

فارماکولوژی

بی‌هس‌کننده‌های موضعی

استاد امیری

تهیه‌کنندگان:

امیرمهد کهریزی

سویب غفوری

هوشبیری 1404

مطالب مرتبط با دارو های بی حس کننده موضعی

*تاریخچه

*طبقه بندی

*فارماکوکینتیک دارو

*فارماکوداینامیک دارو

*استفاده های بالینی

*عوارض جانبی

بیحسی موضعی: وضعیتی است که یک ناحیه از بدن هیچ حسی نداشته باشد به عبارتی عمل سیگنال هایی که از طریق پتانسیل عمل قرار است به سیستم عصبی مرکزی مخابره شود متوقف شه و درد انتقال پیدا نکند.

اتفاق بعدی میزان قدرت انتقال سیگنال ها به مراکز عصبی کم شده بنابراین احساس درد در فرد کم شده یا احساس نمیشود.

فلج موقتی عضلات و اعصاب اتونوم رفلکس های پیکری و احشایی نیز مهار میشود.

یکی از کاربرد های این دارو **خارج کردن آبسه** میباشد که بیحس کننده را در محل آبسه تزریق کرده و آبسه را خارج میکنند.

گاهها از این دارو های بیحس کننده موضعی به عنوان داروهای **ضد درد** نیز استفاده شود.

مثلا فردی که دارای درد بیرون زدگی دیسک کمر شدید است و نمیتواند به مدت زیادی داروهای بخوره که این دارو ها خیلی برای دیسک کمرش جوابگو نیست از طرفی هم مخدر ها که پائیر NSAID ضد درد دارن اعتیاد آور اند بنابر این ممکنه به صورت دوره ای از بیحس کنندههای موضعی به عنوان داروی ضد درد در بیماری های مقاوم به درمان استفاده کرد.



تاریخچه این ترکیبات

برای اولین بار مشاهده شد که افرادی که **کوکائین** مصرف میکنند حالاتی از بیحسی را در برخی بافت های بدن خود حس میکنند و در سال ۱۸۸۴، Carl Koller، چشمپزشک اتریشی، نشان داد که کوکائین می تواند برای بی حس کردن سطح چشم در جراحی های چشمی استفاده شود. این کشف آغازگر استفاده بالینی از بی حسی موضعی بود.

کوکائین اثرات بسیار تحریک کننده ای بر روی سیستم قلبی عروقی دارد و اعتیاد آوری بشدت بالایی داشت پس از روی ساختار شیمیایی کوکائین ترکیبات بیحس کننده موضعی را سنتز کردن (به صورت استری و آمیدی)

همه داروهای بیحسی موضعی بر روی قلب اثرات تضعیف کننده میزارد اما کوکائین **برعکس** است زیرا سبب **افزایش سنتز کاتکول آمین** ها مثل اپی نفرین نور اپی نفرین و دوپامین میشه پس با تحریک سمپاتیک ضربان فشار خون و .. میشود پس کوکائین سبب ایجاد آریتمی های شدید قلبی و افزایش فشار خون به شدت بالا و **آنمی آنژیوپاتیک** (ایجاد لخته های ریز در عروق کوچک و خرد شدن گلبول های قرمز) و ریت استروک سکته مغزی در معتادان کوکائین را بالا میبرد.



ساختار داروهای بیحس کننده موضعی

از سه قسمت تشکیل شده

*بخش هیدروفیل (گروه آمینی)

یک بخش یونیزه شونده است که معمولاً یک آمین نوع دوم یا سوم است .

* (Intermediate chain) زنجیره میانی

حلقه آروماتیک را به گروه آمینی متصل می کند.

بر اساس نوع پیوند در این قسمت، بی حس کننده ها به دو گروه تقسیم می شوند.

