

The Role of Liposomal Delivery in Topical Palatal Anesthesia: Systematic Review and Meta-Analysis

Behrad Yadollahi¹,
Leyli Sadri²,
Mehdi Taghian³

¹ Dentistry Student, Student Research Committee, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 13, 2025; Accepted February 22, 2026)

Abstract

This study evaluated the efficacy of liposomal topical anaesthesia for pain control and prolonged anaesthetic duration in the palatal region of the oral cavity. Liposomal delivery systems enable controlled drug release, potentially enhancing local effects while reducing systemic toxicity. However, current evidence comparing these formulations with conventional agents remains inconsistent. A comprehensive search of PubMed, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library (2000-2025) was conducted in accordance with PRISMA guidelines. Four randomised controlled trials (RCTs), including 142 participants aged 18-60 years, met the inclusion criteria. These studies compared liposomal formulations (lidocaine, ropivacaine, or lidocaine-prilocaine) with control agents (e.g., EMLA or benzocaine gels) for palatal anaesthesia. Outcomes assessed included pain during needle insertion (Visual Analogue Scale [VAS], cm) and duration of anaesthesia (minutes). Findings were inconsistent across studies. Some reported improved pain relief and prolonged anaesthetic effect with liposomal agents, while others found no significant differences. A meta-analysis of VAS scores from three studies showed a pooled mean difference of 0.62 cm (95% CI: -0.01 to 1.25; $I^2 = 64\%$), indicating no statistically significant advantage over controls. The observed heterogeneity was attributed to differences in agents, concentrations, application times (2-5 minutes), and comparator formulations. One study reported a significant increase in anaesthetic duration in favour of liposomal lidocaine-prilocaine (MD 9.97 minutes; 95% CI: 7.23-12.71; $P < 0.0001$), with a 100% success rate for injection-free palatal anaesthesia during upper molar extractions, compared with 60% in the non-liposomal group (risk ratio 1.67). No adverse events were reported. The overall risk of bias was mostly unclear due to insufficient reporting. Limitations of this review include small sample sizes, exclusion of non-English studies, absence of Embase search, and no additional RCTs identified after 2023. Despite these limitations, liposomal formulations show potential for prolonging anaesthetic duration and supporting injection-free procedures in selected clinical settings, thereby improving patient comfort. However, evidence for pain reduction remains limited and heterogeneous. Further well-designed, larger-scale RCTs with standardised protocols and longer application times are required to confirm these findings and optimise clinical application.

Keywords: liposome, oral tissue, dental tissue, drug delivery system, liposomal delivery system, topical anesthesia

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (255): 134-143 (Persian).

Corresponding Author: Mehdi Taghian - Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: behrad.ydl79@gmail.com)

نقش دارو رسانی لیپوزومی در بی‌حسی موضعی کام: مرور نظام‌مند و متاآنالیز

بهراد یدالهی^۱لیلی صدری^۲مهدی تقیان^۳

چکیده

این پژوهش، اثربخشی بی‌حسی موضعی لیپوزومی را در کنترل درد و افزایش مدت اثر بی‌حسی در ناحیه کام دهان ارزیابی کرد. سیستم‌های لیپوزومی امکان آزادسازی کنترل شده دارو را فراهم می‌کنند و می‌توانند اثرات موضعی را بهبود بخشیده و سمیت سیستمیک را کاهش دهند. با این حال، شواهد مقایسه‌ای با عوامل معمولی همچنان ناسازگار است. جستجوی جامع در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Cochrane Library (از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵) بر اساس راهنمای PRISMA انجام شد. چهار کارآزمایی تصادفی کنترل شده (RCT) با مجموع ۱۴۲ شرکت‌کننده (۱۸ تا ۶۰ ساله) معیارهای ورود را داشتند. این مطالعات، فرمولاسیون‌های لیپوزومی را با گروه‌های کنترل برای بی‌حسی کام مقایسه کردند. پیامدها شامل درد هنگام ورود سوزن (با مقیاس آنالوگ بصری [VAS] بر حسب سانتی‌متر) و مدت بی‌حسی (به دقیقه) بود. نتایج کیفی ناهمگون بودند؛ برخی مطالعات کاهش درد بیش‌تر و مدت بی‌حسی طولانی‌تر را با عوامل لیپوزومی نشان دادند، در حالی که سایرین تفاوت معنی‌داری گزارش نکردند. متاآنالیز نمرات VAS درد از سه مطالعه، تفاوت میانگین تجمعی (MD) برابر با ۰/۶۲ سانتی‌متر (۶۴ درصد = I^2 ، ۱/۲۵ to ۰/۰۱ CI ۹۵ درصد) را نشان داد که برتری معنی‌داری نسبت به کنترل‌ها نداشت. ناهمگونی ناشی از تفاوت در داروها، غلظت‌ها، زمان کاربرد (۲ تا ۵ دقیقه) و گروه‌های مقایسه بود. یک مطالعه مدت بی‌حسی را با MD ۹/۹۷ دقیقه ($P < ۰/۰۰۰۱$ ، ۱۲/۷۱ - ۷/۲۳ CI ۹۵ درصد) به نفع لیدوکائین - پریلوکائین لیپوزومی گزارش کرد و نرخ موفقیت ۱۰۰ درصد در بی‌حسی بدون سوزن کام برای کشیدن مولرهای بالا به دست آورد. هیچ عارضه جانبی گزارش نشد. محدودیت‌ها شامل اندازه نمونه کوچک، حذف مطالعات غیرانگلیسی، عدم جستجو در Embase و عدم شناسایی RCT جدید پس از ۲۰۲۳ بود. با وجود پتانسیل افزایش مدت بی‌حسی و کاهش نیاز به تزریق، شواهد کاهش درد محدود و ناهمگون است. انجام کارآزمایی‌های بزرگ‌تر با پروتکل استاندارد و ارزیابی‌های عینی مانند تست پالپ ضروری است.

