



عوارض جانبی آگونیست‌ها و آگونیست - آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی در بیهوشی

دکتر عباس کبریایی زاده
دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر شیلا حمزه پور
کارشناس امور دارویی

خلاصه

ناکون داروهای مختلفی برای کنترل دردهای مزمن معرفی شده است داروهای ضد درد و ضد التهاب غیر استروئیدی، داروهای ضد درد مخدر و اخیراً داروهای مهارکننده گیرنده‌های تاکسی کینین از این جمله‌اند.

اوپیوئیدها به گروهی از داروهای ضد درد اطلاق می‌شود که مشتق از آکالوئیدهای تریاک هستند این داروها از طریق گیرنده‌های اختصاصی در اندام‌های مختلف بدن آثار مختلفی را از خود بروز می‌دهند. اصلی‌ترین اثر این دسته از داروها که در سال‌های اخیر اشکال سنتتیک و غیر آکالوئیدی آنها نیز ساخته شده است اثر ضد دردی می‌باشد. برای مشتقات اوپیوئیدی چندین گیرنده در داخل بدن شناسایی شده است تفاوت‌های مشاهده شده بین اوپیوئیدی مختلف از نظر شدت اثر ضد دردی و عوارض جانبی محدودکننده مصرف به خاطر وجود گیرنده‌های مختلف با عملکردهای متفاوت می‌باشد. دپرسیون تنفسی از مهم‌ترین عوارض محدود کننده مصرف اوپیوئیدها در بیهوشی و... است. آگونیست‌های کامل گیرنده مو بیشترین اثر دپرسیون تنفسی را از خود نشان می‌دهند در حالی که آگونیست - آنتاگونیست‌ها و ترکیبات با خاصیت آگونیستی نسبی اثر دپرسیون تنفسی کمتری دارند. گیرنده‌های محیطی متعددی نیز برای اوپیوئیدها شناسایی گردیده که آنها را مسئول اثر دپرسیون تنفسی آگونیست‌ها و آگونیست - آنتاگونیست‌های مو می‌دانند. اوپیوئیدها دارای عوارض قلبی - عروقی نیز می‌باشند، بخشی از این اثر مربوط به آزاد شدن هیستامین و بخشی مربوط به آثار مستقیم آنها بر قلب و عروق می‌باشد متعاقب مصرف داروهای اوپیوئیدی عوارض عصبی نیز گزارش شده است. عوارض عصبی این دسته از داروها با واسطه گیرنده مو به صورت سختی عضلات، تشنجات میوکلونیک و حملات تشنجی لوکانیزه ظاهر می‌شود بعضی از اوپیوئیدها احتمالاً با واسطه گیرنده‌های مو و زیگما باعث کاهش جریان خون مغز و افزایش فشار داخل جمجمه می‌شوند عوارض گوارشی داروهای ضد درد اوپیوئیدی نیز طی سال‌ها مورد توجه بوده است. عوارضی همچون یبوست، تهوع و استفراغ از عوارض گزارش شده این دسته از داروها می‌باشد.

در این مقاله عوارض تنفسی، قلبی، عروقی، گوارشی و عصبی داروهای ضد درد مخدر از انواع آگونیست کامل، آگونیست - آنتاگونیست و آگونیست نسبی بحث می‌شود.



شکل ملکولی مرفین

برای مثال جانشین کردن گروه‌های کوچک بر روی گروه ازت مرفین باعث تولید مشتقات مختلف مرفین که دارای اثر آگونیستی قوی تا متوسط هستند می‌گردد (مانند هیدرومورفون، کدئین، اکسی مورفون و...) در حالی که نشانند گروه‌های شیمیایی بزرگتر به خصوص آنتاگونیست یا آگونیست - آنتاگونیست‌ها می‌گردد (مانند نالورفین، نالوکسان، نالبوفین، نالتروکسون و...) تغییرات در گروه‌های هیدروکسیل هسته مرکزی می‌تواند کینتیک دارو را تحت تأثیر قرار دهد. برای مثال متیله کردن هیدروکسیل حلقه اول کدئین باعث خواهد شد که متابولیسم دارو در عبور اول از کبد کاهش یابد. دیگر مشتقات اوپیوئیدی که با واسطه گیرنده‌های اوپیوئیدی عمل می‌کنند دارای ساختمان‌های شیمیایی متفاوتی هستند. برای مثال متادون (دارای هسته فنیل هپتیل آمین)، فنتانیل (مشتق فنیل پیریدینی)، لوورفانول (مشتق مورفینان) و پنتازوسین (مشتق بنزومورفان) هستند.

گیرنده‌های اوپیوئیدی

Snyder و همکارانش برای اولین بار در سال ۱۹۷۳ گیرنده‌های اختصاصی را برای اوپیوئیدها معرفی کردند. تاکنون گیرنده‌های متعددی که آثار فارماکولوژیک گوناگونی را وساطت می‌کنند معرفی شده‌اند.

