

# بى حسى موضعى مالامد ٢٠٢٠

## متر جمین:

دكتور شهاب الدين عزيزى

(استاديار بخش جراحى فك و صورت دانشکده دندانپزشکي پرديس بين الملل علوم پزشكى ايران)

دكتور مهدخت عزيزى (متخصص پاتولوژي باليني و تشريري)

دكتور آرش صراف زاده (استاديار بخش جراحى فك و صورت دانشکده دندانپزشکي اراك)

دكتور هادي گل شكن (رزيدنت جراحى فك صورت دانشکده دندانپزشکي رشت)

دكتور عسل جاسب (دانشجو دانشکده دندانپزشکي پرديس بين الملل علوم پزشكى اiran)

دكتور صدف كشاورز رهبر (دانشجو دانشکده دندانپزشکي پرديس بين الملل علوم پزشكى اiran)

## ويراستار علمى:

دكتور علي رضا جهانگيرنيا (متخصص جراحى فك و صورت)

دكتور شهاب الدين عزيزى

(استاديار بخش جراحى فك و صورت دانشکده دندانپزشکي پرديس بين الملل علوم پزشكى اiran)

سرشناسه	: مalamd, Stanley F. ۱۹۴۴ - م.
عنوان و نام پدیدآور	: بی حسی موضعی ملامد [۲۰۲۰ / مولف استنلی ملامد؛ مترجمین شهاب الدین عزیزی ... و دیگران]؛ ویراستار علمی علیرضا جهانگیرنیا، شهاب الدین عزیزی.
مشخصات نشر	: تهران : شایان نمودار ، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	: ۴۸۲ ص.: 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 شهاب الدین عزیزی، مهدخت عزیزی، آرش صرافزاده، هادی گلشکن، عسل جاسب، دکتر کشاورز رهبر.
یادداشت	: کتابنامه.
موضوع	: بی هوشی در دندانپزشکی Anesthesia in dentistry بی حسی موضعی
شناسه افزوده	: عزیزی، شهاب الدین، ۱۳۶۶، مترجم، ویراستار
شناسه افزوده	: جهانگیرنیا، علیرضا، ۱۳۵۹ - ویراستار
رده بندی کنگره	: RK510
رده بندی دیوبی	: ۶۱۷/۹۶۷۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۸۴۶۳۴۷۵

## نام کتاب: بی حسی موضعی ملامد ۲۰۲۰

مترجمین: دکتر شهاب الدین عزیزی، دکتر مهدخت عزیزی، دکتر آرش صرافزاده، دکتر هادی گلشکن، دکتر عسل جاسب، دکتر صدف کشاورز رهبر

ویراستار علمی: دکتر علیرضا جهانگیرنیا، دکتر شهاب الدین عزیزی

ناشر: انتشارات شایان نمودار

شمارگان: ۱۰۰ جلد

مدیر تولید: مهندس علی خزعلی

حروفچینی و صفحه آرایی: انتشارات شایان نمودار

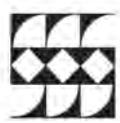
طرح جلد: آلبیه طراحی شایان نمودار

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: بهار ۱۴۰۱

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۶۳۷-۷

قیمت: ۴,۷۰۰ 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](http://shayannemoodar.com)

ایнстگرام: [Shayannemoodar](https://www.instagram.com/shayannemoodar/)

(تمام حقوق برای ناشر محفوظ است. هیچ بخشی از این کتاب، بدون اجازه مكتوب 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 داشتمندم بتوانیم ترجمه ای تقریباً کامل و با حداقل نقص را تقدیم جامعه دندانپزشکی کشور نمایم. بعلت پیشرفت‌های سریع و تغییر و تحول در دانش بی‌حسی‌های موضعی و آرامبخشی و آکاهی از اصول پایه فارماکولوژیک داروهای بی‌حس کننده و نیاز به داشتن مرجعی علمی و معتبر در این زمینه، کتاب بی‌حسی موضعی مالامد سالهاست که وظیفه آموزش علمی و عملی را عهددار می‌باشد. 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 رشته‌های 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 زمینه‌های 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

۶	فصل اول: نورو فیزیولوژی
۳۳	فصل دوم: فارماکولوژی بی حس کننده های موضعی
۵۰	فصل سوم: فارماکولوژی انقباض کننده های عروق
۷۱	فصل چهارم: عملکرد بالینی داروهای خاص

## بخش دوم: اجزای بی حسی موضعی

۱۰۴	فصل پنجم: سرنگ
۱۱۹	فصل ششم: سوزن
۱۳۲	فصل هفتم: کارتیج
۱۴۳	فصل هشتم: بی حسی موضعی
۱۴۷	فصل نهم: آماده سازی برای بی حسی

## بخش سوم: تکنیک های بی حسی موضعی ناچیه ای

۱۴۹	فصل دهم: ارزیابی فیزیکی
۱۹۷	فصل یازدهم: تکنیک های پایه ای تزریق
۲۱۰	فصل دوازدهم: ملاحظات آناتومیک
۲۲۸	فصل سیزدهم: تکنیک های بی حسی ماگزیلا
۲۷۲	فصل چهاردهم: تکنیک های بی حسی مندیبل
۳۰۳	فصل پانزدهم: تکنیک های تزریق مکمل
۳۲۸	فصل شانزدهم: ملاحظات بی حسی در تخصص های دندانپزشکی

## بخش چهارم: عوارض، ملاحظات قانونی، سوالات و چشم انداز آینده

۳۵۰	فصل هفدهم: عوارض موضعی
۳۷۵	فصل هجدهم: عوارض سیستمیک
۴۰۱	فصل نوزدهم: مشکلات موجود در دستیابی به کنترل درد
۴۰۹	فصل بیستم: پیشرفت های اخیر در بی حسی موضعی
۴۴۲	فصل بیست و یکم: روندهای آنی در کنترل درد
۴۵۲	فصل بیست و دوم: سوالاتی که مکرراً پرسیده می شود
۴۶۴	فصل بیست و سوم: ملاحظات قانونی

## بخش ۱

# داروها

# نوروفیزیولوژی

بیشتر داروهای بی حسی موضعی که در این بخش مورد بحث قرار گرفته‌اند از دو معیار اول برخوردارند: آنها نسبتاً تحریک کننده بافت نیستند و تأثیرات آنها کاملاً برگشت پذیر است. آنچه که از اهمیت فوق العاده‌ی برخوردار است، سمتی سیستمیک است زیرا تمام بی‌حسی‌های تزریقی و اغلب بی‌حسی‌های موضعی سرانجام از محل تجویز خود به سیستم قلبی عروقی جذب می‌شوند. قدرت سمتی دارو عامل مهمی در استفاده از آن به عنوان بی‌حس‌کننده موضعی است. سمتی در بین بی‌حس‌کننده‌های موضعی که در حال حاضر استفاده می‌شود بسیار متفاوت است. در مورد سمتی در فصل ۲ به طور کاملتر بحث شده است. اگرچه این یک ویژگی مطلوب است، اما امروزه تمام داروهای بی‌حس‌کننده موضعی دارو، از معیار موثر بالینی، صرف نظر از تزریق یا استفاده موضعی دارو، از مورد سمتی بودن برخوردار نیستند. چندین ماده بی‌حس‌کننده موضعی قابل تزریق قوی‌تر (به عنوان مثال، پروکایین، مپیوکائین) ثابت شده است که وقتی به صورت موضعی روی غشاء‌های مخاطی قرار می‌گیرد، نسبتاً بی‌اثر است. برای موثر بودن به عنوان بی‌حس‌کننده‌های موضعی، این داروها باید در غلظت‌هایی که برای بافت‌ها به طور موضعی تحریک‌کننده‌اند، استفاده شود، در حالی که خطر سمتی سیستمیک را افزایش می‌دهد. دیکلولین، بی‌حس‌کننده موضعی قوی، به دلیل خاصیت تحریک کننده بافت، بصورت تزریقی تجویز نمی‌شود. از طرف دیگر، لیدوکائین و تتراکائین هنگام تزریق یا استفاده موضعی در غلظت‌های قابل قبول بالینی، داروهای بیهوشی موثری هستند. آخرین عامل - شروع سریع اثر و مدت زمان کافی عملکرد بالینی - توسط اکثر بی‌حس‌کننده‌های موضعی بالینی که امروزه استفاده می‌شوند، به طور رضایت‌بخشی برآورده می‌شوند. مدت زمان عملکرد بالینی به طور قابل توجهی در بین داروها و همچنین در بین

## خواص مطلوب بی‌حس‌کننده‌های موضعی

بی‌حسی موضعی به عنوان از دست دادن حس در یک ناحیه محدود از بدن ناشی از کاهش تحریک در انتهای عصب یا مهار روند هدایت در اعصاب محیطی تعریف شده است. یکی از ویژگی‌های مهم بی‌حسی موضعی این است که بدون از دست دادن هوشیاری، از دست دادن حس ایجاد می‌شود. در این محل اصلی و موردنظر، بی‌حسی موضعی با بیهوشی عمومی تفاوت چشمگیری دارد. از روش‌های زیادی برای القای بی‌حسی موضعی استفاده می‌شود:

۱. آسیب مکانیکی (بهم فشردگی بافت‌ها)

۲. دمای پایین

۳. کمبود اکسیژن (آنوکسی)

۴. حرکت‌های شیمیایی

۵. عوامل نورولیتیک مانند الکل و فنل

۶. عوامل شیمیایی مانند بی‌حس‌کننده‌های موضعی

با این حال، فقط آن دسته از روش‌ها یا موادی که حالت بیهوشی گذرا و کاملاً برگشت پذیر ایجاد می‌کنند، در عمل بالینی کاربرد دارند. موارد زیر خصوصیاتی است که برای یک بی‌حس‌کننده موضعی مطلوب ترین است:

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

۲. نباید باعث تغییر دائمی ساختار عصب شود

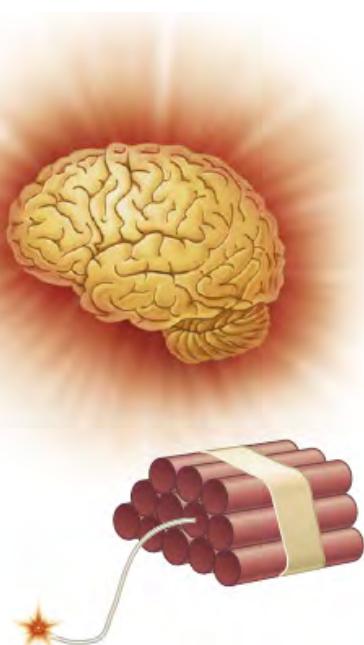
۳. سمتی سیستماتیک آن باید کم باشد.

