

بیمه‌های جامع

بیهوشی

چکیده طلایی میلر

(مروری بر فصول منتخب میلر)

A Review of Miller's selected chapters

(فصول ۳۷ - ۵۱ - ۷۴ - ۷۵ - ۸۸)

ترجمه و تالیف: دکتر تایماز امیر اصلانی

متخصص بیهوشی

عضو هیئت علمی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

رتبه برتر بوردا سال ۱۳۹۹

ویراستار: دکتر محمد قائمی

بوردا تخصصی بیهوشی

عضو هیئت علمی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران



ناشر کتاب‌های تخصصی و فوق تخصصی پزشکی

www.mahanboard.com

فهرست

۷Perioperative Echocardiography	فصل ۳۷
۳۳Management of the Patient with Chronic Pain	فصل ۵۱
۵۱Clinical Care in Extreme Environments: Physiology at High Altitude and in Space	فصل ۷۴
	Clinical Care in Extreme Environments: High Pressure, Immersion, Drowning, Hypo- and	فصل ۷۵
۶۳Hyperthermia	
۸۳ Occupational Safety, Infection Control, and Substance Abuse	فصل ۸۸

۱۱- اوپیوئید اثر خود را بر روی G-protein receptors عمل می‌کنند سه نوع (μ , δ و K) و چند ساب تایپ به علت پلی مورفیسم ژنی دارند و مهار آدنیلات سیکلاز و لهدایت کانال کلسیمی voltage gated و یا باز کردن کانال k و یا ترکیب این دو که جلوگیری از Ca موجب مهار pro nociceptive و مثلا ساپرنش رهایی ماده P از نخاع و بافت محیطی آسیب دیده می‌شود و در پست سیناپتیک، القای هایپرپلاریزاسیون با باز کردن K^+ است و از تحریک و انتشار پتانسیل عمل در second order projection جلوگیری می‌کند و همچنین اوپیوئید، نورون حسی با کانال سدیمی اختصاصی مقاوم به tetrodoxin، کانال $TRPV_1$ و تحریک پست سیناپتیک رسپتور گلوتامات (مانند NMDA) را در طناب نخاعی مهار می‌کند \Leftarrow نتیجه این مکانیسم‌ها موجب کاهش هدایت محرک nociceptive در همه سطوح و لعمیق درک درد است.

۱۲- لیگاند های رسپتور اوپیوئید اندوژن از precursor های پروپاپیو ملانوکورتین (Encoding β -endorphin) و پروانکفالین (encoding Met-enkephalin) و پرودینورفین (encoding dynorphins) مشتق شده‌اند که محتوی سکانس مشترک Tyr - Gly - Met - Phe - Gly در ترمینال آمینی خود هستند که به عنوان opioid motif شناخته می‌شوند که اندروفین و انکفالین ترکیبات anti-nociceptive قوی هستند که اثر خود را بر رسپتورهای μ و δ اعمال می‌کنند و دی نورفین به ترتیب دارای اثرات pro-nociceptive و anti-nociceptive بوده و از طریق رسپتور NMDA و رسپتور K اعمال می‌کند.

\Leftarrow گروه چهارم تتراپتیدها اندومورفین‌ها می‌باشند که motif ندارند و بسیار متمایل به رسپتور μ اند تتراپتیدها با آمینوپتیداز N و اندوپتیداز N غیرفعال می‌شوند \Leftarrow جلوگیری از دژنره پپتیدهای اوپیوئیدی اندوژن، با پتیداز inhibitor اثرات آنالژژیک قوی در مطالعات حیوانی و انسانی داشته است. داروهای شایع مخدر در دسترس (مورفین و کدئین و متادون و فنتانیل و مشتقات آن) آن آگونیست μ هستند و نالوکسان، آنتاگونیست غیر انتخابی هر سه رسپتور است.

