



فارماکولوژی بیهوشی ۱

تهیه و تنظیم

مریم آخونی

کارشناس بیهوشی

بهار ۱۳۹۳

۴.....	رابطه ساختمان دارو با عملکرد آن
۴.....	اعمال کلی مخدرها
۵.....	گیرنده‌های مخدر
۶.....	مخدرهای نوروآگزیا
۶.....	مخدرهای نوروآگریا
۹.....	آگونیست‌های مخدر
۹.....	مورفین
۱۵.....	مپریکین
۱۶.....	فنتانیل
۱۸.....	سوفتتانیل
۱۹.....	آلفنتانیل
۱۹.....	رمی فنتانیل
۲۰.....	آگونیست - آنتاگونیست‌های مخدر
۲۱.....	آنتاگونیست‌های مخدری
۲۱.....	نالوکسان
۲۲.....	بی‌حس‌کننده‌کننده‌های موضعی
۳۴.....	آمینواسترها
۳۴.....	پروکائین

تتراکائین.....	۳۵
کلرو پروکائین.....	۳۵
لیدو کائین.....	۳۶
مپیواکائین.....	۳۷
پرילו کائین.....	۳۷
بوپیواکائین.....	۳۸
روپیواکائین.....	۳۹
لوپیواکائین.....	۴۰
داروهای مسدود کننده عصبی عضلانی.....	۴۱
تریسموس.....	۴۹
روکورویم.....	۵۵
آتراکورویم.....	۵۵
میواکورویم.....	۵۷

مخدرها

واژه مخدر برای توصیف تمام مواد اگزوژن، طبیعی یا صناعی، که بطور اختصاصی به گیرنده‌های مخدر متصل و برخی از اثرات آگونیستی (شبه مورفین) را بوجود می‌آورند بکار می‌رود (جدول ۱-۱۰). مخدرها در ایجاد بی‌دردی بدون از بین رفتن حس لامسه، درک عمقی یا هوشیاری منحصر به فرد می‌باشند.

رابطه ساختمان دارو با عملکرد آن

قدرت مخدرها دقیقاً در ارتباط با ساختمان شیمیایی مولکول آن‌ها بوده و ایزومرهای چپ گرد، بیشترین فعالیت را دارند. شکل طبیعی مورفین، ایزومر چپ گرد آن (L-Morphine) می‌باشد و مخدرهای نیمه صناعی از تغییر شکل جزئی در مولکول مورفین بدست می‌آیند. مخدرهای صناعی مولکول فنانترون مورفین بوده ولی بیشتر از طریق ترکیب (سنتز) ساخته میشوند تا تغییر شکل شیمیایی مورفین. تفاوت‌های عمده فارماکودینامیک بین مخدرها، قدرت و میزان تعادل بین پلاسما و محل اثر دارو می‌باشد (مثلاً سیستم اعصاب مرکزی [CNS]).

مکانیسم عمل

اعمال کلی مخدرها

مخدرها بعنوان آگونیست در سطح گیرنده‌های مخدری سه بعدی در CNS و خارج از CNS در بافت‌های محیطی عمل می‌کنند. مخدرها اعمال لیگاندهای پتیدی اندوژن مخدری (یعنی اندروپین‌ها) را تقلید نموده، منجر به فعال نمودن سیستم تعدیل درد (کاهش حساسیت به محرکات دردناک) می‌گردند. اثر عمده فعال شدن گیرنده‌های مخدری کاهش انتقال عصبی است، که بیشتر از طریق مهار آزادسازی پیش سیناپسی واسطه‌های عصبی (استیل کولین، دوپامین، نوراپی نفرین، Substance P) حاصل می‌گردد. اثر فعال شدن گیرنده‌های مخدری، افزایش هدایت پتاسیم بوده که منجر به

هیپرپلاریزاسیون غشاهای سلولی می‌گردد. تضعیف انتقال کولینرژیک در CNS ممکن است منجر به مهار وابسته به مخدر آزادسازی استیل کولین از انتهای عصب گشته و بی‌دردی بارز و سایر اثرات سوء مخدرها (سرکوب تنفسی) را ایجاد نماید.

جدول ۱-۱۰. آگونیست‌های مخدری مورد استفاده بالینی و مقایسه قدرت آنها

Drug	Relative Potency
Morphine	1
Meperidine	0.1
Fentanyl	75-125
Sufentanil	500-1000
Alfentanil	10-25
Remifentanil	250

گیرنده‌های مخدر

گیرنده‌های مخدری به گیرنده‌های مو، دلتا، کاپا طبقه‌بندی می‌گردند (جدول ۲-۱۰). این گیرنده‌ها متعلق به دسته گیرنده‌های جفت شونده با پروتئین گوانین (G) هستند که فعالیت آنها منجر به مهار آدنیل سیکلاز و مهار حرکت یون از عرض کانال‌های کلسیمی و پتاسیم می‌گردد. این اثرات سرانجام منجر به کاهش فعالیت نورونی می‌گردند.

گیرنده‌های مو یا مورفین-پسند عمدتاً مسئول بی‌دردی در سطح نخاع و بالاتر از نخاع می‌باشند. تصور می‌شود که فعال شدن یک زیرگروه از گیرنده‌های مو (μ_1) باعث بی‌دردی گشته در حالی که گیرنده‌های μ_2 مسئول هیپوتانسیون، برادیکاردی و وابستگی فیزیکی می‌باشند. با این وجود، کلونینگ گیرنده‌های

۱۱ وجود زیرگروههای مجزای مو را اثبات نمی کند و احتمال دارد که این زیرگروهها حاصل تعدیل بدنبال ترجمه یک پروتئین مشترک باشد.

مخدرهای نوروآگزیا

گذاشتن مخدرها در فضاهای اپیدورال و زیرعنکبوتیه برای اداره درد حاد و مزمن براساس اطلاعاتی که از گیرنده های ۱۱ وجود زیرگرههای مجزای مو را اثبات نمی کند و احتمال دارد که این زیرگروهها حاصل تعدیل بدنبال ترجمه یک پروتئین مشترک باشد.

مخدرهای نوروآگریا

گذاشتن مخدرها در فضاهای اپیدورال و زیرعنکبوتیه برای اداره درد حاد و مزمن براساس اطلاعاتی که از گیرنده های مخدری (عمدتاً گیرنده های مو) در substantia gelatinosa طناب نخاعی وجود دارد شکل گرفته است. بی دردی ایجاد شده توسط مخدرهای نوروآگریا (اسپاینال و یا اپیدورال) برعکس مخدرهای تجویزی وریدی یا بیحسی ناحیه ای با بی حس کننده های موضعی، با قطع ارتباط عصب سیستم عصبیسمپاتیک و یا ضعف عضلات اسکلتی یا از بین رفتن درک عمقی همراه نمی باشد. بی دردی وابسته به دوز بوده (مثلاً دوز اپیدورال ۵ تا ۱۰ برابر دوز ساب آراکنوئید می باشد) و برای دردهای احشایی اختصاصی تر است تا دردهای سوماتیک.

بی دردی پس از قراردهی مخدر در فضای اپیدورال بیانگر انتشار دارو از عرض سخت شامه و دسترسی به گیرنده های مخدری مو در سطح طناب نخاعی و نیز جذب سیستمیک برای ایجاد اثرات مشابه آنچه که بدنبال تجویز وریدی مخدرها بروز می نماید، است. مخدرهایی که حلالیت پایینی در چربی دارند (برای مثال مورفین) شروع اثر بی دردی آهسته تری داشته اما مدت اثر طولانی تری نسبت به مخدرهای محلول در چربی (برای مثال فنتانیل و سوفنتانیل) دارند.

فارماکوکینتیک

مخدرهای قرارداده شده در فضای اپیدورال جذب سیستمیک قابل ملاحظه‌ای پیدا کرده و بداخل فضای ساب آراکنوئید وارد می شوند. نفوذ به سخت شامه به میزان زیادی تحت تاثیر حلالیت در چربی قرار می گیرد، بطوری که فنتانیل و سوفنتانیل بسیار سریع تر از مورفین از میان سخت شامه عبور می نمایند. تجویز اپیدورال مورفین، فنتانیل و سوفنتانیل منجر به سطوح خونی مخدر در حد مشابه با میزانی می گردد که پس از تزریق داخل عضلانی دوز معادل ایجاد می شود. جذب عروقی پس از تجویز اینتراتکال مخدر ناچیز است.

حرکت به سمت سر مخدرها در مایع مغزی نخاعی (CSF) بستگی به حلالیت در چربی دارد. برای مثال حرکت به سمت سر مخدرهای محلول در چربی همچون فنتانیل و سوفنتانیل، از طریق برداشت به داخل طناب نخاعی محدود می گردد، درحالی که مورفین که کمتر در چربی حل می شود، در CSF باقی مانده و به مکان های فوقانی تر منتقل می گردد. سرفه و زورزدن و نه وضعیت بدن می توانند حرکت مخدر را در مایع مغزی نخاعی تحت تاثیر قرار دهند.

عوارض جانبی

عوارض جانبی مخدرهای نورواگزیکال نتیجه حضور دارو در CSF یا گردش خون سیستمیک و یا هر دو است (جدول ۳-۱۰).

معمولاً بیشتر عوارض جانبی وابسته به دوز می باشند. شایعترین عوارض جانبی مخدرهای نورواگزیکال که در درمان دردحاد پس از عمل بکار می روند خارش، تهوع و استفراغ احتباس ادراری و سرکوب تنفسی می باشد.

جدول ۳-۱۰. عوارض جانبی مخدرهای نوروآگزینال

خارش
تهوع و استفراغ
احتباس ادراری
سرکوب تهویه
سدیشن
تحریک سیستم دعضبی مرکزی
فعال شدن عفونت‌های نهفته ویروسی
عملکرد مختل جنسی
احتباس آب

جدول ۴-۱۰. عواملی که خطر تضعیف تهویه‌ای را افزایش می‌دهند.

دوز بالای مخدر
مخدرهای با حلالیت کم در چربی
تجویز همزمان مخدرهای وریدی یا سایر سداتیوها
عدم تحمل (tolerance) به مخدر
سن بالا
پوزیشن بیمار (?)
افزایش فشار داخل توراکس

سرکوب اولیه تنفسی طی ۲ ساعت از تزریق نوروآگزینال مخدر اتفاق می‌افتد. سرکوب تاخیری تنفسی معمولاً ۶ الی ۱۲ ساعت پس از تجویز اپیدورال یا اینتراتکال مورفین رخ می‌دهد و بازتاب حرکت رو به سری مخدر در CSF م متعاقباً واکنش با گیرنده‌های مخدری واقع در مدولای شکمی است. فاکتورهایی

که باعث افزایش خطر سرکوب تاخیری تهویه می گردند بویژه استفاده همزمان از مخدر داخل وریدی یا آرامبخش باید در تعیین دوز مخدر نوروآگزیال در نظر گرفته شود (جدول ۴-۱۰).

تشخیص سرکوب تنفسی

شناسایی سرکوب تنفسی ایجاد شده توسط مخدرهای نوروآگزیال ممکن است دشوار باشد. هیپوکسمی شریانی و هیپرکربی علیرغم تعداد طبیعی تنفس ممکن است بوجود آید. پالس اکسی متری بطور قابل اعتمادی هیپوکسمی شریانی ناشی از مخدر را تعیین نموده و اکسیژن اضافی یک درمان موثر است. کاپنوگرافی اطلاع سریعی از اینکه هیپوونتیلیاسیون ناشی از مخدر در حال رخ دادن است، می دهد. تعداد تنفس آهسته (کمتر از ۸ تنفس در دقیقه) ممکن است با سرکوب تنفسی ناشی از مخدر همراه گردد. شاید قابل اعتمادترین یافته بالینی سرکوب تنفسی، کاهش سطح هوشیاری باشد که احتمالاً به دلیل هیپرکربی است. نالوکسان ($0.25 \mu\text{g/kg/min}$ وریدی) در بازگرداندن سرکوب تنفسی ناشی از مخدرهای نوروآگزیال موثر است.

آگونیست های مخدر

آگونیست های مخدری، مورفین، پیریدین، فنتانیل، سوفنتانیل، آلفنتانیل و رمی فنتانیل را شامل می شود اما محدود به اینها نیست. جالب ترین ویژگی در استفاده بالینی از مخدرها، تنوع غیرعادی در دوز مورد نیاز جهت بدست آوردن بی دردی می باشد. تنوع بین افراد براین نکته تاکید دارد که دوز معمول مخدرها ممکن است پاسخ بالینی گسترده ای از یک اثر ناکافی تا اثر بیش از حد مخدر را نشان دهد.

مورفین

مورفین الگوی اولیه آگونیست های مخدری است که سایر مخدرها با آن مقایسه می شوند. مورفین در انسان، بی دردی، سرخوشی، آرامبخشی و کاهش توانایی در تمرکز ایجاد می کند. علت درد باقی می ماند ولی حتی دوزهای اندک مورفین آستانه درد را افزایش و احساس تحریکات مضر را تعدیل نموده چنانکه

دیگر بصورت درد تجربه نمی‌گردند. دردهای مداوم و مبهم به شکل موثرتری نسبت به دردهای تیز و متناوب، توسط مورفین تسکین پیدا می‌کنند. مورفین برخلاف مسکن‌های غیرمخدري دربرابر دردهای ناشی از احشاء، به همان اندازه دردهای عضلات اسکلتی و مفاصل و ساختمانهای پوستی موثر است. هنگامی که مخدرها قبل از آنکه تحریک دردناک رخ دهد، تجویز گردند، بی‌دردی چشمگیرتر است (یعنی بی‌دردی پیشگیرانه). این یک توجه بجاست که قبل از تحریک حاد جراحی، به بیمار مخدر تجویز گردد. اما در فقدان درد، تجویز مورفین ممکن است منجر به عدم آرامش گردد تا سرخوشی. فارماکوکینتیک

پاکسازی (کلیرانس) مخدرها عمدتاً توسط متابولیسم کبدی رخ می‌دهد اما تفاوت‌های عمده در حلالیت در چربی توجیه‌کننده تفاوت‌های فارماکوکینتیک در بین مخدرها می‌باشد (جدول ۵-۱۰). مورفین پس از تجویز عضلانی بخوبی جذب شده و شروع اثرش طی ۳۰-۱۵ دقیقه و اوج اثرش ۹۰-۴۵ دقیقه بعد اتفاق می‌افتد. مدت اثر آن حدود ۴ ساعت است. جذب مورفین از دستگاه گوارش قابل اعتماد نیست. مورفین معمولاً در حوالی عمل بصورت داخل وریدی تجویز گشته که تاثیرات غیرقابل پیش‌بینی جذب دارو را حذف می‌نماید. اوجاثر (زمان تعادل بین خون و مغز) پس از تجویز داخل وریدی مورفین در مقایسه با مخدرهایی همچون فنتانیل و آلفنتانیل با تاخیر است و به زمانی معادل ۱۰ تا ۳۰ دقیقه احتیاج دارد.

فقط مقدار اندکی از مورفین تجویز شده به CNS دسترسی پیدا می‌کند. برای مثال تخمین زده می‌شود که کمتر از ۱٪ از مورفینی که بصورت وریدی تجویز گردیده در زمان اوج غلظت پلاسمایی وارد CNS می‌گردد. مورفین بنابه دلایلی چون حلالیت اندک در چربی و کونژوگاسیون سریع (متابولیسم) با اسید گلوکورونیک نفوذ ناچیز بداخل CNS دارد. مورفین ۳- گلوکورونید از نظر فارماکولوژیک غیرفعال است در حالی که مورفین ۶- گلوکورونید ممکن است از طریق اثر روی گیرنده مو، باعث ایجاد بی‌دردی و تضعیف تنفسی گردد.

ممکن است در بیماران با نارسایی کلیوی دفع مورفین گلوکوکورونیدها دچار اختلال گشته و منجر به تجمع متابولیت‌ها و اثرات دور از انتظار دپرسیون تنفسی گردد. جنسیت ممکن است بی‌دردی حاصل از مخدر را تحت تاثیر قرار دهد، بطوری که آن را در خانمها بصورت قدرت بالاتر بی‌دردی و شروع آهسته‌تر اثر مورفین نسبت به آقایان نشان می‌دهد.

اثرات جانبی

اثرات جانبی توصیف شده برای مورفین، خصوصیت سایر آگونیست مخدری نیز می‌باشد، گرچه میزان بروز و شدت آنها ممکن است متفاوت باشد. نالوکسان آنتاگونیست فارماکولوژیک اختصاصی بی‌دردی و دپرسیون تنفسی ناشی از مخدر است.