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

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

۶. مدت زمان عملکرد باید به اندازه‌ی کافی تا اتمام فرآیند و تا زمانی که نیاز به ریکاوری باشد؛ طولانی باشد

(به عنوان مثال، بی‌حس کننده موضعی) جایی بین انتهای فیوز و چوب دینامیت قرار داده شود، فیوز تا نقطه استفاده از آب می‌سوزد و سپس از بین می‌رود. دینامیت منفجر نمی‌شود. هنگامی که بی‌حسی موضعی در مقطعی بین محرک درد (به عنوان مثال، مته) و مغز قرار می‌گیرد، هنوز یک ایمپالس عصبی تکثیر می‌شود و تا نقطه استفاده از بی‌حسی موضعی حرکت می‌کند و سپس «از بین می‌رود»، هرگز به مغز نمی‌رسد، و درد اتفاق نمی‌افتد (شکل ۱.۲).



شکل ۱-۱ فیوز روشن شده و شعله به دینامیت می‌رسد. یک انفجار رخ می‌دهد، و بیمار احساس درد می‌کند

در حقیقت، بی‌حسی‌های موضعی، که بیشترین استفاده را در دندانپزشکی دارند، برای از بین بردن یا جلوگیری از درد چگونه عمل می‌کنند؟ بحث در مورد نظریه‌های 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 می‌شود.

فرآورده‌های مختلف همان دارو و همچنین نوع تزریق تجویز شده) به عنوان مثال، بلوك عصبی در مقابل سوپرپریوستئال) متفاوت است. مدت زمان بیهوشی لازم برای انجام یک روش مهم، در انتخاب بی‌حسی موضعی مورد توجه است.

علاوه بر این خصوصیات، Bennett سایر خصوصیات مطلوب بی‌حس کننده موضعی را ذکر می‌کند:

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 با تواند توسط گرما و بدون خراب شدن استریل شود.

هیچ ماده بی‌حسی موضعی در حال حاضر، همه این معیارها را برآورده نمی‌کند. با این حال، تمام داروهای بیهوشی اکثر آنها را برآورده می‌کنند. 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 اوخر 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 می‌شود، واقعیتی که توسط متخصصان پزشکی و دندانپزشکی معاصر و بیماران آنها، امری بدیهی است.

مفهوم عمل بی‌حس کننده‌های موضعی ساده است: آنها هم از تولید و هم از هدایت یک ایمپالس عصبی جلوگیری می‌کنند. در حقیقت، داروهای بی‌حسی موضعی، یک انسداد شیمیایی بین منبع ایمپالس) به عنوان مثال، برش جراحی در بافت‌های نرم) و مغز ایجاد می‌کنند. با ایمپالس مهار شده و جلوگیری از رسیدن آن به مغز، نمی‌تواند توسط بیمار به عنوان درد تعییر شود. این شبیه تأثیر روش‌نایی 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 می‌دهد (شکل ۱-۱). وقتی یک عصب تحریک می‌شود، ایمپالسی تکثیر می‌شود که وقتی به مغز می‌رسد به عنوان درد تعییر می‌شود. اگر فیوز روشن شود، اما «آب»

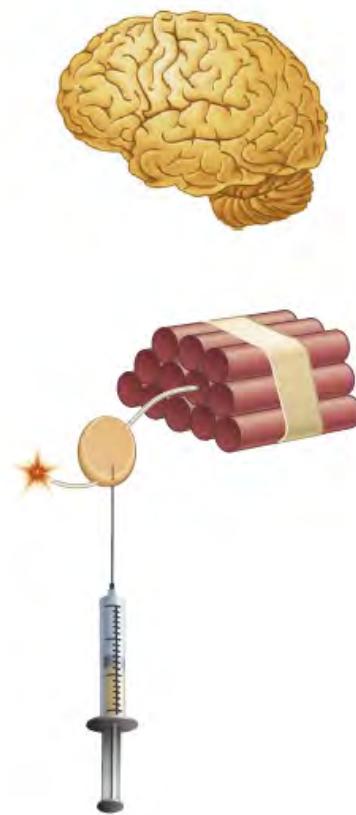
در انتهای متوسط (یا مرکزی) آن انشعابی شبیه آنچه در زوائد محیطی مشاهده می‌شود، قرار دارد. با این حال، در این حالت انشعاب برای توزیع ایمپالس‌های ورودی (حسی) به مکان‌های مناسب خود در CNS برای پردازش، سیناپس‌هایی با هسته‌های مختلف در CNS تشکیل می‌دهد. تنه (بادی) سلول سومین قسمت نورون است. در نورون حسی که در اینجا شرح داده شده است، تنه سلول در فاصله‌ای 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 ۱-۳ B).

سلولهای عصبی که از سیستم CNS به سمت محیط هدایت می‌شوند، نورونهای حرکتی نامیده می‌شوند و از نظر ساختاری متفاوت از سلولهای عصبی حسی هستند و همانطور که توضیح داده شد بادی سلول آنها بین آکسون و دندربیت 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 می‌کند. نزدیک به انتهای آن، آکسون منشعب می‌شود، و هر شاخه به عنوان یک ترمینال آکسونی بالبوس (یا bouton) ختم می‌شود. انتهای آکسون با سلول‌های عضلانی سیناپس می‌شوند (شکل ۱-۳ A).

## آکسون

فیبر عصبی منفرد، آکسون، یک استوانه طولانی سیتوپلاسم عصبی (آکسوبلاسم) 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 بواسطه‌ی زائدی آکسونی در فاصله قابل توجهی قرار دارد. آکسوبلاسم، یک ماده ای ژلاتینی، با غشای عصبی پیوسته از مایعات خارج سلول جدا می‌شود. در برخی از اعصاب، این غشا توسط لایه میلین غنی از لیپید پوشانده شده است.

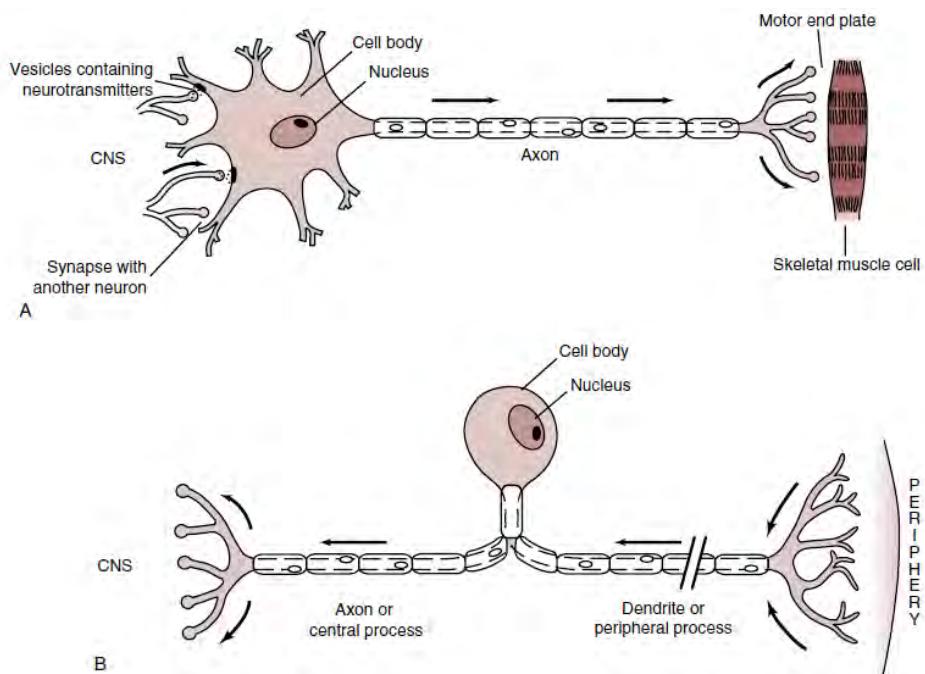
تحریک‌پذیری و هدایت عصب حسی، هر دو مربوط به تغییراتی است که درون غشای عصبی ایجاد می‌شود. بادی سلول و آکسوبلاسم برای هدایت عصب ضروری نیست. با این حال آنها مهم هستند، زیرا حمایت متابولیکی غشای عصبی احتمالاً از آکسوبلاسم مشتق شده است.



شکل ۱-۲ بی حسی موضعی در برخی از نقاط بین محرک درد و مغز قرار می‌گیرد (دینامیت). ایمپالس عصبی تا جایی که از بی حسی موضعی استفاده می‌شود حرکت می‌کند و سپس «می میرد»، هرگز به مغز نمی‌رسد و درد ایجاد نمی‌شود

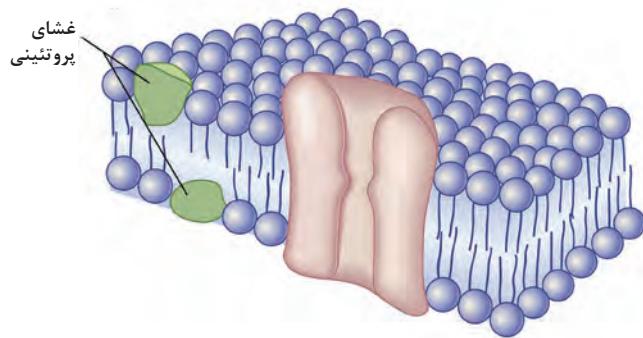
## نورون

نورون یا سلول عصبی، واحد ساختاری سیستم عصبی است. آن قادر است پیام‌ها را بین سیستم عصبی مرکزی (CNS) و تمام قسمت‌های 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 ۱-۳ A,B). سلولهای عصبی حسی که قادر به انتقال احساس درد هستند از سه قسمت عمده تشکیل شده است. زوائد محیطی (همچنین به عنوان منطقه دندربیتیک شناخته می‌شود)، متشکل از انشعابات انتهایی آزاد عصب، دورترین بخش نورون حسی است. این انتهای عصبی آزاد به تحریک تولید شده در بافت‌هایی که در آن قرار دارند پاسخ می‌دهند و ایمپالسی را تحریک می‌کنند که به طور مرکزی در امتداد آکسون منتقل می‌شود. 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 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 الکترونیکی 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 الکترونیکی 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 هاست که منبع انرژی سریعی را برای هدایت ایمپالس در طول عصب فراهم می کند.

