

چکیده مراجع دندانپزشکی CDR

بی حسی موضعی مالامد ۲۰۲۰

به کوشش:

دکتر امیدرضا فضلی صالحی

با همکاری:

دکتر مرجان حسین پور

سرشناسه	: فضلی صالحی، امیدرضا، ۱۳۶۳-
عنوان و نام پدیدآور	: چکیده مراجع دندانپزشکی CDR بی‌حسی موضعی مالمده ۲۰۲۰/ به کوشش امیدرضا فضلی صالحی؛ با همکاری مرجان حسین‌پور.
مشخصات نشر	: تهران: شایان نمودار، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	: ۲۲۷ ص.
شابک	: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۶۳۰-۸
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: کتاب حاضر برگرفته از کتاب "Handbook of local anesthesia, 7th ed, 2020" اثر استنلی مالمده است.
موضوع	: بی‌حوشی در دندانپزشکی
موضوع	: Anesthesia in dentistry
موضوع	: بی‌حسی موضعی
موضوع	: Local anesthesia
موضوع	: تزریق
موضوع	: Injections
شناسه افزوده	: حسین‌پور، مرجان، ۱۳۶۶-
شناسه افزوده	: مالمده، استنلی، ۱۹۴۴ - م.
شناسه افزوده	: Malamed, Stanley F
رده بندی کنگره	: RK۵۱۰
رده بندی دیویی	: ۶۱۷/۹۶۷۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۷۷۲۵۶۵۴

نام کتاب: چکیده مراجع دندانپزشکی CDR بی‌حسی موضعی مالمده ۲۰۲۰

به کوشش: دکتر امیدرضا فضلی صالحی

با همکاری: دکتر مرجان حسین‌پور

ناشر: انتشارات شایان نمودار

مدیر تولید: مهندس علی خزعلی

طرح جلد: آتلیه طراحی شایان نمودار

حروف چینی و صفحه آرایی: انتشارات شایان نمودار

نوبت چاپ: اول

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

تاریخ چاپ: تابستان ۱۴۰۰

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۶۳۰-۸

قیمت: ۹۶۰،۰۰۰ ریال



شایان نمودار

دفتر مرکزی: تهران/ میدان فاطمی/ خیابان چهلستون/ خیابان دوم/ پلاک ۵۰/ بلوک B/ طبقه همکف/ تلفن: ۸۸۹۸۸۸۶۸



وب سایت: shayannemoodar.com



اینستاگرام: Shayannemoodar

(تمام حقوق برای ناشر محفوظ است. هیچ بخشی از این کتاب، بدون اجازه مکتوب ناشر، قابل تکثیر یا تولید مجدد به هیچ شکلی، از جمله چاپ،

فتوکپی، انتشار الکترونیکی، فیلم و صدا نیست. این اثر تحت پوشش قانون حمایت از مولفان و مصنفان ایران قرار دارد.)

مقدمه

به نام ایزد پاک

کتاب حاضر، خلاصه‌ای جامع از ویرایش هفتم کتاب Handbook of local Anesthesia تالیف Stanley F. Malamed است که سال‌هاست در دانشکده‌های دندانپزشکی تدریس می‌شود و بارها به عنوان منبع طرح سوال آزمون ورودی دستیاری معرفی شده است. در این نگارش تلاش شده است در عین خلاصه‌سازی، محتوی اصلی کتاب حفظ شده و با تسهیل متون، طبقه بندی اطلاعات و حذف مطالب تکراری امکان مطالعه روان و اثربخش برای دانشجویان و همکاران عزیز فراهم می‌آید. شایان ذکر است ۳ فصل از کتاب مرجع با عناوین «مشکلات در حصول بی‌حسی موضعی»، «سوالات متداول» و «ملاحظات قانونی» با توجه به محتوای تکراری یا مختص به جغرافیای زادگاه مؤلف در این نگارش گنجانده نشده است. بر خود لازم میدانم از جناب آقای مهندس خزعلی و پرسنل محترم انتشارات شایان نمودار که صمیمانه بنده و همکارانم را در نگارش این کتاب یاری کردند قدردانی نمایم. به دیده منت و با اشتیاق پذیرای هر گونه پیشنهاد و انتقاد از طرف خوانندگان عزیز از طریق email خواهم بود.

Omidr.fazli@gmail.com

امیدرضا فضلی صالحی

تابستان ۱۴۰۰

فهرست مطالب

بخش اول: داروها

فصل اول: نوروفیزیولوژی	۶
فصل دوم: فارماکولوژی داروهای بی حسی	۲۳
فصل سوم: فارماکولوژی تنگ‌کننده‌های عروقی	۳۴
فصل چهارم: عملکرد کلینیکی عوامل دارویی خاص	۴۶

بخش دوم: تجهیزات The Armametarium

فصل پنجم: سرنگ	۶۳
فصل ششم: سوزن	۷۲
فصل هفتم: کارتریج	۷۸
فصل هشتم: تجهیزات تکمیلی	۸۳
فصل نهم: آماده‌سازی تجهیزات	۸۵

بخش سوم: تکنیک‌های بی حسی منطقه‌ای در دندانپزشکی

فصل دهم: ارزیابی بالینی و فیزیولوژیک	۹۰
فصل یازدهم: مبانی تکنیک تزریق	۱۱۱
فصل دوازدهم: آناتومی	۱۱۶
فصل سیزدهم: تکنیک‌های ایجاد بی حسی در فک بالا	۱۲۶
فصل چهاردهم: تکنیک‌های ایجاد بی حسی در فک پایین	۱۴۷
فصل پانزدهم: تکنیک‌های تزریق مکمل	۱۵۹
فصل شانزدهم: ملاحظات بی حسی در درمان‌های تخصصی دندانپزشکی	۱۷۳

بخش چهارم: عوارض داروهای بی حسی، تغییرات روش‌های کنترل درد در سال‌های اخیر و آینده

فصل هفدهم: عوارض و مشکلات موضعی	۱۸۳
فصل هجدهم: عوارض سیستمیک	۱۹۸
فصل نوزدهم: تغییرات روش‌های کنترل درد در سال‌های آینده	۲۱۷
فصل بیستم: گرایش‌های آینده در کنترل درد	۲۲۳

نوروفیزیولوژی

* **تعریف بی حسی موضعی:** از بین بردن حس در ناحیه‌ای مشخص از بدن به وسیله پایین آوردن تحریک پذیری پایانه‌های عصبی یا متوقف کردن انتقال پیام عصبی در اعصاب محیطی بدون ایجاد بیهوشی عمومی.

* **روش‌های متعددی برای القای بی حسی موضعی به کار گرفته شده‌اند:**

۱- ترومای مکانیکی (وارد آوردن فشار روی بافت)

۲- دمای پایین (مثل قرار دادن یخ روی پوست)

۳- آنوکسی

۴- محرک‌های شیمیایی (Chemical Irritants)

۵- عوامل نورولیتیک مثل فنول و الکل

۶- عوامل شیمیایی مثل داروهای بیحسی موضعی

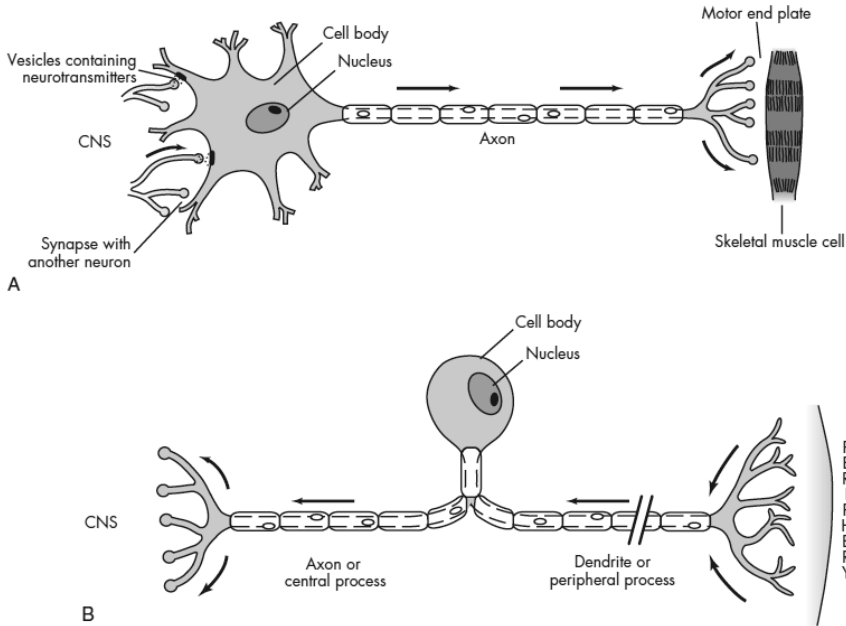
* موارد ۱ تا ۵ رانمی‌توان همواره یا به تنهایی در شرایط کلینیکی به کار برد چرا که روش ایجاد بیحسی به طور ایده‌آل می‌بایست برای بافت‌های بدن آسیب رسان نباشد، باعث تغییر دائمی ساختمان اعصاب نشود، مسمومیت سیستمیک ایجاد نکند، زمان آغاز بی حسی کوتاه و زمان اثر آن به اندازه کافی طولانی باشد.

* همچنین به طور ایده‌آل داروی بی حسی موضعی می‌بایست چه به صورت تزریقی و چه استفاده سطحی روی مخاط موثر باشد.

* پروکائین و مپروکائین وقتی به صورت سطحی روی مخاط استفاده می‌شوند تأثیری ندارند. مگر اینکه غلظت آن‌ها بسیار بالاتر برده شود که در آن شرایط می‌توانند باعث مسمومیت سیستمیک و آزرده‌گی بافتی شوند.

* Dyclonine یک داروی بی حسی موضعی قوی است که به علت ایجاد آزرده‌گی در بافت به صورت تزریقی تجویز نمی‌شوند.

* لیدوکائین و تتراکائین را می‌توان با تنظیم غلظت هم به صورت موضعی و هم تزریقی تجویز کرد.



(A) نورون حرکتی چند قطبی (B) نورون حسی

ایجاد اولین پاسخ به محرک‌های وارده به بافت است و باعث به وجود آمدن ایمپالس حسی می‌شود که در امتداد axon منتقل خواهد شد.

۲- axon، ساختاری کابل مانند و بلند است. در قسمت central myeliasial آن چند شاخه شدن رشته‌های عصبی مشابه با آنچه در مورد زائده محیطی گفته شد دیده می‌شود. هر چند این بار این شاخه‌ها با هسته‌های عصبی مختلفی در CNS سیناپس برقرار می‌کنند تا ایمپالس ایجاد شده را به مراکز بالاتر هدایت کنند.

۳- Cell Body، در نورون حسی نسبت به آکسون (مسیر اصلی انتقال پیام عصبی) با فاصله قرار گرفته و در پروسه انتقال پیام عصبی نقشی ندارد و نقش اصلی آن فراهم آوردن متابولیک‌های حیاتی برای بقای نورون است.

* **نورون‌های حرکتی**، Cell Body بین آکسون و دندریت قرار گرفته و نه تنها تامین نیازهای متابولیک نورون را برعهده دارد، در انتقال پیام عصبی نیز نقش مهمی ایفا می‌کند.

مبانی ایجاد ایمپالس و انتقال پیام عصبی

* داروهای بی‌حسی موضعی، پر استفاده ترین داورها در دندانپزشکی هستند و با جلوگیری از شکل‌گیری ایمپالس عصبی و هدایت پیام عصبی باعث ایجاد اثر بی‌حسی می‌شوند.

* نورون‌ها واحدهای ساختاری سیستم عصبی هستند. دو نوع نورون در بدن وجود دارد:

۱- نورون‌های حسی / آوران (afferent / Sensory)

۲- نورون‌های حرکتی / ابران (efferent / Motor)
ساختار این دو نوع نورون تفاوت‌های زیادی باهم دارند.

* **نورون‌های حسی** از سه قسمت تشکیل شده اند:

۱- زائده محیطی (Peripheral process) که به آن ناحیه dendritic هم گفته می‌شود. این قسمت از چند شاخه شدن پایانه‌های عصبی آزاد شکل می‌گیرد و دیستال ترین قسمت نرون حسی است. این قسمت مسئول

آن‌ها (یعنی C-Fibers و زیرمجموعه‌های sC و Cgamma) میلین دار هستند.

*** هم اعصاب میلین داروهم بدون میلین با غلاف سلول‌های شوان احاطه شده‌اند.**

* به دلیل عایق بودن میلین، انتقال پیام در اعصاب میلین دار بسیار سریع‌تر از انواع بدون میلین است.

