

فخار ما کو لوشی

استاد: محمود امیری

دارو های شل کننده عضلانی

تهیه کنندگان: رضا ذاکری، فخریه باقرزاده

هوشبری ۱۴۰۴

پروسه شل شدن عضلات در نتیجه ارتباط بر روی قسمت های مختلفی از اعصاب و گیرنده ها هستند که اتفاق می افتد

به اعصاب میلینه ی سوماتیک(پیکری) این ارتباط CNS دارو دیزل دیروز دیافیزیال به این صورت است که از قطع می شود و می تواند باعث فلج عضلانی شود.

از CNS به انتهای اعصاب حرکتی غیر میلینی در صفحه حرکتی انتهایی(عصب-عضله) گیرنده های نیکوتینی استیل کولین که اثر می گذارد بر روی غشای سلول های عضلانی به واسطه آن عدم پتانسیل عمل که رخ می دهد (برای داروهای بی حس کننده موضعی هم داشتیم) چون پتلنسیل عمل به واسطه کانل هاس سدیمی وابسته به ولتاژ اتفاق می افتاد در حقیقت ما هیچ گونه دریافت پیامی نداشتیم و یک سری مسیر های سیگنالینگ سلولی که می توانند مهارش کنند که می تونه باعث فلج عضلانی بشود.

دارو های شل کننده عضلانی دو دسته هستند:

- دسته اول:اونایی که اثرات مهاری بر روی قسمت عصب-عضله دارند(آنتی اسپاسمولیتیک)
مثال:باکوفن.تیزامیلیدین.
- دسته دوم:اونایی که اسپاسمولیتیک هستند: با اثر بر CNS باعث اثرات مهاری می شوند و باعث شل کنندگی عضلات شوند (استفاده برای سفتی عضلات)

کاربرد

برای درد های مزمن مثل بیماری فیبرو میاژیل(بیماری مزمن همراه با خستگی های مزمن و آزاردهنده عضلانی اثر بر حافظه غضروف می تواند اثر بگذارد مکانیزم درمانی برای این بیماری پیشنهاد نشده)

دارو های مهار کننده عصب-عضله

تاریخچه برای اولین بار در قرن ۱۶ بود که افراد بومی آمریکای جنوبی سم کورار رو از یک گیاهی بود و اینها نوک نیزه های خودشون رو به این سم آغشته کردن و زمانی که آن نیزه وارد بدن شکار می شد باعث فلجی در بدن شکار می شد و دانشمندان پس از بررسی دیدند که این سم دارای ترکیب دی توبوکورارین است و از آن به عنوان شل کننده عضلانی استفاده می شده چون باعث واکنش های شدید پیش حساسیت میشه امروزه بیشتر از دارو هایی که از روی همین ساختار دی توبوکورارین ساخته می شود(استروئیدی هستند یا ایزوکینولین)

مکانیسم اصلی مهار انتقال عصبی در محل عصب عضله

کاربرد در اتاق عمل

- برای اینتوبه کردن بیمار (با شل کردن عضلات سیستم تنفسی باعث سینکرونایز شدن شدن ریه بوسیله دستگاه ونتیلاتور برای راحتی تنفس بیمار به هنگام بیهوشی)
- برای انتقال سیگنال های عصبی در محل عصب-عضله و در محل صفحه حرکتی انتهایی
- باعث کاهش عملکرد CNS

سوال! چرا شل کننده های عضلانی در اتاق عمل استفاده می شود؟

جواب: برای کاهش خون ریزی دسترسی بهتر

طبقه بندی این دارو ها ساختار شیمیایی و طول مدت اثر

- دارو های مهار کننده عصب-عضله

دسته اول: دارو های غیردپولاریزه کننده

- آنتاگونیست گیرنده های کولینرژیک هستند گیرنده های نیکوتینی استیل کولین را آنتاگونیزه می کنند و باعث عدم اثرگذاری استیل کولین بر روی عضلات می شود
- باعث بلوک گیرنده های پیش سیناپسی می شود
- مهار کننده های کولین استراز اثرات این دارو ها را برمی گرداند
- در دوز های بالا می تواند باعث مهار بیشتر کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ و مهار بیشتر گیرنده های نیکوتینی استیل کولینی می شود به عبارت دیگر اثرات این دارو ها با دوز آنها ارتباط مستقیم دارد

این دارو ها در دو فاز اثرات خود را می گذارند:

۱. داروهای لوکال آنستتیک

۲. بی حس کننده های موضعی (یا استری بودن یا غیر استری)* ساختار استری:

- Pancuronium
- Rocuronium
- Vecorunium

- Tubocuraine
- Mivacurium
- Atracurium

دسته دوم: دارو های دپولاریزه کننده

تنها دارویی که هست سوکسی نیکولین (سوکسا متونیوم) در ایران اسکالین هم بهش میگن

- قطبیت بالا
- به صورت خوراکی غیر فعال
- نیم عمر کم (۵ تا ۱۰ دقیقه)
- توسط آنزیم سودوکولین استراز متابولیزه می شود

بعضی از افراد هستند که به صورت ژنتیکی توی ژن های کد کننده آنزیم سودوکولین استراز دچار مشکل یا جهش ژنتیکی است و باعث می شود که بعد از بیهوشی دیگر به هوش نیایند و میمیرند.

***راهکار:** باید از فرد قبل از بیهوشی عمومی تست گرفته شود و اگر تست مثبت بود باید عدد دیگوکائین را باید در نظر بگیریم. (عدد دیگوکائین، درصد مهار آنزیم سودوکولین استراز توسط ماده دیگوکائین را نشان می دهد)

فاز اول: فاز دپولاریزه کننده باعث دپولاریزه شدن غشای سلول می شود

فاز دوم: باعث یک حساسیت زدایی می شود یعنی غشای دپولاریزه باقی میماند و به تحریکات اضافی و تکانه های عصبی بعدی پاسخ نمیدهد.

دارو های آنتی کولین استراز می تواند باعث تشدید اثر دارو ها شود (بوسیله آنزیم سودوکولین استراز پلاسمایی)

زمانی که این دارو ها تجویز شوند بین سوکسی نیکولین و استیل کولین استراز برای اتصال به گیرنده استیل کولینی یک رقابت شدید رخ می دهد و چون تمایل به اتصال به گیرنده سوکسی نیکولین بیشتر است باعث اثرات مهاری بیشتر می شود به همین دلیل استفاده از مهار کننده های کولین استراز برای سوکسی نیکولین ممنوع است ← به همین دلیل دلیل بعد تجویز سوکسینیل کولین بعد از چند دقیقه از دارو های غیردپولاریزه کننده استفاده می کنند و بعد بیهوشی را اعمال می کنند.

فارماکوکینتیک

- ترکیبات به شدت قطبی
- به صورت خوراکی غیر فعال هستند
- به شدت یونیزه هستند
- حجم توزیع کم
- متابولیز در کبد
- دفع از طریق کبد و کلیه

شل کننده های عضلانی استروئیدی بیشتر متابولیسم کبدی می شود

*مشکلش چیه؟ اگر فردی نارسایی کبدی داشته باشد متابولیت های فعال آنها تجمع کرده و اثر را طولانی تر میکنند بنابراین باید از ایزوکلینولین ها استفاده کرد.

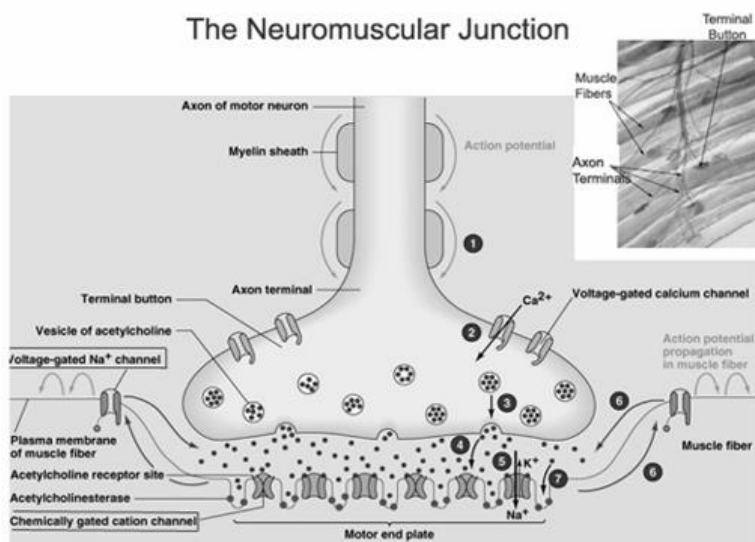
مکانیسم

آنتاگونیست هستند (گیرنده های نیکوتینی استیل کولین)

مانع از اثر استیل کولین بر روی عضلات می شود باعث شل شدن عضلات می شود

مانع از خروج استیل کولین می شود ← هیچ پتانسیل عملی در دو طرف غشا نداریم که باعث انقباض شود عملاً گیرنده های استیل کولینی تحریک نمی شوند ← شل شدن عضلات اسکلتی

گیرنده های استیل کولین کجا ها هستند؟



- در قسمت عصب-عضله
- در صفحه حرکتی انتهایی
- در انتهای اعصاب پیش سیناپسی
- حرکتی وجود دارند.

