

نوروفیزیولوژی

مآلامد بی حسی ۲۰۱۹

دکتر حمید مجتهدی

پارچه فصل



ویژگی‌های مطلوب یک داروی بی حسی موضعی مناسب

تفاوت اصلی شرایط بی حسی موضعی (local anesthesia) با بی‌هوشی عمومی (General anesthesia)، ایجاد شرایط بی‌دردی بدون از دست دادن هوشیاری در بیمار می‌باشد.

روش‌های ایجاد بی حسی موضعی

۱. آسیب مکانیکی (مانند تحت فشار بودن بافت)

۲. دمای کم

۳. کاهش دسترسی بافت به اکسیژن (anoxia)

۴. مواد تحریک کننده شیمیایی

۵. مواد تخریب کننده عصبی (neurolytic agents) چون الکل و فنول

۶. مواد شیمیایی چون داروهای بی حسی موضعی

تنها روش‌ها و دارویی‌هایی که باعث شرایط بی حسی موقت و قابل برگشت می‌شوند، کاربرد بالینی دارند.

ویژگی‌های مطلوب داروی بی حسی موضعی

۱. نباید باعث آسیب یا تحریک بافت‌های تزریق شونده شود.

۲. نباید باعث تغییر دائمی ساختار بافت عصبی شود.

نکته: بیشتر داروهای بی حسی موضعی این دو ویژگی اول را دارند.



۳. سمیت سیستمیک آن‌ها باید کم باشد.

۴. باید در هر دو شرایط تزریقی در بافت و استفاده‌ی سطحی در لایه‌ی مخاط دهان مؤثر باشد.

نکته

داروهای بی‌حسی در بیشتر موارد این ویژگی را ندارند. موارد زیادی از داروهای بی‌حسی موضعی تزریقی قوی‌تر (more potent) مانند پروکائین و مپروکائین در کاربرد سطحی در لایه‌ی مخاطی بی‌تأثیر می‌باشند.

نکته: دیکلونین (dyclonine) به‌عنوان یک داروی بی‌حس کننده‌ی قوی سطحی (topical)، به دلیل ویژگی تحریک بافتی، کاربرد تزریقی ندارد.

نکته: لیدوکائین و تتراکائین، از جمله داروهای بی‌حسی موضعی می‌باشند که در هر دو شرایط تزریقی (injection) و سطحی (topical) مؤثر هستند.

۵. زمان شروع (time of onset) بی‌دردی بعد از تزریق داروی بی‌حسی باید کوتاه باشد.
۶. مدت اثر (duration of action) داروی بی‌حسی به میزان لازم جهت اتمام پروسیجر درمانی کافی باشد.

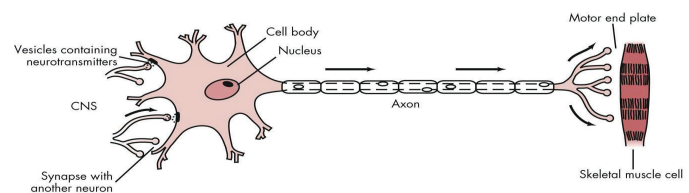
نکته: ملاحظه‌ی اصلی در انتخاب داروی بی‌حسی موضعی، مدت اثر آن است (مورد آخر).

اصول تولید و انتقال پالس عصبی

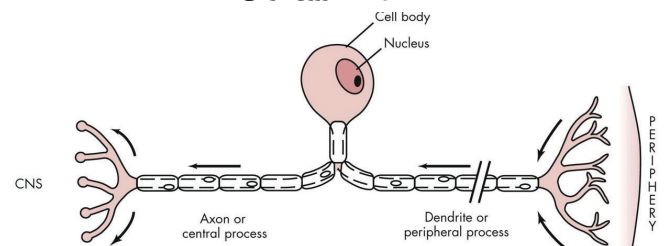
اساس عملکرد داروهای بی‌حسی موضعی جلوگیری از تولید (generation) و هدایت (conduction) پالس عصبی با ایجاد بلاک کننده‌های شیمیایی است.

در نورون‌های حسی (sensory) یا الیاف آوران (afferent)، جسم سلولی نورون با فاصله از آکسون واقع شده است، در پروسه انتقال پالس عصبی شرکت نداشته و تنها نقش متابولیک دارد.

در نورون‌های حرکتی (motor) یا الیاف وابران (efferent)، جسم سلولی بین آکسون و دندیریت واقع شده است و هم در انتقال پالس عصبی و هم در حمایت متابولیک سلولی نقش دارد.



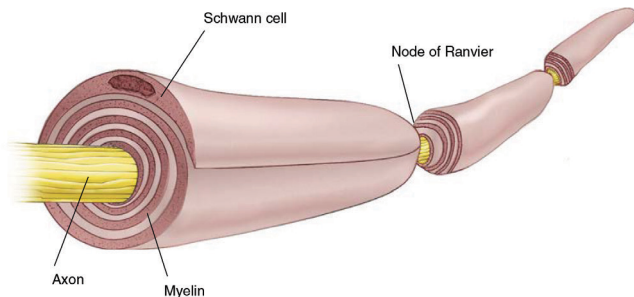
شکل ۱-۱: نورون حرکتی



شکل ۱-۲: نورون حسی

آکسوپلاسم (سپتوپلاسم آکسون) از طریق غشای سلولی از مایع خارج سلولی مجزا می‌شود. غشای سلولی از دو لایه‌ی لیپیدی تشکیل شده است. در این لایه، انتهای هیدروفیل یا قطبی‌لیپید به سمت خارج و انتهای هیدروفوب و یا غیر قطبی‌لیپید به سمت داخل غشاء جهت‌گیری می‌کنند.

برخی از الیاف عصبی با لایه‌ای لیپوپروتئینی پوشانده شده‌اند که غلاف میلین نامیده می‌شود. این غلاف در واقع نوعی سلول شوان تخصص یافته است. الیاف A و B از دسته الیاف دارای میلین می‌باشند.

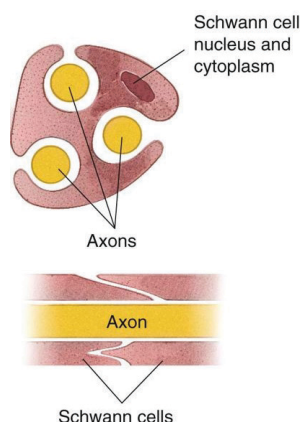


شکل ۱-۳: ساختمان فیبر عصبی دارای میلین

نوع فیبر عصبی	subclass	میلین	قطر	سرعت فعالیت عصبی	عملکرد
A	آلفا	+	بیشترین قطر الیاف	بیشترین سرعت	موتور - پروپریوسپتو
	بتا				تون عضلانی
	گاما				درد - دما - لمس
	دلتا				عملکرد اتونوم
B					عملکرد اتونوم
C	Sympathetic c	-	کم‌ترین قطر الیاف	کم‌ترین سرعت	عملکرد اتونوم
	dorsal root				عملکرد اتونوم / درد / دما / لمس
	Gamma c				

الیاف دارای میلین هر کدام دارای یک سلول شوان اختصاصی می‌باشند، در حالی که الیاف بدون میلین می‌توانند به صورت متعدد توسط یک سلول شوان پوشانده شوند. در فواصل ۰/۵ تا ۳ میلی‌متری، الیاف عصبی میلینه با میلین پوشانده نشده و غشای سلول عصبی در تماس مستقیم با مایع خارج سلولی است. به این نواحی نودهای رانویه (Nodes of Ranvier) گفته می‌شود. مکانیسم ایزوله کننده‌ی غلاف میلین باعث می‌شود انتقال ایمپالس عصبی در الیاف دارای میلین بسیار سریع‌تر از الیاف بدون میلین باشد.