مانند: **(Esters) استرها**

Procaine: 1905

Benzocaine

Chloroprocaine

Tetracaine

مانند (Amides): آمیدها

Lidocaine (Xylocaine): 1943

Bupivacaine (Marcaine)

Dibucaine (Cinchocaine)

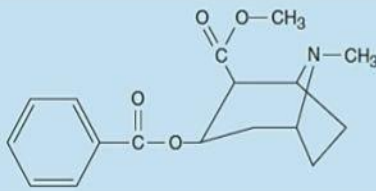
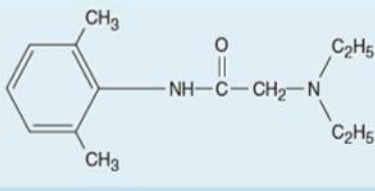
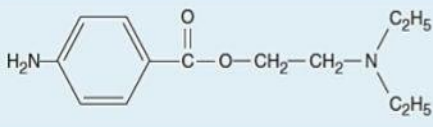
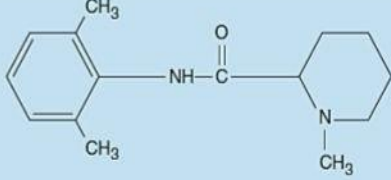
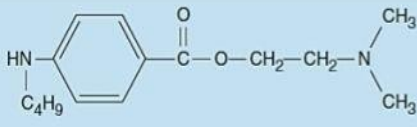
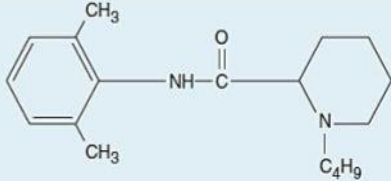
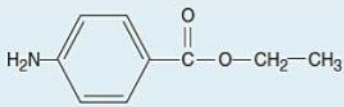
Levobupivacaine (Chirocaine)

Mepivacaine

Prilocaine

Ropivacaine

*بخش لیپوفیل (حلقه آروماتیک)

Structure	Structure
Esters	Amides
Cocaine 	Lidocaine (Xylocaine) 
Procaine (Novocain) 	Mepivacaine (Carbocaine, Isocaine) 
Tetracaine (Pontocaine) 	Bupivacaine (Marcaine), Levobupivacaine (Chirocaine) 
Benzocaine 	

فارماکوکینتیک

*جذب (Absorption)

داروهای بیحس کننده موضعی نباید جذب سیستمیک شوند زیرا سرتاسر عارضه ایجاد میکنند.

(CNS toxicity) شایع ترین عارضه سمیت سیستم عصبی مرکزی است.

عارضه دیگر مشکلات قلبی عروقی توسط بیحس کننده های موضعی به خصوص بیحس کننده های دارای ساختار آمیدی است.

عوامل موثر بر جذب سیستمیک بیحس کننده های موضعی

1* دوز دارو (هرچه دوز بیشتر جذب سیستمیک هم بیشتر)

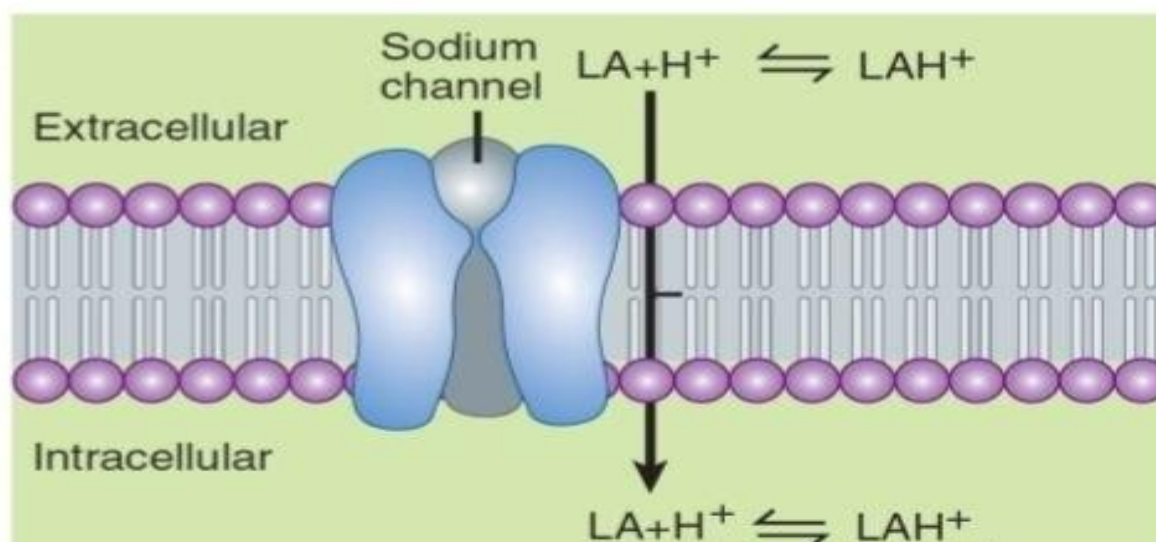
2* محل تزریق دارو (آیا محل تزریق نزدیک به توده عظیمی از عروق است یا خیر) مثلاً در دندانپزشکی برای کاهش جذب سیستمیک از ترکیبات دیگری مانند اپی نفرین و نوراپی نفرین استفاده میشود.

