

بی حسی موضعی مالامد ۲۰۲۰

مترجمین:

دکتر شهاب الدین عزیزی

(استادیار بخش جراحی فک و صورت دانشکده دندانپزشکی پردیس بین الملل علوم پزشکی ایران)

دکتر مهدخت عزیزی (متخصص پاتولوژی بالینی و تشریحی)

دکتر آرش صراف زاده (استادیار بخش جراحی فک و صورت دانشکده دندانپزشکی اراک)

دکتر هادی گل شکن (رزیدنت جراحی فک صورت دانشکده دندانپزشکی رشت)

دکتر عسل جاسب (دانشجو دانشکده دندانپزشکی پردیس بین الملل علوم پزشکی ایران)

دکتر صدف کشاورز رهبر (دانشجو دانشکده دندانپزشکی پردیس بین الملل علوم پزشکی ایران)

ویراستار علمی:

دکتر علیرضا جهانگیرنیا (متخصص جراحی فک و صورت)

دکتر شهاب الدین عزیزی

(استادیار بخش جراحی فک و صورت دانشکده دندانپزشکی پردیس بین الملل علوم پزشکی ایران)

سرشناسه	: مالامد، استنلی، ۱۹۴۴ - م. Malamed, Stanley F.
عنوان و نام پدیدآور	: بی‌حسی موضعی مالامد ۲۰۲۰ / مؤلف استنلی مالامد؛ مترجمین شهاب‌الدین عزیزی ... [و دیگران]؛ ویراستار علمی علیرضا جهانگیرنیا، شهاب‌الدین عزیزی.
مشخصات نشر	: تهران : شایان نمودار ، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	: ۴۸۲ص: مصور (رنگی)، جدول(رنگی).
شابک	: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۶۳۷-۷
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: عنوان اصلی: Handbook of local anesthesia, 7th ed, 2020.
یادداشت	: مترجمین شهاب‌الدین عزیزی، مهدخت عزیزی، آرش صرافزاده، هادی گلشن، عسل جاسب، صدف کشاورز رهبر.
یادداشت	: کتابنامه.
موضوع	: بی‌حوشی در دندان پزشکی Anesthesia in dentistry بی‌حسی موضعی Local anesthesia
شناسه افزوده	: عزیزی، شهاب الدین، ۱۳۶۶-، مترجم، ویراستار
شناسه افزوده	: جهانگیرنیا، علیرضا، ۱۳۵۹-، ویراستار
رده بندی کنگره	: RK۵۱۰
رده بندی دیویی	: ۶۱۷/۹۶۷۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۸۴۶۳۴۷۵

نام کتاب: بی‌حسی موضعی مالامد ۲۰۲۰

مترجمین: دکتر شهاب‌الدین عزیزی، دکتر مهدخت عزیزی، دکتر آرش صرافزاده، دکتر هادی گل‌شن، دکتر عسل جاسب، دکتر صدف کشاورز رهبر

ویراستار علمی: دکتر علیرضا جهانگیرنیا، دکتر شهاب‌الدین عزیزی

ناشر: انتشارات شایان نمودار

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

مدیر تولید: مهندس علی خزعلی

حروفچینی و صفحه‌آرایی: انتشارات شایان نمودار

طرح جلد: آتلیه طراحی شایان نمودار

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: بهار ۱۴۰۱

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۶۳۷-۷

قیمت: ۴،۷۰۰،۰۰۰ ریال



انتشارات 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 مترجم

همچون روال همیشگی زندگی خدای خود را شاکرم که بار دیگر توانایی به من داد تا در کنار همکاران خوب و دانشمندم بتوانیم ترجمه ای تقریباً کامل و با حداقل نقص را تقدیم جامعه دندانپزشکی کشور نماییم. بعلت پیشرفتهای سریع و تغییر و تحول در دانش بی حسی های موضعی و آرامبخشی و آگاهی از اصول پایه فارماکولوژیک داروهای بی حس کننده و نیاز به داشتن مرجعی علمی و معتبر در این زمینه، کتاب بی حسی موضعی مالامد سالهاست که وظیفه آموزش علمی و عملی را عهده دار می باشد. در چاپهای قبلی کتاب بعلت مرجع بودن و آموزش در دوره دندانپزشکی عمومی ترجمه آن همواره حائز اهمیت بوده است و چاپ جدید ۲۰۲۰ با توجه به نیاز دانشجویان و همکاران دندانپزشک و رزیدنتهای رشته جراحی دهان و فک و صورت و متخصصین رشته های مختلف دندانپزشکی مورد ترجمه قرار گرفته است.

در چاپ جدید تغییراتی در متن فصول مختلف اعمال شده که سعی بر ترجمه دقیق گردیده و در برخی موارد کلمات علمی نیز به همان صورت لاتین نگارش شده است.

امید است که این مرجع ارزشمند مورد توجه و استفاده همکاران و دانشجویان گرامی قرار گرفته و منبع اثر مناسبی در آموزش جراحی باشد.

بطور حتم ترجمه حاضر با وجود ویراستاری، بدون اشکال نخواهد بود. لذا از طریق ایمیل پاسخگوی انتقادات اصلاحات لازم خواهم بود. Alireza_omfs@icloud.com

از انتشارات شایان نمودار بخصوص سرکار خانم آقازاده در فراهم نمودن زمینه های لازم سپاس بسیار دارم و آرزومند آرزوهای خوب همگان هستم و از خداوند حال دل خوش برای همه خواستارم.

علیرضا جهانگیرنیا

بهار ۱۴۰۱

فهرست مطالب

بخش اول: داروها

فصل اول: نوروفیزیولوژی	۶
فصل دوم: فارماکولوژی بی‌حس‌کننده‌های موضعی	۳۳
فصل سوم: فارماکولوژی انقباض‌کننده‌های عروق	۵۰
فصل چهارم: عملکرد بالینی داروهای خاص	۷۱

بخش دوم: اجزای بی‌حسی موضعی

فصل پنجم: سرنگ	۱۰۴
فصل ششم: سوزن	۱۱۹
فصل هفتم: کارتریج	۱۳۲
فصل هشتم: بی‌حسی موضعی	۱۴۳
فصل نهم: آماده‌سازی برای بی‌حسی	۱۴۷

بخش سوم: تکنیک‌های بی‌حسی موضعی ناحیه‌ای

فصل دهم: ارزیابی فیزیکی	۱۴۹
فصل یازدهم: تکنیک‌های پایه‌ای تزریق	۱۹۷
فصل دوازدهم: ملاحظات آناتومیک	۲۱۰
فصل سیزدهم: تکنیک‌های بی‌حسی ماگزینا	۲۲۸
فصل چهاردهم: تکنیک‌های بی‌حسی مندیبل	۲۷۲
فصل پانزدهم: تکنیک‌های تزریق مکمل	۳۰۳
فصل شانزدهم: ملاحظات بی‌حسی در تخصص‌های دندانپزشکی	۳۲۸

بخش چهارم: عوارض، ملاحظات قانونی، سوالات و چشم‌انداز آینده

فصل هفدهم: عوارض موضعی	۳۵۰
فصل هجدهم: عوارض سیستمیک	۳۷۵
فصل نوزدهم: مشکلات موجود در دستیابی به کنترل درد	۴۰۱
فصل بیستم: پیشرفت‌های اخیر در بی‌حسی موضعی	۴۰۹
فصل بیست و یکم: روندهای آتی در کنترل درد	۴۴۲
فصل بیست و دوم: سوالاتی که مکرراً پرسیده می‌شود	۴۵۲
فصل بیست و سوم: ملاحظات قانونی	۴۶۴

بخش ۱

داروها

نوروفیزیولوژی

خواص مطلوب بی حس کننده های موضعی

بی حسی موضعی به عنوان از دست دادن حس در یک ناحیه ی محدود از بدن ناشی از کاهش تحریک در انتهای عصب یا مهار روند هدایت در اعصاب محیطی تعریف شده است. یکی از ویژگی های مهم بی حسی موضعی این است که بدون از دست دادن هوشیاری، از دست دادن حس ایجاد می شود. در این محل اصلی و مورد نظر، بی حسی موضعی با بیهوشی عمومی تفاوت چشمگیری دارد. از روش های زیادی برای القای بی حسی موضعی استفاده می شود:

۱. آسیب مکانیکی (بهم فشردگی بافت ها)

۲. دمای پایین

۳. کمبود اکسیژن (آنوکسی)

۴. محرک های شیمیایی

۵. عوامل نورولیتیک مانند الکل و فنل

۶. عوامل شیمیایی مانند بی حس کننده های موضعی

با این حال، فقط آن دسته از روشها یا موادی که حالت بیهوشی گذرا و کاملاً برگشت پذیر ایجاد می کنند، در عمل بالینی کاربرد دارند. موارد زیر خصوصیات است که برای یک بی حس کننده موضعی مطلوب ترین است:

۱. نباید بافتی را که در آن قرار دارد، تحریک کند

۲. نباید باعث تغییر دائمی ساختار عصب شود

۳. سمیت سیستماتیک آن باید کم باشد.

۴- صرف نظر از جایی که به درون بافت تزریق می شود یا به صورت موضعی روی غشاء مخاطی استفاده می شود؛ باید مؤثر باشد

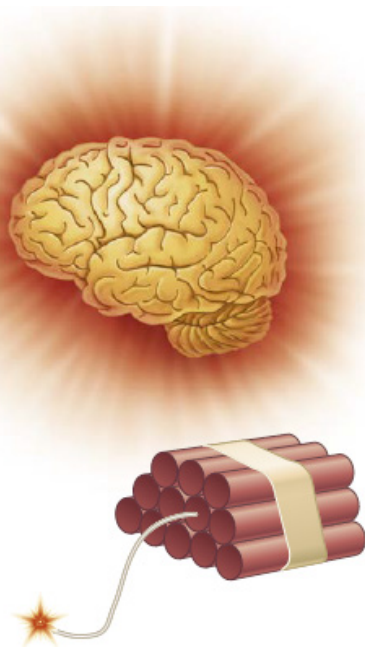
۵. مدت زمان شروع بیهوشی باید تا حد امکان کوتاه باشد

۶. مدت زمان عملکرد باید به اندازه ی کافی تا اتمام فرآیند

و تا زمانی که نیاز به ریکاوری باشد؛ طولانی باشد

بیشتر داروهای بی حسی موضعی که در این بخش مورد بحث قرار گرفته اند از دو معیار اول برخوردارند: آنها نسبتاً تحریک کننده بافت نیستند و تأثیرات آنها کاملاً برگشت پذیر است. آنچه که از اهمیت فوق العاده ی برخوردار است، سمیت سیستمیک است زیرا تمام بی حسی های تزریقی و اغلب بی حسی های موضعی سرانجام از محل تجویز خود به سیستم قلبی عروقی جذب می شوند. قدرت سمیت دارو عامل مهمی در استفاده از آن به عنوان بی حس کننده موضعی است. سمیت در بین بی حس کننده های موضعی که در حال حاضر استفاده می شود بسیار متفاوت است. در مورد سمیت در فصل ۲ به طور کاملتر بحث شده است. اگرچه این یک ویژگی مطلوب است، اما امروزه تمام داروهای بی حس کننده موضعی در استفاده بالینی، صرف نظر از تزریق یا استفاده موضعی دارو، از معیار مؤثر بودن برخوردار نیستند. چندین ماده بی حس کننده موضعی قابل تزریق قوی تر (به عنوان مثال، پروکائین، مپیواکائین) ثابت شده است که وقتی به صورت موضعی روی غشاهای مخاطی قرار می گیرد، نسبتاً بی اثر است. برای مؤثر بودن به عنوان بی حس کننده های موضعی، این داروها باید در غلظت هایی که برای بافت ها به طور موضعی تحریک کننده اند، استفاده شود، در حالی که خطر سمیت سیستمیک را افزایش می دهد. دیکلونین، بی حس کننده موضعی قوی، به دلیل خاصیت تحریک کننده بافت، بصورت تزریقی تجویز نمی شود. از طرف دیگر، لیدوکائین و تتراکائین هنگام تزریق یا استفاده موضعی در غلظت های قابل قبول بالینی، داروهای بیهوشی مؤثری هستند. آخرین عوامل - شروع سریع اثر و مدت زمان کافی عملکرد بالینی - توسط اکثر بی حس کننده های موضعی بالینی که امروزه استفاده می شوند، به طور رضایت بخشی برآورده می شوند. مدت زمان عملکرد بالینی به طور قابل توجهی در بین داروها و همچنین در بین

(به عنوان مثال، بی حس کننده موضعی) جایی بین انتهای فیوز و چوب دینامیت قرار داده شود، فیوز تا نقطه استفاده از آب می سوزد و سپس از بین می رود. دینامیت منفجر نمی شود. هنگامی که بی حسی موضعی در مقطعی بین محرک درد (به عنوان مثال، مته) و مغز قرار می گیرد، هنوز یک ایمپالس عصبی تکثیر می شود و تا نقطه استفاده از بی حسی موضعی حرکت می کند و سپس «از بین می رود»، هرگز به مغز نمی رسد، و درد اتفاق نمی افتد (شکل ۱.۲).



شکل ۱-۱ فیوز روشن شده و شعله به دینامیت می رسد. یک انفجار رخ می دهد، و بیمار احساس درد می کند

در حقیقت، بی حسی های موضعی، که بیشترین استفاده را در دندانپزشکی دارند، برای از بین بردن یا جلوگیری از درد چگونه عمل می کنند؟ بحث در مورد نظریه های فعلی به دنبال تبیین نحوه عملکرد داروهای بیهوشی موضعی، در ادامه آمده است. با این حال، برای درک بهتر عملکرد آنها، خواننده باید با اصول هدایت عصب آشنا شود. در ادامه مروری بر ویژگیهای مرتبط و خصوصیات مربوط به آناتومی و فیزیولوژی عصب انجام می شود.

فرآورده های مختلف همان دارو و همچنین نوع تزریق تجویز شده (به عنوان مثال، بلوک عصبی در مقابل سوپراپریوستال) متفاوت است. مدت زمان بیهوشی لازم برای انجام یک روش مهم، در انتخاب بی حسی موضعی مورد توجه است.

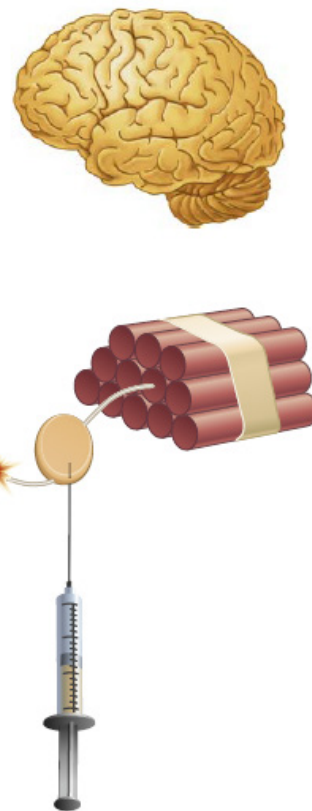
علاوه بر این خصوصیات، Bennett سایر خصوصیات مطلوب بی حس کننده موضعی را ذکر می کند:

۱. باید از توانایی کافی برای بیهوشی کامل بدون استفاده از محلولهای غلیظ شده مضر، برخوردار باشد.
۲. باید نسبتاً عاری از ایجاد واکنشهای آلرژیک باشد.
۳. باید در محلول پایدار باشد و به راحتی در بدن سوخت و ساز شود.
۴. باید استریل باشد و یا بتواند توسط گرما و بدون خراب شدن استریل شود.

هیچ ماده بی حسی موضعی در حال حاضر، همه این معیارها را برآورده نمی کند. با این حال، تمام داروهای بیهوشی اکثر آنها را برآورده می کنند. تحقیقات در تلاش برای تولید داروهای جدیدتر که دارای حداکثر عوامل مطلوب و حداقل عوامل منفی هستند، ادامه دارد.

اساس تولید و انتقال ایمپالس

در اواخر دهه ۱۸۰۰ کشف گروهی از مواد شیمیایی با توانایی جلوگیری از درد بدون ایجاد کاهش هوشیاری، گام اساسی در پیشرفت حرفه پزشکی و دندانپزشکی بود. برای اولین بار، اقدامات پزشکی و دندانپزشکی به راحتی و در صورت عدم وجود درد در بیماران هوشیار انجام می شود، واقعیتی که توسط متخصصان پزشکی و دندانپزشکی معاصر و بیماران آنها، امری بدیهی است. مفهوم عمل بی حس کننده های موضعی ساده است: آنها هم از تولید و هم از هدایت یک ایمپالس عصبی جلوگیری می کنند. در حقیقت، داروهای بی حسی موضعی، یک انسداد شیمیایی بین منبع ایمپالس (به عنوان مثال، برش جراحی در بافت های نرم) و مغز ایجاد می کنند. با ایمپالس مهار شده و جلوگیری از رسیدن آن به مغز، نمی تواند توسط بیمار به عنوان درد تعبیر شود. این شبیه تأثیر روشنائی فیوز بر روی یک چوب دینامیت است. فیوز نشان دهنده «عصب» است، در حالی که چوب دینامیت «مغز» است. اگر فیوز روشن شود و شعله به دینامیت برسد، انفجار رخ می دهد (شکل ۱-۱). وقتی یک عصب تحریک می شود، ایمپالسی تکثیر می شود که وقتی به مغز می رسد به عنوان درد تعبیر می شود. اگر فیوز روشن شود، اما «آب»



شکل ۱-۲ بی حسی موضعی در برخی از نقاط بین محرک درد و مغز قرار می گیرد (دینامیت). ایمپالس عصبی تا جایی که از بی حسی موضعی استفاده می شود حرکت می کند و سپس «می میرد»، هرگز به مغز نمی رسد و درد ایجاد نمی شود

در انتهای متوسط (یا مرکزی) آن انشعابی شبیه آنچه در زوائد محیطی مشاهده می شود، قرار دارد. با این حال، در این حالت انشعاب برای توزیع ایمپالس های ورودی (حسی) به مکان های مناسب خود در CNS برای پردازش، سیناپس هایی با هسته های مختلف در CNS تشکیل می دهد. تنه (بادی) سلول سومین قسمت نورون است. در نورون حسی که در اینجا شرح داده شده است، تنه سلول در فاصله ای از آکسون، در مسیر اصلی انتقال ایمپالس در عصب واقع شده است. بدین ترتیب بادی سلولی عصب حسی در روند انتقال ایمپالس دخیل نیست، عملکرد اصلی آن ایجاد پشتیبانی متابولیکی حیاتی برای کل نورون است (شکل B ۱-۳). سلولهای عصبی که از سیستم CNS به سمت محیط هدایت می شوند، نورونهای حرکتی نامیده می شوند و از نظر ساختاری متفاوت از سلولهای عصبی حسی هستند و همانطور که توضیح داده شد بادی سلول آنها بین آکسون و دندریت قرار گرفته است. در حالی که در سلولهای عصبی حرکتی، بادی سلول نه تنها جزء جدایی ناپذیر سیستم انتقال ایمپالس است بلکه پشتیبانی متابولیکی را نیز برای سلول فراهم می کند. نزدیک به انتهای آن، آکسون منشعب می شود، و هر شاخه به عنوان یک ترمینال آکسونی بالبوس (یا bouton) ختم می شود. انتهای آکسون با سلول های عضلانی سیناپس می شوند (شکل A ۱-۳).