UNMYELINATED



شکل ۱-۴: انواع پوشش‌های سلول شوان

مقاومت الکتریکی غشای سلولی الیاف عصبی در شرایط استراحت، ۵۰ برابر بیشتر از مایع داخل و خارج سلولی می‌باشد. در این شرایط یون‌های پتاسیوم، سدیم و کلر نمی‌توانند در راستای گرادیان غلظتی شان از غشا عبور کنند. ولی در شرایط عبور ایمپالس عصبی، هدایت الکتریکی غشای سلول تا ۱۰۰ برابر افزایش یافته و امکان



نکته: در حالت عادی firing threshold الیاف عصبی ثابت می باشد. اکسپوژر به داروی بی حسی موضعی میزان این آستانه را بالاتر می برد.

فاز رپولاریزاسیون (Repolarization)

پتانسیل عمل (action potential) در زمان رپولاریزاسیون پایان می یابد. به دنبال توقف نفوذپذیری غشای سلول به سدیم و افزایش نفوذپذیری غشای سلول به پتاسیم، که منجر به خروج پتاسیم از غشای سلول به خارج می شود، مجدد پتانسیل غشای سلول به پتانسیل استراحت باز می گردد.

نکته

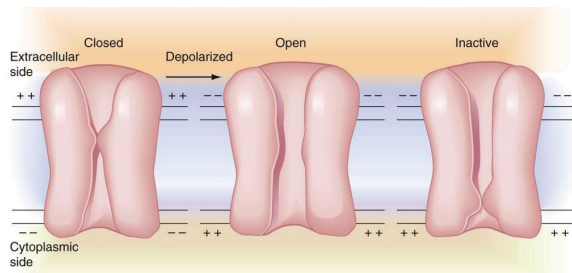
در مجموع، پروسه ۱ میلی ثانیه زمان می برد، که ۰/۳ میلی ثانیه در دوره دپولاریزاسیون و ۰/۷ میلی ثانیه در دوره رپولاریزاسیون سپری می شود.

فاز مقاومت مطلق الکتریکی (Absolute Refractory Period)

بلافاصله بعد از شروع تحریک، الیاف عصبی فارغ از قدرت تحریک کننده تا مدت زمانی تقریباً معادل با دوره پتانسیل عمل (action potential)، غیرفعال می شوند، که به آن فاز مقاومت مطلق الکتریکی اطلاق می شود. به دنبال آن، دوره ی مقاومت نسبی الکتریکی (relative refractory period) شروع می شود که در آن ایمپالس عصبی در شرایط تحریک کننده های قوی تر از حالت نرمال امکان شکل گیری دارد. فاز مقاومت نسبی در ادامه کاهش می یابد و میزان تحریک پذیری الیاف عصبی به میزان نرمال باز می گردد. در این مرحله سلول عصبی به طور کامل رپولاریزه (repolarized) شده است.

نکته: کانال سدیمی در طی مراحل مختلف پتانسیل فعالیت غشای سلولی در ۳ موقعیت قرار می گیرد:

ابتدا در طی دپولاریزاسیون در شرایط باز (open) می باشد سپس طی رپولاریزاسیون بسته (close) می شود و در طی مرحله مقاومت مطلق در شرایط غیرفعال (inactive) قرار می گیرد. در هر دو حالت close و inactive کانال به سدیم نفوذناپذیر است، با این تفاوت که فاز دپولاریزاسیون می تواند باعث تغییر کانال از شرایط close به open شود ولی امکان تغییر از وضعیت inactive به open طی فاز مقاومت مطلق نمی باشد.



شکل ۵-۱: مراحل تحول و تغییر شکل کانال های سدیمی

یون سدیم در شرایط یونیزه (غیرهیدراته) ۱۲ برابر راحت تر از یون پتاسیم از غشای سلول عبور می کند. پیرو آن که یون سدیم نسبت به یون کلر و پتاسیم، قطر مولکولی کمتری دارد می بایست در شرایط عادی در راستای گرادیان غلظتی از غشای سلول عبور کرده و وارد آکسوپلاسم شود. ولی همانگونه که گفته شد غشا نسبت به یون سدیم تقریباً نفوذناپذیر است (slightly permeable) که دلیل آن افزایش قطر یون سدیم پس از جذب مولکول های آب در مایع خارج سلولی می باشد. یون سدیم هیدراته (یون سدیم که آب

عبور یون های مذکور در راستای گرادیان غلظتی از غشای سلول داده می شود. حرکت یون ها در راستای گرادیان غلظتی شان، انرژی لازم جهت هدایت ایمپالس در امتداد الیاف عصبی را فراهم می کند.

الکتروفیزیولوژی انتقال پیام عصبی

زمانی که ایمپالس عصبی توسط تحریک کننده در الیاف عصبی شروع می شود، میزان بزرگی (amplitude) و شکل (shape) ایمپالس، فارغ از هر گونه تغییر در کیفیت (quality) و قدرت (strength) تحریک کننده، ثابت باقی می ماند. در واقع انرژی لازم جهت انتشار ایمپالس عصبی از انرژی آزاد شده در طول الیاف عصبی بدست آمده و ارتباطی به انرژی تحریک کننده ی اولیه ندارد. در نتیجه ایمپالس، بدون از دست دادن قدرت (strength) در طول الیاف عصبی منتشر می شود.

دپولاریزاسیون و رپولاریزاسیون غشای سلول عصبی تحت تأثیر ۲ عامل می باشد:

۱. غلظت (concentration) الکترولیت ها در مایع داخل و خارج سلولی
۲. نفوذپذیری (permeability) غشای سلول عصبی به الکترولیت ها

یون پتاسیم در داخل سلول عصبی (آکسوپلاسم) باقی می ماند. علی رغم آن که غشای سلولی نسبت به یون پتاسیم کاملاً نفوذپذیر (freely permeable) است و گرادیان غلظتی پتاسیم به سمت خارج سلول می باشد (۱:۲۷)، جاذبه ی الکترواستاتیک ناشی از بار الکتریکی منفی غشای سلولی، پتاسیم را با بار مثبت داخل سلول حفظ می کند.

یون کلراید در خارج سلول عصبی باقی می ماند و علی رغم آن که گرادیان غلظتی یون کلراید به سمت داخل سلول است (۱:۱۱) ولی دافعه ی الکترواستاتیک ناشی از غشا و آکسوپلاسم باعث شکلگیری گرادیان الکترواستاتیک داخل به خارج سلول شده و باعث عدم انتشار کلراید از غشای سلولی به داخل می شود. (این در حالی است که غشای سلول نسبت به یون کلر هم کاملاً نفوذپذیر (freely permeable) است).