3* میزان اتصال دارو به پروتئین های پلاسمایی

4* وجود ترکیبات وازوکانستریکتور مانند آدرنالین و نورآدرنالین همراه با دارو

ویژگی های فیزیکی شیمیایی دارو

هم فرم یونیزه و هم فرم غیر یونیزه دارو های بیحس کننده موضعی اثر بخشی را دارند (فرم یونیزه برای رسیدن به جایگاه رسپتوری و فرم غیر یونیزه برای اعمال اثر در گیرنده تاثیرگذار است) درحالی که خوانده بودیم دارو باید یونیزه نباشد اما باز هم فرم غیر یونیزه داروی بیحسی است که اثر خودش را Levobupivacaine میگذارد.



* (Distribution) توزیع

توزیع یک فاکتور کینتیکی مربوط به این دارو ها هست و معمولاً به صورت

موضعی

زیرجلدی

(بلوک عصبی) Nerve block

(Intrathecal injection) تزریق درون نخاعی

جذب سیستمیک: وابسته به میزان دوز دارو و محل تزریق مخصوصاً در بافت های دارای خونرسانی بالا تجمع میابد مانند مغز، کلیه، کبد و قلب که بیشترین تاثیر آن نیز بر مغز و عروق میباشد.

* متابولیسم

متابولیسم این دارو ها وابسته به ساختار آمیدی یا استری است .
دارای ساختار آمیدی :توسط کبد و و ایزوآنزیم (P450 isozymes) در فاز 1 و 2 بایوترانسفور متابولیزه میشوند.

دارای ساختار استری:توسط کولین استراز پلاسمایی butyrylcholinesterase (کولین استراز کاذب) خاتمه اثر پیدا میکنند.

دارو های دارای ساختار استری طول مدت اثر کوتاه تری دارند (وابسته به نیاز ما برای مدت بیحسی در عمل های کوتاه و طولانی)

اگر کسی بیماری زمینه ای کبدی داشته باشد کبدش به اندازه یک فرد سالم نمیتواند دارو های آمیدی را متابولیزه کند بنابراین فرم فعال دارو بیشتر در بدن او میماند که سبب افزایش عوارض میشود پس بهتر است برای این بیمار باید از ساختار استری استفاده شود.
سپس فرم غیر فعال هر دو ساختار توسط ادرار از بدن دفع میشود.

ترکیبات آمیدی دارای PH بالا هستند که اسیدی کردن ادرار سبب تسریع درد حذف دارو از بدن میشود.
گاهی اوقات هنگام تعویض پانسمان بافتی که دچار عفونت شده ، از بیحسی موضعی استفاده میشه . از آنجایی که بافت دچار عفونت دارای PH اسیدی است پس اثر بخشی دارو کم میشه(به علت اثر هم فرم یونیزه و هم غیر یونیزه) بنابر این باید دوز دارو را افزایش داد تا اثر بخشی طبیعی خود را اعمال کند.
اگر PH بدن و خون اسیدی شود دفع دارویی بالا میرود.

