

# فارماکولوژی

برای رشته های هوشبری و اتاق عمل

## **Pharmacology**

for

**Anesthetic Assistants**

**&**

**Operation Room Students**

[www.IrPha.com](http://www.IrPha.com)

دکتر هادی اخوت پور

## فهرست

3.....	مقدمات فارماکولوژی
30.....	داروهای آرام بخش - خواب آور.....
50.....	هیستامین و آنتی هیستامین.....
63.....	داروهای بیهوش کننده ی عمومی.....
65.....	داروهای تزریقی بیهوشی.....
88.....	داروهای استنشاقی بیهوشی.....
114.....	داروهای شل کننده عضلانی.....
142.....	بی حس کننده های موضعی.....
162.....	اپیوئیدها.....
195.....	داروهای ضد فشارخون.....
226.....	داروهای ضد آریتمی.....
255.....	کورتیکواستروئیدها.....
269.....	داروهای کاهنده قند خون.....

## مقدمه

فارماکولوژی از دو واژه یونانی (Pharmakon) به معنی دارو و (Logos) به معنی علم و شناخت، مشتق شده است. این علم دارای تقسیمات فرعی به صورت زیر است:

فارماکوکینتیک: در زمینه ی تغییرات به وجود آمده در داروها بعد از مصرف مثل جذب، توزیع، متابولیسم و دفع بحث می کند.

فارماکودینامیک: در زمینه ی علم تجربی و تئوری عمل داروها بحث می کند.

فارماکوژنتیک: در زمینه ی پاسخ های دارویی ناشی از تغییرات ژنتیکی فرد که اغلب منجر به پاسخ های ایدوسنکرازی می شود، بحث می کند.

## دارو:

با تعریف وسیع، دارو شامل هر نوع مولکول کوچکی است که پس از ورود به بدن با فعل و انفعال در سطح مولکولی عمل بدن را تغییر دهد. به طور خلاصه دارو به موادی اطلاق می شود که جهت تشخیص، درمان، بهبودی، تسکین و یا پیشگیری از یک بیماری یا شرایط غیرطبیعی به کار می رود.

## منابع دارو:

فراورده های دارویی و بیولوژی را از چهار راه اصلی به دست می آورند:

**① منابع گیاهی:** از برگ، ریشه، دانه و یا قسمت های دیگر گیاهان بعد از خشک کردن و یا انجام اعمالی روی آنها در درمان استفاده می شود، که از آنها تحت عنوان داروهای خام یاد می گردد. با جدا کردن ترکیب فعال فارماکولوژیک از گیاهان دارویی، موادی قوی و موثرتر به دست می آید. از جمله ترکیبات فارماکولوژیک فعال که در گیاهان یافت می شوند، با توجه به خصوصیات فیزیکی و شیمیایی آنها شامل آلکالوئیدها، صمغ ها، رزین ها و روغن ها هستند. از نمونه ی این داروها می توان دیژیتال، افدرین، کلشسین و مورفین را نام برد.

**② منابع حیوانی:** داروهای حیوانی را اغلب از غدد و اعضای مختلف حیوانات به دست می آورند. از نمونه ی این داروها می توان اپی نفرین، انسولین، تیروکسین و ACTH را نام برد.

③ منابع معدنی: این داروها شامل فلزات و شبه فلزات هستند که به صورت اسید و باز و املاح به کار می روند. از نمونه ی این داروها می توان آهن، ید، سولفات سدیم و سولفات منیزیم را نام برد.

④ داروهای صنعتی: این داروها در آزمایشگاه تهیه می شوند و از ترکیبات الی، یا معدنی و یا مجموعه ای از این دو تهیه شده اند. از نمونه ی این داروها سولفانامیدها، آدرنوکورتیکوسترئوئیدها و داروهای ضد انعقاد را می توان نام برد.

### راه تجویز داروها (Route of Drug Administration)

چهار راه عمده تجویز دارو عبارت اند از:

☞ خوراکی (Enteral) ( جذب داروها از قسمت های مختلف دستگاه گوارش)

☞ تزریقی (Parenteral): زیر پوستی، عضلانی، وریدی و داخل نخاعی.

☞ ریوی (Pulmonary)

☞ موضعی (Topical)

☑ راه خوراکی (Enteral)

یکی از معمول ترین روش تجویز داروها از طریق خوراکی است. این روش تجویز هرچند سالم، مطمئن و اقتصادی است ولی تغییرات دستگاه گوارش حاصل از غذا، هیجانات و فعالیت های فیزیکی جذب داروها را نامطمئن و کند می کند. داروها در دستگاه گوارش از چند محل جذب می شوند.

**جذب دهان:** از آنجا که فضای دهان دارای لایه ی نازک سلولهای پوششی، عروق خونی فراوان و PH اسیدی کم است، لذا مقدار کمی از داروها از این مسیر جذب می شوند. ترشح بزاق و مخلوط شدن با داروها جذب بعضی از آنها را تسهیل می کند. بخشی از مخاط دهان که در جذب خوراکی داروها اثر دارند شامل زیر زبانی و قسمت داخل گونه ها است. در روش زیر زبانی، دارو در ناحیه ی زیر زبان گذاشته می شود تا در بزاق حل شده و جذب شود (مثل نیتروگلسیرین). در این روش جذب سریع است و اثر دارو زود ظاهر می شود (2 دقیقه).

در روش داخلی گونه قرص بین دندان و سطح داخلی گونه ها قرار داده می شود (مثل بعضی هورمون ها و آنزیم ها) که نتیجتاً دارو سریع جذب شده و بدون گذشتن از کبد مستقیماً وارد گردش خون می شود. روش دیگر جویدنی است.

**جذب معده ای:** هرچند که معده دارای عروق خونی زیاد است و سطح گسترده ای دارد ولی از نظر جذب داروها حائز اهمیت نیست. زمان باقی ماندن دارو در معده جهت جذب به PH دارو و حرکت معده بستگی دارد. معده دارای PH اسیدی (حدود 1/4) است و داروهای اسیدی مثل فنوباریتال و اسپرین در انجا غیر یونیزه باقی مانده و جذب می شوند. مورفین و کینین از داروهای بازی هستند که در معده یونیزه شده و به مقدار کمی جذب می شوند. تعداد زیادی از این داروها خاصیت بازی ضعیف دارند و در نتیجه در روده که محیط قلیایی دارد جذب می شوند. برخی از این داروها بعد از ورود به معده یا روده توسط اسید کلیدریک (پنی سیلین - G)، آنزیم های گوارشی (انسولین) و یا سایر آنزیم ها مثل منوآمینواکسیداز (اپی نفرین، دومپین) تجزیه می شوند. با کندی سرعت تخلیه معده جذب داروها کاهش می یابد، به این دلیل است که داروها را اغلب با معده ی خالی، به همراه آب جهت فرستادن دارو به محل جذب در روده مصرف می کنند. بعضی از داروها که محرک معده هستند همراه با غذا مصرف می شوند.

**جذب روده کوچک:** روده ی کوچک با پرزهای زیادی که دارد، یک سطح وسیعی برای جذب فراهم می آورد. جذب داروها اغلب در قسمت بالای روده کوچک انجام می شود. محتویات روده دارای PH قلیایی (7 تا 8) است که به مقدار زیاد بر روی جذب داروهای بازی غیر یونیزه اثر می گذارد. افزایش حرکت روده ناشی از اسهال یا مصرف مسهل ها موجب کاهش زمان در معرض قرار گرفتن دارو و مخاط روده شده و جذب را کاهش می دهد.

**جذب رکتال:** جذب سطح رکتوم خیلی زیاد نیست ولی جذب دارویی به دلیل وجود عرق زیاد در انجا صورت می گیرد. یکی از مزایای این روش آن است که بخشی از دارو (حدود 50 درصد) بعد از جذب از راست روده از کبد عبور نمی کند.

☑ راه تزریقی (Parenteral)

تزریق زیرپوستی (Subcutaneous):

یک دارو ممکن است در زیر پوست یعنی در بافت پیوندی و یا چربی هایی که دقیقاً زیر درمیس قرار دارند، تزریق شود. این روش تزریق بیشتر در داروهایی است که محرک بافت نیستند، چون در غیر این صورت موجب درد، نکروز و پوست ریزی می شوند. سرعت جذب دارو کم است و گاهی اوقات یک حالت ذخیره دارو فراهم می آورد. برای تزریق حجم زیاد باید به همراه دارو آنزیم هیالورونیداز به کار برد.

تزریق درون ماهیچه ای (Intramuscular):

بعضی از داروهای اِبی، درون ماهیچه های اسکلتی تزریق می شوند، جذب در این روش به دلیل وجود عروق خونی زیاد سریع تر از روش زیر پوستی است.

تزریق وریدی (Intravenous):

تزریق وریدی علی رغم مستقیم بودن ولی خطرناک ترین راه به حساب می آید. در این روش تزریق، چون دارو مستقیماً به خون تزریق می شود، لذا اثر فارماکولوژیک سریعی به وجود می آورد. داروها را باید به اهستگی تزریق کرد تا از وقوع عوارض جلوگیری شود. تزریق وریدی داروهای روغنی و انهایی که کاملاً محلول نیستند، صحیح نیست.

تزریق نخاعی (Intrathecal):

در این روش دارو مستقیماً در فضای زیر عنکبوتیه نخاع به منظور گذشتن از سد خونی - مغزی تزریق می شود. خیلی داروها قدرت ورود به مایع مغزی - نخاعی را دارا نیستند و یا به مقدار خیلی کم جذب این ناحیه می شوند. زمانی که اثر سریع یک دارو مورد نیاز باشد، مثل بی حسی نخاعی و یا درمان عفونت حاد سیستم اعصاب مرکزی از این روش استفاده می شود.

تزریق اپی دورال (Epidural):

این راه تجویز عبارت است از کاربرد دارو به وسیله ی یک کاتتر کوچک به فضای اپی دورال در اطراف ماده ی خاکستری. تجویز مواد شبه تریاک (Opioids) از این راه در حال افزایش است.

تزریق داخل شریانی (Intraarterial):

یکی از راه های اختصاصی است که برای ایجاد غلظت زیاد دارو در مواضع خاص، مثل اندام دچار سرطان، از آن استفاده می شود.

#### ☑ راه ریوی (Pulmonary)

ریه ها به علت دارا بودن سطح گسترده برای جذب و همچنین شبکه ی مویرگی غنی در اطراف کیسه های هوایی یکی از روش های مهم مصرف دارو هستند. برای مصرف گاز بیهوشی ( نظیر هالوتان) و گازهای درمانی مثل متسع کننده های برونش ( نظیر سالبوتامول) و بعضی از انتی بیوتیکها از این روش استفاده می شود. علاوه بر این بعضی از داروها که به سرعت تبخیر می شوند ( نظیر امیل نیتريت) و یا انهایی که به صورت قطرات ذره بینی محلول ( نظیر مشتقات ارگو) هستند، از این راه به کار می روند.

#### ☑ راه موضعی (Topical)

جذب داروهای موضعی که بر روی پوست و یا غشای مخاطی سایر اندام ها به کار می رود، نسبتاً سریع است. کاربرد داروها بر روی پوست اغلب برای اثر موضعی است ولی بعضی از ترکیبات محلول در چربی از سد پوست عبور کرده و اثر سیستمیک به وجود می آورد ( مانند پماد نیتروگلسیرین).

### اشکال دارویی (Dosage Form)

اشکال دارویی فرم های مختلف یک داروست که جهت استفاده از راه های مختلف تهیه می شوند. بعضی از اشکال دارو به شرح زیر است:

#### ☉ عصاره ها (Extracts):

پس از استخراج مواد موثر گیاهی یا حیوانی در اثر حل کردن در حلال ( اب یا اتر) و تبخیر و تغلیظ ماده حاصله، عصاره به دست می آید که قدرت اثر آن معمولاً چندین برابر ماده ی خام اولیه می باشد. عصاره ها به شکل مایع، نرم و خشک وجود دارند و جهت حفظ خواص دارویی خود باید در ظرف بسته و به دور از نور نگهداری شوند.

## ☉ شربت ها ( Syrups):

اشکال دارویی هستند که از انحلال مواد موثر در شربت قند حاصل می شوند و این قند سبب مطبوع کردن طعم دارو می گردد ( شربت سولفات فرو، هیدروکسی زین، دکسترومتورفان)

## ☉ سوسپانسیون ها (Suspensions):

مخلوط های مایعی هستند که مواد تشکیل دهنده آنها برای مدت کوتاهی در حالت تعلیق مانده و سپس رسوب می کنند، لذا قبل از مصرف باید تکان داد تا داروی محتوی ظرف به شکل یکنواخت در مایع پخش شود. سوسپانسیون ها ممکن است از مخلوط چند ماده ی موثر دارویی تشکیل شده باشند که در این صورت آن را مخلوط " Mixture " گویند مثل فورازولیدون - PK ( کائولین - پکتین).

## ☉ لوسیون ها (lotions):

محلول های دارویی هستند که علاوه بر ترکیبات دارویی گوناگون، کمی نیز الکل ( جهت تسریع در خشک شدن و اثر خنک کنندگی) دارند و به منظور تمیز کردن پوست یا در درمان دانه های پوستی و خارش به صورت موضعی مصرف می گردند (لوسیون کالامین).

## ☉ امولسیون ها (Emulsions):

مخلوط اب و روغن که به کمک یک ماده افزوده شده دیگر (امولسیون کننده) نظیر متیل سلولز، صمغ عربی و یا کتیرا به شکل محلول یکنواختی در می آیند، مانند امولسیون پارافین مایع و فنل فتالئین که به عنوان داروی ملین به کار می رود. گاهی اوقات امولسیون از ساییدن داروهای روغنی با اب به دست می آید (امولسیون بادام).

## ☉ پماد یا روغن ها (Ointments):

اشکال دارویی نیمه جامدی هستند که برای مصرف موضعی به کار می روند و مواد دارویی با یک ماده ی حامل نظیر وازلین، پارافین یا لانولین مخلوط شده است. در صورتیکه در تهیه پمادها مقادیر زیادی گردهای دارویی مثل نشاسته، اکسید روی، کائولین و یا تالک جهت سفت کردن قوام فرآورده به کار می رود، ماده ی حاصله را ضماد یا خمیر پوستی (Pastes) گویند.



## ⊖ کرم ها (Creams):

از پمادها نرم تر بوده و شامل مقدار کمی آب هستند که به منظور نرم کردن پوست به کار می روند ( Cold Creams).

## ⊖ قرص ها (Tables):

یکی از اشکال دارویی جامد است که از پودرهای دارویی به صورت فشرده و به شکل استوانه ای یا پهن تهیه می شوند. در صورتیکه قرص بدطعم، سوزاننده یا بد رنگ باشد روی آن را از یک ورقه لعاب قندی با رنگهای مختلف می پوشانند که چنین قرصی را " درازه " (Dragee) گویند.

بعضی از مواد تشکیل دهنده قرصها ممکن است در محیط اسیدی معده تجزیه شود و یا مخاط معده را تحریک کند که در این صورت قرص ها را از یک لایه گلوتن یا کراتین می پوشانند، چنین قرص هایی در معده باز نشده ولی در محیط قلیایی روده باز شده و جذب می گردند (بیزاکودیل، اسپرین M.S و پانکراتین).

## ⊖ کپسول ها (Capsules):

یکی از معروف ترین فرم های کاربرد خوراکی پودرها، روغن ها و مایعات به صورت کپسول می باشند. کپسولها محفظه های کوچک ژلاتینی یا بیضی شکل هستند که طمع بد یا تلخ داروها را مخفی کرده و پس از ورود در معده و مجاورت با شیره ی معده حل می شوند.

## ⊖ شیاف ها (Suppositories):

اشکال دارویی مخروطی شکلی هستند که از طریق رکتوم استعمال می شوند. در ساختمان آنها از کره کاکائو، صابون، پیه و ژلاتین استفاده شده است که در حرارت معمولی جامد بوده ولی در حرارت بیشتر از 36 درجه ذوب و مواد موثر آنها جذب می شود. برخی از شیاف ها اثر موضعی (ضد بواسیر، ملین) و برخی دارای اثرات عمومی (شیاف ایندومتاسین، شیاف استامینوفن) هستند.

## ⊖ داروهای تزریقی (Injections):

محللول قابل تزریق محلولی استریل است که حاوی یک یا چند ماده دارویی بوده و از طریق وریدی، عضلانی و یا زیر جلدی به کار می رود. برخی از ترکیبات دارویی را می توان به شکل تزریق در داخل مفصل، نخاع یا

قلب به کار برد. فراورده های تزریقی به فرم های امپول (فضای شیشه ای سربسته و حاوی یک دوز دارو مانند دیازپام)، ویال (فضای شیشه ای با درپوش لاستیکی حاوی چند دوز دارو مانند ویال پنی سیلین)، سرنگهای یک بار مصرف (اتروپین و پرایدوکسیم) و محلول های قابل تزریق وریدی با حجم زیاد (سرم دکستروز) وجود دارند.

### بخورها (Inhalations):

بخورها اغلب شامل مواد ضد عفونی و فرارند که هنگام مصرف مقدار کمی از آنها را به اب جوش اضافه می کنند، در نتیجه ماده فرار شامل ماده موثر دارویی است که به همراه بخار اب استنشاق می شود. برای نمونه می توان از بخورهایی که دارای منتول و تنطور اکالیپتوس هستند نام برد که در زمستان و مواقع زکام از آنها استفاده می شود.

### اسامی داروها

یک دارو بعد از گذشتن از مراحل تحقیقاتی و پذیرفته شدن جهت مصرف در انسان وارد بازار شده و ممکن است سه نوع نام گذاری بر روی آن انجام گیرد:

#### نام شیمیایی:

وضعیت دقیق ترکیب شیمیایی و ساختمان مولکولی داروها را مشخص می کند، این نام بیشتر برای شیمیدان ها معنی دار است. (مانند ان 4-هیدروکسی فنیل استامید که نام شیمیایی استامینوفن است).

#### نام ژنریک:

یا نام غیر اختصاصی که مشخص کننده گروه فارماکولوژی داروهاست و اغلب از نام شیمیایی آنها اقتباس شده ولی ساده تر از آن است. در تمام دنیا براحتهی این اسامی قابل شناسایی هستند مثل سایمتدین

#### نام تجارتهی:

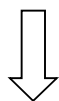
یا نام اختصاصی دارو که اغلب توسط کمپانی های فروشنده دارو انتخاب می شود، اسامی مناسبی هستند که در نوشتن آنها حرف اول را بزرگ می نویسند و دارای نماد R تجارتهی است مانند Tagamet<sup>R</sup>.

که اسم تجاری داروی سایمتدین است . چون کارخانه های مختلف اجازه دارند برای هر محصول ژنریک نام تجاری خاص خود را انتخاب کنند بنابر این برای هر نام ژنریک از دارو چندین نام تجاری وجود دارد.

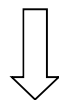
## مکانیزم عمل دارو:

یک دارو بعد از رسیدن به یک غلظت مناسب در محل اثر خود در بدن، اثر درمانی و دلخواه را به وجود می آورد. در این جهت مولکولهای ترکیبات شیمیایی باید از نقطه ورود در بدن به مجاورت بافت محل اثر خود رسیده و با آن واکنش انجام دهند. میزان پاسخ دارو به مقدار به کار رفته و زمان باقی ماندن آن در بدن بستگی دارد.

دوز داروی تعیین شده

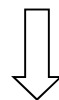


متلاشی شدن اشکال دارو و انحلال آن



داروی آماده جذب

جذب، توزیع، متابولیسم، دفع



داروی آماده عمل

تداخل دارو - گیرنده



اثر

## طول اثر (Duration of Action)

معمولا طول اثر به زمان حضور غلظت کافی از دارو در بدن و بافت هدف بستگی دارد. اما در بعضی موارد مثلا داروهای ارگانوفسفره فعالیت دارو با مشخصات فارماکوکینتیک و طول اثر دارو ارتباط ندارد. اثرات بیولوژیک آنها معمولا برای چند روز حتی بعد از دفع دارو از بدن به طول می کشد.

## نیمه عمر : Half Life

مدت زمانی که لازم است بگذرد تا غلظت دارو در پلاسما به نصف کاهش یابد. معمولاً طول اثر دارو معادل 3 تا 4 نیمه عمر از دارو است. چون به ترتیب اگر غلظت اولیه در بدن 100 باشد بعد از یک نیمه عمر؛ 50 بعد از دو نیمه عمر؛ 25 بعد سه نیمه عمر؛ 12.5 و پس از چهار نیمه عمر غلظت دارو به 6.25 میرسد که دیگر اثر قابل مشاهده ای نمیتواند ایجاد کند.

Suxamethonium 3 تا 5 دقیقه .

Diazepam 24 تا 48 ساعت

## غلظت ثابت پلاسمایی : Steady State

در صورتی که دارو خوراکی باشد و فواصل تجویز دوزها برابر با نیمه عمر دارو باشد غلظت پلاسمایی دارو بعد هر تجویز افزایش می یابد تا جایی که بعد از 4 تا 5 نیمه عمر (4 یا 5 امین دوز تجویزی) غلظت پلاسمایی دارو تا زمانی که دارو بصورت منظم تجوز می شوند باقی می ماند.

## دوز اولیه Loading dose

تاخیر اولیه در رسیدن به سطح ثابت پلاسمایی را می توان با دو برابر کردن دوز اولیه تا حدی جبران کرد که به این دوز افزایش یافته اولیه دوز بارگیری می گویند.

## عبور دارو از غشاها:

◆ انتشار غیر فعال      ◆ انتقال از طریق حامل

## ▣ انتشار غیر فعال :

اکثر داروها از این طریق انتشار می یابند. بر اساس شیب غلظت دارو در دو طرف غشا صورت می گیرد  
\* سرعت بستگی به تفاوت غلظت دو سمت غشا و حلالیت در غشا دارد.

☉ حلالیت در چربی : حلالیت بالا در چربی < سرعت اثر بیشتر

مثال : دیازپام، فنتانیل < مورفین < آمین های کواترتر

\* اندازه مولکول : اهمیت کمتر ؛ عبور از طریق کانالهای یونی، فضاهای بین سلولی نفوذپذیری (Permeability) سلولهای اندوتلیوم عروق به نسبت بقیه سلولها بالاتر است < عبور مولکولهای بزرگ یونیزه هم مقدور می شود.

\* ارتباط با PH: اکثر داروها اسید یا باز ضعیف هستند و با قرار گرفتن در محیط های مختلف بدن با PH متفاوت معادله تعادل به سمت درصد یونیزه بیشتر یا کمتر جابجا میشود.  
فرم غیر یونیزه از غشا عبور میکند و فرم یونیزه در محیط بیشتر باقی می ماند.



☞ معادله هندرسون-هاسلباخ : Pka نشان دهنده PH ای است که در آن به میزان مساوی داروی یونیزه و غیر یونیزه وجود دارد.

☑ مثلا اگر Pka دارویی 6 باشد و در دو محیط مختلف قرار گیرد، در محیط اسیدی با PH=2 (محیط معده) درصد بسیار بالایی از دارو به فرم غیر یونیزه خواهد بود و اگر در محیط قلیایی تر مثلا پلاسما با PH=7.4 قرار گیرد حدود 96 درصد به فرم یونیزه A- در خواهد آمد. در این حالت فرمهای غیر یونیزه بسته به شیب غلظت از غشاء از سمتی که غلظت بالاتر دارند به سمتی که غلظت کمتر دارند انتشار پیدا می کنند.

#### ☐ انتشار از طریق حامل : تسهیل شده و انتقال فعال

☞ تسهیل شده : بدون محدودیتهای مربوط به حلالیت و اندازه ذرات بدون صرف انرژی و توسط پروتئینهای غشا در جهت شیب غلظت از جایی که غلظت زیاد دارند به جایی که غلظت کمتر دارند جابجا می شوند.

☞ انتقال فعال : با صرف انرژی و در خلاف گرادیان غلظت. اشباع شونده هستند و میتوانند توسط برخی داروها عملکردشان مختل شود.

↔ ارتباط غلظت پلاسمایی دارو با اثرات فارماکولوژیکی آن :

در واقع غلظت دارو در بافت هدف است که اهمیت دارد ولی چون به سهولت قابل اندازه گیری نیست، غلظت دارو در خون را اندازه گیری میکنند و با فرمولهایی میتواند حدس زد دارو در بافت مورد نظر چه غلظتی دارد.

❖ غلظت دارو در پلاسما به این فاکتورها وابسته است :

- ◆ میزان جذب دارو
- ◆ میزان توزیع دارو در بافتهای بدن
- ◆ میزان متابولیسم
- ◆ میزان دفع دارو

### ● روش مصرف خوراکی

مزایای و معایب تجویز خوراکی :

☺ مصرف راحت

☺ ارزان

☺ قابل قبول برای اکثر بیماران

☹ برخی داروها در محیط اسیدی معده تخریب می شوند < انتریک کوت کردن

☹ ممکن است باعث تحریک، تهوع، استفراغ یا خونریزی شوند < فرمهای روکش دار و آهسته رهش

☹ تاخیر حدود نیم تا چند ساعته برای شروع اثر

داروی خوراکی عموماً باید به غلظت مناسبی در پلاسما برسد تا بتواند کارایی لازم را داشته باشد.

⚡ حلالیت: معمولاً در معده و تحت تاثیر اسید معده صورت می گیرد

- تفاوت در اندازه ذرات (ریز تر < حلالیت سریعتر) و روکش دارو و مواد همراه دارو باعث تفاوت سرعت اثر دارو در کارخانجات مختلف سازنده دارو می شود. (دیگوکسین، فنی توئین: استفاده از مانیتول بجای کلسیم سولفات بعنوان مواد همراه)

⚡ جذب داروی خوراکی: عموماً به حلالیت در چربی، اندازه ملکولی و درجه یونیزاسیون آن بستگی دارد.

داروی اسیدی ضعیف (مثل آسپرین) در معده به خوبی جذب می شود  
داروی قلیایی ضعیف (مثل پروپرانولول و بنزودیازپینها) از دئودنوم (PH=5-6) به خوبی جذب می شود  
تاثیر سایر داروها و شرایط بیمار روی میزان جذب دارو از دستگاه گوارش :

کاهش میزان حرکت دستگاه گوارش (TCA, Atropin, Morphine) < کاهش سرعت و نه میزان جذب  
افزایش سرعت تخلیه معده (متوکلوپرامید، سیزاپراید) < افزایش سرعت جذب دارو

### ● تجویز زیر جلدی و عضلانی دارو :

- ☺ برخی داروها از راه خوراکی غلظت پلاسمایی بالایی ایجاد نمی کنند
- ☺ یا بعلت تخریب توسط اسید معده (انسولین و هورمون‌ها پروتئینی)
- ☺ یا جذب ضعیف بعلت قطبی بودن بالای مولکول (آمینو گلیکوزیدها : جنتامایسین)
- ☺ یا در اثر عبور اولیه کبدی FPM به میزان زیادی بی اثر می شوند (ضد دردهای اپیوئیدی)
- ☺ یا بیمار بعلت عدم تحمل گوارشی قادر به مصرف خوراکی دارو نیست (تهوع با املاح آهن)
- ☺ یا اصولاً بیمار نسبت به مصرف دارو مقاومت میکند (بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی)
- ☺ جذب دارو از طریق تزریق زیرجلدی یا عضلانی خیلی ارتباط به PH و خصوصیات مولکولی دارو ندارد، بلکه بیشتر به میزان جریان خون ناحیه تزریق وابسته است.
- ☺ تزریق عضلانی معمولاً سرعت اثر بیشتر و تزریق زیرجلدی دوام اثر بالاتری ایجاد می کند.
- ☺ ملح‌ها (نمک‌ها)ی مختلف داروها می توانند سرعت حلالیت و در نتیجه طول اثر متفاوتی داشته باشند (پنی سیلین 6.3.3 ترکیبی از سه ملح مختلف با سرعت حلالیت سریع، متوسط و طولانی است)

### ● تجویز وریدی دارو :

- ☺ معمولاً زمانی که اثر سریع و فوری دارو نیاز باشد بکار می رود ☺. چون اطمینان داریم که تمام دوز به خون می رسد اثرات آن دقیق تر قابل پیش بینی است و ☺ برخی تفاوت‌های بین فردی در جذب دارو را نخواهیم دید.
- ☺ سرعت تزریق در برخی داروها باید محدود شود (ونکومایسین، مورفین: بعلت ترشح هیستامین)
- ☺ عوارض نشت و تحریک موضعی دارو در نظر گرفته شود. (ترمبولیت دیازپام)

## ● تجویز داخل بینی :

برخی پلی پپتیدها مثل کلسی تونین (پوکی استخوان)، دسموپرسین (تکرر ادرار)، و برخی داروهای غیر پروتئینی از این راه قابل جذب هستند. (رسیدن به غلظت بالای CSF)

## ● تجویز ترنس درمال :

جهت داروهای پوتنت (مقدار کم دارو اثر قابل توجه ایجاد کند) با حلالیت چربی بالا (نیتروگلیسرین، هیوسین)

## ◆ توزیع دارو :

بعد از تجویز و جذب و رسیدن دارو به پلاسما در قسمت‌های مختلف بدن پخش می شوند. این توزیع به عواملی زیر بستگی دارد

◀ حلالیت دارو در غشاهای لیپوفیل (25٪ تیوپنتال بلافاصله به مغز میرود و سپس دوباره به پلاسما بر میگردد <

PH= 7.4	خون
PH=6	ادرار
PH=7.3	مایع مغزی-خناعی
PH=7	بزاق
PH=0.7	اسید معده
PH=8.1	ترشحات پانکراس
PH= 7	شیر

کاهش دوام اثر در CNS و طولانی شدن حذف تا 24 ساعت)

◀ درجه یونیزاسیون و PH قسمت‌های مختلف بدن

◀ اتصال به پروتئین‌های پلاسما (آلبومین، ..)

◀ اتصال بافتی (تتراسایکلین: استخوان- ید: غده تیروئید)

میزان پروتئین‌های پلاسما :	
%60	آلبومین ها
%18	ایمونوگلوبین ها
%4	فیبریژن ها
	سایر

📖 اتصال پروتئینی (PB) Protein Binding

داروهای که نسبتاً حلالیت بیشتری در چربی دارند و به سختی در محیط آبی پلاسما حل می شوند از این طریق در بدن منتقل می شوند.

◀ آلبومین : اتصال داروهای خنثی یا اسیدی (آسپرین، ایندومتاسین) بیلی روبین و اسیدهای چرب

◀ گلوبولین ها : اتصال داروهای قلیایی (بوپویکائین، اپیوئید) ویتامین ها، هورمون‌ها و مواد معدنی

که هرچقدر نسبت آزاد دارو بیشتر باشد (بدون اتصال پروتئینی) ← اثر و حذف دارو بیشتر میشود



☞ رقابت بر سر اتصال داروهای مختلف به پروتئینهای پلازما ← معمولاً بروز تداخل ناچیزی ایجاد میکند

☞ در سرعت حذف دارو ← نقش میزان جریان خون کبدی مهمتر از اتصال آزاد دارو است

☐ تغییر اتصال پروتئینی در بیماریهای مختلف :

☞ در سیروز، سوختگی ها و نفریت به علت دفع آلبومین یا کاهش تولید آن ← افزایش داروی آزاد ← سمیت

📖 متابولیسم دارو

قسمت عمده متابولیسم در کبد صورت میگیرد و بخش اندکی توسط آنزیمهای موجود در پلازما (مثلاً کولین

استراز پلازما عامل تجزیه Mivacurium)، بخش محدودی در روده (مورفین و کلرپرمازین) و

کلیه (میدازولام، دوپامین) و ریه (پریلوکائین، آنژیوتنسن 1)

☞ هدف کلی متابولیسم :

تبدیل فرم محلول در چربی و غیر قطبی ← فرم قابل حل در آب و آماده کردن ← دفع از بدن

☉ رابطه متابولیسم و فعالیت دارو : متابولیسم عموماً داروها را غیر فعال میکند. گاهی هم ماده اولیه و هم

متابولیت هر دو فعال هستند (متابولیت فعال دیازپام < آگزازپام) گاهی داروی اولیه غیر فعال و متابولیت فعال

است مثل تبدیل پرودرانگ (پیش ساز دارو) به فرم فعال. گاهی هم متابولیت سمی است :

استامینوفن ← ان استیل پارا آمینو بنزو کینون ایمن (آلکیله کننده ☉ نکروز کبدی)

هالوتان < تری فلورو استیل کلراید ← اتصال محکم کووالان با لایزین ☉ ابقا در کبد و صدمه هیپاتوسیت ها

📖 متابولیسم در کبد در دو فاز انجام میشود : متابولیسم کبدی فاز 1 و فاز 2

← فاز 1: بدون سنتز ، واکنشهای ساده اکسیداسیون، احیا و هیدرولیز (سیتوکروم P450)

← فاز 2: واکنشهای پیچیده تر، اضافه کردن استخلاف به مولکول دارویی یا اتصال به مولکولهای بزرگ و

قطبی تر (اضافه شدن گلوکونوئید، سولفات، استات، گلایسین و متیل به محصول فاز 1)

☉ هدف هر دو فاز : افزایش حلالیت دارو در آب و تسهیل دفع از بدن

📖 مهار و القای سیتوکروم P450: برخی داروها یا عوامل دیگر میتوانند فعالیتهای آنزیمی متابولیسمی را تغییر دهند و در نتیجه روی قدرت اثر و دوام داروهای مصرفی تاثیر بگذارند.

← القا آنزیمی: افزایش فعالیت آنزیمی ← کاهش اثر داروها

← مهار آنزیمی: کاهش فعالیت آنزیمی ← افزایش اثر داروها

📖 اثر عبور اولیه کبدی First-Pass Metabolism: داروهای خوراکی قبل از ورود به جریان خون از طریق روده باید جذب و از طریق ورید باب به کبد وارد شده از آنجا به قلب و گردش خون عمومی بدن منتقل شده و در بافتها پخش شوند. بعد از مصرف خوراکی برخی داروها تا حد زیادی در دیواره روده (کلرومازین، دوپامین) یا توسط کبد (لیدوکائین، پتیدین) متابولیزه می شوند قبل از اینکه به جریان خون سیستمیک برسند. در این شرایط این داروهای خوراکی نمیتوانند غلظت مناسب در پلاسما ایجاد کنند.

کلیرنس در این حالت بستگی زیادی به جریان خون کبدی دارد. برخی داروها مثل پروپرانولول میتوانند جریان خون کبدی را کاهش دهند و در نتیجه اثر عبور اولیه کبدی را کاهش دهند.

📖 داروهایی که بصورت زیر زبانی یا رکتال (مقعدی) استفاده می شوند اثر عبور اولیه کبدی ندارند

📖 عامل دیگر اثر انواع سیتوکرومهای آنزیمی در کبد که بر روی برخی از داروها اثر کرده و باعث تغییر در آنها میشوند. از مهمترین این سیتوکرومها سیتوکروم **CYP 2D6** است، با اینکه 2 تا 5 درصد از آنزیمهای سیتوکروم CYP450 را تشکیل میدهد مسئول متابولیسم حدود 25 درصد داروها هستند. داروهای عمده ای که توسط این سیتوکروم متابولیزه میشوند شامل بتابلاکرها (پروپرانولول، آتنولول)، کدئین، دکسترومتورفان، فلکائینید، مورفین و فلوئنازین هستند. داروهای مهار کننده این سیتوکروم که باعث افزایش غلظت داروهای بالا می شوند: سایمتیدین، هالوپریدول، متادون، کینیدین و ضدافسردگیهای مهار بازجذب سروتونین (فلوکستین) هستند. سیتوکروم با اهمیت بعدی سیتوکروم **CYP3A4** نام دارد که 30 تا 60 درصد از آنزیمهای سیتوکروم CYP450 را شامل میشود. مسئول متابولیسم حدود 50 درصد داروها است. برخی داروهایی که توسط این سیتوکروم متابولیزه میشوند شامل: آلفنتانیل، کورتیزول، اریترومايسين، لیدوکائین، میدازولام، نیفدیپین و تستوسترون هستند. داروهای مهار کننده این سیتوکروم که با مهار متابولیسم باعث افزایش غلظت داروهای بالا می شوند شامل: سایمتیدین، کتوکونازول، آب گریپ فرت، پروپوفول و داروهای القا کننده این سیتوکروم: باربیتوراتهای (فنوباریتال)، ریفامپین، فنی توئین، گلوکوکورتیکوئیدها و علف چای (هوفاریقون) هستند که

اثر داروهای ذکر شده را میتوانند کوتاھتر یا ضعیفتر کنند. (اگر خود ماده بی اثر و متابولیت آن موثر بود داروهای القا کننده اثر دارو را بیشتر و اگر دارو موثر و متابولیت بی اثر داشت القا کننده های آنزیمی اثر دارو را کاهش میدهند)

### ☉ مهارکننده های سیتوکروم پی 450 CYP450

Ⓜ ایمیدازول ها : (سایمتیدین، کتوکونازول و امپرازول) Ⓜ آنتی بیوتیکهای ماکرولید : اریترومايسين، کلاریترومایسین) Ⓜ مهار کننده های پروتئاز ویروس ایدز Ⓜ آمیودارون Ⓜ سیکلوسپورین Ⓜ آب گریپ فروت

### ☉ القا کننده های سیتوکروم پی 450 CYP450

Ⓜ باربیتوراتها Ⓜ فنی توئین Ⓜ کاربامازپین Ⓜ گریزنوفلووین Ⓜ ریفامپین Ⓜ مصرف مزمن الکل Ⓜ گوشت کبابی، سیگار (هیدروکربنهای پلی سیکلیک: چند حلقه ای)

Ⓜ کمی بیشتر درباره القای آنزیمی بدانیم : القاء آنزیمی چندین روز طول میکشد تا اثرش را نشان دهد. در طی این مدت وزن کبد، میزان پروتئین های میکروزومال و ترشح صفرا هم افزایش می یابد. القا آنزیمی معمولاً فعالیت گلوکوکورونیل ترانسفراز را افزایش میدهد و در نتیجه کتروگاسیون دارو ها افزایش می یابد (فاز 2)

Ⓜ برخی داروها متابولیسم خودشان را نیز افزایش میدهند (autoinduction) (کاربامازپین و فنی توئین)

### ☉ تفاوت های فردی در پاسخ به داروها: یا چرا یک دارو در افراد مختلف بیشتر یا کمتر اثر میکند؟

◆ فاکتورهای ژنتیکی : جنس، نژاد ◆ کمبود CYP2D6 : کاهش تبدیل کدئین به مورفین : اثر ضد دردی کمتر با مصرف کدئین ◆ فاکتورهای محیطی : مجاورت با سموم، مصرف سیگار و الکل ◆ تداخلات دارویی : داروهای القا یا مهار کننده کبدی ◆ سن : نوزادان و افراد مسن ◆ بیماریهای زمینه ای تاثیر گذار در متابولیسم داروها : بیماریهای شدید کبدی : سیروز و هپاتیت ◆ کاهش برون ده قلبی : ناشی از MI، بلاک قلبی و فشارخون ← کاهش جریان خون کبدی ◆ بیماری کلیوی : روی متابولیسم معمولاً تأثیری نمی گذارد بیشتر روی دفع داروهای قطبی موثر است.

### 📖 دفع داروها از بدن

دو راه عمده : ● کلیه (ادرار) ، ☼ کبد (صفرا) . مقادیر اندکی نیز از طریق : بزاق، تعریق و شیر دفع می شوند.

- اندازه دارو فاکتور تعیین کننده اصلی است ◀ اندازه کوچک : ادرار ▶ اندازه مولکولی بزرگ : صفرا
- ◀ دفع کلیوی در سه قسمت مختلف نفرون : ◊ فیلتراسیون گلومرولی ◊ ترشح توبولی پروکسیمال ◊ انتشار توبولی دیستال
- ◀ ترشح از طریق صفرا : اهمیت کمتری از دفع کلیوی دارد. داروهای کنژوگه شده (که در اتصال با یک مولکول دیگر بزرگ و حجیم شده اند) بیشتر از این طریق دفع می شوند.
- ◊ چرخه انتروهپاتیک : داروهای گلوکوروئیده که توسط صفرا به محیط روده دفع شده اند توسط آنزیم گلوکوروئیداز ترشح شده توسط باکتریهای موجود در روده هیدرولیز و جدا شده و دوباره جذب می شوند. و این فرایند دوباره تکرار میشود در نتیجه بعلت جذب مجدد طول اثر دارو افزایش می یابد.
- ◀ استروژنها + آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف ◀ کاهش اثر قرصهای خوراکی ضدبارداری (OCP ها)
- ◀ ترشح در بزاق و شیر : مقادیر اندک داروی آزاد، محلول در چربی با اندازه کوچک میتوانند از خون به بزاق و شیر منتقل شوند (در جایی که PH اسیدی باشد، مثل شیر، داروی اسید ضعیف بیشتر تجمع می یابد)
- ◊ فیلتراسیون گلومرولی : مسئول عمده دفع داروهای باحلالیت کم در چربی است. صرفاً درصد آزاد این داروها در پلاسما که به پروتئینهای پلاسما متصل نیست می تواند از این طریق دفع شود. چون زمان پرفوراسیون گلومرولی از زمان جدا شدن دارو از پروتئینهای پلاسما بیشتر است. مقادیر زیادی از داروهای متصل به پروتئین از این طریق از گلومرولها فیلتر و دفع میشوند
- ◊ ترشح توبولی پروکسیمال : ترشح بصورت فعال و برخلاف شیب غلظت انجام می شود. گاهی در دفع داروها رقابت ایجاد می شود (دفع پنی سیلین و پروبنسید یا دفع اورات و مدرهای تیازیدی)
- ◊ انتشار توبولی دیستال : انتشار فرم غیر یونی داروها در این قسمت مسئول دفع یا بازجذب داروهای اسیدی ضعیف یا بازی ضعیف هستند. داروهای اسیدی ضعیف و بازی ضعیف وقتی به فرم غیر یونیزه در بیابند میتوانند از غشا بر اساس شیب غلظت عبور کنند و در طرف دیگر غشا بعلت تبدیل به فرم یونیزه باقی بمانند.
- ◊ تغییر PH ادرار نقش تعیین کننده در میزان دفع داروهای اسیدی و بازی دارد و در مسمومیتها گاهی از این مکانیسم برای افزایش دفع داروها استفاده میشود.

## ● فارماکوکینتیک

فارماکوکینتیک: علم مطالعه آماری و آنالیز ریاضی دارو و سطح متابولیتها آن در بدن است. در حال حاضر این اصطلاح به پروسه های ① جذب ② توزیع ③ متابولیسم و ④ دفع دارو در بدن و توصیف عددی آنها اطلاق می شود. در واقع کاری هست که بدن روی دارو انجام می دهد.

✦ **حجم توزیع V<sub>D</sub> of Distribution**: میزان انتشار دارو در کل بدن را نشان میدهد. رابطه بین میزان دارو در بدن و غلظت دارو در پلاسما را مشخص میکند و بستگی به: ① ضریب حلالیت دارو در چربی و آب ② جریان خون موضعی بافتها و ③ درجه اتصال پروتئینی پلاسما و بافتها دارد. میتواند دامنه ای بین 50 تا 21000 داشته باشد. اعداد کمتر یعنی دارو کمتر از پلاسما به بافتها نفوذ کرده و بیشترین مقدار دارو در پلاسما موجود است و اعداد بیشتر یعنی دارو در اکثر بافتهای بدن پخش شده (عموما در این موارد شروع اثر دارو کندتر و دوام و نیمه عمر دارو در بدن بیشتر حجم توزیع برخی از داروها است).

نام دارو	حجم توزیع میلی لیتر/کیلوگرم
Heparin	58
Warfain	140
Ethanol	540
Alfentanil	800
Lidocain	900
Bupivacain	1050
Prilocain	2700
Morphine	3500
Pethidine	4000
Fentanyl	4000
Digoxin	5500
Prppofol	8000
Imipramin	18000
Chlorpromazine	21000

← داروهایی با حجم توزیع 10 تا 150 میلی لیتر بر کیلوگرم مثلا هپارین و وارفارین تقریبا بصورت دائم در پلاسما تجمع دارند یا اتصال پروتئینی بالایی به پروتئینهای پلاسما دارند

← داروهایی با حجم توزیع بیشتر از 150 تا 250 عمدتا در مایع بین سلولی پراکنده هستند (شل کننده های عضلات)

← وقتی حجم توزیع بالاتر باشد معنی اش این است که دارو به شدت در بافتهای بدن توزیع شده است. در این مواقع غلظت دارو در بافت ممکن است از غلظت دارو در پلاسما هم بیشتر باشد

✦ داروهایی که اتصال بافتی بالا و حجم توزیع بالا دارند مثل: فنتانیل، دیگوکسین، پروپوفول، اکثر فنوتیازینها و داروهای ضد افسردگی

## ✦ طول اثر Duration of Action

معمولا طول اثر به زمان حضور غلظت کافی از دارو در بدن و بافت هدف بستگی دارد. اما در بعضی موارد مثلا داروهای ارگانوفسفره فعالیت دارو با مشخصات فارماکوکینتیک و طول اثر دارو ارتباط ندارد. اثرات بیولوژیک آنها معمولا برای چند روز حتی بعد از دفع دارو از بدن به طول می کشد. چون اثری که روی آنزیمها ایجاد کرده اند بسیار پایدار است.

## ✦ نیمه عمر Half Life

مدت زمانی که لازم است بگذرد تا غلظت دارو در پلاسما به نصف کاهش یابد

Suxamethonium 3 تا 5 دقیقه . Diazepam 24 تا 48 ساعت

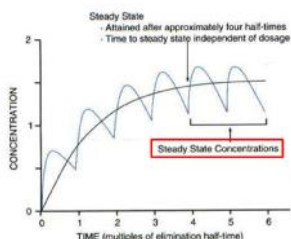
در بسیاری از موارد فعالیت دارو بستگی به حضور غلظت موثری از دارو در محل اثرش دارد که آنهم به نوبه خود به غلظت پلاسمایی دارو وابسته است (غلظت پلاسمایی دارو به میزان جذب و سرعت متابولیسم و اتصال پروتئینی وابسته است). در نتیجه زمانی که توزیع در بدن کامل شد اگر غلظت پلاسمایی دارو بالاتر از حداقل غلظت موثر باشد، سرعت کاهش غلظت دارو به علت حذف دارو از بدن ارتباط مستقیمی با طول اثر دارو دارد. در چنینی شرایطی مقادیر اتمام نیمه عمر میتواند بعنوان معیاری برای اندازه گیری طول اثر دارو بکار رود خصوصا زمانی که دارو بصورت خوراکی تجویز شود.

## ↔ نیمه عمر وابستگی مستقیم به حجم توزیع و رابطه معکوس با کلیرنس دارو دارد. →

افزایش در نیمه عمر دارو ممکن است ناشی از افزایش حجم توزیع یا کاهش سرعت حذف دارو و یا ترکیبی از هر دو این عوامل باشد و بالعکس کاهش نیمه عمر دارو ممکن است ناشی از کاهش حجم توزیع یا افزایش کلیرنس و یا هر دو باشد. در نتیجه نمیتوان گفت همواره کاهش نیمه عمر دارو صرفا به علت افزایش حذف دارو رخ داده. (ممکن است به علت افزایش حجم توزیع باشد)

↪ به طور کلی بهتر است داروها تقریبا با فواصلی برابر با نیمه عمرشان تجویز شوند. در این صورت معمولا تناسب مناسبی بین کاهش غلظت دارو بعد از دوزهای موفق و نیاز به ادامه تجویز دارو برای نگه داشتن غلظت مناسب از دارو وجود دارد.

## ✦ غلظت ثابت پلاسمایی Steady State



در صورتی که دارو خوراکی باشد و فواصل تجویز دوزها برابر با نیمه عمر دارو باشد غلظت پلاسمایی دارو بعد هر تجویز افزایش می یابد تا جایی که بعد از 4 تا 5 نیمه عمر (4 یا 5 امین دوز تجویزی) غلظت پلاسمایی دارو تا زمانی که دارو بصورت منظم تجوز می شوند باقی می ماند.

## ✦ دوز اولیه Loading dose

تاخیر اولیه در رسیدن به سطح ثابت پلاسمایی را می توان با دو یا چند برابر کردن دوز اولیه تا حدی جبران کرد که به این دوز افزایش یافته اولیه دوز بارگیری می گویند.

دوز بارگیری یا اولیه معمولاً در مورد داروهایی بکار می رود که سرعت دفع آهسته ای دارند. داروهایی که دفع آهسته ای دارند بالاجبار باید فاصله تجویز طولانی تری هم داشته باشند تا غلظت پلاسمایی افزایش نیابد و در حد مناسبی در پلاسمای باقی بماند. فاصله تجویزی طولانی تر در دوزهای اولیه تا رسیدن به غلظت ثابت پلاسمایی یعنی از دست دادن زمان طولانی تا رسیدن به شروع اثر مناسب از دارو که برای رفع این مشکل از دوزهای اولیه به میزان بالاتری استفاده میکنند تا سریعتر به غلظت ثابت پلاسمایی و در نتیجه اثر دارو برسند. این نکته را نیز باید در نظر داشت که دوز اولیه را در مورد داروهایی که پنجره درمانی پائین دارند با احتیاط فراوان باید بکار برد.

□ مثال برای درک بهتر مساله لودینگ دوز: فرض کنیم داروی A با غلظت پلاسمایی 1000 موثر باشد. این

دارو سرعت دفع کند (روزانه 10 درصد) داشته باشد.

در حالت عادی روز اول ① تجویز 100 میلیگرم: بدن 10 میلی گرم را دفع (10 درصد) و 90 میلیگرم باقی میماند. روز دوم ② با تجویز 100 میلیگرم: بدن از 190 میلیگرم موجود 19 میلیگرم را دفع (10 درصد) و 171 میلیگرم باقی میماند. روز سوم ③ با تجویز 100 میلیگرم: از 271 میلیگرم موجود در بدن 27 میلیگرم دفع و 244 میلیگرم باقی میماند. همانطور که میبینید هنوز چندین روز زمان لازم است تا دارو به غلظت مناسب 1000 میلیگرم برسد.

اما اگر دوز اولیه را 1000 میلیگرم بدهیم روز اول ① بدن 100 میلیگرم (10 درصد) را دفع و 900 میلیگرم باقی میماند. روز دوم ② 100 میلیگرم می‌دهیم: بدن از 1000 میلیگرم موجود 100 میلیگرم را دفع و 900 میلیگرم باقی می‌ماند. روزهای بعد به همین صورت با همان دوز 100 میلیگرم ادامه می‌دهیم. میبینیم که در حالت دوم از همان روزهای اول اثر دارو بعلت رسیدن به غلظت مناسب شروع خواهد شد.

در مورد داروهای تزریقی بصورت انفوزیون هم وضعیت به همین صورت است. معمولاً غلظت ثابت پلاسمایی دارو بعد از 4 تا 5 نیمه عمر بدست می‌آید.

در مورد برخی داروهای مصرفی در هوشبری مثل شل کننده های عضلات (ذکر شده در جدول) ارتباط بین نیمه عمر و طول اثر دارو:

دارو	نیمه عمر پلاسمایی (دقیقه)	طول اثر
Suxamethonium	3-5	خیلی کوتاه
Mivacurium	2-8	خیلی کوتاه
Atracurium	18-22	کوتاه
Cisatracurium	18-22	کوتاه
Vecuronium	36-72	کوتاه
Rocuronium	70-140	متوسط
Gallamine	80-220	متوسط
Pancuronium	110-150	طولانی

رابطه نسبی بین نیمه عمر و طول اثر دارو وجود دارد

اما این رابطه مستقیم در مورد برخی دیگر از داروها دیده نمی‌شود. مثلاً ضد دردهای مخدر، چون اثر آنها موقعی است که بتوانند از غشای مغزی-خونی BBB عبور کنند تا بتوانند اثرات ضد دردی مرکزی خود را اعمال کنند. (مثلاً مورفین با اینکه نیمه عمر کوتاهتری از پتدین دارد اثر ضد دردی طولانی تری نسبت به پتدین ایجاد میکند) و به همین صورت در مورد داروهایی که اثراتشان بوسیله توزیع یا توزیع مجدد خاتمه می‌یابد، مثل باریتوراتهای تزریقی، بنزودیازپینها و برخی مخدرها؛ طول اثرشان قابل پیش بینی از روی نیمه عمرشان نیست. یا در مورد



پروپوفول بعد از تجویز دوز کم پروپوفول (1 تا 2 میلیگرم به ازای هر کیلو وزن بدن) غلظت پلاسمایی آن بعلت توزیع وسیع در بافتها به سرعت به زیر غلظت لازم برای بیهوشی میرسد و این یعنی طول اثر کوتاه درحالیکه در مورد دارویی که حجم توزیع بالایی داشته باشد بالطبع نیمه عمر هم بالا خواهد بود (نیمه عمر پروپوفول 4 تا 11 ساعت است). همین فرایند در مورد داروهایی مثل فنتانیل ، آلفنتانیل و تیوپنتال که اثرشان بوسیله توزیعشان خاتمه می باید وجود دارد. در این موارد نیمه عمری که محاسبه میشود عدد بزرگی را نشان میدهد اما عملا اثر دارو به سرعت (بعلت توزیع مجدد) از بین میرود و این یعنی نیمه عمر واقعی کوتاهی دارند.

#### ✦ نیمه عمر وابسته به محتوای توزیع:

خاتمه اثر برخی داروها وابستگی زیادی به توزیع آنها دارد و زمان انفوزیون در طولانی شدن آن نیز موثر است. مثلا نیمه عمر پروپوفول، میدازولام و آلفنتانیل تحت تاثیر زمان انفوزیون آنها بعد از رسیدن به حالت ثابت پلاسمایی قرار دارد. نیمه عمر پروپوفول در صورت انفوزیون 1 ساعته 12 دقیقه و در صورت ادامه انفوزیون تا 8 ساعت به 38 دقیقه می رسد. در حالیکه برای دارویی مثل رمیفنتانیل نیمه عمر با افزایش زمان انفوزیون تغییر چندانی نمیکند. علت این موضوع را میتوان بدین صورت توجیه کرد که با قطع انفوزیون دارویی مثل فنتانیل و پروپوفول مقادیر زیادی از دارو بلافاصله از بافتهای محیطی به پلاسمای برگردند و اثر دارو را تداوم می بخشند و این اثر در صورت انفوزیون طولانی تر دارو بعلت انتشار بیشتر دارو در بافتهای محیطی طولانی تر هم می شود.

#### ✦ اشباع در دفع:

در بسیاری موارد رابطه بین غلظت و توزیع و غلظت و حذف رابطه خطی است. یعنی با افزایش غلظت دارو توزیع و دفع به همان میزان افزایش می یابد. اما در صورتی که فرایندهای توزیع و دفع وابسته به تعداد حامل باشند. با توجه به محدود بودن حامل ها، در غلظت های بالا با وجود افزایش غلظت سرعت توزیع و دفع به حداکثر خود رسیده و با سرعت ثابت که به تعداد ثابت حامل ها بستگی دارد ادامه می یابد و رابطه از رابطه خطی درجه یک به درجه صفر تبدیل می شود. مثل اتوبانی که بعلت تعداد محدود باجه دریافت عوارض (حامل ها) با وجود غلظت بالا (ترافیک پشت باجه) سرعت عبور محدود (به تعداد حاملها) است.

عملا در موارد بالینی توانایی حاملها برای جابجایی دارو و واکنشهای متابولیک بیشتر از غلظت موثر دارو است بنابر این در مورد بیشتر داروها رابطه معمول بین غلظت و توزیع و دفع وجود خواهد داشت. در برخی موارد

خصوصاً داروهایی که توسط کبد متابولیزه میشوند اشباع در کینتیک دارو رخ می دهد و با افزایش دوز دارو نیمه عمر دارو افزایش می یابد که میتواند باعث افزایش ناخواسته در غلظت پلاسمایی دارو شود. اشباع کینتیک در متابولیسم داروهایی مثل الکل، سالیسیلاتها و فنی توئین بعلاوه اشباع مسیره‌های آنزیمی متابولیزه کننده این داروها رخ میدهد. مثلاً در مورد دارویی مثل تیوپنتال در صورت تجویز مقادیر بالا بعلاوه اشباع متابولیسم کبدی دارو با افزایش نیمه عمر و اثرات فارماکولوژیکی و خطر بروز مسمومیت مواجه می شویم.

### ☞ محدودیتهای تحلیل فارماکوکینتیک داروها:

مدلهایی که تا کنون صحبت شد برای پیش بینی کاربردی تنظیم دوز دارو برای رسیدن و خاتمه اثرات دارو بود اما عملاً با محدودیتهایی برای رسیدن به پیش بینی دقیق روبرو هستیم :

◆ در مورد داروهایی که به سرعت در اثر توزیع پلاسمایی در بدن جابجا می شوند نمونه خونی که برای سنجش غلظت دارو استفاده می شود معیار دقیقی نخواهد بود.

◆ تفاوت زیاد بین بیماران هم در فارماکوکینتیک و هم فارماکودینامیک داروها :

ممکن است با یک دوز یکسان تجویز دارو در بیماران مختلف تا 3 برابر تفاوت در غلظت پلاسمایی ببینیم. ممکن است حتی در یک غلظت مساوی پلاسمایی دارو در بیماران مختلف پاسخ دارو متفاوت باشد تفاوتهای مربوط به عملکرد قلب، کبد و کلیه در این امر تاثیر گذار است و ضمناً داده های عددی داروها را از افراد سالم بدست می آورند درحالیکه عملاً بیماران مشکلات زمینه ای متنوعی ممکن است داشته باشند که روی آن داده ها تاثیر می گذارند.

◆ ارزش فارماکودینامیک در تخمین قابل تکرار غلظت دارو در پلاسما است که از روی آن اثر فارماکولوژیک دارو قابل پیش بینی شود. در مورد برخی داروها رابطه بین غلظت دارو در پلاسما و اثرات آنها غیر قابل پیش بینی است، یعنی برخلاف انتظار ما که با کاهش غلظت پلاسمایی اثرشان هم باید کم شود رفتار میکنند. مثل داروهایی که اثر غیر قابل برگشت دارند (نئوستیگمین) دید میشود با کاهش غلظت دارو در پلاسما اثر آن همچنان تداوم دارد. یا آنهایی که متابولیت‌های با اثر مشابه دارو دارند (دiazepam، تیوپنتال) میبینیم که متابولیت دارو که انتظار داریم بی اثر باشد خودش نیز اثر مشابه داشته و در نتیجه طول اثر دارو از چیزی که حدس میزدیم بیشتر میشود و یا شروع و دوام اثر غیر مرتبط با غلظت پلاسمایی دارند (برخی مخدرها و بی حس کننده های

موضعی) که در این موارد فاکتور تعیین کننده اصلی نه غلظت بلکه حلالیت و درجه یونیزاسیون این داروها و در نتیجه میزان عبورشان از غشا برای ایجاد اثرشان خواهد بود.

◆ داروهایی که ایزومرهای کایرال یا راسمیک دارند، اثرات درمانی و متابولیسم آنها ممکن است بین ایزومرها تفاوت کند و در بدن به سرعت تناسب بین آنها عوض شود (چون آنزیمهای متابولیزه کننده یک ایزومر را بیشتر تجزیه میکنند). در حالیکه داده های فارماکوکینتیک عموماً بر اساس مخلوط یکسان از هر دو ایزومر داروها محاسبه و پیش بینی می شود.

### 📖 فراهم زیستی دارو : BioAvailability

از این اصطلاح، وقتی دارو بصورت خوراکی تجویز می شود، برای نشان دادن نسبتی از دوز دارو تجویز شده به نسبتی که وارد جریان خون شده استفاده می شود (که معمولاً زیر 100٪ است). عموماً میزان نهایی دارو که جذب و وارد جریان خون می شود از سرعت جذب آن اهمیت بیشتری دارد.

فراهم زیستی را به صورت سطح زیر نمودار منحنی زمان/غلظت در نظر می گیرند. AUC : Area Under Curve

دو راه برای اندازه گیری فراهم زیستی دارو وجود دارد

◆ چون وقتی دارو بصورت تزریق وریدی تجویز شود تمام دارو به جریان خون می رسد. غلظت زیر نمودار دارو در حالت خوراکی را تقسیم بر غلظت زیر نمودار دارو در حالت تزریق وریدی میکنیم.

$$\text{AUC Oral} / \text{AUC IV} \times 100$$

◆ یا مقداری از دارو که بصورت تغییر نیافته از ادرار دفع شده (در حالت تجویز خوراکی) را تقسیم بر مقداری از دارو که بصورت تغییر نیافته از ادرار دفع شده (در حالت تجویز تزریق وریدی) کنیم.

← داروهای با فراهم زیستی بالا: مثل دیازپام و وارفارین؛ این نوع داروها نسبت به اسید معده مقاوم هستند، به خوبی از روده کوچک جذب می شوند، متابولیسم اولیه کبدی و روده ای ناچیزی قبل از اینکه وارد گردش خون سیستمیک شوند دارند. بنابراین فرق زیادی بین تزریق خوراکی و وریدی این داروها از لحاظ میزان جذب نخواهد بود و تفاوت اصلی به سرعت جذب بیشتر فرم تزریقی بر میگردد.

← داروهایی با فراهم زیستی پائین: تخریب در لوله گوارش (بنزیل پنی سیلین) جذب کم بعلت حلالیت در چربی کم (نئوستیگمین)، متابولیسم اولیه بالا توسط روده و کبد (پروپرانولول و مورفین)

## ✦ عملکرد دارو Drug Action یا داروهای مختلف چگونه در بدن اثر میکنند؟

- ◆ یا بدون جذب در بدن بر اساس خصوصیات فیزیکی و شیمیایی خود اثر میکنند (داروهای آنتی اسید، ملین ها)
- ◆ یا با اثر شلات کنندگی با اتصال به یونها و برخی سموم باعث تسهیل دفع آنها می شوند (مثل پنی سیلین و زغال فعال)
- ◆ یا با اثرات فیزیکی که دارند مثل داروهای استنشاقی یا بی حس کننده های موضعی در غشای لیبیدی نرون ها اثر غیر انتخابی اعمال و با تغییر نفوذ پذیری یونها، باعث اختلال در انتقال سیگنالهای عصبی می شوند
- ◆ در بیشتر موارد دیگر داروها اثرات فارماکولوژیک خود را با اثر بر روی گیرنده های هدف که شامل این موارد هستند اعمال میکنند: ✦ آنزیمها ✦ رسپتورها ✦ کانالهای یونی ✦ پروتئینهای حامل
- ✧ رابطه بین ساختار و شکل مولکولی با عملکرد دارو: در برخی موارد مثلا عوامل استنشاقی، بی حس کننده های موضعی و شل کننده های عضلانی غیر دپلاریزان؛ رابطه منطقی بین ساختار شیمیایی یا خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروها با عملکرد بیولوژیک شان وجود دارد. در موارد دیگر داروهایی یا ساختار شیمیایی بسیار نزدیک به هم مثل پرومتازین و پرومتازین Promazine – Promethazine که ایزومرهای ساختاری هم هستند عملکرد فارماکولوژیک نسبتا متفاوتی دارند

داروهای شلاته کننده مثل: پنی سیلین Penicillamine: اتصال به سرب، جیوه، مس و روی ایجاد میکنند و در درمان مواردی مثل مسمومیت حاد با فلزات سنگین، بیماریهای روماتوئید، بیماری ویلسون (مس) بکار می رود. دیمرکاپرول Dimercaprol: با اتصال به سرب، جیوه، آرسنیک و طلا در مسمومیت با فلزات سنگین بکار می رود. دسفروکسامین Desferrioxamine با اتصال به آهن در مسمومیت با آهن یا بیماران تالاسمی که نیاز به تزریق مداوم خون و در نتیجه افزایش لود آهن مواجه هستند بکار می رود

✧ اثر دارو بر روی آنزیمها: بیشتر داروها اثر خود را با مهار آنزیم های موثر در فعالیتهای بیوشیمیایی یا متابولیک انجام می دهند و شباهتهایی با موادی که در بدن بصورت طبیعی آنزیمها با آنها واکنش میدهند دارند.

← مهار برگشت پذیر آنزیمی Reversible Enzyme Inhibition: بیشتر داروهایی که روی آنزیمها اثر میکنند اتصال آنها به آنزیم جدا شونده ای است و تعادلی بین داروی آزاد و گیرنده آزاد با فرم اتصال یافته این دو ماده وجود دارد. (رابطه برگشت پذیر). اتصال اینها معمولا ضعیف و از نوع الکترواستاتیک است. داروهایی مثل ادروفونیوم Edrophonium، انوکسیمون Enoximone و آلپورینول Allopurinol مهار برگشت پذیر آنزیمی ایجاد می کنند

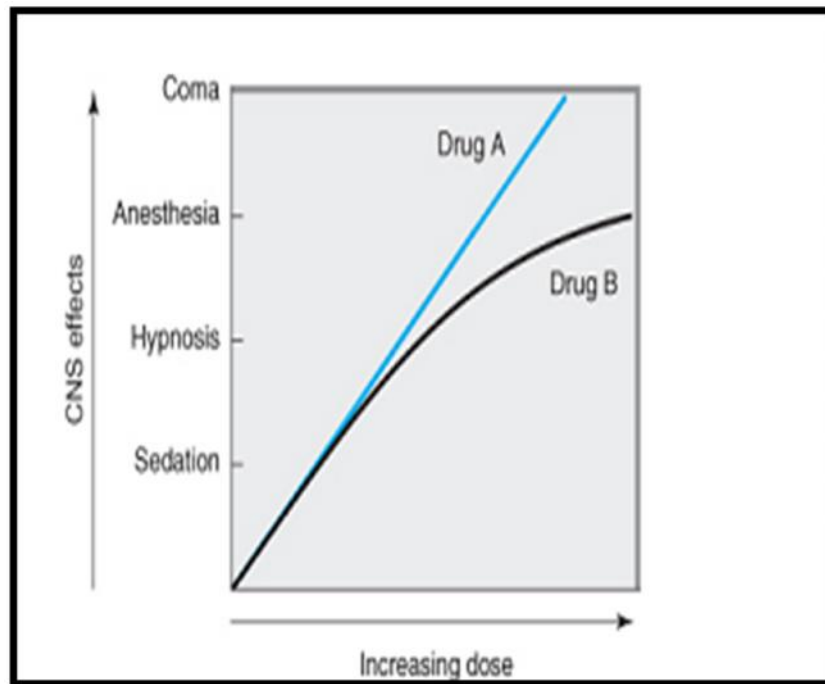
← مهار برگشت ناپذیر آنزیمی Irreversible Enzyme Inhibition: در مواردی که پیوند دائم بین ماده مهار کننده و آنزیم ایجاد شود عملکرد آنزیم قابل برگشت نبوده و لازم است دوباره آنزیم جدید توسط بدن تولید شود. داروهایی مثل سموم ارگانوفسفره، متوترکسات و بیشتر مهارکننده های منوآمین اکسیداز اثر بسیار طولانی دارند و معمولا چندین روز و هفته بعد از دفع آنها از بدن اثراتشان باقی می ماند. آسپرین هم با اثر بر روی سیکلواکسیژناز پلاکت و استیله کردن برگشت ناپذیر آنزیم تا طول عمر پلاکت (حدود 7 تا 9 روز) اثرش باقی می ماند.

#### 📖 متابولیت‌های جعلی: False Metabolites

گاهی داروهای توسط آنزیمها تبدیل به موادی می شوند که آن مواد در بدن کارایی ندارند و مانع ادامه فعالیت‌های مورد انتظار سلولی می شوند. مثلا آلپورینول (یک مهار کننده آنزیم زانتان اکسیداز) شباهت زیادی به دو ماده طبیعی در بدن به نامهای زانتین و هیپوزانتین دارد که توسط آنزیم زانتان اکسیداز به اوریک اسید تبدیل می شوند. با حضور داروی آلپورینول و اتصال آن به آنزیم زانتان اکسیداز و مهار آن، تولید اوریک اسید کاهش می یابد که در نقرس کاهش اسید اوریک مورد نظر است. مثل پول قلبی که رد و بدل میشود ولی بی ارزش است.

## 📖 داروهای آرام بخش - خواب آور

داروهای آرام بخش خواب آور جزو قدیمی ترین و شناخته شده ترین داروهای موجود هستند. بسته به دوز مصرفی این داروها می توانند موجب تضعیف سیستم اعصاب مرکزی به درجات مختلفی شوند. کاربرد اصلی این مواد برای ایجاد آرامش و خواب است. آرامش (Sedation) تضعیف خفیف در فعالیتهای سلولهای سیستم اعصاب مرکزی است که باعث کاهش حالت هوشیاری، کاهش فعالیت، کاهش اضطراب و در نهایت باعث آرامش فرد می گردد. با افزایش این مواد خاصیت خواب آوری (Hypnotic) دارند و خوابی تقریباً مشابه با خواب طبیعی ایجاد می کنند. کاربرد اصلی داروهای آرام بخش - خواب آور درمان اختلالات خواب می باشد. افزایش دوز داروهای آرام بخش - خواب آور موجب بیهوشی شده و مقادیر زیادتر نیز تضعیف مراکز حیاتی در بصل النخاع و مرگ را به وجود می آورد. بنابراین اثر کلی این داروها وابسته به دوز است و این داروها به ترتیب ایجاد آرامش، خواب، بیهوشی، کوما و مرگ می کنند.



منحنی دوز - پاسخ داروهای آرام بخش - خواب آور

داروی A: باربیتورات ها ، داروی B: بنزودیازپین ها

## طبقه داروهای آرام بخش - خواب آور

دسته داروهای متفاوتی برای ایجاد آرامش و خواب مورد استفاده قرار می گیرد ولی دو دسته اصلی که بدین منظور مصرف می شوند شامل ① باربیتورات ها و ② بنزودیازپین ها می باشند. داروهای اخیر از لحاظ طول مدت اثر و شروع اثر با هم متفاوت می باشند. داروهای دیگری که به عنوان آرام بخش - خواب آور استفاده می شوند شامل کلرال هیدرات، پارالدهید، پروبامات و گلویتیمید می باشند. البته میزان مصرف داروهای اخیر رو به کاهش است و امروزه کمتر استفاده می شوند. برخی از داروهایی که برای درمان بیماری های مختلف مورد استفاده هستند خاصیت آرام بخش دارند و یا در حقیقت آرامش جز آثار جانبی آنها محسوب می شود. این داروها شامل بتابلوکرها، داروهای ضدجئون، داروهای ضدافسردگی، آنتی هیستامین ها و مخدرهای ضد درد می باشند. بعضی از این فراورده ها بدون نسخه (OTC) که برای ایجاد خواب مصرف می شوند و به نام داروهای کمک خواب (Sleep aid) معروف هستند، وجود دارند.

## باربیتورات ها

باربیتورات ها مشتقات اسید باربیتوریک هستند که به صورت اسیدهای ضعیفی بوده و بسته به ملح مصرفی طول مدت اثرشان با یکدیگر متفاوت است. همچنین قدرت خواب آوری این داروها با هم فرق می کند. باربیتوریمک اسید اولین بار در 1864 توسط محقق آلمانی از ترکیب اوره ای که از حیوانات بدست آمد با مالونیک اسید که از سیب بدست آورده بود ساخته شد. سپس در سال 1903 فنوباریتال عرضه شد که بعنوان خواب آور، ضد اضطراب، در بیهوشی و ضد تشنج بکار رفت. بعلا تشابه اثرات آن با الکل مورد سواستفاده مصرف زیادی قرار داشت.

انواع مختلفی دارند:

◆ فنوباریتال      ◆ آموباریتال      ◆ پنتوباریتال      ◆ سکوباریتال      ◆ تیوپنتال

## همکانیزم اثر

اثرات باربیتورات ها بر روی سیستم اعصاب مرکزی از تغییرات خلق تا آرامش، خواب و بیهوشی متغیر است و اثرات فوق بستگی به دوز مصرفی آنها دارد. اگرچه مکانیزم دقیق تغییرات ایجاد شده توسط باربیتورات ها بر

روی نورون های مغزی هنوز به درستی روشن نشده است، به نظر می رسد که اثر این مواد از طریق تسهیل مهارى واسطه ی شیمیایی گابا(گیرنده های  $GABA_A$  در مغز) و در نتیجه افزایش ورود یون کلر به درون سلولهای نورونی باشد.(گیرنده های  $GABA_B$  باعث خروج بیشتر پتاسیم از سلول میشوند). گابا یک ماده مهارى در سیستم اعصاب مرکزی است که روی دو نوع گیرنده ی  $GABA_A$  و  $GABA_B$  اثر می کند. گیرنده های  $GABA_A$  به هدایت یون کلر در ارتباط هستند و محل های خاصی برای اتصال باریتورات ها و بنزودیازپین ها روی این گیرنده ها وجود دارد. بیشتر با گیرنده گابا نوع A سرو کار داریم ( $GABA_A$ ) که 5 زیر واحد دارد: 2 تا آلفا، دو تا بتا و یکی گاما.

به آلفا؛ خود گابا متصل می شود      به بتا؛ باریتوراتها      به گاما؛ بنزودیازپینها

هر کدام از این گیرنده های گابا تنوع زیادی در CNS دارند.

گیرنده های گابا در قسمتهای مختلف مغز مثل ناحیه لیمبیک، تالاموس و هیپوتالاموس پراکنده اند. در ناحیه آمیگدال مغز که با بروز احساسات ترس و اضطراب مرتبط است؛ دیده شده که جریان خون در افراد مضطرب در این قسمت بیشتر می شود. همینطور در بیماران پانیک(حمله وحشت) کاهش اتصال بنزودیازپینها وجود دارد. افزایش فعالیت آمیگدال به همراه کاهش اثر مهارى گابا زمینه بروز اضطراب است. یعنی در واقع کاهش اثر مهارى گابا بر روی آمیگدال باعث حساس شدن آمیگدال به استرس ها می شود. بنزودیازپینها با اثر بر روی گیرنده گابا آستانه تحریک آمیگدال را پائین می آورند.

اتصال گابا به گیرنده های  $GABA_A$  موجب افزایش ورود یون کلر به درون بافت نورونی می شود و در نتیجه غشا هیپرپولاریزه می شود(داخل نرون بیشتر منفی میشود و در نتیجه پلاریزه شدن از طریق ورود یونهای مثبت سدیم به داخل و تولید ایمپالس در نرون سخت تر میشود). باریتورات ها و بنزودیازپین ها موجب تقویت اثر  $GABA_A$  بر روی هدایت یون کلر می شوند. در حضور باریتورات ها مدت زمان فعال بودن کانال کلر افزایش می یابد ولی بنزودیازپین ها موجب افزایش فرکانس باز و بسته شدن کانال کلر وابسته به  $GABA_A$  می شوند. از طرف دیگر باریتورات ها از طریق حل شدن در غشای نورون ها ممکن است از آزاد شدن واسطه های تحریکی نیز جلوگیری کنند. به همین علت باریتورات ها بیش از بنزودیازپین ها باعث تضعیف سیستم اعصاب مرکزی می شوند و خطرناک تر از بنزودیازپین ها هستند.



## ● فارماکو کینتیک

باربیتورات ها به راحتی از معده، روده ی کوچک و رکتوم جذب می شوند و پس از جذب به تمام نسوج و مایعات بدن نفوذ می کنند. همچنین باربیتورات ها از جفت عبور کرده و به طور وسیعی در نسوج جنین منتشر می شوند. باربیتورات های فوق العاده کوتاه اثر غلظت های زیادتری به صورت ذخیره در بافت چربی ایجاد می کنند. باربیتورات ها عمدتاً در کبد متابولیزم می شوند. اکثر متابولیت ها غیرفعال هستند و از طریق ادرار دفع می شوند. فنوباربیتول به میزان 30 درصد دست نخورده از طریق ادرار دفع می شود. بنابراین قلیایی کردن ادرار موجب افزایش دفع فنوباربیتال می شود (مولکول فنوباربیتال اسید ضعیف است و در محیط قلیایی ادرار بیشتر یونیزه شده و فرم یونیزه قابلیت عبور کمتری از غشا دارد و امکان بازجذب دارو سختتر میشود در نتیجه دفع دارو افزایش می یابد. نکته: آمپول فنوباربیتال قلیایی است چون برای حل شدن لازم است درصد بیشتری از دارو یونیزه شود). باربیتورات از طریق خوراکی، شیاف رکتال، تزریق عضلانی و تزریق وریدی تجویز می شوند. راه خوراکی ترجیح دارد اما اگر به علت خاصی (در بچه ها یا حالت استفراغ) تجویز خوراکی میسر نباشد می توان از شیاف رکتال در این موارد استفاده کرد. اگر شروع اثر سریع مورد نظر باشد (مثل درمان تشنج) دارو را از راه عضلانی یا وریدی مصرف می کنند. نیمه عمر باربیتورات ها با یکدیگر متفاوت است.

غذاهایی که ادرار را اسیدی میکنند	غذاهایی که ادرار را قلیایی میکنند
گوشت (بره، مرغ، ماهی)	گیاهای و سبزیجات (اسفناج، پیاز، هویج، سیر، کلم)
فراورده های لبنی (پنیر، شیر، ماست..)	آب لیمو، ترکیبات حاوی اسید سیتریک
نوشیدنی هایی مثل چای، قهوه، آب میوه، نوشابه ها	دانه های غلات (بادام، کدو، کنجد، عدس، زیره)
شکلات و شیرینی جات	نوشیدنیهای گیاهی (شیر سویا، چای سبز)
روغن ها (مارگارین، آفتاب گردان، ذرت)	میوه ها (ریوند، آوکادو، گریپ فروت، گوجه فرنگی)
عسل، تخم مرغ، بیسکویت	گل گاو زبان، روغن زیتون، روغن گل مغربی، شاهدانه

## □ کاربرد های باربیتوراتها :

قبلاً بعنوان داروی خواب مصرف می شدند اما امروزه بنزودیازپین ها جایگزینشان شده اند.

✂ در درمان یرقان (زردی) نوزادان Neonatal Jaundice (بعلت خاصیت القا آنزیمی و متابولیز سریعتر بیلی روبین)



به طور کلی باریتورات های کوتاه اثر و متوسط الاثر مثل سکوباریتال و اموباریتال به عنوان خواب اور مصرف می شوند. اثر خواب اور گاهی در عرض 15 دقیقه پس از بلع دارو ظاهر می شود اما به طور معمول این مدت بین 30 تا 60 دقیقه است. مصرف یک دوز واحد دارو خواب غیر منقطعی به مدت 5 تا 6 ساعت ایجاد می کند. میزان خواب با حرکات سریع چشم (REM) کاهش می یابد. باریتورات ها تا حدی میزان خواب REM را کم می کنند ولی به طور کامل محو نمی کنند، بنابراین مصرف آنها معمولاً باعث تغییرات رفتاری و شخصیتی نمی شود.

## 2 بی هوشی

مقادیر بسیار زیاد باریتورات های خواب اور می توانند موجب بیهوشی جراحی شوند. معهداً فقط باریتورات های فوق العاده کوتاه اثر مانند تیوپنتال و متوهگزیتال فوق العاده در چربی محلول هستند و بنابراین نفوذشان به مغز سریع است. از طرف دیگر این داروها توزیع مجدد دارند بدین صورت که با خروج از مغز در بافت چربی و نسوج دیگر توزیع می شوند و همین امر باعث می شود که طول مدت اثر آنها کوتاه باشد. پنتوباریتال به سرعت تیوپنتال وارد مغز نمی شود و بنابراین برای بیهوشی مفید نیست.

## 3 اثرات ضد تشنج

تمام باریتورات های آرام بخش - خواب اور به طور موثری بر ضد تشنج نیز اثر دارند و در دوز مناسب موجب وقفه تشنجات کزاز و بحران صرعی می شوند. اثر ضد تشنج فنوباریتال بیشتر از بقیه داروهاست و به همین علت برای پیشگیری از حملات صرعی خصوصاً حملات تونیک - کلونیک مفید است. به غیر از فنوباریتال دو داروی باریتوریک دیگر از جمله متاریتال نیز اثر ضد صرع دارند.

## 4 اثر ضد درد

باریتورات ها برخلاف اوپیوئیدها و داروهای ضد درد غیرمخدر نمی توانند با مقادیری که ایجاد بیهوشی نکند درد را تسکین دهند و بنابراین هیچ گاه به عنوان داروی ضد درد بصورت خورکی مصرف نمی شوند.