اوپیوئیدها اصلی‌ترین گروه دارویی در کنترل و تسکین درد هستند که عوارض جانبی قابل تحمل‌تری نسبت به سایر ضد دردهای غیر اوپیوئیدی دارند. با ساخت و معرفی داروهای جدیدتری از این دسته که تأثیر اختصاصی بر گیرنده‌های اوپیوئیدی (آگونیستی یا پارشیال آگونیستی) دارند عوارض جانبی آنها به حداقل کاهش داده شده است. انتخاب نوع اوپیوئید در درمان درد وابسته به مدت درد، شدت درد، طریقه مصرف دارو، سرعت شروع اثر مورد نیاز، مدت اثر ضد دردی مورد نیاز و عوارض جانبی قابل تحمل متفاوت است.

در این مقاله اثرات و عوارض جانبی داروهای متعدد این گروه درمانی مقایسه شده است. قابل ذکر است که منظور از اثر جانبی در این بحث هر گونه اثری جز اثر ضد دردی می‌باشد. پر واضح است که در بعضی موارد از اثر جانبی نیز به عنوان درمان یک عارضه استفاده می‌شود که حسب مورد به آن اشاره خواهد شد.

شیمی و فارماکولوژی مشتقات اوپیوئیدی

مرفین و مشتقات مشابه آن دارای هسته فنانترونی هستند که با تغییر کوچکی در مولکول آنها ممکنست آثارشان به شدت تغییر کند و اثر آگونیستی آنها به اثر آنتاگونیستی یا آگونیست - آنتاگونیستی تغییر یابد.

گیرنده‌های اوپیوئیدی اصلی که آثار فارماکولوژیک ناشی از آنها شناخته شده است به سه دسته اصلی مو (μ)، کاپا (K) و زیگما تقسیم می‌شوند. بیشتر آثار ضد دردی فوق نخاعی و همچنین آثار افوریک (نشاط آور)، دپرسیون تنفسی و وابستگی جسمی با واسطه گیرنده مو اعمال می‌گردند. آثار بی دردی در سطح نخاع، میوزیس و آرامبخش مشتقات اوپیوئیدی به واسطه گری گیرنده کاپا نسبت داده می‌شود و حالت‌های دیسفوریک، تحریک قلب و توهمات را به تحریک گیرنده زیگما نسبت داده‌اند.

در جدول شماره یک آثار آگونستی، پارشیال آگونستی و آنتاگونستی پپتیدهای اوپیوئیدی آندوژن و همچنین مشتقات اوپیوئیدی طبیعی و... بر روی گیرنده‌های مختلف نشان داده شده است همان طور که ملاحظه می‌شود ترکیباتی مانند مرفین و کدئین اثر آگونستی قوی بر گیرنده مو و اثر ضعیف‌تر بر گیرنده‌های کاپا و زیگما دارند در حالی که متادون با اثر آگونستی قوی بر مو تأثیری بر گیرنده‌های زیگما و کاپا ندارد. (جدول ۱)

ترکیباتی مانند پنتازوسین، بوپرنورفین، نالبوفین و نالورفین اثر آگونست - آنتاگونستی و نالتروکسون و نالوکسان اثر آنتاگونستی بر روی گیرنده‌های اوپیوئیدی از خود نشان می‌دهند از میان داروهای مذکور فنتانیل، سوفنتانیل، آلفنتانیل، تالامونال، مرفین سولفات، پتیدین، پنتازوسین (همگی در شکل آمپول)، متادون

(آمپول و قرص) و اپیوم به صورت قرص در ایران موجودند.

بخش اول

دپرسیون تنفسی،

مشکل عمده اپیوئیدها در هنگام بیهوشی

دپرسیون تنفسی از مشکلات عمده اپیوئیدها در زمان استفاده از آنها به عنوان بیهوش کننده و یا ضد درد در زمان بیهوشی می‌باشد. در گذشته میزان ایجاد دپرسیون را متناسب با اثر ضد دردی می‌دانستند حال آنکه با کشف گیرنده‌های متعدد اپیوئیدی صحت مطلب در همه جا مورد تأکید نبوده است. به عنوان مثال باید از گیرنده‌های K نام برد که با داشتن اثر بی دردی فاقد اثر دپرسیون تنفسی و یا اثر بسیار کم هستند. از طرف دیگر داروهای آگونست K با ایجاد مشکل دیسفوری یا مشکل دیگری بر عوارض دارویی می‌افزایند.

۱- اپیوئیدهای آگونست - آنتاگونستی مشابه نالورفین

این گروه در حقیقت پارشیال آگونست K- پارشیال آگونست مو هستند که در حال حاضر به صورت تجاری ساخته می‌شوند. از جمله آنها که گاهاً اپیوئیدهای شبه نالورفین نیز نامیده می‌شوند می‌توان از پنتازوسین، بوترفانل و نالبوفین نام برد. عمده خصوصیت این داروها آنست که ماکزیم اثر دپرسیون تنفسی آنها کمتر از آگونست‌های کامل «مو» می‌باشد (جدول شماره ۲).