طبقه بندی بر اساس طول مدت اثر:

کوتاه اثر: (Short-Acting)

پروکائین (Procaine) - کلرو پروکائین (Chloroprocaine)

میان مدت: (Intermediate-Acting)

آرتیکائین (Articaine) - لیدوکائین (Lidocaine) - مپیواکائین (Mepivacaine) - پریلوکائین (Prilocaine)

بلند مدت: (Long-Acting)

تتراکائین (Tetracaine) - بوپیواکائین (Bupivacaine) - لو بوپیواکائین (Levobupivacaine)

روپیواکائین (Ropivacaine)

*کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ: (voltage-gated sodium channels) اصلی ترین مکانیسم عمل

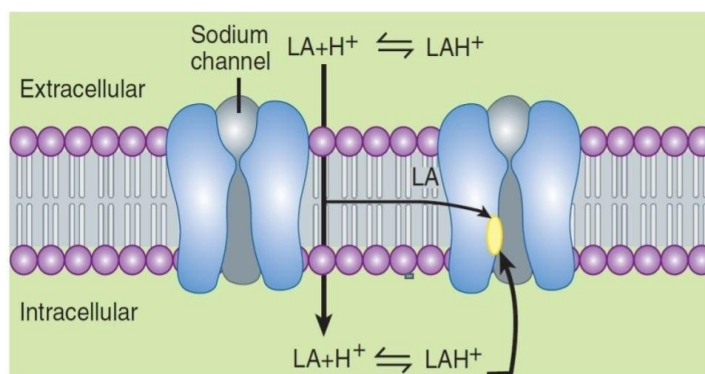
دارو های بیحسی موضعی مسدود کردن کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ است.

کار این کانال ها ایجاد پتانسیل عمله که وقتی این کانال ها مسدود شده باشند هیچ سیگنال دردی به سیستم

عصبی مرکزی (CNS) مخابره نمیشه.

این دارو ها باز های ضعیفی اند و فرم یونیزه آنها فعال است و در بافت های اسیدی قدرت کمتری دارند.

هرچه درد یک بافت بیشتر باشد اثربخشی دارو بیشتر است.



مکانیسم های اثر این دارو ها بر کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ که سه مورد است:

State dependent block*1

دارو های بیحس کننده موضعی به صورت انتخابی بر روی کانال های سدیمی در حالت های خاص متصل میشوند

که معمولاً تمایل بیشتری به کانال در حالت باز یا غیرفعال دارند.

Voltage & time dependent block*2

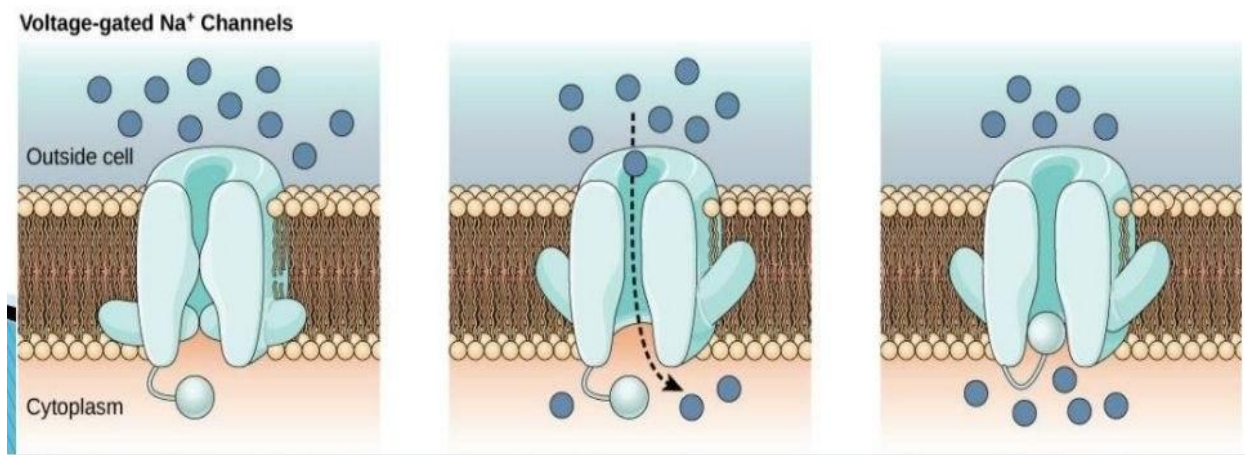
اثر بیحس کننده های موضعی وابسته به حالت پتانسیل غشا و مدت زمان قرار گرفتن کانال در یک وضعیت خاص است.

