حد بعيد في المدة والعمق ، بينما يكون التخدير اللبي بعد التخدير **الناحي** أطول بكثير متراوحاً بين ٩٠ إلى ١٨٠ دقيقة .

الباب الرابع

الفصل الخامس

المخدرات الموضعية السطحية



المخدرات الموضعية المعدة للتطبيق السطحي: Topical Anesthetics

يشكل استعمال المخدرات الموضعية القابلة للتطبيق السطحي أمراً سهماً في التطبيق اللارضي للتخدير الموضعي داخل الفموي . حيث أن المخدرات الموضعية السطحية التقليدية تكون غير قادرة على أن تنفذ في الجلد السليم لكنها تنتشر خلال الجلد المسحج (مثال الحرق الشمسي) و الأغشية المخاطية . تتطلب المخدرات الموضعية المطبق سطحيّاً تركيزاً دوائياً أكبر من التركيز الذي يتطلبه نفس المخدر الموضعي المعد للحقن . حيث يسهل التركيز العالي انتشار الدواء خلال الغشاء المخاطي ، و لكن التركيز العالي يزيد أيضاً مخاطر السمية الموضعية على الأنسجة والسمية الجهازية . لأن المخدرات السطحية لا تحتوي مقبضاً وعائياً ، والمخدرات الموضعية تكون موسعة للأوعية ، و بهذا يصبح الامتصاص الوعائي لبعض المخدرات الموضعية السطحية سريعاً ، و قد تصل المستويات الدموية سريعاً لتلك المحققة بالتطبيق الوريدي المباشر .

تبرهن العديد من المخدرات الموضعية المستعملة بشكل ممتاز بوساطة الحقن أنها غير مفيدة عندما تطبق سطحيّاً (مثل الأرتيكائين ، المبيفاكائين ، البريلوكائين والبروكائين) لأن التركيز الضرورية لتنتج تخديراً سطحيّاً يكون عالياً ، وهذا يزيد خطورة الوصول إلى الجرعة المفرطة احتمالية حدوث السمية الموضعية للأنسجة . و كقاعدة ، يكون التخدير الموضعي السطحي فعالاً فقط في الأنسجة السطحية (٢ - ٣ ملم) . أما الأنسجة العميقة في مطلقة التطبيق فإنها تتخدر بشكل سيء . و عموماً يؤمن التخدير السطحي اختراقاً غير راض للإبرة خلال الغشاء المخاطي .

تعد المخدرات الموضعية السطحية البنزوكائين والليدوكائين (بشكله الأساسي غير المتشرد) غير قابلة للانحلال في الماء . و لكنها تنحل في الكحول ، غليكول البروبيلن ، غليكول البولي إيثيلين ، و في الوسائط الأخرى القابلة للتطبيق السطحي . إن الشكل الأساسي لكل من

البنزوكائين و الليدوكائين 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

العامل المخدر	التراكيز الفعالة		
	الحقن (%)	التطبيق السطحي (%)	يستخدم كمخدر سطحي
ليدوكائين	٢	٥ - ٢	نعم
مبيفاكائين	٣ - ٢	١٥ - ١٢	لا
بروكائين	٤ - ٢	٢٠ - ١٠	لا
تتراكائين	١ - ٠.٢٥	١ - ٠.٢	نعم

تسوق بعض المخدرات الموضعية السطحية على شكل حبابات 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 .

البنزوكائين Benzocaine:

مخدر موضعي من زمرة الإستر له الصيغة الكيميائية (إيثيل -p- أمينو بنزوات) و هو :

١- قليل الانحلال في الماء

٢- قليل الامتصاص باتجاه الجهاز القلبي الوعائي

٣-تفاعلات التسمم الجهازى بزيادة الجرعة غير معروفة فى الواقع

٤-ببقى فى مكان التطبيق السطحى لفترة طويلة مما يعكس إيجابياً على طول فترة تأثيره

٥-غير ملائم للحقن

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

٧-مسجل له تثبيط الفعالية المضادة للبكتريا العائدة للسلفون أميدات

٨-الأشكال المتوفرة : أ-إرذاذ ب-جل (ملام) : و يحتوى على البنزوكائين بجرعات مختلفة (٦٣ - ٧٥ - ١٠٠ - ١٥٠ - ١٨٠ - ٢٠٠ ملغ/مليلتر) ج-لصاقات جل : بطول ٢ سم و عرض ١ سم و سماكة ١ ملم بتركيز ٣٦ ملغ/لصاقة د-مرهم : بتركيز ١٦١ و ٢٠٠ ملغ/مل هـ- محلول : ٢ - ٥٠ - ٢٠٠ ملغ/مل

EMLA (المزيج المنصهر المكون من عدة مخدرات موضعية) :

يتكون كريم EMLA من الليدوكائين ٢.٥% و البريلوكائين ٢.٥% ، و هو عبارة عن مستحلب يكون الجزء الزيتى منه مزيجاً منصهراً من الليدوكائين و البريلوكائين بنسبة ١:١ من الوزن .

و قد تم تصميمه على أنه مخدر موضعي سطحي قابل لتخدير سطح الجلد السليم (حيث إن المخدرات الموضعية الأخرى عاجزة عن إحداث تأثير سريري على الجلد السليم وتأثيرها يكون فى حالة الجلد المسحق) ، 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 ، تنضير قرحات الساق، وفي التداخلات النسائية. و نظراً إلى كون الجلد السليم بشكل حاجزاً يعيق نفوذ المادة المخدرة فإنه من الواجب تطبيق EMLA قبل ساعة من الإجراء ، حيث يحدث تخديراً 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 ٣٠ غ أو بشكل قرص مخدر ، وهو عبارة عن قرص أبيض دائري سللوزي مشبع بمركب EMLA و مغلف برفافة معدنية و مختوم بشريط لاصق .

لا يستخدم هذا المركب عند المرضى المصابين بفرط ميتهيموغلوبين الدم الخلقي أو مجهول السبب أو عند الأطفال تحت ١٢ شهر و المعالجين بأدوية تحرض إنتاج الميتهيموغلوبين أو عند المرضى المعروفين بحساسيتهم للمخدرات الموضعية الأמידية 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 .

الليدوكائين Lidocaine (كمخدر سطحي) :

يتوفر الليدوكائين المعد للاستخدام بالتطبيق السطحي بشكلين رئيسيين : الليدوكائين الأساس القليل الانحلال بالماء و ذو التركيز ٥% و المستطب استخدامه على النسج المتقرحة و المسحجة أو الممزقة . و الليدوكائين هيدروكلورايد المنحل بالماء و ذو التركيز ٢% و القادر

على النفوذ في المخاطيات بشكل أكبر من الأساس و لكن امتصاصه الجهازى يكون أكبر كما أن احتمال ظهور السمية يكون أيضاً أكبر مما هو عليه في الأساس .

١- الليدوكائين هو مخدر موضعي أميدي يتميز بكون ردود الفعل التحسسية الناجمة عنه نادرة

٢- الجرعة القصوى المنصوح بتطبيقها ٢٠٠ ملغ

٣- توافره : الليدوكائين الأساس أ- إرذاذ : ١٠ ملغ/عبوة بخاخ (الكسيلوكائين) ب- مرهم : ٥٠ ملغ/مليلتر ج- لصاقات : (بطول ٢ سم ، عرض ١ سم ، سماكة ٢ ملم) : ٤٦.١ ملغ/لصاقة د- محلول : ٢٥.٥٠ ملغ/مليلتر أما بشكل ليدوكائين هيدروكلورايد : أ- محلول للتطبيق الفموي : ٢٠ ملغ/مليلتر (الكسيلوكائين) ب- محلول : ٤٠ ملغ/مل



الباب الرابع

الفصل السادس

انتقاء المخدر الموضوعي



مع الكم الكبير من مستحضرات المخدرات الموضعية أصبح من الصعب انتقاء المخدر المناسب للمريض 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 ينتقي استخدام الليدوكائين ٢% مع الإبينفرين ١:١٠٠٠٠٠ للإجراءات التي تمتد ٥ - ١٠ دقائق و بالوقت نفسه للإجراءات التي قد تمتد حتى ٩٠ دقيقة . و على الرغم من كون مدة التخدير اللبي 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 اللبي سوف تبقى الأنسجة الرخوة لديه مخدرة بدون داعي لمدة قد تصل إلى ٣ - ٥ ساعات ، بينما المريض الذي يحتاج لـ ٩٠ دقيقة من التخدير اللبي 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 ، والحاجة إلى السيطرة على الألم بعد المعالجة ، الحاجة للإرقاء و السيطرة على النزف ، و وجود أحد مضادات الاستطباب لاستخدام مخدر موضعي ما .