واژه‌های کلیدی: لیپوزوم، بافت دهانی، بافت دندان، سیستم تحویل دارو، سیستم تحویل لیپوزومی، بی‌حسی موضعی

Email: behrad.ydl79@gmail.com

مؤلف مسئول: مهدی تقیان - ساری: دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۱. دانشجوی دندانپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه دندانپزشکی کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه جراحی دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۷/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۷/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱۲/۳

مقدمه

بی‌حسی‌ها به‌طور گسترده در دندانپزشکی برای کاهش درد استفاده می‌شوند. انواع مختلفی از بی‌حسی، از جمله قابل تزریق و موضعی وجود دارد (۱). برای تجربه یک عمل دندانپزشکی بدون درد، استفاده از بی‌حسی موضعی قبل از تزریق بی‌حسی ضروری است (۲). لیدوکائین و پریلوکائین از شایع‌ترین داروهای بی‌حس کننده موضعی از نوع آمینو-آمید در حوزه دندانپزشکی هستند (۳، ۴). روپیواکائین نیز به دلیل خطر کم‌تر بروز سمیت قلبی و عصبی، نسبت به بوپیواکائین، به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد و خواص آن را به یک بی‌حسی موضعی مطلوب تبدیل کرده است (۵-۷). Eutectic Mixture of Local Anesthetics (EMLA) یک فرآورده موضعی است که از ترکیب لیدوکائین و پریلوکائین تشکیل شده است و درجه بی‌حسی به زمان تماس بافت با EMLA بستگی دارد (۸، ۹). EMLA برای استفاده روی پوست طراحی شده است، اگرچه اثربخشی آن در حفره دهانی نیز ثابت شده است (۴).

بی‌حسی‌های موضعی با اثر طولانی مدت، درد پس از عمل را کاهش داده و مصرف داروهای ضد درد پس از عمل را کم می‌کنند (۱۰). برای افزایش طول مدت اثر داروی بی‌حس کننده موضعی، لازم است سطح بالایی از دارو در نزدیکی عصب حفظ شود، بدون این که اثرات سیستمیک اضافی ایجاد گردد (۱۱). با وجود استفاده مداوم از بی‌حسی قابل تزریق به عنوان روش استاندارد کنترل درد، محققان به دنبال روش‌های دیگری برای بی‌حسی بیماران دندانپزشکی به منظور اطمینان از راحتی آن‌ها هستند (۱۲).

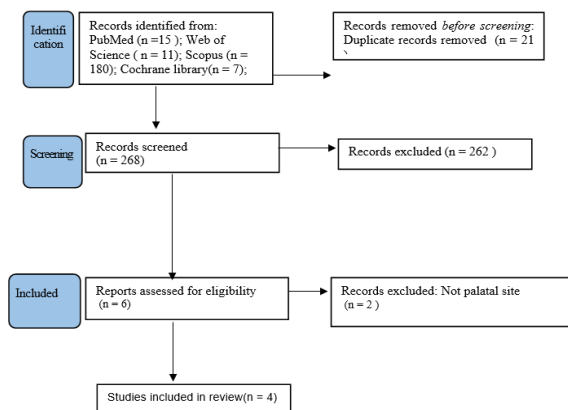
لیپوزوم‌ها از یک یا چند لایه متحدالمرکز از لیپیدهای آب‌دوست تشکیل شده‌اند (۱۳). کپسوله‌سازی بی‌حسی‌های موضعی در لیپوزوم‌ها، موجب آزاد سازی کنترل شده دارو، افزایش مدت اثر بی‌حسی، کاهش غلظت پلاسما و کاهش سمیت عصبی و قلبی-عروقی می‌شود (۱۴-۱۷). شواهد اولیه نشان داده‌اند که استفاده از لیپوزوم‌ها می‌تواند راحتی بیماران و اثربخشی درمان را افزایش دهد.

با وجود این پیشرفت‌ها، شواهد موجود در مورد تأثیر بی‌حسی موضعی لیپوزومی محدود و متناقض است و تاکنون هیچ مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیزی در این زمینه انجام نشده است. به همین دلیل، انجام یک مرور نظام‌مند و متاآنالیز برای جمع‌بندی شواهد موجود، ارزیابی اثربخشی و ارائه راهنمایی بالینی قابل اعتماد ضروری است.

مواد و روش‌ها

پروتکل و ثبت

این مطالعه بر اساس راهنمای پریسما (PRISMA) انجام، و پروتکل آن در پایگاه PROSPERO با کد CRD420251157023 ثبت شد (تصویر شماره ۱) (۱۸). استراتژی جستجوی منابع بر اساس چارچوب جمعیت، مداخله، مقایسه و نتیجه (PICO) طراحی شد.