آگونیست‌های پارشیال، برای ایجاد پاسخ معادل یک آگونیست کامل باید درصد بیشتری از رسپتور را اشغال کند. آگونیست/آنتاگونیست‌های میکس (بوپرنورفین و بوترفانول و نالبوفن و پنتازوسین) در دوزهای پایین به عنوان آگونیست عمل می‌کنند و در دوزهای بالاتر به عنوان آنتاگونیست عمل می‌کنند. این ترکیبات برای اثر ضددردی خود ceiling effect داشته و در تجویز همزمان با آگونیست‌های خالص موجب سندرم ویت دراوال حاد می‌شوند.

هر سه رسپتور اوپیوئیدها (μ , δ , κ) موجب آنالژژی می‌شوند ولی عوارض متفاوتی دارند. μ -Receptors ها موجب دپرنش تنفسی و سدیشن و یوفوریا و تهوع و احتباس ادراری و اسپاسم صفرای و یبوست می‌شوند κ -Receptor ها موجب دیسفوری و سدیشن و اثر دیورتیک می‌شوند و δ -Receptors ها موجب یوفوریا و دپرنش تنفسی و تشنج و یبوست می‌شوند.

۱۳- تحمل (Tolerance): پدیده‌ای که منجر به افزایش نیاز به دوزهای دارو برای ایجاد اثر قبلی می‌شود ولی معادل وابستگی نیست. وابستگی فیزیکی به صورت یک وضعیت تطابق است، که در صورت قطع ناگهانی دارو با کاهش دوز سریع و یا تجویز یک آنتاگونیست به شکل سندرم ویت دراوال ظاهر می‌یابد \Leftarrow به همه آثار اوپیوئید (مثل آنالژژی، تهوع، دپرنش تنفسی، سدیشن، یبوست، میوز) تولرانس ایجاد می‌شود ولی با درجه متفاوت. برای مثال تحمل به دپرنش تنفسی، سدیشن و تهوع اغلب سریع‌تر از یبوست و میوز تولرانس ایجاد می‌شود و بین اوپیوئیدهای مختلف یک Cross tolerance (کراس تولرانس) ناکامل وجود دارد که مفید بودن سوئیچ اوپیوئیدها به هم در عوارض یا عدم کنترل درد را می‌گوید.

مکانیسم پیشنهادی در تولرانس فارماکودینامیک، جفت نشدن با G-Pro internalization و recycling receptor و \uparrow حساسیت رسپتور NMDA است + تحمل فارماکوکینتیک + learned tolerance + تحریک \uparrow یافته nociceptive با رشد تومور و التهاب و نوروما دلایل نیاز به \uparrow دوز است. \Leftarrow پارادوکسیکال هایپرآلژیا با مخدر مورد بحث است و در طی تجویز طولانی یا پری آپ دوزهای منظم اوپیوئید رخ ن می‌دهد ولی در دوزهای خیلی زیاد در extreme cancer pain الودینی (یک محرک ساده درد شدید بدهد) دیده شده وبا قطع اوپیوئید هم withdrawal induced Hyperalgesia را داشته‌ایم.

