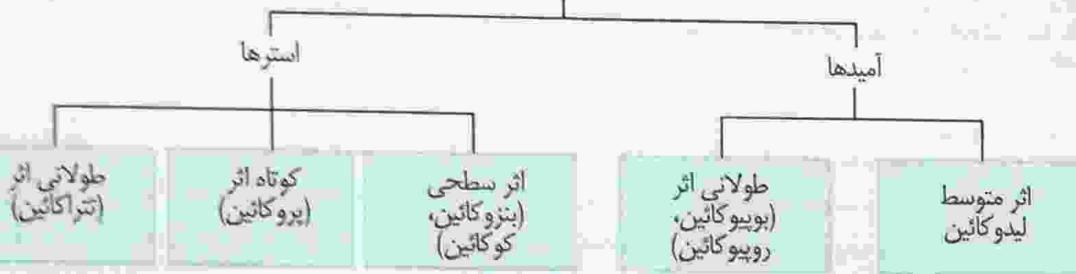


بی حس کننده‌های موضعی

تزریقی در منطقه‌ی هدف تزریق شوند، یا به وسیله‌ی مصرف موضعی در برخی مناطق استفاده شوند، اثر بی‌حسی به یک منطقه‌ی مشخص، محدود می‌گردد (مثلًا قرنیه یا بازو). اگر به طور وریدی تجویز شوند، آین داروها به سایر بافت‌ها نیز تأثیر می‌گذارند.

بی‌حسی موضعی وضعیتی است که با از دست دادن انتقال حسی از یک منطقه‌ی موضعی در بدن به CNS ایجاد می‌شود. بی‌حس کننده‌های موضعی متشكل از یک گروه از داروهای مشابه از نظر ساختمانی بود (استرها و آمیدها) که کانال‌هایی سدیمی را در غشای تحریک پذیر، بلوگ می‌نمایند. به علت این که آین داروها می‌توانند به طور

بی‌حس کننده‌های موضعی



فارماکوکیمیک

بسیاری از بی‌حس کننده‌های موضعی کوتاه‌اثر، به سرعت پس از تزریق به بافت جذب خون شده و سپس توزیع می‌گردد. مدت اثر آین داروها بنا بر این محدود است، مگر این که جریان خون در منطقه کاهش یافته باشد. این امر می‌تواند به وسیله‌ی مصرف یک تنگ‌کننده‌ی عروقی (معمولًا یک آگونیست α -سمپاتومیتیکی) به همراه یک بی‌حس کننده‌ی موضعی، ایجاد شود. کوکائین یک استثنای مهم است زیرا این ماده خاصیت سمپاتومیتیک داشت به علت مهار بازجذب نوراپی‌نفرین به پایانه عصب، دارد. داروهای طولاپی اثر، (نظیر بوبیوکائین، روپیوکائین، تراکائین) نیز به مصرف تنگ‌کننده‌های عروقی به طور همراه یستگی ندارند. فعالیت سطحی (توانایی رسیدن به اعصاب سطحی پس از استفاده در سطح غشاء مخاطی) خصوصیت برخی بی‌حس کننده‌های موضعی، مخصوصاً کوکائین و بنزوكائین (که هر دو فقط به فرم موضعی در دسترس هستند)، لیدوکائین و تراکائین، می‌باشد. متاپولیس^۱ بی‌حس کننده‌های موضعی استری به وسیله‌ی کولین استرازهای پلاسمایی (پسودوکولین استراز) انجام می‌پذیرد و برای پروکائین

شیمی

بیشتر داروهای بی‌حس کننده‌ی موضعی، استرها یا آمیدهای مشتقات ساده‌ی بنزن هستند. زیرگروه‌های این داروها براساس خاصیت شیمیایی و مدت اثر تقسیم‌بندی می‌شوند. داروهای رایج معرفی معمولاً بازهای ضعیف پوده که حداقل یک گروه عامل آمینی قابل یونیزه دارند که با جذب یک پروتون، باردار می‌شوند. همان‌طور که در فصل یک شرح داده شد، درجه‌ی یونیزاسیون تابعی از pK_a یک دارو و pH محیط است. به علت این که pH بافت از مقدار pK_a ۷/۴ متفاوت است (به عنوان مثال، در یک بافت عفونی تا میزان ۴/۶ کاهش می‌یابد)، درجه‌ی یونیزاسیون دارو نیز متفاوت خواهد بود. pK_a بیشتر داروهای بی‌حس کننده‌ی موضعی بین ۸ تا ۹ می‌باشد (بنزوکائین، استرناء است)، و لذا تفاوت در pH در عفونت می‌تواند آثار قابل توجهی بر نسبت داروی یونیزه به غیریونیزه داشته باشد. سوال شکل فعل از دارو (یونیزه در مقابل غیریونیزه) بعداً مورد بحث قرار می‌گیرد.