تصویر شماره ۱: نمودار پریسما ۲۰۲۰ (PRISMA)

در این مطالعه، استراتژی جستجو بر اساس چارچوب PICO شامل، P: افرادی که به تزریق بی‌حسی نیاز داشتند، I: قرار دادن بی‌حسی موضعی لیپوزومی قبل از تزریق در محل تزریق، C: بی‌حسی موضعی (EMLA) و بنزوکائین، O: درد ذهنی و عینی، بود.

در مجموع ۱۵۲ شرکت کننده که نیازمند بی‌حسی تزریقی بودند، واجد شرایط ورود به مطالعه شناخته شدند. بی‌حسی موضعی لیپوزومی پیش از انجام تزریق بی‌حسی در ناحیه کام اعمال گردید. گروه کنترل شامل افرادی بود

که پیش از تزریق، کرم (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) یا بنزوکائین دریافت نمودند.

برای شناسایی و مقایسه مطالعات مربوط به بی حسی موضعی لیپوزومی، دو نویسنده جستجو در مقالات انگلیسی منتشر شده بین سالهای ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ در پایگاه‌های Cochrane و Web of Science، Scopus، PubMed Library انجام دادند. ابتدا اصطلاحات مرتبط در پایگاه داده سرعنوان‌های موضوعی پزشکی (MeSH) بررسی شدند و در نهایت، کلید واژه‌های انتخاب شده برای مطالعه شامل «لیپوزوم»، «بافت دهان»، «سامانه تحویل دارو»، «تحویل لیپوزومی»، «بافت دندان» و «بی حسی موضعی» بودند. همچنین جستجوی مکمل در Google Scholar بر اساس همین کلمات کلیدی انجام شد.

معیارهای ورود مطالعات

مطالعات RCT که به زبان انگلیسی بودند و در آن‌ها بی حسی موضعی لیپوزومی قبل از تزریق بی حسی در ناحیه سقف دهان (یا مخاط گونه به عنوان یک زیرگروه برای تحلیل) اعمال شده بود، در این مطالعه گنجانده شدند. با این حال، برای پایبندی دقیق به PICO، فقط مطالعات سقف دهان اولویت داده شد؛ مطالعات مربوط به مخاط گونه پس از گنجایش اولیه به دلیل اجتناب از سوگیری ناشی از تفاوت محل حذف شدند.

معیارهای خروج شامل مطالعات بالینی غیر تصادفی و غیر کنترل‌ی، مطالعات مقایسه‌ای، یادداشت‌های فنی، گزارش‌های موردی، مرورهای روایی و نظام‌مند، پژوهش‌های آزمایشگاهی (in vitro)، مقالات غیرانگلیسی و مطالعاتی بود که متن کامل آن‌ها در دسترس نبود.

ابتدا، همه مطالعات در نرم‌افزار Mendeley

Desktop (نسخه ۱۹,۱۹,۸) وارد شدند تا مقالات تکراری حذف شوند. پس از حذف مقالات تکراری، ابتدا عنوان و چکیده تمام مقالات شناسایی شده به صورت مستقل توسط دو نویسنده مورد ارزیابی قرار گرفت. در صورت بروز اختلاف نظر، ابتدا با بحث و تبادل نظر تلاش شد تا

توافق حاصل شود و در صورت عدم توافق، تصمیم نهایی توسط یک نویسنده ثالث اتخاذ شد. در مرحله بعد، متن کامل مقالات انتخاب شده مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس معیارهای ورود و خروج پیش‌تر توضیح داده شده، چندین مطالعه کنار گذاشته شدند. پس از آن، ارزیابی داده‌ها و استخراج داده‌ها از مطالعات باقی مانده انجام شد و در اکسل ثبت شد.

داده‌ها شامل نام نویسنده، سال انتشار، ویژگی‌های نمونه، نوع بی حسی موضعی، ویژگی‌های مداخله، مدت بی حسی موضعی، نوع بی حسی قابل تزریق، اندازه سوزن، مقیاس‌های اندازه‌گیری و نتایج بود. نتیجه درد با استفاده از VAS ارزیابی شد. تمامی این داده‌ها به صورت منظم در فرم اکسل ثبت گردید.

سنتز داده‌ها

ارزیابی کیفیت مطالعات، به صورت مستقل توسط دو بررسی کننده انجام شد. داده‌ها برای تحلیل کمی تنها در مواردی که حداقل دو مطالعه دارای داده‌های قابل استفاده بودند، سنتز شدند. شدت درد با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری (VAS) و مدت اثر بی حسی ثبت شد. تحلیل کمی با به کارگیری متاآنالیز مدل اثرات تصادفی (روش DerSimonian-Laird) انجام گردید و ناهمگونی بین مطالعات با شاخص‌های Q و τ^2 ارزیابی شد. در مواردی که انحراف معیار دقیق گزارش نشده بود، مقادیر آن با استفاده از میانگین/بازه میان‌چندک (median/IQR) یا داده‌های مطالعات مشابه برآورد شد. کلیه تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار مناسب و با رعایت استانداردهای علمی انجام شد.

ارزیابی ریسک سوگیری

مطالعات انتخاب شده بر اساس معیارهای همکاری Cochrane ارزیابی شدند (۱۹). ریسک سوگیری در تمامی مطالعات گنجانده شده براساس هفت مورد، تولید توالی، پنهان‌سازی تخصیص، کورسازی مشارکت

کنندگان و پرسنل، کورسازی نتیجه، کامل بودن داده‌های نتیجه، گزارش گزینشی نتایج و منابع دیگر سوگیری مورد سنجش قرار گرفت.