## 5 اثر بر تنفس

اثر مقادیر خواب اور این داروها روی تنفس اشخاص طبیعی مشابه تغییراتی است که در جریان خواب طبیعی به وجود می آید. اما مقادیر زیادتر این داروها موجب کاهش حجم دقیقه ای می شود. تعداد حرکات تنفس ممکن

است کاهش یا افزایش یابد. بروز مرگ در اثر مسمومیت باربیتورات ها ناشی از تضعیف تنفسی است. مقادیر سمی باربیتورات ها موجب فلج مرکز تنفس در بصل النخاع شده و منجر به مرگ می شود. تجویز مقادیر خواب اور در افراد دچار بیماری های ریوی و بیماری های مزمن انسدادی ریه ممکن است ایجاد تضعیف تنفس نماید. بروز لارنگوسپاسم گاهی اوقات در زمان مسمومیت با باربیتورات ها دیده می شود و این مسئله در زمان تجویز باربیتورات های فوق العاده کوتاه اثر که برای ایجاد بیهوشی از طریق وریدی مصرف می شوند، بایستی مد نظر قرار گیرد.

### 6 اثر بر قلب و عروق

در مقادیر آرام بخش و خواب اور اثر مهمی روی قلب و عروق افراد سالم ندارند ولی در افراد دچار نارسائی احتقانی قلب، هیپوولمی و نارسائی قلب و عروق موجب تضعیف قلب می شوند. تجویز این داروها به افراد دچار فشار خون بالا موجب کاهش فشار سیستولی و دیاستولی در مصرف کننده می شوند. مقادیر سمی این داروها موجب تضعیف عمل میوکارد، اتساع عروق و در نهایت هیپوتانسیون و کلاپس قلب و عروق می گردد.

### 7 اثر بر کبد

مقادیر خواب اور باربیتورات ها تغییر خاصی در عمل آنزیم های کبدی ایجاد نمی کنند. حتی در افراد دچار بیماری شدید کبد تغییرات ایجاد شده به حدی نیست که قطع دارو را ایجاب کند. باربیتورات ها موجب افزایش میزان آنزیم هایی می شوند که متابولیسم بسیاری از داروهای مهم مثل وارفارین را افزایش می دهند.

### علت عدم مقبولیت باربیتوراتها :

✓ داشتن رنج درمانی باریک. Narrow therapeutic-to-toxic dosage range.

✓ سرکوب خواب REM

✓ تولرانس به سرعت رخ می دهد

✓ پتانسیل بالا برای وابستگی فیزیکی و سوء مصرف

✓ القا کننده قوی آنزیمی کبد و بروز تداخلات داروی در مصرف همزمان با سایر داروها

## ☑ مقایسه باریتورات ها با بنزودیازپین ها

◆ باریتوراتها باعث کاهش فشار خون می شوند در حالیکه بنزودیازپینها معمولا تاثیری روی فشار خون ندارند.

◆ هر دو باریتوراتها و بنزودیازپینها اثرات ضد تشنجی دارند.

◆ بنزودیازپینها شل کننده عضلات هستند ولی باریتوراتها این اثر را ندارند.

◆ تولرانس متقاطع بین بنزودیازپینها و باریتوراتها وجود دارد یعنی وقتی بیماری به بنزودیازپین مقاوم شد

احتمالا نسبت به اثر باریتوراتها نیز مقاوم شده است.

◆ علائم قطع مصرف ناگهانی با باریتوراتها شدید تر و خطرناک تر است تا بنزودیازپینها.

◆ نقص و ناهنجاری جنینی در مورد باریتوراتها حتمی است و در مورد بنزودیازپینها احتمال وقوعش بسیار

بالاست. بچه های تازه متولد شده هم علائم ترک را نشان می دهند. چون دارو از طریق جفت به جنین می رسد

و بعد از دنیا آمدن دارو دیگر به نوزاد نمی رس بنابراین بدن بیمار علائم ترک را نشان میدهد.

## 👉 نکات مربوط به باریتورات ها

باریتوراتها بیشتر بصورت وریدی برای القای بیهوشی استفاده می شود.

متوهگزیتال بصورت داخل مقعدی برای کودکان بکار می رود.

\* توزیع باریتوراتها در بدن بستگی به:

A. حلالیت در چربی B. اتصال پروتئینی C. درجه یونیزاسیون در بافتهای مختلف بستگی دارد.

\* طول اثر داروهای با حلالیت بالای چربی به توزیع مجدد و مدت زمان انفوزیون آنها بستگی دارد.

\* متابولسیم باریتوراتها اکثرا اکسیداسیون کبدی است که تبدیل به متابولیتهای محلول در آب می شوند. (فاز 1)

## بنزودیازپین ها

گروه بنزودیازپین ها شامل تعداد زیادی داروست که همگی خصوصیات و خواص تقریباً یکسانی دارند. این دسته داروها علاوه بر خاصیت آرام بخش - خواب آور اثر ضد اضطراب دارند و به میزان زیادی برای همین منظور مصرف می شوند. کلردیاز پوکساید اولین داروی مورد استفاده بالینی این گروه است که در سال 1950 ساخته شد و پس از آن تعداد بسیار زیادی از این داروها ساخته شدند. داروهای مورد استفاده در حال حاضر شامل:

کلردیازپوکساید	دیازپام	اگزازپام	لورازپام
نیترازپام	کلونازپام	فلورازپام	آپرازولام
میدازولام			

تمام آنها اثربخشی یکسانی دارند ولی طول مدت اثر و قدرت اثرشان متفاوت است. (فارماکوکینتیک)

### ● مکانیسم اثر

به قسمتهایی از رسپتور گابا نوع  $GABA_A$  متصل میشوند

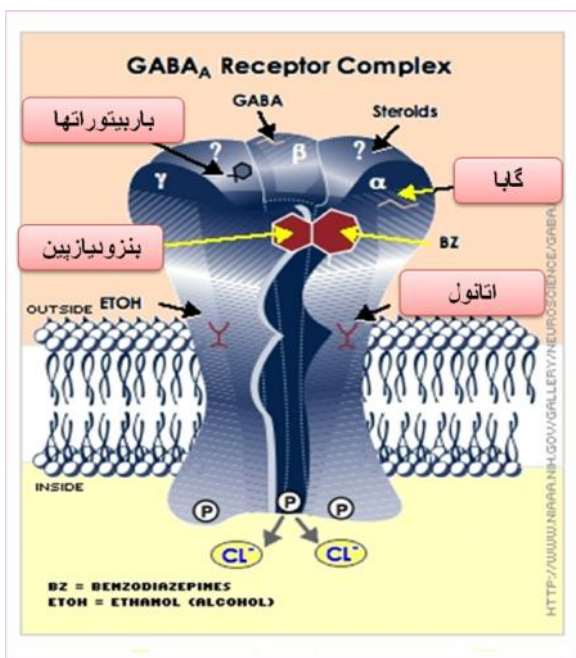
◀ تسهیل اثر گابا روی کانال کلر

◀ افزایش فرکانس باز شدن کانال کلر

◀ تسهیل ورود کلر به داخل

◀ افزایش اثر مهارگی گابا در CNS

● بدون حضور گابا اثری ندارند.



بنزودیازپین ها و باریتوراتها زمانی که گابا طبیعی بدن به گیرنده متصل باشد اتصال محکمتری با گیرنده ایجاد می کنند. بنزودیازپین ها چون تمایل رسپتور به گابا را افزایش میدهند و ورود یون کلر را تسهیل کرده و باعث هایپرپلاریزاسیون سلول می شوند (داخل سلول بیشتر منفی میشود و برای ایجاد پتانسیل عمل و مثبت شدن داخل سلول نیاز

است میزان بیشتری یون سدیم وارد شود در نتیجه تولید پتانسیل عمل و ایمپالس سختتر شده و مهار عصبی رخ میدهد، به نوعی آگونیسیت غیر مستقیم گابا محسوب می شوند. گیرنده های گابا در قسمتهای مختلفی از مغز پراکنده هستند و قسمتهای مختلف مغز مسئول پاسخ های متفاوت به داروهای بنزودیازپینی مثل کاهش اضطراب، فراموشی، شلی عضلات و ضد تشنج است.

### 📖 آگونیسیت/پارشیتال آگونیسیت و آنتاگونیسیت

◆ موادی که به گیرنده گابا متصل میشوند و اثر مهاری گابا را تشدید می کنند: آگونیسیت کامل هستند مثل لورازپام، میدازلام و ..

◆ موادی که به بعد از اتصال به گیرنده پاسخی کمتر از پاسخ آگونیسیت ایجاد می کنند: پارشیتال گونیسیت هستند مثل زولپیدم

### ● فارماکوکینتیک

زمان شروع اثر بستگی به سرعت جذب و توزیع دارو پس از تجویز یک دوز واحد دارو دارد. اما پس از حالت ثبات غلظت دارو در بدن (پس از 5 نیمه عمر) طول مدت اثر عمدتاً به سرعت متابولیسم و دفع بستگی دارد. با این توضیح داروهای مثل اگزازپام، لورازپام، الپرازولام و تریازولام جزو داروهای کوتاه اثر و دیازپام، کلردیاز پوکساید، پرازپام، فلورازپام جز داروهای طویل الاثر محسوب می شوند. بعضی دیگر فرم خوراکی دارند. به طور کلی بنزودیازپین ها پیوند پروتئینی بالایی دارند. بنزودیازپین ها گردش روده ای - کبدی دارند. وجود غذا در دستگاه گوارش موجب تاخیر در جذب این داروها می شود.

متابولیسم بنزودیازپین ها پیچیده است. محل اصلی متابولیسم داروها در کبد است و این داروها عمدتاً از طریق اکسیداسیون و کونژوگه شدن متابولیسم می شوند و اکثراً به متابولیت فعال مثل ان - دس متیل دیازپام تبدیل می شوند. لورازپام و اگزازپام متابولیت فعال ندارند و در اثر متابولیسم غیرفعال می شوند.

نام دارو	نام تجارتي	مدت اثر	راه مصرف	زمان حداکثر غلظت	نیمه عمر
ژنریک				پلاسمایی (ساعت)	(ساعت)
آلپرازولام	زاناکس	کوتاه	خوراکی	1 - 2/5	7-15





عضلانی است. بنزودیازپین ها موجب افزایش استانه ی تحریک حملات تشنجی می شوند و محل اصلی اثر ضد تشنج انها سیستم لیمبیک و تشکیلات مشبک مزنسفال است. اثر ضد تشنج بنزودیازپین ها (خصوصاً دیازپام) احتمالاً به علت تسهیل عمل مهارى گابا در سلول های پورکنز و مخچه می باشد.

### ← کاربردهای بنزودیازپین ها

- ☞ بر طرف کردن اضطراب
- ☞ رفع بی خوابی
- ☞ درمان تشنج
- ☞ رفع اسپاسم عضلانی
- ☞ برای سدیشن و آمنزی (فراموشی) قبل از جراحی

☞ کنترل علائم ترک به الکل و سایر آرامبخش ها

### ← عوارض بنزودیازپینها

☞ در دوزهای بالا ضعف سیستم ایمنی و دپرسیون تنفسی

☞ کاهش دقت عملکرد ذهن و حافظه

☞ خطر بروز تولرانس و وابستگی ذهنی و جسمی

☞ خواب آلودگی در طی روز

☞ احتمال عدم تعادل و سقوط و شکستگی

☞ خطر علائم ترک (بازگشت بی خوابی)

☞ خطر سوء مصرف Abuse Risk

☞ تولرانس یا تحمل Tolerance : کاهش پاسخ به دارو در دوزهای بعدی که به منظور رسیدن به همان

پاسخ قبلی نیاز است دوز بیشتری از دارو مصرف شود. علت احتمالی آن به دان رگولیشن Down

Regulation (رفتن از سطح غشا به داخل سیتوپلاسم) رسپتورهای بنزودیازپینی نسبت داده می شود.

### دیازپام DIAZEPAM

شکل دارویی	حداقل قیمت	دیازپام های موجود در ایران
SUPPOSITORY	1400	DIAZEPAM 10MG SUPP
TABLET	190	DIAZEPAM 10MG TAB

DIAZEPAM 10MG/2ML AMP	3400	AMPOULE
DIAZEPAM 2MG TAB	170	TABLET
DIAZEPAM 2MG/5ML 120ML SYRUP	12000	SYRUP
DIAZEPAM 2MG/5ML 60ML SYRUP	8000	SYRUP
DIAZEPAM 5MG SUPP	1000	SUPPOSITORY
DIAZEPAM 5MG TAB	180	TABLET

◀ باعث مهار CNS با تسهیل فعالیت گابا بر روی رسپتور  $GABA_A$  می شود.

◀ با مهار اثر گلیسین (اسید آمینه محرکی) اثرات شل کننده عضلات بروز می دهد.

◀ پاسخ سیستم تنفسی به افزایش غلظت  $CO_2$  را کاهش می دهد.

◀ بسیار قلبیایی است.

◀ اثرات ضد درد ندارد.

◀ در نشنج ها بصورت وریدی به کار می رود.

◀ به صورت خوراکی ، عضلانی و وریدی به کار می رود.

◀ آرام بخشی قبل عمل : 5 تا 10 میلیگرم خوراکی 1 ساعت قبل از عمل

◀ القای بیهوشی : 0.1 تا 0.2 میلیگرم به ازای هر کیلو وزن بدن بصورت وریدی

◀ تشنج : 5 تا 10 میلیگرم وریدی هر 5 دقیقه تا 30 میلیگرم

◀ شروع اثر :

وریدی : 2 دقیقه      رکتال : کمتر از 10 دقیقه      خوراکی : یکریع تا یک ساعت

◈ عوارض، تداخلات و احتیاطات دیازپام

✓ آپنه، دپرسیون تنفسی

✓ منع مصرف در بیماران مبتلا به گلوکوم

✓ ناسازگاری در مصرف وریدی همزمان با بسیاری از داروها

✓ برای جلوگیری از ایست تنفسی باید با سرعت کمتر از 5 میلیگرم در دقیقه تجویز شود

#### ◆ میدازولام MIDAZOLAM

میدازولام های موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
MIDAZOLAM HCL 15MG/3ML AMP	8000	AMPOULE
MIDAZOLAM HCL 5MG/1ML AMP	4600	AMPOULE
MIDAZOLEX® 15MG/3ML AMP	8000	INJECTION
MIDAZOLEX® 5MG/1ML AMP	4600	INJECTION

بنزودیازپینی با شروع اثر سریع و اثرات آمنزیک (فراموشی آور) Amnesia

نسبت به دیازپام:

- شروع اثر سریعتری دارد، (وریدی 1 تا 3 دقیقه / عضلانی 5 دقیقه)
- عوارض موضعی کمتری ایجاد می کند. (درد در محل تزریق ندارد)
- طول اثر کوتاه تری دارد.
- اثرات فراموشی آور بیشتری دارد.
- 3 تا 4 برابر پوتنسی آرام بخشی بیشتری دارد.
- ☑ حلالیت آن به PH بستگی دارد.
- ☑ حلالیت مناسب آن در آب ترکیب وریدی با تحریک موضعی کمتری ایجاد می کند و جذب عضلانی بهتری دارد.
- ☑ حلالیت مناسبش در چربی (لیپوفیلیسیته) تحریک عروقی را به حداقل می رساند.
- ☑ اثراتش با فلومازنیل بر می گردد.

☑ به صورت داخل بینی و داخل مقعدی هم به کار می رود.

## ◀ کاربردهای میدازولام

◀ آرام بخشی قبل از عمل

◀ القای بیهوشی

◀ آرام بخشی همراه با هوشیاری Conscious sedation

◀ برای موارد تشخیصی و اندوسکوپی کوتاه مدت

📖 آرام بخشی همراه با هوشیاری Conscious sedation

حداقل اثر کاهش هوشیاری ایجاد میشود، بیمار سیستم تنفسی و قلبی اش تحت تاثیر قرار نمی گیرد، به دستورات کلامی پاسخ میدهد و میتواند مراحل ناخوشایند پروسه ای که بروی وی انجام می شود را راحتتر تحمل کند. بدین منظور از داروهایی مثل بنزودیازپینها (میدازولام)، مخدرها (فتانیل و مرفین)، داروهای خواب آور (باربیتوراتها)، پروپوفول و کتامین استفاده می شود.

مثالها: ♦ دبریمان زخم ♦ بخیه کودکان ♦ لومبار پانکچر (نمونه گیری نخاعی) ♦ تخلیه آبه ها ♦ گذاشتن چست تیوب ♦ تمیز کردن سوختگی ♦ سی تی اسکن و سایر موارد تشخیصی در کودکان ♦ لاواژ پریتون (شستشوی صفاق) ♦ برداشتن IUD

## ◀ دوز میدازولام

◀ می تواند بصورت خوراکی، عضلانی یا وریدی تجویز شود.

◀ برای آرام بخشی قبل از عمل: 0.07 تا 0.08 میلی گرم به ازای هر کیلو 1 ساعت قبل عمل، بصورت

عضلانی

◀ القای بیهوشی: 0.05 تا 0.035 میلی گرم به ازای هر کیلو وزن، به صورت وریدی

◀ نگه داشتن در حالت آرام بخشی: 0.035 میلی گرم به ازای هر کیلو در شروع سپس به آهستگی به دوز

0.1 میلی گرم به ازای هر کیلو می رسد.

☞ در ترکیب با اپیوئیدها (فنتانیل و میریدین)، دپرسیون تنفسی و هیپوکسمی، طول اثر دارو بیشتر می شود.

◀ به عنوان ضد تشنج : شروع وریدی 0.15 تا 0.2 میلی گرم به کیلوگرم ادامه انفوزیون 0.75 میلی گرم به ازای هر کیلو در دقیقه

### ◀ عوارض و احتیاطات میدازولام

☠ آپنه و ضعف تنفسی حین و بعد عمل

☞ منع مصرف در بیماران با سابقه حساسیت و گلوکوم با زاویه بسته Narrow angle glaucoma

☞ نسبت به دیازپام بیشتر فشارخون و مقاومت عروق محیطی را کاهش می دهد

### ◀ تجهیزات و وسایل موقع حفظ سدیشن

ماسک اکسیژن      پالس اکسیمتر (سنجش اکسیژن خون) Pulse Oximetr

ثبت الکتروکاردیوگرام ECG      ساکشن Suction

لارینگوسکوپ Laryngoscope      آمبو بگ Ambu Bag

◀ تداخلات دارویی میدازولام : نیاز به داروهای بیهوشی و تزریقی مثل تیوپنتال را کاهش میدهد.

⬇️ داروهایی که متابولیسم میدازولام را مهار می کنند (افزایش مقدار و در نتیجه افزایش اثر میدازولام)

↓ سایمتیدین      ↓ آزالوهای ضدقارچ (کتوکونازول و ایتراکونازول)

↓ امپرازول      ↓ آنتی بیوتیک های ماکرولید (اریترومایسین)

↓ آب گریپ فروت      ↓ داروهای ضد ویروس      ↓ دیلتیازم و وراپامیل

⬆️ داروهایی که متابولیسم میدازولام را افزایش می دهند (کاهش مقدار و در نتیجه کاهش اثر میدازولام)

↑ ریفامپین      ↑ داروهای ضد تشنج

### ◀ آنتاگونیست بنزودیازپینها

فلومازنیل Flumazenil (آنتاگونیست انتخابی و رقابتی بنزودیازپین ها)، طول اثر کوتاه یک تا 2 ساعته

◀ اثرات آرام بخشی، ضعف تنفسی، فراموشی و اختلال سایکوموتور بنزودیازپین ها را بر می گرداند.

◀ برگشت سدیشن : 0.2 تا 1 میلی گرم وریدی هر 20 دقیقه (0.2 میلیگرم در دقیقه)

◀ اُور دوز Over dose و مسمومیت با بنزودیازپینها : 1 میلیگرم وریدی (0.5 میلی گرم در دقیقه)

◀ حداکثر دوز قابل استفاده : 3 میلی گرم در یک ساعت

◀ عوارض و احتیاطات فلومازنیل

● تحریک پذیری CNS شامل:

◊ تشنج seizure ◊ تهوع Nausea ◊ سرگیجه و گیجی : Dizziness

◊ تحریک پذیری : Agitation ◊ ممکن است علائم ترک را نشان دهد Withdrawal

چون طول اثر فلومازنیل کوتاه است و بنزودیازپین ها ممکن است به علت انتشار در بافتهای چربی طول اثری بالایی داشته باشند بیمار باید به طور مرتب چک شود.

### خواب آورهای غیر بنزودیازپینی

شکل دارویی	حداقل قیمت	زولپیدم های موجود در ایران
TABLET	660	ZOLPIDEM 10MG TAB
TABLET	390	ZOLPIDEM 5MG TAB
F.C. Tablet	660	RAPIDEM® 10MG TAB
TABLET	3300	STILNOX® 10MG TAB
TABLET COATED	2400	ZOLDEM® Hexal 10MG TAB
Scored F.C. Tablet	660	ZOLINAX® 10MG TAB
F.C. Tablet	800	ZOLPIREST® 10MG TAB

زولپیدم Zolpidem (کاربرد در شروع خواب)

زالپلون Zaleplon (کاربرد در شروع خواب)

اسزوپیکلون Eszopiclone (کاربرد در شروع و ادامه خواب)

فقط به قسمتی از گیرنده گابا متصل می شود که اثر القای خواب ایجاد می کند بنابراین عوارض ناخواسته کمتری دارد. در این داروها تولرانس و وابستگی خیلی کمتر رخ می دهد. به طور کلی در مقایسه با بنزودیازپینها طول اثر کوتاه تری دارند و در نتیجه بیمار در روز بعد احساس خواب آلودگی نخواهد داشت. اما بعد از قطع دارو اختلال حافظه و بازگشت بی خوابی خواهد داشت.

### راملتون Rameleton

- ◆ آگونست گیرنده ملاتونین
- ◆ کاهش زمان به خواب رفتن
- ◆ بدون بی خوابی راجعه
- ◆ فاقد علائم سندرم محرومیت
- ◆ فاقد قابلیت سوء مصرف (نشنگی ایجاد نمیکند)

بر روی گیرنده های ملاتونین اثر دارد و خطر وابستگی و سوء مصرف وجود ندارد. برای شروع خواب مفید است عوارض سردرد، گیجی، تهوع و خستگی دارد.

### ▣ کاربردهای بنزودیازپینها در موارد مختلف :

☞ درمان اضطراب : داروهای بنزودیازپین متوسط و طولانی اثر

☞ اختلالات پانیک و فوبیک : آلپرازولام و کلونازپام

☞ در درمان اضطراب مزمن: بوسپیرون (فاقد اثرات آرامبخشی، اختلالات شناختی) شروع اثراتش بیش از یک هفته به طول می انجامد

☞ بی خوابی: استازولام، فلورازپام، تریازولام زولپیدم، زالپلون (اثرات خواب آلودگی در طول روز کمتر است)

☞ بیهوشی دیازپام، میدازولام و تیوپنتال

☞ فراموشی آنتروگرااد با بنزودیازپین ها

☞ اثرات ضد تشنجی: دوزهای بالایی از دیازپام، کلونازپام، لورازپام

☞ در صرع پایدار: دوزهای بالا از دیازپام، لورازپام و فنوباریتال به صورت تزریق وریدی

☞ اثرات شل کنندگی عضلات: مپروبامات، دوزهای بالا از دیازپام

☞ درمان علائم سندرم ترک بنزودیازپین های طولانی اثر (دیازپام، کلردیازپوکساید)

☞ علائم مسمومیت با این داروها:  $\blacklozenge$  تضعیف تنفسی  $\blacklozenge$  افت فشار  $\blacklozenge$  اختلال در عملکرد قلب

### ☐ متابولیسم و دفع بنزودیازپینها

متابولیسم توسط آنزیم های کبدی

☞ بسیاری بنزودیازپین ها دارای متابولیت فعال هستند (به جز لورازپام و اگزازپام)

☞ تمام باریتورات ها متابولیزه می شوند به جز فنوباریتال

زولپیدم و زالپلون به سرعت توسط آنزیم های کبدی متابولیزه می شوند

اسزوپیکلون هم توسط آنزیم های کبدی متابولیزه می شود (نیمه عمر 6 ساعت)

### ☞ عوارض

✓ اختلالات شناختی

✓ کاهش توانایی های روحی - حرکتی

✓ خواب آلودگی ناخواسته در طول روز

این عوارض با داروهای بنزودیازپینی طولانی اثر بیشتر است.

### ☞ مصرف بیش از حد

تضعیف سیستم تنفسی و قلب و عروقی

### ☞ درمان مسمومیت

باز نگه داشتن مسیرهای هوایی و حمایت تهویه ای



فلومازنیل سبب خنثی کردن اثرات تضعیف‌کنندگی بنزودیازپین، اسزوپیکلون، زولپیدم و زالپلون می‌گردد. بعلت اینکه مسمومیتها معمولاً با چنددارو رخ میدهند و در استفاده از فلومازنیل ممکن است تشنج رخ دهد معمولاً از این دارو استفاده نمیکند.

## 📖 آنتی هیستامین ها

شکل داروی	حداقل قیمت	آنتی هیستامین های تزریقی در ایران	اثر روی گیرنده
AMPOULE	2600	CHLORPHENIRAMINE MALEATE 10MG/1ML AMP	H1
AMPOULE	16000	PHENERGAN® 25MG/ML 1ML AMP	H1
AMPOULE	8000	PROMETHAZINE 50MG/2ML AMP	H1
AMPOULE	3600	RANITIDINE 50MG/2ML AMP	H2
INJECTION	4000	CIMETIDINE- 200MG/2ML AMP	H2

هیستامین از دو کلمه ی یونانی به نام Histos به معنی بافت و amin به معنی ترکیبات حاوی نیتروژن مشتق شده است، در نتیجه هیستامین به معنی امین بافتی است. این ماده برای اولین بار در سال 1910 از عصاره ی ارگو به دست آمد و در سال 1927 به عنوان یک ماده ی طبیعی در بدن شناخته شد. هیستامین و سروتونین به همراه مواد دیگری مثل پپتیدهای اندوژن (آنژیوتانسین) و پروستاگلاندین ها و لکوترین ها در یک گروه فارماکولوژی به نام اتاکوئیدها (Autacoids) تقسیم بندی می شوند.

### ◀ توزیع :

هیستامین یک آمین فعال بیولوژیک است که در حالت طبیعی در اغلب بافت های بدن وجود دارد و بیشترین مقدار آن در پوست، ریه و دستگاه گوارش قرار دارد. این اندام ها اغلب در معرض ضایعات بیرونی قرار دارند و نیاز به حفاظت دارند. هیستامین آزاد شده از بافت آسیب دیده نقش گذرا در ایجاد التهاب دارد و تا اندازه ای بافت را در مقابل ضایعه به وجود آمده، محافظت می کند.

محل اصلی تولید و ذخیره شدن هیستامین در خیلی از بافتها، گرانولهای موجود در سیتوپلاسم سلول های ماست (Mast Cell) است، ولی در خون این عمل در سلول های بازوفیل که شباهت عملی زیادی با سلول های ماست دارند، انجام می پذیرد. سلول های ماست، کوچک و بیضی شکل هستند و به طور گسترده در بافت های پیوندی نرم قرار دارند. مقدار هیستامین هر عضو رابطه ی مستقیم با تعداد سلول های ماست در آن دارد. این سلول ها به مقدار زیادی در عروق خونی کوچک و سلول های ماهیچه صاف برونش یافت می شوند. به طوری که بیشترین غلظت سلول های ماست در بدن در این عضو قرار می گیرند. محل های دیگری از جمله پوست، مخاط گوارشی، و سیستم اعصاب مرکزی (احتمالاً به عنوان میانجی عصبی در تنظیم حرارت بدن) حاوی هیستامین نسبتاً زیادی است. هرچند هیستامین در اغلب غذاها وجود دارد و توسط میکروب های فلور روده ساخته می شود ولی این مقدار هیستامین بخش کمی از ذخیره آن را در بدن تشکیل می دهد. هیستامین در بدن

از دکربوکسیلاسیون اسید آمینه ال-هیستیدین ساخته می شود. بعد از ساخته شدن به سرعت ذخیره یا غیر فعال می شود. هیستامین به صورت کمپلکس همراه با هپارین و موارد دیگر ذخیره می شود و تا زمانی که در حال ذخیره باشد از نظر فارماکولوژی غیرفعال است. عوامل مختلفی از جمله واکنش های انتی ژن - انتی بادی (مانند تریپسین)، ضایعات شیمیایی و مکانیکی، داروهای با خاصیت باز آلی (مانند مرفین و توبوکورارین) و دگرانوله شدن سلول های ماست همگی موجب آزاد شدن هیستامین به فضای خارج سلولی می شوند. تماس هیستامین آزاد با بافت محل اثر، واکنش هایی را به وجود می آورد که از یک خارش ساده تا شرایط کشنده مثل شوک آنافیلاکتیک را شامل می شود. احتمال دارد که هیستامین آزاد شدن خود را از سلول های ماست با واسطه ی یک سیستم بازخورد (Feedback) منفی کنترل کند. وجود این سیستم در سلول های ماست ریه به تایید نرسیده است.

#### ← اثر پاتولوژیک هیستامین:

این ماده در خیلی از اختلالات پاتولوژیک دخالت دارد. یکی از مهم ترین این اختلالات واکنش های ازدیاد حساسیت یا الرژی است. هیستامین یک عامل مهم در واکنش آنافیلاکتیک نوع اول است. افراد مبتلا به ازدیاد حساسیت نوع اول نسبت به یک ماده ی خارجی که از راه خوراکی، استنشاقی یا تزریقی وارد بدن آنها شده حساس بوده و یک واکنش الرژیک نشان می دهند. این مواد الرژن متنوع هستند و شامل گرده های گل، سبزه، دانه ها، گرد و خاک، پر و بال حیوانات، مواد غذایی (مانند صدف دریایی، توت فرنگی)، نیش حشرات و به خصوص داروها (مانند پنی سیلین) می باشند. این نوع ازدیاد حساسیت منجر به یک سری عوارض می شود که از یک فرم ساده ی کهیر تا شوک آنافیلاکتیک را شامل می شود. واکنش آنافیلاکتیک نوع اول حاصل اتصال یک انتی ژن به انتی بادی به خصوص از نوع ایمونوگلوبولین E بر روی سلول های ماست است. حاصل اتصال دگرانوله شدن سلول ماست و آزاد شدن مقدار زیادی هیستامین و مواد واسط دیگر و نهایتاً ایجاد علائم الرژیک است. اختلالات متعددی مانند کهیر، اتوپی (رینیت الرژیک، تب یونجه)، الرژی های غذایی، اسم برونشی و آنافیلاکسی سیستمیک همگی با واکنش آنافیلاکسی نوع اول به وجود می آیند.

آزاد شدن هیستامین با فیدبک منفی روی سایر است سل ها از آزاد شدن بیشترش جلوگیری می کند. اما در ریه این مکانیسم تنظیم ترشح هیستامین وجود ندارد. وقتی بافت آسیب می بیند هیستامینی که آزاد شده باعث اتساع عروق بصورت موضعی و نشت پلاسما از رگ به فضای بین سلولی می شود که ما تورم و قرمزی را مثلاً در پوست می بینیم.

## اثر فارماکولوژیک

مکانیزم اثر: اثر ناشی از هیستامین در بدن با واسطه ی دو گیرنده به نام های  $H_1$  و  $H_2$  انجام می پذیرد (اخیراً وجود گیرنده ها  $H_3$  در سیستم اعصاب مرکزی و انتهای اعصاب هیستامینی به اثبات رسیده است). تحریک گیرنده های هیستامینی موجب افزایش کلسیم داخل سلولی می شود که این عمل در مورد گیرنده  $H_2$  از طریق افزایش غلظت AMP حلقوی درون سلول و در مورد  $H_1$  احتمالاً از طریق فسفاتیدیل انجام می شود. اثرات ناشی از هیستامین و گیرنده های واسطه ان در جدول زیر نشان داده شده است:

اندام گیرنده ی هیستامینی اثر فارماکولوژیک

### سیستم قلب و عروق

مویرگ ها (جریان خونی ریز)	$H_1$ و $H_2$	اتساع و افزایش نفوذ پذیری
شریانچه ها	$H_1$ و $H_2$	اتساع
قلب	$H_2$	افزایش انقباض پذیری و ضربان

### ماهیچه های صاف

برونش و برونشیول	$H_1$	انقباض
دستگاه گوارش	$H_1$	انقباض

### غدد اگزوکرین

معدده	$H_2$	ترشح اسید معدده
پوست	$H_1$	پاسخ سه گانه (قرمزی گرد با تورم)
بخش مرکزی غدد فوق کلیوی	$H_1$ و $H_2$ و $H_3$	ازاد شدن اپی نفرین و نوراپی نفرین. احتمالاً در تنظیم تشنگی، دما، ازاد شدن ADH، فشار خون و درک درد.
سیستم اعصاب مرکزی		

● هیستامینی که آزاد شده میتواند روی چند نوع گیرنده اثر کند:  $H_1$  تا  $H_4$

گیرنده  $H_1$  در عضلات صاف، عروق و مغز قرار دارد

گیرنده  $H_2$  در مخاط معده، عضله قلب و مغز قرار دارد

گیرنده  $H_3$  در مغز و قسمتهای پیش سیناپسی نرون ها است در تنظیم مکانسیم کنترل ترشح هیستامین موثر است.

گیرنده  $H_4$  در ائوزینوفیل ها، نوتروفیل ها است و در تنظیم سیستم ایمنی نقش دارد.

● اثر هیستامین بر بخشهای مختلف بدن :

سیستم عصبی : محرک اعصاب حسی مسئول انتقال درد و خارش ( $H_1$ )

قلبی و عروق : اتساع عروق با آزاد سازی نیتریک اکسید < کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی < افزایش

رفلکسی ضربان قلب (گیرنده های  $H_1$  و  $H_2$ )

بروز ادم : اثر هیستامین بر روی سلولهای اندوتلیال < اکتین و میوزین منقبض می شوند < جدا شدن سلولهای

اندوتلیال عروق < خروج مایعات و پروتئینهای پلاسما از عروق < ادم (گیرنده  $H_1$ )

افزایش قدرت و سرعت انقباضی عضله قلب (گیرنده  $H_2$ )

عضلات صاف دستگاه گوارش :

انقباض عضله صاف روده ها < افزایش حرکات روده ای < اسهال (گیرنده  $H_1$ ) \* در انسان خیلی اهمیت ندارد

عضلات صاف ریه :

انقباض برونشیولها (گیرنده  $H_1$ ) در افراد مبتلا به آسم حساسیت نسبت به هیستامین صد تا هزار برابر بیشتر است.

انقباض عضلات صاف رحم در خانمهای باردار که دچار شوک آنافیلاکسی شدند ممکن است باعث سقط شود

بافتهای ترشحاتی :

محرک ترشح پپسین و اسید معده (گیرنده  $H_2$ ) گیرنده  $H_3$  ترشح اسید را کاهش می دهد.

افزایش وزن: عدم وجود گیرنده H<sub>3</sub> با افزایش وزن و اشتها همراه بوده (نقش احتمالی آنتاگونیست)

مواد کاهش دهنده اثر هیستامین:

داروها از طرق مختلف اثر هیستامین در بدن را مهار می کنند. عده ای از داروها آنتاگونیست فیزیولوژیک این ماده بوده و اثر هیستامین بر روی عضلات صاف را مهار می کنند. نمونه ی این داروها اپی نفرین است که در شوک анафілактык مورد استفاده قرار می گیرد. داروهای دیگری آزاد شده هیستامین از سلول های ماست و بازوفیل را مهار می کند مانند کرومولین (Cromolyn) و محرک های بتا 2- ادرنرژیک (سالبوتامول و غیره)، که اغلب در درمان اسم مورد استفاده قرار می گیرند. داروهای گروه سوم آنهایی هستند که با هیستامین در اتصال به گیرنده رقابت می کنند. با کشف دو نوع گیرنده H<sub>1</sub> و H<sub>2</sub> برای هیستامین این داروها به دو دسته به نام های آنتاگونیست H<sub>1</sub> و آنتاگونیست H<sub>2</sub> تقسیم بندی می شوند.

وقتی بصورت کلی لفظ «آنتی هیستامین» بکار برده میشود منظور آنتاگونیستهای H<sub>1</sub> هستند

### آنتاگونیست های H<sub>1</sub>

شکل دارویی	حداقل قیمت	آنتی هیستامینهای H <sub>1</sub> نسل اول موجود در ایران
TABLET	250	CLEMASTINE 1MG TAB
AMPOULE	2800	CLEMASTINE 2MG/2ML AMP
TABLET	120	CYPROHEPTADINE HCL 4MG TAB
AMPOULE	2600	CHLORPHENIRAMINE MALEATE 10MG/1ML AMP
SYRUP	6000	CHLORPHENIRAMINE MALEATE 2MG/5ML 60ML SYRUP
TABLET	50	CHLORPHENIRAMINE MALEATE 4MG TAB
Capsule(Soft Gel)	250	DIPHENHYDRAMINE 25MG SOFT GEL CAP
SYRUP	5600	DIPHENHYDRAMINE COMPOUND 60ML SYRUP
ELIXIR	5400	DIPHENHYDRAMINE HCL 12.5MG/5ML 60ML ELIXIR
TABLET	40	DIPHENHYDRAMINE HCL 25MG TAB
AMPOULE	3000	DIPHENHYDRAMINE HCL 50MG/1ML AMP
AMPOULE	8000	PROMETHAZINE 50MG/2ML AMP
SYRUP	6000	PROMETHAZINE 5MG/5ML 60ML SYRUP
TABLET	125	PROMETHAZINE HCL 25MG TAB
TABLET COATED	100	HYDROXYZINE HCL 10MG TAB
SYRUP	7200	HYDROXYZINE HCL 10MG/5ML SYRUP
TABLET	150	HYDROXYZINE HCL 25MG TAB

شکل دارویی	حداقل قیمت	آنتی هیستامینهای H1 نسل دوم موجود در ایران
TABLET	290	CETIRIZINE 2HCl 10MG TAB
TABLET	220	CETIRIZINE 2HCl 5MG TAB
SYRUP	7200	CETIRIZINE 2HCl 5MG/5ML 60ML SYRUP
OPHTALMIC DROPS	7900	KETOTIFEN 0.25MG/ML 5ML OPHT DROP
ORAL DROPS	11000	KETOTIFEN 1MG/ML ORAL DROP
TABLET	170	KETOTIFEN FUMARATE 1MG TAB
SYRUP	8400	KETOTIFEN FUMARATE 1MG/5ML 120ML SYRUP
TABLET	425	LORATADINE 10MG TAB
SYRUP	6000	LORATADINE 1MG/ML 60ML SYRUP
TABLET	1700	FEXOFENADINE 120MG TAB
TABLET	2400	FEXOFENADINE 180MG TAB
TABLET	950	FEXOFENADINE 60MG TAB

در طول چندین سال گذشته از انواع مختلفی آنتاگونیست های هیستامین در درمان شوک، واکنش های آنافیلاکتیک و الرژی استفاده شده است. یک استفاده ی مهم آنتی هیستامین های نوع H<sub>1</sub> در الرژی بینی به خصوص تب یونجه است، این داروها در دراز مدت شخص را برضد واکنش های الرژیک محافظت نمی کنند و تنها یک اثر تسکینی کوتاه مدت به وجود می آورند. اثرگذاری داروهای آنتی هیستامین در افراد مختلف با هم فرق دارد. با مشاهده پاسخ بالینی نامطلوب با یک داروی ضد هیستامین می توان از داروی دیگر استفاده کرد. انواع مختلف داروهای ضد هیستامین به همراه مقدار مصرف و اثرات برجسته ای که در بدن به وجود می آورند در جدول زیر نشان داده شده است:

ملاحظات	دوز معمول بالغین	دارو
		<b>پاتانول امین ها</b>
ارام بخش ملایم تا متوسط	4-8 میلی گرم	کاریبی نوکسامین
ارام بخش شدید، ضد بیماری حرکت	50 میلی گرم	دیمن هیدرینات
ارام بخش شدید، ضد بیماری حرکت	25-50 میلی گرم	دیفن هیدرامین
ارام بخش شدید	1/25-25 میلی گرم	داکسی لامین
		<b>اتیلن دی امین</b>
جز سازنده قطرات چشمی	1-2 قطره	انتازولین
ارام بخش ملایم، جز سازنده ی		

پیریلامین 25-50 میلی گرم داروهای بدون نسخه

ارام بخش ملایم

تری پلی امین (PBZ) 25-50 میلی گرم

#### مشتقات پپرازین

برم فنیرامین 4-8 میلی گرم ارام بخش ملایم

کلر فنیرامین 4-8 میلی گرم ارام بخش ملایم، جز سازنده ی

داروهای بدون نسخه

دکس کلر فنیرامین 2-4 میلی گرم ارام بخش ملایم، ایزومر فعال

کلر فنیرامین

#### مشتقات فنوتیازین

پرومتازین 10-25 میلی گرم ارام بخش شدید، ضد تهوع و ضد

فعالیت موسکاربینی

#### پیرییدین

استی مینرول 10 میلی گرم بروز ارام بخش ناچیز

ترفنادین 60 میلی گرم بروز ارام بخش ناچیز

#### متفرقه

سیپروهیتادین 4 میلی گرم ارام بخش ملایم و اثر ضد سروتونین

لوراتادین 10 میلی گرم طولانی اثر، ارام بخش کم



✂ آنتی هیستامینهای گیرنده H<sub>1</sub> به دو دسته داروهای نسل اول و نسل دوم تقسیم می شوند :

← داروهای نسل اول بیشتر خواب آور هستند. از BBB عبور می کنند. معمول طول اثر کوتاهتری دارند و باید چند بار در طی روز تجویز شوند. معمولاً به غیر از خاصیت آنتی هیستامینی خاصیت آنتی کولینرژیک (کاهش ترشحات) هم دارند. (مثل دیمن هیدرینات - دیفن هیدرامین - هیدروکسی زین - کلرفنیرامین - پرومتازین - سیپروهپتادین - سیکلیزین و مکلیزین)

← داروهای نسل دوم : حلالیت چربی کمتری دارند ، ورود به BBB خیلی کمتر و در نتیجه عوارض خواب آلودگی کمتری دارند. طول اثر آنها معمولاً 12 تا 24 ساعت است. (مثل فکسوفنادین ، لوراتادین و ستیریزین و ترفنادین (بعلت خطر تداخل با داروهای مثل اریترومايسين و بروز آریتمی خطرناک قلبی حذف شد)

✂ مکانیزم اثر:

داروهای مهارکننده گیرنده ی H<sub>1</sub> اثر هیستامین آزاد شده از سلول های ماست در بدن را به طور رقابتی مهار می کند. این مواد گیرنده های H<sub>1</sub> موجود در اندام هدف مانند ماهیچه های صاف سیستم عروقی، برونش ها و برونشیول ها، دستگاه گوارش، غدد اشکی، بزاقی و غدد مخاط تنفسی که قبلاً بر روی گیرنده ی نشسته است را مهار کرد. بنابراین این داروها وقتی موثرند که قبل از آزاد شدن هیستامین مصرف شده باشند( داروهای مهارکننده گیرنده H<sub>1</sub> یک اثر شبیه اتروپین در مهار کردن گیرنده استیل کولین به وجود می آورند).

✂ اثرات آنتی هیستامینها در بدن:

① اثر آرام بخش و خواب آور: داروهای انتاگونیست H<sub>1</sub> دارای اثر آرام بخش هستند که این اثر در بین داروها ی مختلف این گروه و در بیماران مختلف متفاوت است. از اثر آرام بخش این داروها گاهی به عنوان داروی کمکی در به خواب رفتن کودکان در طول روز استفاده می شود. داروهای جدیدتر مثل ترفنادین دارای آنتی هیستامین ولی بدون اثر آرام بخشی می باشد چون وارد مغز نمی شود.

② اثر ضد تهوع و استفراغ: تعدادی از داروهای انتاگونیست H<sub>1</sub> در پیشگیری از بیماری حرکت (Motion Sickness) و تهوع و استفراغ حاملگی اثر بارزی دارند. در گذشته از داروی داکسی لامین در تهوع و استفراغ حاملگی استفاده می شده است ولی امروزه بدین منظور استفاده نمی شوند.

③ اثر ضد پارکینسون: به دلیل اثر آنتی کولینرژیک برخی از انتاگونیست های  $H_1$  از آنها در درمان علائم پارکینسونی (ناشی از مصرف داروهای ضد جنون) استفاده می شود.

④ اثر مهارکننده ی سروتونین: اثر قوی مهارکننده سروتونین در برخی از انتاگونیست های  $H_1$  مانند سیپروهپتادین وجود دارد. این دارو به عنوان ضد سروتونین معروف است.

⑤ اثر بی حس کنندگی موضعی: مانند لیدوکائین کانال سدیمی غشا را مهار میکنند و حتی قوی تر از لیدوکائین اثر میکنند. (مانند دیفن هیدرامین و پرومتازین)

⑥ اثر متفرقه: داروهای این دسته اثرات متفرقه ای به صورت مهارکننده ی ادرنرژیک (مانند فنوتیازین ها) با مهار گیرنده آلفا باعث افت فشار خون وضعیتی می شوند.

### ◀ فارماکوکیتیک:

این داروها به سرعت از راه خوراکی جذب می شوند، غلظت خونی ماکزیمم آنها بعد از یک ساعت به دست می آید و دوام اثری حدود 3 تا 6 ساعت دارند. این ترکیبات به طور گسترده در بافت های بدن از جمله مغز منتشر می شوند. متابولیزم اصلی آنها در کبد انجام می شود ولی کلیه هم نقش ناچیزی در غیرفعال کردن دارو به عهده دارد.

### ☞ کاربرد بالینی

☞ جهت بهبودی علائم ناشی از التهاب بینی الرژیک، التهاب بینی وازوموتور، ورم ملتحمه الرژیک، کهیر و انژیوادم مصرف می شود. در این موارد بیشتر از داروهای ضد هیستامین که اثر آرام بخش کمتری دارد (نسل دوم) استفاده می شود.

☞ درمان واکنش های الرژیک به خون یا پلاسما در بیماران مستعد.

☞ درمان کمکی برای شوک انافیلاکتیک که علائم حاد آن توسط تجویز اپی نفرین کنترل شده باشد.

☞ کنترل و پیشگیری از بیماری حرکت و سرگیجه که در بیشتر موارد از دیفن هیدرامین، دیمن هیدرینات یا پرومتازین استفاده می شود. کاربرد این داروها و همچنین اسکوپولامین همراه با افدرین یا امفتامین اثر مفیدتری

به وجود می آورد. داروهای ضد بیماری همچنین در درمان نشانگان مینیر که بیماری همراه با سرگیجه، صدای زنگ در گوش و کری است، موثرند.

درمان اثر کولینرژیک مغزی در بیماری پارکینسون و یا واکنش های اکستراپیرامیدل (شبه پارکینسونی) ناشی از مصرف داروهای ضد جنون.

بهبودی علائم ناشی از سرفه و سرماخوردگی.

### انتاگونیست های $H_2$

شکل دارویی	حداقل قیمت	انتاگونیست های $H_2$ موجود در ایران
TABLET	250	RANITIDINE 150MG TAB
TABLET	310	RANITIDINE 300MG TAB
AMPOULE	3600	RANITIDINE 50MG/2ML AMP
SYRUP	14000	RANITIDINE 75MG/5ML 200ML SYRUP
SYRUP	16000	RANITIDINE 75MG/5ML 240ML SYRUP
TABLET	150	FAMOTIDINE 20MG TAB
TABLET	190	FAMOTIDINE 40MG TAB
TABLET	170	CIMETIDINE 200MG TAB
AMPOULE	4000	CIMETIDINE 200MG/2ML AMP

هیستامین در سلول های مخاطی دستگاه گوارش از معده تا کولون موجود است. عمل هیستامین در دستگاه گوارش با واسطه ی گیرنده  $H_2$  انجام می گیرد و موجب افزایش ترشح اسید معده می شود. ترشح اسید معده تحت کنترل عصبی یعنی فیبر پاراسمپاتیک (عصب واگ) و هورمونی (گاسترین) قرار دارد. تحریک عصب واگ منجر به ترشح مقدار زیادی پپسینوژن و اسید کلریدریک می شود. همچنین با متسع شدن معده توسط غذا مخاط انترال آن تحریک شده و موجب آزاد شدن گاسترین می شود. این هورمون بعد از جذب به درون خون و ورود به سلول های جانبی (Parietal) و اصلی (Chief)، به ترتیب موجب ترشح اسید کلریدریک و پپسینوژن می شود. هیستامین یک عامل تحریکی بر روی مخاط، شبیه به گاسترین به وجود می آورد. کافئین و الکل هم از مواد محرک قوی در آزاد شدن گاسترین هستند. با افزایش قدرت اسیدی معده و رسیدن PH به مرز 2 تولید ترشحات معده از سلول های پاریتال و اصلی با یک مکانیزم فیدبک منفی کاهش می یابد. بنابراین با مهار تولید غدد معده ای یک اثر محافظتی در دستگاه گوارش به وجود آمده و از بروز زخم پپتیک جلوگیری می شود.

در حالت طبیعی سطح مخاطی معده و ابتدای دوازدهه توسط موکوس پوشیده شده و آن را از تحریک و آسیب توسط معده حفاظت می کند. در صورتیکه یک ناحیه از سطح مخاطی فوق دچار تخریب شود و ترمیم در آن

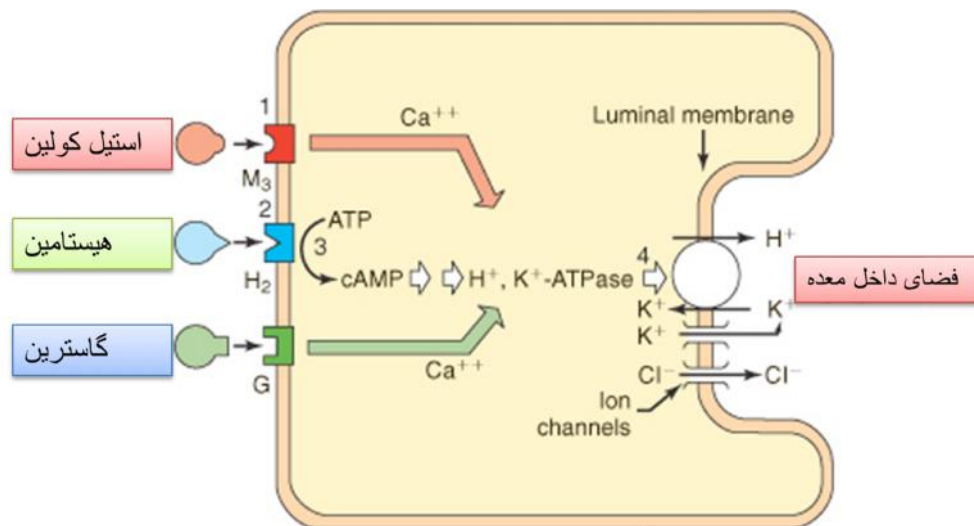
انجام نشود ان ناحیه به صورت سائیده درآمده و دچار اولسر می شود. تماس اسید معده با این ناحیه موجب التهاب و درد می شود. در بیماران دچار نشانگان زولینگر - الیسون مقدار زیادی گاسترین ترشح شده و درمان آن نیاز به مصرف دراز مدت انتاگونیست های  $H_2$  دارد. منبع تولید گاسترین تومور موجود در پانکراس است که موجب ازدیاد تولید اسید معده می شود. در نتیجه، این نشانگان اغلب همراه با زخم معده پایدار و چند گانه می باشد.

اولین داروهای انتاگونیست -  $H_2$  به نام های بوریمامید (Burimamide) و متی امید (Metiamide) امروزه به دلیل آثار سمی از جمله اگرانولوسیتوز مورد استفاده قرار نمی گیرد. تغییرات شیمیایی در ساختمان داروهای قبلی منجر به شناخته شدن داروهای جدیدتر با عوارض کمتر شد که معروف ترین آنها عبارت اند از: سایمتیدین (Cimetidine)، رانیتیدین (Ranitidine)، فاموتیدین (Famotidine) و نیزاتیدین (Nizatidine)

#### ☑ مکانیزم اثر

داروهای انتاگونیست  $H_2$  به طور رقابتی از عمل هیستامین بر روی گیرنده های  $H_2$  موجود در سلول های جانبی مخاط معده جلوگیری به عمل می آورد. مهارکننده های گیرنده  $H_2$  ترشح اسید معده ناشی از تحریکاتی مانند غذا، پنتاگاسترین، هیستامین، کافئین و انسولین را کاهش می دهد. حجم ترشح و غلظت اسید کلریدریک هر دو توسط این داروها کاهش می یابد. اثر مهاری این داروها بر روی گیرنده های  $H_1$  خیلی ناچیز است. با مصرف این داروها ترشح پپسین و فاکتور داخلی هم کاهش می یابد.

قدرت اثر رانیتیدین در مهار ترشح اسید معده 5 تا 10 برابر قوی تر از سایمتیدین است. علی رغم اختلاف در ساختمان شیمیایی سایمتیدین (ترکیب ایمیدازولی) و رانیتیدین (ترکیب نیترو فورانی) ولی هر دو یک اثر مهاری ویژه بر روی گیرنده ی  $H_2$  به وجود می آورند. ساختمان شیمیایی فاموتیدین و نیزاتیدین با داروهای فوق متفاوت است و دارای هسته تiazولی هستند.



### ◀ فارماکوکیتیک

این داروها به سرعت از دستگاه گوارش جذب می شوند و غلظت ماکزیمم پلاسمائی آنها بعد از 1 تا 2 ساعت به دست می آید. فراهمی زیستی نیزاتیدین خوراکی 90 درصد ولی برای بقیه داروها به دلیل متابولیزم کبدی حدود 50 درصد است. بخش زیادی از داروها اغلب به طور دست نخورده از راه ادرار دفع می شوند. نیمه عمر رانیتیدین در بیماران دچار نارسائی کلیوی افزایش می یابد.

### ● کاربرد بالینی

◆ زخم دوازدهه: مصرف این داروها به مدت 4 تا 6 هفته موجب بهبودی این عارضه می شود. گاهی اوقات مصرف تا 8 هفته ضروری است. تجویز دارو در درمان کوتاه مدت زخم دوازدهه فعال یک بار در شبانه روز و هنگام خواب است، مقدار مصرف سایمتیدین 800 میلی گرم، رانیتیدین 300 میلی گرم، فاموتیدین 40 میلی گرم و نیزاتیدین 300 میلی گرم در دوز می باشد. این داروها اغلب همراه با آنتی اسید مصرف می شوند. دوزهای پایین این دارو (به مقدار نصف دوز درمانی) جهت پیشگیری از عود زخم دوازدهه به کار می روند.

◆ زخم معده: داروهای انتاگونیست  $H_2$  موجب تسریع در بهبودی زخم معده خوش خیم می شود. درمان به مدت 8 هفته موجب بهبودی در 50 تا 75 درصد از بیماران می شود.

◆ حالات با ترشح زیاد اسید معده: این داروها در درمان نشانگان زولینگر - الایسون مصرف می شود. در این بیماری توموری در سلول های غیر بتا جزایر لانگرهانس است که موجب ترشح زیاد گاسترین و نهایتاً تحریک ترشح اسید در سطح خطرناک می شود. داروهای انتاگونیست  $H_2$  در درمان حالاتی مانند رفلاکس ایزوفازیت،

زخم معده ناشی از استرس، لوسمی ماستوسیتی یا بازوفیلی با افزایش تولید هیستامین و نهایتاً به عنوان پیش داروی بیهوشی (جهت کاهش احتمال آسیب‌رسانندگی اسیدی معده) به کار می‌روند.

### 📖 عوارض جانبی و مسمومیت

عارضه متداول این داروها شامل اسهال، سرگیجه، خواب‌الودگی، سردرد، میالژی، خارش و بشورات پوستی است. از بین داروهای آنتاگونیست  $H_2$ ، سایمتیدین بیشترین (5 درصد بیماران) و نیزاتیدین کمترین عوارض را به همراه دارند. عوارض متفرقه و غیر متداول این داروها عبارت‌اند از: کاهش تمایل جنسی، ناتوانی جنسی، ژنیکوماستی در درصد بسیار کمی از بیماران (اغلب در مصرف بیش از 8 هفته سایمتیدین به وجود می‌آید و به دلیل تشدید ترشح پرولاکتین و اتصال با گیرنده‌های اندروژنی است)، عوارض هماتولوژیک (گرانولوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی و حتی انمی اپلاستیک که به خصوص با سایمتیدین حاصل می‌شود)، مهار سیتوکروم P-450 (افزایش غلظت استرادیول). این داروها در موارد نادری موجب سمیت کبدی می‌گردند.

### 🌸 مزایای داروهای آنتاگونیست $H_2$ نسبت به آنتی‌اسیدها:

آنتی‌اسیدها مثل آلومینیوم هیدروکساید، منیزیم هیدروکساید و جوش شیرین مستقیماً در زمانی که مصرف شوند اسید معده را خنثی می‌کنند. آنتاگونیست‌های  $H_2$  هم طول اثر بیشتری ایجاد می‌کنند، هم قدرت اثر بیشتری دارند و هم می‌توان از این داروها بصورت پیشگیرانه قبل از ترشح زیاد اسید استفاده کرد.

🌸 **مضرات کاهش اسید معده:** کاهش اسید معده باعث سخت‌تر شدن عمل هضم مواد غذایی، کاهش جذب برخی مواد مغذی مثل آهن و ویتامین‌های گروه B می‌شود و چون اسید معده باکتریها را از بین می‌برد آنتی‌اسیدها ریسک بروز عفونت‌های گوارشی و حتی تنفسی را افزایش می‌دهند، جذب برخی داروها مثل کتوکونازول که نیاز به محیط اسیدی برای جذب دارد کاهش می‌یابد.

## داروهای بیهوش کننده عمومی

تعریف بیهوشی عمومی:

بیهوشی (Anaesthesia) حالتی است که معمولاً به ترتیب موجب انالژزی، فراموشی، از بین رفتن هوشیاری، وقفه و رفلکس های حسی و خودکار و شلی عضلانی می گیرد.

یک داروی بیهوش کننده ایده ال بایستی دارای خواص متعددی باشد از جمله:

- 1 الفای سریع و مطبوعی داشته باشد
- 2 بهبودی سریع داشته باشد
- 3 تغییرات سریع در عمق بیهوشی قابل انجام باشد
- 4 شل کننده ی عضلانی مناسبی باشد
- 5 در دوزهای معمولی عوارض جانبی یاسمی نداشته باشد
- 6 خاصیت انالژزی (ضد درد) داشته باشد
- 7 در حرارت اتاق غیرقابل اشتعال باشد
- 8 ضریب درمانی بالایی داشته باشد

پیدایش باریتورات های فوق العاده کوتاه اثر (تیوپنتال)، شل کننده های عضلانی و اپیوئیدها نیاز به برخی از خصوصیات فوق را مرتفع کرده است. ضریب درمانی هم از اهمیت کمتری برخوردار است زیرا با استفاده از مجموعه داروها اثر سمی کمتری بروز می کند. بنابراین امروزه میزان بروز عوارض ناخواسته فاکتور اصلی برای قابل قبول بودن مواد بیهوش کننده عمومی است.

داروهای بیهوش کننده به دو دسته داروهای هوشبری استنشاقی و وریدی تقسیم می شوند

### Inhalation Anesthetics | Intravenous Anesthetics

معمولاً این دو روش بصورت ترکیبی استفاده می شود، گرچه استفاده از هر کدام به تنهایی نیز در موارد زیادی قابل استفاده است. برخی داروها در القا اثر مناسب تری دارند و برخی در حفظ بیهوشی راحتتر بکار می روند، یا بعضی از داروها در کودکان راحتتر قابل استفاده هستند و برخی داروها در بیماران با مشکلات زمینه ای مثل آسم و مشکلات قلبی عروقی ترجیح داده می شوند.

استفاده از داروهای بیهوشی همچنین بستگی زیادی به نوع عمل و زمان آن دارد. در پروسه های کوتاه مدت، در بیماران با ترومای مغزی و خطر خونریزی، و در عملهای کوچک و سرپایی و یا در جراحیهایی که نیاز به بیهوشی کامل نیست از انواع مختلفی از این داروها استفاده میشود.

معمولا ترتیب روند بیهوشی بدین صورت است که ابتدا با داروهای بنزودیازپینی مثل (میدازولام و دیازپام) در بیمار آرامش ایجاد می شود سپس از داروهای با شروع اثر سریع مثل تیوپنتال یا پروپوفول به فرم تزریقی استفاده شده و در ادامه برای حفظ بیهوشی از داروهای استنشاقی یا انفوزیون وریدی استفاده می شود

داروهایی که قبل عمل استفاده میشوند: آنتی کولینرژیک ها (کاهش ترشحات)، ضد تهوع ها (PONV)، آنتی هیستامینها (کاهش خارش و آنژیوادم)، باربیتوراتها (سدیشن)، بنزودیازپینها (سدیشن و شلی عضلات)، شل کننده های عضلات، اپیوئیدها (کاهش درد و افزایش اثر سایر داروها)



نقش داروهای همراه

☑ کاهش اضطراب :

بنزودیازپین ها

☑ سدیشن :

باربیتورات ها

☑ پیشگیری از واکنش حساسیتی :

آنتی هیستامین ها

☑ پیشگیری از آسپیریشن و تهوع بعد عمل :

ضد تهوع ها

☑ کاهش درد :

مخدر ها (اپیوئید ها)



## 📖 داروهای بیهوشی وریدی

معمولاً به داروهایی گفته میشود که وقتی در دوز مناسب تجویز شود باعث کاهش هوشیاری در زمان چرخش خون از بازو به مغز (حدود 10 تا 20 ثانیه) شود.

در اواخر قرن 19 از مخدرها Opiates، کلرال هیدرات Chloral hydrate، برومتول Bromethol، کلروفرم Chloroform و اتر Ether و مشتقات باربیتوراتها Barbiturates استفاده می شد. اینها هم شروع اثر کند، هم دوام زیاد و ریکاوری کند وهم اثرات سمی داشتند. شروع اثر بسیار سریعی حتی از گازهای هوشبری جدید دارند، برگشت از بیهوشی هم در مورد پروپوفول بسیار کوتاه و به سرعت اکسید نیترو است. غیر از داروهای تزریقی معمول که بعنوان القا کننده بیهوشی معرفی میشود. داروهای بنزودیازپینی مثل میدازولام، و ترکیبات مخدر مثل فنتانیل نیز برای کمک به القا، کاهش دوز القا سایر داروها و ایجاد سدیشن قبل از بیهوشی کاربرد دارند

## 🕒 سابقه عرضه داروهای بیهوشی تزریقی

استروئیدها Steroids : در 1941 دیده شد برخی استروئیدها باعث القا خواب برگشت پذیر در حیوانات می شوند. مشکل اثرات هورمونی ناخواسته این داروها بود که کارایی آنها را محدود می کرد.

در 1950 Hydroxydion برای بیهوشی بکار رفت که عوارض هورمونی نداشت اما پوتنسی پائین داشت و نیاز به تزریق حجم زیادی از نرمال سالین به همراه دارو بود و وقتی غلظت بالاتری از دارو استفاده شد ترمبولیت ایجاد کرد که منجر به قطع استفاده از آن گردید.

در 1972 Althesin که مخلوطی از Alphadolone و Alphaxolone بود بکار رفت. با وجود مزایای زیاد بروز شوک آنافیلاکسی بصورت برونکواسپاسم و هایپوتنشن باعث حذف دارو از بازار شد.

در 1979 Minoxalone که استروئید قابل حل در آب بود مورد بررسی قرار گرفت که با تحریک پذیری زیاد و بروز نئوپلاسم در حیوانات همراه بود و در نتیجه مورد استفاده بالینی قرار نگرفت

Eltanolone استروئید نامحلول در آب است که بصورت امولسیون درآمده و با اینکه اثر سریعی دارد و تغییرات همودینامیک اندکی ایجاد میکند در برخی موارد باعث بروز تشنج شد و مزیت خاصی نسبت به سایر داروهای موجود در بازار نداشت.

Phencyclidine در 1950 بعنوان عامل القا کننده بکار رفت اما بعلت توهم و هذیان شدیدی که ایجاد میکرد حذف شد.

Ketamine که ماده ای مشابه بود در سال 1970 عرضه شد، علیرغم برخی محدودیتها در پروسه بیهوشی بکار می رود.

Etomidate از 1974 استفاده میشود که اثرات خواب آور بدون اثر ضد درد دارد. با وجود TI بالا کمتر استفاده می شود.

Propofol از 1977 استفاده میشود، از 1985 بصورت امولسیون بکار می رود و مقبولیت بالایی دارد.

تمام فرمهای تزریقی داروهای بیهوشی باید بصورت محلول آبی تجویز شوند. یا روغن یا امولسیون که به راحتی با پلاسما مخلوط شود. علاوه بر این باید تماما یا بخش زیادی از آن بصورت غیر یونیزه و قابل حل در چربی در PH 7.4 باشند تا بتوانند از سد خونی مغزی BBB عبور و به سرعت اثرات کاهش هوشیاری را ایجاد کنند.

◆ با وجود اینکه مخدرها، بنزودیازپینها و داروهای نروپتیک گاهی برای القای بیهوشی استفاده میشوند با اینحال در دوزهای درمانی سرعت بالایی در کاهش هوشیاری در مقایسه با داروهای بالا ایجاد نمیکند.

## 📖 باربیتوراتها

داروهای باربیتورات بعلت شروع اثر سریعتر و طول اثر کوتاه به سرعت مورد توجه قرار گرفتند.

هگزوباربیتال Hexobarbital اولین بار در سال 1932 در آلمان بکار رفت، سپس از تیوپنتال Thiopental (یک تیوباربیتورات) در آمریکا استفاده شد و در حمله پرل هاربر 1941 بسیار از این دارو استفاده گردید.

در سالهای بعد بطور وسیعی بعنوان داروی تزریقی برای القا بیهوشی بکار رفت.

متوهگزیتال Metohexital (یک اکسی باربیتورات) در سال 1959 در انگلیس بکار رفت. با اینکه سرعت اثر و حذف از بدن بسیار سریعی دارد اما بعلت مشکلاتی مثل درد در محل تزریق، بروز تحریک پذیری، بروز تاکیکاردی کمتر استفاده شد و فقط در موارد معدودی از جراحی های دندان بکار رفته است.

## ● تیوپنتال Thiopental



شکل دارویی	قیمت	تیوپنتالهای موجود در ایران
For Injection	16000	EXIPENTAL® 1G VIAL
VIAL	23000	THIOPENTAL [SANDOZ] 1G VIAL
VIAL	23000	THIOPENTAL SODIUM [ROTEXMEDICA] 1G VIAL
For Injection	11000	EXIPENTAL® 500 MG VIAL
VIAL	16700	THIOPENTAL [SANDOZ] 500MG VIAL
VIAL	16700	THIOPENTAL SODIUM [ROTEXMEDICA] 500MG VIAL

شیمی: آنالوگ گوگردی پنتوباریتال است، پودر سدیم آن زرد کم رنگ با طعم تلخ و بویی شبیه بوی سیر است. در آب به راحتی حل میشود و محلول قلیایی ایجاد میکند

در پلاسما عموماً بصورت فرم غیر یونیزه است (تیوپنتال اسید) که به سرعت با تاتومریسم به ایزومر با حلالیت بالا در چربی تبدیل می شود. محلول تیوپنتال سدیم (2.5 درصد با PH 10.5) معمولاً برای القای بیهوشی استفاده می شود. محلولهای مرسوم این دارو معمولاً شامل 6 قسمت سدیم کربنات در 100 قسمت تیوپنتال سدیم است که در آمپولهای پر شده با نیتروژن قرار دارد. کربنات سدیم اضافه شده نقشش تامین  $\text{OH}^-$  در محلول برای جلوگیری از رسوب تیوپنتال اسید بوسیله  $\text{H}^+$  که از  $\text{CO}_2$  هوا و کربنیک اسید ایجاد میشود است. محلولهای تیوپنتال سدیم در دمانی اتاق تا 2 هفته پایدار می مانند (در دمای پائین تر بمدت طولانی تر) و در صورتی که شفافیت محلول تغییر کرد و بصورت تار و کدر درآمد باید حتماً دور ریخته شود. معمولاً بعد در عرض 48 ساعت از زمان تهیه استفاده می شوند. بعلت خاصیت قلیایی محلول تیوپنتال، محلول 2.5 درصد آن معمولاً با کتریوآستاتیک است. اما بعلت همین خاصیت قلیایی با خیلی از داروهای ناسازگار است. در حالت کلی تیوپنتال نباید با داروهای اکسید کننده، داروهای اسیدی داروهای که ملح سولفات، کلراید یا هیدروکلراید دارند همزمان تجویز شود.

### ◀ مکانسیم اثر تیوپنتال

اثر عمده آنها روی گیرنده های GABA نوع A است که به میزان زیادی در CNS پراکنده هستند.

### 👉 یادآوری و مرور گیرنده های گابا

رستورهای گابا اطراف کانال یونی عبور دهنده یون کلر هستند که بصورت انتخابی روی جریان یون کلر از داخل به خارج و بلعکس اثر دارند. رستورهای گابا کمپلکس پیچیده ای هستند که مکانهای ویژه ای برای اتصال بنزودیازپینها، باربیتوراتها و استروئیدها دارند. ماده گابا که در بدن بصورت طبیعی وجود دارد نروترنسمیتر (میانجی عصبی) اصلی مهارى در مغز است و نقش مهارى قبل و پس سیناپسى در بیش از 50 درصد کل سیناپس ها را بعهدده دارد. گابا در بدن توسط آنزیم گلو تامات دکربوکسیلاز از اسید آمینه گلو تامات ساخته می شود و بعد از ساخته شدن توسط آنزیم گابا ترانس آمیناز تجزیه می شود. در صورت حضور و اتصال گابا به گیرنده کانال یونی داخل گیرنده اجازه میدهد یونهای کلر از خارج سلول به داخل نرون منتقل شوند.

ورود یون کلر به داخل نرون باعث هایپرپلاریزاسیون نرون شده و تحریک پذیری سلول عصبی کاهش می یابد و مهار پس سیناپسی رخ می دهد.

### ✂ تفاوت‌های باریتوراتها و بنزودیازپین ها روی گیرنده گابا

تیوپنتال و سایر باریتوراتها عموماً از طریق افزایش زمان باز بودن کانال یونی گابا اثر می کنند.

در حالیکه بنزودیازپینها که در محل دیگری به گیرنده گابا متصل میشوند اثر خود را با افزایش فرکانس بازبودن کانال اعمال می کنند. برای بروز اثر بنزودیازپینها حضور گابا الزامی است اما باریتوراتها بدون حضور گابا نیز روی گیرنده اثر کرده و کانال کلر را باز می کنند

### ← اثر بر روی سیستم عصبی مرکزی CNS

اثر تیوپنتال روی CNS بستگی زیادی به دوز و سرعت تجویز دارو دارد. بعد از القای نرمال (3 تا 5 میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن) به دو علت سریعاً (در یک بار گردش خون: کمتر از یک دقیقه) کاهش هوشیاری رخ می دهد:

1 ← مغز عروق خونی بسیار زیادی دارد و حدود 20 درصد خروجی قلب به مغز می رسد.

2 ← تیوپنتال در PH 7.4 بسیار محلول در چربی است و بیش از 90 درصد دارو در عروق خونی مغز از BBB عبور می کنند.

⊗ چون کاهش هوشیاری سریع و یکنواخت است معمولاً تحریک پذیری دیده نمی شود.

شروع خواب معمولاً با یک یا دو نفس عمیق رخ می دهد و ممکن است همراه با حرکات سریع چشم زیر پلک و تغییرات EEG باشد. در EEG معمولاً فرکانس بالایی دیده میشود که به تدریج که عمق بیهوشی افزایش می یابد با موج ملایم جایگزین می شود. به تدریج با افزایش دوز اثر دارو بر ساقه مغز با کاهش تنفس مشخص می شود و حساسیت به CO<sub>2</sub> کاهش می یابد. در صورتی که غلظت CO<sub>2</sub> زیاد افزایش یابد PH کاهش می یابد و ممکن است آپنه ایجاد شود.

⊗ تیوپنتال و سایر باریتوراتها متابولیسم مغز و مصرف اکسیژن را نیز کاهش می دهند. (یک مزیت عمده نسبت به سایر داروهای بیهوشی)، جریان خون مغز CBF، و فشار CSF باعث کاهش تولید  $CO_2$  کاهش می یابد

⊗ تیوپنتال باعث کاهش فشار خون می شود (کاهش برون ده قلبی و کاهش مقاومت عروقی)

⊗ تیوپنتال باعث کاهش خروجی کلیه می شود (فیلتراسیون گلومرولی): کاهش ادرار

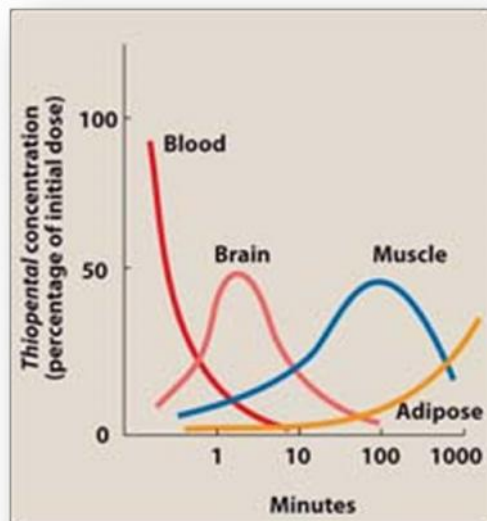
⊗ متابولیسم تیوپنتال در کبد صورت می گیرد و توسط آنزیمهایی به مواد بی اثر تبدیل می شود. در صورتی که غلظت بالایی از تیوپنتال بکار رود باعث اشباع آنزیمها حذف از رابطه درجه یک به رابطه درجه صفر تبدیل میشود و باعث طولانی شدن زمان رکاوری می شود.

⊗ به این دلیل تیوپنتال برای حفظ بیهوشی بکار نمی رود.

#### ❖ خصوصیات فارماکوکینتیک تیوپنتال :

در شروع تزریق وریدی کاهش غلظت پلاسمایی دارو خیلی سریع رخ میدهد و دارو به سرعت به بافتهایی مثل کبد و مغز نفوذ میکند و نیمه عمر دارو در این حالت (زمانی که غلظت دارو در «پلازما» به نصف می رسد) حدود 2 تا 4 دقیقه است.

در ادامه تزریق دارو به بافتهایی دیگر مثل عضلات و پوست هم از پلازما منتشر می شود و نیمه عمر دارو به 45 تا 60 دقیقه می رسد. بعد از توزیع دارو در کل بدن و ثابت شدن غلظت پلاسمایی دارو در صورت قطع انفوزیون نیمه عمر دارو 5 تا 10 ساعت خواهد بود. حجم توزیع دارو کمی بیشتر از حجم مایعات بدن است.



✍ کلیرنس دارو در اطفال و کودکان بیشتر از

بزرگسالان است (دفع دارو سریعتر)

و در افراد مسن و چاق از افراد جوان و لاغر کمتر است

(دفع دارو طولانی تر)

بعد از ورود داروی تیوپنتال به خون

بلافاصله به میزان زیادی وارد مغز می شود

سپس با کاهش غلظت دارو در خون از مغز به جریان خون باز میگرددد در مرحله بعد در صورت تداوم بیشتر ورود داروی تیوپنتال دارو به بافتیهای مثل عضلات می رود. با قطع ورود دارو با سرعت کمتری به خون بر میگردد

در انفوزیون طولانی دارو وارد بافتیهای چربی شده و دفع دارو در این حالت بسیار طولانی تر خواهد بود

#### ✍️ اثرات ناخواسته تیوپنتال

تیوپنتال بطور کلی داروی کم عارضه ای است. اما ملاحظات را باید درباره مصرف آن در نظر داشت.

⊖ بعلت دپرسیون تنفسی باید تهویه مصنوعی و اکسیژن همواره آماده باشد

بیهوشی عمیق ناشی از تیوپنتال میتواند باعث کاهش تن عضلات صاف در روده و کاهش رفلاکس گلو شود  
⊖ که خطر آسپیراسیون را در پی دارد.

معمول دوز معمول (4 تا 5 میلیگرم به ازای هر کیلو وزن) باید در افراد مسن و بیمارانی که حجم خون کم دارند کاهش یابد.

حذف نسبتاً طولانی دارو (نیمه عمر 5 تا 10 ساعته) نیاز به مراقبت و نظارت در حین رکاوری دارد

⊕ به بیماران باید توصیه نمود تا حداقل 24 ساعت بعد از بیهوشی از انجام کارهایی که نیاز به دقت و هوشیاری کافی دارد مثل رانندگی و کار با وسایل حساس خودداری کنند همچنین از مصرف سایر داروهای ضعیف کننده سیستم ایمنی مثل الکل و آرامبخش ها خودداری کنند.

⊖ در صورت خروج دارو از رگ در هنگام تزریق ممکن است عوارضی از درد در محل تزریق تا نکروز شدید بافتی ایجاد کند. که علت آن رسوب تیوپنتال در بافت است

در صورتی که دارو در سرخرگ تزریق شود بعلت خطر زیاد بروز لخته و نکروز باید از داروهای بازکننده عروق مثل پاپاورین یا پروکائین استفاده شود. در صورت لزوم از هپارین نیز باید استفاده شود.

⊖ حساسیت به تیوپنتال نیر ممکن است رخ دهد.

در موارد خفیف خارش موقت یا قرمزی بعلت آزاد شدن هیستامین از ماست سل ها رخ می دهد که معمولا بعلت دوز و سرعت تزریق بالا است.

⊖ در موارد نادری از هر 20 هزار مورد یک نفر ممکن است واکنشهای حساسیتی شدید که بصورت اسپاسم ریه (برونکواسپاسم) کاهش فشار خون (هایپوتنشن) ادم جنرال و کلاپس عروق محیطی رخ داده و حتی به مرگ منجر شود.

### ☞ کاربردهای بالینی تیوپنتال :

◆ استفاده زیادی در شروع بیهوشی دارد

◆ علاوه بر این در درمان تشنج که به داروهای معمول ضد تشنج جواب نمیدهند با در نظر گرفتن حمایت

تنفسی مورد استفاده قرار میگیرد و مزیت‌های بیشتری از دیازپام دارد

◆ در مواردی که لازم باشد مغز را از عوارض کاهش اکسیژن (هایپوکسی) مثلا بعد از سکتة یا صدمه مغزی حفاظت کنیم بکار می رود. با اینکه جریان خون مغزی را کاهش می دهد اما چون متابولیسم و تورم مغز و فشار داخل جمجمه ای را کاهش میدهد در این موارد مفید است.

👉 از تیوپنتال برای حفظ بیهوشی استفاده نمی شود چون دفع آن در حالت انفوزیون میتواند بسیار طولانی باشد (درجه صفر: غیر وابسته به غلظت و با سرعت ثابت). علت این امر اشباع بافت‌هایی مثل چربی و عضله از دارو هستند که با توزیع مجدد طول اثر دارو را افزایش میدهند. بنابراین در حفظ بیهوشی بیشتر از هوشبرهای استنشاقی که برگشت سریعی دارند استفاده می شود. از تیوپنتال برای اعتراف گیری هم استفاده شده. چون دروغ گفتن پیچیدگی بیشتری در ذهن نیاز دارد!



## پروپوفول Propofol



اسامی تجاری پروپوفولهای موجود در ایران	قیمت	شکل دارویی
DIPRIVAN® 200MG/20ML	62000	VIAL
POFOL® 200MG/20ML VIAL	37000	VIAL
PROPOFOL-LIPURO® 200MG/20ML VIAL	38000	VIAL
PROPOFOL [FRESENIUS] 200MG/20ML VIAL	43000	VIAL
PROVIVE® 1% 20ML VIAL	36500	VIAL
RECOFOL® 10MG/ML 20ML AMP	38500	AMPOULE

شیمی: در PH 7 در آب تقریباً نامحلول است، در ابتدا با روغن کرچک فرموله شد اما بعلت واکنش حساسیتی جمع آوری شد.

از 1985 به صورت امولسیون ایزوتونیک 1 درصد (10 میلیگرم در 1 میلیلیتر) به همراه 10 درصد روغن سویا، هیدروکسید سدیم، فسفاتیدیل خالص شده تخم مرغ و آب تهیه شده است. بصورت محلول 2 درصد نیز برای انفوزیون ساخته شده. هر دو این فرمولاسیون اگر شرایط آسپتیک رعایت نشود و اگر از محلول یکبار مصرف چند بار استفاده گردد به شدت با خطر رشد باکتری در محیط دارو مواجه اند.

سرنگهای آماده شده باید بلافاصله بعد از تهیه استفاده شوند و مقادیر باقی مانده دور ریخته شوند.

⚡ آمپولهایی که باز شده اند نباید در مجاورت هوا رها شوند.

در برخی بیماران که تری گلیسرید بالایی دارند بهتر است از فرموله‌هایی که کمتر باعث افزایش تری گلیسرید می‌شوند مثل Propofol-Lipuro استفاده کرد که غیر از اینکه ❶ باعث افزایش تری گلیسرید پلاسما نمی‌شوند ❷ درد در محل تزریق کمتری نیز ایجاد می‌کنند.

