بخش I - مقدمه ۹
فصل ۱ - گسترده کاربرد بالینی بیهوشی ۱۰
فصل ۲ - رویکرد به آموزش بیهوشی ۲۰
فصل ۳ - رفاه (بهزیستی) پزشک ۲۹

بخش II - فارماکولوژی و فیزیولوژی ۴۱
فصل ۴ - اصول پایه فارماکولوژی ۴۲
فصل ۵ - فیزیولوژی بالینی قلب و تنفس ۶۶
فصل ۶ - سیستم عصبی اتونوم ۸۹
فصل ۷ - هوشبرهای استنشاقی ۱۰۴
فصل ۸ - هوشبرهای داخل وریدی ۱۳۰
فصل ۹ - مخدرها ۱۵۳
فصل ۱۰ - بی‌حس کننده‌های موضعی ۱۷۳
فصل ۱۱ - داروهای بلوک کنندهٔ عصبی عضلانی و عوامل ریورس کننده ۱۹۲
فصل ۱۲ - سمیت عصبی داروهای بیهوشی ۲۲۱

بخش III - آماده‌سازی قبل از عمل و اداره حین عمل ۲۳۱
فصل ۱۳ - درمان‌ها و ارزیابی‌های پیش از جراحی ۲۳۲
فصل ۱۴ - انتخاب تکنیکی بیهوشی ۲۵۹
فصل ۱۵ - سیستم‌های تحویل بیهوشی ۲۶۸
فصل ۱۶ - اداره راه هوایی ۲۹۶
فصل ۱۷ - بی‌حسی اسپاینال و اپیدورال ۳۳۷
فصل ۱۸ - بلوک اعصاب محیطی ۳۶۹
فصل ۱۹ - نحوه قرارگیری بیمار و خطرات همراه ۳۸۹
فصل ۲۰ - مونیتورینگ حین بیهوشی ۴۰۷
فصل ۲۱ - سونوگرافی در بالین ۴۲۲
فصل ۲۲ - تعادل اسید- باز و آنالیز گازهای خون ۴۶۲
فصل ۲۳ - هموستاز ۴۷۸
فصل ۲۴ - مایع درمانی ۵۰۵
فصل ۲۵ - انتقال خون ۵۱۳

www.abadisteb.pub

فهرست

بخش IV - ملاحظات تخصصی بیهوشی ۵۲۷
فصل ۲۶ - بیماری‌های قلبی عروقی ۵۲۸
فصل ۲۷ - بیماری‌های ریوی مزمن و بیهوشی در جراحی توراسیک ۵۴۷
فصل ۲۸ - بیماری‌های کلیوی، کبدی و مجاری صفراوی ۵۷۲
فصل ۲۹ - بیماری‌های تغذیه‌ای و گوارشی و آندوکرین ۵۹۲
فصل ۳۰ - بیماری سیستم عصبی مرکزی ۶۱۲
فصل ۳۱ - بیماری‌های چشم و گوش و حلق و بینی ۶۲۹
فصل ۳۲ - بیهوشی در جراحی ارتوپدی ۶۴۵
فصل ۳۳ - مامایی ۶۶۵
فصل ۳۴ - بیماری‌های کودکان ۷۰۵
فصل ۳۵ - بیماران سالمند ۷۴۱
فصل ۳۶ - پیوند عضو ۷۶۳
فصل ۳۷ - بیهوشی سرپایی ۷۷۴
فصل ۳۸ - اقدامات بیهوشی در خارج از اتاق عمل ۷۸۱

بخش V - دوره ریکاوری ۸۰۱
فصل ۳۹ - ریکاوری پس از بیهوشی ۸۰۲
فصل ۴۰ - مدیریت درد حول و حوش عمل ۸۲۵