آثار فارماکولوژیکی

(الف) آثار بر اعصاب

حساسیت مختلف از انواع رشته‌های عصبی به حس کننده‌های موضعی بستگی به قطرهای، میلیونه دار بودن، سرعت تخلیه‌ی یا القای تکانه (firing) و موقعیت آنatomیکی آن‌ها دارد (جدول ۱۶-۱). به طور کلی، فیبرهای کوچک‌تر آسان‌تر از فیبرهای بزرگ‌تر، بلوک‌می‌شوند، فیبرهای دارای میلین آسان‌تر از بدون میلین‌ها بلوک می‌گردند. فیبرهای درد فعال، سرعت تکانه‌ی بالایی دارند و بنابراین حس درد به طور انتخابی به وسیله این داروهای بلوک می‌شود. فیبرهایی که در محیط از یک تنہ‌ی عصبی قرار دارند سریع‌تر از فیبرهایی که در وسط قرار دارند بلوک می‌شوند، زیرا زود‌تر در معرض غلظت‌های بالایی بی‌حس کننده‌ها قرار می‌گیرند.

(ب) سایر بافت‌ها

آثار این داروهای بر قلب در فصل ۱۴ بحث شده است (گروه ۱ از داروهای ضد آریتمی). بیشتر بی‌حس کننده‌های موضعی، آثار ضعیف وقهی انتقال عصبی عضلانی را در عضلات اسکلتی از خود نشان می‌دهند، اما این آثار کاربرد بالینی ندارد. خاصیت بالابرندی خلق ناشی از کوکائین، به اثر آن بر سیستم انتقالی سیناپسی به واسطه دوپامین یا سایر آمین‌ها، در CNS برمی‌گردد تا خاصیت آن بر غشاء عصب به عنوان یک بی‌حس کننده‌ی موضعی.