یون سدیم در خارج سلول عصبی باقی می ماند. علی رغم آن که گرادیان غلظتی یون سدیم به سمت داخل سلول است (۱:۱۴) و جاذبه ی الکترواستاتیک ناشی از بار الکتریکی (-) داخل سلول و غشای سلولی به نفع انتشار یون سدیم به داخل سلول می باشد ولی از آن جا که غشای سلولی در حالت استراحت نسبت به یون سدیم تقریباً نفوذناپذیر است، از انتشار یون سدیم به داخل سلول جلوگیری می شود. (یون سدیم نسبت به یون پتاسیم ۱۲ برابر راحت تر از غشای سلولی عبور می کند).

نسبت غلظت داخل به خارج سلول	گرادیان غلظتی	
۱ به ۱۴	خارج به داخل	یون سدیم
۱ به ۲۷	داخل به خارج	یون پتاسیم
۱ به ۱۱	خارج به داخل	یون کلراید

در شرایط پتانسیل استراحت غشای سلولی، تفاوت غلظت الکترولیت ها در داخل و خارج سلول باعث شکل گیری پتانسیل الکتریکی ۷۰- میلی ولت در غشای سلول می شود.

فاز دپولاریزاسیون (Depolarization)

به دنبال ایجاد تحریک، نفوذپذیری غشای سلول به یون سدیم از طریق افزایش قطر کانال یون سدیم، افزایش یافته و به این طریق یون سدیم هیدراته وارد سلول می شود و پتانسیل منفی غشای سلول کاهش می یابد. در ابتدا این میزان کاهش پتانسیل تا حد پتانسیل آستانه (threshold potential) به آرامی صورت می گیرد. میزان پتانسیل آستانه حدود ۵۰- تا ۶۰- میلی ولت می باشد. در نتیجه میزان ۱۵- میلی ولت کاهش پتانسیل غشای سلولی لازم است تا هدایت ایمپالس عصبی شروع شود. به میزان ۱۵- میلی ولت اصطلاحاً firing threshold گفته می شود. پس از پتانسیل آستانه به سرعت پتانسیل سلولی تا میزان ۴۰+ میلی ولت افزایش می یابد.



نکته: در اعصاب دارای میلین، به دلیل امکان جهش جریان از نود بلاک شده، حداقل ۱۰-۸ میلی‌متر از عصب می‌بایست تحت تأثیر داروی بی‌حسی موضعی قرار گیرد تا بلاک کامل جریان عصبی انجام شود. (حداقل به میزان ۲-۳ نود رانویه)

نکته: هر چه قطر آکسون بیشتر شود، قطر غلاف میلین نیز بیشتر می‌شود و فاصله نودهای رانویه متوالی نیز افزایش می‌یابد. این دو فاکتور منجر به انتشار سریع‌تر جریان در آکسون‌های قطورتر می‌شود.

نحوه و جایگاه اثر داروی بی‌حسی موضعی

تأثیر اصلی داروهای بی‌حسی موضعی در مرحله‌ی دیپولاریزاسیون پتانسیل عمل الیاف عصبی می‌باشد. این تأثیر از طریق کاهش میزان دیپولاریزاسیون خصوصاً در فاز اولیه‌ی آن (slow depolarization) شده و در نتیجه پتانسیل غشای سلول تا حد firing threshold کاهش نمی‌یابد و پتانسیل عمل (action potential) در غشای سلول پیشرفت نمی‌کند.

در ارتباط با نحوه‌ی تأثیر داروی بی‌حسی موضعی تئوری‌های مختلفی مطرح می‌باشد. سه تئوری ۱- استیل کولین ۲- calcium displacement و ۳- surface charge (repulsion) امروزه منسوخ شده‌اند. از بین دو تئوری که امروزه مطرح می‌باشند، تئوری specific receptor نسبت به تئوری membrane expansion از ارزش بالاتری برخوردار است. باور بر این است که داروی بی‌حسی موضعی در مرحله‌ی ریپولاریزاسیون تأثیر نداشته (چون این مرحله به طور کلی شروع نمی‌شود) و تغییری در پتانسیل استراحت غشای سلول به صورت ایجاد شرایط هائیر ریپولاریزاسیون توسط این داروها داده نمی‌شود. این داروها بیش از آن که بر سطح غشای سلول مؤثر باشند بر کانال‌های غشایی تأثیر می‌گذارند.

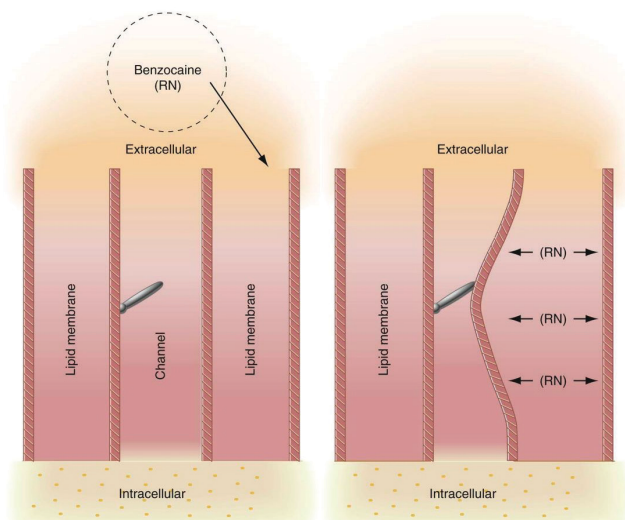
نکته: داروهای بی‌حسی موضعی به دو شکل وجود دارند:

۱. فرم کاتیونیک / فرم هیدراته / charged form / RNH^+ / محلول در آب / هیدروفیل

۲. فرم بازی (base) / فرم غیرهیدراته / uncharged form / RN / محلول در چربی / هیدروفوب

تئوری انبساط غشای سلولی (Membrane Expansion Theory)

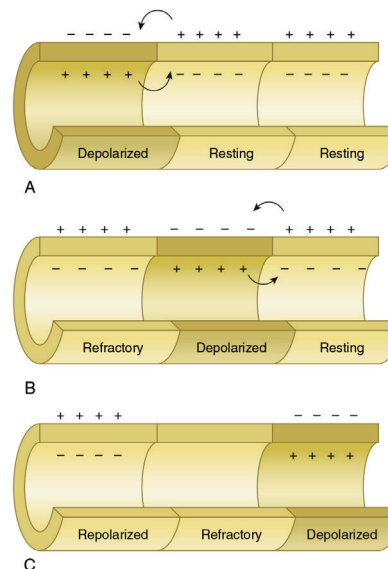
این تئوری عنوان می‌کند داروهای بی‌حسی موضعی محلول در چربی که در فرم غیر کاتیونیک می‌باشند مانند بنزوکائین، می‌توانند وارد ناحیه مرکزی هیدروفوب غشای سلولی شوند و با انبساط غشاء (expansion) تا حد مشخص و فشار ناشی از آن بر کانال‌های سدیمی، نفوذپذیری غشای سلولی به سدیم را کاهش دهند.



شکل ۸-۱: تئوری انبساط غشایی

جذب کرده است) ۵۰٪ قطر بیشتری نسبت به یون سدیم در شرایط عادی داشته و امکان عبور آن از کانال سدیمی در شرایط پتانسیل استراحت غشای سلولی را نمی‌دهد.

