

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

کاربرد رهایش کنترل شده دارو در کنترل درد

نویسندگان:

سیامک نجاریان (استاد دانشگاه صنعتی امیرکبیر)

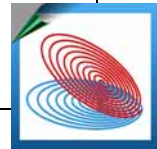
شهریار حجتی امامی (استادیار دانشگاه صنعتی امیرکبیر)

مریم کبیری

یعقوب دبیری

پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان (۹۲)

عنوان و نام پدیدآور : کاربرد رهایش کنترل شده دارو در کنترل درد/ نویسندگان سیامک نجاریان .. [و دیگران].
مشخصات نشر : تهران: پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان، ۱۳۸۸.
مشخصات ظاهری : ۹۵ ص: مصور، جدول، نمودار.
فروست : پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان؛ ۹۲.
شابک : 978-964-9930-55-8
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
یادداشت : تألیف سیامک نجاریان، شهریار حجتی امامی، مریم کبیری، یعقوب دبیری.
یادداشت : کتابنامه.
موضوع : درد -- درمان
موضوع : داروها - رهایش کنترل شده
موضوع : داروها - شکلهای مصرف
شناسه افزوده : نجاریان، سیامک، ۱۳۴۲-
شناسه افزوده : سازمان بنیاد شهید و امور ایثارگران. پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان
رده بندی کنگره : ۱۳۸۸ ک۱۷/۱۲۷ RB
رده بندی دیویی : ۶۱۶/۰۴۷۲
شماره کتابشناسی ملی : ۱۹۱۱۱۵۱



کاربرد رهایش کنترل شده دارو در کنترل درد

تألیف: سیامک نجاریان، شهریار حجتی امامی، مریم کبیری، یعقوب دبیری

تیراژ: ۱۰۰۰

صفحه آرائی : حبیب اله خدمتی

اجرا : عبدالله سعیدی

چاپ: صادق

لیتوگرافی: ۱۲۸

شابک: 978-964-9930-55-8

نوبت چاپ: اول بهار ۱۳۸۹

ناشر: پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان

آدرس: تهران، بزرگراه شهید چمران، خیابان یمن، خیابان مقدس اردبیلی، خیابان فرخ، پلاک ۱۷

تلفن: ۲۲۴۱۸۰۹۷ - ۲۲۲۷۷۰۴۷

آدرس اینترنتی: www.jmerc.ac.ir

کلیه حقوق برای ناشر محفوظ است.

این کتاب حاصل طرح پژوهشی

«تهیه سامانه ره‌ایش کنترل شده داروهای ضد درد

بر پایه ی کوپلیمر **PLAG** جهت استفاده در بیماران ضایعه نخاعی»

می‌باشد که در گروه پژوهشی تجهیزات توانبخشی و پزشکی

پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان انجام گرفته است.

پیشگفتار

درد، یکی از رایج‌ترین علل مراجعه بیماران به پزشک می‌باشد و در حالت مزمن، نه تنها می‌تواند معلولیت‌های فیزیکی را ایجاد کند، بلکه تنش‌های سنگین فیزیولوژیکی، اقتصادی و احساسی را بر بیماران و خانواده‌های آنان تحمیل ساخته و کیفیت زندگی آنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیمارانی که از چنین دردهایی رنج می‌برند، معمولاً به دلیل ترس از شدت یافتن دردشان، تمایلی به شرکت در فعالیت‌های روزانه زندگی (Activities of Daily Living- ADLs) نداشته و این می‌تواند روابط خانوادگی و اجتماعی آنان را تحت تأثیر قرار دهد.

درد نوروپاتی که در پی اختلال در اعصاب محیطی و یا مرکزی به وجود می‌آید، از آن جهت به طور خاص مشکل‌زاست که نسبت به سایر دردها، بسیار طاقت‌فرسا بوده، مزمن می‌باشد، و تکنیک‌های ساده تسکین درد روی آن اثرگذار نیست. دردهای اسکلتی-عضلانی نیز که منجر به اسپاسم می‌شوند در افراد دارای ضایعه نخاعی به کرات دیده می‌شود.

دردهای مزمن بسیار شایع بوده و مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که تقریباً ۵۵-۱۰ افراد از این نوع دردها رنج می‌برند. هزینه‌ی ناشی از دردهای مزمن طی یک سال در ایالات متحده آمریکا ۱۰۰ هزار میلیون دلار تخمین زده شده است. در یکی از تحقیقاتی که به تازگی در اروپا انجام شده است، چنین گزارش شده که تقریباً ۷۶٪ بیماران که از دردهای نوروپاتی رنج می‌کشند، هر ماه به پزشک خود مراجعه می‌کنند و موقعیت شغلی ۴۳٪ از این افراد به دلیل مشکلات ناشی از دردهای مزمن نوروپاتی به خطر افتاده است. ارقام گزارش شده در بالا، به خوبی اهمیت نیاز به یک سیستم تسکین‌دهنده درد با اثرگذاری طولانی مدت را آشکار می‌سازند.

درمان این دردها، معمولاً به طور موقت تأثیرگذار بوده و شامل درمان‌های غیر فارماکولوژیک سنتی (مانند فیزیوتراپی و طب سوزنی و ...)، داروها، و نیز مداخلات تهاجمی‌تر مانند تحریکات الکتریکی نخاع می‌شوند. تحقیقات در زمینه دردهای نوروپاتی و تسکین آنها هنوز در مراحل اولیه پیشرفت قرار داشته و راه زیادی تا رسیدن به اهداف اساسی آن پیش روی محققین می‌باشد. درد نوروپاتی در پی ایجاد آسیب در سیستم عصبی به وجود می‌آید که می‌تواند نتیجه‌ی بیماری‌های مختلفی باشد که روی مغز، نخاع و یا اعصاب محیطی اثر می‌گذارند، از جمله: آسیب نخاع گردنی و یا کمری، نوروپاتی دیابتی، دردهای نوروپاتی مربوط به سرطانها، نوروپاتی مرتبط با ضایعات نخاعی، دردهای عصبی مرتبط با عصب Trigeminal و غیره. بلوک شدن مسیرهای عصبی در شرایط نوروپاتی، موجب قطع عملکرد صحیح عصب گشته که می‌تواند به صورت بی‌حس شدن، ضعف و یا فقدان رفلکس‌های تاندونی خود را نشان دهد.

روشی که در حال حاضر توسط بیماران ضایعه نخاعی جهت درمان و کنترل دردهای نوروپاتی و اسپاسم استفاده می‌شود، پمپ‌های کاشتنی ره‌ایش دارو (بکلوفن یا مورفین) می‌باشد.

هدف از این مطالعه، بررسی کلی انواع پمپ‌های ره‌ایش داروی موجود با تأکید خاص بر پمپ‌هایی که برای کنترل درد استفاده می‌شوند می‌باشد. علاوه بر پمپ‌های درد، پمپ‌های انسولین نیز به طور مختصر معرفی خواهند شد. به طور کلی انواع پمپ‌ها، نحوه کارکرد، خصوصیات مواد به کار رفته در آنها، موارد استفاده از هر پمپ و ره‌ایش دارو از آن مورد بحث قرار خواهد گرفت.

مؤلفین

بهار ۱۳۸۸

فهرست مطالب

فصل اول - درد و انواع آن.....	۱
مقدمه.....	۳
۱-۱ درد نوروپاتیک.....	۴
۱-۱-۱ ارزیابی کلینیکی درد نوروپاتیک.....	۶
۱-۱-۲ پاتوفیزیولوژی و مکانیسم‌های مولکولی درد نوروپاتیک.....	۹
۱-۱-۳ مدیریت درد نوروپاتیک.....	۱۰
۲-۱ اسپاستیسیته.....	۱۳
۱-۲-۱ درمان اسپاستیسیته.....	۱۳
۳-۱ اسپاسم، اسپاستیسیته و ضایعات نخاعی.....	۱۴
منابع فصل اول:	۱۶
فصل دوم- رهایش کنترل شده دارو.....	۱۷
مقدمه.....	۱۹
۱-۲ معرفی سیستم‌های رهایش کنترل شده دارو.....	۱۹
۲-۲ میکروانکپسولاسیون.....	۲۰
۳-۲ کاشتنی‌های رهایش دارو.....	۲۱
۴-۲ پمپ‌های کاشتنی رهایش دارو.....	۲۱
۵-۲ سیستم رهایش داروی فرابوستی.....	۲۱
۶-۲ پلیمرها و رهایش کنترل شده دارو.....	۲۲
۷-۲ سیستم‌های حساس به محیط.....	۲۹
۸-۲ سیستم‌های زیست‌تخریب‌پذیر.....	۳۰
۲-۹ الگوی رهایش ماده فعال.....	۳۳
۲-۱۰ مدل‌سازی ریاضی در سیستم‌های رهایش دارو.....	۳۴
۲-۱۱ کاربرد رهایش دارو در کنترل درد و اسپاستیسیته.....	۳۴
منابع فصل دوم:	۳۷
فصل سوم- سیستم‌های کاشتنی رهایش دارو.....	۴۱
مقدمه.....	۴۳
۳-۱ کاشتنی‌های زیست‌تخریب‌پذیر.....	۴۵
۳-۲ کاشتنی‌های زیست‌تخریب‌ناپذیر.....	۴۶

منابع فصل سوم:	۴۷
فصل چهارم- پمپ‌های ره‌ایش دارو	۴۹
مقدمه	۵۱
۱-۴ پمپ‌های الکترومکانیکی	۵۲
۱-۱-۴ پمپ‌های کاشتنی	۵۲
۲-۱-۴ پمپ‌های پرتابل	۵۹
۲-۴ پمپ‌های اسمزی	۶۰
۱-۲-۴ انواع مختلف پمپ‌های اسمزی موجود در بازار	۶۶
منابع فصل چهارم:	۷۱
فصل پنجم- استفاده از پمپ‌های ره‌ایش دارو می‌ان‌نخاعی (اطلاعات مورد نیاز بیمار و جراح)...	۷۳
مقدمه	۷۵
۱-۵ پمپ دارو می‌انتراتی‌کال چیست؟	۷۶
۲-۵ چه کسی شرایط دریافت یک پمپ اینتراتی‌کال را دارد؟	۷۷
۳-۵ پروسه می‌ کاشت پمپ	۷۸
۴-۵ مراقبت‌های بعد از ترخیص بیمار	۸۰
۵-۵ پر کردن مجدد پمپ	۸۲
۶-۵ نتایج و خطرات استفاده از پمپ اینتراتی‌کال	۸۲
منابع فصل پنجم:	۸۳

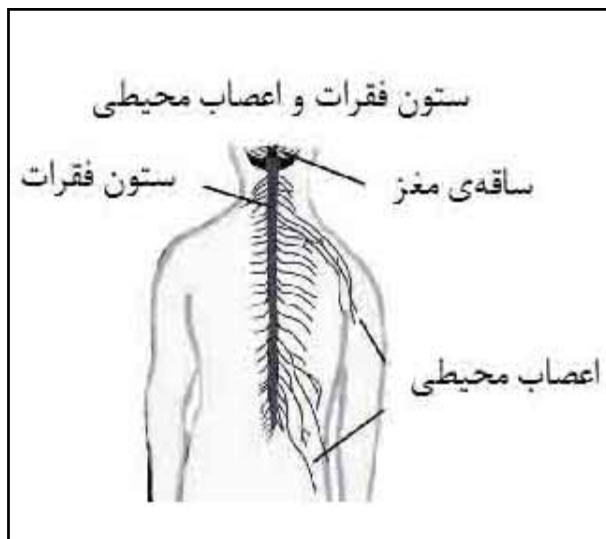
فصل اول - درد و انواع آن

درد، به عنوان برجسته‌ترین عضو گروهی از احساسات که در دسته‌بندی احساسات جسمی مطرح می‌شوند، شناخته شده است که حس‌هایی مانند خارش، حس غلغلک، هیجان و ... از آن جمله می‌باشند [۱].

انجمن بین‌المللی مطالعه درد^۱ (IASP)، درد را به این شکل تعریف می‌کند: احساسی ناخوشایند که در اثر آسیب بافتی بالقوه و یا بالفعل و یا به عنوان مرحله‌ای از آن آسیب ایجاد می‌شود. این تعریف به وضوح روشن می‌سازد که عوامل مختلفی می‌تواند در ایجاد درد دخالت داشته باشد و لذا درد، همواره به عنوان مقوله‌ای چندبعدی مطرح می‌شود [۲].

درد، به طور کلی به دو دسته‌ی دردهای مزمن و حاد تقسیم می‌شود. از دردهای حاد می‌توان به دردهایی مانند درد زایمان و ... و از دردهای مزمن به دردهای اسکلتی-عضلانی، درد پشت، دردهای ناشی از سرطان، سردردها و میگرن، و درد نوروپاتیک اشاره کرد [۳]. درد حاد و یا فیزیولوژیک هشدار زودرس نسبت به آسیبی بالقوه است، و در واقع نوعی مکانیسم دفاع بدن به حساب می‌آید جایی که درد مزمن نقش چندان مفیدی بازی نمی‌کند. از طرف دیگر، درد مزمن می‌تواند در کاهش کیفیت زندگی فرد بسیار اثرگذار باشد، در خواب فرد و زندگی نرمال او اختلال ایجاد کند، سلامتی و میزان توانایی‌های عملکردی وی را کاهش دهد [۴]. درد حاد که معمولاً در پاسخ به آسیب بافتی رخ می‌دهد، نتیجه‌ی فعالیت گیرنده‌های درد محیطی می‌باشد. درد مزمن با آسیب بافتی مستمر در ارتباط است و می‌تواند نتیجه‌ی آسیب مداوم و یا معلولیت در سیستم اعصاب مرکزی یا محیطی باشد (که درد نوروپاتیک را ایجاد می‌کند). سیستم اعصاب مرکزی و محیطی در شکل ۱-۱ مشخص شده است [۵].

¹ International Association for the Study of Pain



شکل ۱-۱. آناتومی سیستم اعصاب محیطی و مرکزی [۳]

درد مزمن، یکی از رایج‌ترین دلایل مراجعه بیماران به پزشک می‌باشد. این نوع درد، می‌تواند سلامت عمومی و نیز سلامت روانی فرد را به خطر بیندازد. همچنین از آنجا که اغلب موجب از دست رفتن تعداد زیادی روزهای کاری شده و افزایش استفاده از خدمات درمانی را در پی دارد، می‌تواند نتایج زیانبار اجتماعی-اقتصادی را همراه داشته باشد.

آمارهای منتشر شده، میزان شیوع درد مزمن را معمولاً در محدوده‌ی ۲-۴۵٪ بیان داشته‌اند [۶]. علاوه بر این، نشان داده شده است که برای ۳۳-۴۰٪ از بیمارانی که از دردهای مزمن رنج می‌برند، معاینات پزشکی، آزمایشات و درمانها بسیار خسته‌کننده و ناخوشایند می‌باشد [۷].