### نحوه عمل پروپوفول :

با اثر انتخابی بر روی رسپتور گابا نوع A، و باز شدن کانال کلر اثر میکند. مکان اتصال آن متفاوت از محل اتصال بنزودیازپینها، باریتوراتها و حتی خود گابا است و بنابراین اثرات آن را نمی‌توان با دارویی مثل فلومازینیل که آنتاگونیست بنزودیازپینها است برطرف کرد. پروپوفول غیر از اثر بر روی گیرنده گابا بر روی دو گیرنده دیگر در دوزهای بالاتر از میزان لازم برای بیهوشی در CNS اثر می‌کند :

❖ رسپتورهای گلیسین Glycine (حساس به استریکنین)

❖ رسپتورهای نیکوتینی استیل کولین (تحریکی)

### ❶ اثر بر روی سیستم اعصاب مرکزی

دوز معمول القا بیهوشی 1.5 تا 2.5 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار است، بعلت برداشت زیاد محلول لیوفیل در بافت مغز به سرعت اثر می‌کند. نسبت به تیوپنتال با سرعت کمتری باعث بسته شدن چشم‌ها می‌شود و عدم پاسخ کلامی علامت مشخصه خوبی برای کاهش هوشیاری است.

در شروع کاهش فرکانس EEG و افزایش دامنه داریم و با افزایش عمق بیهوشی امواج بتا و گاما غالب می‌شوند. حرکات ناگهانی که در شروع بیهوشی دیده میشود معمولاً مربوط به موجهای گاما هستند

پروپوفول باعث کاهش جریان خون مغزی و مصرف اکسیژن نیز می‌شود.

بعد از تزریق وریدی دارو، غلظت پلاسمایی دارو به علت توزیع سریع در بدن و برداشت توسط بافتها کاهش می‌یابد. وقتی غلظت پلاسمایی کاهش پیدا کند دارو از CNS به جریان خون بر میگردد.

### ❶ تاثیر پروپوفول روی سیستم تنفسی :

اثر تضعیف تنفسی پروپوفول وابسته به دوز است و آینه در صورتی که **دوزهای بالا** یا سایر داروهای که باعث ضعف تنفسی می شوند استفاده شود رخ می دهد.

### ● تهوع و استفراغ با پروپوفول :

بروز تهوع با پروپوفول خیلی نادر است خصوصا اگر به تنهایی استفاده شود. و در واقع یک علت مهم جایگزینی داروهای استنشاقی بیهوشی با پروپوفول اثری است که پروپوفول در کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل، مثل استفاده از یک داروی ضد تهوع، دارد. این **نداشتن عارضه تهوع** یک علت مهم استفاده وسیع پروپوفول می باشد.

### ● اثر پروپوفول روی سیستم قلبی عروقی :

اثر زیادی روی **کاهش فشار خون** دارد خصوصا در بیماران با کاهش حجم خون. علتش هم کاهش مقاومت عروق محیطی است و معمولا باعث تاکیکاردی رفلکسی نمی شود. با اثر روی بارورسپتورها در آئورت باعث می شود که همزمان با کاهش فشار خون ضربان قلب نیز کاهش یابد.

### فارماکوکینتیک :

بعد از تزریق دوز بولوس 1 تا 4 میلیگرم به ازای هر کیلو وزن بدن، غلظت پلاسمایی به سرعت در عرض 10 دقیقه کاهش می یابد (نیمه عمر 1 تا 3 دقیقه) و سپس با سرعت کمتری تا 3 یا 4 ساعت کاهش می یابد (نیمه عمر 20 تا 30 دقیقه). هر دو این فازها توزیع سریع پروپوفول در بافتها و برداشت توسط بافتها را نشان می دهند. سپس کاهش آهسته تری در غلظت پلاسمایی بعلا متابولیسم کبدی دارو ایجاد می شود.

حجم توزیع دارو حدود 10 برابر بیشتر از مایعات بدن است (توزیع گسترده در بافتها) و در ابتدا تصور میشد که نیمه عمر نهایی پروپوفول 1 تا 5 ساعت باشد اما با توجه به توزیع گسترده در بافتهای بدن و خروج تدریجی از آنها و دفع توسط کلیه نیمه عمر پروپوفول در واقع 40 تا 50 ساعت است و دارو حتی تا 3 روز بعد از تجویز در پلازما قابل ردیابی است.

بعد از متابولیسم پروپوفول در کبد با گلوکورونید کنژوگه و از طریق ادرار دفع می شود. یکی از متابولیتهای دارو که از طریق ادرار دفع می شود **رنگ ادرار** بیمار را در صورتی که به مدت طولانی تحت انفوزیون با پروپوفول باشد به رنگ سبز در می آورد.

چون خود پروپوفول با اثر بر روی آنزیمهای کبدی باعث مهار سیتوکروم p450 می شود. کلیرنس داروهای در نتیجه طول اثر داروهای مثل فنتانیل ، آلفنتانیل و پروپرانولول را افزایش می دهد

☠️ عوارض ناخواسته :

◆ درد در محل تزریق : معمولا وقتی در رگ های کوچک دست تزریق شود درد ایجاد می کند، درد ممکن است در بازو و شانه حس شود. درد معمولا موقت است و ترمبولیت خیلی به ندرت اتفاق می افتد. در صورتی که در عروق بزرگتر تزریق صورت گیرد و یا قبل و همراه تزریق پروپوفول مقدار کمی لیدوکائین (10-20 میلیگرم) تزریق شود درد خیلی کمتر خواهد بود. داروهای دیگری مثل فنتانیل ، آلفنتانیل و ترامادول نیز برای کنترل درد بکار می روند.

◆ اثرات تحریکی و تشنج : در صورتی که پروپوفول در بیماران مبتلا به تشنج یا دارای زمینه تشنج بکار رود در هنگام رکاوری ممکن است تشنج رخ دهد. (با وجود اینکه پروپوفول فشار داخل جمجمه ای و جریان خون مغزی را کاهش میدهد بخاطر خطر بروز تشنج در موارد بالا بودن ICP توصیه نمی شود)

◆ برادیکاردی (کاهش ضربان قلب) : در صورتی که برادیکاردی با پروپوفول طولانی شد میتوان از داروهای آنتی موسکارینی مثل آتروپین استفاده کرد

◆ هایپوتنشن (کاهش فشار خون) : بعلت ترشح هیستامین و باز شدن عروق

◆ واکنش های حساسیتی (آلرژیک) : بعلت ترشح هیستامین و حساسیت به سویا و زرده تخم مرغ

◆ خطر عفونت : چون ماده نگهدارنده ندارد تا حداکثر 6 ساعت بعد از باز شدن باید دور ریخته شود

☠️ گاهی مرگ در اثر مصرف طولانی پروپوفول برای سداسیون کودکان در ICU رخ داده که ممکن است بعلت اسیدوز متابولیک، برادیکاردی و کاهش عملکرد قلب و یا حتی حامل چربی دارو (سویا) بوده باشد.

☠️ بی خطری اتومیدات از پروپوفول بیشتر است و پروپوفول از تیوپنتال نیز بی خطر تر است.

عوارض: اتومیدات > پروپوفول > تیوپنتال

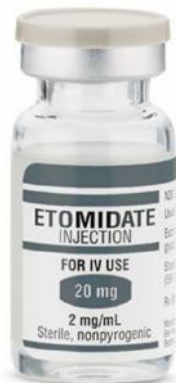
☑ دوز پروپوفول باید در بیماران مسن ، هیپولولمیک (از دست دادن حجم خون) ، و بیمارانی که بنزودیازپینها یا مخدرها استفاده کرده اند کاهش یابد

☑ دوز القا پروپوفول : 2-2.5 میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بصورت وریدی آهسته در 30 ثانیه

☑ دوز نگهدارنده پروپوفول : 20-50 میلیگرم بصورت بولوس سپس انفوزیون با 100 تا 200 میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه

☑ دوز ضد تهوع : 10 میلیگرم وریدی

## اتومیدات Etomidate



Amidate 2 mg/ml vial

Amidate 2 mg/ml ampul

Etomidate 2 mg/ml vial

Ⓢ شیمی :

دارو معمولاً بصورت محلول 0.2 درصد (2 میلی گرم در 1 میلی لیتر) موجود است

با اینکه حلالیت بیشتری در آب دارد اما محلول قلیایی تری تشکیل می دهد.

با 35 درصد پروپیلن گلیکول مخلوط شده که باعث پایداری بیشتری محلول و کاهش حساسیت زایی موضعی

دارو می شود. (اما در مواقعی که حذف الکل پروپیلن گلیکول طولانی شود یا با داروهایی که با آن تداخل

دارند مثل دی سولفیرام یا مترونیدازول همزمان مصرف شود باعث بروز عوارض می شود)

اتومیدات هم بصورت امولسیون با تریگلیسریدهای با زنجیره متوسط و بلند به نام Etomidate-Lipuro ساخته شده که عوارض کمتری نشان می دهد.

ایزومر R+ دارو حدود 10 برابر قوی تر از ایزومر S- آن است و بصورت خالص شده نیز استفاده می شود.

### ⊗ مکانیسم اثر اتومیدات :

با اثر مستقیم بر روی رسپتور گابا نوع A ( $GABA_A$ ) و باز کردن کانال یونی اثر میکند

### ⊗ اثر اتومیدات بر روی سیستم اعصاب مرکزی :

دوز نرمال القا دارو ( 0.3 میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) باعث کاهش فوری هوشیاری می شود

طول اثر دارو وابسته به دوز است و در دوزهای پشت سر هم و طولانی ☺ اثر دارو تجمعی افزایش نمی یابد (بر خلاف تیوپنتال)

تغییرات EEG در شروع بیهوشی مثل اثر داروهای تزریقی باربیتورات ها است و معمولاً حرکات ناخواسته اندامها دیده نمی شود

☺ مزیت بزرگ اتومیدات بی ضرری بالای آن است، تقریباً 30 برابر تفاوت بین دوز بیهوش کننده و دوز کشنده آن است. (پنجره درمانی بزرگ)

در حالیکه در داروهایی مثل تیوپنتال و پروپوفول این نسبت 4 تا 5 برابر است.

### ⊗ اثر اتومیدات بر روی سیستم قلبی عروقی :

☺ اثر بسیار کمی بر روی قلب و عروق دارد، خیلی کم مقاومت عروق محیطی و فشار خون را کاهش می دهد.

در بسیاری از ارگانها جریان خون دست نخورده باقی می ماند (کبد)

اتومیدات جریان خون مغزی و فشار داخل جمجمه را نیز کاهش می دهد و دوز خواب آور آن باعث ضعف تنفسی و در نتیجه افزایش فشار  $CO_2$  نمی شود

عوارض : اتومیدات > پروپوفول > تیوپنتال

## ⊗ متابولیسم اتومیدات :

توسط استراژهای کبدی هیدرولیز می شود و متابولیت‌هایش از کلیه دفع می شوند.

⊗ اتومیدات ممکن است توسط کولین استراژها متابولیزه شود که در این صورت با مهار کولین استراژهای پلاسما در عملکرد سایر داروهای مرتبط مثل سوکسامتونوم Suxamethonium و میواکوریوم Mivacurium تداخل ایجاد کند.

## فارماکوکینتیک اتومیدات :

بعد از تزریق وریدی بولوس دارو در دو مرحله غلظت دارو در پلاسما کاهش می یابد.

در مرحله اول (نیمه عمر 2 تا 5 دقیقه) دارو به سرعت به بافت‌های با نفوذ بالا منتشر می شود.

مرحله دوم کاهش غلظت مربوط می شود به حذف دارو از بدن (نیمه عمر حذف نهایی 68 تا 75 دقیقه)

چون دارو اتصال پروتئینی بالایی دارد (70 تا 80 درصد) در افراد مسن و کسانی که آلبومین کمتری دارند اثر دارو افزایش می یابد.

⊗ اثرات ناخواسته اتومیدات :

- ⊗ درد در محل تزریق
- ⊗ ترومبوفلیت
- ⊗ حرکات غیر ارادی عضلات
- ⊗ تهوع و استفراغ بعد از عمل
- ⊗ سرکوب فعالیت غده آدرنال

⊗ درد در محل تزریق : در حدود 30 تا 60 درصد بیماران این درد را حس میکنند.

علت درد احتمالا بخاطر استفاده از پروپیلن گلیکول بعنوان حلال در فرمول است

معمولا درد با مصرف همزمان مخدرها و لیدوکائین کاهش می یابد

⊗ ترومبوفلیت : در 30 درصد بیماران در 2-3 روز بعد دیده می شود. خصوصا موقعی که دارو در رگ پشت

دست تزریق شود. که علت این عارضه را هم به پروپیلن گلیکول نسبت می دهند

◊ حرکات غیر ارادی عضلات : در مورد اتومیدات شایع است. بروز عوارض تحریکی مثل بی قراری،

حرکات غیر ارادی ناگهانی، افزایش تون و انقباض عضلات، سرفه و سکسکه

این عوارض در صورتی که قبل از استفاده از اتومیدات از بنزودیازپین های کوتاه اثر یا اپیوئیدها استفاده شود کاهش می یابد

← در موارد نادری تشنج نیز در مصرف اتومیدات دیده شده

◊ تهوع و استفراغ : در 25 تا 30 درصد بیماران دیده میشود که نشان دهنده شیوع بالای این عارضه با

اتومیدات نسبت به سایر داروهای القا کننده بیهوشی است

◊ سرکوب غده آدرنال : استفاده طولانی بصورت انفوزیون اتومیدات ممکن است باعث سرکوب عملکرد

غده فوق کلیوی شود.

اتومیدات مثل سایر داروهای ایمیدازول با مهار آنزیمی و اختلال در عملکرد سیتوکروم p450 میتوکندری

موجود در غشای آدرنال باعث کاهش سنتز کروتیکواستروئیدها میشود و هم سنتز کورتیزول و هم سنتز

آلدوسترون مهار می شوند.

اتومیدیت باعث مهار سیتوکروم p450 در کبد هم می شود و ممکن است بر متابولیسم سایر داروها اثر بگذارد.

😊 خطر بروز واکنشهای حساسیتی با اتومیدات بسیار نادر است و بعنوان یکی از بهترین داروها در بیماران با

سابقه حساسیت به شمار می رود.

اتومیدات : ◀ شروع اثر سریع ▶ حداقل عوارض قلبی-عروقی ▶ تهوع و استفراغ زیاد

استفاده بالینی اتومیدات :

بصورت محلول 2/0 درصد ( 2 میلیگرم در یک میلیلیتر) موجود است. در محلول 35 درصد پروپیلن گلیکول

وجود دارد.



دوز معمول مصرف آن 3/0 میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار است. دوز در افراد سالمند باید کاهش یابد.

☺ چون اثر سوئی بر جریان خون سیستمیک و جریان خون مغزی ندارد در بیماران با بیماریهای قلبی و کاهش حجم خون بکار می رود.

☺ میزان بی خطری دارو نسبت به سایر داروهای مشابه بیشتر است و در بیماران با سابقه حساسیت دارویی انتخاب بهتری به شمار می رود.

بصورت طولانی بعلت خطر سرکوب غده آدرنال بهتر است استفاده نشود.

## کتامین Ketamine



شکل دارویی	قیمت	کتامین موجود در ایران
INJECTION	19600	KETAMINE HCL [ROTEXMEDICA] 50MG/ML 10ML VIAL

📄 شیمی :

از لحاظ ساختاری شباهت به سیکلوهاگزامین و فن سیکلیدین دارد. نمک هیدروکلراید آن به راحتی در آب محلول است و محلول اسیدی ایجاد می کند (PH 3.5 – 5.5)

بصورت مخلوط راسمیک موجود است.

### ✎ مکانیسم اثر :

کتامین و سایر آنالوگهای فن سیکلیدین آنتاگونیست نروترنسمیترهای تحریکی گلوتامیت بر روی گیرنده های NMDA در مغز هستند.

اثر مهارى روی گیرنده NMDA احتمالا باعث بروز بیهوشی انفکاکى دارو و اثرات ضد دردی کتامین می شود.

### ✎ شروع و دوام اثر کتامین :

☹ در مقایسه با سایر داروها شروع اثر نسبتا کندتری دارد. حداقل دو دقیقه زمان لازم دارد تا اثرات آن دیده شود. در صورت تزریق عضلانی این تاخیر حتی تا 8 دقیقه هم ممکن است افزایش یابد.

معمولا زمان دقیق اثر دارو قابل پیش بینی نیست.

طول اثر دارو بستگی به دوز مورد استفاده دارد و دوز نرمال 2 تا 3 میلیگرم به ازای هر کیلو ، 10 تا 20 دقیقه اثر می کند.

### ✎ اثر کتامین بر روی سیستم اعصاب مرکزی :

کتامین با بقیه داروهای تزریقی القا بیهوشی از چند جهت متفاوت است.

معمولا خصوصیات خواب آور ندارد، اما بیهوشی انفکاکى Dissociative anesthesia ایجاد میکند که مشخصه هایی مثل آرامش Sedation، بی حرکتی Immobility، فراموشی آنتروگراد Antrograde Amnesia و بی دردی و قطع ارتباط با محیط را در بر می گیرد.

کتامین باعث افزایش جریان خون مغزی ، افزایش مصرف اکسیژن و فشار داخل جمجمه Intracranial Pressure می شود.

در نوار EEG امواج آلفا معمولا کاهش و امواج گاما و دلتا افزایش می یابند.

### ✎ اثر کتامین روی سیستم قلبی عروقی :

برخلاف داروهای دیگر کتامین باعث بروز تاکیکاردی، افزایش خروجی قلب و افزایش غلظت پلاسمایی نورآدرنالین می شود.

هم فشار سیستول و هم فشار دیاستول و و مقاومت عروق ریوی 20 تا 40 درصد افزایش پیدا می کنند.

این اثرات معمولا در 5 دقیقه اول شروع و تا 10 یا 20 دقیقه هم ممکن است طول بکشند.

کتامین گیرنده های بتای قبلی را تحریک می کند

اثر کتامین روی سیستم تنفسی :

خفیف است، و با آسودگی در بیماران آسمی مصرف می شود. سرعت تنفس ممکن است اندکی افزایش یابد.

⌘ اثر کتامین روی عضلات ارادی :

حرکات ناگهانی و قوی عضلات ممکن است رخ بدهد، در صورتی که عضلات فک منقبض شوند احتمال انسداد راه تنفسی وجود دارد.

⌘ متابولیسم کتامین :

از طریق کبد و توسط سیتوکروم P45 (عموما توسط CYP 3A4) متابولیزه میشود. متابولیت آن هم فعال است اما حدود 30 درصد کتامین قدرت دارد. سپس متابولیتها کونژوکه و از طریق ادرار دفع می شوند.

⌘ فارماکوکینتیک کتامین :

در PH 7.4 حدود 45 درصد دارو غیر یونیزه است. بعد از تزریق وریدی دارو به سرعت در بافتها توزیع می شود و از سد خونی مغزی BBB عبور می کند. غلظت پلاسمایی نیز در دو فاز کاهش می یابد.

افزایش اولیه سریع (نیمه عمر 10 تا 20 دقیقه ای) و سپس کاهش کند تر بعلا متابولیزاسیون کبدی دارو و دفع آن از طریق کلیه ها (نیمه عمر 150 تا 200 دقیقه ای) کلیرنس دارو به جریان خون کبدی مستقیما وابسته است.

در صورت تزریق عضلانی کتامین دارو به سرعت جذب می شود و حداکثر غلظت پلاسمایی دارو در عرض 30 دقیقه بدست می آید

### ✎ اثرات ناخواسته کتامین :

در طی رکاویری احتمال زیادی وجود دارد که رویاهای واضح، تصاویر ذهنی و هالوسینیشن و دلیریوم رخ دهد. این حالت در حدود 30 درصد بیماران و برای 24 ساعت بعد از تجویز می تواند بوجود بیاید.

این عارضه در خانمها بیشتر دیده شده و در کودکان کمتر، و در صورتی که قبلا از مخدرها و بنزودیازپینها استفاده شود باز هم احتمال بروز این حالت کاهش می یابد. بعد از رکاویری هم اختلال تعادل و رویاهای واضح ممکن است وجود داشته باشد

### ✎ اثرات قلبی :

کتامین ضربان قلب و برون ده قلبی را افزایش می دهد، فشار داخل جمجمه، جریان خون مغزی و فشار داخل چشم را نیز به همچنین افزایش می دهد  
بنابر این در بیماران مبتلا به گلوکوم (افزایش فشار داخل چشم)، و بیماریهای قلبی و فشار خون نباید استفاده شود.

### انانتیومرهای کتامین :

کتامین یک داروی کایرال است. و معمولا بصورت مخلوط راسمیک از دو انانتیومر S+ و R- بکار می رود. اما ایزومر خالص شده S+ کتامین هم موجود است. تفاوت بین این دو انانتیومر: نوع S حدود 3 برابر قوی تر از R است همچنین عوارض روانی کمتر، تحریک پذیری، درد بعد عمل و تهوع کمتری نیز ایجاد می کند.

### ✎ استفاده بالینی از کتامین :

در 3 غلظت مختلف وجود دارد: 10، 50 و 100 میلیگرم در میلی لیتر. در تزریق وریدی با دوز 1 تا 4.5 میلیگرم به ازای هر کیلو وزن بیمار. در تزریق عضلانی با دوز 6.5 تا 13 میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بیمار بکار می رود

☺ بعلت اثرات ناخواسته روی سیستم عصبی و سیستم قلبی عروقی کمتر استفاده می شود

استفاده از کتامین در کودکان :

کتامین اغلب در بیهوشی کودکان استفاده می شود. خصوصاً زمانی که فرم استنشاقی را کودک نپذیرد یا استفاده از آن سخت باشد و زمانی که تکرار بیهوشی لازم باشد. مصرف خوراکی یا داخل مقعدی کتامین برای آرام سازی کودکان نیز بکار رفته

سایر کاربردها: برای بیهوشی به منظور کاتتر گذاری قلبی، در سوختگیها و در جراحی های محدود مثل رادیوتراپی و بیوپسی مغز استخوان بکار می رود.

در موارد اورژانسی مثل تصادفات که دسترسی به راه هوایی یا رنگ گیری ممکن نباشد بصورت عضلانی بکار می رود. به تنهایی در بیهوشی هایی که نیاز به شکل کنندگی عضلات نباشد بکار می رود

بصورت Intrathecal و Extradural برای درمان دردهای بعد از عمل یا دردهای نروپاتی بکار میرود به همراه داروهای با پوتنسی کمتر بکار می رود

همینطور در مواردی که دستگاه ونتیلاتور در اختیار نباشد

### ⊕ علت‌های بروز واکنش‌های حساسیتی به داروهای وریدی بیهوشی :

- واکنش‌های نوع یک حساسیتی که بستگی به مواجهه قبلی با عامل حساسیت زا و تولید آنتی بادی‌های Ige دارد
- واکنش‌های نوع دو (سایتوتوکسیک) که در این حالت آنتی بادی‌های IgG یا IgM به آنتی ژن در سطح سلول متصل می شوند و مسیر تخریب سلولی را فعال می کنند
- اثر آنافیلاکتیک دارو بعلت اثر مستقیم دارو روی بازوفیلها و ماست سل های خون که باعث رها سازی هیستامین می شود که این اثر به دوز و سرعت تزریق بستگی دارد.

### ⊕ درمان واکنش‌های حساسیتی :

- بلافاصله باید تشخیص داده شود و باز بودن راه هوایی چک شود. در صورت لزوم انتوبه و اکسیژن با فشار بالا بکار میرود. آدرنالین 1 در 10 هزار (100 میکروگرم در 1 میلیلیتر) داروی انتخابی است. آدرنالین هم مانع ترشح بیشتر هیستامین شده و هم باعث بهبود تون عروق محیطی می شود.
- آدرنالین 3 تا 5 میلیلیتر (300 تا 500 میکروگرم) بصورت وریدی آهسته تزریق می شود و با فاصله 5 دقیقه اینکار آنقدر تکرار می شود تا علائم بهبود یابد.
- در صورتی که اسپاسم ریه خفیف باشد دوز 10 تا 100 میکروگرم کفایت می کند. خطر بروز ادم بخاطر نشت

مایعات به اطراف حلق وجود دارد و استفاده از داروهای آنتاگونیست H<sub>1</sub> برای پیشگیری و درمان این عارضه و همینطور مهار خارش مفید است. (کلرفنیرامین 10 میلیگرم وریدی)

هیدروکورتیزون وریدی (تا 200 میکروگرم) هم باید داده شود. اما حداکثر اثر آن 1 تا 6 ساعت ممکن است طول بکشد.

آمینوفیلین وریدی یا نبولایزر سالبوتامول در مواقع اسپاسم مقاوم نیز بکار می رود.

چون 1 تا دو لیتر از مایعات بدن ممکن است به بافتها نشت کند سرم‌های تزریقی نیز برای افزایش حجم پلاسما مصرف می شوند.

### 86) پیشگیری از بروز حساسیت در داروهای تزریقی بیهوشی :

سرعت و دوز تزریق باید بخوبی کنترل شود. شدت خیلی از علائم در صورت تجویز آهسته داروها کاهش می یابد

- در بیماران با سابقه حساسیت (آسم، آگزما، رینیت) ممکن است واکنش حساسیتی نوع یک رخ دهد.

- وقتی بیهوشی عمومی در این بیماران نیاز باشد. باید قبلاً داروهای آنتاگونیست هیستامین نوع 1 (کلرفنیرامین) و آنتاگونیست هیستامین نوع دو (رانیتیدین) همینطور کورتیکواستروئید (هیدروکورتیزون) تجویز شود.

دارو	شروع اثر	رکاواری	اثرات قلبی عروقی	سایر اثرات
تیوپنتال Thiopental	سریع	نسبتاً سریع ، کند در انفوزیون طولانی	کاهش فشار خون کاهش برون ده قلبی	عوارض خارج عروقی، ترومبوز، اسپاسم حنجره، القای آنژیمی
پروپوفول Propofol	سریع	سریع	کاهش فشار خون کاهش برون ده قلبی	درد در محل تزریق مهار آنژیمی ریکاوری کند در تزریق طولانی
اتومیدات Etomidate	سریع	نسبتاً سریع	حداقل اثر	درد در محل تزریق ترومبوفلیت اثرات تحریکی سرکوب آدرنال
کتامین Ketamine	کند	کند	افزایش فشار خون افزایش ضربان قلب افزایش برون ده قلبی	ضد دردی افزایش فشار داخل جمجمه ای افزایش جریان خون مغزی تحریک روانی

☺ مزیت‌های داروهای تزریقی بیهوشی به تفکیک :

تیوپنتال : ☺ شروع اثر سریع ☺ پوتنسی بالا

کتامین : ☺ ضد دردی خوب

پروپوفول : ☺ شروع اثر سریع ☺ کاهش فشار داخل جمجمه ای

☺ معایب

تیوپنتال : ☹ ضد درد ضعیف ☹ شل کننده ضعیف ☹ اسپاسم حنجره

پروپوفول : ☹ ضد درد ضعیف

☺ مزیت‌های گازهای بیهوشی به تفکیک :

نیترس اکساید : ضد درد خوب ، القا و رکاوری سریع ، بی ضرر ، غیر تحریک کننده

هالوتان : مناسب برای بیهوشی کودکان ، مناسب برای بیماران آسمی بعلت برنکودیلاتور بودن

ایزوفلوران : شل کننده خوب عضلانی ، رکاوری سریع ، عدم تغییر برون ده قلبی ، عدم افزایش فشار

جمجمه ای ، عدم افزایش حساسیت قلب به اپی نفرین

سوفلوران : القا و رکاوری سریع ، غیر محرک و مناسب برای کودکان

☺ معایب گازهای بیهوشی به تفکیک :

دسفلوران : حتما باید با دستگاه مخصوص تبخیر استفاده شود

نیترس اکساید : بیهوشی ناکامل ، نداشتن شلی عضلات ، باید با داروی دیگری همراه شود.

هالوتان : کاهش جریان خون کلیوی و کبدی ، کاهش فشار خون ، حساس کردن میوکارد به کاتکول

آمینها ، آریتمی ، سمت کبدی

## داروهای بیهوش کننده استنشاقی

داروهای بیهوش کننده استنشاقی شامل هیدروکربن های هالوژن دار (هالوتان، انفلوران، ایزوفلوران و متوکسی فلوران) و اکسیدنیترو می باشند. امروزه یک داروی بیهوشی به تنهایی مصرف نمی شود و معمولاً برای بیهوشی متعادل اختلاطی از چند دارو را به کار می برند به طوریکه حداکثر استفاده از مزایای هر یک از آنها بشود و معایب هر یک در حداقل باشد. نمونه داروهای پیش بیهوشی عبارت اند از: داروهای با خواص آرام بخش (بنزودیازپین ها، باریتورات ها، انتی هیستامین ها و اپیوئیدها)، داروهای ضد درد قبل از عمل جراحی (اپیوئیدها)، داروهای وقفه دهنده ی عصبی عضلانی در حین عمل و بیهوش کننده های وریدی برای القای سریع بیهوشی.

🕒 سابقه : در 1771 از نیتروس اکساید استفاده شد.

دی اتیل اتر و کلروفرم از سال 1840

در سال 1934 داروهای تری کلرواتیلن و سیکلوپروپان

اما بیست سال بعد وقتی که هالوتان معرفی شد باعث پیشرفت زیادی در بیهوشی استنشاقی شد و از سال 1958 تا 1985 بصورت داروی استاندارد در بسیاری از جراحی ها بکار رفت

◀ استفاده از هالوتان بخاطر خطر سمیت کبدی در حال حاضر بسیار محدود شده است.

با پذیرش هالوتان داروهای فلورینه دیگری نیز معرفی و استفاده شدند. متوکسی فلوران در 1959 معرفی اما بعلت شروع اثر و رکاوری کند همینطور متابولیسم زیاد و بروز نفروتوکسیسیته مورد استقبال قرار نگرفت.

انفلوران در 1963 ساخته شد و بمدت چندین دهه بطور وسیعی مورد استفاده قرار گرفت و بعد با عوامل فلورینه دیگر جایگزین شد.

### ☞ مکانیسم اثر داروهای استنشاقی :

بعلت سرعت اثر سریع و همینطور خاتمه سریع اثرشان مشخص است که پیوندهایی که ایجاد میکنند و به خاصیت مولکولی این داروها بستگی دارد از نوع پیوندهای ضعیف بین مولکولی از نوع واندروالسی یا پیوندهای یونی و هیدروژنی ضعیف است که به سرعت قابل جدا شدن هستند.



### ✎ خصوصیات فیزیکوشیمیایی :

بصورت گاز یا هیدروکربنهای آلیفاتیک یا اترهایی با یک تا چهار اتم کربن هستند و نقطه جوش زیر 90 درجه دارند

پوتنسی آنها متفاوت است و رابطه مستقیمی با حلالیت آنها در چربی دارد.

اثر مصرف توامان آنها معمولاً بصورت سینرژسم است و اثر آنها با تغییر فشار میتواند دچار تغییر گردد..

### ✎ اثر بر روی تبادل سیناپسی :

با اینکه محل دقیق اثر آنها مشخص نیست اما عقیده بر این است که اثرشان را با افزایش اثر مهارى پس سیناپسى انجام مى دهند.

ضخامت سلولهای پس سیناپسی حدود 10 نانومتر و بصورت لایه فسفولیپیدی با پروتئینهایی ک داخل یا روی آن قرار دارد است. بعضی از این پروتئینها رسپتور یا کانالهای یونی هستند که باز شدن آنها باعث تغییر شارژ یونی نرون شده و در نتیجه فعالیت عصبی تغییر می کند. همینطور فسفولیپیدهایی که این کانالها را احاطه میکنند میتوانند بر روی انتقال یونها از کانال تاثیر بگذارند. بنابراین به نظر می رسد که تاثیر داروهای بیهوشی یا بر روی پروتئینها یا بر روی فسفولیپیدها باشد

### ✎ تئوری فسفولیپید داروهای بیهوشی :

در 1899-1901 میر و اورتون نشان داند که پوتنسی بسیاری از داروهای بیهوشی مرتبط با حلالیت آنها در روغن زیتون نسبت به حلالیتشان در آب است.

بسیاری از تئوریهای اخیر بیهوشی هم بیان میکنند که اثر داروهای استنشاقی بیهوشی با اثر بر روی فسفولیپیدهای غشای سلولهای عصبی عمل میکنند.

با حل شدن این داروهای در غشای فسفولیپیدی، خصوصیات غشا مثل سیالیت، حجم و کشش سطحی آن کاهش می یابد که این تغییرات سپس روی پروتئینها و گیرنده های غشا نیز اثر میگذارد. در نتیجه آزادسازی یا مهار آزادسازی نوروترانسمیترها یا افزایش حجم و عرض نرون رخ میدهد که در نتیجه آن کانالهای یونی بدرستی نمی توانند عمل کنند.

پس بطور کلی این نظریه میگوید که داروهای بیهوشی بصورت اولیه روی فسفولیپید اثر میکنند، خصوصیات فیزیکی آنها را تغییر میدهند و سپس اثر ثانویه آنها بر روی آنزیمها، رسپتورها و کانالهای یونی خواهد بود.

**تئوری فشار معکوس:** یک تئوری دیگر میگوید که این داروها بصورت فیزیکی رابطه بین فشار و حجم را در غشای نرون ها تغییر میدهند. چون دیده شد که با افزایش فشار محیطی بیهوشی در حیواناتی مثل موش از بین می رود.

این تئوری میگوید فشار و داروی بیهوشی بر روی یک مکان و با مکانیسم شبیه به هم اثر میکنند. وقتی که بخش غیر قطبی از حد معینی بگذرد بیهوشی رخ میدهد. و وقتی این حجم توسط تغییر فشار یا حرارت برگردانده می شود بیهوشی هم بر طرف می شود.

مطالعات اخیر نشان میدهد این اثر ممکن است بخاطر کانالهای حساس به فشار گلايسين باشد که نقش مهمی عمده ای را در CNS ایفا میکند

### تئوری پروتئین داروهای بیهوشی

از 1980 بنظر نمی آمد که پروتئینهای غشایی هدف اثر داروهای بیهوشی باشند. چون تصور میشد ساختار آنها به یک صورت توسط مولکولهای مختلف داروهای بیهوشی که شباهتی به یکدیگر ندارند، نمیتواند تغییر یکسانی از طریق اتصال دقیق گیرنده پروتئینی پیدا کند. اما عقیده فعلی این است که داروهای استنشاقی بیهوشی در ابتدا به رسپتورهای پروتئینی تماس پیدا میکنند و باعث تغییر ساختار مولکولی آنها و در نتیجه تغییر عملکرد کانالهای یونی یا آنزیمها می شوند.

با جدا کردن پروتئینهای مختلف سطح غشای سلولی نرون ها مشاهده شد داروهای استنشاقی بیهوشی بر روی پروتئینهایی مثل آنزیمهای گلیکولیتیک، کانالهای یونی حساس به ولتاژ، و G پروتئینها اثر ناچیزی دارند یا بی اثرند یا با وجود اثر بر روی پروتئینهایی مثل هموگلوبین و آلبومین با وجود اثر برگشت پذیر در ساختارشان باعث تغییر در فعالیت فیزیولوژیک این پروتئینها نمی شوند.

☞ اما در مقابل اثر این داروها بر روی پروتئینهایی مثل گابا  $GABA_A$ ، گلیسین، گلوتامات و رسپتورهای نیکوتینی بصورت انتخابی، در غلظتهای کافی از ماده بیهوشی، بوده و میتواند فعالیت آنها را تغییر دهد.

اما در عین حال دیده شده داروهای بیهوشی استنشاقی فلورینه و برخی گازهای بیهوشی بر رسپتورهای متفاوتی در CNS اثر میکنند و این دو دسته دارو به روش اختصاصی خود ایجاد بیهوشی می کنند.

### ☞ داروهای بیهوشی فلورینه :

- ☉ اثرشان را با افزایش مهار انتقال در رسپتورهای پس سیناپسی گابا  $GABA_A$  و گلیسین انجام می دهند
- ☉ همینطور با فعال کردن کانالهای پتاسیم در غشای آکسون ها باعث هایپرپلاریزه شدن نرون ها می شوند.
- ☉ آنتاگونیست گلوتامات در گیرنده های NMDA هستند. و اثر خاصی بر روی گیرنده های  $GABA_A$  و گلیسین ندارند.

☉ نقش گیرنده های آلفا 2  $\alpha$  : آگونیستهای آلفا دو مثل کلونیدین باعث کاهش MAC بسیاری از داروهای استنشاقی بیهوشی می شوند. و همینطور داروهای آنتاگونیست آلفا دو مثل یوهیمین ضد این اثر را دارند و این نشان دهنده نقش کمکی این گیرنده ها در فرایند بیهوشی است.

⤵ آنالجزی و مهار پاسخ به محرک بیرونی بعلت دپرسیون مسیر آوران در سطح نخاعی است.

داروهای بیهوشی فلورینه بصورت مستقیم این نرونهای تحریکی در نخاع را مهار می کنند.

⤵ در مقابل آمنزی (فراموشی) بعلت اثر داروی بیهوشی بر هیپوکمپ و سیستم لیمبیک است.

⤵ فقدان هوشیاری بعلت اثر بر روی تالاموس است.

### ☞ پوتنسی :

مقادیر MAC : داروهای استنشاقی از لحاظ پوتنسی با یکدیگر بسیار تفاوت می کنند، منظور غلظت دارو در آلئولهای ریه است که باید به حدی برسد که باعث بروز بیهوشی شود. این مقدار در داروهای مختلف بسیار متفاوت است. مثلاً نیتروس اکساید که دارویی با پوتنسی پائین است حتی در غلظت 80 درصد به همراه اکسیژن

بیهوشی مناسبی ایجاد نمیکند. (که منظور از غلظت : درصدی از گاز که در هوای تنفسی وجود دارد)، اما در مقابل غلظت 15٪ سیکلوپروپان، 5 تا 10 درصد دی ایتیل اتر یا دسفلوران یا 1 تا 4 درصد هالوتان، ایزوفلوران و سووفلوران باعث بیهوشی عمومی می شود.

این اختلاف بین پوتنسی داروها در وهله اول به میان حلالیت آنها در چربی وابسته است.

تفاوت پوتنسی را با تفاوت مقادیر MAC نشان می دهند.

MAC حداقل غلظت ثابت دارو در اکسیژن است که در شرایط استاندارد در 50 درصد بیماران در فشار اتمسفر باعث بروز واکنش نسبت به تحریک جراحی نشود.

اثرات افزایشی (قابلیت جمع شدن) مقادیر MAC:

وقتی دو نوع گاز مختلف بیهوشی با هم استفاده میشود، فعالیت آنها که بصورت MAC نشان داده میشود قابل جمع شدن با هم هستند. مثلا اگر 0.5 MAC از نیتروس اکساید که معادل 52٪ حجمی میشود را با 0.5 MAC هالوتان که معادل 37٪ است با هم ترکیب کنیم اثر نهایی مثل این است که از هر کدام از گازها با 1 MAC استفاده شده باشد. و همچنین این موصول بدست آمده پوتنسی معادل با 1 MAC هر گاز دیگر بیهوشی دارد.

عملا اثر افزایشی یا تجمعی MACها کاملا دقیق نیست. مثلا ترکیب نیتروس اکساید با ایزوفلوران. در این موارد تفاوت های فردی ممکن است توجیه کننده این تفاوت ها باشد

MAC<sub>awake</sub>: میزانی از داروی بیهوشی است که پاسخ به دستورات کلامی در 50٪ از بیماران هنوز وجود دارد.  $0.3-0.5 \text{ MAC} = \text{MAC}_{\text{awake}}$

MAC<sub>bar</sub>: میزانی از MAC است که مانع پاسخ سیستم اتونوم به برش جراحی می شود

$$1.7-2 \text{ MAC} = \text{MAC}_{\text{BAR}}$$

با افزایش سن در هر سال حدود 0.5 درصد از MAC برای گازهای مختلف کاهش می یابد.

## فرایند شروع اثر گاز بیهوشی :

بعد از استفاده از گازهای بیهوشی این داروهای باید بر اساس شیب غلظت در هر مرحله انتشار پیدا کنند

- 1 شیب غلظت بین منبع گاز و فضای آلئوئولی ریه
- 2 شیب غلظت بین فضای آلئوئولی ریه و جریان خون کاپیلاری (مویرگی) ریوی
- 3 شیب غلظت بین مویرگیهای ریوی و جریان خون مغزی
- 4 شیب غلظت بین جریان خون مغزی و غلظتی از دارو که وارد مغز می شود

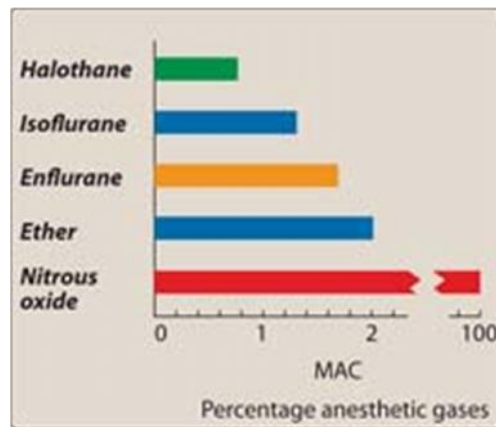
در عمل چیزی که مهمتر است و ما میتوانیم آنرا کنترل کنیم؛ غلظت بالاتر گاز تنفسی است که سرعت اثر دارو را بالا می برد

همین فاکتورهایی که در نحوه انتشار و سرعت آنها دخیل هستند در هنگام قطع گاز و رکاوری هم به همین صورت موثرند

غلظت آلئوئولی دارو (Fa) تقسیم بر غلظت استنشاقی دارو F1

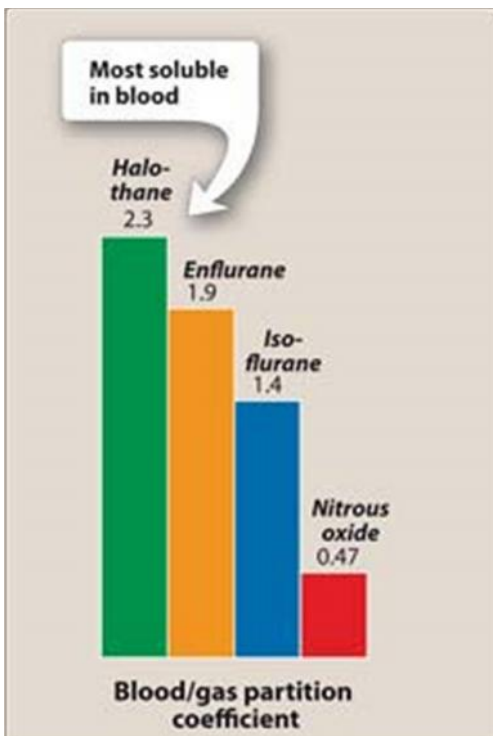
هر چقدر بیشتر باشد طول اثر دارو بیشتر می شود.

داروهای استنشاقی که کمتر در جریان خون حل می شوند غلظت در آلئولها را سریعتر بالا می برند در نتیجه نسبت fa به f1 به یک نزدیک می شود.



فاکتورهای موثر بر روی حداکثر غلظت آلئوئولی MAC (سن. عوامل فیزیولوژیک. سایر داروها)

سن نوزادی یا کودکی	افزایش	افزایش سن و پیری	کاهش
هایپرترمی (افزایش دمای بدن) بالا تر از 40 درجه	افزایش	کاهش دمای بدن (کمتر از 30 درجه)	کاهش زیاد
هایپرتیروئیدی (افزایش هورمون تیروئید)	افزایش	هایپوتیروئیدی (کاهش هورمون تیروئید)	کاهش
هایپوتنشن (کاهش فشار خون)	کاهش	بارداری	کاهش
افزایش اپی نفرین و نوراپی نفرین	افزایش	کاهش اپی نفرین و نوراپی نفرین	کاهش
مصرف حاد مخدر های اپیوئیدی	کاهش	مصرف مزمن مخدر های اپیوئیدی (اعتیاد)	افزایش
آگونیست های آلفا دو (کلونیدین)	کاهش	آرام بخش ها و خواب آور ها	کاهش زیاد
مصرف حاد الکل	کاهش	مصرف مزمن الکل (الکلسم)	افزایش
مصرف حاد آمفتامین (شیشه)	افزایش زیاد	مصرف مزمن آمفتامین	کاهش



### ضریب تجزای خون به گاز Blood/Gas Partition coefficient

حلالیت عامل بیهوشی در خون را نشان می دهد

همینطور نشان میدهد که چقدر سریع دارو بین ریه و خون

و مغز به تعادل از طریق انتشار می رسد

هر چقدر ضریب تفکیک خون به گاز کمتر باشد دارو کمتر

در خون حل میشود و سریعتر تعادل بین غلظت دارو

در ریه خون و مغز برقرار می شود

هر چقدر ضریب تفکیک خون به گاز کمتر باشد

زمان القای دارو کوتاهتر و سریعتر باعث القای بیهوشی می شود. هر چقدر سرعت القا سریعتر باشد

موقع رکاوری هم سرعت خروج و رکاوری گاز نیز بیشتر خواهد بود. سرعت القا و رکاوری بستگی به ضریب تفکیک دارو در خون به گاز دارد. هرچه این ضریب کمتر باشد یعنی حلالیت دارو در خون کمتر باشد سرعت

القا و رکاوری بیشتر است

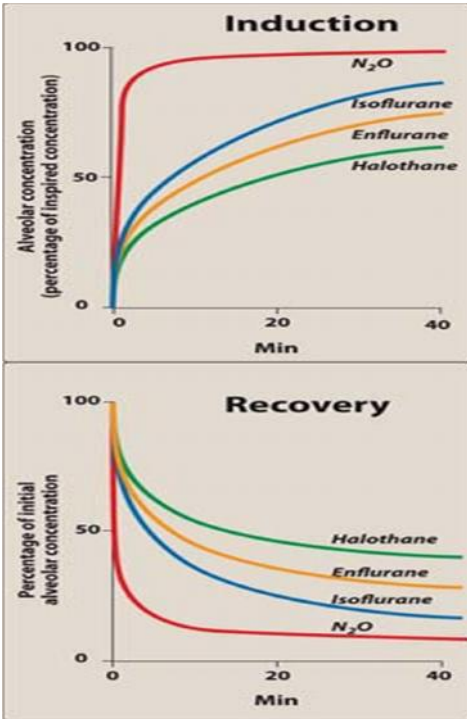
به ترتیب سرعت القا و رکاوری :

نیتروس اکساید (از همه سریعتر)

ایزوفلوران

انفلوران

هالوتان (کند تر از سایر داروهای استنشاقی)



Anesthetic	Blood: Gas Partition Coefficient	Minimum Alveolar Concentration (%)*	Metabolism
Nitrous oxide	0.47	>100	None
Desflurane	0.42	6.5	<0.1%
Sevoflurane	0.69	2.0	2-5% (fluoride)
Isoflurane	1.40	1.4	<2%
Enflurane	1.80	1.7	8%
Halothane	2.30	0.75	>40%
Methoxyflurane	12	0.16	>70% (fluoride)

- هر چقدر MAC کمتر باشد میزان کمتری دارو برای بیهوشی لازم است در ریه وارد شود
- هر چقدر ضریب تفکیک کمتر باشد سرعت القا و رکاوری سریعتر است

□ عواملی که بر سرعت افزایش غلظت آلئوئولی و رسیدن آن به غلظت استنشاقی تاثیر می گذارند:

● ضریب حلالیت گاز/خون:

پوتنسی گازهای بیهوشی به حلالیت آنها در چربی و به همین صورت به نسبت حلالیت آنها در گاز و چربی بستگی دارد

اما سرعت شروع اثر آنها به عوامل دیگری مثل سرعت حلالیت آنها در خون بستگی دارد

● تهویه ریوی (ونتیلیسیون)

● غلظت تنفسی گاز بیهوشی

● عوامل متفرقه

◀ **حداقل غلظت الوئولی MAC : Minimum Alveolar Concentration**

برای بسیاری از داروها که مورد مصرف قرار می گیرند (به صورت خوراکی یا تزریقی) یک رابطه ی مستقیمی بین غلظت خونی و پاسخ درمانی وجود دارد. برعکس برای گازهای بیهوش کننده اندام هدف مغز است و پاسخ درمانی نیز به صورت از بین رفتن هوشیاری می باشد. این داروها به صورت گاز مصرف می شوند و قسمت اعظم گاز از طریق هوای بازدمی از ریه ها دفع می شوند، معهذا استقرار بیهوشی تابع غلظت ماده ی بیهوش کننده در مغز است و تحت شرایط بالینی اندازه گیری این غلظت در مغز ممکن نیست. پس از حالت ثبات غلظت در جریان بیهوشی یک حالت تعادل بین ریه، خون و مغز وجود دارد و فشار نسبی گاز در این سه اندام یکسان می شود. بنابراین اگر غلظت گاز بیهوشی در ریه ها (هوای الوئولی) اندازه گیری شود، می تواند به عنوان معیاری از غلظت دارو در مغز مورد استفاده قرار گیرد. قدرت داروی بیهوش کننده به وسیله ی حداقل غلظت الوئولی (MAC) مشخص می شود که این فاکتور غلظتی از گاز بیهوشی در هوای الوئولی است که باعث عدم عکس العمل در مقابل یک محرک دردناک (مثل برش جراحی) در 50 درصد افراد می شود. هرچه داروی



بیهوش کننده قوی تر باشد حداقل غلظت الوئولی ان کمتر است. اگر MAC داروی بیهوش کننده 1/3 برابر شود این میزان به 99 درصد می رسد، در جدول زیر MAC برخی داروهای بیهوش کننده استنشاقی آورده شده است:

نام دارو	MAC(%)
اکسید نیترو	110
انفلوران	1/68
ایزوفلوران	1/15
هالوتان	0/77
متوکسی فلوران	0/16

میزان MAC در کودکان بالاست و با افزایش سن کم تر می شود به صورتیکه میزان MAC در افراد پیر نصف نوزادان است. همچنین میزان MAC در حاملگی کمتر است. اگر درجه حرارت بدن کاهش پیدا کند میزان MAC نیز کمتر می شود.

MAC بیهوش کننده ها می تواند تجمعی یا Additive باشد. به طور مثال اگر 0.7 MAC از اکسیدنیترو و 0.6 MAC از هالوتان به کار ببریم، مجموعاً ایجاد  $0.6+0.7=1.3$  MAC می کند. اگر فعالیت سمپاتیک و ازاد شدن واسطه های شیمیایی ادرنرژیک زیاد شود، MAC بیشتری از داروی بیهوش کننده استنشاقی لازم است. بنابراین مصرف موادی مثل کوکائین و امفتامین نیاز به داروی بیهوش کننده استنشاقی را افزایش می دهد. موادی که موجب تضعیف سیستم سمپاتیک و کاهش ذخیره کاتکولامین ها می شوند(مثل متیل دوپا، کلونیدین و...) موجب کاهش MAC داروی بیهوش کننده می شوند. مصرف توام بیهوش کننده های وریدی، آرام بخش ها و ایبوئیدها باعث پایین آمدن MAC داروهای بیهوش کننده استنشاقی می شود.

### فارماکوکینتیک

اثر یک غلظت مشخص از داروی بیهوشی بستگی به قدرت MAC داروی بیهوش کننده و نحوه انتقال آن از ریه به خون و مغز دارد. بیهوش کننده هایی که از طریق استنشاقی مصرف می شوند از طریق آلوئول های ریوی به طریق پاسیو(غیر فعال) وارد خون شده و سپس به تمام نسوج بدن وارد می شوند. غلظت داروی بیهوش کننده

خیلی سریع در مغز افزایش می یابد زیرا این داروها به میزان زیاد در چربی محلول هستند و به علاوه گردش خون مغز نیز زیاد است. با کنترل دقیق میزان گازی که استنشاق می شود می توان بیهوشی مناسبی ایجاد کرد. عواملی که بر روی غلظت داروی بیهوشی در مغز اثر می گذارند، عبارت اند از:

◆ قابلیت انحلال گاز در خون و مغز      ◆ غلظت گاز بیهوشی در هوای تنفسی

◆ سرعت و میزان تهویه ریوی      ◆ میزان گردش خون ریوی

◆ اختلاف غلظت ماده بیهوشی بین خون شریانی و خون مخلوط وریدی.

← قابلیت انحلال گاز در خون و مغز: هرچقدر که حلالیت گاز بیهوش کننده در خون کم باشد (مثل اکسیدنیترو) غلظت داروی بیهوشی در خون سریع تر افزایش یافته و بنابراین حالت تعادل غلظت گاز بین خون و مغز زودتر به وجود می آید.

← غلظت گاز بیهوشی در هوای استنشاقی: وقتی غلظت گاز بیهوشی در هوای تنفسی زیادتر باشد، سرعت برقراری بیهوشی سریع تر می شود. این مسئله در مورد بیهوش کننده هایی که قابلیت انحلال متوسطی دارند (هالوتان یا انفلوران) صادق است.

← سرعت و میزان تهویه ریوی: اگر حلالیت گاز بیهوشی در خون کم باشد، افزایش سرعت تهویه اثر چندانی بر سرعت ایجاد بیهوشی نمی گذارد. اما وقتی بیهوشی توسط گازهای با انحلال متوسط (هالوتان) انجام می شود، افزایش حرکات تنفس و تهویه ریوی موجب می شود که فشار شریانی گاز بیهوشی سریع تر افزایش یابد و در نتیجه حالت تعادل گاز بیهوشی بین مغز، خون و ریه ها به وجود می آید.

← گردش خون ریوی: میزان گردش خون ریوی تابع میزان برون ده قلب است و هرچه بیشتر باشد سرعت برقراری بیهوشی کندتر خواهد بود، زیرا در واحد زمان حجم خون بیشتری در معرض گاز الوئولی قرار می گیرد. به همین علت ایجاد بیهوشی در افرادی که دچار شوک شده اند خیلی سریع تر از افراد سالم اتفاق می افتد.

← اختلاف غلظت ماده بیهوشی بین خون شریانی و خون مخلوط وریدی: هرچه میزان حلالیت دارو در چربی زیادتر باشد، اختلاف غلظت بین خون شریانی و خون وریدی زیادتر می شود. این اثر خصوصاً در اندام هایی که گردش خون زیادتری دارند (مغز، کبد، قلب، کلیه ها، بستر اسپلانکتیک) بارزتر است. اثر فوق باعث می شود

که القای بیهوشی دیرتر صورت گیرد. میزان ورود گازهای بیهوشی به عضلات اسکلتی و بافت چربی در جریان بیهوشی کم است زیرا این اندام ها گردش خون کمتری دارند.

دفع داروهای بیهوشی کننده عمدتاً از طریق ریه ها صورت می گیرد و همان عواملی که در ایجاد بیهوشی موثر بوده اند می توانند روی سرعت دفع آن نیز اثر بگذارند. بنابراین دفع بیهوش کننده هایی که حلالیت کمی در خون دارند (مثل اکسیدنیترو) سریع تر از داروهای است که حلالیت زیادی در خون دارند. قسمتی از داروهای بیهوش کننده نیز ممکن است توسط کبد و یا دیگر نسوج متابولیزم شوند. در جدول زیر میزان متابولیسم و متابولیت های ایجاد شده نشان داده شده است:

نام ماده	متابولیت	درصد متابولیسم
هالوتان	یون های برم و کلر، تری فلورواستیک اسید، رادیکال های آزاد	15 – 20
انفلوران	یون فلور، دی فلور و متوکسی دی فلور و استیک اسید	2 – 3
متوکسی فلوران	یون فلور، اسید اگزالیک، دی فلورو متوکسی استیک اسید	50 – 70
ایزوفلوران		0/2
اکسیدنیترو		نامشخص

#### ← مکانیزم اثر:

پیشنهادات اولیه جهت توجیه مکانیزم اثر این داروها بر روی قابلیت انحلال این مواد در چربی متمرکز بوده است. آثار داروهای بیهوش کننده به احتمال قوی از طریق تغییر خواص ماتریکس فسفولیپید غشاهای بیولوژیک و در نتیجه تغییر عمل گیرنده ها و کانال های یونی صورت می گیرد. بیهوش کننده های عمومی آثار نوروفیزیولوژیک بر روی نوروون های سیستم اعصاب مرکزی دارند و تولید پتانسیل عمل را کاهش می دهند. مکانیزم مولکولی پیشنهادی بر اساس حرکت یون سدیم در طول غشا سلول است. بی هوش کننده های عمومی از طریق اتصال به کانال های سدیم به هم خوردن ساختمان کانال های سدیم شده و هدایت یون سدیم به داخل سلول را مختل می کند.

✘ حذف دارو: با قطع گاز تنفسی دارو باید از مغز به جریان خون و از آنجا به آلوئولهای ریه آمده و از طریق ریه ها خارج شود.

### اثر گاز دوم The second gas effect

موقعی که یک داروی غیر پوتنت مثل نیتروس اکساید با یک داروی پوتنت مثل ایزوفلوران مخلوط شود در فضای آلوئولی از داروی نیتروس اکساید به مقدار زیاد تری و در نتیجه غلظت بیشتری موجود خواهد بود با وجود حلالیت پائین گاز نیتروس اکساید (ضریب تفکیک 0.47) همان درصد کمی که از طریق فضای آلوئولی حل شده و وارد جریان خون میشود به نسبت فضای زیادی از حجم آلوئولی را ترک میکند و وارد خون میشود. در نتیجه آن فضای خالی را گاز دوم پر میکند که همان مقدار کم چون دارو پوتنسی بالایی دارد با افزایش غلظت دارو اثر آن را از حالت عادی بیشتر افزایش خواهد داد.

### اثر غلظت Concentration Effect

$\text{NO}_2$  خیلی بیشتر از فضای آلوئولی وارد خون می شود تا  $\text{N}_2$  که از طریق خون برای دفع به فضای آلوئولی بر میگردد

$\text{NO}_2$  حدود 32 مرتبه بیشتر از  $\text{N}_2$  در خون حلالیت دارد پس  $\text{NO}_2$  با سرعت بیشتری آلوئول را ترک میکند و وارد جریان خون می شود

در نتیجه فشار در فضای آلوئولی کاهش یافته و فضای آلوئولی جمع و کوچک می شود. در این فضا با وجود مقدار کمی از  $\text{NO}_2$  که باقیمانده بعلت کاهش حجم غلظت  $\text{NO}_2$  همچنان بالا باقی می ماند.

قانون انتشار فیک اثر غلظت را توضیح میدهد

### اثر رقت Dilutional Effect

زمانی که  $\text{NO}_2$  قطع شود، میزان زیادتری از  $\text{NO}_2$  از خون به ریه بر می گردد

مقدار کمتری از  $\text{N}_2$  از ریه به خون بر میگردد (خون حلالیت خیلی کمتری برای حفظ  $\text{N}_2$  دارد)

در نتیجه حجم آلوئول زیاد می شود و در واقع آلوئول کشیده می شود و در صورتی که بیمار توسط اکسیژن خالص تهویه نداشته باشد

مقدار قبلی  $O_2$  و  $CO_2$  که در فضای آلوئولی بود، در این شرایط که با ورود  $NO_2$  به آلوئول حجم آلوئول افزایش پیدا کرده، غلظت کمتری خواهند داشت.

و این غلظت کمتر  $O_2$  میتواند باعث بروز هیپوکسی در طی رکاوری شود

یعنی در زمان قطع داروی بیهوشی بلاخره گاز نیتروس اکساید باید از طریق ریه ها از بدن خارج شود. در هنگام خروج باعث انبساط آلوئولها میشود. در آلوئولها از قبل چه گازهایی بودند؟ گازهای اکسیژن و  $CO_2$  ناشی از بازدم ریه، حالا که گاز نیتروس اکساید به این گازها اضافه شده هم درصد اکسیژن کاهش می یابد (چون درصد نیتروس اکساید در فضای آلوئولی زیاد شده) و هم اینکه فشار نسبی اکسیژن کم میشود (بعلت انبساط و بزرگ شدن آلوئول). بنابراین در صورتی که اکسیژن کافی برای بیمار مهیا نشود، اثر رقت میتواند بیمار را دچار کمبود اکسیژن و هایپوکسی نماید.

### 📖 اثرات کلی داروهای بیهوشی استنشاقی :

#### ◆ اثرات روی کلیه :

◆ کاهش جریان خون کلیوی : کاهش فیلتراسیون گلومرولی و کاهش خروجی ادرار

#### ◆ اثرات روی سیستم قلبی :

◆ تضعیف قلبی : بیشترین با هالتان و انفلوران

◆ تضعیف رفلکس بارورسپتورها:

← هالتان و سووفلوران ← باوجود کاهش فشارخون، ضربان قلب افزایش ندارد

← ایزوفلوران و دس فلوران بارورسپتورها را تضعیف نمیکند ← کاهش فشار خون، افزایش ضربان قلب

رفلکسی ناشی از عملکرد بارورسپتورها

◆ افزایش حساسیت قلب به اپی نفرین : هالتان < کاهش دوز اپی نفرین، نوراپی نفرین، دوپامین، ایزوپرتنول

## ◆ اثرات روی سیستم CNS :

◆ کاهش دما : اثر بر هیپوتالاموس توسط ایزوفلوران

◆ اثرات ضد دردی

◆ کاهش مقاومت عروقی : باز شدن عروق ← افزایش جریان خون (مغزی) بیشتر با هالوتان

◆ افزایش ICP : کمترین با ایزوفلوران

◆ کاهش متابولیسم مغزی

## ◆ اثرات روی سیستم تنفسی :

◆ تضعیف تنفس : به علت مهار ایجاد شده، کمورسپتورها کاروتید و آئورت، نسبت به افزایش غلظت CO<sub>2</sub>

پاسخ افزایش ضربان قلب ایجاد نمیکنند: بیشترین با انفلوران و دسفلوران کمترین با هالوتان

◆ اثر تحریک کننده تنفسی : بیشترین تحریک با دسفلوران، کمترین تحریک را هالوتان و سوفلوران دارند

◆ برنکودیلاتور

## ☠️ اثرات سمی گازهای بیهوشی :

← هالوتان : هیپاتیت (ندرتا)

← متوکسی فلوران ، انفلوران و سووفلوران : نارسایی کلیوی

← نیتروس اکساید : آنمی مگالوبلاستیک (کمبود ب 12)

← ترکیب داروهای هوشبری با بلاک کننده های عصب عضله : بروز هایپرترمی بدخیم در بیماران مستعد

📖 **هایپرترمی بدخیم Malignant Hypothermia** : در افرادی که بصورت ژنتیکی مستعد هستند بروز

میکند، با مصرف داروهایی مثل شل کننده های عضلانی و بیهوش کننده ها در این افراد، علائمی مثل

① تاکیکاردی ② افزایش فشار خون ③ سفتی و انقباض عضلانی ④ افزایش دمای بدن و ⑤ اسیدوز رخ می دهد

درمان این عارضه استفاده از داروی دانترولن بصورت تزریقی است که با مهار آزاد شدن کلسیم از شبکه

سارکوپلازما عمل میکند و انقباض را بر طرف می کند

## نیتروس اکساید Nitrous Oxide

نیتروس اکساید های موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
NITROUS OXIDE INHALER	48000	INHALER
NITROUS OXIDE [GAZ BIHOSHIE] INHALER	48000	INHALER
NITROUS OXIDE [ISFAHAN MADADKARAN] INHALER	48000	INHALER

⌚ سابقه: در سال 1722 اثرات تضعیف حسی و حرکتی آن مورد بررسی قرار گرفت

20 سال بعد اثرات ضد دردی آن در عمل ها مورد توجه قرار گرفت

در 1844 دندانپزشکی آمریکایی برای اولین بار برای تسهیل کشیدن دندان از آن استفاده کرد

در 1870 مشخص شد که بعنوان ضد درد اثر خوبی دارد اما برای بیهوشی نیاز به دوز بالا در کنار اکسیژن کافی وجود دارد.

همه در حال حاضر در ترکیب با داروهای قوی تر استفاده میشود و گاهی بصورت ترکیب 50-50 با اکسیژن در عملهای زایمان بکار می رود (Entonox)

### ● خصوصیات کلی:

گاز بی رنگ و بی بو و سنگینتر از هوا است.

از حرارت دادن نیترات آمونیوم در دمای بالای 240 درجه بدست می آید در صورتی که بیش از حد اکسیده شود ماده نیتروژن دی اکساید بدست می آید که سمی است. سپس تا دمای منهای 40 درجه سرد شده تصفیه و تحت فشار در سیلندرها پر می شود.

ماده تقریباً نامحلولی است با ضریب انتشار کم خون به گاز (0.46) نسبت به بقیه عوامل حلالیت چربی پائینتری دارد. ضریب حلالیت چربی به گازش 1.4 است.

### ● القا و رکآوری:

هر دو بسیار سریع هستند غلظت آلوئولی سریعا به غظت گاز تنفسی می رسد. موقع القا ممکن است باعث نشاط Exhilaration و سرخوشی Euphoria شود، بعنوان گاز خنده نیز شناخته میشود. کسانی که فقط با نیتروس اکساید بیهوش شده اند رویاهای عجیب و غریب (Bizzar) در حین جراحی می بینند.

گرچه نیتروس اکساید حلالیت کمی در خون دارد اما 15 برابر سریعتر از اکسیژن و 25 برابر سریعتر از نیتروژن از غشاها عبور می کند. در نتیجه نیتروس اکساید از اپیتلیوم به مویرگهای ریوی به سرعت بیشتری نسبت به اکسیژن انتقال می یابد، در نتیجه غلظت آلوئولی اکسیژن در زمان القا افزایش می یابد.

به همین صورت در زمان خاتمه بیهوشی. نیتروس اکساید به سرعت بیشتری نسبت به نیتروژن از مویرگهای ریوی خارج شده و در فضای آلوئولی قرار میگیرد و در نتیجه باعث بروز هایپوکسی موقت می شود (diffusion hypoxia).

این انتشار سریعتر گاز نسبت به اکسیژن و نیتروژن در بدن مشکلاتی را به همراه دارد. مثلا این گاز در فضاهای بدن نیز منتشر میشود. در جراحی شکمی طولانی روده اتساع پیدا میکند و این باعث سخت شدن بستن زخمها و بخیه میشود. همچنین در آمبولی هوا، یا در فضاهایی مثل گوش داخلی، سیونس و چشم ها این انتشار سریع گاز ایجاد ناراحتی میکند.

### ● پوتنسی :

◀ داروی پوتنت نیست ، بعلت حلالیت در چربی پائین و 104% MAC

برای همین اگر به تنهایی مصرف شود باید غلظتهای بالایی بکار برود. در غلظت 70٪ هیپوکسی عروقی و بافتی ایجاد می شود. معمولا به نسبت 65 درصد به همراه 5 درصد از داروی استنشاقی پونت تری همراه می شود.

● ضد دردی : ضد درد قوی هست، ترکیب 20 تا 50 درصدی آن با اکسیژن اثر ضد دردی معادل مورفین یا پتدین ایجاد می کند.

چون این اثر ضد دردی با مصرف داروی آنتاگونیست اپیوئید مثل نالوکسان از بین میرود حدس زده میشود این خاصیت نیتروس اکساید بعلت اثر روی گیرنده های اپیوئیدی در مغز باشد.

↪ موارد منع مصرف نیتروس اکساید :



- ◆ هایپرترمی بدخیم
- ◆ آمبولی هوا در سیاهرگ
- ◆ پنوموتوراکس (پارگی پرده جنب)
- ◆ جراحی گوش میانی
- ◆ انسداد روده

### ⊖ اثر نیتروس اکساید بر سیستم تنفسی :

◀ در غلظت های لازم برای بیهوشی باعث افزایش سرعت تنفس می شود. پاسخ رفلکسی به افزایش فشار  $CO_2$  و هیپوکسی را کاهش می دهد.

◀ باعث کاهش ترشح خلط و موکوس ریوی شده و حرکت نوتروفیلها را نیز کاهش میدهد

### ⊖ اثر نیتروس اکساید بر سیستم قلبی عروقی:

◀ با اینکه قدرت انقباضی قلب را کاهش میدهد، در عین حال با افزایش فعالیت سمپاتیک آنرا جبران میکند در نتیجه با تجویز تا 70٪ نیتروس اکساید معمولا هیچ تغییر خاصی ایجاد نمیکند. بنابر این منع مصرف در بیماران با مشکلات قلبی ندارد

◀ اما بعلت افزایش جریان خون مغزی و همینطور افزایش این اثر در سایر داروهای هالوژنه در بیماران با فشاربالای مجموعه ای کار نمی رود

### ● متابولیسم :

عملا متابولیزه نمیشود، مقدا کمی باعث اکسیده شدن ویتامین ب12 شده و آنرا غیر فعال میکند. همچنین بصورت غیر مستقیم ساخت متیونین که در سنتز DNA نقش دارد را مختل میکند.

⚡ اثر تراژونی : بهتر است در 6 ماهه اول بارداری، زنان با این دارو مواجه نشوند و یا از فولینیک اسید (فرم فعال اسید فولیک) برای پیشگیری استفاده کنند.

### ⊕ ایزوفلوران Ispflurane



ایزوفلورانه‌های موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
ISOFLURANE 100ML SOL FOR INHALATION	2534۰0	FOR INHALATION
AERRANE® 100ML SOL FOR INHALATION	1900۰0	FOR INHALE
FORANE® 100ML SOL FOR INHALATION	2800۰0	FOR INHALE
ISOFLURANE [HALOCARBON] 100ML INHALER	3100۰0	INHALER
ISOFLURANE [MINRAD] 100ML INHALER	2600۰0	INHALER
ISOFLURANE [NICHOLAS] 100ML INHALER	2800۰0	INHALER
TERRELL®100ML LIQUID INHALATION	2450۰0	LIQUID

در 1960 ساخته شد، داروی کایرال است. یعنی به دو فرم راست گرد و چپ گرد وجود دارد. بصورت راسمیک (مخلوط یکسان ایزومر راست گرد و چپ گرد) تجویز می شود. فرم انانتیومر S+ آن 40 تا 100 درصد قوی تر از انانتیومر R- است.

مایع بی رنگی است که در 48 درجه به جوش می آید در غلظتهای نرمال بیهوشی قابل اشتعال نیست.

با با سودا لایم (رطوبت گیر: مخلوط سدیم و کلسیم هیدروکساید) و نور واکنش نمیدهد. پایداری خوبی دارد  
MAC برای سن چهل سال 1.17٪ در اکسیژن است. (حجمی/حجمی)

عمق حلالیت کمی دارد و ضریب حلالیت خون به گاز آن پائین است. بنابراین القای بیهوشی با آن سریع است و عمق بیهوشی را راحت میتوان کنترل کرد

⊖ موقع شروع بیهوشی ممکن است باعث حبس تنفس شود

در شروع (القا) با غلظت 2 تا 4 درصد و در ادامه برای نگهداری بیهوشی از غلظت 1 تا 2 درصد استفاده می شود

⊕ اثرات ضد دردی دارد و با غلظتهای پائین 0.5 درصد برای ایجاد بی دردی هنگام تعویض پانسمان سوختگی استفاده می شود

#### ⊞ اثرات ایزوفلوران :

⊖ بر سیستم تنفسی : باعث دپرسیون تنفسی می شود، سرعت تنفس افزایش می یابد، فشار  $CO_2$  زیاد می شود و پاسخ رفلکسی به  $CO_2$  نیز کاهش می یابد.

⊖ ایزوفلوران بوی تند و زننده ای دارد، باعث تحریک قسمت‌های فوقانی مجرای تنفسی می شود اما باعث برونکواسپاسم در افراد سالم نمی شود.

⊖ اثر بر سیستم قلبی عروقی : مستقیماً بر روی قلب اثری ندارد. باعث وازودیلاسیون عروق و در نتیجه کاهش فشار خون می شود اما روی بارورسپتورها اثر مهارى ندارد در نتیجه سیستم سمپاتیک فعال می شود و ضربان قلب را افزایش می دهد. در افراد جوان باعث تاکیکاردی می شود اما در افراد مسن بارورسپتورها مهار می شوند و در نتیجه پاسخ جبرانی افزایش ضربان قلب ایجاد نمی شود و در نتیجه برون ده قلبی افت میکند.

⬅ ایزوفلوران مقاومت عروق محیطی را کاهش می دهد و بازکننده قوی عروق در دوزهای بالا است. با باز شدن عروق جریان خوب بهتر شده و اکسیژن رسانی به بافتها نیز بهتر می شوند

⊕ در جریان خون مغزی ایزوفلوران در مقادیر کم (MAC کمتر از 1) اثری بر روی جریان خون مغزی و فشار داخل جمجمه ای نمی گذارد به این خاطر ایزوفلوران در بسیاری از عملهای نروسرجری بکار می رود.

⬅ ایزوفلوران اثر شل کننده روی عضلات ارادی دارد و همینطور اثر شل کننده های غیر دپلاریزان را افزایش می دهد

⊕ در اثر متابولیسم کبدی تری فلورواستیک اسید و یون فلوراید میدهد، حتی در حضور القا کننده های آنزیمهای کبدی این مقدار در حدی نیست که آسیب کلیوی ایجاد کند.

## Sevoflurane سووفلوران

سوفلوران موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
SEVOFLURAN [ABBOTT] 250ML/FLACON FOR INHALATION	2080000	SOLUTION INHALATION

در 1970 ساخته شد، بیشتر برای کودکان مورد استفاده قرار میگیرد

مایع تبخیر شونده بی رنگی است که در 58 درجه می جوشد. پایدار است و اشتعال زا نیست

از نیتروس اکساید حلالیت بیشتری دارد اما بازهم بسیار کم در خون حل میشود بنابراین القا و رکاوری بسیار سریعی دارد.

سووفلوران کمتر از ایزوفلوران در پلاستیک و لاستیک دستگاههای تنفسی حل میشود.

MAC در افراد 40 ساله 0.80٪ حجمی در اکسیژن است.

کمتر از ایزوفلوران حلالیت در چربی دارد و در نتیجه کمتر پوتنت است.

غلظت تنفسی 5 تا 7 درصد برای القا و 1 تا 3 درصد برای نگهداری بیهوشی لازم است

☺ در دوزهای پائینتر خاصیت ضد دردی دارد

☹ بیشتر متابولیزه و هیدرولیز میشود. متابولیتهايش باعث صدمه کلیوی (نکروز توبولی) می شوند

برخلاف بیشتر عوامل فلورینه خاصیت نوری ندارد و آکایران است

### ⊖ اثرات تنفسی سووفلوران :

باعث دپرسیون تنفسی و افزایش تعداد تنفس می شود، عطر خوبی دارد و باعث تحریک نمیشود

⊖ اثر بر قلب: اثر خاصی ایجاد نمیکند

⊖ اثر بر عروق: با کاهش مقاومت عروقی و باز کردن عروق باعث کاهش فشار خون می شود، جریان خون

مغزی اندکی افزایش می یابد

⊖ سایر: عضلات ارادی را ریلکس کرده و اثر داروهای غیر دیپلاریزان را افزایش میدهد

متابولیسم: بیشتر از بقیه متابولیزه میشود

## Desflurane دس فلوران

در 1960 ساخته شد، مایع بی رنگ و به شدت تبخیر شونده است، در 23 درجه به جوش می آید

بنابر این بصورت تحت فشار تجویز می شود. غیر قابل اشتعال و پایدار است

☞ کمتر از سایر گازهای بیهوشی در خون حل می شود (0.42) و القا و رکاوری با آن از بقیه سریعتر است.

حلالیت چربی به گاز آن 19 است و MAC در اکسیژن 6.6 بنابر این نسبت به بقیه عوامل فلورینه کمتر پوتنت است.

برای القا غلظت 6 تا 9 درصد و برای ادامه بیهوشی 4 تا 6 درصد بکار می رود

☺ در غلظت های پائینتر اثر ضد دردی دارد

⊖ اثرات تنفسی: مثل اکثر گازهای بیهوشی تضعیف تنفسی و افزایش تعداد تنفس ایجاد میکند

⊖ نسبت به ایزوفلوران بوی تند تر و تحریک کننده تری دارد که در القا بیهوشی مشکل ایجاد می کند

☹ باعث افزایش بزاق، حبس تنفس، سرفه و اسپاسم گلو می شود. به همین خاطر به ندرت از دسفلوران برای القای بیهوشی در کودکان استفاده می شود

⊖ اثرات قلبی: مثل ایزوفلوران است

⬅ عروق محیطی: باعث وازودیلاسیون عروق شده و فشار خون را با کاهش مقاومت عروقی کاهش می دهد

⊖ جریان خون مغزی: معمولا افزایش می یابد (با افزایش غلظت دارو)

⊖ سایر اثرات: شل کننده عضلات ارادی و افزایش اثر داروهای شل کننده غیر دیپلاریزان، مثل ایزوفلوران رحم را شل میکند.

☞ متابولیسم: بعلت متابولیسم بسیار پائین، سمت کبدی و کلیوی خاصی ایجاد نمیکند.

## Xenon زنون

گاز خنثی است، از طرق اثر آنتاگونیستی گلو تامات روی گیرنده NMDA اثر میکند

شبه نیتروس اکساید است، اما از آن پوتنت تر است MAC در اکسیژن 65 تا 70 درصد حجمی است

😊 بنابراین این مخلوط آن با اکسیژن بدون خطر هاپو کسی میتواند مورد استفاده قرار گیرد.

شروع و خاتمه اثر بسیاری فوری دارد (ضریب تفکیک خون به گاز: 0.2)

😊 ضد درد قوی نیز است

مثل نیتروس اکساید میتواند در فضاهای بسته بدن تجمع پیدا کند

بدون بو، بدون متابولیسم، بدون اثر تحریکی و غیر قابل اشتعال است

با اینکه مزایای زیادتری نسبت به نیتروس اکساید دارد اما بعلت هزینه بالاتر تهیه آن در حال حاضر مورد استفاده

وسیع ندارد

### ☞ هالوتان Halothane

هالوتان موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
HALOTHANE 250 ML SOL FOR INHALATION	288740	SOLUTION INHALATION
HALOTHANE [NICHOLAS] 250ML INHALER	240000	INHALER

بدون رنگ و با عطر مطبوع است، در برابر نور ناپایدار است به همین دلیل در بطریهای تیره رنگ به همراه 0.01 درصد تیمول بعنوان نگهدارنده نگهداری می شود.

جزو پوتنت ترین داروهای استنشاقی بیهوشی است MAC 0.74 ، شروع و رکاوری متوسطی دارد، اثر ضد دردی و خاصیت شل کنندگی عضلات آن هم متوسط است.

هالوتان بعد از ورود به بازار به سرعت جایگزین داروهای قابل اشتعالی مثل سیکلوپروپان و دی اتیل اتر شد اما در حال حاضر در کشورهای پیشرفته مورد استفاده قرار نمیگیرد ولی بخاطر ارزان بودنش همچنان در کشورهای جهان سوم مقبولیت دارد

حساسیت قلب نسبت به کاتکول آمینها مثل نوراپی نفرین زیاد میکند و در بیماران قلبی و مبتلا به آریتمی منع مصرف دارد

خاصیت بازکنندگی ریه (برونکودیلاتور) قوی دارد و چون محرک نیست در القا بیهوشی خصوصا در کودکان استفاده می شود

عارضه مهم آن سمیت کبدی است که از هر 10 هزار مورد 1 مورد رخ می دهد، علت این عارضه تولید ماده ناشی از متابولیت هالوتان در کبد (20 درصد متابولیزه می شود) به نام تری کلرواستیک اسید است. بروز این عارضه در کودکان کمتر است و تا مدتها هنوز بعنوان داروی انتخابی شروع بیهوشی در کودکان استفاده میشد تا اینکه سووفلوران بعنوان جایگزین بهتر عرضه شد.

زمانی که از اپی نفرین به همراه هالوتان استفاده میشود دوز آن از 2-3 mcg/kg به 1 mcg/kg باید کاهش یابد. (چون هالوتان حساسیت قلب نسبت به کاتکول آمینها مثل نوراپی نفرین زیاد میکند). استفاده از اپی نفرین، نور اپی نفرین، دوپامین و ایزوپرنولول هم باید به احتیاط صورت گیرد. کوکائین نیز مانع برداشت نوراپی نفرین می شود

☺ مزایای گازهای بیهوشی به تفکیک :

نیترس اکساید : ضد درد خوب ، القا و رکاوری سریع ، بی ضرر ، غیر تحریک کننده

هالوتان : مناسب برای بیهوشی کودکان ، مناسب برای بیماران آسمی بعلت برنکودیلاتور بودن

ایزوفلوران : شل کننده خوب عضلانی ، رکاوری سریع ، عدم تغییر برون ده قلبی ، عدم افزایش فشار جمجمه ای ، عدم افزایش حساسیت قلب به اپی نفرین

سووفلوران : القا و رکاوری سریع ، غیر محرک و مناسب برای کودکان

☹ معایب گازهای بیهوشی به تفکیک :

دسفلوران : حتما باید با دستگاه مخصوص تبخیر استفاده شود

نیترس اکساید : بیهوشی ناکامل ، نداشتن شلی عضلات ، باید با داروی دیگری همراه شود.