مطالعاتی که در تمام حوزه‌ها به‌عنوان دارای ریسک سوگیری پایین ارزیابی شدند، در گروه ریسک پایین طبقه‌بندی شدند، در حالی که مطالعاتی که یک یا چند حوزه آن‌ها با ریسک بالای سوگیری مشخص شد، در گروه ریسک بالا قرار گرفتند. در صورتی که هیچ یک از این شرایط صدق نمی‌کرد، مطالعات در دسته ریسک سوگیری نامشخص قرار گرفتند. به‌طور کلی، تمام مطالعات به دلیل گزارش ناکافی جزئیات روش‌شناسی، در دسته ریسک سوگیری نامشخص قرار گرفتند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: ارزیابی ریسک سوگیری

سایر سوگیری‌ها	گزارش گزینشی	داده‌های ناقص	کورسازی	پنهان‌سازی تولید توالی	مطالعه
نتیجه	(ارزیابی نتیجه)	(مشارکت‌کنندگان/پرسنل)	تخصیص تصادفی		
نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	(۲۰)
نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	(۲۱)
نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	(۲۲)
نامشخص	نامشخص	پایین	پایین	نامشخص	(۲۳)

یافته ها

جمعاً ۲۸۹ مطالعه در پایگاه‌های داده شناسایی شد. پس از آن، ۲۱ مطالعه تکراری حذف شدند و ۲۶۸ مطالعه

جدول شماره ۲: ویژگی‌های مطالعات گنجانده شده

نتیجه	محل کاربرد	مقیاس اندازه‌گیری	اندازه سوزن	نوع بی‌حسی قبل تزریق	مدت بی‌حسی موضعی	گروه‌های مطالعه	نوع بی‌حسی موضعی	تعداد و ویژگی‌های شرکت‌کنندگان	مطالعه
کپسوله‌سازی لیدوکائین ۲ درصد در لیپوزوم کارایی آن را بهبود می‌بخشد.	مخاطب سقف دهان	VAS	۳۰	لیدوکائین ۲ درصد	-	G1: لیدوکائین ۲ درصد لیپوزومی G2: لیدوکائین ۱۸ درصد/تراکائین ۲ درصد	لیدوکائین ۲ درصد کپسوله‌شده با لیپوزوم	بخش اول: ۱۰ نفر میانگین سنی ۲۴ سال بخش دوم: ۲۲ نفر میانگین سنی ۲۲ سال	(۲۰)
روپروکائین لیپوزومی (نه ۱ درصد و نه ۲ درصد) در کاهش درد در زمان ورود سوزن موفق نبود، برخلاف EMLA، و هیچ کدام از بی‌حسی‌های موضعی در کاهش درد در زمان تزریق بی‌حسی موضعی مؤثر نبودند.	مخاطب سقف دهان	VAS	۳۰	لیدوکائین ۲ درصد + ای‌ترین ۱:۱۰۰۰۰۰	-	G1: EMLA G2: روپروکائین ۱ درصد لیپوزومی G3: دارونما لیپوزومی G4: روپروکائین ۲ درصد لیپوزومی	روپروکائین لیپوزومی	۴۰ نفر سن ۱۹ تا ۲۹ سال میانگین سنی ۲۲ سال	(۲۱)
زل لیدوکائین ۵ درصد لیپوزومی مشابه EMLA در کاهش درد در زمان ورود سوزن و در زمان تزریق بی‌حسی موضعی بود.	مخاطب سقف دهان	VAS	۳۰	لیدوکائین ۲ درصد + ای‌ترین ۱:۱۰۰۰۰۰	-	G1: لیدوکائین ۵ درصد لیپوزومی G2: لیدوکائین ۲۵ درصد لیپوزومی G3: G4: EMLA G5: لیدوکائین ۵ درصد G6: دارونما لیپوزومی	لیدوکائین لیپوزومی	۴۰ نفر سن ۱۸ تا ۲۹ سال میانگین سنی ۲۰/۳ سال	(۲۲)
لیدو-پریلوکائین لیپوزومی مؤثرتر از EMLA در بی‌حسی سقف دهان بود و بدون نیاز به تزریق هر گونه بی‌حسی موضعی موفق به ایجاد بی‌حسی سقف دهان شد.	مخاطب سقف دهان	-	-	-	26.75 ± 7.47 دقیقه	G1: EMLA G2: لیدو-پریلوکائین لیپوزومی	لیدو-پریلوکائین لیپوزومی	۴۰ نفر سن ۱۸ تا ۶۰ سال	(۲۳)

برای ارزیابی باقی ماند. پس از مرحله غربالگری عنوان‌ها و چکیده‌ها، مطالعات باقی مانده بر اساس معیارهای ورود و خروج انتخاب شد و متن کامل آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت تا غربالگری نهایی طبق معیارهای PICO انجام شود. شش مطالعه بر اساس معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند و متن کامل آن‌ها بررسی شد (۲۵-۲۰). با این حال، دو مطالعه به دلیل تمرکز بر مخاطب گونه به جای ناحیه سقف دهان، با رعایت معیارهای PICO، حذف شدند (۲۰، ۲۱). ویژگی‌های تمامی مطالعات گنجانده شده، در جدول شماره ۲، ارائه شده است.

