

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وزارت اطلاعات وزارت علوم ایران
میدان ولیعصر اراک

۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰



دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری

موضوع:

بررسی رفتار فارماکوکینتیکی انفوزیون وریدی لیدوکائین
بعد از انفارکتوس میوکارد

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر مجتبی مجتهدزاده
جناب آقای دکتر عباس محقی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر علی محمد حاجی زینعلی

اساتید همکار:

جناب آقای دکتر شهرام علاء
جناب آقای دکتر محمدرضا روئینی

نگارش:

شیمای حاجی

۴۵۸۸۵

سپاس فدایی را که در دلهای ما تخم محبت
کاشت و بر جانهای ما الطاف و مرممت خود
نگاشت. به لطف ما را دست گرفت و به کره ما
را به ما مگذاشت.

رساله خود را تقدیم می‌کنم
به مادر و خاله عزیزه دو فرشته‌ای که وجود
پر مهرشان پشتوانه زندگی‌ام است. به پاس
شکیبایی‌هایشان که لحظه‌لحظه موفقیت‌هایم را
مدیون آنها هستم.

به پدر بزرگوارم، مشوق همیشگی من در راه
تمصیل

به شیبیا، شیرین، شهرزاد عزیز که در نظر من
وسعتی هستند از صمیمیت و مهربانی

تقدیم به

استاد گرانقدر جناب آقای دکتر مجتهدزاده،
بزرگواری که بزرگ بودنشان را سرمشق خود قرار
داده‌ام و پایان‌نامه‌ام هرگز پایانی بر آنچه به
من آموخته‌اند نخواهد بود و تا همیشه شاگرد
ایشان هستم.

تقدیم به

جناب آقای دکتر علا که در این گذر سعادت
یافتم از دنیای علم و معرفت و دریای محبتشان
بهره‌مند شوم و جز با یاری ایشان انجام این
پایان‌نامه میسر نبود.

باسپاس از

جناب آقای دکتر روئینی که راهنماییهای ایشان
راهگشای من در انجام این رساله بوده است.

باسپاس از

جناب آقای دکتر شریفزاده که قضاوت این
پایان نامه را تقبل نمودند.

تقدیم به

همراهان همیشگیام غزال، سارا، مریم؛ آنها
که به تمامی محبت هستند و قلبی سرشار از
خوبی و صفا دارند.

و تقدیم به

همه دوستانم در ورودی ۷۵

عنوان	صفحه
چکیده.....
مقدمه.....	۱.....

فصل اول: کلیات

۱-۱- انفارکتوس میوکارد.....	۳.....
۱-۱-۱- تعریف.....	۳.....
۲-۱-۱- اپیدمیولوژی.....	۴.....
۳-۱-۱- پاتوفیزیولوژی.....	۵.....
۴-۱-۱- پیش آگهی.....	۶.....
۵-۱-۱- تظاهرات بالینی.....	۷.....
۶-۱-۱- تشخیص.....	۸.....
۷-۱-۱- مشکلات ناشی از انفارکتوس میوکارد.....	۱۵.....
۸-۱-۱- درمان.....	۱۶.....
۲-۱- آریتمی.....	۱۷.....
۱-۲-۱- تعریف.....	۱۷.....
۲-۲-۱- آریتمی های بطنی.....	۱۷.....
۱-۲-۲-۱- ضربانهای نارس بطنی.....	۱۸.....
۲-۲-۲-۱- تاکی کاردی بطنی.....	۱۹.....
۱-۲-۲-۲-۱- تاکی کاردی بطنی غیرمداوم.....	۲۰.....
۲-۲-۲-۲-۱- تاکی کاردی بطنی مداوم.....	۲۱.....
۳-۲-۲-۲-۱- تاکی کاردی بطنی مونومورفیک.....	۲۲.....
۴-۲-۲-۲-۱- تاکی کاردی بطنی پلی مورفیک.....	۲۴.....
۳-۲-۲-۱- فلوتر بطنی.....	۲۶.....
۴-۲-۲-۱- فیبریلاسیون بطنی و تاکی کاردی بطنی بدون پالس.....	۲۶.....

