



اتونوم

1

اعضای گروه:

رسول غفاریان – مینا رادمهر – آرزو محمدی – غزاله صالح زاده –
فروغ نقاش یزدی



فارماکوکینتیک

2

الف: جذب و توزیع:

اکثر این داروها محلول درچربی هستند، بخوبی از دستگاه گوارش جذب می شوند و به مغز می رسند. داروهایی که حلالیت درچربی بسیار بالا دارند به سرعت به CNS وارد می شوند و می توان از آن ها برای القای بیهوشی استفاده کرد.

ب: متابولیسم و دفع:

داروهای آرامبخش – خواب آور قبل از دفع از بدن عمدتاً توسط آنزیم های کبدی متابولیزه می شوند. سرعت و مسیرهای متابولیسم داروهای مختلف با یکدیگر تفاوت دارد.

مکانیسم اثر

هیچ مکانیسم اثر واحدی برای داروهای آرامبخش – خواب آور شناسایی نشده است و گروه های مختلف دارویی ممکن است اثرات متفاوتی داشته باشند. برخی داروها مانند بنزودیازپین ها با تاثیر بر گیرنده های اختصاصی مهار غشای درونی را تسهیل می کنند.

الف: بنزودیازپین ها

گیرنده های بنزودیازپین ها در بسیاری از مناطق مغز از جمله تالاموس، دستگاه لیمبیک و قشر مخ وجود دارند. اتصال بنزودیازپین ها به این گیرنده ها با افزایش انتقال کلر تاثیر مهاری GABA را افزایش می دهد (شکل ۱-۲۲). فلومازنیل ها تاثیر بنزودیازپین ها بر CNS را خنثی می کنند و به عنوان آنتاگونیست گیرنده بنزودیازپین محسوب می شوند. برخی بتا - کاربولین ها تمایل زیادی به گیرنده های بنزودیازپین ها دارند و می توانند اضطراب و تشنج را زایل کنند. این داروها آگونیست های معکوس محسوب می شوند.

ب: باربیتورات ها

باربیتورات ها تاثیر مهاری GABA و گلیسین را تسهیل و طولانی می کنند. این داروها به ایزوفرم های متعددی از گیرنده ی GABA نیز متصل می شوند، ولی محل اتصال آنها متفاوت از بنزودیازپین ها می باشد. فلومازنیل اثر آنتاگونیستی بر روی آنها ندارد.

فارماکودینامیک

تاثیر اکثر داروهای آرامخش – خواب آور بر CNS، وابسته به دوز است.



الف: آرامبخشی

اثرات آرامبخش توام با رفع اضطراب با مصرف تمام این داروها مشاهده می گردد. رفع اضطراب معمولا با اختلالاتی در عملکرد روانی – حرکتی همراه است.

ب: خواب آوری

داروهای آرامبخش – خواب آور باعث تسریع در شروع خواب و افزایش مدت خواب می شوند. خواب آورهای جدیدتر مثل زالپنون و زولپیدم به ندرت روی الگوی خواب اثر می گذارند.



پ: بیهوشی

در دوزهای بالای اکثر داروهای آرامبخش – خواب آور قدیمی تر بیمار ممکن است هوشیاری خود را از دست بدهد که با فراموشی و سرکوب همراه است. بیهوشی ممکن است در پی مصرف اکثر باربیتورات ها (مانند توپنتال) و برخی بنزودیازپین ها (مانند میدازولام) رخ دهد.

ت: اثرات ضد تشنج

سرکوب فعالیت تشنجی با دوز بالای اکثر باربیتورات ها و برخی بنزودیازپین ها میسر است، ولی معمولاً باعث آرامبخشی شدید می شود. دوز بالای داخل وریدی دیازپام، لورازپام یا فنوباریتال برای حمله صرعی پایدار به کار می رود در این عارضه، آرامبخشی شدید مطلوب می باشد.