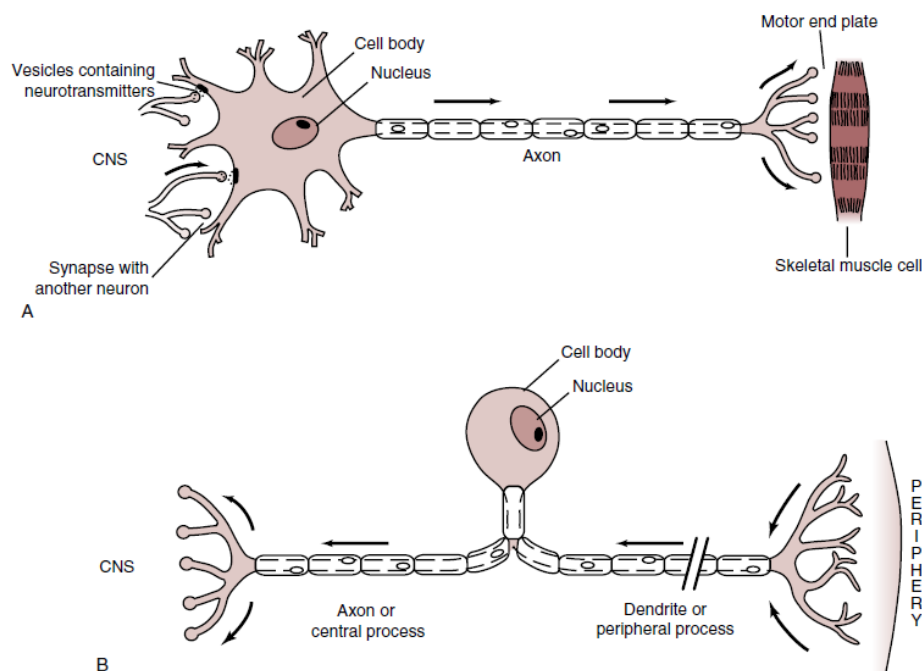
آکسون

فیبر عصبی منفرد، آکسون، یک استوانه طولانی سیتوپلاسم عصبی (آکسوپلاسم) است که در یک غلاف نازک، غشای عصبی یا آکسولما قرار دارد. سلولهای عصبی مانند همه سلولهای دیگر دارای بادی و هسته هستند. با این حال، سلولهای عصبی از این نظر با سلولهای دیگر فرق دارند که بادی سلول بواسطه ی زائده ی آکسونی در فاصله قابل توجهی قرار دارد. آکسوپلاسم، یک ماده ای ژلاتینی، با غشای عصبی پیوسته از مایعات خارج سلول جدا می شود. در برخی از اعصاب، این غشا توسط لایه میلین غنی از لیپید پوشانده شده است.

تحریک پذیری و هدایت عصب حسی، هر دو مربوط به تغییراتی است که درون غشای عصبی ایجاد می شود. بادی سلول و آکسوپلاسم برای هدایت عصب ضروری نیست. با این حال آنها مهم هستند، زیرا حمایت متابولیکی غشای عصبی احتمالاً از آکسوپلاسم مشتق شده است.

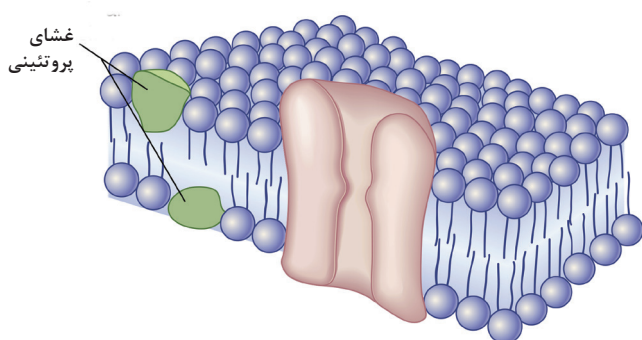
نورون

نورون یا سلول عصبی، واحد ساختاری سیستم عصبی است. آن قادر است پیام ها را بین سیستم عصبی مرکزی (CNS) و تمام قسمت های بدن منتقل کند. دو نوع اساسی از نورون وجود دارد: حسی (آورنده) و حرکتی (وابران). ساختار اساسی این دو نوع عصب به طور قابل توجهی متفاوت است (شکل A,B ۱-۳). سلولهای عصبی حسی که قادر به انتقال احساس درد هستند از سه قسمت عمده تشکیل شده است. زوائد محیطی (همچنین به عنوان منطقه دندریتیک شناخته می شود)، متشکل از انشعابات انتهایی آزاد عصب، دورترین بخش نورون حسی است. این انتهایی عصبی آزاد به تحریک تولید شده در بافت هایی که در آن قرار دارند پاسخ می دهند و ایمپالسی را تحریک می کنند که به طور مرکزی در امتداد آکسون منتقل می شود. آکسون یک ساختار کابل مانند نازک است که ممکن است کاملاً طولانی باشد (آکسون ماهی مرکب غول پیکر ۱۰۰ تا ۲۰۰ سانتی متر اندازه گیری شده است).



شکل ۱-۳: A، نورون حرکتی چند قطبی. B، نورون حسی تک قطبی.

متنوع در آکسون را از محیط خارج جدا می کند. غشای عصبی در حال استراحت دارای مقاومت الکتریکی حدود ۵۰ برابر بیشتر از مایعات داخل سلول و خارج سلول است، بنابراین مانع از عبور یون های سدیم، پتاسیم و کلراید به پایین از شیب غلظت آنها می شود. با این حال، با عبور یک ایمپالس عصبی، رسانایی الکتریکی غشای عصبی تقریباً ۱۰۰ برابر می شود. این افزایش رسانایی باعث عبور یون های سدیم و پتاسیم از طریق شیب غلظت آنها از غشاء عصبی می شود. حرکت این یون ها است که منبع انرژی سریعی را برای هدایت ایمپالس در طول عصب فراهم می کند.

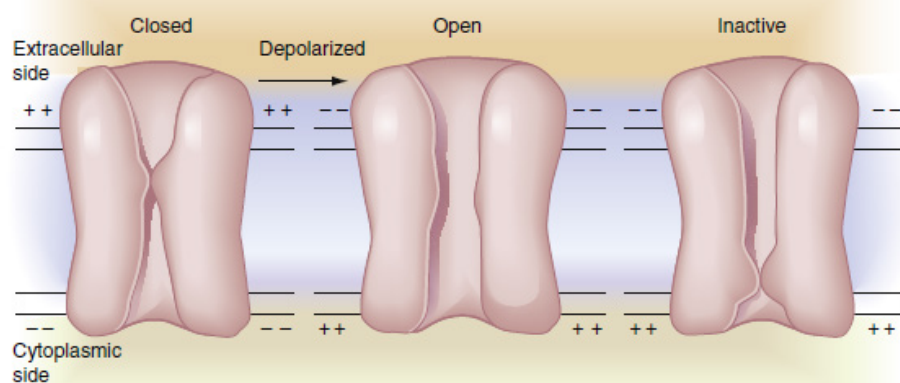


شکل ۱-۴ ساختار غشای عصبی. شبکه ی لیپوپروتئین غشای پایه که آکسوپلاسم را از مایع خارج از سلول جدا می کند. قطب های آب دوست، رو به بیرون است. انتهای چربی های آبگریز رو به داخل هستند و یک سد تقریباً غیر قابل نفوذ تشکیل می دهند. این شبکه دو مولکولی یک بستر سخت برای ماکرومولکول های پروتئینی کامل فراهم می کند که تغییرات حالت ساختاری مبتنی بر ولتاژ، باعث باز و بسته شدن کانال های یونی غشایی (ساختار مرکزی بولبوس) می شود.

غشاء (سلول) عصبی خود تقریباً ۷۰ تا ۸۰ Å ضخامت دارد. (هرآنگستروم ۱/۱۰۰۰۰ میکرومتر است). شکل ۱-۴ ساختار قابل قبولی را ارائه می دهد. همه غشاهای بیولوژیکی به منظور جلوگیری از انتشار مولکول های محلول در آب، نفوذ پذیری انتخابی از طریق منافذ یا کانال های خاص به مولکول های خاص، و برای انتقال اطلاعات از طریق گیرنده های پروتئینی پاسخ دهنده به تحریک شیمیایی یا فیزیکی توسط انتقال دهنده های عصبی یا هورمون ها (شیمیایی) یا نور، لرزش یا فشار (فیزیکی)؛ سازماندهی شده اند. غشاء به عنوان یک ساختار غیرقابل کشش و انعطاف پذیر توصیف می شود که از دو لایه مولکول های چربی (لایه ی بای لیپید فسفولیپیدها) و پروتئین ها، لیپیدها و کربوهیدرات ها تشکیل می شود. لیپیدها با انتهای هیدروفیلیک (قطبی) خود رو به سطح بیرونی و با انتهای آبگریز (غیر قطبی) به سمت وسط غشا منعطف می شوند. پروتئین ها به عنوان عناصر سازمانی اولیه غشا تجسم می شوند و به عنوان پروتئین های حمل و نقل (کانال ها، حامل ها یا پمپ ها) و مکان های گیرنده طبقه بندی می شوند. تصور می شود که پروتئین های کانال، منافذ ممتدی در غشا هستند و به برخی از یونها K^+ ، Na^+ ، Ca^{2+} اجازه می دهد تا بصورت غیر فعال جریان داشته باشند، در حالی که کانال های دیگر بسته هستند و جریان یون را فقط در صورت باز بودن کانال مجاز می دانند. غشاء عصبی بین مایع خارج سلول و آکسوپلاسم قرار دارد. آن، غلظت های یونی بسیار

ثابت می ماند. قرار گرفتن عصب در معرض بی حسی موضعی، پتانسیل آستانه آن را بالا می برد. افزایش پتانسیل آستانه به این معنی است که سدیم بیشتری باید از غشا عبور کند تا پتانسیل منفی غشایی را کاهش دهد تا به سطحی برسد که دپولاریزاسیون اتفاق می افتد. با رسیدن به پتانسیل آستانه، نفوذپذیری غشا به سدیم به طرز چشمگیری افزایش می یابد و یون های سدیم به سرعت وارد آکسوپلاسم می شوند. در پایان دپولاریزاسیون (اوج پتانسیل عمل)، پتانسیل الکتریکی عصب در واقع معکوس می شود؛ پتانسیل الکتریکی $+40$ میلی ولت وجود دارد (شکل ۱۷-۱، مرحله ۱C). کل فرایند دپولاریزاسیون تقریباً به 0.3 میلی ثانیه نیاز دارد

کانالهای یونی ترانس ممبران انجام می شود که برای عبور بدون مانع از یون های سدیم هیدراته کافی است. هجوم سریع یون های سدیم به داخل سلول عصبی باعث دپولاریزاسیون غشایی عصبی از سطح استراحت تا پتانسیل آستانه آن از حدود -50 تا -60 میلی ولت می شود (شکل ۷-۱، مراحل ۱A و ۱B در واقعیت، پتانسیل آستانه، مقدار کاهش پتانسیل منفی غشایی است که برای شروع یک پتانسیل عمل لازم است. کاهش 15 میلی ولت پتانسیل منفی ترانس ممبران (به عنوان مثال، از -70 به -55 میلی ولت) برای رسیدن به پتانسیل آستانه یک عصب نرمال ضروری است. اختلاف ولتاژ کمتر از 15 میلی ولت باعث شروع یک ایمپالس نمی شود. در یک عصب نرمال، آستانه شلیک



شکل ۸-۱: مراحل انتقال کانال سدیم. دپولاریزیشن پتانسیل غشاستراحت را از منفی داخلی (چپ) به مثبت داخلی (مرکز) معکوس می کند. پروتئین های کانال از حالت استراحت (بسته) به مرحله رسانش یونی (باز) تحت تغییرات ساختاری مربوطه قرار می گیرند. تغییر وضعیت از باز (مرکز) به غیرفعال (راست) ادامه می یابد، جایی که ساختار کانال حالت متفاوتی دارد، اما هنوز هم نفوذناپذیر است. با رپولاریزیشن، کانال رفرکتوری (تحریک ناپذیر) غیرفعال شده به تنظیمات اولیه استراحت (سمت چپ) باز می گردد، آماده برای توالی بعدی. (Redrawn from Siegelbaum SA, Koester F: Ion channels. In Kandel ER, editor: Principles of neural science, ed, 3 Norwalk, 1991, Appleton-Lange).

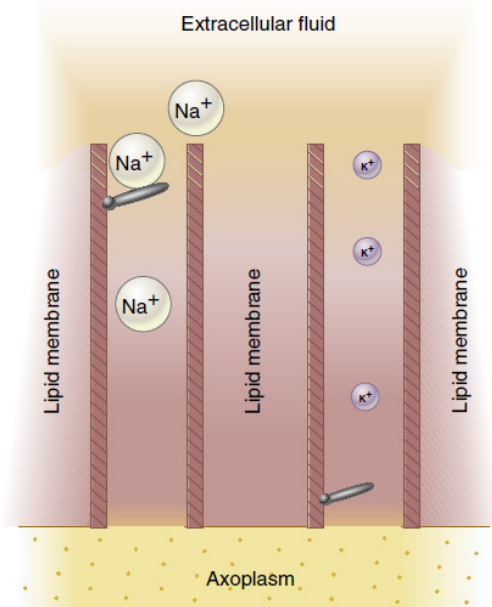
رپولاریزاسیون

یون در امتداد شیب غلظت خود (بالاتر به پایین) حرکت می کند. پس از بازگشت پتانسیل غشا به سطح اولیه (میلی ولت 70)، اندکی سدیم اضافی در سلول عصبی همراه با اندکی پتاسیم اضافی در خارج سلول وجود دارد. سپس یک دوره فعالیت متابولیکی آغاز می شود که در آن انتقال فعال یونهای سدیم به خارج از سلول از طریق پمپ سدیم اتفاق می افتد. برای انتقال یونهای سدیم به خارج از سلول عصبی در برابر شیب غلظت آنها، یک انرژی صرف می شود. این انرژی از متابولیسم اکسیداتیو آدنوزین تری فسفات حاصل می شود. تصور می شود که همان مکانیسم پمپاژ، مسئول انتقال فعال یون های پتاسیم به داخل سلول در برابر شیب غلظت آنها باشد. فرایند رپولاریزاسیون به 0.7 میلی ثانیه نیاز دارد

پتانسیل عمل با رپولاریزاسیون غشا خاتمه می یابد. این امر در اثر غیرفعال شدن افزایش نفوذپذیری به سدیم ایجاد می شود. در بسیاری از سلول ها، نفوذپذیری به پتاسیم نیز افزایش می یابد، و در نتیجه هجوم K^+ ایجاد می شود و منجر به رپولاریزاسیون سریع تر در غشا و بازگشت به پتانسیل استراحت آن می شود (شکل ۷-۱، مرحله ۲).

حرکت یونهای سدیم به داخل سلول در حین دپولاریزاسیون و حرکت بعدی یونهای پتاسیم به خارج از سلول در هنگام رپولاریزاسیون، منفعل است (بدون نیاز به صرف انرژی)، زیرا هر

شرح داده شده اند). وجود این کانالها به توضیح نفوذپذیری غشا یا نفوذ ناپذیری غشا در برخی یونها کمک می کند. قطر داخلی کانالهای سدیم تقریباً 0.3 تا 0.5 نانومتر است.



شکل ۹-۱ کانالهای غشایی تا حدی مسدود شده اند. عصب در حال استراحت است یون های سدیم هیدراته ($+Na$) برای عبور از کانالها خیلی بزرگ هستند، اگرچه یون های پتاسیم ($+K$) می توانند بدون مانع از آن عبور کنند.

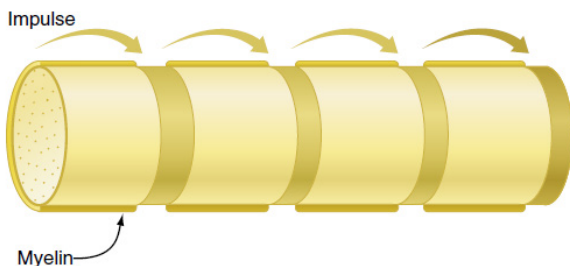
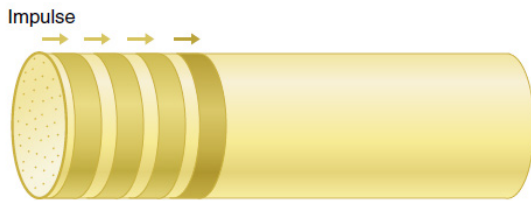
قطر یون سدیم کمتر از یون پتاسیم یا کلرید است و بنابراین یون سدیم باید آزادانه در گردان غلظت خود از طریق کانالهای غشایی به درون سلول عصبی پخش شود. با این حال، این اتفاق نمی افتد، زیرا همه این یونها مولکولهای آب را جذب می کنند و بنابراین هیدراته می شوند. یونهای سدیم هیدراته دارای شعاع $3.4 \text{ \AA}$ هستند که تقریباً 50% بیشتر از شعاع $2.2 \text{ \AA}$ یونهای پتاسیم و کلرید است. بنابراین یونهای سدیم برای عبور از کانالهای باریک هنگام استراحت عصب، بسیار بزرگ هستند (شکل ۹-۱). یونهای پتاسیم و کلرید می توانند از این کانالها عبور کنند. در طول دپولاریزاسیون، یونهای سدیم به راحتی از غشای عصبی عبور می کنند زیرا تغییرات ساختاری که در غشا ایجاد می شود، باعث گسترش گذرا این کانالهای غشایی به اندازه کافی می شود تا اجازه عبور بدون مانع از یون های سدیم را از شیب غلظت آنها به داخل آکروپلاسم فراهم کند (تغییر شکل از C به O). این مفهوم را می توان بصورت باز شدن دروازه در هنگام دپولاریزاسیون که به صورت نسبی کانال را در غشاء در حال استراحت، مسدود می کند؛ تجسم کرد (C) (شکل ۱۰-۱).