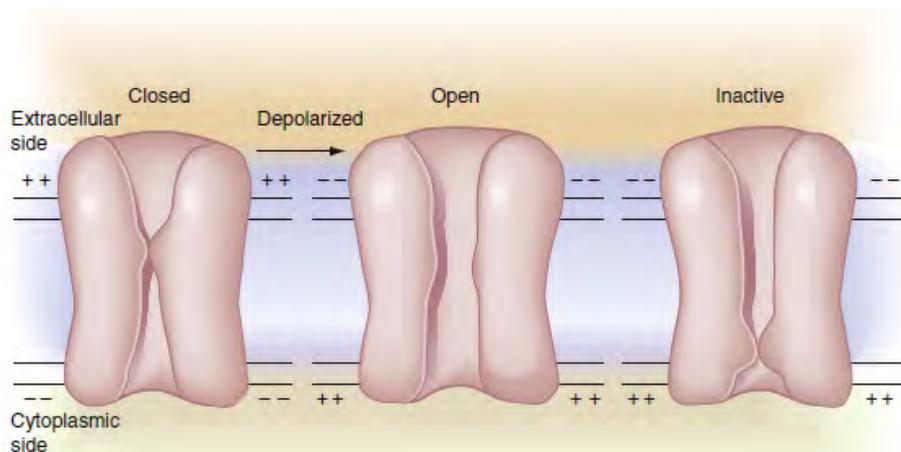


شکل ۴-۱ ساختار غشای عصبی. شبکه ای لیپوپروتئین غشای پایه که آکسوبلاسم را از مایع خارج از سلول جدا می کند. قطب های آب دوست، رو به بیرون است. انتهای چربی های آبگریز رو به داخل هستند و یک سد تقریباً غیر قابل نفوذ تشکیل می دهند. این شبکه دو مولکولی یک ستد سخت برای ماکرومولکولهای پروتئینی کامل فراهم می کند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

غشاء (سلول) عصبی خود تقریباً  $80 \text{ \AA}$  ضخامت دارد. (هر آنگستروم  $1/10000$  میکرومتر است). شکل ۴-۱ 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 تحريك 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 ای 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 یون ها ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) 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 آکسوبلاسم قرار دارد. آن، غلظت های یونی بسیار

ثابت می‌ماند. قرار گرفتن عصب در معرض بی‌حسی موضعی، پتانسیل آستانه آن را بالا می‌برد. 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 می‌افتد. با رسیدن به پتانسیل آستانه، نفوذپذیری غشا به سدیم به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد و یون‌های سدیم به سرعت وارد آکسoplasm می‌شوند. در پایان دپولاریزاسیون (اوج پتانسیل عمل)، پتانسیل الکتریکی عصب در واقع معکوس می‌شود؛ پتانسیل الکتریکی  $+40$  میلی ولت وجود دارد (شکل ۱-۱۷، مرحله ۱C). کل فرایند دپولاریزاسیون تقریباً به  $\frac{1}{3}$  میلی ثانیه نیاز دارد.

کانالهای یونی ترانس ممبران انجام می‌شود که برای عبور بدون مانع از یون‌های سدیم هیدراته کافی است. هجوم سریع یون‌های سدیم به داخل سلول عصبی باعث دپولاریزاسیون غشای عصبی از سطح استراحت تا پتانسیل آستانه آن از حدود  $-50$  تا  $-60$  میلی ولت می‌شود (شکل ۱-۷، مرحله 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 نمی‌شود. در یک عصب نرمال، آستانه شلیک



شکل ۱-۸: مراحل انتقال کanal سدیم. دپولاریزیشن پتانسیل غشاستراحت را از منفی داخلی (چپ) به مثبت داخلی (مرکز) معکوس می‌کند. پروتئین‌های کanal از حالت استراحت (بسته) به مرحله رسانش یونی (باز) تحت تغییرات ساختاری مربوطه قرار می‌گیرند. تغییر وضعیت از باز (مرکز) به غیرفعال (راست) ادامه می‌یابد، جایی که ساختار کanal حالت متفاوتی دارد، اما هنوز هم نفوذناپذیر است. با رپولاریزیشن، کanal رفرکتوری (تحریک ناپذیر) غیرفعال شده به تنظیمات اولیه استراحت (سمت چپ) باز می‌گردد، 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).

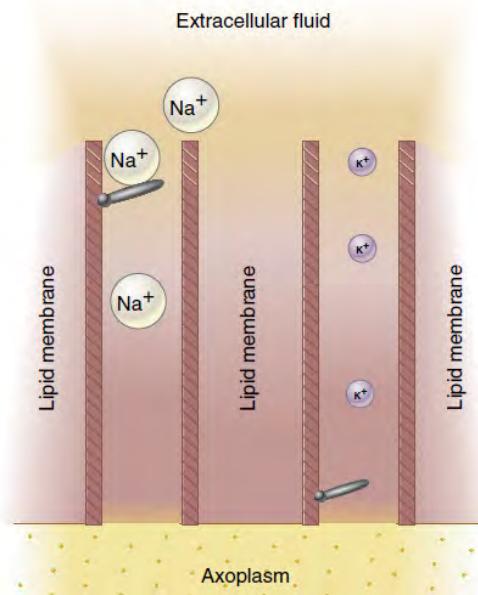
یون در امتداد شیب غلظت خود (بالاتر به پایین) حرکت می‌کند. پس از بازگشت پتانسیل غشا به سطح اولیه (میلی ولت  $-70$ ، اندکی سدیم اضافی در سلول عصبی همراه با اندکی پتانسیم اضافی در خارج سلول وجود دارد. سپس یک دوره فعالیت متابولیکی آغاز می‌شود که در آن انتقال فعال یونهای سدیم به خارج از سلول از طریق پمپ سدیم اتفاق می‌افتد. برای انتقال یونهای سدیم به خارج از سلول عصبی در برابر شیب غلظت آنها، یک انرژی صرف می‌شود. این انرژی از متابولیسم اکسیداتیو آدنوزین تری فسفات حاصل می‌شود. تصور می‌شود که همان مکانیسم پمپاژ، مسئول انتقال فعال یون‌های پتانسیم به داخل سلول در برابر شیب غلظت آنها باشد. فرآیند رپولاریزاسیون به  $7/0$  میلی ثانیه نیاز دارد.

### رپولاریزاسیون

پتانسیل عمل با رپولاریزاسیون غشا خاتمه می‌یابد. این امر در اثر غیرفعال شدن افزایش نفوذپذیری به سدیم ایجاد می‌شود. در بسیاری از سلول‌ها، نفوذپذیری به پتانسیم نیز افزایش می‌یابد، و در نتیجه هجوم  $K^+$  ایجاد می‌شود و منجر به رپولاریزاسیون سریع تر در غشا و بازگشت به پتانسیل استراحت آن می‌شود (شکل ۱-۷، مرحله ۲).

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

شرح داده شده اند). وجود این کانالها به توضیح نفوذپذیری غشاء ای نفوذ ناپذیری غشا در برخی یونها کمک می کند. قطر داخلی کانالهای سدیم تقریباً  $5/3$  تا  $5/0$  نانومتر است.



شکل ۱-۹ کانالهای غشایی تا حدی مسدود شده اند. عصب در حال استراحت است یون های سدیم هیدراته ( $\text{Na}^+$ ) برای عبور از کانالها خیلی بزرگ هستند، اگرچه یون های پتاسیم ( $\text{K}^+$ ) 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 گرادیان غلظت خود از طریق کانالهای غشایی به درون سلول عصبی پخش شود. با این حال، این اتفاق نمی افتد، زیرا همه این یون ها مولکول های 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 ۱-۹). یون های پتاسیم و کلرید می توانند از این کانال ها عبور کنند. در طول دیپولاریزاسیون، 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 شبی غلظت آنها به داخل آکروپلاسم فراهم کند) تغییر شکل از C به O. این مفهوم را می توان بصورت باز شدن دروازه در هنگام دیپولاریزاسیون که به صورت نسبی کانال را در غشاء در حال استراحت، مسدود می کند؛ تجسم کرد (C) (شکل ۱-۱۰).

بللافاصله 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 ایمپالس 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 دیپولاریزاسیون، بخش عمده ای از کانال های سدیم یونی در حالت باز (O) آنها یافت می شود (بنابراین اجازه ورود  $\text{Na}^+$  را می دهد). به دنبال آن یک کاهش آرام تر به حالت غیرفعال سازی (I) کانال ها به حالت غیر رسانا، انجام می شود. غیرفعال سازی موقتاً کانالها را به حالت تبدیل می کند که در پاسخ به دیپولاریزاسیون (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 (۷۰-۷۵ میلی ولت). هنگام دیپولاریزاسیون، کانال ها 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 دیپولاریزاسیون می تواند کانالهایی را از حالت C به حالت O دوباره بکار بگیرد اما از حالت I امکان پذیر نیست. شکل ۱-۸ مراحل انتقال کانال سدیم را توصیف می کند.

### کانال غشایی

منافذ آبی مجرزا از طریق غشای عصبی تحریک پذیر، کانال های 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 ۱-۴). این متشكل 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.  $\text{Na}^{+}$  برابر راحت تر از  $\text{K}^+$  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 O و C).

## گسترش ایمپالس

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 آکسپلاسم با مقاومت کم، را احاطه کرده و همه‌ی آن را در مایع خارج سلولی با مقاومت کم، قرار می دهد.