* میلین شامل ۷۵ درصد لیپید، ۲۰ درصد پروتئین و ۵ درصد کربوهیدرات است.

* خود میلین در واقع قسمتی از سلول شوان است. بیرونی‌ترین لایه میلین از سیتوپلاسم سلول شوان و هسته‌اش تشکیل شده است.

*** در فواصل ۳-۵/۰ میلیمتری غلاف میلینی اطراف عصب کاهش قطر پیدا کرده و گره‌های رانویر (Node of Ranvier) را تشکیل می‌دهند.** این گره‌ها در واقع فاصله بین دو سلول شوان مجاور و میلین همراه آن‌هاست که به صورت مارپیچی عصب را احاطه کرده است. در این گره‌ها، غشای عصب در تماس مستقیم با مایع خارج سلولی قرار می‌گیرد.

نکات مربوط به Table 1-1:

- ۱- سریعترین و قطورترین رشته عصبی: A alpha- A beta (۳۰ تا ۱۲۰ متر در ثانیه)
- ۲- کندترین: C
- ۳- نورون‌های حرکتی: A alpha- A beta
- ۴- نورون‌های مسئول حس عمقی (proprioception): A alpha- A beta
- ۵- نورون‌های afferent و efferent به مفاصل و عضلات: A alpha- A beta
- ۶- هدایت پیام درد: CgammaC/ A delta
- ۷- حس گرما یا سرما: CgammaC/ A delta
- ۸- حس لمس: CgammaC/ A delta
- ۹- اعصاب سمپاتییک B: Preganglionic

* در انتهای دیستالی نورن حرکتی، آکسون به چند شاخه تقسیم می‌شود. انتهای هر کدام از این شاخه‌ها کروی بوده و به آن bouton گفته می‌شود. این پایانه‌های آکسونی در نورن حرکتی با سول‌های عضلانی سیناپس می‌کنند.

* ساختار axon از داخل به خارج:

۱- Axoplasm (سیتوپلاسم عصبی)

۲- Axolemma/ Nerve Membrane (غشای

عصبی که از پلاسم را از مایع خارج سلولی جدا می‌سازد) * در بعضی اعصاب این غشا توسط لایه‌ای عایق و پرچربی (Lipid-rich) پوشش داده می‌شود که به آن میلین می‌گویند.

* امروزه نقش اصلی در ایجاد و انتقال ایمپالس عصبی به غشای عصبی نسبت داده می‌شود.

* ضخامت غشای عصبی: ۷۰ تا ۸۰ آنگستروم

* ساختار تمام غشاهای بیولوژیک برای جلوگیری از انتشار ملکول‌های حلال در آب و نفوذپذیری انتخابی برای ملکول‌های خاص طراحی شده است. غشای عصبی ساختاری flexible ولی nonstretchable است که از دو لایه فسفولیپیدی و پروتئین‌های قرار گرفته بین آن‌ها (که نقش pump/carrier/channel را بازی می‌کنند) تشکیل شده است.

* مقاومت الکتریکی (Electrical Resistance)

غشای عصبی در حال استراحت ۵۰ برابر بیشتر از مایع داخل و خارج سلولی است.

بنابراین می‌تواند از عبور یون‌های سدیم و پتاسیم در مسیر شیب غلظتی جلوگیری کند.

* با عبور ایمپالس عصبی، رسانایی غشا تا حدود

۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد و امکان انتقال یون‌های داخل و خارج سلول در مسیر شیب غلظتی فراهم می‌آید.

حرکت این یون‌ها انرژی لازم برای انتقال پیام عصبی را در طول عصب فراهم می‌آورد.

در مهره داران همه فیبرهای عصبی، به جز کوچک‌ترین

TABLE
1.1

Classification of Peripheral Nerves According to Fiber Size and Physiologic Properties

Fiber Class	Subclass	Myelin	Diameter (μm)	Conduction Velocity (m/s)	Location	Function
A	Alpha	+	6-22	30-120	Afferent to and efferent from muscles and joints	Motor, proprioception
	Beta	+	6-22	30-120	Afferent to and efferent from muscles and joints	Motor, proprioception
	Gamma	+	3-6	15-35	Efferent to muscle spindles	Muscle tone
	Delta	+	1-4	5-25	Afferent sensory nerves	Pain, temperature, touch
B		+	<3	3-15	Preganglionic sympathetic	Various autonomic functions
C	sympatheticC	-	0.3-1.3	0.7-1.3	Postganglionic sympathetic	Various autonomic functions
	dorsal root gammaC	-	0.4-1.2	0.1-2.0	Afferent sensory nerves	Various autonomic functions; pain, temperature, touch

From Berde CB, Strichartz GR: Local anesthetics. In Miller RD, editor: *Anesthesia*, ed 5, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone, pp 491-521.

مرحله اول: تحریک عصبی به وسیله یک محرک

که منجر به وقایع زیر می شود:

A: فاز اولیه: دپولاریزاسیون کند-پتانسیل الکتریکی غشامقدار کمی منفی تر از حالت استراحت می شود.
B: وقتی افت پتانسیل به یک حد بحرانی _ که به آن پتانسیل آستانه (Threshold Potential) یا آستانه آتش (Firing threshold) می گویند و 55 mV - است _ رسید، فاز دپولاریزاسیون بسیار سریع اتفاق می افتد.

C: فاز دپولاریزاسیون سریع باعث برعکس شدن پتانسیل در دو طرف غشای عصبی می شود. در این مرحله داخل عصب نسبت به بیرون مثبت است و پتانسیل الکتریکی در داخل سلول عصبی $40 \text{ mV} +$ است.

مرحله دوم: پس از دپولاریزاسیون، رپولاریزاسیون

اتفاق می افتد.

پتانسیل الکتریکی در داخل به تدریج منفی تر شده تا به سطح $70 \text{ mV} -$ که در حالت استراحت وجود دارد برسد. در این مرحله قبل از متعادل شدن پتانسیل الکتریکی، امکان افت پتانسیل الکتریکی داخل عصب تا $90 \text{ mV} -$ وجود دارد.

۱۰- اعصاب سمپاتیک CsC:Post ganglionic

۱۱- اعصاب حسی Afferent:

C dgammaC/ A delta

۱۲- مسئول حفظ Agamma: muscle tone

۱۳- فقط efferent به دوک های عضلانی: Agamma

۱۴- بدون میلین: CsC/CdgammaC

۱۵- مقایسه از نظر سرعت و قطر عصب

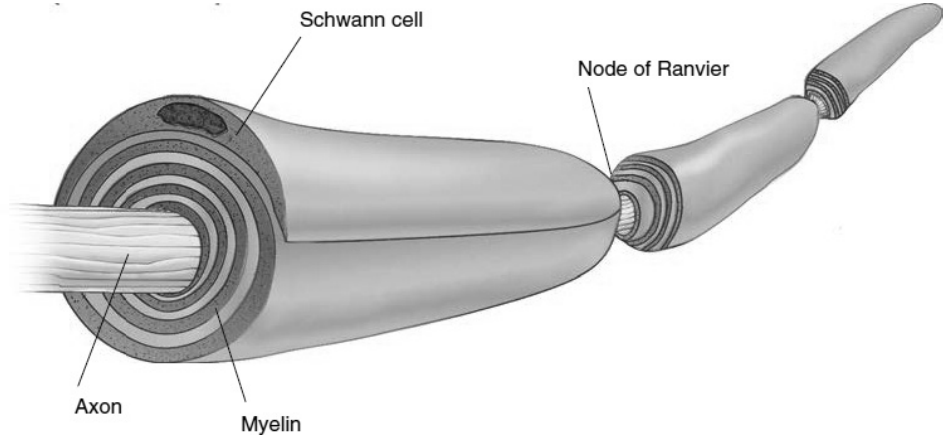
$A \alpha \& A \beta > A \gamma > A \delta >$

$B > C \text{ sC} > C \text{ dgamma C}$

الکتروفیزیولوژی هدایت عصبی

* وقتی یک ایمپالس توسط یک محرک ایجاد می شود، قدرت و شکل این ایمپالس مادامی که در طول عصب حرکت می کند بدون تغییر می ماند. انرژی مورد نیاز برای این انتقال از تغییرات پتانسیل الکتریکی در طول عصب حاصل می شود و به تغییرات در منبع تحریک وابسته نیست.

* پتانسیل الکتریکی غشا در حالت استراحت $70 \text{ mV} -$ است. این پتانسیل به واسطه تفاوت بین غلظت یون هادر دو طرف غشا به وجود می آید. داخل عصب نسبت به خارج منفی است.



ساختار یک رشته عصبی میلین دار

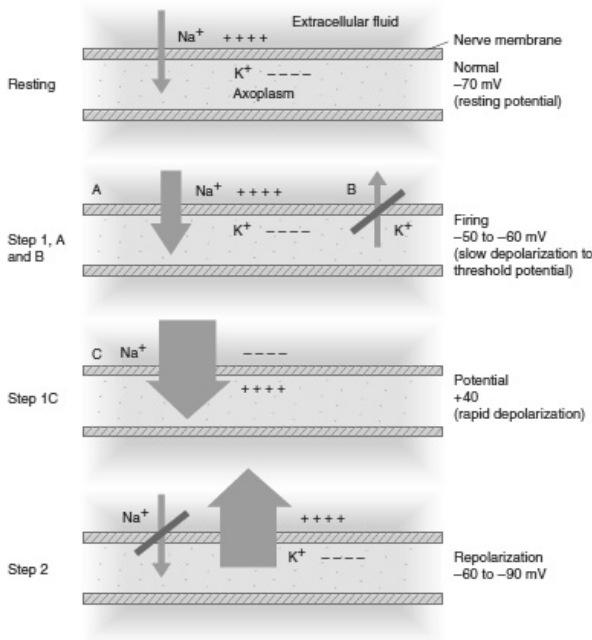


Figure 1-7. Top, Resting potential. Step 1, A and B, Slow depolarization to threshold. Step 1, C, Rapid depolarization. Step 2, Repolarization.

TABLE 1.2 Intracellular and Extracellular Ionic Concentrations

Ion	Intracellular (mEq/L)	Extracellular (mEq/L)	Ratio (Approximate)
Potassium (K ⁺)	110-170	3-5	27:1
Sodium (Na ⁺)	5-10	140	1:14
Chloride (Cl ⁻)	5-10	110	1:11

* مرحله اول و دوم در مجموع در یک میلی ثانیه اتفاق

می افتد. مرحله اول (دپولاریزاسیون) در ۰/۳ میلی ثانیه

و مرحله دوم (رپولاریزاسون) در ۰/۷ میلی ثانیه.

الکتروشمیمی هدایت عصبی

* تفاوت در غلظت یون ها در داخل و خارج سلول که در جدول ۲-۱ نشان داده شده است به خاطر انتخابی بودن نفوذ پذیری در غشای عصبی است.

* وضعیت استراحت: در این وضعیت غشای عصبی:

۱- مختصراً نسبت به یون سدیم نفوذ پذیر است.

۲- کاملاً نسبت به یون پتاسیم نفوذ پذیر است.

۳- کاملاً نسبت به یون کلر نفوذ پذیر است.

* با وجودیکه پتاسیم می تواند به راحتی از غشا عبور کند و در جهت شیب غلظت به خارج از سلول برود، به دلیل بار منفی بیشتر در داخل عصب، در آگروپلاسم باقی می ماند.

* کلر نیز به دلیل منفی بودن داخل سلول عصبی در جهت شیب غلظت از خارج به داخل حرکت نمی کند و در حالت استراحت عبور یون کلر از غشا اتفاق نمی افتد.

* در مورد سدیم، هم شیب غلظت و هم بار منفی داخل سلول به نفع ورود سدیم به داخل سلول است. نفوذ ناپذیری بودن نسبی غشای عصبی نسبت به سدیم از هجوم یون های سدیم مثبت به داخل جلوگیری می کند.

* تحریک غشا

* تحریک عصب باعث باز شدن کانال های سدیمی در عصب و هجوم سدیم به داخل عصب می شود. با دپولاریزه شدن عصب و مثبت شدن پتانسیل در حد 15mv (از 70mv تا 55mv) دپولاریزاسیون وارد فاز سریع شده و تازه در این موقع ایمپالس عصبی شکل می گیرد.