دستگاه قلبی عروقی

در بیماران با حجم داخل عروقی طبیعی و در وضعیت خوابیده به پشت تجویز مورفین حتی با دوزهای بالا (1mg/kg وریدی) بعید است که بطور مستقیم منجر به تضعیف عضله قلب و هیپوتانسیون گردد. برعکس تغییر وضعیت از حالت خوابیده به حالت ایستاده، ممکن است هیپوتانسیون وضعیتی ایجاد کند که احتمالاً اختلال در پاسخ‌های سمپاتیک جبرانی ناشی از دارو را نشان می‌دهد، مورفین می‌تواند با آزادسازی هیستامین کاهش فشارخون سیستمیک را ایجاد نماید، بویژه در صورت تزریق سریع دوزهای بالای داخل وریدی، برادیکاردی حاصل از مورفین در نتیجه افزایش اثرات پاراسمپاتیکی بوجود می‌آید. مخدرهای صناعی و کوتاه اثر آزادسازی هیستامین را بر نمی‌انگیزند. مخدرها قلب را نسبت به کاتکول آمین حساس نمی‌نمایند. ترکیب آگونیست مخدر با اکسید نیترو یا یک بنرودیازپین منجر به کاهش در فشار خون سیستمیک می‌گردد که هنگامی که این داروها به تنهایی تجویز شوند روی نمی‌دهد.

تمام آگونیست‌های مخدري منجر به سرکوب تنفسي وابسته به دوز و جنس مي‌گردند که از طريق اثر آگونیستی روی گیرنده‌های H_2 (که باعث اثر مستقيم تضعيف کننده روی مرکز تنفس در ساقه مغز مي‌شود) اتفاق مي‌افتد. اين سرکوب تنفسي با کاهش در پاسخ دهی مرکز تنفسي به دی اکسیدکربن است که با افزایش در P_aCO_2 (فشار CO_2 شريانی) حين استراحت و جابجایی منحنی پاسخ دی اکسیدکربن به سمت راست نشان داده مي‌شود. سرکوب تنفسي حاصل از آگونیست‌های مخدري چندین ساعت باقی مي‌ماند که با کاهش پاسخ‌های تهویه‌ای به دی اکسیدکربن مشخص مي‌گردد. دوزهای بالای مخدرها ممکن است منجر به آینه شود ولی بیمار هوشیار است و قادر است در صورتی که از او خواسته شود، تنفس را آغاز نماید. بطور بالینی، سرکوب تنفسي حاصل از آگونیست‌های مخدري با کاهش تواتر تنفس که اغلب با افزایش جبرانی در حجم جاری همراه است مشخص مي‌گردد.

دستگاه عصبی مرکزی

مخدرها، حتی با دوزهای بالا، بویژه در بیماران جوان بیهوشی قابل اعتمادی ایجاد نمی‌کنند که بر این نکته تاکید دارد که اين داروها را نمی‌توان یک هوشبر واقعی در نظر گرفت. در صورت نبود هیپوونتیلیاسیون، مخدرها بعنوان منقبض کننده‌های عروق مغزی عمل کرده منجر به کاهش جریان خون مغز (CBF) و احتمالاً فشار داخل جمجمه‌ای (ICP) مي‌گردند. در بیماران با جراحات سر باید از اين داروها با احتیاط استفاده نمود زیرا سرکوب تنفسي و تجمع CO_2 می‌تواند منجر به افزایش نامطلوب ICP گردد، مخدرها شواهدی از فعالیت تشنجی در الکتروانسفالوگرام نشان نمی‌دهند و تغییری در پاسخ به داروهای شل کننده عضلانی ایجاد نمی‌نمایند. میوز حاصل از آگونیست‌های مخدري به دلیل عملکرد تحریکی روی عصب اکولوموتور است.

سفتی عضلات اسکلتی، بویژه عضلات سینه‌ای شکمی (به عبارت دیگر stiff-chest syndrome)

هنگامی که دوزهای بالای آگونیست مخدر (بطور شایعتر با فنتانیل) به سرعت به صورت داخل وریدی

تجویز می‌شوند، شایع می‌باشد. سفتی عضلات اسکلتی ممکن است بازتاب تحریک گیرنده‌های مخدری و واکنش‌هایی که نرون‌های دوپامینرژیک و نورون‌های پاسخ دهنده گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) را درگیر می‌کنند، باشد. سفتی عضلات اسکلتی می‌تواند آنقدر شدید باشد که با تهویه کافی و اکسیژناسیون تداخل کند. تجویز دارو شل کننده عضلانی و یا آنتاگونیست مخدر در خاتمه بخشیدن به سفتی عضلانی موثر است. نقش مخدرها در نیاز کلی به هوشبر، می‌تواند با تعیین کاهش در حداقل غلظت آلئوئولی (MAC) هوشبرهای تبخیری در حضور مخدرها اندازه‌گیری شود. می‌توان نشان داد که مخدرها بطور وابسته به دوز MAC هوشبرهای تبخیری را تا حداکثر ۵۰٪ کاهش می‌دهند، از آن به بعد دوزهای اضافی مخدر قادر به کاهش بیشتر در نیاز به هوشبر تبخیری نمی‌باشد. این مشاهده، در توانایی آگونیست‌های مخدری برای فراهم نمودن قابل اعتماد فراموشی کامل در همه بیماران، حتی در صورت استفاده از دوزهای بالا تردید ایجاد می‌کند.

آرامبخشی

تیتراسیون مورفین پس از عمل، اغلب آرامشی را ایجاد می‌کند که پیش از شروع بی‌دردی بوجود می‌آید. توصیه‌های معمول برای تیتراسیون مورفین شامل، فواصل زمانی کوتاه بین بولوس‌ها (۵ تا ۷ دقیقه) جهت فرصت دادن به ارزیابی اثرات بالینی می‌باشد. این تصور که خواب هنگامی رخ می‌دهد که درد تسکین پیدا کند، ضرورتاً صحیح نیست و آرامبخشی ایجاد شده توسط مورفین نباید بعنوان شاخصی جهت بی‌دردی مناسب در حین تیتراسیون مورفین در نظر گرفته شود.

مجرای صفراوی و گوارش

مخدرها می‌توانند منجر به اسپاسم عضلات صاف صفراوی شده، فشار داخل مجاری صفراوی را افزایش می‌دهند که ممکن است با دیسترس اپی گاستر یا کولیک صفراوی همراه شود. این درد ممکن است با آنژین صدری اشتباه شود. نالوکسان می‌تواند درد ناشی از اسپاسم صفراوی را تسکین دهد ولی ایسکمی میوکارد را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. نیتروگلیسرین قادر به تسکین درد ناشی از اسپاسم

صفراوی و ایسکمی میوکارد می‌باشد. مخدرها بویژه مورفین فعالیت پریستالتیک را کاهش و تون اسفنکتر پیور را می‌افزاید و بدین ترتیب تخلیه معده و روده‌ها را به تاخیر می‌اندازد. افزایش تون اسفنکتر مثاله ناشی از مخدرها ممکن است ادرار کردن خودبه‌خودی را دشوار سازد.

تهوع و استفراغ

تحریک مستقیم گیرنده‌های دوپامینی در **Chemoreceptor Trigger Zone** واقع در کف بطن چهارم مغزی باعث ایجاد تهوع و استفراغ می‌گردد. فعالیت این گیرنده‌های دوپامینی بعنوان مکانیسم تهوع و استفراغ ناشی از مخدرها، با تاثیر ضد استفراغی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی همچون بوتیروفنون‌ها همخوانی دارد. مورفین بطور معکوس مرکز استفراغ در پیاز مغز را تضعیف می‌نماید. در نتیجه، تجویز داخل وریدی مورفین، تهوع و استفراغ کمتری را نسبت به تجویز داخل عضلانی ایجاد می‌نمایند احتمالاً به این دلیل که مخدر داخل وریدی با همان سرعتی که به رسپتورهای شیمیایی می‌رسد به مرکز استفراغ دسترسی می‌یابد. وقتی بیمار در وضعیت خوابیده بوده و مورفین دریافت می‌کند بروز تهوع استفراغ نسبتاً ناشایع است که حاکی از آن است که جزء وستیبولار در ایجاد تهوع و استفراغ ناشی از مخدر دخیل می‌باشد.

تحمل و وابستگی فیزیکی

تحمل (یعنی پیشرفت نیاز به افزایش دوز آگونیست مخدری برای دستیابی به همان اثرات بی‌دردی که قبلاً با دوزهای کمتر بدست می‌آمد) و وابستگی (یعنی اعتیاد) محدودیت عمده استفاده بالینی از مخدرها است. با دوزهای ضد درد مورفین، بوجود آمدن تحمل، معمولاً نیازمند ۲۵ روز زمان است اما برخی درجات وابستگی فیزیکی ممکن است ظرف ۴۸ ساعت پس از درمان مداوم اتفاق افتد. اثرات میوتیک و یبوست زای مخدرها باقی می‌ماند درحالی که نسبت به تضعیف تهویه‌ای تحمل ایجاد می‌شود. هنگامی که وابستگی به مخدر رخ می‌دهد، قطع آگونیست‌های مخدری منجر به سندرم ترک ویژه‌ای

می‌گردد (تعریق، بی‌خوابی، بی‌قراری، کرامپ‌های شکمی، تهوع و استفراغ و اسهال) که طی ۷۲ ساعت به حداکثر اثر رسیده و طی ۷ تا ۱۰ روز فروکش می‌کنند. (جدول ۶-۱۰).

تحمل طولانی مدت فارماکودینامیک با عدم حساسیت به مخدر ممکن است در برخی افراد ماهها و سالها باقی بماند و به احتمال زیاد نشان دهنده تغییرات تطابقی عصبی است. تماس طولانی با مخدرها، گیرنده‌های α_1 -متیل-دی آسپاراتات را فعال نموده و در ایجاد تحمل مخدری اهمیت داشته و حساسیت به درد را افزایش می‌دهد. کاهش (down regulation) گیرنده‌های گلوتامات نخاعی نیز احتمالاً با تحمل مخدری همراه است.

تعدیل نمودن عملکرد ایمنی

مخدرها از طریق اثرات عصبی هورمونی ممکن است ایمنی را با تاثیر روی سیستم ایمنی تغییر دهند. بنظر می‌رسد که تماس طولانی تر با مخدرها نسبت به تماس کوتاه مدت به احتمال بالاتری تضعیف ایمنی را بویژه در افراد مستعد، بدنبال داشته باشد. تنظیم عملکرد ایمنی با تغییر در خواص شیمیایی و تکثیر اجزای متفاوت سلولی سیستم ایمنی نشان داده می‌شود.

مپریدین

مپریدین یک مخدر صناعی است که حدود یک دهم قدرت مورفین را دارد. از نظر ساختمانی، مپریدین شبیه آتروپین بوده از اثرات ضد اسپاسم، شبه آتروپینی برخوردار می‌باشد. بر خلاف مورفین، مپریدین بخوبی از دستگاه گوارش جذب می‌گردد. نورمپریدین، متابولیت اصلی مپریدین است که در غلظت‌های بالا، منجر به تحریک CNS می‌شود. مپریدین بصورت منحصر به فردی لرز پس از عمل را که بطور مضر، منجر به افزایش مصرف اکسیژن می‌گردد، برطرف می‌نماید. اثرات ضد لرز مپیریدین ممکن است بیانگر تحریک گیرنده‌های کاپا و کاهش آستانه لرز حاصل از دارو باشد که با آلفنتانیل، کلونیدین پروپوفول یا هوشبرهای استنشاقی رخ نمی‌دهد.

هیپوتانسیون وضعیتی پس از دوزهای معادل مورفین، میریدین بندرت منجر به برادیکاری می شود و حتی می تواند ضربان قلب را افزایش دهد که نشان دهنده اثرات متوسط شبه آتروپینی آن است. به همین دلیل به همراه تجویز میریدین، یا احتمال بیشتر میدریاز اتفاق می افتد تا میوز. دوزهای بالای میریدین، قدرت انقباض عضله قلب را کاهش می دهند که این اثر در بین مخدرها منحصر به فرد است. تجویز میریدین به بیمارانی که داروهای ضد افسردگی (مثلاً مهارت کننده های متوآمین اکسیداز (MAO) و فلوگزتین) دریافت می کنند ممکن است سندرم سروتونینی را برانگیزد (یعنی عدم ثبات سیستم عصبی خودکار با فشار خون بالای سیستمولیک تاکی کاردی، تعریق، افزایش دمای بدن، آشفستگی و تشدید رفلکس ها).

فنتانیل

فنتانیل یک آگونیست صناعی مخدر است که از لحاظ ساختمانی در ارتباط یا میریدین می باشد. بعنوان ضد درد، فنتانیل ۷۵ تا ۱۲۵ برابر قوی تر از مورفین است.

فارماکوکینتیک

تجویز تک دوز فنتانیل داخل وریدی شروع اثر سریعتر مدت اثر کوتاهتری تا مورفین دارد. فنتانیل سوپسترای آنزیم های کبدی سیتوکروم $P_{450} (CYP3A)$ بوده و به واکنش های دارویی که با فعالیت آنزیم تداخل می کنند حساس است (احتمالاً کمتر از آلفنتانیل). علیرغم تصور بالینی که فنتانیل شروع اثر سریعی دارد، یک زمان تاخیر واضح بین اوج غلظت پلاسمایی و اوج آهسته شدن الکتروانسفالوگرام وجود دارد. این تاخیر نشان دهنده زمان تعادل اثر – محل برای فنتانیل بین خون و مغز می باشد که ۶/۴ دقیقه است. قدرت بالاتر و شروع اثر سریعتر و فنتانیل در مقابل مورفین نشان دهنده حلالیت بالاتر آن در چربی است که عبور آن را از خلال غشاء خون – مغز (BBB) تسهیل می نماید. همچنین، مدت اثر کوتاه تک دوز فنتانیل نشان دهنده انتشار سریع آن به بافت های غیر فعالی چون چربی، عضلات اسکلتی و بدنبالش کاهش در غلظت پلاسمایی دارو می باشد. هنگامی که چندین دوز داخل

وریدی فنتانیل تجویز و یا انفوزین مداوم دارو گذاشته شود، اشباع پیشرونده این بافت های غیر فعال رخ می دهد. در نتیجه غلظت پلاسمایی فنتانیل به سرعت کاهش پیدا نمی کند و ممکن است مدت اثر بی دردی و به همان نسبت، تضعیف تهویه ای طولانی شود. در صورتی که مدت انفوزین مداوم فنتانیل بیش از ۲ ساعت افزایش یابد، نیمه عمر وابسته به زمینه این مخدر، بیشتر از سوفنتانیل می شود. این نشان دهنده اشباع شدن مکان های بافتی غیر فعال با فنتانیل در حین انفوزین طولانی و بازگشت مخدر از کمپارتمان های محیطی به پلاسما است.

اثرات جانبی

اثرات جانبی فنتانیل مشابه مورفین است بجز آزادسازی هیستامین و هیپوتانسیون که حتی با تزریق سریع داخل وریدی دوزهای بالای این مخدر همراه نمی باشد. برعکس، تجویز بنزودیازپین پیش از آن (و احتمالاً سایر هوشبرهای استنشاقی یا وریدی) پاسخ های قلبی عروقی به فنتانیل را تغییر می دهد. ممکن است برادیکاری پس از تجویز فنتانیل برجسته باشد. غلظت های ضد درد فنتانیل عمدتاً اثرات سایر داروهای دپرسانت یا آرامبخش (مثل بنزودیازپین ها) را تشدید می نماید. بعنوان مثال ترکیب مخدر با بنزودیازپین اثر سینرژیک واضحی را در رابطه با خواب آوری و سرکوب تنفسی آشکار می سازد. مهار آنزیم CYP3A4 که توسط مهارکننده پروتئاز ریتوناویر اتفاق می افتد، قادر است کلیرانس فنتانیل را به تاخیر انداخته منجر به طولانی شدن اثرات این مخدر گردد.

مصارف بالینی

بطور بالینی فنتانیل در محدوده وسیعی تجویز می گردد. دوزهای اندک فنتانیل (۰.۲-۱ وریدی) (یا دوزهای معادل سوفنتانیل و آلفنتانیل) جهت فراهم نمودن بی دردی بکار می روند. تزریق یک مخدر همچون فنتانیل قبل از آنکه تحریکات دردناک جراحی رخ دهد. ممکن است میزان دوزهای بعدی مورد نیاز در دوره پس از عمل را جهت فراهم نمودن بی دردی کاهش دهد. (به عبارت دیگر **Preemptive Analgesia**). فنتانیل (۰.۲-۲ وریدی) ممکن است بعنوان مکملی برای هوشبرهای استنشاقی جهت

کوشش در سرکوب پاسخ های گردش خونی به لارنگوسکوبی مستقیم برای انتوباسیون و یا تغییر ناگهانی در میزان تحریکات جراحی بکار برده شود. بطور معکوس، هنگامی که مخدرها حین عمل و پس از آنکه تحریک جراحی، هیپرتانسیون سیستمیک را ایجاد نمود، تجویز کردند معمولاً مفید نمی باشند. اما، تاکی کاردی ممکن است به دوزهای اندک داخل وریدی مخدر پاسخ دهد. برای تنظیم زمان تزریق داخل وریدی فنتانیل جهت جلوگیری و یا درمان پاسخ ها باید زمان تعادل بین محل اثر را در نظر گرفت چرا که این زمان برای فنتانیل در مقایسه با سوفنتانیل و آلفنتانیل طولانی می شود. دوزهای بالای فنتانیل (۱۵۰-۵۰ وریدی) به تنهایی جهت بیهوشی جراحی بکار رفته است. دوزهای بالای فنتانیل بعنوان تنها عامل بیهوشی، مزیت ثبات همودینامیک را دارد اما احتمال هشیاری بیمار به این دلیل که مخدرها هوشبرهای کاملی نمی باشند، یک نقطه ضعف آن می باشد. فنتانیل ممکن است بصورت ترکیبات مخاطی و یا ترکیبات جلدی جهت ایجاد بی دردی تجویز گردد.