ث: شل شدن عضله

شل شدن عضلات اسکلتی فقط در دوز بالای اکثر داروهای آرامبخش – خواب آور رخ می دهد.

ج: تضعیف بصل النخاع

دوزهای بالای داروهای آرام بخش – خواب آور قدیمی به ویژه الکل ها و باربیتورات ها می تواند با تضعیف نورون های بصل النخاع، باعث ایست تنفسی، افت فشار خون و کلاپس قلب – عروقی می شود (برای خودکشی استفاده می شوند در دوز بالا).

چ: تحمل و وابستگی

تحمل (کاهش پاسخ دهی به دارو) زمانی روی می دهد که داروهای آرامبخش – خواب آور در دراز مدت یا با دوز بالا مصرف شوند. وابستگی روانی در اکثر داروهای آرام بخش – خواب آور روی می دهد و به صورت مصرف وسواس گونه ی این داروها جهت رفع اضطراب تظاهر می یابد. منظور از وابستگی فیزیولوژیک، بروز سندرم ترک در پی قطع مصرف داروها می باشد. علائم ترک نظیر اضطراب، لرزش، تشنج می باشد.

کاربردهای بالینی:

کاربردهای بالینی این داروها را با توجه به فارماکودینامیک آنها می توان حدس زد.

الف: اختلالات اضطرابی

بنزودیازپین ها در درمان اکثر اختلالات اضطرابی حاد و برای کنترل سریع حملات پانیک به کار می روند.

ب: اختلالات خواب

بنزودیازپین ها (مانند فلورازپام) در افراد مبتلا به بی خوابی اولیه و برخی دیگر از اختلالات خواب تجویز می شوند.

پ: سایر کاربردها

تیوپنتال برای القای بیهوشی به کار می رود و برخی بنزودیازپین ها (مانند دیازپام، میدازولام) به عنوان بخشی از پروتکل های بیهوشی تجویز میشوند.



عوارض

الف: اختلال عملکرد روانی - حرکتی

این عوارض عبارتند از: اختلال شناختی، کاهش مهارت های روانی - حرکتی و خواب آلودگی ناخواسته در طی روز.

احتمال این عوارض در پی مصرف بنزودیازپین هایی مانند دیازپام و فلورازپام بیشتر است.

دوز داروی آرامبخش - خواب آور را باید در افراد مسن کاهش داد تا از خواب آلودگی در طول روز و خطر سقوط و شکستگی کاسته شود.

ب: تضعیف افزایشی CNS

این عارضه زمانی روی می دهد که دو یا چند داروی آرامبخش – خواب آور تواما یا یک داروی آرامبخش – خواب آور به همراه نوشیدنی های الکلی، آنتی هیستامین ها، داروهای آنتی سایکوتیک، مسکن های اپیوئیدی یا ضد افسردگی های سه حلقه ای مصرف شود. این شایع ترین نوع تداخل دارویی در مورد داروهای آرامبخش – خواب آور است.

پ: بیش مصرف

بیش مصرف این داروها باعث تضعیف شدید تنفسی و قلبی – عروقی می شود.

ت: سایر عوارش جانبی

بابیتورات ها و کاربامات ها آنزیم های میکروزومی کبد را القا می کنند که ممکن است تداخلات دارویی متعددی را ایجاد نماید. همچنین باربیتورات ها ممکن است در افراد مستعد باعث پورفیری حاد شوند.



الف: بوسپیرون

بوسپیرون یک ضد اضطراب انتخابی با اثرات تضعیفی ناچیز بر CNS است (باعث اختلال در مهارت های رانندگی نمی شود) و خاصیت ضد تشنج یا شل کننده عضلانی ندارد.

عوارض جانبی بوسپیرون شامل تاکی کاردی، گزگز، انقباض مردمک و ناراحتی گوارشی است.

ب: راملتئون

این داروی خواب آور جدید که گیرنده های ملاتونین را فعال می کند، موجب کاهش تاخیر در شروع خواب می شود.