* داروی بی حسی Firing threshold را بالاتر برده و از آغاز ایمپالس عصبی جلوگیری می کند. بدین شکل که پس از تاثیر داروی بی حسی، تعداد یون های سدیم بیشتری باید وارد عصب شود تا ایمپالس عصبی شکل گیرد. (در ادامه فصل عنوان می شود مکانیسم اصلی داروی بی حسی برای ایجاد بلاک عصبی، کم کردن سرعت فاز دپولاریزاسیون کند است.)

* در انتهای دپولاریزاسیون که $0/3$ میلی ثانیه طول می کشد پتانسیل داخل عصب $40\text{mv}+$ است.

* وقتی غشا رپلاریزه شود، پتانسیل عمل از بین می رود. این امر به دلیل کم شدن مجدد نفوذ پذیری غشا به یون سدیم است.

* در زمان رپلاریزاسیون، نفوذ پذیری نسبت به یون پتاسیم نیز افزایش می یابد که باعث خروج K^+ و منفی تر شدن داخل سلول می شود.

* ورود NA^+ داخل سلول در زمان دپولاریزاسیون و خروج K^+ در زمان رپلاریزاسیون بدون صرف انرژی رخ می دهد، چون حرکت یون ها در جهت شیب غلظت آن هاست.

* پس از بازگشت پتانسیل سلول به 70mv ، مقدار کمی سدیم اضافی در داخل و پتاسیم اضافی در خارج وجود دارد که مبادله آن ها به صرف کردن ATP نیازمند است.

* رپلاریزاسیون $0/7$ میلی ثانیه طول می کشد.

* در سست پس از اینکه یک تحریک باعث به وجود آمدن پتانسیل عمل در عصب شد، برای مدت زمان کوتاهی محرک جدیدی، فارغ از میزان قدرت آن، قادر به القای پاسخ در عصب نیست. به این بازه زمانی، «دوره بی پاسخی مطلق» - Absolute refractory period - می گویند پس از این دوره، دوره Relative refractory Period یا «بی پاسخی نسبی» وجود دارد که در آن ایمپالس جدید فقط به این شرط به وجود می آید که محرک با قدرت بیشتر از مورد نیاز در حالت عادی اعمال گردد. دوره بی پاسخی نسبی تا زمانی که عصب به طور کامل رپلاریزه شود ادامه پیدا می کند.

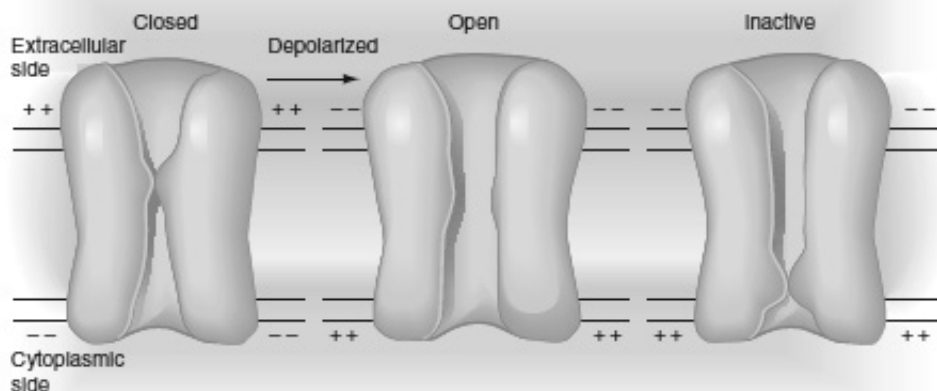
* وضعیت کانال های سدیمی در زمان های مختلف:

Rest: اکثرأ Closed

Depolarization: اکثرأ Open

Repolarization: اکثرأ Inactive

* با اتمام repolarization، وضعیت کانال سدیمی از inactive به closed تغییر می کند و امکان تحریک مجدد عصب به وجود می آید.



وضعیت کانال‌های سدیمی در فازهای مختلف انتقال پیام عصبی

نزدیک به سطح خارجی کانال است. در حالیکه gate در کانال K^+ نزدیک به سطح $internal$ قرار گرفته است. * با القای اثر محرک، تعادل موجود در شرایط استراحت به هم ریخته و برای مدت کوتاهی داخل عصب از نظر پتانسیل مثبت و خارج منفی می‌شود. این تعادل جدید جریان موضعی را آغاز می‌کند که به قسمت‌های مجاور و سپس در طول عصب حرکت می‌کند.

* وقتی ناحیه مجاور قسمتی از عصب که دپلاریزه شده شروع به دپلاریزه شدن می‌کند، منطقه اول شروع به رپلاریزه شدن کرده و مراحل «بی‌پاسخی مطلق» و «بی‌پاسخی نسبی» اتفاق می‌افتد. بنابراین جریان عصبی فقط در یک جهت می‌تواند پخش شود، چون قسمت‌های اولیه توان تحرک پذیری را از دست می‌دهند.

مقایسه انتقال عصب در اعصاب میلیون‌دار و بدون میلیون

* در اعصاب بدون میلیون، مقاومت الکتریکی در غشای یادتر از محیط‌های در تماس با آن (داخل سلول و خارج سلول) است. لذا با انتقال پیام در طول غشای سلول از شدت جریان کاسته می‌شود و روند هدایت پیام به نسبت کند و خنثی است.

* در هر دو حالت $closed$ و $inactive$ ، انتقال پیام وجود ندارد ولی در حالت $closed$ امکان ایجاد پتانسیل عمل وجود دارد.

کانال‌های غشای عصبی

* کانال‌های داخل غشا، ساختارهای لیپوگلیکو پروتئینی هستند.

* قطر کانال سدیمی حدود $0.5 - 0.3$ نانومتر است.

* یون Na^+ به طور آزاد کوچکتر از K^+ است و تا ۱۲ برابر راحت‌تر از داخل کانال‌ها عبور می‌کند. ولی یون سدیم به صورت آزاد در بدن موجود نیست و به صورت ترکیب شده با آب (هیدراته) است. سدیم هیدراته 50% درصد بزرگتر از قطر $2/2$ آنگسترومی پتاسیم و کلراید است.

* در شرایط استراحت، سدیم هیدراته توان عبور از کانال سدیمی را ندارد ولی K^+ و Cl^- می‌توانند از این کانال‌ها عبور کنند. * با وقوع دپلاریزاسیون وضعیت کانال از $closed$ به $open$ تغییر می‌کند و قطر کانال به صورت موقت افزایش پیدا می‌کند و عبور یون‌های سدیم در جهت شیب غلظت رخ می‌دهد. * تفاوت کانال‌های سدیم با کانال‌های پتاسیم در محل $gate$ یا دروازه کانال هاست. در کانال Na^+ ، موقعیت $gate$

تئوری‌های مطرح شده در مورد مکانیسم اثر داروهای بی‌حسی

۱- تئوری استیل کولین: رد شده است چون استیل کولین در انتقال پیام در طول ایف نقش ندارد.

۲- تئوری جایجایی کلسیم: رد شده است. چون افزایش غلظت کلسیم اطراف یک عصب در عملکرد داروی بی‌حسی تاثیری نداشت.

۳- تئوری شارژ سطحی (Surface charge/repulsion): رد شده است. تصور می‌شد فرم کاتیونیک داروهای بی‌حسی (RNH^+) که دارای بار مثبت است بانشتن روی غشا باعث مثبت تر شدن خارج عصب شده و تحریک پذیری را کاهش می‌دهد. اما این تئوری نمی‌تواند مکانیسم اثر داروهای بی‌حسی بدون بار مثبت (مثل بنزو کائین) را توضیح دهد.

* پتانسیل غشا در حالت استراحت تحت تاثیر داروی بی‌حسی قرار نمی‌گیرد.
* غشا تحت تاثیر دارو hyperpolarized نمی‌شود.

۴- تئوری membrane expansion: تاحدی قابل قبول است. داروهای بی‌حسی به خصوص انواعی که قابلیت حل شدن بالایی در چربی دارند، به داخل قسمت لیپیدی غشای سلولی نفوذ می‌کنند و باعث expand شدن غشا و تغییر ساختار ماتریکس لیوپور و تثبیتی می‌شود. این تغییرات سبب کمتر شدن قطر کانال‌های سدیمی می‌شود و در نتیجه تحریک عصب سخت تر انجام می‌شود.

* تئوری membrane expansion می‌تواند توجیهی در مورد عملکرد بنزو کائین باشد که به فرم کاتیونیک وجود ندارد.

* هنوز هیچ شواهد مستقیمی در مورد اینکه با expansion غشا، هدایت پیام عصبی به طور کامل قطع می‌شود وجود ندارد.

* سرعت هدایت پیام در ایف C، $1.2 \frac{m}{s}$ است. در حالی که سرعت هدایت پیام در ایف A و A-Delta، $14/8 - 120$ متر بر ثانیه است.

* هدایت پیام در اعصاب میلین دار به علت غلاف میلینی عایق، با سرعت بیشتر و با مکانیسم متفاوت رخ می‌دهد.

* مکانیسم انتقال در اعصاب میلین دار Saltatory Conduction یا «هدایت جهشی» است، به شکلی که جریان از یک گره رانویر تا گره بعدی جهش می‌کند. * هر چه قطر عصب بزرگتر باشد به دو دلیل سرعت انتقال پیام زیاد می‌شود:

۱- قطر غلاف میلینی بیشتر می‌شود.

۲- فاصله گره‌های رانویر بیشتر می‌شود.

* اگر جریان در یک گره رانویر بلاک شود، جریان می‌تواند با پرش به گره رانویر بعدی که امکان رپلاریزه تا حد آستانه آتش را داشته باشد برسد. لذا ۸ تا ۱۰ میلی‌متر از طول عصب با ید با داروی بی‌حسی بلاک شود تا از توقف انتقال پیام عصبی اطمینان حاصل شود. (در مورد اعصاب میلین دار)

مکانیسم اثر داروهای بی‌حسی موضعی

* محل اصلی تاثیر داروهای بی‌حسی، غشا عصب (Nerve membrane) است.

سوال: تاثیر داروی غشا با کدام مکانیسم زیر رخ می‌دهد؟

۱- تغییر پتانسیل غشا در حالت rest

۲- تغییر پتانسیل آستانه (آستانه آتش)

۳- کم کردن سرعت دپلاریزاسیون

۴- طولانی کردن مدت رپلاریزاسیون

پاسخ: ثابت شده است اثر اصلی داروها با کم کردن

سرعت دپلاریزاسیون، به خصوص در فاز دپلاریزاسیون کند اتفاق می‌افتد.

* تغییری در سرعت رپلاریزاسیون اتفاق نمی‌افتد.

غشای سلول وجود دارد، نقش تنظیم کننده را در افزایش نفوذپذیری کانال‌های سدیمی بازی می‌کند.

* مولکول‌های داروهای بی‌حسی می‌توانند با رقابت آنتاگونیستی با Ca^{++} روی نواحی معینی از غشای سلولی قرار گیرد و جلوی افزایش نفوذپذیری را بگیرد.

به بلاک عصبی که توسط داروهای بی‌حسی موضعی ایجاد می‌شود نام **Nondepolarizing nerve block** را می‌دهند.

مولکول‌های داروهای بی‌حسی موضعی

* اکثر داروهای بی‌حسی موضعی قابل تزریق از آمین‌های سه‌تایی (Tertiary amines) هستند.
* تعداد کمی از داروها (Hexylcaine و Prilocaine) از آمین‌های دو تایی (Secondary amines) هستند.
ساختار معمول بی‌حسی‌های موضعی در شکل ۱۵-۱ نمایش داده شده است.

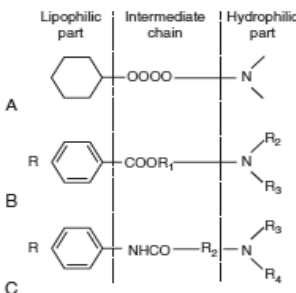


Figure 1-15. A, Typical local anesthetic. B, Ester type. C, Amide type.

* ساختار شیمیایی داروهای بی‌حسی از ۳ بخش تشکیل شده است.

۱- قسمت ابتدایی آروماتیک (حلقوی) یا بخش لیپوفیل: این قسمت از benzoic acid، aniline یا thiophene (در آرتیکائین) به دست می‌آید.

نقش این قسمت از مولکول، کمک به عبور آن از لایه چربی غشای عصبی است.

۵- تئوری گیرنده انتخابی (specific receptor):

مقبول‌ترین تئوری.

داروهای بی‌حسی روی گیرنده‌های اختصاصی داخل کانال سدیمی می‌نشینند (چه در نزدیکی سطح داخلی و چه سطح خارجی کانال) و از این طریق نفوذپذیری کانال‌های سدیمی را از بین می‌برند. طبق این تئوری اثر دارو مستقیم (direct) است و نه غیرمستقیم و با تغییر دادن ویژگی‌های کلی غشای سلول.

