

جلد ۵

میلر ۲۰۲۵

فارماکولوژی

فصول ۱۶-۱۷-۱۸-۱۹-۲۰-۲۱-۲۲

ترجمه و تلخیص

دکتر سیامک حمیدیان

متخصص بیهوشی و مراقبت های ویژه

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان

artinteb.com

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمه

با کمال افتخار و مسئولیت و با امید و ایمان به آینده‌ای روشن‌تر، مجموعه حاضر که ترجمه‌ای از فصل‌های منتخب کتاب مرجع میلر در بیهوشی است، به جامعه پزشکی ایران و به‌ویژه همکاران گرانقدر، رزیدنت‌ها و علاقه‌مندان به علم بیهوشی تقدیم می‌کنیم. هدف از این تلاش، فراهم آوردن منبعی قابل اعتماد و به‌روز برای ارتقای سطح علمی و عملی متخصصان و دانشجویان این حوزه بوده است. امید داریم این کتاب بتواند در مسیر پیشرفت دانش بیهوشی و بهبود کیفیت مراقبت از بیماران، سهمی هرچند کوچک داشته باشد و راهگشای پژوهش‌ها و درمان‌های نوین در کشور عزیزمان باشد.

با آرزوی موفقیت

فهرست

فصل ۱۶: اصول فارماکولوژی	۷
فصل ۱۷: مکانیسم اثر داروهای استنشاقی	۴۸
فصل ۱۸: داروهای استنشاقی: جذب، توزیع، متابولیسم، توکسیسیته	۶۷
فصل ۱۹: فارماکولوژی ریوی داروهای بیهوشی استنشاقی	۱۰۹
فصل ۲۰: سیستم‌های تحویل‌دهنده‌ی داروی بیهوشی استنشاقی	۱۵۰
فصل ۲۱: داروهای بیهوشی وریدی	۲۲۱
فصل ۲۲: اوپیوئیدها	۲۹۲

artinteb.com

اصول فارماکولوژی

نکات کلیدی:

- فارماکوکینتیک رابطه بین دوز دارو و غلظت آن در بدن، در طول زمان را توصیف می کند. طی تجویز داروهای بیهوشی، فرآیندهای توزیع و حذف (متابولیسم و دفع) این رابطه را مشخص می کنند.
- مدت زمان اثر داروهای تزریقی و ریدی متأثر از حجم توزیع^۱ و کلیرانس است. با اندازه گیری غلظت های خونی یا پلاسمایی دارو طی زمان مشخص پس از تجویز دارو، می توان پارامترهای فارماکوکینتیک مثل حجم توزیع یا کلیرانس را محاسبه کرد.
- Front-End Kinetics به تغییرات در برون ده قلبی اشاره دارد که به طور قابل توجهی بر رفتار فارماکوکینتیک داروهای بیهوشی از نظر شروع و مدت اثر، تأثیر می گذارد.
- نیمه عمر حساس به زمینه^۲، به صورت زمان لازم برای رسیدن به غلظتی خاص در پلاسما پس از قطع یک انفوزیون طولانی تعریف می شود و نمایانگر Back End Kinetics است.
- هیستریزیس^۳ به تأخیر زمانی بین وقوع تغییرات در غلظت پلاسمایی دارو و شروع اثر دارو اشاره دارد. هیستریزیس شامل مجموع زمان لازم برای انتشار دارو از پلاسما به محل اثر (Effect Site)، به علاوه ای زمان لازم برای شروع اثر دارویی پس از رسیدن به غلظت موثر در محل اثر می باشد.
- فارماکودینامیک به توصیف تغییرات ایجاد شده در بدن توسط دارو، به ویژه رابطه بین غلظت دارو و اثرات دارویی می پردازد.
- غلظت دارو در محل اثر^۴، نوعی مدل ریاضی است که نمایش دهنده ی غلظت مورد نیاز جهت ایجاد اثر خاصی از داروی بیهوشی می باشد. این مدل در توصیف مکانیسم اثر دارو (به عنوان مثال، نحوه برهم کنش دارو و گیرنده) ناکارآمد است.
- هر داروی بیهوشی اثرات متنوعی دارد (ضد درد، سرکوب تنفس، کاهش پاسخ به لارنگوسکوپی و تغییرات EEG^۱) که هر کدام از این اثرات می تواند در غلظت های مختلفی در محل اثر رخ دهند.