وابسته به وضعیت کانال و ولتاژ دو طرف غشا هستند به همین علت است که این دارو ها خیلی سریع تر

اثرات بیحس کنندگی موضعی رو در ناحیه دارای درد بیشتر میگذارند .

Use dependent block*3

زمانی اتفاق می افتد که افزایش فعالیت و فرکانس در نورون را داشته باشیم و زمانی دارای اهمیت است که مثلاً فرد دارای آریتمی قلبی شده. تنها دارویی که به صورت سیستمیک نیز از آن میتوان استفاده کرد داروی لیدوکائین است که یک داروی ضد آریتمی است که در آریتمی های قلبی استفاده میشه که سبب مهار کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ در میوسیت های قلبی میشود. مثلاً در افرادی که دچار تاکی کاردی یا آریتمی قلبی هستند این دارو میتواند کمک کننده باشند. این دارو ها دوره تحریک ناپذیری برگشتی را طولانی میکنند که باعث میشود که کانال های سدیمی مدت زمان بیشتری غیرفعال بمانند که این غیر فعال ماندن سبب اتفاق نیوفتادن پتانسیل عمل میشوند.



مولفه های دیگر در میزان اثر دارو های بیحس کننده موضعی هرچه قطر نورون بیشتر، اثر بخشی دارو کمتر هرچقدر نورون میلینه تر باشد اثر بخشی دارو بیشتره

مکانیسم عمل های دیگر دارو:

مهار عملکرد ماده: P

ماده P یک پپتید طبیعی و نرمال داخل بدن است که داخل بدن هم سنتز میشود و در انتقال مکانیسم های درد و ترجمه سیگنال های درد و مخابره آن به سیستم عصبی مرکزی نقش دارد. زمانی که سنتز و عملکرد ماده P مهار شود سبب تضعیف و کاهش سیگنال های درد میشود.

آنتاگونیست کردن رسپور های گلوتاماتی:

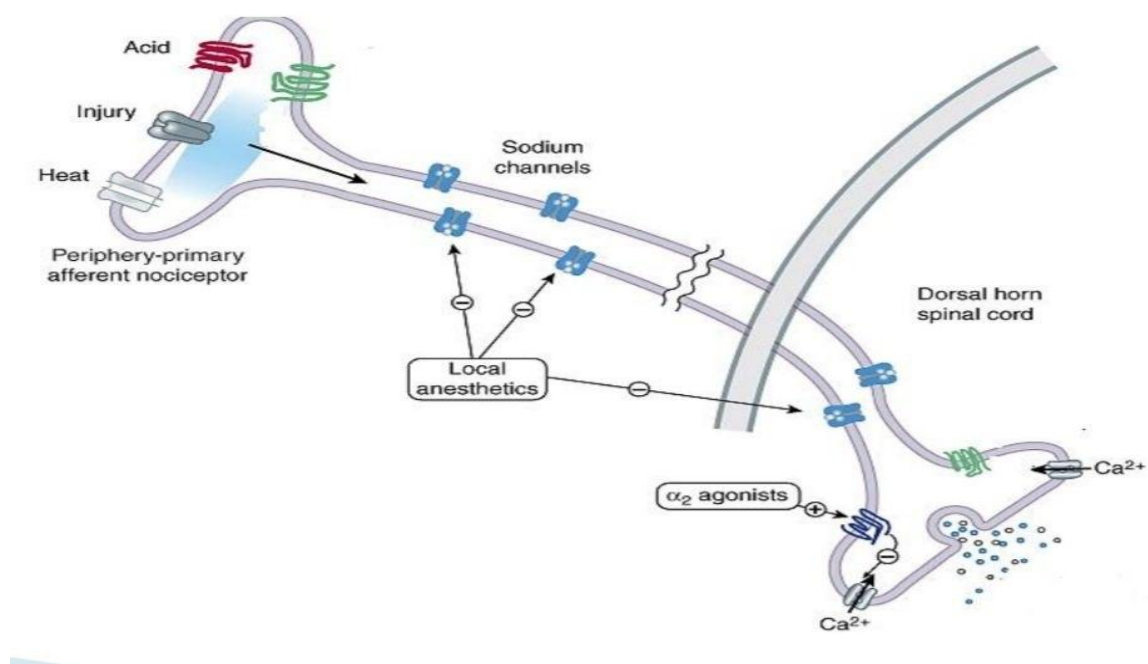
گلوتامات نورو ترانسمیتور تحریکی است گیرنده های آن (AMPA, NMDA): زمانی که گلوتامات به گیرنده اش وصل میشود سیگنال های تحریکی در کل سیستم عصبی مرکزی مخابره میشوند.