الاعتبار الثاني في اختيار المادة المخدرة هو الحاجة للسيطرة على الألم بعد المعالجة فيمكن استخدام مخدر موضعي طويل 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 البوبيبيفاكائين ٠.٥% (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 يعرضون أو يمرضون شفاهم أو أسننتهم بشكل غير واع . ينصح عند هؤلاء المرضى باستخدام المبيفاكائين ٣% أو البريلوكائين ٤% (بالارتشاح) للإجراءات العلاجية قصيرة الأمد .

العامل الثالث في انتقاء المادة المخدرة هو الحاجة للسيطرة على النزف حيث ينصح هنا باستخدام المخدرات الموضعية الحاوية على الإبينفرين ١:٥٠٠٠٠ أو ١:١٠٠٠٠٠ بالارتشاح 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 الموثق من المادة المخدرة و لحسن الحظ فإن هذا نادر الحدوث جداً في حالة المخدرات الموضعية الأמידية ، على الرغم من ارتفاع نسب التحسس المزعوم من المخدرات الموضعية.

في حالات وجود مضاد استطباب نسبي 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 نسبي هو وجود اضطراب في إنزيم البسيديو كولين إستراز وهو ما يؤثر سلباً على استقلاب المواد المخدرة من زمرة الإستر و هنا يمكن استخدام المواد المخدرة الأמידية دون خطر عند هؤلاء المرضى .

الجدول ١٧ : زمن تخدير اللب و الأنسجة الرخوة لكل من المخدرات الموضعية المتوافرة

الدواء (المشاركة الدوائية)		مدة التخدير (التقريبية بالدقائق)
اللب	الأنسجة الرخوة	
أقل من ١٠	٣٠ - ٤٥	ليدوكائين ٢ %
٥ - ١٠	٩٠ - ١٢٠	مبيفاكائين ٣ %
١٠ - ١٥	٦٠ - ١٢٠	بريلوكائين ٤ % (بالارتشاح)
٤٠ - ٦٠	١٢٠ - ٢٤٠	بريلوكائين ٤ % (بالتخدير الناحي)
٤٥ - ٦٠	١٨٠ - ٢٤٠	أرتيكاين ٤ % + إيبينفرين ١:٢٠٠,٠٠٠
٤٥ - ٦٠	١٢٠ - ٢٤٠	مبيفاكائين ٢ % + إيبينفرين ١:٢٠٠,٠٠٠
٦٠	١٨٠ - ٣٠٠	ليدوكائين ٢ % + إيبينفرين ١:٥٠,٠٠٠
٦٠	١٨٠ - ٣٠٠	ليدوكائين ٢ % + إيبينفرين ١:١٠٠,٠٠٠
٦٠	١٨٠ - ٣٠٠	مبيفاكائين ٢ % + ليفونورديفرين ١:٢٠٠,٠٠٠
٦٠ - ٧٥	١٨٠ - ٣٠٠	أرتيكاين ٤ % + إيبينفرين ١:١٠٠,٠٠٠
٦٠ - ٩٠	١٨٠ - ٤٨٠	بريلوكائين ٤ % + إيبينفرين ١:٢٠٠,٠٠٠
أكثر من ٩٠	٢٤٠ - ٧٢٠	بوبيفاكائين ٠.٥ % + إيبينفرين ١:٢٠٠,٠٠٠

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 (النسبية 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 لبني قصير الأمد (٣٠ دقيقة)
- ٢-مخدرات تؤمن تخدير لبني متوسط الأمد (٦٠ دقيقة)
- ٣-مخدرات تؤمن تخدير لبني 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 تبعاً للمكان المحقون و كذلك حسب استجابة المريض الخاصة .

فبعد عملية الحقن الموضعي للنسج تتوسع الأوعية الدموية في المنطقة مما ينتج عنه ازدياد في التروية المنطقة ، مما يقود إلى ردود الأفعال الآتية :

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

٢- ازدياد كمية المخدر الموضعي ضمن البلازما ، 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- ازدياد النزف في منطقة العمل بسبب ازدياد التروية الدموية .

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

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

١- عن طريق تضيق 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- تخفض 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 (بدرجات 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 الموضعي مشابهة كيميائياً أو مطابقة لوسائط الجهاز العصبي الودي الأيبينفرين و النورأيبينفرين . و بهذا يشابه تأثير هذه الأدوية استجابة الأعصاب الودية للتنبه لذلك تصنف هذه الأدوية بأنها أدوية مشابهة للودي أو أدوية أدرينالية و تمتلك العديد من الأفعال السريرية بالإضافة إلى تقبض الأوعية . يمكن للأدوية المشابهة للودي أن تصنف أيضاً بحسب بنيتها الكيميائية .

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

المخدر الموضعي	الجرعة (ملغ)	النسبة القصوى (ميكروغرام/مل)	
		دون مقبض وعائي	مع مقبض وعائي
ميفاكائين	٥٠٠	٤.٧	٣
ليدوكائين	٤٠٠	٤.٣	٣
بريلوكائين	٤٠٠	٢.٨	٢.٦
إتيدوكائين	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 (NH₂) متصلة بالجهة المحبة

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

أما المقبضات التي لا تحتوي زمرة الهيدروكسيل (OH) في المواقع ٣ أو ٤ للجزء العطري فلا تعد من الكاتيكولات و لكنها أمينات لأنها تملك زمرة الأمين (NH₂) المتصلة بالطرف المحب للماء من السلسلة .

الكاتيكول أمينات : الإبينفرين - النور إبينفرين - الليفونوردفرين - الأيزوبروتيرينول -
الدوبامين

اللاكاتيكول أمينات : الأمفيتامين - الميثامفيتامين - الإفدرين - الميفينترمين - الهيدروكسي
أمفيتامين - الميتار أمينول - الميثوكسامين - الفينيلبرين
الفيلي بريسين هو نظير صناعي لمتعدد الببتيد الفازوبريسين (هرمون مضاد الإدرار) ، وهو متوافر في عدة بلدان كمقبض وعائي .

طرق التأثير :

يوجد ثلاث أنواع من الأمينات مشابهة الودي . الأدوية ذات التأثير المباشر و التي تقوم بفعالها مباشرة على المستقبلات الودية ، والأدوية ذات التأثير غير المباشر التي تؤثر بتحريرها للنور إبينفرين 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 مختلف
إيبينفرين	تيرامين	ميثارامينول
نور إيبينفرين	أمفيتامين	إيفيدرين
ليفونورديفرين	ميثامفيتامين	
إيزوبروتيرينول	هيدروكسيامفيتامين	
دوبامين		
ميثوكسامين		
فينيليفرين		

المستقبلات الودية Adrenergic Receptors :

تتواجد في معظم أنسجة الجسم . و قد اكتشف مبدأ المستقبلات الودية في ١٩٤٨ على يد "ألكويست Ahlquist" و الذي يعد مقبولاً حتى اليوم . و قد عرف ألكويست نمطين من المستقبلات و سماها ألفا α و بيتا β اعتماداً على نمط التأثير التنبيهى أو التثبيطى 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 وعائى) و اعتماداً على الاختلاف في الوظيفة والموقع فقد تم تقسيمها إلى : ألفا ١ و هي تنبيهية بعد مشبكية ، و ألفا ٢ و هي تثبيطية بعد مشبكية . و يسبب تفعيل مستقبلات بيتا باسترخاء العضلات الملساء (توسيع وعائى و قصصى) و تحريض العضلة القلبية (ازدياد معدل و قوة التقلص القلبي) .

و أيضاً تم تقسيم مستقبلات بيتا إلى بيتا ١ و بيتا ٢ : الأولى تتواجد في القلب والأمعاء الدقيقة وتكون مسؤولة عن التنبيه القلبي و انحلال الدسم ، أما الثانية فتتواجد في القصبات والأوعية والرحم و تؤدي إلى التوسع الوعائى و القصصى .