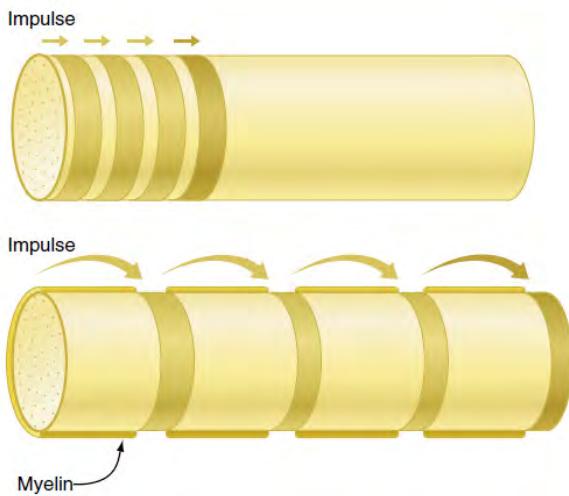
غشای سلولی با مقاومت بالا و محیط داخلی و خارج سلولی با مقاومت کم، باعث کاهش سریع دنسیتی جریان در فاصله کمی از قطعه دپولاریزه می شود. در مناطق بلا فاصله مجاور این قطعه دپولاریزه، جریان موضعی می تواند برای شروع دپولاریزیشن در غشای استراحت کافی باشد. اما در مناطق دورتر، آن برای دستیابی به آستانه ناکافی 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  $C$  بر ثانیه ۱۲۰ تا ۱۴۰ 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 دیپولاریزیشن 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) ( 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.



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 غشایی 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 پردازد. توجه داشته باشید که پس از چهار توالی دپلاریزاسیون، ایمپالس در آکسون میلین چقدر جلوتر است. (RH Jong de from Redrawn). Mosby St ,Local Anesthetics 1994, Louis

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 پردازد 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.

## حالات 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 آستانه (سطح آستانه)
- ۲- تغییر پتانسیل آستانه (سطح آستانه)
- ۳- کاهش میزان دیپولاریزیشن
- ۴- طولانی شدن میزان دیپولاریزیشن

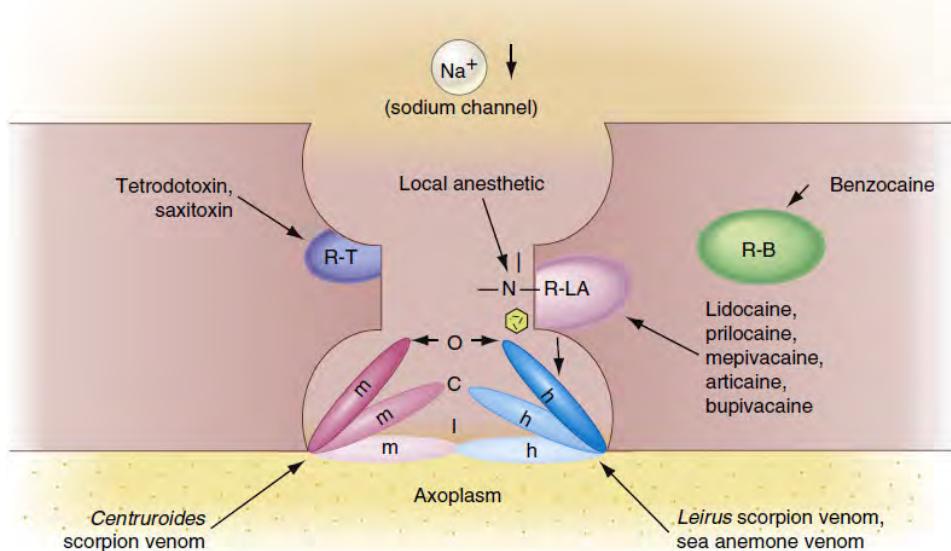
مشخص شده است که اثرات اولیه داروهای بی حسی موضعی در مرحله دیپولاریزیشن پتانسیل عمل رخ می دهد. این اثرات

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 ۱-۱۴). عمل دارو مستقیم است و با تغییر درویژگیهای 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 آکسوسپلاسمی داخلی وجود دارد. هنگامی که بی‌حس‌کننده موضعی به گیرنده‌ها دسترسی پیدا کرده، 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 ۱-۱۴ را ببینید):

- ۱- در سطح خارجی کانال سدیم (تetrodotoxin، saxitoxin)
- 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 گستردگی استفاده می‌شود. تئوری انبساط غشا<sup>۱</sup> بیان می‌کند که مولکول‌های بی‌حس‌کننده موضعی به مناطق آبرگزیز 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 ۱-۱۳). 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 ۱-۱۴ 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 Gate O) دیلاریزاسیون (D) را مسدود می‌کند و همچنین دروازه‌های فعال سازی و غیرفعال سازی (O و h) را به موقعیتی شبیه به حالت غیرفعال (I) ارتقا می‌دهد. سموم بیوتوكسین (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 (R-B) این کار را با گسترش غشا انجام می‌دهد. C، کانال در ساختار است. (TJ Pallasch from Redrawn. Newsl Serv Drug Dent: 1983, 4:25).

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 ۱-۳** 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 بیوتوكسین (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 عقرب
C	عواملی که با مکانیزم فیزیکوکیکال 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 پتانسیل ( $+k$ ) 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:

- جابجایی یون های کلسیم از محل گیرنده کانال سدیم، که اجازه می دهد به ...
- اتصال مولکول بی حس کننده موضعی به این محل گیرنده، که باعث ایجاد ...

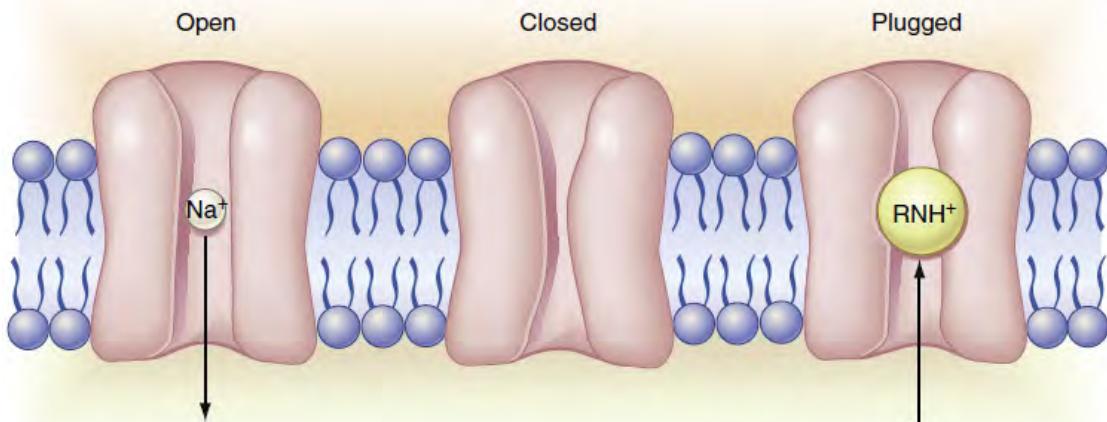
جدول ۱-۴ طبقه بندی بیولوژیکی بی حس کننده های موضعی را بر اساس محل اثر آنها و فرم فعال ترکیب ارائه می دهد. داروها در کلاس C فقط به شکل بدون بار (RN) وجود دارند، در حالی که داروهای کلاس D به دو صورت باردار شده و بدون بار وجود دارند. تقریباً ۹۰٪ از اثرات انسداد داروهای کلاس D ناشی از فرم کاتیونی دارو است. فقط ۱۰٪ از عمل انسداد بصورت پایه ای تولید می شود (شکل ۱-۱۵).

### 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 ایمپالس ایجاد می شوند فقط در گره ها بوجود 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 بلا فاصله 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 ۳۵٪ میکرومتر است، در حالی که در گره های Ranvier در فیبرهای میلین شده، ممکن است تا ۲۰۰۰۰ 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 مولکولهای فسفولیپید ۱۶۰,۰۰۰ است، که مربوط به یک فاصله متوسط بین کانالها  $0.2 \mu m$  است، در حالی که در گره های پر تراکم 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 ایمپالس 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 ۱-۱۵ ورودی کanal. در سمت چپ یک کanal باز وجود دارد که برای ورود یون سدیم به سمت داخل نفوذ پذیر است. کanal مرکزی در حال استراحت و بسته است. اگرچه در اینجا به یون سدیم نفوذ ناپذیر است، کanal همچنان به ولتاژ واکنش نشان میدهد. کanal 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 آکسوبلاسمی (پایین) وارد کanal می شود. فیلتر کanal 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 ۱-۱۶ و ۱-۱۷ 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 الكل 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 مسدود کننده های هیستامین و آنتی کولینرژیک، این ساختار اساسی را با داروهای بی حسی موضعی دارند و عموماً 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 کanal 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 آکسوبلاسم عصب وارد می شوند، بوسیله آغاز یک پتانسیل، توسط بی حسی های موضعی تغییر می یابند. غشاء 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 خودتدابون 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.

## فرمولهای فعال بی حس کننده موضعی

### مولکول های بی حسی موضعی

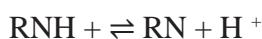
بیشتر بی حسی های موضعی تزریقی آمین های سوم هستند. فقط تعداد کمی (به عنوان مثال، پریلوکائین، هگریلکائین) آمین های

یا آلووده تزریق می‌شوند. روند التهابی محصولات اسیدی تولید می‌کند: pH بافت طبیعی  $7/4$  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  $6/5$  است. محلولهای حاوی اپی‌نفرین دارای pH در محدوده حدود  $3/5$  تا  $4/4$  هستند. از نظر بالینی، این pH اسیدی‌تر و پایین‌تر احتمالاً باعث ایجاد احساس «سوژش» در هنگام تزریق، شروع بی‌حسی کمی کندر و درد پس از تزریق در محل تزریق دارو می‌شود. بالا بردن pH (قلیایی سازی) محلول بی‌حسی موضعی سرعت عمل، واشر 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 آmade 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 دی اکسید کربن ( $\text{CO}_2$ ) 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.

