

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



## دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری

### موضوع:

بررسی رفتار فارماکوکینتیکی لیدوکائین متعاقب تجویز  
وریدی در بیماران با بحران ایست قلبی - تنفسی

### اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر مجتبی مجتهدزاده  
جناب آقای دکتر محسن نائب پور

### اساتید همکار:

جناب آقای دکتر شهرام علاء  
جناب آقای دکتر عباس محققى

### نگارش:

سارا رافع

۴۵۸۷۴

تقدیم ہے

پدر و مادر

تقدیم بہ اساتیدم

آقای دکتر محمدزادہ

آقای دکتر علاء

تقدیم بہ ہمراہ نام

مریم وغزال و شیدا

بہ پاس از

جناب آقامی دکتر روینی

صفحه	عنوان
.....	چکیده
۱.....	مقدمه
۲.....	فصل اول: کلیات
۳.....	۱-۱- ایست قلبی - تنفسی
۴.....	۱-۱-۱- اپیدمیولوژی و اتیولوژی
۶.....	۱-۱-۲- مشخصات بالینی ایست قلبی
۸.....	۲-۱- آریتمی
۸.....	۱-۲-۱- آریتمی‌های بطنی
۹.....	۱-۱-۲-۱- PVC
۹.....	۲-۱-۲-۱- Ventricular Tachycardia
۱۱.....	۳-۱-۲-۱- Ventricular Flutter
۱۲.....	۴-۱-۲-۱- Ventricular Fibrillation
۱۳.....	۲-۲-۱- Pulseless Electrical Activity
۱۵.....	۳-۲-۱- Asystole
۱۶.....	۳-۱- احیاء قلبی - ریوی
۲۳.....	۱-۳-۱- تجویز داروهای احیاء قلبی
۲۵.....	۴-۱- لیدوکائین
۲۷.....	۱-۴-۱- فارماکولوژی
۳۰.....	۲-۴-۱- فارماکوکینتیک بالینی
۳۰.....	۱-۲-۴-۱- جذب
۳۱.....	۲-۲-۴-۱- توزیع

صفحه	عنوان
۳۴	۱-۴-۲-۳- متابولیسیم.....
۳۶	۱-۴-۲-۴- کلیرانس و نیمه عمر.....
۴۰	۱-۴-۲-۵- ترشح.....
۴۰	۱-۴-۳- محدوده درمانی.....
۴۲	۱-۴-۴- طراحی رژیم دارویی.....
۴۲	۱-۴-۵- دوز سرشار.....
۴۳	۱-۴-۶- سمیت.....
۴۴	۱-۴-۷- تداخلات.....
۴۵	۱-۴-۸- پایش غلظت و کاربرد بالینی داده‌های کینتیکی.....
۴۶	۱-۴-۹- روشهای آنالیز.....
۴۹	۱-۴-۹-۱- روش HPLC.....
۴۹	۱-۴-۹-۱-۱- اجزاء تشکیل دهنده دستگاه HPLC.....
۵۴	۱-۴-۹-۱-۲- محاسبه مقدار و غلظت ماده مورد سنجش.....
۵۷	فصل دوم: مواد و روشها.....
۵۸	۲-۱- مواد و حلالها.....
۵۸	۲-۲- دستگاهها و وسایل مورد استفاده.....
۵۹	۲-۳- روش کار.....
۵۹	۲-۳-۱- انتخاب بیماران و تجویز دارو.....
۵۹	۲-۳-۲- تهیه نمونه و جداسازی سرم.....
۵۹	۲-۳-۳- استخراج لیدوکائین از سرم.....
۶۰	۲-۳-۴- شرایط دستگاه HPLC.....



صفحه	عنوان
۶۱	۲-۳-۵- تهیه منحنی استاندارد مائی.....
۶۱	۲-۳-۶- تهیه منحنی استاندارد سرمی.....
۶۲	۲-۳-۷- اندازه‌گیری میزان بازیابی.....
۶۲	۲-۳-۸- ارزیابی تغییرات درون روزی و بین روزی در روش HPLC.....
۶۲	۲-۳-۹- تعیین سطوح سرمی و پارامترهای فارماکوکینتیکی دارو.....
۶۳	۲-۳-۱۰- بررسی‌های آماری.....
۶۴	فصل سوم: نتایج.....
۶۵	۳-۱- منحنی استاندارد سرمی.....
۶۵	۳-۲- میزان بازیابی.....
۶۷	۳-۳- تغییرات درون‌روزی و بین‌روزی.....
۶۸	۳-۴- غلظت‌های سرمی و پارامترهای کینتیکی لیدوکائین در بیماران مورد مطالعه.....
۷۴	۳-۵- بررسی نتایج آماری.....
۷۷	فصل چهارم: بحث.....
۸۵	منابع.....
.....	چکیده انگلیسی.....