جدول شماره یک

Selectivity of opioid drugs and peptides for receptor subtypes

	Mu	Sigma	Kapa
Endogenous peptides			
B-endorphin	***	***	***
Leu-enkephalin	*	***	-
Met-enkephalin	**	***	-
Dynorphin	**	*	***
Opiate drugs			
A-Pure agonists			
Morphine, codeine, oxymorphone, dextropropoxyphene	***	*	*
Methadone	***	-	-
Pethidine	**	*	*
Ethorphine, bremazocine	***	***	***
Fentanyl, Sufentanil	***	*	-
B-Partial/mixed agonists			
Pentazocine, ketocyclazocine	+	*	**
Nalbuphine	+	*	(**)
Nalorphine	++	-	(**)
Buprenorphine	(***)	-	++
C-Antagonists			
Naloxone	+++	+	++
Naltrexone, diprenorphine	+++	+	+++
Research tools (receptor - selective)			
DAMGO(1)	***	-	-
DPDPE(1)	-	**	-
U50488	-	-	***
CTOP(1)	+++	-	-
Naltrindole	-	+++	-
Nor-binaltorphimime	+	+	+++

Note: * represent agonist activity; partial agonists in brackets

+ denotes antagonist activity.

- represents weak or no activity.

(1) are synthetic opioid - like peptides, more receptor - selective than endogenous opioids.

U50488 is a synthetic opiate.

جدول شماره ۲

پارشیال آگونیست‌های مو	آگونیست - آنتاگونیست‌ها (۳)	آگونیست‌های مو
ترامادول	بوترفانل	فتتانیل (۱)
مپتازینول	نالبوفین	الفنتانیل (۱)
	بوپرنورفین (۲)	سوفنتانیل (۱)
	دزوسین	رمی فتتانیل

- ۱- در ایران موجودند
- ۲- بزودی توسط یکی از کارخانجات داروسازی ساخته می‌شود.
- ۳- منظور پارشیال آگونیست M، پارشیال آگونیست K می‌باشد.

دوز ماکزیمم بی‌دردی و در مرحله افزایش درد بوده است و با تزریق نالوکسان این میزان کاهش یافته بیمار مجدداً وارد مرحله بی‌دردی شده است.

به طور کلی باید گفت مهم‌ترین مزیت استفاده از این گروه دارویی عوارض جانبی کمتر (به خصوص دپرسیون تنفسی و میزان اعتیادآوری کمتر) می‌باشد. آگونیست - آنتاگونیست‌ها ضمن داشتن سقف اثر بی‌دردی پس از جراحی، اثر ضد دردی قابل مقایسه با آگونیست‌های مو هم چون مرفین یا پتیدین از خود نشان داده‌اند. (اعتیادآوری کمتر که در حقیقت به سبب عارضه دیسفوری و سدیشن می‌باشد در زمان مصرف به عنوان ضد درد پس از اعمال جراحی اهمیت چندانی ندارد)

به هر حال ایجاد دپرسیون تنفسی کمتر مسلماً مزیت قابل توجهی است. البته اکثر آگونیست - آنتاگونیست‌ها در دوزهای درمانی

از دیگر اعضای این گروه بوپرنورفین است که اثرات تنفسی آن کاملاً مشخص نیست. از آنجا که این دارو اتصالات قوی با گیرنده‌های اپیوئیدی ایجاد می‌کند عوارض تنفسی آن همیشه با نالوکسان قابل برگشت نمی‌باشد (مگر گاهی با دوزهای بالای (۵-۱۰ mg). در این حال آنتی دوت مؤثر، دوکسپرام (آنالپتیک محرک تنفسی کوتاه اثر) است.

منحنی «مقدار - مصرف» این دارو برای اثر بی‌دردی از توزیع نرمال پیروی می‌کند. بدین معنا که بالارفتن مقدار مصرف از یک حد مشخص، به کاهش اثر بی‌دردی می‌انجامد. به عنوان مثال دیده شده که درد پس از جراحی در بیماری که حین جراحی دوز متعادلی از بوپرنورفین و نیتروس اکساید دریافت داشته است بسیار شدید بوده و این درد شدید با تزریق نالوکسان کاملاً برطرف گشته است. در این حال در حقیقت میزان بوپرنورفین در بیمار بیش از



گیرنده‌های k بی‌اثر می‌باشند. از جمله آنان می‌توان از ترامادول و میتازینول نام برد که دپرسیون تنفسی بسیار کمتر از اپیوئیدهای مشابه مورفین ایجاد می‌کنند.