* در اعصاب میلیون‌دار، میلیون به عنوان عایق الکتریکی و فارماکولوژیک عمل می‌کند. لذا داروهای بی‌حسی در محل گره رانویر به کانال‌های سدیمی دسترسی پیدا می‌کنند. تعداد کانال‌های سدیمی در این مناطق بسیار زیاد است.

* برای اطمینان از بی‌حسی موثر، لازم است حداقل ۲ یا ۳ گره مجاور هم، معادل حدود ۸ تا ۱۰ میلیمتر از اعصاب میلیون‌دار توسط دارو بلاک شوند.

* تراکم کانال‌های سدیمی در اعصاب بدون میلیون:

۳۵ در هر میکرومتر

* تراکم کانال‌های سدیمی در گره‌های رانویر:

۲۰۰۰ در هر میکرومتر

* تعداد کانال‌های سدیمی موجود در واحد طول عصب،

در الیاف عصبی بدون میلیون بسیار کمتر است.

داروهای بی‌حسی موضعی چگونه عمل می‌کنند؟

* داروهای بی‌حسی موضعی به طور انتخابی، حداکثر

نفوذپذیری سدیم (که ۵ تا ۶ برابر بیشتر از حداقل لازم برای شروع پیام عصبی است) را کاهش می‌دهند.

* وقتی این میزان حداکثر نفوذپذیری تا پایین‌تر

از میزان لازم برای ایجاد ایمپالس افت کند که به آن safety factor نیز گفته می‌شود به بلاک عصب رخ می‌دهد.

* داروهای بی‌حسی اثری خفیف و کم اهمیت در کاهش

انتقال یون K^+ در غشای عصب نیز ایجاد می‌کنند.

* به نظر می‌رسد آزاد شدن یون Ca^{++} که در ترکیب با

استری آن با ساختار آمیدی جایگزین شده است. این دارو از لحاظ قدرت مشابه پروکائین است ولی به دلیل ساختار آمیدی بسیار آهسته تر هیدرولیز می شود.

* Procaine طی چند دقیقه در پلاسما هیدرولیز می شود ولی فقط ۱۰ درصد از Procaine amide در طی یک روز هیدرولیز می شود.

* داروهای بی حسی وقتی در لابراتوار ساخته می شوند ابتدا دارای فرم بازی (basic) هستند که سخت در آب حل می شوند و در تماس با هوانا پایدار هستند.

ارزش PKa آن ها از ۱۰-۷/۵ است. در این حالت کاربرد کلینیکی ندارند.

به علت خاصیت بازی ضعیف به راحتی با اسیدها ترکیب شده و تشکیل فرم نمک را می دهند. در این حالت به راحتی در آب قابل حل بوده و پایدار می باشند.

* بنابراین داورهای بی حسی قابل تزریق در فرم اسید نمکی، به طور شایع نمک هیدروکلراید (مانند Lidocaine Hcl - Articaine Hcl)، و حل شده در آب استریل با سالین در دسترس هستند.

نکته: pH دارو و pH بافت هر دو می توانند روی عملکرد داروها تاثیر بگذارند.

* اسیدی شدن بافت به دلیل عفونت یا التهاب، سبب کاهش pH محیط از ۷/۴ به ۵ تا ۶ می شود که روی القای بی حسی اثر منفی دارد.

* pH داروهای بی حسی بدون اپی نفرین: حدود ۶/۵

* pH داروهای بی حسی دارای اپی نفرین: ۳/۵

این داورها توسط سازنده اسیدی می شوند تا از oxidate شدن تنگ کننده عروق ممانعت شود.

* داروهای با pH پایین در زمان تزریق احساس سوزش بیشتری ایجاد کرده و دیرتر اثر می کنند.

۲- قسمت انتهایی آمینو یا بخش هیدروفیل: این قسمت از اتیل الکل یا استیک اسید به دست می آید. سبب محلول شدن داروی بی حسی می شود.

۳- زنجیره بنیابینی هیدروکربن که حد واسط دو قسمت قبل است و بی حس کننده های مختلف بر اساس نوع شیمیایی این قسمت به دو دسته «استر» و «آمید» تقسیم می شوند.

* داروهای بی حسی قابل تزریق Amphipathic هستند. به این معنی که دارای هر دو خاصیت لیپوفیل و هیدروفیل در دو انتهای مولکول خود هستند.

* داروهای فاقد قسمت هیدروفیل برای تزریق مناسب نیستند ولی برای استفاده موضعی روی بافت کاربرد دارند (مثل بنزو کایین)

نکته: هیستامین بلاکرها و داروهای آنتی کولیزژیک به دلیل تشابه ساختمانی با بی حسی کننده های موضعی، دارای خواص مشابه اما با قدرت کمتر در القای بی حسی هستند. بنابراین در مواقعی که بیمار به هر دو دسته استروآمید آلرژی دارد می توان از دیفن هیدرامین ۱٪ با این نفرین ۱/۱۰۰۰ با غلظت مورد نظر استفاده کرد.

* داروهای استری (Procaine- Propoxycaine- Tetracaine- Cocaine- Benzocaine) به راحتی در محلول های آبی هیدرولیز می شوند.

نکته: Dyclonine یک نوع ketone است و در هیچ یک از دو دسته آمیدی و استری جای نمی گیرد. در مواقعی که بیمار به داروهای هر دو دسته آلرژی دارد به شکل سطحی قابل استفاده است.

* داروهای آمیدی (Lidocaine- Etidocaine- Mepivacaine - Bupivacaine - Prilocaine Articaine) تقریباً نسبت به هیدرولیز مقاوم هستند.

* درصد بیشتری از داروهای آمیدی در مقایسه با انواع استری بدون تغییر از طریق ادرار از بدن دفع می شوند. Procaine amide*، یک پروکائین است که قسمت

TABLE 1.4 Dissociation Constants (pK_a) of Local Anesthetics

Agent	pK_a	Percentage of Base (RN) at pH 7.4	Approximate Onset of Action (min)
Benzocaine	3.5	100	—
Mepivacaine	7.7	33	2-4
Lidocaine	7.7	29	2-4
Prilocaine	7.7	25	2-4
Articaine	7.8	29	2-4
Etidocaine	7.9	25	2-4
Ropivacaine	8.1	17	2-4
Bupivacaine	8.1	17	5-8
Tetracaine	8.6	7	10-15
Cocaine	8.6	7	—
Chloroprocaine	8.7	6	6-12
Propoxycaine	8.9	4	9-14
Procaine	9.1	2	14-18
Procainamide	9.3	1	—

* نسبت فرم‌های یونی مذکور همچنین به «ثابت تفکیک اسیدی» ($Dissociation\ constant$) یا PKa آن داروی خاص بستگی دارد.

* PKa شاخصی است برای تعیین میزان تمایل یک مولکول برای جذب یون H^+ برعکس pH که در یک محیط قابل تغییر است، PKa یک خاصیت ذاتی مولکول است و قابل تغییر نیست. هر چه PKa یک اسید پایین تر باشد، تمایل آن به اهدای یون هیدروژن بیشتر است.

* PKa نشان می‌دهد یک اسید در pH های مختلف چه رفتاری خواهد داشت.
اسیدی با PKa حدود ۴، فقط زمانی می‌تواند H^+ جدید جذب کند که pH کمتر از ۴ باشد.

* وقتی pH یک محلول با PKa داروی بی‌حسی برابر باشد، دقیقاً ۵۰ درصد از دارو در فرم RN و ۵۰ درصد در فرم RNH^+ موجود خواهد بود.

* نسبت دو فرم مذکور بر مبنای رابطه Henderson-Hasselbalch تعیین می‌شود:

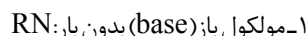
$$pH = pK_a + \log \frac{[conjugate\ base]}{[acid]}$$

* داروهای با خاصیت بازی (آلکالینیزه شده) در تئوری سریع‌تر اثر کرده، هنگام تزریق برای بیمار راحت‌تر بوده و تاثیر کلینیکی بیشتری دارند. ولی ناپایدار بوده، در محیط غیربازی رسوب می‌کنند و لذا کاربرد کلینیکی ندارند.

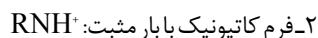
نکته جدید: در سال‌های اخیر توجه زیادی به داروهای بی‌حسی موضعی بافر شده (Buffered-carbonated) معطوف شده است. وقتی درست قبل از تزریق به داروی بی‌حسی سدیم بی‌کربنات یا دی‌اکسید کربن اضافه شود، راحتی بیمار بیشتر شده و دارو سریع‌تر اثر می‌کند.
* با وجودیکه pH در مایعات خارج سلولی تنوع زیادی دارد، pH در داخل سلول عصبی ثابت باقی می‌ماند.

تجزیه داروهای بی‌حسی در بافت

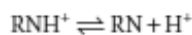
همانطور که ذکر شد، دارو در فرم پایدار به صورت نمک اسیدی (معمولاً هیدروکلراید) در آب حل شده و پایدار است. در این محلول، مولکول دارو به دو شکل دیده می‌شود:



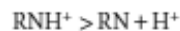
به آسانی از لایه چربی عشا عبور می‌کند و وارد آگزوپلاسم نورون می‌شود.



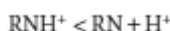
هیدروفیل است و نمی‌تواند از غشا عبور کند. به عنوان فرم فعال دارو در داخل عصب است که با بلاک کردن کانال‌های سدیمی مانع هدایت پیام عصبی می‌شود. این دو فرم در محیط محلول با یکدیگر در یک تعادل شیمیایی هستند:



* در محیط اسیدی (PH پایین) که یون‌های H^+ بیشتری وجود دارد، تعادل به سمت چپ shift می‌کند.



* در محیط با pH بالا عکس حالت فوق رخ می‌دهد:

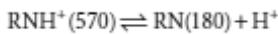


اگر هزار مولکول از داروی بی حسی با $PKa: 7/9$ در بافتی با pH نرمال $7/4$ تزریق شود، طبق شکل ۷-۱ وقایع ذیل رخ می دهد:

۱- طبق رابطه Henderson-hasselbalch و جدول ۴-۱، ۷۵ درصد از مولکول های داروی بیحسی با $PKa 7/9$ در ph نرمال در فرم RNH^+ و ۲۵ درصد در فرم باز بدون بار (RN) وجود خواهد داشت.

۲- در تئوری، کل ۲۵۰ مولکول RN از غشای عصبی عبور می کنند و وارد آگزوپلاسم می شوند.

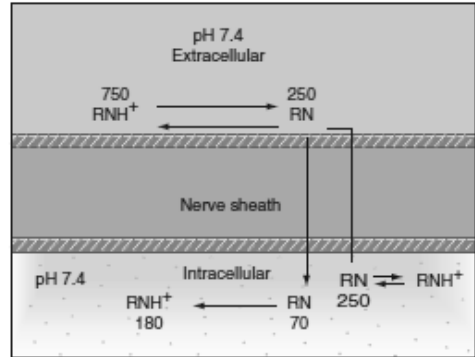
۳- ۷۵۰ مولکول RNH^+ باقیمانده در خارج مجدد تعادلی جدید شکل می دهند:



۴- ۱۸۰ مولکول لیپوفیل RN تازه به وجود آمده در خارج سلول از غشا عبور می کنند و مولکول های باقیمانده مجدد تعادل جدیدی را تشکیل می دهند. از لحاظ تئوری این روند تا عبور کردن کلیه مولکول ها از غشا ادامه پیدا می کند. در عمل این پروسه شامل همه مولکول ها نخواهد شد. چرا که قسمتی از مولکول ها توسط عروق خونی و مایع خارج سلولی از محل دور می شوند و قسمتی هم در جهات دیگر پراکنده می شوند. ۵- ۲۵۰ مولکول RN که وارد سلول عصبی شده بودند تعادل جدیدی برقرار می کنند. و ۱۸۰ مولکول آن به فرم RNH^+ تغییر می کند.

۶- مولکول های RNH^+ از سمت آگزوپلاسمی وارد کانال سدیم می شود. روی گیرنده متصل می شوند و باعث انسداد کانال سدیمی و بلاک پیام عصبی می شود.

سوال: از بین دو ویژگی توانایی انتشار و عبور از غشا ($Diffusibility$) و اتصال به گیرنده ($Binding$) در داروهای بی حسی، کدامیک در شرایط کلینیکی مهم تر است؟
پاسخ: $Diffusibility$. چرا که در شرایط کلینیکی امکان تزریق دارو مستقیماً به داخل عصب وجود ندارد.