۱-۱ درد نوروپاتی

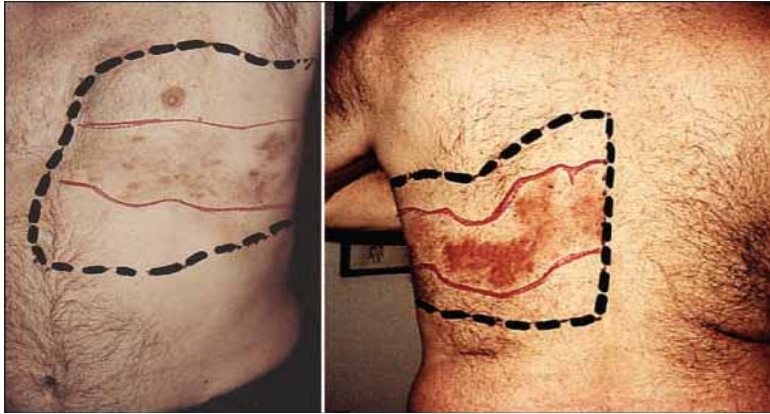
درد نوروپاتی، شایع‌ترین نوع دردهای مزمن است و در اثر اختلال در اعصاب مختلف مرکزی یا محیطی ایجاد می‌شود و به طور خاص مشکل زاست، چراکه نسبت به سایر انواع دردها بسیار طاقت فرساست، مزمن می‌باشد و مسکن‌های ساده روی آن اثری ندارد. تشخیص درد نوروپاتی معمولاً بر مبنای سابقه‌ی بیمار (اختلالات ناشی از درد و چگونگی دردهای معمول در فرد) و اطلاعات به دست آمده از معاینات فیزیولوژیکی صورت می‌گیرد، علاوه بر این انجام برخی آزمایشات نیز می‌تواند مفید باشد. درد نوروپاتی می‌تواند به دلایل متفاوتی که مغز، ستون فقرات و اعصاب محیطی را تحت تأثیر قرار می‌دهد مانند آسیب به نخاع گردنی یا کمری، نوروپاتی دیابتی،

نوروپاتی مربوط به سرطان، نوروپاتی مربوط به HIV، جراحی ستون فقرات، دردهای عصب سه قلو و ... به وجود آید [۸].

اپیدمیولوژی درد نوروپاتیک به قدر کافی مطالعه نشده است، و این تا حدی به دلیل متفاوت بودن این درد با سایر دردها می‌باشد. اثری که درد نوروپاتیک روی شخص می‌گذارد بیشتر از هر کسی توسط افرادی که این درد و شرایط زینبار آن را تجربه کرده‌اند قابل درک است.

این افراد در تحقیقاتی که توسط انجمن درد در دانشگاه McGill در کانادا انجام شده است، درد خود را با عناوین "تنبیهی ظالمانه" و "خسته کننده و رنج‌آور" توصیف کرده‌اند [۹]. دلایل فراوانی وجود دارد که درد نوروپاتیک، بیمار را ضعیف کرده، کیفیت زندگی، فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی و عملکرد وی در محیط کار را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای افرادی با این شرایط، هزینه‌های مربوط به مراقبت‌های درمانی ۳ برابر افراد دیگر است. در ایالات متحده آمریکا، بودجه مراقبت‌های درمانی، معلولیت و هزینه‌های مرتبط با آن ۱۵۰,۰۰۰ میلیون دلار در سال تخمین زده شده است که تقریباً ۴۰,۰۰۰ میلیون دلار آن مربوط به دردهای نوروپاتیک است [۱۰].

مسدود شدن هدایت عصبی، در شرایطی که عصب آسیب دیده باشد، موجب قطع عملکرد عصب شده و می‌تواند خود را به صورت ایجاد لختی و لمس شدن عضو، ضعف یا فقدان رفلکس‌های تاندونی عمیق در مناطقی که اعصاب آن تحت تأثیر قرار گرفته است، نشان دهد. شرایط نوروپاتیک همچنین می‌تواند نشانه‌هایی مانند درد ناشی از تحریک و درد خود به خودی را داشته باشد. درد خود به خودی (چه به صورت پیوسته و چه متناوب)، معمولاً به صورت سوزش، پرش، و یا ضربه‌مانند توصیف می‌شود. درد ناشی از تحریک شامل allodynia (درد ناشی از تماسی که در شرایط عادی ایجاد درد نمی‌کند) و hyperalgesia (درد شدید ناشی از تحریک دردزا) می‌شود. allodynia می‌تواند با ضعیف‌ترین تحریک، مثلاً تماس پوست با لباس و یا در اثر وزش نسیم ایجاد شود. این نوع اختلالات حسی می‌تواند در منطقه‌ای ماورای ناحیه‌ی آسیب عصبی نیز گسترش یابد (شکل ۱-۲) و همین مسئله می‌تواند به تشخیص نادرست اختلال عملکرد دامن بزند. همانطور که گفته شد، تشخیص درد نوروپاتیک به طور کلی به گرفتن شرح حال و سابقه‌ی بیمار و نیز معاینات فیزیکی وابسته است. ارزیابی بیماری که مشکوک به داشتن درد نوروپاتیک است، باید روی تنظیم شرایط قابل درمان (مثلاً فشار ستون فقرات، نئوپلاسم)، تثبیت تشخیص درد نوروپاتیک، و تعیین مشخصات کلینیکی (مثلاً بی‌خوابی و ...) که می‌توانند به اختصاصی‌تر کردن درمان کمک کنند، متمرکز شوند. ارزیابی‌های کلینیکی بیماران مشکوک به داشتن درد نوروپاتیک را در زیر به اختصار شرح می‌دهیم [۱۱].



شکل ۱-۲. نواحی گسترش اختلالات حسی در ماورای منطقه آسیب [۱۱]

۱-۱-۱ ارزیابی کلینیکی درد نوروپاتیک

اولین قدم در گرفتن شرح حال و سابقه‌ی بیمار این است که شدت درد مشخص شود، این کار را می‌توان توسط مقیاس‌هایی که درد را درجه بندی می‌کنند انجام داد (شکل ۱-۳). همچنین باید در اولین مراجعه و نیز مراجعات بعدی، نرخ درد یعنی تناوب و توالی نوبت‌های وقوع درد را اندازه‌گیری نمود تا پاسخ درد به نوع خاص از درمان مشخص شود. مرحله‌ی بعدی شامل توصیف درداست. کیفیت دردا، سوزشی، تیز، ضربه‌ای، سرد و یا *allodynia* باشد مهم است.

مقیاس آنالوگ بصری



مقیاس توصیفی

- 0 = بدون درد
- 1 = درد ملايم
- 2 = درد آزاردهنده
- 3 = درد شدید
- 4 = درد وحشتناک
- 5 = درد شکنجه وار

مقیاس گرافیکی



مقیاس شفاهی

بر مبنای مقیاسی از ۰ تا ۱۰، به طوریکه
 + نشانگر عدم وجود درد و ۱۰ نشانگر
 بدترین دردی که می توان تصور نمود.

مقیاس عملکردی

- 0 = بدون درد
- 1 = درد قابل تحمل بوده و مانع انجام فعالیت نشود
- 2 = درد قابل تحمل بوده ولی فرد قادر به انجام برخی فعالیتها نمی باشد
- 3 = درد غیر قابل تحمل بوده و فرد توانایی استفاده از تلفن، تلویزیون و مطالعه را ندارد
- 4 = درد غیر قابل تحمل بوده و فرد قادر به استفاده از تلفن، تلویزیون و مطالعه نیست
- 5 = درد غیر قابل تحمل بوده و فرد حتی قادر به برقراری ارتباط کلامی نمی باشد

شکل ۱-۳. مقیاس بندی متفاوت درجات مختلف درد [۱۱]

نکته‌ی دیگر، مشخص کردن متغیرهای زمانی است. درد نوروپاتی، معمولاً در ساعت‌های پایانی روز شدیدتر می‌شود. در بیماران سرطانی اگر درد نوروپاتی به طور فزاینده‌ای در ماه‌های اخیر شدت یافته باشد، باید آنرا با پروسه‌ی تکثیر سلول‌های توموری مرتبط دانست [۱۱].

قدم بعدی، مطالعه‌ی آثار عملکردی است. تأثیر درد روی خواب بیمار، حرکت، مراقبت‌های شخصی، فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی، شغل، عملکرد اجتماعی، خلق و خو، و پیدایش تمایل به خودکشی باید تعیین شود. نکته‌ی مهم دیگر این است که باید گزارش‌های مربوط به درمان‌های استفاده شده در مورد درد نوروپاتی را در نظر گرفت و در صورت ناموفق بودن آنها از کاربرد مجددشان اجتناب نمود. درد نوروپاتی معمولاً نسبت به استامینوفن و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) مقاوم است. باید مرزهای سمیت، اثرگذاری و بی‌اثری داروی به کار رفته را به دقت مشخص ساخت [۱۱].

از دیگر عوامل تأثیرگذار در پروسه‌ی گرفتن سابقه‌ی بیمار باید به اعتیاد بیمار به الکل و یا مواد مخدر اشاره کرد. سابقه‌ی اعتیاد می‌تواند روی تجویز داروهای opioid و cannabinoid اثرگذار باشد. باید از درجه‌ی ایمنی استفاده همزمان از ضد دردهای با اثر تخدیری با الکل و یا سایر داروها اطمینان حاصل شود [۱۲].

در معاینات فیزیکی نیز باید چند نکته را در نظر گرفت، اول اینکه معاینات مربوط به موتوره‌ای حرکتی را صورت داد. ضعف موتوره‌ای حرکتی می‌تواند در محدوده‌ای اطراف اعصاب آسیب دیده نیز دیده شود. باید تلاش نمود تا میان ضعف واقعی و ضعف ناشی از مصرف داروهای مسکن تمایز قائل شد.

نکته‌ی مهم بعدی در معاینات فیزیکی، رفلکس‌های تاندونی عمیق است. این رفلکس‌ها در محدوده‌ی اطراف اعصاب آسیب دیده ممکن است ضعیف یا ناپدید شود. در معاینات حسی باید میزان و حضور حس تماس ظریف، سوزنی، لرزشی و تحریکات درونی خود به خودی در قلمرو اعصاب آسیب دیده تعیین شود. اختلالات حسی می‌تواند تا مناطقی فراتر از آسیب عصبی گسترش یابد. معاینات پوستی را نیز حتماً باید به عنوان بخشی از معاینات فیزیکی در تشخیص دردهای نوروپاتی در نظر گرفت. تفاوت در درجه حرارت، رنگ، تعریق و رشد مو می‌تواند نشانه‌هایی فیزیکی از سندروم درد منطقه‌ای پیچیده^۲ باشد.

از جمله آزمایشات ویژه‌ای که باید روی بیمار انجام گیرد، تصویربرداریهای CT^۳ و MRI^۴، الکترومایوگرافی، و مطالعات هدایت عصبی می‌باشد. همچنین بیوشیمی کلینیکی نیز

^۲ Complex Regional Pain Syndrome

^۳ Computed Tomography

^۴ Magnetic Resonance Imaging

می‌تواند در مشخص کردن علت نوروپاتی کمک شایانی نماید، مثلاً آزمایشات ماندگاری گلوکز، عملکرد تیروئید، اندازه‌گیری سطوح ویتامین B₁₂ و شمارش T-لنفوسیتها در این دسته قرار می‌گیرند [۱۲].

۱-۲-۱ پاتوفیزیولوژی و مکانیسم‌های مولکولی درد نوروپاتیک

آگاهی در مورد مکانیسم‌های سلولی و مولکولی درد نوروپاتیک با پیدایش مدل‌های آزمایشی متفاوت جراحات عصب، پیشرفت فراوانی کرده است. خصوصیات پاتوفیزیولوژیک که درد نوروپاتیک را ایجاد می‌کنند بسیار گسترده می‌باشند و در مورد آنها باید به چند نکته مهم توجه داشت. مکانیسم‌های مربوط به درد نوروپاتیک با درد Nociceptive (که در اثر تحریکات مکانیکی، گرمایی یا شیمیایی توسط بخشهای انتهایی عصب و معمولا روی پوست حس می‌شود)، متفاوت است. در این نوع درد، مراکز تولید ایمپالس در مکان‌های مختلف ظهور کرده و برای فعالیت به تحریک نیازی ندارند. در مورد اعصاب محیطی، چنین نشان داده شده است که این تولید ایمپالس‌های نابه‌جا، نتیجه‌ی ایجاد اشکال در فعالیت دریاچه‌های سدیم است. تغییرات مربوط به از بین رفتن و در مرحله‌ی بعد بازسازی نورون‌ها که در ستون فقرات اتفاق می‌افتد، می‌تواند به اتصالات نابه‌جای شبکه‌های عصبی دامن زده و به حالتی شکل یافته و برگشت ناپذیر تبدیل شود. آسیب که در یک مرحله به سیستم عصبی وارد می‌شود، ممکن است به تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه بدل شود. این نکته‌ای بسیار مهم است که باید در هنگام انتخاب نوع درمان درد نوروپاتیک در نظر گرفته شود.

هر دو مکانیسم محیطی و مرکزی به عنوان مکانیسم‌های دخیل در آسیب زایی ناشی از درد نوروپاتیک مطرح شده‌اند [۱۳].

۱-۲-۱-۱ مکانیسم‌های محیطی

بعد از ایجاد آسیب عصبی، پروسه‌ی بازسازی موجب شکل‌گیری نوروما شده و پیش‌رفتگی عصب جدید در میان اعصاب سالم مجاور، شاخه شاخه می‌شود. این انشعابات از نواحی جانبی منجر به ایجاد خصوصیات حسی متفاوت در ناحیه شده که می‌تواند به عنوان مناطق گیرنده‌ی توسعه یافته ظهور کند. برانگیختگی ناگهانی نورون‌ها، پس از آسیب عصبی تا حد زیادی به افزایش فعالیت کانال‌های سدیم مرتبط است. علاوه بر این کانال‌ها، فعالیت دریاچه‌های ولتاژی کلسیم نیز به جراحات عصبی دامن می‌زند. ورود کلسیم از دریاچه‌های ولتاژی کلسیم منجر به رهایش ماده P و نیز گلوتامات از اعصاب محیطی آسیب‌دیده می‌شود. Gabapentin و

Pregabalin موجود در داروهای ضد درد، برای این دریاچه‌ها به عنوان یک آنتاگونیست عمل کرده و جلوی ایجاد درد را می‌گیرد [۱۳].

۱-۲-۲ مکانیسم‌های مرکزی

تحریکات دردناک پایدار می‌توانند حساسیت نخاعی ایجاد کنند که به صورت افزایش حساسیت نورونهای نخاعی، کاهش آستانه‌ی فعالیت، افزایش پاسخگویی به ورودیهای سیناپتیک (که باعث افزایش انتقال پیام درد به مغز می‌شود) مشخص می‌گردد. این پروسه‌ها می‌تواند به صورت وسعت یافتن منطقه‌ی تحت تأثیر، افزایش پاسخ به پیامهای ورودی دردناک و افزایش انتقال درد به مغز در صورت ایجاد تحریکات بدون درد آشکار گردد. اصلی‌ترین عامل در حساسیت‌زایی مرکزی N - متیل داسپاراتات (NMDA) می‌باشد که رسپتورهای مخصوص به خود را در سیستم عصبی دارد. اگرچه بلوکه کردن این رسپتورها، تا حد زیادی این حساسیت‌زایی را کاهش می‌دهد، اثرگذاری داروهای ضد دردی که این مکانیسم را دنبال می‌کنند مایوس کننده بوده است، و این به دلیل ناچیز بودن پنجره‌ی درمانی^۵ داروهای موجود است [۱۳].