هالوتان : کاهش جریان خون کلیوی و کبدی ، کاهش فشار خون ، حساس کردن میوکارد به کاتکول

آمینها ، آریتمی ، سمت کبدی

دسفلوران	سوفلوران	ایزوفلوران	هالوتان	نیتروس اکساید	خاصیت
بسیار سریع	بسیار سریع	سریع	سرعت کمتر	بسیار سریع	شروع اثر
متوسط	متوسط	متوسط	ناچیز	قوی	اثر ضد دردی
محرك افزایش تنفس	غير محرك افزایش تنفس	كمی محرك افزایش تنفس	غير محرك افزایش تنفس	غير محرك افزایش تنفس	اثر روی تنفس
ضربان کمی بالا فشار پائینا	ضربان متغییر فشار پائین	ضربان بالا فشار پائین	ضربان پائین فشار پائین	بدون تاثیر	ضربان / فشار
افزایش	افزایش	افزایش	افزایش زیاد	افزایش	جریان خون مغزی
شل کردن خفیف	شل کردن خفیف	شل کردن خفیف	شل کردن خفیف	بی تاثیر	اثر روی رحم
حداقل	زیاد	حداقل	حداقل	ندارد	تولید فلوراید
ندارد	احتمال سمیت کلیوی	ندارد	سمت نادر کیدی	B12 دفع نوتروپنی	سمیت و عوارض

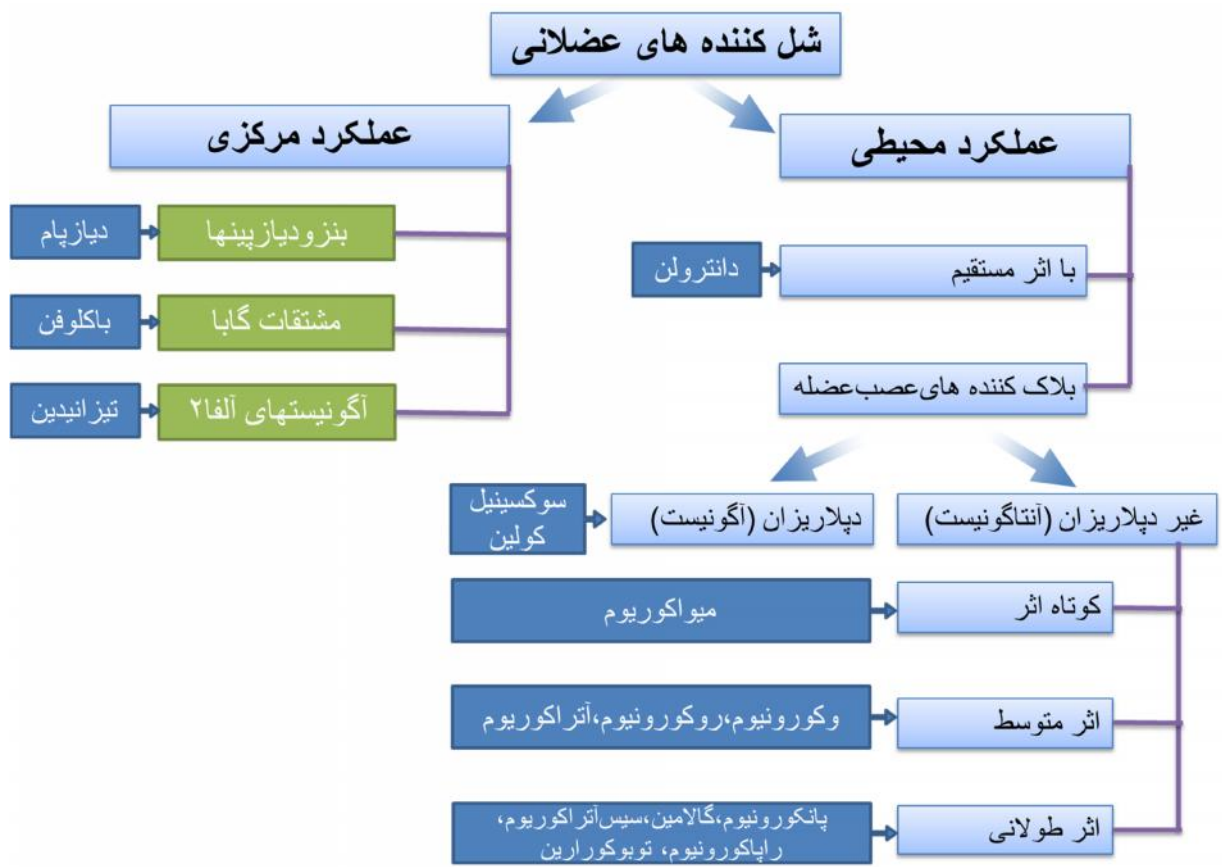
مقایسه کلی بیهوش کننده های استنشاقی

دارو	مزایا	معایب
نیتروس اکساید (1844)	شروع و ریکآوری سریع بدون متابولیسم و بدون اثر قلبی-عروقی	پوتنسی پائین نوتروپنی غير فعال کردن ویتامین B12
دی اتیل اتر (1846)	ثبات سیستم قلبی ریلاکس کردن عضلات	القا و ریکآوری کند، محرك تنفسی، افزایش ترشحات ریوی، تهوع، آتسگی
کلروفورم (1847)	پوتنسی بالا، بخار غير محرك غير قابل اشتعال و انفجار	آریتمی قلبی، نکروز کیدی تاخیری (24 تا 48 ساعت بعد از تجویز)
تری کلرو اتیلن (1933)	ثبات یستم قلبی، غير محرك، غير قابل اشتعال و انفجار، خاصیت ضد دردی	القا و ریکآوری کند، آریتمی قلبی ناپایدار و با متابولیسم بالا
سیکلوپروپان (1934)	القا و ریکآوری سریع غير محرك، افزایش تون سمپاتیک	آریتمی قلبی اشتعال زا و قابل انفجار
هالوتان (1958)	القا و ریکآوری سریع، پوتنسی بالا غير قابل اشتعال و انفجار	هیپاتیت هالوتان، ضد دردی ضعیف، آریتمی قلبی
متوکسی فلوران (1959)	ثبات سیستم قلبی، غير محرك، پوتنسی بالا، غير قابل انفجار و اشتعال	القا و ریکآوری کند متابولیسم زیاد، نفروتوکسیسیتی یون فلور
انفلوران (1963)	القا و ریکآوری سریع پوتنسی بالا، غير قابل اشتعال و انفجار	تغییرات EEG نفروتوکسیسیتی



ویژگی	نیتروس اکساید	هالوتان	ایزوفلوران	سوفلوران	دسفلوران
شروع اثر	خیلی سریع	سرعت کمتر	سریع	خیلی سریع	خیلی سریع
اثر ضد درد	قوی	ضعیف	متوسط	متوسط	متوسط
اثر روی تنفس	غیر محرک افزایش تنفس فشار CO2 ثابت	غیر محرک افزایش تنفس افزایش فشار CO2	کمی تحریک کننده افزایش تنفس افزایش فشار CO2	غیر محرک افزایش تنفس افزایش فشار CO2	محرک افزایش تنفس افزایش فشار CO2
اثر روی قلب و عروق	اثر ناچیز	کاهش ضربان قلب، فشار خون، برون ده قلب و مقاومت حیوی	افزایش ضربان قلب کاهش فشار خون و برون ده قلب و مقاومت محیطی	افزایش یا کاهش ضربان قلب. کاهش فشار خون و برون ده قلب	افزایش ضربان قلب. کاهش فشار خون و برون ده قلبی
اثر بر جریان خون مغز	افزایش کم	بیشترین افزایش	افزایش کم	افزایش کم	افزایش کم
درصد متابولیسم	حداقل	15 تا 25 درصد	0.2 درصد	3 درصد	0.02 درصد
تولید فلوراید	ندارد	حداقل	حداقل	زیاد	حداقل

## سهم داروی شل کننده عضلانی



## داروی ایده آل شل کننده عضلانی

- ◆ شروع اثر کمتر از یک دقیقه داشته باشد
- ◆ فلج کامل باید حداقل 5 تا 10 دقیقه بطول بیانجامد
- ◆ ریکاوری کامل در 15 تا 20 دقیقه بعد از قطع دارو حاصل شود
- ◆ بسرعت تجزیه شود، در صورت لزوم بتوان توسط داروهای آنتی کولین استراز اثرش را برگرداند
- ◆ باعث ترشح هیستامین نشود و حداقل اثر را بر روی سیستم قلبی عروقی و هموستاز بدن بگذارد
- ◆ اختلال متابولیک و تغییرات PH تغییری در عملکرد آن ایجاد نکند
- ◆ کمترین تداخل را با داروهای دیگر داشته باشد

تفاوت بلاک کننده های عصب عضله با اسپاسمولیتیک ها :

اسپاسمولیتیک ها اسپاسم عضلات را از هایپرتونیک به تن عادی کاهش می دهند، درحالیکه بلاک کننده ها باعث فلج کامل عضلات اسکلتی می شوند، یعنی از تون نرمال به صفر می رسانند.

کتاب کاربرد بلاک کننده های عصب عضله در جراحی

← تسهیل جراحی خصوصا جراحی داخل شکمی یا داخل توراکس

← تسهیل لوله گذاری

← شل کردن عضلات

← تسهیل عملهای ارتوپدی

← کاهش دوز داروهای بیهوشی

چون این داروها میتوانند عضلات تنفسی را نیز فلج کنند، اکسیژن و تهویه مکانیکی همواره باید در دسترس باشد.

● داروهایی که روی سنتز استیل کولین تاثیر می گذارند

● داروهایی که ریلیز استیل کولین را تغییر میدهند

● داروهایی که عملکرد استیل کولین را تغییر می دهند

کتاب داروهایی که روی سنتز استیل کولین تاثیر می گذارند

برای سنتز استیل کولین لازم است کولین از طریق انتقال فعال از مایع خارج سلولی بداخل بیاید. بعضی داروهای مثل همی کولونیوم و تری اتیل کلراید این مرحله را مهار میکنند در نتیجه سنتز استیل کولین دچار اختلال می شود. غیر از مهار انتقال کولین، تری اتیل کولین همچنین توسط کولین ترانسفراز تبدیل به یک ترنسمیتر کاذب (false transmitter) می شود که در وزیکولهای سیناپس ذخیره میشود و با تحریک نرون ها ریلیز

می شود اما اثر دیپلاریزان کننده حرکتی ایجاد نمیکند. داروی دیگری به نام وزامیکول vesamicol مانع بازجذب استیل کولین توسط وزیکولهای سیناپس می شود. با اینکه این داروها از لحاظ تئوری و تحقیقاتی مورد بررسی قرار گرفته اند از لحاظ بالینی مورد استفاده قرار نمی گیرند.

### داروهایی که ریلیز استیل کولین را تغییر میدهند، شامل:

داروهایی که ورود کلسیم را تغییر می دهند

بی حس کننده های موضعی

بیهوش کننده های استنشاقی

نروتوکسین ها

### داروهایی که ریلیز استیل کولین را تغییر میدهند

داروهایی که ورود کلسیم را تغییر میدهند:

خارج شدن استیل کولین از انتهای عصب حرکتی بستگی به خروج غیرفعال یون کلسیم از کانالهای کلسیمی دارد که با دیپلاریزاسیون غشای نرون رخ میدهد. همچنین تغییر در میزان یون کلسیم خارج سلولی میتواند باعث تغییر در آزاد شدن استیل کولین شود. اگرچه هیپوکلسیمی و هایپرکلسیمی میتواند اثر مهمی روی تحریک پذیری بافتها و انقباض قلبی داشته باشد. اما معمولا اثر مهمی بر میزان ریلیز استیل کولین ایجاد نمی کنند. با این وجود داروهایی که مانع ورود کلسیم به انتهای پایانه عصب حرکتی شوند میتوانند انتقال پیام عصبی را با مختل کنند. این حالت در مورد داروهایی مثل آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین و آمیکاسین) و پلی میکسینها شایع تر است اما با داروهایی مثل تتراسایکلین، لینکومایسین هم ممکن است دیده شود. در گذشته در بیمارانی که به مدت طولانی تحت درمانی سل با استرپتومایسین بودند، یا استفاده از نئوستیگمین در بیمارانی که در جراحی شکمی مقادیر زیاد آمینوگلیکوزیدها مصرف کرده بودند، عملکرد عصبی-عضلانی شان مختل می شود.

مشکل مشابه برای بیماران مبتلا به میاستنیا گراویس که آنتی بیوتیک دریافت کردند وجود دارد.

## 🔑 بیماری میاستنی گراویس:

یک بیماری اتوایمون است که بدن گیرنده های نیکوتینی در عضلات را تخریب میکند و در نتیجه ضعف عضلانی و خستگی ایجاد می شود. مهار هیدرولیز استیل کولین باعث میشود گیرنده های باقیمانده بیشتر فعال شوند.

🔑 با اینکه بروز این موارد نادر است با تزریق کلسیم (کلسیم گلوکونات) این بلاک عصبی ناشی از آنتی بیوتیک ها مرتفع می شود. از داروهای مهار کننده کولین استراز نیز در رفع این حالت می تواند استفاده برد.

## Magnesium (Mg+)

منیزیوم هم بلاک غیردپلاریزان را میتواند طولانی کند، چون منیزیوم با کلسیم برای انتقال به انتهای عصبی حرکتی با هم رقابت می کنند و در نتیجه ریلیز استیل کولین را کاهش میدهد. تزریق منیزیوم سولفات یا آنتی اسید های حاوی منیزیوم باعث کاهش ریلیز نوروترنسمیترها شده و در نتیجه اثر داروهای شل کننده عضلات را افزایش میدهند. (خصوصا در بیماران با مشکل کلیوی: چون دفع منیزیوم در اینها سخت تر است)

👉 بی حس کننده های موضعی :

بیحس کننده های موضعی با کاهش ورود یون سدیم به داخل سلول عصب حرکتی مانع انتقال پیام عصبی می شوند، علاوه بر این در دوزهای بالاتر میتوانند باعث کاهش ورود کلسیم نیز به داخل سلولهای عصبی شده و در نتیجه ریلیز استیل کولین را کاهش دهند.

👉 بیهوش کننده های استنشاقی :

داروهای بیهوش کننده استنشاقی هم باعث کاهش ریلیز استیل کولین و در نتیجه افزایش میزان بلاک عصب-عضله شوند. همچنین باعث دپرسیون CNS، کاهش تولید ایمپالس های عصبی و اثر مستقیم بر روی غشای سلول عضلانی دارند. اثرات قلبی عروقی این داروها نیز میتواند باعث تغییر فارماکودینامیک داروهای شل کننده عضلانی شود.

👉 نروتوکسین ها (Neurotoxins) :

🔴 آلفا لاتروتوکسین  $\alpha$ -Latrotoxins

از ترکیبات سم عنکبوت بیوه سیاه است و مانع ریلیز استیل کولین از تمام اعصاب کولینرژیک می شود.

در محل اتصال عصب-عضله باعث جوش خوردن دائم غشای ویزیکول با غشای انتهای عصب می شود

در نتیجه ویزیکول ساختارش را از دست می دهد و نمیتواند دوباره استیل کولین های تازه ساخته شده را در خود برای ریلیز بعدی جمع آوری نماید. (بعلت تخریب پروتئین مسئول اتصال ویزیکول به پروتئینهای انتهای عصب Synaptotagmin)

### ● سم بوتولینوس: Botulinus toxin

یک اندوپپتیداز (تجزیه کننده پروتئینها) است که بر تمام اعصاب کولینرژیک اثر می گذارد (zinc endopeptidase) این سم شامل آنزیمهای خاصی است که باعث تجزیه سیناپتوبروین synaptobrevin و سیناپتو تگمین synaptotagmin می شود که در نتیجه مانع ریلیز استیل کولین از ویزیکولهای سیناپسی می شود. (میزان نروترنسمیترهای انتهای عصب تغییری نمیکند). سم بوتولینوس باعث فلج پیش رونده عضلات حرکتی و پاراسمپاتیکی می شود (بوتولیسم) و درصد بالایی از مرگ بعلت فلج عضلات تنفسی رخ می دهد. درمان استفاده از آنتی توکسین بوتولینوس است اما باید بلافاصله و قبل از اینکه علائم بالینی ظاهر شوند استفاده شود.

کاربردهای فعلی:

بلغارواسپاسم (پلک زدن غیرارادی)، استرایسم (لوچی)، بوتاکس، هایپرهیدروزیس (تعریق زیاد)، میگرن مزمن

📖 داروهایی که ریلیز استیل کولین را تغییر میدهند

### ● گوانیدین و آمینوپیریدین ها Guanidine – Aminopyridine

هر دو پتانسیل عمل عصبی را افزایش و زمان باز بودن کانال کلسیم را افزایش میدهند. در نتیجه وارد شدن یون کلسیم به داخل عصب بیشتر شده و باعث تسهیل ریلیز استیل کولین می شود. تفاوت بین این دو در این است که گوانیدین باعث میشود کانالهای سدیم دیرتر غیر فعال شوند، درحالیکه آمینوپیریدینها با غیرفعال کردن کانال پتاسیم باعث مهار رپلاریزاسیون می شوند. هر دو این داروها برای افزایش ریلیز استیل کولین از انتهای عصب حرکتی در مواردی مثل بوتولینوس و سندرم ایتون لامبرت Eaton-Lambert (اختلال نادر در انتقال

نروترنسمیترها) بکار برده شده اند. مشکل عمده این داروها این است که از BBB عبور میکنند و باعث بروز تشنج می شوند که در نتیجه کاربرد بالینی این داروها را محدود کرده است.

### سایر داروها

تئوفیلین و سایر گزانتینها (مثل آمینوفیلین) میتوانند باعث افزایش ریلیز استیل کولین شوند. هم از طریق بلاک گیرنده آدنوزین و هم مهار فسفودی استراز و تجمع cAMP. این مکانیسم توضیح دهنده بهبود وضعیت بیماران مبتلا به میاستنی گراویس با تجویز داروهای سمپاتومیمتیک (مثل افدرین) است.

داروهایی که عملکرد استیل کولین را تغییر میدهند

عوامل دپلاریزان (آگونیست)

عوامل غیر دپلاریزان (آنتاگونیست)

مقایسه دپلاریزان با غیر دپلاریزان از لحاظ شکل ساختمانی

غیر دپلاریزان ها مولکولهای بزرگ، حجیم و غیر قابل انعطاف هستند.

دپلاریزان ها مولکولهای کوچک و قابل انعطاف

عوامل دپلاریزان:

سوکسینیل کولین کلراید (سوکسینیل کولین) یا بطور مخفف "سوکس"

شکل دارویی	حداقل قیمت	سوکسینیل کولین های موجود در ایران
INJECTION	8000	MIOKOLIN® 20MG/ML 5ML AMP
AMPOULE	8250	PANTOLAX® 100MG/5ML AMP
INJECTION	8000	SUCCYL® 20MG/ML AMP

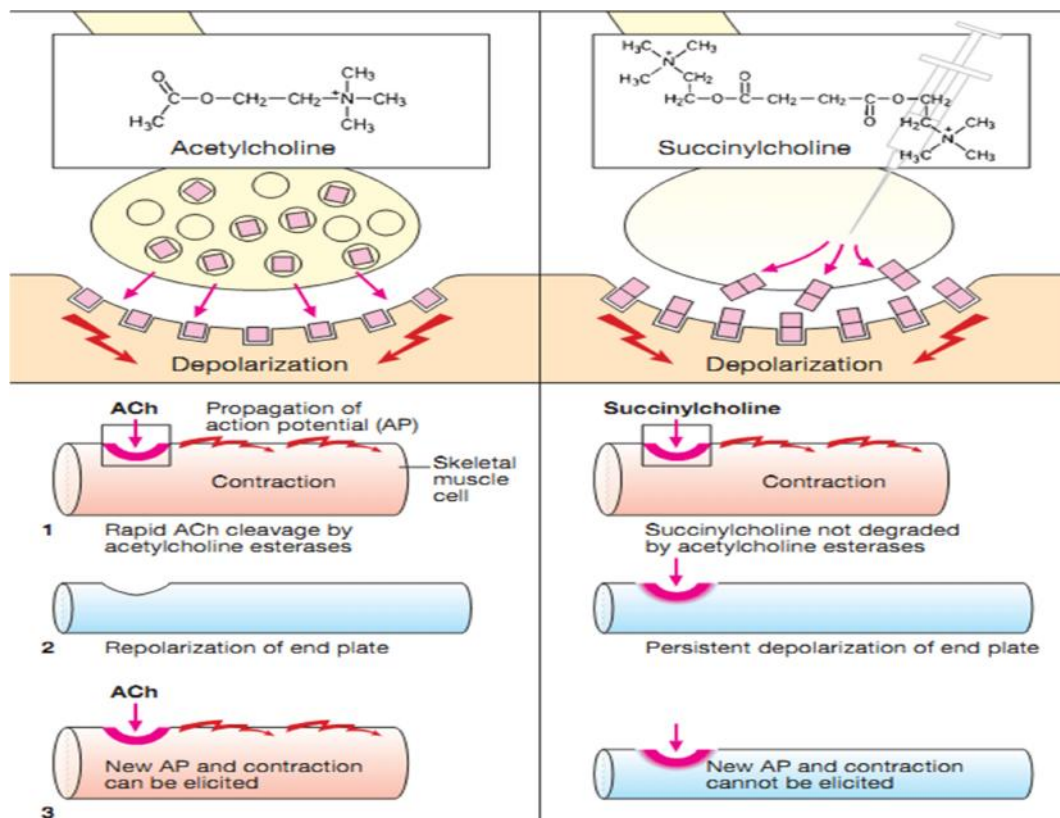
تنها دارویی از این دسته است که کاربرد بالینی دارد. یک آمید کواترنر (4 گروه متصل به اتم نیتروژن) است که از اتصال دو مولکول استیل کولین به هم ایجاد شده است. بعد از تزریق وریدی به سرعت علائم شل کنندگی عضلات را در یک دقیقه نشان میدهد و در دوز معمول طول اثری حدود 4 تا 6 دقیقه دارد. بعنوان یک داروی انتخابی برای القای سریع بکار می رود.

## ❖ مکانیسم اثر:

آنزیم استیل کولین استراز نمی تواند سوکسینیل کولین (سو کسامتونوم) را تجزیه کند و در نتیجه سوکس باعث دپلاریزاسیون طولانی و مکرر انتهای عصب حرکتی می شود.  
 آنتی کولین استرازاها (AChE) باعث افزایش قدرت و زمان بلاک سوکسینیل کولین میشوند؛ با وجود اینکه این سوکسامتونوم توسط کولین استراز پلاسما تجزیه میشود اما مهار AChE باعث افزایش غلظت استیل کولین در سیناپس و در نتیجه افزایش بلاک دپلاریزان می شود

## ☞ مکانیسم اثر دپلاریزان ها

فاز 1: با باز شدن کانالهای استیل کولین غشا دپلاریزه می شود و انقباض مختصری ایجاد می شود  
 فاز 2: سرانجام دپلاریزاسیون رخ میدهد اما چون سوکسینیل کولین همچنان به گیرنده متصل است گیرنده حساسیت زدایی می شود و فلج عضله رخ می دهد.  
 ☞ چون مکانیسم اثر مثل استیل کولین است مهارکننده های استیل کولین استراز اثر آنرا تقویت می کنند، عضلات تنفسی دیرتر فلج می شوند.

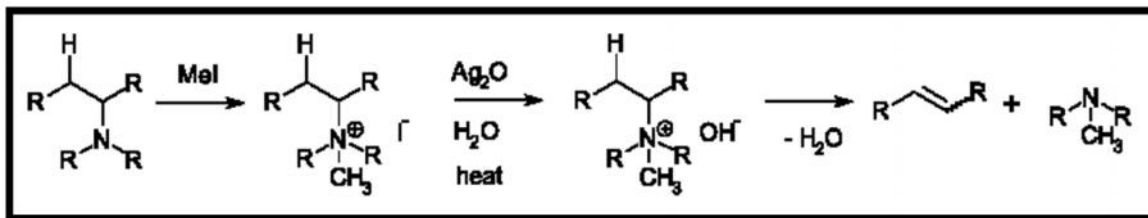




سوکسینیل کولین (سوکسینیل کولین) مثل استیل کولین به رسپتور متصل می شود و باعث دپلاریزاسیون فیبرهای عضلانی می شود (به همین علت دپلاریزان نامیده می شود) در اینحال برخلاف استیل کولین نسبت به هیدرولیز مقاوم است و همچنان متصل به گیرنده باقی می ماند درحالیکه استیل کولین تجزیه و از گیرنده جدا می شود. اتصال مداوم به گیرنده باعث تکرار پتانسیل عمل و فاسیکولاسیون عضله می شود. این تحریک مداوم عضله باعث میشود که رسپتور دیگر به این تحریک بی پاسخ شود و حساسیت آن از بین برود. در این صورت عضله فرسوده و فلج می شود. دارو همچنان به گیرنده استیل کولین متصل میماند تا اینکه از عضله به پلاسما انتشار پیدا کند. در پلاسما هم هیدرولیز خودبخودی هافمن میشود و هم توسط سودوکولین استراز های پلاسما تجزیه می شود.

← چه عواملی اثر این دارو را زیاد می کنند؟

کاهش میزان کولین استراز پلاسما در بیماریهای کبدی، سرطان، بارداری و برخی داروها مثل سیکلوفسفامید، فنلزین، مهارکننده های منوآمین اکسیداز و کاهش کارایی آنزیم کولین استراز پلاسما در اثر نقض ژنتیکی.



◀ معمولاً افزایش موقت در پتاسیم پلاسما ایجاد می شود (0.5meq/L) در بیمارانی که پتاسیم بالای 5.5meq/L دارند بهتر است استفاده نشود. سطح نرمال پتاسیم سرم 3.5-5 mEq/L است. در صورتی که سطح پتاسیم به بیش از 13mEq/L برسد ارست قلبی رخ می دهد.

☐ چه بیمارانی در خطر افزایش پتاسیم خون هستند؟

◀ سوختگی وسیع درجه سه      ◀ عفونت وسیع داخل شکمی      ◀ آسیب شدید و صدمه به سر

◀ اختلالات عصبی عضلانی مثل دیستروفی عضلانی

□ منع مصرف سوکسینیل کولین در :

- ◀ نتوان راه هوایی را باز نگه داشت
- ◀ سابقه هایپرترمی بدخیم
- ◀ سابقه هایپرکالمی با مصرف سوکسینیل کولین
- ◀ نبود وسایل احیا
- ◀ بیماری میاستنی
- ◀ سابقه کمبود آنزیم کولین استراز پلاسما
- ◀ جراحی چشم باز

\* کاربردهای سوکسینیل کولین :

در بیماری که ناشتا نباشند (معدده پر) مثل سزارین و موارد اورژانس

احتمال سخت بودن لوله گذاری

قبل از ECT

عملهای کوتاه مدت که در آن شلی عضلات مورد نیاز است.

پیشگیری از تشنج در شکستگی های ستون مهره

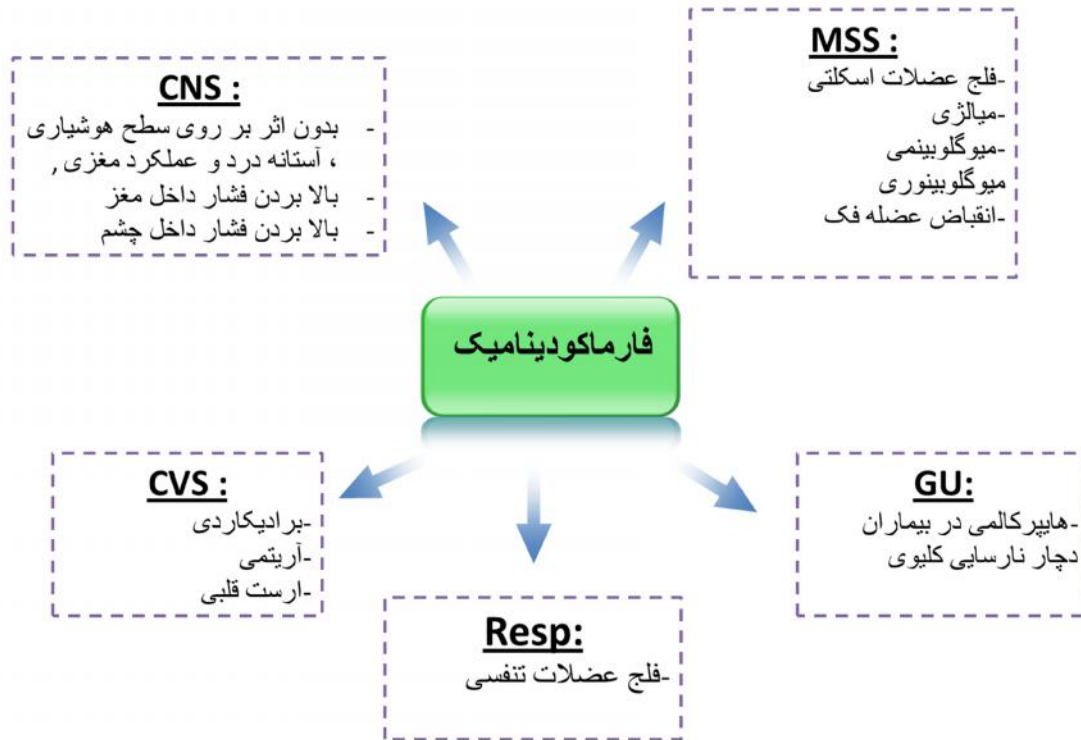
ECT : (الکتروشوک تراپی) برای درمان بیماران مبتلا به افسردگی شدید از این روش استفاده می شود که میتواند منجر به انقباض

عضلانی آنقدر شدیدی گردد که باعث شکستن استخوان شود.

عوارض ناخواسته سوکسینیل کولین:

- ◀ انقباض عضلانی Muscle Fasciculation
- ◀ میالژی بعد از عمل Postoperative Myalgia
- ◀ هایپرکالمی Hyperkalemia
- ◀ تاکی فیلاکسی و بلاک دو گانه Tachyphylaxis – Dual blockade
- ◀ افزایش فشار داخل چشم Increased intraocular pressure IOP
- ◀ اثرات پاراسمپاتومیمتیک Parasympathomimetic effects
- ◀ هایپرترمی بدخیم Malignant Hyperpyrexia or Hyperthermia

فارماکودینامیک ترکیبات دیپلاریزان (سوکسینیل کولین)



☞ انقباض عضلانی فاسیکولاسیون Muscle Fasciculation

معمولا بعد از بلاک رخ میدهد و عضلات کوچک دست و صورت را شامل می شود، در موارد محدودی شدید و گسترده است. در این موارد شدید بازگشت خون وریدی افزایش و در نتیجه برون ده قلب، فشار خون و فشار داخل جمجمه ای نیز افزایش می یابد.

☞ درد بعد از عمل

از عوارض شایع استفاده از سوکسینیل کولین است و معمولا در ناحیه زیر دنده ای، بالاتنه و شانه ها دیده می شود. (6 تا 60 درصد). زنها نسبت به مردها بیشتر به این عارضه دچار می شوند. درد در بیمارانی که بعد از عمل به سرعت وادار به حرکت میشوند و در بیمارانی که تمرین بدنی کمتری دارند نیز بیشتر دیده می شود. چون مقدار کراتین فسفوکیناز به شدت افزایش می یابد و میوگلوبینوری بعضا رخ میدهد حدس زده میشود علت آن صدمه به عضلات ناشی از انقباض باشد.

☞ هایپر کالمی

سوکسینیل کولین باعث دیپلاریزه شدن عصب حرکتی می شود و رپلاریزاسیون باعث خروج یون پتاسیم به مایعات خارج سلولی می گردد. در شرایط عادی غلظت خاج سلولی پتاسیم به میزان اندکی افزایش می یابد که اهمیت بالینی چندانی ندارد اما در مواردی مثل بیماران دچار سوختگی شدید یا اختلالات نرولوژیک افزایش بیشتری در پتاسیم پلاسما دیده می شود. ارست قلبی در چنین بیمارانی بعد از حدود 20 تا 60 روز گزارش شده است. سایر ریسک فاکتورهایی که ممکن است منجر به آریتمی قلبی در زمان استفاده از سوکسینیل کولین شوند، شامل: هیپوولومیا، اسیدوز، سابقه هایپرکالمی و نارسایی کلیوی هستند.

### ☞ تاکی فیلاکسی و اثر بلاک دوگانه

سوکسینیل کولین خصوصاً در دوزهای بالا باعث حساسیت زدایی گیرنده و بروز تاکی فیلاکسی می شود.

### ☞ افزایش فشار داخل چشم

چون سوکسینیل کولین میتواند باعث افزایش فشار داخل چشم برای چندین دقیقه شود در بیمارانی که تحت عمل جراحی چشم هستند یا دچار صدمه به چشم شده اند استفاده از این دارو باید با احتیاط فراوان باشد. علت آن انقباض عضلات خارج چشمی است.

### ☞ اثرات تقلیدکننده پاراسمپاتیک (پاراسمپاتومیمتیک)

سوکسینیل کولین چون آنالوگ استیل کولین است اثرات کولینرژیک روی رسپتورهای موسکارینی ایجاد میکند. برادیکاردی در دوزهای بالای دارو یا تکرار دوز خصوصاً در کودکان ایجاد می شود. مصرف همزمان داروهای دیگر مثل دیگوکسین و بتابلاکر (پروپرانولول، آنتونول، متوپرولول) ها این اثر را تشدید می کنند. افزایش ترشحات ریوی و بزاق، افزایش تون معده، افزایش تون مثانه نیز در دوزهای مکرر دیده می شود. تمام این عوارض را میتوان بصورت پیشگیرانه با مصرف داروهای آنتی کولینرژیک مثل آتروپین مهار کرد.

### 📖 هایپرترمی بدخیم:

اختلال ژنتیکی در انتقال یون کلسیم از غشای سارکوپلاسمی است که در اثر مصرف سوکسینیل کولین بجای شل شدن عضلات با افزایش خروج کلسیم باعث افزایش انقباض و افزایش دمای بدن ایجاد شود. (درمان با دانترولن تزریقی)

همه داروهایی که عملکرد استیل کولین را تغییر می دهند

## ❖ عوامل غیر دیپلاریزان (آنتاگونیست)

تمام عوامل غیردیپلاریزان حداقل یک گروه آمین کواترنر و ساختار بزرگ و حجیم دارند، با استیل کولین بر اتصال بر گیرنده پس سیناپسی رقابت می کنند.

### ◀ مکانسیم اثر غیر دیپلاریزان ها

این داروها به گیرنده نیکوتینی متصل می شوند و در نتیجه مانع اتصال استیل کولین به آن می شوند. در نتیجه دیپلاریزاسیون سلول عضلانی اتفاق نمی افتد و انقباض و تون عضلانی از بین می رود. چون این داروها با استیل کولین برای نشستن روی گیرنده رقابت می کنند به این معنی است که میتوان با افزایش غلظت استیل کولین (به کمک مهارکننده های آنزیم استیل کولین استراز) میتوان اثر آنها را از بین برد و تون عضلات را به حالت عادی برگرداند.

### ◀ ترتیب فلج عضلات اسکلتی :

عضلات کوچک و سریع زودتر فلج می شوند ؛ ابتدا عضلات صورت، چشم، دست و پا گردن و سپس تنه و عضلات بین دنده ای و در آخر دیافراگم فلج می شود. ریکاوری اثر دارو بر عکس است یعنی ابتدا دیافراگم و در آخر عضلات صورت.

### ① تاریخچه :

کورار *curare* سمی بود که بومیان آمریکای جنوبی از گیاهی بدست می آورند و نوک نیزه های خود را به آن آغشته کرده تا باعث فلج و مرگ شکار خود شوند.

### توبوکورارین Tubcurarine

عرضه این داروی نیمه سنتتیک پیشرفت زیادی در بیهوشی ها بعنوان شل کننده عضلانی ایجاد نمود. با این وجود اثر طولانی و غیرقابل پیش بینی آن و ترشح هیستامین که باعث بروز واکنش حساسیتی و کاهش فشار خون می شد، همچنین هزینه بالای ساخت آن باعث شد تا با عرضه داروهای جدید تر مصرف آن کنار گذاشته شود.

## گالامین Gallamine :

اولین داروی سنتتیک دپلاریزان بود ، با اینکه شروع اثر سریعتر و طول اثر متوسطی داشت اما عموماً باعث بروز تکیکاردی میشد و چون بصورت تغییر نیافته از ادرار دفع میشد در نارسایی کلیوی در بدن تجمع پیدا میکرد و نیمه عمر آن 10 تا 20 برابر افزایش می یافت. به علت این عوارض و هزینه بالای آن در حال حاضر از این دارو استفاده نمی شود.

## آلکوروبیوم Alucronium

مشتق نیمه سنتزی از آلکالوئید کورار است، نسبتاً طول اثر زیادی دارد، باعث واکنشهای آتوپیک و حساسیتی می شود. حذف کلیوی دارد و در نتیجه زمان دفع دارو به عملکرد کلیه بستگی دارد. این علتها باعث حذف دارو از مصرف بالینی شد.

داروهای شل کننده ای که در حال حاضر بیشتر مصرف می شوند شامل دو دسته :

## آمینواستروئیدها Aminosteroids

مثل پانکورونیوم ، و کورونیوم و روکورینیوم. (کمتر باعث ترشح هیستامین و بروز واکنش های حساسیتی می شوند)

## بنزیلی سوکینولینیوم Benzyloquinolinium

مثل میواکوربیوم ، آتراکوربیوم و سیزاتراکوربیوم هستند. (دفع کلیوی ندارند : در نارسایی کلیوی افزایش دوز و طول اثر دارو ایجاد نمی شود)

## مکانیزم عمل :

تمام عوامل غیر دپلاریزان با استیل کولین برای اتصال به قسمت **آلفا 1** گیرنده کولینرژیک پس سیناپسی رقابت می کنند. قسمت آلفا دو زیر واحد **سیگما** و **دلتا** دارد که تمایل عوامل دپلاریزان به قسمت **آلفا-سیگما** حدود 5 تا 10 برابر آلفا-دلتا است اما هر کدام از این قسمتها که بلاک شود اثر یکسانی دارد. با اینکه عمولاً عوامل غیر دپلاریزان را بعنوان رقابت کننده ها با استیل کولین برای اتصال به گیرنده می شناسند اما خاصیت های دیگری مثل بلاک کانال یونی هم دارند. اتصال عوامل غیردپلاریزان به رسپتورهای پس سیناپسی تعداد سایت های آزاد

قابل دسترس توسط استیل کولین جهت اتصال را کاهش می دهند اما هدایت عصبی یا نفوذ یونی را تغییر نمی دهند. در نتیجه دپلاریزاسیون توسط استیل کولین به شدت کاهش می یابد (چون رسپتورهای غیر اشغال شده کمتری وجود دارد). در نتیجه کم شدن میزان اتصال استیل کولین به گیرنده پتانسیل عمل کاهش می یابد و عملکرد عصب حرکتی بلاک می شود. بعد از توزیع یا حذف داروهای غیردپلاریزان یا افزایش میزان استیل کولین این اثر مهاری برداشته می شود و عملکرد طبیعی عضله بر می گردد. در حالت عادی مقداری از استیل کولین که ترشح میشود خیلی بیشتر از مقداری است که نیاز است بر روی گیرنده های پس سیناپسی بنشیند در نتیجه برای کم کردن تعداد اتصالات استیل کولین نیاز به حضور مقدار زیادی از داروی غیر دپلاریزان در فضای پس سیناپسی است که بطور موثری بتواند حدود 90 تا 95 درصد گیرنده های استیل کولین را مهار کند تا اثر بلاک کنندگی مشهودی ایجاد کند.

#### □ توزیع:

چون تمام این داروها آمین های کوتاه تر هستند (قطبی) از دستگاه گوارش با مصرف خوراکی جذب نمی شوند. بعد از تزریق وریدی در مایعات خارج سلولی منتشر و مقدار کمی به پروتئینهای پلاسما متصل می شوند. از بین این داروها پانکرونیوم اتصال پروتئینی بالایی دارد و در برخی شرایط مثل سوختگی شدید یا بیماریهای کبدی اثر دارو کاهش می یابد. (در سوختگیها پروتئینهای پلاسما افزایش و در نتیجه درصد داروی آزاد کاهش می یابد). به علت ساختارشان نمیتوانند از BBB و جفت عبور کنند بنابراین آپنه جنینی در طی بیهوشی زایمان سزارین با این داروها بسیار به ندرت رخ می دهد.

#### Ⓜ فارماکوکینتیک:

بعد از تجویز وریدی در 2 تا 10 دقیقه اول بعلت توزیع سریع در مایعات خارج سلولی کاهش غلظت در پلاسما داریم در ادامه فاز آهسته تر کاهش غلظت پلاسمایی بعلت برداشته شدن دارو از پلاسما توسط حذف کلیوی یا دفع صفراوی دیده می شود. در بیماریهای کبدی و کلیوی فارماکوکینتیک این داروها تغییر میکند، مثلا در نارسایی کلیه نیمه عمر داروهای پانکرونیوم و گالامین بعلت کاهش کلیرنس شان کاهش می یابد در حالیکه در مورد داروهای و کورونیوم و روکورونیوم به میزان کمتری تحت تاثیر قرار میگیرد. (بنزیلیز و کینولینیوم ها تاثیری نمی پذیرند). در بیماریهای کبدی فارماکوکینتیک داروهای و کورونیوم و روکورونیوم تحت تاثیر قرار خواهد گرفت.

## ← بنزیلی کونولینیوم

### آتراکوریوم

آتراکوریوم های موجود در ایران	قیمت	شکل دارویی
ANECUR® 25MG/2.5ML AMP	13800	AMPOULE
ATRACORIN® 25MG/2.5ML AMP	16000	INJECTION
ATRACURAL® 25MG/2.5ML AMP	13800	INJECTION
ATRACURIUM-HAMELN® 10MG/ML 2.5ML AMP	22500	AMPOULE
ATRACURIUM [MAYNE PHARMA] 25MG/2.5ML AMP	19268	AMPOULE
TRACRIUM® 10MG/ML 2.5ML AMP	22500	AMPOULE
ANECUR® 50MG/5ML AMP	24000	AMPOULE
ATRACORIN® 50MG/5ML AMP	28000	INJECTION
ATRACURIUM-HAMELN® 10MG/ML 5ML AMP	30333.333	AMPOULE
ATRACURIUM [CASPIAN] 50MG/5ML AMP	33083.333	INJECTION
ATRACURIUM [MAYNE PHARMA] 50MG/5ML AMP	35833.333	AMPOULE
TRACRIUM® 10MG/ML 5ML AMP	38583.333	AMPOULE

محلول شفاف بی رنگ با PH 3.5، در دمای 2-8 درجه باید نگهداری شود دور از نور و حرارت، یکی از متابولیت‌هایش میتواند از BBB عبور کند و باعث بروز تشنج شود. باعث ترشح هیستامین می شود و باعث کاهش مقاومت عروقی و فشار خون می شود. باعث افزایش ICP و IOP نمی شود. ریسک کمی برای بروز برونکواسپاسم به علت ترشح هیستامین دارد. عبور از جفت ناچیز است. اثر کمی بر روی اسفنکتر ازوفاژ دارد.

حذف هافمن : در دما و pH بدن مولکول دارو شکسته می شود و متابولیت غیر فعالی به نام لادانوزین Laudanosine تشکیل می دهد. آتراکوریوم همچنین توسط استراز هیدرولیز می شود. در صفرا و ادرار دفع می شود.

### سیس آتراکوریوم Cis-atracurium

سیس آتراکوریوم های موجود در ایران	قیمت	شکل دارویی
ANECIS® 2MG/ML 5ML INJ	42000	INJECTION
CISATRACURIUM [ZIST DDP] 2MG/ML 5ML VIAL	42000	INJECTION
NIMBEX® 2MG/ML 5ML AMP	54000	AMPOULE



ایزومر آتراکوریوم است که در PH 3-4 و دمای 4 درجه دور از نور نگهداری می شود 3 تا چهار برابر قوی تر از آتراکوریوم است. در دوز معمول 150 mcg/kg شروع اثر کندتر و طول اثر تقریباً طولانی تری از آتراکوریوم دارد (34-45 min). در تکرار دوز اشباع ایجاد نمی شود. چون پوتنسی بالایی دارد و دوز کمتری استفاده می شود میزان ترشح هیستامین کمتر از آتراکوریوم است (مزیت مهم این دارو)

← حذف :

مشابه آتراکوریوم است، چون میزان کمتری از دارو استفاده می شود مقدارم متابولیت‌هایی هم که تولید می شود حدود 75 درصد از آتراکوریوم کمتر است. برای بیماران دچار نارسایی کبدی و کلیوی انتخاب خوبی است. حذف دار توسط واکنش خودبه خودی هافمن صورت می گیرد.

#### پانکرونیوم Pancuronium

پانکرونیوم های موجود در ایران	قیمت	شکل دارویی
CUROPAN® 4MG/2ML AMP	4800	AMPOULE
PANCURONIUM BROMIDE [DP] 4MG/2ML AMP	4800	AMPOULE

تجویز پانکورونیوم با افزایش متوسطی در سرعت ضربان قلب، فشار خون و برون ده قلبی همراه است. باعث ترشح هیستامین نمی شود. دفع آن نسبت به داروهای دیگر بیشتر به عملکرد کلیه بستگی دارد بنابراین در نارسایی کلیه باعث بروز بلاک طولانی تری می شود.

#### وکورونیوم Vecuronium

طول اثر متوسط، قطبیت زیادی دارد و بر روی سیستم قلبی عروقی حتی در دوز زیاد و سریع تاثیری ندارد. انفوزیون پیوسته 0.5-1.5mcg/kg/min برای حفظ بلاک در حین جراحی استفاده می شود.

#### روکورونیوم Rocuronium

داروی شل کننده انتخابی برای موارد کوتاه و متوسط. طول اثر، مسیر متابولیسم و نداشتن عوارض همودینامیک تماما شبیه وروکونیوم است. شروع اثر سریع آنرا مناسب برای القا و انتوبه کردن سریع میکند. شروع اثر: کمتر از یک دقیقه با دوز 0.6mg/kg

ارتباط پوتنسی داروها با شروع اثر، عوارض و طول اثر

برای بلاک سریع توسط عوامل غیر دیپلاریزان لازم هست که مقدار زیادی از دارو مورد استفاده قرار گیرد. در مورد داروهایی که پوتنسی بالایی دارند این امر منجر به بالا رفتن نیمه عمر دارو می شود و در مورد داروهایی که پوتنسی پائینی دارند بروز واکنشهایی حساسیتی و ترشح هیستامین مشکل ساز است.

### ● واکنش های آنافیلاکتوئید به داروهای بلاک کننده عصب عضله:

برای بروز واکنشهای آنافیلاکتوئید نیاز به سابقه مواجهه قبلی نیست و بروز بالینی آنها معمولا کمتر از شوک آنافیلاکتیک واقعی است. مثل برخی داروهای دیگر (مثلا ضد دردهای مخدر)، برخی شل کننده های عضلانی باعث ترشح هیستامین از ماست سل ها می شوند. بنزلی کینولینوم ها بیشتر باعث ترشح هیستامین از ماست سل ها می شوند. عوارض موضعی مثل ادم و اریتم و وازودیلشن در دست و بازو بعد از تزریق وریدی آتراکوریوم دیده می شود. به این علت که در هنگام تزریق غلظت بالاتری از دارو در این نواحی وجود دارد که باعث جابجایی هیستامین از بازوفیلها یا اندوتلیوم ماست سل ها در جدار عروق می شود. دارویی که پوتنسی بیشتری داشته باشد احتمال ترشح هیستامین با آن کمتر است. آمینواستروئیدها معمولا باعث ترشح هیستامین و بروز شوک آنافیلاکتوئید نمی شوند.

### ● واکنش های آنافیلاکتیک به داروهای بلاک کننده عصب عضله:

حساسیت گسترده ای که ممکن است حتی به مرگ بر اثر برنکواسپاسم و هایپوتنشن منجر شود خیلی به ندرت ممکن است با هر کدام از این داروها رخ دهد

### ◀ متابولیسم غیر دیپلاریزان ها

در بیمارانی که نارسایی کلیوی دارند و یا میزان کولین استراز پلاسما شان کم است اهمیت بیشتری دارد. متابولیسم کبدی و دفع کلیوی مسیر دفع معمول این داروها است. آتراکوریوم و سیس آتراکوریوم از طریق

دفع خودبخودی بدون نیاز به آنزیم (حذف هافمن) دفع می شوند. میواکوریوم توسط کولین استراز پلاسما دفع می شود.

### تداخلات غیردپلاریزان ها:

مهارکننده های استیل کولین استراز کارایی آنها را کاهش می دهند. آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزید باعث کاهش خروج استیل کولین در اثر رقابت با کلسیم می شوند در نتیجه اثر داروهای غیر دپلاریزان افزایش می یابد. داروهای بلاک کننده کانال کلسیم (نیفدپین، وراپامیل، دیلتیازم، آملودیپین) اثر داروهای غیردپلاریزان را افزایش می دهند. هوشبریهای هالوژنه با کاهش تحریک پذیری نرون های حرکتی اثر این داروها را افزایش می دهند.

### عواملی که طول اثر غیردپلاریزان ها را افزایش میدهند

PH: اسیدوز متابولیک و اسیدوز تنفسی زمان بلاک را طولانی تر می کنند

کاهش دمای بدن (Hypothermia): کاهش دما طول بلاک را زیاد می کند

سن: در بیماران مسن طول اثر بلاک افزایش می یابد

### تغییرات الکترولیت:

کاهش غلظت پتاسیم سرم < طولانی کردن بلاک

کاهش یون کلسیم < طولانی کردن بلاک

مصرف همزمان هوشبرهای استنشاقی مثل ایزوفلوران نیز بلاک را طولانی تر می کند

اسیدوز تنفسی: در اثر کاهش تنفس (هیپونتیلیاسیون) بوجود می آید بعلت افزایش غلظت دی اکسید کربن PH

کاهش می یابد (افزایش فشار PaCO<sub>2</sub> یا هیپرکاپنه)

اسیدوز: کاهش PH در بافت

اسیدی: کاهش PH خون

اسیدوز متابولیک: موقعی که بدن مقدار زیادی اسید تولید کند یا کلیه ها قادر به دفع آن نباشند

دارو	مشخصات فارماکولوژیک	شروع اثر (دقیقه)	طول اثر (دقیقه)	حذف
Succinylcholine	Ultra-short acting; Depolarizing	1-1.5	6-8	Plasma cholinesterase
D-tubocurarine	Long duration; Competitive	4-6	80-120	Renal and liver
Atracurium	Intermediate duration; Competitive	2-4	30-40	Plasma cholinesterase
Mivacurium	Short duration; Competitive	2-4	12-18	Plasma cholinesterase
Pancuronium	Long duration; Competitive	4-6	4-6	Renal and liver
Rocuronium	Intermediate duration; competitive	1-2	1-2	Renal and liver

#### داروهای آنتی کولین استراز Anticholinesterase

به آنزیم AChE (استیل کولین استراز) متصل و آنرا مهار می کنند و در نتیجه میزان و سرعت هیدرولیز استیل کولین ترشح شده کاهش می یابد. در نتیجه باعث افزایش غلظت استیل کولین در تمام فضاها بین سیناپسی که دارو به آنها نفوذ می کند می شود. برخی داروها مثل فیزوستیگمین و بیشتر سموم ارگانوفسفره از BBB عبور می کنند و اثرات مرکزی در CNS ایجاد می کنند. آنتی کولین استرازاها همچنین BChE ها را نیز مهار می کنند و در نتیجه اثر داروی سوکسینیل کولین را افزایش می دهند. کاربردهای این داروها در تشخیص بیماری میاستنی گراویس، کنترل بیماری آلزایمر (ریواستیگمین، گالانتامین، دونپزیل)، کنترل بیماری میاستنی گراویس (پیریدوستیگمین)، (گلوکوم)، آنتی دوت مسمومیت با ترکیبات آنتی کولینرژیک (فیزوستیگمین)

داروهای آنتی کولین استراز به سه دسته تقسیم می شوند:

Edrophonium ادرفونیوم

Carbamate esters استرهای کاربامات

Organophosphorus compounds ترکیبات ارگانوفسفره

## □ ادر فونیوم Edrophonium

شکل دارویی	قیمت	ادروفونیوم موجود در ایران
INJECTION	265000	EDROPHONIUM CHLORIDE [CAMBRIDGE] 10MG/ML INJ

یک آمین کواترتر فنولی است با ساختمان ساده که بصورت برگشت پذیر آنزیم AChE را مهار میکند. گروه آمینی با قسمت آنیونی آنزیم واکنش یونی تشکیل میدهد و بین گروه هیدروکسیل و قسمت استتاریک آنزیم نیز پیوند هیدروژنی تشکیل می شود. بعد از تزریق وریدی ادر فونیوم بطور مشخصی باعث انقباض عضلانی می شود (بعلت مهار آنزیم AChE در انتهای اعصاب حرکتی) و عوارض موسکارینی نشان می هد (برادیکاردی و افزایش ترشحات). چون آمین کواترتر است از غشای BBB نمیتواند عبود کند. بعد از تزریق وریدی غلظت پلاسمایی آن بعلت توزیع در مایعات خارج سلولی و گلوکورونیده شدن کترکه و دفع توسط کلیه کاهش می یابد (بیمه عمر 25-45 دقیقه)، با کاهش غلظت پلاسمایی عملکرد آنزیم AChE بر میگردد و در نتیجه عملکرد ادر فونیوم موقت خواهد بود. ادر فونیوم با دوز 2 تا 10 میلیگرم بطور وسیعی برای تشخیص بیماری میاستنی گراویس و افتراق آن از کریز کولینرژیک استفاده می شود. در بیهوشی، ادر فونیوم برای برگرداندن بلاک عصبی عضلانی ایجاد شده توسط میواکوریوم استفاده می شود. در این موارد دوز بیشتری از دارو نیاز است (1 mg/kg) برای اطمینان از اینکه مهار آنزیم برای مدت کافی حفظ خواهد شد تا مانع بروز انقباض مجدد شود.

## □ استرهای کاربامات

هم ممکن است آمین های کواترتر باشند (مثل نئوستیگمین و پیریدوستیگمین)، و هم آمینهای ترشیاری (مثل فیزوستیگمین). تمام این داروها در PH فیزیولوژیک بدن بصورت یونیزه هستند و به شکل یکسانی آنزیم AChE را مهار می کنند.

## ❖ نئوستیگمین Neostigmine:

شکل دارویی	قیمت	نئوستیگمین های موجود در ایران
INJECTION	2900	IPOSTIGMIN® 0.5MG/1ML AMP
INJECTION	4000	IPOSTIGMINE® 2.5MG/1ML AMP
INJECTION	6450	NEOSTIGMINE [MASTERS] 2.5MG/1ML INJ

به آنزیم هم از قسمت آنیونی و هم استتاریک متصل می شود. در قسمت آنیونی بار منفی توسط گروه گلو تامات و در قسمت استتاریک شامل آمینو اسیدهای سرین و هیستیدین متصل می شود. در قسمت آنیونی بار مثبت ناشی

از آمینهای کواترنر توسط گروه گلوتامات جذب می شود و ایجاد پیوند برگشت پذیر می کند. در قسمت استتاریک گروه هیدروکسیل در سرین با نئوستیگمین از قسمت استری اش متصل می شود و گروه فنل را آزاد میکند و باعث تشکیل آنزیم دی میتیل کاربامیل می شود. در نتیجه اتصال نئوستیگمین با آنزیم مثل واکنش استیل کلین با آنزیم است با این تفاوت که هیدرولیز آنزیم دی میتیل کاربامیل و در نتیجه جدا شدن آنزیم توسط آب (نیمه عمر 30 تا 4 دقیقه) حدود 50 ملیون بار کند تر از هیدرولیز و جدا شدن آنزیم استیل است (حدود 40 میلی ثانیه). بنابراین اثر دارو آنقدر ادامه پیدا می کند که یا آنزیم جدیدی ساخته شود یا دارو از محل اثرش خارج شود.

حدود 80 تا 90 درصد از آنزیم AChE باید مهار شود تا کاهش هیدرولیز استیل کولین و در نتیجه افزایش غلظت آن در انتهای عصب حرکتی ایجاد شود. علاوه بر مهار AChE، نئوستیگمین باعث مهار BChE پلازما شده و در نتیجه اثر سوکسینیل کولین را افزایش می دهد. (با اینکه میتواند نیمه عمر میواکوریوم را افزایش دهد اما اثر آن بر روی عضلات را آنتاگونیست می کند. علاوه بر اینها چون خود مولکول شباهت به استیل کولین دارد به طور مستقیم نیز می تواند بر روی انتهای اعصاب حرکتی و روی گیرنده های آن اثر نماید.) به علت قطبیت مولکول از دستگاه گوارش به خوبی جذب نمی شود. بعد از تزریق وریدی شروع اثر آن در عرض 1 تا 2 دقیقه، حداکثر اثر آن در 5 تا 7 دقیقه مشاهده می شود و مانع هیدرولیز استیل کولین به مدت حدود 30 دقیقه می شود. در بیهوشی داروی استاندارد برای آنتاگونیست کردن بلاک حرکتی ناشی از داروهای غیر دیپلاریزان است. آتروپین یا گلیکوپیرونیوم معمولا به همراه نئوستیگمین داده می شود تا مانع عوارض موسکارینی آن شود. قبلا به صورت خوراکی برای درمان میاستنی به همراه داروی آنتی موسکارینی برای پوشاندن اثرات اتونوم آن مصرف می شد. از نئوستیگمین برای بهبود عملکرد انقباض عضلات صاف مثانه و روده ها خصوصا بعد از جراحی استفاده می شود. همچنین برای کنترل تکیکاردی سوپراوتیکولار (فوق بطنی) مورد استفاده قرار می گیرد.

### ❖ پیریدوستیگمین Pyridostigmine

شکل دارویی	قیمت	پیریدوستیگمین های موجود در ایران
TABLET	4200	MESTINON® 60MG TAB
TABLET	1800	METINE® 60MG TAB
TABLET COATED	1700	PYRAMIST® 60MG TAB

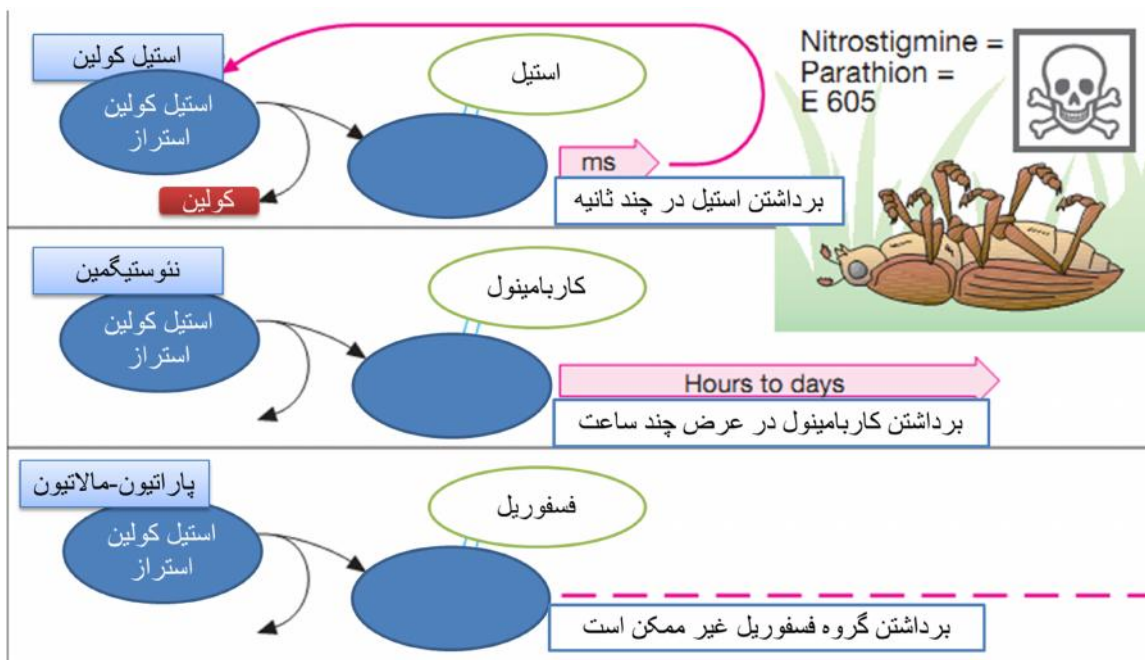
آمین کواترنر است و از لحاظ ساختار آنالوگ نئوستیگمین. اما 4 تا 5 برابر از آن ضعیف تر است. (بعلت قرار گرفتن اتم نیتروژن کواترنر در حلقه پیریدینی). از BBB و جفت عبور نمی کند. نسبت به نئوستیگمین آهسته تر از دستگاه گوارش جذب می شود و اثر عبور اولیه کبدی کمتری دارد بنابراین فراهم زیستی آن در حالت خوراکی افزایش می یابد (30 تا 30 درصد). همچنین چون کندتر متابولیزه می شود اثر طولانی تری دارد. به دلیل مصرف خوراکی و طول اثر بیشتر این دارو بیشتر در کنترل بیماری میاستنی گراویس بکار می رود. عوارض اتونوم آن کمتر است و بعد از مدتی استفاده نسبت به آن عوارض تحمل ایجاد می شود بنابراین نیازی به استفاده همزمان از داروهای آنتی موسکارینی وجود ندارد. دیستیگمین distigmine ترکیب دو مولکول پیریدوستیگمین است که با زنجیره متیل بهم متصل شده اند. طول اثر بیشتری دارد و برای درمان احتباس ادراری و فلج ایلئوس بعد از عمل بکار می رود.

#### ❖ فیزوستیگمین Physostigmine

آمین ترشیاری است که از دانه گیاه کالابار Calabar که بومی آفریقا است بدست آمده است. به خوبی از دستگاه گوارش جذب می شود و از غشاهای سلولی عبور می کند. به همین صورت از BBB و جفت نیز رد می شود. برای درمان مسمومیت با داروهای آنتی کولینرژیک (مثل داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای: ایمی پرامین، آمی تریپتیلین..). استفاده می شود. در گذشته از قطره آن برای ایجاد میوز در گلوکوم با زاویه بسته استفاده می شد.

❑ **ترکیبات ارگانوفسفره:** این ترکیبات با فسفریله کردن قسمت استتاریک آنزیم آن را غیر فعال می کنند. این پیوند با اسید آمینه سرین آنقدر قوی است که با هیدرولیز جدا نمیشود و آنزیم مجدداً فعال نمی گردد. بعد از این اتصال تغییر شکلی در ساختار آنزیم بوجود می آید (پدیده پیری aging) که مانع فعال شدن مجدد آنزیم می شود. در نتیجه خلاصی از اثر این دارو منوط به ساخت آنزیم جدید است و ارگانوفسفره های بعنوان ترکیباتی که باعث مهار برگشت ناپذیر آنزیم AChE می شوند شناخته می شوند. بسیاری از این ترکیبات مهارکننده های BChE نیز هستند. دو دسته این داروها بنام دی ایزوپروپیل فلوروفسفونات ها و تترا اتیل پیروفسفات ها هستند. آنالوگ این ترکیبات بعنوان حشره کش مورد استفاده قرار می گیرند. از ترکیبات با حلالیت بالاتر در چربی این مواد گازهای شیمیایی برای کاربرد نظامی ساخته شد که بلافاصله از پوست و ریه جذب می شوند و عوارض نیکوتینی (ضعف عضلات، فلج و کاهش فشار خون) و اثرات موسکارینی (افزایش تن عضلات صاف و فعالیت ترشحی) به همراه تحریک CNS مثل ترمور و تشنج، کما و در نهایت فلج تنفسی ایجاد می کنند. سمیت این ترکیبات با فعال کننده های مجدد آنزیم AChE مثل پرایدوکسیم و

ایبدوکسیم رفع می شود. تزریق مکرر آتروپین (2-4mg)، داروهای ضد تشنج و تهویه مکانیکی هم لازم می شود.



### بهداروهای که اثر مستقیم روی انقباض عضله دارند

انقباض نرمال ارادی بستگی به خروج یون  $Ca^{++}$  از غشای سارکوپلاسمی توسط گیرنده ریانودین دارد. سپس کلسیم به تروپونین سی متصل می شود. این اتصال باعث تغییر در ساختار کمپلکس تروپونین-تروپومیوزین می شود. که در نتیجه باعث واکنش بین اکتین و میوزین می گردد و انقباض رخ می دهد.

در برخی افراد تجویز داروهای پلاریزان و هوشبرهای هالوژنه باعث خروج زیاد کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی می شود در نتیجه خشکی و سفتی عضلات، افزایش دمای بدن، تاکیکاردی و اسیدوز تنفسی و متابولیک رخ می دهد که میتواند کشنده باشد. بسیاری از این عوارض با استفاده از دانترولن قابل برگشت هستند. دانترولن جلوی خروج کلسیم از غشای سارکوپلاسمی را میگیرد و در نتیجه مانع انقباض و ایجاد گرما می شود. فرم تزریقی این دارو (دانترولن سدیم به همراه مانیتول و سدیم هیدروکساید) به صورت پودر در ویال موجود است. دوز اولیه (1mg/kg) به فاصله هر 5 تا ده دقیقه تکرار می شود تا حداکثر دوز 10mg/kg. دانترولن بصورت قرص خوراکی نیز برای درمان اسپاسم ناشی از اختلالات مزمن نرولوژیک مثل MS، صدمات مغزی عروقی، فلج مغزی و صدمات نخاعی مصرف می شود. عوارض مرکزی مثل گیجی و ضعف زیاد شایع نیستند. گاهی باعث سمیت کبدی می شود.



## نکات مربوط به استفاده و کاربرد این داروها انتخاب ماده شل کننده

این ملاحظات را باید در نظر گرفت:

- طول زمان مورد نیاز
- تمایل به ترشح هیستامین
- عوارض قلبی عروقی
- راحت بودن برگرداندن و احیای بلاک
- موارد منع مصرف هر کدام از داروها
- هزینه

سوکسینیل کولین هنوز بعنوان داروی انتخابی برای ایجاد شرایط مناسب جهت اتوبه کردن سریع و اقدامات کوتاه مدت مثل شوک درمانی ECT بکار می رود. برای اقدامات طولانی مدت میتوان از تکرار تجویز دارو استفاده کرد اما چون احتمال بروز فاز دو بلاک در صورت رسیدن دوز به بیش از 7-8mg/kg وجود دارد کمتر به اینصورت استفاده می شود (خصوصا در صورتی که داروهای دیگری مثل نیتروس اکساید، مخدرها یا هوشبرهای استنشاقی استفاده شود). از یک داروی آنتی موسکارینی میتوان قبل از استفاده از سوکسینیل کولین استفاده کرد (در بیهوشی زایمان استفاده نمی شود). در صورتی که دوزهای مکرر لازم شد از آتروپین حتما باید استفاده کرد. دوز کمی از داروی غیردپلاریزان ( 5mg آتراکوریوم یا 1mg پانکرونیوم) معمولا قبل از سوکسینیل کولین برای کاهش انقباض و درد عضلانی ناشی از آن استفاده می شود. در این صورت دوز سوکسینیل کولین باید تا 50 درصد کاهش یابد.

☠ موارد منع مصرف سوکسینیل کولین :

☹ سوختگی وسیع و صدمات نرولوژیک

☹ هایپرکالمی (مثلا نارسایی کلیوی)

☹ بیماری میاستنی

☹ سابقه فامیلی هایپرترمی بدخیم

☹ غیر طبیعی بودن مقدار آنزیمهای BChE

### ✦ رفع اثر بلاک عصب-عضله

نئوستیگمین با دوز معمول 0.07mg/kg تا حداکثر دوز 5mg داروی استاندارد برای رفع اثر بلاک عصب عضله ناشی از داروهای غیر دیپلاریزان است.

تمام مهار کننده های استیل کولین استراز این عوارض را ایجاد میکنند:

✦ تحریک گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی

✦ کاهش ضربان قلب و فشار خون

✦ برونکواسپاسم و افزایش ترشحات ریوی

✦ افزایش ترشح بزاق، اشک و تعریق

این عوارض با تجویز داروی آنتی موسکارینی مثل آتروپین و گلیکوپیرولات مرتفع می شوند. آتروپین با دوز 0.02mg/kg و حداکثر دوز 1.2mg معولا به همراه اش برای کنترل عوارض موسکارینی نئوستیگمین تجویز می شود. با این حال اگر تجویز آتروپین 5 دقیقه قبل تر از تجویز نئوستیگمین انجام شود اثر کاهش ترشحاتی بهتری ایجاد می شود. آتروپین روی رسپتورهای نیکوتینی اثری نمیگذارد فقط روی گیرنده های موسکارینی اثر بلاک کننده دارد. چون کمبود اکسیژن (هایپوکسی) و افزایش CO<sub>2</sub> (هایپرکربیا) خطر آریتمی قلبی با این داروها را افزایش میدهد حتما اکسیژن و تهویه مناسب در هنگام استفاده از این داروها باید فراهم شود

#### اثرات آتروپین:

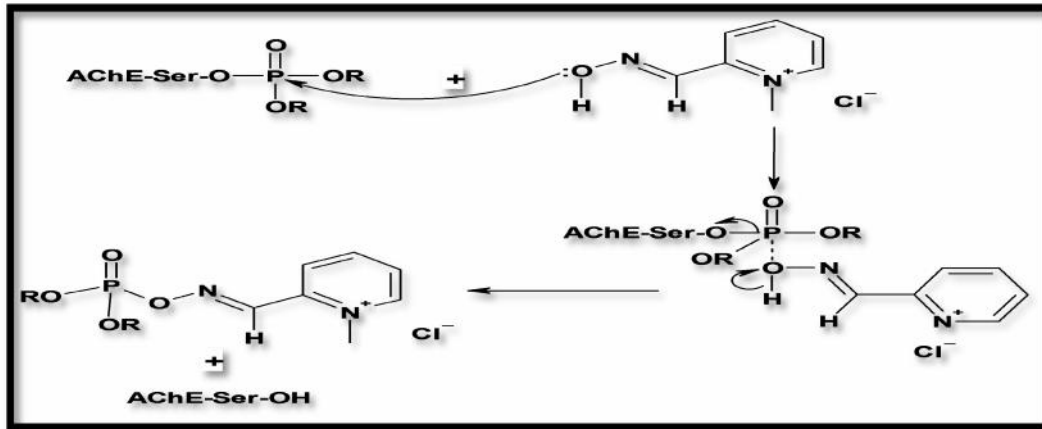
دستگاه گوارش: کاهش ترشحات و حرکات گوارشی  
سیستم تنفسی: کاهش ترشحات ریوی، بازکننده ریه  
سیستم ادراری: بلاک گیرنده های موسکاری و شلی مثانه  
چشم: فلج عضلات تطابق لنز، میدریاز و سیکلپلژی  
غدد عرق: کاهش تعریق خصوصا در اطفال

#### علائم مسمومیت با آتروپین:

آمین ترشیری با جذب خوب گوارشی، طول اثر 4 ساعته  
خشکی دهان  
کاهش تعریق  
تاکیکاردی و انبساط عروق محیطی  
تاری دید  
توهم و دلیریوم

#### □ آنتی دوت مستقیم ارگانوفسفره ها

اگرچه ارگانوفسفره های بصورت غیرقابل برگشت آنزیم استیل کولین استراز را فسفریله میکنند اما آگه قبل از رخ دادن پدیده aging از دارویی مثل پراپیدوکسیم استفاده شود میتواند آنزیم را دوباره احیا کند.



● پدیده Aging آنزیم

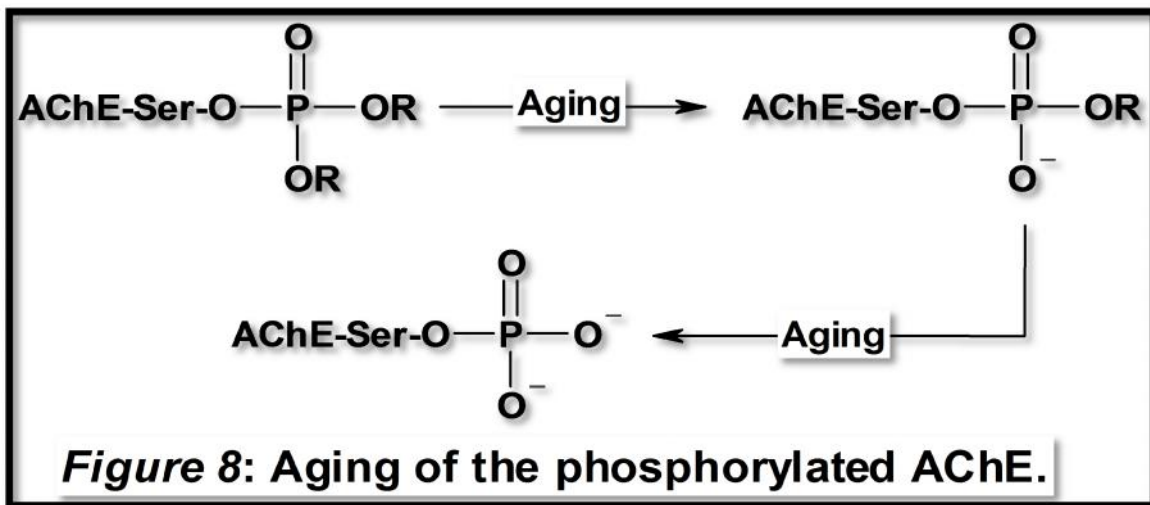


Figure 8: Aging of the phosphorylated AChE.

دiazepam:

انواع ديازپام های موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
DIAZEPAM 10MG SUPP	1400	SUPPOSITORY
DIAZEPAM 10MG TAB	190	TABLET
DIAZEPAM 10MG/2ML AMP	3400	AMPOULE
DIAZEPAM 2MG TAB	170	TABLET
DIAZEPAM 2MG/5ML 120ML SYRUP	12000	SYRUP
DIAZEPAM 2MG/5ML 60ML SYRUP	8000	SYRUP
DIAZEPAM 5MG SUPP	1000	SUPPOSITORY
DIAZEPAM 5MG TAB	180	TABLET

با اثر روی  $GABA_A$  باعث کاهش اسپاسم شده، ایراد اصلی آن خواب آوری زیاد دارو است

### باکلوفن:

شکل دارویی	حداقل قیمت	باکلوفن های موجود در ایران
TABLET	190	BACLOFEN 10MG TAB
TABLET	300	BACLOFEN 25MG TAB

بر روی  $GABA_B$  اثر میکند و با هایپرپلاریزاسیون و کاهش نفوذ کلسیم در پیش سیناپس باعث کاهش اسپاسم می شود. اثر خواب آوری کمتری نسبت به دیازپام دارد و نسبت به دانترلن قدرت عضلات را خیلی کاهش نمیدهد.

### تیزانیدین:

شکل دارویی	حداقل قیمت	تیزانیدین های موجود در ایران
TABLET	1400	APO-TIZANIDINE® 4MG TAB
TABLET	3900	SIRDALUD® 4MG TAB
TABLET	330	SPALEX® 4MG TAB
TABLET	330	TIZANIDINE 4MG TAB

آگونیست آلفا2 (مثل کلونیدین)، نسبت به کلونیدین افت فشار خون کمتری ایجاد میکند، هم باعث کاهش اسپاسم و هم کاهش انتقال حس درد در نخاع می شود. در بیماران مختلف دوزهای متفاوتی لازم است، عوارض خواب آلودگی، افت فشار خون و خشکی دهان ایجاد می کند.

### متوکاربامول:

شکل دارویی	حداقل قیمت	متوکاربامولهای موجود در ایران
INJECTION	5700	METHOCARBAMOL 1000MG/10ML AMP
INJECTION	5700	RELAXIMOL® 1000MG/10ML AMP
INJECTION	5700	RELAXIN® 1000MG/10ML AMP
TABLET	390	METHOCARBAMOL® 500MG TAB
Scored Tablet	390	ROBAXOLE® 500MG TAB

با تضعیف انتقال سیگنال در نخاع باعث رفع اسپاسم می شود، اثر دارو ضعیف است.

## دانتروالن :

دانتروالن های موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
DANTROLENE SODIUM 20MG/60ML VIAL	150000	VIAL
DANTRIUM® 25MG CAP	2100	CAPSULE
DANTRIUM® 20MG/60ML VIAL	985000	VIAL

با اثر مستقیم روی فیبرعضلانی باعث کاهش اسپاسم می شود، در عضلات با حرکت سریع موثرتر است عوارضی مثل اسهال، خواب آلودگی، ضعف عضلانی و در مواردی سمیت کبدی ایجاد می کند.

↪ مرور : نورون هایی که استیل کولین ترشح می کنند و رسپتورهایی که به استیل کولین متصل می شوند به نام کولینرژیک شناخته می شوند. استیل کولین در محل اتصال عصل عضله نروتونسمیتر تحریکی است و باعث باز شدن مستقیم کانالهای کاتیونی می شود. استیل کولین در تقسیمات پاراسمپاتیک نروتونسمیتر مهاری است مثلاً روی عصب واگ باعث کاهش ضربان قلب می شود.

◀ گیرنده های نیکوتینی کولینرژیک : (اینوتروپیک)

در اتصالات عصل عضله عضلات اسکلتی یافت می شوند. چون نیکوتین روی این گیرنده ها اثر آگونیستی داشته به نام گیرنده های نیکوتینی کولینرژیک نامگذاری شدند.

◀ گیرنده های موسکارینی کولینرژیک :

در غدد، محل اتصال عصب عضله قلبی و عضلات صاف وجود دارد. موسکارین آگونیست آن است بنابراین به نام گیرنده های موسکارینی کولینرژیک شناخته شده اند.

## بی حس کننده های موضعی ( Local Anesthetics )

تاریخچه :

◀ کوکائین ماده ای بود که بصورت طبیعی در برخی کشورها بصورت جویذنی مصرف می شد.

✓ اولین ماده طبیعی بود که مشاهده شد اثرات بی حس کنندگی موضعی دارد. تمام داروهای بعدی بی حس کننده بصورت سنتتیک بعدها ساخته شدند

⚡ زیگموند فروید از کوکائین بر روی بیماران خود استفاده کرد

↪ بر روی خصوصیات و اثرات کوکائین بررسی های بیشتری صورت گرفت و از آن بصورت موضعی در چشم پزشکی و دندانپزشکی استفاده شد

📅 در 1885 هالستد اثرات بلاک کنندگی کوکائین را مورد بررسی قرار داد و خود وی نیز در اثر مصرف این ماده به آن اعتیاد پیدا کرد

👁️ اولین ماده سنتتیک بر اساس ساختار کوکائین ، در سال 1904 به نام پروکائین سنتز شد.

👁️ کمی بعدتر داروی لیدوکائین که جزو پرمصرف ترین مشتقات سنتتیک کوکائین است ساخته شد و در جنگ جهانی دوم بسیار به کار رفت.

### Chemical structure of local anesthetics

Aromatic lipophilic portion - Intermediate chain - Amine hydrophilic portion



## مکانیسم اثر Mechanism of Action:

□ اثر بی حس کننده های موضعی بعلت مهار تحریک انتهای نرون ها یا مهار انتقال پیام عصبی در نرون های محیطی است.

□ اینکار توسط اتصال (برگشت پذیر) و غیر فعال کردن کانالهای سدیمی صورت میگیرد.

□ ورود سدیم به داخل نرون ها برای دپلاریزه شدن غشای سلول عصبی و در نتیجه امکان هدایت پیام عصبی در طول نرون لازم است

□ وقتی نرون دپلاریزه نشود و قابلیت انتقال پیام عصبی را از دست بدهد، انتقال پیام حسی در آن ناحیه نیز صورت نخواهد گرفت و بی حسی در اعصاب حسی آن منطقه که تحت تاثیر دارو هستند رخ می دهد

□ توانایی بلاک کردن پیام عصبی این داروها بر روی گیرنده های سدیمی در حالت های مختلف تفاوت دارد

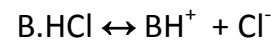
◀ مثلا این داروها گیرنده سدیم در حالت باز را بهتر از گیرنده غیر فعال بلاک میکنند و همینطور گیرنده در حالت غیر فعال را بهتر از گیرنده در حالت استراحت.

☞ پس فرکانس و سرعت دپلاریزه شدن گیرنده های سدیمی بر میزان مهار و بلاک شدن آنها تاثیر می گذارد

که داروهای بی حس کننده موضعی اثر انتخابی تری معمولا روی مسیرها های حسی دارند تا روی مسیرهای حرکتی که مکانیسم این تفاوت اثر هنوز کاملا مشخص نیست.