بخش VI - طب بیهوشی مشاور ۸۴۳
فصل ۴۱ - طب مراقبت‌های ویژه ۸۴۴
فصل ۴۲ - پزشکی حول و حوش عمل ۸۶۶
فصل ۴۳ - بیهوشی در تروما ۸۸۱
فصل ۴۴ - ادارهٔ درد مزمن ۹۱۲
فصل ۴۵ - احیاء قلبی ریوی ۹۲۸
فصل ۴۶ - کیفیت و ایمنی بیمار در مراقبت از بیهوشی ۹۴۸
فصل ۴۷ - مراقبت تسکینی ۹۶۰
فصل ۴۸ - پزشکی خواب و بیهوشی ۹۷۸
فصل ۴۹ - بیهوشی و سلامت محیط زیست ۹۹۷

www.abadisteb.pub

فصل ۱۰

بی‌حس کننده‌های موضعی

Charles B. Berde, Anjali Koka

تاریخچه
انتقال عصبی
فعالیت بی‌حس کننده‌های موضعی بر کانال‌های سدیم
pH، بار خالص، و حلالیت‌پذیری در چربی
بلوک افتراقی بی‌حس کننده موضعی
انتشار بی‌حسی موضعی پس از تزریق
فارماکوکینتیک
فعالیت عروقی بی‌حس کننده موضعی
متابولیسم
افزودنی‌ها
اثرات نامطلوب
سمیت سیستمیک
احیا لیپیدی
سمیت موضعی بافت
واکنش‌های حساسیتی
بی‌حس کننده‌های موضعی خاص
آمینواستری
آمینوامیدی
تکاناتیومرها
داروی بی‌حس کننده موضعی تاپیکال
بی‌حسی موضعی تومسنت (ورم کننده)
داروهای بی‌حس کننده موضعی سیستمیک برای درد حاد و مزمن
شکست بیهوشی موضعی
بی‌حس کننده‌های موضعی آینده
نتیجه‌گیری

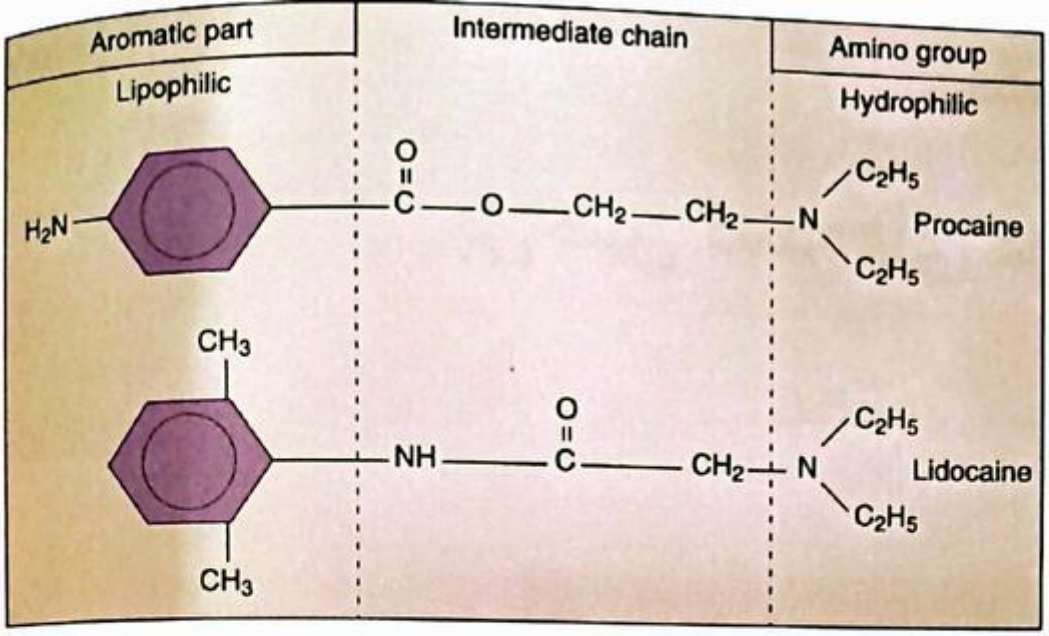
بی‌حسی موضعی را می‌توان به صورت از بین رفتن حس در یک قسمت مجزای بدن که به علت اختلال در تولید یا انتقال ایمپالس اتفاق می‌افتد، تعریف کرد. بی‌حسی موضعی می‌تواند توسط مواد مختلف شیمیایی و یا به صورت فیزیکی ایجاد شود. با این وجود به طور معمول، بی‌حسی موضعی توسط تعدادی از ترکیبات شیمیایی ایجاد می‌شود که مکانیسم عمل مشابهی دارند. اگرچه طول اثر متفاوتی دارند ولی برگشت‌پذیری اثرات آنها به طور طبیعی خودبخودی، قابل پیش‌بینی و کامل است. مدت زمان بالینی بی‌حسی موضعی می‌تواند از طرق مختلف نظیر انفوزیون مداوم همراه با جایگذاری کاتتر یا پمپ، افزودنی‌ها و سایر فرمولاسیون‌هایی که باعث افزایش مدت زمان بی‌حسی موضعی می‌شود، طولانی گردد.