* نکات مربوط به جدول ۴-۱

۱- هر چه PKa بالاتر باشد (یا ph محیط کمتر باشد)، مولکول داروی بی حسی راحت تر H^+ جذب می کند، لذا فرم RN بدون بار در محیط کمتری RNH^+ بیشتر می شود.

نفوذ دارو به داخل غشا نیازمند فرم RN است بنابراین اثر دارو ($onset$) دیرتر اتفاق می افتد.

Procainamide (۹/۳) و **procaine (۹/۱)** بیشترین PKa را دارند. **procaine** دیرترین $onset$ را دارد.

۲- بین داروهای آمیدی دیرترین $onset$ مربوط به **Bupivaccine** است (۸ دقیقه)، ($PKa: 8/1$)

۳- پایین ترین PKa مربوط به **Benzocaine** است. ($PKa: 3/5$) در pH معادل $7/4$ ، ۱۰۰ درصد بنزو کائین به صورت RN است.

۴- $onset$ داروهای آمیدی لیدو کائین، مپروکائین، پریلوکائین، آرتی کائین، اتیدوکائین و روپیوو کائین بین ۲ تا ۴ دقیقه است و از این بین روپیوو کائین PKa بالاتری دارد. ($8/1$) همسان با بوپیواکائین)

اثر داروهای بی حسی بر غشای عصبی

* برای اثر کردن داروی بی حسی دو مرحله ذیل باید طی شود:

- انتشار دارو به ورای غشای عصبی (توسط فرم RN)
- انتقال دارو به ناحیه گیرنده در کانال یونی (سدیمی)

نکته: در واقعیت تعداد مولکول‌هایی که در شرایط التهابی از غشا عبور می‌کنند از این هم کمتر خواهد بود. چراکه *vascularity* در محیط‌های عفونی و ملتهب بیشتر بوده و جذب مولکول‌ها به داخل عروق بیشتر اتفاق می‌افتد. ۴- در داخل عصب $pH=7.4$ است. طبق تعادل جدید ۷۵٪ از مولکول‌های وارد شده به عصب به فرم RNH^+ تبدیل خواهند شد و ۲۵ درصد RN باقی می‌ماند.

۵- مولکول‌های RNH^+ با اتصال به گیرنده از سمت اگزوپلاسمی کانال‌های سدیمی سبب بلاک عصب می‌شوند. * پس به هر دو دلیل جذب مولکول‌ها به داخل عروق گشاد شده و تعداد کمتر RNH^+ در دسترس در داخل اگزوپلاسم، القای بی‌حسی در شرایط ملتهب و عفونی سخت‌تر است. شیوع چنین مشکلاتی در درمان‌های اندودنتیکس بیشتر است.

ارتباط کلینیکی pH و عملکرد داروهای بی‌حسی موضعی

* pH اکثر محلول‌های داروی بی‌حسی بدون تنگ‌کننده عروق در دامنه ۵ تا ۷/۵ است. پس از تزریق، ظرفیت *Buffering* بالای بافت‌ها، pH محلول دارو را به ۷/۴ می‌رساند.

* داروهای حاوی این نفرین در محیطی اسیدی‌تر به بازار ارائه می‌شوند تا از اکسید شدن این نفرین جلوگیری شود. این کار با افزودن *Antioxidants* انجام می‌شود.

Sodium Bisulfite در غلظت ۰/۵٪ و ۰/۱٪ برای کم کردن pH محلول دو درصد لیدوکائین HCl از ۶/۸ به ۴/۸ استفاده می‌شود.

می‌توان درست قبل از تزریق به محلول بی‌حسی ایپی نفرین اضافه کرد (بدون اضافه کردن *antioxidant*). ولی اگر بلافاصله از آن استفاده نکنیم، اکسید شده و رنگ آن ابتدا به زرد و سپس قهوه‌ای تغییر می‌کند.

* هر چه Pka بالاتر باشد، فرم RN موجود در pH نرمال کمتر *onset* دیرتر خواهد بود.

* اگر Pka کمتر باشد، به دلیل بیشتر بودن فرم RN ، شروع اثر سریع‌تر خواهد بود.

ولی اگر $Pka < 7/5$ باشد، فقط تعداد کمی از مولکول‌های RN در داخل بافت به RNH^+ تغییر پیدا می‌کنند تا به گیرنده متصل شوند و در نتیجه اثر بخشی دارو ناکافی خواهد بود. * در شرایط کلینیکی و داروهای در دسترس، آنچه سهولت حرکت داروی بی‌حسی از محل تزریق به اگزوپلاسم را تعیین می‌کند pH مایع خارج سلولی است.

* pH داخل سلول پایدار است. چراکه یون‌های H^+ مانند فرم RNH^+ به خودی خود توانایی عبور از غشا را ندارد.

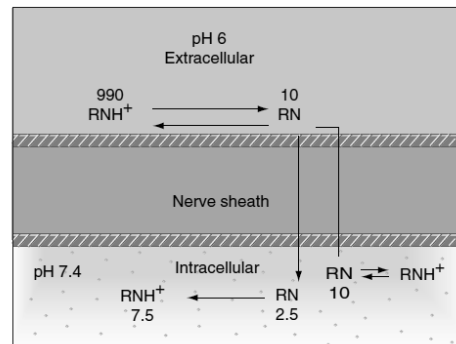
تاثیر کاهش pH محیط بر عملکرد داروی بی‌حسی در شکل ۱-۱۸ توضیح داده شده است.

اگر ۱۰۰۰ مولکول دارو با $pKa: 7.9$ در اطراف عصبی در محیطی ملتهب و عفونی با $pH: 6$ تزریق شود.

۱- در این pH ، ۹۹ درصد مولکول‌ها در فرم RNH^+ بوده و ۱ درصد مولکول لیپوفیل RN در فرم بازی بدون بار وجود دارد.

۲- حدود ۱۰ مولکول RN از غشا عبور میکنند (در مقایسه با ۲۵۰ مولکول در بافت نرمال)

۳- با برقراری تعادل جدید در خارج سلول تعدادی مولکول RN جدید ایجاد خواهد شد.



* Fig. 1.20 Effect of decreased tissue pH on the actions of a local anesthetic.

* Benzocaine حلالیت کمی دارد لذا واکنش‌های سیستمیک (overdose) با آن بسیار ناشایع است.

زمان شروع اثر و ماندگاری اثر داروهای بی‌حسی

* یک عصب محیطی از صدها تا هزاران آکسون تشکیل شده است.

* آکسون‌ها توسط غشایی به نام اندونوریوم از هم جدا می‌شوند.

* آکسون‌ها کنار هم قرار می‌گیرند و باندل‌هایی به نام fasciculi را تشکیل می‌دهند.

هر فاسیکول شامل ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ فیبر عصبی است و توسط غشایی به نام پری نور یوم پوشیده می‌شود.

* در هر میلیمتر مربع ۵۰۰ آکسون (فیبر عصبی) جامی گیرد.
* هر چقدر قطر فاسیکول بیشتر باشد، پری نور یوم اطراف آن قطورتر و سرعت عبور داروی بی‌حسی از آن کندتر است.

داخلی ترین لایه پری نور یوم، پری لِما (perilemma) نام دارد که با یک غشای مزوتلیال صاف پوشیده شده است. Prilemma مانع اصلی انتشار داروی بی‌حسی از ورای غشا به داخل سلول عصبی است.

* اطراف پری نور یوم با شبکه‌ای شل از بافت پیوندی پرچربی (areolar) به نام اپی نور یوم پوشانده شده است. ۳۰ تا ۷۵ درصد از مقطع عرضی عصب را اپی نور یوم تشکیل می‌دهد.

* داروهای بی‌حسی به راحتی از اپی نور یوم عبور می‌کنند (به دلیل قوام شل آن).

* پس از تزریق دارو همراه با اپی نفرین، باز هم قابلیت buffering بافت، pH محلول رابه ۷/۴ می‌رساند ولی مدت زمان بیشتری برای بافر کردن محلول با pH معادل ۷/۴ در مقایسه با محلول با pH: ۸/۶ (دارو بدون اپی نفرین) مورد نیاز است. در این بازه زمانی دارو تاثیر گذار نخواهد بود. بنابراین onset داروهای حاوی تنگ کننده عروقی نسبت به داروهای بدون اپی نفرین دیرتر است.

* داروهای بی‌حسی موضعی هم روی آکسون‌ها و هم روی پایانه‌های عصبی موثرند.

* پوست سالم نسبت به داروهای بی‌حسی سطحی (topical) نفوذناپذیر است.

* ترکیب EMLA (Eutectic mixture of local anesthetics) مخلوط همسان داروهای بی‌حسی لیدوکائین و پریلوکائین می‌تواند به آهستگی از سد پوست سالم عبور کند و پایانه‌های عصبی را بلاک کند.

* غشاهای مخاطی (Mucous Membranes) مانند قرنیه، لته، فارنکس، لارنکس، مری، رکتوم، واژن، مثانه و غیره و پوست آسیب دیده به علت سوختگی یا خراش به داروهای بی‌حسی موضعی topical اجازه عبور می‌دهند.

* توانایی بافر کردن در غشاهای مخاطی ضعیف است. بنابراین وقتی داروهای با pH بین ۵.۵-۶ استفاده می‌شوند، pH محیط پایین می‌آید و دارو در شکل فرم بازی بدون بار (RN) کمتر در اختیار خواهد بود و دارو بی‌تاثیر خواهد بود. بالا بردن pH تاثیر دارو topical را بیشتر می‌کند، ولی ماندگاری (Shelf-life) آن کم می‌شود.

بنابراین برای بهبود تاثیر داروی بی‌حسی با کاربرد سطحی، غلظت‌های بالاتر (لیدوکائین ۵ تا ۱۰ درصد) از غلظت‌های استفاده شده برای تزریق (لیدوکائین ۲ درصد) به کار می‌رود تا کمبود فرم RN جبران شود.

* Benzocaine به صورت یونیزه در محلول نیست بنابراین تحت تاثیر pH قرار نمی‌گیرد.

* پس از تزریق داروی بی حسی، مولکول‌ها در تمام جهات مختلف انتشار می‌یابند.

* سرعت انتشار تحت تاثیر عوامل مختلفی است که مهم‌ترین آن‌ها شیب غلظت (Concentration gradient) است. هر چه شیب غلظت دارو بیشتر باشد انتشار سریع‌تر و شروع اثر دارو (onset) سریع‌تر است.

* به فاسیکول‌های نزدیک به مرکز عصب، باندل‌های مرکزی (Core bundles) می‌گویند که به دلیل فاصله بیشتر با دارو، دیرتر و کمتر تحت تاثیر بی حسی قرار می‌گیرند. این امر می‌تواند بی حسی ناکافی پالپی علی رغم بی حسی بافت نرم را توجیه کند.

برای بلاک کامل عصبی هم نیاز به غلظت کافی دارو است و هم حجم کافی از داروی تجویز شده.

* در هیچ موقعیت کلینیکی، ۱۰۰ درصد فیبرهای عصبی در یک عصب محیطی بلاک نمی‌شوند.

* فیبرهای نزدیک به سطح عصب (Mantle fibers) بیشتر مناطق پروگزیمالی (مولرها در بلاک عصبی آلوئولی تحتانی) را عصب می‌دهند، در حالیکه فیبرهای Core، نواحی دیستال را عصب دهی می‌کنند (انسائینورها و کائین‌ها در بلاک عصب آلوئولر تحتانی)

* Induction time: مدت زمانیست که از زمان تزریق داروی بی حسی تا بلاک شدن کامل پیام عصبی طول می‌کشد.