● بیشتر بیحس کننده های موضعی آمین های ترشیاری هستند که برای بهبود حلالیتشان بصورت نمک هیدروکلراید عرضه می شوند

✓ در این صورت به سرعت حل شده و محلول اسیدی تشکیل می دهند



← بعد از تزریق به داخل بافت بخش یونیزه دارو در PH مایع خارج سلولی تبدیل به فرم غیر یونیزه می شود



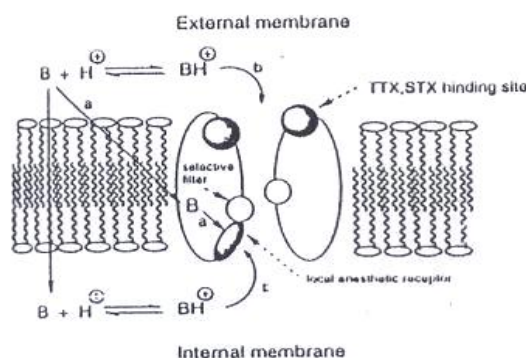
در نتیجه در بافتها داروهای بی حس کننده به دو صورت یونیزه  $BH^+$  و غیر یونیزه B وجود خواهند داشت

مقدار هر کدام از این دو بستگی به خصوصیات خود دارو  $PK_a$  و مقدار  $PH$  بافتی است که دارو در آن حضور دارد

تنها بخش غیر یونیزه دارو B میتواند از غشای عصب عبور کند تا به نروپلاسم رسیده و در آنجا با جذب  $H^+$  به فرم کاتیونی  $BH^+$  تبدیل شود.

فرم کاتیونی  $BH^+$  نسبت به فرم غیر یونی B اتصال به گیرنده بهتری ایجاد می کند

اثر بر کانال سدیم: فرم یونیزه  $BH^+$  از داخل سیتوپلاسم به بخش داخلی کانال سدیم متصل میشود و آنرا از داخل مسدود میکند و در نتیجه داروهای بی حس کننده موضعی با بلاک کانال سدیم عمل میکنند. چون فرم یونیزه باید از داخل تا حدی در گیرنده وارد شود تا به محل اثر خود رسیده و آنرا بلاک کند، بلاک عصب وابسته به فرکانس تحریک آن نیز خواهد بود.



اما برخی از بی حس کننده های موضعی مثل بنزوکائین دیده شده اند که در بدن به فرم غیر یونیزه هستند و همچنان اثر خود را دارند بنابراین باید از طریقی غیر از حالتی که قبلا گفتیم اثر کنند

❖ به نظر میرسد روش تاثیر آنها با تغییر و گسترش غشا باشد بدین صورت که با تورم ماتریس لیپوپروتئینی گیرنده سدیمی باعث بلاک و بسته شدن گیرنده شوند

آن بخش غیر یونیزه داروهای بی حس کننده موضعی B از این طریق باعث بروز اثر بی حسی در نتیجه بلاک گیرنده سدیم می شوند.

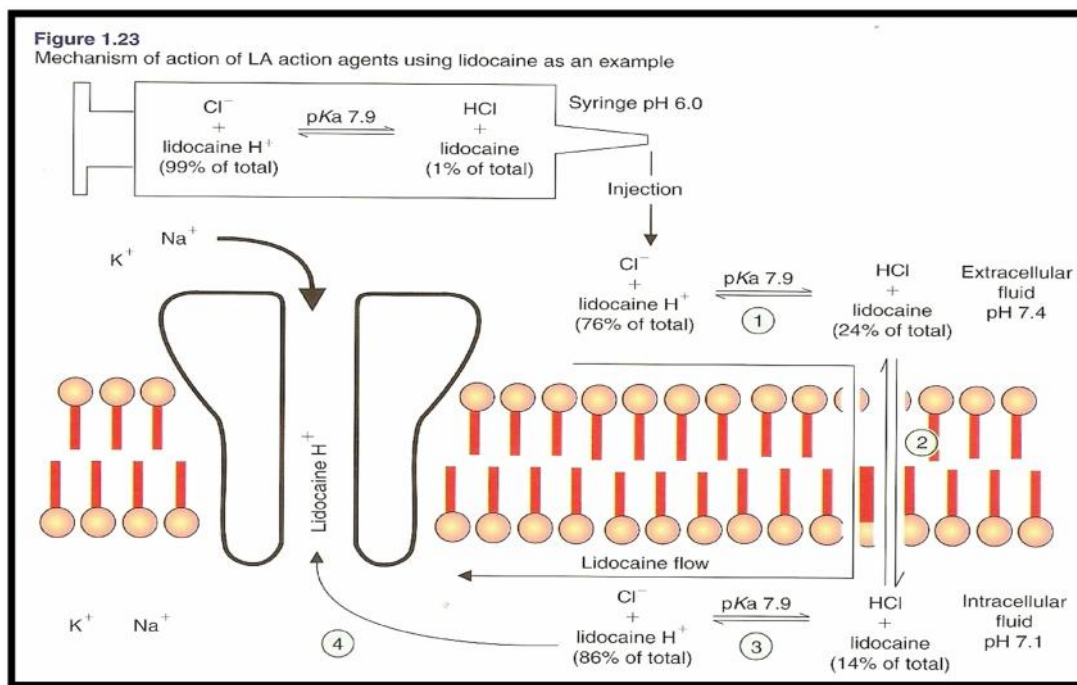


□ اثر داروهای بی حس کننده موضعی با تغییرات PH محیط هم تغییر میکند. مثلا در التهابات و عفونت که بافت PH اسیدی تری پیدا میکند درصد یونیزه  $BH^+$  زیادتر شده و در نتیجه میزان کمتری به فرم B وجود خواهند داشت که از غشاء عبور کرده در داخل سلول دوباره به فرم  $BH^+$  در آمده و گیرنده را از داخل بلاک کنند.

☉ همینطور افزایش جریان خون عروقی در بافت ملتهب باعث برداشته و شسته شدن سریعتر داروی بی حسی از بافت می شود.

◀ عواملی هم که باعث تسریع تبدیل B به  $BH^+$  در داخل نروپلاسم می شوند دو اثر تسریع کننده بی حسی دارند ؛ هم کم کردن میزان B در داخل که باعث میشود B خارج سلولی بر اساس شیب غلظت سریعتر به داخل بیاید و هم با افزایش  $BH^+$  در داخل سلول که باعث بلاک گیرنده می شود  $CO_2$  به سرعت از خارج غشای نرون به داخل نرون آمده و PH داخل را اسیدی کرده که در نتیجه میزان  $BH^+$  افزایش می یابد.

بی کربنات سدیم با قلیایی کردن محیط خارج سلولی میزان B را افزایش داده و ورود آنرا به داخل سلول بیشتر می کند.



☞ اما برخی از بی حس کننده های موضعی مثل بنزوکائین دیده شده اند که در بدن به فرم غیر یونیزه هستند و همچنان اثر خود را دارند بنابراین باید از طریقی غیر از حالتی که قبلاً گفتیم اثر کنند

☞ بنظر میرسد روش تاثیر آنها با تغییر و گسترش غشا باشد بدین صورت که با تورم ماتریس لیوپروتئینی گیرنده سدیمی باعث بلاک و بسته شدن گیرنده شوند

♦ آن بخش غیر یونیزه داروهای بی حس کننده موضعی B از این طریق باعث بروز اثر بی حسی در نتیجه بلاک گیرنده سدیم می شوند

◆ اثر داروهای بی حس کننده موضعی با تغییرات PH محیط هم تغییر میکند. مثلاً در التهابات و عفونت که بافت PH اسیدی تری پیدا میکند درصد یونیزه  $BH^+$  زیادتر شده و در نتیجه میزان کمتری به فرم B وجود خواهند داشت که از غشاء عبور کرده در داخل سلول دوباره به فرم  $BH^+$  در آمده و گیرنده را از داخل بلاک کنند.

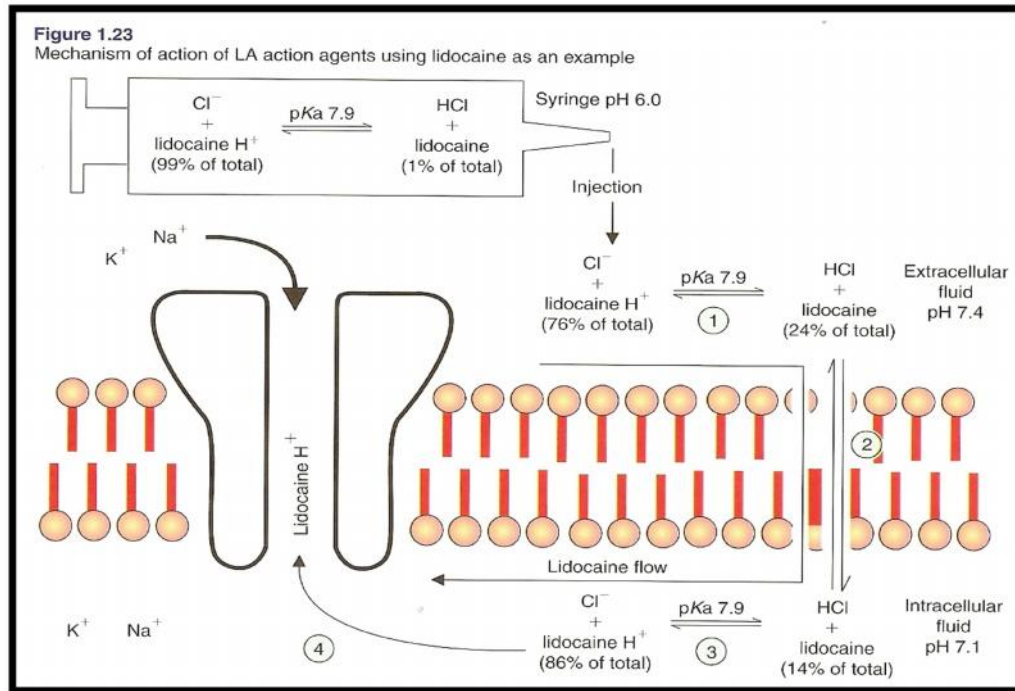
☐ همینطور افزایش جریان خون عروقی در بافت ملتهب باعث برداشته و شسته شدن سریعتر داروی بی حسی از بافت می شود.

📖 عواملی هم که باعث تسریع تبدیل B به  $BH^+$  در داخل نروپلاسم می شوند دو اثر تسریع کننده بی حسی دارند:

هم کم کردن میزان B در داخل که باعث میشود B خارج سلولی بر اساس شیب غلظت سریعتر به داخل بیاید و هم با افزایش  $BH^+$  در داخل سلول که باعث بلاک گیرنده می شود

$CO_2$  به سرعت از خارج غشای نرون به داخل نرون آمده و PH داخل را اسیدی کرده که در نتیجه میزان  $BH^+$  افزایش می یابد.

بی کربنات سدیم با قلیایی کردن محیط خارج سلولی میزان B را افزایش داده و ورود آنرا به داخل سلول بیشتر میکند



### □ اثرات آنتی آریتمی :

حسّی حس کننده های موضعی گیرنده سدیم را بلاک میکند در نتیجه دپلاریزاسیون را کند و طولانی میکنند

این اثر را در سایر قسمتهای دیگر بدن مثل عضله قلب نیز میتوانند داشته باشند

در عضلات دهلیزی و بطنی دپلاریزاسیون سلولهای قلبی از -80 میلی ولت به +30 میلی ولت در فاز صفر پتانسیل عمل در نتیجه ورود سریع یونهای Na<sup>+</sup> ایجاد میشود. این داروها این میزان ورود را کاهش داده و میزان دپلاریزاسیون عضلات بطنی را کم میکنند و لیدوکائین بعنوان یک داروی ضد آریتمی بکار می رود.

☞ اثر بر روی سایر کانالهای یونی:

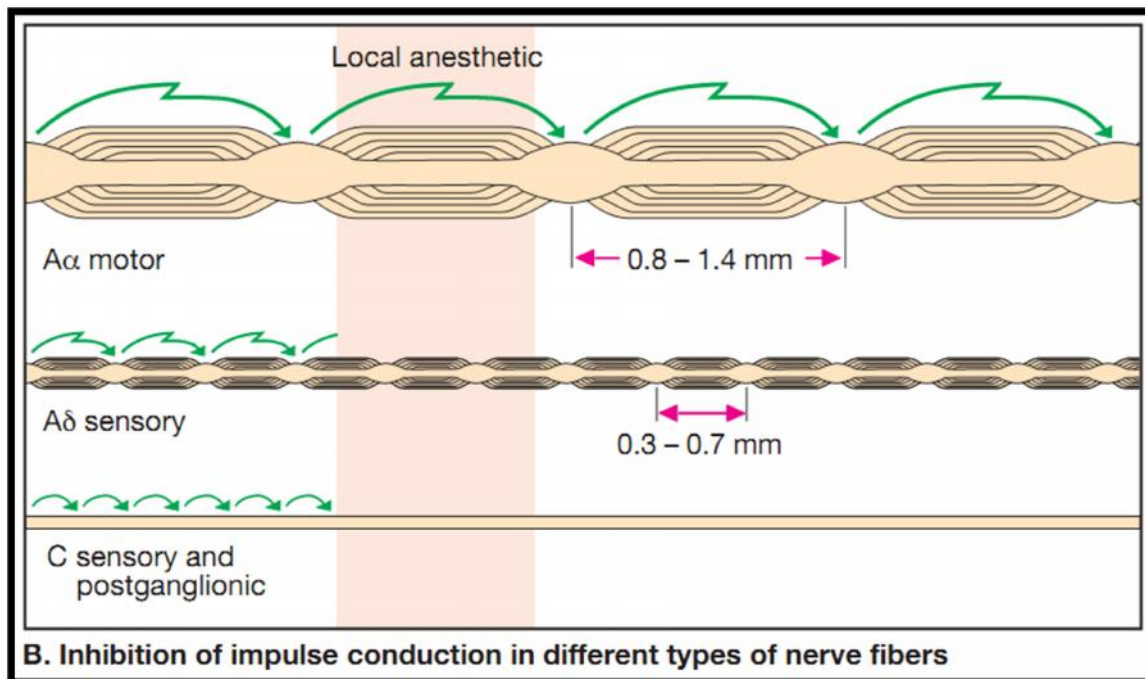
روی سایر کانالهای پتاسیمی و کلسیمی هم تاثیر دارند، البته با تمایل کمتر و در دوزهای بالاتر

بنظر میرسد اثر سمی بوپروکائین روی عضله قلب بعلت همین اثر بر روی کانالهای پتاسیمی و کلسیمی باشد

◀ اثر متفاوت بر گیرنده های حسی و حرکتی :

معمولا حس درد قبل از حس تماس و فشار برطرف میشود، این اثر بخاطر تفاوت در ضخامت رشته های عصبی حسی و پوشش میلین آنها است.

- ❖ حس درد توسط فیبرهای C نازک و بدون میلین منتقل میشود < سریعترین اثر پذیری حس لمس و فشار توسط فیبرهای A بتا و گاما با ضخامت متوسط و میلین دار منتقل می شود
- ❖ عملکرد حرکتی توسط فیبرهای A نوع آلفا که ضخیمتر و میلین دار هستند منتقل می شود < کمترین اثر



● اما این نظریه همه مشاهدات را توضیح نمی دهد. مثلا دیده شده فیبرهای A نوع دلتا که حس سریع و اولیه درد را منتقل می کنند و میلین دار هم هستند سریعتر از فیبرهای بدون میلین C بلاک می شوند

تفاوتهای فیزیکیوشیمیایی داروهای بی حس کننده میتواند باعث تاثیرات متفاوت بر روی عملکرد حسی و حرکتی شود، مثلا غلظت کم بوپی و اکائین و روپی و اکائین بعلت حلالیت در چربی بالایشان به سرعت روی فیبرهای C اثر می کنند، اما نمیتوانند به آسانی از فیبرهای A آلفا عبور و عملکرد حرکتی را مختل کنند

### 📖 منقبض کننده های عروق Vasoconstrictors

بسیاری از داروهای بیحس کننده بازکننده عروق هستند و بنابر این به سرعت از محل بافت اثر توسط جریان خونی که اکنون در دسترس تر است برداشته می شوند.

بنابراین در بیشتر موارد به همراه مواد تنگ کننده عروق به منظور افزایش قدرت و طول اثر بکار می روند

منقبض کننده های عروق همچنین با کم کردن جذب دارو در جریان خون و انتشار در بدن باعث کم شدن سمیت عصبی و قلبی این داروها می شوند

آدرنالین از همه بیشتر استفاده می شود و با غلظتهای 1 در 500 هزار (2mcg/ml) تا 1 در 200 هزار (5mcg/ml) بکار می رود. غلظتهای بالاتر اثرات نامطلوب بر سیستم قلبی، اعصاب محیطی و طناب نخاعی می گذارند

ضمناً این داروهای نباید به همراه بی حس کننده ها در انگشتهای دست و پا بکار روند چون باعث نکروز ایسکمیک می شوند

آدرنالین قوی تر از فیل افزین و نورآدرنالین در کاهش جذب بی حس کننده های موضعی عمل میکند

### ساختار شیمیایی :Chemical Structure:

\* تمام بی حس کننده های موضعی در وسط زنجیره ای دارند که از یکطرف به گروه لیوفیل و از طرف دیگر به گروه هیدروفیل متصل است

\* قسمت لیوفیل (چربی دوست) آروماتیک است (حلقه بنزنی)

و گروه هیدروفیل (آبدوست) حاوی گروه آمین است

\* تغییر در مشخصات این ساختار باعث ساخت انواع مختلفی از داروهای بی حسی با قدرت و طول اثر متفاوت شده است.

بر اساس نحوه اتصال زنجیره بینایی به گروه آروماتیک به دو دسته تقسیم می شوند

اگر گروه آمید متصل باشد آمینو آمیدها و اگر گروه استر متصل باشد آمینو استر نامیده می شوند

خصوصیات این دو گروه بی حس کننده های موضعی از جهات مختلفی با هم تفاوت دارند :

آمینو استرها راحت تر و توسط استرازاها در کل بدن خصوصاً سودواسترازاها پلاسما متابولیزه می شوند

آمینو آمیدها اتصال قوی تری هستند و توسط آنزیمهای کبد متابولیزه و بی اثر می شوند

آمینو استرها در محلول ها خیلی ناپایدار هستند، در حالیکه پایداری آمینو آمیدها در مخلولها خیلی بیشتر است

آمینو استرها خیلی حساسیت زا تر هستند، تا آمینو آمیدها که حساسیت زایی خیلی کمتری دارند

✱ مثالهایی از آمینو آمیدها و آمینو استرها :

### آمینو آمیدها: Amino Amides

لیدوکائین ، مپی واکائین، پریلوکائین ، بویی ویکائین، اتی دوکائین، روپی واکائین و لووبویی واکائین

Lidocaine , Mepivacaine , Prilocaine , Bupivacaine , Etidocaine , Ropivacaine

### آمینو استرها: Amino Esters

کوکائین، پروکائین، تتراکائین، کلرو پروکائین و بنزوکائین

Cocaine, Procaine, Tetracaine, Chloroprocaine, Benzocaine

جدیدترین داروهای بی حسی که معرفی شده اند:

● روپی واکائین و لووبوویکائین هستند که انانتیومر S جداسازی شده هستند و مزیت آنها سمیت سیستمیک کمتر ، پوتنسی بالاتر و طول اثر بیشتر است.

### فعالیت فیزیولوژیک ( Physiologic Activity ) :

خصوصیات این داروها به چندین عامل بستگی دارد:

☞ حلالیت در چربی و عبور از غشا، حلالیت در آب و انتشار در مایعات، تمایل اتصال به گیرنده ، درصد یونیزه شدن بر اساس PH بافتها و خصوصیت بازکنندگی عروقشان.

☞ حلالیت در چربی یک فاکتور خیلی مهم است: پوتنسی رابطه مستقیم به حلالیت در چربی دارد چون بیش از 90 درصد غشای نرون ها از لیپید تشکیل شده و یعنی نفوذ سریعتر و بیشتر کانالهای سدیم

☞ توزیع و انتشار دارو در بافت و رسیدن به نرون ها بر روی سرعت اثر دارو موثر است

✂ اتصال پروتئینی قوی تر به گیرنده های سدیمی به معنی طول اثر بیشتر دارو خواهد بود

☉ داروهای بی حسی به دو صورت یونیزه و غیر یونیزه وجود دارند که بسته به PH محیطی که قرار دارند میزان یونیزه شدنشان تفاوت میکند. فرم غیر یونیزه سریعتر از غشای نرون عبور و گیرنده را بلاک میکند (سدیم بی کربنات)

❖ تمام داروهای بی حسی بجز کوکائین با شل کردن عضلات صاف عروق باعث وازودیلاسیون عروق می شوند در نتیجه سرعت جذب بالاتر و همینطور طول اثر کوتاهتری را ایجاد می کنند (ایپی نفرین)

دارو	سرعت اثر	حداکثر دوز (به همراه ایپی نفرین)	دوام اثر (به همراه ایپی نفرین)
Lidocaine لیدوکائین	سریع	4.5 mg/kg (7 mg/kg)	120 min (240 min)
Mepivacaine مپی واکائین	سریع	5 mg/kg (7 mg/kg)	180 min (360 min)
Bupivacaine بوپی واکائین	کند	2.5 mg/kg (3 mg/kg)	4 hours (8 h)
Ropivacaine روپی واکائین	متوسط	2-3 mg/kg	3 hours (6 h)
Levobupivacaine لووبوپیواکائین	متوسط	2.0 mg/kg or 400mg in 24 hrs	<b>4-6 hours (8-12 h)</b>
Procaine پروکائین	کند	8 mg/kg (10 mg/kg)	45 min (90 min)
Chloroprocaine کلروپروکائین	سریع	10 mg/kg (15 mg/kg)	<b>30 min (90 min)</b>
Etidocaine اتی دوکائین	سریع	2.5 mg/kg (4 mg/kg)	4 hours (8 h)
Prilocaine پریلوکائین	متوسط	5 mg/kg (7.5 mg/kg)	90 min (360 min)
Tetracaine تتراکائین	کند	1.5 mg/kg (2.5 mg/kg)	3 hours (10 h)

## جذب سیستمیک Systemic absorption

◀ مقدار زیادی از دارو در محل تزریق جذب می شود، میزانی که جذب خون می شود و حداکثر غلظت پلاسمایی دارو بستگی به دوز دارو دارد و میتواند تحت تاثیر استفاده یا عدم استفاده از منقبض کننده های عروقی قرار گیرد.

◌ محل تزریق نیز اهمیت دارد، میزان عروق محل و عواملی مثل برداشت دارو توسط بافت چربی نیز تاثیر گذار هستند

◈ بسیاری از بیحس کننده های موضعی از غشای موکوسی براحتی عبور می کنند میزان برداشت به سطح تماس بستگی دارد بنابراین وقتی بصورت اسپری بر لوله تراکتوبرونشیاال استفاده شوند به سرعت بی اثر می شوند

◀ خاصیت خود داروها بر روی عروق هم میتواند اثر گذار باشد. کوکائین (برخلاف بقیه) بازجذب کاتکول آمینها و آنزیم منو آمینواکسیداز را نیز مهار میکند و اثر انقباض عروقی دارد و اثرش طولانی می شود اما بیشتر داروهای دیگر خاصیت بازکنندگی عروق دارند. به ترتیب از زیاد به کم

پروکائین < پریلوکائین < لیدوکائین < مپی واکائین < بوپی واکائین

◌ دو داروی لووبوپی واکائین و روپی واکائین اثر کمتری دارند و حتی اندکی خاصیت انقباضی عروق نیز دارند

◀ پروکائین، کلروپروکائین وازودیلاتورهای قوی هستند که به سرعت جذب میشوند و چون استری هستند به سرعت متابولیزه و بی اثر می شوند

ایزومر S پریلوکائین، مپی واکائین و بوپی واکائین اثر وازودیلاتوری کمتری نسبت به ایزومر R دارند

◌ بنابراین ایزومرهای S این داروها معمولاً اثر طولانی تری نشان میدهند.

## ⊕ اتصال پروتئینی پلاسما و عبور از جفت

استرها خیلی کم به پروتئینهای پلاسما متصل می شوند در عوض آمیدها به میزان بیشتری به alpha-1 acid glycoprotein متصل می شوند



## بهرترین اتصال پروتئینی :

لووبوپپوئاکائین=بوپی واکائین < روپی واکائین < لیدوئاکائین < پریلوئاکائین

داروهای بوپی واکائین و لووبوپپوئاکائین به میزان کمتری از جفت عبور کرده و به جنین می رسند بنابراین در بارداری و زایمان ارجحیت دارند.

در مواردی مثل نوزادان، بارداری، سن بالا، MI، نارسایی کلیوی و عمل جراحی میزان این پروتئین در پلاسما افزایش پیدا میکند و در نتیجه میزان داروی آزاد کاهش می یابد

## ← فارماکوکیٹیک:

بعد از تجویز داخل وریدی داروها در دو مرحله توزیع میشوند یکی توزیع سریع اولیه در بافتهای با نفوذ بالا مثل ریه، کبد، کلیه و عضلات اسکلتی (نیمه عمر 1-3 دقیقه) و سپس نیمه عمر طولانی تر و حذف توسط متابولیسم و دفع

نیمه عمر استرهای معمولاً بسیار کوتاه (حدود 10 دقیقه) و آمیدها بین 100 (لیدوئاکائین) ، تا 200 (بوپی واکائین) دقیقه است

عواملی مثل سیروز کبدی و بیماریهای قلبی عروقی میتوانند روی این روند تاثیرگذار باشند

## ☞ نکات تجویز:

◀ انتخاب دوز مناسب: بر اساس وزن، سابقه مشکل قلبی، مسن، باردار

اپی نفرین : حداقل دوز، بیمار یا سابقه آریتمی قلبی، فشار خون و پرکاری تیروئید و مصرف همزمان هالوتان

بی کربنات : کاهش اسیدیته و درد موضعی بی حس کننده ها و افزایش جذب و سرعت اثر دارو

□ آسپیراسیون قبل تزریق : کاهش سمیت

← نازکترین سوزن و کمترین حجم تزریق

☞ گرم کردن محلول قبل از تزریق

## \* تزریق آهسته

● ترکیب چند ماده با شروع و طول اثر متفاوت (شروع اثر کوتاه + طول اثر زیاد)

### 📖 عوارض و مدیریت آنها:

✓ عوارض رابطه مستقیمی با غلظت دارو در جریان خون دارد که آن هم به عواملی مثل جذب، توزیع و متابولیسم وابسته است.

Ⓜ سرعت جذب هم همانطور که گفته شد به ساختار شیمیایی، دوز، استفاده یا عدم استفاده از اپی نفرین، سرعت تجویز و تکنیک تجویز بستگی دارد

● توزیع: 3 مرحله ای مرحله اول بافتهای پرعروق، سپس عضلات و در آخر چربی ها

← متابولیسم: آمینو استرها: سودوکولین استراژهای پلاسما، آمینو آمیدها آنزیمهای کبدی

↩ تقریباً همیشه عارضه بعلت مصرف زیاد دوز و ورود مستقیم دارو به عروق رخ میدهد

Ⓜ در CNS: سبک سری، وزوز گوش، طعم فلزی، دو بینی، گیجی و صحبت نامشخص و نیستاگموس با افزایش دوز بیمار دچار اضطراب و ترمور عضلات دست و صورت شده و در ادامه تشنج، هیپوکسی، اسیدوز و ایست تنفسی رخ دهد

Ⓜ در سیستم قلبی-عروقی: سرعت دپلاریزاسیون بافت قلب را کاهش میدهند. (لیدوکائین درمان ونتیکولار آریتمی) در دوزهای بالا سرعت هدایت کم، اثرات اینوتروپ منجر به کاهش فشار خون، برادیکاردی، فیبریلاسیون بطنی و آسیستول می شود

### مدیریت:

↩ انتوبه و دفیبریلاتور در صورت لزوم، هایپوتشن: مایعات وریدی و وازوکانستریکتور، کنترل تشنج با دیازپام وریدی، کنترل ترمور با سوکسینیل کولین و کنترل برادیکاردی با آتروپین و اپی نفرین

### Ⓜ متابولیسم و دفع:

استرها: سریعا توسط کولین استراژهای پلاسما متابولیزه و دفع می شوند

\* کوائین: خیلی در کبد متابولیزه می شود و کمتر از 1 درصد بصورت تغییر نیافته از ادرار دفع میشود. نسبت به هیدرولیز توسط استرازهای پلاسما مقاوم است و متابولیت‌هایش باعث اثرات CNS می شوند

\* پروکائین: به PABA متابولیزه می شود

\* تتراکائین: به بوتیل PABA و گلیسین متابولیزه می شود

\* آمیدها: توسط آنزیم‌های کبدی و آمیدازها متابولیزه می شوند

\* لیدوکائین: بعد از مصرف خوراکی تنها مقدار اندکی بعلت اثر اولیه کبدی به جریان خون می رسد

برخی از متابولیت‌های لیدوکائین تشنج زا هستند

\* پریلوکائین: سریعتر متابولیزه میشود هم در کبد هم در کلیه و ریه، یکی از متابولیت‌هایش باعث بروز

مت هموگلوبینی و سیانوز می شود که حدود 5 تا 6 ساعت بعد از مصرف دوز زیاد آن دیده می شود. درمان

توسط متیلن بلو و ویتامین سی انجام می شود

\* بویوی واکائین: کندتر در کبد متابولیزه می شود

\* روپی واکائین: به میزان زیادی در کبد متابولیزه می شود

▣ اثرات ناخواسته بیحس کننده های موضعی:

معمولا بعلت افزایش دوز یا عوارض ناشی از داروی وازوکانستریکتور همراه رخ می دهد

▣ افزایش دوز:

با اینکه مقادیر کم لیدوکائین برای کنترل تشنج بکار میرود اما افزایش زیاد غلظت آن باعث بیحسی زبان و

دهان، سبک سری، اختلال دید، اختلال گفتار، تنش عضلانی و ترمور و بی قراری می شود

تشنج در غلظتهای بالا (لیدوکائین 9mcg/ml) و بوپیواکائین (2mcg/ml) رخ می دهد. در صورت اسیدوز و

هیپوکسی احتمال تشنج بیشتر می شود.

تشنج باید با تهویه مناسب و اکسیژن رسانی و داروهای ضد تشنج مثل دیازپام (1-20mg IV) و تیوپنتال (150-250 mg IV) کنترل شود.

تزریق اتفاقی مقدار زیاد دارو به CSF در حین بلاک اپیدورال منجر به total spinal anesthesia می شود که باعث فلج تنفسی و کاهش فشار خون می شود.  
درمان شامل تهویه مکانیکی و استفاده از داروهای وازوپرسور

### استفاده بالینی کوکائین

چون منقبض کننده قوی عروق است در مواقعی که هم بیحسی و هم کاهش خونریزی مد نظر باشد مفید است. استفاده اصلی آن در حال حاضر برای بیحسی موضعی در جراحیهای بینی است. محلولهای آبی یا خمیری محتوی 4 تا 10 درصد این دارو بدین منظور بکار می رود

گاهی آدرنالین به نسبت 1 در 1000 نیز اضافه می شود

در گذشته برای بیحسی قرنیه استفاده میشد که مواردی از زخم قرنیه با این دارو مشاهده شد (تتراکائین)

اثرات تحریکی، یوفوری، هالوسینیشن، انقباض عروق، افزایش فشار خون، تاکیکاردی و آریتمی قلبی و مردمک گشاد

جزو داروهای با دسترسی محدود شده و تحت کنترل است

استفاده بالینی

### پروکائین

امروزه چندان استفاده نمی شود، گاهی از خاصیت بازکنندگی عروق قوی آن در درمان اسپاسمهای عروقی در تروما و جراحی استفاده می شود

برای پروسه های تشخیصی بعلت طول اثر کوتاه و اثر محدود موضعی اش استفاده می شود (طول اثر 15 تا 45 دقیقه)

برای درمان دردهای مزمن بکار رفته

کبر اساس ساختار این دارو پروکائین آمید را ساختند که داروی مقاومی در برابر کولین استراز است و برای درمان آریتمی بطنی و فوق بطنی به کار می رود

کدر ترکیب با پنی سیلینها باعث کاهش سرعت حلالیت آنها شده و در نتیجه هم طول اثر پنی سیلین تزریقی را افزایش میدهد و هم باعث کاهش درد در محل تزریق می شود

### استفاده بالینی تتراکائین

شکل دارویی	حداقل قیمت	تتراکائین موجود در ایران
Sterile Ophthalmic Solution	4200	TETRACAINE 0.5% 5ML OPH DROP

کژل 4 درصد تتراکائین برای بیحسی موضعی قبل از لوله گذاری وریدی (venous cannulation) بکار می رود.

کهو قتی بصورت موضعی و تحت پوشش بکار می رود شروع اثر 30-45 دقیقه ای و طول اثر 4 تا 6 ساعته خواهد داشت. کمی خاصیت وازودیلاتوری نیز دارد

کخاصیت بی حس کنندگی موضعی آن بسیار مناسب برای بی حسی قرنیه و قبل از جراحی چشم است

کببا اینکه بسیار قوی و موثر است بعلت خطر سمیت آن هیچگاه نباید بر روی غشای مخاطی بکار برده شود مثل انتوباسیون تراشه، برونکوسکوپ (ریه)، سیستوسکوپ (مثانه)

کچون به شدت از مخاط جذب می شود و مرگ حتی با دوزهای کم آن در این وارد گزارش شده است.

### استفاده بالینی بنزوکائین

شکل دارویی	حداقل قیمت	بنزوکائین موجود در ایران
OINTMENT	8300	BENZOCAINE 5% 30G OINT

کبه صورت غیر یونیزه است و پوتنسی پائینی دارد و در نتیجه سمیت کمی نیز دارا است

کدر بسیاری از اسپری ها، پمادها و کرم ها و ژل های موضعی بکار رفته

کبه منظور درمان علامتی دردهای ناشی از کشش عضلانی، خارش، فیشردردناک (شقاق)

کهمچنین در ترکیب برخی قرصهای مکیدنی برای درمان زخمهای دهانی (آفت) و التهابات گلو بکار رفته

کبه عنوان ژل ضد درد در نوزادانی که تازه شروع به دندان در آوردن کرده اند نیز بکار رفته

### استفاده بالینی لیدوکائین

شکل دارویی	حداقل قیمت	لیدوکائین های موجود در ایران
SPRAY	19500	LIDOCAINE 10% 100ML SPRAY
SPRAY	13000	LIDOCAINE 10% 50ML SPRAY
OINTMENT	2600	LIDOCAINE 5% OINT
CARTRIGE	1818	LIDOCAINE EPINEPHRINE CARTRIDGE
OINTMENT	8000	LIDOCAINE H 5% 15GR OINT
VIAL	19000	LIDOCAINE HCL 1% 50ML VIAL
AMPOULE	3300	LIDOCAINE HCL 1% 5ML AMP
VIAL	20000	LIDOCAINE HCL 2% 50ML VIAL
AMPOULE	3400	LIDOCAINE HCL 2% 5ML AMP
Topical Gel	4600	LIDOCAINE HCL 2% GEL
AMPOULE	11240	LIDOCAINE HCL 5%+DEXTROSE 7.5% AMP
CREAM	7500	LIDOCAINE P 15G CREAM
CREAM	11500	LIDOCAINE/PRILOCAINE 30G CREAM

داروی چندکاربرده است و هنوز محبوبیت زیادی دارد

بیحسی موضعی: با درصدهای متفاوتی موجود است 2-5-10 درصد بصورت ژل، پماد، کرم، اسپری و در ترکیب شیاف آنتی هموروئید

میتوان بر روی غشای مخاطی استفاده کرد. اسپری 4 درصد آن برای بیحسی لوله تراکتوبرونش قبل از انتوبه کردن یا بررسی برونکوسکوپی بکار می رود.

ترکیب ژل لیدوکائین با کلرگگزیدین برای استفاده داخل مجرای ادراری مصرف می شود (سوند فولی/نلاتون)

در تسکین درد برش اپیزوتومی (برش تسهیل زایمان)، زخمهای کوچک، دردهای دندانی در این موارد لیدوکائین اثر فوری 3 تا 5 دقیقه ای و دوام متوسط 30 تا 60 دقیقه ای دارد

جذب از پوست سالم کم است بنابراین اسپری با درصد بالاتر (10 درصد) استفاده می شود

در ترکیب با پریلوکائین پماد املا EMLA ساخته میشود (لیدوکائین-پی)

← **بی حسی تزریقی:** در دندانپزشکی بیشتر کاربرد دارد، محلول تزریقی 1 درصد معمولا بکار میرود  
انتهای بدون میلین عصبها تحت تاثیر قرار میگیرند و تا حدود 90٪ بیماران رضایت از بی حسی آن دارند

← تزریق بصورت زیر مخاطی (1-3 ساعت) و زیر پوستی (4-7 ساعت) انجام میشود دوام زیر پوستی بیشتر است.

← اضافه کردن آدرنالین با غلظت 1 در 200 هزار (5mcg/ml) کیفیت و دوام بیحسی را بهبود میبخشد.  
← ویال لیدوکائین چون ماده نگهدارنده دارد بصورت اینتراتکال نباید مصرف شود

← **برای بلاک خفیف عصبی** معمولا بصورت مخلوط با بویی واکائین برای داشتن ترکیبی از سرعت و دوام مناسب استفاده می شود. ترکیب با آدرنالین (1 در 200 هزار یا 5mcg/ml) طول اثرش را از 1 تا 2 ساعت به 4 تا 5 ساعت افزایش می دهد

← **برای بلاک وسیع عصبی** چون لیدوکائین باید از بافتهایی مثل غشای میلینی لوله عصبی، بافت چربی دور آن و عضلات بگذرد شروع اثر آن در هر موقعیت متفاوت است. با اینحال معمولا در 15 دقیقه اثر می کند و بی دردی حاصل از آن بمدت 3 تا 4 ساعت به طول می انجامد

تداوم پاراستزی بعد از آن احتمالا بعلت اثر مکانیکی تروما است و نه خاصیت فارماکولوژیکی دارو

### ← **بیحسی نخاعی و اکستراورال : Spinal and extradural anesthesia**

معمولا به تنهایی بدین منظور استفاده نمی شود، اثر سریع و قوی بیحسی و بلاک کامل حرکتی ایجاد می کند.

تاکیفیلاکسی ممکن است رخ دهد

کاربردهای بالینی دیگر لیدوکائین :

← **برای درمان آریتمی بطنی** خصوصا بعد از MI یا در طی بیهوشی بکار می رود

تزریق وریدی لیدوکائین در موارد محدودی برای بی دردی سیستمیک قبل از عمل و دردهای مزمن نروپاتی بکار رفته است.

## 📖 کاربردهای پریلوکائین :

شکل دارویی	حداقل قیمت	پریلوکائین های موجود در ایران
CARTRIGE	3900	PRILOCAINE/FELYPRESSIN 1.8 ML CARTRIDGE
CREAM	11500	LIDOCAINE/PRILOCAINE 30G CREAM

◀ چون وازودیلاسیون کمتری ایجاد میکند در بسیاری موارد می توان بدون آدرنالین استفاده کرد.

◀ دوزهای بالای (بیشتر از 400 میلیگرم) آن باعث بروز **متهموگلوبینمی** و سیانوز می شود

◀ EMLA چون لیدوکائین و پریلوکائین بصورت موضعی جذب کمی دارند باید درصد بالایی از آنها مصرف شود (80 درصد) برای ساخت این درصد بالا پودر پایه این داروها را تحت حرارت ذوب کرده و بعد بصورت امولسیون روغن در آب (کرم) در می آورند.

◀ بعلت اثر مناسب بی حس کنندگی در مواردی مثل لیزر، پیلینگ پوست، خونگیری وریدی بکار می رود

◀ ممکن است اریتم موضعی ایجاد کند و بهتر است برای جذب مناسب تا یک ساعت پوشیده بماند

## 📖 : Interavenous Regional Anesthesia

👉 برای بی حسی در جراحی های کوچک و کوتاه مدت بکار میرود.

👉 پریلوکائین در عرض 2 تا 3 دقیقه به آهستگی در سیاهرگ عضوی که قبلا توسط تورنیکه جریان خونس کاهش یافته (+100mmhg) تزریق میشود.

👉 بی حسی سریع است و بلاک کامل حسی در عرض ده دقیقه بدست می آید. بی حرکتی و شلی عضلات نیز در 15 تا 20 دقیقه بعد (40 میلی لیتر محلول 5٪ = 200 میلیگرم)

👉 دارو از عروق به بافتها منتشر و انتهای باز اعصاب را بیحس میکند. تقریبا در 20 دقیقه بیشتر دارو از رگ خارج شده و باز کردن تورنیکه بعد از این مدت خطر سمیت سیستمیک دارو را در پی ندارد

👉 در صورتیکه تورنیکه بطور ناگهانی باز شود خطر سمیت عصبی و عضلانی بعلت وجود غلظت بالایی از دارو در جریان خون وجود دارد

👉 معمولا IVRA برای مواردی که بیحسی بیش از یک ساعت نیاز نباشد به کار می رود

👉 از بوپیواکائین، لو بوپیواکائین و روپیواکائین نباید برای IVRA استفاده کرد



## Bupivacaine بوپیواکائین

شکل دارویی	حداقل قیمت	بوپیواکائین های موجود در ایران
VIAL	19000	BUPIVACAINE-MERCK® 0.25% 20ML VIAL
INJECTION	16000	NUMBOCAINE® 0.25% 20ML VIAL
INJECTION	15000	NUMBOCAINE® 0.5% 10ML VIAL
AMPOULE	16500	BUPIVACAINE-MYLAN® 20MG/4ML SPINAL INJ
AMPOULE	30000	MARCAINE® 0.5% 4ML SPINAL AMP
VIAL	10000	BUPIVACAINE-AGUETTANT® 0.25% 20ML VIAL
INJECTION	12000	NUMBOCAINE® 0.25% 10ML VIAL
VIAL	17400	BUPIVACAINE-AGUETTANT® 0.5% 20ML VIAL
VIAL	27500	BUPIVACAINE-MYLAN® 0.5% 20ML VIAL
INJECTION	20000	NUMBOCAINE® 0.5% 20ML VIAL

• شروع اثر نسبتاً کندی دارد (حدود 30 دقیقه) در عوض اثر با دوامی ایجاد می کند (Pka و اتصال زیاد پروتئینی)

• مزیت بوپیواکائین نسبت به لیدوکائین و پریلوکائین: طول اثر بالاتر < برای بیحسی تزریقی و بیحسی هدایتی استفاده می شود

• داروی استاندارد برای بلاک اکسترا دورال کمری و سینه ای است (spinal subarachnoid anesthesia)

• معایب بوپیواکائین نسبت به لیدوکائین و پریلوکائین: سمیت قلبی بارز بوپیواکائین؛ دوز بالای دارو میتواند باعث آریتمی بطنی و ارست قلبی شود. علت آن هم مربوط به بلاگک گیرنده های پتاسیم و کلسیم علاوه بر گیرنده های کانال سدیم است.

• بیحسی تزریقی: با غلظت 0.25 درصد برای بیحسی در جراحیهای کوچک بکار می رود.

شروع سریع و دوام نسبتاً مناسب دارد (200 دقیقه) به همراه آدرنالین (5mcg/ml) باز هم بیشتر میشود

تزریق داخل پوستی آن دوام بیشتری نسبت به داخل مخاطی دارد (4 تا 7 ساعت)

• بیحسی هدایتی: با غلظت 0.25 درصد در 3 تا 6 دقیقه شروع به اثر کرده و 2 تا 6 ساعت دوام دارد

برای بلاک عصب سیاتیک و شبکه بازویی از بوپیواکائین زیاد استفاده می کنند. (شروع اثر 20 دقیقه دوام 4 تا 10 ساعت)

## اپیوئیدها

از گیاه خشخاش تریاک و از تریاک ماده مرفین را در 1803 استخراج کردند. علت نامگذاری این ماده هم بر گرفته از مورفئوس که خدای رویا در یونان است گرفته شده است. با خراش دادن خشخاش ماده سفیدی خارج می شود که بعد از مدتی تبدیل به صمغ قهوه ای می شود که تریاک نام دارد. تریاک حاوی چندین آلکالوئید است که مهمترین آن مرفین است که حدود 10 درصد آنرا شامل می شود. تمام داروهای ضد درد دیگر با مرفین بعنوان ماده استاندارد مقایسه می شوند.

آگونست کامل : مرفین آگونست کامل گیرنده مو

آگونست نسبی : کدئین (نیمه صنعتی از مرفین) آگونست نسبی، فنتانیل (صنعتی) آگونست نسبی

آنتاگونست : نالوکسان

پپتیدهای اپیوئیدی که در بدن باسخته می شوند:

متیونین-انکفالین (مت انکفالین)

لوسین-انکفالین (لو انکفالین)

بر گیرنده دلتا کمی بیشتر از مو تمایل ترکیب دارند

زیر گروه	اعمال	میل ترکیبی
مو (mu)	بی حسی نخاعی و اپیدورال، آرامبخشی، مهار تنفس، کند شدن عبور GI، تغییر آزاد سازی هورمون و ناقل عصبی	دینورفین > انکفالین > اندورفین
دلتا (delta)	بی حسی نخاعی و اپیدورال، تغییر آزاد سازی هورمون و ناقل عصبی	اندورفین ها و دینورفین ها >> انکفالین ها
کاپا (kappa)	بی حسی نخاعی و اپیدورال، سایکومیمتیک، کند شدن عبور GI	اندورفین ها و انکفالین ها >> دینورفین ها

☉ **فارماکوکینتیک < جذب :** معمولا جذب خوبی از راههای خوراکی، زیرپوستی یا عضلانی دارند

در جذب گوارشی بعضی موارد مثل مورفین تحت تاثیر اثر اولیه کبدی تخریب می شوند. در این حالت دوز خوراکی بیشتری لازم است داده شود و تفاوت بین دوز خوراکی و تزریقی بالا خواهد بود. هرچقدر دارو متابولیسم اولیه کبدی بیشتری داشته باشد پاسخ دارو در افراد مختلف بیشتر خواهد بود (بعلت فاکتورهای زیادی که بر میزان تاثیر متابولیسم کبدی موثرند و در افراد مختلف تفاوت دارد). برخی داروها بصورت خوراکی فراهم زیستی بالایی دارند مثل کدئین و اکسی کدون، چون با اضافه کردن یک گروه متیل بر روی گروه هیدروکسیل آروماتیک شان کمتر دچار متابولیسم عبور اولیه کبدی می شوند.

تجویز از راههایی مثل داخل بینی و برچسب های پوستی میتواند عبور اولیه کبدی را کاهش داده و سطح درمانی سریعتر یا طول اثر بیشتری ایجاد نماید.

☞ در مواردی مثل شوک یا هایپوترمی بعلت کاهش جذب زیرجلدی و عضلانی راه وریدی ارجحیت دارد.

☞ فنتانیل بصورت جذب موضعی، از راه پوست یا دخل دهانی در قرصهای مکیدنی نیز قابل مصرف است.

معمولا تجویز دوز اپیوئیدها باید بصورت دوره ای باشد مگر در مواردی که بروز درد مجدد غیر محتمل باشد مثل دردهای کولیک کلیوی

اپیوئیدها میتواند بصورت PRN یعنی در صورت لزوم وزمانی که علائم درد دوباره مشهود شد استفاده شوند که در اینصورت کنترل درد کامل نخواهد بود. فرمهای آهسته رهش در بیماران با دردهای مزمن برای جلوگیری از نسان دارو در خون ترجیح داده می شود. به همراه این فرمهای آهسته رهش میتوان از فرمهای با آزادسازی سریع برای مواقعی که درد بخوبی کنترل نشده تومان استفاده کرد.

☞ در بیماران خیلی جوان یا خیلی مسن، در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی و کلیوی و کسانی که سایر داروهای تضعیف کننده سیستم عصبی مصرف میکنند، کاهش دوز باید صورت گیرد.

☞ بعد از تزریق علائمی مثل تهوع، استفراغ، سرگیجه و افت فشار خون را میتوان با نگهداری بیمار در وضعیت سوپین و بالا بردن پاها بهتر کرد.

اپیوئید	دوز خوراکی	دوز تزریقی
مورفین	30	10
هیدرومورفون	7.5	1.5
اکسی کدون	20	-
متادون	20	10
فنتانیل	-	0.1
اکسی مورفون	-	1
مپریدین	300	75

☉ **فارماکوکینتیک < توزیع :** برداشت دارو در بافتها بستگی به عوامل فیزیولوژیک و شیمیایی دارد. بیشتر اپیوئیدها با پروتئینهای پلاسما پیوند برقرار میکنند و پس از جدا شدن به بافتهای با جریان خون بالا مثل مغز، ریه ها، کبد، طحال و کلیه می روند. به علت حجم زیاد بافت عضلانی منبع اصلی ذخیره این دارو ها، عضلات هستند.

☞ داروهای اپیوئید لیوفیل مثل فنتانیل در صورت تجویز مکرر میتوانند در بافت چربی تجمع پیدا کرده و دفع طولانی داشته باشند

### ☉ **فارماکوکینتیک < متابولیسم :**

اپیوئیدها در اثر متابولیسم به متابولیتهای با قطبیت بیشتر تبدیل (یا گلوکورونیده) می شوند و از طریق کلیه ها دفع می شوند. برخی متابولیتهاشان نیز خاصیت ضد دردی دارد مثلاً مورفین متابولیتی دارد که از خود مورفین اثر ضد دردی بیشتری دارد. متابولیتها بعلت قطبیت بیشترشان نمیتوانند از BBB عبور کنند. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی دفع این دارو سختتر و تجمعشان میتواند باعث بروز عوارض جانبی شود. برخی متابولیتها باعث ایجاد عوارض عصبی می شوند و در صورت تجمع ممکن است باعث تشنج شوند.

☛ تجمع متابولیت دمتیله از مپریدین (نورمپریدین) در بیماران با نارسایی کلیوی با دوز بالا باعث تشنج میشود.

☛ برخی داروها بعلت داشتن پیوند استری سریعا توسط استرازهای بافتی هیدرولیز و تجزیه می شوند (مثل رمی فتانیل و هروئین)

☛ اکسید شدن برخی دیگر از داروها در کبد صورت میگیرد که بیشتر توسط CYP3A4 صورت میگیرد (فتانیل، سوفتانیل و آلفتانیل)

☛ CYP3A4 در غشای روده باریک نیز وجود دارد و در صورت مصرف خوراکی این داروها نقش عمده ای که متابولیسم عبور اولیه خواهد داشت. درصد کمی از داروهای کدئین، اکسی کدون و هیدروکدون توسط آنزیمهای CYP2D6 تبدیل به متابولیتهای قوی تری می شوند. و چون بین افراد مختلف تفاوت در کارایی این آنزیمها وجود دارد تفاوت پاسخ به این داروها در افراد مختلف قابل توجه است.

☉ **متابولیسم < دفع**: متابولیتهای قطبی این دسته داروها بصورت کثرو که با گلوکورونید از طریق ادرار دفع میشوند. بخشی از ترکیبات گلوکورونیده شده از طریق صفرا به دستگاه گوارش ریخته می شود اما بعلت چرخه روده ای کبدی دوباره جذب میشود بنابراین مقدار ناچیزی از طریق راه گوارش دفع می شود.

☉ **فارماکودینامیک < مکانیسم عمل**: گیرنده های اپیوئیدی بیشتر در مناطقی از مغز و نخاع که درگیر انتقال و تنظیم درد هستند وجود دارند.

انواع گیرنده: در حال حاضر 3 دسته عمده شناسایی شده اند

☐ مو      ☐ دلتا      ☐ گاپا

هر کدام از اینها زیرگروههای خود را داند مثلا مو 1 مو 2، دلتا 1 و 2 و گاپا 1 و 2 و 3

● **اپیئیدها دو اثر بر روی نرون ها دارند**

☑ کانالهای کلسیمی بر روی پایانه عصبی پیش سیناپسی را می بندند (آزادسازی ماده ناقل را کاهش میدهند)

☑ با باز کردن کانال پتاسیم و خروج یون پتاسیم از سلول پس سیناپسی باعث هایپرپلاریزه شدن آن و مهار نورون پس سیناپسی می شوند (سخت تر شدن امکان دیپلاریزه و مثبت کردن داخل نرون برای انتقال پیام عصبی)

☞ همچنین اپیوئیدها مانع آزادسازی گلوتامات که ماده اصلی تحریکی از پایانه های حسی عصب درد است، میشوند.

● ارتباط آثار فیزیولوژیک با نوع گیرنده: بیشتر داروهای فعلی روی گیرنده موثر میکنند، ترکیباتی که روی کاپا اختصاصی تر باشند عوارض اعتبار یا وابستگی و دپرسیون تنسی کمتری دارند. اما قدرت محدودی دارند و ممکن است باعث دیسفوری شوند.

● توزیع گیرنده ها در CNS : هر سه گیرنده (مو،لتا و کاپا) با تراکم زیاد در شاخ خلفی نخاع قرار دارند

این گیرنده ها هم بر نرون های مسئول انتقال درد در نخاع وهم بر رشته های عصبی آوران پیام درد موثر هستند آگونیست های اپیوئید آزاد سازی ناقل های تحریکی مثل گلوتامات را از این رشته های آوران مهار میکنند و در نتیجه نرون های منتقل کننده حس درد در نخاع مهار می شوند. بخاطر این اثر نخاعی از این دسته داروها بصورت مستقیم بصورت تزریق نخاعی استفاده می شود. در این نوع تجویز بعلت محدوده اثر آنها عوارضی مثل تضعیف تنفس، تهوع و استفراغ و آرام بخشی به حداقل می رسد.

در مواردی که اپیوئیدها بصورت سیستمیک مصرف می شوند همزمان هم بر روی محل اثر نخاعی و هم فوق نخاعی اثر می کنند. و کارایی اثر ضد دردی آنها می تواند افزایش پیدا کند

مناطق دیگری غیر از شاخ خلفی نخاع که گیرنده های اپیوئیدی وجود دارند شامل :

◆ بصل النخاع      ◆ ناحیه خاکستری مغز میانی و      ◆ لوکوس سرولئوس است. در این مکانها اپیوئیدها مستقیماً نرون ها را مهار میکنند.

مهار برخی نرون های مهاری باعث فعال شدن آنها می شود مثل نورونهایی که مسئول مهار حس درد هستند اگر فعال شوند اثر ضد دردی تقویت می شود.

برخی نرون ها در مدارهای مغز حاوی پپتیدهای اپیوئید درونزاد هستند که میتواند بر اثر تحریک مواد خود را آزاد کنند. مثلا مورفین میتواند بر روی گیرنده مو اثر کند و در نتیجه پتیدهای اپیوئید درونزاد بدن ترشح شوند و آنها بر روی گیرنده های دلتا و کاپا اثر کنند.

### ● توزیع گیرنده های اپیوئیدی در خارج از CNS:

دیده شده در پایانه محیطی گیرنده های حسی این داروهای اپیوئید می تواند باعث کاهش فعالیت نرون حسی و آزاد سازی ناقل عصبی شوند. گاهی اپیوئیدها را بصورت موضعی مثلا در زانو قبل از آرتروسکوپی تزریق میکنند. کاربرد موضعی این داروها در مواردی که درد به همراه التهاب باشد موثر تر است.

### 📖 تحمل و وابستگی به اپیوئیدها:

با تجویز مکرر این مشتقات تدریجا اثرشان کاهش پیدا میکند که این پدیده را تولرانس می گوئیم. یعنی برای بدست آوردن اثر قبلی دارو باید اینبار دوز بیشتری از دارو مصرف شود. اثر این تولرانس ادامه پیدا کند و تشدید شود وابستگی فیزیولوژیک بوجود می آید. یعنی در صورت قطع دارو یا استفاده از یک آنتاگونیست سندرم و علائم ترک دیده می شود

### ☞ علت های بروز تولرانس:

← تنظیم خودبخودی بدن میتواند باعث کم شدن تعداد گیرنده ها از طریق بازیافت از سطح سلول به داخل سول شود

← برخی گیرنده ها مثل گیرنده های NMDA میتواند نقش داشته باشند مثلا آنتاگونیست NMDA مثل کتامین مانع بروز تحمل می شود

### ● آثار اپیوئیدها بر اعضای مختلف بدن:

بیشتر گیرنده مو نقش دارد، اثری مثل بی دردری، آرامبخشی و تضعیف تنفس رخ میدهد. تولرانس اهمیت بیشتری در این بخش دارد

⊖ اثرات CNS: عوارضی مثل گیجی، اختلال بینایی، تیرگی شعور و افسردگی، سدیشن، کما، یوفوری، دیسفوی، ضعف، خستگی، آرتیاسیون، بی قراری، عصبی شدن، تشنج و ندرتا دلیریوم و بی خوابی شود. باعث کاهش دقت در کارهایی که نیاز به تمرکز دارند می شود.

◆ اثر تسکین درد: درد هم بخش حسی و هم درک عاطفی دارد. اپیوئیدها هر دو جنبه را تغییر میدهند

◆ سرخوشی: بعد از مصرف مورفین بیمار دچار درد یا معتاد احساس نشاط و رها شدن از اضطراب و بیماری پیدا میکند با اینحال ممکن است در بعضی افراد بیمار یا سالم مصرف مورفین باعث ایجاد احساس ناخوشایند شود

◆ آرامبخشی: خواب آلودگی با این داروها شایع است اما فراموشی جزئی است یا وجود ندارد. در افراد مسن ایجاد خواب بیشتر است اما خواب ایجاد شده سنگین نیست و به راحتی میتواند بیمار را بیدار کرد. در صورت مصرف همزمان با سایر داروهای تضعیف سیستم عصبی خواب میتواند بسیار عمیقتر شود.

← خواب آوری با پیریدین (پتدین) و فنتانیل شدت کمتری دارد

← مرفین میتواند الگوهای خواب REM و NREM را تغییر دهد.

⊖ اثرات تنفسی: با ایجاد وقفه در مکانیسم های تنفسی ساقه مغز باعث تضعیف تنفس می شوند. باعث کاهش حساسیت مراکز تنفسی به افزایش فشار گاز  $CO_2$  می شوند، این عارضه در افراد دچار نارسایی قلبی، تنفسی و بیماریهای مثل آسم و COPD و افزایش فشار داخل جمجمه خطرناکتر است.

◆ مهار سرفه: کدئین برای کنترل سرفه های شدید و خصوصا کسانی که برای حفظ تنفس انتوبه شده اند مفید است. اما مهار سرفه معایبی مثل تجمع ترشحات ریوی و آتلکتازی ایجاد میکند

◆ دپرسیون تنفسی: حتی در دوزهای درمانی هم با مصرف اپیوئیدها رخ می دهد اما معمولا وقوع آن در مورد بیماران با عملکرد طبیعی ریوی خطر ساز نیست. دوزهای معادل اپیوئیدها عوارض تنفسی مشابهی نیز ایجاد میکنند. اما طول اثر تضعیف تنفسی آنها متفاوت است. اپیوئیدها چون رفلکسهای تنفسی و تنفس عمیق را نیز کاهش میدهند در بیماران با اختلالات تنفسی ممکن است باعث بروز آتلکتازی شوند.



← بیماران هایپر تیروئید کمتر به ضعف تنفسی اپیوئیدها در مقایسه با بیماران با عملکرد طبیعی تیروئید دچار می شوند.

⊕ اثرات گوارشی : شامل تهوع، استفراغ و یبوست است.

◆ تهوع و استفراغ: هم با اثر بر روی مرکز شیمیایی استفراغ در ساقه مغز و تحریک آن باعث بروز تهوع و استفراغ شوند و هم با اثر بر روی دهلیزهای گوش (با راه رفتن این تهوع بدتر می شود)

◆ یبوست : بعلت تراکم زیاد گیرنده های اپیوئیدی در دستگاه گوارش و کاهش حرکات پرستالیتیک روده رخ میدهد. با کاهش یافتن سرعت عبور مدفوع از دستگاه گوارش آب فرصت بیشتری برای باز جذب دارد و در نتیجه یبوست ایجاد می شود

◆ مجاری صفراوی : باعث انقباض عضلات صاف مجاری صفراوی میشوند و میتواند باعث کولیک صفراوی شود و همچنین غلظتهای پلاسمایی آمیلاز و لیپاز افزایش پیدا میکند.

⊕ اثرات قلبی عروقی :

◆ افت فشار خون : در صورت کاهش رفلکسهای وازوموتور و باز شدن عروق ناشی از ترشح هیستامین افت فشار خون ممکن است رخ دهد

◆ طولانی شدن فاصله QT : و احتمال بروز آریتمی تورسید د پوینتس با داروی لوومتادیل (که از بازار دارویی حذف شده) و متادون در دوزهای بالا وجود دارد.

◆ اثر روی ضربان قلب : معمولا مستقیمات روی ضربان قلب تغییری ایجاد نمیکند بجز مپریدین که بعلت خاصیت آنتی موسکارینی خود باعث تاکیکاردی می شود.

← ارست قلبی، بالا رفتن ST (در PQRST)، تاکیکاردی بطنی، MI خصوصا با لوومتادیول بیشتر دیده شده است.

← بیماران که دچار کاهش حجم خون شده اند مثل هموراژی یا شوک همرازی به اثرات کاهش فشار خون اپیوئیدها حساس تر هستند.

## ⊖ اثر روی کلیه :

⊖ احتباس ادراری : میتواند باعث احتباس ادراری و اولیگوری شوند. بیماران مبتلا به هایپرپلازی پروستات بیشتر در معرض این عارضه هستند. با تحریک ترشح هورمون وازوپرسین ممکن است باعث احتباس آب شوند. ممکن است احتباس ادراری بعد از عمل ایجاد کند.

## ⊖ اثرات هورمونی:

⊖ کاهش میل و عملکرد جنسی : کاهش فعالیت گنادوتروپ توسط اپیوئیدها باعث کم شدن میل جنسی و ناتوانی جنسی می شود.

⊖ کاهش عملکرد غده فوق کلیه : در مصرف مزمن اپیوئیدها کاهش عملکرد غدد فوق کلیه ایجاد می شود.

## ⊖ اثرات کولینرژیک :

⊖ برادیکاردی و سایر اثرات کولینرژیک اپیوئیدها را میتوان با مصرف آتروپین برطرف کرد.

⊖ برخلاف سایر اپیوئیدها مپریدین بعلت خواص آنتی کولینرژیک خود باعث بروز خشکی دهان، طیش قلب، تاکیکاردی، لرزش عضلات، دلیریوم، هالوسینیشن و در موارد نادرى باعث تشنج جنرال شود.

## ⊖ ترشح هیستامین:

اپیوئیدها باعث ترشح هیستامین و در نتیجه تعریق، فلاشینگ، گرمی صورت، گردن و بالای قفسه سینه، خارش و کهیر شوند.

⊖ خارش : بعلت ترشح هیستامین است و در تجویز تزریقی شدت آن بیشتر است. در تزریق داخل نخاعی یا اپیدورال هم دیده می شود

⊖ اثر بر روی چشم (میوز): تنگ شدن مردمک در تمام موارد دیده می شود و نسبت به این خاصیت تولرانس بوجود نمی آید. بنابراین در تشخیص مسمومیت کمک کننده است از طریق مسسیر پاراسمپاتیک ایجاد میشود و میتواند با آتروپین و آنتاگونیستهای اپیوئید برطرف شود.

⊖ اثر بر روی رحم: کاهش انقباضات رحم ممکن است باعث طولانی شدن زمان زایمان شود

⊖ **سفتی عضلات قفسه سینه** : خصوصا در مصرف دوزهای بالا اپیوئیدهای محلول در چربی مثل فنتانیل، سوفتانیل و آلفنتانیل در تزریق سریع وریدی دیده می شود. میتوان برای پیشگیری بصورت همزمان از داروهای بلاک کننده عصب-عضله استفاده کرد.

### ⚡ احتیاط در مصرف:

- ← در بیماران دچار اختلالات کبدی یا کلیوی مثل هپاتیت، یرقان، شوک سپتیک، آسیت، اکلامپسی بارداری
  - ← همینطور در بیمارانی که تحت جراحی گوارشی هستند. بیماری آدیسون (نارسایی غده فوق کلیه)، هایپوتیروئیدی
  - ← در دپرسیون CNS هایپرکاپنه، بیماران در کما با صدمه به سر، افزایش CSF، و تومورهای مغزی
  - ← بیماران مبتلا به تشنج، الکلیسم، آسم، بیماری انسدادی ممن ریوی COPD،
  - ← افراد مسن: خطر دپرسیون تنفسی در افراد مسن بیشتر است. همچنین امکان وجود هایپرپلازی پروستات، نارسایی کبدی و کلیوی باعث میشود کاهش دوز و فواصل طولانی تری بین دوزها در نظر گرفته شود.
  - ← بارداری و شیردهی: بعضی اپیوئیدها مثل مورفین تراوتون هستند. در افرادی که متابولیز کننده های سریع CYP2D6 هستند میزان بیشتری از مورفین (متابولیت کدئین) در شیر خواهند داشت.
- 📖 **تراوتون Teratogen**: هر ماده ای که در رشد جنین یا جفت اختلال ایجاد کند. مثل داروهای ACEi، وارفارین، فنی توئین، هورمونهای استروئیدی، لیتیم، تتراسایکلین، متوترکسات و ..

### ⊕ **تداخلات اپیوئیدها:**

- ⊗ **با تضعیف کننده های CNS**: اپیوئیدها اثر سایر داروهای تضعیف CNS مثل بیهوش کننده های عمومی، داروهای خواب آور و ضد اضطراب، داروهای ضد جنون و الکل را تقویت میکنند.
  - ⊗ **داروهای فنوتیازینی**: اثرات ضد دردی اپیوئیدها توسط داروهای فنوتیازینی ممکن است آنتاگونیزه شود
  - ⊗ **با آنتی دپرسانت ها**: اثرات دو دسته ضد افسردگیهای سه حلقه ای (مثل ایمی پرامین، نورتریتیلین و آمی تریپتیلین) و مهار کننده های انزیم MAO مثل ترانیل سیپرومین را تقویت می کنند.
- ← **مپریدین و فنتانیل** خطر تداخل بیشتری با MAO دارند و مصرف همزمان این داروها منع شده است.

## 📖 سندروم سروتونین:

این سندرم در مصرف همزمان داروهای سروتونینرژیک به همراه MAO رخ میدهد. مثلا با مصرف همزمان مپریدین با MAO با افزایش شدت میزان سروتونین در مغز، عوارض تحریک پذیری مثل آژیتاسیون، سردرد، هایپرتنشن، ریجیدیتی، تشنج، هایپرپیرکسی رخ دهد.

⊗ **تداخل آگونیست های اپیوئید و پارشیال آگونیستها:** در مصرف همزمان آگونیستهای اپیوئید با آنتاگونیستها (نالتروکسان و نالوکسان) و آگونیست های نسبی (بوپرنورفین، بوتورفانول، نالبوفین، پنتازوسین) علائم سندرم ترک ممکن است دیده شود.

⊗ **تداخل با داروهایی که روی عملکرد آنزیمهای کبدی تاثیر می گذارند:** متابولیسم بعضی از داروهای اپیوئید مثل فنتانیل و متادون توسط آنزیمهای CYP450 کبدی خصوصا ایزوآنزیم CYP3A4 و سپس CYP2D6 انجام می شود. در نتیجه مصرف همزمان این داروها با داروهایی که روی عملکرد این آنزیمها تاثیر میگذارند باعث تغییر عملکردشان می شود.

⊗ **تداخل با داروهایی که QT را طولانی می کنند:** مصرف متادون با داروهایی که QT (فاصله بین موج Q تا موج T در PQRS) را طولانی میکنند یا اختلال الکترولیتی ایجاد میکنند (هایپوکالمی و هایپومنیزیمی) بعثت خطر آریتمی جدی باید مصرف توامان آنها با احتیاط فراوان صورت گیرد.

⊗ **تداخل با بلاک کننده های عصب-عضله:** اثر آنها را تقویت میکند

⊗ **آمفتامینها:** دکستروآمفتامین اثر ضد دردی اپیوئیدها را افزایش می دهد

⊗ **دیورتیک ها:** ممکن است باعث کم شدن اثر دیورز شوند.

## 📖 کاربرد اپیوئیدها:

### ● کنترل درد:

معمولا درد را با مقیاس صفر (بی دردی) تا ده (درد غیر قابل کنترل) درجه بندی می کنند. اپیوئیدها در دردهای شدید و مقاوم بخوبی تاثیر گذارند اما در دردمهای مزمن کمتر موثرند.

◆ اپیوئیدها در کنترل دردهای سرطانی، دردهای کولیک کلیوی و صفراوی، درد MI، ترومای حاد، درد بعد از عمل و همچنین برای دردهای ناشی از اعمال تشخیصی، ارتوپدی و زایمان بکار میروند.

☞ تجویز منظم بهتر از موقع درد: برای کنترل بهتر درد بهتر است این داروها را منظم مصرف نمود تا اینکه منتظر بازگشت درد ماند و بعد دوز را تجویز کرد (بعلت تاخیر زمانی که برای رسیدن به پیک اثر دارو وجود دارد).

☞ ترکیب با مسکنهای دیگر و کاهش دوز: بعلت اثر سینرژستی ترکیب آنها با سایر مسکن ها مثل استامینوفن و NSAID میتوان با دوز کمتری از این داروها اثرات ضد درد مناسبی ایجاد کرد.

☑ انتخاب اپیوئید مناسب در حین زایمان: بعلت عبور از جفت، احتمال بروز دپرسیون تنفسی در نوزاد وجود دارد به همین علت مپریدین (پتدین) انتخاب بهتری است (چون عبور از جفت کمتری دارد).

☞ درد شدید و کولیک صفراوی: با وجود اینکه باعث انقباض مجاری صفراوی میشود اما در نهایت اثر ضد دردی غلبه می کند.

☞ راههای غیر تزریقی مصرف اپیوئیدها:

مصرف مقعدی مرفین و هیدرومورفون در صورتی که تجویز از راه خوراکی یا تزریقی مقدور نباشد

مزیت راه جلدی (ترنسدرومال)، حفظ سطح خونی پایدار و طولانی از دارو

مزیت تجویز داخل بینی، کم کردن عبور اولیه کبدی و عوارض تزریق است.

برای دردهای مزمن انواعی از پمپهای متصل که انفوزیون مداوم اپیوئیدها را برقرار میکنند بکار رفته است.

● در ادم حاد ریوی: مورفین وریدی تنگی نفس ناشی از ادم ریوی و نارسایی بطن چپ را بهبود می بخشد.

(بعلت توانایی آن در کاهش افت رلود و پریلود و همینطور کاهش اضطراب بیمار).

مورفین و آگونیستهای قوی مثل مپریدین، اکسی مورفون و هیدرومورفون برای رفع اضطراب و دیس پنی

همراه با ادم حاد ریوی و نارسایی حاد بطن چپ بکار می رود.

☞ آگونیستهای اپیوئید خون را با کاهش مقاومت محیطی به اندامها می کشند و در نتیجه بازگشت خون

وریدی، خروجی قلب و فشار خون ریوی کاهش می یابد و خون از بخشهای مرکزی به بخشهای محیطی انتقال می یابد.

● در کنترل سرفه: دوز ضد سرفه کمتر از دوز ضد درد است (مثلا دوز ضد سرفه برای کدئین 8 میلیگرم و ضد درد 20 میلیگرم است). دکسترومتورفان، کدئین، لوپروپوکسی فن، نسکاپیناين داروها به میزان زیادی فاقد عوارض اپیوئیدها هستند. کمتر اثرات تضعیف تنفسی دارند و بیوست کمتری ایجاد میکنند

● درمان اسهال غیر عفونی: اسهال با هر علتی با اپیوئیدها قابل کنترل است اما اگر عفونی باشد بهتر است که عفونت درمان شود. (خطر وجود مگا کولون توکسیک و پارگی کولون)

● دلیریوم: آگونیستهای اپیوئید مثل مورفین برای کنترل حمایتی دلیریوم که ممکن است توسط درد بدتر شود بکار روند. برخی اپیوئیدها مثل فنتانیل و مپریدین ممکن است دلیریوم را بدتر کنند چون متابولیت آنها اثرات آنتی کولینرژیک دارند

● آرام بخشی قبل عمل: استفاده روتین در بیمارانی که درد ندارند توصیه نمی شود چون ممکن است مشکلاتی در سیستمهای تنفسی و قلبی به همراه داشته باشد

● سم زدایی و درمان نگهدارنده: بعنوان جانشین خوراکی برای هروئین و سایر اپیوئیدها مصرف می شود تا علائم محرومیت را در بیماران وابسته بپوشاند.

← متادون و بوپرنورفین بعنوان درمان جایگزین نگهدارنده مورد استفاده قرار می گیرد.

● کاربرد اپیوئیدها در بیهوشی: در مقدمه بیهوشی و بعد از بیهوشی بکار می روند. دارای اثرات ضد اضطراب، آرام بخش و ضد درد هستند

■ گاهی در عملهایی مثل عمل جراحی قلب داروی فنتانیل بعنوان داروی بیهوش کننده اصلی با دوز بالا بکار میرود. حتما باید تهویه مصنوعی استفاده شود

➤ بعلا اثر مستقیم روی نرون های پشتی نخاع بصورت اپیدئورال و اسپینال بی دردی طولانی با عوارض کم ایجاد میکند. در تزریق اپیدورال ممکن است تضعیف تنفسی دیده شود که برای برگرداندن آن از نالوکسان استفاده می شود

➤ ترکیب بی حس کننده های موضعی به همراه فنتانیل نیز پر کاربرد است.

## 🔗 تحمل و وابستگی به اپوئیدها :

بین انواع اپوئیدها از نظر اعتیاد و شدت آثار ترک تفاوت های زیادی وجود دارد. مثلا برای یک آگونیست قوی ما انتظار بروز علائم ترک شدیدتری در مقایسه با آگونیست ضعیف تر داریم. یا میسینیم اثرات اعتیاد آور اپوئیدهای آگونیست-آنتاگونیست کمتر از آگونیست های خالص است.

🔗 تحمل Tolerance: آثار بالینی قابل مشاهده تولرانس معمولا بعد از 2 تا 3 هفته از تجویز مرتب دارو دیده می شود. در صورتیکه دارو با مقدار بیشتر و فواصل کوتاهتر تجویز شود تحمل زودتر دیده می شود. در مواردی تحمل حتی تا 35 برابر ممکن است برسد. (یعنی دوز 35 برابر دوز اولیه لازم است تا همان اثر را ایجاد کند). تحمل بیشتر نسبت به اثرات ضد درد، آرام بخش و تضعیف تنفسی ایجاد می شود.

🔗 با قطع دارو تحمل نسبت به اثر آرامبخش و تضعیف تنفسی زودتر از بین می رود اما نسبت به اثر تهوع آور دیرتر از بین میرود. یعنی اگر فرد معتاد پس از ترک دوباره شروع به مصرف کند دچار تهوع نمی شود اما ضعف تنفسی و آرامبخشی شدیدتری در وی ایجاد می شود.

🔗 تحمل نسبت به مواد مختلف و همینطور افراد مختلف بسیار میتواند تفاوت داشته باشد. متادون نسبت به مورفین هم تحمل کمتری ایجاد میکند و هم زمان بیشتری طول میکشد که تحمل ایجاد شود.

🔗 تحمل متقابل بین اپوئیدها وجود دارد Cross Tolerance: یعنی وقتی بدن به یک ماده اپوئید مثل مورفین دچار تولرانس شد به داروی فنتانیل هم تولرانس نشان میدهد و اثر ضعیفتری در وی ایجاد میکند.

🔗 تحمل نسبت به اثر آنتاگونیستی مواد آنتاگونیست-آگونیست و آنتاگونیست خالص بود نمی آید. یعنی فرد معتاد همیشه در اثر تجویز نالوکسان اثر اپوئید در بدنش از بین میرود.

🔗 وابستگی فیزیکی Physical Dependence: وابستگی به اثر داروهای اپوئید روی گیرنده مو باعث بروز علائم ترک در هنگام قطع مصرف دارو می شود و علائمی مثل آبریزش بینی، اشک، خمیازه، سیخ شدن موها، تنفس سریع، میدریاز، هیپوترمی، اسهال، استفراغ، اضطراب و پرخاشگری و دردهای عضلانی در فرد بروز میکند. تجویز یک داروی اپوئید میتواند بلافاصله این علائم را از بین ببرد. طول این دوره علائم ترک ممکن است از یک روز تا چند هفته بسته به داروهای مختلف متفاوت باشد. بعد از طی دوره ترک تحمل نیز از بین

می‌رود و حساسیت به آگونیست‌های اپیوئید به حالت اول بر میگردد. اما میل و اشتیاق برای تجربه دوباره همچنان تا ماهها باقی می‌ماند (وابستگی روانی)

← با تزریق یک داروی آنتاگونیست مثل نالوکسان به کسانی که به مصرف اپیوئیدها تحمل پیدا کرده‌اند، به سرعت در عرض 3 دقیقه علائم ترک را نشان داده میشود و تا یک ساعت این علائم تداوم می‌یابند.

✦ وابستگی روانی Emotional Dependence: حالت نشاط، بیخیالی و آرامش ناشی از تزریق اپیوئیدها خصوصا از راه تزریقی موجب تمایل و میل برای مصرف مجدد این داروها می‌شود. در اوایل این کشش و میل عامل مصرف و تکرار آن می‌شود اما در نهایت با ایجاد وابستگی جسمی اجبار در مصرف مواد بوجود می‌آید.

⌘ نکته مهم اینکه با وجود خطر بروز اعتیاد با داروهای اپیوئید، نباید تسکین درد بیمار بخاطر این نگرانی با تجویز دوزهای ناکافی مختل شود.

### ✦ احتیاطهای تجویز:

⊖ مصرف همزمان آگونیست با آگونیست-آنتاگونیست: وقتی پنتازوسین که یک آگونیست-آنتاگونیست است برای بیماری که قبلا مورفین که یک آگونیست خالص هست تجویز شود، علائم ترک یا حداقل کاهش اثرات ضد دردی بروز میکند.

⊖ مصرف در بیمارانی که دچار ضربه مغزی شده‌اند: چون تضعیف تنفسی باعث افزایش غلظت  $CO_2$  و در نتیجه افزایش فشار داخل مغز می‌شود بهتر است بدون تهویه مکانیکی کافی از این داروها در این بیماران استفاده نشود.

⊖ مصرف در حاملگی: زنان حامله ای که بصورت مرتب اپیوئید مصرف میکنند بعلت رسیدن این مواد به جنین وابستگی فیزیکی ایجاد شده و نوزاد بعد از زایمان علائم ترک را نشان می‌دهد.

⊖ مصرف در بیماران با اختلال ریوی: ممکن است باعث نارسایی حاد ریوی شود

⊖ مصرف در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی و کبدی: چون دفع دارو کاهش می‌یابد باید کاهش دوز صورت

گیرد



### آگونسته‌های قوی :

فنانترن ها : مورفین، هیدرومورفون و اکسی مورفون

فنیل هپتیل آمین ها : متادون

فنیل پیریدین ها : مپریدین و فنتانیل

مرفانیل ها : لورفانول

### آگونسته‌های متوسط و ضعیف :

فنانترن ها : کدئین، اکسی کدون، دی هیدروکدون، هیدروکدون

فنیل هپتیل آمین ها: پروپوکسی فن

فنیل پیریدین ها : دی فنو کسيلات و دیفنو کسین، لوپرامید

### آگونسته-آنتاگونسته‌ها :

فنانترن ها : نالبوفین (آگونسته کاپا و آنتاگونسته مو) ، بوپرنورفین (آگونسته نسبی مو)

مورفینا نا ها : بورتورفانول (آگونسته کاپا، آنتاگونسته مو)

بنزو مورفان ها : پنتازوسین (آگونسته کاپا، آنتاگونسته مو) دزوسین

### متفرقه :

ترامادول (آگونسته ضعیف مو، مهار بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین)

### آنتاگونسته های اپیوئید :

شامل سه داروی: نالوکسان، نالتروکسان و نالمیفن هستند

همگی از مشتقات مرفین هستند و تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده مو دارند

اپیوئید	دوز معادل Equianalgesic Dose (in mg)	
Opiate Agonist	عضلانی IM	خوراکی Oral
Morphine sulfate	10	30 (based on clinical experience with chronic pain) to 60 (based on potency study in acute pain)
Codeine phosphate	130	200
Hydromorphone hydrochloride	1.5	7.5
Levorphanol tartrate	2	4
Meperidine hydrochloride	75	–
Methadone hydrochloride	10	20
Oxycodone hydrochloride	15	30
Oxymorphone hydrochloride	1	10 (rectal)

## مورفین :

شکل دارویی	حداقل قیمت	مورفین موجود در ایران
INJECTION	2300	MORPHINE SULFATE 10MG/1ML AMP

مورفین سولفات ماده مسکن قوی برای انواع دردهای شدید و متوسط تا شدید، دردهای مزمن است. در بیهوشی و در بارداری بصورت تزریقی بکار می رود و فرمهای خوراکی آهسته رهش آن برای کنترل درد به مدت طولانی بکار می رود.