تاریخچه

استفاده بالینی از بی‌حس کننده‌های موضعی با کوکائین در دهه هشتاد قرن نوزدهم شروع شد. به دنبال آن بنزوکائین (یک بی‌حس کننده تاپیکال)، و بی‌حس کننده‌های موضعی تزریقی مانند پروکائین، تتراکائین و کلروپروکائین به عنوان مشتقات کوکائین با ساختار آمینواستری تولید شدند (**شکل ۱-۱۰ و ۲-۱۰**).

در سال ۱۹۴۸ لیدوکائین به عنوان اولین عضو گروه جدیدی از بی‌حس کننده‌های موضعی به نام آمینوآمیدها معرفی شد. مزایای آمینوآمیدها بر آمینواسترها شامل پایداری بیشتر و حساسیت‌زایی کمتر بود. به دلیل این ویژگی‌های مطلوب

www.abadisteb.pub



شکل ۱-۱۰. بی‌حس کننده‌های موضعی سه قسمت دارند: (۱) زنجیره لیپوفیل، (۲) هیدروفیل و یک زنجیره (۳) رابط هیدروکربنی. شکل، راه‌های تغییر ساختار پایه برای ویژگی‌های فارماکولوژیک مورد نظر را نشان می‌دهد (مدت عمل/ قلبی عروقی).

www.abadisteb.pub

لیدوکائین به عنوان الگویی برای ساخت سایر داروهای آمینوآمیدی قرار گرفت (**شکل ۲-۱۰**).

در کنار لیدوکائین، بسیاری از بی‌حس کننده‌های موضعی آمینو- آمیدی مثل مپیواکائین، بوپیواکائین، روپیواکائین و لووبوپیواکائین از آمین حلقوی زیلیدین مشتق شده‌اند. روپیواکائین و لووبوپیواکائین دارای خصوصیت مشترک دیگری هستند که آنها را از سایرین متمایز می‌کند؛ آنها به شکل مخلوط راسمیک، یک انانتیومر هستند. این داروها خصوصیات استراتژی توسعه یافته‌ای هستند که آنها را قادر می‌سازد تا بین کانال‌های یون سدیم نورونی و قلبی تمایز قائل شوند و احتمال مسمومیت قلبی را کاهش دهند (به مبحث "اثرات نامطلوب" مراجعه کنید). تقریباً تمام آمیدها در کبد دچار تغییر شکل (Biotransformation) می‌شوند در صورتی که استرها در پلاسما هیدرولیز می‌شوند.