دپرسیون تنفسی با واسطه گیرنده‌های محیطی

گیرنده‌های اپیوئیدی در ریه (به نام گیرنده‌های z) در پستانداران یافت شده‌اند. به عنوان مثال دیده شده است که متابولیت بوپرنورفین، نوربوپرنورفین (که با آنتاگونیست خاص یعنی بتا فانال ترکسامین آنتاگونیزه می‌شود) با وجود نفوذپذیری بسیار کم به مغز دپرسیون تنفسی بسیار بیشتری نسبت به ترکیب مادر یعنی بوپرنورفین دارد. هم چنین تزریق داخل وریدی آن نسبت به تجویز مرکزی داخل سرخرگی (که در حقیقت دارو از شش عبور نمی‌کند) عارضه تنفسی شدیدتری می‌دهد. این شواهد همگی دال بر ایجاد دپرسیون تنفسی به واسطه گیرنده‌های محیطی از جمله گیرنده‌های مستقر در ریه می‌باشد.

توجه: این گیرنده‌های به‌طور خاص در التهاب بسیار اهمیت دارند. آنها تاکنون بر روی سلول‌های میکروگلیال، آستروسیت، سلول‌های کوپفر، مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای موجود در خون محیطی یافت شده‌اند و با مرفین ۶ گلوکروناید (Morphine - 6 glucronide) و نه اپیوئیدهای پپتیدی یا فنتانیل ترکیب می‌شوند.

ضد درد، دپرسیون تنفسی وابسته به دوز می‌دهند و این مسئله دارا بودن سقف مشخص در ایجاد دپرسیون تنفسی را در آنها بی‌ارزش می‌نماید.

۲- آنالوگ‌های فنتانیل

با وجودی که این گروه همگی آگونیست‌های مو هستند عملشان به سبب وجود ساب تایپ‌های مختلف، متفاوت می‌باشد.

مطالعات نشان داده‌اند که آنالوگ‌های قوی‌تر هم چون سوفنتانیل، لوفنتانیل و کارفنتانیل دارای میل ترکیبی تقریباً یکسان نسبت به گیرنده‌های مو و زیگما و آنالوگ‌های ضعیف‌تر هم چون الفنتانیل میل ترکیبی بیشتری به مو نسبت به زیگما دارند. در این راستا در بیماران جراحی شده سوفنتانیل در دوزهای ضد دردی دپرسیون تنفسی کمتری در مقایسه با فنتانیل می‌دهد.

از طرف دیگر مشاهده شده که واگوتومی دپرسیون تنفسی ناشی از سوفنتانیل را بسیار بیشتر از الفنتانیل یا فنتانیل کاهش می‌دهد که این مسئله مؤید اثر محیطی سوفنتانیل در ایجاد دپرسیون تنفسی است. این عارضه دارو نسبت به دو داروی دیگر دارای اهمیت بیشتری می‌باشد.

(گیرنده‌های محیطی گیرنده‌های اپیوئیدی مستقر در نورون‌های آوران محیطی می‌باشند)

۳- اپیوئیدهای پارشیال آگونیست مو

این گروه برخلاف مشابهان نالورفین بر



بخش دوم

عوارض قلبی - عروقی

۱- تحریک ریلیز هیستامین

کاهش فشارخون پس از تزریق سریع مقادیر بالای مرفین عمده عارضه ناشی از آزاد شدن هیستامین می‌باشد. میزان هیستامین پلاسما نسبت معکوس با فشار خون و نسبت مستقیم با بالا رفتن تعداد ضربانات قلبی و میزان اپی نفرین در خون دارد. در این میان فنتانیل و آنالوگ‌های آن (سوفنتانیل، الفنتانیل و رمی فنتانیل Remifentanyl) هیستامین آزاد نمی‌کند.

۲- دپرسیون میوکارد

دپرسیون میوکارد به‌طور عمده با مصرف آنالوگ‌های پتیدین مشاهده می‌شود در حالی که آنالوگ‌های فنتانیل در دوزهای معمول مستقیماً این عارضه را نشان نمی‌دهند (این عارضه در دوزهای معمول پتیدین به‌عنوان ضد درد پس از اعمال جراحی چندان مهم نیست اما مصرف آن را به‌عنوان یک بیهوش کننده اصلی محدود می‌کند). در مورد قابلیت دزوسین در ایجاد عوارض قلبی - عروقی در انسان اطلاعات کاملی در دست نیست.

۳- اثر بر سرعت ضربانات قلب

آنالوگ‌های فنتانیل با اثر واگومیمتیک که توسط آتروپین آنتاگونیزه می‌شود سرعت ضربانات قلبی را کاهش می‌دهند. این عارضه می‌تواند به برادی کاردی شدید یا حتی آسیستول بینجامد (به خصوص اگر مصرف این دارو با لارنگوسکوپ که خود محرک واگ است

همراه باشد)

از طرف دیگر اثرات کاهنده ضربانات قلبی آنالوگ‌های فنتانیل اغلب به خصوص در بیماری‌های عروق کرونر که هدف، ایجاد تعادل میان عرضه و تقاضای اکسیژن است دارای مزیت است. پتیدین به‌عنوان یک ماده آنتی کولینرژیک با خواص مشابه آتروپین تعادل ضربانات قلبی را بالا می‌برد.