## چکیده

لیدوکائین دارویی با ایندکس درمانی نسبتاً باریک می‌باشد که در دارو درمانی احیاء قلبی به طور معمول بکار می‌رود. با این وجود اطلاعات در رابطه با رفتار فارماکوکینتیکی آن در ایست قلبی که یک موقعیت پیچیده و ناپایدار فیزیولوژیکی می‌باشد محدود است. این مطالعه با هدف تعیین سطح سرمی لیدوکائین و بررسی رفتار فارماکوکینتیکی آن در بیماران مبتلا به ایست قلبی در بخش مراقبتهای ویژه بیمارستان سینا انجام شد.

از ۱۵ بیمار دچار ایست قلبی (۹ زن و ۶ مرد) که  $1-1/5 \text{ mg/kg}$  لیدوکائین را در مرحله ACLS احیاء قلبی به صورت تک دوز سرشار وریدی دریافت کرده بودند، نمونه خونی گرفته شد. متوسط سن بیماران  $54/21$  سال و محدوده سنی آنان ۱۵ تا ۸۴ سال بود. پس از تعیین سطوح سرمی دارو توسط HPLC، پارامترهای کینتیکی محاسبه شدند و آنالیز آماری توسط نرم افزار SPSS انجام شد.

سطح سرمی لیدوکائین بلافاصله بعد از تجویز دارو در محدوده درمانی  $1/5-5 \mu\text{g/ml}$  و اغلب نزدیکتر به حداقل غلظت مؤثر قرار داشت. حجم توزیع<sup>(۱)</sup>  $(0/73 \pm 0/22 \text{ L/kg})$  و کلیرانس  $(4/66 \pm 1/51 \text{ ml/min/kg})$  دارو در این بیماران در مقایسه با مقادیر جمعیتی نرمال (به ترتیب  $1/58 \text{ L/kg}$  و  $10 \text{ ml/min/kg}$ ) حدود ۵۵٪ کاهش نشان داد. ( $P < 0/001$ )  
بین نیمه عمر حذف دارو ( $27/19 \pm 102/47 \text{ min}$ ) در این بیماران و مقادیر جمعیتی نرمال ( $90-120 \text{ min}$ ) اختلاف معنی داری وجود نداشت. ( $P > 0/05$ )

پارامترهای فارماکوکینتیکی دارو با سن و جنس بیماران ارتباط معنی داری نداشت. ( $P > 0/05$ )

کاهش مشاهده شده در حجم توزیع و کلیرانس می‌تواند در تصحیح دوز سرشار کامل و سرعت انفوزیون نگهدارنده جهت پیشگیری از سمیت مؤثر باشد. چنانچه تغییر پارامترهای فارماکوکینتیکی با مطالعات بیشتر و جامع‌تری تأیید شود می‌توان از آنها برای تنظیم دقیق‌تر دوز مورد نیاز در شرایط ایست قلبی استفاده کرد.

## مقدمه

لیدوکائین داروی ضد آریتمی کلاس IB است که معمولاً برای درمان آریتمی‌های بطنی در شرایط بالینی مختلف از جمله ایست قلبی ناشی از تاکی کاردی یا فیبریلاسیون بطنی بکار می‌رود. شواهد کافی نشان می‌دهد اثرات فارماکولوژیک لیدوکائین با غلظت‌های خونی آن مرتبط است. پایش غلظت این دارو به واسطه تفاوت‌های فارماکوکینتیکی بین فردی و ایندکس درمانی باریک آن ضروری می‌باشد.

با وجود اینکه لیدوکائین به طور معمول در دارو درمانی احیاء قلبی بکار می‌رود ولی اطلاعات در رابطه با رفتار فارماکوکینتیکی آن در شرایط ایست قلبی به یک مدل حیوانی و ۳ سری گزارش از نمونه‌های انسانی با داده‌های پراکنده محدود می‌شود.