این دارو احتمال سوء مصرف کمی داشته و جزو داروهای اعتیاد آور نیست. عوارض جانبی این دارو شامل سرگیجه، خستگی، و تغییرات غدد درون ریز (کاهش تستوسترون و افزایش پرولاکتین) می باشد.



● مسکن های اپیوئیدی و آنتاگونیست های آنها

طبقه بندی:

مسکن های اپیوئیدی و داروهای وابسته، براساس ویژگیهای مختلف طبقه بندی میشوند.



الف-طیف کاربردهای بالینی

داروهای اپیوئیدی را میتوان براساس کاربردهای بالینی اصلی طبقه بندی کرد(مانند مسکن ها،داروهای ضد سرفه،داروهای ضداسهال)

ب-قدرت تسکین درد

مسکن های اپیوئیدی را میتوان براساس قدرت نسبی تسکین درد به آگونیست های قوی،متوسط وضعیف تقسیم کرد.آگونیست های نسبی،اپیوئیدهایی هستند که قدرت تسکین درد آنها کمتر از مورفین است که سردسته ی مسکن های قوی میباشد(آگونیست کامل).

پ-نسبت اثرات آگونیزست به آنتاگونیزست

○ داروهای اپیوئیدی را میتوان به انواع :

1. آگونیزست (فعال کننده ی گیرنده [کامل یا نسبی])
2. آنتاگونیزست (مسدودکننده ی گیرنده)
3. آگونیزست-آنتاگونیزست مختلط

تقسیم کرد که میتواند یک نوع گیرنده ی اپیوئیدی را فعال و گیرنده ی دیگر را مهار کند.



فارماکو کینتیک

الف) جذب و توزیع

○ اکثر داروهای این دسته از راه خوراکی به خوبی جذب میشوند. همچنین در اکثر موارد اویپوئید ها را میتوان از راه تزریقی نیز به کار برد. داروهای اویپوئیدی به طور گسترده در بافت های بدن توزیع میشوند.

○ اویپوئید ها از سد جفتی عبور میکنند؛ اثرات آنها بر جنین: سرکوب تنفس (در صورت مواجهه ی مداوم) و وابستگی فیزیکی نوزاد.

ب-متابولیسیم

- اکثر اوپیوئید ها قبل از حذف توسط کلیه، در کبد به کنژوگه های گلوکورونید غیرفعال متابولیزه میشوند(اما مورفین-۶-گلوکورونید به اندازه ی مورفین اثر ضد درد دارد و مورفین-۳-گلوکورونید[متابولیت اصلی]تحریک کننده ی نورون است).
- مدت تاثیر ضد درد آنها، از ۱-۲ ساعت تا ۶-۸ ساعت متغیر است. اشکال طولانی اثر برخی از این داروها ممکن است تا ۲۴ ساعت یا بیشتر بی دردی ایجاد کنند.
- نیمه عمر حذفی اوپیوئید ها در افراد مبتلا به بیماری های کبدی افزایش میابد. برخی نیز به وسیله ی استراز های پلاسمایی و بافتی متابولیزه شده و نیمه عمر بسیار کوتاهی دارند.



مکانیسم های اثر

الف) گیرنده ها

- بسیاری از اثرات مسکن های اوپیوئیدی را میتوان بر اساس تعامل آنها با گیرنده های اختصاصی پپتید های درونزاد در CNS و بافت های محیطی توجیه کرد.
- برخی گیرنده های اوپیوئیدی بر روی نورون های آوران اولیه و نورون های منتقل کننده ی درد در نخاع (مسیرهای صعودی) و بر روی نورون های مغز میانی و بصل النخاع (مسیرهای نزولی) قرار دارند که در تعدیل درد موثر هستند (شکل ۱-۳۱).