^۱ distribution volumes.

^۲ Context-sensitive decrement time.

^۳ Hysteresis.

^۴ The effect-site concentration.

Selfhood می‌تواند در فهم شرایط عدم موفقیت در رسیدن به عمق بیهوشی کافی، کمک‌کننده باشد. به عنوان مثال هوشیار شدن بیمار حین بیهوشی با استفاده از تکنیک (isolated forearm test (IFT)) قابل بررسی است. در این تکنیک با بستن تورنیکه در دست بیماران قبل از تجویز شل‌کننده عضلانی، عضلات ساعد ایزوله شده و تحت تاثیر شل‌کننده قرار نمیگیرد. نشان داده شده است که در صورت کم شدن عمق بیهوشی، بیماران میتوانند به دستورات کلامی به‌درستی پاسخ حرکتی نشان دهند.

ارتباطات گسترده قشری برای یکپارچگی اطلاعات در مغز انسان مناسب است. در بافت مغز مراکز شناسایی شده‌اند که تمایل بالایی برای ایجاد شبکه‌های ارتباطی با سایر مناطق مغزی دارند و موجب یکپارچگی اطلاعات می‌شوند. احتمالاً این مراکز اهداف مهمی برای داروهای بیهوشی جهت ایجاد هپنوز هستند. نشان داده شده است که جنبه‌های مختلف خریشتن (Selfhood) با شبکه‌های مهم قشر مغز ارتباط دارند، به‌ویژه: (i) نواحی قدامی و خلفی کورتکس داخلی مغز با شبکه‌ی (DMN) default mode network مرتبط است.

(ii) نواحی لثرال فرونتوپاریتال کورتکس مغز با شبکه کنترل اعمال ارادی (ECN) executive control network مرتبط است؛ (iii) کورتکس قدام سینگولیت و اینسولا مناطق اصلی مرتبط با شبکه‌ی ارتباط با اطراف (SN) salience network هستند. اثر داروهای بیهوشی روی SN، که فعالیت DMN و ECN کنترل می‌کند، کشف شده است. فعالیت SN در خواب طبیعی و بیهوشی با پروپوفول متفاوت است.

بیهوشی باعث تداخل در هماهنگی عملکردی و ارتباطات بین شبکه‌های مغزی می‌شود. در واقع بیهوش شدن به معنی از بین رفتن فعالیت مغزی نیست، بلکه بهتر است به عنوان از هم گسیختگی فرآیندهای قشری توصیف شود، که به نوبه خود منجر به تجزیه ساختاری آگاهی می‌شود. مطالعات حیوانی و انسانی باند γ در EEG را به عنوان هدف اثرات داروهای بیهوشی مطرح می‌کنند. چرا که فعالیت نورونی در محدوده ۴۰ تا ۹۰ هرتز در قشر مغز (که به عنوان ریتم ۴۰ هرتزی یا ریتم γ شناخته می‌شود) مسئول ایجاد یکپارچگی در آگاهی و هوشیاری هستند.

۲،۴ یادگیری و حافظه

فراموشی (Amnesia) آنتروگرید، یکی از اهداف بیهوشی است. Amnesia در غلظت‌های پایین‌تری از داروی بیهوشی (حدود ۰،۲۵ MAC) رخ می‌دهد. (غلظت مورد نیاز برای از بین بردن هوشیاری حدود ۰،۵ MAC است). ایزوفلوران یادگیری وابسته به هیپوکامپ را در نصف غلظت لازم برای مختل کردن یادگیری مستقل از هیپوکامپ مهار می‌کند؛ که نشان می‌دهد برخی از اشکال حافظه ممکن است در غیاب Explicit Memory شکل بگیرند. به طور مشابه، غلظت‌های داروی بیهوشی که حافظه Explicit Memory در انسان‌ها را مهار می‌کنند به طرز مشابهی از غلظت‌هایی که Implicit Memory را مختل می‌کنند پایین‌تر هستند. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند اختلال در عملکرد لوب مدیال تمپورال و هیپوکامپ، در سرکوب Explicit Memory ناشی از داروهای بیهوشی نقش دارند. اختلال عملکرد سایر ساختارها مانند آمیگدال ممکن است باعث نقص Implicit Memory یا انواع دیگر حافظه شود. مقایسه‌ی پنج داروی بیهوشی استنشاقی نشان داد که نیتروس اکسید قدرتمندترین و هالوتان ضعیف‌ترین دارو در ایجاد فراموشی هستند و سایر داروهای هالوژنه از قدرت متوسط برای ایجاد فراموشی برخوردارند.