بلافاصله پس از اینکه محرک یک پتانسیل عملی را آغاز کرد، برای مدت زمانی، عصب قادر به پاسخگویی به محرک دیگر، بدون در نظر گرفتن قدرت آن، نیست. این دوره تحریک ناپذیری مطلق نامیده می شود و تقریباً در طول مدت قسمت اصلی پتانسیل عمل، ادامه دارد. دوره تحریک ناپذیری مطلق با یک دوره تحریک ناپذیری نسبی دنبال می شود، که در طی آن یک ایملپالس جدید می تواند آغاز شود اما فقط توسط یک محرک قوی تر از حد طبیعی. دوره تحریک ناپذیری نسبی همچنان کاهش می یابد تا زمانی که به سطح طبیعی تحریک پذیری برگردد، در آن زمان گفته می شود که عصب رپولاریزه می شود. در طی دپولاریزاسیون، بخش عمده ای از کانال های سدیم یونی در حالت باز (O) آنها یافت می شود (بنابراین اجازه ورود سریع $+Na$ را می دهد). به دنبال آن یک کاهش آرام تر به حالت غیرفعال سازی (I) کانالها به حالت غیر رسانا، انجام می شود. غیرفعال سازی موقتاً کانالها را به حالتی تبدیل می کند که در پاسخ به دپولاریزاسیون (دوره تحریک ناپذیری مطلق) نمی توانند باز شوند. این حالت غیرفعال به آرامی به عقب برگردانده می شود، بنابراین بیشتر کانالها در حالت بسته (C) در استراحت قرار می گیرند وقتی که غشا رپولاریزه شده باشد (-70 میلی ولت). هنگام دپولاریزاسیون، کانالها ساختار را تغییر می دهند، ابتدا به حالت رسانای یونی باز (O) و سپس به حالت غیر رسانای غیرفعال (I) تغییر می کنند. اگرچه هر دو حالت C و I با کانالهای غیر رسانا مطابقت دارند، اما تفاوت آنها در این امر است که دپولاریزاسیون می تواند کانالهایی را از حالت C به حالت O دوباره بکار بگیرد اما از حالت I امکان پذیر نیست. شکل ۸-۱ مراحل انتقال کانال سدیم را توصیف می کند.

کانال غشایی

منافذ آبی مجزا از طریق غشای عصبی تحریک پذیر، کانالهای یونی سدیم نامیده می شوند، ساختارهای مولکولی هستند که نفوذپذیری آن را نسبت به سدیم واسطه می کنند. به نظر می رسد یک کانال، یک لیپوگلیکوپروتئین است که به طور محکم در غشا قرار دارد (شکل ۴-۱). این متشکل از یک منافذ آبی است که غشا را پوشانده است که حداقل در یک نقطه به اندازه کافی باریک است تا بین یونهای سدیم و سایر یونها تفاوت قائل شود. $+Na$ ، 12 برابر راحت تر از $+K$ عبور می کند. این کانال همچنین شامل بخشی است که در پاسخ به تغییرات پتانسیل غشا، شکل خود را تغییر می دهد و بدین ترتیب عبور یونها از طریق منافذ را «gating» می کند (حالات C، I و O).

گسترش ایمپالس



شکل ۱-۱۲ هدایت جهشی. مقایسه انتشار ایمپالس در آکسون های غیر میلین شده (بالا) و میلین شده (تحتانی). در آکسونهای غیر میلین ، با دپلاریزاسیون پی در پی قطعات غشای مجاور و کوتاه ، ایمپالس به جلو حرکت می کند. از طرف دیگر ، دپلاریزاسیون در آکسون های میلین شده ناپیوسته است. ایمپالس از گره به گره به جلو می پرد. توجه داشته باشید که پس از چهار توالی دپلاریزاسیون ، ایمپالس در آکسون میلین چقدر جلوتر است. (RH Jong de from Redrawn: Mosby ,1994 ,Louis St ,anesthetics Local)

هدایت جهشی معمولاً از یک گره به گره دیگر به صورت مرحله ای پیشرفت می کند. با این حال، می توان نشان داد که جریان در گره بعدی هنوز از حد ضروری برای رسیدن به آستانه غشای گره بیشتر است. اگر هدایت یک ایمپالس در یک گره مسدود شود، جریان موضعی از آن گره می پرد و برای بالا بردن پتانسیل غشا در گره بعدی به پتانسیل آستانه، تولید دپلاریزاسیون کافی است. حداقل ۸ تا ۱۰ میلی متر عصب باید توسط محلول بی حسی پوشانده شود تا انسداد کامل حاصل شود.

حالت و محل عمل بی حسی های موضعی

چگونه و از کجا بی حس کننده های موضعی فرآیندهای تولید و انتقال ایمپالس را تغییر می دهند باید مورد بحث قرار گیرد. ممکن است بی حسی های موضعی در یک یا چند روش زیر در روند تحریک در غشای عصبی تداخل داشته باشند:

۱- تغییر پتانسیل استراحت پایه ی غشای عصبی

۲- تغییر پتانسیل آستانه (سطح آستانه)

۳- کاهش میزان دپلاریزیشن

۴- طولانی شدن میزان رپلاریزیشن

مشخص شده است که اثرات اولیه داروهای بی حسی موضعی در مرحله دپلاریزیشن پتانسیل عمل رخ می دهد. این اثرات

ایمپالس تکثیر شده در امتداد غشای عصبی به سمت CNS حرکت می کند. گسترش این ایمپالس بسته به میلین شدن یا نشدن عصب متفاوت است.

اعصاب بدون میلین

فیبر عصبی بدون میلین در واقع یک استوانه طولانی با غشای سلولی با مقاومت الکتریکی بالا است ، که هسته رسانای آکسوپلاسم با مقاومت کم، را احاطه کرده و همه ی آن را در مایع خارج سلولی با مقاومت کم، قرار می دهد.

غشای سلولی با مقاومت بالا و محیط داخلی و خارج سلولی با مقاومت کم، باعث کاهش سریع دینسیتی جریان در فاصله کمی از قطعه دپولاریزه می شود. در مناطق بلافاصله مجاور این قطعه دپولاریزه، جریان موضعی می تواند برای شروع دپلاریزیشن در غشای استراحت کافی باشد. اما در مناطق دورتر، آن برای دستیابی به آستانه ناکافی خواهد بود.

گسترش یک ایمپالس در یک فیبر عصبی فاقد میلین به عنوان یک روند رو به جلو نسبتاً آهسته توصیف می شود (شکل ۱-۱۲). سرعت هدایت در فیبرهای فاقد میلین $1/2 C$ بر ثانیه است در مقایسه با فیبرهای $A\alpha$ و $A\delta$ میلینه که $14/8$ تا 120 متر بر ثانیه می باشند.

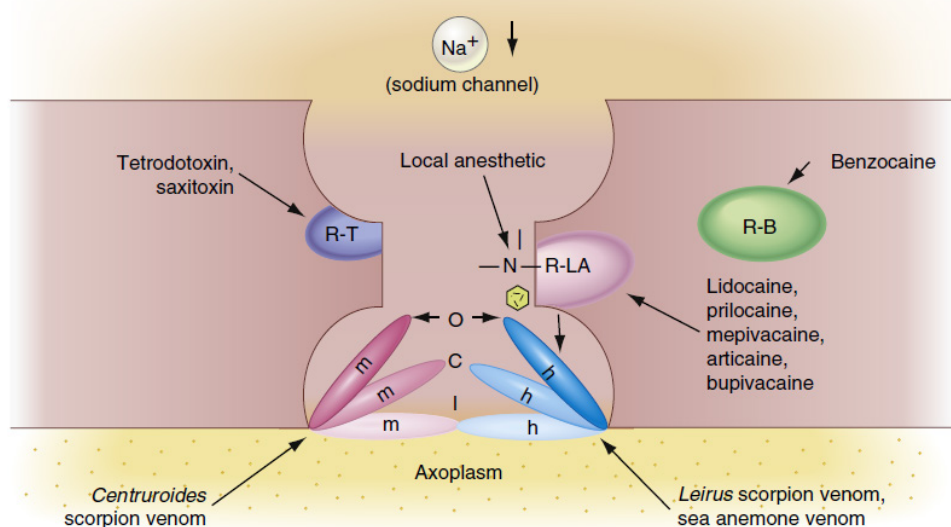
اعصاب میلین دار

گسترش ایمپالس در اعصاب میلین دار به دلیل لایه مواد عایق جدا کننده بارهای داخل سلول و خارج سلول، با سلولهای عصبی فاقد میلین متفاوت است. هرچه بارها از هم دورتر باشند، جریان کمتری برای شارژ غشا، نیاز است. بنابراین جریان های موضعی می توانند در اعصاب میلین شده بسیار دورتر از عصب غیر میلین، پیش از آنکه قادر به دپلاریزیشن غشای عصبی پیش روی خود نباشند، حرکت کنند.

هدایت ایمپالس در اعصاب میلین دار با جهش جریان از گره (گره Ranvier) به گره رخ می دهد، فرایندی که از آن به عنوان رسانایی saltatory یاد می شود (شکل ۱-۱۲ را ببینید) (saltare فعل لاتین «جهش» است). این شکل از هدایت ایمپالس بسیار سریعتر و با مصرف انرژی بیشتر نسبت به اعصاب فاقد میلین، استفاده می شود. ضخامت غلاف میلین با افزایش قطر آکسون، افزایش می یابد. علاوه بر این، فاصله بین گره های مجاور Ranvier با قطر بیشتر آکسون افزایش می یابد. به دلیل این دو عامل، هدایت جهشی در آکسون ضخیم تر سریعتر است.

نظریه گیرنده خاص (Specific Receptor theory)، که امروزه مورد پسندترین نظریه است، پیشنهاد می‌کند که بی‌حس‌کننده‌های موضعی با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی کانال سدیم، عمل می‌کنند (شکل ۱۴-۱). عمل دارو مستقیم است و با تغییر در ویژگی‌های عمومی غشای سلول ایجاد نمی‌شود. مطالعات بیوشیمیایی و الکتروفیزیولوژیک نشان داده است که یک محل گیرنده خاص برای بی‌حسی‌های موضعی در کانال سدیم یا در سطح خارجی آن یا در سطح آکسوپلاسمی داخلی وجود دارد. هنگامی که بی‌حس‌کننده موضعی به گیرنده‌ها دسترسی پیدا کرد، نفوذ پذیری به یون‌های سدیم کاهش می‌یابد یا از بین می‌رود، و هدایت عصبی قطع می‌شود. بی‌حس‌کننده‌های موضعی بر اساس توانایی آنها در واکنش با مکانهای گیرنده خاص در کانال سدیم طبقه‌بندی می‌شوند. به نظر می‌رسد که داروها می‌توانند هدایت عصبی را حداقل در چهار مکان درون کانال سدیم تغییر دهند (شکل ۱۴-۱ را ببینید): در کانال سدیم (بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمین سوم، به عنوان مثال، لیدوکائین، آرتیکائین، مپیواکائین، پریلوکائین، بوپیواکائین) ۱- در سطح خارجی کانال سدیم (تترودوتوکسین، ساکسیتوکسین، ساکسی توکسین) ۲- در دروازه فعال سازی (سم عقرب) ۳- در دروازه غیر فعال سازی (سم عقرب)

امروز به دو نظریه دیگر، گسترش غشا و نظریه‌های گیرنده خاص اعتبار داده شده است. از این دو، تئوری گیرنده‌های خاص به طور گسترده تری استفاده می‌شود. تئوری انبساط غشا^۱ بیان می‌کند که مولکول‌های بی‌حس‌کننده موضعی به مناطق آبگریز غشاهای تحریک پذیر انتشار می‌یابند و باعث ایجاد یک اختلال عمومی در ساختار غشای می‌شوند، برخی از مناطق بحرانی را در غشا گسترش می‌دهند و از افزایش نفوذ پذیری به یون‌های سدیم جلوگیری می‌کنند. داروهای بی‌حسی موضعی که بسیار محلول در چربی هستند، می‌توانند به راحتی به قسمت لیپیدی غشای سلول نفوذ کرده و تغییری در پیکربندی ماتریس لیپوپروتئین غشای عصبی ایجاد کنند. این منجر به کاهش قطر کانالهای سدیم می‌شود که منجر به مهار هدایت سدیم و تحریک عصبی می‌شود (شکل ۱۳-۱). تئوری انبساط غشایی به عنوان یک توضیح احتمالی برای فعالیت بی‌حسی موضعی دارو مانند بنزوکائین، که به شکل کاتیونی وجود ندارد را به عنوان فعالیت بی‌حسی موضعی قوی نشان می‌دهد. ثابت شده است که غشاهای عصبی که در معرض بی‌حسی موضعی قرار می‌گیرند، منبسط شده و مایع می‌شوند. با این حال، هیچ مدرک مستقیمی نشان نمی‌دهد که هدایت عصبی به طور کلی توسط انبساط غشا، مسدود می‌شود.



شکل ۱۴-۱ بی‌حسی‌های موضعی آمین سوم با اتصال به گیرنده درون کانال سدیم (R-) LA مانع از هجوم سدیم در حین انتقال عصب می‌شوند. این مکانیسم فعال سازی طبیعی (ساختار O gate، دیلاریزاسیون) را مسدود می‌کند و همچنین دروازه‌های فعال سازی و غیرفعال سازی (h و m) را به موقعیتی شبیه به حالت غیرفعال (I) ارتقا می‌دهد. سموم بیوتوکسین (T-R) هجوم سدیم را در یک گیرنده سطح خارجی مسدود می‌کنند. سموم مختلف این کار را با تغییر فعالیت دروازه‌های فعال و غیرفعال انجام می‌دهند. و بنزوکائین (B-R) این کار را با گسترش غشا انجام می‌دهد. C، کانال در ساختار بسته. (TJ Pallasch from Redrawn: News1 Serv Drug Dent, 4:25, 1983).

ایمن را کاهش می دهند، هم سرعت افزایش پتانسیل عمل و هم سرعت هدایت آن را کاهش می دهند. وقتی فاکتور ایمنی به زیر واحد برسد، رسانایی از کار می افتد و بلوک عصبی ایجاد می شود.

جدول ۳-۱ طبقه بندی مواد بی حس کننده موضعی بر اساس محل بیولوژیکی و نحوه عملکرد

کلاس	تعریف	ماده شیمیایی
A	عملکرد دارو در محل گیرنده در غشای عصبی	سموم بیوتوکسین (به سطح خارجی عنوان مثال تترودوتوکسین، ساکسی توکسین
B	عملکرد دارو در محل گیرنده در سطح داخلی غشای عصبی	آنالوگ آمونیوم چهار جزئی لیدوکائین سم عقب
C	عواملی که با مکانیزم فیزیکی میکال مستقل از گیرنده ها عمل می کنند	بنزوکائین
D	عواملی که با مکانیسم های ترکیب گیرنده و مستقل از گیرنده عمل می کنند	اکثر عوامل بی حس کننده موضعی از نظر بالینی (به عنوان مثال، آرتیکائین، بوپیواکائین، لیدوکائین، مپیواکائین، پریلوکائین)

داروهای بی حسی موضعی، هدایت پتاسیم ($+k$) از طریق غشای عصبی را بسیار جزئی، کاهش می دهند.

تصور می شود که یون های کلسیم ($+Ca^{2+}$)، که به صورت محدود در غشای سلول وجود دارد، یک اثر تنظیم کننده بر حرکت یون های سدیم در سراسر غشای عصبی دارند. آزاد سازی یونهای کلسیم متصل شده از سایت گیرنده کانال یونی ممکن است عامل اصلی افزایش نفوذپذیری غشا عصبی نسبت به سدیم باشد. این اولین قدم در دیپلاریزیشن غشای عصبی است. مولکول های بی حس کننده موضعی ممکن است از طریق تضاد رقابتی با کلسیم برای برخی از مکان های غشای عصبی عمل کنند. توالی زیر مکانیسم پیشنهادی عمل بی حسی موضعی است:

۱- جابجایی یون های کلسیم از محل گیرنده کانال سدیم، که اجازه می دهد به

۲- اتصال مولکول بی حس کننده موضعی به این محل گیرنده، که باعث ایجاد....

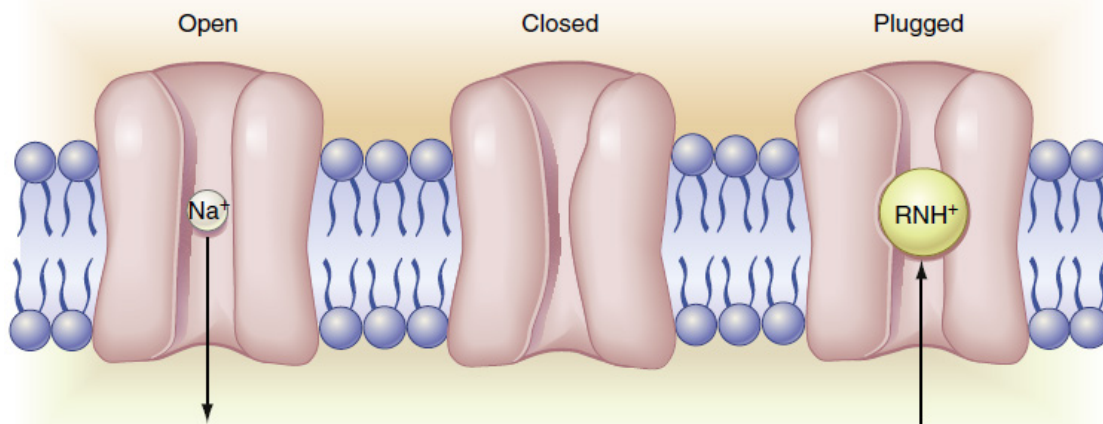
جدول ۳-۱ طبقه بندی بیولوژیکی بی حس کننده های موضعی را بر اساس محل اثر آنها و فرم فعال ترکیب ارائه می دهد. داروها در کلاس C فقط به شکل بدون بار (RN) وجود دارند، در حالی که داروهای کلاس D به دو صورت باردار شده و بدون بار وجود دارند. تقریباً ۹۰٪ از اثرات انسداد داروهای کلاس D ناشی از فرم کاتیونی دارو است. فقط ۱۰٪ از عمل انسداد بصورت پایه ای تولید می شود (شکل ۱۵-۱).