الجدول ٣ : فعالية المقبضات الوعائية على المستقبلات الودية

الدواء	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
إيبينفرين	+++	+++	+++	+++
نور إيبينفرين	++	++	++	+
ليفونورديفرين	+	++	++	+

تحرر الكاتيكول أمينات : توجد مشابهات أخرى للودي مثل التيرامين والأمفيتامين ، وتؤثر بشكل غير مباشر عن طريق تحرير النورإيبينفرين 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 النورإيبينفرين . إن الجرعات المتعاقبة المتكررة من هذه الأدوية سوف تكون أقل فعالية من الجرعات المعطاة سابقاً بسبب استنفاد النور إيبينفرين من أماكن التخزين وهذه الظاهرة تدعى التميع 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 بالميليغرامات أو بشكل شائع هذه الأيام بالميكروغرامات و يجب على التأويلات الآتية أن تمكن القارئ من تحويل الكميات الآتية بسهولة .

- التركيز ١:١٠٠٠ يعني أنه يوجد ١ غرام (أو ١٠٠٠ ملغ) من الدواء في ١٠٠٠ مليلتر من المحلول .
- و لذا فإن التركيز ١:١٠٠٠ تحتوي ١٠٠٠ ملغ في ١٠٠٠ مليلتر أو ١.٠ ملغ/مليلتر من المحلول (أو ١٠٠٠ ميكروغرام/مليلتر) .

عند استخدام مقبضات الأوعية في التخدير الموضعي السلي تكون أقل تركيزاً بكثير من ١:١٠٠٠ و لإنتاج تراكيز أقل و أكثر أماناً سريرياً و ذات تأثير كافي يجب تخفيف التركيز ١:١٠٠٠ أيضاً و سوف يتم وصف هذه العملية بالآتي :

- لإنتاج تركيز ١:١٠٠٠٠٠ ، يجب إضافة ١ مليلتر من محلول ١:١٠٠٠ إلى ٩ مليلتر من المحل (ماء مقطر) و لذا ١:١٠٠٠٠٠ = ٠.١ ملغ امليتر .
- لإنتاج تركيز ١:١٠٠٠٠٠٠ ، يجب إضافة ١ مليلتر من محلول ١:١٠٠٠٠ إلى ٩ مليلتر من المحل (ماء مقطر) و لذا ١:١٠٠٠٠٠٠ = ٠.٠١ ملغ امليتر .

الجدول ٤ : التأثيرات الجهازية للأمينات المقلدة للودي

العضو أو الوظيفة المتأثرة	إيبينفرين	نورإيبينفرين
الجملة القلبية الوعائية		
معدل النبض	+	-
حجم النبضة	++	++
الناتج القلبي	+++	، ، -
اضطرابات النظم	++++	++++
التدفق الدموي التاجي	++	++
ضغط الدم		
الانقباضي الشرياني	+++	+++
الانبساطي الشرياني	، ، ، +	++
الدوران الدموي المحيطي		
المقاومة المحيطية الإجمالية	-	++
التدفق الدموي الدماغى	+	، ، -
التدفق الدموي الجلدى	-	-
التدفق الدموي الحشوي	+++	، ، +
الجهاز التنفسي		
التوسع القصبي	+++	.
الجهاز البولى التناسلى		
التدفق الدموي الكلوي	-	-
العضلات الهيكلية		
التدفق الدموي العضلي	+++	، ، -
التأثيرات الاستقلابية		
استهلاك الاكسجين	++	، ، +
غلوكوز الدم	+++	، ، +

ولقد بدأت طريقة تمديد المقبضات الوعائية المستخدمة بالتخدير الموضعي مع اكتشاف الإيبينفرين عام ١٨٩٧ بواسطة أبيل . وفي عام ١٩٠٣ اقترح براون استعمال الإيبينفرين كبديل كيميائي لإطالة مدة التخدير الموضعي . و قد أوصى براون باستعمال تركيز ١:١٠٠٠٠ للإيبينفرين وصولاً حتى ١:١٠٠٠٠٠ للاستعمال مع الكوكائين في جراحة الأنف . و يبدو في الوقت الحاضر أن التركيز ١:٢٠٠٠٠٠ للإيبينفرين يؤمن نتائج مقبولة وبأقل تأثيرات جانبية جهازية .

و بعدَ التركيز ١:٢٠٠٠٠٠ الذي يحتوي ٥ ميكروغرام في الملليتر (أو ٠.٠٠٠٥ مغ/مل) واسع الاستعمال في كل من الطب و طب الأسنان و يستعمل حالياً مع الأرتيكائين والبريلوكائين والليدوكائين والأتيدوديكائين والبيوبيفاكائين . في عدد من الدول الآسيوية والأوروبية أصبح الليدوكائين متوافراً كأمبولات سنية مع الأيبينفرين بتركيز يتراوح بين ١:٣٠٠٠٠٠ و ١:٤٠٠٠٠٠ .

و على الرغم من أن الأيبينفرين هو المقبض الوعائي الأكثر استخداماً في التخدير الموضعي في الطب و طب الأسنان . و لكنه 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 و قد تم الحصول على تراكيز له في الدم يمكن أن تؤثر على القلب و الأوعية الدموية . حيث تزداد تراكيز الإيبينفرين في البلازما في وقت الراحة من ٣٩ بيكوغرام/مل إلى الضعف بعد تطبيق أمبولة واحدة من الليدوكائين مع ١:١٠٠٠٠٠ إيبينفرين . و يعتمد مستوى الإيبينفرين البلازمي على الجرعة بشكل خطي و يستمر من عدة دقائق حتى نصف ساعة .

و على النقيض مما كان يظن بأن التطبيق الفموي لكميات اعتيادية من الإيبينفرين لا تشير 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 البلازما 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 و النبض و لكن هذه التأثيرات تكون في حدها الأصغري عند تلك الجرعة . عند المرضى الذين لديهم اضطرابات قلبية وعائية أو درقية ، يجب موازنة الآثار الجانبية الناجمة عن امتصاص الإيبينفرين مقابل تلك التي تنجم عن ارتفاع مستوى المادة المخدرة في الدم . يظن حالياً أن التأثيرات القلبية الوعائية للجرعة التقليدية من الإيبينفرين لا تثير عملياً القلق حتى إذا كان لدى المريض مرض قلبي .

من جهة أخرى ، حتى إذا اتبعت إجراءات الاستخدام الوقائية (مثل الرشف و الحقن ببطلج) ، فإن كمية كافية من الإيبينفرين يمكن أن تمتص لتسبب ربود فعل مقلدة للودي مثل الخوف وتسرع القلب والتعرق والنبض داخل الصدر (خفقان) و هذا ما يدعى "رد فعل الأيبينفرين" .

إن الحقن الوعائي لمقبضات الأوعية ، و إعطائها للأشخاص الحساسين (الذين لديهم فرط استجابة) ، أو حدوث تفاعلات دوائية - دوائية غير متوقعة من الممكن أن تتسبب في حدوث تطورات سريرية مهمة . حيث إن الحقن الوريدي لـ ٠.٠١٥ ملغ من الإيبينفرين مع الليدوكائين 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 النورإيبينفرين ، الفينيلفرين ، الليفونورديفرين و الأوكتابريسين .

و يحرض النورإيبينفرين الذي يفتر إلى تأثيرات مهمة على الببتا ٢ تقبض شديد مع إمكانية إثارة ارتفاع مهم في الضغط و يسبب تأثيرات جانبية بنسبة أعلى بتسع مرات من الإيبينفرين .

وعلى الرغم من أن النورإيبينفرين متوافر 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 الإيبينفرين و النور إيبينفرين يجب تجنبه .

بعد الفينيلفرين من محرضات المستقبلات ألفا الودية الصافية و يمتلك نظرياً إيجابيات تفوق مقبضات الأوعية الأخرى . و لكن بالاختبارات السريرية ثبت أن ذروة مستوى الليدوكائين في

الدم كانت في حالة الفينيليفرين بتركيز ١:٢٠٠٠٠٠٠ تساوي ٢.٤ ميكروغرام/مل ، وهو أعلى مما هي عليه مع الإبينفرين بتركيز ١:٢٠٠٠٠٠٠ حيث بلغت ١.٤ ميكروغرام/مل .
تشابه التأثيرات القلبية الوعائية للليفونورديفرين جداً التأثيرات عند استخدام النورإبينفرين .
ظهر أن الأوكتابريسين يمتلك فعالية تعادل فعالية الإبينفرين في تقليل التدفق الدموي الجلدي.
و يبقى الإبينفرين هو المقبض الوعائي الأكثر فعالية واستخداماً في الطب و طب الأسنان .