TABLE 1.6 Organization of a Peripheral Nerve

Structure	Description
Nerve fiber	Single nerve cell
Endoneurium	Covers each nerve fiber
Fasciculi	Bundles of 500–1000 nerve fibers
Perineurium ^a	Covers fasciculi
Perilemma ^a	Innermost layer of perineurium
Epineurium	Alveolar connective tissue supporting fasciculi and carrying nutrient vessels
Epineurial sheath	Outer layer of epineurium

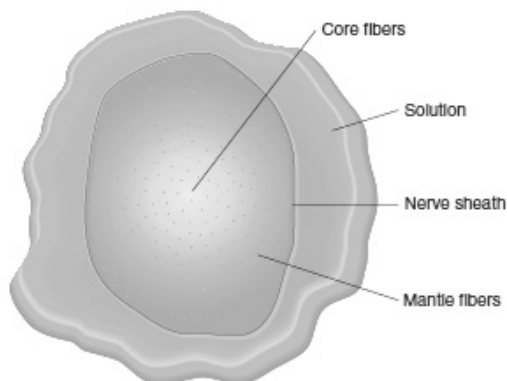
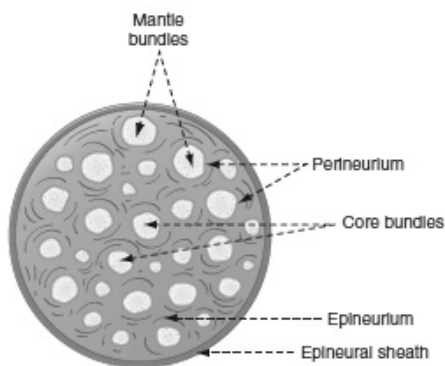
^aThe perineurium and perilemma constitute the greatest anatomic barriers to diffusion in a peripheral nerve.

* عروق تغذیه کننده و لنفاتیک از داخل اپی نوریوم عبور می‌کنند که می‌توانند باعث جذب و حذف داروهای بی حسی از محیط شود.

* لایه بیرونی اپی نوریوم که کل عصب را احاطه کرده، ضخامت و قوام بیشتری دارد و به آن غلاف عصبی (Nerve sheath) یا غلاف اپی نورال (Epineurial Sheath) می‌گویند. این لایه مانعی برای عبور داروی بی حسی نیست.

القای بی حسی موضعی

Diffusion (انتشار): عبارت است از مهاجرت بدون مانع مولکول‌های یون در یک مایع تحت تاثیر شیب غلظتی یون‌ها.



ساختار فیبر عصبی

نکته: دو استثنا در مورد آرتیکائین:

۱- باینکه Protein binding بالاتری دارد اما ماندگاری اثر متوسط (moderate) دارد.

۲- باینکه حلالیت در چربی بالایی دارد با غلظت بالایی ساخته می‌شود: (۰.۴)

* داروهای طولانی اثر: بوپیواکائین، اتیدوکائین، روپیواکائین، تتراکائین

* مپیواکائین و پریلوکائین هر دو مدت زمان اثر متوسط (moderate) دارند.

* تاثیر بر عروق (vasoactivity) هم بر قدرت بی‌حسی وهم بر مدت زمان اثر بی‌حسی تاثیر گذار است.

* تزریق داروهای وازودیلاتور (مانند procaine) باعث گشادی عروق، جذب بیشتر دارو در رگ‌ها و کوتاه بودن زمان اثر دارو می‌شود.

از بین رفتن تاثیر بی‌حسی

* با حذف مولکول‌های دارو از مایع خارج سلولی، شیب غلظت برعکس شده و مولکول‌ها از داخل آگروپلاسم به سمت خارج غشا حرکت می‌کنند.

مولکول‌های دارو در فیبرهای mantle از عصب خارج شده و مولکول‌های دارو از فیبرهای Core به سمت فیبرهای mantle حرکت می‌کنند. بنابراین ابتدا فیبرهای مرکزی (core) بی‌حسی را از دست می‌دهند.

* فیبرهای mantle مدت زمان بیشتری از فیبرهای CORE تحت اثر بی‌حسی باقی می‌مانند.

* بازگشت اثر بی‌حسی پروسه‌ای طولانی‌تر از شروع اثر بی‌حسی است، چرا که مولکول‌ها با کانال‌های سدیمی اتصال (Binding) پیدا کرده و جدا شدن آن‌ها زمان بر است.

* عواملی که روی Induction time اثر می‌گذارند و

تحت کنترل جراح هستند عبارتند از:

غلظت داروی بی‌حسی و pH محلول بی‌حسی.

قدرت (potency) داروی بی‌حسی: میزان حلالیت

دارو در چربی (Lipid solubility) به دارو اجازه می‌دهد راحت‌تر از غشای عصبی (که خود ۹۰ درصد چربی است) عبور کند. داروهای قوی‌تر (حلال‌تر در چربی) بلاک عصبی را موثرتر و با غلظت و حجم کمتری از دارو ایجاد می‌کنند.

* معمولاً محلول‌های قوی‌تر در غلظت‌های کمتر

ساخته می‌شوند. برای مثال اتیدوکائین (قوی‌ترین) در غلظت ۰.۵٪ ساخته می‌شود.

مقایسه قدرت (potency) داروهای بی‌حسی:

اتیدوکائین < بوپیواکائین < آرتیکائین < تتراکائین < لیدوکائین < روپیواکائین < پریلوکائین < مپیواکائین < پروکائین

* اتیدوکائین ۱۴۰ برابر قوی‌تر از پروکائین است.

* توان اتصال مولکول‌های دارو به پروتئین (Protein binding) مدت زمان ماندگاری اثر بی‌حسی را تعیین می‌کند.

* ۱۰ درصد از غشا از پروتئین تشکیل شده است و داروهایی که بیشتر به پروتئین غشا متصل می‌شوند مدت زمان بیشتری کانال‌های سدیمی را بلاک می‌کنند.

مقایسه Protein binding در داروهای بی‌حسی:

بوپیواکائین = آرتیکائین < اتیدوکائین = روپیواکائین < تتراکائین < مپیواکائین < لیدوکائین < پریلوکائین < پروکائین

تجویز مجدد داروی بی حسی

اگر حین درمان اثر داروی بی حسی از بین برود و مجبور به تجویز مجدد دارو شویم دو اتفاق ممکن است رخ دهد:

- ۱- بازگشت سریع و عمیق بی حسی: بیشتر اوقات اتفاق می افتد.
- ۲- دشواری در ایجاد مجدد بی حسی عمیق: بعضی مواقع به علت پروسه (tachyphylaxis) اتفاق می افتد.

Tachyphylaxis: افزایش مقاومت به دارو به دلیل تجویزهای مکرر.

* اگر قبل از تجویز دارو، فانکشن هدایتی عصب برگردد، احتمال Tachyphylaxis بسیار بیشتر شده و رسیدن به بی حسی سخت تر است.

* عوامل موثر در ایجاد Tachyphylaxis

- ۱- ادم
- ۲- خونریزی
- ۳- شکل گیری لخته
- ۴- خروج مایع از عروق به داخل بافت (transudation)
- ۵- بالا رفتن میزان سدیم خون (hypernatremia)
- ۶- کاهش pH بافت

* از موارد ذکر شده، ۴ عامل اول باعث جلوگیری از تماس دارو با عصب می شوند.

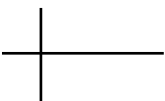
* **هیپرناترمی** باعث خنثی شدن اثر دارو بر کم کردن انتقال سدیم به داخل عصب می شود.

* کاهش pH بافت به دلیل تزریق دارو با pH پایین قبلی اتفاق می افتد. در این حالت تعداد مولکول های RN کاهش یافته و بی حسی دیرتر و به سختی آغاز می شود.

مدت زمان اثر (Duration) بی حسی

* حذف داروی بی حسی از روی عصب به جز توانایی protein binding خود دارو به میزان واسکولاریتی محل تزریق و حضور یا عدم حضور تنگ کننده های عروقی بستگی دارد.

* زمان اثر دارو در مناطق با عروق کم (برای مثال در تزریق بلاک عصب مندیبولار Gow-gates) و با اضافه کردن داروهای تنگ کننده عروق افزایش می یابد.



فارماکولوژی داروهای بی حسی

* تقریباً تمام داروهای بی حسی خاصیت گشادکنندگی عروق دارند (vasodilation).

* تنها داروی بی حسی که همواره خاصیت vasoconstriction دارد، Cocaine است.

* Cocaine در ابتدا باعث گشادی عروق شده و سپس تنگی عروق به صورت شدید و طولانی ایجاد می کند.

* مکانیسم اثر Cocaine جلوگیری از باز جذب (Reuptake) کتکولآمین ها (به خصوص نوراپی نفرین) است. با باقی ماندن نوراپی نفرین آزاد در محیط، تنگی عروق شدید و طولانی مدت رخ می دهد.

* هر چه خاصیت وازودیلاتوری داروی بی حسی بالاتر باشد:

۱- جذب دارو به داخل عروق بیشتر

۲- کم شدن زمان اثر و تاثیر داروی بی حسی

۳- احتمال ایجاد اثرات سیستمیک بالاتر.

* قدرتمندترین وازودیلاتور بین داروهای بی حسی: Procaine (استری)



• BOX 2.1 Classification of Local Anesthetics

Esters

Esters of benzoic acid

Butacaine
Cocaine
Ethyl aminobenzoate (benzocaine)
Hexylcaine
Piperocaine
Tetracaine

Esters of *p*-aminobenzoic acid

Chlorprocaine
Procaine
Propoxycaine

Amides

Articaine
Bupivacaine
Dibucaine
Etidocaine
Lidocaine
Mepivacaine
Prilocaine
Ropivacaine

Quinoline

Centbuclidine

مسیرهای تجویز داروی بی‌حسی موضعی

۱- مسیر دهانی:

* به استثناء Cocaine، جذب سایر داروها از لوله گوارش ضعیف است.

* اکثر داروها، به خصوص لیدوکائین، به شدت با اولین عبور از مسیر کبدی (Hepatic first-pass) تحت تاثیر قرار می‌گیرند، به شکلی که ۷۲٪ دارو به شکل غیرفعال در می‌آید. به همین دلیل کاربرد لیدوکائین به عنوان داروی خوراکی ضد دیس ریتمی به شدت کاهش یافته است.

آنالوگ لیدوکائین، Tocainide hydrochloride

داروی ضد دیس ریتمی خوراکی است که جذب مناسبی از لوله گوارش دارد.

جدول ۲-۲ مدت زمان رسیدن به بالاترین سطح دارو در خون	
مسیر	مدت زمان (دقیقه)
داخل وریدی	۱
سطحی	۵
داخل عضلانی	۵-۱۰
زیر پوستی	۳۰-۹۰

۲- مسیر سطحی:

* جذب داور از مسیر مخاط نای (tracheal) تقریباً به اندازه مسیر داخل وریدی سریع است.

* مقایسه سرعت جذب در مسیر سطحی:

مثانه > مری > حلق > نای

* هر کجا لایه سالم پوست از بین رفته باشد، داروهای بی‌حسی می‌توانند از مسیر سطحی تاثیر گذار باشند. پمادهای آفتاب سوختگی (بانام تجاری Solarcaine) معمولاً

مقایسه داروهای آمیدی از لحاظ قدرت ایجادگشادی عروق:

Bupivacaine ≥ etidocaine > lidocaine = articaine > prilocaine > mepivacaine

* بوپیواکائین و اتیدوکائین، ۲/۵ برابر لیدوکائین و آرتیکائین وازودیلایسیون ایجاد می‌کنند.

* بعضی مواقع برای جبران کاهش جریان خون محیطی متعاقب تزریق غیر عمده دارویی مانند Thiopental یا تزریق اپی نفرین یا نوراپی نفرین در نوک انگشت دست یا پا، از تزریق Procaine استفاده می‌شود.

* تجویز داخل شریانی داروی Thiopental می‌تواند سبب arteriospasm شدید و کاهش بیش از حد خون‌رسانی به بافت‌ها شود که در صورت طولانی شدن می‌تواند باعث مرگ بافت، گانگرن و از دست رفتن عضو شود.
* سایر داروهای استری هم وازودیلاتور هستند ولی قدرت آن‌ها از Procaine کمتر است.

تست: کدامیک جز داروهای بی‌حسی استری گروه پارآ آمینو بنزوئیک اسید نیست؟

الف) Butacaine

ب) Procaine

ج) Proxycaine

د) Chlorprocaine

جواب: الف (۱-۲ Box)

نکته: داروی بی‌حسی Centbucridine از دسته Quinoline است و در دو دسته آمیدی و استری جایی ندارد.

نکته: داروی Dyclonine، کتون است و در دسته داروهای آمیدی و استری نیست. این دارو فقط به صورت سطحی استفاده می‌شود.

توزیع (distribution) دارو در بافت‌های بدن

* مناطق با گردش خون بالا (مغز، سر، کبد، کلیه، ریه، طحال و...) میزان بیشتری از داروی بی‌حسی جذب شده را نسبت به بافت‌های با جریان خون کم دریافت می‌کنند.

نکته: عضلات اسکلتی، با اینکه به اندازه مناطق مذکور خون‌رسانی ندارند، بیشترین درصد از داروی بی‌حسی را نسبت به بافت‌های دیگر دریافت می‌کنند. چراکه بیشترین میزان از بافت بدن را تشکیل می‌دهند.