فیبرهای عصبی میلین دار

یک عامل اضافی باید با توجه به محل اثر بی حسی موضعی در اعصاب میلین شده در نظر گرفته شود. غلاف میلین آکسون را از نظر الکتریکی و دارویی عایق بندی می کند. تنها محلی که در آن مولکول های بی حس کننده موضعی به غشای عصبی دسترسی دارند، در گره های Ranvier است، جایی که کانال های سدیم به وفور یافت می شود. تغییرات یونی که در طول هدایت ایмпالس ایجاد می شوند فقط در گره ها وجود می آیند. از آنجا که ممکن است یک ضربه از یک یا دو گره مسدود شده عبور کرده یا به مسیر خود ادامه دهد، لازم است حداقل دو یا سه گره بلافاصله در مجاورت محلول بیهوشی مسدود شوند تا بی حسی موثر حاصل شود - طول تقریبی ۸ تا ۱۰ میلی متر. تراکم کانال سدیم در اعصاب میلین شده و فاقد میلین متفاوت است. در اعصاب کوچک بدون میلین، تراکم کانالهای سدیم حدود ۰/۳۵ میکرومتر است، در حالی که در گره های Ranvier در فیبرهای میلین شده، ممکن است تا ۰/۲۰۰۰ میکرومتر باشد. به طور میانگین در طول عصب، کانالهای سدیم نسبتاً کمی در غشاهای عصبی غیر میلین شده، وجود دارد. به عنوان مثال، در عصب بویایی مارماهی، نسبت کانالهای سدیم به مولکولهای فسفولیپید ۱:۶۰,۰۰۰ است، که مربوط به یک فاصله متوسط بین کانالها ۰/۲ μm است، در حالی که در گره های پرتراکم Ranvier، کانالها فقط توسط ۷۰ آنگستروم جدا می شوند.

بی حسی موضعی برای جلوگیری از انتقال عصب چگونه کار می کند

اقدام اصلی بی حس کننده های موضعی در تولید یک بلوک هدایتی، کاهش نفوذپذیری کانال های یونی به یون های سدیم ($+Na$) است. بی حس کننده های موضعی به طور انتخابی اوج نفوذ پذیری به سدیم را که مقدار آن به طور معمول حدود پنج تا شش برابر بیشتر از حداقل لازم برای هدایت ایмпالس است، مهار می کنند (به عنوان مثال یک فاکتور ایمن برای هدایت، حدود پنج تا شش برابر است). داروهای بی حسی موضعی این فاکتور



شکل ۱۵-۱ ورودی کانال. در سمت چپ یک کانال باز وجود دارد که برای ورود یون سدیم به سمت داخل نفوذ پذیر است. کانال مرکزی در حال استراحت و بسته است. اگرچه در اینجا به یون سدیم نفوذ ناپذیر است، کانال همچنان به ولتاژ واکنش نشان میدهد. کانال سمت راست اگرچه ساختارش باز است اما نفوذ ناپذیر است زیرا دارای کاتیون بی حسی موضعی باند شده به محل گیرنده دروازه است. توجه داشته باشید که بی حس کننده موضعی از طرف آکسوپلاسمی (پایین) وارد کانال می شود. فیلتر کانال مانع از ورود مستقیم از طریق دهان خارجی می شود. بی حس کننده موضعی غشا را در برابر یون سدیم نفوذ ناپذیر می کند و از این رو با جریان های فعلی موضعی غیرقابل تحمل است. (Mosby, ۱۹۹۴, Louis St, anesthetics Local :RH Jong de from Redrawn)

ثانویه هستند. ساختار بی حسی موضعی معمولی در شکل ۱۶-۱ و ۱۷-۱ نشان داده شده است. قسمت لیپوفیلی بزرگترین قسمت مولکول است. از نظر ساختار آروماتیک، از اسید بنزوئیک، آنیلین یا تیوفن (آرتیکائین) مشتق شده است. تمام بی حسی های موضعی آمفیپاتیک هستند. یعنی هر دو ویژگی چربی دوست و آب دوست، به طور کلی در انتهای مخالف مولکول را دارند. قسمت هیدروفیل یک مشتق آمینه از الکل اتیل یا اسید استیک است. داروهای بی حسی موضعی بدون قطعه آب دوست، برای تزریق مناسب نیستند اما بی حس کننده های موضعی خوبی هستند (به عنوان مثال، بنزوکائین). ساختار بی حسی توسط یک زنجیره هیدروکربنی میانی حاوی استر یا پیوند آمید تکمیل می شود. سایر مواد شیمیایی، به ویژه مسدودکننده های هیستامین و آنتی کولینرژیک، این ساختار اساسی را با داروهای بی حسی موضعی دارند و معمولاً خاصیت بی حسی موضعی ضعیفی دارند.

داروهای بی حسی موضعی ممکن است با توجه به ارتباط شیمیایی آنها به عنوان آمینو استرها یا آمینو آمیدها طبقه بندی شوند. ماهیت پیوند در تعریف چندین خاصیت بی حس کننده موضعی از جمله حالت اساسی تحول بیولوژیکی مهم است. داروهای بی حسی موضعی مرتبط با استر (به عنوان مثال، پروکائین) به راحتی در محلول آبی هیدرولیز می شوند. داروهای بی حس کننده موضعی با استفاده از آمیدلینک (به عنوان مثال، لیدوکائین) نسبتاً در برابر هیدرولیز مقاوم هستند. درصد بیشتری از یک داروی مرتبط با آمید نسبت به داروی

۳- انسداد کانال سدیم و یک ...

۴- کاهش هدایت سدیم، که منجر به ...

۵- تنزل میزان دیپلاریزیشن الکتریکی و ...

۶- عدم دستیابی به سطح بالقوه آستانه، همراه با ...

۷- عدم توسعه پتانسیل های عمل تکثیر شده، که نامیده می شود...

۸- بلوکه شدن مسیر هدایت

مکانیزمی که به موجب آن یون های سدیم به آکسوپلاسم عصب وارد می شوند، بوسیله آغاز یک پتانسیل، توسط بی حسی های موضعی تغییر می یابند. غشای عصبی در حالت پلاریزه باقی می ماند زیرا جابجایی یونی مسئول پتانسیل عمل، قادر به گسترش نیستند. از آنجا که پتانسیل الکتریکی غشا بدون تغییر باقی می ماند، جریان های موضعی ایجاد نمی شوند و مکانیسم خودتداوم انتشار ایمپالس متوقف می شود. ایمپالسی که به یک قسمت عصبی مسدود شده می رسد، متوقف می شود زیرا قادر به آزاد کردن انرژی لازم برای ادامه انتشار آن نیست. انسداد عصبی تولید شده توسط داروهای بی حسی را انسداد عصبی غیر دیپلاریزه می نامند.

فرمول های فعال بی حس کننده موضعی

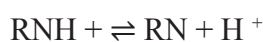
مولکول های بی حسی موضعی

بیشتر بی حسی های موضعی تزریقی آمین های سوم هستند. فقط تعداد کمی (به عنوان مثال، پریلوکائین، هگزیلکائین) آمین های

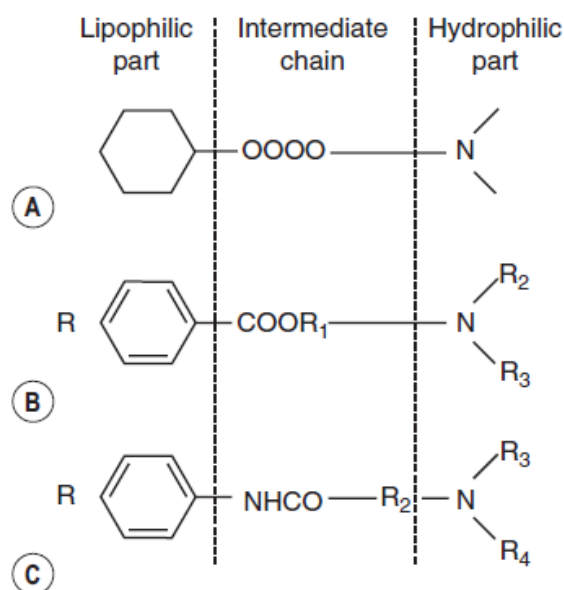
یا آلوده تزریق می‌شوند. روند التهابی محصولات اسیدی تولید می‌کند: pH بافت طبیعی ۷/۴ است. PH ناحیه ملتهب ۵ تا ۶ است. بی‌حس‌کننده‌های موضعی حاوی اپی‌نفرین یا سایر تنگ‌کننده‌های عروق توسط سازنده، اسیدی می‌شوند تا اکسیداسیون تنگ‌کننده‌های عروق را مهار کنند (صفحه ۱۸). pH محلول‌های بی‌حسی موضعی بدون اپی‌نفرین حدود ۶/۵ است. محلول‌های حاوی اپی‌نفرین دارای pH در محدوده حدود ۳/۵ تا ۴/۴ هستند. از نظر بالینی، این PH اسیدی‌تر و پایین‌تر احتمالاً باعث ایجاد احساس «سوزش» در هنگام تزریق، شروع بی‌حسی کمی کندتر و درد پس از تزریق در محل تزریق دارو می‌شود. بالا بردن (PH قلیایی سازی) محلول بی‌حسی موضعی سرعت عمل، و اثر بالینی آن را افزایش می‌دهد، و تزریق آن را راحت‌تر می‌کند. با این حال، پایه بی‌حسی موضعی، به دلیل ناپایدار بودن، در محلول‌های قلیایی رسوب می‌کند و باعث می‌شود این آماده سازی‌ها برای استفاده بالینی مناسب نباشد. داروهای بی‌حسی موضعی بافر شده (به عنوان مثال قلیایی شده) در سالهای اخیر هم در پزشکی و هم در دندانپزشکی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. بی‌کربنات سدیم یا به ندرت دی‌اکسید کربن (CO₂) که بلافاصله قبل از تزریق به محلول بی‌حسی اضافه می‌شود، راحتی بیشتر و شروع سریع بی‌حسی را فراهم می‌کند (به بخش ۲۰ مراجعه کنید). استفاده از بی‌حسی موضعی بافر شده در دندانپزشکی به تفصیل در فصل ۲۱ آمده است. با وجود تغییرات بالقوه گسترده در PH مایعات خارج سلول، pH در داخل یک عصب پایدار می‌ماند. عملکرد طبیعی یک عصب تحت تأثیر تغییرات محیط خارج سلولی بسیار کم است. با این حال، توانایی یک بی‌حس‌کننده موضعی برای جلوگیری از تکانه‌های عصبی با تغییر در pH خارج سلول به شدت تغییر می‌کند.

تفکیک بی‌حسی‌های موضعی

همانطور که بحث شد، داروهای بی‌حسی موضعی به عنوان نمک‌های اسیدی (معمولاً هیدروکلراید) برای استفاده بالینی در دسترس هستند. نمک اسیدی بی‌حس‌کننده موضعی، هم محلول در آب و هم پایدار، در آب استریل یا نمک حل می‌شود. در این محلول، به طور همزمان به عنوان مولکول‌های بدون بار (RN) وجود دارد که به آنها باز گفته می‌شود و به عنوان مولکول‌های با بار مثبت (RNH⁺)، به نام کاتیون وجود دارد. از آنجا که PH محلول اسیدی است، یون‌های هیدروژن (H⁺) نیز وجود دارند.



مرتبط با استر بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود. پروکائین آمید، که پروکائین است و با یک پیوند آمیدی جایگزین پیوند استر می‌شود، به اندازه یک پروکائین بی‌حس‌کننده موضعی است، اما به دلیل پیوند آمیدی آن، خیلی آهسته‌تر هیدرولیز می‌شود. پروکائین فقط در چند دقیقه در پلاسما هیدرولیز می‌شود، اما فقط تقریباً ۱۰٪ پروکائین آمید در ۱ روز هیدرولیز می‌شود.



شکل ۱۶-۱ (A) بی‌حسی موضعی معمولی. (B) آمینو استر. (C) آمینو آمید.

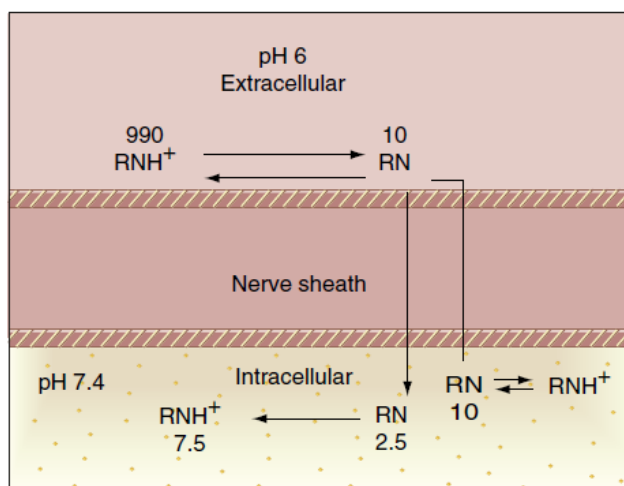
همانطور که در آزمایشگاه تهیه شده است، بی‌حسی‌های موضعی ترکیبات اساسی هستند که در آب به میزان کمی محلول هستند و در اثر قرار گرفتن در معرض هوا ناپایدار هستند. میزان PKa آنها حدود ۷/۵-۱۰ است که در این حالت دارای ارزش بالینی کم یا فاقد ارزش بالینی هستند. با این حال، از آنجا که آنها به صورت پایه‌ای ضعیف هستند، به راحتی با اسیدها ترکیب می‌شوند و نمک‌های بی‌حسی موضعی ایجاد می‌کنند، در این شکل کاملاً در آب حل می‌شوند و نسبتاً پایدار هستند. داروهای بی‌حسی موضعی که برای تزریق استفاده می‌شود، به عنوان نمک‌های اسیدی، معمولاً نمک هیدروکلراید (به عنوان مثال، هیدروکلراید لیدوکائین، هیدروکلراید آرتیکائین)، در آب استریل یا نمک حل می‌شود.

کاملاً شناخته شده است که PH محلول بی‌حسی موضعی (و همچنین PH بافتی که به آن تزریق می‌شود) تأثیر زیادی در عمل انسداد اعصاب دارد. اسیدی شدن بافت باعث کاهش اثر بی‌حسی موضعی می‌شود. بی‌حسی ناکافی غالباً هنگامی رخ می‌دهد که بی‌حس‌کننده‌های موضعی در مناطق ملتهب

در این pH بافت، تقریباً ۹۹٪ از مولکولهای بی حس کننده موضعی به شکل کاتیونی باردار شده (RNH^+) و تقریباً ۱٪ به شکل پایه آزاد لیپوفیلی (RN) وجود دارد. تقریباً ۱۰ مولکول RN در غلاف عصب پخش می شود تا به قسمت داخلی سلول برسد (در مقابل با ۲۵۰ مولکول RN در موارد سالم). pH داخلی سلول عصبی همچنان طبیعی است (به عنوان مثال، ۷-۴).

از نظر سلولی، تعادل $RNH^+ \rightleftharpoons RN$ ، که به هم خورده است، دوباره برقرار می شود. تعداد نسبتاً کمی مولکول RN تازه ایجاد شده در سلول پخش می شود و کل فرآیند را دوباره شروع می کند. با این حال، مجموع مولکول های کمتر RN در عبور از غلاف عصب به دلیل افزایش زیاد جذب مولکولهای بی حس در رگهای خونی منطقه موفق می شوند تا در pH نرمال (افزایش عروق در ناحیه التهاب و عفونت مشاهده می شود).

انسداد کافی عصب در بافت های ملتهب یا آلوده دشوارتر است زیرا تعداد نسبتاً کمی مولکول RN قادر به عبور از غلاف عصب و افزایش جذب باقی مانده مولکول های بیهوشی در رگ های خونی گشاد شده در این منطقه است. اگرچه این یک مشکل بالقوه در تمام جنبه های عمل دندانپزشکی است، اما این وضعیت اغلب در ریشه دندان دیده می شود. درمان های احتمالی در فصل ۱۶ توصیف شده است.



شکل ۲۰-۱ تأثیر کاهش pH بافت بر عملکرد بی حس کننده موضعی

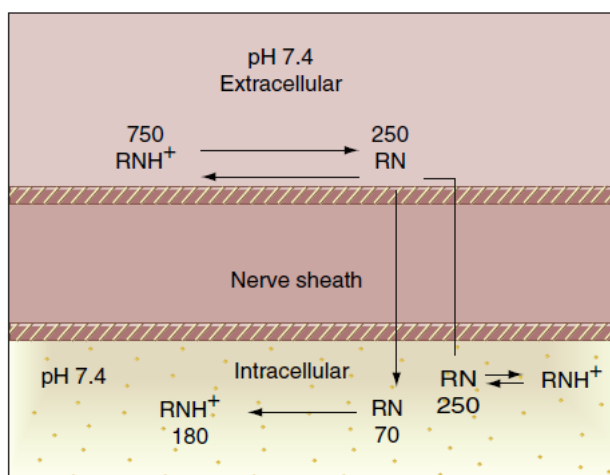
پیامدهای بالینی pH و فعالیت بی حسی موضعی

اکثر محلول های بی حس کننده موضعی و تجاری بدون اثر انقباض عروق دارای pH بین ۵٫۵ تا ۷ هستند. هنگامی که به

پروکائین، با pKa ۹/۱) میزان شروع بیهوشی مربوط به pKa بی حسی موضعی است (جدول ۴-۱ را ببینید)

یک بی حس کننده موضعی با pKa پایین تر (به عنوان مثال، لیدوکائین، pKa ۷/۷) تعداد بیشتری مولکول پایه آزاد لیپوفیلی دارد که از طریق غلاف عصب منتشر می شود. با این حال، عملکرد بیهوشی این دارو ناکافی است زیرا در pH داخل سلولی ۷/۴ فقط تعداد بسیار کمی از مولکول های پایه به فرم کاتیونی لازم برای اتصال در محل گیرنده جدا می شوند.