یافته های کیفی

چهار مطالعه معیارهای ورود را دارا بودند و در این مرور گنجانده شدند. محدوده سنی شرکت‌کنندگان از ۱۸ تا ۶۰ سال بود. در این مطالعات، لیدوکائین ۲ درصد کپسوله‌شده با لیپوزوم، روپروکائین لیپوزومی، لیدوکائین لیپوزومی و لیدو-پریلوکائین لیپوزومی به‌عنوان بی‌حسی‌های موضعی استفاده شدند (۲۵-۲۲). در ۳ مطالعه، گروه کنترل EMLA بود (۲۵-۲۳). در مطالعه انجام‌شده توسط Amorim و همکاران (۲۰۲۰)، EMLA به‌عنوان بی‌حسی موضعی پریلوکائین-لیدوکائین معرفی شد (۲۵).

در یک مطالعه، گروه کنترل بنزوکائین ۱۸ درصد/تتراکائین ۲ درصد بود (۲۲).

مدت بی حسی موضعی در یک مطالعه $26/75 \pm$ ۷/۴۷ دقیقه ذکر شد (۲۵). در ۲ مطالعه، ۰/۳ میلی لیتر بی حسی موضعی قابل تزریق (لیدوکائین ۲ درصد + اپی نفرین ۱:۱۰۰،۰۰۰) به ناحیه تزریق شد (۲۳، ۲۴). در مطالعه انجام شده توسط Paphangkorakit و همکاران (۲۰۱۲)، ۰/۶ میلی لیتر بی حسی قابل تزریق (لیدوکائین ۲ درصد) به ناحیه تزریق شد، اما وازوکنستریکتور در مقاله ذکر نشده بود (۲۲). در مطالعه انجام شده توسط Amorim و همکاران (۲۰۲۰)، پس از بی حسی موضعی، هیچ تزریقی در ناحیه انجام نشد (۲۵).

در سه مطالعه، از سوزن ۳۰ گیج برای تزریق بی حسی موضعی استفاده شد (۲۴-۲۲). در یک مطالعه، فقط سمت راست ناحیه سقف دهان در ناحیه نیش تست شد، اما در مطالعه دیگر، هر دو طرف ناحیه سقف دهان در ناحیه نیش آزمایش شدند (۲۳، ۲۴). در مطالعه دیگر، محل قرارگیری بی حسی موضعی در ناحیه سقف دهان بسته به نوع دندانی که نیاز به استخراج داشت، متفاوت بود (۲۵). در مطالعه انجام شده توسط Paphangkorakit و همکاران (۲۰۱۲)، هر دو سمت ناحیه کام در ناحیه مولر اول را مورد آزمایش قرار دادند (۲۲).

در سه مطالعه، از VAS برای ارزیابی درد بیماران استفاده شد، در حالی که در مطالعه دیگر، فقط مدت بی حسی در نظر گرفته شد و از VAS استفاده نشد (۲۵-۲۲). در مطالعه انجام شده توسط Franz-Montan و همکاران (۲۰۱۲)، EMLA در کاهش درد مؤثرتر از روپیواکائین ۱ درصد و ۲ درصد لیپوزومی و دارونما لیپوزومی بود و روپیواکائین ۱ درصد و ۲ درصد لیپوزومی با دارونما لیپوزومی تفاوتی نداشت (۲۳). در مطالعه انجام شده توسط Franz-Montan و همکاران (۲۰۱۵)، لیدوکائین ۵ درصد لیپوزومی اثر مشابهی با EMLA در کنترل درد داشت (۲۴). در مطالعه Franz-Montan و همکاران (۲۰۱۲)، هیچ تفاوتی در کنترل درد در زمان

تزریق بی حسی موضعی بین گروه‌های آزمایش شده (EMLA)، روپیواکائین ۱ درصد، روپیواکائین ۲ درصد و دارونما لیپوزومی وجود نداشت ($P=0/29$)، در حالی که مطالعه Franz-Montan و همکاران (۲۰۱۵)، نشان داد که لیدوکائین لیپوزومی ۵ درصد کنترل درد مشابه EMLA هنگام تزریق بی حسی موضعی فراهم می‌کند ($P>0/05$) و هر دو ماده نسبت به سایر مواد آزمایش شده کارایی بهتری نشان دادند (۲۳، ۲۴).

در مطالعه Franz-Montan و همکاران (۲۰۱۵)، EMLA و لیدوکائین ۵ درصد لیپوزومی نسبت به سایر گروه‌های آزمایش شده برتری داشتند ($P<0/05$)، در حالی که در مطالعه Franz-Montan و همکاران (۲۰۱۲)، هیچ یک از بی حسی‌های لیپوزومی نسبت به EMLA برتری نداشتند (۲۳، ۲۴). مطالعه دیگری نشان داد که لیدو-پریلوکائین لیپوزومی به دلیل موفقیت نزدیک به ۱۰۰ درصد در مقایسه با EMLA برتری دارد ($P<0/0001$) (۲۵). مطالعه انجام شده توسط Amorim و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که لیدو-پریلوکائین لیپوزومی مدت بی حسی را در مقایسه با EMLA افزایش می‌دهد ($P<0/0001$)، $9/97 \text{ min}$ (MD)، در حالی که هیچ یک از مطالعات دیگر به مدت بی حسی در بیماران اشاره نکردند (۲۵). در مطالعه انجام شده توسط Paphangkorakit و همکاران (۲۰۱۲)، لیدوکائین ۲ درصد لیپوزومی اندکی بهتر از بنزوکائین ۱۸ درصد/تتراکائین ۲ درصد در کاهش درد بود (۲۲).