الجدول ٥ : تراكيز المقبضات الوعائية المستخدمة سريرياً

التركيز	ملغ/مل	مكروغرام/مل	مكروغرام/امبولة (١.٨ مل)	الاستخدام العلاجي
١:١٠٠٠	١.٠	١٠٠٠		الإبينفرين - الطب الإسعافي (عضلي، تحت الجلد - فرط الحساسية)
١:٢٥٠٠	٠.٤	٤٠٠		فينيلفرين
١:١٠٠٠٠	٠.١	١٠٠		الإبينفرين - الطب الإسعافي (وريدي في التوقف القلبي)
١:٢٠٠٠٠	٠.٠٥	٥٠	٩٠	ليفونورديفرين - مع المخدر الموضعي
١:٣٠٠٠٠	٠.٠٣٣	٣٣.٣	٧٣ (أمبولة ٢.٢ مل)	النور إبينفرين - مع المخدر الموضعي
١:٥٠٠٠٠	٠.٠٢	٢٠	٣٦	الإبينفرين - مع المخدر الموضعي
١:٨٠٠٠٠	٠.٠١٢ ٥	١٢.٥	٢٧.٥ (أمبولة ٢.٢ مل)	الإبينفرين - مع المخدر الموضعي
١:١٠٠٠٠٠	٠.٠١	١٠	١٨	الإبينفرين - مع المخدر الموضعي
١:٢٠٠٠٠٠	٠.٠٠٥	٥	٩	الإبينفرين - مع المخدر الموضعي

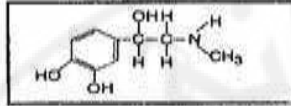
الباب الخامس

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 . ستتم 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 للاندماج بشدة في الماء . و محاليل مركباته القليلة الحموضة ثابتة نسبياً إذا تمت حمايتها من الهواء ، و يتعزز تفكك هذه المحاليل (من خلال الأكسدة) بوجود الحرارة و شوارد المعادن الثقيلة ، لذلك يضاف إلى محاليل الإبينفرين مادة ثاني سلفات الصوديوم لتؤخر 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 وعائياً (٣٦ شهر) .

المصدر : الإبينفرين متوفر كمادة صناعية ، كما يتوافر على شكل مفرز طبيعي مكتسب من الغدة الكظرية للحيوانات (حيث إن ٨٠ % تقريباً من إفرازات الكظر هي إيبينفرين) .
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 ١ الموجودة في العضلة القلبية ، و له تأثير إيجابي في النقص العضلي (قوة الانقباض) و أثر إيجابي في توقيت التقبض (معدل الانقباض) ، و النتيجة زيادة كل من النتاج القلبي و معدل نبضات القلب .

على الخلايا النازمة للقلب : ينه الإيبينفرين مستقبلات بيتا ١ و يؤدي إلى زيادة قابلية الإثارة في الخلايا النازمة للقلب الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في حدوث اضطرابات النظم البطينية وتسرع القلب والانقباضات البطينية المبكرة .

الشرايين الإكليلية : ينتج الإيبينفرين توسعاً في الشرايين الإكليلية الأمر الذي يقود إلى زيادة التدفق الدموي في هذه الشرايين .

الضغط الشرياني : عندما يحقن الإيبينفرين بجرعات صغيرة فإن الضغط الدموي الانقباضي يزداد أما الضغط الدموي الانبساطي فيتناقص بسبب الحساسية العالية للإيبينفرين تجاه المستقبلات بيتا ٢ و بشكل 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 تنبيه المستقبلات ألفا .

الديناميكية القلبية الوعائية : إن الفعل العام للإيبينفرين على القلب والجهاز القلبي الوعائي هو التنبيه 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 قبيل ازدياد ضغط الدم الانقباضي و زيادة معدل نبضات القلب تتطور بإعطاء واحدة إلى اثنين من أمبولات التخدير السنية الحاوية على الإيبينفرين بمقدار ١:١٠٠٠٠٠ . إن إعطاء أربع أمبولات تخدير مع إيبينفرين بمقدار ١:١٠٠٠٠٠ سوف تؤدي إلى نقص قليل في ضغط الدم الانبساطي .

ال جهاز الوعائي : إن الفعل الأولي للإيبينفرين يكون على الشرايين الصغيرة والمصبرات الشعرية للأوعية الدموية التي تدعم الجلد والغشاء المخاطي والكليتين ، التي تحتوي على مستقبلات ألفا بشكل أساسي لذلك فإن الإيبينفرين ينتج فيها تقبضاً وعائياً .

تحتوي الأوعية التي تدعم العضلات الهيكلية كل من المستقبلات ألفا و بيتا ٢ مع سيطرة لمستقبلات بيتا ٢ ، و بتقديم جرعات صغيرة من الإيبينفرين تنتج توسعاً 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 نسبية مرتفعة ، و تنبيه المستقبلات ألفا والمزيد من الإرقاء الدموي ، ومع انخفاض مستوى الإيبينفرين النسيجي بمرور الوقت فإن الفعل الأساسي في الأوعية الدموية سوف ينقلب ويعود إلى التوسيع الوعائي بسبب سيطرة فعل مستقبلات بيتا ٢ ، لذلك من الشائع حدوث النزوف بعد مرور حوالي ٦ ساعات بعد الإجراءات الجراحية .

في بعض التجارب السريرية لوحظ بأن النزف بعد العمل الجراحي لقلع رحي ثالثة 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 تلقت الإيبينفرين .

الجهاز التنفسي : يعدّ الإيبينفرين موسعاً قوياً للعضلات الملساء في القصبات (تأثير بيتا ٢) . و هو الدواء المختار لتدبير حوادث الربو الحادة (التشنج القصبي)

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

الاستقلاب : يزيد الإيبينفرين استهلاك الأكسجين في كل النسيج من خلال تنبيه المستقبلات بيتا التي تنبه تحلل الكولاجين في الكبد و العضلات الهيكلية و هو ما يحدث ارتفاع في مستوى سكر الدم في البلازما عندما يكون تركيز الإيبينفرين ١٥٠-٢٠٠ بيكو غرام/مل .
إن المكافئ لأربع أمبولات تخدير موضعي سنية تحوي ١:١٠٠٠٠٠٠ إيبينفرين يجب أن تعطى لتحديث هذه الاستجابة .

انتهاء التأثير و الإطار : إن فعل الإيبينفرين ينتهي بشكل أولي من خلال عملية إعادة الامتصاص من قبل الأعصاب الودية . و الإيبينفرين الذي ينجو من عملية إعادة الامتصاص تتعطل فعاليته بسرعة في الدم بالإنزيمين الكاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز (COMT) وإنزيم المونو أمين 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 الارتياح ، الصداع الرأسي النابض والرعاش والضعف والدوخة والشحوب وصعوبة التنفس والخفقان .

و مع زيادة مستوى الإيبينفرين في الدم يصبح اضطراب نظم القلب (و خصوصاً البطيني) أكثر شيوعاً . يعد 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 :

- تدبير ردود الفعل التحسسية الحادة .
- تدبير التشنج القضيبي .
- تدبير التوقف القلبي .

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

الأشكال المتوفرة في طب الأسنان : يعد الإيبينفرين المقبض الوعائي الأكثر فعالية و الأوسع استخداماً في طب الأسنان ، و هو متوفر في المستحضرات و التراكيز الآتية :

تركيز الإيبينفرين	المخدر الموضعي
١:٥٠٠٠٠	ليدوكائين
١:٨٠٠٠٠	ليدوكائين (ليفنوكائين) (المملكة المتحدة)
١:١٠٠٠٠٠	أرتيكائين ، ليدوكائين
١:٢٠٠٠٠٠	أرتيكائين ، بوبيفكائين ، إتيديوكائين ، ليدوكائين ، مبيفاكائين ، بربوكائين
١:٣٠٠٠٠٠	ليدوكائين

الجرعات القصوى :

يجب استخدام التركيز الأقل لمحلول الذي ينتج سيطرة فعالة على الألم .
 إن مدة التخدير الفعال في الأنسجة الرخوة و اللب متساوية في كل الأشكال . لذلك يوصى باستخدام ١:١٠٠٠٠٠ من الإيبينفرين مع الليدوكائين عندما نحتاج إلى سيطرة مديدة على الألم . و في حال توافر تراكيز ١:٢٠٠٠٠٠ أو ١:٣٠٠٠٠٠٠ من الإيبينفرين مع الليدوكائين فإنها تكون مفضلة في السيطرة على الألم .