در مسیر هدایت ایمپالس عصبی، اجزای مختلف مقاومت الکتریکی گوناگونی دارند. مایع داخل سلولی و مایع خارج سلولی از اجزای دارای مقاومت الکتریکی کم بوده و غشای سلول دارای مقاومت الکتریکی بالاتری می‌باشد. (می‌توان نتیجه‌گیری کرد غلاف لیپوپروتئینی میلین نیز دارای مقاومت الکتریکی بالایی است). در این شرایط هدایت ایمپالس در مسیر با مقاومت کمتر منجر به انتشار سریع‌تر آن می‌شود.



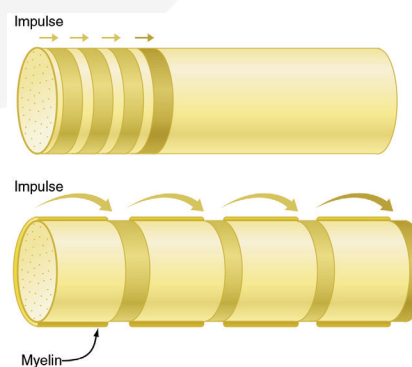
شکل ۶-۱

Propagation

(A) جریان الکتریکی پتانسیل غشای سلولی را از حالت resting و یا پلاریزه به شرایط active و یا دپلاریزه تغییر می‌دهد.
(B) از آنجا که سگمان دپلاریزه‌ی قبلی وارد فاز مقاومت الکتریکی می‌شود، ایمپالس عصبی امکان حرکت retrograde را نداشته و تنها به سمت جلو حرکت می‌کند.
(C) موج دپلاریزاسیون همواره در پیش از خودش، توسط یک سگمان refractory دنبال می‌شود. سگمان غشایی عقب‌تر از آن اکنون ریپلاریزه شده و آماده‌ی هدایت پیام عصبی جدید می‌باشد.

هدایت خزشی جریان (Creeping Process)

سرعت انتشار ایمپالس در اعصاب بدون میلین کم می‌باشد. دیپولاریزاسیون‌های متوالی (sequential)، در فواصل کم در غشای سلولی با مقاومت بالا باعث این کاهش سرعت انتشار می‌شود. در نواحی مجاور سگمان دیپولاریزه، میزان جریان ایمپالس جهت آغاز دیپولاریزاسیون سگمان با پتانسیل استراحت، کافی است ولی در نواحی دورتر این میزان به اندازه‌ی پتانسیل آستانه جهت آغاز دیپولاریزاسیون نمی‌باشد.



شکل ۷-۱: مقایسه انتقال ایمپالس در آکسون‌های دارای میلین (شکل پایین) و بدون میلین (شکل بالا)

هدایت جهشی (Saltatory Conduction)

لایه‌ی ایزوله‌کننده‌ی غلاف میلین منجر به انتشار غیرمتوالی (discontinuous) ایمپالس و جهش آن بین نودهای رانویه می‌شود. میزان جریان در نود مجاور از میزان پتانسیل آستانه‌ی تحریک غشاء بیشتر می‌باشد. در نتیجه در صورت بلاک شدن یک نود، جریان با عبور از آن و ایجاد پتانسیل الکتریکی کافی باعث دیپولاریزاسیون در نود بعدی می‌شود.



دارند. این یون‌ها به عنوان فاکتور آغازین جهت افزایش نفوذپذیری غشا به سدیم، از کانال‌های یونی دباند شده و دیپولاریزاسیون با عبور سدیم آغاز می‌شود.

نکته

داروی بی‌حسی موضعی به شکل رقابتی (competitive) با یون کلسیم عمل کرده و به جای یون کلسیم به کانال‌های غشایی متصل می‌شود.

نکته: اولین مرحله در توالی دیپولاریزاسیون، دباند شدن کلسیم از کانال‌های یونی جهت عبور یون سدیم می‌باشد، در نتیجه اولین مرحله در توالی تأثیر داروی بی‌حسی موضعی، جابجا کردن یون کلسیم و باند شدن داروی بی‌حسی موضعی به کانال یونی و به دنبال آن بلاک کردن عبور یون سدیم است.

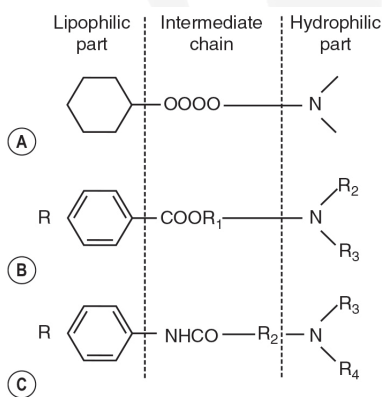
مولکول‌های موجود در داروی بی‌حسی موضعی

مولکول داروی بی‌حسی موضعی از سه بخش تشکیل شده است که در اینجا به تشریح آن می‌پردازیم:

۱. قسمت آب دوست (hydrophilic) از مشتقات آمینی، اتیل الکلی و استیک اسید تشکیل شده است. داروهای بی‌حسی موضعی بدون قسمت هیدروفیل، مانند بنزوکائین جهت تزریق مناسب نبوده و در موارد سطحی (topical) بسیار مؤثر می‌باشند.

۲. قسمت چربی دوست (lipophilic) بخش بزرگ و آروماتیک مولکول دارو بوده و از مشتقات بنزوتیک اسید، آنیلین و تیوفن تشکیل می‌شود. تیوفن قسمت لیپوفیلیک داروی آرتیکائین را تشکیل می‌دهد.

۳. زنجیره‌ی هیدروکربنی واسطه که می‌تواند آمیدی یا استری باشد تعیین کننده‌ی شکل biotransformation مولکول و میزان حلالیت آن در آب است. بر طبق همین زنجیره، داروهای بی‌حسی موضعی به دو گروه آمینو استر (amino esters) و آمینو آمید (amino amides) تقسیم می‌شوند.



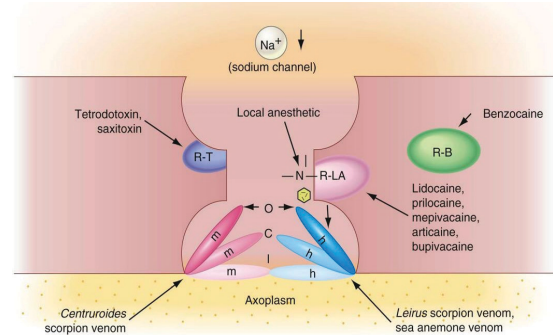
شکل ۱۰-۱: A- داروی بی‌حسی موضعی تیپیک، B- نوع استری، C- نوع آمیدی

داروهای آمینو استری مانند پروکائین سریع هیدرولیز شده، در نتیجه از potency کمتری برخوردار هستند. در حالی که داروهای آمینوآمیدی مانند لیدوکائین در مقابل هیدرولیز مقاوم‌تر بوده و از potency بالاتری برخوردار می‌باشند. پروکائین آمید، داروی پروکائین تغییر یافته است به شکلی که زنجیره‌ی استری آن با آمید جایگزین شده و آرام‌تر در محیط‌های آبی هیدرولیز شده و potent تر از پروکائین می‌باشد.