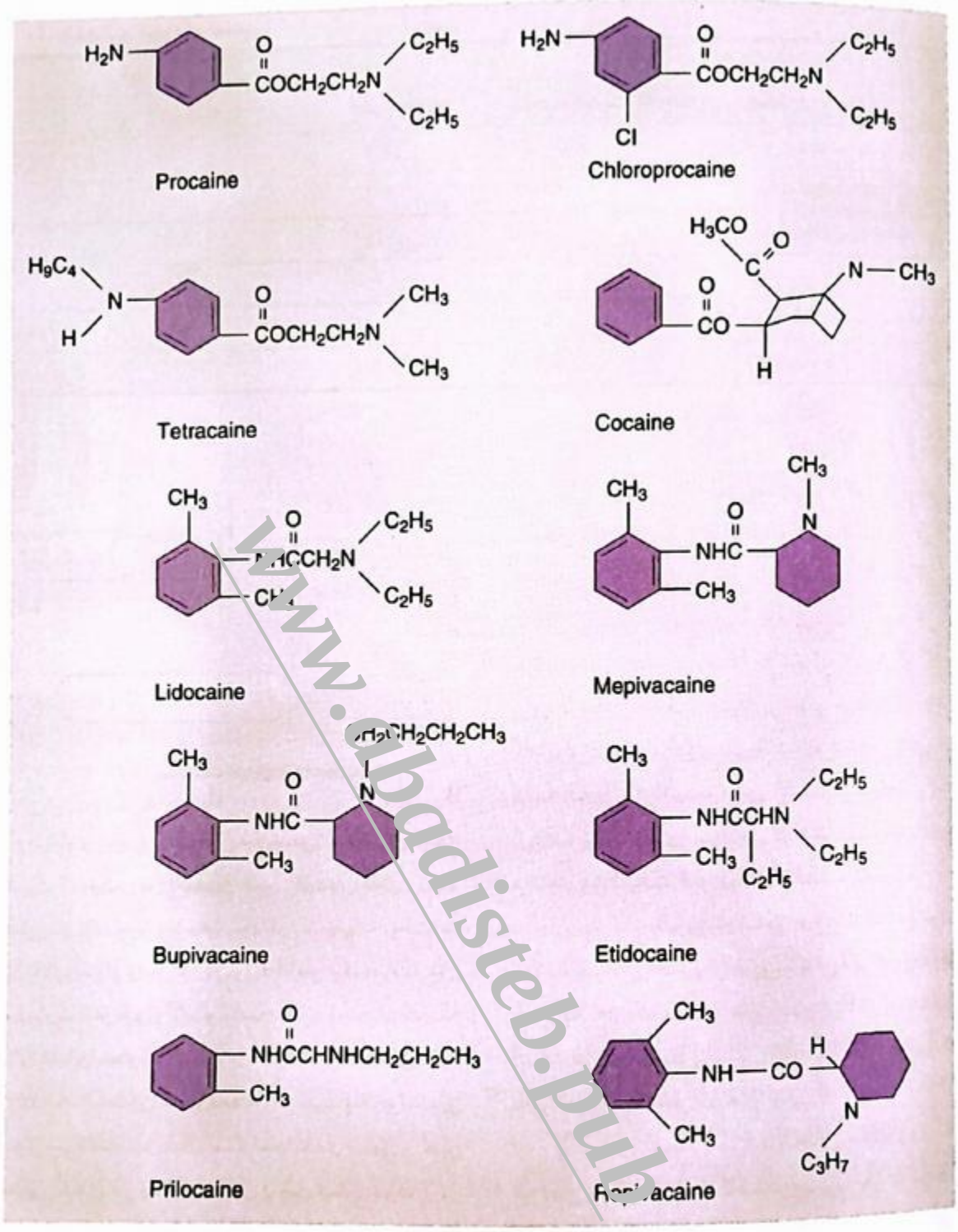
انتقال عصبی

تحت شرایط طبیعی یا استراحت، پتانسیل غشاء سلول عصبی تقریباً ۹۰mV- است (یعنی پتانسیل داخلی فیبر عصبی نسبت به مایع خارج سلولی منفی است). این پتانسیل منفی توسط انتقال فعال و با خروج یون‌های سدیم به بیرون و یون‌های پتاسیم به داخل سلول ایجاد می‌شود. البته غشاء سلول‌های عصبی به پتاسیم نسبت به سدیم نفوذپذیرتر است. در زمان تحریک عصبی نفوذپذیری غشا به سدیم افزایش یافته و سبب کاهش پتانسیل استراحت غشاء سلول می‌شود. اگر پتانسیل غشاء به یک مقدار بحرانی برسد (یعنی پتانسیل آستانه)، ورود فوق‌العاده سریع خودپایدار (self-sustaining) یون‌های سدیم به داخل سلول اتفاق می‌افتد که منجر به گسترش موج دپلاریزاسیون غشاء می‌شود (پتانسیل عمل) و سپس پتانسیل استراحت دوباره برقرار می‌گردد.

فیبرهای عصبی براساس قطر، داشتن میلین (نوع A و B) یا نداشتن میلین (نوع C) و عملکرد طبقه‌بندی می‌شوند (**جدول ۱-۱۰**). قطر فیبر عصبی بر