۱-۳-۱ مدیریت درد نوروپاتیک

در مورد بیماران ضایعه نخاعی که درد نوروپاتیک و درد اسکلتی-عضلانی اصلی‌ترین دردهای آنان به شمار می‌آید، تأمین تغذیه مناسب، رطوبت‌دهی، دادن حرکتهای مناسب، مراقبت از وضعیت ستون مهره‌ها، دادن وضعیت صحیح به افراد از جمله اقداماتی است که در پیشگیری از ایجاد درد نوروپاتیک تأثیر فراوان دارد. پرهیز از استرس و فشار روانی مانند تنش و مشاجره، اضطراب و افسردگی و به علاوه، برنامه‌ریزی مخصوص برای نوبتهای مورد انتظار و غیر منتظره درد از جمله تمهیدات روانشناختی است که می‌تواند جهت کمک به بیمار صورت بگیرد. مدیریت این دردها به چند روش متنوع صورت می‌گیرد که در زیر به شرح مختصری راجع به هر یک می‌پردازیم [۱۳].

۱-۳-۱-۱ درمان‌های فیزیکی

شامل تمرینات درمانی به صورت فیزیوتراپی و کاردرمانی، ماساژ، طب سوزنی و هیدروتراپی که باید هرچه زودتر و حتی در مرحله حاد پس از آسیب شروع شود، می‌باشد. درمان‌های فیزیکی می‌توانند تأثیر بسزایی در کاهش و برطرف نمودن درد داشته باشند [۱۴].

⁵ Therapeutic window

۱-۳-۲-۱ درمان‌های دارویی

این نوع درمان‌ها، به طور شایع برای درمان درد در افراد دارای ضایعه نخاعی استفاده می‌شوند ولی نتایج حاصل از آنها متفاوت است. داروها به طور عمده در موارد زیر استفاده می‌شوند:

- درد ضعیف کننده و تحلیل برنده فرد
- دردی که باعث اختلال در چرخه خواب و بیداری فرد شده و مانع استراحت و خواب وی گردد.
- دردی که مانع شرکت فرد در برنامه‌های درمانی فیزیوتراپی و کاردرمانی می‌شود.

داروها تنها در صورتی در سایر موارد برای تسکین درد مورد استفاده قرار می‌گیرند که منافع و سودمندی مورد انتظار از آنها نسبت به عوارض بالقوه‌شان بیشتر باشد. این داروها عبارتند از: [۱۴]:

ضد دردهای (آنالژزیک‌های) شایع

مانند استامینوفن و آسپرین که می‌توانند به حد کافی باعث تسکین درد شوند و کمترین عوارض دارویی را دارند.

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی

مانند ایبوپروفن و ناپروکسن که عوارضی چون احتباس مایع و تخریب مخاط دستگاه گوارش و ایجاد گاستریت دارند و نتیجه درمانی آنها در تسکین درد کاملاً مشخص نیست. این داروها می‌توانند باعث تسکین درد شوند و یا اثری نداشته باشند.

داروهای ضداسپاسم

مانند بکلوفن که باعث کاهش درد اسکلتی عضلانی مزمن مرتبط با اسپاستیسیته می‌شود [۱۴].

ضد دردهای نارکوتیک

مانند کدئین، این داروها در حالت ایده‌آل تنها برای دوره‌ای کوتاه مدت و آن هم در صورتی که درد شدید باشد و باعث محدودیت عملکرد شود استفاده می‌گردند. عوارض این داروها عبارتند از: اختلال ذهن، مصرف بیش از حد، سوء مصرف، یبوست و تداخلات چند دارویی [۱۴].

داروهای سایکوتروپیک

مانند ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای: آمی‌تریپتیلین، ایمی‌پرامین. این داروها می‌توانند درد نوروپاتیک مانند درد غیرطبیعی مرکزی یا محیطی را تسکین دهند. اما این داروها با توجه به عوارض بالقوه‌ای که دارند بایستی با احتیاط تجویز شوند. عوارض این داروها عبارتند از: خواب‌آلودگی، تیرگی حواس و گیجی، خشک شدن دهان، احتباس ادراری و تغییر در اجابت مزاج [۱۴]. آرامبخش‌های اصلی مانند دیازپام و داروهای ضد تشنج برای تسکین درد می‌توانند مؤثر باشند. ضد افسردگی‌ها، برای انواع دردهای نوروپاتیک مؤثرند. مدارک نشان می‌دهد بهترین این داروها آمی‌تریپتیلین است. درخصوص مهارکننده‌های گیرنده‌های سروتونینی نظیر فلوکسیتین، اطلاعات کمی وجود دارد [۱۴].

داروهای ضد تشنج

داروهای ضد تشنج مانند کاربامازپین، برای تسکین درد نوروپاتیک پیشنهاد شده‌اند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد کاربامازپین برای تسکین درد حاد و مزمن، هردو مؤثر است. هرچند آزمون‌های انجام شده در سطح محدودی انجام شده است [۱۴].

۱-۳-۳-۱ تحریک الکتریکی^۶

تحریک الکتریکی می‌تواند باعث تسکین برخی از دردها در افراد ضایعه نخاعی شود.

- تحریک الکتریکی عصب از طریق زیرجلدی فرایندی غیرتهاجمی است که می‌تواند به طور موفقیت آمیزی درد اسکلتی عضلانی یا درد ناشی از ضایعه نخاعی را کاهش دهد. البته نتایج به دست آمده متغیر می‌باشد. تحریک الکتریکی عصب از طریق زیرجلدی می‌تواند باعث اختلال در هماهنگی بین اسفنکتر پیشابراهی خارجی و عضله دتروسور و اختلال عملکرد مثانه در افراد مبتلا به تتراپلژی شود.
- تحریک طناب نخاعی می‌تواند باعث تسکین ممتد درد صعب‌العلاج وابسته به ضایعه نخاعی شود. این روش به ویژه در افراد دارای ضایعه توراسیک ناکامل که دچار اسپاسم‌های دردناک و درد انقباضی می‌شوند مؤثر است.

از لحاظ درمان‌های طبی تجویز شده برای افراد ساکن در جامعه، داروهای خوراکی و درمان فیزیکی بیشترین استفاده را دارند، که در این میان نیز درمان با داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی شایع‌تر می‌باشد [۱۴].

^۶ Electrical Stimulation

۱-۳-۴-۱ جراحی و روش‌های تهاجمی

در مورد دردهای صعب‌العلاجی که به درمان‌های فوق جواب ندهند مشاوره جراحی مغز و اعصاب و ارجاع جهت روش‌های تهاجمی نظیر جراحی و... لازم می‌باشد [۱۴].

۲-۱ اسپاستیسیتی

اسپاستیسیتی، عبارتست از شرایطی که در آن عضلات خاصی به طور پیوسته منقبض می‌شوند. این انقباض موجب سفتی و گرفتگی ماهیچه‌ها شده و می‌تواند در حرکت، سخن گفتن، و الگوی راه رفتن فرد تداخل ایجاد کند. اسپاستیسیتی معمولاً در اثر آسیب به بخشی از مغز و یا نخاع که کنترل حرکات ارادی را بر عهده دارند به وجود می‌آید و می‌تواند در اثر وقوع ضایعه نخاعی، ام‌اس^۷، سی‌پی^۸، آسیب مغزی ناشی از فقدان اکسیژن، ضربه‌ی مغزی، جراحات شدید ناحیه سر و نیز بیماری‌های متابولیک به وجود آید.

از نشانه‌های این بیماری می‌توان به افزایش توناسیته‌ی عضله، انقباضات سریع و پی در پی عضلانی، اسپاسم عضله، رفلکس‌های تاندونی عمیق برانگیخته، قیچی شدن غیر ارادی پاها، و مفاصل خشک شده اشاره نمود. درجات اسپاستیسیتی می‌تواند از سفتی ناچیز عضله تا اسپاسم‌های ماهیچه‌ای شدید، دردناک و غیرارادی گسترش یابد. اسپاستیسیتی، همچنین می‌تواند با پروسه‌های مربوط به توانبخشی و نیز فعالیت‌های روزانه زندگی در بیماران بامشکلات خاص، اختلال ایجاد کند [۱۵].

۱-۲-۱ درمان اسپاستیسیتی

متخصصین با در نظر گرفتن شدت اسپاستیسیتی، سلامت عمومی بیمار و فاکتورهای دیگر، درمان مناسب را برای هر فرد پیشنهاد می‌کنند. این برنامه‌ی درمانی می‌تواند شامل هریک و یا تعدادی از روش‌های زیر باشد:

۱-۲-۱-۱ تمرینات فیزیکی و کشش

تمرینات کششی به نگر داشتن محدوده‌ی کامل حرکت بیمار و جلوگیری از کوتاه شدگی دائمی عضله کمک می‌کند [۱۶].

⁷ Multiple sclerosis

⁸ Cerebral palsy

۲-۱-۲-۱ بريس‌ها

بريس، وسيله‌ای است که یک مفصل و یا بخشی از بدن را در محل خود ثابت نگه می‌دارد، یا حرکت آن را در یک جهت خاص محدود کرده، یا به حرکت آن کمک می‌کند و نیروهای حاصل از وزن را کاهش می‌دهد. این ابزارها می‌توانند عضله را در وضعیت نرمال نگه داشته و از انقباض آن جلوگیری کنند [۱۶].

۳-۱-۲-۱ درمان با بکلوفن میان نخاعی (ITB)

این روش، دارو را جایی آزاد می‌کند که بیشترین تأثیر و کمترین عوارض جانبی همراه با داروهای خوراکی را دارد. در این روش یک پمپ کوچک طی عمل جراحی درون ستون فقرات ایمپلنت می‌شود. در مورد درمان با بکلوفن میان نخاعی، یک تست غربالگری استاندارد توسط متخصص انجام خواهد شد تا مشخص کند آیا این درمان برای بیمار مفید خواهد بود یا خیر [۱۶]. در فصل پنجم درباره‌ی این درمان توضیحات بیشتری داده خواهد شد.

۴-۱-۲-۱ داروهای خوراکی

چندین داروی خوراکی در دسترس هستند که می‌توانند به آرام شدن اعصاب به منظور جلوگیری از فرستادن پیام‌های متوالی به عضلات جهت انقباض کمک کنند. در صورت استفاده از داروهای خوراکی عوارض جانبی مانند ضعف، سرگیجه و یا حالت تهوع می‌تواند ایجاد شود [۱۶].

۵-۱-۲-۱ تزریق

برخی داروها را می‌توان به صورت تزریقی مورد استفاده قرار داد تا با مسدود کردن راه‌های عصبی، اسپاستیسیته را در گروهی از عضلات تسکین دهند. این نوع درمان فعالیت کلی عضله را ضعیف کرده و یا آن را فلج می‌کند. عوارض جانبی این روش بسیار حداقل شده است ولی همچنان می‌تواند خستگی عضلانی در محل تزریق را در پی داشته باشد [۱۶]. برای انتخاب درمان مناسب بیمار حتما باید با متخصص مربوطه جهت انتخاب مؤثرترین درمان مشورت کند. چراکه هر فردی نسبت به درمان‌های مختلف، پاسخ‌های متفاوتی می‌دهد [۱۷].

۳-۱ اسپاسم، اسپاستیسیته و ضایعات نخاعی

اسپاسم، از شایع‌ترین عوارضی است که در اثر ضایعه نخاعی در بخش‌هایی از بدن که تحت تأثیر ضایعه قرار گرفته‌اند مثل پاها، تنه، و یا بازوها ایجاد می‌شود. اسپاسم‌ها می‌توانند در هر

زمانی مثلا چند ساعت، چند هفته و یا چند ماه بعد از وقوع ضایعه نخاعی به وجود بیایند و معمولا ۲۴-۱۸ ماه پس از آسیب به حد اکثر خود می‌رسند.

بعد از ایجاد ضایعه نخاعی، اسپاسم‌ها به این دلیل به وجود می‌آیند که رفلکس‌ها نمی‌توانند به طور کامل توسط مغز کنترل شوند. پیام‌هایی که در حالت عادی از مغز به سمت نخاع و پایینتر ارسال می‌شوند تا جلوی رفلکس‌ها را بگیرند، بعد از ایجاد آسیب در نخاع، نمی‌توانند از این منطقه عبور کنند و در نتیجه رفلکس‌ها ناهماهنگ شده، اسپاسم اتفاق می‌افتد و عضو، حرکتی متناوب و نامنظم پیدا می‌کند.

لمس کردن، حرکت، فشار و یا درد می‌توانند برای ایجاد اسپاسم کافی باشند و پس از آن متوقف کردن اسپاسم ممکن است کاری بسیار دشوار باشد. اسپاسم‌ها می‌توانند در هر زمانی از شبانه روز اتفاق بیافتند ولی معمولا در هنگام صبح بدتر هستند. اگر اسپاسم به طور ناگهانی شدیدتر و دردناکتر از معمول شود و یا الگوی آن تغییر کند، این می‌تواند هشدار برای بیمار تلقی شود حاکی از اینکه مشکلی در بدن وی به وجود آمده است. اسپاسم، می‌تواند نشانه‌ای از بیماری‌های دیگری همچون عفونت مجرای مثانه، یبوست، زخم‌های فشاری و یا هر بیماری دیگری که ایجاد درد و ناراحتی می‌کند باشند [۱۸].

اگر اسپاسم‌ها زیاد شدید نباشند، می‌توانند مفید تلقی شوند. به این صورت که آنها می‌توانند موجب نگهداری توده‌ی عضله گردند، گردش خون را بهبود بخشند، تورم عضو را کاهش دهند، و یا حرکات خاصی را روی عضو انجام دهند. اکثر افراد می‌آموزند تا چگونه با اسپاسم زندگی کرده و آنرا کنترل نمایند. از طرف دیگر، اسپاسم‌های شدید می‌توانند مشکلاتی از قبیل: دشواری در انجام برخی فعالیت‌ها مانند نقل و انتقال، دراز کشیدن و یا نشستن، ایجاد زخم‌های فشاری در اثر اصطکاک و نیز انقباض مفاصل را در پی داشته باشند [۱۸].

دادن حرکات‌های پاسیو یا اکتیو به عضو در بیماران ضایعه نخاعی باید ۳ بار در هفته انجام گیرد، خوابیدن به پشت به مدت ۲۰ دقیقه در روز و ایستادن (در صورت توانایی بیمار) با استفاده از میله‌های پشتی و سایر وسایل از جمله درمان‌های فیزیکی اسپاسم در بیماران ضایعه نخاعی به حساب می‌آید.

در برخی موارد از روش‌های جراحی برای درمان اسپاستیسیته استفاده می‌شود. چندین پروسه‌ی مختلف جراحی وجود دارد که در این مورد به کار رفته است. هر چند که بسیاری از آنها بازگشت ناپذیر بوده و همواره به عنوان آخرین راه حل پیشنهاد می‌شوند [۱۸].

از آنجا که دردهای اسکلتی عضلانی به عنوان زیرمجموعه‌ای از دردهای نوروپاتیکی مطرح هستند و به آنها در بخش توصیف درد پرداخته شده است، از بحث اضافی در این مورد اجتناب می‌کنیم.