عنوان	صفحه
۱-۲-۳- تاکی کاردی با کمپلکس پهن QRS، پایدار از لحاظ همودینامیکی	۲۹
۱-۲-۴- آریتمی‌های همراه با ایسکمی و انفارکتوس میوکارد	۳۰
۱-۳- لیدوکائین	۳۶
۱-۳-۱- خصوصیات فیزیکوشیمیایی	۳۶
۱-۳-۲- فارماکولوژی	۳۶
۱-۳-۳- اندیکاسیون	۳۹
۱-۳-۴- فارماکوکینتیک	۳۹
۱-۳-۴-۱- جذب	۴۰
۱-۳-۴-۲- توزیع	۴۱
۱-۳-۴-۳- متابولیسم	۴۴
۱-۳-۴-۴- دفع	۴۶
۱-۳-۵- مرور فاکتورهای مؤثر بر فارماکوکینتیک	۵۱
۱-۳-۶- فارماکودینامیک	۵۴
۱-۳-۶-۱- ارتباط بین غلظت و اثر درمانی	۵۴
۱-۳-۶-۲- ارتباط بین غلظت و سمیت	۵۴
۱-۳-۶-۳- محدوده درمانی	۵۶
۱-۳-۷- موارد احتیاط و منع مصرف	۵۷
۱-۳-۸- عوارض جانبی	۵۷
۱-۳-۹- طراحی رژیم دارویی در آریتمی‌های بطنی	۵۸
۱-۳-۹-۱- دوز سرشار	۵۹
۱-۳-۹-۲- دوز نگهدارنده	۵۹
۱-۳-۱۰- پایش غلظت	۶۱
۱-۳-۱۱- روشهای آنالیز	۶۲

صفحه	عنوان
۶۶	۱-۱۱-۳-۱- روش HPLC.....
۶۶	۱-۱۱-۳-۱- اجزای تشکیل دهنده دستگاه HPLC.....
۷۱	۱-۱۱-۳-۲- محاسبه مقدار و غلظت ماده مورد سنجش.....

فصل دوم: مواد و روشها

۷۴	۱-۲- مواد و حلالها.....
۷۴	۲-۲- دستگاهها و وسایل مورد استفاده.....
۷۵	۳-۲- روش کار.....
۷۵	۲-۳-۱- انتخاب بیماران و تجویز دارو.....
۷۵	۲-۳-۲- تهیه نمونه و جداسازی سرم.....
۷۵	۲-۳-۳- استخراج لیدوکائین از سرم.....
۷۶	۲-۳-۴- شرایط دستگاه HPLC.....
۷۷	۲-۳-۵- تهیه منحنی استاندارد مائی.....
۷۷	۲-۳-۶- تهیه منحنی استاندارد سرمی.....
۷۸	۲-۳-۷- اندازه گیری میزان بازیابی.....
۷۸	۲-۳-۸- ارزیابی تغییرات درون روزی و بین روزی در روش HPLC.....
۷۸	۲-۳-۹- تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی دارو.....
۷۹	۲-۳-۱۰- بررسی های آماری.....

فصل سوم: نتایج

۸۱	۳-۱- منحنی استاندارد سرمی.....
۸۱	۳-۲- میزان بازیابی.....
۸۳	۳-۳- تغییرات درون روزی و بین روزی.....

صفحه	عنوان
۸۴	۳-۴- داده‌های دموگرافیک بیماران و دوز تجویز شده
۸۴	۳-۵- غلظت‌های سرمی و پارامترهای فارماکوکینتیکی به دنبال تجویز دارو
۹۱	۳-۶- نتایج بررسی‌های آماری

فصل چهارم: بحث

۹۵	۴-۱- بحث
۱۰۴	منابع
	چکیده انگلیسی

چکیده

برای بررسی روند مصرف لیدوکائین و تصحیح دوز آن در درمان تاکی‌کاردی‌های بطنی متعاقب انفارکتوس میوکارد، سنجش غلظت خونی و برآورد نتایج فارماکوکینتیکی بیماران مفید می‌باشد.

در همین راستا فارماکوکینتیک لیدوکائین متعاقب دوز سرشار اولیه و انفوزیون نگهدارنده در ۱۶ بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد ارزیابی شد. در مطالعه حاضر لیدوکائین با دوز سرشار $1-1/5 \text{ mg/kg}$ بصورت وریدی سریع و بلافاصله انفوزیون نگهدارنده $2-4 \text{ mg/min}$ به مدت ۲۴ ساعت تجویز شد. پس از تک دوز وریدی، ۱۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از شروع انفوزیون، در لحظه قطع، ۲ و ۴ ساعت پس از قطع انفوزیون از هر بیمار نمونه خونی گرفته شد و پس از سانتریفوژ، سرم جدا شده با دستگاه HPLC آنالیز شد. غلظت‌های سرمی بدست آمده و یافته‌های فارماکوکینتیکی بیماران توسط نرم‌افزار SPSS پردازش شد و آنالیز آماری صورت گرفت.