در شرایط بالینی واقعی با داروهای بی حسی موضعی موجود، این pH مایع خارج سلول است که سهولت حرکت بی حسی موضعی را از محل تجویز آن به داخل آگزوپلاسم سلول عصبی تعیین می کند. pH درون سلولی ثابت و مستقل از pH خارج سلول باقی می ماند، زیرا یون های هیدروژن (H^+) به راحتی از طریق بافت ها پخش نمی شوند. بنابراین pH مایع خارج سلول ممکن است به میزان قابل توجهی با غشای عصبی متفاوت باشد. نسبت کاتیون های بی حسی به مولکول های پایه بدون بار (RNH^+ / RN) نیز ممکن است در این مکان ها بسیار متفاوت باشد. تفاوت در pH خارج سلولی و داخل سلولی در هنگام کنترل درد در صورت وجود التهاب یا عفونت بسیار چشمگیر است. این را می توان با مثال در شکل ۹-۱ مقایسه کرد، که شامل pH طبیعی بافت است:



شکل ۱۹-۱ مکانیسم عملکرد مولکول بی حس کننده موضعی. pKa بی حسی ۷٫۹؛ pH بافت ۷٫۴.

تقریباً ۱۰۰۰ مولکول بی حس کننده موضعی با pKa ۹/۷ در خارج از یک عصب رسوب می کند. بافت ملتهب و آلوده است و PH آن ۶ است.

دیده (به عنوان مثال، سوختگی، سایش) فاقد محافظت پوست سالم است، و اجازه می دهد بی حس کننده های موضعی از طریق آنها پخش شود تا به انتهای آزاد عصب گ برسد. از داروهای بی حس کننده موضعی می توان به طور موثر در هرجایی از پوست که از نظر آسیب دیدگی، سالم است و همچنین در غشای مخاطی (به عنوان مثال قرنیه، لثه، حلق، نای، حنجره، مری، رکتوم، واژن و مثانه) استفاده شود.

ظرفیت بافرینگ غشای مخاطی ضعیف است. بنابراین استفاده موضعی از بی حس کننده موضعی با pH بین ۵/۵ و ۶/۵، PH منطقه را به زیر نرمال کاهش می دهد و پایه بی حس موضعی کمتری تشکیل می شود. انتشار دارو از طریق غشای مخاطی به انتهای آزاد عصب محدود شده و بلوک عصبی بی اثر است. با افزایش PH دارو، فرم RN بیشتری فراهم می شود و در نتیجه قدرت بی حس کننده موضعی افزایش می یابد. با این حال، دارو در این فرم با سرعت بیشتری اکسید می شود.

برای افزایش کارایی بالینی آنها، بی حس موضعی که به صورت موضعی استفاده می شود معمولاً به شکل غلیظ (۵٪ یا ۱۰٪ لیدوکائین) نسبت به تزریق (۲٪ لیدوکائین) تولید می شود. اگرچه تنها درصد کمی از دارو به شکل پایه در دسترس است، اما افزایش غلظت مولکول های RN اضافی را برای انتشار و تفکیک به فرم کاتیون فعال در انتهای عصب آزاد فراهم می کند.

برخی از بی حس کننده های موضعی (به عنوان مثال، بنزوکائین) در محلول یونیزه نمی شوند و بنابراین اثر بیهوشی آنها تحت تأثیر PH نیست. به دلیل حلالیت پایین بنزوکائین در آب، جذب آن از محل استفاده کم است و واکنشهای سیستمیک (به عنوان مثال، مصرف بیش از حد) به ندرت مشاهده می شود.

کینتیک شروع بی حس موضعی و مدت زمان اثر آن

موانع انتشار محلول

یک عصب محیطی از صدها تا هزاران آکسون کاملاً بسته بندی شده تشکیل شده است. این آکسونها توسط چندین لایه از بافتهای الیافی و الاستیک محافظت، پشتیبانی و تغذیه می شوند. رگهای خونی و لنفاوی مغذی در سراسر لایه ها جریان دارند (شکل A ۲۱-۱). رشته های عصبی منفرد (آکسون ها) با اندونوریوم پوشانده شده و از یکدیگر جدا می شوند. سپس پرینوریوم این رشته های عصبی را به هم پیوند داده و به باندل هایی به نام فاسیکول (fasciculi) تبدیل

بافت تزریق می شوند، ظرفیت بافر گسترده مایعات بافتی، pH محل تزریق را به ۷/۴ نرمال برمی گرداند. محلول های بی حس موضعی حاوی وازوپرسور (به عنوان مثال اپی نفرین) توسط تولید کننده از طریق افزودن سدیم (متا) بی سولفیت با تاخیر در اکسیداسیون انقباض کننده عروق، اسیدی می شوند و بدین ترتیب دوره اثربخشی دارو افزایش می یابد (به عنوان مثال، افزایش ماندگاری دارو). pH کارتریج دندانپزشکی بی حس کننده موضعی حاوی اپی نفرین ممکن است از ۲/۸ تا ۵/۵ باشد. (برای بحث در مورد استفاده مناسب از انقباض کننده های عروق در بی حس های موضعی به فصل ۳ مراجعه کنید.)

اپی نفرین ممکن است بلافاصله قبل از تجویز بدون افزودن آنتی اکسیدان به محلول بی حس موضعی اضافه شود. با این حال، اگر محلول در مدت زمان کوتاهی استفاده نشود، اپی نفرین اکسید می شود، به آرامی زرد و قهوه ای می شود (دقیقاً مانند اکسیداسیون یک سیب خرد شده).

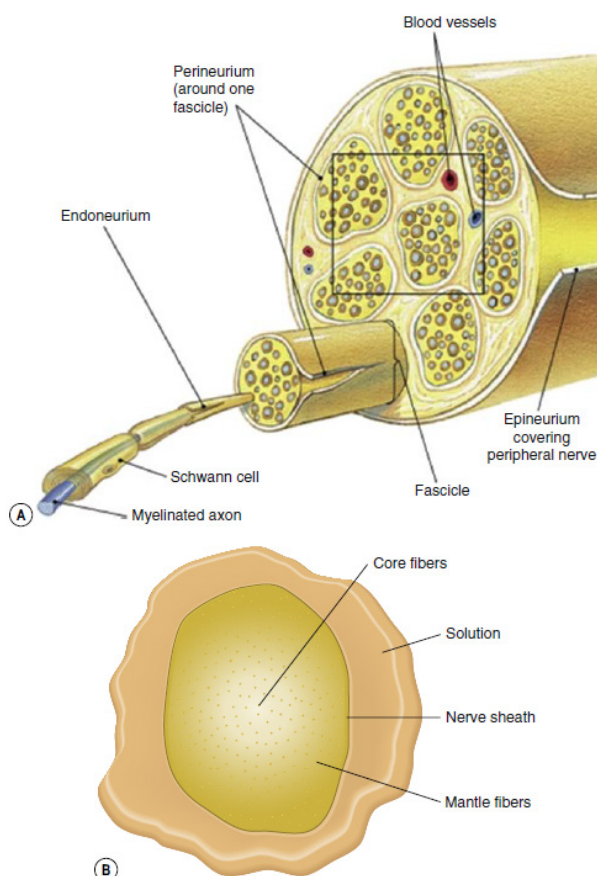
اکسیداسیون سریع وازوپرسور ممکن است به تأخیر بیفتد، در نتیجه از طریق افزودن آنتی اکسیدان ها، ماندگاری محلول بی حس موضعی افزایش می یابد. از بی سولفیت سدیم در غلظت بین ۰/۵ تا ۱/۰ درصد معمولاً استفاده می شود. فرانک و لالوند ۲٪ لیدوکائین را بدون اپی نفرین (ساده) و با اپی نفرین ۱:۱۰۰،۰۰۰ مورد سنجش قرار دادند. مقادیر pH به ترتیب ۶/۰۰ ± ۰/۲۷ و ۰/۴۳ ± ۳/۹۳ بود. یک کارتریج دندانپزشکی از محلول ۳٪ میپواکائین هیدروکلراید (بدون اپی نفرین)، با pH بین ۴/۵ و ۶/۸، به عنوان محلول ۲٪ با انقباض عروق، اسید می شود و با افزودن بی سولفیت به ۳/۳ تا ۵/۵ می رسد.

حتی در این شرایط، ظرفیت بافرینگ زیاد بافت ها تمایل به حفظ pH طبیعی بافت دارد. با این حال، انجام این کار بعد از تزریق محلول ۳/۳ pH به زمان بیشتری نسبت به محلول ۶/۸ pH نیاز دارد. در طی این مدت بی حس کننده موضعی قادر به کارایی کامل خود نیست، در نتیجه منجر به شروع کند بی حس موضعی با انقباض کننده های عروق در بالین در مقایسه با نمونه های ساده می شود. بی حس کننده های موضعی از نظر بالینی هم در آکسون ها و هم در انتهای آزاد عصب موثر هستند. به انتهای آزاد عصب که در زیر پوست سالم قرار دارند فقط با تزریق ماده بی حس کننده در زیر پوست می توان رسید. پوست سالم یک سد نفوذناپذیری در برابر انتشار ماده بی حس موضعی است EMLA. (مخلوط یوتکتیک بی حس کننده های موضعی لیدوکائین و پریلوکائین) بی حس کننده های موضعی را قادر می سازد تا به پوست دست نخورده نفوذ کنند، البته به آرامی. غشای مخاطی و پوست آسیب

برای انتشار هنگامی اتفاق می افتد که دارو از بافتی عبور کند که تمایل به محدود کردن حرکت مولکولی آزاد دارد. پرینوریوم بزرگترین مانع نفوذ بی حسی های موضعی است.

انتشار

میزان انتشار توسط عوامل مختلفی کنترل می شود که مهمترین آنها شیب غلظت است. هرچه غلظت اولیه بی حسی کننده موضعی بیشتر باشد، انتشار مولکول های آن سریعتر و شروع اثر آن سریعتر است.



شکل ۲۱-۱ (A) ترکیب رشته های عصبی و باندلها درون یک عصب محیطی. (B) در یک عصب بزرگ محیطی (حاوی صدها یا هزاران آکسون)، محلول بی حسی موضعی باید از قسمت خارج از سلول تزریق شده، به سمت داخل عصب پخش شود. مولکول های بی حسی کننده موضعی با جذب بافت از بین می روند، در حالی که مایع بافت با حلال حامل مخلوط می شود. این منجر به رقت تدریجی محلول بی حسی موضعی می شود زیرا در عصب به سمت هسته نفوذ می کند. یک شیب غلظت در هنگام القاء رخ می دهد و بنابراین فیبرهای مانتل خارجی کاملاً مسدود شده اند، در حالی که فیبرهای هسته داخلی هنوز مسدود نشده اند. فیبرهای هسته ای نه تنها در معرض غلظت بی حسی موضعی کمتری قرار دارند، بلکه دارو دیرتر وارد بدن می شود. تأخیر به توده بافتی که دارو به آن وارد شده و میزان نفوذ بی حسی موضعی بستگی دارد. (http://redrawn [A] from me.heritage, anesthetic Local :RH Jong de from redrawn [B] /me.heritage, Louis St, 1994, Mosby).

می کند. عصب رادیال، واقع در مچ دست، بین ۵ تا ۱۰ فاسیکول دارد. هر فاسیکولوس شامل ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ رشته عصبی جداگانه است. پنج هزار رشته عصبی تقریباً ۱ میلی متر مربع فضا را اشغال می کنند. در یک مطالعه میکروسکوپی بر روی ۱۰ عصب اینفیریور آلئولار انسان در سطح لینگولا، عصب به طور متوسط حاوی ۱۸/۳ فاسیکول بود. پوگرل و همکاران. بررسی ۱۲ جسد انسان بطور میکروسکوپی، میانگین ۷/۲ فاسیکول برای عصب اینفیریور آلئولار (محدوده ۳ تا ۱۴) یافت شد، در حالی که عصب لینگوال در همان مکان دارای ۳ عدد فاسیکل (محدوده ۱ تا ۸) بود. چهار مورد از ۱۲ اعصاب لینگوال (۳۳٪) در این مکان تک فاسیکل بودند (جدول ۵-۱). ضخامت پرینوریوم با قطر فاسیکولوس اطراف آن متفاوت است. هرچه پرینوریوم ضخیم تر باشد، سرعت انتشار بی حسی موضعی در آن کندتر است. درونی ترین لایه پرینوریوم، پرلما است. با غشای مزوتلیال صاف پوشانده شده است. پرلما مانع اصلی نفوذ به یک عصب است.

فاسیکول ها در یک شبکه سست بافت همبند آرتولار به نام اپی نوریوم^۲ قرار دارند. اپی نوریوم بین ۳۰٪ تا ۷۵٪ کل مقطع عصبی را تشکیل می دهد. داروهای بی حسی موضعی به دلیل قوام سست آن به راحتی قادر به پخش شدن از طریق اپینوریوم هستند. رگهای خونی و لنفوی مغذی از اپینوریوم عبور می کنند. این عروق با جذب مولکول های بی حسی کننده موضعی، آنها را از محل تزریق خارج می کند.

لایه خارجی اپینوریوم اطراف عصب متراکم تر و ضخیم تر شده و در حال تشکیل چیزی است که غلاف اپینورال یا غلاف عصب^۳ نامیده می شود. غلاف اپینورال مانعی برای انتشار ماده بی حسی موضعی به عصب نیست.

جدول ۶-۱ خلاصه لایه های یک عصب محیطی معمولی است.

القای بی حسی موضعی

بدنبال تجویز بی حسی موضعی در بافتهای نرم نزدیک عصب، مولکولهای بی حسی کننده موضعی با توجه به گرادیان غلظتی شان، از یک محل به مکان دیگر حرکت می کنند. در طی مرحله القایی بی حسی، بی حسی موضعی از محل رسوب خارج عصبی به سمت عصب (و همچنین در سایر جهات ممکن) حرکت می کند. این فرآیند انتشار (Diffusion) نامیده می شود. این مهاجرت بدون مانع از مولکولها یا یونها، از طریق یک محیط مایع تحت تأثیر شیب غلظت می باشد. نفوذ یک سد آناتومیک

- 1- perilemma
- 2- Epineurium
- 3- Nerve sheat

فیبرهای اصلی در معرض کاهش غلظت بی حسی موضعی قرار دارند، که ممکن است شرایط بالینی بی حسی ناکافی پالپ را در حضور علائم ساجکتیو بی حسی کافی بافت نرم، توضیح دهد. انسداد هدایت کامل کلیه رشته های عصبی در یک عصب محیطی، نیاز به حجم کافی و همچنین غلظت کافی بی حس کننده موضعی دارد که رسوب کند. در هیچ وضعیت بالینی، حتی در موارد کنترل عالی درد از نظر بالینی، ۱۰۰٪ فیبرهای موجود در یک عصب محیطی مسدود نمی شوند. فیبرهای نزدیک به سطح عصب (فیبرهای مانند) تمایل به عصب دهی نواحی پروگزیمال بیشتری دارند (به عنوان مثال، ناحیه مولار با بلوک عصبی آلوئولار تحتانی)، در حالی که فیبرهای موجود در باندل های اصلی، تمایل به عصب دهی نقاط دیستال توزیع عصب دارند (به عنوان مثال، دندان های پیشین و دندان های نیش دارای بلوک آلوئولار تحتانی).

جدول ۱-۶ سازماندهی اعصاب محیطی

ساختار	شرح
فیبر عصبی	سلول عصبی منفرد
اندونوریوم	پوشش دادن هر فیبر عصبی
فاسیکول	باندلهای حاوی ۵۰۰-۱۰۰۰ رشته عصبی
پرینوریوم a	پوشش دادن فاسیکول
پریم a	داخلی ترین لایه پرینوریوم
اپی نوریوم	بافت همبند آلوئولار حمایت کننده ی فاسیکول و حاوی عروق مغذی
غلاف اپینورال	لایه خارجی اپی نوریوم
a پرینوریوم و پریم بزرگترین موانع آناتومیکی انتشار عصب محیطی را تشکیل می دهند.	

فرآیند مسدود کردن

پس از رسوب بی حسی موضعی، تا حد امکان نزدیک به عصب، محلول با توجه به شیب غلظت غالب، به صورت سه بعدی پخش می شود. بخشی از بی حسی موضعی تزریق شده به سمت عصب و به درون عصب پخش می شود. با این حال، بخش قابل توجهی از داروی تزریقی نیز به دور از عصب پخش می شود. واکنش های زیر رخ می دهد:

۱- مقداری از دارو توسط بافتهای غیر عصبی (به عنوان مثال عضله، چربی) جذب می شود.

فاسیکول هایی که در نزدیکی سطح عصب قرار دارند، باندل های مانند (mantle bundles) نامیده می شوند (شکل A ۲۱-۱). باندل های مانند اولین باندل هایی هستند که بی حس کننده موضعی به آنها می رسد و در معرض غلظت بیشتری از آن قرار می گیرند. باندل های مانند معمولاً اندکی پس از تزریق ماده بی حسی موضعی مسدود می شوند. (شکل B ۲۱-۱) به فاسیکولی هایی که در نزدیکی مرکز عصب قرار دارند باندل های اصلی (core bundles) گفته می شود. باندل های اصلی توسط بی حس کننده موضعی پس از تأخیر زیاد و با غلظت پایین بی حس کننده تحت تأثیر قرار می گیرند و این به دلیل مسافت بیشتری است که محلول باید طی کند و تعداد موانع بیشتری که باید عبور کند.