ایست قلبی یک موقعیت بحرانی و پیچیده فیزیولوژیکی ناشی از کلاپس همودینامیک است که اغلب با افزایش جریان خون از طریق ماساژ قفسه سینه و دارو درمانی با وازواکتیوها پیچیده‌تر می‌شود.

کاهش قابل توجه برون ده قلبی و بدنبال آن کاهش پرفیوژن بافتی در شرایط ایست قلبی ممکن است توزیع و حذف لیدوکائین را شدیداً تحت تاثیر قرار دهد.

یک مطالعه حیوانی نشان داد که سرعت حذف لیدوکائین از پلاسما در گروه ایست قلبی نسبت به گروه کنترل به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد و فاز توزیع در این گروه طولانی می‌شود.

دو مطالعه انسانی تفاوت‌های قابل توجهی را از زیر حد درمانی تا سطح بسیار سمی در غلظت‌های پلاسمایی لیدوکائین در قربانیان ایست قلبی مشاهده و گزارش کردند.

از آنجایی که استفاده از اصول فارماکوکینتیک امکان تعیین دقیق‌تر دوز لازم برای دستیابی به اثر درمانی مطلوب با ریسک قابل قبول سمیت را فراهم می‌کند، این مطالعه برای تعیین سطح سرمی لیدوکائین و بررسی رفتار فارماکوکینتیکی آن در بیماران دچار ایست قلبی انجام شد.

**فصل اول**

**کلیات**

## ۱-۱- ایست قلبی - تنفسی

علت قسمت اعظم مرگهای ناگهانی که به صورت طبیعی اتفاق می‌افتد اختلالات قلبی می‌باشد. اهمیت مرگهای ناگهانی قلبی<sup>(۱)</sup> به عنوان یک مسئله سلامتی عمومی با این تخمین که بیش از ۳۰۰۰۰۰ مرگ در ایالت متحده در هر سال از این طریق اتفاق می‌افتد و ۵۰٪ از کل مرگهای قلبی به حساب می‌آید، برجسته‌تر شده. (۱)

مرگ ناگهانی قلبی پیامد مستقیم ایست قلبی است که در صورت رسیدگی فوری اغلب برگشت پذیر است. (۱)

برای بسیاری از مردم ایست قلبی پایان طبیعی زندگی طولانی و پربار آنهاست ولی در زندگی تعداد قابل توجهی از افراد، این واقعه خیلی زود اتفاق می‌افتد و شکست احیاء پیامدهای تأسف باری را به دنبال دارد. (۲)

ایست قلبی اختلال وخیم و نهایی سیستم ریتمیسته - هدایتی قلب است که از قطع کلیه ایمپالسهای ریتمیک قلب ناشی می‌شود. یعنی هیچگونه ریتم خودبخودی باقی نمی‌ماند. (۳)

شایع‌ترین مکانیسم الکتریکی در ایست قلبی واقعی، فیبریلاسیون بطنی<sup>(۲)</sup> است که مسئول ۶۵-۸۰ درصد از موارد ایست‌های قلبی است. برادی‌آریمی‌های شدید دائمی، آسیستول<sup>(۳)</sup> و فعالیت الکتریکی بدون نبض<sup>(۴)</sup> (فعالیت سازمان یافته الکتریکی بدون پاسخ مکانیکی که قبلاً انفکاک الکترومکانیکی نامیده می‌شد) علت ۲۰-۳۰ درصد دیگر از موارد ایست قلبی هستند. (۱)

تاکی‌کاردی پیوسته بطنی<sup>(۵)</sup> همراه هیپوتانسیون علت دیگری است که کمتر شایع می‌باشد. (۱)

حالت‌های همراه با کاهش حاد برون‌ده قلب و دارای شروع ناگهانی نیز ممکن است از

1- Sudden Cardiac Death (SCD)

2- Ventricular Fibrillation (VF)

3- Asystole

4- Pulseless Electrical Activity (PEA)

5- Sustain ventricular Tachycardia (SuVT)

لحاظ بالینی به صورت ایست قلبی ظاهر شوند. علل ایجاد چنین شرایطی عبارت است از: آمبولیهای حجیم و حاد ریوی، خونریزی داخلی ناشی از پارگی، آنوریسم آئورت، آنافیلا کسی شدید، پارگی قلب پس از MI<sup>(۱)</sup> و آریتمی‌های غیر منتظره و کشنده ناشی از اختلالات الکتریکی. (۱)