سوفنتانیل

سوفنتانیل از مشتقات فنتانیل است که قدرت آن ۵ تا ۱۰ برابر فنتانیل می باشد. زمان محل - اثر سوفنتانیل شبیه به فنتانیل است. انتشار سریع به بافت های غیر فعال اثر دوزهای کم را خاتمه می بخشد ولی دوزهای بالا یا تکرار شونده، می تواند با اثرات تجمعی همراه گردد. نیمه عمر وابسته به زمینه سوفنتانیل در انفوزیون های وریدی مداوم تا ۸ ساعت کمتر از آلفنتانیل می باشد. پس از خاتمه انفوزیون سوفنتانیل، کاهش در غلظت پلاسمایی دارو از طریق متابولیسم و ادامه انتشار سوفنتانیل به کمپارتمان های محیطی، تسریع می گردد. سرکوب تنفسی و برادیکاری ممکن است با سوفنتانیل عمیق تر از فنتانیل باشد. استفاده از دوزهای بالای مخدرهایی چون سوفنتانیل ممکن است سفتی عضلاتی ایجاد نماید که ونتیلایسیون ریه ها را دشوار می سازد.

آلفنتانیل

آلفنتانیل یکی از مشتقات فنتانیل است که قدرتی معادل $\frac{1}{5}$ تا $\frac{1}{10}$ و مدت اثر معادل $\frac{1}{3}$ دفتنانیل دارد.

مزیت منحصر بفرد آلفنتانیل در مقایسه با فنتانیل و سوفنتانیل، شروع اثر سریع تر آن زمان تعادل محل - اثر حدود ۱/۴ دقیقه) پس از تزریق وریدی می باشد. مشخصه آلفنتانیل در تعادل سریع محل - اثر نتیجه pk پایین این مخدر می باشد و تقریباً ۹۰٪ دارو در PH فیزیولوژیک به شکل محلول در چربی و غیر یونیزه باقی می ماند. اوج اثر سریع آلفنتانیل در مغز هنگامی که جهت سرکوب پاسخ به تحریکات کوتاه و منفرد همچون انتوباسیون تراشه و یا انجام بلوک پشت کره چشمی نیاز به مخدر است، مفید می باشد. علیرغم دوز ثابت تا ۱۰ برابر اختلاف بین فردی در پاکسازی سیستمیک آلفنتانیل که بصورت اختلاف در غلظت پلاسمایی مشاهده می شود، به احتمال زیاد حاصل تفاوت ها در فعالیت آنزیم CYP3A4 در بین افراد مختلف است.

رمی فنتانیل

رمی فنتانیل یک آگونیست مخدری انتخابی با قدرت ضد دردی مشابه فنتانیل است. رمی فنتانیل زمان تعادل خون - مغز (زمان اثر - محل حدود ۱/۱ دقیقه) مشابه یا نئیک

رمی فنتانیل از لحاظ ساختمانی منحصر به فرد است که علت آن اتصالات استری است که آن را مستعد هیدرولیز توسط استرازهای غیر اختصاصی پلاسمایی و بافتی می نماید (که از سودوکولین استراز که استیل کولین و میواکوریوم را هیدرولیز می نماید متفاوت اند) تا به متابولیت های غیر فعال تبدیل شوند. این مسیر منحصر به فرد متابولیسم، کوتاه بودن فعالیت، اثرات باارزش و به سرعت قابل تیره شدن آن را که ناشی از شروع سریع اثر و تعادل، اثرات غیر تجمعی و بیداری سریع پس از قطع انفوزیون داخل وریدی است، آشکار می سازد. نیمه عمل وابسته به زمینه رمی فنتانیل ارتباطی با مدت انفوزین آن ندارد و حدود ۴ دقیقه تخمین زده می شود.

مصارف بالینی رمی فنتانیل چهره منحصر به فرد فارماکوکینتیکی این مخدر را آشکار می کند. در بیمارانی که اثرات گذرا و عمیق ضد دردی مطلوب است، رمی فنتانیل ممکن است مفید باشد. با تجویز رمی فنتانیل (۱ وریدی) طی ۶۰ تا ۹۰ ثانیه بیهوشی القاء گردد. رمی فنتانیل می تواند بعنوان جزء ضد درد بیهوشی عمومی (۲ - ۰/۰۵ وریدی) و یا تکنیک آرامبخشی مورد استفاده قرار گیرد که توانایی ریکاوری سریع از اثرات نامطلوبی چون دپرسیون تنفسی ناشی از مخدر یا آرامبخشی بیش از حد را دارد قبل از توقف انفوزیون رمی فنتانیل، باید یک مخدر طولانی اثر تجویز گردد تا از بی دردی بیمار هنگام بیدار شدن اطمینان حاصل گردد. ترکیب رمی فنتانیل و پروپوفول سینرژیک بوده منجر به دپرسیون شدید تنفسی می گردد. تجویز متفاوت رمی فنتانیل بصورت بی دردی تحت کنترل بیمار یک بی دردی موثر و قابل اعتماد در خلال لیبر و زایمان ایجاد می نماید. شروع و خاتمه اثر رمی فنتانیل تنظیم کردن سریع سطح آرامبخشی مورد نیاز را در بیماران به شدت بدحال تحت تهویه مصنوعی امکان پذیر می سازد.

تحمل حاد مخدر

نیاز به ضد درد پس از عمل جراحی در بیمارانی که دوزهای نسبتاً بالای رمی فنتانیل را حین عمل دریافت نموده اند، اغلب به طرز شگفت انگیزی بالاست که حاکی از آن است که ممکن است رمی فنتانیل با تحمل حاد مخدر پس از بیهوشی بر پایه رمی فنتانیل، حمایت نمی کنند.

آگونیزست - آنتاگونیزست های مخدر

آگونیزست - آنتاگونیزست های مخدر به داروهایی اتلاق می گردد که به گیرنده های مو متصل گشته و در آنجا پاسخ های محدود (یعنی آگونیزست های نسبی) و یا اثری ایجاد نمی کنند (یعنی آنتاگونیزست). این داروها اغلب روی گیرنده های دیگری مثل کاپا و دلتا اثر آگونیزست نسبی اعمال می نمایند. خواص آنتاگونیزستی این داروها می تواند تاثیر آگونیزست های مخدری را که بعداً تجویز شده کاهش دهد. اما از

خواص آنتاگونیستی این داروها جهت فراهم نمودن بی دردی پس از عمل با این امید که دپرسیون تنفسی همراه با آن کمتر خواهد بود استفاده شده است. اثرات جانبی مخدرهای آگونیست -

آنتاگونیست مشابه آگونیست های مخدری بوده و این داروها ممکن است باعث واکنش های دیس فوریک گردند. مزیت مخدرهای آگونیست - آنتاگونیستی توانایی ایجاد بی دردی یا دپرسیون تنفسی محدودتر و احتمال کمتر ایجاد وابستگی فیزیکی می باشد. این داروها یک سقفی را در اثرشان نشان می دهند که افزایش دوز، بعد از نقطه ای مشخص نمی تواند اثرات فارماکولوژیک اضافه تری ایجاد کند.

آنتاگونیست های مخدری

ویژگیهای عمومی

تغییرات اندک در ساختمان یک آگونیست مخدری می تواند این داروها را به دارویی تبدیل نماید که در یک یا چندین گیرنده مخدری اثر آنتاگونیستی داشته باشد. تمایل بالا به گیرنده های مخدری مشخصه آنتاگونیست های خالص مخدری است که منجر به جابجایی آگونیست های مخدری از گیرنده های مو می شود. پس از این جابجایی، اتصال آنتاگونیست های خالص، گیرنده های مو را فعال نمی نماید و آنتاگونیسم رخ می دهد.

نالوکسان

نالوکسان (۴-۱ وریدی) به سرعت بی دردی و سرکوب تنفسی ایجاد شده توسط مخدرها را خنثی می نماید. نشان داده شده که مدت اثر کوتاه نالوکسان (۳۰ تا ۴۵ دقیقه) در نتیجه برداشت سریع آن از مغز و بازگشت اثر مخدرها است مگر آنکه دوزهای اضافی نالوکسان تجویز گردد. انفوزیون مداوم نالوکسان (۵-۳ وریدی) ممکن است بعنوان جایگزینی برای دوزهای تکرار شونده متناوب نالوکسان باشد. تحریک قلبی عروقی پس از تجویز داخل وریدی نالوکسان با افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک، احتمالاً نشان دهنده خنثی شدن بی دردی و احساس ناگهانی درد است. این افزایش فعالیت سیستم عصبی

سمپاتیک ممکن است با تاکی کاردی، هیپرتانسیون سیستمیک، ادم ریوی و دیس ریتمی قلبی از جمله فیبریلاسیون بطنی تظاهر نماید.

بی حس کننده کننده های موضعی

بی حسی موضعی را می توان بصورت از بین رفتن حس در یک ناحیه مجزا از بدن که بدلیل تولید و یا انتشار ایمپالس اتفاق می افتد تعریف نمود. بی حسی موضعی می تواند توسط مواد مختلف شیمیایی و واسطه های فیزیکی ایجاد گشته و این اثرات می تواند برگشت پذیر باشد و یا نباشد. در تجارب بالینی معمول، بی حسی موضعی توسط دسته کوچکی از ترکیبات ایجاد می شود و برطرف شدن بی حسی معمولاً خود بخودی قابل پیش بینی و کامل است.

تاریخچه

مسمومیت سیستمیک کوکائین، خواص تحریکی آن در هنگام استفاده موضعی و یا قرارگیری در اطراف عصب و استعداد ایجاد وابستگی های روانی و فیزیکی، توجه ها را به سوی شناسایی یک بی حس کننده موضعی جایگزین جلب نمود. از آنجایی که کوکائین بعنوان استر اسید بنزوئیک شناخته می شد استراتژی تکاملی، بر روی این دسته از ترکیبات شیمیایی متمرکز گردید. گرچه بنزوکائین قبل از خاتمه قرن شناسایی گشت، حلالیت اندک آن در آب استفاده از آن را در بی حسی موضعی محدود ساخت. به همین خاطر این دارو در طب بالینی هنوز کاربرد محدودی دارد. اولین بی حس کننده مفید قابل تزریق، پروکائین را می توان بعنوان نمونه اولیه ای در نظر گرفته که تمام بی حس کننده های رایج مورد استفاده بر پایه آن ساخته شدند مولکول پروکائین از یک اسید آروماتیک (پاراآمینوبنزوئیک اسید) و یک آمینو الکل گرفته شده که حاصل آن ساختمانی با سه ناحیه متمایز است: یک سر آروماتیک که موجب

حلالیت در چربی می شود، یک دُم انتهایی آمینی گیرنده پروتون که باعث آب گریزی می شود و یک زنجیره هیدروکربنی که با یک پیوند استری به اسید آروماتیک متصل می گردد. در خلال نیمه ابتدایی

قرن گذشته، سایر مشتقات اسید پاراآمینوبنزوئیک بعنوان بی حس کننده های موضعی ساخته شدند، تتراکائین و کلروپروکائین از تغییرات در حلقه آروماتیک تولید شدند.

در سال ۱۹۴۸، لیدوکائین معرفی گردید که اولین مشتق از دسته آمینواسترها بود. با استخراج از آمین آروماتیک (یعنی زیلیدین) و یک آمینو اسید، زنجیره هیدروکربن و سر آروماتیک مولکول لیدوکائین با یک اتصال آمیدی (بجای نوع استری) به هم متصل گشته اند که ثبات بیشتر آن را آشکار می نماید. همچنین این ساختار مولکولی از واکنش های آلرژیک که بطور نتایج با بی حس کننده های استری همراه است (که حاصل حساسیت به اسید آروماتیک شکسته شده می باشد). پیشگیری می نماید. بدلیل این خواص مطلوب، لیدوکائین الگویی برای ساخت دسته بی حس کننده های آمینو-آمیدی گردید. بیشتر بی حس کننده های موضعی آمینو-آمیدی (مثل لیدوکائین) از زیلیدین مشتق می گردند، از جمله میپوواکائین، بوپیواکائین، روپیواکائین و لوبوپروکائین.

برخلاف لیدوکائین، بخش انتهایی آمینوی این ترکیبات جدیدتر یک حلقه پیریدینی را شامل می شود و به این دسته اغلب پیکولیل زیلیدین ها گفته می شود. روپیواکائین و لوبوپروکائین یک صفت متمایز دیگر نیز دارند، آنها بجای مخلوط راسمیک، یک نوع انانتیومر هستند. آنها حاصل استراتژی توسعه یافته ای هستند که این مزیت را به آنها می دهد که قدرت انتخاب تفکیکی بین کانالهای یون سدیم عصبی و قلبی داشته باشند تا از احتمال مسمومیت قلبی آنها کاسته شود. (عوارض جانبی را ببینید). بدلیل آمیدی بودن، تمام بی حس کننده های موضعی جدیدتر نیازمند تغییر شکل حیاتی در کبد هستند تا هیدرولیز استری در پلاسما که برای موارد آمینو-استری وجود دارد.

مکانیسم عمل و عوامل موثر در بلوک

هدایت عصبی

بی حس کننده های موضعی هدایت پتانسیل عمل را از طریق مهار کانال های بدون سدیم وابسته به ولتاژ بلوک می نمایند. در شرایط طبیعی یا استراحت، غشاء عصبی با یک پتانسیل درون رشته عصبی

نسبت به مایع خارجی سلولی منفی است). این پتانسیل منفی با انتقال فعال سدیم به خارج و انتقال یون پتاسیم به داخل، به همراه غشایی که نسبت به یون پتاسیم نسبتاً نفوذپذیر و در برابر یون سدیم به نسبت نفوذناپذیر است ایجاد می گردد با تحریک عصب، افزایش نفوذپذیری به یون سدیم ایجاد گشته که باعث کاهش پتانسیل دو طرف غشاء می شود. اگر به یک پتانسیل بحرانی (به عبارت دیگر پتانسیل آستانه) برسد، ورود سریع و مداوم یون سدیم منجر به دیپولاریزاسیون می گردد که پس از آن پتانسیل استراحت غشاء مجدداً تثبیت می گردد. از نقطه نظر الکتروفیزیولوژیک، بی حس کننده های موضعی هدایت عصبی را از طریق کاهش میزان دیپولاریزاسیون در پاسخ به تحریک بلوک نموده و از دست یابی پتانسیل آستانه جلوگیری به عمل می آورند. این داروها در پتانسیل استراحت دو طرف غشاء تغییری ایجاد نمی نماید و اثر ناچیزی بر پتانسیل آستانه دارند.

اثر بی حس کنندگی و شکل فعال بی حس کننده موضعی

بی حس کننده های موضعی اثرات الکتروفیزیولوژیک خود را از طریق بلوک هدایت یون سدیم اعمال می نمایند. این اثر، عمدتاً از طریق واکنش با گیرنده های ویژه ای که در حفره داخلی کانال سدیم واقع است، اعمال می گردد. بی حس کننده های موضعی تابع به دو شکل در تعادل دینامیک موجودند، یک پایه بدون بار و یک آمین چهار ظرفیتی باردار یا پروتون دار. شواهد نشان می دهد که این شکل باردار بی حس کننده موضعی است. اما وضعیت کمی پیچیده تر است، چون ترکیبات باردار به شدت هیدروفیل و تقریباً قادر به نفوذ به غشاء عصبی برای دست یابی به محل عملکرد خود نمی باشند، پایه خنثی جهت رخنه بی حس کننده به غشاء عصبی برای دست یابی به گیرنده، نقش حیاتی را بازی می کند. پس از نفوذ موازنه مجدد رخ می دهد که به شکل باردار بی حس کننده موضعی اجازه اتصال می دهد. این داروها همچنین ممکن است از جوانب به کانال سدیمی برسند (یعنی مسیر هیدروفوبیک). پیچیدگی مطلب بیشتر است چرا که گرچه این مکانیسم جذاب است اما نمی تواند بطور کامل اثر بی حس کننده های موضعی را توجیه نماید. برای مثال، بنزوکائین فقط به شکل بدون بار موجود است و توسط PH

تحت تاثیر قرار نمی گیرد. اما با این وجود دارو واجد فعالیت بی حس کنندگی موضعی است. یک فرضیه ثابت نشده پیشنهاد می کند که این اثرات از طریق اتساع غشاء عصبی که منجر به تنگ کردن کانال های یون سدیم می گردد، انجام می شود.