دارو های بیحسی موضعی با ایجاد اثر آنتاگونیستی بر این گیرنده ها مانع اتصال گلوتامات به گیرنده اش می شوند بنابراین سیگنال های درد تحریکی در سیستم عصبی مرکزی مخابره نمیشوند.

آنتاگونیزه گیرنده های نیکوتینی استیل کولین (در عضله)
یکی از اثرات دارو های بیحسی موضعی فلج عضلات است زیرا سبب بلاک شدن گیرنده های نیکوتینی میشود. (نوع NM)

موارد مصرف:

(نمونه Biopsy _درد های حاد و پروسجر های جراحی که دردناک هستند مثل تعویض بانداژ برداری) _کلونوسکوپي_ لارنگوسکوپي_دندانپزشکی_ برش بافت های نرم(مثلاً خارج کردن توده لیپوما زیر پوست)_ خارج کردن آبسه _درد های مزمن(کمردرد)_ اثرات آنتی آریتمی



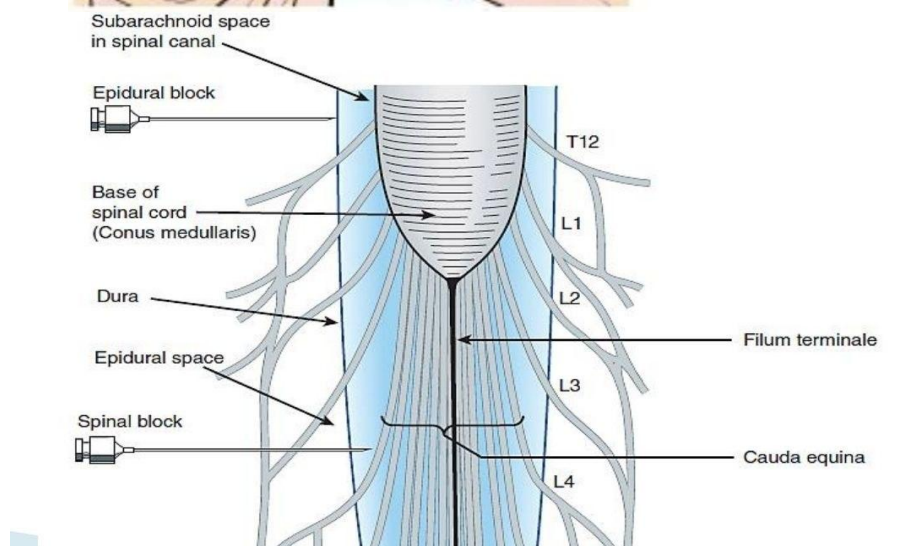
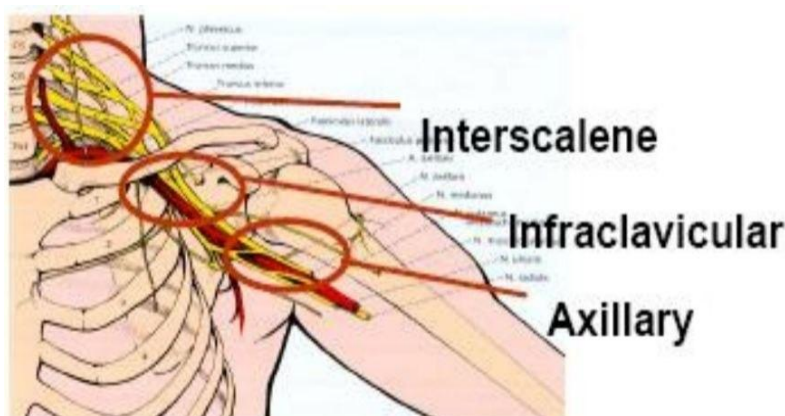
تکنیک های بیحسی