۲۰، ۱ را ببینید)، در نتیجه مقدار زیادی از دسفلوران برای رسیدن به عمق بیهوشی مطلوب مورد نیاز است. در نتیجه با طراحی‌های فعلی وپورایزهای بای پس متغیر تامین انرژی لازم از محیط، برای تبخیر این مقدار از دارو ممکن نیست.

۳. نقطه جوش دسفلوران در فشار ۱ اتمسفر ۲۲،۸ درجه سانتی گراد است. معمولاً بالاترین دمای اتاق‌های عمل از این میزان بیشتر است. در نتیجه احتمال به جوش آمدن دسفلوران مایع در وپورایزر بای پس متغیر وجود دارد. که اگر این اتفاق بیفتد، غلظت خروجی قابل کنترل نخواهد بود.

خواص فیزیکی منحصر به فرد دسفلوران، طراحی متفاوت در ساخت وپورایزر مربوط به این دارو را جهت تحویل غلظت دقیق دارو الزامی می‌کند. به همین منظور نوعی دستگاه الکتریکی برای تحویل دسفلوران طراحی شده است (شکل ۲۰، ۲۵). اصول عملکرد وپورایزرهای Datex-Ohmeda Tec 6 و Dräger D-Vapor در ادامه بررسی می‌شوند.

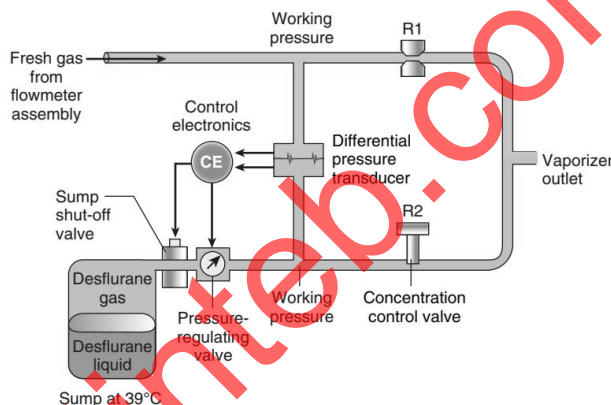


Fig. 20.25 Simplified schematic of the Tec 6 desflurane vaporizer (Datex-Ohmeda, Madison, WI). See text for details. (From Andrews JJ. Operating Principles of the Ohmeda Tec 6 Desflurane Vaporizer: A Collection of Twelve Color Illustrations. Washington, DC: Library of Congress; 1996.)

۱،۶،۲ وپورایزرهای دسفلوران Tec-6

وپورایزر دسفلوران Tec 6 اولین وپورایزری بود که به صورت الکتریکی عمل می‌کرد. در واقع Tec 6 بیشتر از آن که بخواهد یک وپورایزر باشد، به عنوان یک مخلوط کننده‌ی گازی عمل می‌کند. این وپورایزر دو مدار گازی مستقل دارد که به صورت موازی قرار گرفته‌اند. در شکل ۲۰، ۲۵ مدار حاوی گاز تازه با رنگ نارنجی و مدار حاوی بخار با رنگ آبی نشان داده شده است. گاز تازه از فلومترها وارد سیستم می‌شود، ابتدا از یک مقاومت (R1) عبور می‌کند و سپس از خروجی وپورایزر خارج می‌شود. مدار تبخیر از مخزن حاوی دسفلوران شروع می‌شود. این مخزن به صورت الکتریکی تا ۳۹ درجه سانتی گراد گرم می‌شود و بخار دسفلوران با فشار ۱۳۰۰ میلی متر جیوه تولید می‌کند. عملکرد درپچه‌ی اول صرفاً باز یا بسته کردن جریان بخار است که بلافاصله بعد از مخزن قرار می‌گیرد. پس از آن درپچه‌ی دیگری قرار دارد که فشار بخار موجود در مخزن را با فشار موجود در مدار گاز تازه برابر می‌کند. در نهایت مقاومت (R2) قرار دارد که غلظت خروجی دسفلوران را تنظیم می‌کند. این مقاومت به پیچ تنظیم غلظت متصل می‌باشد و تحت