۴- فشارخون

آنالوگ‌های فنتانیل علیرغم نداشتن اثرات دپرسیون قلبی - عروقی مستقیم اغلب باعث کاهش جزئی در فشارخون و یا حتی هیپوتانسیون شدید می‌شوند. مکانیسم احتمالی در این حال کاهش مقاومت عروق محیطی به واسطه تأثیر بر مراکز بالایی کنترل فشارخون است. (مطالعه‌ای در سگ‌ها نشان داده است که این عارضه با نالوکسان آنتاگونیزه شده و مصرف کلونیدین با اثرات سمپاتولیتیک از اثر نالوکسان جلوگیری می‌کند).

کاهش فشارخون ناشی از اپیوئیدها معمولاً با تزریق وریدی مایعات (به خصوص در بیماران هیپوولمیک) و آگونیست‌های آلفا (بالا برندگان مقاومت عروق محیطی) درمان می‌شود.

مصرف داروهای مؤثر بر فشارخون به صورت همزمان با اپیوئیدها این اثرات را به صورت سینرژیستی شدت می‌بخشد. مثلاً در حالی که مصرف دیازپام یا فنتانیل به تنهایی اثر کاهندگی مقاومت عروقی محدودی دارد مصرف این دو دارو به صورت همزمان ممکن است



عملی و قابل اطمینان در این حال داروهای بلوک کننده عصبی - عضلانی هستند.

هیچ دلیل قانع کننده‌ای مبنی بر بیشتر بودن احتمال وقوع این عارضه توسط برخی اپیوئیدها نسبت به برخی دیگر در دست نیست. اما اپیوئیدهایی که سریعاً میان خون و مغز به تعادل می‌رسند همچون الفنتانیل و رمی فنتانیل احتمالاً به خاطر غلظت بالاتر مغزی توان بیشتری در ایجاد این عارضه دارند. کاهش شدید این عارضه توسط نالوکسان خود دلیل واضحی مبنی بر مکانیسم اپیوئیدی این اثر می‌باشد.

۲- میوکلونوس

اپیوئیدها علاوه بر Tonic Rigidity، حرکات تونیک - کلونیک (میوکلونوس) نیز ایجاد می‌کنند. شدت این عارضه ممکن است در حد تشنج عمومی برسد اما EEG (بجز در زمان مصرف نورپتیدین) وجود فعالیت‌های تشنجی را نشان نداده است. مکانیسم این عارضه احتمالاً بسیار نزدیک به عارضه Tonic Rigidity ناشی از مصرف اپیوئیدهاست.

۳- فعالیت‌های صرعی لوکالیزه

فنتانیل در مبتلایان به صرع پارشیال کمپلکس با دوز متوسط ۲۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و الفنتانیل ۵۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن صرع‌های لوکالیزه در لوب تمپورال بدون اثرات حرکتی ایجاد می‌کنند.

۴- نورپتیدین

نورپتیدین متابولیت N-متیله پتیدین است که تحریکات CNS و صرع جنرال ایجاد می‌کند.

شدیداً فشارخون را پایین آورد.

۵- تحریک سیستم قلبی عروقی

در مواردی فنتانیل ممکن است اثرات تحریکی بر سیستم قلبی - عروقی (افزایش تعداد ضربانات قلب، فشارخون، فشارخون سرخرگی ششی و ایندکس قلبی) اعمال کند. اپیوئیدهای آگونست - آنتاگونست همچون پنتازوسین و نالورفین نیز ممکن است این اثرات را از خود نشان دهند.

۶- پوتنسی و اثرات قلبی - عروقی

نکته جالب این که اثرات دپرسیون قلبی - عروقی اپیوئیدها با قدرت ضد دردی آنها ارتباط معکوس دارد. مطالعات نشان داده‌اند که هر چه اپیوئید برای گیرنده‌های مو اختصاصی‌تر عمل کند (همچون سوفنتانیل) عوارض قلبی - عروقی کمتری از آن مشاهده می‌شود، این امر نشان دهنده آنست که سمیت‌های قلبی - عروقی شدید ناشی از اپیوئیدها به واسطه گیرنده‌های غیر مو ایجاد می‌شود.

بخش سوم

عوارض سمی عصبی

۱- سختی عضلات

سختی عضلات از عوارض شایع مصرف دوز بالای اپیوئیدها به واسطه گیرنده‌های مو در هسته وسطی ساقه مغزی و بازال گانگلیا می‌باشد که در شروع اندام‌های فوقانی (عضلات Sternocleidomastoid، دلتوئید، عضله دو سر بازو و Forearm) را درگیر می‌کند. تنها درمان



عوارض این ماده که از طریق کلیه دفع می‌شود با نالوکسان قابل رفع است نیمه عمر آن ۴۰-۱۵ ساعت بوده و در نارساییهای کلیوی خطر سمیت وجود دارد.