- [1] <http://plato.stanford.edu/entries/pain/>
- [2] Honore P, "Behavioral Assessment of Neuropathic Pain in Preclinical Models", Drug Development Research, 67:302-307(2006)
- [3] <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/>
- [4] Harden N, Cohen M, "Unmet needs in the management of neuropathic pain", J. Pain Sympt. Manage., 25:12-17(2003)
- [5] <http://www.merck.com/mmpe/sec16/ch209/ch209a.html>
- [6] Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA, "The epidemiology of chronic pain in the community", Lancet, 354:1248-1252(1999)
- [7] Ericksen J, Jensen MK, Sjøgren P, Ekholm O, Rasmussen NK, "Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark", Pain, 106:221-228(2003)
- [8] Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, "The clinical picture of neuropathic pain", Eur. J. Pharmacol., 429:1-11(2001)
- [9] Melzack R, "The short-form McGill Pain Questionnaire", Pain, 30:191-197(1987)
- [10] Turk DC, "Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for patients with chronic pain", Clin. J. Pain, 18:355-65(2002)
- [11] Gilron I, Watson C P, Cahill C, Moulin D, "Neuropathic pain: a practical guide for the clinician", CMAJ, 175:265-75(2006)
- [12] www.medicinenet.com
- [13] Smith P, Stebbing J, Timothy M, Tarkkila P, Abdulla A, "Neuropathic Pain and the Electrophysiology and Pharmacology of Nerve Injury", Drug Development Research, 4:140-153(2002)
- [۱۴] مزگان مقدم، رؤیا حبیبی، کیوان دوانگری، کاظم نظم ده، "توانبخشی جامع ضایعه نخاعی"، انتشارات سازمان بهزیستی کشور، ۱۳۸۶
- [15] <http://www.ninds.nih.gov/disorders/spasticity/spasticity.htm>
- [16] www.StrokeAssociation.org
- [17] www.health.qld.gov.au/qscis
- [18] Susan H. Pierson, "Outcome Measures in Spasticity Management", Muscle and Nerve, 6:36-60(1997)

فصل دوم - رهایش کنترل شده دارو

مقدمه

برای اولین بار در سال ۱۹۴۹، فردی به نام Wurster اختراع روش میکروانکپسولاسیون را به نام خود ثبت کرد. ثبت روش میکروانکپسولاسیون مایعات نیز در سال ۱۹۵۳ صورت گرفت. در دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰، روش میکروانکپسولاسیون پیشرفت‌های فراوانی کرد. در دهه ۱۹۷۰ ایمپلنت‌ها یا کاشتنی‌ها برای اولین بار معرفی شدند. کاربردهای مربوط به رهایش دارو از طریق پوست نیز در سال ۱۹۸۰ مطرح شدند و به تدریج پس از آن روش‌های رهایش دارو مرتبط با محل رهایش به وجود آمدند [۳].

۱-۲ معرفی سیستم‌های رهایش کنترل شده دارو

سیستم‌های رهایش تأخیری دارو بر اساس مبنای ساختاری آنها به چند دسته اصلی تقسیم می‌شوند: میکروانکپسولاسیون، تکنیک‌های فراپوستی، پلیمرها. کاربردهای پلیمرها در رهایش کنترل شده دارو در محل خاص عبارتند از: لیپوزوم‌ها، نانوذرات، سورفکتانت‌ها، سلول‌های قرمز خون، بردارهای ویروسی، رهایش پلیمری.

پروسه‌های فیزیکی دخیل در رهایش کنترل شده داروها را می‌توان به صورت زیر برشمرد:

نفوذ توده‌ای، نفوذپذیری غشائی، میکرو و ماکروویسکوزیتی

پروسه‌های فیزیکی دخیل در رهایش دارو هدایت شده در محل^۹ نیز به قرار زیر هستند:

شناسایی مولکولی، کشش سطحی، اثرات اسمزی، حلالیت-میزان تجمع کلئیدی،

دینامیک پلیمری [۱].

رهایش کنترل شده دارو، غلظت درمانی بهینه دارو را در خون حفظ کرده و طول مدت

فعالیت را در داروهای با نیمه عمر کوتاه افزایش می‌دهد. علاوه بر این، نرخ رهایش دارو را برای

پروفیل‌های رهایش طولانی‌مدت قابل پیش‌بینی و تکرارپذیر می‌کند. عوارض جانبی را از بین برده،

نیاز به مصرف مکرر داروها را از بین می‌برد. مانع اتلاف دارو شده و شرایط درمانی را بهینه می‌کند.

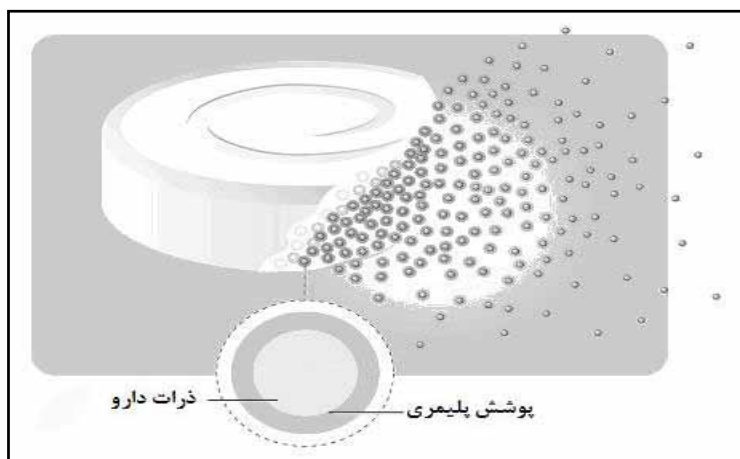
مهم‌ترین تأثیر آن نیز افزایش راحتی بیمار و بالا بردن کیفیت زندگی است [۲].

⁹ Site-directed Drug Delivery Systems

۲-۲ میکروانکپسولاسیون

روشی است که در آن ذرات و یا قطرات بسیار ریز به یک لایه پوشش داده می‌شوند و کپسول‌های کوچکی با ویژگی‌های مطلوب را نتیجه می‌دهند. در تعریفی نسبتاً ساده، یک میکروکپسول کروی کوچکی است که با یک دیواره‌ی یکنواخت احاطه شده است. به ماده‌ی درون میکروکپسول، هسته، فاز درونی^{۱۰}، و یا پرکننده^{۱۱} گفته می‌شود. به دیواره‌ی میکروکپسول نیز، پوسته، پوشش و یا غشاء گفته می‌شود. بعد از ظهور این روش در ۱۹۵۰، تحقیقات بسیار گسترده‌ای راجع به آن صورت گرفت. امروزه از این روش تقریباً در ۶۵ درصد روش‌های رهایش تأخیری دارو استفاده می‌شود. بسیاری از داروها، امروزه به شکل میکروکپسوله شده موجود بوده و به عنوان سیستم کنترل شده رهایش به کار می‌روند. از متداول‌ترین این محصولات می‌توان به داروهای آرتروز Bayer، کپسول‌های Eurand، Dimetapp، Dexatrim و Elixter اشاره کرد (شکل ۱-۲).

میکروانکپسولاسیون می‌تواند به دو روش شیمیایی و فیزیکی صورت بگیرد [۴].



شکل ۱-۲. نوع تجاری داروی میکروکپسوله شده با مارک Eurand [۴]

¹⁰ Internal phase

¹¹ Fill

۲-۳ کاشتنی‌های رهایش دارو

سیستم‌های کاشتنی رهایش دارو جهت جایگزینی روش‌های سنتی رهایش دارو مانند قرص‌ها و یا تزریقات زیر پوستی عرضه شدند. اگرچه که در مقایسه با سایر فرم‌های رهایش دارو، سیستم‌های کاشتنی هنوز در مراحل آغازین پیشرفت و تکامل قرار دارند. سیستم‌های کاشتنی که درحال حاضر موجود هستند شامل نورپلنت‌ها و انواع مختلف پمپ‌ها مانند پمپ رهایش انسولین و... می‌باشند. این ابزارها برای رهایش دارو مستقیماً درون جریان خون به منظور رسیدن به یک نرخ کنترل شده انتقال دارو طراحی شده‌اند. به عنوان مثال، نورپلنت‌ها، کاشتنی‌هایی هستند که به منظور جلوگیری از بارداری استفاده می‌شوند و هدف آنها جایگزینی داروهای خوراکی و یا تزریقی پیشگیری از بارداری می‌باشد. این کاشتنی از جنس پلیمر زیست تخریب‌ناپذیر سایلاستیک ساخته شده و شامل شش کپسول می‌باشد که هریک تقریباً ۳۴ میلی‌متر طول دارند و در ناحیه فوقانی بازو زیر پوست کاشته می‌شوند و هر کپسول شامل ۳۵ میلی‌گرم داروی ضدبارداری بوده که مستقیماً درون جریان خون آزاد می‌شود. این سیستم می‌تواند تا مدت ۵ سال مؤثر واقع شود [۵].

۲-۴ پمپ‌های کاشتنی رهایش دارو

پمپ‌های کاشتنی رهایش دارو به منظور درمان چندین نوع بیماری مزمن از جمله دیابت و سرطان‌ها به وجود آمدند. این پمپ‌ها نیاز به تزریق مکرر انسولین و یا داروهای مربوط به شیمی‌درمانی را برطرف می‌کند. علاوه بر مزایایی که این پمپ‌ها دارا می‌باشند، مانند هر سیستم دیگری شامل معایبی نیز هستند که از جمله آنها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: ساین این پمپ‌ها، عدم دسترسی کامل به محل آنها در بدن، احتمال نشت دارو از درون مخزن پمپ و نیز احتمال ایجاد عفونت به دلیل انجام عمل جراحی جهت کاشتن پمپ. پمپ‌های دارویی که درحال حاضر در بیماران استفاده می‌شوند بیشتر از نوع پریستالتیک می‌باشند. مدل‌های جدیدتر این پمپ‌ها شامل پمپ‌های فلوروکربنی و پمپ‌های اسمزی می‌باشند [۶]. در فصل ۴ به تفصیل راجع به این نوع ابزارهای رهایش کنترل شده دارو صحبت خواهد شد.

۲-۵ سیستم رهایش داروی فراپوستی

این سیستم‌ها شامل رهایش پیوسته‌ی مولکول‌های دارو از روی سطح پوست و از میان لایه‌های آن به درون سیستم گردش خون می‌باشد در اوایل دهه ۱۹۸۰، اولین پیچ‌های پوستی به صورت تجاری وارد بازار شدند. اولین آنها Transderm بود که داروی اسکوپولامین را جهت بیماری ضد حرکت (Anti-motion sickness) آزاد می‌کرد. پس از آن پیچ‌های پوستی داروی نیتروگلیسیرین به بازار آمدند که برای جلوگیری از آنژین مصرف می‌شدند [۷].

۲-۶ پلیمرها و رهایش کنترل شده دارو

رهایش کنترل شده دارو از یک پلیمر زمانی اتفاق می‌افتد که آن پلیمر (خواه طبیعی و خواه مصنوعی) به طور مناسبی با دارو و یا هر عامل بیولوژیکی دیگری، به گونه‌ای ترکیب شده باشد که ماده‌ی فعال طی یک الگوی از پیش طراحی شده از درون ماده آزاد شود. رهایش این ماده فعال می‌تواند طی یک دوره زمانی نسبتاً طولانی ثابت بوده، یا دوره‌ای باشد و یا تحت تأثیر محیط و یا رویدادهای خارجی فعال شود. در هر صورت، هدف از کنترل کردن رهایش دارو رسیدن به درمان‌های مؤثرتر بیماری‌ها و در عین حال کاهش دادن پتانسیل رسیدن غلظت داروها به مقادیری بسیار بالاتر و یا بسیار پایین‌تر از غلظت بهینه و مشکلات ناشی از این رویدادها می‌باشد [۸].

از جمله مزایای این سیستم‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره نمود [۸]:

- افزایش راحتی بیمار
- استفاده از میزان داروی کمتر جهت درمان
- کاهش عوارض جانبی موضعی و یا عمومی
- به حداقل رساندن انباشته شدن دارو در بدن
- کاهش احتمال عدم اثرگذاری دارو
- بالا رفتن کیفیت و بازدهی درمان
- امکان بیشتر کنترل شرایط درمانی
- کاهش نوسانات میزان دارو در جریان خون
- افزایش رسانش دارو به بدن (bio-availability) در مورد برخی

داروها

- قابلیت ایجاد اثرات خاص دارویی
- کاهش هزینه‌ها

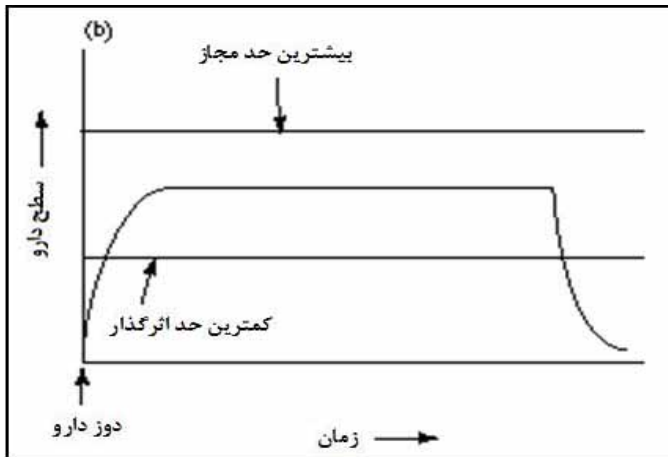
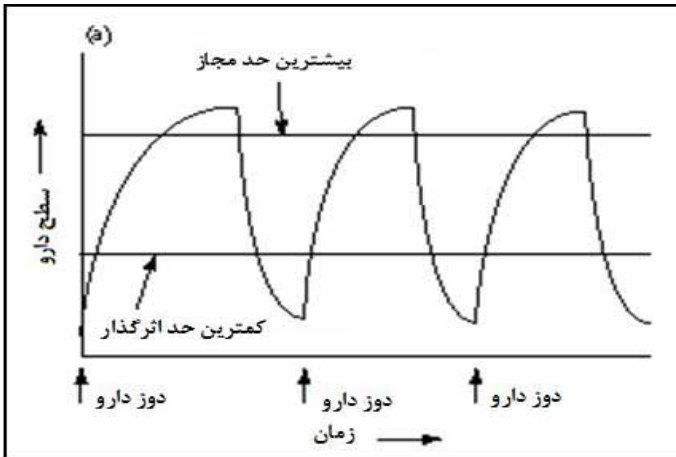
معایب این سیستم‌ها نیز عبارتند از:

- آزاد شدن ناگهانی مقدار زیادی دارو در بدن (dose dumping)
- محدود شدن امکان تنظیم دقیق دوز دارو
- افزایش احتمال وقوع متابولیسم کبدی (first-pass metabolism)
- وابستگی به زمان ماندگاری دارو در لوله‌ی معدی- روده‌ی ای
- آغاز تأخیری (delay onset)

مهم‌ترین اصل در رهایش کنترل شده دارو این است که در این سیستم‌ها، می‌توان سرعت جذب دارو در بدن را تحت کنترل قرار داد ولی هرگز نمی‌توان سرعت حذف دارو و یا سرعت متابولیسم دارو در بدن را پس از جذب آن کنترل نمود.