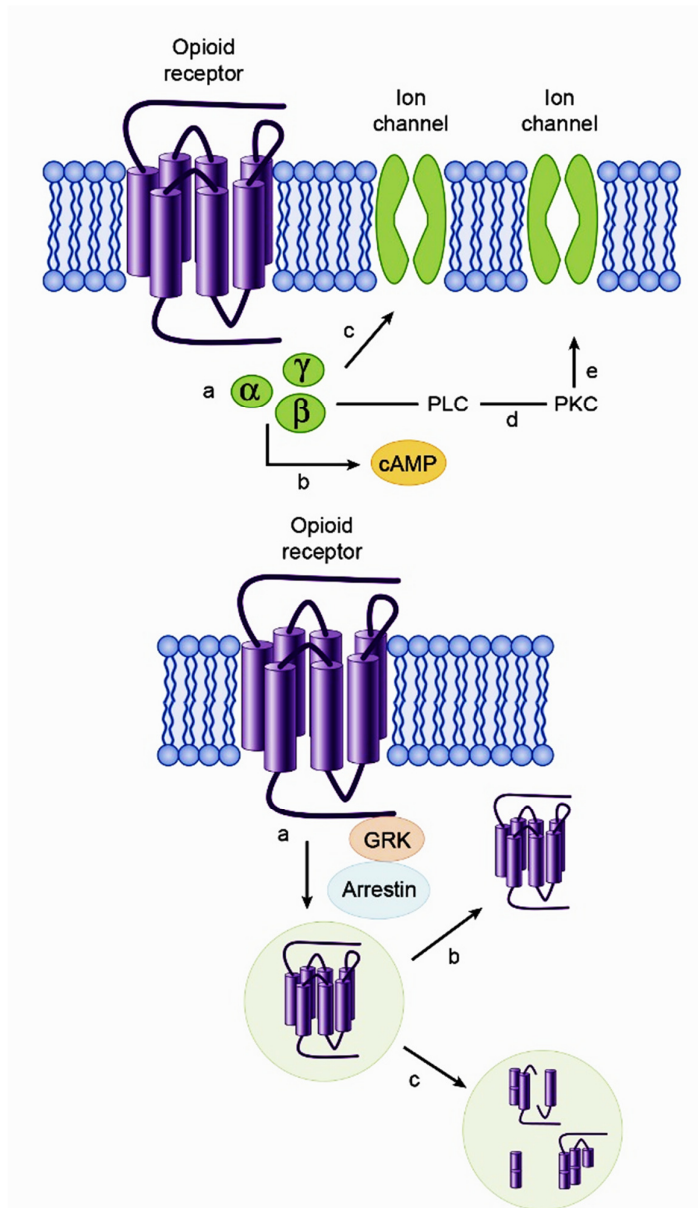


Fig. 51.3 Opioid receptor signaling and recycling. Upper panel: Opioid ligands induce a conformational change at the receptor which allows coupling of G proteins to the receptor. The heterotrimeric G-protein dissociates into active G α and G $\beta\gamma$ subunits (a) which can inhibit adenylyl cyclase and reduce cAMP (b), decrease the conductance of voltagegated Ca $^{++}$ channels, or open rectifying K $^{+}$ channels (c). In addition, the phospholipase C/phosphokinase C pathways can be activated (d) to modulate Ca $^{++}$ channel activity in the plasma membrane (e). Lower panel: Opioid receptor desensitization and trafficking is activated by G protein-coupled receptor kinases (GRK). After arrestin binding, the receptor is in a desensitized state at the plasma membrane (a). Arrestin-bound receptors can then be internalized via a clathrin-dependent pathway, and either be recycled to the cell surface (b) or degraded in lysosomes (c). (Adapted from Zöllner C, Stein C. Opioids. Handb Exp Pharmacol. 2007;(177): 31–63.204)

تصویر ۳۰

نحوه مکانیسم ضد درد اوپیوئیدها در a و مکانیسم‌های تولرانس به مخدرها در b

۱۴- در اینتراتکال ← داروی لیپوفیلیک (مثل فنتانیل) ترجیحی است.

۱۵- مصرف اویوئید:

◀ محیطی: (تاپیکال، اینترارنیکولار در بافت ملتهب) ← کمترین عوارض
 ◀ نورواگزیزال: S/A و epidural، اینترسربرو و نتریکولار
 ◀ سیستمیک: Oral، IV، SC، ساب لینگوال، ترنس درمال
 دوز موثر در کنترل درد بستگی به: خصوصیت بیمار و نوع درد و راه تجویز مخدر دارد
 ⇐ عوارض را با تیره تجویز کردن، استفاده از داروی دیگر (ضدتهوع) یا انتاگونیبست (نالوکسان) درمان می‌کنیم.

۱۶- اویوئیدها موثرترین آنالژزیک درد حاد شدید و درد مزمن مرتبط با کنسر مورد توجه قرار گرفته‌اند ولی با توجه به ↓درد ولی عدم بهبود کیفیت زندگی و FC و احتمال ادیکشن و اوردوز به عنوان یک مدالیته انحصاری دردهای مزمن غیربدخیم توصیه نشده است.