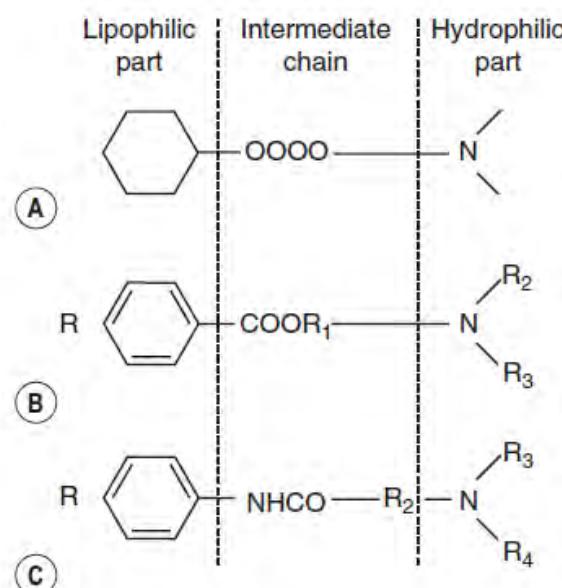
با وجود تغییرات بالقوه گستردگی در pH مایعات خارج سلول، pH در داخل یک عصب پایدار می‌ماند. عملکرد طبیعی یک عصب تحت تأثیر تغییرات محیط خارج سلولی بسیار کم است. با این حال، توانایی یک بی‌حس‌کننده موضعی برای جلوگیری از تکانه‌های عصبی با تغییر در pH خارج سلول به شدت تغییر می‌کند.

### تفکیک بی‌حسی‌های موضعی

همانطور که بحث شد، داروهای بی‌حسی موضعی به عنوان نمک‌های اسیدی (معمولًاً 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 ( $\text{RN}$ ) وجود دارد که به آنها باز گفته می‌شود و به عنوان مولکول‌های PH باار مثبت ( $\text{RNH}^+$ ، به نام کاتیون وجود دارد. از آنجا که محلول اسیدی است، یون‌های هیدروژن ( $\text{H}^+$ ) نیز وجود دارند.



مربط 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 آهسته تر هیدرولیز می‌شود. پروکائین فقط در چند دقیقه در پلاسمای هیدرولیز می‌شود، اما فقط تقریباً ۱۰٪ پروکائین آمید در ۱ روز هیدرولیز می‌شود.



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

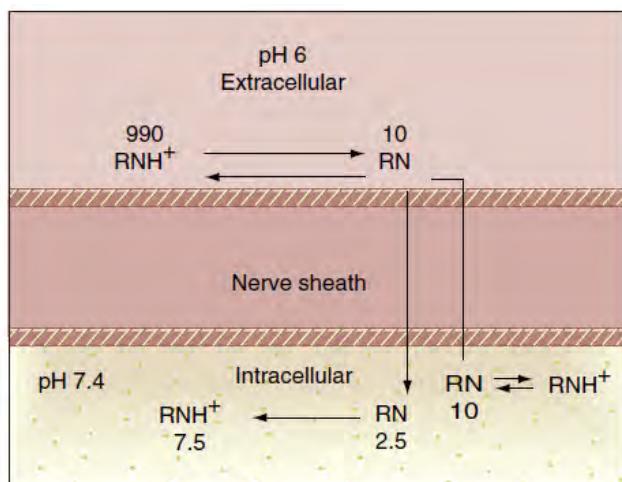
همانطور که در آزمایشگاه تهیه شده است، بی‌حسی‌های موضعی ترکیبات اساسی هستند که در آب به میزان کمی محلول هستند و در اثر قرار گرفتن در معرض هوا ناپایدار هستند. میزان  $\text{PK}_a$  آنها حدود  $7/5$ – $10/5$  است که در این حالت دارای ارزش بالینی کم یا فاقد ارزش بالینی هستند. با این حال، از آنجا که آنها 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، معمولًاً 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 ( $\text{RNH}^+$ ) 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).

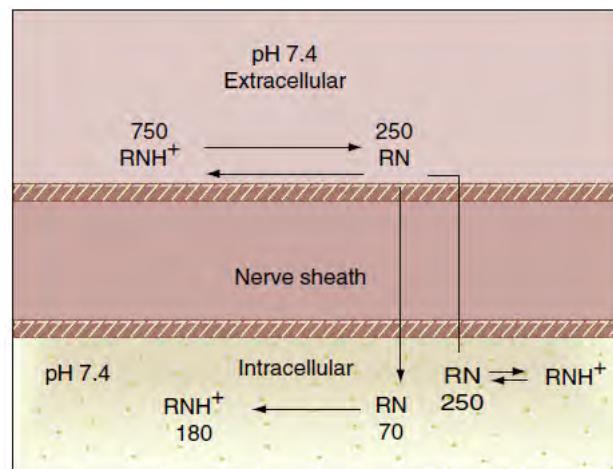
از نظر سلولی، تعادل  $\text{RNH}^+ \rightleftharpoons \text{RN}$ ، که به هم خورده است، دوباره برقرار می شود. تعداد نسبتاً کمی مولکول RN تازه ایجاد شده در سلول پخش می شود و کل فرآیند را دوباره شروع می کند. با این حال، مجموع مولکول های کمتر RN در عبور از غلاف عصب به دلیل افزایش زیاد جذب مولکولهای بی حسی 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 ملتهد یا آلوده دشوارتر است زیرا تعداد نسبتاً کمی مولکول RN قادر به عبور از غلاف عصب و افزایش جذب باقی مانده مولکول های بیهودشی در رگهای 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 ۱-۲۰ تأثیر کاهش pH بافت بر عملکرد بی حس کننده موضعی

**پیامدهای بالینی pH و فعالیت بی حسی موضعی**  
اکثر محلولهای بی حس کننده موضعی و تجاری بدون اثر انقباض عروق دارای pH بین ۵,۵ تا ۷ هستند. هنگامی که به

pKa ۹/۱ (pKa ۹/۱) میزان شروع بیهودشی مربوط به بی حسی موضعی است (جدول ۱-۴ را ببینید). یک بی حس کننده موضعی با pKa پایین تر (به عنوان مثال، لیدوکائین، pH ۷/۷) تعداد بیشتری مولکول پایه آزاد لیپوفیلی دارد که از طریق غلاف عصب منتشر می شود. با این حال، عملکرد بیهودشی این دارو ناکافی است زیرا در pH داخلی 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 آگزپلاسم سلول عصبی تعیین می کند. درون سلولی ثابت و مستقل از pH خارج سلول باقی می ماند، زیرا یون های هیدروژن ( $\text{H}^+$ ) 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<sup>+</sup> / 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 ۱-۹ مقایسه کرد، که شامل pH طبیعی بافت است:



شکل ۱-۱۹ مکانیسم عملکرد مولکول بی حس کننده موضعی. pH ۷,۴ بافت است.

تقریباً ۱۰۰۰ مولکول بی حس کننده موضعی با pKa ۹/۷ در خارج از یک عصب رسوب می کند. بافت ملتهد 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 ۵/۰ و ۶/۵ PH منطقه را به زیر نرمال کاهش می دهد و پایه بی حسی موضعی کمتری تشکیل می شود. انتشار دارو از طریق غشای مخاطی به انتهای آزاد عصب محدود شده و بلوك 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 کارآیی بالینی آنها، بی حسی 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 حسی 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 تعذیه می شوند. رگهای خونی و لنفاوی مغذی در سراسر لایه ها جریان دارند (شکل ۱-۲۱ A). 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 گستردہ مایعات بافتی، pH محل تزریق را به ۷/۴ نرمال بر می گرداند. محلول های بی حسی موضعی حاوی واژوپرسور (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 حسی های موضعی به فصل ۳ مراجعه کنید).

اپی نفرین ممکن است بلا فاصله قبل از تجویز بدون افزودن آنتی اکسیدان به محلول بی حسی 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).

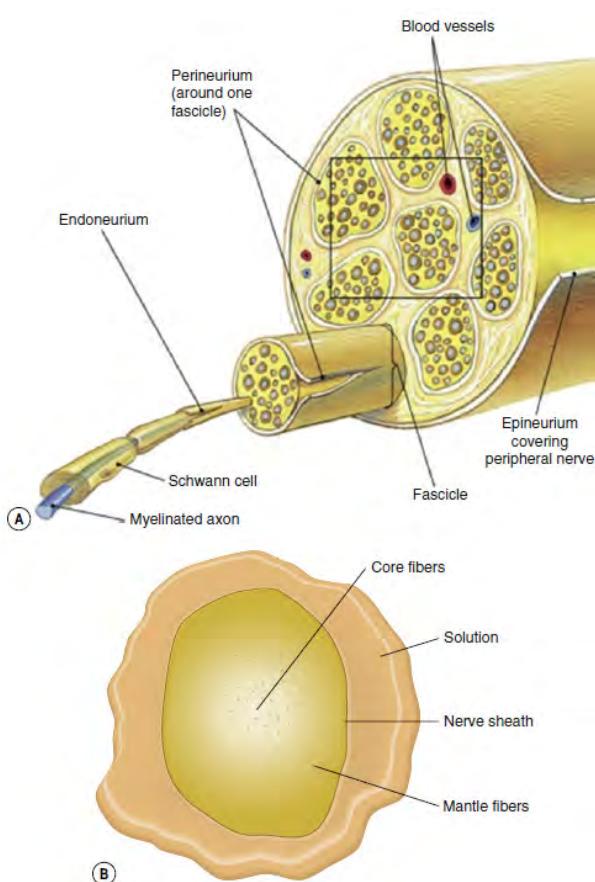
اکسیداسیون سریع واژوپرسور ممکن است به تأخیر بیفتد، در نتیجه از طریق افزودن آنتی اکسیدان ها، ماندگاری محلول بی حسی موضعی افزایش می یابد. از بی سولفیت سدیم در غلظت بین ۰/۰۵ تا ۰/۰۵ درصد معمولاً استفاده می شود. فرانک و لاوند ۰/۲٪ لیدوکائین را بدون اپی نفرین (ساده) و با اپی نفرین ۱:۱۰۰،۰۰۰ مورد سنجش قرار دادند. مقادیر pH به ترتیب ۶,۰۰۰ ± ۰/۰۲۷ و ۰/۰۴۳ ± ۰/۹۳ بود. یک کارتریج دندانی از محلول ۳٪ مپیواکائین هیدروکلراید (بدون اپی نفرین)، با pH بین ۴/۵ و ۶/۸ به عنوان محلول ۰/۲٪ 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 pH ۳/۳ به زمان بیشتری نسبت به محلول pH ۶/۸ نیاز دارد. در طی این مدت بی حس کننده موضعی قادر به کارایی کامل خود نیست، در نتیجه منجر به شروع کند بی حسی 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 حسی 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 نخورد نفوذ کنند، البته به آرامی. غشای مخاطی و پوست آسیب

برای انتشار هنگامی اتفاق می‌افتد که دارو از بافتی عبور کند که تمایل به محدود کردن حرکت مولکولی آزاد دارد. پرینوریوم بزرگترین مانع نفوذ بی‌حسی‌های موضعی است.