بنابراین، اگرچه که هدف از طراحی سیستم‌های رهایش کنترل شده دارو، رساندن دارو تحت نرخ ثابت است ولی مقدار درمانی دارو در خون (therapeutic level) هیچگاه ثابت نبوده و همواره نوسان می‌کند. در این میان سیستم رهایش کنترل شده‌ای بهترین تلقی می‌شود که فاصله‌ی میان بالاترین و پایین‌ترین حد آن در جریان خون، کمترین باشد [۸].

لذا، قبل از طراحی یک سیستم رهایش کنترل شده دارو، دانستن پروفیل فارماکوکینتیک دارو متناسب با کینتیک رهایش دارو از سیستم طراحی شده، بسیار با اهمیت است. هدف بسیاری از سیستم‌های رهایش کنترل شده رسیدن به یک پروفیل رهایش است که در یک دوره زمانی بلند مدت، سطح دارو در خون را در حد مورد نیاز نگه دارد. در روش‌های سنتی مصرف دارو مانند قرصها و یا تزریقها، سطح دارو در خون از پروفیل نشان داده شده در شکل ۲a-۲ پیروی می‌کند که در آن، سطح دارو پس از هر بار استفاده افزایش پیدا کرده و سپس تا زمان تزریق بعدی یک سیر نزولی را طی می‌کند. نکته‌ی کلیدی در مورد استفاده سنتی از داروها این است که سطح ماده فعال در خون باید بین یک حد ماکزیمم که ممکن است آثار سمیت از خود نشان دهد، و یک حد مینیموم که کمتر از آن دارو اثرگذاری خود را از دست می‌دهد، باقی بماند. در مقابل، در سیستم‌های رهایش کنترل شده دارو که برای استفاده طولانی مدت طراحی شده‌اند، سطح دارو در خون از پروفیل نشان داده شده در شکل ۲b-۲ پیروی می‌کند، به این صورت که بین دو حد ماکزیمم و مینیموم برای یک دوره‌ی زمانی طولانی ثابت باقی می‌ماند. بسته به فرمولاسیون و کاربرد داروها، این دوره‌ی زمانی می‌تواند از ۲۴ ساعت تا یک ماه و یا حتی ۵ سال تغییر کند.



شکل ۲-۲. سطح دارو در خون: (a) در روش‌های سنتی استعمال دارو (b) در روش‌های کنترل شده رهایش دارو [۹]

در سال‌های اخیر، فرمولاسیون‌ها و پلیمرهای مورد استفاده در رهایش کنترل شده دارو بسیار پیچیده‌تر شده‌اند و قابلیت‌های این سیستم‌ها بسیار فراتر از افزایش مدت رهایش مؤثر یک داروی خاص رفته است. به عنوان مثال، سیستم‌های جدید رهایش کنترل شده دارو، می‌توانند به تغییرات بیولوژیکی محیط پاسخ داده و با تأثیرپذیری از آن، رهایش یک داروی خاص را انجام داده و یا پروسه‌ی رهایش را قطع کنند [۹]. علاوه بر این، تحقیقات گسترده در این زمینه به ساخت و سنتز موادی منجر شده است که برای سیستم‌های رهایش هدفمند دارو که در آن یک فرمولاسیون خاص به سمت یک سلول، بافت و یا محل مشخص هدایت می‌شود تا دارویی که در آن قرار داده

شده است را آزاد نماید، مورد استفاده می‌گیرد. در حالیکه این پژوهش‌ها در مراحل اولیه خود قرار دارد، تکنولوژی‌های مختلفی که هر روز ظهور می‌کنند، امکانات جدیدی را پیش روی دانشمندان برای تحقیقات بیشتر قرار می‌دهند.

گروهی از بیومتریال‌ها، تا کنون برای رهایش داروها و نیز سایر عوامل فعال استفاده شده‌اند. اولین گروه از این پلیمرها، در اصل برای مقاصد دیگر غیر بیولوژیکی استفاده می‌شده‌اند و فقط به دلیل خصوصیات مطلوب فیزیکی که داشته‌اند در این زمینه به کار رفته‌اند به عنوان مثال می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- پلی‌یورتان‌ها به دلیل الاستیسیته بالا
- پلی‌سایلوکسان یا سیلیکونها به دلیل خاصیت عایق سازی خوب
- پلی‌متیل متاکریلات به دلیل استحکام فیزیکی و خاصیت گذردهی نور
- پلی‌وینیل الکل به دلیل آبدوستی و استحکام
- پلی‌اتیلن به دلیل چقرمگی بالا و عدم تورم در محیط‌های آبی
- پلی‌وینیل پیرولیدون به جهت قابلیت‌های سوسپانسیونی مطلوب

به منظور موفقیت استفاده از این پلیمرها در فرمولاسیون‌های کنترل شده رهایش دارو، یک ماده باید از لحاظ شیمیایی خنثی بوده و عاری از هرگونه ناخالصی قابل نشت باشد. این ماده همچنین باید ساختار فیزیکی مناسبی همراه با کمترین پیرسازی غیرمطلوب و کاملاً آماده برای قرارگیری تحت فرآیندهای مختلف باشد [۱۰].

برخی از مواد که در حال حاضر استفاده می‌شوند و یا تحت مطالعه برای رهایش کنترل شده دارو قرار دارند شامل موارد زیر می‌شوند:

- پلی‌هیدروکسی اتیل متاکریلات
- پلی‌وینیل پیرولیدون
- پلی‌متیل متاکریلات
- پلی‌وینیل الکل
- پلی‌اکریلیک اسید
- پلی‌اکریلیک آماید
- پلی‌اتیلن وینیل استات
- پلی‌اتیلن اکساید [۱۱]
- پلی‌متاکریلیک اسید

هرچند که در سال‌های اخیر، پلیمرهای دیگری فقط با هدف کاربردهای پزشکی طراحی شده و وارد عرصه رهایش کنترل شده گشته‌اند. بسیاری از این مواد طوری طراحی شده‌اند که با قرار گرفتن درون بدن تخریب شوند. از جمله:

- پلی لاکتید
- پلی گلایکولید
- کوپلیمر لاکتید-گلایکولید
- پلی انیدرید
- پلی اورتواستر

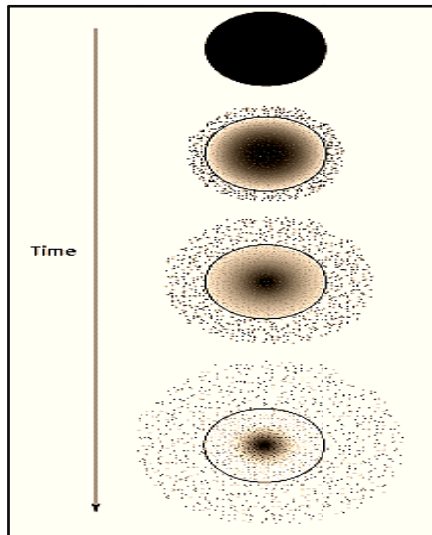
در اصل، پلی لاکتیدها و گلایکولیدها به عنوان مواد سازنده‌ی نخ‌های بخیه قابل جذب استفاده می‌شدند و کار کردن روی این پلیمرها به عنوان سیستم‌های رهایش کنترل شده دارو امری طبیعی بوده است. مهم‌ترین مزیت این پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر این است که بعد از تخریب به مولکول‌های سازگار بیولوژیکی شکسته می‌شوند که تحت متابولیسم بدن قرار گرفته و از طریق مسیرهای معمول متابولیسمی از بدن حذف می‌شوند. هرچند که محصولات جانبی حاصل از تخریب مواد زیست تخریب‌پذیر موادی هستند که باید توسط بدن تحمل شده و یا کمترین اثر مضر را درون محیط بیولوژیکی داشته باشند [۱۲]. برای کاربرد پلی لاکتیدها و پلی گلایکولیدها درون محیط بدن، عملیات استریلیزاسیون آنها توسط پرتوی گاما انجام می‌گیرد [۱۳].

این محصولات حاصل از تخریب -چه مطلوب و چه نامطلوب- باید به طور کامل تحت آزمایش قرار بگیرند، چراکه چندین فاکتور مختلف روی تخریب زیستی مواد تأثیرگذارند. برخی از مهم‌ترین این فاکتورها عبارتند از:

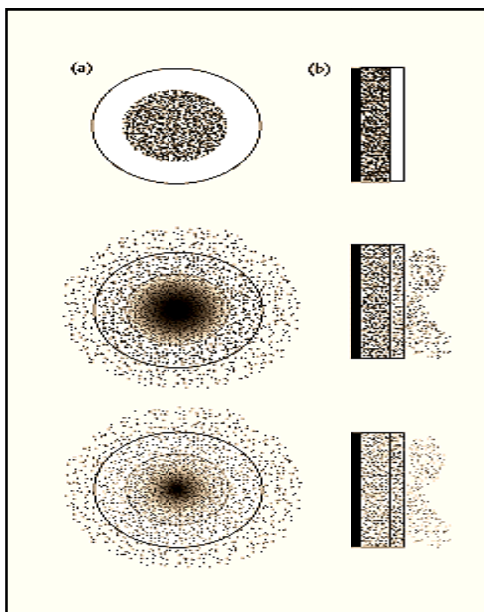
- ساختار شیمیایی
- ترکیب شیمیایی
- توزیع واحدهای تکرار شوند در مولتیمرها
- حضور گروه‌های یونی
- حضور گروه‌های غیر معمول و یا نقص در زنجیره
- وزن مولکولی
- توزیع وزن مولکولی
- مورفولوژی (آمورف یا نیمه کریستالین، ریزساختار، تنش‌های باقی مانده)
- شرایط فرآوری
- پخت
- پروسه استریلیزاسیون

- سابقه‌ی ذخیره سازی
- شکل
- محل کاشت
- ترکیبات قابل جذب (آب، چربیها، یونها و غیره)
- فاکتورهای فیزیکوشیمیایی (تبادل یونی، قدرت یونی، pH)
- مکانیسم هیدرولیز (آنزیم‌ها در مقابل آب) [۱۲].

سه مکانیسم اصلی وجود دارد که عوامل فعال، تحت آن مکانیسم‌ها می‌توانند از سیستم رهایش دارو آزاد شوند: دیفوزیون، تخریب و تورم (که دیفوزیون را در پی دارد). هریک و یا تمامی این مکانیسم‌ها می‌توانند در یک سیستم رهایش اتفاق بیافتند. دیفوزیون، زمانی اتفاق می‌افتد که یک دارو یا ماده فعال دیگر از میان پلیمری که ابزار رهایش کنترل شده دارو را می‌سازد عبور می‌کند. دیفوزیون می‌تواند در یک مقیاس میکروسکوپی -از طریق تخلخل‌های موجود در ماتریس پلیمری- یا در یک سطح مولکولی، از طریق عبور از میان زنجیرهای پلیمری اتفاق بیافتد. مثال‌هایی از سیستم‌های رهایش مبتنی بر دیفوزیون در شکل‌های ۲-۳ و ۴-۲ آمده است.



شکل ۲-۳. رهایش دارو از یک سیستم رهایش پلیمری ماتریسی [۱۲]



شکل ۲-۴. رهایش دارو از یک سیستم مخزنی: (a) سیستم کاشتنی یا خوراکی (b) سیستم رهایش [۱۲]

در شکل ۲-۳، یک پلیمر و ماده فعال به منظور تشکیل سیستم ماتریس به طور کامل یکنواخت با هم مخلوط شده‌اند. دیفوزیون زمانی اتفاق می‌افتد که دارو از میان ساختار پلیمری به سمت محیط خارجی حرکت می‌کند. در این نوع سیستم همچنان که رهایش ادامه پیدا می‌کند، سرعت آن به طور نرمال کاهش می‌یابد و این بدان علت است که ماده فعال با گذشت زمان باید مسیر طولانی‌تری را طی کند تا به محیط برسد و بنابراین زمان بیشتری طول می‌کشد تا آزاد شود [۱۴].

برای سیستم مخزنی نشان داده شده در شکل ۲-۳a و ۲-۳b، نرخ رهایش دارو می‌تواند نسبتاً ثابت باقی بماند. در این طراحی، یک مخزن - که می‌تواند داروی جامد، محلولی رقیق از دارو، و یا محلولی با غلظت بسیار بالای دارو باشد - توسط یک غشاء یا لایه‌ی نازک از جنس ماده‌ای که سرعت رهایش را کنترل می‌کند احاطه شده است.

تنها ساختاری که به صورت کامل مؤثری رهایش دارو را محدود می‌کند، لایه‌ی پلیمری احاطه‌کننده مخزن می‌باشد. از آنجا که این لایه پلیمر پوششی، ضرورتاً یکنواخت بوده و ضخامت آن تغییر نمی‌کند، نرخ دیفوزیون ماده فعال می‌تواند در طول مدت استفاده از این سیستم رهایش تقریباً ثابت نگه داشته شود. سیستمی که در شکل ۲-۳a نشان داده شده است، نمونه‌ی یک سیستم رهایش کاشتنی و یا دهانی است در حالیکه سیستم نشان داده شده در شکل ۲-۳b یک

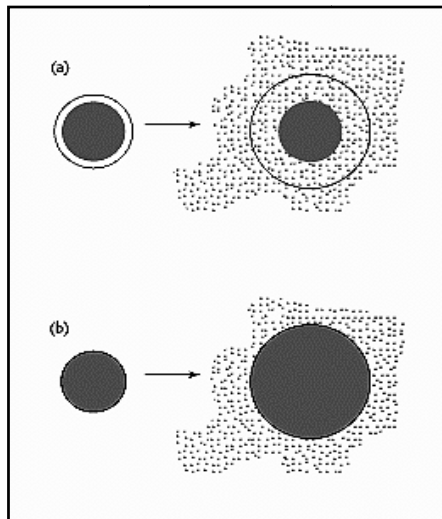
سیستم رهایش داروی میان‌پوستی را نمایش می‌دهد، که در واقع در آن رهایش دارو از یک طرف وسیله انجام می‌گیرد.

ممکن است اینگونه تصور شود که وقتی ماده فعال به درون محیط خارج آزاد شود، هرگونه کنترل ساختاری روی رهایش دارو متوقف شده است. با این وجود، این اتفاقی نیست که همیشه به وقوع می‌پیوندد. در مورد رهایش دارو با سیستم میان‌پوستی نفوذ دارو از میان لایه‌های پوست شامل یک سری مراحل اضافی دیفیوژیون و انتقال فعال می‌شود [۱۴].

در مورد سیستم‌های کنترل شده توسط نفوذ که پیش از این تشریح شدند، ابزار رهایش دارو اساساً در محیط بیولوژیکی پایدار بوده و سایز آن به سبب تورم و یا تخریب تغییری نمی‌کند. در این سیستم‌ها، مجموعه‌ی ماتریس پلیمری و ماده زیست‌فعال مورد نظر، در اثر قرارگیری سیستم رهایش در محیط بیولوژیک اجازه‌ی نفوذ دارو را از میان تخلخلها و یا ساختار ماکرومولکولی پلیمر را می‌دهد بدون اینکه هیچ تغییری را درون خود پلیمر القاء کند.