کاربردهای بالیکی

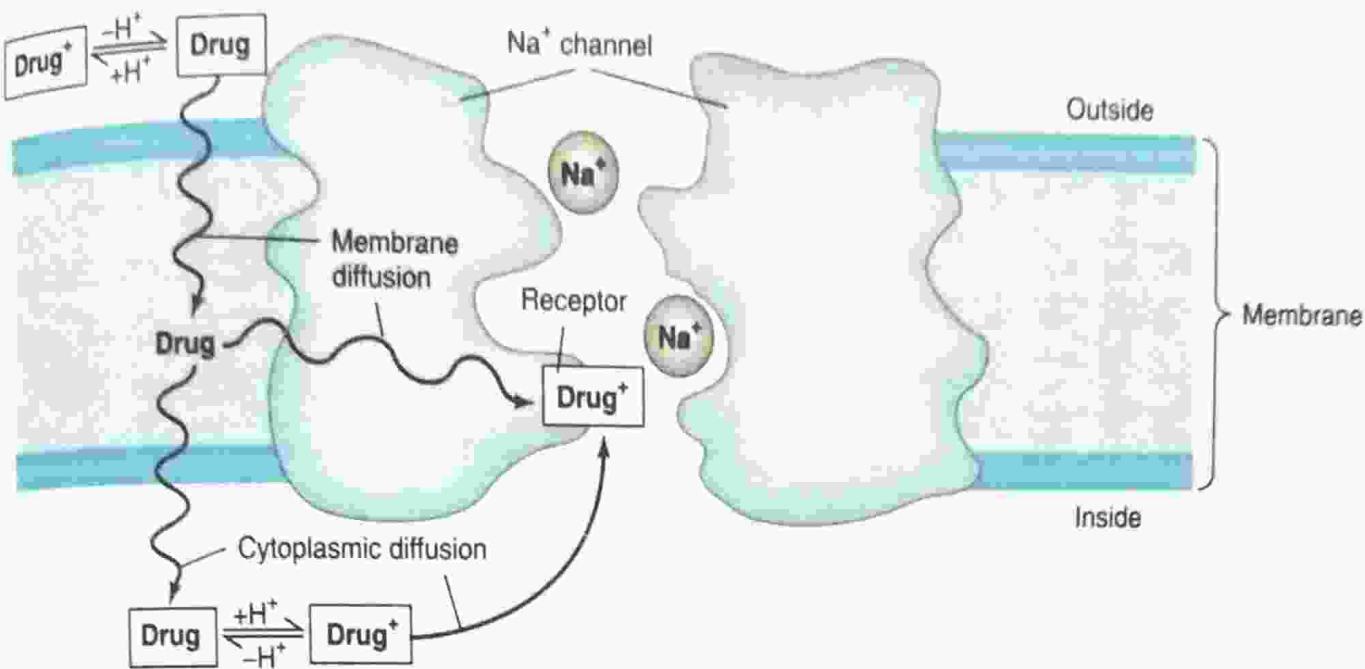
بی‌حس کننده‌های موضعی به طور رایج برای اعمال جراحی کوچک و اغلب به صورت ترکیبی با یک تنگ‌کننده عروقی نظری ایسی‌نفرین، استفاده می‌شوند. شروع اثر آن‌ها به واسطه‌ی بی‌کربنات سدیم تسريع شده، زیرا دسترسی درون سلولی ترکیبات بازی ضعیف را افزایش می‌دهد. آرتیکائین سریع‌ترین شروع اثر را دارد. بی‌حس کننده‌های موضعی در بی‌حسی نخاعی و نیز در ایجاد وقهی اتونوم در شرایط ایسکمی کاربرد دارند. انفوزیون اهسته در ای‌دورال با غلظت‌های کم، به طور موقعیت‌امیزی در ایجاد بی‌دردی پس از اعمال جراحی کاربرد داشته است (به روش مشابه با انفوزیون ای‌دورال ای‌دورال اپیوئیدها، فصل ۳۱). اما، تزریقات مکرر ای‌دورال در دوزهای بی‌حسی، منجر به تاکی‌فیلاکسی می‌شود. بی‌حس کننده‌های موضعی به طور وریدی چهت کاهش درد پس از اعمال جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اشکال خوراکی و تزریقات

بسیار سریع است (نیمه عمر، ۱-۲ دقیقه)، و آهسته‌تر برای کوکائین و بی‌حس کننده‌های تراکائین است. آمیدها در کبد توسط ایزووفرم‌های سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شوند. نیمه عمرهای لیدوکائین و بی‌پلوكائین تقریباً یک ساعت و نیم می‌باشد. بوبیوکائین و روپیوکائین طولانی‌ترین آمیدهای بی‌حسی موضعی با نیمه عمرهای ۳/۵ و ۴/۲ ساعت، به ترتیب، می‌باشند. نارسایی کبدی نیمه عمر حذفی این داروهای آمیدی را افزایش می‌دهد (و افزایش خطر سمتی).

اسیدی کردن ادرار، میزان یونیزاسیون بی‌حس کننده‌های موضعی را بیش تر کرده؛ فرم‌های باردار داروها، با سرعت بیش تری نسبت به فرم‌های غیرباردار، دفع می‌گردد.