○ سایر گیرنده های اویوئیدی بر روی نوروں های عقده های قاعده ای، هیپوتالاموس، دستگاه لیمبیک و قشر مخ قرار دارند که در واکنش دهی به درد دخیل هستند.

○ سه نوع گیرنده ی اویوئیدی شناسایی شده اند: گیرنده های μ ، δ و K .

○ هر سه نوع گیرنده در مکانیسم های ضد درد و بی دردی، هم در سطح نخاع و هم سطوح بالاتر دخیل هستند.

○ فعالیت گیرنده ی μ نقش مهمی در سرکوب تنفس ایفا میکند و به همراه فعالیت گیرنده ی K ، زمان انتقال مواد از دستگاه گوارش را آهسته می سازند؛ فعالیت گیرنده ی K نیز در ایجاد اثرات آرامبخش دخیل است. فعال شدن گیرنده ی δ ممکن است در ایجاد تحمل نقشی ایفا کند.

ب) پتید های اوپیوئیدی

به نظر میرسد گیرنده های اوپیوئیدی در شرایط فیزیولوژیک، توسط پتید های درونزاد (اندورفین ها، انکفالین ها و دینورفین ها) فعال میشوند. این پتید ها در جسم سلولی عصب تولید شده و به انتهای عصب، جایی که در وزیکول های سیناپسی تجمع می یابند منتقل میشوند. این مواد پس از آزاد شدن از انتهای اعصاب به گیرنده های اوپیوئیدی متصل میشوند. بیشترین تمایل اندورفین ها به گیرنده های μ ، انکفالین ها به گیرنده های δ و دینورفین ها به گیرنده های K می باشد.

پ) مکانیسم های یونی

مسکن های اوپیوئیدی فعالیت سیناپسی را مهار میکنند که بخشی از آن ناشی از فعال کردن مستقیم گیرنده های اوپیوئیدی میباشد و بخشی دیگر ناشی از آزادسازی پپتید های اوپیوئیدی درونزاد است که به نوبه ی خود نورون ها را مهار میکند. در ناحیه ی پس سیناپسی، فعال شدن این گیرنده ها، کانال های پتاسیم را باز و غشاء را هیپرپلاریزه میکند. در ناحیه ی پیش سیناپسی، فعال شدن گیرنده ی اوپیوئیدی، کانال های کلسیم وابسته به ولتاژ را میبندد و از آزاد سازی ناقل عصبی (استیل کولین، نوراپی نفرین، سروتونین و...) جلوگیری میکند (شکل ۲-۳۱).



اثرات حاد

الف (تسکین درد

اوپیوئید ها قوی ترین داروهای موجود برای تسکین درد هستند. آنها هر دو جنبه ی عاطفی و حسی درد را سرکوب میکنند. آگونیست های قوی (یعنی آنهایی که حداکثر قدرت تسکین را دارند، آگونیست های کامل) عبارتند از: مورفین، متادون، مپریدین، هروئین و... . داروهای با اثر مخلوط آگونیست- آنتاگونیست ممکن است اثرات ضد درد آگونیست های کامل را خنثی کنند و نباید همزمان با این داروها مصرف شوند. کدئین، هیدروکدون و اکسی کدون آگونیست های نسبی با اثر ضد درد خفیف تا متوسط هستند؛ اینها اغلب در ترکیب با استامینوفن و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) در دسترس هستند.

ب) خواب آلودگی و سرخوشی

این اثرات ممکن است در دوز هایی پایین تر از مقادیر لازم برای حداکثر تسکین درد حاصل شوند. اثر آرام بخشی در همراهی با سایر تضعیف کننده های CNS افزایش می یابد اما فراموشی اندک است. برخی بیماران به خماری دچار میشوند. در دوز های بالا ممکن است یک وضعیت بهت یا حتی کما روی دهد.