ترکیبات کولینومیمتیک و استیل کولین می توانند بر روی گیرنده های نیکوتینی استیل کولین اثر بگذارند.

طبقه بندی بر اساس طول مدت اثر:

.....		Onset	Duration	recovery Full
1. Long acting:				
Tubocurarine	IV	2-5 min	35-60 min	Hours
Doxacurium	IM	4-10 min	100 min	
Pancuronium	IV	4-10 min	>35 min	
2. Intermediate acting				
Atracurium	IV	2-5 min	20-35 min	60 min
Vecuronium	IV	3-5 min	25-30 min	
Rocuronium	IV	1 min		
3. Short acting				
Mivacurium	IV	2-5 min	10-15 min	20-35 min
4. Ultra short acting				
Succinylcholine	IV,IM	1 min	4-6 min	-

نکته: هرچه مدت اثر بیشتر باشد زمان ریکاوری بیشتر می شود و هرچه مدت زمان اثر کم تر باشد ریکاوری سریع تر اتفاق می افتد.

کاربرد بالینی:

به عنوان شل کننده های عضلانی در جراحی مورد استفاده قرار می گیره

مثال:

جراحی داخل حفره شکم (معه و کلیه و کبد)

جراحی حفره قفسه سینه

جراحی ریه

- عضلات حنجره و نای را شل می کند
- خطر آسپیراسیون و آسیب ریوی را کاهش می دهد
- باعث ریگورژیتیشن (Regurgitation) می شود
- استفاده در ICU
- باعث پیشگیری از آتلکتازی می شود

*آتلکتازی چیه؟ به عدم انبساط کامل بخشی از ریه که باعث می شود هوای کافی به کیسه های هوایی (آلوئول ها) نرسد.

- کاهش مقاومت قفسه سینه
- کاهش مصرف اکسیژن

برای درمان تشنج هم گاهی اوقات استفاده می شود (مثلا در اساتوس اپی لپتیکوس که یک تشنج خطرناک است)

همچنین در تشنج ناشی از مسمومیت با بی حس کننده های موضعی و در الکتروشوک درمانی کاربرد دارد.

نکته: این دارو ها عضلات ببین دنده ای و دیافراگم را به صورت گذرا فلج می کنند و باعث می شوند که مقاومت قفسه سینه به شدت کاهش پیدا می کند و به همین دلیل میتواند باعث شود دستگاه تنفسی فرد با دستگاه به صورت بهینه تر اکسیژن را دریافت کند.

عوارض جانبی این دارو ها:

- افت فشار خون (اثرات توبوکورارین)
 - آریتمی قلبی (اثرات سوکسی نیکولین به خصوص زمانی که با هالوتان مورد استفاده قرار بگیرد)
- *هالوتان یک دارو جنرال آنستتیک است یک نوع ترکیب بیهوش کننده است که بخاطر سمیت شدید قلبی - عروقی و سمیت کبدی امروزه دیگه از هالوتان استفاده نمی شود اما در دامپزشکی ها برای جراحی پت از هالوتان و کلروفرم استفاده می کنند.

*برای رفع آریتمی قلبی در این بیماران به آنها آتروپین می دهند (آتروپین باعث کاهش ترشحات تنفسی هم می شود)

- افزایش ضربان قلبی و برونده قلبی (مربوط به پانکرونیوم)

به عنوان مثال برای افرادی که بیماری قلبی از نوع فشارخون یا آریتمی قلبی داشته باشند و آگه به هر دلیلی بخواد عمل جراحی بر روش انجام بشه بهتره که از پانکرونیوم استفاده نکنیم چون وضعیت موجود رو بد تر می کنه

فلج عضلات تنفسی به صورت برگشت ناپذیره (البته ما عضلات تنفسی رو توی پروسیجر های جنرال آنستزیا باید اینها رو به صورت گذرا فلج کنیم)

عضلات شکم، بدنه، عضلات پارا اسپینوس

نکته: اولین عضله ای که ریکتوری می کند دیافراگم است

- هایپرکالمیا

- (پرش های عضلانی خود به خودی و غیر ارادی) fasciculations

توجه! در افرادی که دچار سوختگی، آسیب به اعصاب شدن یا دارای بیماری های عصب-عضله هستند مثل میاستنی گراویس یا افرادی دچار ترومای سر شدند و سایر تروما ها و افرادی دچار ارست قلبی شدند نباید استفاده نشود مجاز به استفاده از سوکسینیل کولین نیستند.