سولفات مورفین بصورت بدون پرزواتیو Preservative Free موجود است که میتوان بصورت داخل نخاعی یا اپیدورال برای دردهای شدید تجویز کرد (NEURXIAL ANALGESIA) این روش تجویز میتواند اثرات ضد دردی طولانی مدت بدون کاهش قابلیت حرکتی، حسی یا سمپاتیک ایجاد کند. فرم آهسته رهش میکروژمال مورفین هم بصورت تزریق اپیدورال برای کنترل درد بعد جراحی بکار می رود. همچنین غلظتهای بالا از این دارو بصورت تزریق میکرواینجکشن micro injection برای کنترل دردهای مزمن بکار می رود.

مورفین داروی انتخابی برای رفع درد ناشی از MI است و در موقع تشخیص سکته باید بلافاصله مورد استفاده قرار گیرد. بیماران دچار سکته قلبی معمولاً فعالیت سیستم سمپاتیک شان افزایش یافته، نیاز عضله قلب به اکسیژن نیز افزایش پیدا میکند و در نتیجه آسیب قلبی، افزایش فشار شریانی و ریسک بروز تاکی آریتمی

بیشتر می شود. اضطراب بیمار نیز این فعالیت سمپاتیک را باز هم افزایش می دهد. که هر دو اینها با تزریق مورفین کاهش می یابند.

مورفین بصورت وریدی 2 تا 4 میلیگرم هر 5 دقیقه میتواند تزریق شود گاهی 25 تا 30 میلیگرم نیاز است تا بیمار از درد رهایی یابد. تزریق باید در فواصل کوتاه باشد تا مانع واکنش متناقض شدید سمپاتیک و دپرسیون تنفسی شود.

نگرانی از کاهش فشار خون در بیمارانی که در وضعیت سوپین هستند لزومی ندارد. برای پیشگیری از بروز هایپوتنشن بهتر است از بازکننده های عروقی مثل نیتروگلیسرین در بیمارانی که شدیداً از درد رنج میبرند و برایشان مورفین تجویز شده استفاده نشود.

اگرچه دپرسیون تنفسی بعلت اثرات مرکزی مورفین قابل پیش بینی است اما در بیماران دچار MI چون فعالیت سمپاتیک افزایش یافته و همچنین ادم ریوی ممکن است وجود داشته باشد چندان نگران کننده نیست. اگر ضعف تنفسی شدید هم رخ داد با استفاده از نالوکسان (تا سه بار دوز وریدی 0.4 میلیگرم به فواصل 3 دقیقه) میتوان برطرف کرد.

برخی متخصصان توصیه میکنند در بیماران مشکوک به MI که با سه بار استفاده از پرل زیر زبانی TNG دردشان برطرف نشد مورفین تزریقی استفاده شود.

مورفین برای بیماران با ادم حاد ریوی بعلت اثرات قلبی عروقی آن و برطرف کردن اضطراب بکار میرود. اما نباید برای ادم ریوی ناشی از سایر علل مثل مواد شیمیایی محرک استفاده شود. مورفین همینطور برای عملهای جراحی قلب داروی مناسبی است.

مورفین را میتوان بصورت زیر جلدی، عضلانی یا وریدی تزریق کرد. در تزریق جلدی امکان بروز تحریک موضعی و درد وجود دارد. در زمان تزریق وریدی یا اسپینال و اپیدورال مورفین باید آنتاگونیست اپیوئید و اکسیژن و تهویه مکانیکی در دسترس باشند. بروز دپرسیون تنفسی ممکن است با تاخیر باشد بنابراین با توجه به روش و دوز مورد استفاده لازم است زمان بیشتری بیمار تحت نظر باشد.

چون دوز داخل نخاعی مورفین یک دهم دوز اپیدورال آن است خطر افزایش دوز ناگهانی در هنگام تزریق اپیدورال با ورود دارو به فضای اینتراتکال وجود دارد.

☞ در تزریق وریدی مورفین باید توجه داشت که تزریق سریع دارو میتواند منجر به دپرسیون شدید تنفسی، آپنه، هایپوتنشن، کلاپس عروقی، سفتی عضلات قفسه سینه، ارست قلبی و واکنشهای آنافیلاکتوئید شود.

در انفوزیون وریدی مورفین باید به غلظت 0.1-1mg/ml در سرم قندی 5 درصد رقیق شود. در بیمارانی که دریافت مایعاتشان محدود شده باشد میتوان از غلظت های بالاتری نیز استفاده کرد. محلولهای تزریقی مورفین که حاوی 25 یا 50 میلیگرم مورفین هستند به هیچ وجه نباید قبل از رقیق شدن تزریق شوند. برای تزریقهای وریدی آهسته فرمهای تزریقی با غلظت کمتر 1-5mg/ml موجود است که میتوان آنها را بدون رقیق کردن مورد استفاده قرار داد.

☞ تزریق اسپینال و اپیدورال مورفین باید محدود به ناحیه لومبار (کمری) شود چون تزریق در ناحیه توراسیک (سینه ای) حتی با دوزهای کم هم میتواند باعث بروز دپرسیون تنفسی فوری یا تاخیری شود. چون تزریق اپیدورال دارو نسبت به تزریق اسپینال با عوارض کمتری همراه است بهتر است حتی المقدور بصورت اپیدورال تزریق شود.

فرمهایی که برای تزریق اسپینال هستند باید عاری از مواد نگهدارنده (مثل آنتی اکسیدان، آنتی میکروبیال) و الکل باشند. PH توصیه شده بین 4 تا 8 است. در تزریق اینتراتکال دو سی سی محلول 0.5mg/ml یا یک سی سی محلول 1mg/ml باید تزریق شود.

## فتانیل :

شکل دارویی	حداقل قیمت	فتانیل های موجود در ایران
PATCH	82000	DUROGESIC® 25MCG/H PATCH
PATCH	59000	FENTANYL-HEXAL TTS® 25MCG/H PATCH
PATCH	140000	DUROGESIC® 50MCG/H PATCH
PATCH	80500	FENTANYL-HEXAL TTS® 50MCG/H PATCH
INJECTION	5000	FENIJECT® 0.1MG/2ML AMP
AMPOULE	11000	FENTANYL [RENAUDIN] 0.05MG/ML 2ML SOL INJ
INJECTION	8800	FENTANYL-MYLAN® 100MCG/2ML AMP
INJECTION	5000	FENTANYL [DP] 50MCG/ML 2ML AMP

یک آگونیست اپیوئیدی سنتتیک است. قبل جراحی ، حین و بعد جراحی بعنوان ضد درد، برای رفع یا پیشگیری از تاکی پنه و دلیریوم بعد عمل نیز بکار می رود.

سیترات فنتانیل قبل عمل برای سدیشن و مکمل بیهوشی مصرف میشود. خصوصا در عملهای کوتاه تشخیصی که لازم است بیمار بیدار باشد یا هوشیاری کمی داشته باشد مناسب است.

به فرم داخل دهانی و مکیدنی هم برای تخفیف درد های مزمن بیماران سرطانی زمانی که درد شدت می یابد. و بعلت جذب پوستی بالا (حلالیت در چربی زیاد و پوتنسی بالا) بصورت پچ های پوستی Patch هم برای کنترل طولانی درد موجود است.

بیماران در صورتی که داروهای اپیوئیدی را با دوز بالاتر از استاندارد و برای مدت طولانی دریافت کنند خطر بروز تولرانس در آنها شدت می یابد. مثلا:

60 میلیگرم مرفین روزانه، 25 میکروگرم فنتانیل پوستی هر ساعت، 30 میلیگرم اکسی کدون خوراکی روزانه، 8 میلیگرم هیدروموفون خوراکی روزانه، یا دوز معادل از داروهای دیگر اپیوئید بمدت حداقل 1 هفته

بنابراین باید با حداقل دوز و حداکثر فاصله ممکن برای جلوگیری از بروز تولرانس استفاده شوند.

#### ◆ تجویز تزریقی :

تسهیلاتی مثل اکسیژن و تهویه مکانیکی باید در دسترس باشد. و در تزریق داخل فضای اپیدورال حتما فرم بدون پرزواتیو باید انتخاب شود. تزریق بدون ماده محافظ مپریدین در اپیدورال باید توسط افراد متبحر صورت گیرد.

← 50-100mcg از فنتانیل بصورت عضلانی نیم تا یک ساعت قبل از عمل تزریق می شود

← در حین عمل برای عملهای کوچک 2mcg/kg بصورت وریدی تزریق می شود

← برای عملهای بزرگتر دوز بالاتر وریدی 20-2mcg/kg تزریق می شود

← برای جراحی قلب باز یا عملهای ارتوپدی طولانی مدت دوز اولیه 20-50mcg/kg و سپس در صورت نیاز 25mcg دوباره تزریق می شود.

← برای ایجاد بیهوشی به کمک فنتانیل بدون همراهی داروهای بیهوشی دیگر دوزهای بسیار بالاتر 100-50 mcg/kg بصورت وریدی همراه با اکسیژن و بلاک کننده عصب عضله داده می شود.

← برای کنترل درد بعد از عمل، بی قراری، تاکی پنه و دلیریوم 50-100 mcg از دارو بصورت عضلانی هر یک تا دو ساعت در صورت نیاز تزریق می شود.

← برای القا و نگهداری در کودکان 2 تا 12 سال دوز فنتانیل به 1.7-3.3mcg/kg کاهش می یابد.

☐ فنتانیل در دوز معادل دیپرسیون تنفسی مشابه بقیه اپیوئیدها ایجاد میکند اما سرعت برگشت قابلیت تنفسی با فنتانیل بیشتر از بقیه است. همچنین دوام تضعیف تنفسی طولانی تر از اثر ضد دردی است.

☐ سمیت کبدی و ترشح هستامین با آن نادر است

☐ شروع اثر سریعتر و دوام کمتری نسبت به مورفین و پریدین در حالت تزریقی دارد

☺ فنتانیل نسبت به بقیه اپیوئیدها تهوع و استفراغ کمتری ایجاد می کند

☹ اما اسپاسم عضلات قفسه سینه و اسکلتی شایعتر است خصوصا در تزریق وریدی سریع فنتانیل. این اسپاسم ممکن است باعث لارینگوسپاسم و برونکواسپاسم هم شود که با تجویز بلاک کننده عصب عضله میتوان آنرا مرتفع کرد.

☞ برادی کاردی ناشی از فنتانیل نیز توسط آتروپین برطرف می شود.

### 🔍 تداخلات فنتانیل:

چون توسط CYP3A4 متابولیزه می شود داروهایی مثل ماکرولیدها (کلاریترومایسین و اریترومایسین) ضد قارچهای آزولی (فلوکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول)، آمیودارون، دیلتیازم، آب گریپ فروت و وراپامیل با کاهش کلیرنس فنتانیل باعث افزایش دوام و اثر دارو می شوند.

### ● توزیع فنتانیل :

بعد از تجویز وریدی به سرعت از خون در بافتهایی مثل ریه و بافتهای عضلانی و با سرعت کمتر در بافتهای چربی منتشر می شود. دارو سپس با سرعت کمتری از این بافتها مجددا به خون منتشر شده و دفع می شود.

80 درصد فنتانیل در خون در اتصال با پروتئینهای پلاسما خصوصا آلفا اسید گلیکوپروتئین است. نسبت میزان آزاد دارو در شرایطی مثل اسیدوز افزایش می یابد.

☞ ناسازگاری در سرماها : فنتانیل در محلولهای اسیدی هیدرولیز می شود. و در محلولهای همراه باربیتوراتها (تیوپنتال و فنوبرایتال) ناسازگاری دارد.

## مپریدین (پتدین) Pethidine

پتدین های موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
ALODAN® HCL 50MG/1ML AMP	7120	AMPOULE
PETHIDINE [GEROT] 50MG/1ML AMP	7120	AMPOULE
PETHIDINE [HAMELN] 50MG/1ML AMP	5900	AMPOULE
RELIDIN® 50MG/1ML AMP	6000	INJECTION
ALODAN® HCL 100MG/2ML AMP	7660	AMPOULE
PETHIDINE [GEROT] 100MG/2ML AMP	7660	AMPOULE
PETHIDINE [HAMELN] 100MG/2ML AMP	6550	AMPOULE
PETHIDINE [IPDIC] 2ML AMP	5700	AMPOULE
RELIDIN® 100MG/2ML AMP	7500	INJECTION

مسکن قوی برای دردهای متوسط و شدید است. برای کاهش درد MI بکار میرود ولی به اندازه مورفین موثر نیست. بصورت تزریقی پیش از بیهوشی و همینطور برای کاهش درد زایمان بکار می رود. در ادم حاد ریوی برای کاهش اضطراب بیماران مفید است.

✚ در درمان دردهای مزمن بعلت طول اثر کوتاه و خطر تجمع متابولیت سمی " نورمپریدین " عوارض عصبی آن مورد استفاده قرار نمیگیرد. همچنین داروی مناسبی در کودکان نیست. بهتر است استفاده از مپریدین در بیمار حداکثر چند روز محدود باشد. (بعلت متابولیت سمی). بیمارانی که مپریدین را بیشتر از 48 ساعت دریافت کرده اند یا دوز دریافتی در 24 ساعتشان بیشتر از 600 میلیگرم است در خطر سمیت ناشی از متابولیت نورمپریدین هستند. نورمپریدین نصف مپریدین خاصیت ضد دردی دارد حدود دو برابر آن خاصیت تحریک کنندگی عصبی نیمه عمر حذف نورمپریدین از مپریدین بیشتر است و در نارسایی کلیوی بیشتر هم می شود. تجمع نورمپریدین باعث بروز علائمی مثل: تشنج seizures، آژیتاسیون agitation، تحریک پذیری irritability، عصبی شدن nervousness، ترمور tremors شود. در بیماران با نارسایی کلیوی و کبدی خطر بروز عوارض با مپریدین بیشتر میشود و در نتیجه باید دوز، توالی و مدت درمان تنظیم شود. با اسیدی کردن ادرار دفع نورمپریدین افزایش می یابد.

پتدین بصورت خوراکی اثر ناچیزی دارد. بصورت زیرجلدی، عضلانی، وریدی آهسته و انفوزیون بکار میرود. دوز خوراکی باید به اندازه کافی رقیق شود تا اثر بی حس کنندگی موضعی نداشته باشد. بعلت متابولیسم اولیه زیاد در فرم خوراکی خطر تولید متابولیت سمی آن هم افزایش می یابد.

همه در صورتی که نیاز به تجویز دوزهای مکرر بود تزریق عضلانی به زیرپوستی بعلت بروز حساسیت در محل تزریق ارجحیت دارد. در تزریق عضلانی بهتر است در عضلات بزرگتر و دور از عصب تزریق شود.

در هنگام تزریق وریدی، داروی آنتاگونیست، اکسیژن و تهویه مکانیکی باید آماده باشد و بیمار به حالت درازکش باشد.

در مصرف همزمان با داروهای تضعف CNS و افراد مسن و کم سن دوز باید تا 25 تا 50 درصد کاهش یابد.

← دوز معمول پیریدین 50 تا 150 میلیگرم هر 3 تا 4 ساعت است. در انفوزیون پیوسته با دوز -15 35mg/hr بکار می رود.

← برای آمادگی پیش از عمل با دوز 50 تا 100 میلیگرم بصورت عضلانی یا زیرجلدی نیم تا یکساعت زودتر تزریق می شود.

← در حین بیهوشی هم بصورت تجویز مکرر وریدی محلول رقیق شده 10mg/ml یا انفوزیون دائم 1mg/ml داده می شود.

← برای بی دردی در حین بارداری 50 تا 100 میلیگرم عضلانی یا زیرجلدی و در صورت لزوم 1 تا سه ساعت بعد هم تکرار می شود.

← چون پیریدین اثرات واگولیتیک دارد باید در بیماران دچار فلاتر دهلیزی، تاکیکاردی فوق بطنی با احتیاط مصرف شود.

← تزریق اتفاقی پیریدین نزدیک ساقه عصب موجب فلج حسی حرکتی می شود که به سرعت هم برطرف نمی شود.

← بعضی فرمهای پیریدین حاوی سدیم متابی سولفیت هستند (آنتی اکسیدان)، سولفیت میتواند در افراد مستعد باعث بروز واکنش حساسیتی از واکنش آنافیلاکسی و تهدید کننده حیات بیمار گرفته تا حمله مختصر آسم شود. خطر بروز این واکنش در افراد آسماتیک بیشتر است.

☞ مصرف داروهای ضد بارداری یا داروهای حاوی استروژن میتواند متابولیسم پیریدین را مهار کند.

← مصرف پیریدین در بیمارانی که تا حداقل 14 روز قبل داروهای MAO مصرف کرده باشند ممنوع است.



در صورت مصرف همزمان علائمی مثل هایپوتنشن، دپرسیون شدید تنفسی، سیانوز و کما که نشاندهنده افزایش دوز اپیوئید است دیده می شود. درمان شامل تزریق وریدی هیدروکورتیزون و پردنیزولون بعلاوه تزریق وریدی کلرپرومازین در بیماران دارای فشارخون بالا و افزایش حرارت بدن مفید است. آنتاگونیستهای اپیوئید مشخص نیست که در این حالت موثر یا بی ضرر باشند.

☺ **مپریدین یبوست خیلی کمی ایجاد می کند و خاصیت ضد سرفه اش فقط در دوزهای ضد درد مشاهده می شود.**

☹ با وجود اینکه بصورت موضعی بیحسی مناسبی میدهد اما بعلت تحریک کننده بودن مصرف نمی شود  
مپریدین بعد از مصرف خوراکی دچار متابولیسم اولیه وسیع شده و 50 تا 60 درصد آن به جریان خون سیستمیک می رسد. در نارسایی کبدی مثل سیروز این مقدار میتواند به 80 درصد نیز برسد.  
حداکثر اثر ضد دردی در مصرف زیرجلدی 40 تا 60 دقیقه بعد و در تزریق عضلانی 30 تا 50 دقیقه بعد دیده میشود.

محلول تزریقی مپریدین باید دور از نور و در دمای 15 تا 25 درجه نگهداری شود.

✂ **ناسازگاری:** محلول تزریقی مپریدین با محلولهایی مثل آمینوفیلین، باربیتوراتها، افدرین، هپارین، هیدروکورتیزون، متیل پردنیزولون، مورفین، بیکربنات سدیم و تیوپنتال ناسازگاری شیمیایی دارد.

## رمی فنتانیل

آگونست انتخابی مو و آنالوگ فنتانیل است.

برای القا و حفظ بیهوشی استفاده میشود. با اینکه در القا بعنوان داروی اصلی میتواند بکار رود اما در کل فرایند بیهوشی به تنهایی بکار نمیرود. (بعلت اینکه کاهش هوشیاری کامل رخ نمیدهد و عوارض آپنه، سفتی عضلات و تاکیکاردی با آن شایع است).

چون در مصرف همزمان با سایر داروهای بیهوشی اثرات سینرژیستی وجود دارد دوز دارو باید تنظیم شود.

⚠️ اثرات ضد درد رمی فنتانیل به سرعت بعد از 5 تا 10 دقیقه از قطع تزریق از بین می‌رود، بنابراین حتما باید داروی ضد درد دیگری حین قطع دارو تجویز شود تا بیمار بعد از عمل دچار درد نشود.

5 دقیقه بعد از تزریق دوز بولوس تضعیف تنفسی مشاهده می‌شود و تا 30 دقیقه بعد از قطع انفوزیون هم بعلت تجمع بافتی دارو ممکن است این ضعف تنفسی رخ دهد.

تزریق رمی فنتانیل نباید به همراه تزریق همزمان خون از یک کانولا صورت گیرد (بعلت تجزیه دارو توسط استرازهای پلاسما)

☠️ چون در بیشتر فرمهای رمی فنتانیل گلايسين وجود دارد نباید بصورت اسپینال یا اپی دورال تزریق شود.

رکاواری تنفسی با رمی فنتانیل از آلفنتانیل سریعتر است. سفتی عضلات ناشی از رمی فنتانیل وابسته به دوز است.

سفتی عضلات فقسه سینه با تزریق بیشتر از 1mcg/kg در عرض 30 تا 60 ثانیه رخ میدهد. برای مدیریت

این مساله بلاک کننده های عصب عضله قبل یا همراه این دارو مصرف میشوند. تجویز پروپوفول، تیوپنتال یا

دوز فلج کننده NMB ها همراه یا قبل از تجویز رمی فنتانیل ریجیدی (خشکی و سفتی عضلانی) را از 20

درصد به زیر 1 درصد کاهش می‌دهد. کاهش سرعت تجویز یا قطع دارو سفتی را در چند دقیقه برطرف میکند

سفتی برادی کاردی ناشی از رمی فنتانیل با افدرین یا داروی آنتی موسکارینی (آتروپین و گلیکوپیرولات) رفع

میشود

سفتی کاهش فشار خون با کم کردن سرعت تجویز و تجویز مایعات وریدی و کاتکول آمینها (افدرین، اپی

نفرین و نوراپی نفرین) رفع می‌شود.

در بیماریهای کبدی و کلیوی فارماکوکینتیک رمی فنتانیل تغییری نمی‌کند. بنابراین این دارو در بیماران مسن و

افراد دچار نارسایی های کلیوی ترجیح داده می‌شود.

### سوفنتانیل :

شکل دارویی	حداقل قیمت	سوفنتانیل های موجود در ایران
AMPOULE	88900	SUFENTA® 50MCG/10ML AMP
AMPOULE	52500	SUFENTANIL-HAMELN® 50MCG/10ML AMP
AMPOULE	19750	SUFENTANIL-MYLAN® 50MCG/10ML AMP
INJECTION	34000	SUFENTANIL 5MCG/ML 10ML AMP

SUFENTANIL 50MCG/10ML 10ML AMP	34000	AMPOULE
SUFENTANIL-MYLAN® 5MCG/ML 2ML AMP	9100	AMPOULE
SUFENTANIL 5MCG/ML 2ML AMP	8600	INJECTION
SUFENTANIL 5MCG/ML 2ML AMP	8600	AMPOULE
SUFENTANIL 5MCG/ML 5ML AMP	17000	INJECTION

سوفنتانیل حدود 5 تا 10 برابر قویتر از فنتانیل است. کاربرد بیشتر این دارو در جراحی ها و مواردی است که به تسکین درد برای مدت کوتاهی نیاز است. بعلت خاصیت آرامبخشی مناسب بعنوان داروی حین جراحی نیز بکار میرود. بصورت اپی دورال، وریدی، پوستی و حتی داخل بینی تجویز میشود.

☞ محلول سوفنتانیل سترات شفاف است و PH آن 3.5-6 می باشد. باید بدور از نور و در دمای -15 تا 25 درجه نگهداری شود.

سوفنتانیل به تنهایی میتواند بعنوان داروی بیهوشی بکار رود؛ در ترکیب با اکسیژن 100 درصد و یک عامل شل کننده عضلانی (مثل پانکرونیوم و سوکسینیل کولین). خصوصا در جراحیهای نروسرجری و جراحی های قلبی.

متغیرهای قلبی عروقی (مثل ضربان قلب، فشار سیستولیک و دیاستولیک، برون ده قلبی و مقاومت عروقی) در بیمارانی که سوفنتانیل را بعنوان ضد درد یا داروی بیهوشی دریافت میکنند، در مقایسه با بیمارانی که گازهای بیهوشی دریافت میکنند، پایدار تر است .

میزان بروز هایپرتنشن بعد از عمل و نیاز به تجویز داروی وازواکتیو یا مسکن بعد از عمل، در بیمارانی که دوزهای متوسط یا بالای سوفنتانیل دریافت کرده اند در مقایسه با بیمارانی که گازهای استنشاقی (مثل انفلوران، هالوتان و ایزوفلوران) دریافت کرده اند کمتر است.

سوفنتانیل برای کودکان حتی تا یک سال که تحت عمل جراحی قلبی عروقی قرار میگیرند میتواند ضد دردی و یا بیهوشی مناسبی ایجاد کند.

⚡ سوفنتانیل بصورت اپی دورال به همراه دوز کم بوپی و اکائین و اپی نفرین بعنوان ضد درد در هنگام وضع حمل بکار میرود( قبل از تجویز این دو دارو باید با هم مخلوط شوند)

⚡ سوفنتانیل اثرات قلبی عروقی کمی ایجاد میکند و برخلاف مورفین اثر ناچیزی روی ترشح هیستامین دارد.

⚡ سوفنتانیل و فنتانیل نسبت به مورفین و پتدین خیلی کمتر باعث ترشح هیستامین میشوند.

← مثل فنتانیل، سوفنتانیل اثر تحریکی روی واگ دارد و میتواند باعث برادی کاردی شود (این برادیکاردی توسط آتروپین قابل کنترل است)

← در تزریق وریدی سوفنتانیل سریعتر از مورفین یا فنتانیل عمل میکند و رکاویری سوفنتانیل هم از فنتانیل سریعتر است.

### آلفنتانیل :

شکل دارویی	حداقل قیمت	آلفنتانیل های موجود در ایران
AMPOULE	48000	ALFENTANIL [HAMELN] 500MCG/ML 10ML AMP
INJECTION	35000	ALFIJECT® 5MG/10ML AMP
AMPOULE	65000	RAPIFEN® 0.5MG/ML 10ML AMP
INJECTION	10900	ALFENTANIL 0.5MG/ML 2ML AMP
AMPOULE	20000	ALFENTANIL [HAMELN] 500MCG/ML 2ML AMP
INJECTION	10900	ALFIJECT® 1MG/2ML AMP
INJECTION	24000	ALFENTANIL 2.5MG/5ML AMP
INJECTION	24000	ALFIJECT® 2.5MG/5ML AMP

### پنتازوسین :

شکل دارویی	حداقل قیمت	پنتازوسین موجود در ایران
INJECTION	4000	PENTAZOCINE LACTATE 30MG/1ML AMP

برای کنترل دردمای متوسط تا شدید بکار میرود. در کنترل دردهای بعد از عمل جراحی دندان، دردهای اتوپدی، دردهای سرطان، کولیکهای کلیوی یا صفرای.

یک پنجاهم مورفین اثر ضد دردی دارد. و دوز خوراکی اش یک چهارم دوز تزریقی اثر ضد دردی دارد.

پنتازوسین نمیتواند اثر دپرسیون تنفسی ایجاد شده توسط مورفین را آنتاگونیزه کند اما میتواند باعث بروز علائم ترک در فردی که مورفین مصرف کرده شود.

در راه خوراکی بخوبی جذب میشود و تحت متابولیسم اولیه کبدی زیادی قرار میگیرد طوری که فقط 20 درصد دوز خوراکی به جریان سیستمیک راه می یابد (فراهم زیستی 20٪).  
فرم خوراکی باید در قوطی های در بسته و دور از نور در دمای 15 تا 30 درجه نگهداری شوند.  
برای کنترل درد 50 میلیگرم بصورت خوراکی هر 3 تا 4 ساعت تجویز میشود و در صورت لزوم دوز تا 100 میلیگرم قابل افزایش است.

پنتازوسین لاکتات بصورت تزریقی برای سدیشن و ضد درد در پروسه بیهوشی مصرف میشود.

همه طول اثر تزریق عضلانی پنتازوسین از مورفین کوتاهتر است.

➤ در سرمهای با آتروپین، دیفن هیدرامین، هیدروکسی زین، پرومتازین سازگار است اما با باربیتوراتها و گلیکوپیرلات سازگار نیست.

⬅ در زنان باردار دوز 30 میلیگرمی را میتوان در حین زایمان بصورت عضلانی تزریق کرد. روش دیگر تزریق وریدی 20 میلیگرم در هنگام شروع انقباضات و تکرار آن در صورت لزوم است. حداکثر دوز مجاز 360 میلیگرم در یک روز است.

⊖ اثر ضد دردی 50 میلیگرم پنتازوسین هیدروکلراید خوراکی معادل 60 میلیگرم کدئین خوراکی یا 600 میلیگرم آسپرین خوراکی است. در فرم خوراکی به آن نالوکسان اضافه کرده اند، نالوکسان بصورت خوراکی بی اثر است، اما اگر فردی بخواهد این قرص را حل کرده و مورد سومصرف از طریق تزریق وریدی قرار دهد، نالوکسان اثر پنتازوسین را آنتاگونیزه کرده و باعث بروز علائم ترک در فرد معتاد میشود.

همه تهوع با پنتازوسین کمتر از مورفین رخ میدهد.

بیشترین عوارض پنتازوسین؛ سرگیجه، سبک سری، یوفوری و سدیشن است. عوارض دیگر با شیوع کمتر شامل سردرد، بی خوابی، رویای آشفته، ترمور، بی قراری و تحریک پذیری و توهم دیداری هستند که معمولا بعد از چند روز استفاده کاهش می یابند.

➤ پنتازوسین در افرادی که بطور مدام اپیوئید مصرف میکردند باید با احتیاط تجویز شود، چون میتواند باعث بروز علائم سندرم ترک شود.

⊖ مصرف همزمان پنتازوسین با فلوکستین میتواند منجر به بروز سندرم سروتونین شود.

## اکسی کدون :

شکل دارویی	حداقل قیمت	اکسی کدون موجود در ایران
TABLET	400	OXYCODONE 5MG TAB

## ترامادول

شکل دارویی	حداقل قیمت	ترامادول های موجود در ایران
TABLET	1100	TRAMADOL HCL 100MG TAB
AMPOULE	2000	TRAMADOL HCL 100MG/2ML AMP
CAPSULE	720	TRAMADOL HCL 50MG CAP
TABLET	720	TRAMADOL HCL 50MG TAB
AMPOULE	3600	TRAMADOL HCL 50MG/1ML AMP
TABLET SR	1320	TRAMADOL HCL SR 100MG TAB

مسکن سنتتیک که از طریق مرکزی عمل میکند

ترامادول و متابولیت فعال M1 آن بطور انتخابی روی گیرنده مو اثر میکنند.

غیر از اثر بر گیرنده اپیوئیدی ترامادول مانع باز جذب اپی نفرین و سروتونین میشود.

اثر ضد دردی ترامادول با مصرف آنتاگونیست گیرنده سروتونین (اندانسترون) بلاک می شود.

برای کنترل دردهای متوسط تا شدید و مزمن با علتهای مختلف بکار می رود.

بصورت فرمهای آهسته رهش برای کنترل دردهای استئوآرتریت، کمردرد و به همراه مسکن هایی مثل

استامینوفن و NSAIDs بکار میرود.

دوز 100 میلیگرم ترامادول اثر بهتری از دوز 60 میلیگرم کدئین دارد اما ترکیب کدئین و آسپرین اثر ضد درد

بهتری ایجاد میکند.

قرصهای خوراکی معمولی بدون توجه به غذا میتوانند مصرف شوند.

در فرمهای آهسته رهش مصرف همراه غذا باعث تاخیر در شروع اثر دارو می شود و بهتر است معده خالی

مصرف شوند.

بهتر است برای جلوگیری از بروز عوارضی مثل تهوع، استفراغ، گیجی و سرگیجه به تدریج دوز دارو افزایش

یابد. مثلاً با 25 میلیگرم در صبح برای 3 روز اول و هر سه روز اضافه شود تا روی 4 بار هر بار 25 میلیگرم، سپس دوز به 50 میلیگرم هر سه روز افزایش مییابد تا به 50 میلیگرم روزی 4 بار برسد. حداکثر دوز روزانه دارو 400 میلیگرم است. فرمهای آهسته رهش بهتر است با 100 میلی گرم روزانه شروع شوند و هر 5 روز مقدار آن افزایش پیدا کند. حداکثر دوز روزانه برای فرمهای آهسته رهش 300 میلیگرم است. در افراد مسن، مبتلایان به نارسایی کبدی و کلیوی دوز دارو باید کاهش یابد.

عوارض عصبی شایع ترامادول سرگیجه تا 30 درصد بیماران مصرف کننده، سردرد در 18 درصد، خواب آلودگی یا بیخوابی در 10 درصد و ضعف در 4 درصد مصرف کنندگان گزارش شده است. تحریک CNS مثل عصبی شدن، آزیتاسیون، ترمور، اسپاسم، یوفوری و هالوسینیشن < 10 درصد. تعریق بعد از تزریق وریدی سریع دارو < 5 درصد. تشنج، افسردگی، افکار خودکشی، تب، میگرن و کاهش میل جنسی در حدود 1 درصد کسانی که دوزهای درمانی دریافت کرده اند دیده می شود.

عوارض گوارشی شایع ترامادول یبوست (30٪)، تهوع (25٪)، بی اشتهایی (10٪)، خشکی دهان (5٪)

واکنشهای حساسیتی مثل خارش (10٪)

اثرات قلبی عروقی مثل وازودیلشن (5٪)، کاهش فشارخون ارتوستاتیک، سنکوپ و تاکیکاردی (1٪)

تکرر و احتباس ادرار (1٪)

دپرسیون تنفسی بسیار نادر است.

اما در مسمومیت با ترامادول لتارژی، دپرسیون تنفسی، برادیکاردی، تشنج، کما، میوز، استفراغ، هایپوتشن و ارست قلبی رخ میدهد.

مرگ میتواند در کمتر از یک ساعت از آوردن Overdose رخ دهد.

درمان مسمومیت شامل حفظ تنفس و فشار خون است. آنتاگونیست اپیوئید مثل نالوکسان کمک چندانی در رفع علائم نمیکند و ممکن است بروز تشنج را بدنال داشته باشد. باریتوراتها و بنزودیازپینها میتوانند تشنج را کنترل کنند. همودیالیز کمک چندانی نمیکند.

ترامادول مانع باز جذب منوآمینهای ترنسmitter نوراپی نفرین و سروتونین نیز می شود در نتیجه مصرف همزمان آن با مهار کننده آنزیم منوآمین اکسیداز که وظیفه تجزیه این نرونسمیترها را دارد باعث افزایش شدید سروتونیو و بروز سندرم سروتونین می شود.

علائم سندرم سروتونین: آزیتاسیون، هالوسینیشن، کما، تاکیکاردی، هایپر ترمی، هایپر رفلکسی، تهوع، استفراغ و اسهال بهتر است ترامادول به همراه کاربامازپین مصرف نشود چون کاربامازپین متابولیسم ترامادول را افزایش و اثر آنرا کم میکند ضمناً ترامادول خطر بروز تشنج را نیز افزایش میدهد.

بعلت متابولیسم کبدی ترامادول داروهایی که باعث مهار متابولیسم آن می شوند مثل فلوکستین، پاروکستین، آمی تریپتیلین (CYP2D6) کتوکونازول، اریترمایسین (CYP3A4) با کاهش متابولیسم ترامادول خطر بروز عوارض و تسنج و سندرم سروتونین را بالا می برند.

ترک withdrawal:

در صورت قطع ناگهانی مصرف مزمن ترامادول علائمی مثل اضطراب، تعریق، بی خوابی و درد رخ میدهد که در قطع تدریجی این علائم کمتر دیده می شوند.

مصرف ترامادول در بیماران با نارسایی کبدی و کلیوی باید کاهش یابد.

### بوپرنورفین:

شکل دارویی	حداقل قیمت	بوپرنورفین موجود در ایران
Sublingual Tablet	650	BUPRENORPHINE 0.4MG SL TAB

یک پارشیال آگونیست سنتتیک اپیوئیدی است.

PH محلول تزریقی آن بعلت اضافه کردن هیدروکلریک اسید برای افزایش حلالیت دارو اسیدی است  
PH3.5-5.5

محلول تزریقی آن با دیازپام ناسازگار است اما با نسبت یک به یک با آتروپین، پرومتازین، هالوپریدول، هیوسین و سرمهای قندی، نمکی و رینگر لاکتات سازگار است.

دوز تزریقی 0.3mg آن معادل 10mg مورفین تزریقی و 100mg مپریدین تزریقی است.

نسبت به مورفین طول اثر بیشتری دارد.



بعلت عوارض قلبی محدود در بسیاری از جراحی های قلبی (مثل بای پس) شکمی (کوله سیستکتومی)، ارتوپدی (تعویض لگن) بکار می رود.

نسبت به مورفین برای بیماران دچار مشکل قلبی کم خطر تر است.

بوپرنورفین به تنهایی یا همراه با نالوکسان برای ترک وابستگی به اپیوئیدها مصرف می شود.

کارایی آن در مواردی بهتر از متادون برای ترک بوده است.

گاهی از بوپرنورفین برای برگرداندن اثر فتانیل استفاده میشود (چون میتواند خاصیت آنتاگونیستی نشان دهد)

بصورت زیر زبانی برای موارد مقاوم افسردگی نیز مفید بوده است.

بوپرنورفین بصورت زیرزبانی، عضلانی و وریدی آهسته مصرف می شود. برای انفوزیون با نرمال سالین رقیق می شود.

برای تسکین درد 0.3mg هر 6 ساعت بصورت عضلانی یا وریدی

در مواردی که خطر بروز دپرسیون تنفسی بیشتر است دوز به نصف تقلیل داده می شود

برای کودکان 2 تا 12 سال 2-6 mcg/kg هر 4 تا 6 ساعت

برای کاهش درد بعد عمل تک دوز 60-180 mcg اثر ضد درد تا 48 ساعت ایجاد میکند

علت اضافه کردن نالوکسان به قرص زیرزبانی ترکیبی بوپرنورفین+نالوکسان این است که در صورتی فرد بخواهد فرم خوراکی را حل کرده و تزریق نماید دچار عوارض ترک شود! نالوکسان زیرزبانی جذب و اثر خاصی ندارد اما بصورت تزریقی اثر آنتاگونیستی نشان می دهد.

عوارض عصبی: سدیشن شایعترین عارضه است (دو سوم مصرف کنندگان)

گیجی و سرگیجه (10٪)، سردرد (5٪) و عوارضی مثل افسردگی، ضعف و خستگی، هالوسینیشن (1٪).  
بروز تشنج نادر است.

سرخوشی با آن کمتر از پنتازوسین و آنهم کمتر از مورفین است.

عوارض گوارشی: تهوع (10٪)، استفراغ (5٪)، عوارض یبوست، دهان خشک (1٪)

بروز بی اشتها و اسهال نادر است.

عوارض قلبی عروقی: هایپوتنشن (5٪) سایر عوارض مثل تاکیکاردی و برادیکاردی کمتر از 1 درصد

دپرسیون تنفسی بندرت رخ میدهد اما در صورت بروز به سختی با نالوکسان و دکسپرام بر میگردد  
 خارش و کهیر بندرت دیده می شود  
 باعث افزایش فشار CSF میشود.  
 کلاپس قلبی و تنفسی در افرادی که دیازپام و بوپرنورفین را توامان بصورت وریدی تزریق کرده بودند دیده شده.  
 چون بوپرنورفین از طریق سیتوکروم CYP3A4 متابولیزه میشود داروهای مهار کننده این سیتوکروم مثل کتوکونازول و اریترومايسين اثر آنرا افزایش و القا کننده های این سیتوکروم مثل فنی توئین، فنوباریتال و ریفامپین اثر آنرا کاهش می دهند.  
 مثلا تجویز 40 میلیگرم کتوکونازول به همراه بوپرنورفین غلظت پلاسمایی آنرا دو برابر میکند.  
 داروهای مثل هالوتان که جریان خون کبدی راه کاهش میدهند اثر بوپرنورفین را زیاد میکنند  
 مصرف همزمان با بیحس کننده های موضعی مثل بوپیواکائین و میپی واکائین شروع اثر و دوام اثر ضد دردی بوپرنورفین را افزایش میدهد.

## نالوکسان :

نالوکسان موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
NALOXONE HCL 0.4MG/1ML AMP	3400	AMPOULE

نالوکسان جذب از راه خوراکی ضعیفی دارد و از راه تزریقی طول اثر کوتاه 1 تا 2 ساعته دارد  
 نالتروکسان از راه خوراکی بخوبی جذب می شود، نیمه عمر 10 ساعته دارد و یک دوز خوراکی 100 میلی گرم آن آثار هروئین تزریقی را تا 48 ساعت مهار میکند.  
 نالمیفن مثل نالوکسان بصورت تزریقی بکار میرود ولی طول اثر آن بیشتر است (8 تا 10 ساعت)  
 فارماکودینامیک :

تنها در حضور داروهای آگونیست اثرات آنتاگونیست قابل توجهی نشان میدهند و گرنه در مصرف عادی تقریبا هیچ اثری نشان داده نمی شود

## داروهای ضد فشار خون (Antihypertensive Agents)

فشارخون: مقاومت عروق در برابر جریان خون

راههای کاهش فشارخون:

کلیه | عروق | قلب | مغز

انواع داروهای فشارخون:

مدر | بازکننده عروق | سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون | بلاک کننده کلسیم | مرکزی

4 مرکزی

3 ACE

2 دیورتیکها

1 بتابلاکرها

7 بازکننده های عروق

6 مهارکننده های کانال کلسیم

5 آلفا بلاکرها

اهمیت کنترل و کاهش فشار خون:

کاهش 5 میلیمتر جیوه در فشارخون باعث 34 درصد کاهش خطر بروز سکته میشود. 21 درصد خطر بیماریهای ایسکمیک قلبی را کم میکند و ریسک بروز دمانس، نارسایی قلبی و مرگ و میر بعلت بیماریهای قلبی را کاهش میدهد. سن بیمار، میزان آسیب به اندامهای حیاتی از عوامل موثر در انتخاب دارو هستند. دسته داروهای مختلف از لحاظ عوارض، کارایی و هزینه با هم متفاوت هستند. در حالت عادی کلسیم کانال بلاکرها و تیازیدها انتخابهای اول هستند و در افراد زیر 55 سال ACEis بهتر هستند. دیورتیکها به کلیه کمک می کنند املاح و آب بیشتری دفع کند در نتیجه حجم خون و فشار خون کاهش می یابد. علت اینکه مدرهای تیازیدی ترجیح داده میشوند این است که خاصیت بازکنندگی عروق هم دارند. اثر کامل تیازیدها با وجود اثر مدری سریعشان چندین هفته زمان لازم دارد.

آنتاگونیستهای آدرنژیک (بتابلاکرها- آلفا بلاکرها- مخلوط آلفا و بتابلاکر)

بتابلاکرها

با اینکه فشارخون را کاهش میدهند در مراحل انتهایی فشارخون مثل بقیه داروهای ضدفشارخون موثر نیستند. و چون در مقایسه با داروهای دیگر باعث بروز عوارضی مثل افزایش قندخون و خطر سکته میشوند بعنوان خط اول درمان توصیه نمی شوند. با این حال در افرادی که زمینه حمله قلبی داشتند بعنوان داروی پیشگیری کننده مورد تاکید هستند.

#### ◆ انتخاب شروع درمان دارویی:

چون صدمه به اعضای بدن ممکن است قبل از شروع علائم پرفشارخون ایجاد شود. در کنار بهبود سبک زندگی شروع درمان دارویی نیز لازم است. معمولا درمان کاهش فشارخون با داروهای کاهنده کلسترول همراه می شود. یک علت مهم انتخاب داروهای تیازیدی بعنوان خط اول درمان هزینه پائین درمان با این داروها است. معمولا دوزهای بالاتر از 25 میلیگرم هیدروکلرتیازید باعث بروز هایپوکالمی میشود در صورتی که بیماری با دوز کمتر هایپوکالمی شدید داشت احتمالا دچار هایپرآلدسترونیم است که یکی از عوامل ثانویه هایپرنتشن است. به همین منظور می توان از ترکیب این دارو با داروهای نگهدارنده پتاسیم مثل اسپیرنونلاکتون استفاده کرد. عوارض مهم تیازیدها هایپوکالمی، هایپرکلسترولمی و اختلال در تولرانس گلوکز است که میتوان ریسک بروز دیابت نوع دو را بالا برد. افراد بالای 55 سال بهتر است شروع درمانشان با کلسیم کانال بلاکر و تیازید باشد و زیر 55 سال با ACE اینهیبتورها. بعد از ACE میتوان CCB اضافه کرد و اگر لازم شد دیورتیک هم به این رژیم اضافه میشود. بجای دیورتیکها از بتابلاکرها هم می توان استفاده کرد.

☞ فاکتورهای مرتبط با بیمار که در انتخاب دارو تاثیر گذار است:

☞ سن: بالای 55 سال ← CCB و تیازید

☞ اضطراب ← بتا بلاکر

☞ آسم ← عدم مصرف بتابلاکر غیر اختصاصی (منع پروپرانولول)

☞ هایپرتروفی خوش خیم پروستات ← آلفا بلاکر

☞ دیابت ← ACE inhibitors و ARBs

☞ نفرس ← مدرها بدتر میکنند، لوزارتان سطح اوره خون را کاهش میدهد

☞ سنگ کلیه ← مدرهای تiazیدی

☞ بلاک قلبی ← بتابلاکرها و CCBهای غیرهیدروپیریدینی (غیر از آملودیپین و نیفیدپین) نباید مصرف شوند

☞ نارسایی قلبی ← با CCBهای غیر دیهیدروپیریدینی و آلفا بلاکرها و آگونیستهای آلفا 2 (کلونیدین) بدتر میشود اما بتابلاکرها، دیورتیکها و آنتاگونیستهای آلدوسترون مفید هستند

☞ بارداری ← متیل دوپا و هیدرالازین مناسب هستند. متوپرولول و لابتالول هم میتوانند بکار روند اما آتنولول بهتر است مصرف نشود

☞ نژاد ← در نژادهای آفریقایی مدرهای تiazیدی و CCBSها کارایی بیشتری در کاهش فشارخون دارند

☞ لرزش (ترمور) ← بتابلاکرها

### ◆ درجه بندی فشارخون

دسته	فشار سیستولیک	فشار دیاستولیک
هایپوتنشن	کمتر از 90	کمتر از 60
فشارخون مطلوب (نورموتنشن)	بین 90 تا 119	بین 60 تا 79
پره هایپرتنشن	بین 120 تا 139	بین 80 تا 89
مرحله یک هایپرتنشن	بین 140 تا 159	بین 90 تا 99
مرحله دو هایپرتنشن	بین 160 تا 179	بین 100 تا 109
کریز هایپرتنشن	بالتر از 180	بالتر از 110

📖 در حال حاضر فشارخون بالاتر از 90/140 نیاز به درمان دارد. کم کردن فشار سیستولی و دیاستولی بطور مشخصی میزان مرگ و میر در این بیماران را کاهش میدهد. بروز مشکلات کلیوی، سکنه های هموراژیک و نارسایی قلبی هم کم میشود. قبل از شروع به درمان دارویی، ترک سیگار و الکل باید تشویق شود، کاهش وزن

و تغذیه مناسب و حرکت و فعالیت فیزیکی کافی. بیماریهای همراه خصوصا دیابت و هایپرکلسترولمی باید کنترل شود چون با کنترل اینها فشارخون نیز تا حد زیادی تحت کنترل در می آید. درمان سریع دارویی موقعی است که فشار سیستولی بالای 180 میلیمتر جیوه و دیاستولی بالای 110 باشد. با درجات پائینتر فشارخون درمان بر اساس عوارض قلبی یا آسیب های ارگانهایی مثل کلیه و چشم انتخاب می شود. در هر صورت درمان دارویی در صورتی که برای بیش از 3 تا 6 ماه فشار سیستولی بالای 160 و دیاستولی بالای 100 باشد، باید شروع شود. فشار خون بالای مجزای سیستولی (فقط فشار سیستولی بالا می رود) در افراد سالمند شایع است و درمان آن باعث کاهش چشمگیر عوارض قلبی و عروق مغزی میشود. توصیه میشود اندازه گیری منظم فشار خون هر 24 ساعت یکبار توسط خود بیمار انجام شود. سندرم لباس سفید در حدود 20 درصد بیماران وجود دارد. (یعنی فشارخونی که در مطب اندازه گیری میشود بعلت استرس بیمار از فشارخون کلی بیمار بیشتر است)

#### ✓ دلایل ایجاد بیماری فشار خون

در موارد اندکی (5 تا 10 درصد) علت فشار خون قابل تعیین و برطرف کردن است که به آن فشارخون ثانویه میگویند (Secondary Hypertension) که علتیهای مثل:

⇐ بیماری کلیوی (تنگی شریان کلیوی)

⇐ بیماریهای اندوکراین (آکرومگالی، فنوسیتوکروم، تومورهای کارسینوئید، بیماری کوشینگ و هایپرآلدسترونسم)

⇐ ناهنجاریهای مادرزادی (coarctation of the aorta)

⇐ سوء مصرف مواد (اعتیاد به کوکائین)

در مقابل در بیشتر موارد علت زمینه ای فشار خون مشخص نیست (فشارخون اولیه Essential)، گرچه مصرف زیاد الکل و چاقی میتوانند علتیهای زمینه ساز باشند.

☞ به نظر می رسد عوامل بیوشیمی و فیزیولوژیک باعث تغییرات مورفولوژیک (شکل و ساختار) در جدار سرخرگها می شود که در نتیجه مقاومت عروق محیطی افزایش یافته و باعث بالا رفتن فشار خون می گردد.

◀ نقش تغییرات الکترولیتها:

تغییر در بالانس یونهای سدیم، کلسیم، پتاسیم در دیواره آرتریولها رابطه مستقیمی با بروز فشارخون اولیه دارد. افزایش مصرف نمک باعث افزایش حجم خون و بروز فشارخون می شود. هرچند تعادل میزان نرمال سدیم خون بوسیله سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون معمولاً حفظ می شود. با کاهش سدیم دریافتی روزانه بیماران بهتر میتوانند فشار خون خود را کنترل نمایند. شواهدی وجود دارد که مصرف مکملهای حاوی کلسیم و پتاسیم و حتی منیزیم میتواند اثرات مفیدی در کنترل فشار خون داشته باشند.

### 📖 فنوکروموسیتوم

📝 تومورهایی که در مدولای آدرنال قرار دارند کاتکول آمینهای زیادی ترشح میکنند که باعث بروز هایپر تنشن می شود (مهمترین کاتکول آمین ایجاد کننده فشارخون بالا اپی نفرین است) و درمان اصلی جراحی است.

### ◀ نقش نروترنسمیترهای اندوژن :

در کنترل مقاومت محیطی نقش دارند. مثلاً اندوتلین 1 اثرات وازوکانستریکتیو (تنگ کننده عروقی) خود را از طریق گیرنده های Eta در عضلات صاف عروق اعمال می کند. این گیرنده ها نقش خود را از طریق سنتز پروستاگلندین ها و نیتریک اکساید انجام می دهند. نقش نیتریک اکساید که از اندوتلیوم ترشح و باعث وازودیلشن (باز شدن عروق) میشود نیز پراهمیت است.

### ◀ نقش عوامل فیزیولوژیک و فارماکولوژیک:

فشارخون شریانی با قدرت خروجی قلب (برون ده قلبی) و مقاومت عروقی (بیشتر آرتریولها) تعیین می شود که هم توسط ① سیستم سمپاتیک و هم ② سیستم آنژیوتانسین-رنین-آلدوسترون کنترل می شود. داروهایی که برای کنترل فشارخون هستند روی این دو سیستم تاثیر میگذارند و به این دسته ها تقسیم میشوند:

◊ دیورتیک ها (ادرار آور) ◊ بتا بلاکر ها (آنتاگونیست های بتا-آدرنورسپتور)

◊ داروهایی که روی سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون تاثیر میگذارند:

◊ وازودیلتورها (بازکننده های عروق) ◊ آلفا بلاکر ها (آنتاگونیستهای آلفا-آدرنورسپتور)

◊ داروها با اثر مرکزی

## ☞ مدرها Diuretics

### ☑ مدرهای تیازیدی Thiazide diuretics

تیازیدهای موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
HYDROCHLOROTHIAZIDE 50MG TAB	100	TABLET
هیدروکلرتیازید در ترکیب با داروهای دیگر	حداقل قیمت	شکل دارویی
TRIAMTERENE-H (HYDROCHLOROTHIAZIDE) TAB	198	TABLET
LISINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE 20/12.5MG TAB	1100	TABLET
LISINAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE 20/25MG TAB	1200	TABLET
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 50/12.5MG TAB	360	TABLET

ترکیبات اسیدی هستند که از لحاظ ساختمانی به سولفونامیدها شبیه اند، بیشتر برای کنترل درازمدت ادم در نارسایی احتقانی قلب (CHF)، سیروز کبدی و سندرم نفروتیک به کار می روند.

### 📖 سندرم نفروتیک Nephrotic syndrome :

بیماری کلیوی که باعث پروتئینهای خون به ادرار میشود (پروتئینوری) و چون آلبومین زیادی از دست میدهند دچار ادم میشود (آلبومین بعلت خاصیت اسموزی آب را در خون حفظ میکرد)

### 🕒 مکانیسم اثر تیازیدها:

در توبولهای دیستال کلیه مانع بازجذب سدیم و کلر می شوند، حذف پتاسیم و منیزیم افزایش می یابد درحالیکه دفع کلسیم و اورات از کلیه کم می شود. در استفاده طولانی در ترشح انسولین اختلال بوجود می آورند و باعث افزایش قند خون می شوند.

### 🌸 اثرات ضد فشارخون:

به علت دفع املاح و بدنبال آن آب پلاسما از طریق کلیه ها باعث کاهش حجم و در نتیجه فشارخون می شوند. با این حال دیده شده در دوزهای پائین که دفع سدیم و پتاسیم زیاد نیست هم موثرند به علت فعال کردن کانالهای پتاسیم روی عضلات صاف عروق باعث هایپرپلاریزه شدن آنها و کاهش انقباض و باز شدن عروق است. بنابراین اثر بازکنندگی عروق محیطی نیز علاوه بر اثر مدری دارند.



## ◀ مدرهای لوپ Loop diuretics

فورزماید های موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
FUROSEMIDE 20MG/2ML AMP	3100	AMPOULE
FUROSEMIDE 40MG TAB	150	TABLET
FUROSEMIDE 40MG/4ML AMP	3400	AMPOULE

مثل فروزماید مدر بسیار قوی با طول اثر نسبتاً کوتاه هستند. اتصال پروتئینی بالا دارند و از توبولهای پروکسیمال ترشح میشوند اما روی  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  در قسمت بالارونده لوله هنله اثر می کنند. باعث افزایش جریان خون کلیوی و میزان فیلتراسیون گلومرولی می شوند. به علت اثر قوی و سریعشان برای کاهش ادم مغزی و ریوی استفاده می شوند. همچنین زمانیکه خون زیادی برای درمان آنمی شدید تزریق میشود برای کاهش حجم خون بکار می روند

## ☞ داروهای نگهدارنده پتاسیم Potassium-Sparing diuretics

مدرهای نگهدارنده پتاسیم موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
TRIAMTERENE-H TAB	198	TABLET
SPIRONOLACTONE 100MG TAB	1500	TABLET
SPIRONOLACTONE 25MG TAB	570	TABLET

اثر مدر ملایمی دارند، معمولاً برای جبران از دست دادن پتاسیم توسط تیازیدها به کار می روند. ممکن است صرفاً در محل لوله های جمع کننده اثر کنند مثل تریامترن و آمیلوراید، یا با رقابت با آلدسترون روی سلولهای لوله دیستال عمل کنند. آلدوسترون معمولاً روی لوله های دیستال کلیوی اثر میکند و باعث بازجذب سدیم و دفع پتاسیم و اسید  $\text{H}^+$  می شود.

## ■ مهارکننده های کرینیک انهیدراز:

کرینیک انهیدرازهای موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
ACETAZOLAMIDE 250MG TAB	400	TABLET
DORZOLAMIDE HCL 2% OPH DROP	45000	Sterile Eye Drops
DORZOLAMIDE+TIMOLOL 2%/0.5% OPH DROP	50000	Sterile Eye Drops
AZOPT® Brinzolamide 1% OPH DROP	141000	Sterile Eye Drops
TRUSOPT® Dorzolamide 2% 5ML OPH DROP	190900	Sterile Eye Drops

خیلی کم بعنوان مدر استفاده میشوند مانع باز جذب بیکربنات می شوند و گاهی برای کم کردن فشار داخل چشم در گلوکوم بکار می روند. اسیدوز متابولیک و دیورز قلیایی می دهند (استازولامید، دوزولامید، برینزولامید)

### ✱ مدرهای اسموتیک Osmotic diuretic

مدرهای اسموتیک موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
MANNITOL 10% 0.5L INF	17000	Injectable Solution (Infusion)
MANNITOL 20% 0.5L INF	23000	Injectable Solution (Infusion)

مانیتول برخلاف بقیه مدرها باعث افزایش اندکی در فشارخون بعد از تجویز می شود. بعد از تجویز وریدی در تمام عروق و بسیاری از بافتهای بدن و مایعات خارج سلولی پراکنده می شود. خود مانیتول از لحاظ فارماکولوژیکی مولکول بی اثری است اما چون براحتی از طریق فیلتراسیون گلومرولی از کلیه دفع می شود بعلت خاصیت اسموتیکش دیورز سریعی ایجاد می کند (50 گرم بصورت محلول 10 تا 20 درصد در عرض 20 دقیقه داده میشود). با دفع سریع آب مانع باز جذب آب و الکترولیتهای همراه آن در مجرای کلیوی می شود. مانیتول در جراحی آنورسیم آئورت یا در موارد یرقان شدید (severe jaundice) برای جلوگیری از بروز نارسایی کلیوی استفاده میشود. همچنین در ادمهای مغزی، گلوکوم و سرعت بخشیدن به دیورز در موارد مسمومیت دارویی بکار می رود.

### ☑ بتا بلاکرها یا آنتاگونیست های گیرنده بتا آدرنرژیک

معمولا برای کنترل آریتمی قلبی، حفاظت قلب بعد از سکته و کنترل فشارخون استفاده میشوند. باعث کم شدن اثر اپی نفرین (آدرنالین) و نوراپی نفرین روی گیرنده های بتا میشوند. سه نوع گیرنده بتا دیده شده:

بتا 1 که بیشتر در قلب و کلیه ها قرار دارد .

بتا 2 در ریه، کبد، رحم و عضلات صاف عروق هستند. و

بتا 3 که در سلولهای چربی قرار دارند.

کاربردهای بالینی :

☞ نارسایی احتقانی قلب

☞ فیبریلاسیون بطنی

☞ آنژین پکتوریس (صدری)

که هایپرتنشن	که گلوگوم	که ترمور اولیه
که سکتته قلبی	که پرولاپس دریچه میترا	که پیشگیری از میگرن
که کنترل علائم در هایپرتیروئیدیسم و اضطراب	که کاهش تعریق (هایپرهیدروزیس)	که فئوسیتوکروم
	که سندرم مارفان (گشادشدن آئورت)	

قبلا استفاده از بتابلاکرها در نارسایی احتقانی قلب ممنوع بود. کارودیلول و متوپرولول در حال حاضر به همراه دیورتیک ها و ACE برای کنترل این بیماری بکار می روند. بتابلاکرها غیر از بلاک گیرنده بتا 1 قلبی بر روی سیستم رنین/آنژیوتنسنین در کلیه هم اثر می گذارند. میزان رنین را کاهش می دهند و نیاز قلب به اکسیژن را با بهبود قابلیت انتقال اکسیژن توسط خون و کاهش مایع بین سلولی کاهش می دهند. بتا بلاکرها ضربان قلب را کاهش می دهند و با وجود کاهش اولیه ejection fraction در نهایت آنرا افزایش می دهند. تحریک اپی نفرین روی گیرنده های بتا 1 قلبی باعث افزایش فعالیت اینوتروپ و کرونوتروپ قلبی می شود.

☞ تحریک بتا 1 در کلیه باعث افزایش ترشح رنین می شود.

☞ تحریک گیرنده های بتا دو روی عضلات صاف شلی عضلات می دهد.

☞ باعث ترمور در عضلات اسکلتی میشود. افزایش گلیکوژنز در کبد و عضلات اسکلتی

☞ کاهش فعالیت سمپاتیک مرکزی در عبور از CNS

☞ کاهش آریتمی < دپرسیون گره سینوسی و هدایت آرتریوونتیکولار

☞ سوتالول علاوه بر اینها با مهار کانال پتاسیم اثر آنتی آریتمی بیشتری هم دارد

☞ فعالیت ذاتی سمپاتومیمتیک

◀ آنهایی که هم فعالیت آگونیستی و هم آنتاگونیستی روی گیرنده بتا نشان می دهند (پارشیاال آگونیست) پیندولول، اسبوتولول ISA دارند. برای افرادی مناسب است که با بتابلاکرها دچار برادیکاری شدید می شوند. اینها برای بعد از MI مناسب نیستند همین طور به اندازه بقیه بتابلاکرها برای کنترل آنژین و تاکی آریتمی مناسب نیستند.

بعضی از بتابلاکرها روی گیرنده آلفا 1 هم اثر آنتاگونیستی دارد که باعث اثر بازکنندگی بیشتر عروق می شود (لابتالول و کارودیلول).

مکانیسم اثر:

کاهش برون ده قلب بعلت بلاک گیرنده های بتا

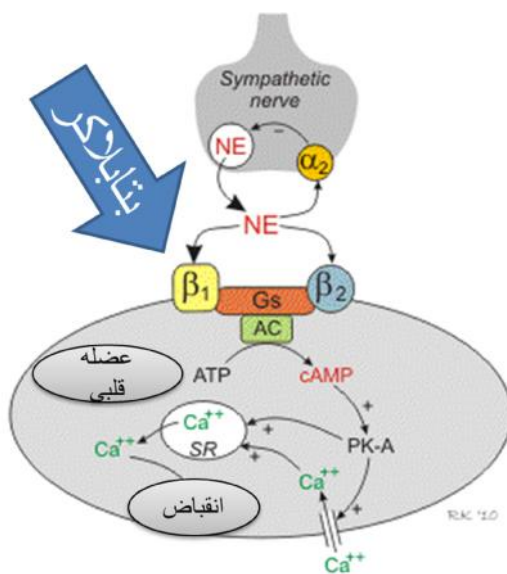
تنظیم دوباره (Resetting) بارورسپتورهای کاروتید و آئورت

مهاری ترشح رنین و سیستم رنین-آنژیوتنسن-آلدوسترون

مهاری پیش سیناپسی ترشح نورآدرنالین از پایانه های عصبی سمپاتیک

تاثیر روی CNS (در تزریق intraventric کاهش فشارخون دیده شده)

ترشح رنین از کلیه توسط گیرنده های بتا یک کنترل می شود و توسط بیشتر آنتاگونیستهای آن مهار می شود.



Abbreviations: NE, norepinephrine; Gs, G-stimulatory protein; AC, adenylyl cyclase; PK-A, cAMP-dependent protein kinase; SR, sarcoplasmic reticulum

پروپرانولول

شکل دارویی	حداقل قیمت	پروپرانولول های موجود در ایران
TABLET	100	PROPRANOLOL HCL 10MG TAB
AMPOULE	1600	PROPRANOLOL HCL 1MG/1ML AMP
TABLET	120	PROPRANOLOL HCL 20MG TAB
TABLET	150	PROPRANOLOL HCL 40MG TAB

اولین داروی این دسته بود که برای این منظور بکار میرفت اما درحال حاضر استفاده از آن کاهش یافته است. پروپرانولول آنتاگونیست غیر انتخابی گیرنده بتا است که اثرات پارشیال آگونیستی ندارد. نسبت به آتنولول

داروی نامناسبتری برای کنترل فشار خون است. برخی از اثرات نامطلوب پروپرانولول بعلت مهار گیرنده بتا دو است. مثلا برونکواسپاسم، انقباض عروق محیطی و هایپرگلیسمی. در نتیجه بلاک کننده های انتخابی مثل آتنولول انتخابهای بهتری هستند. پروپرانولول دارویی یا حلالیت بالا در چربی و اتصال پروتئینی زیاد است. بعلت حلالیت چربی بالا براحتی از BBB عبور میکند و ممکن است عوارض مرکزی مثل سدیشن، اختلال در خواب، کابوس و رویاهای آشفته ایجاد کند. پروپرانولول از جفت عبور میکند و ممکن است باعث برادیکاردی و هایپوگلیسمی در جنین شود.

### ☑️ آتنولول

شکل دارویی	حداقل قیمت	آتنولول های موجود در ایران
TABLET	200	ATENOLOL 100MG TAB
TABLET	130	ATENOLOL 50MG TAB

آنتاگونیست انتخابی بتا یک است. بدون اثرات پارشیال آگونیستی یا فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی. تقریبا قطبی است (محلول در آب) بنابراین بخوبی از دستگاه گوارش جذب نمیشود (50٪) با اینحال خیلی کم متابولیزه میشود و اثر عبور اولیه کبدی اندکی دارد. با وجود نیمه عمر کوتاه 6 ساعته یک تک دوز دارو تا 24 ساعت اثر دارد و بصورت تغییر نیافته از ادرار دفع میشود. از BBB و جفت عبور نمیکند و در نتیجه عوارض مرکزی خاصی ایجاد نمیکند.

### 📖 فعالیت ذاتی سمپاتومیمتیک : (ISA) Intrinsic sympathomimetic Activity

برخی داروهای بتابلاکر غیر از اینکه گیرنده بتا را بلاک می کنند روی همین گیرنده اثر آگونیستی هم دارند. یعنی پارشیال آگونیست گیرنده بتا هستند و اثر آنها بستگی به غلظت داروی بتابلاکر و غلظت ماده اندوژن مثل نوراپی نفرین دارد. مثل اسبوتولول Acebutolol و پیندولول Pindolol. این داروها در مواردی که بیمار با مصرف بتابلاکر دچار برادیکاردی شدید میشود به کار می روند. در مقایسه با بقیه بتابلاکرها این داروها اثر ضعیفتری در آئزین و تاکی آریتمی دارند. به طور کلی این داروها مزیت خاصی نسبت به سایر بتابلاکرها ندارند و صرفا در محدود بیماران که ضربان قلب در حال استراحت پائین (50-60) دارند ممکن است به کار روند.

### 📖 خاصیت تثبیت کنندگی غشا Membrane Stabilizing Effect

به معنی مهار پتانسیل عمل در غشا است، اهمیت بالینی زیادی ندارد چون در دوزهای بالای برخی داروهای بتا بلاکر این اثر مهار کانال سدیمی دیده میشود، مگر در گلوکوم که داروهای مورد استفاده نباید خاصیت تثبیت غشا داشته باشند (قطره چشمی تیمولول و بتاکسولول) و داشتن خاصیت تثبیت غشا در پروپرانولول که باعث کنترل بهتر تیروتوکسیکوز (بالارفتن شدید هورمون تیروکسین) می شود.

انتخابی بودن بلاگ گیرنده بتا: برونکواسپاسم و انقباض عروق محیطی (بلاک بتا 2)

کاهش ترشح رنین: بلاک بتا 1: افزایش کارایی ACEis

حلالیت در چربی: حلالیت در چربی بالاتر < عوارض عصبی بیشتر

اثر عبور اولیه: پروپرانولول و متوپرولول بیشتر < تداخل کبدی بیشتر

اثر روی خون و عروق: مانع تجمع پلاکت < فقط پروپرانولول، اثر روی چربی خون < کاهش HDL

داروهایی که روی سیستم رنین-آنژیوتنسن-آلدوسترون تاثیر می گذارند:

### سیستم رنین-آنژیوتنسن

نقش مهمی در تنظیم تون عروق بازی میکند. همچنین میزان ترشح آلدوسترون را کنترل می نماید. آلدوسترون هم به نوبه خود نقش تنظیم کننده روی تعادل سدیم و احتباس مایعات در بدن دارد.

ترشح رنین:

رنین در آرتریولهای آوران کورتکس کلیوی ساخته می شود و در اثر محرکهای فیزیولوژیک ترشح می شود. مثل:

فشار آرتریول: کاهش پرفیوژن کلیوی فشار روی دیواره عروق آوران آرتریولهای را کاهش می دهد و باعث ترشح رنین می شود.

غلظت سدیم: کاهش غلظت سدیم در مدولا توبول دیستال ترشح رنین را افزایش می دهد.

فاکتورهای نروژنیک: تحریک اعصاب در plexus کلیوی باعث ترشح رنین میشود. این تحریک عصبی توسط نرون های آوران سمپاتییک و در اثر ترشح نورآدرنالین و فعال کردن گیرنده های بتا یک صورت می گیرد.

## تشکیل آنژیوتنسن دو: Angiotensin II

بعد از ترشح، رنین روی آلفاگلوبولین پلاسما اثر میکند و یک دکاپتید را جدا میکند. این دکاپتید خودش اثر خاصی ندارد اما به سرعت تبدیل به اکتاپتیدی به نام آنژیوتانسین دو میشود. آنژیومی که این تبدیل را انجام می دهد آنزیم ACE نام دارد. این آنزیم بیشتر در اندوتلیوم عروقی است (در ریه بیشتر است) آنژیوتانسین دو، نیمه عمر بسیار کوتاهی دارد و به سرعت توسط آمیتوپپتیدازهای مختلف به پپتیدهای دیگر تجزیه می شود.

### ● گیرنده های آنژیوتانسین:

گیرنده آنژیوتانسین دو نوع است که نوع AT1 با اهمیت تر از AT2 است. بعد از اتصال این فرایندها رخ میدهند:

① وازوکانستریکشن کلی آرتریولها

② ترشح کاتکول آمینها از مدولای آدرنال

③ ترشح نورآدرنالین از انتهای اعصاب سمپاتیک

④ ترشح آلدوسترون توسط سلولهای ناحیه گلوکوزا در کورتکس آدرنال

● مهار سیستم رنین-آنژیوتنسن-آلدوسترون

این سیستم از طرق مختلف و با داروهای مختلف قابل مهار کردن است 4 نوع مهار عمده شامل:

◀ مهار ترشح رنین      ▶ مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتنسن ACE inhibitors

◀ آنتاگونیستهای گیرنده آنژیوتنسن      ▶ آنتاگونیست های آلدوسترون

### مهار ترشح رنین:

☞ ترشح رنین توسط هورمون پروتئینی ANP (Atrial Natriuretic Peptide) مهار میشود. این هورمون در سلولهای عضلات صاف سرخرگها قرار دارد و در اثر فشار و تنشی که به دیواره رگها وارد می شود آزاد میشود. مثلا وقتی حجم خون افزایش می یابد یا در نارسایی کلیوی و نارسایی احتقانی قلب. ANP چندین کار دیگر هم انجام میدهد مثل کاهش تشکیل و رها شدن آنژیوتانسین دو و آلدوسترون، اندوتلین و آنتی دیورتیک هورمون ADH. افزایش فیلتراسیون گلومرولی و میزان دفع سدیم، همچنین اثرات وازودیلاتور روی آرتریولها

دارد. بخشی از اثرات داروهای بتابلاکر از طریق کاهش ترشح رنین صورت می گیرد. داروهای مهارکننده رنین مثل Enalkiren و Remikiren ساخته شده اند اما هنوز بصورت بالینی مورد استفاده قرار نگرفته اند.

### ☑ مهارکننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ACEis

داروهای مهار کننده آنزیم ACE موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
CAPTAPRIL 25MG TAB	170	TABLET
CAPTAPRIL 50MG TAB	260	TABLET
LISINOPRIL 10MG TAB	440	TABLET
LISINOPRIL 20MG TAB	770	TABLET
LISINOPRIL 5MG TAB	280	TABLET
LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE 20/12.5MG TAB	1100	TABLET
LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE 20/25MG TAB	1200	TABLET
ENALAPRIL MALEATE 10MG TAB	200	TABLET
ENALAPRIL MALEATE 2.5MG TAB	150	TABLET
ENALAPRIL MALEATE 20MG TAB	260	TABLET
ENALAPRIL MALEATE 5MG TAB	180	TABLET

داروهای زیادی از این دسته ساخته شده و مورد استفاده قرار میگیرند. این داروها فشارخون را از طریق کاهش تبدیل آنژیوتانسین 1 به آنژیوتانسین 2 و در نتیجه کاهش مقاومت محیطی (بیشتر روی تون آرتریولها). ضربان قلب معمولا تغییری نمیکند و حتی ممکن است اندکی افزایش یابد. (تاکیکاردی رفلکسی). بروز افت فشارخون وضعیتی (postural hypotension) به ندرت پیش می آید. جریان خون کلیوی معمولا بیشتر، ترشح آلدوسترون کاهش، دفع سدیم افزایش و پتاسیم خون بالا میرود. عوارضی مثل سرفه خشک مزمن، کاهش حس چشایی و اختلالات گوارشی دیده می شود. برخی از این عوارض به علت تجمع ماده برادیکینین است (چون تجزیه آن توسط آنزیم ACE انجام می شد)

☐ این داروهای معمولا برای درمان موارد فشارخون خفیف تا متوسط بکار می روند و معمولا با یک داروی مدر همراه میشوند. باعث وازودیلتیشن می شوند هم با کاهش تولید آنژیوتانسین دو که یک منقبض کننده قوی عروق است و هم افزایش برادیکینین که اثر شل کننده روی عضلات صاف عروق دارد. باعث افزایش حساسیت به انسولین میشوند بنابراین در بیماران دیابتی انتخاب مناسبی هستند. همچنین با کم کردن پره لود و افتلود به بهبود شرایط بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب کمک می کنند.



## ☑ آنتاگونیستهای گیرنده آنژیوتانسین

مهارکننده های آنژیوتانسین 1 موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
LOSARTAN POTASSIUM 25MG TAB	300	TABLET
LOSARTAN POTASSIUM 50MG TAB	550	TABLET
LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 50/12.5MG TAB	360	TABLET
VALSARTAN 160MG CAP	2400	CAPSULE
VALSARTAN 160MG TAB	2400	TABLET
VALSARTAN 40MG CAP	700	CAPSULE
VALSARTAN 40MG TAB	700	TABLET
VALSARTAN 80MG CAP	1300	CAPSULE
VALSARTAN 80MG TAB	1300	TABLET
MICARDIS® (Telmisartan)		TABLET

☉ تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده AT1 دارند و اثرات آنژیوتانسین دو را مهار می کنند. بنابراین خیلی از اثرات آنها شبیه ACEIs است. اما با این تفاوت که مانع تجزیه برادیکینین و سایر کینین های مشابه نمی شوند. افزایش پتاسیم خون خصوصا در افراد سالمند ممکن است رخ دهد.

## ☑ آنتاگونیستهای آلدوسترون

اسپیرنولاکتون های موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
SPIRONOLACTONE 100MG TAB	1500	TABLET
SPIRONOLACTONE 25MG TAB	570	TABLET

☉ به رسپتورهای آلدوسترون در لوله دیستال متصل می شوند و اثرات مینرالوکورتیکوئیدی آلدوسترون را مهار می کنند. استفاده فعلی آنها محدودتر شده است. در حال حاضر بیشتر برای ادم ناشی از سیروز کبدی و نارسایی احتقانی قلب مصرف می شود. همینطور بعلت اثرات آنتی اندروژن در درمان اختلالات هورمونی مثل هیرسوتیسم در خانمها مصرف می شود. عوارض مثل هایپرکالمی، اختلالات گوارشی و ژنیکوماستی ایجاد می کنند.

## ☑ وازودیلاتورها (بازکننده های عروقی) Vasodilators

شامل:

☞ مهارکننده های کانال کلسیم (آنتاگونیست های کلسیم)

☞ هیدرالازین

☑ مهارکننده های کانال کلسیم CCB Calcium Channel Blocking drugs

کلسیم کانال بلاکرهاى موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
AMLODIPINE 10MG TAB	160	TABLET
AMLODIPINE 2.5MG TAB	125	TABLET
AMLODIPINE 5MG TAB	160	TABLET
DILTIAZEM HCL 60MG TAB	260	TABLET
DILTIAZEM HCL SR 120MG TAB	550	TABLET
NIFEDIPINE 10MG PEARL	140	PEARL
NIFEDIPINE 10MG TAB	300	TABLET
NIMODIPINO GES® 10MG/50ML VIAL	81500	VIAL
NIMOTOP® 10MG/50ML VIAL	290000	Injectable Solution (Infusion)
NIMOTOP® 30MG TAB	5400	TABLET
VERAPAMIL HCL 40MG TAB	230	TABLET
VERAPAMIL HCL 80MG TAB	120	TABLET

کلسیم نقش مهمی در انقباض عضلات صاف عروق بازی میکند. در مرحله دیپلاریزاسیون، کلسیم از طریق کانالهای وابسته به ولتاژ وارد سلول یا از شبکه رتیکولوم اندوپلازما خارج میشود. در نهایت این کلسیم با کالمودولین ترکیب شده و میوزین کیناز را فعال و باعث فسفریله شدن آن و جداسدن از رشته های اکتین میشود. در نتیجه انقباض رخ میدهد. مهارکننده های کانال کلسیم باعث مهار ورود کلسیم از طریق بلاک گیرنده وابسته به ولتاژ کلسیم می شوند. در نتیجه شلی عضلات عروقی و گشاد شدن عروق اتفاق می افتد. بعضی از این داروها مثل وراپامیل و دیلتیازم بر روی هدایت و انقباض قلبی هم اثر میگذارند و بعنوان داروهای ضد آریتمی هم مصرف می شوند. در مقابل آنتاگونیست های دی هیدروپیریدینی فقط روی عضلات صاف عروق موثراند و کاربرد زیادی در درمان فشارخون بالا و آنژین دارند. (مثل آملودیپین) عوارض این دسته داروها شامل ادم، سردرد، فلاشینگ و افت فشارخون وضعیتی است.

هیدرالازین

هیدرالازین های موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
HYDRALAZINE HCL 10MG TAB	250	TABLET
HYDRALAZINE HCL 25MG TAB	500	TABLET
HYDRALAZINE HCL 50MG TAB	1000	TABLET

باعث وازودیلاسیون عروق از طریق شل کردن عضلات صاف آنها با مهار خروج کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی میشود. چون بیشتر بر روی آرتریولها تاثیر میگذارد باعث افت فشارخون وضعیتی نمی شود. تاکیکاردی رفلکسی و احتباس مایعات با این دارو شایع است اما میتوان به وسیله کاربرد همزمان داروهای بتابلاکر و مدرها این عوارض را کنترل کرد. هیدرالازین گاهی در درمان اورژانسی فشارخون بالا بکار میرود همینطور در فشارخون بالای دوران بارداری. درمان طولانی خصوصا با دوزهای بالا باعث بروز واکنش سیستم ایمنی که شبیه لوپوس اریتماتوس سیستمیک است می شود.

📖 لوپوس اریتماتوس سیستمیک SLE:

یک بیماری اتوایمیون است، سیستم ایمنی بدن به سلولها و بافتهای بدن حمله می کند و باعث التهاب و تخریب بافتها می شود. معمولا اعضای مثل قلب، مفاصل، ریه ها، عروق، کبد و سیستم عصبی را درگیر میکند. در زنها بیشتر از مردها دیده می شود.

#### ماینوکسیدیل

شکل دارویی	حداقل قیمت	ماینوکسیدیل های موجود در ایران
TABLET	820	MINOXIDIL 10MG TAB
SOLUTION	18500	MINOXIDIL 2% 60ML TOP SOL
SOLUTION	22000	MINOXIDIL 5% 60ML TOP SOL
SOLUTION	13200	MINOXIDIL COMPOUND TOP SOLUTION

یک وازودیلاتور قوی است و اثرش را با باز کردن کانالهای پتاسیم در عضلات صاف دیواره عروق انجام می دهد. باعث احتباس نمک و آب میشود و ادم محیطی می دهد. فقط در موارد فشارخون شدید بکار می رود. به علت اثر آن در بروز هیرسوتیسم بطور موضعی در کنترل ریزش مو استفاده می شود.

## ☑ آلفا بلاکر ها alpha-Adrenoceptor antagonists

آلفابلاکرهایی که برای درمان فشارخون بالا استفاده میشوند شامل:

● فنوکسی بنزامین      ● فتولامین      ● پرازوسین      ● ترازوسین و غیره هستند

در گذشته بیشتر برای درمان فشارخون بالای ناشی از ترشح زیاد کاتکول آمینها به کار می رفتند تا درمان فشارخون اولیه. همین طور برای بهبود جریان خون عضوی در درمان شوک و در موارد محدودی به عنوان بازکننده عروق محیطی. فنوکسی بنزامین و فتولامین آنتاگونیستهای انتخابی نیستند و هم گیرنده آلفا 1 و هم آلفا 2 را مهار میکنند. بنابراین باعث ترشح نورآدرنالین می شوند. و چون فقط گیرنده های آلفا مهار شده اند اثر نورآدرنالین بر روی گیرنده های بتا باعث بروز تاکیکاردی می شوند. داروهایی مثل پرازوسین و ایندورامین بر روی گیرنده آلفا 1 انتخابی تر اثر می کنند، بنابر این باعث ریلیز نورآدرنالین و بروز تاکیکاردی کمتری می شوند.