### انتشار

میزان انتشار توسط عوامل مختلفی کنترل می‌شود که مهمترین آنها شیب غلظت است. هرچه غلظت اولیه بی‌حس کننده موضعی بیشتر باشد، انتشار مولکول‌های آن سریعتر و شروع اثر آن سریعتر است.



شکل ۱-۲۱ (A) ترکیب رشته‌های عصبی و باندلهای درون یک عصب محیطی. (B) در یک عصب بزرگ محیطی (حاوی صدها یا هزاران آکسون)، مخلوط بی‌حسی موضعی باید از قسمت خارج از سلول تزریق شده، به سمت داخل عصب پخش شود. مولکول‌های بی‌حس کننده موضعی با جذب بافت از بین می‌روند، در حالی که مایه بافت با حلال حامل مخلوط می‌شود. این منجر به رقت تدریجی مخلوط بی‌حسی موضعی می‌شود زیرا در عصب به سمت هسته نفوذ می‌کند. یک شیب غلظت در هنگام القا رخ می‌دهد و بنابراین فیبرهای مانتلخارجی کاملاً مسدود شده‌اند، در حالی که فیبرهای هسته داخلی هنوز مسدود نشده‌اند. فیبرهای هسته‌ای نه تنها در معرض غلظت بی‌حسی موضعی کمتری قرار دارند، بلکه دارو دیرتر وارد بدن می‌شود. تأخیر به توده بافتی که دارویه آن وارد شده و میزان نفوذ بی‌حسی موضعی بستگی دارد. (A) [A] /me.heritance //:http from Redrawn [B] ,Louis St ,anesthetics Local :RH Jong de from redrawn (.Mosby ,1994

می‌کند. عصب رادیال، واقع در مج 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 می‌کنند. در یک مطالعه میکروسکوپی بر روی ۱۰ عصب اینفریور آلوئولار انسان در سطح لینگولا، عصب به طور متوسط حاوی  $\frac{1}{3}$  فاسیکول بود. پوگل و همکاران، بررسی ۱۲ جسد انسان بطور میکروسکوپی، میانگین  $\frac{7}{2}$  فاسیکول برای عصب اینفریور آلوئولار (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 ۱-۵). ضخامت پرینوریوم با قطر فاسیکولوس اطراف آن متفاوت است. هرچه پرینوریوم ضخیم‌تر باشد، سرعت انتشار بی‌حسی موضعی در آن کنتر است. درونی ترین لایه پرینوریوم، پریلما است. با غشای مزوتلیال صاف پوشانده شده است. پریلما مانع اصلی نفوذ به یک عصب است.

فاسیکول‌ها در یک شبکه سست بافت همبند آرئولار به نام اپی‌نوریوم<sup>۱</sup> قرار دارند. اپی‌نوریوم بین ۳۰٪ تا ۷۵٪ کل مقطع عصبی را تشکیل می‌دهد. داروهای بی‌حسی موضعی به دلیل قوام سست آن به راحتی قادر به پخش شدن از طریق اپینوریوم هستند. رگهای خونی و لنفاوی مغذی از اپینوریوم عبور می‌کنند. این عروق با جذب مولکول‌های بی‌حس کننده موضعی، آنها را از محل تزریق خارج می‌کند.

لایه خارجی اپینوریوم اطراف عصب متراکم‌تر و ضخیم‌تر شده و در حال تشکیل چیزی است که غلاف اپینورال یا غلاف عصب<sup>۲</sup> نامیده می‌شود. غلاف اپینورال مانع برای انتشار ماده بی‌حسی موضعی به عصب نیست.

جدول ۱-۶ خلاصه لایه‌های یک عصب محیطی معمولی است.

### القای بی‌حسی موضعی

بدنبال تجویز بی‌حسی موضعی در بافت‌های نرم نزدیک عصب، مولکولهای بی‌حس کننده موضعی با توجه به گرادیان غلظتی شان، از یک محل به مکان دیگ حرکت می‌کنند. در طی مرحله القایی بی‌حسی، بی‌حسی موضعی از محل رسوب خارج عصبی به سمت عصب (و همچنین در سایر جهات ممکن) حرکت می‌کند. این فرآیند انتشار (Diffusion) نامیده می‌شود. این مهاجرت بدون مانع از مولکولها یا یونها، از طریق یک محیط مایع تحت تأثیر شیب غلظت می‌باشد. نفوذ یک سد آناتومیک

1- perilemma

2- Epineurium

3- Nerve sheath

فibreهای اصلی در معرض کاهش غلظت بی حسی موضعی قرار دارند، که ممکن است شرایط بالینی بی حسی ناکافی پالپ را در حضور علائم سابجکتیو 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 در از نظر بالینی، ۱۰۰٪ فibreهای موجود در یک عصب محیطی مسدود نمی شوند. فibreهای نزدیک به سطح عصب (Fibreهای مانتل) تمایل به عصب دهی نواحی پروگزیمال بیشتری دارند (به عنوان مثال، ناحیه مولار با بلوك عصبی آلوئولار تحتانی)، در حالی که فibreهای 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 بلوك آلوئولار تحتانی).

جدول ۱-۶ سازماندهی اعصاب محیطی

شرح	ساختمار
سلول عصبی منفرد	فibre عصبی
پوشش دادن هر فibre عصبی	اندونوریوم
باندل های حاوی ۵۰۰-۱۰۰۰ رشته عصبی	فاسیکول
پوشش دادن فاسیکول	پرینوریوم a
داخلی ترین لایه پرینوریوم	پریلما a
بافت همبند آلوئولار حمایت کننده فاسیکول و حاوی عروق مغذی	اپی نوریوم
لایه خارجی اپی نوریوم	غلاف اپینورال
a پرینوریوم و پریلما بزرگترین موانع آناتومیکی انتشار عصب محیطی را تشکیل می دهد.	

### فرآیند مسدود کردن

پس از رسوب بی حسی موضعی، تا حد امکان نزدیک به عصب، محلول با توجه به شبیه غلظت غالباً، 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، پخش قابل توجهی از داروی تزریقی نیز به دور از عصب پخش می شود. واکنش های زیر رخ می دهد:

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

فاسیکول هایی که در نزدیکی سطح عصب قرار دارند، باندل های مانتل (mantle bundles) نامیده می شوند (شکل A ۱-۲۱). باندل های مانتل 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 مانتل عمولاً اندرکی پس از تزریق ماده بی حسی موضعی مسدود می شوند. (شکل B ۱-۲۱) به فاسیکول 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 فاسیکل ها		
اعصب	اعصب آلوئولار تحتانی در لینگولا	اعصب لینگوال در لینگولا
۳	۱	۱
۳	۳	۲
۶	۱	۳
۱۴	۸	۴
۷	۴	۵
۱۴	۳	۶
۵	۳	۷
۱۰	۱	۸
۸	۳	۹
۴	۵	۱۰
۶	۱	۱۱
۶	۳	۱۲
۷/۲	۰/۳	میانگین
- +۲/۸	- +۲/۰	انحراف معیار

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 TABLE1.5

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 بلا فاصله تحت هیدرولیز آنزیمی قرار می گیرند. بنابراین

هندرسون- هاسلبالخ 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٪ غشاء‌عصبی را تشکیل می‌دهند و به نظر می‌رسد داروهای بی‌حس کننده موضعی (به عنوان مثال، اتیدوکائین، روپیواکائین، بوپیواکائین) دارای درجه اتصال پروتئینی بیشتری (به جدول ۱-۷ 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. واژوآکتیویتی هم بر قدرت بیهوشی و هم بر مدت زمان بی‌حس 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. بی‌حس 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

ظهوریک بلوك عصبی بی‌حسی موضعی همان الگوی 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، پراکنده‌گی 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 فیرهای 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 بینایینی رقیق می‌شود.

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

۴- بی‌حسی‌های نوع استر توسط کولین استراز پلاسما 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 القایک 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 می‌تواند 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 حلایلت چربی یک بی‌حس کننده موضعی به قدرت ذاتی آن مربوط باشد. حلایلت تقریبی لیپید از انواع بی‌حس کننده‌های موضعی در جدول ۱-۷ ارائه شده است. حلایلت بیشتر لیپیدهای بی‌حس کننده اجazole می‌دهد تا به راحتی به غشاء‌عصبی (که خود ۹۰ درصد لیپید است) نفوذ کند. این از نظر بیولوژیکی در افزایش قدرت بیهوشی منعکس می‌شود. داروهای بی‌حسی موضعی با حلایلت چربی بیشتر، انسداد هدایت مؤثرتری را در غلظت‌های پایین (محلول‌های با درصد کمتر یا حجم رسوب کمتر) نسبت به ماده بی‌حس کننده موضعی با حلایلت 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 ۱-۸: عوامل موثر بر عمل بی حسی موضعی

عامل	عملکرد تحت تاثیر	شرح
pKa	شروع	pایین منجر به شروع عمل سریعتر می شودزیرا مولکولهای RN بیشتری در حال پخش از طریق غلاف عصب هستند. بنابراین زمان شروع کاهش می یابد
حالیت در لیپیدها	قدرت بی حسی	افزایش حلالیت چربی منجر به افزایش قدرت می شود (به عنوان مثال ، پروکائین = ۱؛ اتیدوکائین = ۱۴۰) اتیدوکائین در غلظت های بسیار کم انسداد رسانایی ایجاد می کند در حالی که پروکائین 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.