نکته: داروهای آنتی هیستامین و آنتی کولینرژیک در قسمت زنجیره‌ی هیدروکربنی با داروی بی‌حسی موضعی مشترک بوده و از خواص بی‌حسی موضعی ضعیفی برخوردار می‌باشند.

تئوری گیرنده اختصاصی (Specific Receptor Theory)

این تئوری عنوان می‌کند که داروی بی‌حسی موضعی بر ریسپتورهای موجود در کانال‌های سدیمی تأثیر می‌گذارد. این ریسپتورها در داخل کانال و یا سطح خارجی و یا داخلی آن وجود دارند. در واقع این تئوری بیان می‌کند تأثیر داروی بی‌حسی موضعی مسقیم (direct) بوده و به واسطه تغییرات غشای سلول اتفاق نمی‌افتد. با دسترسی دارو به ریسپتورها، نفوذپذیری کانال به سدیم کاهش یافته و هدایت ایمپالس عصبی متوقف می‌شود.



شکل ۹-۱

داروهای بی‌حسی موضعی با توجه به محل تأثیرشان در کانال سدیمی (Biological site) و نحوه‌ی فعالیت به ۴ کلاس طبقه‌بندی می‌شوند. داروها می‌توانند بر ریسپتورهای واقع در سطح خارجی کانال، سطح داخلی کانال یا ریسپتورهای داخل کانال تأثیر بگذارند.

طبقه‌بندی داروهای بی‌حسی موضعی بر اساس نحوه و جایگاه اثر بیولوژیک

تعریف	ماده‌ی شیمیایی مرتبط	کلاس
عواملی که بر ریسپتورهای واقع در سطح خارجی کانال اثر می‌گذارند (external surface)	توکسین‌های بیولوژیک مانند تترودوتوکسین و ساکسی توکسین	کلاس A
عواملی که بر ریسپتورهای واقع در سطح داخلی کانال اثر می‌گذارند. (internal surface)	آنالوگ‌های آمونیوم چهارتایی لیدوکائین، سم عقرب (scorpion venom)	کلاس B
عوامل مستقل از ریسپتور؛ عوامل مؤثر بر غشای سلولی طبق تئوری membrane expansion که تنها در فرم غیرکاتونیک (base) - RN می‌باشند.	بنزوکائین	کلاس C
عواملی که با هر دو مکانیسم وابسته به ریسپتور و مستقل از ریسپتور تأثیر می‌گذارند که ناشی از وجود هر دو فرم کاتونیک RNH^+ (۹۰٪) و پایه RN (۱۰٪) در آنان می‌باشد. بخشی کاتونیک آنان بر ریسپتورهای واقع در داخل کانال اثر می‌گذارند. (within channel)	داروهای بی‌حسی آمیدی: لیدوکائین - پریلوکائین - مپیواکائین - آرتیکائین - بوپیواکائین	کلاس D

محل تبادل یونی و تنها محلی که کانال‌های سدیمی به فراوانی یافت می‌شوند در نودهای رانویه می‌باشد. همچنین تنها محل تأثیر داروی بی‌حسی موضعی در همین نواحی غیر میلینه‌ی الیاف عصبی یا نودهای رانویه است. به دلیل تراکم بالای کانال‌های سدیمی در محل نودها، تعداد کانال‌های سدیمی به ازای طول مساوی در الیاف عصبی میلینه بسیار بیشتر از الیاف بدون میلین می‌باشد.

میزان حداکثر نفوذپذیری (peak permeability) کانال‌های سدیمی به یون سدیم حدود ۵-۶ برابر بیش از حداقل میزان نفوذپذیری لازم غشای سلول جهت هدایت ایمپالس است. به این میزان، حاشیه امن نفوذپذیری (margin of safety) می‌گویند. داروی بی‌حسی موضعی این میزان از حاشیه‌ی امن را به کمتر از یک برابر کاهش می‌دهد و هدایت ایمپالس عصبی را بلاک می‌کند.

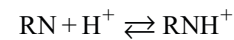
گفته می‌شود داروهای بی‌حسی موضعی به میزان بسیار اندک (very slight)، انتشار پتاسیم از غشای سلول را کاهش می‌دهند.

یون کلسیم در نقش تنظیم کننده‌ی (regulatory role) نفوذپذیری غشای سلول به سدیم عمل می‌کند. یون‌های کلسیم در فرم باند شونده به کانال‌های غشایی وجود



فرم‌های فعال داروی بی‌حسی موضعی

ترکیب داروی بی‌حسی موضعی به صورت حل شده در آب عرضه می‌شود. در این محلول، داروی بی‌حسی موضعی به هر دو شکل کاتیونی (RNH^+) و بازی (base-RN) وجود دارد و معادله‌ی شیمیایی آن به این شکل است:

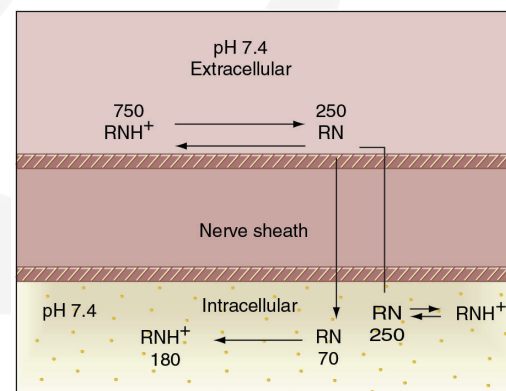


این معادله تحت تأثیر pH محیط قرار گرفته و در شرایطی که pH محیط اسیدی باشد (مانند شرایط التهابی و عفونت) معادله به سمت راست شیفت می‌کند و نسبت $\frac{\text{RNH}^+}{\text{RN}}$ افزایش می‌یابد. در محیط اسیدی میزان یون هیدروژن (H^+) بیشتری وجود داشته و فرم کاتیونیک به همین نسبت بیشتر می‌شود. از سوی دیگر در شرایطی که pH محیط افزایش یافته و آلفالیزه شود میزان H^+ کمتری در محیط وجود داشته و واکنش به سمت چپ شیفت می‌کند و نسبت $\frac{\text{RNH}^+}{\text{RN}}$ کاهش یافته و میزان RN بیشتری وجود خواهد داشت. این معادله همچنین می‌تواند تحت تأثیر یک عامل دیگر نیز قرار گیرد. pK_a یا ثابت تفکیک (dissociation constant) که در هر مولکول داروی بی‌حسی موضعی عدد مشخصی دارد، بیانگر میزان تمایل داروی بی‌حسی به یون هیدروژن (H^+) می‌باشد.

تأثیر داروی بی‌حسی موضعی بر غشای سلول تحت تأثیر دو عامل است:

۱. انتشار داروی بی‌حسی موضعی از طریق غشای سلولی به داخل سلول که تنها از طریق فرم لیپوفیلک (base-RN) اتفاق می‌افتد و تحت تأثیر pH مایع خارج سلولی است.