وضعیت کانال سدیم، اتصال بی حس کننده و بلوک وابسته به مصرف براساس مدل گیرنده های تعدیل یافته، کانال یون سدیم بین چندین وضعیت ساختاری متغیر است و بی حس کننده های موضعی با تمایل متفاوت به وضعیت های ساختاری مختلف متصل می گردند. در خلال تحریک، کانال سدیم، از یک حالت بسته در حال استراحت، به حالت باز در حال فعالیت حرکت کرده که یون سدیم عبور نموده و پیامد آن دیپولاریزاسیون است. پس از دیپولاریزاسیون، کانال یک حالت ساختاری بسته-غیر فعال به خود می گیرد. بی حس کننده های موضعی با تماس بیشتری به حالت های فعال و غیر فعال اتصال می یابند تا حالت استراحت، و تغییرات ساختاری را کاهش می دهند. جدا شدن دارو از حالت ساختاری غیر فعال آهسته تر است تا حالت استراحت. از این رو دیپولاریزاسیون مکرر منجر به اتصال موثرتر بی حس کننده می گردد. پیامد الکتروفیزیولوژیک این اثر، بلوک پیشرونده هدایت با تحریکات مکرر است، اثری که به آن بلوک وابسته به استفاده یا وابسته به فرکانس گفته می شود. به این دلیل ممکن است بلوک انتخابی هدایت عصبی توسط بی حس کننده های موضعی در ارتباط با ویژگیهای فرکانسی فعالیت عصب باشد.

نقش حیاتی PH

مهم نسبی مولکول بی حس کننده های موضعی باردار و با یادآوری معادله هاندرسن- هاسلیاخ قابت تفکیک (K_a) را می توان به شکل زیر بیان نمود :

$$PK_a = PH - \text{Log}[\text{باز}] / [\text{اسید کنژوگه}]$$

در صورتی که غلظت باز و اسید کنژوگه برابر باشند، جزء آخر معادله حذف می گردد (زیرا $\text{Log}(1) = 0$). از این رو PK_a راه مناسبی جهت توصیف گرایش بی حس کننده موضعی به حالت باردار و یا بدون بار فراهم

می نماید. با PK_a پایین تر درصد بالاتری از فرم غیر یونیزه در PH داده شده موجود است. برای مثال ترکیب به شدت لیپوفیلیک بنزوکائین PK_a معادل ۳/۵ دارد و مولکول در شرایط طبیعی فیزیولوژیک فقط بصورت باز خنثی موجود است. برعکس، چون مقادیر PK_a بی حس کننده های قابل تزریق رایج، بین ۷/۶ تا ۸/۹ است، کمتر از نیمی از مولکول هایشان در PH فیزیولوژیک بصورت غیر یونیزه می باشد. چون بی حس کننده های موضعی حلالیت کمی در آب دارند، عموماً بصورت نمک های هیدروکلرید محلول در آب فروخته می شوند. این محلول های نمکی هیدروکلرید، اسیدی بوده در ثبات بی حس کننده موضعی دخیل اند ولی بطور بالقوه موجب تاخیر زمان شروع اثر بلوک می شوند. گهگاه در تلاش برای تسریع در شروع اثر بی حسی، بی کربنات به بی حس کننده موضعی اضافه می گردد تا بخش غیر یونیزه افزایش یابد. بعلاوه سایر شرایط پایین آورنده PH، همچون اسیدوز بافتی ناشی از عفونت، ممکن است روی شروع اثر و کیفیت بی حس کننده موضعی اثر منفی داشته باشد.

حلالیت در چربی

حلالیت در چربی بی حس کننده موضعی نفوذ آن را به بافت و برداشت آن را در غشاء عصب تحت تاثیر قرار می دهد. این ویژگی فیزیکی و شیمیایی ویژگی های اساسی بی حس کننده موضعی را تحت تاثیر قرار می دهد. حلالیت در چربی معمولاً با ضریب تفکیک بیان می شود که با مقایسه حلالیت دارو با حلال های بدون بار همچون ان-هپتان یا اکتانول و حلالیت در فاز آبی، معمولاً آب یا محلول های بافری، تعیین می گردد. گرچه بسته به متدولوژی خاص، نتایج ممکن است متفاوت باشد، معمولاً حلالیت در چربی با قدرت بی حس کننده موضعی و مدت اثر آن همبستگی داشته و به میزان کمتر، بصورت معکوس این (حلالیت) با نهفتگی یا زمان آغاز اثر بی حس کننده موضعی تغییر می نماید. همچنین مدت اثر بی حس کننده موضعی با اتصال پروتئینی در ارتباط است که احتمالاً در نگهداری بی حس کننده موضعی در داخل عصب موثر است.

هنگامی که ویژگی های فیزیکی و شیمیایی که در ارتباط با اثرات بی حس کننده موضعی است در نظر گرفته شود، درک این موضوع اهمیت دارد که معیارهای فعالیت بی حسی ممکن است توسط سیستم های *invivo* یا *invitro* (که تعیین شده است) تحت تاثیر قرار گیرد. بعنوان مثال هنگامی که تتراکائین در یک عصب مجزا مورد ارزیابی قرار گرفت، ۲۰ برابر قوی تر از بویپواکائین می باشد. ولی هنگامی که در یک سیستم *invivo* (درون بدن موجودات زنده) بررسی شد این داروها بطور کلی قدرت یکسان دارند. حتی در سیستم *invivo* مقایسه بی حس کننده های موضعی با هم ممکن است براساس مدل یا محل ویژه کاربرد آن (نخاعی در مقابل بلوک محیطی) بدلیل اثرات ثانویه همچون خواص سرشتی تاثیر بر عروق بی حس کننده متفاوت باشد.

بلوک افتراقی بی حس کننده های موضعی

رشته های عصبی را می توان اساس قطر رشته، وجود (نوع A و B) یا عدم وجود (نوع C) میلیون و عملکرد آن تقسیم بندی نمود. قطر رشته عصبی، سرعت هدایت را تحت تاثیر قرار می دهد؛ قطر بیشتر با هدایت عصبی سریعتر ارتباط دارد. همچنین حضور میلین سرعت هدایت را افزایش می دهد. این اثر در نتیجه عایق بندی اکسولم از محیط اطراف، وادار کردن جریان به حرکت از طریق انقطاع دوره ای در غلاف میلین (به عبارت دیگر گره زاویه) می باشد. با ملاحظه اثر بی حس کننده های موضعی، بطور قابل پیش بینی بلوک هدایت در صورتی که حداقل سه گره رانویه متوالی در معرض غلظت کافی از بی حس کننده موضعی قرار گیرد. وجود نخواهد داشت. اما، مشاهده اینکه حساسیت به بلوک بی حس کننده موضعی بطور معکوس نمی نماید. شواهدی موجود است که پیشنهاد می کند رشته های عصبی بزرگ و میلینه حساسیت بیشتری به بلوک بی حس کننده های موضعی دارند تا رشته های کوچک تر و فاقد میلین. با این وجود در تجارب بالینی افزایش پیشرونده در غلظت بی حس کننده های موضعی منجر به قطع انتقال ایمپالس های عصبی اتونوم، حسی و حرکتی گشته و لذا بلوک سیستم اعصاب اتونوم، بی حسی و فلج عضلات اسکلتی ایجاد می گردد. مکانیسم زیربنایی این تفاوت بین تجارب بالینی و داده

های تجربی بخوبی شناخته نشده ولی ممکن است با آرایش آناتومیک و جغرافیایی رشته های عصبی، تفاوت در انتشار طولی مورد نیاز جهت بلوک عصبی، اثرات روی کانال سایر یون ها و فعالیت سرشتی ایمپالس در ارتباط باشد.

گرایش به ایجاد بلوک افتراقی

تمایل به بی حس کننده های موضعی در ایجاد بلوک افتراقی برابر نمی باشد. برای مثال، در مورد اثر معادل بی دردی یا بی حس کنندگی موضعی، اتیدوکائین بلوک حرکتی عمیق تری نسبت به بوپیواکائین می دهد. این ویژگی، بوپیواکائین را دارویی با ارزش تر ساخته بویژه برای استفاده در لیبر یا اداره درد پس از عمل و علت استفاده محدود اتیدوکائین در بیهوشی بالینی توجیه می شود. تلاش ما جهت شناسایی بی حس کننده های موضعی با گرایش بیشتر حسی عمدتاً ناموفق بوده است گرچه در شرایط خاص می توان با ترکیبات دیگر به این اثرات دست یافت، مانند آنچه با تجویز نخاعی مخدرها بدست می آید.

انتشار بی حسی کننده موضعی پس از تزریق

هنگامی که بی حس کننده موضعی در اطراف اعصاب محیطی قرار می گیرد از سطوح خارجی تر (پوشش) به سمت مرکز (هسته) عصب براساس گرادیان غلظتی، انتشار می یابد. در نتیجه، ابتدا رشته های عصبی واقع در پوشش مجموعه عصبی بلوک می گردند. این رشته های پوششی عمدتاً به ساختمان های دیستال تر توسط رشته های نزدیک به هسته عصب دهی می گردند. این آرایش آناتومیک توجیه می کند که چرا هنگامی که بی حس کننده موضعی به رشته های عصبی مرکزی تر در هسته انتشار می یابد در ابتدا قسمت پروگزیمال و بعد دیستال بی حس می شود. متعاقباً فلج عضلات اسکلتی ممکن است در صورتی که رشته های عصبی حرکتی محیطی تر باشند بر بلوک حسی تقدم یابد. توالی شروع اثر و رفع بلوک هدایتی رشته های عصبی سمپاتیک، حسی و حرکتی در مجموعه اعصاب محیطی

بیشتر بستگی به موقعیت آناتومیک رشته عصب در داخل مجموعه اعصاب و به همان اندازه حساسیت ذاتی آنها به بی حس کننده های موضعی دارد.

فارماکومینتیک

بی حس کننده های موضعی با بیشتر عوامل متفاوتند چرا که این داروها در مکان هدفشان قرار می گیرند و جذب سیستمیک و گردش خون بجای آنکه دارو را به مکان اثر مورد نظرشان حمل نماید، اثرشان را تضعیف و یا کوتاه می نماید. غلظت پلاسمایی بالای بی حس کننده های موضعی پس از جذب از محل های تزریق نامطلوب بوده و با احتمال مسمومیت آنها همراه است. حداکثر غلظت پلاسمایی بدست آمده با میزان جذب سیستمیک و به میزان کمتر میزان پاکسازی بی حس کننده موضعی تعیین می گردد. جذب تحت تاثیر عوامل متعددی که با خواص فیزیکی و شیمیایی بی حس کننده موضعی و جریان خون موضعی بافت مرتبط است قرار می گیرد. برای بی حس کننده های موضعی با چربی دوستی و اتصال پروتئین بالا گرایش به تاخیر در جذب وجود دارد.

فعالیت عروقی بی حس کننده های موضعی

بی حس کننده ها تا اندازه ای در فعالیت عروقی شان با هم متفاوتند و بیشتر آنها در غلظت های معمول بالینی، گشاد کننده عروق می باشند، گرچه این اثر با توجه به مکان تزریق متفاوت است. این تفاوت ها ممکن است از لحاظ بالینی، با اهمیت باشد. برای مثال مسمومیت سیستمیک کمتر با رویپروکائین (-) S در مقایسه با انانتیومر R(+), ممکن است حاصل خاصیت منقبض کننده عروقی آن باشد (عوارض جانبی را ببینید). اثرات متفاوت منقبض کننده های عروقی اضافه شده به محلول های بی حس کننده موضعی که جهت بی حسی نخاعی بکار می روند یک مثال دیگر است. برخلاف لیدوکائین یا بوپیواکائین، تتراکائین باعث افزایش بارز در جریان خون طناب نخاعی می گردد. همانگونه که پیش بینی می شود، طولانی شدن بی حسی نخاعی با اپی نفرین یا سایر منقبض کننده های عروقی با تتراکائین نسبت به سایر بی حس کننده های نخاعی رایج چشمگیرتر است.

بی حس کننده های موضعی آمینو-استری تحت هیدرولیز قرار می گیرند، در حالی که بی حس کننده های آمینو-آمیدی توسط آنزیم های میکروزومال کبدی متابولیزه می شوند. ریه ها نیز قادر به استخراج بی حس کننده های موضعی همچون لیدوکائین، بوپیواکائین، پریلوکائین از گردش خون می باشند. میزان متابولیسم و استخراج و عبور اولیه ریوی ممکن است سمیت را تحت تاثیر قرار دهد. با توجه به این موضوع، هیدرولیز نسبتاً سریع بی حس کننده موضعی استری کلروپروکائین باعث می شود نسبت به سایر بی حس کننده های موضعی بویژه آمینو-آمیدها احتمالاً غلظت پلاسمای کمتری ایجاد نماید. اما بیماران با سطوح کولین استراز پلاسمایی بیش از حد کلروپروکائین و یا سایر بی حس کننده های موضعی استری بدلیل فقدان هیدرولیز پلاسمایی و یا محدودیت آن باشند. لیدوکائین متابولیسم کبدی گسترده ای دارد و پاکسازی این بی حس کننده موضعی از پلاسما به موازات جریان خون کبد می باشد. بیماری کبدی یا کاهش جریان خون کبد همانطور که در نارسایی احتقانی قلب (CHF) یا بیهوشی عمومی اتفاق می افتد، می تواند میزان متابولیسم لیدوکائین را کاهش دهد. حلالیت اندک بی حس کننده موضعی در آب معمولاً دفع کلیوی ترکیبات اصلی را به کمتر از ۵٪ دوز تزریقی کاهش می دهد. منقبض کننده های عروقی

اضافه کردن منقبض کننده عروقی (معمولاً اپی نفرین 1/200000 یا ۵mg/ml) به محلول بی حس کننده موضعی که جهت انفیلتراسیون، بلوک محیطی و بی حسی اپیدورال یا نخاعی بکار می رود منجر به انقباض عروقی موضعی می گردد که جذب سیستمیک بی حس کننده موضعی را کاهش داده و مدت اثر آن را طولانی می نماید در حالی که اثر کمی روی شروع اثر بی حسی دارد. کاهش جذب سیستمیک بی حس کننده موضعی، بر این احتمال که میزان متابولیسم با میزان جذب برابر گشته و مسمومیت سیستمیک را کاهش دهد، می افزاید. اما جذب سیستمیک اپی نفرین ممکن است در اختلال ریتم قلبی دخیل باشد و یا در بیماران حساس هیپرتانسیون سیستمیک را تشدید نماید. هنگامی که بلوک اعصاب

محیطی در نواحی فاقد جریان خون جانبی صورت می گیرد (مثلاً بلوک های انگشتی)، باید از اپی نفرین پرهیز نمود. برعکس، انقباض عروقی ایجاد شده توسط اپی نفرین خونریزی موضعی جهت بی حسی ارتشاحی مورد استفاده قرار می گیرد می تواند مزایای اضافی فراهم کند.

عوارض جانبی

عوارض جانبی مهم بی حس کننده های موضعی، گر چه نادر است ممکن است بدلیل جذب سیستمیک سمیت موضعی یافت، واکنش های آلرژیک و اثرات خاص دارو بروز نماید.

مسمومیت سیستمیک

مسمومیت سیستمیک بی حس کننده های موضعی بدلیل غلظت بیش از حد پلاسمایی این داروها و اغلب بیشتر از همه بدنبال تزریق تصادفی داخل وریدی در حین انجام بلوک عصبی اتفاق می افتد. غلظت بیش از حد پلاسمایی در نتیجه جذب بی حس کننده موضعی از محل تزریق بافتی به میزان کمتری بوجود می آید. میزان جذب سیستمیک بی حس کننده موضعی بستگی به دوز تزریقی و مکان خاص تزریق و برخورداری محلول بی حس کننده موضعی از منقبض کننده عروقی دارد. جذب سیستمیک بی حس کننده موضعی پس از تزریق برای بلوک اعصاب بین دنده ای و بی حسی کودال از همه بیشتر و پس از بی حسی اپیدورال متوسط بوده و بعد از بلوک شبکه بازویی از همه کمتر است. مسمومیت سیستمیک از نظر بالینی در نتیجه اثر روی سیستم اعصاب مرکزی و دستگاه قلبی عروقی بوجود می آید. برقرارسازی حداکثر دوزهای قابل قبول بی حس کننده های موضعی جهت اجرای بی حسی ناحیه ای تلاشی است برای محدود کردن غلظت پلاسمایی ای که می تواند در نتیجه جذب سیستمیک این داروها بوجود آید. اما دوز استاندارد توصیه شده بر پایه شواهد نبوده و نمی تواند محل ویژه تزریق یا فاکتورهای مربوط به بیمار را به حساب آورند. با این وجود دوز توصیه شده راهنمای کلی را ارائه می دهد که نقطه شروعی را جهت تطابق براساس شرایط بالینی و شواهد متفاوت می توان ایجاد نمود.