جدول ۵-۱: الگوی فاسیکولار تمام اعصاب لینگوال و اعصاب آلوئولار تحتانی در لینگولا

تعداد فاسیکول ها		
عصب	عصب لینگوال در لینگولا	عصب آلوئولار تحتانی در لینگولا
۱	۱	۳
۲	۳	۳
۳	۱	۶
۴	۸	۱۴
۵	۴	۷
۶	۳	۱۴
۷	۳	۵
۸	۱	۱۰
۹	۳	۸
۱۰	۵	۴
۱۱	۱	۶
۱۲	۳	۶
میانگین	۰/۳	۷/۳
انحراف معیار	±۲/۰	±۳/۸
With permission from Pogrel MA, Schmidt BL, Sambajon, Jordan RCK. Lingual nerve damage due to inferior alveolar nerve blocks. J Amer Dent Assoc. 2003; 199-195: (2) 134 TABLE 1.5		

از آنجا که ماده بی حسی موضعی به داخل عصب پخش می شود، به دلیل افزایش مایعات بافتی، رقیق شده و مقداری از آن توسط مویرگ ها و لنفاوی جذب می شود. داروهای بی حسی استر تقریباً بلافاصله تحت هیدرولیز آنزیمی قرار می گیرند. بنابراین

هندرسون- هاسلبالغ مجدداً تعادلی بین اشکال پایه و کاتیونی بی‌حس کننده موضعی ایجاد می‌شود. اکنون، در خود کانال سدیم، یون‌های RNH^+ در محل گیرنده متصل می‌شوند. پروتئین‌ها تقریباً ۱۰٪ غشا عصبی را تشکیل می‌دهند و به نظر می‌رسد داروهای بی‌حس کننده موضعی (به عنوان مثال، اتیدوکائین، روپیواکائین، بوپیواکائین) دارای درجه اتصال پروتئینی بیشتری (به جدول ۷-۱ مراجعه کنید) نسبت به سایرین (به عنوان مثال پروکائین) هستند که با اطمینان بیشتری به محل‌های گیرنده پروتئین متصل می‌شوند و مدت زمان طولانی تری از فعالیت بالینی را دارند. وازوآکتیویتی هم بر قدرت بیهوشی و هم بر مدت زمان بی‌حسی تأمین شده توسط دارو تأثیر می‌گذارد. تزریق مواد بی‌حس کننده موضعی مانند پروکائین با خواص اتساع بیشتر عروق باعث افزایش پرفیوژن عروقی در محل تزریق می‌شود. بی‌حسی موضعی تزریق شده با سرعت بیشتری به بخش قلبی عروق جذب شده و از محل تزریق و از عصب برداشته می‌شود، بنابراین مدت زمان بیهوشی کوتاهتری را ایجاد می‌کند و همچنین قدرت دارو را کاهش می‌دهد. جدول ۱/۸ تأثیر عوامل مختلف بر عملکرد بی‌حسی موضعی را خلاصه می‌کند.

بهبودی از انسداد بی‌حسی موضعی

ظهور یک بلوک عصبی بی‌حسی موضعی همان‌گویی انتشار در القا را دنبال می‌کند. با این حال، این کار را با ترتیب معکوس انجام می‌دهد.

غلظت خارجی بی‌حس کننده موضعی به طور مداوم با انتشار، پراکندگی و جذب عروقی دارو کاهش می‌یابد، در حالی که غلظت داخلی بی‌حس کننده موضعی نسبتاً پایدار است. هنگامی که گرادیان غلظت با غلظت داخل عصبی بیش از غلظت خارج عصبی معکوس شد، مولکول‌های بی‌حسی شروع به پخش شدن از عصب می‌کنند.

فاسیکول در مانتل خیلی زودتر از باندل اصلی شروع به از دست دادن بی‌حسی موضعی می‌کند. سپس بی‌حسی موضعی درون هسته به داخل مانتل پخش می‌شود، بنابراین اولین رشته‌های عصبی که بی‌حسی را به طور کامل از دست می‌دهند، در مرکز اعصاب هستند. فیبرهای مانتل در مدت طولانی تر و فیبرهای هسته در مدت کوتاهتری بی‌حس می‌مانند. بهبودی از بی‌حسی روند کندتری نسبت به القا دارد زیرا بی‌حسی موضعی به محل گیرنده دارو در کانال سدیم متصل است و بنابراین با سرعت کمتری نسبت به جذب آن آزاد می‌شود.

۲- مقداری توسط مایع بینابینی رقیق می‌شود.

۳- مقداری توسط مویرگ‌ها و لنفاوی‌ها از محل تزریق برداشته می‌شود.

۴- بی‌حسی‌های نوع استر توسط کولین استراز پلازما هیدرولیز می‌شود.

مجموع تأثیر کل این عوامل کاهش غلظت بی‌حسی موضعی در خارج از عصب است. با این حال، با پیشرفت انتشار، غلظت بی‌حسی موضعی درون عصب همچنان افزایش می‌یابد. این فرایندها تا زمانی ادامه می‌یابد که تعادلی بین غلظت‌های داخل مغز و خارج از محلول بیهوشی حاصل شود.

زمان القا

زمان القا، مدت زمان رسوب محلول بی‌حسی تا انسداد کامل هدایت می‌باشد. چندین عامل، زمان القا یک داروی خاص را کنترل می‌کنند. مواردی که تحت کنترل اپراتور هستند، غلظت دارو و pH محلول بی‌حسی موضعی. از عواملی که تحت کنترل پزشک نیستند، می‌توان به ثابت بودن انتشار دارو و موانع آناتومی انتشار اشاره کرد.

خصوصیات فیزیکی و عملکرد بالینی

سایر عوامل فیزیکی و شیمیایی بی‌حس کننده موضعی می‌توانند بر ویژگی‌های بالینی آن تأثیر بگذارد.

اثر پایدار تفکیک (PKa) بر میزان شروع بی‌حسی شرح داده شده است. اگرچه هر دو فرم مولکولی مواد بی‌حسی در انسداد عصبی مهم است، داروهای دارای pKa پایین تر شروع سریع تری نسبت به داروهای pKa بالاتر دارند.

به نظر می‌رسد حلالیت چربی یک بی‌حس کننده موضعی به قدرت ذاتی آن مربوط باشد. حلالیت تقریبی لیپید از انواع بی‌حس کننده‌های موضعی در جدول ۷-۱ ارائه شده است. حلالیت بیشتر لیپیدها، به بی‌حس کننده اجازه می‌دهد تا به راحتی به غشا عصبی (که خود ۹۰ درصد لیپید است) نفوذ کند. این از نظر بیولوژیکی در افزایش قدرت بیهوشی منعکس می‌شود. داروهای بی‌حسی موضعی با حلالیت چربی بیشتر، انسداد هدایت موثرتری را در غلظت‌های پایین (محلول‌های با درصد کمتر یا حجم رسوب کمتر) نسبت به ماده بی‌حس کننده موضعی با حلالیت در چربی کمتر، تولید می‌کنند.

درجه اتصال پروتئین مولکول بی‌حسی موضعی مسئول مدت فعالیت بی‌حسی است. پس از نفوذ در غلاف عصب، مطابق معادله

جدول ۸-۱: عوامل موثر بر عمل بی حسی موضعی

عامل	عملکرد تحت تاثیر	شرح
pKa	شروع	pKa پایین منجر به شروع عمل سریعتر می شود زیرا مولکولهای RN بیشتری در حال پخش از طریق غلاف عصب هستند. بنابراین زمان شروع کاهش می یابد
حلالیت در لیپیدها	قدرت بی حسی	افزایش حلالیت چربی منجر به افزایش قدرت می شود (به عنوان مثال ، پروکاین = ۱ ؛ اتیدوکائین = ۱۴۰) اتیدوکائین در غلظت های بسیار کم انسداد رسانایی ایجاد می کند در حالی که پروکاین ضعف هدایت عصب را حتی در غلظت های بالاتر سرکوب می کند
اتصال پروتئین	مدت زمان	افزایش اتصال پروتئین اجازه می دهد تا کاتیونهای بی حسی (RNH) محکم تر به پروتئین های واقع در سایت های گیرنده متصل شوند. بنابراین مدت زمان عملکرد افزایش می یابد.
میران انتشار در بافت غیرعصبی	شروع	افزایش انتشار باعث کاهش زمان شروع می شود
فعالیت گشادکننده عروق	قدرت و مدت زمان بی حسی	فعالیت های گشادکننده عروق بیشتر منجر به افزایش جریان خون در منطقه و در نتیجه حذف سریع مولکول های بی حسی از محل تزریق می شود. بنابراین قدرت و مدت بی حسی کاهش می یابد.

تجویز مجدد بی حس کننده موضعی

در این موقعیت دوم، مانند حالت اول، عمل دندانپزشکی بیشتر از اثربخشی بالینی داروی بی حسی موضعی به طول انجامیده است و بیمار درد را تجربه می کند. پزشک حجم بی حسی موضعی را مجدداً تجویز می کند، اما بر خلاف سناریوی اول، کنترل موثر درد ایجاد نمی شود.

تاکی فیلاکسی

در این موقعیت دوم، فرایندی معروف به تاکی فیلاکسی رخ می دهد. تاکی فیلاکسی به عنوان افزایش تحمل به دارویی که به طور مکرر تجویز می شود، تعریف می شود. اگر عملکرد عصب قبل از تزریق مجدد برگردد (به عنوان مثال، اگر بیمار از درد شکایت کند) احتمال بروز آن بسیار بیشتر است. مدت، شدت و گسترش بی حسی با تزریق مجدد بسیار کاهش می یابد. اگرچه توضیح آن دشوار است، اما تاکی فیلاکسی احتمالاً توسط برخی از عوامل زیر ایجاد می شود: ادم، خونریزی موضعی، تشکیل لخته، ترانسودا، هیپرناترمیا، و کاهش PH بافت. چهار عامل اول، عصب را از تماس با محلول بی حسی موضعی جدا می کند. عامل پنجم، هایپرناترمی (افزایش سدیم خون)، گرادیان یون سدیم را افزایش می دهد، بنابراین با کاهش هدایت یون

گاهی اوقات یک روش دندانپزشکی بیشتر از مدت زمان کنترل درد موثر از نظر بالینی طول می کشد و تزریق مکرر بی حسی موضعی مورد نیاز است. معمولاً این تزریق مکرر باعث بازگشت فوری بی حسی عمیق می شود. در بعضی موارد، پزشک ممکن است در برقراری کنترل کافی درد با تزریق های بعدی با مشکل بیشتری روبرو شود.

بازگشت سریع بی حسی عمیق

در زمان تزریق مجدد، غلظت بی حس کننده موضعی در فیبرهای هسته، کمتر از فیبرهای مانتل است. فیبرهای هسته ای تا حدی بازبایی شده، هنوز حاوی مقداری بی حسی موضعی هستند، اگرچه برای تأمین بی حسی کامل کافی نیست. پس از رسوب غلظت زیاد و جدیدی از بی حسی نزدیک عصب، فیبرهای مانتل بار دیگر در معرض شیب غلظت قرار گرفته به سمت داخل عصب قرار می گیرند. این در نهایت منجر به افزایش غلظت در فیبرهای هسته می شود. این ترکیب بی حس کننده موضعی باقی مانده (در عصب) و بی حسی موضعی تازه رسوب شده باعث شروع سریع بی حسی عمیق و تجویز حجم کمتری از داروی بی حسی موضعی می شود.

فارماکولوژی بی‌حس‌کننده‌های موضعی

کوکائین) ممکن است انقباض عروقی ایجاد کنند. تا حدی، این تأثیرات ممکن است به غلظت وابسته باشد. مقادیر اتساع عروقی نسبی بی‌حس‌موضعی آمید در جدول ۲,۱ نشان داده شده است.

کادر ۲-۱ طبقه‌بندی بی‌حس‌کننده‌های موضعی

استرها
استرهای اسید بنزوئیک
بوتاکائین
کوکائین
اتیل آمینوبنزوات (بنزوکائین)
هگزیلکائین
پیپروکائین
تتراکائین
استرهای اسید پی-آمینوبنزوئیک
کلروپروکائین
پروکائین
پروپوکسی کائین
امیدها
آرتیکائین
بوپیواکائین
دیپروکائین
اتیدوکائین
لیدوکائین
مپیواکائین
پرلیوکائین
روپیواکائین
کینولین
سنتبوکریدین

داروهای بی‌حس‌موضعی، وقتی برای کنترل درد استفاده می‌شوند، با اکثر داروهایی که معمولاً در پزشکی و دندانپزشکی استفاده می‌شوند در یک روش مهم متفاوت هستند. تقریباً همه داروهای دیگر، صرف‌نظر از مسیری که از آن استفاده می‌شود، در نهایت باید در غلظت کافی بالا (مثلاً رسیدن به سطح خون درمانی در اندام مورد نظر) قبل از انجام عمل بالینی، وارد سیستم گردش خون شوند. با این حال، هنگامی که از بی‌حس‌موضعی برای کنترل درد استفاده می‌شود، هنگامی که از محل تجویز در گردش خون جذب می‌شوند، دیگر اثر بالینی ایجاد نمی‌کنند. یکی از عوامل اولیه در خاتمه عمل بی‌حس‌موضعی که برای کنترل درد استفاده می‌شود توزیع مجدد آنها از فیبر عصبی به سیستم قلب و عروق (CVS) است. وجود ماده بی‌حس‌کننده موضعی در سیستم گردش خون، به معنای انتقال دارو به هر قسمت از بدن است. داروهای بی‌حس‌موضعی توانایی تغییر عملکرد برخی از این سلول‌ها را دارند. در این فصل، اقدامات بی‌حس‌کننده‌های موضعی، غیر از توانایی آنها در جلوگیری از هدایت در آکسون‌های عصبی سیستم عصبی محیطی، بررسی می‌شود. طبقه‌بندی داروهای بی‌حس‌موضعی در کادر ۲,۱ نشان داده شده است.

فارماکوکینتیک بی‌حس‌موضعی

جذب کردن

هنگامی که به بافت‌های نرم تزریق می‌شود، بی‌حس‌کننده‌های موضعی عملکرد فارماکولوژیک روی رگ‌های خونی موجود در منطقه دارند. تمام داروهای بی‌حس‌موضعی که دارای درجه‌ای از وازوآکتیویته هستند، بیشتر باعث ایجاد گشادی در بستر عروقی می‌شوند که در آن رسوب کرده‌اند، اگرچه ممکن است درجه اتساع عروق متفاوت باشد و برخی (به عنوان مثال

داروهای بی‌حس‌موضعی استر نیز داروهای گشادکننده عروق (وازودایلاتور) هستند. پروکائین، قوی‌ترین گشادکننده عروق در بین بی‌حس‌موضعی‌هاست که در موارد نادر بالینی، برای ایجاد گشادی عروق در حالتی که جریان خون بدلیل به دلیل تزریق تصادفی داخل شریانی دارو (به عنوان مثال، تیوپنتال) یا تزریق اپی نفرین یا نوراپی نفرین به نوک‌انگشت دست یا پا به خطر بیفتد، از طریق بالینی تزریق می‌شود. تجویز داخل شریانی داروی تحریک‌کننده مانند تیوپنتال ممکن است

نواحی) دارای پرفیوژن بالا، مانند مغز، سر، کبد، کلیه‌ها، ریه‌ها و طحال، در ابتدا دارای سطح خون بی‌حسی بالاتری نسبت به اندام‌های کمتر پرفیوژن هستند. اگرچه پرفیوژن عضله‌ی اسکلتی به اندازه این نواحی نیست، اما بیشترین درصد بی‌حسی موضعی را از هر بافت یا اندامی در بدن دارد زیرا بیشترین توده بافت بدن را تشکیل می‌دهد (جدول ۲،۳).

جدول ۲،۳: درصد‌های توزیع شده خروجی قلب به سیستم‌های مختلف بدن

منطقه	درصد دریافت شده خروجی قلب
کلیه	۲۲
دستگاه گوارش	۲۱
عضله اسکلتی	۱۵
مغز	۱۴
پوست	۶
کبد	۶
استخوان	۵
عضله قلب	۳
دیگر	۸

غلظت پلاسمایی یک بی‌حس‌کننده موضعی در اندام‌های خاص تأثیر قابل توجهی در سمیت بالقوه دارو دارد. سطح خون بی‌حس‌کننده موضعی تحت تأثیر موارد زیر قرار می‌گیرد:

۱- **میزان داروی جذب شده به CVS:** میزان توزیع دارو از عروق به بافتها (در بیماران سالم سریعتر از افراد بیمار است) (به عنوان مثال، نارسایی احتقانی قلب)، بنابراین منجر به کاهش سطح خون در بیماران سالم تر می‌شود.

۲- **حذف دارو از طریق مسیرهای متابولیکی یا دفع کننده:** دو عامل آخر باعث کاهش سطح خون بی‌حس‌کننده موضعی می‌شود.

میزان حذف بی‌حسی موضعی از خون به عنوان نیمه عمر حذف آن^۲ توصیف می‌شود. به بیان ساده، نیمه عمر، از بین بردن زمان لازم برای کاهش ۵۰ درصدی سطح خون است (یک نیمه عمر معادل ۵۰ درصد کاهش؛ دو نیمه عمر معادل ۷۵ درصد کاهش؛ سه نیمه عمر معادل کاهش ۸۷،۵٪؛ چهار نیمه عمر معادل ۹۴٪ کاهش؛ پنج نیمه عمر معادل ۹۷٪ کاهش؛ شش نیمه عمر معادل ۹۸،۵٪ کاهش است) (جدول ۲،۴).

روش موضعی

بی‌حس‌کننده‌های موضعی پس از استفاده در غشای مخاطی، با میزان‌های مختلف جذب می‌شوند: در مخاط نای، جذب تقریباً همانند جذب سریع تجویز داخل وریدی (IV) است (به علاوه، تجویز دارو به داخل تراشه اپی نفرین، لیدوکائین، آتروپین، نالوکسان و فلومازینیل^۱ در شرایط اضطراری خاص استفاده می‌شود) در مخاط حلق، جذب کندتر می‌شود. و در مخاط مری یا مثانه، جذب حتی کندتر از حنجره است. هر جا که هیچ لایه ای از پوست سالم وجود نداشته باشد، داروهای بی‌حسی موضعی که به صورت موضعی استفاده می‌شوند می‌توانند اثر بی‌حسی ایجاد کنند. داروهای آفتاب سوختگی (به عنوان مثال، Solarcaine, Schering-Plough HealthCare Products, Inc., Memphis, Tennessee, United States) معمولاً حاوی لیدوکائین، بنزو کائین یا داروهای بی‌حسی دیگر در فرمولاسیون پماد هستند. آنها در استفاده از پوست سالم، عمل بی‌حسی ایجاد نمی‌کنند، اما با پوستی که توسط آفتاب آسیب دیده است، تسکین سریع درد را ایجاد می‌کند. مخلوط یوتکتیک داروهای بی‌حس‌کننده موضعی لیدوکائین و پریلوکائین (EMLA) ایجاد شده است که قادر به ایجاد بی‌حسی سطحی در پوست سالم است.