۵,۶ موارد استفاده

۱,۵,۶ القای بیهوشی

دوز اینداکشن اتومیدیت ۰,۲ تا ۰,۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن است. البته در صورت همراهی با اپیوئید یا بنزودیازپین یا باربیتورات، دوز اینداکشن کاهش می یابد. شروع بیهوشی پس از بولوس اتومیدیت با دوز ۰,۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم، سریع است (یک گردش خون بازو-مغز). از انفوزیون اتومیدیت به عنوان داروی نگهدارنده بیهوشی استفاده شده است. البته پس از انتشار مقالاتی درباره اثر سرکوب آدرنوکورتیکال، انفوزیون مداوم کنار گذاشته شد.

اتومیدیت در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی، بیماری های حساسیتی راه هوایی، افزایش فشار داخل جمجمه ای، یا هر اختلالی که نیاز به ثبات همودینامیک باشد، مناسب ترین گزینه است. پایداری همودینامیک ناشی از اتومیدیت نسبت به سایر داروهای بیهوش کننده، منحصر به فرد است. اتومیدیت برای اینداکشن بیماران با مشکلات سیستم قلبی عروقی کاندید جراحی بای پس عروق کرونر، جراحی دریچه، بیماران کاندید آنژیوپلاستی عروق کرونر، ترمیم آنوریسم آئورت و جراحی قفسه سینه استفاده شده است.

در بیماران کاندید کاردیوورژن، اتومیدیت با توجه به شروع سریع بیهوشی و ریکاوری سریع و پایدار نگه داشتن فشار خون و ادامه تنفس خودبخودی انتخاب مناسبی است. اتومیدیت به طور موفقیت آمیزی در جراحی های اعصاب مانند کلیس گذاری آنوریسم های بزرگ استفاده شده است. علاوه بر این، اتومیدیت باید به عنوان یک داروی بیهوشی موثر برای کاهش ICP و حفظ فشار خون مغزی یا کرونری، در نظر گرفته شود.

استفاده از اتومیدیت در بیماران ترومایی با وضعیت نامشخص حجم داخل عروقی مفید می باشد. لازم به ذکر است که هنگام استفاده از اتومیدیت در بیماران ترومایی، از دست رفتن هوشیاری باعث کاهش فعالیت آدرنرژیک می شود. از طرفی تهویه کنترلر هم باعث کاهش پره لود و افت عملکرد قلبی عروقی می شود. این دو عامل باعث کاهش قابل توجه فشار خون شریانی پس از اینداکشن می شوند که در واقع ربطی به اتومیدیت ندارد. استفاده از اتومیدیت در ECT، نسبت به سایر خواب آورها تشنج های طولانی تری ایجاد می کند. بیهوشی با اتومیدیت یک عامل خطر مستقل در بروز دلیریوم پس از بیهوشی است.

۲,۵,۶ درمان هایپرکورتیزولمی

اتومیدیت در درمان هایپرکورتیزولمی جایگاه ثابت شده ای دارد. بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ شدید به طور مؤثری با دوز پایین اتومیدیت برای کاهش سطح کورتیزول سرم درمان می شوند.

۶,۶ عوارض جانبی

اتومیدیت با چندین عارضه جانبی همراه است، از جمله: تهوع و استفراغ پس از عمل (PONV)، درد محل تزریق، حرکات میوکولونیک و سکسکه.