۱۷- NSAID و Antipyretic Analgesic (استامینوفن - فنازون):

COX را مهار می‌کنند که COX، کاتالیزور تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستوگلاندین و ترومبوکسان است که دو ایزوفرم COX₁ و COX₂ داریم که در پاسخ به آسیب، up regulate شده و ↑ پروستانوئید (PGE₂) می‌دهد که با فسفریلاسیون، کانال‌های یونی، nociceptor (TRPV₁ و Na) را حساس کرده و nociceptorها به تحریکات مکانیکال ناخوشایند (فشار و دیستانسیون) و کمیکال (اسیدوز و برادی‌کینین) یا محرک نرمال پاسخ می‌دهند و در طناب نخاعی مهار نورونال گلیسین بلوک می‌شود و نورون‌های صعودی دپلاریزه می‌شوند که با بلوک COX، تشکیل PGE₂ کاهش می‌یابد و متعاقباً nociceptor پاسخ کمتری به محرک ناخوشایند می‌دهند و انتقال عصبی نخاعی کاهش می‌یابد که مناسب وضعیت‌های کم شدید در اول آرتزیت و سردرد می‌باشد.
 ⇐ عوارض جانبی ناگوار Nsaid: شامل بلوک تولید پلاکت با COX₁ است (اختلال عملکرد پلاکت و GIB) و کاهش پروستانوئیدهای وازودیلاتور کلیه (نفروتوکسیستی) و هیپاتوتوکسیستی استامینوفن است. مهار COX₂ موجب التهاب، اختلال ترمیم زخم و ↓ پروستوسایکلین وازوپرکتیو می‌دهند که موجب MI↑ و RF↑ و HTN و کبدی می‌شود و هر دو مهارگر COX، واکنش آنافیلاکتیک می‌دهند ⇐
 مهارگرهای COX نقش پارادوکس در درد مزمن دارند و استفاده بدون کنترل، سردرد (overuse headache) medication می‌دهد و در درد موسکلواسکلتال دژنراتیو مزمن و درد نوروپاتیکی نباید مصرف شود.

۱۸- داروهای سروتونرژیک:

سروتونین (5HT) نوروترنسمیتر مونوآمین که در GI و سمپاتیک و پلاکت و نورواگزیزال و عروق خونی وجود دارد که همه با Gprot باند می‌شوند بجز 5HT₃ که یک ligand gated است. آگونیست‌های 5HT_{1B/1D} (تریپتان) برای درمان سردرد نورواواسکولار (کلاستر و میگرن) موثرند چون در میگرن رهایی نوروپپتید (calcitonin gene related peptide) از تری ژمینال را داریم که موجب وازودیلاسیون و التهاب و درد می‌شود که تریپتان‌ها التهاب نورونیک رسپتور 5HT_{1D} را بر روی آوران تری ژمینال مهار می‌کنند و احتمالاً اثر اضافه بر نورون‌های تالامیک و Periaqueductal gray دارند ولی فعالیت 5HT_{1B} انقباض عروق مننژیال و کرونری و محیطی دردوز بالینی می‌دهد و نباید در فرد دارای ریسک فاکتور برای بیماری کرونر و CVA و PVD به کار رود ⇐ اپروچ الترناتیو پپتید Calcitonin gene Related و یا آگونیست بسیار اختصاصی 5HT_{1F} اخیراً تحت مطالعه قرار گرفته‌اند.