۷-۲ سیستم‌های حساس به محیط

در طراحی یک سیستم رهایش دارو این امکان نیز وجود دارد که آنرا طوری تنظیم نمود تا رهایش عامل و یا عوامل از آن زمانی آغاز شود که این سیستم در یک محیط مناسب بیولوژیکی قرار بگیرد. سیستم‌های رهایش کنترل شده توسط تورم در ابتدا خشک بوده و وقتی در بدن قرار می‌گیرند با جذب آب و یا سایر سیالات بدن موجود در محیط، متورم می‌شوند. تورم باعث افزایش میزان حلال آبی موجود در فرمولاسیون پلیمر و نیز سایز مش‌ها در آن می‌شود و همین منجر به نفوذ دارو از میان شبکه‌ی تورم یافته‌ی پلیمر به سمت محیط خارج می‌شود.



شکل ۲-۵. رهایش داروی کنترل شده بوسیله‌ی تورم: (a) سیستم مخزنی (b) سیستم ماتریسی [۱۴]

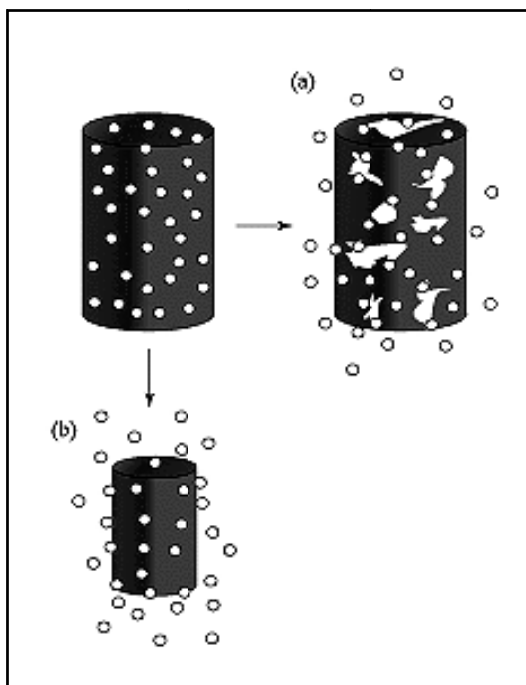
مثال‌هایی از این نوع سیستم در شکل‌های ۲-۲۵ و ۲-۲۵b به ترتیب برای سیستم‌های ماتریسی و مخزنی نشان داده شده است. اکثر موادی که در سیستم‌های رهایش کنترل شونده به وسیله تورم استفاده می‌شوند، بر پایه‌ی هیدروژل‌ها ساخته می‌شوند که در واقع پلیمرهایی هستند که با قرار گرفتن در تماس نزدیک به آب و یا سایر سیالات بیولوژیکی بدون اینکه در این مایعات حل شوند، متورم می‌گردند. این هیدروژل‌ها می‌توانند مقدار فراوانی از سیال را جذب کنند. در حالت تعادل، معمولاً برای ساختاری که حاوی ۹۰-۶۰٪ سیال می‌باشد فقط ۳۰-۱۰٪ پلیمر کافی است [۱۴]. یکی از برجسته‌ترین و مفیدترین امتیازات قابلیت تورم پلیمرها زمانی آشکار می‌شود که تورم بتواند در نتیجه‌ی یک تغییر در محیط پیرامون سیستم رهایش، آغاز شود. بسته به پلیمر مورد استفاده، تغییرات محیطی می‌تواند شامل pH، دما یا نیروی یونی باشد و سیستم می‌تواند در برابر هر یک از این فاکتورهای محیطی کوچکتر شده و یا متورم گردد. برای بیشتر این نوع پلیمرهای حساس به محیط، تغییرات ساختاری که در آنها اتفاق می‌افتد برگشت‌پذیر بوده و یا با تغییرات بعدی محیط خارج تکرار شدنی می‌باشد. از آنجا که به طور بالقوه بسیاری از پلیمرهای مفید حساس به pH در مقادیر بالای pH متورم می‌شوند و در pH پایین کوچکتر می‌شوند، رهایش دارو بسته به افزایش pH محیط آغاز می‌شود. این نوع مواد برای سیستم‌هایی مانند رهایش دهانی، ایده‌آل به نظر می‌رسند که در آنها دارو در مقادیر pH پایین یعنی در معده آزاد نشده بلکه با بالا رفتن pH در قسمت‌های بالای روده‌ی کوچک آزاد شده و جذب می‌گردد [۱۶].

۲-۸ سیستم‌های زیست تخریب پذیر

تمامی سیستم‌های توصیف شده در بالا، سیستم‌هایی بر مبنای پلیمرهایی هستند که ساختار شیمیایی آنها بعد از آنچه در طول تورم اتفاق می‌افتد، تغییری نمی‌کند. اما، توجه و تلاش تحقیقاتی زیادی روی پلیمرهای زیست تخریب پذیر متمرکز شده است. این نوع مواد درون بدن در اثر پروسه‌های زیستی طبیعی تخریب شده و دیگر نیازی به خارج کردن سیستم رهایش دارو از بدن پس از کامل شدن آزادسازی ماده فعال وجود ندارد. بسیاری از پلیمرهای زیست تخریب پذیر طوری طراحی شده‌اند که در اثر هیدرولیز زنجیره‌های پلیمری تخریب شده و به ترکیبات زیستی قابل قبول و کوچکتر تبدیل می‌شوند. در برخی موارد -مانند پلی‌لاکتید، پلی‌گلیکولید و کopolymerهای آنها- پلیمر در انتها به لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید شکسته شده، وارد چرخه‌ی کرب^{۱۲} شده و پس از آن به دی‌اکسید کربن و آب تجزیه شده و و طی پروسه‌های طبیعی از بدن

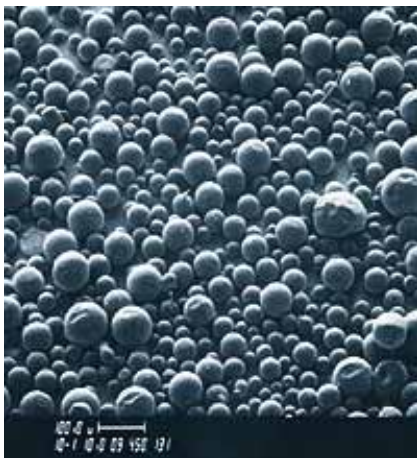
¹² Krebs's Cycle

دفع می‌شود. تخریب ممکن است به صورت هیدرولیز توده‌ای نیز اتفاق بیافتد، که در آن پلیمر تحت یک تخریب یکنواخت ماتریسی قرار می‌گیرد مانند آنچه در شکل ۲-۲۶ نشان داده شده است [۱۷]. برای برخی پلیمرهای زیست تخریب پذیر، به خصوص پلی انیدریدها و پلی اورتواسترها، تخریب تنها در سطح پلیمر اتفاق می‌افتد و در نتیجه‌ی آن نرخ رهایش به مساحت سطح سیستم رهایش دارو وابسته است (شکل ۲-۲۶b).



شکل ۲-۶. رهایش دارو از سیستم‌های زیست تخریب پذیر: (a) فرسایش توده‌ای (b) فرسایش سطحی [۱۷]

رایج‌ترین فرمولاسیون‌ها برای این مواد زیست تخریب پذیر میکروذرات هستند که برای سیستم‌های رهایش دهانی و حتی اغلب برای سیستم‌های رهایش تزریقی زیرپوستی استفاده شده‌اند. در صورت استفاده از سیستم‌های ساخت مناسب، میکروذرات کوپلیمر پلی لاکتید-گلایکولید می‌توانند طی یک رفتار تقریباً یکنواخت به منظور ساخت میکرواسفرهایی با تخلخل‌هایی در مقیاس نانو تهیه شوند (شکل ۷-۲). این ذرات طی مکانیسم هیدرولیز توده‌ای در آب یا سیالات بدن قرار گرفته و تکه‌های پلیمری را بازپس می‌دهند. این تکه‌های پلیمر به عنوان مثال در شکل ۲-۸ برای میکروذرات کوپلیمر لاکتید-گلایکولید ۷۵:۲۵ پس از ۱۳۳ روز تخریب در آب نشان داده شده است.



شکل ۷-۲. میکروذرات زیست تخریب پذیر PLGA 60:40 [۱۸]

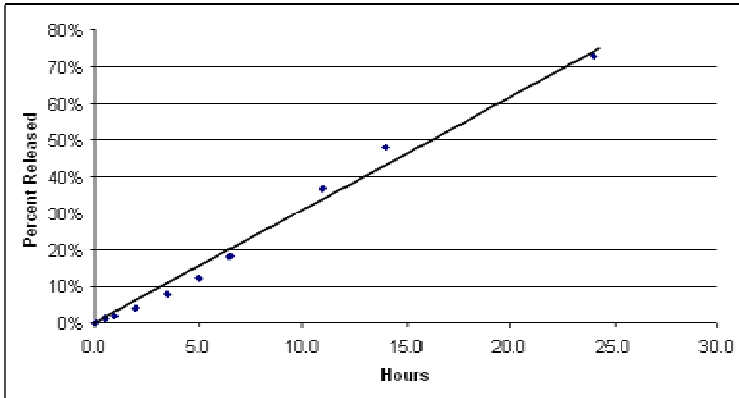


شکل ۸-۲. میکروذرات زیست تخریب پذیر PLGA 75:25 پس از ۱۳۳ روز تخریب در آب [۱۸]

تحقیقات جدید در زمینه رهایش دارو به عرصه سیستم‌های رهایش پاسخی مربوط می‌شوند، چراکه از طریق این سیستم‌ها امکان رهایش داروها از ابزارهای کاشتنی در پاسخ به مثلاً یکی از فاکتورهای خونی قابل اندازه‌گیری و یا رهایش یک دارو دقیقاً در یک محل مورد هدف، امکان پذیر می‌گردد [۱۸].

۲-۹ الگوی رهائش ماده فعال

به طور کلی منحنی‌های رهائش یک ماده فعال به سه دسته تقسیم می‌شود که شامل رهائش از درجه صفر، درجه یک و درجه جذر زمان می‌باشد.

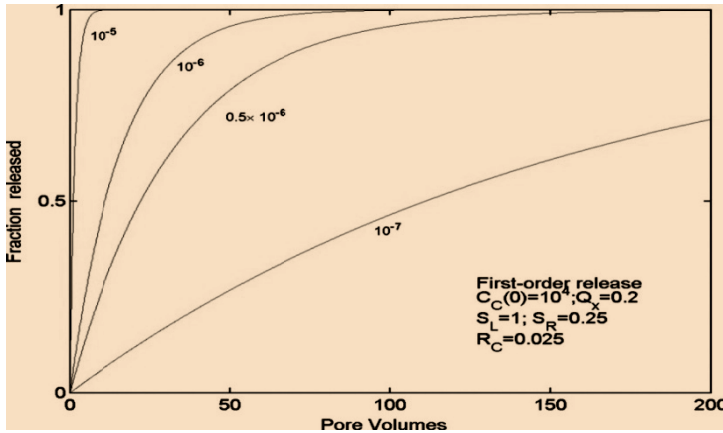


شکل ۲-۹. رهائش درجه صفر داروی ناپروزیل [۱۹]

در رهائش از درجه صفر، سرعت رهائش تا زمان تهی شدن سیستم از دارو ثابت باقی می‌ماند (شکل ۲-۹). این نوع رهائش به طور مستقیم با هندسه‌ی سیستم در ارتباط است و ارتباطی با ترکیب داروی به کار رفته ندارد [۱۹].

در رهائش از درجه‌ی یک، سرعت رهائش متناسب با مقدار داروی باقی مانده در سیستم

می‌باشد.



شکل ۲-۱۰. منحنی‌های رهائش درجه یک برای چهار نوع غشاء رهائش دارو [۱۹]

در رهایش از درجه یک سرعت رهایش با زمان کاهش می‌یابد و زمانی که سیستم از دارو تهی می‌شود سرعت رهایش به سمت صفر میل می‌کند (شکل ۱۰-۲). در این نوع رهایش، سرعت رهایش قبل از اینکه سیستم از دارو تهی شود به صفر می‌رسد. این حالت عملاً مطلوب نیست. رهایش از درجه یک معمولاً در سیستم‌هایی که کنترل نشده‌اند مشاهده می‌شود و رهایش از درجه جذر زمان نیز در سیستم‌هایی مشاهده می‌شود که ماتریس حامل دارو در طول مدت رهایش متورم می‌شود. رهایش از درجه جذر زمان برای داروهایی که احتیاج به یک دوز بالای اولیه و دوز ثابت ثانویه دارند مشاهده می‌شود [۱۹].

۱۰-۲ مدل‌سازی ریاضی در سیستم‌های رهایش دارو

بسیاری از سیستم‌های رهایش دارو را می‌توان به وسیله دو قانون نفوذ فیک بیان نمود:

$$J_i = -D_{ip} \frac{dc_i}{dx} \quad \frac{\partial c_i}{\partial t} = D_{ip} \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2}$$

که در آن J_i شار دیفیوژیون، D_{ip} ضریب نفوذ ماده حل‌شونده از میان پلیمر، C_i میزان ماده در واحد حجم، x مسافت و t زمان می‌باشد.

در بیان این قانون دوفرض در نظر گرفته شده‌است. فرض اول، نفوذ یک بعدی است و برای توصیف خروج دارو از سیستم‌های مسطح ضخیم و یا سیستم‌های استوانه‌ای کوتاه به کار می‌رود. فرض دوم، مستقل بودن ضریب نفوذ از غلظت است [۲۰].

در حمل‌کننده‌های دارویی، انتقال ماده حل‌شونده از میان پلیمر به علت نفوذ مولکولی و گرادیان غلظت می‌باشد. لازم به ذکر است که هر یک از روش‌های رهایش کنترل شده دارو، فرمول‌های خاص خود را دارند [۲۰].

یکی از روش‌های ایجاد تغییرات در فارماکوکینتیک دارو و مدت زمان عملکرد آن، ایجاد اتصالات کوالان با پلیمرهایی نظیر پلی‌اتیلن گلیکول است. با تغییر دادن دارو از یک مولکول بزرگ به مولکولی کوچک، توزیع زیستی دارو تغییر خواهد کرد، از این شیوه در شیمی درمانی سرطان استفاده شده است [۲۰].