۱۱,۱ یبوست ناشی از اویپوئید (OIC)

یبوست عارضه جانبی شایعی در بیمارانی است که اویپوئید دریافت می کنند. OIC در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته شایع است و با ناراحتی شدید، افت عملکرد شغلی، افت کیفیت زندگی و افزایش نیاز به خدمات بهداشتی همراه است. OIC شامل اختلال در حرکات دوره‌ای و پرستالسیس گوارشی، مهار ترشح مخاط روده‌ای، افزایش جذب مایعات در روده‌ها و اختلال عملکرد اسفنکتر مقعدی می باشد. نالوکسان مهار حرکات گوارشی ناشی از مصرف اکسی کدون را نسبت به مهار ناشی از مورفین به طور قوی تری سرکوب کرد. کلاس‌های مختلفی از داروها برای درمان یبوست ناشی از اویپوئید (OIC) پیشنهاد شده‌اند. این داروها شامل آنتاگونیست‌های گیرنده μ که به طور محیطی عمل می کنند (Naldemedine - Naloxegol - Methylnaltrexone) می باشند.

۱۱,۲ اثرات اویپوئیدها روی سیستم صفراوی و کبدی

فشار مجاری صفراوی و تون اسفنکتر اودی (اسفنکتر کولودو کودوئودنال) با توجه به دوز و نوع اویپوئید تجویز شده افزایش می یابد. این اثر از طریق مکانیسم‌های وابسته به گیرنده اویپوئید رخ می دهد. با این حال در بالین، این اثرات معمولاً ناچیز است. اگرچه عقیده‌ای سنتی بیان می کند که مورفین موجب اسپاسم اسفنکتر اودی شده و نباید در پانکراتیت حاد استفاده شود، ولی هیچ مطالعه یا مدرک محکمی وجود ندارد که نشان دهد مورفین در پانکراتیت حاد منع مصرف دارد. افزایش فشار مجاری صفراوی ناشی از اویپوئیدها با نالوکسان رپورس می شود. در مطالعه‌ای با استفاده از مانومتري اسفنکتر اودی دیده شد که دوزهای معمول مورفین فشار مجرای صفراوی مشترک را افزایش دهد. در حالی که مپریدين هیچ تأثیری بر حرکات اسفنکتر اودی ندارد و از طرفی ترامادول حرکات اسفنکتر اودی را مهار کرد. رمی فنتانیل (۰,۱ میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه) تخلیه ماده حاجب از کیسه صفرا به دوازدهه را به تأخیر می اندازد. البته مدت زمانی این تأخیر کوتاه‌تر از آن است که پس از مصرف مورفین یا مپریدين دیده می شود. اویپوئیدها تأثیرات ناچیزی بر عملکرد کبدی حین بیهوشی دارند. اما می توانند بر آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد تأثیر بگذارند. تجویز رمی فنتانیل به عنوان پره مد می تواند آسیب کبدی ناشی از ایسکمی-پرفیوژن مجدد را در موش‌ها کاهش دهد. نشان داده شده است که این اثر به شکل مستقل از گیرنده‌های اویپوئید و به وسیله‌ای افزایش بیان نیتریک اکسید سنتاز و افزایش کلیرانس یون‌های اکسیژن فعال اعمال می شود. تجویز مورفین وریدی یا نخاعی ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی، از وقوع آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد جلوگیری می کند. رمی فنتانیل به طور قابل توجهی از افزایش سطح آمینوترانسفراز پلاسما و تغییرات بافت‌شناسی کبد ناشی از آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد کبد موش‌ها جلوگیری کرد. این گزارش‌ها می تواند نشان دهنده اثرات مفید اویپوئیدها در مدیریت بیهوشی جراحی کبد باشد. اما مشخص نشده است که آیا اویپوئیدها در آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد کبد در شرایط بالینی انسانی مفید هستند یا خیر.

۱۱,۳ تهوع و استفراغ

تهوع و استفراغ پس از عمل (PONV) مشکلات جدی‌ای هستند روی شرایط روحی بیماران پس از عمل تأثیر می گذارند. استفاده از اویپوئیدها در حین عمل یک عامل خطر شناخته شده برای تهوع و استفراغ پس از عمل (PONV) است. اویپوئیدها از طریق گیرنده‌های δ ، کمورسپتورهای ناحیه‌ی postrema در مدولا را تحریک می کنند و باعث بروز تهوع