نکته افرادی که دچار هایپرکالمیا شدند نباید سوکسینیل کولین استفاده شود

- افزایش فشار داخل چشم: این افزایش فشار، ناشی از انقباض تونیک (پایدار) میوفیبریل های عضلانی در عروق مشیمیه چشم است که منجر به کاهش تخلیه زلالیه و در نتیجه افزایش فشار داخل کره چشم می شود

- افزایش فشار داخل معده (قبل از عمل جراحی بیمار باید حداقل دوازده ساعت چیزی نخورده باشد و اگر چیزی خورده باشد در اتاق عمل در نتیجه تجویز دارو ها محتویات معده برگرده و وارد دستگاه تنفسی بشه و به راحتی باعث مرگ بشه)

*در افرادی که تروماتیک هستند، اشکالات مری دارند یا ریفالکس شدید دارند یا افرادی که خیلی چاق هستند در این افراد سوکسینیل کولین استفاده نکنیم.

درد های عضلانی خیلی روتین و شایع هست.

توجه! بیماران می توانند دچار گرفتگی عضلانی شدیدی بشن چند روز ادامه داشته باشد

نکته: یکی از دارو هایی که قبل از عمل استفاده میشه ترکیبات اپیومی یا مخدره برای درمان درد های بعد از عمل جراحی استفاده میشه.

خود این دارو های مخدر باعث تهوع و استفراغ می شوند و می تونه باعث آسپیراسیون بشه و اگر این فرد در حالت ایستاده باشه حالت تهوع آن شدید تر است به خاطر اثرات این دارو ها بر ناحیه شیمیایی خاص در مغز به نام کمو رسپتور تریگزون که می تونه باعث ایجاد تهوع و استفراغ بشه و خیلی از دارو ها هستند که اثر درمانی دارن با مهار کردن کمو رسپتور .

تداخلات دارویی:

اثرات این دارو های شل کننده عضلات با Isoflurane, sevoflurane, desflurane, halothane باعث تشدید بیشتر سیستم عصبی مرکز می شوند

- باعث افزایش فشار خون عضلانی می شوند
- باعث افزایش خون ریزی حین عمل بشوند

نکته: سوکسینیل کولین به همراه ترکیبات فرار که برای بیهوشی مورد استفاده قرار می گیرن می تونه باعث malignant hyperthermia (هایپرترمی بدخیم) یک وضعیت بدخیم با انقباض شدید عضلات با رادومیوлизس، تحریک شدید سیستم قلبی-عروقی

گاز ها بیهوشی از سه طریق بلوک را تشدید میکنند:

- افسردگی
- افزایش جریان خون عضلانی
- کاهش پتانسل غشا پس سیناپسی

تشنج، افزایش شدید مقاوم به درمان دمای بدن که یک وضعیت بسیار خطرناک و تهدید کننده حیات اگه خیلی شدید باشه که پاشویه و دارو استامینوفن جواب نده از دارو دانترولن استفاده می کنیم که برای درمان هایپرترمی بدخیم کاربرد دارد.

نکته: برخی از آنتی بیوتیک ها اثرات این دارو ها رو تشدید می کنه یعنی باعث تشدید بلاک عصب-عضله می شود و معمولا در دوز های بالا این آنتی بیوتیک ها اتفاق می افتد

بی حس کننده های موضعی و دارو های ضد اریتمی نیز بلوک عصبی-عضله را تشدید میکنند.

سایر دارو های مهار کننده عصب عضله:

بعضی ها می توانند باعث آنتاگونیزه شدن اثرات سوکسینیل کولین شوند(یعنی اون دارو هایی که غیردپولاریزه کننده هستند بیان اثرات سوکسینیل کولین رو کم کنند)به خاطر همین ما قبلش یک پریپولاریزیشن رو انجام میدن که معمولا با داروی رپورونیوم هستش که کاهش عملکرد سوکسینیل کولین رخ ندهد.

برخی از افراد هستند که پاسخ دهی شون نسبت به این دارو ها به شکلی متفاوت و زمان استفاده از این دارو ها باید حواسمون باشه مثل:

- افرادی که اختلالات عصب-عضله دارن مثل افرادی که میاستنی گراویس دارن که گیرنده های نیکوتینی آنها یک سوم افراد نرمال هستش
- بیمارانی که نوروپاتی حرکتی فوقانی آنها پاسخ غیر عادی نشان میده
- فردی که سالمند هستند
- در سوختگی های شدید و بیماری های اعصاب حرکتی قسمت فوقانی بدن.