روش تزریقی

میزان دریافت (جذب) داروهای بی‌حسی موضعی پس از تجویز تزریقی (زیر جلدی، عضلانی یا IV) هم به عروق محل تزریق و هم به وازواکتیویته دارو مربوط است.

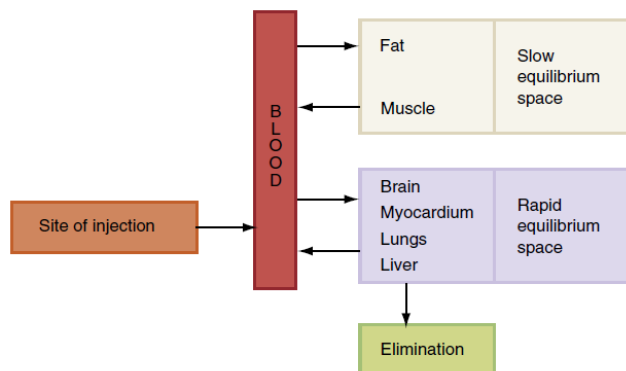
تجویز IV داروهای بی‌حسی موضعی سریعترین افزایش سطح خون را فراهم می‌کند و از نظر بالینی در مدیریت اولیه دیس ریتمی‌های بطنی استفاده می‌شود. تجویز سریع IV می‌تواند سطح بی‌حسی موضعی خون را به میزان قابل توجهی بالا ببرد، که می‌تواند عوارض جانبی جدی ایجاد کند. منافع حاصل از تجویز داروی IV باید همیشه با دقت در برابر خطرات مرتبط با تزریق IV سنجیده شود. فقط در صورتی که فواید آن به وضوح از خطرات آن بیشتر باشد، باید دارو تجویز شود، مانند موردی که در دیس‌ریتمی‌های بطنی کشنده^۱ مانند انقباضات بطنی زودرس وجود دارد.

توزیع

پس از جذب شدن در خون، بی‌حسی‌های موضعی در سراسر بدن به تمام بافت‌ها توزیع می‌شوند (شکل ۲،۲). ارگان‌ها (و

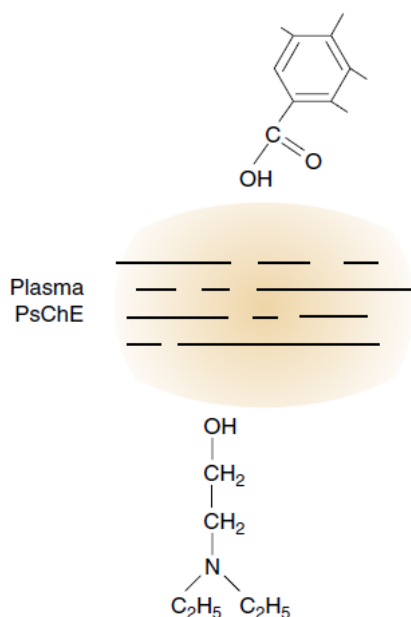
2- elimination half life

1- prefatal



شکل ۲،۲: الگوی توزیع بی حس کننده های موضعی پس از جذب.

میزان هیدرولیز بر روی سمیت بالقوه بی حس کننده موضعی تأثیر دارد. کلروپروکائین، سریعترین هیدرولیز و کمترین سمیت را دارد، در حالی که تتراکائین، ۱۶ برابر کندتر از کلروپروکائین هیدرولیز می شود، بیشترین سمیت بالقوه را دارد. پروکائین تحت هیدرولیز به اسید آمینه بنزوئیک اسید (PABA) تبدیل می شود که بدون تغییر از طریق ادرار دفع می شود و همچنین به الکل دی اتیل آمین، که قبل از دفع، تحت بیوترانسفورماسیون (سوخت ساز) بیشتری قرار می گیرد (شکل ۲،۳). واکنشهای آلرژیک (که به ندرت) در پاسخ به تجویز بی حسی موضعی استر اتفاق می افتد معمولاً مربوط به ترکیب اصلی (به عنوان مثال پروکائین) نیست بلکه به PABA مربوط می شود، که یک محصول متابولیکی مهم در بسیاری از بی حسی های موضعی استر است.



شکل ۲،۳: هیدرولیز متابولیکی پروکائین

تمام داروهای بی حسی موضعی به راحتی از سد مغزی-خونی عبور می کنند. آنها همچنین به راحتی از جفت عبور کرده و وارد سیستم گردش خون جنین در حال رشد می شوند.

جدول ۲،۴: نیمه عمر بی حسی های موضعی

دارو	نیمه عمر (ساعت)
کلروپروکائین ^a	۰.۱
پروکائین ^a	۰.۱
تتراکائین ^a	۰.۳
آرتیکائین ^b	۰.۵
کوکائین ^a	۰.۷
پریلوکائین ^b	۱.۶
لیدوکائین ^b	۱.۶
مپیواکائین ^b	۱.۹
روپیواکائین ^b	۱.۹
اتیدوکائین ^b	۲.۶
بوپیواکائین ^b	۳.۵
پروپوکسی کائین ^a	NA
^a استر ^b آمید NA، موجود نیست.	

متابولیسم (سوخت و ساز، سم زدایی)

تفاوت معنی داری بین دو گروه عمده بی حس کننده موضعی شامل استرها و آمیدها، این است که بدن از طریق بیولوژیکی داروی فعال را به دارویی غیرفعال تبدیل می کند. متابولیسم (همچنین به عنوان بیوترانسفورماسیون یا سم زدایی شناخته می شود) داروهای بی حسی موضعی از اهمیت زیادی برخوردار است زیرا سمیت کلی دارو به تعادل بین میزان جذب آن در جریان خون در محل تزریق و میزان برداشت آن از خون از طریق فرایند جذب بافت و متابولیسم بستگی دارد.

بی حسی های موضعی استر

بی حس کننده های موضعی استر توسط آنزیم سودوکولین استراز در پلاسما هیدرولیز می شوند. سرعت هیدرولیز استرهای مختلف به میزان قابل توجهی متفاوت است (جدول ۲،۵).

کبد تحت متابولیسم اولیه قرار می‌گیرد، ممکن است کاهی اوقات در ریه نیز اتفاق بیفتد. آرتیکائین، یک مولکول ترکیبی حاوی هر دو ترکیب استر و آمید، در خون (بصورت اولیه) و کبد تحت متابولیسم قرار می‌گیرد.

سوخت و ساز لیدوکائین، میپوکائین، اتیدوکائین و بوپیواکائین مشابه است. بنابراین عملکرد کبد و پرفیوژن کبدی به طور قابل توجهی بر میزان سوخت و ساز بی‌حس‌کننده موضعی آمید تأثیر می‌گذارد. تقریباً ۷۰٪ از دوز تزریق شده ی لیدوکائین در بیمارانی که عملکرد طبیعی کبد دارند، تحت سوخت و ساز قرار می‌گیرد. بیمارانی با جریان خون کبدی پایین تر از حد معمول (افت فشار خون، نارسایی احتقانی قلب) یا عملکرد ضعیف کبد (سیروز) قادر به سوخت و ساز بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمیدی با سرعت نرمال نیستند. این سوخت و ساز کندتر از حد نرمال منجر به افزایش سطح بیهوشی در خون و افزایش خطر سمیت می‌شود. اختلال عملکرد قابل توجه کبد (انجمن بیهوشی آمریکا [ASA] در طبقه بندی وضعیت جسمانی، کلاس ۴ یا ۵) یا نارسایی قلبی (ASA کلاس ۴ یا ۵) منع مصرف نسبی برای تجویز داروهای بی‌حس موضعی آمید را نشان می‌دهد (جدول ۲، ۶). نیمه عمر کوتاه تر آرتین نسبت به سایر آمیدها (۲۷ دقیقه در مقابل ۹۰ دقیقه) به این دلیل این که بخش قابل توجهی از سوخت و ساز آن در خون توسط آنزیم کولین استراز پلاسما اتفاق می‌افتد.

جدول ۲، ۶: تجزیه لیدوکائین در گروه‌های مختلف بیماران

گروه	نیمه عمر لیدوکائین (ساعت)	میانگین پاکسازی کل بدن (میلی‌لیتر/کیلوگرم در دقیقه)
طبیعی	۱،۸	۱۰
نارسایی قلبی	۱،۹	۶،۳
بیماری کبدی	۴،۹	۶
بیماری کلیوی	۱،۳	۱۳،۷

محصولات سوخت و ساز برخی از بی‌حس‌کننده‌های موضعی در صورت اینکه قادر به تجمع در خون باشند، می‌توانند فعالیت بالینی قابل توجهی داشته باشند. این ممکن است در نارسایی کلیوی یا قلبی و در طی دوره‌های طولانی مدت مصرف دارو دیده شود. یک مثال بالینی تولید متهموگلوبینمیا (methemoglobinemia) در بیمارانی است که دوزهای زیادی از پریلوکائین دریافت می‌کنند. پریلوکائین، ترکیب اصلی،

سوکسینیل کولین یک شل‌کننده عضله با اثر کوتاه مدت است که معمولاً در مرحله القای بیهوشی عمومی استفاده می‌شود. باعث توقف تنفسی (آپنه) برای مدت تقریبی ۲ تا ۳ دقیقه می‌شود. پس از آنکه سودوکولین استراز پلاسما، سوکسینیل کولین را هیدرولیز می‌کند، سطح خون آن پایین می‌آید و تنفس خود به خود، از سر گرفته می‌شود. افرادی که سودوکولین استراز غیرمعمول دارند قادر به هیدرولیز سوکسینیل کولین با سرعت نرمال نیستند و در نتیجه مدت زمان آپنه طولانی می‌شود. سودوکولین استراز غیرمعمول یک ویژگی ارثی است. قبل از شروع اقدامات دندانپزشکی، هرگونه سابقه خانوادگی در مورد عوارض جانبی در حین بیهوشی عمومی، باید با دقت توسط پزشک بررسی شود. سابقه تأیید شده یا شدیداً مشکوک در بیمار یا خانواده از سودوکولین استراز غیرمعمول، نشان‌دهنده منع نسبی تجویز بی‌حس‌کننده‌های موضعی از نوع استر است.

موارد منع مصرف مطلق و نسبی تجویز داروها وجود دارد. منع مصرف مطلق دلالت بر این دارد که تحت هیچ شرایطی نباید دارو مورد نظر به بیمار تجویز شود زیرا احتمال واکنش‌های سمی یا کشنده افزایش می‌یابد، در حالی که منع مصرف نسبی به این معنی است که داروی مورد نظر پس از ارزیابی دقیق از نظر خطر مرتبط با استفاده از دارو در مقابل فایده ی بالقوه ی آن، و اگر داروی جایگزین قابل قبولی در دسترس نباشد، به بیمار تجویز شود. با این حال، همیشه باید از کمترین دوز موثر بالینی دارو استفاده شود زیرا احتمال ایجاد عوارض جانبی به این دارو در بیمار افزایش می‌یابد.

جدول ۲، ۵: میزان هیدرولیز استرها

دارو	میزان هیدرولیز (میکرومول در میلی‌لیتر در ساعت)
کلروپروکائین	۴/۷
پروکائین	۱/۱
تتراکائین	۰/۳

بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمید

بیوترانسفورماسیون (سوخت و ساز) بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمید پیچیده‌تر از بی‌حس‌کننده‌های موضعی استر است. محل اصلی بیوترانسفورماسیون بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمید، کبد است. در واقع کل فرآیند متابولیسم در کبد برای لیدوکائین، میپوکائین، اتیدوکائین و بوپیواکائین اتفاق می‌افتد. پریلوکائین در

سطح خون بی‌حسی موضعی و احتمال (در صورت ادامه افزایش در سطح خون) یک واکنش جدی تر، از جمله یک اپیزود تشنج جنرالیزه در نظر گرفته شود.

در بیمارانی که لیدوکائین را با دوز ۱,۰ میلی گرم در کیلوگرم دریافت می‌کنند، کمتر از ۱۰٪ احساس سبکی سر بصورت زودگذر دارند (میانگین سطح لیدوکائین وریدی ۴,۵ میکروگرم در میلی لیتر بود). افزایش دوز به ۱,۵ کیلوگرم در میلی لیتر، میانگین سطح خون وریدی آن به ۵,۴ میکروگرم در میلی لیتر می‌رسد. ۸۰ درصد از افراد دچار سبکی سر می‌شوند، که اغلب با اختلال گفتار همراه است. لی و همکاران ۲۱۲ بیمار را که لیدوکائین وریدی برای جلوگیری از فیبریلاسیون بطنی دریافت کردند، ارزیابی کردند. بیماران ۱۰۰ میلی گرم لیدوکائین به صورت وریدی به عنوان دوز اولیه^۱، به همراه تزریق ۳ میلی گرم در دقیقه لیدوکائین برای ۴۸ ساعت بعدی دریافت کردند. مسمومیت جزئی (خواب آلودگی شایع‌ترین است) در ۱۵٪ بیماران ایجاد می‌شود. به نظر می‌رسد سطح خون ۴,۰ میکروگرم در میلی لیتر به عنوان «خط تقسیم‌کننده» در این بیماران باشد زیرا بیماران بدون علامت دارای میانگین سطح خون لیدوکائین ۳,۵ میکروگرم در میلی لیتر هستند در حالی که در بیماران علامت دار متوسط سطح خون ۴,۲ میکروگرم در میلی لیتر بود.

مرحله تشنج

افزایش بیشتر سطح بی‌حس‌کننده موضعی در خون منجر به علائم و نشانه‌هایی می‌شود که با یک دوره تشنج تونیک-کلونیک منتشر سازگار است. مدت زمان تشنج به سطح خون بی‌حس‌کننده موضعی مرتبط است و با فشار نسبی شریانی دی اکسید کربن (CO_2) رابطه معکوس دارد. در فشار نسبی شریانی نرمال CO_2 ، سطح خونی لیدوکائین بین ۷,۵ تا ۱۰ میکروگرم در میلی لیتر معمولاً منجر به یک دوره تشنج می‌شود. وقتی سطح CO_2 افزایش می‌یابد، سطح بی‌حس‌کننده موضعی لازم برای تشنج کاهش می‌یابد، در حالی که مدت زمان تشنج افزایش می‌یابد. فعالیت تشنج به طور کلی، خود محدود می‌شود، زیرا فعالیت قلبی عروقی معمولاً به طور قابل توجهی مختل نمی‌شود و توزیع مجدد و سوخت و ساز بی‌حس‌کننده موضعی در طول اپیزود ادامه دارد. این منجر به کاهش سطح خون بیهوشی و خاتمه فعالیت تشنج معمولاً طی ۱ دقیقه (با حفظ راه هوایی) می‌شود.

جدول ۲,۷: سطح خونی و فعالیت تشنج لیدوکائین

وضعیت بالینی	سطح خونی لیدوکائین (mg / mL)
سطح ضد تشنج	۰,۵-۴
علائم و نشانه‌های قبل از تشنج	۴,۵-۷
تشنج تونیک-کلونیک	<۷,۵

مکانیسم خواص ضد تشنج بی‌حس‌کننده‌های موضعی

بیماران صرعی، دارای نوروپهای قشری بیش از حد قابل تحریک در محلی در مغز هستند که منشأ اپیزودهای تشنج است (کانون صرع نامیده می‌شود). داروهای بی‌حسی موضعی، با توجه به اقدامات مهارکننده خود در CNS، با کاهش تحریک پذیری این سلول‌های عصبی، آستانه تشنج را افزایش می‌دهند، در نتیجه از تشنج جلوگیری می‌کنند یا به آن خاتمه می‌دهند.

علائم و نشانه‌های پیش از تشنج

با افزایش بیشتر سطح خونی بی‌حس‌کننده موضعی به بالاتر از سطح درمانی آن، ممکن است واکنش‌های جانبی مشاهده شود. از آنجا که CNS نسبت به سایر سیستم‌ها نسبت به عملکرد بی‌حسی موضعی بسیار حساس است، جای تعجب نیست که علائم و نشانه‌های اولیه بالینی مصرف بیش از حد (سمیت) از منشأ CNS باشد. با لیدوکائین، این فاز دوم در سطحی بین ۴,۵ و ۷ میکروگرم در میلی لیتر در یک فرد سالم بطور متوسط، مشاهده می‌شود. علائم و نشانه‌های ابتدایی بالینی سمیت CNS معمولاً ماهیتی تحریکی دارند (به کادر ۲,۲ مراجعه کنید).

لیدوکائین و پروکائین با دیگر بی‌حس‌کننده‌های موضعی تا حدی متفاوت هستند چرا که پیشرفت معمول علائم و نشانه‌های تازه ذکر شده ممکن است دیده نشود. لیدوکائین و پروکائین به طور مکرر باعث ایجاد آرامش یا خواب آلودگی اولیه می‌شوند (بیشتر در لیدوکائین دیده می‌شود). به دلیل این توانایی، «اعضای خدمه هوایی / SOD» وظیفه عملیاتی ویژه (پس از دریافت ماده بی‌حس‌کننده محلی یا منطقه ای نمی‌توانند حداقل تا ۸ ساعت پرواز کنند).

ممکن است به جای علائم تحریک‌کننده، علائم آرام بخش ایجاد شود. اگر علائم تحریک یا آرام بخشی در طی ۵ تا ۱۰ دقیقه اول پس از تجویز داخل دهانی ماده بی‌حسی موضعی مشاهده شود، باید به عنوان یک هشدار به پزشک برای افزایش

1- loading dose

افزایش روحیه

سیستم قلب و عروقی

داروهای بی حسی موضعی روی میوکارد و عروق محیطی تأثیر مستقیم دارند. با این حال، به طور کلی، CVS نسبت به CNS نسبت به اثر داروهای بی حسی موضعی مقاومت بیشتری دارد (جدول ۲، ۱۰).