پ) سرکوب تنفس

تأثیر اُپیوئید ها بر بصل النخاع، مرکز تنفس را مهار میکند و در نتیجه، واکنش بیمار به افزایش دی اکسید کربن کاهش می یابد. افزایش فشار CO_2 ممکن است عروق مغزی را متسع کند که حاصل آن افزایش جریان خون و فشار داخل جمجمه است.

ت) تأثیر ضد سرفه

با تجویز دوز های پایین تر از آنچه برای تسکین درد مورد نیاز است میتوان به اثر سرکوب رفلکس سرفه دست پیدا کرد.

ث) تهوع و استفراغ

تهوع و استفراغ در اثر تحریک مرکز استفراغ روی میدهد و با راه رفتن تشدید میشود.

ج) اثرات گوارشی

یبوست به دلیل کاهش حرکات دودی روده روی میدهد که احتمالا ناشی از تاثیر بر گیرنده های اوپیوئیدی در دستگاه عصبی روده است. این اثر قوی اساس کاربرد بالینی این داروها به عنوان داروهای ضد اسهال است.

چ) عضلات صاف

اوپیوئید ها عضله ی صاف دستگاه صفراوی را منقبض میکنند، تون اسفنگتر های حالب و مثانه را افزایش میدهند و تون رحم را کاهش میدهند که میتواند زایمان را طولانی کند.

ح) میوزیس

انقباض مردمک یک تاثیر بارز تمام اوپیوئید هاست.

* پاسخ بیش از حد به مسکن های مخدر در بیمارانی رخ میدهد که نارسایی غده ی فوق کلیه یا هیپر تیروئیدی دارند.



● اثرات دراز مدت

35

الف) تحمل

تحمل قابل توجهی به اثرات حاد ایجاد میشود (بجز میوز و یبوست). تحمل به اوپوئید ممکن است در اثر "جدانشدن" از گیرنده باشد.

ب) وابستگی

وابستگی فیزیکی یک پاسخ فیزیولوژیک قابل پیش بینی به مصرف دراز مدت داروهای این گروه می باشد. وابستگی فیزیکی در پی قطع ناگهانی مصرف، به صورت یک سندرم ترک ظاهر میگردد که علائم آن عبارتند از: آبریزش بینی، ترشح بیش از حد اشک، لرز، سیخ شدن موهای بدن، دردهای عضلانی، اسهال، خمیازه، اضطراب و خشونت. یک سندرم شدیدتر موسوم به ترک تسریع شده زمانی روی میدهد که یک آنتاگونیست اوپوئیدی به یک فرد دارای وابستگی فیزیکی تجویز گردد.



کاربرد های بالینی

الف) تسکین درد

درمان درد نسبتاً متوسط تا شدید، مورد استفاده ی اصلی می باشد. گرچه انواع خوراکی به طور رایج تر مصرف می شوند اما اشکال قابل استفاده از طریق مخاط گونه و شکل شیاف برخی از آنها نیز قابل دسترسی می باشند. در شرایط حاد آگونیست های قوی معمولاً از راه تزریقی به کار می روند. برای تسکین دراز مدت (همراه با کاهش عوارض جانبی) می توان از تجویز اپیدورال برخی آگونیست های قوی بهره گرفت. برای درد های متوسط و در شرایط مزمن، آگونیست های متوسط اغلب در ترکیب با استامینوفن یا NSAID ها تجویز می شوند.



ب) سرکوب سرفه

دارو های ضد سرفه مفید عبارتند از کدئین و دکسترومتورفان که از راه خوراکی تجویز می شوند. دوز های بالای دکسترومتورفان سبب توهم، سردرگمی، تحریک، افزایش یا کاهش اندازه ی مردمک ها، تشنج و کما میشود.

پ) درمان اسهال

اوپیوئیدهای ضد اسهال از راه خوراکی تجویز می شوند. دیفنوکسیلات و لوپرامید



ت) درمان ادم حاد ریه

تاثیر آرام بخش این دارو ها به رفع علائم ریوی کمک میکند.