مکانیسم عمل

بی‌حس کننده‌های موضعی، کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ را بلوک نموده و باعث کاهش ورود یون سدیم می‌شوند و بنابراین از دیلاریزاپیون غشا چلوگیری به عمل آورده و هدایت پتانسیل عمل متوقف می‌شود. بی‌حس کننده‌های موضعی از سیتوپلاسم یا غشاها به گیرنده‌های خود دسترسی پیدا می‌کنند (شکل ۱۶-۱). به علت این‌که مولکول دارو باستی از عرض غشا عبور نموده تا به سیتوپلاسم راه یابد، هر چقدر حلالیت در چربی (غیریونیزه، غیرباردار) بیش تر باشد، بیش تر از عرض غشا عبور نموده و به سیتوپلاسم راه می‌یابد. از طرف دیگر، به محض ورود به عصب، فرم یونیزه (باردار) آن، مؤثر ترین فرم جهت اتصال به کanal و وقه کanal خواهد بود. بنابراین هر دو شکل دارو، یعنی اشکال غیریونیزه و یونیزه‌ی دارو، نقش مهمی را به عهده دارند. اولین حالت در رسیدن به گیرنده و دومین حالت در ایجاد اثر. تمايل محل گیرنده در کanal سدیم برای بی‌حس کننده‌های موضعی، تابعی از حالت کاتال است، که آیا در وضعیت استراحت، باز، یا غیرفعال به سر می‌برد و بنابراین، از قانون مشابه وابسته به مصرف و وابسته به ولتاژ که برای داروهای ضد آریتمی وقه‌دهنده‌های کanal‌های سدیمی بحث شده است، پیروی می‌نمایند (فصل ۱۴). به طور خاص، اگر سایر عوامل یکسان باشند، فیبرهای با سرعت تخلیه‌ی بالا، معمولاً قبل تراز فیبرهای با سرعت تخلیه‌ی پایین، بلوک می‌گردند. غلظت‌های بالای K^+ خارج سلولی، فعالیت بی‌حس‌گرهای موضعی را افزایش می‌دهد، در حالی که افزایش غلظت Ca^{2+} خارج سلولی، آن‌ها را انتاگونیزه می‌نماید.



شکل ۱۶-۱ دیاگرام شماتیک کanal سدیم در یک غشای تحریک‌پذیر (مانند یک اکسون) و مسیرهایی که یک مولکول بی‌حسی موضعی به گیرنده‌ی خود دست می‌یابد. یون‌های سدیم در وضعیتی که دارو به گیرنده متصل است، قادر به عبور نمی‌باشند. بی‌حس‌کننده‌های موضعی از غشا در شکل غیرباردار خود عبور نمایند. در فضاهای آبی داخل یا خارج سلول، شکل‌های باردار دارو نیز وجود دارد (Drug^+)

گزارش شده است. توانایی کوکائین در مهار بازجذب نوراپی‌ترفین در اتصالات عصبی سمت‌پاییکی و اثر انقباض عروقی دارو در سمیت قلبی عروقی آن نقش مهمی دارد. هنگامی که داروی کوکائین مورد سوءاستفاده قرار گیرد، سمیت قلبی عروقی آن شامل هیپرتانسیون شدید باخون ریزی مغزی، آریتمی قلبی و سکته قلبی است.

ج) سایر آثار سمی
پربیولوکائین متاپولیزه شده و ایجاد O-O-تولونیدین نموده که قادر است هموگلوبین را به مت‌هموگلوبین تبدیل کند. اگرچه در افراد سالم به خوبی تحمل می‌شود، حتی مت‌هموگلوبینی متوسط نیز در بیماران قلبی و ریوی می‌تواند عوارضی ایجاد نماید. بی‌حس‌کننده‌های موضعی استری متاپولیزه شده و می‌توانند به واسطه متابولیت‌های تولید شده، در برخی بیماران، آنتی‌بادی ایجاد نمایند. پاسخ‌های حساسیتی به آن‌ها البته نادر است و می‌تواند با استفاده از انواع آمیدی، جلوگیری به عمل آید. در غلظت‌های بالا، بی‌حس‌کننده‌های موضعی می‌توانند سمعیت عصبی (خصوصاً در طناب لخاخی از اهمیت بخوردار است) که شامل صدمات هیستولوژیکی و نقصان دائمی در عملکرد عصب است، ایجاد نمایند.

آن‌ها گاهی اوقات در حالات درد‌نوروپاتیک با سایر داروهای تجویز می‌گردند.

سمیت

الف) آثار CNS

مهمن‌ترین آثار سمی داروهای بی‌حس‌کننده موضعی در CNS رخ می‌دهد. همه بی‌حس‌کننده‌های موضعی توانایی ایجاد طیفی از آثار CNS شامل سپکسری یا آرامی‌خشی، بی‌قراری، نیستاگموس و تشنجات تونیک-کلونیک را دارند. تشنجات شدید ممکن است با کوما و دیرسیون تنفسی و قلبی-عروقی همراه باشد.