سرعت جریان اثر دارد هر چه بیشتر باشد سرعت جریان بیشتر است. وجود میلین نیز سرعت جریان اثر می‌گذارد. به این صورت که با عایق کردن آکسولما (غشای سطحی سلول عصبی) از محیط اطراف منجر به عبور اجباری جریان از نقاط بدون میلین می‌شود (گره‌های رانویه) (**شکل ۳-۱۰**).

فعالیت بی‌حس کننده‌های موضعی بر کانال‌های سدیم

بی‌حس کننده‌های موضعی بر طیف وسیعی از مولکول‌ها اثر می‌گذارند اما اثر عمده بالینی خود را با بلوک ورود سدیم از طریق کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ برجا می‌گذارد. کانال‌های



www.abadisteb.pub

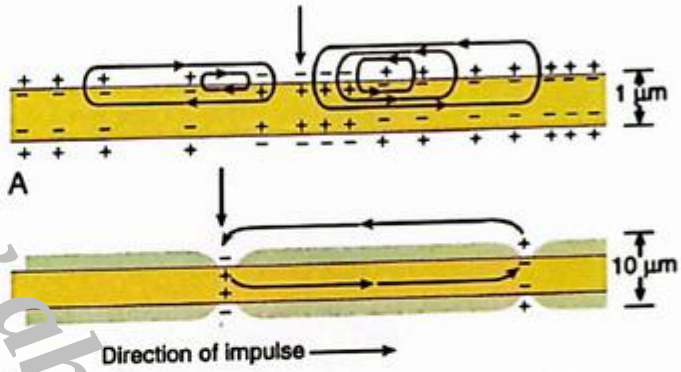
شکل ۲-۱۰. ساختار شیمیایی بی‌حس کننده‌های موضعی استری (پروکائین، کلروپروکائین و کوکائین) و آمیدی (لیدوکائین، مپیواکائین، بوپیواکائین، اتیدوکائین، پریلوکائین و روپیواکائین).

سدیم پروتئین‌های غشایی بزرگ و پیچیده‌ای هستند که از زیرواحدهای آلفای بزرگ و بتای خیلی کوچک‌تر تشکیل شده‌اند (شکل ۴-۱۰).