بخش چهارم

اثر بر جریان خون مغزی و فشار داخل جمجمه‌ای

در مورد اثر اپیوئیدها بر جریان خون مغزی و فشار داخل جمجمه مطالعات مختلفی صورت گرفته و نتایج متعددی به دست آمده است. آخرین این مطالعات این عوارض را ناشی از اثر کاهندگی فشارخون آنالوگهای فنتانیل و فعالیت سیستم خود تنظیم مغز برای جبران این کاهش به صورت وازودیلاتاسیون عروق مغزی دانسته است. این اثر در صورت وجود آسیب جدی در کمپلیانس داخل جمجمه به بالا رفتن فشار در این ناحیه می‌انجامد.

مکانیسم احتمالی اثر مستقیم اپیوئیدها بر گیرنده‌های مو و زیگمای موجود بر عروق مغزی و یا اثرات تحریکی آنها بر سیستم عصبی می‌باشد. از آنجا که وقوع عوارض فوق تاکنون توسط متخصصین بیهوشی گزارش نشده است اهمیت وقوع این عوارض از لحاظ بالینی ظاهراً دارای اهمیت نمی‌باشد.

بخش پنجم

عوارض گوارشی

تقریباً تمامی اپیوئیدها به واسطه

مکانیسم‌های مرکزی و محیطی عوارض گوارشی ایجاد می‌کنند. از جمله این عوارض می‌توان از یبوست (به واسطه کاهش حرکت روده‌ها) درد در ناحیه ربع بالایی و سمت راست شکم (به واسطه افزایش تون اسفنکتر اودی oddi و فشار در مجاری صفراوی) نام برد.

اسپاسم این اسفنکتر ممکن است از ورود ماده حاجب رادیوگرافی به دئودنوم حین cholangiography intraoperative جلوگیری نماید که در مواردی با وجود سنگ در مجاری صفراوی اشتباه می‌شود.

بدین جهت متخصصین بیهوشی معمولاً از مصرف این گروه دارویی در این گونه موارد اجتناب می‌کنند. البته تجویز همزمان گلوکاکورون (یا نالوکسان یا نالیوفین) که اسفنکتر را شل می‌کنند این مشکل را رفع می‌نماید.

مطالعاتی چند وجود این عوارض را بر اثر آگونیست - آنتاگونیست‌های مشابه نالورفین کمتر از شبه مورفینی‌ها نشان داده‌اند. البته اهمیت بالینی این تفاوت در شدت عوارض هنوز مشخص نیست.

تهوع و استفراغ

اپیوئیدها معمولاً تهوع و استفراغ ایجاد می‌کنند. مرکز تهوع در مدولا از قشر مغز، لوله گوارش، سیستم وستیبولار و CTZ پیام دریافت می‌کند. در کف بطن چهارم مغز و خارج از منطقه سد خونی - مغزی قرار گرفته است. این مرکز دارای گیرنده‌های متعددی از جمله

نخاعی آنها توسط FDA تأیید شده‌اند. اما با وجود نبود مدارک کافی مصرف فنتانیل نخاعی نیز بسیار رایج است. در هر حال در زمان مصرف اپیوئیدهای تأیید نشده می‌بایست احتیاط‌های لازم به عمل آید.

۲- مرفین نخاعی

مکانیسم عوارض جانبی ناشی از مصرف داخل نخاعی اپیوئیدها در داروها با حلالیت بالاتر در آب (همچون مرفین) نسبت به آنها که حلالیت در چربی بالاتری دارند (همچون آنالوگ‌های فنتانیل) متفاوت است.

مرفین پس از تجویز اینتراتکال یا اپی دورال جذب سیستمیک بسیار کمی دارد که این منجر به طولانی‌تر شدن زمان بی‌دردی و غلظت پلاسمایی پایین‌تر آن می‌شود. (غلظت داخل CSF بعضاً چندین برابر غلظت داخل پلاسمایی آن است) به جهت جذب سیستمیک اندک این دارو اثرات در درجه اول ناشی از نفوذ مستقیم دارو به طناب نخاعی است.

۳- اپیوئیدهای نخاعی محلول در چربی

اپیوئیدهای بسیار محلول در چربی همچون آنالوگ‌های فنتانیل نسبت به گروه قبل با سرعت بسیار بیشتری پس از تجویز به داخل طناب عصبی به سیستم گردش خون جذب می‌شوند و مدت اثر کوتاه‌تر و از نظر بالینی غلظت پلاسمایی قابل توجهی را ایجاد می‌کنند به همین علت هم انفوزیون داخل فضای اپی دورال و داخل وریدی فنتانیل اثرات مشابهی را دارا می‌باشند. به طور کلی اثرات اپیوئیدهای لیپوفیل چه داخل نخاعی و

گیرنده‌های اپیوئیدی است که منجر به تحریک استفرغ می‌شوند. از جانب دیگر اپیوئیدها دارای اثر ضد تهوع از طریق اثر بر مرکز استفرغ می‌باشند که با نالوکسان جلوگیری می‌شود. به این ترتیب این داروها دو اثر متضاد (ضد تهوع در مرکز تهوع و تهوع آور در CTZ) را از خود نشان می‌دهند. تزریق داخل بطنی نالوکسان از تهوع ناشی از اپیوئیدها جلوگیری می‌کند اما نالوکسان داخل وریدی این اثر را ندارد. این مسئله نشان دهنده حساسیت نالوکسان داخل وریدی نسبت به CTZ می‌باشد.