ذكرت جمعية القلب الأمريكية (عام ١٩٦٤) أنه : "لا تعد الجرعات النموذجية للمقبض الورياني في المخدر الموضعي مضاد استطباب 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 0.2 ملغ 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 مرضى طب الأسنان المصابين بارتفاع الضغط الدموي ، حيث عرض التقرير ٦ 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 ضغط الدم و باستخدام مخدر موضعي يحتوي 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 القصوى الموصى بها من الإيبينفرين

تركيز الإيبينفرين (ميكروغرام / الأمولة)	عدد الأمولات (تقريباً)	المريض المصاب بمرض قلبي وعالي متقدم (ASA III أو IV)
١:٥٠٠٠٠ (٣٦)	٥.٥	١
١:١٠٠٠٠ (١٨)	١١	٢
١:٢٠٠٠٠ (٩)	٢٢	٤

لم يتم تسجيل أي نتائج سلبية عند المرضى المشمولين في الدراسات التي تضمنتها المراجعة سوى حالة واحدة فقط و ذلك عند استخدام الإيبينفرين 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 ذوي الخطورة من الدرجة الثالثة و الرابعة و ما 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 الدموي :

يستخدم المخدر الموضعي الحاوي على الإيبينفرين عن طريق الارتشاح بالحقن في منطقة التداخل الجراحي للتخفيف أو لمنع النزف أثناء العمل الجراحي . و يعد الإيبينفرين بتركيز ١:٥٠٠٠٠ أكثر فاعلية في هذا الصدد من التراكيز ١:١٠٠٠٠٠ و ١:٢٠٠٠٠٠٠ . كما أن تراكيز الإيبينفرين ١:٥٠٠٠٠ و ١:١٠٠٠٠٠ تكون فعالة بشكل أكبر في تخفيف النزف أثناء العمل الجراحي من محاليل المخدرات الموضعية التي لا تحتوي على المقبض الوعائي .

و تظهر الخبرة السريرية أنه من الممكن الوصول إلى سيطرة فعالة على النزف باستخدام تراكيز ١:١٠٠٠٠٠ من الإبينفرين . و على الرغم من أن الكمية القليلة من تركيز ١:٥٠٠٠٠ الكافية للسيطرة على النزف لا تشكل خطورة أكبر على المريض ، إلا أنه من المفضل استخدام التركيز ١:١٠٠٠٠٠ 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 أدريالين ، 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 الأمبولة الحاوية على ببتائرترات النور إيبينفرين هو ١٨ شهر ، و تضاف إليها مادة سلفات الصوديوم الأسيتونية كمادة حافظة .

المصدر : يتواجد النور إيبينفرين بشكلين طبيعى و صناعي ، يشكل النموذج الطبيعى منه ما نسبته ٢٠% من الكاتيكول أمين المنتج من قشر الكظر و عند المرضى الذين لديهم أورام في قشر الكظر (ورم القواتم) 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% . و إن تأثيره يعادل ربع تأثير الإيبينفرين

التأثيرات الجهازية :

على عضلة القلب : له تأثير إيجابي منبه لعضلة القلب عبر تنبيه مستقبلات بيتا ١ في القلب . على الخلايا النازمة : ينبه النور إيبينفرين هذه الخلايا و يزيد من قابلية إثارتها 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 لتنبيه مستقبلات الضغط السباتية والأهرية 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 تنبيه المستقبلات ألفا و الذي تقوم به جميع المقبضات الوعائية بالإضافة إلى زيادة المقاومة الوعائية المحيطية.

الديناميكية القلبية الوعائية : إن تأثير النور إيبينفرين على القلب و الأوعية القلبية يتجلى في :

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

الجهاز الوعائي : من خلال تنبيه 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 و الانبساطي . إن درجة و مدة فقر الدم الموضعي الملاحظة بعد حقن النور إيبينفرين في قبة الحنك قد يؤدي إلى تموت النسيج الرخوة .

الجهاز التنفسي : لا يؤدي تطبيق النور إيبينفرين إلى استرخاء العضلات الملساء القصصية كما يفعل الإيبينفرين ، و لكنه يؤثر على المستقبلات ألفا في الشريينات الرئوية فيقبضها و ذلك

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

الجهاز العصبي المركزي : النور إيبينفرين كما الإيبينفرين لا يعدّ منبهاً قوياً للجهاز العصبي المركزي بالجرعات العلاجية الاعتيادية ، و لكن مع الجرعات الكبيرة فإن مثل هذا التأثير المنبه يتضح و يصبح ذو خطورة واضحة ، و التأثيرات المشاهدة نتيجة لذلك تماثل تأثيرات الجرعة الزائدة من الإيبينفرين و لكنها أقل حدوثاً 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 الأثر و الإطارح : إن فعل النور إيبينفرين ينتهي في مكان تطبيقه من خلال عملية إعادة الامتصاص من قبل النهايات العصبية الودية ، و أيضاً بعملية أكسدته بالإنزيم MAO ، و النور إيبينفرين الخارجي تتعطل فعاليته بإنزيم COMT .

التأثيرات الجانبية و زيادة الجرعة : تتشابه التظاهرات السريرية لزيادة الجرعة بالنور إيبينفرين بما هو حاصل مع الإيبينفرين و لكنها أقل حدوثاً و شدة و هي تتضمن تنبيه 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 الصداخ و اضطراب نظم القلب . و يمكن لحقن النور إيبينفرين خارج الأوعية ضمن النسيج الرخوة أن يسبب تموت النسيج الرخوة نتيجة التنبيه الشديد للمستقبلات ألفا ، و أكثر ما تشاهد أثاره 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 المخدر الموضعي ، كما يستخدم لتدبير انخفاض الضغط الدموي .

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

بتركيز ١:٣٠٠٠٠ . في ألمانيا يستعمل مع الليدوكائين و الميبيفيكائين أو يستعمل مزيج من الإيبينفرين و النور إيبينفرين مع الليدوكائين ، و في اليابان يستعمل مع التوليكانين.

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 ١:٣٠٠٠٠ . و توصي التعليمات الأخيرة للاتحاد العالمي لجمعية التخدير السني بعدم استعماله ضمن محاليل التخدير الموضعي . و تبلغ الجرعة المنصوح بها للمريض الطبيعي : ٠.٣٤ ملغ في الجلسة أي ١٠ مل من محلول تركيز ١:٣٠٠٠٠ . و عند المصابين باضطرابات قلبية وعائية (من الدرجة ٣ أو ٤ بحسب ASA) : ٠.١٤ ملغ في الجلسة أي ٤ مل من محلول ١:٣٠٠٠٠ .

الليفونورديفرين Levonordefrin:

الاسم المنتج : النيو كوبيفرين

التركيب الكيميائي : يعدّ الليفونورديفرين مادة منحلة بشكل كامل ضمن محاليله الحمضية ويضاف إليه مادة ثاني سلفات الصوديوم كمادة حافظة ، و العمر الوسطي لأميولة التخدير الحاوية عليه هو ١٨ شهراً

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

نمط تأثيره : يظهر تأثيره من خلال التنبيه المباشر للمستقبلات ألفا (٧٥%) وتنبيه المستقبلات بيتا (٢٥%) و لكن بدرجة أقل من الإيبينفرين ، حيث إن تأثير الليفونورديفرين يعادل ١٥% من تأثير الإيبينفرين

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

الجهاز التنفسي : بسبب بعض التوسع القصبي و لكن بدرجة أقل من الإيبينفرين

إنهاء الأثر و الإطراح : 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 يتطور ارتفاع الضغط الشرياني ، تسرع القلب البطيني ،

ونوبات الذبحة الصدرية عند المرضى المصابين بقصور التروية الإكليلية

التطبيقات السريرية : يستخدم كمقبض وعائي في التخدير الموضعي

توافره في طب الأسنان : يستخدم مع المبيضاكنين بتركيز ١:٢٠٠٠٠

الجرعات القصوى : تأثيره يعادل سدس أي ١٥% من تأثير الإيبينفرين و لذلك يستخدم

بتركيز عالية ١:٢٠٠٠٠ . و الجرعة القصوى لجميع المرضى ١ ملغ في الجلسة أي ٢٠ مل

من محلول ١:٢٠٠٠٠ (١١ أمبولة) . و باستخدامه بالتركيز السابق يؤدي التأثير السريري

نفسه على التخدير الموضعي للإيبينفرين بتركيز ١:٥٠٠٠٠ أو ١:١٠٠٠٠٠ .