زیرواحدهای آلفا، ۴ بخش همسان داشته که به صورت مربع قرار گرفته و هر کدام از ۶ قسمت مارپیچی داخل غشایی، تشکیل شده است. دریچه کانال بین این ۴ بخش قرار گرفته است. زیرواحدهای بتا مشخصات الکتروفیزیولوژیک کانال را تنظیم نموده و نقش مهمی در قرارگیری کانال، اتصال به مولکول‌های چسبنده، و اتصال به اسکلت سلولی (cytoskeleton) داخل سلولی دارد. در بافت پستانداران

جدول ۱-۱۰. طبقه‌بندی فیبرهای عصبی

فیبر				
نوع	زیرگونه	قطر (μm)	سرعت هدایت (m/sec)	عملکرد
A (میلین‌دار)	آلفا	۱۲-۲۰	۸۰-۱۲۰	حس وضعیت، عصب حرکتی برای
	بتا	۵-۱۵	۳۵-۸۰	حرکت ظریف، لمس، فشار
	گاما	۳-۸	۱۰-۳۵	تون عضلانی
	دلتا	۲-۵	۵-۲۵	درد، حرارت، لمس
B (میلین‌دار)	-	۳	۵-۱۵	اتونوم پیش‌عقده‌ای
C (بدون میلین)	-	۰/۳-۱/۵	۰/۵-۲/۵	درد مبهم، حرارت، لمس



شکل ۳-۱۰. الگوی "جریان گردش موضعی" به دنبال ایجاد پیشرفت یک ایمپالس در آکسون فیبر C بدون میلین (A) و آکسون میلین‌دار (B). حین پیشرفت ایمپالس، از چپ به راست، در شروع فاز بالارونده ایمپالس جریان وارد آکسون شده (فلش‌های عمودی بزرگ)، از طول آکسوپلاسم عبور (جریان گردش موضعی) و غشای مجاور را دپولاریزه می‌کند. علامت‌های + و - در مجاورت غشا آکسون نشان‌دهنده وضعیت پلاریزاسیون غشا آکسون می‌باشند. در حال استراحت داخل منفی و حین دپلاریزاسیون فعال در پتانسیل عمل داخل مثبت بوده و در جاهایی که جریان گردش موضعی وجود دارد کمتر منفی است. این جریان یونی تقریباً به یک شکل در طول آکسون بدون میلین جریان می‌یابد اما در آکسون میلین‌دار، فقط وارد گره‌های رانویه شده ودر طی یک پتانسیل عمل منفرد به صورت همزمان دپلاریزاسیون رخ می‌دهد.

۹ نوع زیرواحد آلفا و ۴ نوع زیرواحد بتای کانال سدیمی وجود دارد.