نالوکسان داخل وریدی اثر ضد تهوع اپیوئیدها بر مرکز استفرغ را معکوس می‌کند اما چنین اثری را بر CTZ ندارد به این علت منجر به تهوع می‌شود.

میزان حساسیت هر فرد به اثرات تهوع آوری یک اپیوئید نسبت به اپیوئید دیگر متفاوت است. به طور کلی مطالعات متعدد وجود تهوع و استفرغ پس از بیهوشی را زمانی که اپیوئیدها مصرف شده باشند نسبت به زمانی که مصرف نشده‌اند بسیار بیشتر نشان داده است.

بخش هشتم

اپیوئیدهای نخاعی

۱- سمیت عصبی

احتمال سمیت عصبی مستقیم با مصرف هر دارویی به صورت داخل نخاعی (اینتراتکال یا اپی دورال) وجود دارد. از میان اپیوئیدها تنها مورفین و سوفنتانیل هستند که مصرف داخل

چه وریدی مصرف شوند مشابه می باشد.

۴- عوارض جانبی اپیوئیدهای نخاعی

فارماکودینامی اپیوئیدها زمانی که داخل نخاعی مصرف شوند تفاوت چندانی با مصرف آنها به طرق دیگر ندارد اما فارماکوکینتیک آنها از برخی لحاظ منحصر بفرد است.

عوارض عمده مصرف نخاعی اپیوئیدها دپرسیون تنفسی، خارش، تهوع و احتباس ادرار است دپرسیون تنفسی معمولاً مشابه مصرف داخل وریدی و یا داخل عضلانی این داروها بوده و ممکن است خطر آفرین بوده و در ارتباط مستقیم با دوز مصرفی آنها می باشد.

وقتی مرفین به طور مستقیم به داخل CSF تزریق می شود در نهایت به مراکز حساس در مغز رسیده و عوارضی همچون دپرسیون تنفسی، خارش و تهوع را ایجاد کند. دپرسیون تنفسی در این حال با تأخیر بیش از دو ساعت (معمولاً ۶ تا ۱۲ ساعت) عارض می شود این زمان در حقیقت زمان لازم برای رسیدن دارو به صورت بالک از محل تزریق به مراکز تنفسی در ساقه مغز می باشد.

در مورد اپیوئیدهای محلول در چربی همچون آنالوگ های فنتانیل جذب داخل خون به سرعت انجام گرفته و عوارض از جذب مجدد آنها به داخل مغز ناشی می شود. در دپرسیون تنفسی از آنجا که این جذب مجدد بسیار سریع انجام می شود عارضه به صورت زودرس حداکثر ظرف ۲ ساعت مشاهده می گردد. احتمال وقوع این عارضه با هر کدام از انواع اپیوئیدهای

داخل نخاعی به صورت زودرس بسیار کم است چرا که دوزهای داخل نخاعی اغلب بسیار کوچک می باشند.

عوارض تهوع و استفراغ نیز در مصرف داخل نخاعی در مقایسه با مصرف به صورت داخل وریدی یا داخل عضلانی تفاوت چندانی ندارد اما دو عارضه خارش و احتباس ادرار در مصرف داخل نخاعی شایع ترند. خارش با دوزهای کوچک نالوکسان (مثل ۴/۰ میکروگرم) رفع می شود. این دوز اثر بی درد اپیوئید را محدود نمی کند. در مورد عارضه احتباس ادرار احتمالاً به واسطه اثر اپیوئید بر نخاع در ناحیه ساکرال مصرف دوزهای بالاتری از نالوکسان لازم است که با توجه به این که ممکن است اثر بی درد دارو را از بین ببرد استفاده از روش کاتتریزاسیون میزنا می توصیه می شود. عفونت های راجعه هرپس سیمپلکس و بروز اختلال در سیستم تنظیم حرارت بدن از دیگر عوارض مصرف نخاعی اپیوئیدها می باشند.

بخش هفتم

تداخلات دارویی

۱- سندرم سروتونین

سندرم سروتونین در مصرف داروهای سروتومیمتیک به تنهایی یا همزمان با مهار کنندگان مونوآمین اکسیداز (MAOI) که از تخریب سروتونین جلوگیری می کند و با مهار کنندگان انتخابی باز جذب سروتونین (SSRI) ایجاد می شود. مبتلایان به این سندرم هیپر



دکسترومتورفان و یا ترامادول با MAOIها و یا SSRIها بپرهیزند.

(ترامادول مسکن جالبی است که به تازگی در آمریکا مصرف آن به تأیید رسیده است این دارو موآگون نیست ضعیفی بوده که با بلوک باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین باعث بی دردی می شود. اثرات این دارو تنها تا حدودی با نالوکسان اناگونیزه می شود در حالی که یوهمبین (آلفادوآنتاگونیزست) اثر معکوس کننده کاملتری دارد).