مسمومیت سیستم اعصاب مرکزی

افزایش پلاسمایی بی حس کننده های موضعی باعث کمرخی دور دهان، مور مور شدن صورت، بی قراری، سرگیجه، وزوز گوش و تکلم منقطع (بریده بریده)، و در نهایت تشنج تونیک کولونیک می گردد. بی حس کننده های موضعی تضعیف کننده های عصبی بوده و تصور می گردد آغاز تشنج بازتاب دپرسیون انتخابی سلولهای عصبی مهاری کورتیکال باشد که مسیرهای عصبی تحریکی را بدون حریف می گذارند. اما دوزهای بالاتر ممکن است هر دو مسیر تحریکی و مهاری را درگیر نموده و منجر به دپرسیون سیستم عصبی مرکزی و حتی کما گردد. این اثرات عموماً هم راستا با قدرت بی حس کننده می باشد. در خلال فعالیت تشنجی، هیپوکسی و اسیدوز متابولیک می توانند به سرعت اتفاق افتند. اسیدوز، مسمومیت سیستم عصبی مرکزی توسط بی حس کننده های موضعی را تشدید می کند. ممکن است به صلاح باشد که انتوباسیون اولیه تراشه جهت تسهیل ونتیلیاسیون ریه های بیمار و حفظ اکسیژناسیون انجام گیرد. داروهای شل کننده عصبی عضلاتی می توانند تظاهرات محیطی فعالیت تشنجی را متوقف نمایند ولی فعالیت زمینه ای سیستم عصبی مرکزی را نمی توانند درمان باید شامل داروهایی برای توقف تظاهرات تشنجی سیستم عصبی مرکزی گردد. دیازپام (۰/۱ وریدی) داروی موثری است همان قدر دوزهای اندک تیوپنتال (۲-۱ وریدی) که معمولاً به سرعت قابل دستیابی است، موثر می باشد. باید هیپرونتیلیاسیون را در نظر داشت چرا که قادر به کاهش p_aCO_2 بوده و حاصل آن کاهش در جریان خون مغزی است که ممکن است حمل بی حس کننده موضعی به مغز را کاهش دهد.

مسمومیت دستگاه قلبی عروقی

دستگاه قلبی عروقی نسبت به دستگاه عصبی مرکزی به اثرات سمی بی حس کننده های موضعی مقاوم تر می باشد. با این وجود، غلظت بالای پلاسمایی بی حس کننده های موضعی می تواند منجر به هیپوتانسیون شدید ناشی از شل شدگی عضلات صاف شرایین کوچک و تضعیف مستقیم عضله قلب گردد. مسمومیت قلبی، نتیجه توانایی بی حس کننده های موضعی در بلوک کانالهای یون سدیم قلبی

است. در نتیجه اتوماتیسیته قلبی و هدایت ایмпالس‌های قلبی دچار اختلال گشته و در ECG بصورت طولانی شدن فاصله PR و پهن شدن کمپلکس QRS خود را نشان می‌دهد. همچنین ممکن است بی‌حس‌کننده‌های موضعی منجر به مسمومیت مستقیم و شدید قلبی گردند. که در این مورد آنها با هم یکسان نمی‌باشند. برای مثال، نسبت دوز مورد نیاز جهت ایجاد کلاپس قلبی عروقی در مقایسه با دوز مورد نیاز برای ایجاد تشنج توسط لیدوکائین حدوداً ۲ برابر بوپیواکائین است. این یافته، از این برداشت که بوپیواکائین سمیت قلبی بیشتری دارد حمایت می‌نماید و تلاش‌ها را به سمت ارائه بی‌حس‌کننده‌های با یک انانتیومر همچون روپیواکائین معطوف نموده است.

واکنش‌های آلرژیک

واکنش‌های آلرژیک به بی‌حس‌کننده‌های موضعی علیرغم استفاده مکرر از این داروها نادر هستند. تخمین زده می‌شود که کمتر از ۱٪ از تمام واکنش‌های نامطلوب به بی‌حس‌کننده‌های موضعی از طریق مکانیسم‌های آلرژیک بوجود می‌آیند. بیشتر واکنش‌های ناخواسته‌ای که به واکنش‌های آلرژیک نسبت داده می‌شوند، تظاهرات مسمومیت‌های سیستمیک ناشی از غلظت‌های پلاسمایی بیش از اندازه بی‌حس‌کننده‌های موضعی می‌باشند. هیپوتانسیون همراه با سنکوپ ممکن است با منشاء روانی یا ایجاد شده توسط واگ باشد، در حالی که تپش قلب و تاکی کاردی ممکن است در نتیجه جذب سیستمیک اپی نفرین رخ دهد.

حساسیت متقاطع

بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمینواستری که متابولیت‌های مربوط به اسید پاراآمینوبنزوئیک را تولید می‌کنند نسبت به آمینوآمیدها احتمال بیشتری در برانگیختن واکنش‌های حساسیتی دارند. گرچه حساسیت متقاطع بین گروه‌های بی‌حس‌کننده‌های موضعی وجود ندارد، واکنش‌های آلرژیک همچنین ممکن است توسط متیل پارابن یا ترکیبات مشابه، مانند اسید پاراآمینوبنزوئیک که بعنوان نگهدارنده در فرمولاسیون‌های تجاری بی‌حس‌کننده‌های استری و آمیدی مورد استفاده قرار می‌گیرند رخ دهد.

بیمارانی که حساسیت شناخته شده به بی حس کننده‌های موضعی آمیدی دریافت نمایند. این توصیه می‌پندارد که بی حس کننده‌های موضعی و نه نگهدارنده‌های رایج، مسئول برانگیختن واکنش‌های آلرژیک اولیه بوده‌اند.

اثبات

اثبات آلرژی به بی حس کننده‌های موضعی اساساً بر پایه تاریخچه بالینی (مثلاً بثورات پوستی، ادم حنجره، کاهش فشار خون، برونکواسپاسم) می‌باشد. اما بالا رفتن تریپتاز سرم، یک علامت دگرانولاسیون سلول‌های (Mast Cells)، ممکن است از نظر اثبات تا حدی ارزشمند باشد و تست داخل جلدی ممکن است به اثبات بی حس کننده‌های موضعی بعنوان آنتی ژن مهاجم کمک کند در صورتی که سایر داروها (مثل خواب آور- آرامبخش‌ها، مخدرها) بطور همزمان تجویز گردند.

بی حس کننده‌های موضعی خاص

آمینواسترها

پروکائین

پروکائین، اولین بی حس کننده موضعی قابل تزریق، در خلال نیمه اول قرن گذشته، نخست بعنوان بی حس کننده نخاعی کاربرد وسیعی پیدا کرد. عدم پایداری آن و احتمال قابل توجه واکنش‌های حساسیتی با آن، پس از معرفی لیدوکائین کاربرد آن را محدود ساخت. نگرانی درباره علائم گذاری عصبی که همراه با استفاده نخاعی از لیدوکائین بوده، موجب تمایل به استفاده مجدد از پروکائین در بی حسی نخاعی شد (لیدوکائین را ببینید). اما داده‌های محدودی پیشنهاد نموده‌اند که پروکائین مزایای اندکی را در مورد TNS داشته و پروکائین نخاعی بشکل بارز با میزان بالاتری از تهوع همراه می‌باشد.

تتراکائین

تتراکائین هنوز بطور رایجی برای بی حسی نخاعی بکار می رود. به تنهایی، دوره اثر نسبتاً طولانی دارد، بخصوص در صورتی که با یک منقبض کننده عروقی بکار رود، گرچه این ترکیب منجر به افزایش تعجب آوری از احتمال TNS می گردد. تتراکائین به صورت محلول ۱٪ و کریستال های نیفانوئید موجود است. شکل کریستال آن بدلیل ناپایداری نسبی در محلول بی حس، ترجیح داده می شود. به دلیل شروع اثر آهسته و بلوک حرکتی شدید و خطر مسمومیت با تجویز دوزهای بالا، تتراکائین بندرت جهت بی حسی اپیدورال یا بلوک اعصاب محیطی استفاده می گردد. گرچه یک استر است اما میزان متابولیسم آن یک چهارم متابولیسم کلروپروکائین می باشد.

کلروپروکائین

کلروپروکائین در ابتدا بعنوان داروی بی حسی اپیدورال بویژه جهت زایمان شهرت یافت که به علت هیدرولیز سریع آن بود که نگرانی ناشی از مسمومیت سیستمیک و تماس جنین با بی حسی کننده موضعی را برطرف نمود. تصور می شد که آسیب های عصبی به دلیل تزریق تصادفی اینتراتکال دوزهای بالای کلروپروکائین در حین اپیدورال به وقوع می پیوندد. برخی مطالعات اولیه این سمیت را به ماده نگهدارنده بیسولفیت سدیم که در فرمول تجاری آن وجود داشت، نسبت می دادند. اما سایر یافته های تجربی اولیه آشکارا در تضاد با آن بود، در حالی که مطالعات جدیدتر نه تنها نتوانست سمیت عصبی ناشی از بیسولفیت اینتراتکال را ثابت کند، حتی بجای آن اثرات محافظت عصبی را براین ترکیب پیشنهاد نمود. در هر حال یک فرمولاسیون عاری از مواد نگهدارنده و انتی اکسیدان ها در دسترس است.

کلروپروکائین اصولاً جهت ایجاد بی حسی اپیدورال با مدت اثر نسبتاً کوتاه مدت استفاده قرار گرفته است. گهگاهی از تجویز اپیدورال کلروپروکائین پرهیز می گردد چرا که مانع از عملکرد بی حسی و یا بی دردی بویواکائین یا مخدرها که بطور همراه با هم یا جداگانه در فضای اپیدورال مورد استفاده قرار

می گیرند می شود. اخیراً کلروپروکائین جهت بی حسی اسپاینال مورد ارزیابی قرار گرفته که به دلیل نگرانی های مربوط به احتمال مسمومیت ناشی از قرارگیری لیدوکائین در فضای ساب آراکنوئید است و اینکه دوزهای اندک مورد نیاز جهت بی حسی نخاعی تصور نمی گردد قادر به ایجاد مسمومیت باشد. گزارشات اولیه دلگرم کننده اند ولی در زمان نگارش این مطلب ممکن است محدود به استفاده بدون برچسب بی حس کننده نخاعی باشد. بعلاوه، علیرغم اختلاف نظر، محلول کلروپروکائین مورد استفاده جهت بی حسی نخاعی باید فاقد بی سولفیت باشد.

بی حس کننده های موضعی آمینو-آمیدی

لیدوکائین

لیدوکائین شایعترین بی حس کننده موضعی مورد استفاده و چند کاره بوده است. این دارو جهت بی حسی سطحی و استفاده منطقه ای داخل وریدی، بلوک اعصاب محیطی و بی حسی نخاعی و اپیدورال استفاده می شود. گرچه نتایج اخیر منجر به محدودیت استفاده از لیدوکائین برای بی حسی نخاعی گشته، این بی حس کننده موضعی برای همه موارد دیگر استعمال از جمله بی حسی اپیدورال، پرترفدار است.

احتمال سمیت عصبی (به عبارت دیگر سندرم دم اسبی) هنگامی که لیدوکائین جهت بی حسی نخاعی مورد استفاده قرار می گیرد (بویژه بی حسی مداوم نخاعی) وجود دارد. اغلب آسیب های اولیه ناشی از غلظت های سمی عصبی بی حس کننده موضعی در منطقه دمی فضای زیرعنکبوتیه، به علت ترکیب انتشار نامناسب و دوزهای نسبتاً بالای بی حس کننده موضعی تجویزی، از طریق کاتترهای نخاعی کوچک ایجاد می شود. اما حتی دوزهای معمول لیدوکائین که برای بی حسی نخاعی با تزریق منفرد (۷۵ تا ۱۰۰ میلی گرم) بکار می رود، با سمیت عصبی همراه بوده است. TNS بصورت سندرم (نشانگان) درد و اختلال حس بروز می کند که اغلب به دنبال دوزهای حتی متوسط لیدوکائین ایجاد می گردد (ولی بروز آن با بویپروکائین نزدیک به صفر است). این علائم در ابتدا تحریکات گذاری رادیکولار گفته می شدند اما

این واژه بعداً کنار گذاشته شد و TNS مطرح گردید که بدلیل فقدان قطعیت در مورد علتش می باشد. علاوه بر استفاده اینتراتکال لیدوکائین، عوامل دیگری که در بروز TNS کمک می کنند شامل وضعیت لیتوتومی، وضعیت مورد استفاده در آرتروپلاستی زانو و اعمال سرپایی است.

نشانه های TNS عموماً ظرف ۱۲ تا ۲۴ ساعت اول پس از جراحی بروز نموده و ظرف ۳ روز برطرف می گردند و بندرت بعد از یک هفته باقی می ماند. گرچه درد خود محدود شونده است اما می تواند خیلی شدید و اغلب بیش از درد ناشی از عمل جراحی بوده و بندرت نیازمند بستری مجدد جهت کنترل درد می باشد. داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) اغلب تا اندازه ای موثرند و باید بعنوان خط اول درمان مورد استفاده قرار گیرند. TNS با فقدان حس، ضعف عضلانی و یا اختلال عملکرد روده یا مثانه همراه نیست. هنوز نیاز به زمان است تا علت و اهمیت این نشانه ها اثبات گردد ولی تفاوت های بین عوامل تاثیرگذار بر TNS و مسمومیت های حیوانات آزمایشگاهی این تردید را ایجاد نموده که TNS و نقص دائمی عصبی (مثلاً سندرم دو اسب) توسط مکانیسم یکسانی واسطه گری می گردند.

مپیواکائین

مپیواکائین اولیم سری از پیکولیل زیلیدین لیدوکائین ایجاد شد، (شکل ۱-۱۱ و ۳-۱۱ را ببینید) و منجر به تولید بی حس کننده ای با خواص بسیار مشابه با لیدوکائین و با خواص گشادکنندگی عروق کمتر و مدت اثر طولانی تر گردید. مصارف بالینی مپیواکائین مشابه لیدوکائین است با این تفاوت که بعنوان بی حس کننده موضعی سطحی تقریباً بی تاثیر است. بنظر می رسد میزان بروز TNS در هنگام بی حسی نخاعی کم است گرچه بی اهمیت نیست.

پریلوکائین

پریلوکائین با این پیش بینی که متابولیسم سریع و میزان کم مسمومیت حاد آن (سمیت سیستم اعصاب مرکزی حدود ۴۰٪ کمتر از لیدوکائین) از پریلوکائین دارویی مفید خواهد ساخت، جهت کارهای بالینی عرضه شد. متأسفانه تجویز دوزهای بالا (بیشتر از ۶۰۰ میلی گرم) می تواند از نظر بالینی منجر به تجمع

قابل توجه متابولیت ارتوتولوئیدین که یک ترکیب اکسیدان با توانایی تبدیل هموگلوبین به متهموگلوبین است گردد. مت هموگلوبینمی ایجاد شده توسط پریلوکائین بطور خودبه خود فروکش نمده و با تجویز متیلن بلو ($1-2\text{mg/kg}$) وریدی ظرف ۵ دقیقه) رفع می گردد. با این وجود توانایی ایجاد مت هموگلوبینمی وابسته به دوز، پذیرش بالینی این بی حس کننده موضعی را محدود نموده است. همچون سایر بی حس کننده ها، بدلیل عدم رضایت از لیدوکائین نخاعی، پریلوکائین جهت بی حسی نخاعی مورد توجه قرار گرفته است. داده های موجود هر چند بطور محدود، پیشنهاد نموده که پریلوکائین مدت اثر مشابه لیدوکائین با میزان کمتر بروز علائم گذاری عصبی دارد. اما پریلوکائین فعلاً برای استفاده در ایالات متحده تایید نگشته و نیز فرمولاسیونی که جهت تجویز اینتراتکال مناسب باشد موجود نیست.