موضعی (dermal, nasal, mucosal)
تزریقی: (تزریق در ناحیه خاص)
Nerve block: بیحس کردن عصب اصلی
نخاعی (درد کمر و بیحسی نخاعی در کاهش درد های زایمانی)

سمیت:

در صورت جذب سیستمیک میتوانند سبب آسیب به نورون ها شوند (Neuropaty)
در دوز های بالا میتوانند سبب تشنج و سمیت سیستم عصبی شوند.

کلرو پروکایین و لیدوکایین بیشتر از همه نورو توکسیک هستند. اگر کسی بیحسی نخاعی داشته باشد و دچار آسیب عصبی بشه و سپس تشنج کند، آن تشنج هیچ ارتباطی با کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ ندارد پس این ترکیبات به صورت مستقیم سبب آسیب رساندن به نورون ها میشوند.



اثر بر CNS

* خواب آلودگی (حس سبک بودن سر)

* مشکلات دیداری و شنیداری

* بیقراری

* تشنج (پس بهتره در هنگام استفاده از این داروها از ترکیبات ضد تشنجی مثل دیازپام و میدازولام استفاده کنیم یا ترکیبات بیهوشی عمومی مانند تیوپنتال و پروپوفول و سوکسینیل کولین (شل کننده عضلانی) استفاده کنیم).

سمیت سیستم قلبی عروقی:

بجز کوکائین مابقی دارو های بیحسی موضعی سبب کم کردن فعالیت PACE MAKER و (AV,SA) اثرات متسع کننده شریان بویو اکائین بیشترین تاثیر را بر عروق گذاشته و سبب کلاپس و درهم شکستن عروق میشود و عروق متسع میشوند.

لبو و بویو اکائین دارای کمترین اثر میباشد.

ترکیب لیدوکائین و اپی نفرین ریسک آریتمی های خطرناک را بسیار بالا میبرد (در دندانپزشکی از این ترکیب استفاده میشه).

دندانپزشک باید قبل از استفاده از این ترکیب حتماً یک هیستوری از بیمار داشته باشد و در صورت مشکلات قلبی و فشارخون بالا به هیچ عنوان از این ترکیب استفاده نکند.

اثرات هماتولوژیک: (Hematologic effects)

دوز بالای پرلوکائین اثر سمی به نام اوتولونیدی (o-toluidine) که یک عامل اکسید کننده است که با تبدیل Fe^{2+} هموگلوبین را به Fe^{3+} تبدیل میکند که Fe^{3+} دیگر هموگلوبین نیست و مت هموگلوبین (met hemoglobin) است و دیگر گلوبول ها نمیتوانند اکسیژن را انتقال بدن و بیمار دیگر خونسازی اکسیژنه نیست و در قسمت هایی از بدن بیمار کبودی میبینیم. برای درمانش هم به بیمار متیلن بلو (methylene blue) یا آسکوربیک اسید ascorbic acid (همون ویتامین سی) سبب احیا Fe^{2+} میشود.

واکنش های آلرژیک:

معمولاً با بیحس کننده های موضعی با ساختار استری ایجاد میشوند (benzocaine, tetracaine) علت: زمانی که توسط آنزیم بوتریل کولین استراز یا همون کولین استراز کاذب متابولیزه میشن سبب تولید PABA (پارا آمینو بوتریک اسید) میشوند که یک ترکیب آلرژن است که سبب واکنش های پیش حساسیتی میشوند پس اگر بیمار هیستوری حساسیتی و آلرژیک داشت از این دسته از بیحس کننده های موضعی با ترکیب استری استفاده نکنیم و بجای آن از ترکیبات آمیدی استفاده کنیم.

دسته نباشید