۲. تأثیر داروی بی‌حسی موضعی (binding) بر رسپتور کانال سدیمی که در داخل سلول قرار گرفته است و تنها از طریق فرم کاتیونیک (RNH^+) صورت می‌گیرد و تحت تأثیر pH مایع داخل سلولی (آکسوپلاسم) و pK_a داروی بی‌حسی موضعی می‌باشد. از آن جا که pH مایع خارج سلولی بیمار متغیر است و تغییرات آن بر توانایی عبور داروی بی‌حسی از غشای سلولی اثر می‌گذارد ولی pH مایع داخل سلولی ثابت بوده و همواره در شرایط pH حدود ۷/۴ باقی می‌ماند، عامل مهم در تعیین میزان binding فرم کاتیونیک در داخل سلول به رسپتور کانال سدیمی میزان pK_a داروی بی‌حسی موضعی است.



شکل ۱۱-۱: نحوه اثر مولکول داروی بی‌حسی موضعی

نکته: واقعیت کلینیکی در محل تزریق داروی بی‌حسی موضعی آن است که تمام مولکول‌های دارو فرصت ورود به داخل سلول و عبور از غشای سلولی و تأثیر بر کانال سدیمی را پیدا نمی‌کنند. داروی تزریقی در تمام جهات منتشر می‌شود و میزان زیادی از آن از طریق عروق خونی و بافت نرم اطراف جذب می‌شود.

سرعت شروع اثر داروی بی‌حسی موضعی (rate of onset) تحت تأثیر pK_a داروی بی‌حسی موضعی قرار می‌گیرد. هر چه pK_a داروی بی‌حسی بیشتر باشد (مانند داروی پروکائین)، تمایل دارو به جذب یون هیدروژن (H^+) بیشتر بوده و در فرم base در شرایط pH ۷/۴ در مایع خارج سلولی کمتر یافت می‌شود. در نتیجه سرعت اثر دارو کاهش یافته چون میزان کمتری از فرم base جهت عبور از غشای سلولی موجود

است. از سوی دیگر در شرایطی که pK_a داروی بی‌حسی موضعی کمتر از ۷/۵ باشد، تعداد بیشتری از فرم لیپوفیلک آزاد (RN) امکان عبور از غشای سلولی را دارند. در موارد pK_a پایین تمایل داروی بی‌حسی به H^+ کاهش می‌یابد و به دنبال آن فرم کاتیونیک فعال موجود جهت تأثیر روی رسپتور کانال سدیمی در داخل سلول کم می‌شود. در این شرایط توانایی ایجاد بی‌حسی موضعی (anesthetic action) داروی بی‌حسی کافی نمی‌باشد.

مدت زمان نگهداری دارو (Shelf life)

شرکت‌های دارویی با اعمال تغییراتی در فرمول داروهای بی‌حسی موضعی مدت زمان نگهداری آنان را بالا می‌برند. داروی بی‌حسی از دو جزء اصلی تشکیل شده است:

۱. جزء بی‌حسی موضعی (local anesthetics)

۲. جزء تنگ‌کننده‌ی عروقی (vasopressors)

جزء بی‌حسی موضعی به خودی خود ترکیباتی نامحلول در آب و ناپایدار در تماس با هوا می‌باشند. به دلیل ساختار ضعیف، این ترکیبات با اسیدها ترکیب شده و در فرم نمک (local anesthetic salt) که محلول در آب بوده و پایدار می‌باشد عرضه می‌شوند (لیدوکائین هیدروکلراید). در شرایط pH اسیدی شروع اثر (onset of action) داروی بی‌حسی موضعی افزایش یافته و در حین تزریق باعث احساس سوزش (burning) می‌شود. از سویی آلفالیزه کردن داروی بی‌حسی موضعی (افزایش pH آن) آنرا ناپایدار و ناکارآمد جهت کاربرد کلینیکی می‌کند. می‌توان با اضافه کردن سدیم بی‌کربنات و یا به‌صورت نادرتر دی‌اکسید کربن بلافاصله قبل از تزریق داروی بی‌حسی تا حدی آنرا بافر کرد و شروع اثر دارو و احساس درد حین تزریق را بهبود بخشید.

نکته: هر چه pH داروی بی‌حسی افزایش یابد، shelf life مؤثر دارو کاهش می‌یابد.

جزء تنگ‌کننده‌ی عروقی (vasoconstrictor) داروی بی‌حسی موضعی مستعد اکسید شدن (oxidification) می‌باشد. با اضافه کردن ترکیب سدیم بی‌سولفیت و کاهش pH و اسیدی کردن آن، طول عمر دارو افزایش یافته و از اکسید شدن آن ممانعت می‌شود. پس pH داروی بی‌حسی از حدود ۶/۵ تا حدود ۳/۵-۴/۴ در داروهای بی‌حسی موضعی محتوی تنگ‌کننده‌ی عروقی کاهش می‌یابد. در این pH اسیدی تزریق دارو دردناک و شروع اثر آن طولانی می‌باشد. یک راهکار اضافه کردن اپی‌نفرین به‌عنوان ماده‌ی تنگ‌کننده‌ی عروقی بلافاصله قبل از تزریق، به داروی بی‌حسی موضعی خالص، بدون اضافه شدن آنتی‌اکسیدان‌ها است. البته در این موارد داروی ترکیبی باید بلافاصله استفاده‌ی کلینیکی شود در غیر این صورت اکسید شده و تغییر رنگ زرد-قهوه‌ای می‌دهد.

داروهای بی‌حسی موضعی سطحی (Topical)

برخلاف شرایط تزریقی که در طی آن مکانیسم بافرینگ بافت، حتی به قیمت صرف زمان در موارد pH دارویی بسیار کم، در نهایت pH بافت را جهت تأثیر داروی بی‌حسی موضعی اصلاح می‌کند (افزایش می‌دهد)، در مخاطات این ظرفیت بافرینگ موجود نبوده و بسیار ضعیف است. پس استفاده‌ی topical داروی بی‌حسی موضعی با pH اسیدی محدود می‌باشد. از سویی افزایش pH و آلفالیزه کردن دارو نیز shelf life دارو را کاهش می‌دهد. راهکار مورد استفاده در این شرایط افزایش غلظت داروی بی‌حسی موضعی سطحی است. لیدوکائین به‌عنوان داروهای بی‌حسی موضعی سطحی در این فرم دارای غلظت ۱۰ یا ۵ درصد می‌باشد. (در حالیکه در فرم تزریقی ۲٪ است).

برخلاف لیدوکائین، برخی داروهای بی‌حسی موضعی سطحی مانند بنزوکائین در آب یونیزه نشده و اثر بی‌حسی آنان تحت تأثیر pH محیط نمی‌باشد. همانگونه که اشاره شد این داروها در دسته‌ی دارویی مستقل از رسپتور قرار گرفته و طبق تئوری



شروع اثر و طول اثر داروی بی‌حسی موضعی

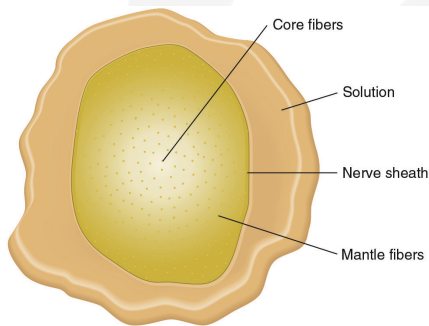
پس از القای داروی بی‌حسی به بافت، حال از طریق تزریق یا استفاده‌ی topical، داروی بی‌حسی در تمام جهات طبق گرادیان غلظتی شروع به انتشار می‌کند. مقداری از دارو به سمت عصب منتشر می‌شود در حالیکه مقدار زیادی از دارو، به اطراف و دور از ناحیه‌ی عصب منتشر می‌شود. سرعت انتشار دارو (rate of diffusion) تحت تأثیر عوامل مختلفی است که مهمترین آن گرادیان غلظتی دارو می‌باشد. هر چه غلظت اولیه دارو بیشتر باشد، مولکول‌های داروی بی‌حسی سریع‌تر منتشر می‌شوند و شروع اثر (onset) دارو سریع‌تر خواهد بود.