عملکرد مستقیم بر روی میوکارد

داروهای بی حسی موضعی، حوادث الکتروفیزیولوژیک قلب را به روشی مشابه با عملکرد بر روی اعصاب محیطی اصلاح می کنند. با افزایش سطح خونی بی حسی موضعی، میزان افزایش فازهای مختلف دپلاریزیشن میوکارد کاهش می یابد. هیچ تغییر قابل توجهی در پتانسیل غشا استراحت رخ نمی دهد، و هیچ افزایش قابل توجهی در مراحل ریپولاریزاسیون مشاهده نمی شود. داروهای بی حسی موضعی باعث کاهش عملکرد میوکارد می شوند که وابسته به سطح خونی بی حسی کننده موضعی است. داروهای بی حسی موضعی تحریک پذیری الکتریکی قلب، سرعت هدایت و نیروی انقباض را کاهش می دهند.

فواید درمانی کاهش عملکرد، در کنترل میوکارد بیش از حد تحریک شده بصورت دیس ریتمی های مختلف، دیده شده است. اگرچه بسیاری از داروهای بی حسی موضعی عملکرد ضد آریتمی در حیوانات را نشان داده اند، اما فقط پروکائین و لیدوکائین قابلیت اطمینان بالینی قابل توجهی را در انسان بدست آورده اند. لیدوکائین بیشترین کاربرد و بیشترین مطالعه در بین داروهای بی حسی موضعی را در این زمینه دارد. پروکائین آمید، مولکول پروکائین با پیوند آمیدی است که جایگزین پیوند استر می شود. به همین دلیل، بسیار کندتر از پروکائین هیدرولیز می شود.

توکائینید، یک آنالوگ شیمیایی لیدوکائین، در سال ۱۹۸۱ به عنوان داروی ضد آریتمی خوراکی معرفی شد، زیرا مصرف خوراکی لیدوکائین به دلیل اثر گذاری قابل توجه کبدی، بی تأثیر است. به دنبال تجویز خوراکی، لیدوکائین تحت متابولیسم کبدی اولیه قرار می گیرد. فراهمی زیستی^۱ آن فقط ۰،۲۱ تا ۰،۴۶ است (به ترتیب ۷۹٪ و ۵۴٪ متابولیزه می شوند).

استفاده از داروهای بی حسی موضعی برای بالا بردن روحیه و جوان سازی، علی رغم مستندات موجود در مورد هر دو وقایع (افزایش روحیه و جوان سازی)، برای قرن ها ادامه داشته است. کوکائین مدت هاست که برای اقدامات سرخوشی و کاهش خستگی استفاده می شود، قدمت آن به جویدن برگ کوکا توسط اینکاها و سایر بومیان آمریکای جنوبی برمی گردد. متأسفانه، همانطور که امروز به خوبی مستند شده است، استفاده طولانی مدت از کوکائین منجر به اعتیاد می شود. ویلیام استوارت هالستد (۱۸۵۲-۱۹۲۲)، پدر جراحی آمریکایی، محقق کوکائین، و اولین شخصی که بی حسی کننده موضعی را تزریق کرد، به دلیل اعتیاد به کوکائین بسیار رنج برد. در زمان های اخیر، مرگ ناگهانی و غیرمنتظره چندین ورزشکار برجسته حرفه ای ناشی از کوکائین و اعتیاد بسیاری از افراد دیگر به وضوح خطرات ناشی از استفاده گاه به گاه از داروهای قوی را نشان می دهد.

جدول ۲، ۱۰: دوز داخل وریدی مورد نیاز عوامل بی حسی کننده موضعی برای فعالیت تشنج (CD_{۱۰۰}) و کلاپس برگشت ناپذیر قلبی و عروقی (LD_{۱۰۰}) در سگ ها.

عامل	CD-100 (mg/kg)	LD _{۱۰۰} (kg/mg)	عامل	LD100/CD100 Agent Ratio
لیدوکائین	۲۲	(kg/mg)	۳،۵	
اتیدوکائین	۸	۷۶	۵،۰	
بوپیواکائین	۴	۴۰	۵،۰	
تتراکائین	۵	۲۰	۵،۴	

استفاده از پروکائین (Novocain) به عنوان داروی جوان کننده، مساعدتر اما به طور کلی بی اساس، است. کلینیک های ادعاکننده «حیای قدرت جوانی»، اظهار می کنند که پروکائین «چشمه جوانی» است. این کلینیک ها در درجه اول در اروپای مرکزی و مرکزی فعالیت می کنند، جایی که پروکائین با نام اختصاصی Gero vital استفاده می شود. در یک تجزیه و تحلیل اخیر کارکین نتیجه گرفته شده است: «این بررسی نشان می دهد که شواهد مربوط به اثرات مخرب پروکائین و محصولات آن، قوی تر از شواهد مربوط به سود آن در پیشگیری و / یا درمان زوال عقل (دمانس) یا اختلال شناختی است. با این حال، شواهد مشخص از عوارض جانبی نشان می دهد که خطرات ممکن است بیش از مزایای آن باشد.

1- bioavailability

اثر اصلی بی‌حس‌کننده‌های موضعی بر فشار خون، افت فشار خون است. پروکائین بیشتر از لیدوکائین هیپوتانسیون تولید می‌کند: ۵۰٪ بیماران در یک مطالعه که پروکائین دریافت می‌کنند، هیپوتانسیون داشتند، در مقایسه با ۶٪ از افرادی که لیدوکائین دریافت کردند. این عمل در اثر کاهش مستقیم عملکرد میوکارد و شل شدن عضلات صاف در دیواره رگ‌ها توسط بی‌حس‌کننده موضعی ایجاد می‌شود.

داروهای بی‌حسی موضعی قابل تزریق از طریق شل شدن عضله صاف در دیواره رگ‌های خونی، گشادی عروق محیطی را ایجاد می‌کنند. این امر منجر به افزایش جریان خون و در تشکیل رسوب بی‌حسی موضعی در محل می‌شود (جدول ۲،۱ را ببینید). افزایش جریان خون موضعی میزان جذب دارو را افزایش می‌دهد و به نوبه خود منجر به کاهش عمق و مدت زمان بی‌حسی موضعی، افزایش خونریزی در ناحیه درمان و افزایش سطح خون بی‌حس‌کننده موضعی می‌شود.

جدول ۲،۱۱ نمونه‌هایی از افزایش سطح خون را که پس از تزریق بی‌حس‌کننده موضعی با و بدون حضور وازوپرسور بدست آمده است، ارائه می‌دهد.

جدول ۲،۱۱: اوج سطح پلاسما به دنبال تجویز بی‌حسی موضعی با و بدون انقباض‌کننده عروق

نوع تزریق	بی‌حس‌کننده	دوز	رقت اپی نفرین	سطح اوج (mL / µg)
اینفیلتراسیون	لیدوکائین	۴۰۰ میلی گرم	بدون رقت	۲،۰
اینفیلتراسیون	لیدوکائین	۴۰۰ میلی گرم	۱:۲۰۰،۰۰۰	۱،۰
بین‌دنده‌ای	لیدوکائین	۴۰۰ میلی گرم	بدون رقت	۶،۵
بین‌دنده‌ای	لیدوکائین	۴۰۰ میلی گرم	۱:۲۰۰،۰۰۰	۵،۳
بین‌دنده‌ای	لیدوکائین	۴۰۰ میلی گرم	۱:۸۰،۰۰۰	۴،۹
اینفیلتراسیون	مپیواکائین	۵ میلی گرم/کیلوگرم	بدون رقت	۱،۲
اینفیلتراسیون	مپیواکائین		۱:۲۰۰،۰۰۰	۰،۷

می‌شود. این امر ناشی از گشاد شدن عروق محیطی به طور گسترده و کاهش انقباض قلب و ضربان قلب (برادی کاردی سینوسی) است. داروهای بی‌حس‌کننده موضعی خاصی مانند بوپیواکائین (و روپیواکائین و اتیدوکائین به میزان کمتر) ممکن است فایبریلایسیون بطنی کشنده را بصورت بالقوه تسریع کنند.

سمیت بافت موضعی

به نظر می‌رسد عضله اسکلتی نسبت به سایر بافت‌ها نسبت به خاصیت تحریک‌کننده موضعی بی‌حس‌کننده‌های موضعی حساسیت بیشتری دارد. تزریق عضلانی و داخل دهانی آرتیکائین، لیدوکائین، مپیواکائین، پریلوکائین، بوپیواکائین و اتیدوکائین می‌تواند باعث ایجاد تغییراتی در عضلات اسکلتی شود.

به طور خلاصه، تا زمانی که سطح بی‌حس‌کننده موضعی به طور قابل توجهی بالا نرود، اثرات منفی بر روی CVS مشاهده نمی‌شود. توالی معمول اقدامات ناشی از بی‌حسی موضعی در CVS به شرح زیر است:

در سطوح غیر بالا (Non overdose)، به دلیل افزایش برون‌ده قلب و ضربان قلب در نتیجه افزایش فعالیت سمپاتیک، افزایش جزئی یا عدم تغییر فشار خون اتفاق می‌افتد. انقباض عروقی مستقیم برخی از بسترهای عروقی محیطی نیز ذکر شده است. در سطوح نزدیک، اما کمتر از اوردوز، میزان خفیف افت فشار خون مشاهده می‌شود. این با یک عمل شل‌کننده مستقیم بر روی عضله صاف عروقی ایجاد می‌شود.

در سطح بالا (overdose)، افت فشار خون عمیق به دلیل کاهش انقباض قلب، برون‌ده قلب و مقاومت محیطی ایجاد می‌شود. در سطوح کشنده (Lethal)، کلاپس قلبی عروقی مشاهده

هایپر ترمی بدخیم (Malignant Hyperthermia)

هایپر ترمی بدخیم (MH؛ هایپرپیرکسی) نوعی اختلال دارویی است که در آن یک واریان ژنتیکی در فرد، پاسخ آن فرد را به داروهای خاص تغییر می‌دهد. تظاهرات بالینی حاد MH شامل تاکی کاردی، تاکی پنه، فشار خون ناپایدار، سیانوز، اسیدوز تنفسی و متابولیکی، تب (درجه حرارت تا ۴۲ درجه سانتیگراد [۱۰۸ درجه فارنهایت])، سفتی عضلات و مرگ است. میزان مرگ و میر ۸۰٪ در دهه ۱۹۸۰ به کمتر از ۵٪ کاهش یافته است (۲۰۰۶). بسیاری از داروهای بیهوشی که معمولاً استفاده می‌شوند می‌توانند باعث ایجاد MH در افراد خاص شوند.

تصور می‌شد که تا اواخر دهه ۱۹۹۰ داروهای بیهوشی موضعی امید قادر به ایجاد MH هستند و در بیماران حساس به MH کاملاً منع مصرف دارند. انجمن هیپر ترمیای بدخیم ایالات متحده، پس از ارزیابی تحقیقات بالینی اخیر، به این نتیجه رسید که هیچ بیماری به صورت مستند در زمینه ی پزشکی یا دندانپزشکی (طی ۴۰ سال گذشته) اثر تحریک کننده ی بیهوشی آمید برای ایجاد هایپر ترمی بدخیم را وجود ندارد. انجمن هیپر ترمیای بدخیم ایالات متحده یک وب سایت با اطلاعاتی را هم برای ارائه دهندگان خدمات سلامت و هم برای بیماران ارائه می‌دهد: <https://www.mhaus.org>

به نظر می‌رسد که بی‌حسی‌های موضعی طولانی اثر باعث آسیب دیدگی عضلات اسکلتی در مقایسه با بی‌حسی‌های کوتاه اثر تر می‌شوند. تغییراتی که در عضله اسکلتی ایجاد می‌شود برگشت پذیر است، در طی ۲ هفته پس از تجویز بی‌حسی موضعی، بازسازی عضله کامل است. این تغییرات عضلانی با هیچ علائم آشکار بالینی تحریک موضعی همراه نبوده است.

دستگاه تنفسی

بی‌حس‌کننده‌های موضعی تأثیر دوگانه‌ای بر تنفس دارند. در سطح Non overdose، آنها یک عمل شل کنندگی مستقیم بر روی عضله صاف برونش دارند، در حالی که در سطوح overdose، ممکن است باعث توقف تنفسی در نتیجه کاهش منتشر عملکرد CNS شوند. به طور کلی، تا زمانی که به سطح نزدیک اوردوز دست نیاید، عملکرد تنفسی تحت تأثیر بیهوشی‌های موضعی قرار نمی‌گیرد.

عملکردهای متفرقه

تداخلات دارویی

به طور کلی، داروهای ضد افسردگی CNS (به عنوان مثال، مواد افیونی، داروهای ضد اضطراب، فنوتیازین‌ها، باربیتورات‌ها) که همراه با داروهای بی‌حس‌کننده موضعی تجویز می‌شوند، منجر به تقویت فعالیت‌های ضد افسردگی CNS در بی‌حس‌کننده موضعی می‌شوند. استفاده همزمان از بی‌حس‌کننده‌های موضعی و داروهای که مسیر متابولیکی مشترکی دارند می‌تواند واکنش‌های نامطلوبی ایجاد کند. هم بی‌حسی‌های موضعی استر و هم ساکسینیل کولین شل کننده ماهیچه‌های دیلاریزان نیاز به سودوکولین استراز پلاسما برای هیدرولیز دارند. آپنه طولانی مدت ممکن است در اثر مصرف همزمان این داروها ایجاد شود.

داروهایی که باعث تولید آنزیم‌های میکروزومی کبدی می‌شوند (به عنوان مثال، باربیتورات‌ها) ممکن است سرعت متابولیسم بی‌حسی‌های موضعی آمید را تغییر دهند. افزایش القای آنزیم میکروزومی کبدی باعث افزایش میزان متابولیسم بی‌حس‌کننده موضعی می‌شود.

تداخلات دارویی خاص مربوط به تجویز بی‌حس‌کننده‌های موضعی در فصل ۱۰ بررسی شده است.

فارماکولوژی منقبض کننده‌های عروق

از حد دارو کاهش می‌یابد. (اوردوز در تزریق سریع داخل عروقی هنوز هم ممکن است رخ دهد)

بی‌حسی موضعی بیشتر به داخل عصب پخش می‌شود، که می‌تواند مدت بیشتری در آن محل باقی بماند و در نتیجه (در بعضی موارد به طور قابل توجهی، در موارد دیگر به میزان کم) طول اثر اکثر بی‌حسی‌های موضعی را افزایش می‌دهد. انقباض کننده‌های عروق باعث کاهش خونریزی در محل تجویز می‌شوند. گنجاندن آنها در محلول بی‌حسی موضعی هنگام پیش بینی افزایش خونریزی مفید است (به عنوان مثال، در طی یک روش جراحی).

منقبض کننده‌های عروق که معمولاً همراه با بی‌حس کننده‌های موضعی تزریقی، استفاده می‌شوند از نظر شیمیایی، یکسان یا مشابه با واسطه‌های سیستم عصبی سمپاتیک اپی نفرین و نوراپی نفرین هستند. عملکرد انقباض کننده‌های عروق بسیار به پاسخ اعصاب آدرنرژیک، شباهت دارد که به عنوان داروهای سمپاتومیمتیک (اثر مشابه با سمپاتیک)، یا آدرنرژیک طبقه بندی می‌شوند. این داروها علاوه بر انقباض عروق، عملکرد بالینی بسیاری نیز دارند. داروهای سمپاتومیمتیک نیز ممکن است بر اساس ساختار شیمیایی و نحوه عملکرد آنها طبقه بندی شوند.

ساختار شیمیایی

طبقه بندی داروهای سمپاتومیمتیک بر اساس ساختار شیمیایی، مربوط به وجود یا عدم وجود هسته‌ی یک کاتکول است. کاتکول به عنوان او-دی هیدروکسی بنزن نیز شناخته می‌شود. داروهای سمپاتومیمتیک که در موقعیت‌های سوم و چهارم حلقه آروماتیک جایگزین هیدروکسیل (OH) می‌شوند، کاتکول نامیده می‌شوند.

تمام بی‌حسی‌های موضعی تزریقی از نظر بالینی، گشاد کننده عروق هستند. درجه گشاد شدن عروق از پاسخ قابل توجه (پروکائین) تا پاسخ حداقل (پریلوکائین، مپیواکائین) و همچنین بسته به محل تزریق و پاسخ فردی بیمار متغیر است. پس از رسوب بی‌حسی موضعی به بافتها، رگهای خونی (شریان و مویرگها) در ناحیه گشاد می‌شوند و در نتیجه باعث افزایش پرفیوژن در محل می‌شوند و منجر به واکنشهای زیر می‌شوند: افزایش میزان جذب بی‌حسی موضعی به سیستم قلبی عروقی، که به نوبه خود آن را از محل تزریق خارج می‌کند (توزیع مجدد دارو).

سطح بالاتر بی‌حس کننده موضعی در پلاسما، با افزایش خطر ابتلا به مسمومیت بی‌حس کننده موضعی (overdose). کاهش عمق و مدت زمان اثر بی‌حسی زیرا بی‌حسی موضعی با سرعت بیشتری از محل تزریق برداشته می‌شود.

افزایش خونریزی در محل درمان در نتیجه افزایش پرفیوژن

تنگ کننده‌های عروقی (وازو کانستریکتور) داروهایی هستند که رگ‌های خونی را منقبض می‌کنند و در نتیجه پرفیوژن بافت را کنترل می‌کنند. آنها برای مقابله با عمل گشاد کننده‌ی عروق در بی‌حس کننده‌های موضعی، به محلول‌های بی‌حسی موضعی اضافه می‌شوند. انقباض کننده‌های عروق به دلایل زیر، افزودنی‌های مهمی در محلول بی‌حسی موضعی هستند: بوسیله‌ی انقباض رگهای خونی، واژوکانستریکتورها جریان خون (پرفیوژن) در به محل تجویز دارو کاهش می‌دهند.

جذب بی‌حسی موضعی در سیستم قلبی عروقی کند شده و در نتیجه سطح خونی بی‌حسی پایین می‌آید. جدول ۱-۳ سطح خونی بی‌حس کننده موضعی را با و بدون انقباض عروق مقایسه می‌کند. سطح خونی بی‌حس کننده موضعی را کاهش می‌دهد، در نتیجه خطر مسمومیت بی‌حس کننده موضعی در مصرف بیش