بوپیواکائین

بوپیواکائین یک ترکیب مشابه میپواکائین است که بجای متیل در انتهای حلقه پپیریدین، بوتیل قرار دارد، تغییری که موجب مدت اثر طولانی تر آن می شود. این مشخصه به همراه بلوک حسی با کیفیت بالایش (در مقایسه با بلوک حرکتی)، از بوپیواکائین شایعترین بی حس کننده موضعی جهت بی حسی اپیدورال در طی لیبر و اداره درد پس از عمل ساخته است. همچنین بوپیواکائین در بلوک اعصاب محیطی بطور رایجی مورد استفاده قرار گرفته و سابقه نسبتاً بی خدشه ای در بی حسی نخاعی دارد. استفاده از بوپیواکائین 0.75% هنگامی که در خلال تلاش برای بی حسی اپیدورال بطور تصادفی بداخل ورید تزریق گردد با ایست قلبی مقاوم همراه بوده و این غلظت دیگر جهت بی حسی اپیدورال توصیه نمی گردد. محتمل ترین مکانیسم سمیت قلبی بوپیواکائین در ارتباط با واکنش ذاتی آن با کانالهای یون سدیم می باشد. هنگامی که تفاوت های الکتروفیزیولوژیک بین بی حس کننده ها مورد مقایسه قرار می گیرد دیده می شود که لیدوکائین به سرعت وارد کانال یون سدیم گشته و سریع آن را ترک می نماید. برعکس بازگشت بلوک بوپیواکائین در خلال دیاستول نسبتاً طولانی می گردد که آن را در سرکوب

حداکثر سرعت بالا رونده پتانسیل عمل (v_{max}) عضله بطنی قلب قدرتمند تر می سازد. در نتیجه به بوپیواکائین لقب "ورود سریع و خروج آهسته" داده شده است. این ویژگی احتمالاً شرایط مناسبی را برای بلوک یک طرفه و ورود مجدد فراهم می نماید. سایر مکانیسم هایی که ممکن است در سمیت قلبی بوپیواکائین نقش داشته باشند شامل قطع هدایت گره دهلیزی بطنی، تضعیف قدرت انقباض عضله قلب، و اثرات غیر مستقیم با واسطه سیستم عصبی مرکزی است. توانایی ایجاد مسمومیت قلبی، محدودیت های مهمی را در دوز کلی بوپیواکائین بوجود آورده و بر نقش حیاتی دوزهای تدریجی آن در خلال بلوک ناحیه ای تاکید می نماید. با این وجود، هنگامی که انفوزین محلولهای رقیق شده بوپیواکائین بصورت اپیدورال برای لیبر و یا درد پس از عمل تجویز و یا دوزهای اندک آن برای بی حسی نخاعی مورد استفاده قرار می گیرند نگرانی از مسمومیت قلبی وجود ندارد.

بی حس کننده های موضعی با یک نوع آنانتیومر

نگرانی از مسمومیت قلبی بوپیواکائین توجه را روی ایزومرهای فضایی بوپیواکائین و هومولوگ آن، روپیواکائین متمرکز نمود.

روپیواکائین

روپیواکائین (لوپروپیواکائین)، آنانتیومر S (-) هومولوگ میپواکائین و بوپیواکائین است با انتهای پروپیل در حلقه پپیریدین. علاوه بر واکنش مطلوب تر آن با کانال های یون سدیم قلب، روپیواکائین گرایش بیشتری به ایجاد انقباض عروقی دارد که ممکن است در کاهش مسمومیت قلبی اش دخالت داشته باشد. مطالعات آزمایشگاهی (invitro) و مطالعه در موجود زنده (invivo) از مسمومیت قلبی کمتر روپیواکائین نسبت به بوپیواکائین حمایت می نمایند.

بلوک حرکتی شدت کمتری داشته و مطالعات الکتروفیزیولوژیک این احتمال را که ترجیحاً رشته های c بلوک می گردند افزایش داده است. روی هم پیشنهاد می نمایند که روپیواکائین ممکن است بلوک افتراقی بیشتری بوجود آورد. اما روپیواکائین همانگونه که از حلالیت کمترش در چربی انتظار می رود،

دیده شده که قدرت کمتری نسبت به بوپیواکائین دارد. موضوع قدرت در هر گونه مقایسه این بی حس کننده ها حیاتی است، در صورتی که برای رسیدن به اثر مطلوب داروی بیشتری برای تجویز مورد نیاز باشد، مزایای آشکار در رابطه با سمیت قلبی (با بلوک افتراقی) هنگامی که مقایسه مناسب تری انجام شود ممکن است وجود نداشته باشد. بنظر می رسد که روپیواکائین در رابطه با مسمومیت قلبی مزایایی از خود نشان می دهد ولی از لحاظ بالینی مزیت بارزی نسبت به بوپیواکائین در ارتباط با بلوک افتراقی ندارد. در نتیجه بنظر می رسد هزینه اضافه این بی حس کننده موضعی در مقایسه با بوپیواکائین فقط در مواردی که دوزهای نسبتاً بالای بی حس کننده موضعی تجویز می شود قابل توجیه باشد، همچون مواردی که در بلوک اعصاب محیطی بزرگ و یا بی حسی اپیدورال برای جراحی بکار می رود.

لِوَبوپِیواکائین

لِوَبوپِیواکائین، انانتیومر منفرد S (-) بوپیواکائین است. همچون روپیواکائین، سمیت قلبی کاسته شده ولی مزیتی بر بوپیواکائین در رابطه با بلوک افتراقی ندارد. همچون روپیواکائین، مزیت بارز بالینی این ترکیب بر مخلوط راسمیک، محدود به شرایطی است که در آن دوزهای نسبتاً بالای بی حس کننده تجویز می شود.

مخلوط زودگذار بی حس کننده های موضعی (EMLA)

لایه کراتینیزه پوست، سدی موثر را در برابر انتشار بی حس کننده های موضعی فراهم می نماید، که ایجاد بی حسی با مالیدن سطحی از طریق پوست سالم را دشوار می نماید. با این وجود ترکیب لیدوکائین ۲/۵٪ و کرم پریلوکائین ۲/۵٪ (یعنی مخلوط زودگذار بی حس کننده های موضعی (EMLA)) برای این منظور موجود است. این مخلوط نقطه ذوب پایین تری از هر دو ترکیب داشته و در دمای اتاق بصورت روغنی می باشد که آن را قادر می سازد بر سد پوستی غلبه نماید. کرم املا بویژه در کودکان برای تسکین درد در موارد سوراخ نمودن ورید و یا قرار دادن کانتر داخل وریدی مفید است البته ممکن است تا یک ساعت برای ایجاد بی حسی موضعی کافی، طول بکشد.

بی حس کننده های موضعی آینده

بی حس کننده های موضعی نقش مرکزی را در بیهوشی مدرن ایفا می نمایند. با این وجود، علیرغم پیشرفت های عمده در فارماکولوژی و تکنیک های تجویز در قرن اخیر، این دسته از ترکیبات شاخص درمانی نسبتاً باریکی در رابطه با احتمال سمیت عصبی و عوارض قلبی عروقی و اثرات سیستم عصبی مرکزی دارند. مسمومیت مانعی بزرگ در مقابل تکامل این ترکیبات و روشی که آنها را بکار می برند بوده است. یافته ها نشان دهنده آن است که سمیت عصبی این ترکیبات بدلیل بلوک کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ ایجاد نمی گردد که بیانگر آن است که اثر بی حس کننده موضعی و مسمومیت با یک مکانیسم مشترک انجام نمی شود.

ترکیباتی که به مکان های متفاوتی در کانال یون سدیم متصل می گردند، ممکن است گرایش بیشتری را به سلولهای عصبی نشان دهند تا کانالهای قلبی. در آینده ممکن است شاهد تکامل بی حس کننده هایی با مزایای درمانی بهتری باشیم.

داروهای مسدود کننده عصبی عضلانی

داروهای مسدود کننده عصبی عضلانی (NMBDS) انتقال ایمپالس عصبی در پیوستگاه عصبی عضلانی (NMJ) را قطع می نمایند و بدین طریق منجر به فلج ناقص (ضعف) یا فلج عضلات اسکلتی می گردند. این داروها بر پایه تفاوت های الکتروفیزیولوژیک در مکانیسم عمل و مدت اثر به NMBDS دیپولاریزان (عملکرد استیل کولین [Ach] را تقلید می نمایند) و NMBDs غیر دیپولاریزان (با عملکرد استیل کولین [Ach] تداخل می نمایند) تقسیم بندی میگردند که دسته دوم به زیر گروه داروهای کوتاه اثر، متوسط اثر و طولانی اثر تقسیم می گردند. سوکسینیل کولین (SCh) تنها NMBD دیپولاریزان مورد مصرف بالینی است. این دارو همچنین تنها NMBD با شروع اثر سریع و مدت اثر فوق العاده کوتاه (shortUltra) می باشد. از میان NMBD های غیر دیپولاریزان، روکوروניوم شروع اثر شبیه SCh دارد.

موارد مصرف بالینی عمده NMBDs ایجاد شلی عضلات اسکلتی جهت تسهیل در انتوباسیون تراشه و فراهم نمودن شرایط بهینه برای کار جراحی است. همچنین NMBDs ممکن است در بخش های اورژانس، شرایط احیاء قلبی عروقی و واحد مراقبت های ویژه جهت تسهیل در تهویه مکانیکی ریه های بیمار مورد استفاده قرار گیرند. دانستن اینکه NMBDs فاقد اثرات بی دردی یا بیهوشی است اهمیت اساسی دارد و نباید در بیماری که به اندازه کافی بیهوش نیست برای ایجاد فلج مورد استفاده قرار گیرند. هر وقت ضعف بارز عضلات اسکلتی توسط داروها ایجاد شد، تهویه ریه ها بصورت مکانیکی باید فراهم گردد. از نظر بالینی ارزیابی بلوک عصبی عضلانی حین عمل معمولاً با مونیتورینگ چشمی پاسخ مکانیکی (پاسخ تکان های ناگهانی) ناشی از تحریک الکتریکی یک عصب محیطی از طریق یک محرک اعصاب محیطی (بخش داروهای مسدود کننده عصبی عضلانی غیر دیپولاریزان را ببینید). انجام می شود.

انتخاب داروی مسدود کننده عصبی عضلانی

انتخاب NMBD توسط عواملی چون سرعت شروع اثر، مدت عمل، راه دفع شدن، عوارض جانبی همراه همچون تغییرات وابسته به دارو در فشار شریانی سیستمیک یا ضربان قلب و یا هر دو، تحت تاثیر قرار می گیرد. ویژگی sch، شروع اثر سریع و مدت اثر کوتاه فلج عضله اسکلتی است که هنگامی که دلیل تجویز NMBD انتوباسیون تراشه است مفید می باشد. روکورونیوم نیز بدلیل شروع سریع اثرش اغلب جهت تسهیل انتوباسیون بکار می رود ولی مدت اثرش نسبت به sch طولانی تر است. گرچه می توان sch را بصورت انفوزیون مداوم داخل وریدی تجویز نمود، هنگامی که دوره های طولانی تر بلوک عصبی عضلانی مورد نیاز است معمولاً NMBDs غیر دیپولاریزان انتخاب می گردند. هنگامی که شروع سریع فلج عضلات اسکلتی ضروری نیست القاء شلی عضلات اسکلتی از طریق تجویز NMBDs غیر دیپولاریزان طولانی اثر یا متوسط اثر برای تسهیل انتوباسیون قابل قبول است.

آزاد شدن استیل کولین

استیل کولین در انتهای اعصاب حرکتی ساخته شده و پروتئین سیناپسین وزیکول Ach را به محل آزاد سازی در انتها محکم می نماید. سپس مقداری از Ach آزاد گشته و باقیمانده برای پاسخ به تحریک ذخیره می گردد. گیرنده های پیش سیناپسی با کمک کلسیم، پر کردن مجدد اعصاب حرکتی انتهایی را تسهیل می نمایند که می تواند توسط Ach یا نئوستیگمین تحریک و با دوزهای اندک NMBDs غیر دیپولاریزان سرکوب گردد.

داروهای مسدود کننده عصبی عضلانی

Sch تنها NMBD دیپولاریزان می باشد که بصورت بالینی مورد استفاده قرار می گیرد. از این گذشته، تنها NMBD ای است که هم شروع اثر سریع و هم مدت اثر فوق العاده کوتاهی دارد. بطور معمول دوزهای داخل وریدی ۰/۵-۱/۵ mg/kg تجویز می گردد که منجر به شروع فوری فلج عضلانی (۳۰ تا ۶۰ ثانیه) می گردد که ۵-۱۰ دقیقه می انجامد. این ویژگی ها sch را برای فلج سریع عضلات اسکلتی جهت تسهیل در انتوباسیون تراشه ایده آل ساخته است. کاربرد بالینی sch بیش از ۵۰ سال است. علیرغم تلاشهای مداوم صنعتی، هیچ داروی بهتر از sch برای انتوباسیون تراشه ساخته نشده است. گرچه دوز ۰/۵ mg/kg ممکن است کافی باشد، بطور شایع دوز ۱/۰-۱/۵ mg/kg برای تسهیل انتوباسیون تراشه تجویز می گردد. در صورتی که دوز کمتر از میزان فلج کنندگی NMBD غیر دیپولاریزان (درمان قبلی با ۰/۵ تا ۱/۰٪ از دوز موثر ۹۵٪ (ED₉₅) ۲ تا ۴ دقیقه پیش از تزریق sch جهت تسهیل در انتوباسیون تراشه ایده آل است اما عوارض جانبی فراوانی دارد. بعنوان جایگزین، یک NMBD غیر دیپولاریزان همچون روکوروینیوم ممکن است مورد استفاده قرار گیرد.

ویژگی های بلوک

Sch عملکرد Ach را تقلید نموده و دیپولاریزان پایدار غشاء پیوستگاهی ایجاد می نماید. فلج عضله اسکلتی به این دلیل رخ می دهد که غشاء دیپولاریزه پس پیوستگاهی و کانال سدیم غیر فعال نمی

توانند به آزاد سازی یعدی Ach پاسخ دهند (از این رو بلوک عصبی عضلانی دپولاریزان نامیده می شود). بعلاوه به بلوک عصبی عضلانی دپولاریزان، بلوک فاز I نیز می گویند. بلوک فاز II هنگامی موجود است که غشاء پس پیوستگاهی، رپولاریزه شده ولی هنوز بطور طبیعی به Ach پاسخ نمیدهد. (بلوک عصبی عضلانی ناشی از حساسیت زدایی). مکانیسم فاز ii بلوک مشخص نیست اما ممکن است بازتاب ایجاد نواحی تحریک ناپذیر در اطراف صفحه انتهایی باشد که رپولاریزه گشته ولی با این وجود از انتشار ایمپالس هایی که با فعالیت Ach شروع شده است ممانعت بعمل می آورد. با دوز ابتدایی Sch، علایم نامحسوس بلوک فاز II شروع به تظاهر می نماید (محو شدن تحریک تتانیک). بلوک فاز II که به بلوک ایجاد شده توسط NMBDs غیر دپولاریزان شباهت دارد، هنگامی که دوز Sch از ۳-۵ mg/kg وریدی رود، پدیدار می گردد.

دپولاریزاسیون پایدار ایجاد شده توسط دوز اولیه sch در ابتدا بصورت انقباضات گذرا و عمومی عضلات اسکلتی که بعنوان فاسیکولاسیون شناخته می شود، دیده می شود. بعلاوه باز بودن پایدار کانال های سدیم که توسط sch ایجاد گشته به همراه نشت پتاسیم از داخل سلول، برای افزایش غلظت پتاسیم پلاسما در حدود ۵ mEq/L / ۰/۵ کفایت می کند. با تکثیر گیرنده های خارج پیوستگاهی و آسیب غشاء عضله، کانال های بسیار بیشتری پتاسیم را تراوش کرده و در نتیجه منجر به هیپرکالمی حاد می گردند. متابولیسم

هیدرولیز Ach به متابولیت های غیرفعال توسط کولین استراز پلاسما (سودوکولین استراز) ساخته شده در کبد صورت می گیرد. کولین استراز پلاسما، ظرفیت بالایی برای هیدرولیز Sch با سرعت بالا (Ach حتی با سرعت بیشتری متابولیزه می گردد) دارد، علیرغم اینکه فقط جزء اندکی از دوز اولیه داخل وریدی به NMJ به مایع خارج سلولی، خاتمه پیدا می کند. بنابراین کولین استراز پلاسما مدت اثر Sch را با تنظیم میزان Sch ای که قبل از رسیدن به NMJ هیدرولیز می شود، تحت تاثیر قرار می دهد. بیماری کبدی باید آنقدر شدید باشد که ساخت کولین استراز پلاسما را به حدی کاهش دهد که

اثرات SCh طولانی شود. آنتی کولین استرازهای قوی که در درمان میاستنی گراویس مورد استفاده قرار می‌گیرند و برخی داروهای ویژه شیمی درمانی (نیتروژن موستارد و سیکلوسپورین) ممکن است به حدی فعالیت کولین استراز پلاسما را کاهش دهند که بدنبال تجویز SCh، فلج عضله اسکلتی طولانی شود.