### پرازوسین

شکل دارویی	حداقل قیمت	پرازوسین های موجود در ایران
TABLET	150	PRAZOSIN 1MG TAB
TABLET	300	PRAZOSIN 5MG TAB

بیشتر بر روی گیرنده آلفا یک انتخابی است. حدود 10 برابر از فتولامین در کنترل فشارخون ناشی از نورآدرنالین موثر است. چون باعث افزایش ترشح کاتکول آمینها نمی شود در نتیجه تاکیکاردی و دیس آریتمی کمی ایجاد می کند. مصرف دارو در روزهای اول ممکن است باعث بروز پدیده ای به نام «پدیده دوز اول» میشود که در آن افت فشارخون شدید باعث فینت و سقوط فرد می شود. علت این پدیده بخاطر افت فشارخون وضعیتی فرد است که می تواند با مصرف دارو در موقع خواب برای روزهای اولیه و به آهستگی بلند شدن از تختخواب پیشگیری شود.

☞ ترازوسین هم مثل پرازوسین است با اثر طولانی تر و تامسولوسین دارویی است که بیشتر بر روی عضلات مجرای ادراری موثر است و در کنترل علائم بزرگ شدن خوش خیم پروستات BPH بکار می رود.

شکل دارویی	حداقل قیمت	ترازوسین های موجود در ایران
TABLET	190	TERAZOSIN 2MG TAB
TABLET	300	TERAZOSIN 5MG TAB

شکل دارویی	حداقل قیمت	تامسولوسین های موجود در ایران
CAPSULE	2900	TAMSULOSIN 0.4MG CAP
CAPSULE	11700	OMNIC® 0.4MG CAP
CAPSULE	4800	MODALUSIN® 0.4MG CAP
CAPSULE	5470	TAMSULOSIN-HEXAL® 0.4MG CAP

## ☑ داروهای ضد فشارخون با اثر مرکزی

### ☑ متیل دوپا Methyldopa

شکل دارویی	حداقل قیمت	متیل دوپا موجود در ایران
TABLET	700	METHYLDOPA 250MG TAB

به سرعت از BBB عبور می کند و در CNS تبدیل به آلفا-متیل نورآدرنالین می شود و با اثر بر روی بصل النخاع از طریق اثر آگونیستی بر گیرنده های آلفا دو باعث کاهش فشارخون می شود. عوارض متیل دوپا شامل گیجی و افسردگی، ادم، راش و هپتاتوتوکسیسیته است. در درمان درازمدت آنمی همولیتیک در برخی بیماران دیده می شود. متیل دوپا داروی بی ضرری در بارداری، آسم و نارسایی قلبی است. با این حال مصرف آن بسیار کاهش یافته.

تنظیم عصبی اتونوم فشار خون

☐ نوراپی نفرین < تمایل به گیرنده آلفا

☐ اپی نفرین < تمایل به گیرنده بتا

☐ گیرنده آلفا 1 < سلول پس سیناپسی عضلات صاف < انقباض عروق

☐ گیرنده آلفا 2 < غشا پیش سیناپس اعصاب آزاد کننده نوراپی نفرین < کاهش ترشح نوراپی نفرین (فیدبک منفی)

☐ داروهای فشارخون با اثر روی گیرنده آلفا: یا آنتاگونیست آلفا 1 یا آگونیست آلفا 2

☐ اپی نفرین < اثر روی گیرنده بتا 1 < افزایش سرعت و قدرت انقباض عضله قلب (افزایش فشارخون)

☐ اپی نفرین < اثر روی گیرنده بتا 2 < شل شدن عضلات صاف و باز شدن عروق (کاهش فشارخون)

## کلونیدین

کلونیدین موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
CLONIDINE HCL 0.2MG TAB	130	TABLET

ابتدا به عنوان یک داروی موضعی منقبض کننده عروقی معرفی شد و اثرات ضد فشارخون آن به طور اتفاقی آشکار شد. تزریق وریدی کلونیدین در ابتدا با اثر بر روی گیرنده های آلفا 1 باعث افزایش موقت فشارخون به همراه انقباض عروق محیطی میشود. اما اثر بعدی کاهش فشارخون و برادیکاردی بیشتر بعلت اثر آگونیستی آن روی گیرنده آلفا-2 در CNS است. کلونیدین معمولاً باعث سدیشن و خشکی دهان می شود. مصرف این دارو به عنوان داروی کاهشده فشارخون بسیار محدود شده بدین خاطر که بعد از مصرف طولانی وقتی به طور ناگهانی مصرف دارو قطع شود افزایش فشارخون زیادی در فرد بروز میکند Rebound hypertension. کلونیدین در دوزهای کم برای پیشگیری از میگرن و سندرم توره به کار می رود. کلونیدین همچنین برای کاهش MAC داروهای بیهوشی و بهبود اثرات ضد درد به کار می رود.

### درمان فشارخون

در بسیاری از بیماران فشارخون اولیه با درمان خوراکی به تدریج قابل کنترل است. در اکثر موارد به بیشتر از یک دارو نیاز است که از دو تا چهار دسته مختلف دارویی می توانند باشند. درمان ترکیبی دارویی معمولاً کارایی کنترل فشارخون را بالا برده و باعث کاهش عوارض دارویی می شود. تا قبل از این مدرهای تیازیدی و بتابلاکرها داروهای معمول خط اول کنترل فشارخون بودند. اما در مشکلاتی مثل آنژین صدری ( angina pectoris)، بیماری مزمن انسدادی ریوی (COPD)، نارسایی عروق محیطی ( Peripheral Vascular disease)، دیابت و نقرس (Gout) این دو دسته دارویی مشکل بیماران را تشدید می کردند. همچنین در موارد فشارخون شدید داروهای با اثر مرکزی مثل هیدرالازین، با اثر مرکزی مثل متیل دوبا و بازکننده های عروق محیطی مثل هیدرالازین به این رژیم تیازیدی و بتابلاکرها اضافه میشدند. اما در حال حاضر مهارکننده های کانال کلسیم دی هیدروپیریدینی (آملودیپین)، مهارکننده های آنزیم ACE (کاپتوپریل، انالاپریل، لیزینوپریل) و آنتاگونیست های آنژیوتنسین دو (لوزارتان، والزارتان، تلمیزارتان) و آنتاگونیستهای آلفا-1 (پرازوسین، ترازوسین) بیشتر به کار می روند. عوارض این داروها عمدتاً کمتر است و بر روی چربی و قند خون تاثیر خاصی ندارند. بر اساس شرایط بیمار این داروها ارجحیت دارند. مثلاً مهارکننده

های ACE در نارسایی قلبی یا مهارکننده های کانال کلسیم در آنژین و نارسایی عروق محیطی، و آلفا 1 بلاکرها در بیمارانی که دچار مشکل هایپرتروفی خوش خیم پروستات هستند.

سن: بالای 55 < CCB و تیازیدها | زیر 55 < ACEi و ARBs

اضطراب: بتابلاکر

آسم: عدم مصرف بتابلاکر غیر اختصاصی

هایپرتروفی خوش خیم پروستات: آلفا بلاکر

دیابت: ARBs | ACEi

نقرس: مدرها استفاده نشوند | اوزارتان سطح اوره خون را کاهش میدهد

سنگ کلیه: تیازیدها

نارسایی احتقانی قلبی: بتابلاکرها | دیورتیک ها | آنتاگونیست های آلدوسترون

بارداری: هیدرالازین و متیل دوپا

ترمور: بتابلاکرها

### اورژانس های فشارخون Hypertensive Emergencies

✓ در برخی موارد لازم است که فشارخون بلافاصله کاهش یابد. این موقعیتهای مثل انسفالوپاتی به همراه فشارخون بالا، هموراژی داخل مغزی، دایسکشن آئورت (پارگی لایه داخلی)، نارسایی حاد قلبی و فشارخون دوران بارداری. در این موارد لازم است دارو بصورت تزریقی داده شود، با در نظر گرفتن این نکته که کاهش شدید فشارخون هم بعلت کاهش جریان مغزی، کلیوی و قلبی باید پیشگیری شود.

✓ داروهایی که برای این منظور به کار می روند شامل:

دiazوکساید، هیدرالازین، متوپرولول، لابتالول و سدیم نیتروپروساید هستند.

## دیازوکساید

دیازوکساید های موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
DIAZOXIDE 100MG CAP	6500	CAPSULE
DIAZOXIDE [CRISTALIA] 300MG/20 ML AMP	84000	AMPOULE

\*از لحاظ ساختمانی شبیه مدرهای تiazیدی است. با این حال باعث احتباس سدیم می شود. دیازوکساید مثل تiazیدها با فعال کردن کانال پتاسیمی در عضلات صاف عروق باعث خروج بیشتر پتاسیم و در نتیجه هایپرپلازیه شدن آن می شوند. در نتیجه ریلکسیشن عروق رخ می دهد. فعالیت جبرانی بارورپستورها در اثر کاهش فشارخون ممکن است باعث افزایش ضربان قلب و افزایش ترشح رنین شود. دیازوکساید با تزریق سریع وریدی ( $1-3\text{mg/kg}$  با حداکثر تک دوز  $150\text{mg}$ ) داده می شود. در عرض چند دقیقه پاسخ دیده می شود و اگر تجویز دارو دوباره تکرار نشود فشارخون در عرض 4 تا 24 ساعت بعد به سطح اولیه اش می رسد. استفاده همزمان از مدر سریع الاثری مثل فورزماید در موارد ادم ریوی یا نارسایی کلیوی مفید است. دیازوکساید و تiazیدها همچنین با فعال کردن گیرنده پتاسیم در جزایر لانگرهانس باعث کاهش ترشح انسولین می شوند. در نتیجه این داروها اثرات دیابتوزینگ دارند و می توانند اثر داروهای کاهنده قند خون را مختل کنند. به خاطر این اثر دیازوکساید روی کاهش ترشح انسولین، این دارو به صورت خوراکی در کنترل هیپوگلیسمی مزمن که بعلت هایپرپلازی یا تومور پانکراس ایجاد شده، مورد استفاده قرار می گیرد. دیازوکساید و تiazیدها همچنین با فعال کردن گیرنده پتاسیم در جزایر لانگرهانس باعث کاهش ترشح انسولین میشوند. در نتیجه این داروها اثرات دیابتوزینگ دارند و میتوانند اثر داروهای کاهنده قند خون را مختل کنند. به خاطر این اثر دیازوکساید روی کاهش ترشح انسولین، از این دارو بصورت خوراکی در کنترل هیپوگلیسمی مزمن که بعلت هایپرپلازی یا تومور پانکراس ایجاد شده، مورد استفاده قرار می گیرد.

### افزایش فشارخون در بارداری

یکی از علتهای مرگ مادر و جنین بروز فشارخون بالا در حین بارداری است. حتی افزایش متوسط در فشارخون دیاستولیک و فشار متوسط شریانی در سه ماهه دوم بارداری میتواند منجر به زایمان جنین مرده یا کندی رشد جنین شود. افزایش فشارخون در سه ماهه سوم با افزایش خطر مرگ مادر همراه است. بنابراین کنترل فشارخون در حین بارداری چه علت آن اولیه یا ثانویه یا بخاطر پره اکلامپسی باشد اهمیت حیاتی دارد. درمانهای غیردارویی مثل استراحت مطلق اغلب موثراند اما در بسیاری موارد به کمک دارو نیاز است.



دایورتیکهای تیازیدی، مهارکننده های ACEi، بتابلاکرها، لیپوفیل و کلونیدین داروهایی هستند که نباید در بارداری مصرف شوند. ممکن است باعث هیپوولومی و کاهش پرفیوژن جنینی هم شوند. ACEis باعث اختلال شدید در فشارخون و عملکرد کلیوی جنین می شوند همچنین باعث نقص در تشکیل جمجمه و کاهش مایع آمنیوتیک (Oligohydramnios) می شوند. بتابلاکرها، لیپوفیل مثل پروپرانولول از جفت عبور می کنند و باعث برادیکاردی، کندی رشد، دپرسیون تنفسی و هایپوگلیسمی در جنین می شوند.

کلونیدین می تواند باعث کاهش ضربان قلب جنین شود و ممکن است اثرات تراژون هم داشته باشد. با اینکه مهارکننده های کانال کلسیم در کل بی ضرر هستند اما می توانند زمان زایمان را به تعویق بیندازند. متیل دوبا و بتابلاکرها، غیرلیپوفیل (مثل آتنولول) و هیدرالازین داروهای مناسب برای کنترل فشارخون دوران بارداری هستند.

#### داروهای ضدفشارخون و بیهوشی:

بسیاری از داروهایی که در بیهوشی استفاده می شوند اثرات مهاری روی سیستم خودکار (اتونوم) دارند و در نتیجه از لحاظ تئوری باید اثرات داروهای کاهنده فشارخون را تقویت کنند. زمانی توصیه می شد مصرف داروهای کاهنده فشارخون دو هفته قبل از بیهوشی متوقف شود. اما این دید دیگر محلی از اعراب ندارد. افزایش فشارخون خطر جدی است مثلاً در حین لارینگوسکوپی و انتوباسیون افزایش فشارخون رخ می دهد که در بیماران مبتلا به پرفشارخونی کنترل نشده پرخطر است. همچنین قطع ناگهانی داروهایی مثل کلونیدین و بتابلاکرها میتواند باعث برگشت بیشتر فشارخون شود.

#### داروهای ضدفشارخون و جراحی:

در حال حاضر توصیه استاندارد ادامه داروهای ضدفشارخون تا چند ساعت قبل از جراحی است. با این حال کنترل فشارخون در حین جراحی زمان تحریکات جراحی و دستکاری مسیر تنفسی لازم است.

#### بلاک قبل عمل گیرنده های بتا

مطالعات اخیر نشان می دهد مهارشدید گیرنده های بتا 1 در مبتلایان بیماریهای کرونری پیش از عمل با فواید زیادی همراه است و باعث کاهش میزان مرگ و میر این بیماران می شود. در این شرایط داروی بسیار کوتاه اثر بتابلاکرا اسمولول مفید است. اسمولول انتخابی روی گیرنده بتا 1 اثر می کند و خواص سمپاتومیمتیک ذاتی یا فعالیت تثبیت غشایی ندارد. بعد از تزریق وریدی (50-200 mcg/kg/min) اثر سریعی

دارد و بعد از 20 دقیقه بی اثر میشود. طول اثر کوتاه این دارو بعلت هیدرولیز سریع توسط استرازاها است. این خصوصیات باعث می شود داروی مناسبی برای استفاده در کنترل پاسخ افزایش فشارخون ناشی از فاز اینداکشن و ریکاوری بیهوشی باشد. اسمولول همچنین در کنترل تاکیکاردی فوق بطنی، آنژین ناپایدار و کنترل MI حاد به کار میرود.

**سایر داروها:**

**آدنوزین:**

☑️ اثرات اینوتروپ و کرونوتروپ منفی دارد و قبل عمل می تواند مصرف شود. برای کنترل سریع تاکیکاردی بطنی نیز اندیکاسیون دارد. باعث افزایش خروج پتاسیم و ممانعت از ورود کلسیم می شود، در نتیجه هایپرپلاریزاسیون شدید ایجاد می کند.

**آگونستهای آلفا-2**

☑️ (Dexmedetomidine , Azepepol) فعالیت آدرنرژیک هم مرکزی و هم محیطی همچنین میزان نیاز به داروهای بیهوشی را کاهش می دهند. در کل در بیماران مبتلا به فشارخون بالا مراقبت بیشتری نسبت به بیماران با فشارخون نرمال لازم است.

## القا هایپوتنشن

کم کردن فشارخون برای کاهش میزان خونریزی در حین جراحی استفاده می شد. در ابتدا با آرتریو تومی Arteriotomy یعنی ایجاد فشار منفی روی اعضای پائینی و بلاک قوی نخاعی و اکسترادورال بوسیله بیحس کننده های موضعی صورت می گرفت. بسیاری از گازهای جدید بیهوشی بر اساس دوز مصرفیشان می توانند باعث کاهش فشارخون در حین بیهوشی شوند. میزان موارد افت فشارخون در حین جراحی در دو دهه اخیر بسیار کاهش یافته است. در حال حاضر از دو داروی سدیم نیتروپروساید و گلیسریل تری نترات (TNG) برای القا افت فشارخون کنترل شده در حین جراحی (خصوصا جراحی های ENT و نروسرجری) بکار می رود.

## سدیم نیتروپروساید Sodium Nitroprusside

سدیم نیتروپروساید موجود در ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
NITROPRESS® SODIUM NITROPRUSSIDE 50MG 2ML AMP	50100	AMPOULE

☑ گروه نیترو (-N=O-) در مولکول دارو با گروههای سولفیدریل (-SH) در جدار عضلات صاف عروق واکنش میدهد و نیتریک اکساید و نیتروزیتول تشکیل می دهد. هر دو این متابولیتها باعث تحریک گوانیل سیکلاز، افزایش سطح cGMP و ایجاد ریلکسیشن عضلات صاف عروق می شوند. سدیم نیتروپروساید هم باعث باز شدن سرخرگها و هم سیاهرگها می شود. این تاثیرات باعث افزایش ظرفیت نگهداری خون در سیاهرگها شده و مقاومت عروق محیطی و برون ده قلب را کاهش می دهد.

⚠ چون نیتروپروساید روی عضله قلبی تاثیر مهاری ندارد تاکیکاردی رفلکسی ممکن است ایجاد شود و نیاز به بتابلاکر برای مهار این تاکیکاری باشد. جریان خون کلیوی و فیلتراسیون گلومرولی معمولاً تغییری نمیکنند اما رنین پلازما افزایش می یابد. با این حال سدیم نیتروپروساید میتواند فشار داخل مغزی و جریان خون مغزی را افزایش دهد. به صورت انفوزیون وریدی تزریق میشود معمولاً به همراه سرم قندی 5 درصد (-50 200mcg/kg/min). محلولهای این دارو باید تازه تهیه شده باشند و به رنگ نارنجی-قهوه ای روشن باشند. وقتی در معرض نور قرار بگیرد به یونهای سیانید (-CN) و سایر مواد تبدیل میشود و به رنگ قهوه ای تیره یا آبی در می آید که باید دور ریخته شود. برای محافظت از دارو، محلول تهیه شده باید بدور از نور و در فویل آلومینیومی یا پوششی که مانع عبور نور شود، پیچیده شود.

⚠ سرعت شروع اثر بالایی دارد (در یک دقیقه) و دوام اثر کوتاه (2-4min)، داروی بسیار پوتنت و سمی است. معمولاً آنقدر انفوزیون ادامه می یابد تا فشار میانگین شریانی به 50-50mmhg برسد. نیتروپروساید در بدن به سرعت به یونهای سیانید تجزیه و سپس این یونها به تیوسیانات تبدیل و از طریق کلیه دفع می شوند. این تبدیل به حضور تیوسولفات (که گروه -SH را ارائه میکند) و آنزیم رودانیز Rhodanase نیاز دارد. یونهای سیانید از طریق ترکیب با هیدروکسی کوبالامین هم با تشکیل سیانو کوبالامین مصرف می شوند. در صورتی که یونهای سیانید بعلت انفوزیون سریع یا دفع کند تجمع پیدا کنند، متابولیسم اکسیداتیو سلولی که بوسیله سیتوکروم اکسیداز انجام می شود و توسط یونهای سیانید مختل می شود کاهش می یابد. در نتیجه اسیدوز

متابولیک رخ می دهد که علائم آن بصورت تعریق، هایپرونتیلیسیون، آریتمی قلبی و کاهش ناگهانی فشار خون دیده می شود.

در این مواقع انفوزیون قطع و آنتی دوتها که تیوسولفات و شلات کننده دی کبالت است وریدی داده می شوند. آمیل نیتريت و سدیم نیتريت چون متهموگلوبینمی ایجاد می کنند که تمایل بیشتری برای ترکیب با سیانید دارد تا سیتوکروم اکسیداز. استفاده از سدیم نیتروپروساید باید در بیمارانی که اختلال در متابولیسم B12 دارند استفاده نشود. همچنین در بیماران هایپوتیروئیدی، چون تیوسیانات مانع برداشت ید توسط غده تیروئید و تولید هورمون تیروکسین می شود. سدیم نیتروپروساید در نارسایی کلیوی چون دفع تیوسیانات کاهش پیدا می کند نباید مصرف شود.

### گلیسرین تری نیترات Glyceryl Trinitrate

شکل دارویی	حداقل قیمت	نیتروگلیسرین های موجود در ایران
PEARL	400	NITROGLYCERIN 0.4 S.L PEARL
AMPOULE	2500	NITROGLYCERIN 1MG/ML 10ML AMP
AMPOULE	3500	NITROGLYCERIN 1MG/ML 5ML AMP
TABLET	330	NITROGLYCERIN SR 2.6MG TAB
TABLET	575	NITROGLYCERIN SR 6.4MG TAB
SPRAY	53600	GLYTRIN® 400MCG/DOSE 200DOSE SPRAY
SPRAY	55000	NITROLINGUAL® 0.4MG/DOSE 200DOSE SPRAY
SPRAY	67000	NITROMINT® 400MCG/DOSE 180DOSE SPRAY
TABLET SR	1050	NITROMINT® 6.5MG SR TAB

در داخل عروق این دارو متابولیزه میشود و نیتریک اکساید و مشتقات مختلف نیتروسوتیول nitrosothiol می دهد. هر دو این مواد گوانیل سیکلاز را فعال کرده و با افزایش cGMP باعث شل شدن دیواره عروق می شوند. در مقایسه با نیتروپروساید بیشتر بر روی عروق capacitance انتخابی است. بنابراین تون ونولار (پره لود) بیشتر از تون آرتریال (افترلود) کاهش می یابد. بنابراین کاهش فشارخون ناشی از TNG بیشتر تحت تاثیر تغییرات در وضعیت قرارگیری بیمار دارد و احتمال کمتری دارد که مثل نیتروپروساید مستقیماً روی جریان خون مغزی اثر بگذارد. معمولاً قبل از تزریق با سرم نمکی یا قندی رقیق میشود. (0.01% یا 100mcg/ml)

دارو باید در ظرفهای شیشه ای یا پلی اتیلن نگهداری شود چون ظرفهای پلی ونیل کلراید باعث کاهش فعالیت و اثر دارو میشوند. محلول بدست آمده با دوز 10-200 mcg/min تزریق میشود تا به میزان مورد نظر

فشارخون برسند. اثر سریع دارو (2-3min) بعلت تبدیل به نیتریک اکساید است و تولرانس به اثر دارو معمولاً به سرعت رخ نمی دهد.

□ TNG بصورت انفوزیون برای درمان آنژین ناپایدار، کنترل نارسای احتقانی قلب بعد از MI یا کنترل ایسکمی میوکارد درحین و بعد از جراحی قلبی عروقی نیز به کار می رود. این دارو از راههای دیگری مثل زیر زبانی و زیر جلدی برای کنترل حمله آنژینی مفید است. در این شرایط فشار انتهای دیاستول و فشار بر دیواره میوکارد کاهش می یابد و در نتیجه نیاز عضله قلب به اکسیژن کم می شود. منیزیوم سولفات و لابتالول (آنتاگونیست آلفا و بتا) هم برای تسهیل کاهش فشارخون درحین جراحی به کار می روند.

### کاربردهای بتا بلاکرها

• افزایش ضربان قلب	تحریک گیرنده بتا ۱ قلبی	هایپرتنشن
• افزایش ترشح رنین	تحریک بتا ۱ کلیوی	آنژین صدری
• شل شدن عروق	تحریک گیرنده های بتا ۲ عضلات صاف عروق	آریتمی قلبی
• ترمور	تحریک گیرنده های بتا ۲ عضلات اسکلتی	نارسایی احتقانی قلب
• افزایش گلوکونئوزنز	اثر روی کبد و عضلات اسکلتی	گلوکوم
		پیشگیری از میگرن
		پرولاپس دریچه میترال
		سکته قلبی
		فنوسیتوکروم
		ترمور
		کاهش اضطراب (لرزش و طپش قلب)

اسپیرنولاکتون

◀ اثرات آنتی آلدوسترون

اثر آلدوسترون را بصورت رقابتی مهار میکند در نتیجه ترشح سدیم افزایش و پتاسیم باز جذب می شود. همچنین تولید آلدوسترون را هم کاهش می دهد. اثر مدری ضعیفی دارد. چندین روز لازم است تا اثر خود را نشان دهد. در سیروز و هپاتیت تجزیه آلدوسترون کاهش می یابد. آلدوسترون در نارسایی احتقانی قلب باعث فیروز، احتباس سدیم و اختلال عملکرد عروق می شود.

◀ اثرات آنتی آندروژن

مهار مستقیم گیرنده آندروژن

مهار آنزیم مسئول سنتز تستوسترون

مهار آنزیم تبدیل تستوسترون به فرم فعالتر

افزایش متابولیسم تستوسترون به استرادیول

جدا کردن استرادیول از محل اتصالش به پروتئینهای پلاسمایی SHBG

◀ عوارض : ژنیکوماستی، هایپرکالمی

هیدرالازین

✓ مهار ریلیز کلسیم از سارکوپلاسمیک رتیکولوم < باز شدن بیشتر سرخرگها تا سیاهرگها

✓ طول اثر کوتاه

✓ بروز تحریک بارورسپتورها < افزایش ضربان قلب و برون ده قلبی (تالیم تست)

✓ داروی مناسب برای فشارخون دوران بارداری ( و متیل دوپا)

□ عوارض : تاکیکاردی رفلکسی و آنژین ، کاهش ویتامین B6، لوپوس دارویی، تهوع، سردرد

پرازوسین

\* بلاک کننده آلفا 1 روی عضلات عروق < کاهش فشارخون

\* کاهش انقباض عضلات صاف پروستات < بهبود علائم احتباس ادرار در بزرگی پروستات

\* کاهش علائم اضطراب و کابوس های شبانه با دوزهای پائین

\* حداقل اثر روی قلب

☑ عوارض: افت فشارخون وضعیتی، اثر دوز اول، سنکوپ (بارورفلکس ضعیف)

کاپتوپریل

☞ مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتنسنین 1 به آنژیوتنسنین 2 که منقبض کننده قوی عروق است

☞ برادیکینین هم توسط همین آنزیم در ریه تجزیه میشود < بروز سرفه خشک مزمن

☞ گروه سولفیدریل < کاهش حس چشایی و بروز راش

☞ جذب دارو با غذا تقریباً نصف می شود

☑ عوارض: آنژیوادم، هایپرکالمی، تغییر درک طعم، تراتوژنیسیته، سرفه خشک مزمن

متیل دوپا

آلفا 2 آگونیست مرکزی (داخل CNS) < کاهش سیستم سمپاتیک < کاهش فشارخون

مهار آنزیم دوپا دکربوکسیلاز (تبدیل ال-دوپا به دوپامین) < کاهش دوپامین < کاهش نوراپی نفرین < کاهش اپی

نفرین << کاهش فشارخون و اثرات CNS (افسردگی، اضطراب، پارکینسون)

☞ هیدرالازین در MS بعلت مهار آکروئین (ماده ای که میلین ها را تخریب میکند)

نیفدپین

☞ از دسته CCB یعنی مهارکننده های کانال کلسیم است. کاربرد اصلی آن در آنژین (خصوصاً پرینزمتال) و بعد

کاهش فشارخون است. قبلاً فرم زیر زبانی اش برای موارد اورژانس فشارخون بالا مصرف میشد (تاکیکاردی

رفلکسی). قبلاً برای پیشگیری از زایمان زودرس بکار می رفت (الان بتا 2 آگونیست: ریتودرین و ایزوکسوپرین)

برای درمان بیماری رینود (انقباض عروق محیطی در اثر سرما) به کار می رود (انبساط عروق محیطی). به صورت موضعی (پماد) به همراه نیترات ها برای درمان آنال فیشر به کار می رود.

آملودیپین

● از دسته CCB یعنی مهارکننده های کانال کلسیم است. طولانی اثر است و برای ابتدا فشارخون بالا و بعد درمان آئزین بکار می رود. از دسته دی هیدروپیریدینی ها است که تمایل کمتری به کانالهای کلسیمی قلب دارند.

☑ عوارض: ادم محیطی، خستگی، سردرد، یبوست، تهوع

کلونیدین

◀ یک داروی ضداسپاسم است که برای کاهش فشارخون، برخی دردها و اختلالات اضطرابی و ADHD بکار می رود.

◀ آلفا 2 آگونیست مرکزی است. (پیش سیناپسی مرکز وازوموتور ساقه مغز) < کاهش ترشح NEP

◀ برای کم کردن علائم ترک اعتیاد به اپیوئیدها، الکل و نیکوتین، کاهش علائم یائسگی (گرگرفتگی)

◀ برای کاهش تیک و درمان سندرم توره و در سندرم پاهای بی قرار به کار می رود

◀ به علت ایجاد سدیشن قبل از جراحی به کار می رود

◀ به صورت اپیدورال در کاهش درد جراحی و طولانی کردن بیحس کننده ها (روپی و اکائین) به کار می رود

☑ عوارض: بازگشت شدید فشارخون در قطع ناگهانی

کاربردهای لوپ دیورتیک ها:

ادم (داروی انتخابی)      ادم حاد ریوی      نارسایی حاد کلیوی (ARF)

نارسایی احتقانی قلب (CHF)      ادم مغزی      ایجاد دیورز (دفع سنگ کلیه)

انمی: به همراه خون تزریقی داده میشود تا مانع افزایش زیاد حجم خون شود



هایپرکلسمی و سنگهای کلسمی: افزایش دفع کلسیم و آب

افزایش فشارخون: ناشی از نارسایی کلیوی یا CHF

مزایای لوپ دیورتیکها:

مصرف روزی یک مرتبه، نداشتن احتباس آب و تورانس، احتمال کم افت فشارخون وضعیتی،

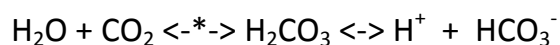
عوارض هیپوکالمی

\*ضعف، خستگی، کرامپ عضلانی و آریتمی قلبی

\*تiazیدها تنها دیورتیک هایی هستند که هایپرکلسمی ایجاد میکنند

\*تiazیدها بیشتر از فوروزماید اوره را افزایش میدهند

مهارکننده های کربنیک انهدراز



در چه ارگانهایی این آنزیم وجود دارد؟ CNS، پانکراس، چشم، RBC، کلیه و موکوس معده

کاربردها: ☞ گلوکوم (کاربرد شایع) ☞ رفع آکالوز متابولیک

☞ قلیایی کردن ادرار ☞ تشنج ☞ بیماری کوه گرفتگی

## داروهای ضد آریتمی

تعریف آریتمی: به اشکال در تولید و یا انتقال سیگنال (ایمپالس) آریتمی گویند، یا به عبارتی اگر ریتمی خصوصیات ریتم سینوسی را نداشته باشد به آن آریتمی می گوئیم. (آ؛ پیشوند منفی ساز است) اصطلاح درستتر Dysrhythmia است که به معنی اختلال در ریتم است. تشخیص قطعی آریتمی با بررسی EKG یا ECG صورت میگیرد.

فیزیولوژی:

قلب سلولهای مختلفی دارد که شامل سلولهای عضلانی (میو کارد) و سلولهایی که ضربان میسازند و سلولهایی که باعث هدایت جریان الکتریکی به سلولهای میو کارد و در نتیجه انقباض آنها میشوند. چندین نوع سلولهای قلبی هستند که میتوانند ایمپالس خودبخودی تولید کنند (اتوماسیتی) و ریتم کلی قلب بستگی به سلولهایی دارد که سریعتر ایمپالس میسازند. وقتی سلولی تحریک میشود ایمپالس را به سلولهای دیگر منتشر میکند و باعث میشود آن سلولها در فاز تحریک ناپذیری وارد شوند بنابراین آن سلولها دیگر نمیتوانند ایمپالس بسازند و ایمپالس غالب با سلولهایی است که سریعترین ایمپالس ها را بسازد که در قلب سالم سلولهای موجود در گره SA اینکار را انجام میدهند. جریان ایمپالس سپس از گره SA به گره AV و از آنجا به دستجات هیس و سیستم پور کنژ و سپس بطنها منتشر میشود که در نتیجه ریتم سینوسی را می سازد.

مشخصات ریتم سینوسی:

● ضربان ساز قلب گره SA است.



ریتم نرمال سینوسی بین 60 تا 100 ضربان در دقیقه است

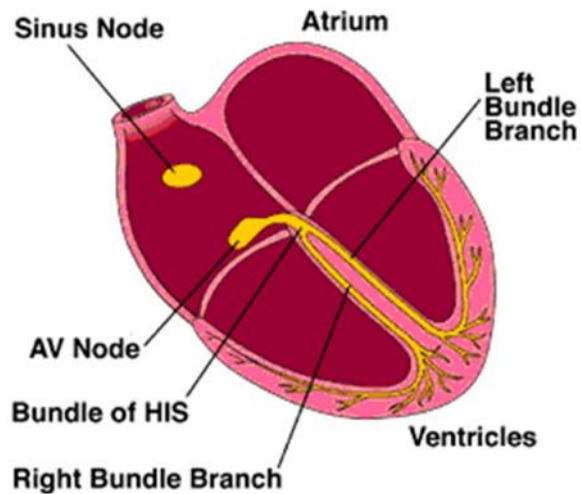
سرعت گره SA توسط سیستم اتونوم کنترل میشود.

در این گره پاراسمپاتیک نقش غالب دارد (گیرنده موسکارینی)

شروع دپلاریزاسیون باعث دپلاریزاسیون میو کارد دهلیز میشود

⊖ انتقال هدایت از طریق گره AV (با تاخیری همراه است که این تاخیر باعث تفاوت زمانی بین انقباض دهلیز در ابتدا و سپس انقباض بطن ها میشود)

⊖ سپس سیگنال به سرعت از طریق شاخه های هیس و فیبرهای پور کنژ منتشر میشود



ریتم نرمال سینوسی بین 60 تا 100 ضربان در دقیقه است

⊖ فیبریلاسیون : 350 تا 450 بار در دقیقه است

⊖ فلاتر : 250 تا 350 بار در دقیقه

⊖ تاکیکاردی : 150 تا 250 بار در دقیقه

⊖ برادیکاردی : کمتر از 55 تا 60 بار در دقیقه



اختلاف پتانسیل الکتریکی در داخل و خارج سلولهای ضربان ساز چگونه بوجود می آید؟

در داخل و خارج سلولهای عضله قلبی اختلاف پتانسیل برقرار است. یعنی در داخل سلول منفی و در خارج آن مثبت تر است. یونهایی که مسئول ایجاد این اختلاف پتانسیل هستند شامل یونهای کلسیم و سدیم در خارج و یونهای پتاسیم و کلر در داخل اند. مهمترین عامل ایجاد اختلاف پتانسیل بین دو طرف غشا عملکرد پمپ سدیم/پتاسیم  $Na^+/K^+ ATPase$  است که با صرف انرژی 3 یون سدیم را به خارج سلول میفرستد و 2 یون پتاسیم را وارد سلول میکند. با اینکار خارج سلول نسبت به داخل پتانسیل مثبت بیشتری خواهد داشت. به هنگام بروز پتانسیل عمل که لازمه بروز انقباض و انتقال موج الکتریکی در رشته های هدایتی قلب است چه تغییراتی رخ میدهد؟

در حالت عادی اکثر سلولها نسبت به سدیم نفوذپذیری کمی دارند ولی به هنگام شروع پتانسیل عمل نسبت به یونهای سدیم نفوذ پذیر میشوند. وقتی کمی از یونهای سدیم به داخل آمدند و پتانسیل غشا از -90 (پلاریزه)

کمی مثبت تر شد و به 70- رسید. کانالهای سریع سدیم باز شده و میزان زیادی یون سدیم وارد سلول میکنند و بلافاصله نیز بسته میشوند و تا زمان پتانسیل عمل بعدی بسته میمانند. به همراه یونهای سدیم، یونهای کلسیم نیز وارد سلول شده و داخل سلول را مثبت میکنند. (دیپلاریزاسین) این کلسیم وارد شده به همراه کلسیمی که در شبکه سارکوپلاسمایی سلولهای میوکاردهستند عمل انقباض عضله قلبی را انجام میدهند. در رشته های هدایتی صرفاً انتقال سیگنال اهمیت دارد و نه بروز انقباض. در گره ها نیز عمل ایجاد پتانسیل عمل بطور خودبخودی انجام میشود. یعنی در سلولهای ضربان ساز اختلاف پتانسیل کمتری بین خارج و داخل سلول وجود دارد و در نتیجه این سلولهای زودتر به پتانسیل عمل میرسند و موج الکتریکی را (مثل انتقال موج الکتریکی در اعصاب) به سایر قسمتها منتقل میکنند (مثلاً از گره SA به گره AV و از آنجا به دسته های هیس و سیستم پورکنز)

چرا داروهای مهار کننده ورود کلسیم روی قدرت انقباضی عضلات اسکلتی تاثیری نمیگذارد؟

چون این سلولها کلسیم مورد نیاز برای انقباض خود را نه از کلسیم خارج سلولی بلکه از کلسیم ذخیره شده در شبکه سارکوپلاسمایی خود تامین میکنند و کانالهای مهار کننده کلسیم فقط میتوانند مانع ورود کلسیم خارج سلولی به داخل سلول شوند.

کانالهای کلسیمی عضلات قلب از نوع L یا کند هستند، کند بودن زمان بسته شدن این کانالها اجازه میدهد زمان طولانی تری غشا در حالت دیپلاریزه باقی بماند و میزان یون کلسیم بیشتری به داخل سلول آمده و انقباض طولانی تر عضله قلبی که برای پمپاژ خون لازم است فراهم شود. این کانالهای کلسیمی کند وقتی پتانسیل غشا با ورود یونهای مثبت از 90- به 30- رسید باز میشوند. فعالیت این کانالهای کند کلسیم توسط کاتکول آمینها نیز تحت تاثیر قرار میگیرد. مثلاً تحریک رسپتورهای بتا باعث فعال شدن G-Protein میشود که به نوبه خود پروتئین کینازی را فعال میکند که باعث فسفریله کردن بخشی از کانال کلسیمی آهسته نوع L میشود. با فسفریله شدن کانال بازتر شده و میزان کلسیم بیشتری وارد سلول میشود در نتیجه قدرت انقباضی بالاتر میرود.

**علت بروز آریتمی :**

اغلب بعد از سکته قلبی (MI) یا در نتیجه هایپوکسی (نرسیدن اکسیژن به بافتها)، هایپیرکاپنه (افزایش دی اکسید کربن خون)، افزایش کاتکول آمینها یا بهم خوردن تعادل الکترولیتها ایجاد میشود.

تفاوتهای الکتروفیزیولوژیک سلولهای قلبی با سایر بافتهای هدایتی شامل :

ریتم خودبخودی که بطور نرمال توسط سلولهای گره SA تولید میشود (فعالیت ضربان ساز Pace Maker)

نبود کانالهای سدیمی سریع در گره های SA و AV که در این گره ها ورود آهسته کلسیم عامل شروع و ادامه پتانسیل عمل هستند

دوره طولانی تر پتانسیل عمل و زمان طولانی دوره بی پاسخی (refractory period)

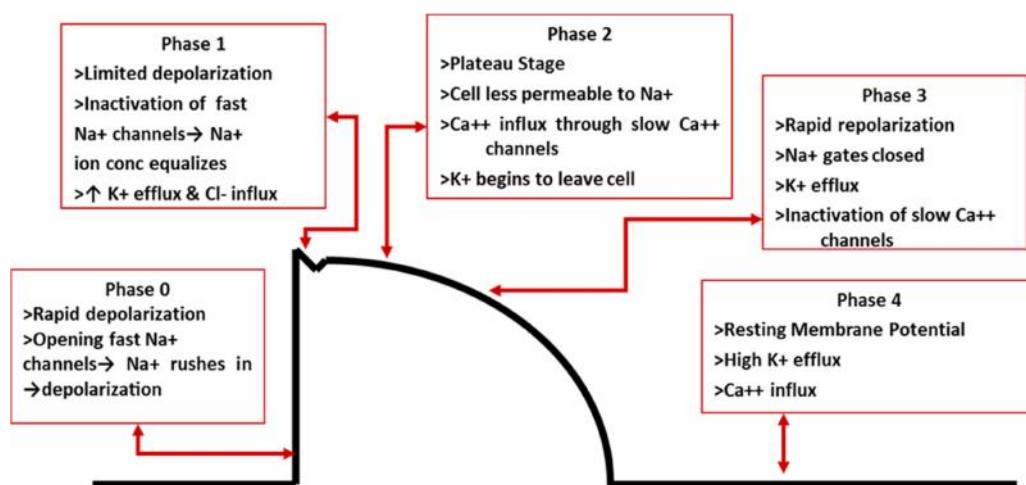
ورود فراوان یون کلسیم در طی کفه پتانسیل عمل به داخل سلول

بنابراین بسیاری از مشخصات ریتم قلبی مرتبط با کانالهای کلسیمی است. دو نوع کانال کلسیم در قلب وجود دارد:

کانالهای داخل سلولی: که در انقباض عضله قلب (میوکارد) نقش دارند

کانالهای غشای پلاسمایی وابسته به ولتاژ: که در تنظیم سرعت و ریتم قلب نقش دارند

کانالهای غشایی وابسته به ولتاژ خود شامل دو زیر مجموعه هستند. کانالهای نوع L یا آهسته نوع اصلی موجود در قلب است و همچنین در عضلات صاف عروق نیز موجود است.



کلاس I: (بلاک کننده های کانال سدیم) < سرعت دپلاریزاسیون را کاهش میدهند

Ia: پتانسیل عمل را طولانی میکنند، سرعت واکنش بینابین با کانالهای سدیم دارند

کینیدین ، پروکائینامید، دیزوپیرامید

Ib: پتانسیل عمل را کوتاه میکنند، سرعت واکنش سریع با کانالهای سدیم دارند

لیدوکائین، مگزلیتین، توکائید، فنی توئین

IC: اثری روی پتانسیل عمل ندارند، سرعت واکنش کم با کانالهای سدیم دارند

فلکائینید، پروپافنون، مورسیزین

کلاس II: (بتا بلاکر ها) < پتانسیل عمل و زمان بی پاسخی را افزایش میدهند و سرعت دپلاریزاسیون را کم

میکنند

(هدایت AV را افزایش میدهند، فاصله بین ضربانها را زیاد میکنند، زمان بی پاسخی AV را زیاد میکنند، فعالیت

آدرنرژیک را کاهش میدهند)

پروپرانولول، اسمولول، متوپرولول، سوتالول

کلاس III: (بلاک کننده های کانال پتاسیم) < زمان پتانسیل عمل را افزایش میدهند

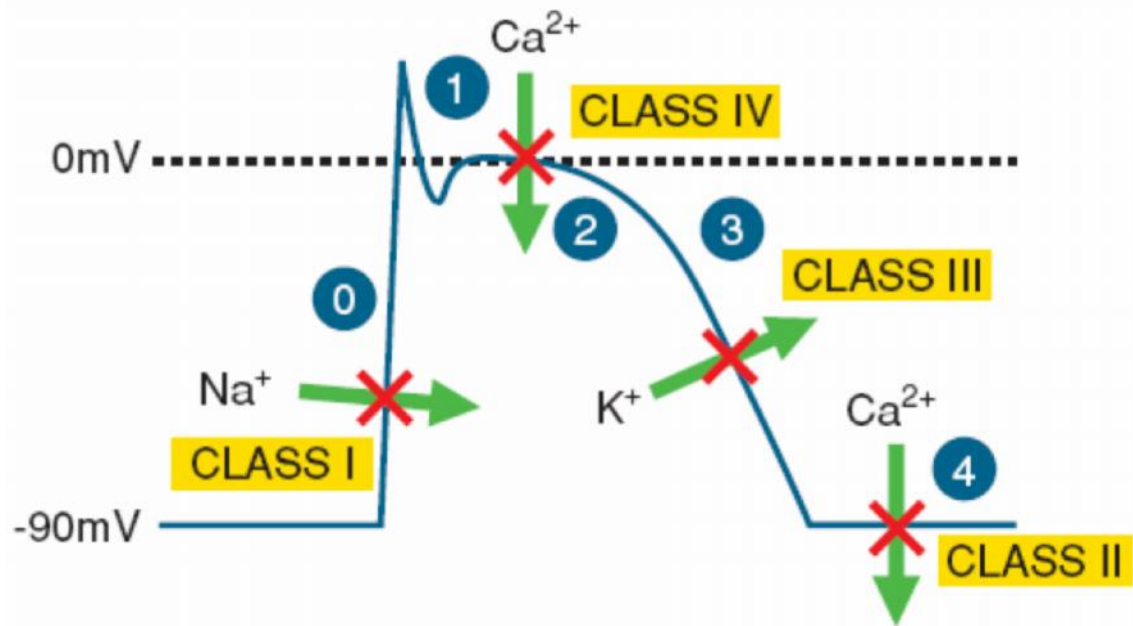
با طولانی کردن پتانسیل عمل، زمان بی پاسخی را افزایش میدهند

آمیودارون، سوتالول، برتلیوم، ایبو تیلید، دو فتیلید

کلاس IV: (بلاک کننده های کانال کلسیم) < در نتیجه بلاک کانال کلسیم ورود سدیم را نیز کاهش میدهند

سرعت هدایت (خصوصاً در AV) را کاهش میدهند، زمان بی پاسخی را افزایش میدهند

وراپامیل، دiltiazem، پیریدیل



کلاس I		
	(بلاک کننده های کانال سدیم) < سرعت دپلاریزاسیون را کاهش میدهند	کلاس I
کینیدین ، پروکائینامید، دیزوپیرامید	پتانسیل عمل را طولانی میکنند، سرعت واکنش بینابین با کانالهای سدیم دارند	Ia
لیدوکائین، مگزلیتین، توکائینید، فنی توئین	پتانسیل عمل را کوتاه میکنند، سرعت واکنس سریع با کانالهای سدیم دارند	Ib
فلکائینید، پروپافنون، مورسیزین	اثری روی پتانسیل عمل ندارند، سرعت واکنش کم با کانالهای سدیم دارند	Ic
کلاس II		
پروپرانولول، اسمولول، متوپرولول، سوتالول	(بتا بلاکر ها) < پتانسیل عمل و زمان بی پاسخی را افزایش میدهند و سرعت دپلاریزاسیون را کم میکنند	II

<p>آمیودارون، سوتالول، برتیلیوم، ایبو تیلید، دوفتیلید</p>	<p>بلاک کننده های کانال پتاسیم) &lt; زمان پتانسیل عمل را افزایش میدهند با طولانی کردن پتانسیل عمل، زمان بی پاسخی را افزایش میدهند</p>	<p>کلاس III</p>
<p>ورا پامیل، دیلتیازم، پیرییدیل</p>	<p>(بلاک کننده های کانال کلسیم) &lt; در نتیجه بلاک کانال کلسیم ورود سدیم را نیز کاهش میدهند سرعت هدایت (خصوصا در AV) را کاهش میدهند، زمان بی پاسخی را افزایش میدهند</p>	<p>کلاس IV</p>

بیان ساده تر

در حالت عادی داخل سلول پتاسیم است و خارج سلول سدیم، کلسیم و کلر

فاز صفر: (هدایت) < ورود سدیم

فاز یک: < خروج پتاسیم

فاز دو و سه (early afterdepolarization) < ورود کلسیم و خروج پتاسیم

فاز چهار: (اتوماسیتی) < خروج سدیم

(Delayed afterdepolarization) < کلسیم و سدیم

مکانیسم آریتمی:

1- اختلال در تولید ایمپالس:

- اتوماسیتی: افزایش میزان دیپلاریزاسیون فاز چهار

- Early Afterdepolarization: در فاز 2 و 3 < ورود بیشتر کلسیم

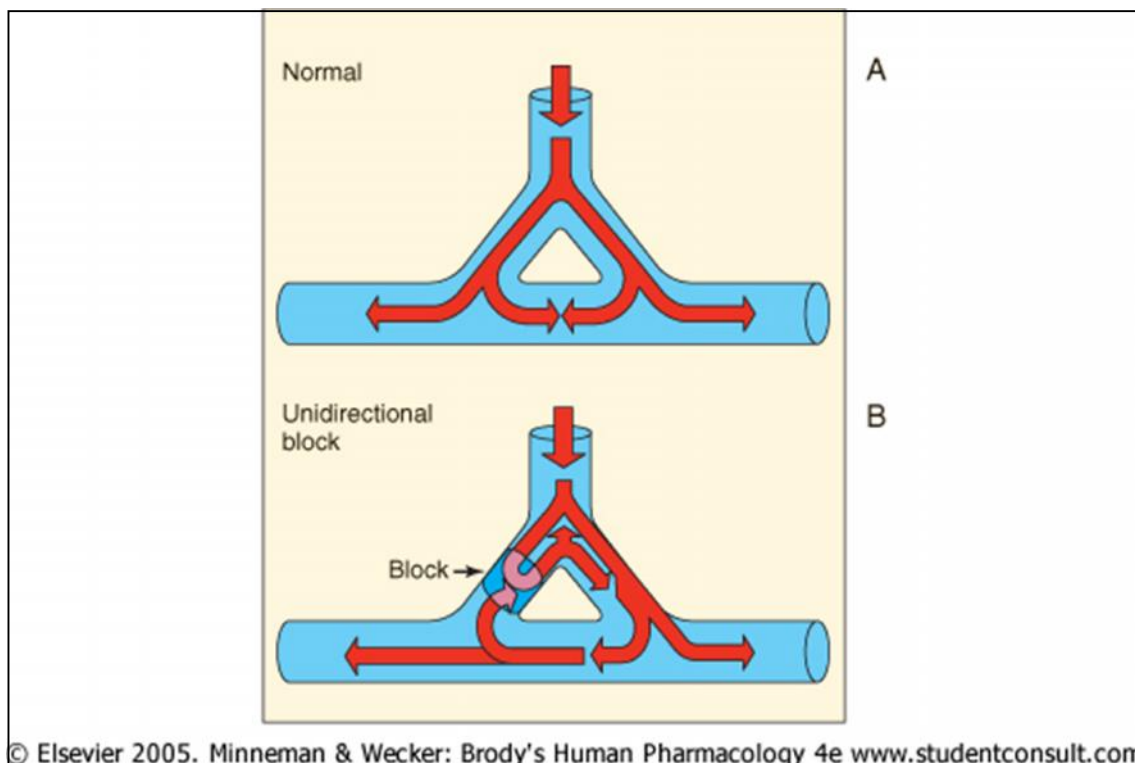
- Delayed Afterdepolarization: در فاز چهار < افزایش ورود سدیم



## 2- اختلال در هدایت ایمپالس :

- بلاک ساده : در گره AV ، در باندل برانچ

- ورود مجدد (Re-Entry) : گردش چرخه ای ایمپالس



5 مرحله :

مرحله صفر:

شروع دیپلاریزاسیون < سدیم به سرعت به داخل سلول آمده و داخل از منفی به مثبت در می آید، سپس کلسیم به داخل سلول عضله قلبی می آید و انقباض صورت میگیرد < معادل موج P

مرحله یک :

مرحله overshoot < سدیم بیش از حد به داخل سلول آمده و پتاسیم هم به خارج سلول می آید که باعث میشود پتانسیل سلول به حالت پایه برگردد < معادل QRS

مرحله دو:

عضله قلب در حال انقباض است، یعنی در حالت سیستول، کلسیم به داخل سلول می آید < معادل قسمت ST

مرحله سه:

انقباض عضله تمام شده و رپلاریزه میشود < پتاسیم خارج میشود و عضله شل میشود < معادل T

مرحله چهار:

کانالهای سدیمی آهسته باعث ورود سدیم به داخل سلول میشود < وقتی به حد آستانه رسید کانالهای سریع

سدیم باز میشوند و انقباض بعدی شروع میشود < بین T تا P بعدی

سیستم سمپاتیک فقط در مرحله چهار موثر است و باعث باز شدن تعداد بیشتری از کانالهای آهسته سدیم میشود

و در نتیجه سلول زودتر به آستانه تحریک میرسد و انقباض بعدی سریعتر صورت میگیرد.

سیستم پاراسمپاتیک هم فقط در مرحله چهار موثر است و کانالهای سدیم آهسته را میندود و بلوک کننده کانال

سدیم است و ضربان قلب کند تر میشود (فاصله بین انقباض ها طولانی تر میشود)

در تاقیکاردی مرحله دیاستول کوتاهتر میشود در نتیجه زمان خونگیری عروق کرونر کاهش می یابد و فرد

مستعد ایسکمی میوکاردا میشود.

علتهای بروز آریتمی: اشکال در تولید ایمپالس / اشکال در انتقال ایمپالس

اشکال در تولید: کانون های اکتوپیک (نابجا)، افزایش تولید ایمپالس (تحریک سمپاتیک

:قهوه، چای، ایسکمی، دیگوکسین، هایپرکالمی)، کاهش تولید ایمپالس (طولانی شدن مرحله 4 با

MI، بتابلاکرها، CCBS)

اشکال در انتقال: ورود مجدد (ReEntry) ایمپالس اکتوپیک (نابجا) که مدام تکرار میشود (میچرخد)

علت ری انتری یا مادرزادی (ولف پارکینسون وایت) یا ایسکمی است

سندرم : wolff-parkinson-white

نوعی آریتمی بطنی که مسیر هدایت فرعی بین گره SA و AV وجود دارد.

علائم آریتمی: ممکن است در ظاهر علامتی نداشته باشد، اما اگر علامتدار باشد میتواند تپش قلب، نبض نامنظم، درد قفسه سینه، احساس ضعف و بیحالی و سنکوپ و مرگ ناگهانی بدهد.

تشخیص: بهترین راه EEG است. و در صورتی که از حمله آریتمی گذشته باشد؛ مانیتورینگ 24 ساعته و تست ورزش

درمان: ابتدا باید نوع آریتمی را شناخت که بطنی است یا فوق بطنی، اشکال در تولید است یا در هدایت

درمان شامل: داروها - شوک - پیس میکر (ضربان ساز مصنوعی) می باشد

داروهای ضد آریتمی:

گروه I: بلاک کننده کانال سدیم (مهار مرحله صفر و چهار) در تکیکاردی فوق بطنی SVT و دهلیزی VT

Ia: قدرت متوسط، هم آریتمی بطنی و هم فوق بطنی (پروکائین آمید، کینیدین، دیزوپیرامید)

Ib: فقط برای آریتمی بطنی VT و VF (لیدوکائین، توکائینید، مگزلیتین، فنی توئین) ضعیفترین داروهای I

Ic: داروهای قوی برای آریتمی بطنی و فوق بطنی (فلکائینید، پروپافنون، موزیسیزین)

گروه II: بتابلاکرها باعث مهار سمپاتیک و طولانی شدن مرحله 4، بیشتر گره AV را مهار میکنند (متوپرولول و آتنولول)

گروه III: قوی ترین داروها هستند هم آریتمی بطنی و فوق بطنی را مهار میکنند کانالهای سدیم و پتاسیم و کلسیم را مهار میکنند (ایبوتیلید، دوفتیلید، آمیودارون، سوتالول، برتیلوم)

گروه IV: بلوک کانال کلسیم CCB؛ گره AV را مهار و QT را طولانی میکنند (وراپامیل، دیلتیازم)

داروهای Ia، Ic و III < QT را طولانی میکنند < خطر بروز آریتمی توریسید دی پوینتس

داروهای Ib < QT را کوتاه میکنند < میتوانند در درمان Torsade de points بکار روند

اغلب داروهای آنتی آریتمی اثر اینوتروپ منفی دارند به جز: آمیودارون، ایبوتیلید و دوفتیلید

دیزوپیرامید اثر اینوتروپ منفی بسیار زیاد دارد < در CHF بهتر است بکار برده نشود.

دارو	بلاک کانال سدیم	بلاک بتا	بلاک کانال پتاسیم	بلاک کانال کلسیم	سایر
آدنوزین	-	-	-	-	+
آتنولول	-	+	-	-	-
پروپرانولول	+	+	-	-	-
وراپامیل	-	-	-	+	-
دیگوکسین	-	-	-	-	+
آمیودارون	+	+	+	+	بلاک آلفا بلاک موسکارینی
پروپانفون	+	+	+	-	-
فلکائینید	+	-	-	-	-
لیدوکائین	+	-	-	-	-
مگزیتلین	+	-	-	-	-
سوتالول	-	+	+	-	-

داروهایی که در آریتمی سوپرا و نیکولار (فوق بطنی) استفاده میشوند

آدنوزین :

فیزیولوژی: یک نوکلئوتید داخلی است و در فعالیتهای نرمال متابولیک تولید میشود، در هیپوکسی و ایسکمی میزان آدنوزین خارج سلولی افزایش می یابد.

باعث ازودیلشن، مهار انتقال کلسیم و ترشح گلوکوتامیت میشود. همینطور اثر روی کانالهای پتاسیم و جذب گلوکز دارد.

اثرات دارویی: اثرات اینوتروپ منفی روی قلب خصوصا گره SA دارد، بر روی گیرنده آدنوزین A1 اثر میکند با اتصال آدنوزین، کانال پتاسیم باز و هایپرپلاریزاسیون رخ میدهد (پتاسیم خارج شده و داخل سلول بیشتر منفی میشود).

آدنوزین بصورت تزریق سریع وریدی تا رسیدن به اثر مطلوب تجویز میشود.

اثر آدنوزین موقت است و نیمه عمر پلاسمایی آن تنها 8 تا 10 ثانیه است. (برداشت سریع توسط اریتروسیت ها و متابولیسم)

بعنوان داروی کمکی در تشخیص تاکی آریتمی و تصویربرداری پرفیوژن قلبی نیز بعنوان ازودیلاتور بکار میرود.

عوارضی مثل فلاشینگ صورت، برونکواسپاسم و درد قفسه سینه ایجاد میکند. برادیکاردی شدید و طولانی شدن اثر آن در مصرف همزمان با دی پیریدامول گزارش شده است. (تئوفیلین و آمینوفیلین اثرش را کم میکنند)

در هنگام لوله گذاری و لارینگوسکوپی هم برای کاهش پاسخ سمپاتیک بکار می رود.

کاربرد بتابلاکرها:

هم بر روی پتانسیل غشا اثر دارند (بیشتر منفی میکنند) و هم بر روی ضربان ساز (تعداد ضربان را کاهش میدهند)

گاهی برای درمان تکیکاری فوق بطنی و تکیکاری سینوسی به همراه تیروتوکسیکوز (افزایش زیاد تیروکسین)

و زمانی که آریتمی بعلت افزایش فعالیت سمپاتیک و ترشح زیاد کاتکول آمینها ایجاد شده باشد

در فیبریلاسیون دهلیزی AF

همراه با دیگوکسین برای کاهش پاسخ سریع بطنی

و بعد از MI برای کنترل آریتمی و کاهش خطر بروز مجدد حمله

Re-entry ها را میتواند بلاک کنند

**وراپامیل:**

فرایند دپلاریزاسیون در سلولهای ضربان ساز به میزان زیادی وابسته به ورود کلسیم از فضای خارج سلولی به داخل سلول از طریق کانالهای T (سریع) و L (آهسته) است.

وراپامیل یک بلاک کننده کلسیم است که از ورود کلسیم به سلولهای گره های SA و AV از طریق کانالهای L جلوگیری میکند.

و اثر مشابه ولی ضعیفتری روی قدرت انقباض عضله قلبی و تن عضلات صاف عروقی دارد. که در نتیجه میتواند تاحدی باعث وازودیلیشن و افت فشارخون شود.

هم بصورت خوراکی و هم تزریقی تجویز میشود. در فرم خوراکی به میزان زیادی در اثر عبور اولیه کبدی متابولیزه میشود (فراهم زیستی 20 درصد)، به میزان زیادی به پروتئین پلاسما متصل میشود.

وراپامیل بیشتر برای درمان تکیکاری مزمن و حاد فوق بطنی بکار میرود.

در فیبریلاسیون دهلیزی و فلاتر، سرعت هدایت دهلیزی را کاهش میدهد و ممکن است ریتم سینوسی را دوباره برقرار کند.

غیر از استفاده بعنوان داروی ضد آریتمی در درمان آنژین و هایپرتنشن هم بکار میرود.

## دیگوکسین

منشا گیاهی دارد، اثر کمی بر روی قلب طبیعی دارد و اثر عمده اش بر روی بیماران با فلاتر دهلیزی یا فیبریلاسیون است.

اثرات غیر مستقیم دیگوکسین اثر طریق اثر روی واگ:

برادیکاردی (از طریق کاهش سرعت بالارفتن پتانسیل ضربان ساز در گره SA)

کاهش زمان تحریک ناپذیری در عضله دهلیزی

افزایش زمان تحریک ناپذیری در گره AV و شاخه هیس در عضله بطن

تمام اثرات غیر مستقیم دیگوکسین توسط آتروپین و سایر آنتی موسکارینی ها آنتاگونیزه میشود.

اثرات مستقیم دیگوکسین روی عضله قلب و بافتهای هدایت کننده

افزایش اثرات اینوتروپ

افزایش زمان تحریک ناپذیری در گره AV و شاخه هیس در عضله بطن

کاهش زمان تحریک ناپذیری در دهلیزها

اثر مستقیم دیگوکسین بعلت آنزیم سدیم/پتاسیم ATP آز است. مهار این آنزیم باعث افزایش سدیم داخل سلولی میشود که در نتیجه در هنگام دپلاریزاسیون میزان کمتری سدیم به داخل می آید. وقتی سدیم کمتری به داخل بیاید تبادل سدیم و کلسیم هم کم میشود پس در نهایت میزان کلسیم داخل سلول عضله قلبی افزایش می یابد و این یعنی افزایش قدرت ضربان قلب

دیگوکسین عموماً برای درمان فلاتر دهلیزی و فیبریلاسیون استفاده میشود.

در این شرایط مقادیر زیادی پالس به گره AV صادر میشود و میزان زیادی هم به سیستم پورکنتر منتقل میشوند که باعث ضربان سریع و نامنظم بطن میشود.

دیگوکسین (هم بطور مستقیم و هم غیر مستقیم) باعث افزایش زمان تحریک ناپذیری گره AV و شاخه هیس میشود. در نتیجه سرعت انقباض بطن کاهش می یابد و زمان بیشتری در اختیار بطن برای پر شدن قرار میدهد. با اینحال نباید اجازه داد سرعت ضربان قلب به کمتر از 60 ضربان در دقیقه برسد.

چون دیگوکسین زمان تحریک ناپذیری دهلیز را افزایش میدهد ممکن است باعث افزایش آریتمی دهلیزی شود.

دیگوکسین همینطور در درمان نارسایی مزمن قلبی در بیماران با ریتم سینوسی (منظم) ممکن است بعضا بکار رود. با اینکه در ابتدا قدرت انقباض قلبی و خروجی قلبی را زیاد میکند اما اثرات اینوتروپ مثبتی که ایجاد میکند در درمان درازمدت کاهش می یابد. بنابراین داروهایی مثل مدرها و ACEIs در نارسایی مزمن قلبی موثرترند

دیگوکسین نباید هرگز در بیماران دچار تاکیکاردی نباید بکار رود چون باعث تحریک بیشتر قلب و خطر بروز فیبریلاسیون بطنی میشود.

معمولا در درمان خوراکی دیگوکسین در روزهای اول دوزهای بالاتری برای دیژیتالیزه کردن بیمار استفاده میشود (0.75mg-1mg daily) تا اثرات مفید مورد نظر دیده شود در ادامه دوز کاهش یافته به (-0.25 0.5mg daily) میرسد.

نیمه عمر طولانی (24-36 hr) و حجم توزیع بالایی دارد (در بدن پراکنده میشود) غلظت در عضلات اسکلتی و قلبی تا 20 برابر غلظت پلاسما می باشد.

TI باریکی دارد (فاصله دوز مناسب درمانی تا دوز سمی اندک است)

علائم اولیه مسمومیت با دیگوکسین شامل بی اشتهایی، تهوع و استفراغ و ناراحتی شکمی است.

اختلالات نورولوژیک معمولا شایع نیستند مثل سردرد، خستگی و اختلال در بینایی رنگها

دیگوکسین اثرات سمی روی قلب هم دارد و ممکن است باعث آریتمی شود، خصوصا آریتمی اکستراسیستول بطنی، تاکیکاردی بطنی و انواع بلاک های گره AV

اختلالات الکترولیتی مثل هیپوکالمی و هایپرکلسیمی میتواند سمیت دیگوکسین را بیشتر کند.



در موارد مسمومیت شدید با دیگوکسین از آنتی بادی به نام دیجی بایند Digibind استفاده میکنند، تمایل دیگوکسین به اتصال به این آنتی بادی 10 برابر بیشتر از تمایلش به اتصال به آنزیم Na/K ATPase است

پس دیگوکسین را از گیرنده جدا کرده و دیگوکسین در اتصال به آنتی بادی از طریق ادرار دفع میشود

داروهایی که در آریتمی های فوق بطنی و بطنی بکار می روند Supraventricular & Ventricular

#### دیزوپیرامید

باعث بلاک کانال سدیم و طولانی شدن فاز صفر میشود، اثرات آنتی کولینرژیک قوی هم دارد.

بیشتر برای پیشگیری و درمان آریتمی بطنی خصوصا بعد از MI استفاده میشود.

کاربردهای دیگر: در آریتمی هایی که به لیدو کائین و مگزیلتین پاسخ نمیدهند

#### آمیودارون

باعث بلاک کانال پتاسیم و افزایش 20 درصدی پتانسیل عمل میشود/

حداکثر سرعت رپلاریزه شدن کاهش می یابد و مرحله 3 طولانی میشود و شروع مرحله 4 به تاخیر می افتد

آمیودارون عموماً در آریتمی سندرم ولف پارکینسون وایت بکار میرود. اما گاهی در سایر آریتمی ها وقتی

داروهای دیگر موثر نباشند هم بکار میرود

چون در مولکول دارو وجود دارد در بیمارانی که مشکل تیروئید دارند باید با احتیاط مصرف شود.

عوارض دیگر آمیودارون شامل :

رسوب چربی در قرنیه (شایع)، حساسیت به نور و تیره شدن پوست (خاکستری/آبی)، فیبروز ریوی، نروپاتی

محیطی و هپاتوتوکسیسیته (در مصرف طولانی مدت)

اتصال پروتئینی بالا و نیمه عمر طولانی دارد (28 روز) اثرات ضد آریتمی در عرض یک هفته مشاهده میشود و

تا 4 هفته دوام می یابد

## پروپافنون

IC

یک داروی ضد آریتمی است که سرعت دیپلاریزاسیون فاز صفر را کاهش میدهد. سرعت هدایت را خصوصا در دسته هیس کاهش میدهد. طول پتانسیل عمل در عضلات دهلیزی و بطنی افزایش می یابد بنابراین پروپافنون برای آریتمی ها بطنی و هم دهلیزی مناسب است. پروپافنون بصورت مخلوط راسمیک است و انانتیومر (+)S آن خاصیت تثبیت کنندگی غشا و آنتاگونیست غیر انتخابی بتا دارد.

عوارض پروپافنون شامل :

مشکلات گوارشی

اثرات آنتی موسکارینی

راش دارویی و حساسیت پوستی

برونکواسپاسم (آنتاگونیست بتا 2)

چون از طریق سیتوکروم 2D6 متابولیزه میشود در بیمارانی که این آنزیم را کمتر دارند اثر طولانی تری دارد. همچنین میتواند اثر سایر داروها مثل دیگوکسین را افزایش دهد

## فلکائینید Flecainide

مشتق فلورینه پروکائینامید است. باعث کاهش ورود یون  $Na^+$  به داخل سلول میوکارد میشود.

و باعث طولانی شدن زمان فاز صفر میشود اما بر طول پتانسیل عمل تاثیری ندارد.

فلکائینید همینطور اتوماتیسمی را کاهش میدهد و زمان هدایت دهلیزی و بطنی را طولانی میکند

چون اثرات اینوتروپ منفی دارد باعث بدتر شدن نارسایی قلبی در بیماران مستعد میشود.

فلکائینید برای پیشگیری و درمان فیبریلاسیون بطنی و گاهی برای درمان آریتمی بطنی بکار میرود.

این دارو گاهی باعث بروز آریتمی و مرگ در بیماران بعد از MI میشود.

عوارض فلکاینید خفیف و شامل :

تهوع، گیجی و ترمور در حدود 25 درصد بیماران میشود.

نیمه عمر (12-27 ساعت) آن در افراد مسن و نارسایی کلیوی بیشتر میشود.

به میزان مساوی متابولیسیم کبدی و دفع کلیوی دارد و با بسیاری داروها مثل دیگوکسین، پروپرانولول و آمیودارون تداخل دارد.

### لیدوکائین :

باعث بلاک کانالهای سدیم در عضلات قلبی میشود (همینطور در اعصاب حسی و حرکتی)

با اثر بر فاز 4 باعث کاهش اتوماتیسیته و سرعت هدایت میشود.

غیر از این لیدوکائین باعث کاهش زمان پتانسیل عمل در عضلات قلبی (خصوصا در فیبرهای پورکنژ) میشود و آریتمی هایی که بعلت ReEntry ایجاد شده اند را سرکوب میکند.

لیدوکائین بیشتر برای کنترل آریتمی بطنی بکار میرود خصوصا آریتمی هایی که بعد از MI یا جراحی ایجاد شده باشد.

لیدوکائین فایده ای در درمان آریتمی های دهلیزی ندارد و اثر مهمی روی گره AV نمیگذارد

در صورتی که دوز درست تنظیم نشده باشد در غلظتهای بالا عوارض CNS ایجاد میکند

دوز مناسب پلاسمایی لیدوکائین 2-4 mcg/ml است که میتوان با تزریق بولوس 75-100mg در ابتدا و سپس با انفوزیون 4mg/min برای نیم ساعت، 2mg/min برای 2 ساعت و سپس 1mg/min به این غلظت رسید.

نیمه عمر لیدوکائین در افراد سالم 100 تا 120 دقیقه است که در موارد کاهش جریان خون کبدی یا نارسایی کلیوی این میزان افزایش می یابد.

## مگزلیتین :

مگزلیتین از لحاظ شیمیایی به لیدوکائین شباهت دارد و همان اثر را بر روی آریتمی بطنی میگذارد  
سرعت فاز صفر پتانسیل عمل را کاهش میدهد و با کاهش فاز رپلاریزاسیون (فاز 3) زمان پتانسیل عمل را اندکی  
کاهش میدهد.

مگزلیتین معمولاً بعنوان جانشین لیدوکائین در پیشگیری و درمان آریتمی بطنی که در اثر سکته قلبی یا  
بیماریهای عروق کرونر ایجاد شده بکار می رود.

هم بطور خوراکی و هم تزریقی استفاده میشود.

پنجره درمانی باریک دارد و این دارو معمولاً باعث عوارض در CNS و سیستم قلبی عروقی میشود  
نیمه عمر 10-15 ساعته دارد، عموماً از طریق متابولیسم کبدی و مقدار اندکی از طریق ادرار دفع میشود.

سایر داروهای آنتی آریتمی :

## کینیدین :

ایزومر کینین است و از آن اثرات آنتی آریتمی قوی تری دارد.

آستانه دپلاریزاسیون را با بلاک کانالهای سدیم بالا می برد و با بلاک کانالهای پتاسیم و کلسیم طول پتانسیل  
عمل را افزایش میدهد. همینطور اثرات آنتی موسکارینی روی قلب دارد و اثر واگ را خنثی میکند.

اتصال پروتئینی بالا و خاصیت مهار شدید سیتوکروم CYP 2D6 آن عامل بروز تداخل با برخی داروها است

علاوه بر این دوز ضد آریتمی آن (1-3gr in 24hr) به دوز سمی نزدیک است

ممکن است باعث افزایش فاصله موج Q تا T شود و در نهایت ایجاد آریتمی تورسید دی پوینتس نماید

در حال حاضر بعلت عارضه زیاد این دارو بسیار به ندرت استفاده میشود

## پروکائینامید Procainamide

عملکرد پروکائینامید شبیه کینیدین است. اما اثرات موسکارینی ندارد و کمتر باعث دپرسیون قلبی می شود.

نیمه عمر کوتاه (3-4 hr) دارد و بیشتر دارو بصورت تغییر نیافته از ادرار دفع میشود.

بخشی از دارو متابولیزه و استیله میشود و این متابولیت آن-استیل پروکاینامید اثرات آنتی آریتمی هم دارد. چون افراد بر اساس تفاوت‌های ژنتیکی به دو دسته استیل کننده‌های سریع و کند تقسیم میشوند، اثرات دارو در افراد مختلف فرق میکند.

در استفاده خوراکی طولانی مدت آنتی بادیهای ضد هسته ای تولید میشوند که سندرم شبه لوپوس SLE ایجاد میکنند، این عارضه در افرادی که استیل کننده‌های کند هستند بیشتر دیده میشود. پروکاینامید در گذشته برای کنترل آریتمی دهلیزی بکار میرفت اما در حال حاضر داروهای بهتری جایگزین آن شده است.

### نمک‌های منیزیوم Magnesium Salts

منیزیوم چهارمین کاتیون عمده بدن بعد از سدیم، پتاسیم و کلسیم است.

حدود 40٪ منیزیوم بدن در عضلات قلبی و اسکلتی قرار دارد

در بسیاری از فرایندهای بدن مثل مهار ترشح استیل کولین و نورآدرنالین، آنتاگونیسم رسپتورهای NMDA در CNS نقش دارد.

منیزیوم میتواند به ATP متصل شود و بر آنزیم Na/K ATPase اثر بگذارد و میزان یونهای پتاسیم و سدیم را تغییر دهد

کاهش منیزیوم در بدن عوارضی مثل هایپوکالمی (کاهش پتاسیم) ایجاد میکند و میتواند باعث بروز آریتمی شود.

کمبود منیزیوم باعث افزایش ورود کلسیم میشود که در مرگ سلولی موقع ایسکمی میوکارد بسیار موثر است منیزیوم از 75 سال پیش برای درمان آریتمی فوق بطنی بکار میرفت.

منیزیوم سولفات {20 میلی مول (2.5gr) بصورت 5 میلیلیتر محلول 50٪ در عرض نیم ساعت} برای کنترل آریتمی بطنی و آریتمی تورسید دی پوینتس Torsade de points ناشی از داروهای آنتی آریتمی، همچنین برای رفع آریتمی که توسط ترکیبات دیگوکسین ایجاد شده مصرف میشود.

در شوک و فیبریلاسیون بطنی مقاوم منیزیوم (1-2gr) از طریق عروق محیطی تجویز میشود.

بعد از MI دوز بلوس و سپس انفوزیون به مدت 24 ساعت باعث کاهش میزان مرگ و میر و کاهش خطر بروز آریتمی میشود

منیزیوم هم باعث ازودیلشن و هم کاهش تجمع پلاکت (لخته) میشود

داروهای آنتی آریتمی و بیهوشی عمومی

در بیماران دچار مشکلات قلبی و آریتمی بیهوشی میتواند خطر ساز باشد، هم مشکل زمینه ای بیمار و هم داروهایی که استفاده میکند.

مثلا وراپامیل و بتابلاکرها برون ده قلبی را کاهش میدهند و مصرف داروهای هوشبری که همین اثر را دارند خطر ساز است.

اثر داروهای آنتی آریتمی که روی گره AV اثر مهار کننده دارند با داروهای هوشبری مثل سوکسینیل کولین و نتوستیگمین و برخی هوشبریهای استنشاقی ممکن است باعث بلاک کامل یا جزئی قلب شود.

آریتمی قلبی در حین بیهوشی عمومی غیر شایع نیست، هر چند اکثرا خوش خیم و بدون عارضه است و بدون نیاز به مداخله بر طرف میشود.

اما گاهی این آریتمی ها میتواند خطرناک باشد و نیاز به مداخله فوری و تجویز داروهای ضد آریتمی در حین جراحی وجود دارد.

در حین بیهوشی آریتمی ممکن است به این علتها رخ دهد :

اختلال الکترولیتی (خصوصا  $K^+$ ،  $Mg^{++}$ ،  $Ca^{++}$ )

هایپوکسی و هایپرکاپنه

افزایش ترشح کاتکول آمینها

هایپو ولومی

کاهش یا افزایش دمای بدن

تحریک جراحی در بیهوشی سطحی

داروهای که در حین بیهوشی استفاده میشوند

تحریکات جراحی که باعث تحریک واگ یا سمپاتیک میشوند

تحریکات قسمتهای بالایی راههای هوایی باعث تحریک سمپاتیک و ترشح کاتکول آمینها میشود

در نتیجه آریتمی ممکن است در حین لارینگوسکوپي، برونکوسکوپي و انتوبه گذاری و اکستوبه کردن و

جراحی های دهانی ایجاد شود

تحریک قلب، ریه و بسیاری از اندامهای داخل حفره شکمی هم میتواند باعث رفلاکسی شود که آریتمی ایجاد

نماید

همچنین جراحی چشمی و تحریک سینوس کاروتید میتواند باعث تاکیکاردی و آریتمی شود.

داروهای حین بیهوشی:

بعضی داروها مثل آدرنالین، فسوکسینیل کولین میتوانند آریتمی را بیشتر کنند

بعضی گازهای هوشبری هم میتوانند قلب را نسبت به اثر آدرنالین حساس کنند یا مستقیماً آریتمی ایجاد کنند

آریتمی هایی که با افزایش ریلیز کاتکول آمینها یا افزایش حساسیت به آنها ایجاد شده را میتوان با آنتولول

کنترل کرد، داروهای بتابلاکر غیرانتخابی خصوصاً در بیماران مبتلا به بیماریهای انسدادی ریوی، دیابت یا

بیماریهای عروق محیطی مناسب نیستند

آریتمی ناشی از سوکسینیل کولین با آتروپین کنترل می شود (0.3-0.6mg)

## داروهای ضد آنژین Anti Anginal Drugs

درد آنژین موقعی ایجاد میشود که جریان خون کرونر نتواند نیاز متابولیسمی عضله میوکاردا را تامین کند  
هایپوکسی میوکاردا باعث تجمع برخی متابولیتها مثل یونهای پتاسیم، آدنوزین، پروستاگلندینها و برادیکینین  
میشود که اینها باعث بروز درد پریکاردا میشوند

داروهای ضد آنژین معمولا برای پیشگیری از درد مناسب هستند.

چندین گروه دارویی وجود دارد که برای پیشگیری از بروز درد آنژین بکار میرود:

نیتراها

بلاک کننده های کانال کلسیم (CCBs)

بتا بلاکرها

**نیتراها:**

نیتراها بطور انتخابی سیاهرگها را باز میکنند در نتیجه خون بیشتری در سیاهرگها جمع میشود و فشار پر شدن

دهلیز کاهش می یابد. هم ساینز دهلیز و هم فشار دیواره میوکاردا کاهش می یابد

کار میوکاردا و نیاز آن به اکسیژن کاهش یافته و جریان خون به مناطق ایسکمیک مجددا توزیع میگردد

نیتراهای با کاهش مقاومت عروق محیطی و باز کردن آرتریولها میتوانند باعث بروز تاکیکاردی رفلکسی شوند

که میتواند باعث بدتر شدن آنژین هم شود.

با اینحال نیتراها چون بصورت مستقیم عروق کرونر را باز میکنند در نتیجه جریان خون و اکسیژن رسانی به

میوکاردا را بهبود می بخشند.

افت فشارخون وضعیتی که نیتراهای ایجاد میکنند در حالت درازکش معمولا مشکلی برای بیمار ایجاد نمیکند

تمام نیتراها قابلیت حل شدن بالایی در چربی دارند و به راحتی از جدار عروق و عضلات صاف عبور میکنند



NO باعث فعال شدن گوانیل سیکلاز شده و میزان تبدیل GTP به cGMP افزایش می یابد. این ماده باعث فعال شدن پروتئین کیناز میشود و در نتیجه پروتئینهای پلازما فسفریله میشوند و نگهداری کلسیم داخل سلولی کاهش و باعث ریلکس شدن عضلات صاف عروق میشود.

نسبت به اثر تمام نیتراها به سرعت تولرانس ایجاد میشود مگر اینکه در طی روز یک دوره 6 تا 8 ساعته دارو به بیمار داده نشود.

علت بروز تولرانس هم بعلت کم شدن گروههای سولفیدریل (-SH) در داخل غشای عروقی است که برای آزاد شدن NO از نیتراهای لازم است با نیتراها واکنش دهند. با فاصله گذاری مناسب به بدن فرصت داده میشود دوباره این گروههای سولفیدریل را بسازد.

### TNG

قرصهای نیتروگلیسرین برای رفع علائم آنژین بکار می روند، همچنین برای پیشگیری از آنژین هنگام فعالیت بدنی میتوان چند دقیقه قبل فعالیت از این دارو استفاده کرد.

در مصرف زیرزبانی شروع اثر سریع و دوام نیم ساعته دارند.