Mantle Bundles

به باندل‌های عصبی که نزدیک‌تر به سطح عصب واقع شده‌اند گفته می‌شود. این باندل‌ها در معرض غلظت‌های بالاتر داروی بی‌حسی قرار می‌گیرند و سریع‌تر بلاک می‌شوند. این باندل‌ها در عین حال وظیفه‌ی عصب‌دهی نواحی پروگزیمال‌تر را بر عهده دارند (مثلاً دندان‌های مولر در مورد بلاک عصب آلوئولار تحتانی).

Core Bundles

به باندل‌های عصبی که در مرکز عصب قرار گرفته‌اند گفته می‌شود. این باندل‌ها در معرض غلظت‌های پایین‌تر داروی بی‌حسی موضعی قرار می‌گیرند و دیرتر بلاک می‌شوند. این باندل‌ها وظیفه‌ی عصب‌دهی نواحی دیستال‌تر را بر عهده دارند (مانند دندان‌های انسیزور و کانین در مورد بلاک آلوئولار تحتانی).



شکل ۱-۱۴

نکته: علت اصلی بی‌حسی ناکامل پالپ دندانی در شرایطی که علائم subjective بی‌حسی کامل بافت نرم وجود دارد، در معرض قرار گرفتن باندل‌های مرکزی (core) به غلظت‌های پایین‌تر داروی بی‌حسی است.

نکته

در هیچ شرایط کلینیکی حتی در مواردی که بیمار بی‌دردی کامل را تجربه می‌کند، صد درصد فیبرهای عصبی موجود، پس از القای داروی بی‌حسی، بلاک نمی‌شوند.

به مدت زمانی که از تزریق داروی بی‌حسی موضعی تا بلاک کامل عصبی سپری می‌شود، زمان القا (induction time) گفته می‌شود که تحت تأثیر دو دسته عامل می‌باشد. دسته‌ی اول عواملی مانند pH و غلظت داروی بی‌حسی موضعی می‌باشد که تحت کنترل کلینیسین (operator control) است. از سوی دیگر عواملی مانند ثابت انتشار (diffusion constant) داروی بی‌حسی و موانع آناتومیک در مقابل انتشار دارو از دسته مواردی هستند که تحت کنترل کلینیسین نمی‌باشند.

membrane expansion بر غشای سلول اثر می‌گذارند. پیرو آن که بنزوکائین محلول در آب نمی‌باشد، میزان جذب سیستمیک آن در محل تزریق کم بوده و احتمال overdose و واکنش‌های سیستمیک در آن محدود است.

داروی بی‌حسی موضعی امکان عبور از پوست سالم را ندارد. در شرایط مخاطی و موارد پوست آسیب دیده (سوختگی و خراشیدگی) حفاظت پوست از انتهای عصبی آزاد وجود نداشته و داروی بی‌حسی موضعی می‌تواند به شکل topical مؤثر باشد (مانند قرنیه، تراشه، لارنکس، فارنکس و لثه).

نکته: گفته می‌شود ترکیب (eutectic mixture of local anesthetics EMLA (lidocaine and prilocaine می‌تواند از پوست سالم (intact skin) بسیار آرام عبور کرده و باعث ایجاد شرایط بی‌حسی موضعی شود.



شکل ۱-۱۲: کرم EMLA

موانع انتشار داروی بی‌حسی موضعی

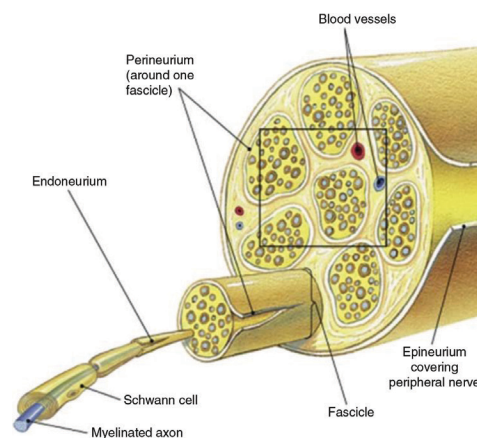
قرارگیری ۵۰۰ الی ۱۰۰۰ فیبر عصبی در کنار هم یک فاسیکول را تشکیل می‌دهد.

نکته: pogrel در یک مطالعه میانگین تعداد فاسیکول‌های دو عصب آلوئولار تحتانی و لینگوال را در محل lingula به ترتیب ۷/۲ و ۳ گزارش کرد.

پرینوریوم (perineurium) فاسیکول‌های عصبی (fasciculi) را در کنار هم قرار می‌دهد. هر چه پرینوریوم ضخیم‌تر باشد داروی بی‌حسی موضعی با سرعت کمتری به داخل آن منتشر می‌شود. داخلی‌ترین لایه‌ی پرینوریوم، پرلیما (perilemma) نامیده می‌شود. مانع اصلی در برابر نفوذ داروی بی‌حسی موضعی لایه‌ی پرلیما است.

اپی‌نوریوم (epineurium)، یک بافت هم‌بند سست (loose connective tissue) محتوی عروق تغذیه‌کننده می‌باشد که داروی بی‌حسی به راحتی به داخل آن انتشار می‌یابد. اپی‌نوریوم در بین فاسیکول‌ها قرار گرفته و حاوی عروق خونی و لنفاتیک است. عروق اپی‌نوریوم، داروی بی‌حسی را از محل تزریق جذب می‌کنند.

خارجی‌ترین لایه‌ی باندل، غلاف اپی‌نورال (epineural sheath) نامیده می‌شود. این لایه مانعی در مقابل انتشار داروی بی‌حسی موضعی ایجاد نمی‌کند.



شکل ۱-۱۳: ساختمان باندل عصبی



ریکاوری داروی بی‌حسی موضعی

میزان غلظت داروی بی‌حسی موضعی درون عصب ثابت است در حالی که غلظت داروی بی‌حسی که خارج عصب قرار داشته و در مرحله‌ی القا با غلظت داخل عصب به تعادل رسیده بود، رو به کاهش می‌گذارد. با کاهش غلظت داروی بی‌حسی خارج عصب، طبق گرادیان غلظتی، دارو بی‌حسی داخل عصب به خارج منتشر می‌شود. باندل‌های mantle زودتر از باندل‌های مرکزی‌تر از داروی بی‌حسی تخلیه می‌شوند ولی از آنجا که در طی مسیر انتشار از داخل به خارج عصب مجدد با داروی بی‌حسی رسیده از باندل‌های مرکزی (core) بی‌حس می‌شوند، پس اولین باندل‌هایی که به طور کامل از داروی بی‌حسی تخلیه شده و ریکاوری می‌شوند باندل‌های core می‌باشند. از آنجا که داروی بی‌حسی به رسپتور کانال سدیمی باند شده است، مدت زمان ریکاوری از زمان شروع اثر (onset) داروی بی‌حسی طولانی‌تر است.