### مشکل دستیابی به بی حسی عمیق

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. پژشک حجم بی حسی موضعی را مجددًا 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

### تجویز مجدد بی حس کننده موضعی

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، پژشک 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 بازیابی 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 بی‌حس‌کننده موضعی آمید در جدول ۲،۱ نشان داده است.

## کادر ۲-۱ طبقه‌بندی بی‌حس‌کننده‌های موضعی

استرها
استرهاز اسید بنزوئیک
بوتاکائین
کوکائین
اتیل آمینوبنزوات (بنزوکائین)
هگریکائین
پیپروکائین
ترکائین
استرهاز اسید پی-آمینوبنزؤئیک
کلرورپروکائین
پروکائین
پروپوکسیکائین
آمیدها
ارتیکایین
بوپیوکائین
دیبوکائین
اتیدوکائین
لیدوکائین
میبوکائین
پریلولوکائین
روپیوکائین
کینولین
ستبودکریدین

داروهای بی‌حس‌کننده موضعی استرنیز داروهای گشاد کننده عروق (وازودایلاتور) هستند. پروکائین، قوی ترین گشاد کننده عروق در بین بی‌حس‌کننده موضعی است که در موارد نادر بالینی، برای ایجاد گشادی عروق در حالتی که جریان خون بدیلیل 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 بیفتند، از طریق بالینی تزریق می‌شود. تجویز داخل شریانی داروی تحریک کننده مانند تیوپنتال ممکن است

داروهای بی‌حس‌کننده موضعی، 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، صرف نظر 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 بی‌حس‌کننده موضعی 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 بی‌حس‌کننده موضعی 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 بی‌حس‌کننده موضعی توانایی تغییر عملکرد برقی 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 بی‌حس‌کننده موضعی در کادر ۲،۱ نشان داده شده است.

## فارماکوکینتیک بی‌حس‌کننده موضعی

### جذب کردن

هنگامی که به بافت‌های نرم تزریق می‌شود، بی‌حس‌کننده‌های موضعی عملکرد فارماکولوژیک روی رگ‌های خونی موجود در منطقه دارند. تمام داروهای بی‌حس‌کننده موضعی که دارای درجه ای از واژوآکتیویته 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

نواحی) دارای پرفیوژن بالا، مانند مغز، سر، کبد، کلیه‌ها، ریه‌ها و طحال، در ابتداء دارای سطح خون بی‌حسی بالاتری نسبت به اندام‌های کمتر پرفیوژن هستند. اگرچه پرفیوژن عضله‌ی اسکلتی به اندازه‌ای 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 بی‌حس کننده موضعی در اندام‌های خاص تأثیر قابل توجهی در سمتی بالقوه دارو دارد. سطح خون بی‌حس کننده 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 بی‌حس کننده موضعی می‌شود.

میزان حذف بی‌حسی موضعی از خون به عنوان نیمه عمر حذف آن<sup>۲</sup> 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 غشاء مخاطی، با میزان‌های مختلف جذب می‌شوند: در مخاط نای، جذب تقریباً همانند جذب سریع تجویز داخل وریدی (IV) است (به علاوه، تجویزدارو به داخل تراشه [آپی نفرین، لیدوکائین، آتروپین، نالوکسان و فلومازنیل] در شرایط اضطراری خاص استفاده می‌شود) در مخاط حلق، جذب کننده‌ی شود. در مخاط مری یا مثانه، جذب حتی کندر از حنجره است. هر جا که هیچ لایه‌ای 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 Solarcaine، Schering-Plough HealthCare Products معمولاً حاوی لیدوکائین، بنزوکائین 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 یوتکنیک داروهای بی‌حس کننده موضعی لیدوکائین و پریلوکائین (EMLA) ایجاد شده است که قادر به ایجاد بی‌حسی سطحی در پوست سالم است.

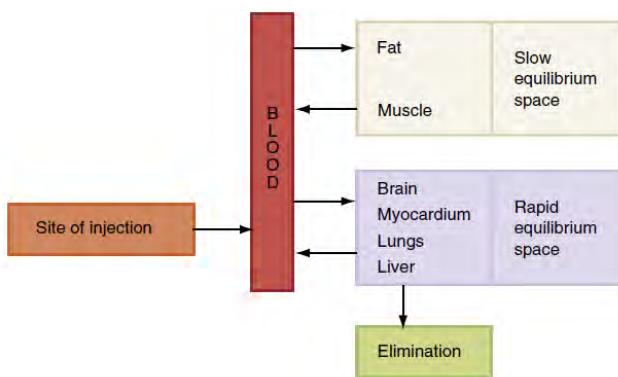
## روش تزریقی

میزان دریافت (جذب) داروهای بی‌حسی موضعی پس از تجویز تزریقی (زیر جلدی، عضلانی یا IV) هم به عرق م محل تزریق و هم به وازاکتیویتی 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 حدی 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<sup>۱</sup> مانند انقباضات بطنی زودرس وجود دارد.

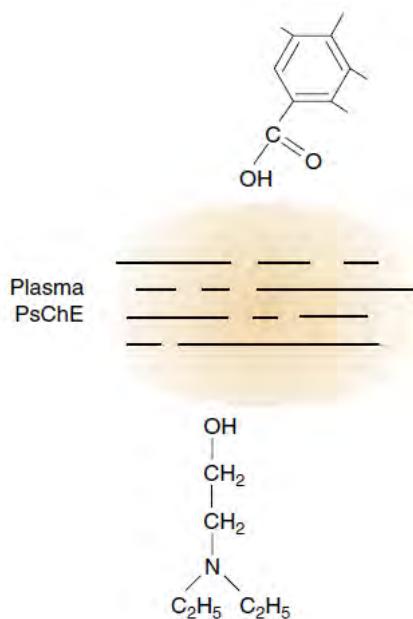
## توزیع

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



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 کنتر 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 الكل دی اتیل آمین، که قبل از دفع، تحت بیوترانسفورماتیون (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 عموماً 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	۲.۵
پروپوکسی کائین a	NA
a استر b آمید NA، موجود نیست.	

#### متابولیسم (سوخت و ساز، سم زدایی)

تفاوت معنی داری بین دو گروه عمدۀ بی حس کننده موضعی شامل استرهای و آمیدهای، این است که بدن از طریق بیولوژیکی داروی فعال را به داروی غیرفعال تبدیل می کند. متابولیسم (همچنین به عنوان بیوترانسفورماتیون 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 پلاسمما هیدرولیز می شوند. سرعت هیدرولیز استرهای مختلف به میزان قابل توجهی متفاوت است (جدول ۲.۵).

کبد تحت متاپولیسم 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 (تصویر اولیه) و کبد تحت متاپولیسم قرار می‌گیرد.

سوخت و ساز لیدوکائین، مپیواکائین، 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 شده‌ی 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 کنترل از حد نرمال منجر به افزایش سطح بیهوشی در خون و افزایش خطر سمتی می‌شود. اختلال عملکرد قابل توجه کبد (انجمان 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 بی‌حسی موضعی آمید را نشان می‌دهد (جدول ۲.۶). نیمه عمر کوتاه تر آرایین 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 پلاسمای اتفاق می‌افتد.

جدول ۲.۶: تجزیه لیدوکائین در گروه‌های مختلف بیماران

گروه	میانگین پاکسازی کل بدن (میلی‌لیتر/کیلوگرم در دقیقه)	نیمه عمر لیدوکائین (ساعت)
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 شل کننده 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 پلاسمای 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 ارشی 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، نشان دهنده 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 خطرمرتبه با استفاده از دارو در مقابل فایده‌ی بالقوه‌ی 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 استرهای

دارو	میزان هیدرولیز (میکرومول در میلی‌لیتر در ساعت)
کلروپروکائین	۴/۷
پروکائین	۱/۱
ترکائین	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 متاپولیسم در کبد برای لیدوکائین، مپیواکائین، اتیدوکائین و بوپیواکائین اتفاق می‌افتد. پریلوکائین در

سطح خون بی‌حسی موضعی و احتمال (در صورت ادامه افزایش در سطح خون) یک واکنش جدی‌تر، از جمله یک اپیزود تشنجه 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<sup>۱</sup>، 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 تقسیم کننده» 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 تشنجه تونیک-کلونیک منتشر سازگار است. مدت زمان تشنج به سطح خونی بی‌حس‌کننده موضعی مرتبط است و با فشار نسبی شریانی دی‌اکسید کربن (CO<sub>2</sub>) رابطه معکوس دارد. در فشار نسبی شریانی نرمال CO<sub>2</sub>، سطح خونی لیدوکائین بین ۷,۵ تا ۱۰ میکروگرم در میلی لیتر معمولاً منجر به یک دوره تشنج می‌شود. وقتی سطح CO<sub>2</sub> 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 مختلط نمی‌شود و توزیع مجدد و سوت و ساخت و ساز بی‌حس‌کننده موضعی در طول اپیزود ادامه دارد. این منجر به کاهش سطح خون بیهودگی 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 (mL / µg)
سطح ضد تشنج	۴-۰,۵
علائم و نشانه‌های قبل از تشنج	۷-۴,۰
تشنج تونیک-کلونیک	>۷,۵

### mekanisem خواص ضد تشنج بی‌حس‌کننده‌های موضعی

بیماران صرعی، دارای نورونهای قشری بیش از حد قابل تحريك در محلی در مغز هستند که منشا اپیزودهای تشنج است (کانون صرع نامیده می‌شود). داروهای بی‌حسی موضعی، با توجه به اقدامات مهارکننده خود در CNS، با کاهش تحريك 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 تحريكی 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 منطقه‌ای نمی‌توانند حداقل تا ۸ ساعت پرواز کنند.