در مطالعات انجام شده توسط Franz-Montan و همکاران (۲۰۱۵)، Amorim و همکاران (۲۰۲۰)، تمامی داروهای بی حس کننده به مدت ۲ دقیقه بر روی ناحیه مورد نظر اعمال شدند، در حالی که در مطالعه Franz-Montan و همکاران (۲۰۱۲)، داروهای بی حس کننده را به مدت ۵ دقیقه بر روی ناحیه اعمال کردند (۲۵-۲۳).

نتایج متاآنالیز

سه مطالعه داده‌هایی درباره درد در زمان ورود

سوزن یا تزریق، که با استفاده از نمرات VAS (cm، نمرات پایین‌تر نشان دهنده درد کم‌تر است) اندازه‌گیری شده بود، ارائه دادند. Paphangkorakit و همکاران، لیدوکائین ۲ درصد لیپوزومی در مقابل بنزو کائین ۱۸ درصد/تراکائین ۲ درصد، ($\text{mean } 4/1 \pm 2/3 \text{ vs } 4/8 \pm 2/8, n=22$) $0/7 \text{ cm}$ MD، Frans Montan و همکاران، رویو اکائین لیپوزومی (میانگین ۱-۲ درصد) در مقابل EMLA ($n=1/0$) approximated from medians and IQR, SD ($n=40$) MD = $1/0 \text{ cm}$ و Franz-Montan و همکاران، لیدوکائین ۵ درصد لیپوزومی در مقابل EMLA ($n=40$) $=0/59 \text{ cm}$ (from medians, approximated SD $\approx 1/8$ MD، ارائه شد (۲۴-۲۲).

تفاوت میانگین (MD) تحت مدل اثرات تصادفی برابر با $0/1$ to $1/25$ CI 95 درصد) $0/62 \text{ cm}$ بود که نشان دهنده عدم تفاوت معنی دار در درد بین فرموله‌های لیپوزومی و گروه‌های کنترل است. ناهمگونی متوسط تا زیاد مشاهده شد ($I^2 = 64$ درصد)، که ممکن است ناشی از تفاوت در داروهای بی‌حس کننده مورد استفاده (رویو اکائین در مقابل لیدوکائین) و مداخلات گروه کنترل (EMLA در مقابل ژل بنزو کائین) باشد.

در یک مطالعه مدت بی‌حسی، لیدوکائین - پریلو کائین لیپوزومی در مقابل EMLA، گزارش گردید که میانگین مدت بی‌حسی در گروه لیپوزومی $26/75 \pm 7/47$ دقیقه و در گروه EMLA $16/78 \pm 4/75$ دقیقه بود ($n=40, P < 0/0001$)، که نشان دهنده برتری گروه لیپوزومی بود (۲۵). تفاوت میانگین (MD) برابر با $9/97$ دقیقه به نفع لیپوزومی گزارش شد.

بحث

این مرور به صورت نظام‌مند تأثیر بی‌حسی موضعی لیپوزومی بر درد و طول مدت اثر بی‌حسی را بررسی کرد. یافته‌ها نتایج متفاوتی را نشان می‌دهند، فرموله‌های لیپوزومی در افزایش طول مدت بی‌حسی و موفقیت آن پتانسیل مفیدی دارند، اما در کاهش درد هنگام ورود سوزن یا

تزریق تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهند. این محدودیت ممکن است به لایه اپیتلیال ضخیم و کراتینه شده مخاط کام مرتبط باشد که نفوذ عوامل لیپوزومی مانند رویو اکائین را محدود می‌کند (۲۳). در مقابل، Paphangkorakit et al کاهش ملایمی در نمرات درد گزارش کردند ($0/7 \text{ cm}$) MD که نشان می‌دهد آماده‌سازی لیپوزومی موضعی با استفاده از اسکیلرهای اولتراسوند می‌تواند کارایی بی‌حسی را، به‌ویژه در مقایسه با گروه‌های کنترل ضعیف‌تر مانند ژل بنزو کائین، بهبود بخشد (۲۲).

در مورد طول مدت بی‌حسی، مطالعه‌ی Amorim et al نشان داد که لیدوکائین-پریلو کائین لیپوزومی باعث افزایش قابل توجهی در مدت بی‌حسی شد ($MD: 9/97 \text{ min}, P < 0/0001$) و امکان بی‌حسی موضعی بدون سوزن در ناحیه کام طی کشیدن دندان‌های مولر را فراهم کرد. بحث ارائه شده در مطالعه Amorim و همکاران تأکید می‌کند که فرموله‌ی لیپوزومی بی‌حسی کافی را به مخاط کام در طول استخراج دندان‌ها فراهم می‌کند و نیاز به تزریق اضافی بی‌حس کننده موضعی را از بین می‌برد. این اثر احتمالاً ناشی از مکانیزم انتشار کنترل شده آن است (۲۵). این نتایج با یافته‌های Franz-Montan et al همخوانی دارد، که نشان می‌دهد لیپوزوم‌ها باعث آزادسازی تدریجی بی‌حس کننده در شرایط آزمایشگاهی می‌شوند. این امر حاکی از آن است که سیستم‌های لیپوزومی ممکن است به‌ویژه در ارائه بی‌حسی پایدار مؤثر باشند و احتمالاً نیاز به تزریق را کاهش داده و راحتی بیمار را بهبود بخشند (۲۴). موفقیت بی‌حسی در گروه لیپوزومی در مطالعه‌ی Amorim و همکاران به‌طور قابل توجهی، با نرخ موفقیت ۱۰۰ درصد در مقایسه با ۶۰ درصد در گروه کنترل ($\text{risk ratio}: 1/67$) بالاتر بود (۲۵). این پیشرفت قابل توجهی را نشان می‌دهد، زیرا یک فرموله موضعی امکان برداشت جراحی دندان‌های مولر بالایی را بدون نیاز به تزریق بی‌حس کننده موضعی در مخاط کام بزرگسالان فراهم کرد. هیچ عارضه‌ی جانبی مانند

زخم گزارش نشد که با مباحث ایمنی مطرح شده در Paphangkorakit et al و Franz-Montan et al همخوانی دارد (۲۲، ۲۴).