در مواردی که پروسیجر دندانپزشکی از مدت زمان بی‌دردی ایجاد شده با داروی بی‌حسی طولانی‌تر می‌شود، تزریق مجدد دارو جهت ادامه‌ی بی‌حسی مورد نیاز است. در بیشتر موارد با تزریق مجدد مقادیر کمتر (smaller) داروی بی‌حسی، یک بی‌حسی بلافاصله (immediate) و قوی (profound) مجدداً برقرار می‌شود.

تاکی فیلاکسی (Tachyphylaxis)

به مقاومت ایجاد شده در برابر تزریق مکرر داروی بی‌حسی در بافت گفته می‌شود. در شرایطی که پروسیجر دندانپزشکی طولانی می‌شود و قبل از تزریق مجدد، بیمار پروسیجر دردناک را تجربه می‌کند، این مورد شایع‌تر است. در واقع اگر قبل از تزریق مجدد، فرصت بازگشت فاندکشن عصبی داده شود تاکی فیلاکسی اتفاق افتاده و طول اثر، شدت اثر و سرعت تأثیر دارو به شدت کاهش می‌یابد.

احتمالاً عواملی مانند ادم بافت، خون‌ریزی‌های لوکالیزه در محل تزریق، شکل‌گیری لخته، آگزودا (transudation)، هاپیر ناترمی (افزایش سدیم سرم) و کاهش PH محیط در شکل‌گیری تاکی فیلاکسی نقش دارند.

با وجود آن که هر دو فرم کاتیونیک (RNH^+) و بازی (RN) در بلاک عصبی تأثیر گذارند، داروهای بی‌حسی با ثابت تفکیک (pK_a) پایین‌تر، شروع اثر (onset) سریع‌تری دارند. داروهای آمیدی از pK_a پایین‌تری نسبت به داروهای استری برخوردارند.

داروهای بی‌حسی که از میزان حلالیت در چربی بالاتری برخوردار می‌باشند می‌توانند با غلظت‌های کمتر دارویی، بلاک عصبی مؤثرتری ایجاد کنند. در کل می‌توان گفت داروهای محلول در چربی، potent تر می‌باشند. میزان حلالیت در چربی داروی اتیدوکائین ۱۴۰ برابر پروکائین می‌باشد. اتیدوکائین می‌تواند در غلظت‌های بسیار کم بلاک عصبی ایجاد کند در حالیکه پروکائین حتی در غلظت‌های بالا نیز مهار هدایت عصبی مناسبی ایجاد نمی‌کند.

طول اثر (duration of action) داروی بی‌حسی تحت تأثیر سه عامل اصلی می‌باشد:

۱. هر چه میزان باند فرم کاتیونیک دارو به رسپتور کانال سدیمی بیشتر باشد (protein binding)، آهسته تر از رسپتور آزاد شده و طول اثر بیشتری دارد. داروهای بوپیواکائین، اتیدوکائین، روپیواکائین و تتراکائین از قدرت protein binding بیشتری نسبت به پروکائین و لیدوکائین برخوردار می‌باشند پس طول اثر بیشتری دارند.

۲. میزان خون‌رسانی ناحیه‌ی مورد تزریق عامل بعدی تأثیرگذار در طول اثر دارو می‌باشد. نواحی با خون‌رسانی کمتر مانند ناحیه تزریق Gow-Gates نسبت به ناحیه تزریقی بلاک آلوئولار تحتانی که میزان خون‌رسانی بیشتری دارد، از طول اثر بی‌حسی بیشتری برخوردار است.

۳. وجود ماده‌ی تنگ‌کننده‌ی عروقی (vasoactive substance) در داروی بی‌حسی، طول اثر بی‌حسی موضعی را افزایش می‌دهد.

داروهای بی‌حسی موضعی به صورت طبیعی بر عروق تأثیر می‌گذارند (vasoactive). هر چه داروی بی‌حسی اثر اتساع عروقی (vasodilation) بیشتری داشته باشد (مانند پروکائین) میزان خون‌رسانی ناحیه‌ی تزریق بیشتر شده و طول اثر دارو کمتر می‌شود. در کل داروهای با قدرت اتساع عروقی بیشتر، از potency و طول اثر کمتری برخوردار هستند.

خصوصیات فارماکولوژیک داروهای بی‌حسی موضعی

دارو	PKa	شروع اثر (onset)	حلالیت در چربی	میزان باند به پروتئین	طول اثر (duration)
پروکائین	۹/۱-بالاترین	slow	۱-کم‌ترین	۵-کم‌ترین	short
کلرپروکائین	-	fast	-	-	Short
تتراکائین	-	slow	-	۸۵-بالا	long
مپیواکائین	-	fast	۱-کم‌ترین	-	moderate
پریلوکائین	-	fast	-	-	moderate
لیدوکائین	-	fast	-	-	moderate
روپیواکائین	-	moderate	-	۹۴-بالاترین	Long
آرتیکائین	-	fast	-	۹۵-بالاترین	moderate
بوپیواکائین	-	moderate	-	۹۵-بالاترین	Long
اتیدوکائین	-	fast	۱۴۰ برابر - بالاترین	۹۴-بالاترین	Long



یادداشت:

سؤالات فصل ۱

۱- پس از تزریق بیحسی موضعی کدام حس دیرتر از بقیه از بین می‌رود؟ (آزمون دستیاری تخصصی سال ۹۲)

الف) Touch

ب) Temperature

ج) Deep Pressure

د) Pain

۲- PK_a کدام یک از داروهای بی‌حسی زیر بیشتر است؟ (آزمون دستیاری تخصصی سال ۹۵)

الف) لیدوکائین

ب) مپی واکائین

ج) پروکائین

د) پریلوکائین

۳- حلالیت در چربی کدام داروی بی‌حسی موضعی کمتر است؟ (آزمون دستیاری تخصصی سال ۹۶)

الف) Articaine

ب) Mepivacaine

ج) Lidocaine

د) Etidocaine

۴- کدام گزینه مهم‌ترین سد آناتومیک در برابر انتشار داروی بی‌حسی موضعی می‌باشد؟ (آزمون دستیاری تخصصی سال ۹۸)

الف) اندونوریوم

ب) پری‌نوریوم

ج) اپی‌نوریوم

د) غلاف ایی نورال

۵- کدام یک از داروهای بی‌حسی زیر کمترین اتصال پروتئینی را دارا می‌باشد؟ (آزمون دستیاری تخصصی سال ۹۹)

الف) پروکائین

ب) پریلوکائین

ج) لیدوکائین

د) آرتیکائین

فارماکولوژی داروهای بی حسی موضعی

مآلامد بی حسی ۲۰۱۹

دکتر حمید مجتهدی

چارچوب فصل