الفينيليفرين هيدروكلورايد Phenylephrine HCL:

اسم المنتج : نيوسينفرين

التركيب الكيميائي : ينحل الفينيليفرين جيداً بالماء و يعد من أكثر المقبضات ثباتاً و أضعفها

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 استمراريته أكبر . للفينيليفرين تأثير قليل جداً على المستقبلات بيتا في

القلب . إن جانباً 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 القلبي و معدل الضربات

الخلايا الناعمة : له تأثير طفيف

الشرابين 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 ببطء في معدل القلب من خلال التأثير الانعكاسي لتنبیه مستقبلات الضغط
السباتية و الأهرية و كذلك على العصب المبهم . و من النادر تطور اضطراب النظم القلبي
حتى بعد إعطاء الجرعات الكبيرة منه .

الديناميكية القلبية الوعائية : إن تأثيره على القلب و الأوعية الدموية يتجلى في :

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

الجهاز التنفسي : بسبب بعض التوسع القصبي و لكن بدرجة أقل من الإيبينفرين و لا يعد
الفينيليفرين ملائماً لتدبير التشنج القصبي
الجهاز العصبي المركزي : تأثير طفيف

الاستقلاب : يلاحظ بعض الارتفاع في معدل الاستقلاب . و التأثيرات الأخرى (مثل تفكيك
الجليكوجين) تكون مشابهة لتأثيرات الإيبينفرين

إنهاء الأثر و الإطراح : يتعرض الفينيليفرين لإدخال جنر الهيدروكسيل فيتحول إلى
الإيبينفرين ، و من ثم يتأكسد متحولاً إلى الميتانفرين ، ثم يتم التخلص منه بنفس طريقة إزالة
الإيبينفرين .

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

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

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

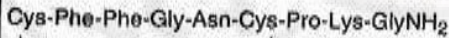
الجرعات القصوى : تأثيره يعادل واحد على عشرين فقط من تأثير الإيبينفرين ولذلك يستخدم بتركيز ١:٢٥٠٠ (ما يوافق تركيز ١:٥٠٠٠٠ من الإيبينفرين) ، و هو يعد مقبضاً وعائياً ممتازاً بأقل ما يمكن من التأثيرات الجانبية .

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) ١.٦ ملغ في الجلسة و هو ما يوافق ٤ مل من محلول ١:٢٥٠٠ .

الفيلي بريسين Felypressin:

اسم المنتج : الأوكتابريسين

التركيب الكيميائي :



المصدر : الفيليبريسين هو نظير صناعي للهرمون المضاد للإدرار الفازوبريسين ، و هو أمين غير مقلد للودي و مصنف كمقبض وعائي .

نمط تأثيره : يؤثر بالتنبية المباشرة للعضلات الملساء في الأوعية الدموية . و يتميز بأن تأثيره يكون أوضح على الدوران الدموي الشعري الوريدي مما هو عليه من الدوران الشرياني

التأثيرات الجهازية :

على عضلة القلب : ليس له تأثيرات مباشرة

الخلايا النازمة : لا يولد الفيلبريسين اضطرابات النظم القلبية على العكس من الأمينات

المقلدة للودي (الإبينفرين و النور إيبينفرين)

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

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

الجهاز العصبي المركزي : لا يؤثر الفيلبريسين على ناقلية الأعصاب الودية ، و بذلك يكون استعماله آمناً عند مرضى فرط نشاط الدرق وعند أي مريض يتلقى مثبطات الـ MAO

ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

الرحم : يمتلك تأثيرات مضادة للإدرار ومحرضاً للتقلصات العضلية الرحمية مما يجعل استخدامه غير مستطباً عند الحوامل .

إنهاء الأثر و الإطراح : يتعرض الفينيليفرين لإدخال جذر الهيدروكسيل فيتحول إلى الإيبينفرين ، و من ثم يتأكسد متحولاً إلى الميتانفرين ، ثم يتم التخلص منه بطريقة إزالة الإيبينفرين نفسها .

التأثيرات الجانبية لفرط الجرعة : أظهرت الدراسات المخبرية والسريية لتأثيرات الفيلبريسين على الحيوان والإنسان مجاًلاً واسعاً من الأمان في استخدامه . حيث تكون نسب حدوث ررد أفعال جهازية نتيجة تطبيقه قليلة .

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

توافره في طب الأسنان : يستخدم مع البريلوكاين ٣% بتركيز ٠.٠٣ وحدة دولية/مل في اليابان ، ألمانيا و بلدان أخرى ، و هو لا يتوافر كمقبض وعائي مع المخدرات الموضعية في الولايات المتحدة

الجرعات القصوى : لا ينصح باستخدام المحاليل الحاوية على الفيالبريسين 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) ٠.٢٧ وحدة دولية ، ما يوافق ٩ مل من محلول ٠.٠٣ 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) تخدير النسيج اللينة والرخوة لأغلب المخدرات الموضعية .

على سبيل المثال إن تخدير النسيج اللينة والصلبة بالليدوكائين ٢% يستمر حتى ١٠ دقائق ،

وإضافة الإيبينفرين بتركيز ١:٥٠٠٠٠ ، ١:٨٠٠٠٠ ، ١:١٠٠٠٠٠ أو ١:٢٠٠٠٠٠ 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 تخديراً لبياً لمدة تتراوح بين ٤٠ و ٦٠ دقيقة . (حقنة الارتشاح بالبريلوكائين ٤% تعطي تخديراً لبياً ما بين ١٠ إلى ١٥ دقيقة) . إن إضافة الإيبينفرين بتركيز ١:٢٠٠٠٠٠ إلى البريلوكائين يزيد هذه المدة قليلاً (٦٠ إلى ٩٠ دقيقة) .

يمكن أن نعدّ أن جلسة مريض طب الأسنان النموذجي تستمر ساعة واحدة . و مدة المعالجة الوسطية (و المدة المرغوبة للتخدير اللبي 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 : الأمان الوسطية للتخدير اللبي و تخدير الأنسجة الصلبة

المخدر الموضعي	الارتشاح (بالفانق)	التخدير النهائي (بالفانق)
ليدوكاين ميدروكلور ايد		
٢% - بدون مقبض وعائي	١٠ - ٥	٢٠ - ١٠
٢% + إيبينفرين ١:٥٠٠٠٠	٦٠	٦٠
٢% + إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠	٦٠	٦٠
٢% + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠	٦٠	٦٠
ميفيكاكائين ميدروكلور ايد		
٣% - بدون مقبض وعائي	١٠ - ٥	٤٠ - ٢٠
٢% + ليفونورديفرين ١:٢٠٠٠٠	٦٠	٦٠
٢% + إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠	٦٠	٦٠
بريلوكاين ميدروكلور ايد		
٤% - بدون مقبض وعائي	١٥ - ١٠	٦٠ - ٤٠
٤% + إيبينفرين ١:٢٠٠٠٠٠	٦٠	٩٠ - ٦٠
ارتيدكاين ميدروكلور ايد		
٤% + إيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠	٦٠	٦٠

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

الحاجة إلى السيطرة على النزف : يعد الإيبينفرين فعالاً في السيطرة على النزف أثناء التداخلات الجراحية . على كل حال ينتج الإيبينفرين توسعاً 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 ينتج تقبضاً للأوعية من خلال تأثيره على المستقبلات ألفا . و باستخدامه بتركيز ١:٥٠٠٠٠ أو بتركيز ١:١٠٠٠٠٠ (بدرجة أقل) ينتج الإيبينفرين تأثيراً تالياً على المستقبلات بيتا بعد توقف 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 للمريض .

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 ولأنه 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 يتوافر الفينيليفرين مع أي من أمبولات التخدير الموضعي السنية .