محدودیت‌های این مرور شامل ناهمگونی بالا که ناشی از تفاوت در داروها، غلظت‌ها و زمان‌های کاربرد بود، ریسک سوگیری نامشخص و اتکا به داده‌های تقریبی VAS در دو مطالعه می‌شود. اندازه نمونه‌های کوچک (۴۰-۲۲ n در هر مطالعه) و ویژگی‌های خاص ناحیه کام، مانند اتصال محکم به پریوست و عصب دهی غنی، ممکن است دلیل ناسازگاری‌های مشاهده شده باشند. از سوی دیگر، محدودیت دسترسی باعث شد تا جستجو در پایگاه Embase انجام نشود؛ موضوعی که به طور بالقوه ممکن است منجر به از دست رفتن بخشی از شواهد مرتبط شده باشد. با این حال، تلاش شد با جستجوی جامع در سایر پایگاه‌های اصلی، اثر این محدودیت کاهش یابد. همچنین، محدودیت دیگر شامل تمرکز جستجو بر مقالات انگلیسی‌زبان بود و در نتیجه مطالعات فارسی زبان (در صورت وجود) وارد مرور نشدند. علاوه بر این، عدم دسترسی به متن کامل برخی مقالات شناسایی شده می‌تواند باعث حذف برخی داده‌ها یا اطلاعات مهم از تحلیل نهایی شده باشد؛ با این حال، سعی شد با استفاده از چکیده‌ها و منابع موجود، اثر این محدودیت به حداقل برسد. مطالعات تصادفی کنترل شده آینده باید فرموله‌ها را استانداردسازی کنند، تست پالپ را در نظر بگیرند و زمان‌های طولانی‌تری برای کاربرد دارو بررسی کنند تا نفوذ بی‌حسی افزایش یابد. ناهمگونی بیش‌تر در طراحی مطالعات، از جمله تفاوت در مدت زمان اعمال دارو (۵-۲ دقیقه) و استفاده یا عدم استفاده از تزریق‌های بعدی، تفسیر نتایج را پیچیده‌تر می‌کند. به‌طور کلی، متاآنالیز نشان دهنده ماهیت مقدماتی شواهد است و بیان می‌کند که در حالی که فرموله‌های لیپوزومی ممکن است طول

مدت بی‌حسی را افزایش دهند، اثر آن‌ها بر کاهش درد با داده‌های کنونی هنوز قطعی نیست.

بی‌حسی موضعی لیپوزومی ممکن است در کنترل درد بیماران در برخی موارد، بسته به نوع و غلظت داروی بی‌حس‌کننده، مؤثر باشد. با این حال، نتایج کلی متنوع و از نظر آماری معنی‌دار نیستند، همان‌طور که متاآنالیز نشان داد. افزایش زمان اعمال بی‌حسی موضعی ممکن است طول مدت اثر آن در مخاط کام را افزایش دهد، همان‌طور که یک مطالعه نشان داد که لیدوکائین-پریلوکائین لیپوزومی باعث افزایش قابل توجهی در مدت بی‌حسی شد و هیچ مطالعه‌ای پاسخ پالپ را ارزیابی نکرد (۲۵).

متاآنالیز نشان می‌دهد که بی‌حسی موضعی لیپوزومی در مقایسه با گروه‌های کنترل، کاهش درد قابل توجهی ایجاد نمی‌کند که احتمالاً به دلیل اندازه نمونه‌های کوچک، تفاوت‌های روش‌شناسی میان مطالعات و ناهمگونی بالا است. با این حال، شواهد حاصل از یک مطالعه نشان دهنده افزایش قابل توجه طول مدت بی‌حسی است که نشان می‌دهد این روش دارای پتانسیل مفیدی است و نیاز به تحقیقات بیش‌تری دارد (۲۵).

تعداد کم مطالعات گنجانده شده، ریسک سوگیری نامشخص و اتکا به داده‌های تخمینی از محدودیت‌های مطالعه حاضر است. نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی تصادفی بزرگ‌تر و با طراحی مناسب، است که برای تأیید این یافته‌ها و بررسی ثبات اثرات در میان فرموله‌ها و پروتکل‌های مختلف لیپوزومی نشان می‌دهند.

سپاسگزاری

از تمام کسانی که در انجام این مطالعه یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌گردد. لازم به ذکر است که هیچ وابستگی مالی برای اعلام وجود ندارد و نویسندگان اظهار می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافع ندارند.