ث) بیهوشی

اوپیوئید ها قبل و حین جراحی برای پروتکل های بیهوشی متعادل به کار می روند. دوز بالای اوپیوئید های وریدی، اغلب جزء مهمی از پروتکل های بیهوشی برای جراحی های قلب است.

ج) وابستگی به اوپیوئید

متادون (یک اوپیوئید طولانی اثر) در برنامه های ترک اعتیاد به کار می رود. متادون میتواند با کاهش تدریجی اثر اپیوئید، از شدت علائم ترک بکاهد.



عوارض

الف) مصرف مقادیر بیش از حد

تنگ شدن مردمک، اغماء و سرکوب تنفسی بارز هستند؛ مورد اخیر مسئول اکثر موارد مرگ ومیر است.

ب) تداخلات دارویی

مهم ترین تداخلات دارویی مسکن های اوپیوئیدی عبارتند از: تشدید سرکوب CNS در مصرف همزمان با اتانول، داروهای آرام بخش-خواب آور، هوشبرها، داروهای آنتی سایکوتیک، ضد افسردگی های سه حلقه ای و آنتی هیستامین ها.



دارو های آگونیست-آنتاگونیست

الف) تسکین درد

تاثیر ضد درد این دارو ها متفاوت است، لیکن در تمام موارد کمتر از آگونیست های کامل می باشد. تاثیر ضد درد پنتازوسین به اندازه ی کدئین است.

ب) گیرنده ها

بوتورفانول، نالبوفین و پنتازوسین آگونیست های گیرنده ی K هستند و تاثیر آنتاگونیستی خفیفی بر گیرنده ی μ دارند.

ت) داروهای متفرقه

○ **ترامادول** یک آگونیست ضعیف گیرنده ی μ است. اثر تسکین درد ترامادول عمدتاً به علت مهار بازجذب سروتونین است؛ این دارو مهار کننده ی ضعیف بازجذب نوراپی نفرین می باشد. ترامادول در درمان درد متوسط موثر است و به عنوان داروی کمکی همراه با اپیوئیدها در سندرم های درد مزمن بکار می رود. مصرف این دارو در بیماران دارای سابقه اختلالات تشنجی، ممنوعیت نسبی دارد.

○ **تاپنتادول** یک مسکن جدیدتر است که اثر مهارکنندگی قوی بر بازجذب نوراپی نفرین و میل اتصالی متوسط برای گیرنده ی اپیوئیدی μ دارد. این دارو در درمان درد متوسط تا شدید به اندازه ی اکسی کدون موثر نیست اما کمتر موجب ناراحتی گوارشی و تهوع می شود. هم چنین باید در بیماران مبتلا به اختلالات تشنجی با احتیاط مصرف شود.



آنتاگونیست های اویپوئید ها

- نالوکسان، نالمیفن و نالترکسان آنتاگونیست های خالص گیرنده ی اُپیوئید هستند .
- این داروها تمایل بیشتر به گیرنده های μ دارند. یک کاربرد بالینی مهم آنتاگونیست های اُپیوئید ،درمان مسمومیت حاد با اُپیوئید است. نالوکسان و نالمیفن از راه وریدی تجویز می شوند.
- به دلیل نیمه عمر کوتاه نالوکسان (۲-۱ ساعت)، چندین دوز آن ممکن است برای درمان مسمومیت لازم باشد.
- برخلاف دارو های قدیمی تر، دو آنتاگونیست جدیدتر یعنی متیل نالترکسون و آلمیوپان از سد خونی-مغزی عبور نمیکنند. این داروها اثرات سوء اُپیوئید های قوی روی گیرنده های محیطی μ از جمله روی دستگاه گوارش (یبوست) را خنثی می کنند در حالیکه روی خاصیت مسکن آن ها تاثیری نداشته و سندرم ترک را تسریع نمی کند.

با تشکر از توجه شما