کولین استراز پلاسمایی غیرطبیعی

کولین استراز پلاسمایی غیرطبیعی فاقد توانایی هیدرولیز پیوندهای استری داروهای نظیر SCh و میواکوریوم می‌باشند. حضور این آنزیم غیرطبیعی اغلب بعد از آنکه فردی که از سایر جهات سالم است، فلج طولانی عضلات اسکلتی (بیشتر از یکساعت) را بدنبال تجویز دوز معمول SCh یا میواکوریوم داشته باشد تشخیص داده می‌شود. با تعیین عدد دیبوکائین، تشخیص وجود کولین استراز غیر طبیعی پلاسما گذاشته می‌شود. دیبوکائین یک بی‌حس کننده‌ی موضعی آمیدی است که فعالیت (آنزیم) طبیعی پلاسما را حدود ۸۰٪ مهار می‌نماید، در حالی که فعالیت آنزیم غیرطبیعی ۲۰٪ مهار می‌گردد. مهم است بدانیم که عدد دیبوکائین بیانگر کیفیت کولین استراز پلاسما است (توانایی متابولیزه کردن SCh و میواکوریوم) و نه کمیت آنزیمی که در پلاسما در حال گردش است. برای مثال اغلب کاهش فعالیت کولین استراز پلاسما بدلیل بیماری کبدی یا آنتی کولین استرازاها با عدد دیبوکائین طبیعی همراه است.

عوارض جانبی نامطلوب

عوارض جانبی نامطلوب پس از تجویز SCh بسیارند و ممکن است استفاده از آنرا در بیماران خاصی محدود و یا حتی ممنوع نماید. SCh معمولاً نباید ۲۴ تا ۷۲ ساعت پس از سوختگی‌های گسترده، تروما و دنرواسیون وسیع عضلات اسکلتی، به بیماران داده شود، زیرا ممکن است منجر به هیپرکالمی حاد و ایست قلبی شود. تجویز SCh به پسر بچه‌های بظاهر سالم با دیستروفی عضلانی تشخیص داده نشده، منجر به هیپرکالمی حاد و ایست قلبی گشته است. به این دلیل FDA هشدارهایی را در برابر استفاده از SCh در بچه‌ها انتشار داده، مگر برای کنترل اورژانس راه هوایی.

دیس ریتمی های قلبی

ممکن است به دنبال تجویز SCh، برادیکاردی سینوسی، ریتم جانکشنال و حتی ایست سینوسی ایجاد شود. این پاسخ ها بیانگر اثر SCh در سطح گیرنده های موسکارینی پس عقده ای قلب است که در آنجا دارو اثر Ach را تقلید می کند. دیس ریتمی قلبی هنگامی که دوز دوم داخل وریدی SCh حدود ۵ دقیقه پس از دوز اول تجویز شود با احتمال بالا رخ می دهد. تجویز داخل وریدی آتروپین یا دوز کمتر از حد فلج کنندگی NMBDs غیردپولاریزان (پیش درمان)، ۱ تا ۳ دقیقه قبل از SCh، احتمال این پاسخ های قلبی را کاهش می دهد. تجویز عضلانی آتروپین در قبل از عمل بطور قابل اعتمادی از کاهش ضربان قلب ناشی از SCh محافظت نمی کند. اثرات SCh روی عقده سیستم اعصاب سمپاتیک نیز ممکن است اثر نورو ترانسمیتری Ach را تقلید نموده و با تحریک عقده ای بصورت افزایش فشار خون سیستمیک و ضربان قلب همراه شود.

جدول ۴-۱۲. عوارض جانبی نامطلوب سوکسینیل کولین

دیس ریتمی قلبی
برادیکاردی سینوسی
ریتم جانکشنال
ایست سینوسی
فاسیکولاسیون
هیپرکالمی
درد عضلانی
میوگلوبینوری (Myoglobinuria)
افزایش فشار داخل چشمی (IOP)
افزایش فشار داخل معده
تریسموس

هیپرکالمی

ممکن است بدنبال تجویز SCh به بیماری که آسیب عضلات اسکلتی بهبود نیافته دارد، هیپرکالمی

کافی برای ایجاد ایست قلبی رخ دهد، چنانکه در سوختگی‌های درجه سوم یا تروما، یا آسیب

دنرواسیون که در قطع عرضی طناب نخاعی رخ می‌دهد و منجر به آتروفی عضلات اسکلتی می‌گردد

دیده می‌شود. خطر هیپرکالمی در این بیماران به مرور زمان افزایش و معمولاً در روزهای ۷ تا ۱۰ پس از

آسیب به اوج خود می‌رسد. شواهدی وجود دارد که افزایش آزادسازی پتاسیم بدنبال تجویز SCh

(دوزهای کوچک در حد ۲۰mg وریدی) می‌تواند در مدت ۲ تا ۴ روز پس از آسیب دنرواسیون آغاز

گردد. بعلاوه در بیمارانی که برای چندین روز بی‌حرکت هستند (بیماران با مراقبت حیاتی)

گیرنده‌هایخارج پیوستگاهی و هیپرکالمی در صورت دریافت SCh بوجود خواهد آمد. برای مثال

هنگامی که SCh برای انتوباسیون اورژانسی تراشه در واحد مراقبت‌های ویژه بکار رفته، ایست قلبی رخ

داده است. دوره حساسیت به اثرات هیپرکالمی SCh، شناخته نشده ولی احتمالاً ۳ تا ۶ ماه پس از

آسیب دنرواسیون، کاهش می‌یابد. با توجه به عوامل گفته شده ممکن است به صلاح باشد از تجویز

SCh به هر بیمار که بیش از ۲۴ ساعت از آسیب سوختگی، ترومای وسیع یا قطع عرضی نخاعش

می‌گذرد پرهیز گردد.

احتمالاً، با بهبود عضلات اسکلتی آسیب دیده با عوامل حرارتی، خطر پاسخ‌های هیپرکالمیک در بیماران

سوخته کاهش می‌یابد. تا آن هنگام آسیب‌پذیری به هیپرکالمی پیچیده است. توضیح متعارف کهتکثیر

گیرنده‌های خارج پیوستگاهی (ثابت نگشته که پس از آسیب حرارتی رخ می‌دهد) و ایجاد مکان‌های

بیشتر برای نشست پتاسیم از عرض غشای به سمت خارج از سلول در خلال دیپولاریزاسیون، ساده

انگارانه است. پیش درمانی با NMBDs غیردیپولاریزان شدت آزادسازی پتاسیم ایجاد شده توسط

SCh را اندکی تحت تاثیر قرار می‌دهد و نمی‌توان به آن بعنوان محافظ اعتماد نمود. حضور ترومای

شدید و حاد یا آسیب عصبی حرکتی فوقانی همچنین ممکن است بیمار را در خطر هیپرکالمی القاء

شده توسط Sch قرار دهد. بیماران با نارسایی کلیه مستعد آزادسازی بیش از اندازه پتاسیم نمی باشند و Sch می تواند بدون خطر تجویز گردد (گویی آنها نفروپاتی اورمیک ندارند).

درد عضلانی

درد عضلانی پس از عمل بویژه در عضلات گردن، پشت و شکم ممکن است بدنبال تجویز Sch تظاهر پیدا کند. میالژی محدود به ناحیه گردن، ممکن است توسط بیمار بعنوان "گلودرد" توصیف و به غلط به حضور قبلی لوله تراشه نسبت داده شود. بنظر می رسد بالغین جوانی که تحت اعمال جراحی کوچکی قرار می گیرند و به آنها اجازه حرکت زودهنگام داده می شود با احتمال بیشتری از میالژی شکایت می کنند. تصور می شود انقباضات غیرهمزمان رشته های عضلات اسکلتی (فاسیکولاسیون) که با دیپولاریزاسیون منتشر همراه است منجر به درد عضلانی می گردد. جلوگیری از فاسیکولاسیون ها با تجویز دوز دوز پایین تر از فلج کنندگی NMBD غیردیپولاریزان (پیش درمان) یا لیدوکائین میزان بروز درد عضلانی را کاهش خواهد داد اما بطور کامل از آن جلوگیری نمی کند. منیزیوم از فاسیکولاسیون پیشگیری می کند اما نه از درد عضلانی. داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در درمان میالژی موثرند. افزایش فشار داخل چشمی (IOP)

Sch، ۲ تا ۴ دقیقه پس از تجویز باعث حداکثر افزایش در فشار داخل چشمی می شود. این افزایش در فشار داخل چشمی گذرا بوده و تنها ۵ لغایت ۱۰ دقیقه بطور می انجامد. مکانیسمی که از آن طریق Sch فشار داخل چشم را افزایش می دهد شناخته نشده، گرچه احتمال داده شده که انقباض عضلات خارج چشمی که با فشردگی کره چشم همراه است دخیل باشد. نگرانی از اینکه انقباض عضلات خارج چشمی می تواند در حضور آسیب چشمی باز منجر به خروج محتویات داخل چشمی گردد، باعث شده که در تجارب بالینی از تجویز Sch به این بیماران پرهیز گردد. این فرضیه هیچگاه ثابت نگشته و با گزارش در مورد بیماران با آسیب باز چشم که در آنها Sch داخل وریدی منجر به خروج محتویات چشمی نشده

مورد تردید قرار گرفته است. از سوی دیگر، شواهدی وجود دارد که انقباض عضلات خارج چشمی همراه با تجویز Sch در افزایش فشار داخل چشمی دخالت ندارد.

افزایش فشار داخل جمجمه (ICP)

افزایش در فشار داخل جمجمه پس از تجویز Sch، بطور دایم اتفاق نمی افتد.

افزایش فشار داخل معده

Sch منجر به افزایش غیرقابل پیش بینی در فشار داخل معده می گردد. بنظر می رسد که افزایش داخل معده در ارتباط با شدت فاسیکولاسیون است، از این رو ارزش بالقوه پیشگیری از این فعالیت عضلانی با تجویز قبلی دوزهای کمتر از فلج کنندگی NMBD غیردپولاریزان تایید می شود. یک فرضیه تایید نشده آن است که افزایش فشار داخل معده ممکن است باعث عبور مایع معدی و محتویات آن بداخل مری و حلق و بدنبالش خطر آسپیراسیون ریوی گردد.

تریسموس

پس از توالی هالوتان – سوکسینیل کولین در بچه ها شلی ناکامل فک به همراه سفتی عضله ماضعه ناشایع نیست (در قریب ۴/۴٪ بیماران رخ می دهد) و بعنوان یک پاسخ طبیعی در نظر گرفته می شود. در بسیاری از موارد این پاسخ ممکن است بقدری شدید باشد که توانایی باز نمودن مکانیکی دهان بیمار محدود گردد. افتراق بین پاسخ طبیعی به sch از سفتی عضله ماضعه که ممکن است همراه با هیپرترمی بدخیم دیده شود دشوار است. چون به غیر از موارد کنترل اورژانس راه هوایی، sch برای استفاده در کودکان توصیه نمی گردد، تریسموس در حد یک مطلب مورد بحث است.

داروهای مسدود کننده عصبی عضلانی غیر دپولاریزان

NMBDs غیر دپولاریزان از نظر بالینی به کوتاه اثر، متوسط اثر و طولانی اثر طبقه بندی می شوند. این داروها در رقابت با Ach برای زیر واحد آلفای گیرنده های نیکوتینی پس پیوستگاهی ک. لینیژیک و پیشگیری از تغییر در نفوذپذیری به یون ها عمل می کنند. در نتیجه، دپولاریزاسیون نمی تواند رخ

دهد. (به این دلیل مسدود کننده عصبی عضلانی غیر دپولاریزان نامیده می شوند) و فلج عضله اسکلتی بوجود می آید. برعکس شل کننده های عضلانی دپولاریزان sch فاسیکولاسیون عضله اسکلتی با شروع اثر مسدود کننده های عضلانی غیر دپولاریزان همراه نمی باشد. اختلافات در شروع اثر، مدت اثر، سرعت بازگشت متابولیسم و کلیرانس، تصمیم گیری بالینی در مورد انتخاب یک دارو در مقابل داروی دیگر را تحت تاثیر قرار می دهد.

فارماکوکینتیک

NMBDs غیر دپولاریزان، بدلیل گروه آمونیوم چهار ظرفیتی به شدت یونیزه و در PH فیزیولوژیک، ترکیباتی محلول در آب بوده و حلالیت اندکی در چربی دارند. در نتیجه این داروها نمی توانند به سادگی از موانع غشاء لیپیدی همچون غشاء خونی مغزی، اپیتلیوم توبولار کلیوی، اپیتلیوم معده-روده ای یا جفت عبور نمایند. از این رو NMBDs نباید اثرات سیستم اعصاب مرکزی ایجاد کنند و باز جذب توبولر کلیوی اندک است و تجویز خوراکی بی تاثیر بوده و تجویز به مادر اثرات سوء بر جنین ندارد. انتشار مجدد NMBDs غیر دپولاریزان نیز نقشی را در فارماکوکینتیک این داروها ایفا می نماید. بسیاری از پاسخ های متغیر فارماکولوژیک بیماران به NMBDs غیر دپولاریزه را می توان با اختلاف در فارماکوکینتیک آنها توضیح داد، که می تواند با عوامل مختلفی از جمله هیپوولمی، هیپوترمی و حضور بیماری کبدی یا کلیوی (یا هر دو) تغییر کند. با دستیابی به کسر بزرگی از داروی تجویز شده بدلیل میزان بالای یونیزاسیون که غلظت پلاسمایی بالایی از NMBDs غیر دپولاریزان را ایجاد نموده و همچنین از باز جذب کلیوی داروی ترشح شده جلوگیری می کند، به حذف کبدی و کلیوی دارو کمک می شود.

بیماری کلیوی بصورت محسوسی تنها فارماکوکینتیک NMBDs غیر دپولاریزان طولانی اثر همچون پانکوروئیوم را تغییر می دهد. NMBDs متوسط اثر توسط کبد (روکوروئیوم)، دفع هوفمان (آتراکوریوم، سیس آتراکوریوم) و یا ترکیبی از این مکانیسم ها دفع می شوند.

فقدان تغییرات وابسته به سن در پاسخ دهی NMJ (تغییرات در فارماکودینامیک) با منحنی های مشابه دوز-پاسخ در بالغین جوان و مسن ثابت می شود.

افزایش بلوک عصبی عضلانی توسط هوشبرهای عضلانی تبخیری عملکرد فارماکودینامیکی را منعکس می نماید، بطوریکه با کاهش غلظت های NMBDs غیر دیپولاریزان مورد نیاز برای ایجاد سطح معینی از بلوک عصبی عضلانی در حضور هوشبرهای تبخیری آشکار می گردد. علاوه بر هوشبرهای تبخیری، سایر داروها همچون آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی، بی حس کننده های موضعی، داروهای قلبی ضد آریتمی، دانترولن، منیزیم، لیتیم و تاموکسفن (یک داروی ضد استروژنی) ممکن است بلوک عصبی عضلانی حاصل از NMBDs غیر دیپولاریزان را افزایش دهند. تعداد اندکی از داروها ممکن است اثرات NMBDs غیر دیپولاریزان را تقلیل دهند، از جمله کلسیم، کورتیکواستروئیدها و داروهای ضد تشنج (فنی توئین). برخی از بیماریهای عصبی عضلانی می توانند با تغییراتی در پاسخ های فارماکودینامیکی همراه باشند (میاستنی گراویس، دیستروفی عضلانی دوشن). آسیب سوختگی منجر به مقاومت به اثرات NMBDs غیر دیپولاریزان می گردد، بطوریکه با نیاز به استفاده از غلظت های بالاتر پلاسمایی دارو جهت دست یابی به اثر فارماکولوژیک یکسان با بیماران فاقد آسیب سوختگی، انعکاس می یابد. در عضلات اسکلتی که توسط حادثه عروقی مغزی (Cva) آسیب دیده اند، نسبت به اثرات NMBDs غیر دیپولاریزان مقاومت وجود دارد، که ممکن است به علت تکثیر گیرنده های خارج پیوستگانی ای که به Ach پاسخ می دهند، باشد.

اثرات قلبی عروقی

داروهای مسدود کننده عصبی عضلانی (NMBDs) غیر دیپولاریزان ممکن است از طریق آزادسازی هیستامین، تاثیر روی گیرنده های موسکارینی قلب و یا اثر روی گیرنده های نیکوتینی در عقده های خودکار (اتونوم)، اثرات قلبی عروقی اندکی را اعمال نمایند. کاهش گذرای فشار خون می تواند با

آتراکوریوم و میواکوریوم ولی معمولاً با دوزهای بالا (به ترتیب، بیشتر از ۰/۴ و ۰/۱۵mg/kg) بروز نماید. متفاوت بوده بستگی به عواملی چون فعالیت زمینه ای دستگاه عصبی خودکار، وضعیت حجم خون، درمان های قبل از عمل، داروهای تجویزی برای نگهداری بیهوشی و درمان دارویی همزمان، دارد.