TABLE 2.3 Percentages of Cardiac Output Distributed to Different Organ Systems

Region	Percentage of Cardiac Output Received
Kidney	22
Gastrointestinal system, spleen	21
Skeletal muscle	15
Brain	14
Skin	6
Liver	6
Bone	5
Heart muscle	3
Other	8

Modified from Mohrman DE, Heller LJ. *Cardiovascular Physiology*. 7th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2010.)

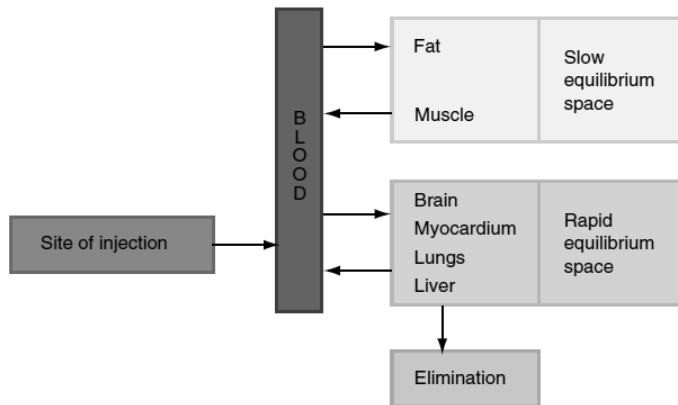
لیدوکائین، بنزو کائین و سایر داروهای بی‌حسی موضعی هستند. این داروهاروی پوست سالم‌القای بی‌حسی نمی‌کنند.

مخلوط همسان از داروهای لیدوکائین و پریلوکائین با نام EMLA – Eutectic mixture of local anesthetics می‌تواند بی‌حسی را از ورای پوست سالم ایجاد کند.

۳- مسیر تزریقی:

* تزریق وریدی داروی بی‌حسی موضعی، سریع‌ترین راه درمان دیس‌ریتمی‌های بطنی و بالا بردن سطح خون در جریان است. هر چند امکان رخداد واکنش سیستمیک (مسمومیت) در این روش بیشتر است. بنابراین فقط وقتی مزیت استفاده از دارو به صورت تزریقی بیشتر از خطرات آن باشد باید از این مسیر دارو تجویز کرد.

* وقوع دیس‌ریتمی‌های بطنی pre-fatal مانند Premature ventricular contraction (PVC) از موارد تجویز دارو از مسیر IV است.



• **Fig. 2.2** Pattern of distribution of local anesthetics after absorption. (Redrawn from Wildsmith JAW, Armitage EN, McClure JH. *Principles and Practice of Regional Anesthesia*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003.)

مقایسه بافت‌ها از لحاظ درصد خون دریافتی از قلب:

استخوان < عضله قلب < کلیه < طحال و لوله گوارش < عضلات اسکلتی < مغز < پوست < کبد
* در افراد با قلب سالم، توزیع دارو در بافت‌های بدن از مسير عروق سریع تر و در نتیجه سطح پلاسمایی دارو کمتر از افراد دچار نارسایی احتقانی قلب (CHF) است.

* Elimination half-life: نیمه عمر حذفی، عبارتست از مدت زمانی که طول می کشد ۵۰ درصد داروی بی حسی از مسير جریان خون خارج شود. با گذشت زمان دو نیمه عمر، ۷۵٪ کاهش سطح دارو و با سه نیمه عمر ۹۴ درصد کاهش خواهیم داشت.

* همه داروهای بی حسی موضعی از سد خونی-مغزی (blood-brain barrier) عبور می کنند.
* همه داروهای بی حسی موضعی از جفت عبور کرده و وارد جریان خون جنین در حال رشد می شوند.

مقایسه نیمه عمر داروهای بی حسی موضعی

بوپیواکایین (۳/۵ ساعت) < اتیدو کایین (۲/۶) < روپیواکایین = مپیواکایین < لیدو کایین = پرپلوکایین < کوکایین < آرتیکایین < تتراکایین < پروکایین < کلروپروکایین
متابولیسم (Biotransformation, Detoxification)

* یک تفاوت عمده بین داروهای استری و آمیدی، شیوه متابولیسم آن هاست.

۱- داروهای بی حسی استری:

۱- این داروها در پلاسمای متوسط آنزیم سودو کولین استراز هیدرولیز می شوند.

* سرعت هیدرولیز دارو بر میزان پتانسیل سمیت آن تاثیر گذار است. سریع ترین دارو استری که هیدرولیز می شود chloroprocaine است که کمترین سمیت را دارد.

* Tetracaine ۱۶ بار کندتر از Chloroprocaine

هیدرولیز شده و بیشترین سمیت را دارد.

- ماحصل هیدرولیز پروکایین (و سایر داروهای استری):
۱- Para-aminobenzoic acid (PABA) که

بدون تغییر از طریق ادرار دفع می شود.

۲- Diethylamine alcohol که قبل از دفع دچار

تغییرات دیگر می شود.

واکنش آلرژیک به داروهای بی حسی استری به

دلیل خود دارو نیست، بلکه مربوط به PABA است.

* در هر ۲۸۰۰ نفر، یک نفر آنزیم سودو کولین استراز

غیر طبیعی دارد. در این افراد هیدرولیز داروهای بی حسی موضعی استری و succinylcholine (که داروی شل کننده عضلانی کوتاه اثری است که در القای بیهوشی عمومی استفاده می شود) انجام نمی شود. لذا اثر داروها طولانی تر شده و احتمال مسمومیت به علت بالا بودن سطح خونی دارو بیشتر می شود.

* شل کننده عضلانی succinylcholine باعث القای

آپنه به مدت ۲ تا ۳ دقیقه می شود. در افراد با آنزیم سودو کولین استراز غیر طبیعی این مدت طولانی تر خواهد بود.

* غیر طبیعی بودن آنزیم سودو کولین استراز مشکل ارثی است. وجود هر گونه سابقه فامیلی در بروز مشکلات حین بیهوشی عمومی باید به دقت بررسی گردد. احتمال وجود این مشکل در فرد یک کنتراندیکاسیون نسبی برای تجویز داروهای بی حسی موضعی استری است.

* منع تجویز مطلق: دارو به هیچ عنوان نباید

تجویز شود.

* منع تجویز نسبی: دارو پس از بررسی مزیت‌ها

و خطر‌ها می تواند تجویز شود. هر چند کمترین میزان

لازم دارو که تاثیر مطلوب را ایجاد می کند باید تجویز

شود.

۲- داروهای بی‌حسی آمیدی:

* مهمترین محل متابولیسم این داروها کبد است. (در

مورد استرها: پلازما)

* داروهای لیدوکائین، مپروکائین، اتیدوکائین و بوپروکائین به طور کامل در کبد متابولیزه می‌شوند.

* قسمت اصلی متابولیسم Prilocaine در کبد

و قسمتی در ریه اتفاق می‌افتد.

* **Articaine** که مولکولی هیبرید از اجزای

استتری و آمیدی دارد، هم در خون و هم در کبد

متابولیزه می‌شود.

دفع (Excretion)

* ارگان اصلی دفع داروهای بی‌حسی و متابولیت‌های

آن‌ها کلیه است.

* داروهای استتری با درصد کمی در ادرار وجود دارند

چون تقریباً به‌طور کامل در پلاسما هیدرولیز می‌شوند. در

مورد Procaine، فقط ۲٪ به‌صورت تغییر نکرده در ادرار

ترشح می‌شود و ۹۰٪ به‌صورت PABA در ادرار دفع می‌شود.

* **۱۰ درصد Cocaine بدون تغییر در ادرار**

یافت می‌شود.

* آمیدها با درصد بیشتری نسبت به استرها به‌صورت

تغییر نیافته در ادرار یافت می‌شوند. کمتر از ۳٪ لیدوکائین،

۱٪ مپروکائین، ۱٪ اتیدوکائین به‌صورت تغییر نیافته در ادرار

وجود دارد (نویسنده: تناقض با مورد قبل وجود دارد، چراکه با

اینکه مپروکائین و اتیدوکائین امید هستند با درصد کمتری

از Procaine در ادرار یافت می‌شوند).

* در بیمار با نارسایی کلیوی (ASA ۴ تا ۵) شناس

ایجاد مسمومیت به علت تجمع دارو و متابولیت‌های دارو

افزایش می‌یابد، به خصوص کوکائین. این مورد شامل

بیماران دیالیزی و بیماران مبتلا به گلوپرونفریت مزمن یا

پیلونفریت نیز می‌شود.

* همان‌طور که ذکر شد، در افراد با کبد سالم حدود

۷۰ درصد از لیدوکائین تزریق شده دچار biotransfor-

mation می‌شود. در افراد دچار افت فشار خون و CHF که

جریان خون کبدی کمتر است و در سیروز کبدی، متابولیسم

دارو کمتر رخ داده و شانس وقوع مسمومیت بیشتر است.

* دیسفانکشن کبدی قابل توجه (ASA ۴ تا ۵) یا

نارسایی قلبی (ASA ۴ تا ۵) برای تجویز داروهای بی‌حسی

آمیدی کنترااندیکاسیون نسبی دارند.

* تجمع بیش از حد محصولات متابولیسم داروها که در

نارسایی قلبی یا کلیوی و با طولانی شدن زمان مصرف دارو

رخ می‌دهد می‌تواند باعث ایجاد مشکلات سیستمیک شود.

مثال آن وقوع Methemoglobinemia در بیماران

در یافت کننده Prilocaine است.

* خود Prilocaine باعث مت‌هموگلوبینمی نمی‌شود.

Orthotolidine، یک متابولیت اصلی پریلوکائین، باعث

مت‌هموگلوبینمی می‌شود.

* مثالی دیگر از اثرات فارماکولوژیک متابولیت‌های

فعال، اثر آرام‌بخشی است که بعضی مواقع پس از تجویز

لیدوکائین به وجود می‌آید. خود لیدوکائین باعث آرام‌بخشی

نمی‌شود. بلکه دو متابولیت monoethylglycinexylidide

و glycinexylidide مسئول این اثر هستند.

سیستم اعصاب مرکزی (CNS)

اثر داروی بی حسی بر CNS ← Depression

در دوزهای درمانی معمولاً تأثیری بر CNS وجود ندارد. در دوزهای بالا و سمی، مهم‌ترین رخداد وقوع علائم تشنج تونیک و کلونیک ژنرالیزه است. بین این دو سر طیف علائم دیگر با عنوان علائم و نشانه‌های preconvulsive وجود دارد. * ویژگی‌های ضد تشنجی (Anticonvulsant):

* برخی داروهای بی حسی مانند لیدوکائین، پریلوکائین، پریلوکائین، پروکائین (استر) و حتی کوکائین در دوزهای پایین خاصیت ضد تشنجی دارند (۰/۵ تا ۴ میکروگرم در میلی لیتر)

* سطحی خونی لیدوکائین که باعث ویژگی‌های ضد تشنجی می‌شود ۰/۵ تا ۴ میکروگرم در میلی لیتر است. به خصوص در متوقف کردن status epilepticus وقتی با دوز ۳-۲ mg/kg به شکل ۵۰-۴۰ میلی گرم در دقیقه تجویز شود موفق بوده است.

سؤال از ۲-۲ BOX: کدام یک جز علائم پیش از تشنج به دنبال مسمومیت با داروی بی حسی نیست؟
 الف) آهسته تر صحبت کردن (slurred speech)
 ب) اختلالات دیداری
 ج) اختلالات شنیداری
 د) اختلالات بویایی
 پاسخ: د

* داروهای بی حسی با بالا بردن آستانه تحریک در قسمتی از مغز به نام کانون epileptic که در بیمار صرعی بیش فعال شده است اثر ضد تشنجی خود را ایجاد می‌کند.

علائم پیش تشنجی داروهای بی حسی

* CNS نسبت به دیگر بافت‌ها نسبت به overdose داروهای بی حسی حساس تر است و اولین علائم overdose

• BOX 2.2 Preconvulsive Signs and Symptoms of Central Nervous System Toxicity

Signs (Objectively Observable)	Symptoms (Subjectively Felt)
Slurred speech	Numbness of tongue and circumoral region
Shivering	Warm, flushed feeling of skin
Muscular twitching	Pleasant dreamlike state
Tremor of muscles of face and distal extremities	
Generalized lightheadedness	
Dizziness	
Visual disturbances (inability to focus)	
Auditory disturbance (tinnitus)	
Drowsiness	
Disorientation	

تاریخچه تولید داروهای بی حسی

* اولین داروی بی حسی موضعی استفاده شده Cocaine بود.