ب) آثار قلبی عروقی

به جز کوکائین، همه داروهای بی‌حس‌کننده‌ی موضعی اثر گشادکننده‌ی عروق دارند. بیماران با سابقه بیماری قلبی-عروقی، ممکن است بلوک قلبی و سایر اختلالات عملکرد الکتریکی قلب در غلظت‌های پلاسمایی بالای این داروهای رخ دهد. بوپیکائین، یک مخلوط راسمیک از دو ایزومر می‌تواند سمیت شدید قلبی عروقی ایجاد کنند که شامل آریتمی و هیپوتانسیون است. سمتیت قلبی با روپیکائین در مصرف آن جهت ایجاد وقفه اعصاب محیطی،

جدول ۱۶-۱ فایلیت انواع فیبرهای عصبی به بلوک شدن.

Fiber Type	Function	Diameter (μm)	Myelination	Conduction Velocity (m/s)	Sensitivity to Block
Type A					
Alpha	Proprioception, motor	12-20	Heavy	70-120	+
Beta	Touch, pressure	5-12	Heavy	30-70	++
Gamma	Muscle spindles	3-6	Heavy	15-30	++
Delta	Pain, temperature	2-5	Heavy	12-30	+++
Type B	Preganglionic, autonomic	<3	Light	3-15	++++
Type C					
Dorsal root	Pain	0.4-1.2	None	0.5-2.3	++++
Sympathetic	Postganglionic	0.3-1.3	None	0.7-2.3	++++

Reproduced, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed. McGraw-Hill, 2012.

۲. pk_a و لیدوکائین $7/7$ است. در بافت عفونی، که اسیدی است، برای مثال pH آن $7/6$ است. در صد دارویی که غیریونیزه می‌شود حدوداً چقدر است؟

- (الف)٪۱
- (ب)٪۱۰
- (ج)٪۵۰
- (د)٪۹۰
- (ه)٪۹۹

۳. کدام یک از گزینه‌های زیر در مورد سرعت شروع بلوک عصبی با داروهای بی‌حسی موضعی صحیح می‌باشد؟

- (الف) در هیپرکلسمی سریع تر است.
- (ب) در فیبرهای میلینه سریع تر است.
- (ج) در بافت‌های عفونی سریع تر است.
- (د) در هیپرکالمی آهسته تر است.

(ه) در محیط عصب نسبت به مرکز یک خوش‌هه عصبی، آهسته تر است.

۴. مهم‌ترین اثر تزریق نایجای مقدار زیادی لیدوکائین به صورت وریدی چیست؟

- (الف) انقباض ریوی
- (ب) مت‌هموگلوبینمی
- (ج) نارسایی کلیوی
- (د) صرع
- (ه) تاکی کاردی

حفظ مهارت: سمیت قلبی بی‌حس‌کننده‌های موضعی (فصل ۱۴)

چگونه هیپرکالمی می‌تواند عوارض قلبی بی‌حس‌کننده‌های موضعی را افزایش دهد؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

د) درمان سمیت

سمیت شدید به طور عالمی درمان می‌شوند، و آنتی‌دوت خاصی برای آن‌ها وجود ندارد. تشنج عموماً با تزریق وریدی دیازپام یا یک باربیتورات کوتاه‌اثر نظیر تیوپنیتال کنترل می‌شود. استفاده از اکسیژن در ایجاد هیپروتیلاسیون مفید است. اغلب، یک داروی وقفه‌دهنده‌ی عصبی - عضلانی جهت کنترل فعالیت تشنجی شدید، استفاده می‌شود. سمیت قلبی - عروقی بوبیکائین در صورت مصرف بیش از حد، به درمان به خوبی پاسخ نداده و در جوانان اثر کشنگی داشته است؛ در تزریق وریدی چربی، آثار مفیدی گزارش نشده است.

سوالات

۱. خواص ویژه‌ی بی‌حس‌کننده‌های موضعی شامل همه‌ی گزینه‌های زیر می‌شود به جزء:

- (الف) افزایش دوره‌ی تحریک‌ناپذیری غشا
- (ب) وقفه کانال‌های سدیمی واپسیه به ولتاژ
- (ج) آثار بر تون عروقی
- (د) اتصال به کانال‌های در حال استراحت (ترجیحاً)
- (ه) کندکردن هدایت ایمپالس اکسونی