۱۱-۲ کاربرد رهایش دارو در کنترل درد و اسپاستیسیته

امروزه مدیریت دردهای مزمن، از طریق رهایش دارو در ناحیه‌ی میان نخاع^{۱۳} استفاده روزافزونی پیدا کرده است [۲۲]. تسکین درد از طریق ستون فقرات از قرن ۱۹ میلادی و با کشف

¹³ Intrathecal

کوکابین، آغاز شد [۲۳۱]. از جمله اولین کسانی که تسکین درد را از طریق مصرف دارو در ناحیه نخاعی مورد استفاده قرار داد Rudolph Matas در سال ۱۹۰۰ بود که کشف کرد اختلاط مورفین و کوکابین، عوارض جانبی استفاده از کوکابین را تا حد زیادی کاهش می‌دهد [۲۴]. گزارش وی توسط Otojiro Kitagawa در سال ۱۹۰۱ پیگیری شده و نتایج آن تحت عنوان استفاده از مورفین در ناحیه نخاع جهت درمان التهاب مهره‌ها به چاپ رسید [۲۵]. تا سال ۱۹۷۳ و کشف گیرنده‌های عصبی موادمسکن در ناحیه نخاع، هیچ توضیح علمی و منطقی جهت چگونگی تأثیر رهایش داروهای مسکن در این ناحیه وجود نداشت [۲۶-۲۸]. اولین استفاده کلینیکی از یک ابزار کاشتنی رهایش دارو در ناحیه نخاع جهت تسکین دردمزمن تومورهای بدخیم در سال ۱۹۸۱ گزارش شده است [۲۹]. پمپ‌های کاشتنی، مقادیر بسیار کم دارو را مستقیماً درون مایع مغزی-نخاعی آزاد می‌کنند. این پمپ‌ها می‌توانند رهایش دارو را با برنامه ریزی‌های بسیار پیچیده‌ای انجام دهند. پمپ‌های کاشتنی معمولاً هر ۱ تا ۳ ماه یک بار باید مجدداً پر شوند. هیچ مدرکی مبنی بر اینکه این پمپ‌ها از نظر کلینیکی نسبت به تزریق یکباره^{۱۴} و یا رهایش کنترل‌شده^{۱۵} دارو مؤثرتر باشند، وجود ندارد [۳۰].

انقباض‌های شدید ماهیچه‌ای، نوعی اختلال عصبی بسیار ناتوان‌کننده است که معمولاً با تزریق پیوسته داروی بکلوفن در ناحیه میان ستون فقرات و نخاع، توسط پمپ‌های کاشتنی درمان می‌شود. این پمپ‌ها بسیار گران‌قیمت بوده، استفاده از آنها دشوار و در برخی موارد همراه با عوارض جانبی است [۳۱]. به دلیل هزینه زیاد عمل جراحی جهت کاشتن این پمپ‌ها و نیز، دوران پیگیری کلینیکی [۳۲]، استفاده از این پمپ‌ها به بیماران خاصی محدود شده است. علاوه بر این، بالا بودن احتمال عفونت و نیز عملکرد نامناسب کاتتر (از جمله ایجاد پارگی در کاتتر و یا جدا شدن اتصال آن به پمپ) در این پمپ‌ها، معمولاً موجب قطع استفاده از آنها می‌شود [۳۳]. ظهور یک سیستم رهایش میان نخاعی و کنترل شده بکلوفن می‌تواند بسیاری از مشکلات گزارش شده در مورد پمپ‌های کاشتنی را حل نماید. این فرمولاسیون‌ها می‌بایستی زیست سازگار، زیست تخریب پذیر بوده و کاربری آنها نیز آسان باشد. در میان تمامی فرمولاسیون‌های پیشنهاد شده برای رهایش نخاعی داروها، کوپلیمر PLGA توانسته است تمامی این انتظارات را برآورده سازد [۳۴].

Benoit *et al.* در سال ۱۹۹۹ اولین مقاله با موضوع انکپسوله کردن بکلوفن درون میکروسفرهای PLGA را منتشر کردند [۳۵]. پس از این مطالعات اولیه، چندین مشکل به صورت حل نشده باقی ماند، از جمله اینکه الگوی رهایش بکلوفن از درون میکروسفرها، با اثر انفجاری (Burst effect) همراه بود. از طرف دیگر، کوپلیمر استفاده شده فقط به مدت ۴ هفته قابلیت

¹⁴ Bolus injection

¹⁵ Controlled release

رهایش را از خود نشان داده و سپس تخریب می‌شد. به همین دلیل، این گروه نتایج مطالعات تکمیلی خود را در سال ۲۰۰۴ منتشر ساخت که در آن با اصلاح ساختار کوپلیمر، مدت زمان تخریب آنرا کاهش داده و در نتیجه طول دوره رهایش در آن افزایش یافته بود (۶ ماه) [۳۱].

در میان تمامی سیستم‌های پیشنهاد شده برای رهایش کنترل شده داروها در نخاع، کاشتنی‌ها و میکرواسفرها، تنها سیستم‌های با قابلیت رهایش تأخیری دارو برای هفته‌ها تا ماه‌ها می‌باشند [۳۶]. Benoit *et al.* با تکمیل مطالعات قبلی در سال ۲۰۰۵، نتایج حاصله در زمینه کاهش اثر انفجاری در ساعات اولیه بعد از تزریق دارو را اعلام کردند. طبق این گزارشات اثر انفجاری در نتیجه اصلاحات انجام شده روی سیستم تا حدی کاهش یافته بود اما برای حد اقل شدن آن نیاز به مطالعات تکمیلی وجود داشت [۳۷].

مورفین به صورت خوراکی، جهت کنترل دردهای مزمن و یا سرطانی، زمانی که داروهای کم اثرتر دیگر جواب ندهند، تجویز می‌شود و نیازمند چندین نوبت استفاده در طول روز می‌باشد [۳۸]. در سال ۲۰۰۳، Morales *et al.* مطالعه‌ای مقایسه‌ای روی رهایش تأخیری مورفین از دو سوسپانسیون پلیمری متفاوت انجام دادند. این سیستم‌های رهایش کنترل شده موجب کاهش تعداد دفعات مصرف دارو شده و کیفیت زندگی بیماران را بالاتر می‌برند [۳۹].

Nakamura *et al.* در سال ۲۰۰۷، سیستم رهایش کنترل شده‌ای را برای مورفین معرفی کردند که مصرف آن خوراکی بوده و روزی یک بار مصرف می‌شد. این سیستم بر پایه لایه‌ای الحاقی از پلیمری تورم پذیر، تهیه شده بود. علاوه بر این، نرخ رهایش دارو در این سیستم با تغییر pH محیط تنظیم می‌شد [۴۰].

Knight *et al.* طبق گزارشی که از طرف مرکز پزشکی جانبازان آمریکا (Veterans affair) در سال ۲۰۰۷ منتشر شده است، چنین نتیجه‌گیری کرده‌اند که پمپ‌های رهایش دارو در ناحیه میان نخاعی، با توجه به اینکه دلایل ضعفی مبنی بر برتری آنها نسبت به سایر سیستم‌های رهایش دارو وجود دارد، بسیار بیش از حد استفاده شده‌اند. همچنین پیشنهاد می‌کنند که تحقیقات آتی باید بیشتر به جای بهینه کردن درجات تخفیف درد روی پارامترهای عملکردی متمرکز شوند [۳۰]. در ۱۳ اکتبر سال ۲۰۰۷، اداره مرکزی Veterans affair هشدار مبنی بر عدم ایمنی لازم در پمپ‌های ساخت کمپانی Medtronic را منتشر ساخت که اعلام می‌داشت، پمپ‌های Synchronmed مدل‌های 8626-10, 8626L-10, 8626-18, 8626L-18, 8627-10, 8627L-10, 8627-18, 8627L-18 با مشکل ساختاری مواجه خواهند شد. توقف ناگهانی موتور پمپ و قطع رهایش داروی بکلوفن از آن بسیار مرگبار می‌باشد و لذا این اطلاعیه خواستار قطع فوری استفاده از این پمپ‌ها در بیماران می‌شد [۴۱]. به‌طور کلی سیستم‌های پلیمری رهایش دارو، افقی نوین را در زمینه‌ی کنترل درد واسپاستیسیتی پیش‌روی پزشکان و بیماران قرار خواهد داد [۴۲].

- [1] Langer R, Peppas N A, "Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology", AICHE Journal, 49:2990-3006(2003)
- [2] Rachev D, Lambov N, Mincov E, "Some aspects of controlled release dosage forms", Pharmazie, 44:186(1989)
- [3] www.devicelink.com
- [4] Vasant V R, Mannsred A H, Drug delivery systems (Second edition)
- [5] Narasimhan B, Mallapragada S K, Peppas N A, "Release Kinetics: Data Interpretation", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, E. Mathiowitz, ed., Wiley, New York (1999)
- [6] Ryu W H, Huang Z, Prinz F B, Goodman S B, Fasching R, "Biodegradable micro-osmotic pump for long-term and controlled release of basic fibroblast growth factor", J.Control. Release, 124:98–105(2007)
- [7] Tadicherla S, Berman B, "Percutaneous dermal drug delivery for local pain control: A Review", Therapeutics and Clinical Risk Management, 2:99–113(2006)
- [8] Kim C J, "Controlled release dosage form design", TECHNOMIC publishing Co., 3-22(2000)
- [9] Burnham A S, "Polymers for Delivering Peptides and Proteins", Am. J. Hosp. Pharm., 51:210(1994)
- [10] Stephens S I, Wong P S L, "Dosage form with improved delivery capability", U.S. Patent 4,863,456, (1989)
- [11] Shahriar Hojjati Emami, Polyethylene Oxide Hydrogels, Publisher: VDM VERLAG DR. MULLER AKTIENGESELLSCHAFT & CO. KG Country = GERMANY, (2008)
- [12] Duncan R, Dimitrijevic S, Evagorou E G, "The Role of Polymer Conjugates in the Diagnosis and Treatment of Cancer", STP Pharma Sci., 6: 237(1996)
- [13] Rafienia M, Hojjati Emami Sh, Mirzadeh H, Mobedi H, Karbasi S, **"Influence of Poly (Lactide-Co-Glycolide) Type and Gamma Irradiation on the Betamethasone Acetate Release from the In Situ Forming Systems"**, Current Drug Delivery, 6: (2009)
- [14] Persson P, Baybak O, Plieva F, Galaev I Y, Mattiasson B, Nilsson B, **"Characterization of a continuous supermacroporous monolithic matrix for chromatographic separation of large bioparticles"**, Biotechnology and Bioengineering, 88:224-236(2004)
- [15] Geipel A, Goldschmidtboing F, Doll A, Jantscheff P, Esser N, Massing U, Woias P, "An implantable active microport based on a self-

- priming high-performance two-stage micropump", *Sens. Actuators A*, (2008)
- [16] Deckers R, Rome C, Moonen C T W, "**The role of ultrasound and magnetic resonance in local drug delivery**", *J. Magnetic Resonance Imaging*, 27:400-409(2008)
- [17] Liu L X, Khang G, Rhee J M, Lee H B, "Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery", *J. Control. Release*, 67:309–322(2000)
- [18] Abdekhodaie M J, Wu X Y, "Drug release from ion-exchange microspheres: Mathematical modeling and experimental verification", *Biomaterials*, 29:1654-1663(2008)
- [19] Pavan B, Dalpiaz A, Ciliberti N, Biondi C, Manfredini S, Vertuani S, "Progress in Drug Delivery to the Central Nervous System by the Prodrug Approach", *Molecules*, 13:1035-1065(2008)
- [20] Keys K B, Andreopoulos F M, Peppas N A, "Poly(ethylene Glycol) Star Polymer Hydrogels", *Macromolecules*, 31:8149(1998)
- [21] Putnam D, Kopecek J, "Polymer Conjugates with Anticancer Activity", *Adv. In Poly. Sci.*, 122: 50(1995)
- [22] Kalb C, "Taking a new look at pain", *Newsweek*. May 19, p. 43(2003)
- [23] Bier A, "Attempts over Cocainisierung of the Ruckenmarkers [in German]", *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.*, 51:361-9(1899)
- [24] Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG, "Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin", *Mayo Clin Proc.*, 56:516-20(1981)
- [25] Kitagawa O, "On spinal anesthesia with cocaine", *Japan society of surgery*, 3:185-91(1901)
- [26] Pert CB, Snyder SH, "Opiate receptor: demonstration in nervous tissue", *Science*, 179:1011-4(1973)
- [27] Yaksh TL, Rudy TA, "Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics", *Science*, 192:1357-8(1976)
- [28] Atweh SF, Kuhar MJ, "Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla", *Brain Res.*, 124:53-67(1977)
- [29] Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG, "Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin", *Mayo Clin Proc.*, 56:516-20(1981)
- [30] Knight KH, Brand FM, Mchaourab AS, Veneziano G, "Implantable Intrathecal Pumps for Chronic Pain: Highlights and Updates (A Review)", *Croat Med J.*, 48:22-34(2007)

- [31] Lagarce F, Renaud P, Faisan N, Nicolas G, Cailleux A, Richard J, Menei Ph, Benoit JP, "Baclofen-loaded microspheres: preparation and efficacy testing in a new rabbit model", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59: 449–459(2005)
- [32] Postma TJ, Oenema D, Terpstra S, Bouma J, Kuipers-Upmeijer H, Staal MJ, Middel BJ, "Cost analysis of the treatment of severe spinal spasticity with a continuous intrathecal baclofen infusion system", *Pharmacoeconomics*, 15: 395–404(1999)
- [33] Emery E, "Intrathecal baclofen. Literature review of the results and complications", *Neurochirurgie*, 49: 276–288(2003)
- [34] Grouls RJE, Korsten EHM, Yaksh TL, "General considerations in the formulation of drugs for spinal delivery in: T.L. Yaksh (Ed.)", *Spinal Drug Delivery*, Elsevier, Amsterdam. 371–394(1999)
- [35] Cruaud O, Benita S, Benoit JP, "The characterization and release kinetics evaluation of baclofen microspheres designed for intrathecal injection", *Int. J. Pharm.*, 124: 247–257(1999)
- [36] Lagarce F, Benoit JP, "sustained release formulations for spinal drug delivery", *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 14:331–343(2004)
- [37] Lagarce F, Faisant N, Desfontis JC, Marescaux L, Gautier F, Richard J, Menei Ph, Benoit JP, "Baclofen-loaded microspheres in gel suspensions for intrathecal drug delivery: In vitro and in vivo evaluation", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 61:171–180(2005)
- [38] lvarez-Fuentes JA, Ferna´ndez-Are´valo M, Holgado M, Caraballo I, Llera JM, Rabasco AM, "Morphine polymeric coprecipitates for controlled release: elaboration and characterization", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15:2409–2424(1994)
- [39] Morales ME, Gallardo Lara V, Calpena AC, Dome´nech J, Ruiz MA, "Comparative study of morphine diffusion from sustained release polymeric suspensions", *Journal of Controlled Release*, 95:75–81(2004)
- [40] Nakamura K, Nara E, Fuse T, Akiyama Y, "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluations of Novel Oral Morphine Sustained Release Granules", *Biol. Pharm. Bull.*, 8:1456—1460(2007)
- [41] Veterans Health Administration Warning system Published by VA Central Office, October 23, (2007)

[۴۲] مریم کبیری، یعقوب دبیری، سیامک نجاریان، " کاربرد سیستم های رهایش کنترل شده دارو در کنترل درد"، یازدهمین کنگره سراسری طب فیزیکی، توانبخشی و الکترودیگنوز ایران، شیراز، ایران، ۱۳۸۷

فصل سوم - سیستم‌های کاشت‌نی رهایش دارو

اگرچه اکثر سیستم‌های رایج رهایش دارو، برای آزادسازی دارو از طریق زیرجلدی، میان‌پوستی و یا درون‌مخاطی طراحی شده‌اند، برخی دیگر نیز (ایمپلنت‌ها) می‌توانند دارو را مستقیماً درون جریان خون آزاد کنند. این جنبه از رهایش دارو، برای بسیاری از گروه‌های دارویی، مخصوصاً آن دسته از داروها که نمی‌توانند از مسیر دهانی مصرف شوند بسیار مفید بوده‌است. سیستم‌های رهایش داروی کاشتنی بدین منظور طراحی شده‌اند که داروها و سیالات را به درون جریان خون منتقل کنند بدون اینکه نیازی به تزریق‌های مکرر از طریق سوزن‌ها وجود داشته باشد. این سیستم‌ها، به خوبی با مقتضیات رهایش داروهایی مانند انسولین، استروئیدها، داروهای شیمی‌درمانی، آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضددرد و هپارین هماهنگی دارند [۱].