مصرف هم زمان ترامادول و MAOI در حیوانات آزمایشگاهی باعث مرگ شده است.

بنزودیازپین ها

تداخلات ناشی از مصرف هم زمان داروهای هیپنوسدایتو (خواب آور. آرام بخش) از جمله بنزودیازپین ها با اپیوئیدها از لحاظ بالینی بسیار با اهمیت است. این ترکیب به خصوص توسط متخصصین گوارش، جراحان دهان، کاردیولوژیست ها و پزشکان اورژانس و به طور کلی دیگر متخصصین غیر بیهوشی بسیار استفاده می شود.

مطالعات متعددی اثرات سینرژیستی این دو گروه دارویی را (به خصوص با علائمی چون سدیشن، دپرسیون تنفسی و سقوط فشارخون) به اثبات رسانده است. برابر برخی از این مطالعات در حالی که مصرف فنتانیل یا دیازپام به تنهایی اثرات همودینامیک با اهمیتی را نشان نمی دهد مصرف همزمان این دو با کاهش تون

متابولیک شده و علایمی همچون تب، میوکلونوس، سختی عضلات انتهایی، لرزش، حرکات رفتاری با منشأ لیمبیک و ناپایداری اتونومیک را نشان می دهند. در مواردی حتی مرگ نیز گزارش شده و درمان، درمان های حمایتی است. با توجه به تشابه علایم، این سندرم ممکن است با سندرم نورولپتیک بدخیم اشتباه شود (سندرم نورولپتیک بدخیم بیماری نادری است که پس از مصرف داروهای ضد سایکوز با علایمی همچون تغییرات دماغی، هیپرترمی شدید، سختی ماهیچه ها و ناپایداری اتونومیک خود را نشان می دهد)

اپیوئیدهای صناعی (پتیدین دکسترومتورفان، پنتازوسین و ترامادول) باز جذب سروتونین را مهار می کند در حالی که باقی اپیوئیدها همزمان با MAOIها و یا SSRIها قابل مصرف می باشد.

نکته قابل توجه این است که بسیاری از MAOIها و یا SSRIها اثری بسیار طولانی دارند و یا به طور غیر قابل برگشت MAO را مهار می کنند که در این حال بازسازی MAO جدید تا دو هفته پس از قطع دارو زمان می برد پس در این مدت می بایست از مصرف اپیوئیدهای ذکر شده خودداری نمود.

با تمام این اوصاف با توجه به مصرف زیاد پتیدین و نادر بودن وقوع این سندرم احتمال دارد که این عارضه مکانیسمی ایدیوسنکراتیک داشته باشد به هر حال مکانیسم هر چه که باشد به پزشکان توصیه می شود از مصرف پتیدین،



سمپاتیک، کاهش شدید مقاومت عروق محیطی و فشارخون را به دنبال خواهد داشت. دپرسیون شدید تنفسی نیز از دیگر عوارض مهم آن می باشد.

بخش هشتم

راه های جدید تجویز اپیوئیدها

علاوه بر راه معمول تجویز اپیوئیدها (تزریقی و خوراکی) اشکال دیگری همچون بوترفانل استنشاقی و فنتانیل ترانس درمال در بازار موجود می باشند. تحقیق بر روی بوپرنورفین استنشاقی نیز همچنان ادامه دارد.

بوترفانل استنشاقی

این شکل دارویی با توجه به قدرت ایجاد دپرسیون تنفسی کم و اعتیادآوری پایین برای درمان سردردهای حاد استفاده وسیعی دارد هر چند که به تازگی مسئله اعتیادآوری آن بیشتر مورد توجه قرار گرفته است.

بوترفانل به صورت اسپری بینی یک درصد موجود بوده که حاوی 14-15mg داروست که در دوزهای منقسم ۲-۱ میلی گرمی مصرف

می شود. مصرف یکباره آن می تواند زندگی را به خطر اندازد البته با توجه به سطح جذب محدود در بینی میزان جذب دارو اندک می باشد بوترفانل جذب نشده بلعیده شده و با مکانیسم عبور اول کبیدی از بین می رود.

فنتانیل ترانس درمال

فنتانیل ترانس درمال در تسکین دردهای سرطانی موثر بوده اما با توجه به شروع اثر آهسته و زمان طولانی برای رسیدن به غلظت درمانی در پلاسما (۴۸-۱۷ ساعت) در دردهای حاد و پس از عمل چندان مؤثر نبوده است.

در حالی که هیپووتیلیاسیون در بیماران پس از عمل جراحی از مشکلات مطرح گزارش شده در بیماران سرطانی به سبب مصرف طولانی و ایجاد تولرانس به دارو این عارضه اهمیت کمتری را دارا می باشد.

منابع:

1. Bowdle TA. Adverse Effects of Opioid Agonists and Antagonists in anaesthesia, Drug Safety. 1998; 19(3): 174 - 189.
2. Rang HH. Dale MM. Pharmacology. 4th ed; 1998: 589 - 595.