### ۱-۱-۱- اپیدمیولوژی و اتیولوژی

مطالعات گسترده اپیدمیولوژی، جمعیت‌های در معرض خطر بالا برای SCD را مشخص کرده است. بین نوجوانان و بزرگسالان جوان، شیوع SCD در هر سال تقریباً یک مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است. این میزان در بزرگسالان بعد از ۳۰ سالگی افزایش می‌یابد و در محدوده ۴۵-۷۵ سالگی به بالاترین حد یعنی ۱ تا ۲ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در سال می‌رسد. افزایش سن در این دوران ریسک فاکتور قوی برای وقوع SCD می‌باشد و نسبت علل قلبی در بین تمام مرگ‌های ناگهانی با افزایش سن به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. از سن ۱ تا ۱۳ سالگی فقط یک مورد از ۵ مورد مرگ ناگهانی طبیعی ناشی از علل قلبی است. بین ۱۴ تا ۳۰ سالگی این نسبت به ۳۰٪ افزایش می‌یابد و در میان‌سالی و پیری به ۸۸٪ می‌رسد. (۱)

استعداد مردان و زنان جوان و میانسال برای ابتلا به SCD بسیار متفاوت است اما این تفاوت‌های مربوط به جنس با افزایش سن کاهش می‌یابد. در گروه سنی ۴۵ تا ۶۴ سال نسبت مردان به زنان ۷ به ۱ است. این نسبت در گروه سنی ۶۵ تا ۷۴ سال ۲ به ۱ می‌شود. همان‌طور که تفاوت مربوط به جنس برای سایر تظاهرات بیماری کرونری قلب در دهه‌های هفتم و هشتم عمر کم می‌شود. اضافه خطر SCD در مردان نیز کاهش می‌یابد. (۱)

فهرستی از علت‌های ساختاری و فاکتورهای عملکردی که می‌توانند منجر به ایست قلبی و SCD شوند در جدول ۱-۱ لیست شده است.

## الف - علل ساختمانی

الف - بیماری کرونری قلب.

۱ - ناهنجاریهای سرخرگ کرونری.

a - ضایعات مزمن آترواسکلروتیک.

b - ضایعات حاد (فعال).

(شیاردار شدن پلاک، تجمع پلاکتی، ترومبوز حاد).

c - آتانومی ناهنجار سرخرگ کرونری.

۲ - انفارکتوس میوکارد.

a - بهبود یافته.

b - حاد.

ب - هیپرتروفی ماهیچه قلب.

۱ - ثانویه

۲ - کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک.

a - انسدادی

b - غیرانسدادی

ج - کاردیومیوپاتی - اتساعی یا انفیلتراتیو

د - میوکاردیت

ه - بیماری درجه‌ای قلب.

و - ناهنجاری الکتروفیزیولوژیک، ساختمانی.

۱ - مسیرهای هدایتی غیرطبیعی در سندرم ولف.

بارکینسون - وایت

۲ - بیماری سیستم هدایتی.

## II - عوامل عملکردی کمک‌کننده

الف - ایسکمی موقت و خون‌رسانی مجدد.

۱ - از دست رفتن پیش‌نیازهای انرژی

۲ - تولید مواد مضر (مانند ریشه‌های سوپراکسید).

۳ - اختلال ویژگیهای الکتریکی غشا (مانند کانالها، پمپها، گیرنده‌ها)

ب - حالت‌های همراه با برون‌ده پایین قلبی.

۱ - نارسایی قلب.

a - مزمن.

b - عدم جبران حاد.

۲ - شوک

ج - ناهنجاریهای متابولیک عمومی (systemic)

۱ - عدم تعادل الکترولیتی (مانند هیپوکالمی).

۲ - هیپوکسمی، اسیدوز.

د - اختلالات نوروفیزیولوژیک.

۱ - نوسانات اعصاب خودکار - مرکزی، عصبی، humoral

۲ - عملکرد گیرنده.

۳ - سندرم QT طولانی مادرزادی.

ه - پاسخهای توکسیک.

۱ - آثار پروآریتمی داروها.

۲ - سموم قلبی (مانند کوکائین، مسمومیت با دی‌زیتال).