ممکن است به جای علائم تحريك کننده، علائم آرام بخش ایجاد شود. اگر علائم تحريك یا آرام بخشی در طی ۱۰ تا ۱۵ دقیقه اول پس از تجویز داخل دهانی ماده بی‌حسی موضعی مشاهده شود، باید به عنوان یک هشدار به پزشک برای افزایش

## 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 روی مشابه با عملکرد بر روی اعصاب محیطی اصلاح می‌کنند. با افزایش سطح خونی بی حسی موضعی، میزان افزایش فازهای مختلف دیپلاریزیشن میوکارد کاهش می‌یابد. هیچ تغییر قابل توجهی در پتانسیل غشا استراحت رخ نمی‌دهد، و هیچ افزایش قابل توجهی در مراحل رپولاریزاسیون مشاهده نمی‌شود.

داروهای بی حسی موضعی باعث کاهش عملکرد میوکارد می‌شوند که واسته به سطح خونی بی حس کننده موضعی است. داروهای بی حسی موضعی تحریک پذیری الکتریکی قلب، سرعت هدایت و نیروی انقباض را کاهش می‌دهند.

فواید درمانی کاهش عملکرد، در کنترل میوکارد بیش از حد تحریک شده بصورت دیس‌ریتمی‌های 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 آورده‌اند. 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 می‌شود. به همین دلیل، بسیار کندر از پروکائین هیدرولیز می‌شود.

توکائینید، یک آنالوگ شیمیایی لیدوکائین، در سال ۱۹۸۱ به عنوان داروی ضد آریتمی خوارکی معرفی شد، زیرا مصرف خوارکی لیدوکائین به دلیل اثر گذاری قابل توجه کبدی، بی‌تأثیر است. به دنبال تجویز خوارکی، لیدوکائین تحت متabolیسم کبدی اولیه قرار می‌گیرد. فراهمی زیستی<sup>۱</sup> آن فقط ۲۱٪ تا ۴۶٪ است (به ترتیب ۷۹٪ و ۵۴٪ متabolیزه می‌شوند).

استفاده از داروهای بی حسی موضعی برای بالا بردن روحیه و جوانسازی، علی‌رغم مستندات موجود در مورد هر دو وقایع (افزایش روحیه و جوانسازی)، برای قرن‌ها ادامه داشته است. کوکائین مدت هاست که برای اقدامات سرخوشی و کاهش خستگی استفاده می‌شود، قدمت آن به جویدن برگ کوکا توسط اینکاها و سایر بومیان آمریکای جنوبی برمی‌گردد. متأسفانه، همانطور که امروز به خوبی مستند شده است، استفاده طولانی مدت از کوکائین منجر به اعتیاد می‌شود. ویلیام استوارت هالستد (۱۸۵۲-۱۹۲۲)، پدر جراحی آمریکایی، محقق کوکائین، و اولین شخصی که بی حس کننده موضعی را تزریق کرد، به دلیل اعتیاد به کوکائین بسیار رنج برد. در زمان‌های اخیر، مرگ ناگهانی و غیرمنتظره چندین ورزشکار برجسته حرفة ای ناشی از کوکائین و اعتیاد بسیاری از افراد دیگر بهوضوح خطرات ناشی از استفاده گاه به گاه از داروهای قوی را نشان می‌دهد.

**جدول ۲.۱۰:** دوز داخل وریدی موردنیاز عوامل بی‌حس کننده موضعی برای فعالیت تشنج (CD100) و کلپس برگشت ناپذیر قلبی و عروقی (LD100) در سگ‌ها.

عامل	LD100/CD100 Agent Ratio	LD100 (kg/mg)	CD-loo (mg/kg)	عامل
لیدوکائین	۲.۵	(kg/mg)	۲۲	
اتیدوکائین	۵.۰	۷۶	۸	
بوپیوکائین	۵.۰	۴۰	۴	
تتراکائین	۵.۴	۲۰	۵	

استفاده از پروکائین (Novocain) به عنوان داروی جوان کننده، مساعدتر اما به طور کلی بی‌اساس، است. کلینیک‌های ادعاکننده «احیای قدرت جوانی»، اظهار می‌کنند که پروکائین «چشم‌هه جوانی» است. این کلینیک‌ها در درجه اول در اروپای مرکزی و مکزیک فعالیت می‌کنند، جایی که پروکائین با نام اختصاصی Gerovital استفاده می‌شود. در یک تجزیه و تحلیل اخیر کاکرین نتیجه گرفته شده است: «این بررسی نشان می‌دهد که شواهد مربوط به اثرات مخرب پروکائین و محصولات آن، قوی‌تر 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 می‌دهد که خطرات ممکن است بیش از مزایای آن باشد.

اثر اصلی بی حس کننده‌های موضعی بر فشار خون، افت فشار خون است. پروکائین بیشتر از لیدوکائین هیپوتانسیون تولید می کند: ۵۰٪ بیماران در یک مطالعه که پروکائین دریافت می کنند، 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 رگ ها توسط بی حس کننده موضعی ایجاد می شود.

داروهای بی حسی موضعی قابل تزریق از طریق شل شدن عضله صاف در دیواره رگ های خونی، گشادی عروق محیطی را ایجاد می کنند. این امر منجر به افزایش جریان خون و در تشكیل رسوب بی حسی موضعی در محل می شود (جدول ۲،۱) را ببینید). افزایش جریان خون موضعی میزان جذب دارو را افزایش می دهد و به نوبه خود منجر به کاهش عمق و مدت زمان بی حسی موضعی، افزایش خونریزی در ناحیه درمان و افزایش سطح خون بی حس کننده موضعی می شود.

جدول ۲،۱۱ نمونه هایی از افزایش سطح خون را که پس از تزریق بی حس کننده موضعی با و بدون حضور واژوپرسور بدست آمده است، ارائه می دهد.

جدول ۲،۱۱: اوج سطح پلاسمای دنبال تجویز بی حسی موضعی با و بدون انقباض کننده عروق

نوع تزریق	بی حس کننده	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
بین دنده‌ای	لیدوکائین	۴۰۰ میلی گرم	بدون رقت	۶،۵
بین دنده‌ای	لیدوکائین	۴۰۰ میلی گرم	۱:۲۰۰,۰۰۰	۵،۳
بین دنده‌ای	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

می شود. این امر ناشی از گشاد شدن عروق محیطی به طور گسترده و کاهش انقباض قلب و ضربان قلب (برادی کاردی سینوسی) است. داروهای بی حس کننده موضعی خاصی مانند بوپیواکائین (و روپیواکائین و اتیدوکائین به میزان کمتر) ممکن است فیبریلاسیون بطنی کشنده را بصورت بالقوه تسریع کنند.  
**سمیت بافت موضعی**

به نظر می رسد عضله اسکلتی نسبت به سایر بافت‌ها نسبت به خاصیت تحریک کننده موضعی بی حس کننده‌های موضعی حساسیت بیشتری دارد. تزریق عضلانی و داخل دهانی آرتیکائین، لیدوکائین، مپیواکائین، پریلوکائین، بوپیواکائین و اتیدوکائین می تواند باعث ایجاد تغییراتی در عضلات اسکلتی شود.

به طور خلاصه، تا زمانی که سطح بی حس کننده موضعی به طور قابل توجهی بالا نرود، اثرات منفی بر روی CVS مشاهده نمی شود. توالی معمول اقدامات ناشی از بی حسی موضعی در CVS به شرح زیر است:

در سطوح غیر بالا (Non overdose)، به دلیل افزایش برون ده قلب و ضربان قلب در نتیجه افزایش فعالیت سمپاتیک، افزایش جزئی یا عدم تغییر فشار خون اتفاق می افتد. 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 می شود. این با یک عمل شل کننده مستقیم بر روی عضله صاف عروقی ایجاد می شود. در سطح بالا (overdose)، افت فشار خون عمیق به دلیل کاهش انقباض قلب، برون ده قلب و مقاومت محیطی ایجاد می شود. در سطوح کشنده (Lethal)، کلaps قلبی عروقی مشاهده

## (Malignant Hyperthermia)

هایپرترمی 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 آمید قادر به ایجاد MH هستند و در بیماران حساس به MH کاملاً منع مصرف دارند. انجمن هایپرترمیای بدخیم ایالات متحده، پس از ارزیابی تحقیقات بالینی اخیر، به این نتیجه رسید که هیچ بیماری به صورت مستند در زمینه‌ی پزشکی یا دندانپزشکی (طی ۴۰ سال گذشته) اثر تحریک کننده‌ی بیهوشی آمید برای ایجاد هایپرترمی بدخیم را وجود ندارد. انجمن هایپرترمیای بدخیم ایالات متحده یک وب سایت با اطلاعاتی را هم برای ارائه دهنده‌گان 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 اثرتر 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 کننده‌ی مستقیم بر روی عضله صاف برونش دارند، در حالی که در سطح overdose، ممکن است باعث توقف تنفسی در نتیجه کاهش منشر 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 داروهایی که مسیر متabolیکی مشترکی دارند می‌تواند واکنش‌های نامطلوبی ایجاد کند. هم بی‌حسی‌های موضعی استر و هم ساکسینیل کولین شل کننده ماهیچه‌های دیلاریزان نیاز به سودوکولین استراز پلاسمای 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 متabolیسم بی‌حسی‌های موضعی آمید را تغییر دهد. افزایش القای آنزیم میکروزومی کبدی باعث افزایش میزان متabolیسم 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 می‌باید. (اوردوز در تزریق سریع داخل عروق از 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 پیش‌بینی 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 داروهای 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-دی‌هیدروکسی بنزن نیز شناخته می‌شود. داروهای سمپاتومیمتیک که در موقعیت‌های سوم و چهارم حلقه آروماتیک جایگزین هیدروکسیل (OH) می‌شوند، کاتکول نامیده می‌شوند.

تمام بی‌حسی‌های موضعی از نظر بالینی، گشاد کننده عروق هستند. درجه گشاد شدن عروق از پاسخ قابل توجه (پروکائین) تا پاسخ حداقل (پریلوکائین، میپروکائین) 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 پلاسماء، 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 کانستربیکتور) 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، وازو کانستربیکتورها 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