طب مراقبت های بحرین و میوپاتی بیماری وخیم و پلی نوروپاتی بخشی از بیماران مبتلا به آسم (که کورتیکواستروئید دریافت می کنند) و یا بیماران با آسیب حاد با نارسایی چندین اعضاء (از جمله سپسیس) که نیازمند تهویه مکانیکی ریه ها برای دوره های طولانی (معمولاً بیشتر از ۶ روز) می باشند ممکن است هنگام بهبودی، ضعف طولانی مدت عضلات اسکلتی را نشان ده ۸ند که با فلج عضلات اسکلتی حاصل از NMBDs تقویت می گردد. این بیماران فلج متوسط تا شدید چهار اندام را با یا بدون از بین رفتن رفلکس ها نمایش می دهند اما معمولاً عملکرد حسی طبیعی باقی می ماند. دوره زمانی ضعف غیر قابل پیش بینی است و در برخی از بیماران ممکن است ضعف پیشرفت نموده و هفته ها تا ماه ها باقی بماند. پاتوفیزیولوژی این میوپاتی بخوبی شناخته نشده است. بنابراین NMBDs باید برای ۲ روز یا کمتر داده شده و فقط پس از استفاده از ضد درد، آرامبخش و تنظیم وضعیت ونتیلاتور استفاده گردند. گر چه میوتاپی خود بخود رخ می دهد، تجویز NMBDs می تواند شدت این وضعیت را افزایش دهد. در بیماران بشدت بدحال باید با احتیاط از sch جهت تسهیل انتوباسیون تراشه استفاده نمود زیرا گزارشاتی از ایست قلبی، احتمالاً بدلیل هیپرکالمی حاد ارائه شده است.

واکنش های آلرژیک

NMBDs داروهایی می باشند که عامل بیش از ۵۰٪ واکنش های آ«افیلاکتیک و آنافیلاکتوئید رخ داده در حین بیهوشی می باشند، چنین واکنش هایی به نسبت بین یک در ۱۰۰۰ و یک در ۲۵/۰۰۰ بیهوشی رخ می دهد. sch شایعترین عامل می باشد. با آنکه این درو منجر به آزادسازی هیستامین نمی شود، مشخص گردیده که روکورو نیوم ریسک بالایی از واکنش های آلرژیک را در فرانسه و نروژ ایجاد می

نماید که در سایر کشورها تایید نشده است. اخیراً یک مطالعه پیگیرانه در نروژ روی ۸۳ مورد

آنافیلاکسی حین بیهوشی عمومی، آشکار ساخت که ۷۷٪ این واکنش ها توسط ایمونوگلوبولین E و

۹۳٪ به همراه NMBDs بودند که sch شایعترین دارو بود. بین تمام NMBDs ممکن است حساسیت

متقاطع وجود داشته باشد که بدلیل حضور گروه آمونیوم چهار ظرفیتی است که ترکیب آنتی ژنی

مشترک می باشد. واکنش های آنافیلاکتیک پس از اولین تماس با یک NMBDs ممکن است

نشاندنده حساس شدن در اثر تماس قبلی با مواد آرایشی یا صابون ها که حاوی آنتی ژن های گروه

های آمونیوم چهار ظرفیتی هستند، باشد.

داروهای مسدود کننده عصبی عضلانی غیر دیپولاریزان طولانی اثر پانکوروونیوم

پانکوروونیوم یک NMBD غیر دیپولاریزان آمینواستروئیدی با دو نیتروژن چهار ظرفیتی است که ED₉₅

آن 70mg/kg بوده، شروع اثرش ۳ تا ۵ دقیقه و مدت اثر آن ۶۰ تا ۹۰ دقیقه می باشد. بطور تخمینی

۸۰٪ دوز واحد پانکوروونیوم بدون تغییری در ادرار دفع می گردد. در حضور نارسایی کلیوی کلیرانس

پلاسمایی پانکوروونیوم ۳۰٪ تا ۵۰٪ کاهش یافته و بدین ترتیب منجر به افزایش مدت اثر آن می گردد.

حدود ۱۰٪ تا ۴۰٪ پانکوروونیوم دستخوش داستیلایسیون کبدی به متابولیت های غیر فعال می گردند بجز

۳-داستیل پانکوروونیوم که تقریباً ۵۰٪ قدرت پانکوروینیوم را در NMJ دارد.

اثرات قلبی عروقی

معمولاً پانکوروینیوم باعث افزایش متوسط ۱۰٪ تا ۱۵٪ در ضربان قلب نتیجه بلوک انتخابی گیرنده های

موسکاربینی قلب بیشتر در گره سینوسی دهلیزی توسط پانکوروینیوم می باشد (اثر مشابه آتروپین). در

واقع پاسخ های ضربان قلب ایجاد شده توسط پانکوروینیوم در بیماران تحت درمان با آنتاگونیست های

بتا آدرنرژیک هنوز اتفاق می افتند. بنظر می رسد میزان افزایش ضربان قلب قبلی بستگی دارد (نسبت

معکوس) تا به دوز یا میزان پانکوروینیوم تجویز گشته. بنظر می رسد افزایش بارز ضربان قلب در پاسخ به

پانکوروینیوم با احتمال بیشتر در بیماران با اختلالات هدایت دهلیزی بطنی ایمپالس قلبی رخ می دهد، از

قبیل آنچه ممکن است در حضور فیبریلایسیون دهلیزی رخ دهد. افزایش متوسط فشار خون سیستمیک و برونده قلبی پس از تجویز پانکوروونیوم نشان دهنده اثر ضربان قلب روی برونده قلبی در غیاب تغییر در مقاومت عروق سیستمیک است. اثرات محرک قلبی پانکوروینیوم، می تواند در افزایش نیاز عضله قلب به اکسیژن و ایجاد ایسکمی میوکارد در بیماران با بیماری شریان کرونر دخالت داشته باشد. پانکوروینیوم منجر به آزادسازی هیستامین و بلوک عقده های اتونوم نمی شود.

داروهای مسدودکننده عصبی عضلانی غیر دیپولاریزان متوسط الاثر

و کوروینیوم، روکوروینیوم، آتراکوریوم و سیس آتراکوریوم تحت عنوان NMBDs غیر دیپولاریزان متوسط الاثر طبقه بندی می گردند. برخلاف NMBD غیر دیپولاریزان طولانی اثر پانکوروینیوم، این داروها دارای مکانیسم های پاکسازی کارآمدی هستند که احتمالاً اثرات تجمعی قابل توجه (افزایش پیشرونده مدت اثر) آنها را با تکرار تزریقات و یا انفوزیون مداوم داخل وریدی، به حداقل می رساند.

در مقایسه با پانکوروینیوم، این داروها (۱) شروع حداکثر اثر بلوک عصبی عضلانی مشابه ای دارند، غیر از روکوروینیوم که بدلیل شروع اثر سریع که می تواند معادل sch باشد. (با دوزهای بالا) منحصر به فرد است (۲) مدت اثر حدوداً یک سوم (از اینرو متوسط الاثر نامیده می شود) (۳) سرعت بهبودی ۳۰٪ تا ۵۰٪ سریع تر (۴) اثر تجمعی حداقل یا فقدان آن (۵) حداقل اثرات قلبی عروقی یا فقدان آن. آنتاگونیسم به کمک دارو در بلوک عصبی عضلانی ایجاد شده با NMBDs غیر دیپولاریزان متوسط الاثر، توسط بهبودی خودبخودی که بدن بال پاکسازی سریع دارو اتفاق می افتد تسهیل می گردد.

و کوروینیوم ED₉₅ آن ۵۰ mg/kg و شروع اثرش ۳ تا ۵ دقیقه و مدت اثرش ۲۰ تا ۳۵ دقیقه می باشد. این دارو، هم دفع کبدی و هم کلیوی دارد. متابولیت ها به غیر از ۳-داستیل و کوروینیوم که ۵۰٪ تا ۷۰٪ قدرت ترکیب اصلی را دارد، از لحاظ فارماکولوژیک غیر فعال اند. افزایش حلالیت و کوروینیوم در چربی که قابل قیاس با پانکوروینیوم می باشد نیز ترشح صفراوی و کوروینیوم را تسهیل می نماید. اثر نارسایی کلیوی در مدت اثر و کوروینیوم اندک است اما تکرار دوز یا دوزهای بالا، ممکن است منجر به طولانی

شدن بلوک عصبی عضلانی گردد. وکوروبنیوم بطور خاص حتی با تزریق سریع داخل وریدی دوزهای بیش از ۳ برابر ED₅₀ فاقد اثرات گردش خونی است. بدین ترتیب فقدان اثرات واگولیتیک و یا آزاد شدن هیستامین را تایید می کند.

روکوروبنیوم

وکوروبنیوم یک NMJD غیر دپولاریزان آمینواستروئیدی با یک نیتروژن چهار ظرفیتی است که ED₅₀ آن ۰/۳ mg/kg و شروع اثر یک تا دو دقیقه و مدت اثر ۲۰ تا ۳۵ دقیقه دارد. فقدان قدرت روکوروبنیوم درمقایسه با روکوروبنیوم یک عامل مهم در تعیین شروع اثر سریع بلوک عصبی عضلانی توسط این دارو است. از لحاظ مفهومی، هنگامی که تعداد زیادی از مولکول ها تجویز شوند، لذا تعداد بیشتری مولکول به NMJ انتشار می یابند. بدین ترتیب احتمالاً شروع اثر سریعتر توسط داروی ضعیف تری چون روکوروبنیوم بدست می آید. شروع حداکثر تضعیف پرش (انقباض ناگهانی) پس از تزریق داخل وریدی روکوروبنیوم با ۳ تا ۴ برابر ED₅₀ (1/2 mg/kg) شباهت به شروع اثر sch پس از تزریق داخل وریدی 1 mg/kg دارد. اگر چه دوزهای بالای روکوروبنیوم (۳ تا ۴ برابر ED₅₀) نیاز است تا شروع sch را تقلید کند، مدت اثر آن مشابه وکوروبنیوم است. از سوی دیگر، روکوروبنیوم تجویز شده با دوز یک تا دو برابر (ED₅₀ 0/6 mg/kg) شرایط انتوباسیون را به خوبی sch ایجاد نمی کند و دوزهای بالاتر روکوروبنیوم (1/۲ mg/kg) مورد نیاز است.

پاکسازی روکوروبنیوم تا حد زیادی بصورت داروی دست نخورده توسط صفرا است بدون آ که داستیلایسیون رخ دهد. ترشح صفراوی دارو ممکن است تا حدود ۳۰٪ دوز دارو را شامل شود و تجویز این دارو به بیماران با نارسایی کلیوی میتواند به مدت اثر طولانی تر، بویژه با تکرار دوزها یا انفوزیون داخل وریدی طولانی مدت، بیانجامد. بدنبال تزریق سریع داخل وریدی حتی دوزهای بالای روکوروبنیوم، اثرات قلبی عروقی یا آزادسازی هیستامین اتفاق نمی افتد.

آتراکوریوم

آتراکوریوم یک NMBD غیر دپولاریزان بنزیدیل ایزوکلینولینیوم با دو نیتروژن چهار ظرفیتی است (مخلوطی از ۱۰ ایزومر فضایی) که ED₉₅ آن ۰/۲mg/kg، آغاز اثر معادل ۳ تا ۵ دقیقه و مدت اثر ۲۰ تا ۳۵ دقیقه ایجاد می کند. پاکسازی دارو با مکانیسم شیمیایی (تخریب خودبخودی غیر آنزیمی در PH و دمای طبیعی بدن که به "دفع هوفمان" مشهور است) و یک مکانیسم بیولوژیک (هیدرولیز استری توسط استراژهای غیر اختصاصی پلاسما) است. لادانوزین یک متابولیت عمده هر دو مسیر می باشد. این متابولیت در سطح NMJ فعال نیست ولی ممکن است در غلظت های بالا منجر به تحریک سیستم اعصاب مرکزی گردد. دو مسیر متابولیسم بطور همزمان و غیر مرتبط با عملکرد کلیوی و کبدی و همچنین فعالیت کولین استراز پلاسما رخ می دهند. به تنهایی مدت بلوک عصبی عضلانی حاصل از آتراکوریوم در بیماران طبیعی و افراد با اختلال عملکرد کلیوی یا کبدی یا فقدان عملکرد و یا بیماران با کولین استراز غیر طبیعی پلاسما مشابه است (که تایید می کند هیدرولیز استری آتراکوریوم است ندارد). دفع هوفمان و هیدرولیز استری، فقدان اثرات تجمعیدارو و مدت اثر بدون تغییر آتراکوریوم حتی در بیماران با نارسایی کبدی یا کلیوی را توجیه می نماید. هیدرولیز استری حدود دو سوم تخریب آتراکوریوم را توضیح می دهد.

اثرات قلبی عروقی

تغییرات فشار خون سیستمیک و ضربان قلب معمولاً با تزریق سریع آتراکوریوم با دوز تا دو برابر ED₉₅ همراه نمی باشند. تزریق سریع داخل وریدی سه برابر ED₉₅ ممکن است افزایش گذرایی را در ضربان قلب و کاهش فشار خون سیستمیک ایجاد نماید. غلظت پلاسمایی هیستامین بطور گذرا و به موازات تغییرات ضربان قلب و فشار خون سیستمیک افزایش می یابد.

سیس آتراکوریوم

سیس آتراکوریوم یک NMBD غیر دپولاریزان بنزیدیل ایزوکلینولینیوم با ED₉₅ ۵۰ mg/kg است که شروع معادل ۳ تا ۵ دقیقه و مدت اثر ۲۰ تا ۳۵ دقیقه دارد. سیس آتراکوریوم از نظر ساختمانی یک

شکل مجزا از یکی از ده ایزومر فضایی آتراکوریوم است. این دارو اساساً دستخوش تخریب بوسیله دفع هوفمان به لادانوزین می شود. پس از تجویز سیس آتراکوریوم غلظت پلاسمایی لادانوزین بسیار پایین تر از هنگام تجویز دوز معادل آتراکوریوم است. احتمالاً قدرت بالاتر سیس آتراکوریوم نسبت به آتراکوریوم باعث می شود مولکول کمتری تجویز گشته و در نتیجه سطح پلاسمایی متابولیت ها کمتر باشد. برخلاف آتراکوریوم، بنظر نمی رسد استراژهای غیر اختصاصی پلازما در پاکسازی سیس آتراکوریوم دخیل باشند. پاکسازی غیر وابسته به ارگان های سیس آتراکوریوم بدین معناست که این NMBD غیر دیپولاریزان همچون آتراکوریوم می تواند به بیماران کبدی یا کلیوی بدون تغییر در مدت اثر آن تجویز گردد. برخلاف آتراکوریوم، سیس آتراکوریوم فاقد اثرات آزادسازی هیستامین است. در نتیجه حتی تزریق سریع دوزهای بالای سیس آتراکوریوم با تغییرات قلبی همراه نمی باشد. داروهای مسدودکننده عصبی عضلانی غیر دیپولاریزان کوتاه اثر

میواکوریوم

میواکوریوم یک NMBD غیر دیپولاریزان بنزیل ایزوکلینولینیوم است که با $ED_{95} 80 \text{ mg/kg}$ ، شروع اثری معادل دو تا سه دقیقه و مدت اثر ۱۲ تا ۲۰ دقیقه دارد. به خودی خود مدت اثر میواکوریوم حدوداً دو برابر sch و ۳۰٪ تا ۴۰٪ NMBDs غیر دیپولاریزان متوسط الاثر است. میواکوریوم از سه ایزومر فضایی است که دو ایزومر فعالترش توسط استراژ پلازما دستخوش هیدرولیز به میزان معادل ۸۸٪ sch می شود. هیدرولیز این دو ایزومر مسئول مدت اثر کوتاه میواکوریوم است. هیدرولیز میواکوریوم، همچون sch در بیماران با کولین استراژ غیر طبیعی پلازما کاهش و مدت اثرش افزایش می یابد. بهبود خودبخودی اثرات بلوک عصبی عضلانی میواکوریوم سریع است و در صورتی که نشان داده شود بلوک باقیمانده عصبی عضلانی از نظر بالینی ناپدید گشته ممکن است نیاز به آنتاگونیسم دارویی نفی شود. از سوی دیگر نئوستیگمین فعالیت کولین استراژ پلازما را کاهش و از نظر تئوریک می تواند هیدرولیز میواکوریوم را آهسته نماید. یا این وجود سطوح متوسط بلوک عصبیعضلانی ناشی از

میواکوریوم، بوسیله نئوستیگمین بلافاصله آنتاگونیزه می شود. این تناقض آشکار احتمالاً ناشی از این حقیقت است که نئوستیگمین آنتاگونیست بهتری برای کولین استراز حقیقی است تا کولین استراز پلاسما. ادروفونیوم روی فعالیت کولین استراز پلاسما اثری نداشته یا اثرش اندک است.

اثرات قلبی عروقی

پاسخ های قلبی عروقی به میواکوریوم معمولاً با دوزهای تا دو برابر ED_{95} حداقل است. تجویز سریع میواکوریوم به میزان سه برابر ED_{95} ممکن است باعث آزادسازی کافی هیستامین برای کاهش گذرا در فشار خون سیستمیک و افزایش ضربان قلب شود.