۱۵,۲,۴ مخاط بینی

تجویز فنتانیل، آلفنتانیل، سوفتانیل، بوتورفانول، اکسی کدون و بوپرونورفین از طریق مخاط بینی انجام شده است. میانگین زمان لازم برای رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی بین ۵ تا ۵۰ دقیقه است. فراهمی زیستی نیز از ۴۶٪ تا ۷۱٪ متفاوت است. نشان داده شده است که PCA با فنتانیل داخل بینی به اندازه PCA وریدی در مدیریت درد پس از عمل موثر است. هیچ تفاوتی در اثربخشی فنتانیل داخل بینی (۲ میکروگرم/کیلوگرم)، مورفین عضلانی (۱,۱ میلی گرم/کیلوگرم) و مورفین وریدی (۱,۱ میلی گرم/کیلوگرم) در کنترل درد و شیوع دلیریوم پس از عمل در کودکان وجود ندارد. مورفین داخل بینی نیز یک جایگزین غیر تهاجمی به جای مورفین وریدی می باشد. تجویز داخل بینی رمی فنتانیل (۴ میکروگرم/کیلوگرم) نیز شرایط مناسب برای اتوباسیون را طی ۲-۳ دقیقه پس از القای بیهوشی با سووفلوران در کودکان ایجاد می کند.

۱۵,۲,۵ استنشاقی

فنتانیل لیئوزومال استنشاقی یک روش غیر تهاجمی برای تجویز اوپیوئید می باشد. ۱۵ دقیقه پس از استنشاق فنتانیل (۳۰۰ میکروگرم) سطح پلاسمایی کمی (۱,۱ نانوگرم/میلی لیتر) ایجاد می شود. البته همین سطح پلاسمایی باعث تسکین درد بیشتر از حد انتظار می شود. نبولایز فنتانیل به طور قابل توجهی عملکرد تنفسی و اشباع اکسیژن را در بیماران مبتلا به سرطان end stage بهبود می بخشد. رمیفنتانیل استنشاقی به سرعت جذب شده و برای بافت های تنفسی در کودکان غیر مضر است.

۱۵,۲,۶ رکتال

فراهمی زیستی شیاف مورفین با دوز ۳۰ میلی گرمی به طور قابل توجهی بیشتر از قرص های خوراکی با دوز مشابه است. مورفین رکتال به عنوان پره مد و تسکین درد پس از عمل در کودکان نیز مفید است.

۱۵,۲,۷ داروهای خوراکی آهسته رهش

قرص های با دوز ثابت و آهسته رهش، دارو را با سرعتی از پیش تعیین شده آزاد می کنند و یک غلظت پلاسمایی پایدار از دارو را برای مدت زمان مشخص و با حداقل عوارض جانبی برقرار می کنند. از قرص خوراکی مورفین آهسته رهش (MST) برای پره مد، تسکین درد پس از عمل و درمان درد مزمن سرطان استفاده شده است. اثر فرم خوراکی مورفین آهسته رهش در تسکین درد و از بین بردن اضطراب غیر قابل پیش بینی است. زمان لازم برای رسیدن به اوج اثر دارو ۳ تا ۵ ساعت پس از تجویز است. با این حال، در مطالعه ای نشان داده شد که اثر مورفین خوراکی آهسته رهش (۲۰ میلی گرم، هر ۱۲ ساعت) و مورفین داخل عضلانی (۱۰ میلی گرم، هر ۶ ساعت) در بیمارانی که تحت عمل جراحی تعویض مفصل ران قرار گرفتند مشابه است. مورفین خوراکی آهسته رهش در تسکین دردهای مزمن سرطانی نیز بسیار مفید است. اثر اکسی کدون خوراکی آهسته رهش با دوز ۲۰ تا ۴۰ میلی گرم برای تسکین درد حداقل دو برابر قوی تر از مورفین خوراکی آهسته رهش با دوز ۴۵ تا ۹۰ میلی گرم است.

۱۵,۲,۸ مورفین اپیدورال آهسته رهش (DepoDur)

DepoDur یک فرم دارویی شامل وزیکل های دوفازی حاوی لیپید و آب است که داروی فعال را در خود محصور می کنند و به تدریج مورفین را آزاد می کنند. پس از تجویز اپیدورال ۵ میلی گرم مورفین معمولی با دوز ۵ میلی گرم و