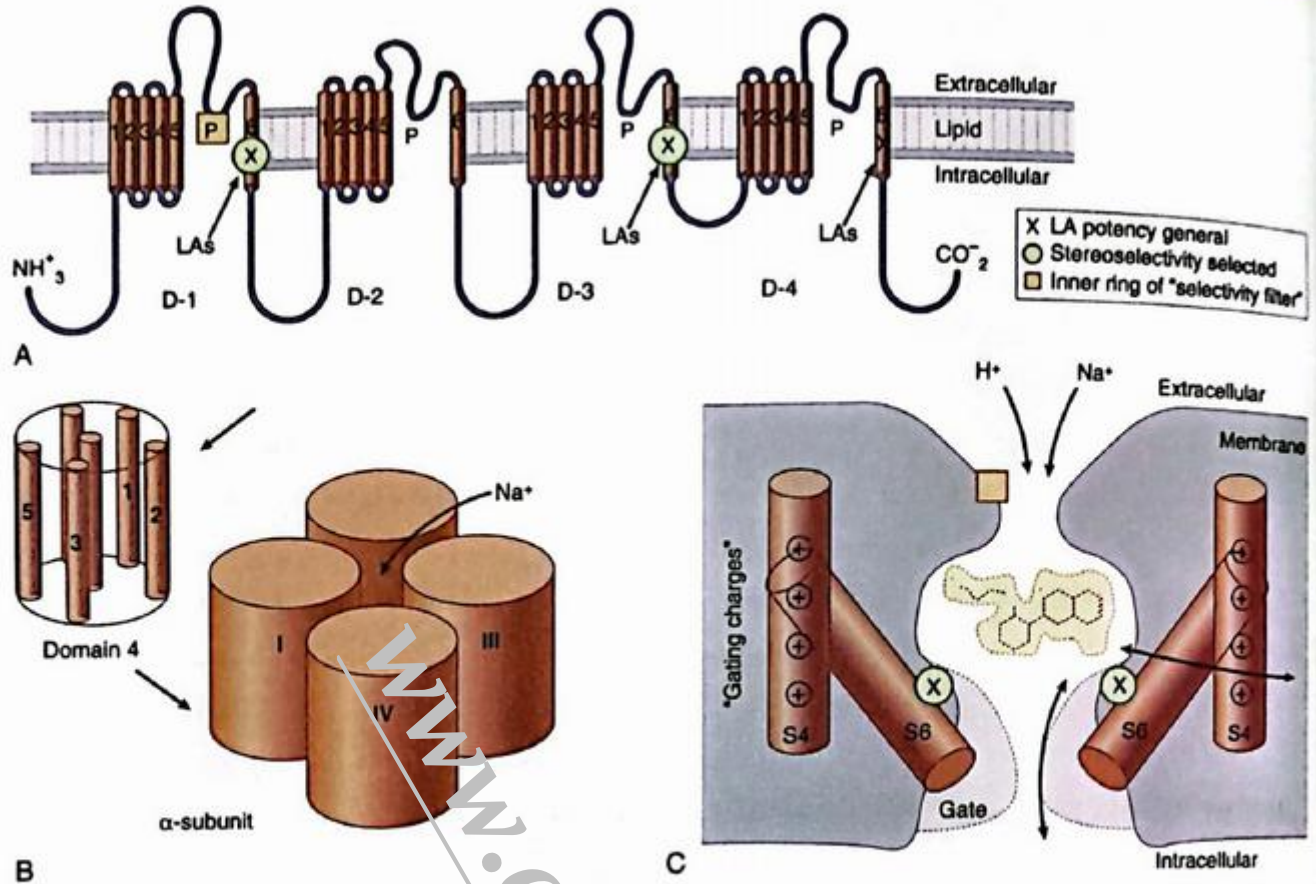
انواع مختلف کانال‌های سدیمی در شرایط بیماری مق
در رده‌های تکاملی مختلف و در بافت‌های متفاوت
می‌شود. زیرواحدهای کانال‌های سدیمی از جمله زیر
حقیقتاتی فعال پیرامون بیماری‌های انسان همراه با درد
خودبخودی و عدم حساسیت به درد (به عنوان گیرنده‌های
برای داروهای مسکن جدید)، و سایر حیطه‌های پزشکی
کاردیولوژی و نورولوژی می‌باشد. انواع کانال‌های سدیم
ادامه فصل (در قسمت‌های "شکست بیهوشی موضع
"بی‌حس کننده‌های موضعی در آینده") مجدداً به ص
مختصر مورد بحث قرار خواهد گرفت.

از دید الکتروفیزیولوژیک بی‌حس کننده‌های موضعی
بلوک تکانه‌های عصبی از طریق کاهش میزان دپولاریزاسی
پاسخ به تحریک شده و مانع رسیدن پتانسیل غشا به پ
آستانه می‌شوند. آنها پتانسیل استراحت غشا را تغییر نمی‌د
تأثیر کمی بر پتانسیل آستانه دارند.

کانال‌های سدیمی بین حالت‌های مختلف باز، استرا
غیرفعال در گردشند. هنگام تحریک، به حالت بسته و
استراحت به حالت باز و فعال در می‌آید که باعث افزایش
یون‌های سدیم به داخل سلول و دپلاریزاسیون می‌شود. کا
حالت غیرفعال تبدیل می‌شود و قبل از اینکه بتواند دوبا
پاسخ به موج دپلاریزاسیون باز شود، باید تغییرات
بیشتری را به حالت استراحت تغییر دهد.