يعد النور إيبينفرين منبهاً فعالاً للمستقبلات ألفا و مقبضاً وعائياً أنتج حالات موثقة من تنخر الأنسجة . و لم يتم النصح باستخدامه في طب الأسنان بسبب سلبياته التي تعدت إيجابيات استخدامه . يوجد مقبضات أوعية أخرى تمتلك تأثيراً مساوياً للنور إيبينفرين دون سلبياته . يقبض الفيلبريسين الدوران الوريدي أكثر من الشرياني و بذلك تكون قيمته قليلة في السيطرة على النزف .

إن المقبضات الوعائية المستخدمة في السيطرة على النزف يجب أن تكون مطبقة 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 النزف .

الوضع الصحي للمريض : هنالك القليل من مضادات الاستطبابات لاستخدام المقبضات الوعائية بالتركيز الموجودة مع المخدرات الموضعية السنية . عند جميع المرضى وعند بعضهم على وجه الخصوص يجب موازنة فوائد ومخاطر إضافة المقبض الوعائي إلى المخدر الموضعي مقابل فوائد ومخاطر استخدام المخدر الموضعي وحيداً دون مقبض وعائي . و 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 السولفايت)
- المرضى الذين يتلقون مثبطات الـ MAO ، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ، والفينوثيازينات .

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 الموضعية 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 ، جرعات 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 تعريضهم لمعالجة سنية انتقائية حتى يتم تصحيح مشكلة ارتفاع الضغط . كما أن

الإصابة باضطرابات وعائية شديدة (خطورة من الدرجة ٤ فما فوق) قد تشكل خطورة في المعالجة السنية الانتقائية ، 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 للمعالجة 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 الفيليبيريسين 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 والعلامات السريرية لفرط نشاط الدرق ، مثل جحوظ العينين ، فرط الاحتباس المائي ، الارتعاش ، الهيجان ، العصبية ، ارتفاع حرارة الجسم ، عدم القدرة 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 ، السيفوفلوران ، أو الإنفلوران) . هذه المخدرات العامة الاستنشاقية تنبه العضلة القلبية كما يفعل إعطاء الإيبينفرين حيث تحدث اضطرابات نظم بطينية (مثل التقلصات البطينية المبكرة ، و الرجفان البطيني) . و هنا يكون الفيليبيريسين مستطباً في هذه الحالات و لكن في المقابل بسبب تحريضه للتقلصات الرحمية فإنه لا يكون مستطباً 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 بمثبطات MAO أن يتلقوا المقبضات الوعائية ضمن شروط الجرعة السنية الاعتيادية بدون خطورة كبيرة . بينما يعد المرضى المعالجين بمضادات الاكتئاب ثلاثية 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 المستطع مطلقاً إعطاء الليفونورديفرين و النور إيبينفرين للمرضى المعالجين بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة . إن إعطاء جرعات كبيرة من المقبضات الوعائية عند هؤلاء المرضى قد يحرض حدوث استجابات شديدة .

تحتوي محاليل المخدرات الموضعية مع المقبض الوعائي على مادة مضادة للتأكسد (لتأخير أكسدة المقبض الوعائي) ، و تعد مادة بايسولفيت الصوديوم هي الأكثر استخداماً في الأمبولات السنية ، حيث تزيد من فترة تخزين المحاليل المخدرة مع المقبض الوعائي إلى حوالي ١٨ شهراً . و عموماً تجعل هذه المادة محلول المخدر الموضعي أكثر حموضة مما تكون عليه المحاليل نفسها دون المقبض الوعائي .

إن محاليل المخدرات الموضعية المحمضة تحتوي على قسم كبير من الشوارد RNH^+ 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 بايسولفيت الصوديوم (و المقبضات الوعائية) .

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

لذروة مستوياتها 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 وبزمن 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 للتركيز الأصغرية الممكنة من المقبضات الوعائية و المخدرات الموضعية .



الباب السادس

التداخلات الدوائية مع مواد التخدير الموضعي

الفصل الأول : أهمية التداخلات الدوائية

الفصل الثاني : التداخلات الدوائية الدوائية



الباب السادس

الفصل الأول

أهمية التداخلات الدوائية



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

و قبيل إعطاء المخدرات الموضعية يجب على معطي الدواء أن يحدد الخطورة النسبية المرافقة التي تفرضها حالة المريض الطبية ، لأن المخدرات الموضعية مثل كل العقاقير الأخرى تؤثر على العديد من أعضاء الجسم ، و يتضمن ذلك التأثيرات المثبطة على الأغشية القابلة للإثارة (مثل الجهاز العصبي المركزي و الجهاز القلبي الوعائي). و لأن المخدرات الموضعية تخضع للتحويل 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 المستقلة).

و هناك أسئلة أخرى يجب أن تطرح : هل سبق أن أعطي المريض مخدر موضعي ما بغرض المعالجة الطبية أو السنية ؟ و في حال الإيجاب هل لوحظ تطور أي رد فعل سلبي ؟ أغلب التأثيرات السلبية الناجمة عن المخدرات الموضعية لا تتطور 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 الغشي الوعائي و فرط التهوية ، و من ردود الأفعال الأخرى المحرصة نفسياً التي توصف على أنها استجابة لتطبيق المخدر الموضعي الاختلاجات التوتيرية-الرمعية ، التشنج القصبي ، و الذبحة الصدرية .

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

الباب السادس

الفصل الثاني

التداخلات الدوائية الدوائية



١- التداخل بين المخدرات الموضعية الأميديية و مثبطات الاستقلاب (مثل السيميتيدين والليدوكائين)

يقوم السيميتيدين (كحاصر لمستقبلات H2) بتعديل التحول الحيوي لليدوكائين ، و ذلك بطريقة التنافس على الارتباط بالخماثر الكبدية المؤكسدة ، بالمقابل لا تقوم حاصرات مستقبلات H2 الأخرى مثل الرانيتيدين و الفاموتيدين بالتأثير على التحول الحيوي لليدوكائين . 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 الأميديية قد يكون مهماً سريرياً في حال وجود قصة مرضية لقصور احتقاني في القلب (درجة خطيرة 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 الليدوكائين 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 المخدر الموضعي بشكل كبير على منسوبه في البلازما عندما تعطى حقنة واحدة فقط . و إن تضافر العوامل السابقة أي السيميتيدين + خطورة من الدرجة الثالثة يعدّ مضاد استطباب نسبي لاستخدام المخدرات الموضعية الأميديية ، لذلك يجب إعطاء أقل مقدار كافي من المخدر الموضعي الأميديي 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 التتركاين 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 التركيب 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 حدها الأدنى .

٥- فرط ميثيموغلوبين الدم Methemoglobinemia المحرض بالمخدر الموضعي :

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

تجنب إعطائه عند مرضى فرط ميثيموغلوبين الدم الولادي ، أو المتلازمات السريرية الأخرى التي تكون فيها قدرة الدم على حمل الأكسجين منخفضة بسبب تزايد الخطورة من حدوث فرط ميثيموغلوبين الدم الواضح سريرياً. أيضاً يمكن أن تنجم الحالة عن الجرعات العالية جداً من البنزوكائين (مخدر موضعي سطحي).

الأسباب : يتواجد الحديد عادة في جزيئة الهيموغلوبين بشكله المرجع (أو حالة الحديدوز) بحيث يتضمن كل جزيء هيموغلوبين أربع ذرات مرجعة لكل منها ارتباط ضعيف مع جزيء الأكسجين ، 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 بالقطرة نراه يتأكسد 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 بالميثيموغلوبين.

تتأمن القدرة الملائمة لحمل الأوكسجين الموجود في الدم إلى النسج من خلال نظام أنزيمي يقوم بإرجاع الحديد من حالة الحديديك (Fe^{++}) إلى حالة الحديدوز (Fe^{++}) . و في معظم الحالات السريرية عادة يتواجد ما مقداره (٩٧ - ٩٩%) من الهيلوغلوبين بالحالة المرجعة الفعالة (حالة الحديدوز) ، و (١-٣%) من الهيموغلوبين يكون بحالة الحديديك . يعرف هذا النظام الإنزيمي باسم الميثيموغلوبين ريدوكتاز (نكليوتيد ديفوراز الكريات الحمر) ، و هو يعمل على إرجاع الحديد من شكل الحديديك إلى الحديدوز بمعدل ٠.٥ غ/دل في الساعة ، و بذلك يحافظ على سوية أقل (١%) من الميثيموغلوبين في الدم في كل الأوقات ، و عند تزايد نسب الميثيموغلوبين تظهر الأعراض و العلامات السريرية و تتطور لتشمل الأزرقاق ، و ضيق التنفس ، و هذه لا يمكن ملاحظتها في معظم الحالات حتى تصل الكمية من الميثيموغلوبين إلى ٠.٣ - ١.٥ غ/دل ، أي ما نسبته (١٠-٢٠%) من الميثيموغلوبين.