۱۹- داروهای آنتی اپی لپتیک:

مناسب درد نوروپتیک ضایعات محیطی (هرپس و DM) و مرکزی (استروک) سیستم عصبی می‌باشند و در پروفیلاکسی می‌گرن استفاده می‌شوند که مکانیسم درد آنها \uparrow تظاهر کانال‌های یونی (Ca و Na و TRPV) و \uparrow گلوتامات (NMDA) می‌باشد که آنتی اپی لپتیک‌ها با بلوک فعالیت پاتولوژیک کانال سدیمی حساس به ولتاژ (کاربامازپین و فنی تونین و لاموتریژین و توپیرامات) و کلسیمی ولتاژی (گاباپنتین و پره گابالین) و مهار پره سیناپتیک رهایی نوروترانسمیتر (گاباپنتین و لاموتریژین) و \uparrow GABA (topiramate) است و با توجه به اثرات این داروها به وضعیت متال و اختلال حرکتی (اتاکسی) در بیماران مسن محدود استفاده شود. \leftarrow نورالژی تری ژمینال \leftarrow کاربامازپین نوروپاتی دیابتی \leftarrow بلوکر کانال کلسیم

۲۰- آنتی دپرسانت:

در درمان درد نوروپتیک و سردرد:

مهارکننده غیراختصاصی بازجذب 5HT و نوراپی نفرین آمی تریپتیلین و ایمی پرامین

کلومی پرامین و دولوکستین و فلانکسین

مهار بازجذب نوراپی نفرین \leftarrow دزی پیرامین و نورتریپتیلین

مهار بازجذب \leftarrow 5HT سیتالوپرام و فلوکستین

\leftarrow موجب تحریک مهار اندروژن مونوآمینورژیک درد و طناب نخاعی و مغز می‌شود و TCAها هم انتاگونیست NMDA بوده و موجب افزایش اویپوئیدهای آندوژن، بلوک کانال Na و بازکننده کانال پتاسیم که حساسیت سنترال و محیطی را ساپرس می‌کند و بلوک کانال یونی قلب با TCA آریتمی می‌دهد (در IHD \uparrow ریسک) \leftarrow در بیمار MI اخیر یا عدم جبران قلبی یا آریتمی هیچ کدام از TCAها نباید استفاده شود و TCA بلوک رسپتور هیستامین و کولینرژیک و ادرنرژیک می‌دهد \leftarrow حوادث آنتی دپرسانت: سدیشن و تهوع و خشکی دهان و بیبوست و اختلال خواب و dizziness و تاری دید است.

۲۱- تاپیکال: بسیار در درد مزمن مفید است چون خیلی سندرم‌های درد مزمن بستگی به درجه فعالیت محیطی نورون اولیه دارند و

تجویز لوکال، غلظت بهینه دارو را بدون نیاز به تیتراسیون و تداخل دارویی و عوارض جانبی سیستمیک در محل ایجاد درد تولید کرده و در RCT موثر بودن Nsaid و TCA و Capsaicin و LA و مخدر تاپیکال ثابت شده است.

\leftarrow Capsaicin: ذرات تند فعال فلفل تند که استفاده تاپیکال آن، با رسپتورهای vaniloid ($TRPV_1$) و نورون‌های nociceptive تداخل عملکرد دارد و موجب رهایی subtend P و موجب خارش و سوزش با یک Flare Response در تعداد زیادی از بیماران می‌شود و بعد از کاربرد مکرر با تخلیه subtend P حساسیت زدایی رخ می‌دهد و مکانیسم دیگر اثر توکسیک مستقیم آن روی فیبرهای عصبی حسی با قطر کوچک است \leftarrow کاسپاسین موضعی موثر در تسکین درد نورالژی پست هرپتیک، سندرم پست ماستوئیدکتومی OA و سندرم نوروپتیک است.

۲۲- فرمولاسیون تاپیکال LAها بلوک کانال‌های سدیمی را در نورون‌های اولیه انجام می‌دهد و در درد مزمن نوروتیپیک برخی نورون‌ها

دچار Firing اکتوپیک و خودبخود می‌شوند که عملکرد یونی تغییر کرده و \uparrow حساسیت به LA را داریم پس تسکین درد با غلظت کمتر LA (غلظت کمتر در مقایسه با غلظت لازم بلوک توتال هدایت عصبی) رخ می‌دهد و پچ لیدوکائین با کاهش آلودینی در نورالژی پست هرپتیک و سایر انواع دردهای نوروپاتیک همراه است.