براساس مدل تحویل گیرنده، بی‌حس کننده‌های موض
طریق بستن فیزیکی مجرای کانال آن را بلوک نمی‌کنند
طریق تغییر دادن پایداری و کینتیک گردش کانال بین
باز و استراحت و غیرفعال باعث بلوک آن می‌شود. به دلیل
کانال‌های سدیمی ورود یون‌های سدیم به داخل سل

www.abadisteb.pub



شکل ۴-۱۰. ویژگی‌های ساختاری کانال سدیم که تعامل بی‌حس کننده موضعی (LA) را مشخص می‌کند. (A) آرایش دسته‌جمعی پپتید منفرد کانال Na^+، زیرواحد α در غشا پلاسمایی. ۴ بخش (domain) با زنجیرهای همولوگ (D-1 تا D-4) که هر کدام حاوی ۶ سگمان مارپیچی α است که غشا را دربر می‌گیرند (S1 تا S6). هر بخش به دور منفذ چرخیده تا یک دسته (bundle) استوانه‌ای از سگمان‌ها به وجود آورد، و این باندل‌ها به هم ملحق شده تا ساختار چهارتایی کانال دارای عملکرد را شکل دهند (B). فعال‌شدن محل ورودی به دنبال حرکت اولیه سگمان‌های با بار مثبت (S4) در پاسخ به دپولاریزاسیون غشاء منجر به بازشدن کانال می‌شود (شکل C را ببینید). به دنبال اتصال به انتهای سیتوپلاسمی کانال بخشی از لوپ کوچک بین S6 و D-4، کانال سریعاً غیرفعال می‌شود. یون‌ها از کانال باز از طول سوراخی عبور می‌کنند که باریک‌ترین قسمت آن ناحیه P است که به دنبال پیشروی نسبی غشا چهار لوپ خارج سلولی پروتئین‌های متصل کننده S5 و S6 در هر domain ایجاد شده است. جهش‌های جهت‌دار اسیدهای آمینه مختلف در کانال نشان می‌دهند که residueهایی که بر محل در اتصال LA به وستیبول داخلی کانال (X در بخش S6) دخیل هستند، در نواحی داخلی فیلتر انتخابی جدا کننده یون‌ها (علامت مربع در منطقه P) نیز حضور داشته و stereoselectivity مهار فازیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند (علامت دایره در سگمان S6). (C) مقطع عرضی کانال که قطعه S6، در تشکیل گیت (فعال‌سازی) شرکت دارد و حین فعال‌شدن، مجدد تغییر آرایش داده تا کانال باز شده و اجازه ورود و حرکت مولکول بوپی‌واکائین در مسیر "هیدروفیلیک" فراهم شود. کانال بسته (غیرفعال) ارتباط نزدیکتری با مولکول LA دارد که مسیر مطلوب برای تجزیه، بین قطعات S6 نیست بلکه آهسته‌تر و خارج‌تر از فاصله بین سگمان‌ها و از طریق غشا می‌باشد (مسیر هیدروفوبیک) یون‌های Na ورودی به منفذ، با LA سر محل اتصال بر روی کانال رقابت می‌کنند و یون‌های H^+ که به آهستگی از طول کانال عبور می‌کنند، می‌تواند وارد شده و از ورودی خارج سلولی خارج شوند، در نتیجه باند مولکول LA را پروتونه و دپروتونه کرده و سرعت جدا شدن آن از کانال را تنظیم می‌کند.

دپلاریزاسیون کاهش می‌یابد. این مکانیسم منجر به بلوک "وابسته به کارکرد[1] یا وابسته به دفعات[2]" می‌شود به این معنی که هر چه تعداد دفعات فعال‌شدن و تحریک عصبی بیشتر شود شدت بلوک بیشتر می‌شود.

pH، بار خالص، و حلالیت در چربی

محل اتصال مشخص بی‌حس کننده‌های موضعی بر روی کانال

1- Use dependent
2- Frequency dependent

www.abadistebpub