* پس از Cocaine اولین داروی در دسترس Procaine بود که آن هم مانند Cocaine از گروه داروهای استری بود.

* اولین داروی آمیدی ساخته شده: Dubicaine. پس از آن لیدوکائین

* آخرین داروی استری ساخته شده Chloroprocaine

* آخرین داروی آمیدی ساخته شده Levobupivacaine و قبل از آن Ropivacaine.

TABLE 2.7 Lidocaine Blood Levels and Seizure Activity

Clinical Situation	Lidocaine Blood Level (µg/mL)
Anticonvulsive level	0.5-4
Preseizure signs and symptoms	4.5-7
Tonic-clonic seizure	>7.5

تأثیرات سیستمیک داروهای بی حسی موضعی

داروی Centbucridine (که از مشتقات quinoline است) روی سیستم قلبی عروقی و اعصاب مرکزی بدون تأثیر است، ولی ۵ تا ۸ برابر قوی تر از لیدوکائین است و به همان اندازه Onset سریع و مدت زمان اثر مشابه دارد.

در CNS دیده می‌شود.

مجدد و متابولیسم داروی بی‌حسی در بدن می‌شود.

* دو عامل باعث طولانی شدن دوره تشنج می‌شوند:

۱- افزایش جریان خون به مغز در زمان بروز تشنج و

بیشتر شدن غلظت دارو در بافت مغزی

۲- بالا رفتن متابولیسم در مغز باعث وقوع اسپیدوز

متابولیک می‌شود که سطح خونی مورد نیاز از دارو برای وقوع

تشنج را کم می‌کند.

* همه علائم و نشانه‌های **preconvulsive** که در

BOX ۲-۲ به آن اشاره شده به دلیل اثر داروی بی‌حسی در

دپرس کردن CNS به وجود می‌آید، به جز بی‌حسی اطراف

دهان و زبان که در رشته دندانپزشکی احتمالاً به دلیل اثر

موضعی دارو و بلاک اعصاب منطقه‌ای است (در سایر موارد،

خون‌رسانی بالا در دهان و اطراف آن باعث بی‌حس شدن این

بافت‌ها در **Overdose** دارویی می‌شود).

* **لیدو کایین** و پرو کایین نسبت به دیگر داروهای اثرات

preconvulsive متفاوتی ایجاد می‌کنند.

این داروها، به خصوص لیدو کایین، در ابتدا یک

آرام‌بخشی و خواب‌آلودگی خفیف ایجاد می‌کنند (برعکس

سایر داروها که علائم پیش تشنجی در آن‌ها بیشتر تحریکی یا

هیجانی - **excitatory** - است).

* به دلیل اثر مذکور، خلبانان در آمریکا، ۲۴ ساعت پس

از تزریق داروی بی‌حسی حق پرواز ندارند.

* اگر اثرات آرام‌بخشی یا هیجانی، ۵ تا ۱۰ دقیقه پس از

تزریق داخل دهانی داروی بی‌حسی دیده شد، می‌بایست آن

را هشدار بابت امکان وقوع واکنش‌های جدی‌تر تشنجی

تلقی کرد.

فاز تشنجی

* زمان فعالیت‌های تشنجی به سطح خونی دارو بستگی

دارد و با فشار **CO₂** سرخرگی (**PCO₂**) نسبت مستقیم دارد.

(نویسنده: در رفرنس به اشتباه نوشته شده نسبت معکوس)

* در **PCO₂** نرمال، لیدو کایین با سطح خونی بالاتر از

۷/۵-۱۰ میکروگرم در ml باعث وقوع تشنج می‌شود. با بالا

رفتن میزان **CO₂** خون، میزان سطح خونی مورد نیاز دارو برای

بروز علائم کاهش می‌یابد و دوره تشنج طولانی‌تر می‌شود.

* فعالیت‌های تشنجی معمولاً خود محدود شوند

هستند و کمتر از ۱ دقیقه به طول می‌انجامند. چون سیستم

قلبی عروقی معمولاً به‌طور جدی آسیب‌نپذیر و باعث توزیع

در صورت وجود **Hypercarbia** یا **Acidosis**,

میزان داروی بی‌حسی مورد نیاز برای بروز علائم

overdose کاهش می‌یابد.

* با دامنه بالا رفتن سطح خونی دارو (بالاتر از ۱۰ میکروگرم

در میلی لیتر)، تشنج متوقف می‌شود که نشان‌دهنده

Generalized CNS Depression است در این حالت

سیستم تنفسی دپرس شده و تنفس متوقف می‌شود و

خطوط روی نواز مغزی (EEG) به صورت **flat** درآمده‌اند.

مکانیسم فعالیت‌های پیش تشنجی و

تشنجی داروهای بی‌حسی

می‌دانیم که ذات فعالیت این داروها ایجاد **Depression**

در غشاهای تحریک‌پذیر است.

سؤال: چطور دارویی با توان ایجاد **Depression**

در اعصاب می‌تواند باعث ایجاد علائم تحریکی و

هیجانی (**Excitatory**) در فرد شود؟

پاسخ: از طریق بلاک کردن انتخابی مسیرهای عصبی

بازدارنده (**Inhibitory pathways**)

کور تکس مغزی دودسته نورون دارد: نورون‌های تحریکی

(**excitatory**) و نورون‌های بازدارنده (**Inhibitory**) که

با هم در تعادل هستند. وقتی سطح خونی دارو در سطح

preconvulsant باشد، نورون‌های **Inhibitory** بیشتر

۱- اثر مستقیم روی میوکارد

* داروهای بی حسی باعث کاهش دیپولاریزاسیون میوکارد می شوند. تأثیری روی پتانسیل غشا در حالت rest یا طولانی شدن فاز رپولاریزاسیون ندارند.

* علاوه بر کاهش تحریک پذیری میوکارد، کاهش ضربان قلب و کاهش قدرت انقباض نیز رخ می دهد.

* تأثیرات فوق باعث شده از داروهای بی حسی (به خصوص لیدوکائین و پروکائین) به عنوان داروهای ضد دیس ریتمی استفاده شود.

* پرمصرفترین داروهای بی حسی ضد دیس ریتمی: لیدوکائین

* Procainamide: همان مولکول پروکائین است که در آن یک ترکیب آمیدی جایگزین قسمت استری شده است. بنابراین هیدرولیز شدن آن بسیار آهسته تر از پروکائین است.

* Tocainide: آنالوگ شیمیایی لیدوکائین است. مزیت آن به لیدوکائین امکان استفاده آن از مسیر خوراکی است. اما در ۴۰ درصد مواقع همراه با اثرات جانبی است.

* اثرات مضر Tocainide:

- حالت تهوع (Nausea)

- استفراغ (Vomiting)

- لرزش (Tremor)

- پاراستزی

- آگرانولوسیتوز

- فیبروز ریوی

- احتمال ایجاد دیس ریتمی در ۱ تا ۸ درصد افراد (prodysrhythmic) است.

- امکان بدتر کردن علائم نارسایی احتقانی قلب در ۵ درصد افراد.

* پس از تزریق داخل دهانی یک یا دو کارتریج حاوی لیدوکائین، سطح دارو در خون به حدود ۲-۰.۵ میکروگرم در میلی لیتر می رسد که تأثیری بر سیستم قلبی، عروقی ندارد.

بلاک می شوند و علائم excitatory در بیمار بروز می کند. به این پدیده Inhibition of Inhibition می گویند.

* با بلاک کامل نورون های Inhibitory در سطوح بالاتر دارو در خون، فقط پیام های excitatory وجود خواهد داشت و تشنج tonic-clonic رخ می دهد.

* با افزایش غلظت دارو در خون، نورون های excitatory یا fascilitatory نیز بلاک می شوند و دپرفشن ژنرالیزه CNS رخ می دهد.

بی دردی Analgesia

* دومین اثر داروهای بی حسی موضعی بر CNS افزایش آستانه پاسخ به درد و ایجاد درجاتی از Analgesia است.

* در گذشته Procaine برای درمان دردهای مزمن و آرتریت تجویز می شد (در طول ۲۰ دقیقه) که به دلیل امکان بروز overdose امروزه دیگر تجویز نمی شود.

بهبود خلق Mood Elevation

* Cocaine از گذشته برای ایجاد سرخوشی و از بین بردن ضعف استفاده می شده و می تواند باعث اعتیاد شود.

* استفاده از Procaine (Novocaine) به عنوان داروی به اصطلاح جوان کننده (Rejuvenating) نیز آسیب زننده است (البته نه به اندازه Cocaine). اثرات دارو بیشتر مرتبط با ایجاد حالت سرخوشی است.

سیستم قلبی عروقی

(Cardiovascular system)

* در کل سیستم قلبی عروقی (CVS) نسبت به CNS در برابر اثرات داروهای بی حسی موضعی مقاوم تر است. داروها به دو شکل روی CVS اثر می گذارند.

۱- اثر سیستم روی میوکارد

۲- اثر سیستم روی عروق محیطی

* اثر تخریبی داروهای طولانی اثر بر عضلات اسکلتی از انواع کوتاه اثر بیشتر است.

* اثرات تخریبی بر عضلات برگشت پذیر هستند و رژئراسیون عضلات پس از دو هفته اتفاق می افتد.

- سیستم تنفسی

داروهای بی حسی اثر دو گانه ای روی سیستم تنفسی دارند:

۱- در سطوح پایین تر از overdose: ریلکس کردن عضلات صاف برونش

۲- در سطوح overdose: توقف تنفس متعاقب درپشن ژنرالیزه CNS

* در کل تا قبل از رسیدن سطح دارو به نزدیکی سطح-overdose، تأثیر زیادی روی سیستم تنفسی گذاشته نمی شود.

سایر تأثیرات

* بلاک کردن عصبی عضلانی

(Neuromuscular blockade)

داروهای بی حسی با همان مکانیسم بلاک کردن کانال های سدیمی می توانند ارتباط عصبی عضلانی را بلاک کنند که معمولاً از لحاظ کلینیکی مشهود نیست. اما وقتی این اثر به تأثیر شل کننده های عضلانی depolarizing (مثل succinylcholine) و Nondepolarizing (مثل atracurium و vecuronium) اضافه شود می تواند باعث طولانی شدن زمان فلج عضلانی شود. (این امر زمانی که بیمار تحت بیهوشی عمومی قرار گرفته ممکن است رخ دهد)

تداخلات دارویی

۱- تداخل با CNS depressors: مانند مخدرها، ضد اضطراب ها، باربیتورات ها، فنوتیازین) موجب افزایش تأثیر این داروها می شود.

۲- مصرف هم زمان با داروهایی که مسیر متابولیزه شدن مشترک دارند. مصرف هم زمان داروهای استری و شل کننده های عضلانی دپلاریزه کننده مانند:

* هر چه اثر وازودیلاتوری دارو بیشتر: مدت زمان و تأثیر بی حسی کمتر، شناس overdose و جذب دارو در خون و خون ریزی در محل تزریق بیشتر خواهد بود.

* اثر اولیه داروی بی حسی بر فشارخون ← افت فشارخون (Hypotension)

* سؤال: کدام یک Hypotension بیشتری

ایجاد می کند؟ لیدوکائین یا پروکائین؟

پاسخ: پروکائین

توالی معمول اثرات داروهای بی حسی بر سیستم قلبی عروقی به شرح ذیل است:

۱- در سطوح غیر overdose: افزایش فعالیت سمپاتیک باعث افزایش مختصر فشارخون متعاقب بالا رفتن برون ده قلب و ضربان قلب می شود. امکان دارد فشارخون اصلاً تغییری نکند، تنگی عروق بعضی بسترهای عروقی محیطی نیز به دلیل اثر مستقیم دارو ممکن است دیده شود.

۲- در سطوح بالاتر دارو که هنوز قبل از overdose است: کاهش مختصر فشارخون به دلیل Relax شدن عضلات صاف عروق

۳- در سطوح overdose: افت فشار شدید به دلیل کاهش قدرت انقباض قلب، کاهش برون ده قلب و کاهش مقاومت عروق محیطی

۴- در سطوح تهدید کننده حیات (lethal): کلاپس سیستم قلبی عروقی - Sinus bradycardia

۵- برخی داروهای بی حسی موضعی مانند بوپیواکائین (و تا حد کمتری روپیواکائین و اتیدوکائین) می توانند باعث فیبر بلاسیون بطنی کشنده شوند.

مسمومیت بافت های موضعی

* حساس ترین بافت به اثرات موضعی آسیب رسان داروهای بی حسی: عضلات اسکلتی