فرط ميثيموغلوبين الدم المكتسب: على الرغم من أن البريلوكاتين يمكن أن يتسبب برفع نسب الميثيموغلوبين ، فهناك كيماويات و مواد أخرى يمكنها أن تتسبب أيضاً في هذا الاضطراب ، و هذه تتضمن : الأسيتانيليد ، المشتقات الأنيلينية (مثل أقلام الرصاص ، الحبر ، ملمع الأحذية ، و مواد الأمراض الجلدية) ، المشتقات البنزينية ، السيانيديات ، أزرق الميتلين بجرعات عالية ، النترات (مضادات الذبحة الصدرية) ، حمض البارامينوساليسيليك ، السلفوناميدات . يتعلق إنتاج الميثيموغلوبين الناجم عن البريلوكاتين بالجرعة المعطاة ، و التولوين موجود في جزيئة البريلوكاتين ، و الذي مع الاستقلاب الحيوي للبريلوكاتين يتحول إلى O-تولويدين ، و هو مركب قادر على أكسدة الحديد ثنائي التكافؤ إلى ثلاثي التكافؤ ، وبالتالي إغلاق طرق إرجاع الميثيموغلوبين بالنظام الأنزيمي ، تصل النسبة الدموية للميثيموغلوبين 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 البريلوكاتين 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 الميثيموغلوبين في الدم إلا أنه في الحالة النموذجية سوف يبدو المريض خاملاً ، و يشعر بضيق تنفس ، كما تبدو الأغشية المخاطية و أسرة الأظافر مزرقّة ، و الجلد رمادياً شاحباً .

يعتمد تشخيص الميثيموغلوبين على الازرقاق 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 (نحصل عليه بوخز 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 الميتلين ١.٥ مغ /كغ .
و هذه الجرعة يمكن تكرارها كل ٤/ ساعات إذا ما عاود أو استمر الأزرق ، و حيث يعمل
أزرق الميتلين كمستقبل إلكتروني في نقل الإلكترونات إلى الميتهموغلوبين ، و بالتالي تسريع
تحول ذرات الحديدك إلى ذرات الحديدوز المرجع ، و من الجدير بالذكر أنه في حال إعطاء
أزرق الميتلين بشكل زائد يمكنه نفسه أن يتسبب في حدوث فرط الميتهموغلوبين . وهناك
علاج آخر ليس بسرعة الأول ولا بشعبيته و هو الحقن الوريدي أو العضلي لحمض
الاسكوربيك (١٠٠ - ٢٠٠ مغ/اليوم) ، و هو يسرع الطرق الاستقلابية التي تعطي الحديد
المرجع (F⁺⁺) .

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

تقدر الجرعة القصوى من البريلوكاتين الموصى بها من قبل المنتج ٨.٠ مغ/كغ ، ومن النادر
تطور فرط الميتهموغلوبين بجرعات تحت هذا المستوى.

٦- التداخل بين المقبض الوعائي ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (مثال الليفونورديفرين
والأمي تريبتايلين) :

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

و نتيجة لهذا التداخل الدوائي-الدوائي تم تسجيل نوبات من فرط التوتر الدموي التي أدت في حالات نادرة وفاة المريض (بعد إعطائه جرعة صغيرة من النور إيبينفرين). و لهذا يجب تجنب إعطاء النور إيبينفرين و الليفونورديفرين لدى المرضى الذين يعالجون بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة . و كذلك يجب إعطاء أصغر جرعة فعالة عند استخدام الإيبينفرين مع المخدر الموضعي . و لقد أوصى "ياغيل" و مساعدوه بتحديد جرعة الإيبينفرين عند المرضى المعالجين بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة خلال زيارتهم لأطباء الأسنان ، و حصر الجرعة المقدمة بحدود ٠.٠٠٥ ملغ من المقبض الوعائي أو ٥.٤ مل من المحلول المخدر مع الإيبينفرين ١:١٠٠٠٠٠ خلال الجلسة الواحدة .

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

يقدم إعطاء المقبضات الوعائية للمرضى الذين يتلقون لأسباب علاجية حاصرات بيتا غير الانتقائية فرصاً 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 ٠.٠٠٤ إلى ٠.٣٢ ملغ أي ما يكافئ تقديم جرعة من المخدر الموضعي تتراوح بين ٤ إلى ٣٢ مل و بتركيز ١:١٠٠٠٠٠ من الإيبينفرين .

إن مراقبة و تسجيل العلامات الحيوية هو أمر مهم و مطلوب قبل كل معالجة لمريض سيخضع للتخدير الموضعي، و هذا الأمر هو مطلوب بالخاصة لكل مريض يتلقى حاصرات بيتا ، و مثل هذه المراقبة للعلامات الحيوية يجب أن تستمر لمدة ٥-١٠ دقائق بعيد إعطاء المخدرات الموضعية الحاوية على مقبضات وعائية .

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

هنالك إمكانية كبيرة لتحريض اضطرابات النظم القلبية عند المرضى المخدريين 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 :

يعدّ الكوكائين مخدراً موضعياً ذا خصائص منبهة واضحة للجملة العصبية المركزية ، والجملة القلبية الوعائية ، وهو يحرض إطلاق النورإبينفرين ، و يعرقل إعادة النقاطة 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 اللانظميات القلبية المميّنة ، ظهور الألم الخفائي ، 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 استخدموا 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 استطباب 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 - المقبضات الوعائية و مضادات الذهان أو حاصرات مستقبلات ألفا الأخرى :

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

١١ - المقبض الوعائي و حاصرات الأعصاب الودية :

من الممكن تعزيز التأثيرات مقلدة الودي . يجب استخدام المقبض الوعائي بحذر . تعدّ الفينوتيازينات من الأدوية المؤثرة على المزاج ، و توصف عادة لتدبير الاضطرابات النفسية الحادة ، وإن أكثر الأعراض الجانبية للفينوتيازين تشمل الجملة القلبية الوعائية ، وتتضمن انخفاض الضغط الانتصابي ، و حيث يشبط الفينوتيازين فعل الإبينفرين في تقبض الأوعية ، وبذلك تتفعل صفة التوسيع الوعائي غير المعكوسة 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 المقبضات الوعائية ، ومع ذلك فإنه مطلوب استعمال أصغر مقدار ممكن من المخدرات الموضعية الحاوية على المقبض الوعائي والكافية لتأمين سيطرة على الألم بشكل جيد.

١٢- 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 .

١٣- المقبض الوعائي و مثبطات المونوأمين أوكسيداز :

توصف مثبطات المونوأمينو أوكسيداز لتدبير 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 ، بواسطة خميرة المونوأمينو 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 "ياغلا و زملاؤه" استطاع أن يثبت أن التداخل الدوائي-الدوائي بين (الإيبينفرين ، الليفونوردفرين ، والنورإيبينفرين) 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 لتقييد استخدام المقبضات الوعائية مع المخدرات الموضعية - نظرياً- باستثناء الفينيليفرين عند المرضى الذين يعالجون بمثبطات المونو أمين أوكسيداز" .

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

المخدرة ، و لكن لا يوجد معادلة واضحة لدرجة الإنقاص 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 الجسدية و النفسية. و هنا يتوجب الرجوع إلى أحد المراجع الدوائية التي تحتوي على معلومات دوائية مهمة كالتداخلات الدوائية . و يجب تسجيل الأدوية التي يتناولها المريض في سجله الخاص .

- 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, Orophac 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 .

----- تَمَّ بَعْوَنَ الْآءِ -----

اللجنة العلمية :

الأستاذ الدكتور منير حرفوش

الأستاذ الدكتور هيثم بحاح

الأستاذ المساعد الدكتور عمر حشمة

المدقق اللغوي : الأستاذ الدكتور خالد الحلبوني

حقوق الطبع و الترجمة و النشر محفوظة لمديرية الكتب و المطبوعات