این دارو به راحتی تبخیر میشود و به تدریج مقدار آن در قرصها کاهش می یابد

با اینحال قرصهای آهسته رهش دارو دوام و اثر بهتری در کنترل و پیشگیری از آنژین دارند

چون داروی بسیار پوتنت و با حلالیت بالا در چربی است از راه پوست هم قابل جذب می باشد

پچ های پوستی این دارو باید بر روی هر قسمت از پوست بدن که بدون مو باشد (مثل داخل بازو) چسبانده شود، این فرم خصوصا برای بیمارانی که از دردهای شبانه آنژین شکایت دارند، مناسب تر است.

فراورده های دیگر نیتراتی که برای کاهش درد و بالا بردن تحمل بیمار در مواقع فعالیت استفاده میشوند شامل

ایزوسورباید دی نیترات و ایزوسورباید منونیترات هستند

ایزوسورباید دی نیترات در دستگاہ گوارش و کبد متابولیزه شده و به منو نیترات تبدیل میشود.

مهارکننده های کانال کلسیم Calcium Channel Blockers CCBs

داروهای هستند که مانع ورود کلسیم در حین فاز دیپلاریزاسیون میشوند.

در نتیجه میتوانند باعث کاهش تحریک پذیری و هدایت قلبی، کاهش قدرت انقباض عضله قلب و همچنین شل شدن عضلات صاف عروق شوند.

تمام داروهای در حال حاضر عموماً کانالهای کند کلسیم از نوع L را مهار میکنند.

(کانالهای سریع کلسیم T بیشتر در جدار عروق و بافتهای هدایتی قلب هستند)

معمولاً جریان خون کرونر و جریان خون محیطی را افزایش میدهند، فشار خون و کار قلب را کاهش میدهند و کارایی انقباض قلبی را بهبود می بخشد

غیر از اینها مهارکننده های کانال کلسیم اسپاسمهای عروقی را برطرف میکنند و در برطرف کردن آنژین وازواسپاستیک (پریزنمتال Prinzmetal's Angina) بسیار موثر هستند.

داروهای معمول CCB که استفاده میشوند شامل

دیلتiazم

وراپامیل

دی هیدروپیریدین ها (مثل نیفیدپین و آملودیپین)

وراپامیل :

شکل دارویی	حداقل قیمت	وراپامیل های موجود در بازار دارویی ایران
TABLET	230	VERAPAMIL HCL 40MG TAB
TABLET	120	VERAPAMIL HCL 80MG TAB
AMPOULE	4600	LEKOPTIN® 5MG/2ML AMP

در گره های SA و AV دیپلاریزاسیون وابسته به ورود یون کلسیم از مایع خارج سلولی به داخل است.

وراپامیل مانع ورود یون کلسیم به داخل سلولهای گره ها میشود اما اثر کمتری روی بافتهای هدایتی و عضلات صاف عروقی دارد.

بنابراین کاربرد اصلی وراپامیل در کنترل آریتمی های فوق بطنی است.

با اینحال در کنترل آنژین هم میتواند مفید باشد

اثرات اینوتروپ منفی دارد و میتواند باعث بروز برادیکاردی خصوصا در افرادی که همزمان بتابلاکر مصرف میکنند شود.

{برای درمان آنژین 40 تا 80 میلیگرم 3 بار در روز، برای درمان آریتمی 60 تا 80 میلیگرم 3 تا چهار بار در روز به همراه یا بدون دیگوکسین، درمان فشارخون 80 میلیگرم 3 بار در روز}

### دیلتiazem

شکل دارویی	حداقل قیمت	دیلتiazem های موجود در بازار دارویی ایران
TABLET	260	DILTIAZEM HCL 60MG TAB
TABLET	550	DILTIAZEM HCL SR 120MG TAB

هم بر روی قلب و هم جریان خون محیطی اثر میگذارد. {روزی 3 یا 4 بار قبل از غذا و موقع خواب مصرف میشود}

هدایت قلبی و قدرت انقباض قلب را کاهش میدهد. میتواند باعث ازودیلشن عروق محیطی و کرونر شود.

دیلتiazem اتوماسیته گره SA را کاهش میدهد و جریان هدایت از طریق گره AV را نیز کند میکند

در نتیجه فاصله موج P تا R را در P-QRS-T طولانی میکند.

ضربان قلب را کاهش میدهد و فشار سیستول و دیاستول را بعلت کم کردن برون ده قلبی و کاهش مقاومت محیطی کاهش میدهد

معمولا باعث تاکیکاردی رفلکسی نمیشود

با اینکه خاصیت آنتی آریتمی هم دارد اما کاربرد اصلی دیلتiazem برای درمان آنژین، فشارخون و بیماری عروق محیطی (مثل بیماری رینود) است.

مشتقات دی هیدروپیریدین

مثل نیفدیپین، نیکاردیپین، آملودیپین، نیمودیپین، فلودیپین و نیز ولدپین

## نیفیدپین [Adalat] Nifedipine

نیفیدپین های موجود در بازار دارویی ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
NIFEDIPINE 10MG PEARL	140	PEARL
NIFEDIPINE 10MG TAB	300	TABLET

اثر اصلی اش روی مقاومت عروق محیطی و عروق کرونر است و تاثیری روی هدایت قلبی و قدرت انقباض قلب ندارد

وازودیلاتور قوی است و حدود 20 برابر وراپامیل روی عضلات صاف عروق قدرت بازکنندگی بیشتر دارد  
بیشتر روی سرخرگها اثر بازکنندگی دارد تا سیاهرگها

در نتیجه نیفیدپین مقاومت عروقی را کاهش و جریان خون محیطی و عروق کرونر را بیشتر میکند

بیشتر عوارض نیفیدپین مثل سرگیجه، سردرد و تپش قلب بخاطر همین اثر بازکنندگی عروق محیطی دارو است  
در موارد استثنایی بعلت تاکیکاردی رفلکسی که بخاطر باز شدن عروق محیطی رخ میدهد ممکن است حمله  
آنژین بیشتر شود.

{کاربردهای دیگر نیفیدپین: برای پیشگیری از زایمان زودرس مثل بتا آگونیستها (ریتودرین، ایزوکسوپورین) و  
مینزیوم سولفات بعنوان Tocolytic بکار میرود. بصورت موضعی برای درمان آنال فیشر مثل پماد موضعی  
نیترو گلیسرین موثر است و بعلت افزایش دفع آهن در موارد مسمومیت با آهن مورد استفاده قرار میگیرد}

## آملودیپین Amlodipine

آملودیپین های موجود در بازار دارویی ایران	حداقل قیمت	شکل دارویی
AMLODIPINE 2.5MG TAB	125	TABLET
AMLODIPINE 5MG TAB	160	TABLET
AMLOPRES® 5MG TAB	500	Scored Tablet
NORVASC® 5MG TAB	6600	TABLET
AMLODIPINE 10MG TAB	160	TABLET

طول اثر بالایی دارد و معمولا یکبار در روز تجویز میشود.

اثر انتخابی بر روی عضلات صاف عروق دارد و بر روی قلب تاثیری ندارد.

عموما برای کنترل فشارخون استفاده میشود {شروع با 2.5 میلیگرم روزانه برسد به 5 میلیگرم و حداکثر 10 میلیگرم در روز}

### نیمودیپین Nimodipine

شکل دارویی	حداقل قیمت	نیمودیپین های موجود در بازار دارویی ایران
VIAL	81500	NIMODIPINO GES® 10MG/50ML VIAL
Injectable Solution (Infusion)	290000	NIMOTOP® 10MG/50ML VIAL
TABLET	5400	NIMOTOP® 30MG TAB

اثر انتخابی روی عروق مغزی دارد و برای پیشگیری و درمان ایسکمی های مغزی خصوصا بعد از خونریزی داخل مغزی استفاده میشود. {در عرض 96 ساعت بعد از خونریزی تحت شبکه SAH باید 60 میلیگرم روزی 4 بار برای 21 روز تجویز شود}

### نیکوراندیل Nicorandil

از مشتقات نیتراته نیکوتینامید است که میتواند باعث باز شدن عروق با دو مکانیسم شود.

باعث باز شدن کانالهای پتاسیم و هایپرپلاریزه شده و ریلکس شدن عضلات صاف عروق میشود

همچنین باعث آزادسازی نیتراتها میشود که در ترکیب با گروههای سولفیدریل (-SH) NO آزاد میکنند که وازودیلاتور قوی است.

زمان دیاستول را افزایش میدهد و در شرایط ایسکمیک خاصیت محافظت از قلب دارد

(Cardioprotective)

پارامتر	آملودیپین	دیلتiazam	نیفیدیپین	وراپامیل
ضربان قلب	±	بی اثر - کاهش	بی اثر - افزایش	±
فاصله موج P تا R	بی اثر	افزایش	بی اثر	افزایش
قدرت انقباض قلب	بی اثر - کاهش	بی اثر - کاهش	بی اثر - کاهش	کاهش زیاد
برون ده قلبی	افزایش	بی اثر - افزایش	افزایش	±
مقاومت عروق محیطی	کاهش زیاد	کاهش زیاد	کاهش شدید	کاهش زیاد

نکات این جدول :

نیفیدیپین باعث بروز تاکیکاردی رفلکسی میشود.

دیلتiazam و وراپامیل با افزایش فاصله موج P تا R برای درمان آریتمی های فوق بطنی مناسب هستند.

وراپامیل بعلت کاهش قدرت انقباض عضله قلب در CHF و مصرف همزمان با بتابلاکر ها باید با احتیاط تجویز

شود.

مقاومت عروق محیطی با نیفیدپین بیشتر کاهش می یابد بنابراین در بیماری رینود داروی مناسب تری است.

هشدارها :

فرمهای تزریقی وراپامیل و دیلتیازم میتوانند باعث بلاک AV شوند.

در CHF مصرف نیفیدپین و وراپامیل توصیه نمیشود

دوزهای بالای وراپامیل (720 میلیگرم در روز) می تواند باعث کاردیومیوپاتی هایپر تروفیک شود

قطع ناگهانی کلسیم کانال بلاکرها میتواند باعث بدتر شدن آنژین شود

در نارسایی کبدی؛ وراپامیل و نیفیدپین به میزان زیادی تحت تاثیر سیروز کبدی قرار میگیرند. چون

آملودیپین، دیلتیازم و نیمودیپین به میزان زیاد توسط کبد متابولیزه میشوند در نارسایی کبدی و کاهش جریان

خون کبدی باید با احتیاط مصرف شود

وراپامیل باعث کاهش ترشح نورترنسمیترهای عصب/عضله میشود و در نتیجه زمان رکاوری از بلاک

عصب/عضله ناشی از وکوروبنیوم را طولانی تر میکند

صدمه کبدی : در مصرف دیلتیازم و نیفیدپین افزایش آنزیمهای کبدی AST، ALT و CPK رخ میدهد

ادم : معمولاً بعلت وازودیلیشن سرخرگ ها و نه اختلال کارکرد بطن چپ ایجاد میشود. با نیفیدپین بیشتر رخ

میدهد، در اندامهای انتهایی (پاها و دستها) بیشتر دیده میشود و با دیورتیک ها بخوبی کنترل میشود.

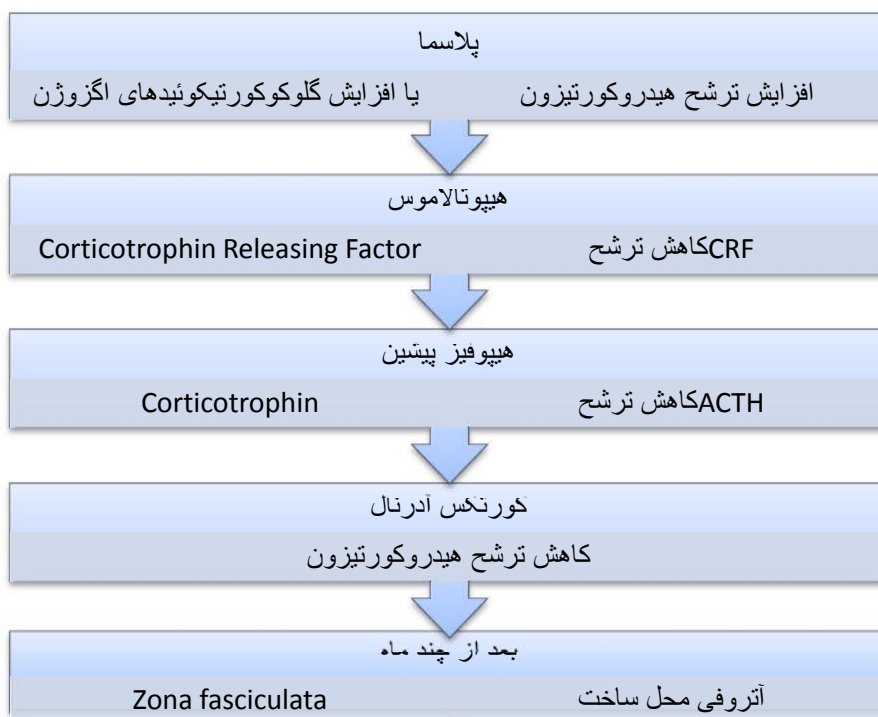
## کورتیکواستروئیدها و داروهای کاهنده قند (Corticosteroids & Hypoglycemic agents)

مُدولای آدرنال مسئول ساخت و ترشح نورآدرنالین و آدرنالین است و نقش مهمی در پاسخ سمپاتیک به موقعیتهای استرس زا دارد. در مقابل کورتکس آدرنال دو گروه از هورمونها را ترشح می کند مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها، که در ساختارمولکولی هردو استروئید هستند ولی اثرات فیزیولوژیک متفاوت دارند.

هورمون مینرالوکورتیکوئید آلدسترون از غشای خارجی کورتکس ترشح می شود و تاثیرش روی بالانس مایعات و املاح بدن است.

هورمونهای گلوکوکورتیکوئید هیدروکورتیزون (کورتیزول) و کورتیکوسترون ساخته می شوند نقش پیچیده ای در متابولیسم کربوهیدرات و پروتئینها دارند.

در طی 50 سال گذشته تعداد زیادی موارد سنتتیک که اثرات شبیه هیدروکورتیزون دارند ساخته شده که برخی از آنها در پزشکی استفاده می شوند. اینها را معمولا به نام کورتیکواستروئید یا کورتون می شناسند (اصطلاح گلوکوکورتیکواستروئید کاملتر و درست تر است).



## گلوکوکورتیکواستروئیدها

بیشتر عملکرد این داروها مربوط به اتصال آنها به گیرنده استروئیدی در سلولهای هدف و تاثیر بعدی آنها روی DNA، رونوشت برداری از ژن ها و سنتز پروتئینها است. در نتیجه اثر آنها غیر مستقیم و تاحدی کند است.

### ← رسپتورهای گلوکوکورتیکوئید:

تمام گلوکوکورتیکوئیدها حلالیت در چربی بالایی دارند و به سادگی از عرض غشاها عبور می کنند. دو نوع گیرنده GR-alpha و GR-beta در داخل سیتوپلاسم بیشتر سلولها وجود دارد.

### فعال شدن رسپتورها:

بعد از اتصال استروئید به رسپتور ترکیب این دو با هم به داخل سلول منتقل می شوند و به قسمتهای خاصی از DNA متصل می شوند. 10 تا 100 نوع ژن هدف وجود دارد که اتصال این ترکیب به آنها می تواند باعث تغییر (کاهش یا افزایش) رونوشت برداری mRNA از آنها و در نتیجه تغییر در سنتز پروتئین گردد. کاهش رونوشت برداری از DNA توسط استروئیدها بوسیله مهار دو فاکتور فعال کننده ژن که منجر به ایجاد التهاب می شوند انجام می شود. در واقع کورتیکواستروئیدها سنتز این فاکتورها را در سلولهای هدف کاهش می دهند و این باعث ایجاد انواع اثرات سرکوب کننده ایمنی و ضد التهاب داروهای گلوکوکورتیکوئیدی می شود. در مقابل القای رونوشت برداری از ژن به طور انتخابی برخی mRNAها را افزایش و سنتز برخی پروتئینها را بیشتر می کند (خصوصا در سلولهای التهابی).

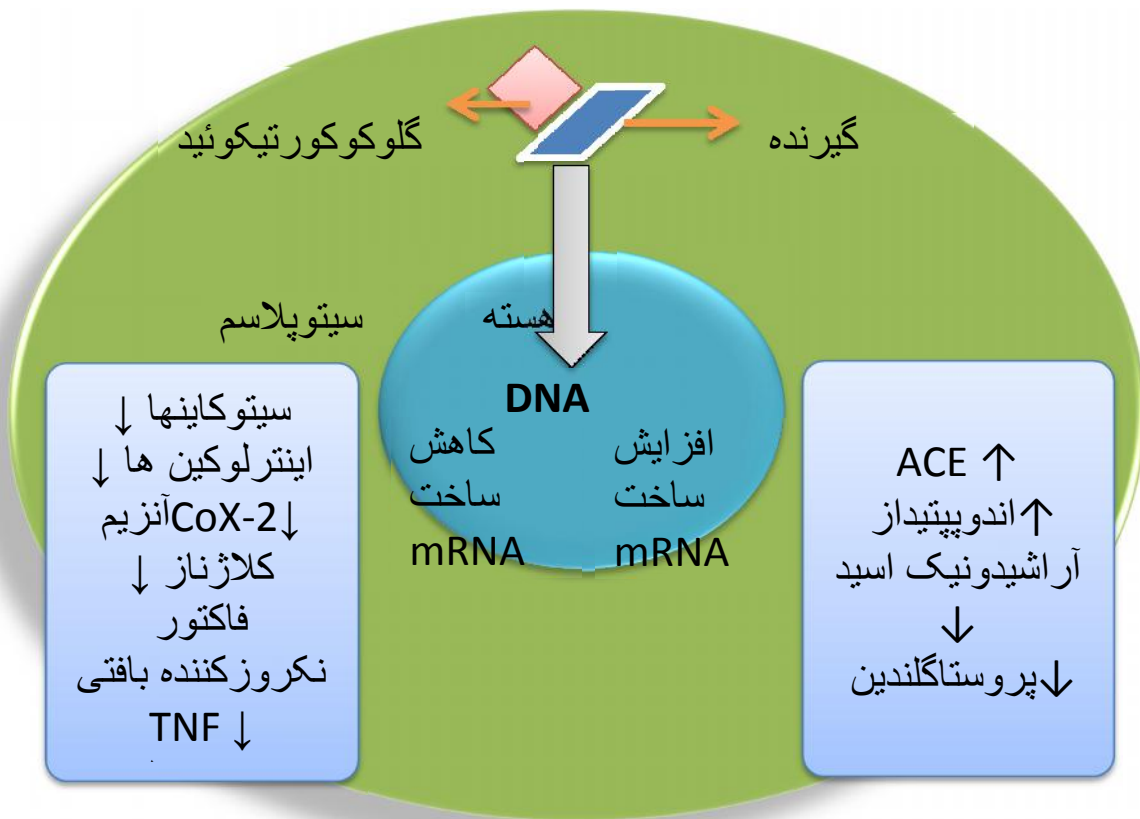
گلوکوکورتیکواستروئیدها سنتز و فعالیت آنزیمهای تبدیل کننده آنژیوتنسن ACE و برخی اندوپتیدها را نیز بیشتر می کنند. علاوه بر این گلوکوکورتیکوئیدها باعث افزایش سنتز برخی گلیکوپروتئینها مثل آنکسین-1 Annexin-1 می شوند که این ماده باعث مهار فسفولیپاز آ-2 می شود Phospholipase A-2. کار فسفولیپاز آ-2 در ایجاد فرایند التهاب است یعنی فسفولیپیدهای غشایی را به آراشیدونیک اسید در سلولهای ملتهب تبدیل می کند. در نهایت مهار فسفولیپاز آ-2 (PLA2) تولید پروستاگلندین ها، لکوترین ها و فاکتورهای فعال کننده پلاکت کاهش یافته و اثرات ضد التهابی مشاهده می شود.



## کثیرات مینرالو کورتیکوئیدی :

آلدوسترون به رسپتورهای استروئیدی در قسمت دیستال لوله های کلیوی و لوله های جمع کننده متصل شده و ترکیب آلدوسترون-گیرنده به داخل هسته سلول منتقل می شود. تغییر در رونویسی ژن باعث افزایش تعداد و کارایی پمپهای  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase می شود که در نتیجه با جذب  $\text{Cl}^-$  و  $\text{Na}^+$  و آب افزایش و دفع  $\text{K}^+$  و  $\text{H}^+$  نیز بیشتر می شود. برخی گلوکوکورتیکوئیدها مثل فلودریکورتیزون خاصیت مینرالو کورتیکوئیدی دارند که بر روی تعادل الکترولیتی در کلیه تاثیر می گذارند.

◇ خاصیت مینرالو کورتیکوئیدی در برخی گلوکوکورتیکوئیدهایی که فعالیت ضدالتهابی ضعیفی دارند نیز دیده می شود. که در نتیجه باعث احتباس آب و نمک و بروز ادم شده و باعث بدتر شدن هایپر تنشن، نارسایی قلبی و عوارض قلبی عروقی در بیماران مستعد می گردد.



## اثرات فارماکولوژیک گلوکوکورتیکوئیدها

◀ متابولیسم پروتئین و کربوهیدراتها      ▶ فعالیت ایمنی      ▶ نقش در التهاب ها

غیر از اینها گلوکوکورتیکوئیدها می توانند نقش تسهیل کننده فعالیت بسیاری از هورمونها در بافتهای بدن را داشته باشند.

### ◀ متابولیسم کربوهیدرات و پروتئین :

گلوکوکورتیکوئیدها باعث بیشتر شدن تجزیه و دآمین شدن پروتئینها و آمینواسیدها و تبدیل آنها به گلوکز و گلیکوژن شوند (گلوکونئوز). در نتیجه می توانند باعث شکسته شدن پروتئینها، کاهش تولید پروتئین و بالابردن تبدیل کربوهیدراتها و افزایش قند خون و افزایش میزان گلیکوژن در کبد و عضلات شوند. گرچه این اثرات از لحاظ درمانی مورد نظر نیستند اما مسئول بروز عوارض ناشی از مصرف این دسته داروها هستند.

### ▶ افزایش تجزیه پروتئینها :

- باعث کندی رشد
- کاهش حجم و توده عضلات
- نازک و مستعد زخم شدن پوست و موکوس
- افزایش زمینة بروز زخمهای گوارشی
- استئوپروز و خطر بروز شکستگی
- Striae
- افزایش دفع کلسیم، نیتروژن و یونهای فسفر از بدن

### ▶ افزایش سوخت و ساز کربوهیدراتها

◀ هایپرگلیسمی      ▶ گلوکوزوری      ▶ دیابت      ▶ فعالیت ایمنی

گلوکوکورتیکوئیدها باعث کاهش فعالیت بسیاری از سلولها و بافتهای درگیر فعالیت ایمنی می شوند. مصرف مزمن و طولانی مدت آنها با کاهش تولید لنفوسیتهای نوع T باعث آتروفی (Atrophy) بسیاری از بافتهای لنفوئیدی (lymphoid) مثل طحال (Spleen)، تیموس (Thymus)، لوزه ها (Tonsils) غدد لنفاوی (Lymph nodes) شود. بعد از تزریق وریدی هیدروکورتیزون در عرض 6 تا 8 ساعت میزان لنفوسیتهای در گردش تا میزان 50٪ کاهش می یابد.

## ☑ کاهش تکثیر T-Cell ها

به علت کاهش سنتز اینترلوکین 2 (IL-2) که نقش مهمی در تقسیم و تمایز لنفوسیتها بعد از تماسشان با ماده آلرژن دارند ایجاد می شود. گلوکوکورتیکوئیدها همچنین سنتز و ترشح بسیاری از سایتوکاین ها و اینترلوکین ها را از T-Cell ها کاهش می دهند. در نتیجه گلوکوکورتیکوئیدها فعالیت لنفوسیتهای T را کاهش می دهند که از این اثرشان در سرکوب واکنشهای ایمنولوژیک مثلا در پیوند اعضا میتوان استفاده دارویی نمود. اثر مشابهی هم در سلولهای اندوتلیال و ماکروفاژها دارند. گلوکوکورتیکوئیدها ضمنا باعث کاهش فعالیت سیستم کامپلمان و کاهش سنتز IgE و IgG و مهار ترشح مواد التهابی از ماست سل ها (Mast cells) و بازوفیلها (Basophils) می شوند.

## ☐ التهاب Inflammation

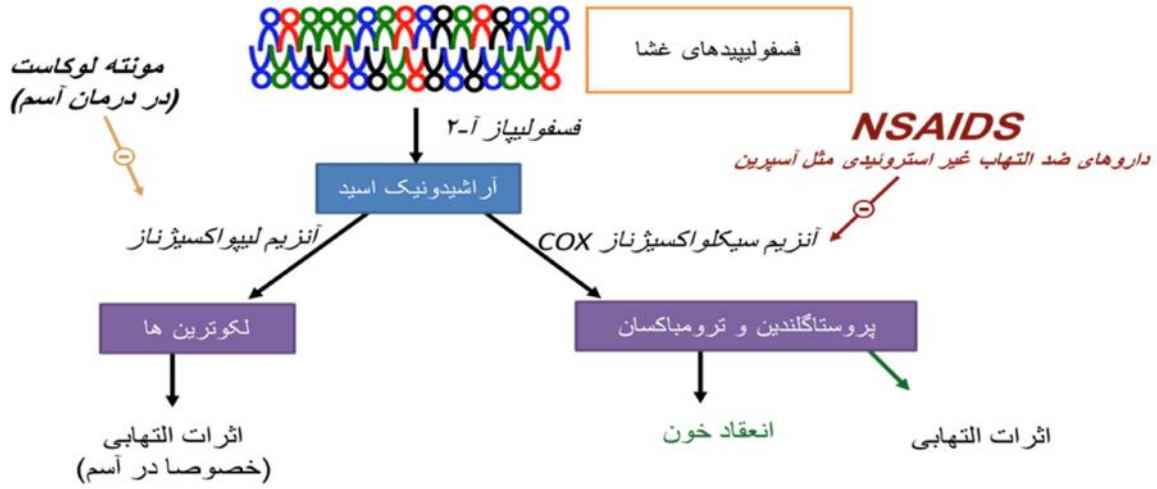
تمام فعالیتهای التهابی توسط گلوکوکورتیکوئیدها فارغ از علت ایجادشان مهار می شود. در فاز حاد می توانند باعث کاهش تورم و ادم بافت، مانع گسترش ماکروفاژها و نوتروفیلها و دسترسی ایمنوگلوبولینها به بافت ملتهب شوند. کاهش سنتز و ساخت اینترلوکینها، سایتوکاینها و اتصال آنها علتهای اصلی این خاصیت ضد التهابی گلوکوکورتیکوئیدها است.

Ⓜ از لحاظ قدرت (پوتنسی Potency) ضد التهاب تفاوت زیادی بین گلوکوکورتیکوئیدها وجود دارد. مثلا هیدروکورتیزون حدود 30 برابر ضعیف تر از بتامتازون یا دکزامتازون است. علت این تفاوتها به تفاوت در تمایل (Affinity) این داروها در اتصال به گیرنده های استروئیدی برمی گردد.

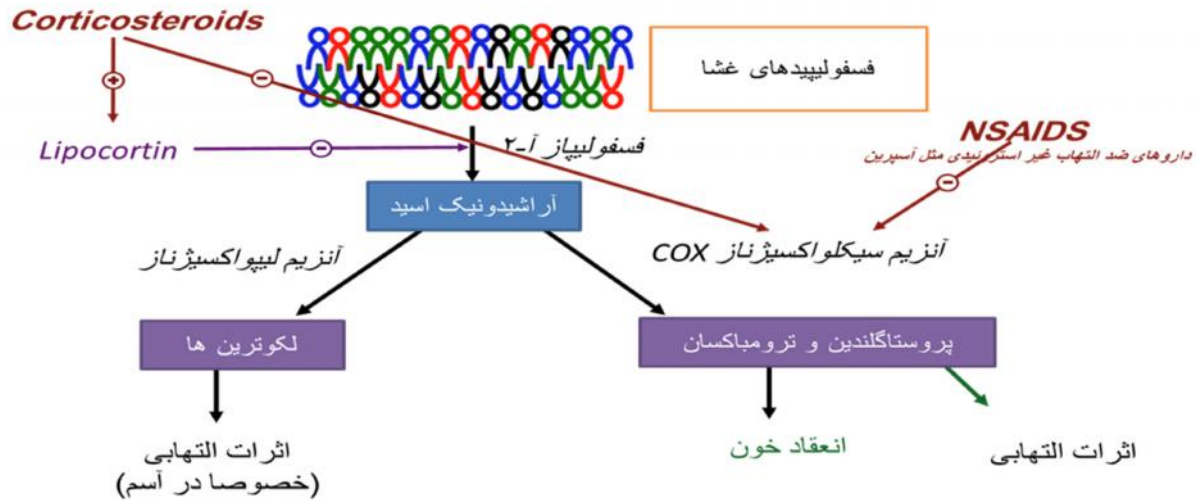
## ☺ تبعات منفی اثر ضد التهابی گلوکوکورتیکوئیدها:

متاسفانه کاهش پاسخ التهابی باعث کاهش مقاومت در برابر عفونت نیز می شود. همین طور بدتر شدن زخمهای گوارشی یا هموراژی Hemorrhage دستگاه گوارش یا پرفوراسیون Perforation از تبعات منفی این داروها است. در استخوانها فعالیت استئوبلاست ها (استخوان ساز) و فیروبللاست ها (کلاژن ساز) هر دو کاهش می یابد اما چون فعالیت استئوکلاست ها (برداشت از استخوان) افزایش می یابد در نتیجه خطر بروز پوکی استخوان Osteoporosis با مصرف این دسته داروها وجود دارد.

## مهار ساخت ایکوزانوئیدها



## مهار ساخت ایکوزانوئیدها توسط گلوکوکورتیکوئیدها





### نقش تسهیل کننده گلوکوکورتیکوئیدها در بدن

اثرات غیر مستقیم در تسهیل عملکرد برخی هورمونها در بدن (مثل انسولین و آدرنالین) دارند. سنتر آدرنالین در مدولا و فعالیتهای آن مثل ساخت cAMP در بافت آدیپوز Adipose و سپس لیپولیز Lipolysis به حضور گلوکوکورتیکوئیدها وابسته است. الگوی کلی انباشته شدن چربی در بدن نیز توسط گلوکوکورتیکوئیدها تغییر می کند. معمولاً میزان چربی در اعضا را کاهش ولی در بافتهایی مثل گردن، تنه، شانه ها و صورت را افزایش می دهند. (کوهان بوفالو و صورت ماه گون)

بدون حضور گلوکوکورتیکوئیدها عروق بدن نسبت به موادی مثل آدرنالین، نورآدرنالین و آنژیوتنسن 2 پاسخ کافی بروز نمی دهند و نسبت به این مواد مقاومت نشان می دهند چون که گلوکوکورتیکوئیدها باعث افزایش میزان رسپتورهای آدرنرژیک در عضلات صاف عروق می شوند. به همین دلیل است که در بیهوشی عمومی، برای بیمارانی که نارسایی غده فوق کلیه دارند هایپوتشن، کلاپس عروقی و ریکاوری کند، بیشتر دیده می شود.

◆ فارماکوکیٹیک :

✽ توزیع :

تمام گلوکوکورتیکوئیدها حلالیت در چربی بالا و جذب خوب از راه گوارش، اتصال پروتئینی و متابولیسم کبدی زیاد دارند.

✽ متابولیسم :

بعد از تزریق وریدی آلدوسترون یا هیدروکورتیزون دچار متابولیسم کبدی زیاد شده و به صورت گلوکورونیده یا سولفات از طریق ادرار دفع می شوند. در مصرف خوراکی معمولاً به علت چرخه انتروهپاتیک (جذب دوباره از دستگاه گوارش) نیمه عمر طولانی تری دارند.

### افزایش تجزیه بافت و پروتئین

- کندی رشد
- تحلیل عضلات
- نازک شدن پوست و مو
- استریا پوستی
- اکیموز (کیودی)
- بهبود کند زخم
- خونریزی گوارشی

### افزایش مصرف کربوهیدراتها

- هایپرگلیسمی
- گلیکوزوری (قند در ادرار)
- دیابت شیرین

### اثرات ضد التهابی

- سرکوب پاسخ ایمنی
- سرکوب دفاع در برابر عفونت
- فعال شدن دوباره عفونتها
- زخم گوارش

### احتباس آب و نمک

- ادم
- نارسایی قلبی
- هایپرتنشن
- هایپرکالمی

### انباشته شدن چربی

- گرد شدن صورت
- کوهان بوفالو
- چاقی شکمی

### متفرقه

- وابستگی و اعتیاد
- یوفوری
- سایکوز
- افسردگی
- آکنه
- بروز کاتاراکت چشمی
- آمنوره
- نروپاتی محیطی

تفاوت پوتنسی گلوکوکورتکوئیدها

پوتنسی نسبی	دوز معادل
0.8	12.5 mg
1	10 mg
3	3 mg
4	2.5 mg
5	2 mg
5	2 mg
25	0.4 mg
25	0.4 mg

احتباس آب و نمک	ضد التهاب	دوز معادل	
2	0.8	25	کورتیزون
2	1	20	هیدروکورتیزون
1	4	5	پردنیزولون
0	5	4	تریامسینولون
0	5	4	متیل پردنیزولون
0	30	0.7	دگزامتازون
0	30	0.7	بتامتازون
250	10	2	فلودری کورتیزون



## ◊ تجویز:

گلوکوکورتیکوئیدها می توانند به صورت تزریق عضلانی، وریدی، خوراکی و یا موضعی بر روی پوست، داخل بینی و چشم یا سیستم تنفسی به کار روند.

### ◀ تزریق وریدی:

در شرایط اورژانس این روش تجویز بیشترین کاربرد را دارد (شوک، واکنش آنافیلاکتیک، و آسم شدید). دوزهای بالا را میتواند تقریباً با آسودگی مصرف کرد چون در دوره کوتاه مدت عوارض جدی بجا نمی گذارند. متأسفانه تزریق وریدی این داروها به سرعت اثراتشان ظاهر نمی شود و حدود 3 تا 6 ساعت زمان برای رسیدن به حداکثر اثرشان لازم است سپری شود.

هیدروکورتیزون (100-500 mg) معمولاً به صورت سدیم سوکینات وجود دارد و لازم است قبل از تزریق حل شود. ملح های سدیم فسفات هیدروکورتیزون، دگزامتازون یا بتامتازون هم وجود دارند اما در تزریق سریع عوارض مثل وازودیلاسیون عمومی و ناراحتی لگنی و پرینه می دهند (Pelvic & Perineal Discomfort). این عارضه احتمالاً به علت هیدرولیز توسط آنزیم های فسفاتاز است.

### ◀ مصرف موضعی:

برای کاهش عوارض سیستمیک این روش ترجیح داده می شود. مثلاً:

- ◀ در بیماریهای پوستی (اگزما، لیکن پلان و لوپوس)
- ◀ در بیماریهای دهانی (زخمهای دهانی مثل آفت)
- ◀ در بیماریهای گوش و حلق و بینی (رینیت آلرژیک و اوتیت خارجی)
- ◀ در مشکلات چشمی (کانژکتیویت Conjunctivitis آلرژیک و یووئیت Uveitis)
- ◀ در بیماریهای تنفسی (آسم و برونکواسپاسم)
- ◀ مشکلات گوارشی (بیماریهای التهابی روده IBD)

## □ سرکوب محور هیپوفیز-آدرنال

بدون شک جدی ترین عارضه مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها سرکوب فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال است. کورتیکوتروفین (ACTH) توسط غده هیپوفیز پیشین ترشح می شود و به صورت طبیعی ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از کورتکس آدرنال را تنظیم می کند. خود ترشح ACTH هم توسط هیپوتالاموس و هم فاکتور ترشح کننده کورتیکوتروفین CRF (که میزانش به فاکتورهای فیزیولوژیک و فارماکولوژیک مختلفی مثل غلظت پلاسمایی ACTH و هیدروکورتیزون، لیپوکورتین، کورتیکواستروئیدهای آگروژن؛ پپتیدهای اپیوئید و استرس های فیزیکی یا روانی وابسته است)

## ● تاثیر استروئیدها روی CRF و ترشح ACTH

تجویز گلوکوکورتیکوئیدها ترشح CRF از هیپوتالاموس را کاهش می دهند و در نتیجه ترشح ACTH هم از هیپوفیز پیشین کاهش می یابد. کاهش ترشح ACTH باعث کاهش میزان ترشح هیدروکورتیزون و کورتیکوسترون از کورتکس آدرنال به سطح بسیار پائینی می گردد. با این حال ترشح آلدوسترون تنها اندکی کاهش می یابد. سرکوب فعالیت این محور توسط گلوکوکورتیکوئیدهای آگروژن می تواند منجر به آتروفی سلولهای تولید کننده کورتیزون و کورتیکوسترون برای مدت زمان متغیر (تا 12 ماه) گردد.

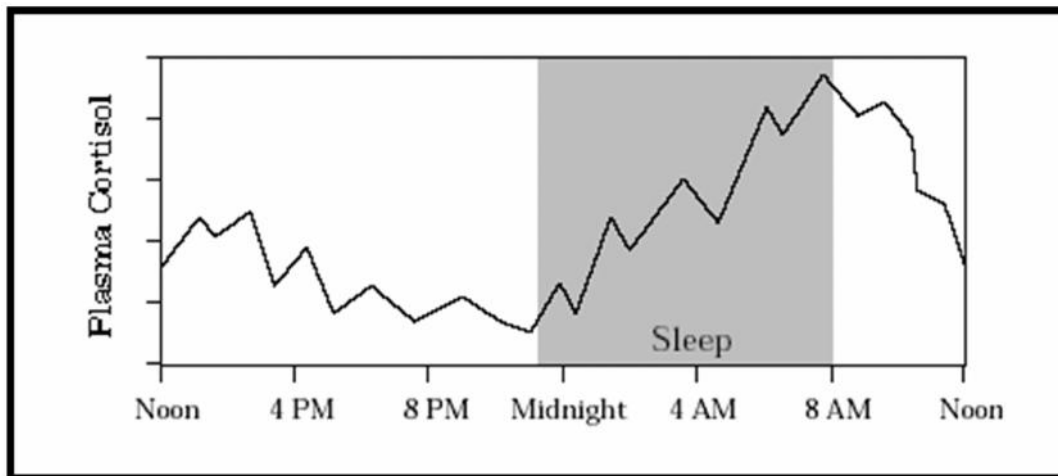
## ✍ قطع ناگهانی کورتونها و تضعیف پاسخ به استرس

وقتی بیمار برای بیشتر از 3 هفته تحت درمان با دوزی بالاتر از دوز طبیعی بدن (10 تا 15 میلی گرم هیدروکورتیزون در 24 ساعت) قرار گیرد، قطع ناگهانی داروی دریافتی می تواند خطر ساز شود. چون محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال ممکن است سرکوب شده باشد و دیگر بدن نتواند نسبت به استرس ها پاسخ مناسب یا کافی با ترشح گلوکوکورتیکوئیدها نشان دهد. به همین علت لازم است که بعد از درمان مزمن با گلوکوکورتیکوئیدها دوز دارو به تدریج کاهش یافته تا فرصت کافی برای برگشت فعالیت محور به حالت طبیعی وجود داشته باشد.

برای بررسی دقیقتر کارایی فعالیت این محور میتوان سطح روزانه هیدروکورتیزون را اندازه گرفت و یا مقدار هیدروکورتیزون طبیعی بدن در اثر تزریق انسولین را بررسی کرد. چون در حالت نرمال در پاسخ به شوک هایپوگلیسمی ناشی از تزریق انسولین میزان ترشح هیدروکورتیزون در بدن افزایش می یابد.

## ← چگونه میتوان سرکوب فعالیت این محور را کمتر کرد؟

با استفاده حداقل میزان دوز دارو و کوتاهترین دوره درمان ممکن و با درمان غیر منظم. استفاده از تک دوز در صبح ها تا به ریتم طبیعی ساخت هیدروکورتیزون در بدن شباهت بیشتری داشته باشد. (میزان هیدروکورتیزون طبیعی بدن در 8 صبح بیشترین مقدار است و این مقدار به تدریج کاهش می یابد تا از 3 عصر به بعد به حداقل برسد). تجویز دوز دو برابر یکروز درمیان، به جای دوز روزانه ثابت.



تراکوزاکتاید (tetracosactide) آنالوگ ACTH است که به صورت تزریقی برای بیشتر کردن ترشح هیدروکورتیزون طبیعی بدن به کار می رود. نسبت به گلوکوکورتیکوئیدهای تزریقی این دارو کمتر باعث بروز عوارض مثل آتروفی عضلات، استئوپروز و کندی رشد در کودکان می شود (مزایا)، اما پاسخ کورتکس آدرنال در افراد مختلف به این دارو متفاوت است (ترشح هیدروکورتیزون در برخی خیلی و در برخی کمتر افزایش می یابد) و از طرف دیگر چون حداکثر می تواند 5 تا 10 برابر ترشح هیدروکورتیزون طبیعی بدن را افزایش دهد قدرت و کارایی آن نسبت به سایر گلوکوکورتیکوئیدهای تزریقی کمتر است. (معایب)

## ◆ گلوکوکورتیکوئیدها و پاسخ متابولیک در حین جراحی

پاسخ بدن به استرس جراحی بسیار متنوع است و بر اساس نوع جراحی و داروهای مورد استفاده تفاوت دارد. یکی از پاسخ های مهم بدن به استرس جراحی افزایش سطح ACTH و هیدروکورتیزون است. سطح ترشح هیدروکورتیزون از 10 تا 15 میلی گرم روزانه به 50 تا 150 میلی گرم می رسد که می تواند تا چندین روز بعد از اتمام جراحی نیز ادامه داشته باشد.

در بیمارانی که قبلاً تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها بودند این پاسخ افزایش ترشح ممکن است کافی نباشد و در نتیجه بیمار دچار افت فشارخون شدید و یا کلاپس قلبی عروقی در حین جراحی شود. بنابراین قبل از جراحی بهتر است بیماران داروی خود را ادامه دهند و در شروع بیهوشی نیز دوز 25 تا 50 میلی گرم هیدروکورتیزون وریدی به بیماران تزریق شود. در بیمارانی که جراحی طولانی و پیچیده تری دارند حتی لازم است بعد از اتمام جراحی نیز هر 8 ساعت 50 تا 100 میلی گرم هیدروکورتیزون تزریقی برای 24 تا 48 ساعت بعد دریافت نمایند. در بیمارانی که حداقل 3 تا 12 ماه قبل مصرف گلوکوکورتیکوئیدها را قطع کرده اند نیازی به این نوع تجویز هیدروکورتیزون نیست اما به طور کلی در تمام بیماران تجویز هیدروکورتیزون در روز جراحی می تواند برای پیشگیری از کلاپس عروقی به کار رود.

## داروهای کاهنده قند خون

همه در دیابت ملیتوس (شیرین) کارائی انسولین بدن کاهش می یابد، علتها می توانند شامل:

تخریب، یا فرسودگی سلولهای بتا در جزایر لانگرهانس که تولید کننده انسولین بدن هستند (کاهش تولید)

بروز مقاومت یا کاهش حساسیت بافتها به انسولین در گردش خون بدن (کاهش کارایی)

ترشح زیاد آنتاگونیستهای انسولین در بدن (مثل آنتی بادیها، ACTH، گلوکوکورتیکوئیدها، گلوگاکن و سوماتوستاتین ها)

دسته بندی دیابت شیرین:

◀ دیابت وابسته به انسولین (نوع 1 Insulin-Dependent Diabetes Mellitus IDDM)

بدن انسولین تولید نمی کند و کنترل قند خون حتما نیاز به انسولین تزریقی دارد

◀ دیابت غیر وابسته به انسولین (نوع 2 Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus NIDDM)

میزان یا کارایی انسولین بدن به حدی نیست که بتواند کاهش مناسب در قند خون ایجاد کند (شیوع زیادتر)

⌘ علتهای بروز دیابت:

در دیابت نوع یک واکنشهای اتوایمیون بدن در تولید آنتی بادیها و البته ژنتیک نقش مهمی دارند. و بروز دیابت نوع اول معمولا با فاکتورهای محیطی مثل بروز عفونت ویروسی شروع می شود. اما در دیابت نوع دو هم فاکتور ژنتیک و هم فاکتورهای محیطی موثر هستند و ارتباط زیادی با چاقی دارد.

\*در حدود 5 درصد زنان باردار دیابت دوران بارداری رخ می دهد، خطر بروز دیابت، فشارخون و پره اکلامپسی برای مادر و زایمان زودرس، چاقی کودکی و پلی سیمی ورا برای جنین ایجاد می کند. این نوع دیابت معمولا بعد از زایمان برطرف می شود.

☑ تغییرات متابولیک:

در هر دو نوع دیابت، کاهش کامل یا نسبی تولید انسولین منجر به کاهش متابولیسم کربوهیدراتها و افزایش قند خون می شود. برداشت گلوکز از خون توسط کبد و عضلات اسکلتی کاهش می یابد.

با افزایش قند خون توانایی کلیه ها برای بازجذب گلوکز کاهش یافته و گلوکز از طرق ادرار دفع می شود (گلوکوزوری)، با دفع گلوکز، آب نیز به علت خاصیت اسمزی گلوکز همراه آن دفع می شود و میزان ادرار افزایش می یابد (پلی اوری) با دفع آب تشنگی شدید در فرد ایجاد می شود (پلی دیپسی). این علائم در دیابت نوع یک شدیدتر هستند و در دیابت نوع دو خیلی اوقات بیمار علائم خاصی ندارد.

چون انسولین در بدن به طور طبیعی باعث تولید چربی (لیپوژنز) می شود در کاهش انسولین تجزیه چربی (لیپولیز) و کم شدن برداشت تریگلیسرید توسط بافت چربی نیز دیده می شود (افزایش سطح تریگلیسرید خون). افزایش سطح چربی های آزاد در پلاسما باعث اکسید شدن آنها توسط COA در کبد و تبدیل آنها به کتون ها می شود. تجزیه و دآمین شدن اسیدهای آمینه و تبدیل آنها به کربوهیدراتها (گلوکونئوژنز) نیز افزایش می یابد. (تحلیل بافت عضلانی)

**تشخیصی دیابت:** (حداقل دو مورد)

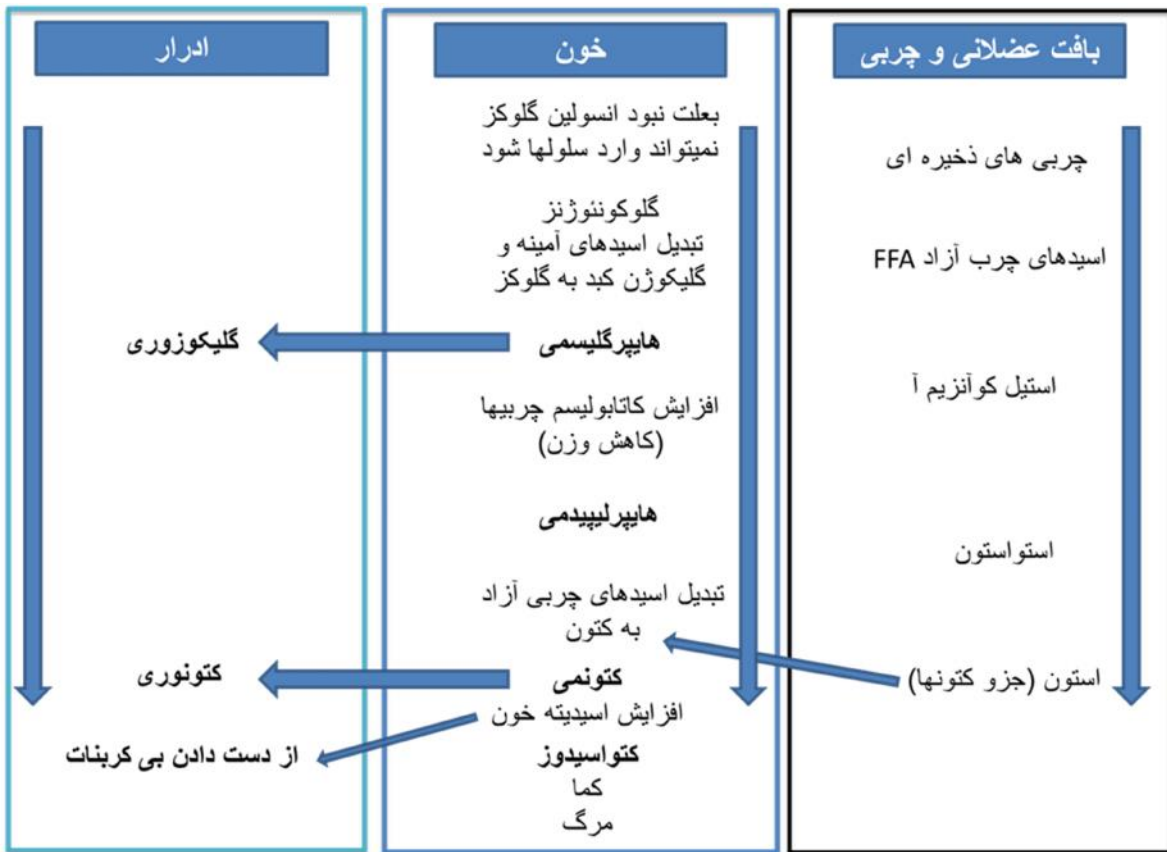
✿ قند خون تصادفی بیش از 200 به همراه علائم

✿ قند خون ناشتا بیشتر از 126 در دو روز مختلف

✿ قند خون بعد از غذا یا بعد از تست تحمل گلوکز بیش از 200

✿ هموگلوبین A1c بیش از 6.5%

استرس های شدید در فرد سالم می تواند قند خون را تا 200 و وعده غذایی سنگین تا 160 در فرد غیر دیابتی بالا ببرد.



### اهداف درمان:

هدف از درمان تصحیح اختلالات متابولیکی کربوهیدراتها، متابولیسم پروتئینها و چربیها و پیشگیری از عوارض درازمدتی مثل رتینوپاتی، نفروپاتی، نروپاتی، هایپرکلسترولمی و صدمه عروقی محیطی با کمک داروهای کاهنده قندخون است. در واقع تمام مشکلات گفته شده با کنترل میزان قندخون در محدوده مجازی قابل پیشگیری هستند. به علت منع مصرف بسیاری از داروهای ضدقند خوراکی در هنگام بارداری، دیابت مادر را با انسولین کنترل می کنند.

### ● درمان دیابت شیرین:

داروهای خوراکی ضد دیابت

انسولین و مشتقات آن

### ◆ انسولین و مشتقات آن:

## ◀ ساختار و سنتز :

انسولین یک پلی پپتید 51 آمینواسیدی با دو شاخه پپتیدی A و B است که با پیوند دی سولفیدی به هم متصل شده اند. پره پُرو انسولین در رتیکولوم سارکوپلاسمای سلولهای بتا پانکراس ساخته می شود و بعد به پروانسولین (زنجیره های A و B توسط پپتید C به هم متصل اند) تبدیل و سپس به صورت انسولین در غده های ترشحی ذخیره می شود. در پاسخ به هاپیو گلیسمی انسولین و پپتید C آزاد می شوند. خود پپتید C فعالیت خاصی ندارد اما از مقدارش در خون برای بررسی میزان تولید و ترشح انسولین استفاده می کنند.

عوارض مزمن دیابت	عوارض حاد دیابت
<b>ماکرو و اسکولار MacroVascular:</b> بیماری عروق بزرگ بدن مثل عروق کرونر قلب، آنورت، عروق مغزی و اندامها بروز آترواسکلروز (رسوب چربی در دیواره عروق) بیماریهای کرونر (قلب) بیماریهای عروق مغزی (مغز) بیماریهای عروق محیطی (اندامها)	<b>کتواسیدوز:</b> بروز بعد از استرس عفونت و سکتة < 10% مرگ علائم: پرنوشی، پرادراری، تنفس با عطر میوه، تاکیکاردی و افت فشارخون درمان: انسولین وریدی
<b>میکرو و اسکولار Microvascular:</b> هایپرپلازی و ضخیم شدن اندوتلیال مویرگها < کاهش اکسیژن موضعی و هیپوکسی < آنژیوژنز (رگ زایی) تبدیل گلوکز به سوربیتول < تورم بعلت اسمز و تخریب اندوتلیوم این دو مکانیسم منجر به: نفروپاتی (کلیه) نروپاتی (اعصاب) رتینوپاتی (چشم)	<b>هایپرگلیسمی هایپراسمولار:</b> قندخون بالای 600 درصد مرگ: 30% در دیابت نوع دو، افراد مسن، بعد عفونت و MI دیده میشود. کتواسیدوز نمیدهد چون انسولین وجود دارد دهیدراتاسیون، تاکیکاردی، افت فشار وضعیتی درمان: انسولین، هیدراتاسیون، درمان اختلالات الکترولیتی

## ☑ ترشح انسولین:

ترشح انسولین در بدن به غلظت گلوکز در خون بستگی دارد. هرچند آمینو اسیدها و رسپتورهای آلفا 2 و بتا 1 هم روی ترشح آن موثر هستند. افزایش غلظت گلوکز در خون منجر به بیشتر شدن برداشت آن توسط ناقل غشایی GLUT-2 در غشای سلولهای بتا پانکراس می شود. در آنجا گلوکز به گلوکوکیناز فسفریله می شود، فسفریله شدن گلوکز میزان ATP داخل سلولی را افزایش داده و باعث بلاک کانالهای پتاسیمی Katp در

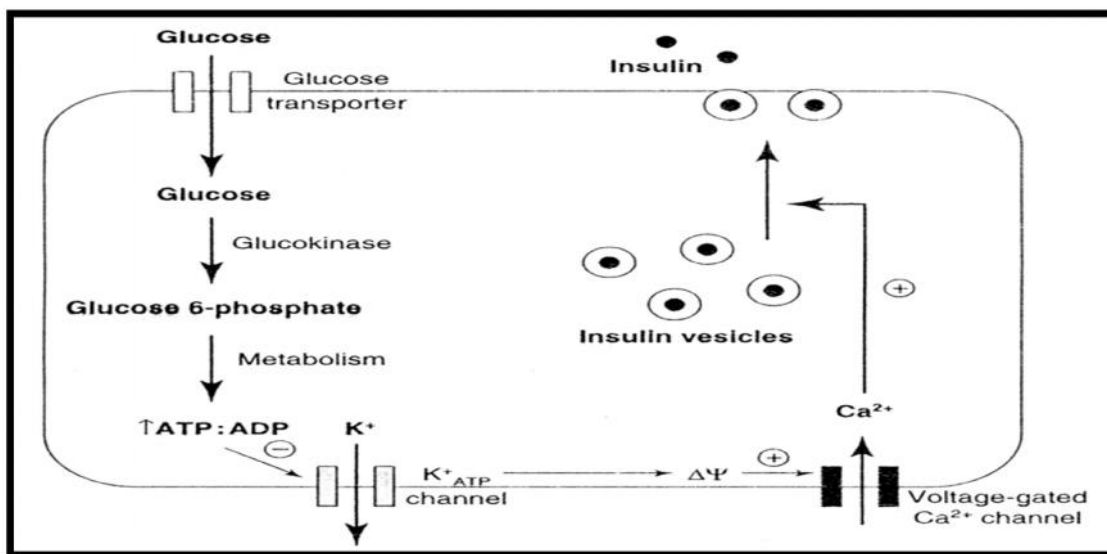


غشای سلولهای بتا می شود که در نتیجه این بلاک سلول دپلاریزه می شود. سپس گیرنده های وابسته به ولتاژ کلیسمی باز و کلیسم وارد سلول بتا شده و انسولین از گرانولهای داخل سلولهای بتا به جریان خون (سیاهرگ باب کبد portal vein) ترشح می شود. ترشح انسولین در دو فاز رخ می دهد؛ ترشح اولیه ناپایدار که بدنالش ترشح کندتر اما طولانی تر انسولین وجود دارد.

### ☞ نحوه عمل انسولین :

انسولین قند خون را با فعال کردن گیرنده های انسولین در کبد، عضلات اسکلتی و چربی ها کاهش می دهد. رسپتور انسولین یک بخش خارج سلولی آلفا و یک بخش داخل سلولی بتا دارد. وقتی انسولین به واحد آلفا متصل می شود واحد بتا فعال شده و تیروزین را فسفریله می کند. در نتیجه ساخت، فعالیت و تحرک ناقل گلوکز GLUT-4 افزایش یافته، از سیتوپلاسم به سمت غشای پلاسمایی سلول حرکت می کند و از آنجا باعث برداشت گلوکز از جریان خون می شود. در اثر این بازجذب گلوکز به صورت گلیکوژن در کبد و عضلات ذخیره می شود. همچنین انسولین باعث تحریک ساخت چربی (لیپوژنز) شده و در نتیجه غلظت پروتئینهای پلاسمای کاهش می یابد. با مهار گلوکونئوژنز تجزیه پروتئینها به کربوهیدراتها هم کاهش می یابد.

افزایش قند خون منجر به افزایش ترشح انسولین میشود



☞ متابولیسم انسولین :

بعد از ترشح انسولین به ورید باب کبدی، نیمه عمر آن بسیار کوتاه است (4-6 دقیقه). توسط کبد برداشته می شود و به کمک آنزیمهای مختلف تجزیه می شود.

#### ◆ انسولین با منشا حیوانی :

تا سالها انسولین را از پانکراس خوک (Porcine Insulin) یا از گاو (Bovine insulin) جداسازی و خالص و کریستالیزه می کردند. در تعداد اسید آمینه ها با انسولین انسانی تفاوت داشتند و باعث بروز آلرژی موضعی یا جنرال، مقاومت به انسولین یا آتروفی چربی می شدند.

#### ◆ انسولین انسانی :

در طی 25 سال گذشته با افزایش تولید این نوع انسولین مصرف این نوع جایگزین نوع حیوانی شده است. تولید انسولین در حال حاضر توسط تکنولوژی Recombinant DNA در مقادیر بالا صورت می گیرد.

#### ✍ تجویز انسولین :

چون پروتئین پلی پپتیدی است در دستگاه گوارش توسط آنزیمهای گوارشی تخریب می شود پس در حال حاضر معمولاً روزانه به صورت زیر جلدی تزریق می شود. مگر در موقعیتهای اورژانس یا پیش از عمل که بصورت وریدی نیز می توان تجویز نمود. تزریق زیر جلدی در بازو، شکم و پاها میتواند انجام شود و بر اساس جریان خون موضعی میزان سرعت جذب آن در نقاط مختلف می تواند فرق کند. جذب انسولین با ماساژ ناحیه تزریق، گرمای موضعی و فعالیت بدنی افزایش می یابد. فرم پودر استنشاقی انسولین که سریع الاثر است نیز به بازار عرضه شده و هر 1 میلی گرم آن معادل 3 واحد انسولین زیر جلدی است.

#### فرآورده های انسولین :

انسولین حل شده در محلول بافر استات در PH 7 نگهداری می شود. بعد از تزریق زیر جلدی معمولاً در عرض 30 تا 60 دقیقه اثر می کند و حداکثر اثر آن بین 2 تا 4 ساعت است و تا 8 ساعت اثرش به طول می انجامد. شروع اثر انسولینهای انسانی سریعتر و دوام کوتاهتری نسبت به انسولینهای حیوانی دارند (به علت حلالیت در آب بیشتر). انسولین محلول را میتوان به صورت عضلانی یا وریدی نیز خصوصاً در موارد اورژانس یا

قبل عمل به کار برد. فرم محلول معمولاً با فراورده های طولانی اثر انسولین ترکیب می شود و با دستورات مختلف تجویز می شود.

### آنالوگهای انسولین محلول :

انسولین آسپارت Aspart

انسولین گلولیزین Glulisine

انسولین لیسپرو Lispro

انسولین آسپارت انسولینی است که در آن پرولین با آسپارتیک اسید جایجا شده است. انسولین گلولیزین انسولینی است که دو جایجایی دارد یکی آسپارژین با لیزین در یک محل و گلوتامیک اسید با لیزین در یک محل دیگر جایجا شده است. انسولین لیسپرو جایگاه دو اسید آمینه با هم تعویض شده است لیزین در 28b و پرولین در 29b. این آنالوگهای انسولین چون در مقایسه با انسولین طبیعی که به صورت هگزامر است به صورت منومر قرار می گیرند پس سرعت جذب و در نتیجه اثر سریعتری ایجاد می کنند و به علت شروع اثر سریع و دوام کوتاه برای کنترل قند بعد از غذا Post-Prandial اندکی بعد از صرف غذا تجویز می شوند و خطر بروز هایپو گلیسمی با اینها کم است.

انسولین هورمونی است که توسط پانکراس ترشح می شود. انسولین باعث می شود گلوگزی که در خون است توسط بافتهای عضلانی، کبد و چربی برداشته شده و به صورت گلیکوژن ذخیره شود. در واقع انسولین اثرات آنابولیک دارد. وقتی کنترل قند خون توسط انسولین دچار اشکال شود دیابت رخ می دهد. در دیابت نوع یک چون بدن بیمار دیگر انسولین نمی سازد به انسولین خارجی نیاز دارد. در دیابت نوع دو عدم کفایت انسولین عامل بالارفتن قند خون می شود. یعنی یا میزان ترشح آن کاهش یافته و یا کارایی انسولین کم شده است. با این وجود در دیابت نوع دو نیز از انسولین تزریقی میتوان برای کنترل بهتر قند خون استفاده کرد. بعد از ساخته و ذخیره شدن انسولین در گرانولهای پانکراس منتظر رسیدن سیگنال برای تخلیه انسولین به داخل خون میماند. این سیگنالهای شامل گلوکز، مانوز، آرژنین و لوسین و تحریک واگ هستند. کاهش انسولین در مغز میتواند با بروز آلزایمر مرتبط باشد.

انسولین در دو فاز ترشح می شود فاز اول که در پاسخ به میزان بالای گلوکز است سریع و کوتاه مدت است و فاز دوم بدون ارتباط به میزان گلوکز خون و متعاقب فاز اول با سرعت آهسته تر و دوام بیشتر ترشح می شود.

### ❁ نحوه ترشح انسولین :

گلوکز از طریق گیرنده GLUT2 وارد سلولهای بتا پانکراس می شود. گلیکولیز شده و تولید انرژی و ATP می کند. با افزایش ATP داخل سلولی پمپ پتاسیمی بسته می شود و غشای سلول دپلاریزه می شود. با دپلاریزه شدن غشا کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ باز می شوند و کلسیم به داخل سلول وارد می شود. کلسیم باعث فعال شدن فسفولیپاز سی شده و در طی واکنشهایی باعث خارج شدن بیشتر کلسیم از فضای رتیلولوم اندوپلازما به داخل سلول می شود. این افزایش زیاد کلسیم باعث آزاد سازی انسولینی که قبلا ساخته و ذخیره شده بود به داخل جریان خون می شود. وقتی غلظت گلوکز در خون کاهش یافت ترشح انسولین نیز از سلولهای بتا کاهش یافته یا متوقف می شود. در زمانی که میزان گلوکز خون خیلی کم شود هورمون گلوکاگن از سلولهای آلفا لانگرهانس ترشح شده و ذخایر گلوکاگن در کبد را بصورت گلوکز آزاد می کند. همچنین هورمون استرس (نوراپی نفرین) با اثر بر روی گیرنده های آلفا 2 باعث توقف ترشح انسولین می شود (اپی نفرین با اثر روی بتا دو باعث افزایش ترشح انسولین می شود)

◀ ترشح انسولین بعد از غذا بصورت پالسی و هر 3 تا 6 دقیقه انجام میشود که هم کبد فرصت استفاده از انسولین و برداشت گلوکز را داشته باشد و هم رسپتورهای انسولین دچار downregulation نشوند. برای برداشت گلوکز از خون نیاز به انسولین است و در بیماران دیابتی نوع یک سلول نمی تواند از میزان زیاد قند موجود در خون با استفاده کند و تحلیل می رود و اکثر این بیماران دیابتی نوع یک لاغر هستند.

### □ انسولین ایزوفان

می توان طول اثر انسولین را با کاهش حلالیت آن (چون جذب از محل تزریق زیرجلدی کندتر می شود) طولانی نمود. برای این منظور هورمون انسولین را با پروتئینهای مختلف (مثل پروتامین) و یا با زینک (روی) در شرایط خاصی ترکیب نمود. انسولین ایزوفان NPH سوسپانسیون انسولین انسانی با پروتامین است که شروع اثر کند و دوام اثر طولانی دارد.

### انسولینهای دوفازی BiPhasic

هرچند می توان انسولینها را جدا به کار برد اما انسولین ایزوفان معمولا با انسولین محلول مخلوط و به صورت دوفاز تزریق می شود. بیشتر انسولینهای دوفازی شروع اثری حدود 1 ساعته و حداکثر اثر بین 6 تا 12 ساعت دارند و دوام اثر آنها 18 تا 24 ساعت طول می کشد. این نوع انسولینها معمولا دوبار در روز تزریق می شوند.

### سوسپانسیون انسولین زینک

ترکیب روی یا انسولین منجر به افزایش طول اثر انسولین تا 24 ساعت و بیشتر می شود. بنابراین گاهی بصورت تزریق یک بار در روز برای بیماران دیابتی نوع یک به کار می رود.

◀ سایر انسولینهای طولانی اثر:

انسولین گلاژین Glargine

انسولین دترمیر Determir

این فرمهای انسولین رسوبهای بسیار ریزی در بافت ریزجلدی ایجاد می کنند که باعث می شود جذب آنها بسیار کندتر صورت گیرد. در نتیجه طول اثر بالایی بعد از تزریق زیرجلدی ایجاد می کنند با اینحال عارضه افت قندخون شبانه با این فرمها شایع نیست.

### گلوکاگن

پلی پپتیدی است که توسط سلولهای آلفا لانگرهانس تولید می شود. معمولا به فرم تزریقی در شرایط اورژانس وقتی که نیاز به درمان هایپوگلیسمی باشد بکار میرود. خصوصا وقتی که گلوکز بصورت خوراکی قابل تجویز نباشد.

📖 داروهای خوراکی کاهنده قندخون:

به چهار دسته تقسیم می شوند:

مگلیتینیدها Meglitinides

سولفونیل اوره ها Sulphonylureas

و سایر داروها

تيازولیدین دیون ها Thiazolidinediones

## سولفونیل اوره

- کلرپروپامید
- گلی بن کلامید
- گلی کلایید

## مگلی تینید

- رپاگلینید
- نتگلینید

## تيازولیدین دیون

- پیوگلی تازون
- روزی گلی تازون

## سایر

- بی گوانید ها :متفورمین
- مهار کننده های آلفا گلیکوزیداز : آکاربوز

### ◀ سولفونیل اوره ها

با افزایش ترشح انسولین از سلولهای بتا جزایر لانگرهانس باعث کاهش قندخون می شوند. همچنین باعث دگرانوله و هایپرپلازی سلولهای بتا می شوند.

### ◀ مکانیسم اثر:

با بلاک رقابتی کانالهای پتاسیم غشای سیتوپلاسمی سلولهای بتا، باعث کم شدن پتانسیل استراحت و دیپلاریزه شدن غشا می شوند. با دیپلاریزه شدن غشا یونهای کلسیم به داخل سلول آمده و ترشح انسولین را افزایش می دهند. برخی سولفونیل اوره ها میتوانند باعث کاهش ترشح گلوکاگن و کاهش فعالیت آنزیم تجزیه کننده انسولین (انسولیناز) کبدی شوند

### ◀ فارماکوکینتیک :

معمولا به خوبی و به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می شوند. به میزان زیادی در کبد متابولیز می شوند و با اینکه برخی از متابولیت‌هایشان اثر کاهنده قند دارد اما این اثر از لحاظ فارماکولوژیکی چندان اهمیت ندارد. معمولا اتصال پروتئینی بالا و طول اثر کوتاه (3 تا 11 ساعت) دارند. (بجز کلرپروپامید)

## □ استفاده بالینی :

چون کار خود را با افزایش ترشح انسولین انجام می دهند وابسته به سلولهای بتا پانکراس هستند که بتوانند انسولین تولید کنند. بنابراین فقط در دیابت نوع دو که کنترل قندشان صرفاً از طریق رژیم غذایی ممکن نبود به کار می روند (در دیابت نوع 1 سلولهای بتا، یا اصلاً انسولین نمی سازند یا مقدار بسیار ناچیزی تولید می کنند) (قبل غذا مصرف شود)

## ⊗ عوارض جانبی:

تمام سولفونیل اوره ها میتوانند باعث افزایش اشتها و در نتیجه افزایش وزن شوند. همچنین عوارض گوارشی و گاهی واکنشهای حساسیتی (پوستی، یرقان کلستاتیک و دیسکرازی خونی) ایجاد می کنند. برخی سولفونیل اوره ها مثل گلی بن کلامید باعث افزایش دفع ادرار (دیورز) و برخی مثل کلرپروپامید خاصیت آنتی دیورتیک دارند که برای درمان دیابت بیمزه Insipidus diabetes به کار می روند.

## : مگلیتینید ها Meglitinides

شامل رپاگلیناید Repaglinide و نتگلیناید Neteglinide

هر دو این داروها مکانیسم اثرشان شبیه سولفونیل اوره ها است (اتصال و بلاک کانال پتاسیم < کاهش پتانسیل استراحت < دپلاریزه شدن < ورود کلسیم < ترشح انسولین). هر دو این داروها به سرعت (در عرض 30 تا 60 دقیقه) جذب می شوند و نیمه عمر 120 تا 240 دقیقه ای دارند. بنابراین طول اثر کوتاه و ریسک بروز هایپوگلیسمی کمی ایجاد می کنند. نسبت به سولفونیل اوره ها سریعتر اثر می کنند اما طول اثر کمتری دارند.

تiazolidinediones TZD یا گلی تازونها Glitazones

پیوگلیتازون Pioglitazone

روزیگلیتازون Rosiglitazone

با کاهش مقاومت بافتهای محیطی به اثر انسولین قند خون را کاهش میدهند (افزایش کارایی اثر انسولین)

✍ نحوه اثر :

به رسپتورهای داخل هسته ای متصل می شوند و با ایجاد کمپلکس با DNA باعث بیشتر شدن رونویسی از ژنهایی که اثر انسولین را در سلولهای بافت چربی (آدیپوز) و عضلات اسکلتی تشدید می کنند می شوند. در نتیجه اثر انسولین در گردش بهبود یافته و باز جذب تریگلیسریدها و اسیدهای چرب آزاد افزایش یافته و در نتیجه غلظت پلاسمایی شان در خون کم می شود. همچنین باعث بیشتر شدن گیرنده های GLUT-4 می شوند.

### ◀ فارماکوکیٹیک :

هر دو این داروها به خوبی از دستگاه گوارش بعد از مصرف خوراکی جذب می شوند، به میزان زیادی به پروتئینها پلازما متصل و توسط آنزیمهای کبدی متابولیزه می شوند.

### ◆ استفاده بالینی :

در درمان دیابت نوع دو به کار می روند. می توانند به تنهایی یا به همراه سایر داروهای کاهنده قندخون مثل سولفونیل اوره ها یا متفورمین به کار روند. معمولاً شروع اثرکندی دارند و بهترین اثرشان معمولاً بعد از 2 تا 3 ماه از مصرف دیده می شود. (به علت کند بودن تغییر عملکرد ژنی) (بعد یا همراه غذا مصرف شود). باعث بروز هایپوگلیسمی در بیماران دیابتیک و در افراد عادی نمی شوند. مگر اینکه با سایر داروها ترکیب شوند. می توانند برای پیشگیری از بروز دیابت نوع دو در افراد مستعد به کار روند.

### ☺ عوارض جانبی:

هر دو این داروها وزن را حدود 5٪ افزایش می دهند. بیشتر بخاطر افزایش حجم پلازما و احتباس مایعات. عارضه اصلی ادم است. ادم قوزک پا Ankle edema. درجات خفیفی از آنمی، بدتر شدن نارسایی قلبی در برخی بیماران دیده می شود. سایر عوارض عبارتند از سردرد، خستگی و اختلالات گوارشی.

### ● سایر داروها

#### متفورمین:

یک بی گوانید Biguanide است که در افراد عادی اثر ناچیزی روی سطح گلوکز خون ایجاد می کند. اما باعث کاهش نیاز به انسولین در افراد دیابتیک می شود. اثر عمده آن افزایش استفاده و متابولیسم گلوکز در عضلات اسکلتی و کاهش گلوکونئوژنز در کبد است. همینطور متفورمین بر روی متابولیسم چربی تاثیر می



گذارد و باعث کم شدن غلظت پلاسمایی تریگلیسرید و LDL میشود. متفورمین به خوبی از دستگاه گوارش جذب می شود و بصورت تغییر نیافته از کلیه دفع می گردد.

عارضه شایع متفورمین ناراحتی گوارشی (توصیه به مصرف بعد از غذا) و عارضه خطرناک آن بروز اسیدوز لاکتیک است. بروز این عارضه در افراد مسن، بیماران با مشکل کلیوی و کبدی و افراد الکلی و دچار عفونت بیشتر است.

### آکاربوز و میگلیتول:

مهارکننده آلفا گلیکوزیداز و آلفا آمیلاز است. آنزیمی که در جدار روده باعث هیدرولیز پلی کاریدها و دی ساکاریدها به منوساکاریدها می شود. در نتیجه مهار این آنزیم، قندهای پیچیده به قندهای ساده و قابل جذب تبدیل نمی شوند و قندخون بعد از صرف غذا به سرعت بالا نمی رود. (اثری بر روی قند خون پایه و ناشتا ندارد، با اولین لقمه هر وعده غذا مصرف می شود). چون قندهای پیچیده جذب نمی شوند باکتریهای ساکن روده آنها را تجزیه و گاز تولید می کنند. بنابراین عارضه نفخ و انبساط شکمی با مصرف این دارو شایع است. در صورت بروز هایپوگلیسمی در این بیماران باید قندهای ساده خوراکی به جای قندهای دی ساکاریدی مثل شکر به بیمار خوراند.

### دیابت و بیهوشی:

بیماران دیابتی جزوه بیمارانی هستند که بیشتر خطر بروز عوارضی مثل اختلال متابولیک و الکترولیت، مشکلات قلبی عروقی، عفونت و تاخیر در بهبود زخمها برایشان وجود دارد.

### استرس جراحی:

در شرایط طبیعی استرس جراحی می تواند باعث افزایش سرعت متابولیسم، تغییر میزان متابولیسم کربوهیدراتها، چربی و پروتئین ها، افزایش دفع نیتروژن، فسفر، پتاسیم و کلسیم از کلیه ها شود. ترشح هورمونهای هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال نیز افزایش می یابد. استرس جراحی همین طور بر روی ترشح هورمونهای پانکراس تاثیر می گذارد و سطح گلوکاگن ممکن است به مدت چندین روز بالا برود.

### ترشح انسولین:

با وجود بروز هایپرگلیسمی در حین جراحی، میزان انسولین در افراد غیر دیابتی بدون تغییر است یا حتی کاهش می یابد. به نظر می رسد سطح نرمال یا کمتر انسولین به علت تغییر در سطح کاتکول آمینهای آندوژن (خصوصاً آدرنالین) باشد. در دوره بعد جراحی، با وجود اینکه هایپرگلیسمی ثابت است (به علت بهبود گلوگونوژنز) سطح انسولین افزایش می یابد. این تغییرات به شدت و زمان جراحی بستگی دارد. در جراحی های کوچک معمولاً کم اهمیت هستند اما در جراحی های بزرگ که با شوک و عفونت همراه است اهمیت بیشتری می یابند

### 📖 مدیریت بیماران دیابتی :

هدف از کنترل بیماران دیابتی در حین بیهوشی پیشگیری از بروز هایپوگلیسمی در حین یا بعد عمل و ممانعت از پاسخهای شدید متابولیک است. رژیمهای مختلفی برای این منظور در حال بررسی هستند.

😊 زخم پای دیابتی:

در حدود 4% بیماران رخ میدهد. علتها شامل نروپاتی، صدمات مکرر، عدم کفایت عروقی، بهبود کند زخم و عفونتهای میکروبی هستند. در صورت عدم مراقبت و درمان منجر به قطع عضو می شود. داروهای خوراکی کاهنده قند :

به طور کلی بیمارانی که قند خود را با کمک رژیم غذایی و مصرف داروهای کوتاه اثر ضد دیابت کنترل می کنند. برای بیهوشی احتیاج به مراقبت و توجه خاصی ندارند. دوز صبح داروی ضد قند باید در روز جراحی مصرف نشود. گلوکز تزریقی باید در حین جراحی در دسترس باشد و هر 15 دقیقه قند خون بیمار چک شود. اگر هایپرگلیسمی ادامه پیدا کرد انفوزیون مخلوط گلوکز-انسولین به کار می رود.

در بیمارانی که تحت درمان با کلرپروپامید هستند باید چند روز قبل از عمل داروی کلرپروپامید قطع و بیمار از انسولین استفاده کند. همچنین در مورد بیمارانی که از متفورمین استفاده می کنند جهت پیشگیری از بروز هایپوگلیسمی و اسیدوز لاکتیک بیمار باید قبل از عمل متفورمین را قطع و از انسولین برای کنترل قند خون خود استفاده نماید.

### ☑️ انفوزیون گلوکز-انسولین-پتاسیم در حین جراحی

در گذشته روشهای مختلفی برای کنترل قند خون بیمار در حین جراحی مورد استفاده قرار می گرفت. یک روش معمول : تجویز نصف دوز روزانه انسولین در صبح جراحی به بیمار و سپس تزریق گلوکز به بیمار برای

اینکه قند خونس را در حد نرمال یا اندکی بالاتر از نرمال نگه دارند. اما در حال حاضر چون این روش نیاز به چک کردن مداوم قند خون دارد و در جراحی های طولانی مدت مشکل است کمتر به کار می رود.

◀ در حال حاضر انفوزیونی شامل:

دکستروز 10 درصد

حاوی پتاسیم کلراید 20 mmol/L

و انسولین محلول (کریستال) 20 unit/L

با سرعت 100 ml/hr در روز جراحی به کار می رود. در این روش به فاصله هر یک ساعت پتاسیم و گلوکز خون اندازه گیری می شود. انفوزیون دکستروز+پتاسیم کلراید و انسولین نیز به صورت جداگانه می توانند تجویز شوند.

✍ کنترل قند خون بعد از جراحی

در دوره بعد جراحی، معمولا نیاز به انسولین افزایش می یابد خصوصا اگر عفونت رخ داده باشد و درجاتی از هایپرگلیسمی غیرمعمول نیست. تا وقتی که بیمار نتواند غذا و داروی خوراکی ضد قند دریافت کند انفوزیون گلوکز، انسولین و پتاسیم باید به بیمار داده شود.

☞ تداخل داروها:

اکثر داروهای بیهوشی مثل نیتروس اکساید، تمام عوامل فلورینه، تیوپنتال، مخدرهای اپیوئید و شل کننده های عضلانی تقریبا بر روی قند خون تاثیر خاصی ایجاد نمی کنند. اما داروهایی مثل کتامین، دیازوکساید، آدرنالین، بتا بلاکرها و گلوکوکورتیکوئیدها می توانند به طور مشخصی سطح گلوکز خون را تغییر دهند. بتا بلاکرها از این نظر که میتوانند هایپوگلیسمی را تشدید کنند و هم علائم ظاهری آن مثل تاکیکاردی و تعریق را بپوشانند خطرناک تر هستند.

علائم هایپوگلیسمی:

گیجی، تاکیکاردی، تعریق، تهوع، گرسنگی. ترشح آدرنالین در استرس، هایپوکسی افزایش یافته و قند خون را بالا می برد.

اهمیت بالینی	مکانیسم	داروهای افزاینده قند خون
++	مهار ترشح انسولین	بنا بلاکر (غیر اختصاصی)
++	افزایش گلوکونئوزنز و گلیکوژنولیز	عوامل شبیه اپی نفرین (سپتامیمتیک ها)
+++	افزایش گلوکونئوزنز و کاهش ترشح انسولین	گلوکوکورتیکواستروئیدها
+++	کاهش ترشح انسولین	دیازوکساید
++	بروز هایپوکالمی < کاهش ترشح انسولین	دیورتیک ها (بیشتر تیازیدها)
++	افزایش متابولیسم و کلیرنس انسولین	هورمون های تیروئیدی

اهمیت بالینی	مکانیسم	داروهای کاهنده قند خون
+	کاهش تولرانس گلوکز	استروئیدهای آنابولیک
+	افزایش حساسیت به انسولین در عضلات اسکلتی	مهارکننده های ACE
++	مهار گلیکوژنولیز، پوشاندن علائم هایپوگلیسمی	بنابلاکرها
++	افزایش ترشح و حساسیت انسولین	سالیسیلاتها (آسپرین)
++	نامشخص	دیزوپیرامید
+++	افزایش ترشح انسولین و اختلال گلوکونئوزنز	الکل

پایان