References

1. Tabassum N. Iontophoretic transport of local anesthesia: a literature review. *Pak J Med Health Sci* 2022; 16(3):703-708.
2. Franz-Montan M, Cereda C, Gaspari A, da Silva C, de Araújo D, Padula C, et al. Liposomal-benzocaine gel formulation: correlation between in vitro assays and in vivo topical anesthesia in volunteers. *J Liposome Res* 2013; 23(1): 54-60. PMID: 23245380.
3. Shipton E. New formulations of local anaesthetics—part I. *Anesthesiol Res Pract* 2012; 2012: 546409. PMID: 22190922.
4. Muniz B, Baratelli D, Di Carla S, Serpe L, da Silva C, Guilherme V, et al. Hybrid hydrogel composed of polymeric nanocapsules co-loading lidocaine and prilocaine for topical intraoral anesthesia. *Sci Rep* 2018; (1): 17972. PMID: 30568251.
5. Ferreira L, Muniz B, Burga-Sánchez J, Volpato M, de Paula E, Rosa E, et al. The effect of two drug delivery systems in ropivacaine cytotoxicity and cytokine release by human keratinocytes and fibroblasts. *J Pharm Pharmacol* 2017; 69(2): 161-171. PMID: 28033682.
6. Silva C, Fraceto L, Franz-Montan M, Couto V, Casadei B, Cereda C, et al. Development of egg PC/cholesterol/ α -tocopherol liposomes with ionic gradients to deliver ropivacaine. *J Liposome Res* 2016; 26(1):1-10. PMID: 25811810.
7. de Araujo D, Cereda C, Brunetto G, Vomero V, Pierucci A, Neto H, et al. Pharmacological and local toxicity studies of a liposomal formulation for the novel local anaesthetic ropivacaine. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60(11): 1449-1457. PMID: 19000364.
8. Ribeiro L, Franz-Montan M, Breikreitz M, Alcântara A, Castro S, Guilherme V, et al. Nanostructured lipid carriers as robust systems for topical lidocaine-prilocaine release in dentistry. *Eur J Pharm Sci* 2016; 93:192-202. PMID: 27543066.
9. Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31(4):450-456. PMID: 26702198.
10. Franz-Montan M, de Paula E, Groppo F, Ranali J, Volpato M. Efficacy of liposome-encapsulated 0.5% ropivacaine in maxillary dental anaesthesia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50(5): 454-458. PMID: 21831487.
11. Santamaria C, Woodruff A, Yang R, Kohane D. Drug delivery systems for prolonged duration local anesthesia. *Mater Today* 2017;20(1):22-31. PMID: 28970739.
12. Angelo Z, Polyvios C. Alternative practices of achieving anaesthesia for dental procedures: a review. *J Dent Anesth Pain Med* 2018;18(2):79-88. PMID: 29744382.
13. de Araújo D, Ribeiro L, de Paula E. Lipid-based carriers for the delivery of local anesthetics. *Expert Opin Drug Deliv* 2019; 16(7):701-714. PMID: 31172838.
14. Ji M, Liu G, Cui Y, Zhao P. Safety and efficacy concerns of modern strategies of local anesthetics delivery. *3 Biotech* 2020; 10(8):3 44. PMID: 32656066.
15. Fatima M, Islam Z, Ahmad E, Barreto G, Md Ashraf G. Ionic gradient liposomes: recent advances in the stable entrapment and prolonged released of local anesthetics and anticancer drugs. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 34-43. PMID: 30077836.

16. de Paula E, Cereda C, Fraceto L, de Araújo D, Franz-Montan M, Tofoli G, et al. Micro and nanosystems for delivering local anesthetics. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9(12):1505-1524. PMID: 23140102.
17. Tofoli G, Saia Cereda C, de Araujo D, Paula E, Brito Júnior R, Júnior J, et al. Pharmacokinetic and local toxicity studies of liposome-encapsulated and plain mepivacaine solutions in rats. *Drug Deliv* 2010;17(2):68-76. PMID: 20070242.
18. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *BMJ* 2021; 372: n71. PMID: 33782057.
19. Higgins J, Altman D, Gøtzsche P, Jüni P, Moher D, Oxman A, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343: d5928. PMID: 22008217.
20. Franz-Montan M, Silva A, Fraceto L, Volpato M, Paula E, Ranali J, et al. Liposomal encapsulation improves the duration of soft tissue anesthesia but does not induce pulpal anesthesia. *J Clin Anesth* 2010; 22(5):313-317. PMID: 20542419.
21. Franz-Montan M, de Paula E, Groppo F, Silva A, Ranali J, Volpato M. Liposome-encapsulated ropivacaine for intraoral topical anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110(6): 800-804. PMID: 21112538.
22. Paphangkorakit J, Sangsirinakagul C, Pripem A. Relief of palatal injection pain by liposome-encapsulated 2% lignocaine prepared by ultrasonic dental scaler. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50(8): 784-787. PMID: 22277697.
23. Franz-Montan M, de Paula E, Groppo F, Silva A, Ranali J, Volpato M. Liposomal delivery system for topical anaesthesia of the palatal mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50(1):60-64. PMID: 21106282.
24. Franz-Montan M, Baroni D, Brunetto G, Sobral V, da Silva C, Venâncio P, et al. Liposomal lidocaine gel for topical use at the oral mucosa: characterization, in vitro assays and in vivo anesthetic efficacy in humans. *J Liposome Res* 2015;25(1):11-19. PMID: 24807821.
25. Amorim K, Franz-Montan M, Groppo F, Muniz B, Araújo J, Santana J, et al. Palatal needle-free anesthesia for upper molars extraction: a randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg* 2020; 48(8):815-819. PMID: 32536538.