متوسط سطح سرمی بلافاصله پس از تک دوز وریدی $2/08 \pm 0/42 \mu\text{g/ml}$ (در محدوده درمانی) بود که هدف دستیابی سریع به غلظت درمانی را تأمین می‌نمود. متوسط غلظت سطح پایا (C_{ss}) نیز در محدوده درمانی قرار داشت ولی متوسط غلظت در زمانهای ۱۰ و ۳۰ دقیقه پس از تجویز تک دوز وریدی و انفوزیون کاهش می‌یافت بطوری که پس از ۳۰ دقیقه به دلیل توزیع سریع دارو غلظت کمتر از حد درمانی بود و در مجموع متوسط غلظت لیدوکائین در بیماران ما به حداقل غلظت مؤثر یعنی $1/5 \mu\text{g/ml}$ نزدیکتر بود.

متوسط حجم توزیع، کلیرانس و نیمه عمر لیدوکائین در بیماران تحت مطالعه ما با مقادیر جمعیتی (افراد سالم) متفاوت بود ($P < 0.05$). یافته‌های کینتیکی بیماران ما هیچ ارتباط معنی‌دار آماری با جنس و سن آنها نداشت. ($P > 0.05$)

از آنجایی که اغلب بیماران غلظت سرمی مطلوب داشته‌اند و آریتمی آنها بهبود قابل توجهی نشان داده روند مصرف لیدوکائین برای درمان تاکی‌کاردی بطنی متعاقب

انفارکتوس میوکارد مناسب بوده است و چنانچه تغییر پارامترهای کینتیکی با مطالعات دیگری نیز تأیید شود می توان از آن برای تنظیم دقیق تر دوز مورد نیاز در بیماران استفاده نمود.

مقدمه

لیدوکائین داروی انتخابی برای درمان ضربانهای نارس بطنی (PVC) و تاکی کاردی بطنی باکمپلکس پهن QRS همراه با انفارکتوس میوکارد و ایسکمی محسوب می شود. سطح سرمی $1/5-5\mu\text{g/ml}$ یک محدوده درمانی منطقی برای لیدوکائین می باشد. چون دفع لیدوکائین عمدتاً کبدی است حذف آن به جریان خون کبدی وابسته می باشد و به دنبال بروز انفارکتوس میوکارد کاهش جریان خون کبدی همراه با کاهش برون ده قلبی کلیرانس لیدوکائین را کم می کند. در ضمن کاهش برون ده قلبی و پرفیوژن بافتی و نیز افزایش پروتئین های فاز حاد و در پی آن ازدیاد اتصال پروتئینی لیدوکائین، توزیع لیدوکائین به بافتها را کم کرده کاهش حجم توزیع را سبب می شود. از طرفی نیمه عمر لیدوکائین به دلیل کاهش کلیرانس افزایش می یابد. غلظت تام لیدوکائین نیز در نتیجه کاهش کلیرانس و حجم توزیع آن زیاد می شود.

شواهد کافی نشان می دهند اثرات درمانی و عوارض لیدوکائین با غلظتهای خونی آن مرتبط است و پایش غلظت به خاطر تفاوتهای بین فردی در پارامترهای کینتیکی لیدوکائین و ایندکس درمانی باریکش و نیز تفاوت در غلظتهای مؤثر مورد نیاز برای پیشگیری و درمان آریتمی های بطنی مفید بوده، با استفاده از اصول فارماکوکینتیک تنظیم دقیق دوز لازم جهت دستیابی به اثر درمانی مطلوب همراه با کاهش احتمال بروز سمیت ممکن می گردد.

هدف اصلی مطالعه حاضر تعیین سطح سرمی و پارامترهای فارماکوکینتیکی لیدوکائین به دنبال تجویز دارو در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد بوده است تا با داشتن اطلاعات مفید راجع به کینتیک این دارو و تصحیح دوز بتوان به افزایش اثربخشی و کاهش عوارض ناخواسته آن به ویژه در بیماران دارای مشکل کاهش برون ده قلبی دست یافت.

فصل اول:

کلیات