سیستم‌های کاشتنی رهایش دارو، معمولاً در جایی که برای بیمار ایجاد ناراحتی نکرده ولی قابل دید هم نباشد، به طور کامل زیر پوست کاشته می‌شوند. چیزی که بیمار حس می‌کند فقط یک برجستگی کوچک زیر پوست است. از آنجا که این وسیله، به طور کامل زیرجلدی است، و هیچ محل بازی روی پوست باقی نمی‌گذارد، احتمال ایجاد عفونت و یا ایجاد اختلال در فعالیت‌های روزانه‌ی بیمار به حداقل می‌رسد.

برخی موضوعات مرتبط با کاشتنی‌های رهایش دارو که نسبتاً بحرانی بوده و زمینه تحقیقات آتی را تشکیل می‌دهند عبارتند از: تکرارپذیری فرسایش، حساسیت‌زایی یا سرطان‌زایی، افت ناگهانی دوز دارو، طول عمر، و پالسه‌های رهایش دارو [۱].

در حالی که ایمپلنت کردن و یا خارج ساختن ابزار یا ماتریس‌های پلیمری حامل داروی تغلیظ شده امکان‌پذیر است، ولی ملزومات چنین مداخلاتی می‌تواند اثرات منفی بسیار مهمی روی پذیرش آن ابزار داشته باشد. برای مقابله با این مشکل دو رویکرد پیشنهاد شده است: راه اول، استفاده از پمپ‌های الکترونیکی رهایش داروست که می‌توانند با استفاده از یک تزریق ساده در دهانه مخزن پمپ دوباره پر شوند. یکی از مزایای چنین پمپ‌هایی این است که سرعت پمپ شدن دارو را می‌توان از طریق یک میکروپروسور کنترل نمود (که می‌تواند توسط سیگنال‌های رادیویی برنامه‌ریزی شده و یا تغییر کند). اصلی‌ترین عیب این سیستم‌ها، سایز بزرگ وسیله و احتیاج به انجام عمل جراحی است که افزایش احتمال عفونت را در پی دارد. راه دوم، استفاده از کاشتنی‌های قابل فرسایش است. در اینجا، نیاز اصلی این است که سیستم به کار رفته بی‌خطر بوده و سرعت فرسایش آن بتواند به خوبی در کل مدت طول عمر کاشتنی کنترل شود تا یک رهایش داروی منظم و دقیق را در پی داشته باشد [۱].

دستیابی به یک سیستم رهایش پلیمری بر پایه‌ی فرسایش سطحی، که در آن تمامیت ساختاری در ساختارهای داخلی ثابت نگه داشته شود، بسیار دشوار است. لذا، اگرچه که فرسایش

سطحی می‌تواند بخش اعظمی از پروسه‌ی رهایش را تشکیل دهد ولی دیفوزیون دارو به بیرون از کاشتنی و یا حلال به درون پلیمر می‌تواند در نهایت با پروسه‌ی رهایش دارو مداخله داشته و تغییرات غیرقابل پیش‌بینی را در نرخ رهایش ایجاد کند که در اکثر موارد نامطلوب است. استفاده از سیستم‌های پلیمری در آینده به عنوان کاشتنی‌ها، نیازمند دخالت بیشتر علمی همچون شیمی پلیمر و زمینه‌های وابسته است [۲].

پلیمرهای مورد استفاده در پزشکی، می‌توانند به دو گروه اصلی تقسیم شوند: پلیمرهایی که برای استفاده طولانی مدت مطرح می‌شوند و پلیمرهایی که استفاده از آنها موقتی است. حالت اول، شامل استفاده از مواد پلیمری در جراحی قلبی-عروقی، ارتوپدی و جراحی پلاستیک می‌شود. در چنین کاربردهایی پایداری مواد استفاده شده یکی از مهم‌ترین نیازهاست. یک کاشتنی باید خصوصیات لازم عملکردیش را در طول مدت استفاده حفظ کند و ساختار طوری انتخاب می‌شود که تغییرات ساختاری ناشی از تخریب حداقل باشد [۱].

جهت دستیابی به تمامی جوانب و خصوصیات بیولوژیکی پلیمرها، دانستن ترکیب شیمیایی، مواد تشکیل‌دهنده و روش ساخت آنها ضروری می‌باشد. تقریباً اغلب اوقات، افزودنیها و پارامترهای ساخت هستند که روی رفتار یک بیومتریال در مقابل خون تأثیر می‌گذارند. تقابل و تماس با خون، الزامات بسیار شدیدی را در مورد مواد مطرح می‌کند. در عین حالیکه تولید لخته و ترومبوز، آشکارترین دلایل حاکی از ناسازگاری با خون است، این علامت‌ها تنها محصولات نهایی یک سری وقایع بسیار پیچیده‌ای است که در نتیجه ایجاد تماس با خون آغاز می‌گردد [۳].

اکثر، اگرچه نه همه، مواد مصنوعی روی پروتئین‌های پلاسما، آنزیم‌ها، فاکتورهای لخته و نیز عناصر سازنده‌ی خون مانند پلاکت‌ها، اریتروسیت‌ها و لوکوسیت‌ها اثر معکوس می‌گذارد. اینکه این پروسه‌ها تا چه حد می‌توانند مشکلات جدی در بدن ایجاد کنند به مساحت سطح در تماس با خون، مدت زمان کاشته شدن وسیله در بدن و پاسخ‌های فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی ایمپلنت بستگی دارد [۳].

موادی که در تماس با خون قرار می‌گیرند، نباید تولید لخته کنند چه در سطح جسم خارجی و چه به صورت آمبولی در جای دیگر سیستم گردش و یا حتی در عضوهایی بسیار دورتر از محل کاشتنی در اثر آسیب اندوتلیال و یا آسیب پلاکتی [۴].

علاوه بر تولید نکردن لخته، چندین فاکتور دیگر را نیز باید در مورد آنها در نظر گرفت تا برای کاربردهای کلینیکی مناسب گردند. نباید روی هیچ یک از عناصر خونی اثر منفی گذاشته و موجب همولیز خون و یا تجمع پلاکت‌ها و یا لوکوسیت‌ها شوند. نباید روی پروتئین‌های پلاسما اثر بگذارند. علاوه بر تمامی اینها این کاشتنی‌ها نباید سرطانزا باشند. در نهایت نیز کاشتنی‌های

پلیمری باید بدون اینکه هیچ نوع آثار تخریبی و تغییرات خواص سطحی نشان دهند قابلیت استریلیزاسیون داشته باشند [۴].

۱-۳ کاشتنی‌های زیست تخریب پذیر

پلیمرهای زیست تخریب پذیر، جدیدترین نوآوری در سیستم‌های رهایش دارو محسوب می‌شوند. این نوع کاشتنی‌ها می‌توانند دارو را با سرعت از پیش برنامه‌ریزی شده‌ای آزاد سازند. در پی کاشت و یا تزریق این نوع سیستم‌ها، رهایش دارو می‌تواند به مدت ۳ ماه یا حتی بیشتر به صورت کنترل شده‌ای ادامه داشته باشد.

مکانیسم‌های اصلی رهایش دارو شامل فرسایش، دیفیوژن، شکسته شدن پیوندهای کووالان و یا مجموعه‌ای از اینها می‌باشد. پلیمرهایی که تحت بررسی‌های بیشتری در این زمینه قرار گرفته‌اند عبارتند از: پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌گلایکولیک اسید و پلی‌کاپرولاکتون [۵].

تست‌های کلینیکی انسانی انجام شده روی این سیستم‌ها بسیار محدود می‌باشد. موردی که بیشتر از سایر سیستم‌ها تحت آزمایش قرار گرفته است، میکروذرات ساخته شده از کوپلیمر PLGA بوده که جهت رهایش داروهای استروئیدی به کار رفته است. سوسپانسیونی تهیه شده از سالین و میکرواسفرهای PLGA با دوز ۲۰۰ یا ۴۰۰ میلی‌گرم درون بدن فرد به صورت عضلانی تزریق شده و رهایش داروهای استروئیدی از آن به مدت ۶ ماه صورت گرفته است. این کاشتنی به خوبی توسط بدن فرد تحمل شده و اثرات نامطلوبی از خود به جا نگذاشته است [۱].

امروزه، پلیمرهای مصنوعی زیست تخریب پذیر به دلیل قابلیت‌های بالقوه‌ای که دارند و اثری که روی طراحی و عملکرد ابزارهای کاشتنی می‌گذارند، جذابیت‌های فراوانی پیدا کرده‌اند. روند کنونی چنین نشان می‌دهد که در سال‌های آتی، حتی برخی پروتزهای کاشتنی دائمی نیز جای خود را به ابزارهای کاملاً تخریب پذیر خواهند داد. هرچند که روند کند تکامل پلیمرهای زیست تخریب پذیر باعث ایجاد مانع در پیشرفت این نوع سیستم‌ها شده است. اولین نوآوری اساسی در زمینه سیستم‌های کاشتنی و زیست تخریب پذیر رهایش دارو در سال ۱۹۹۶ و با استفاده از پلیمر زیست تخریب پذیر پلی‌انیدرید به وجود آمد [۶].



شکل ۳-۱. کاشتنی میله‌ای شکل قابل تزریق که دارو در ماتریس پلیمری آن پراکنده شده است.

شرکت دارویی Brookwood، یکی از تولیدکنندگان کاشتنی‌های زیست تخریب پذیر و زیست تخریب ناپذیر دارو می‌باشد [۷] و کاشتنی‌های تزریق پذیر رهایش دارو یکی از جدیدترین محصولات آنهاست (شکل ۱-۳). این سیستم‌ها طوری طراحی شده‌اند که قابلیت رهایش دارو را برای روزها، هفته‌ها و یا ماهها دارا می‌باشند. این نوع از سیستم‌های دارویی، مخصوصا زمانی مفید واقع می‌شوند که اثرگذاری دارو به رهایش دوز بالایی از دارو در مدت زمان طولانی وابسته است. اکثر گروه‌های دارویی، مخصوصا مولکول‌های کوچک و پپتیدها می‌توانند در فرمولاسیون این کاشتنی‌ها شرکت کنند. ماتریس پلیمری کنترل سرعت رهایش دارو از ایمپلنت را برعهده دارد [۸].

۲-۳ کاشتنی‌های زیست تخریب ناپذیر

یکی از مشهورترین کاشتنی‌های زیست تخریب ناپذیر، نورپلانت است که برای پیشگیری از بارداری استفاده می‌شود و دوره‌ی آزمون‌های کلینیکی آن مدت‌هاست سپری شده است. ماده‌ی سازنده‌ی آن از جنس پلیمر زیست تخریب ناپذیر Silastic می‌باشد [۱]. از مزایای این کاشتنی‌های زیست تخریب ناپذیر رهایش دارو، این است که مدت زمان کارکرد آنها طولانی‌تر بوده و با خارج کردن آنها از بدن می‌توان پروسه‌ی رهایش دارو را فورا قطع کرد. از طرف دیگر استفاده از این نوع کاشتنی‌ها ممکن است به دلیل ایجاد عوارض جانبی و تحریک پاسخ ایمنی بدن، محدود شود. یکی از اساسی‌ترین مشکلات این کاشتنی‌ها نیاز به حضور تیم پزشکی جهت کاشتن و یا خارج کردن وسیله می‌باشد. از معایب دیگر نیز می‌توان به احتمال جابه‌جا شدن ایمپلنت در بدن و دشوار شدن دسترسی به آن و نیز احتمال ایجاد آثار سمیت ناشی از پلیمر اشاره نمود [۹].

- [1] V.R.Vasant, A.H. Mannsred, Drug delivery systems (Second edition)
- [2] www.medicaldevice-network.com
- [3] Sam T, "Optimising the therapeutic trinity of active ingredient, delivery system and functional packaging", J. Controlled.Release, 87:153-157(2003)
- [4] Yen C, He H, Lee L J and Ho W S W, "Synthesis and characterization of polycaprolactone nanoporous membranes for implantable drug delivery devices", AIChE Annual Meeting, Salt Lake City, Utah, November 4-9, (2007)
- [5] Yasukawa T, Kimura H, Kunou N, Miyamoto H, Honda Y, Ogura Y, Ikada Y, "Biodegradable scleral implant for intravitreal controlled release of ganciclovir", Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 238:186-90(2000)
- [6] www.brookwoodpharma.com/drug-loaded-implants
- [7] www.bwmc.com
- [8] Fialsho S L, Siqueira R C, Jorge R, Silva-Cunha A, "Biodegradable implants for ocular delivery of anti-inflammatory drug", Journal of drug delivery science and technology, 17:93-97(2007)
- [9] Okabe K, Kimurah H, Okabe J, Kato A, Kunou N, Ogura Y, "Intraocular tissue distribution of betamethasone after intrascleral administration using a non-biodegradable sustained drug delivery device", Investigative ophthalmology & visual science, 44:2702-2707(2003)

فصل چهارم - پمپ‌های رهائش دارو

فرمولاسیون‌های رایج رهایش دارو به این منظور طراحی شده‌اند که دارو را با سرعتی از پیش تعیین شده و ترجیحا ثابت آزاد نمایند. فقط تحت شرایط خاصی این نوع فرمولاسیون‌ها را می‌توان طوری اصلاح‌سازی کرد که سرعت رهایش آنها متغیر باشد. هرچند که برخی از موقعیت‌های کلینیکی نیز، اعمال کنترل خارجی روی سرعت رهایش دارو و یا حجم داروی آزاد شده را ایجاب می‌کند. پمپ‌های کاشتنی رهایش دارو به منظور پاسخگویی به چنین نیازهایی عرضه شدند [۱].

یک پمپ از این نظر با سایر شیوه‌های رهایش دارو تفاوت دارد که عامل اصلی رهایش در پمپ‌ها، تفاوت غلظت دارو بین سیستم و بافت اطراف نیست، بلکه نیروی ایجاد شده ناشی از اختلاف فشار است. این اختلاف فشار می‌تواند از طریق تحت فشار قرار دادن مخزن ذخیره‌ی دارو، یا شرایط اسمزی، و یا تحریکات مستقیم مکانیکی ایجاد شود [۱].

انگیزه‌ی اصلی ساخت چنین پمپ‌هایی، تجربه‌ای مربوط به دستگاه‌هایی الکترومکانیکی بود که برای کنترل بالا رفتن قند خون در بیماری دیابت وابسته به انسولین -پانکراس مصنوعی- به کار می‌رفت.

ویژگی‌هایی که از یک پمپ ایده‌آل انتظار می‌رود به طور خلاصه عبارتند از اینکه: دارو با نرخ مناسب و برای مدت زمان‌های طولانی رهایش یابد، پایداری شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیکی مناسب را داشته باشد، با داروی مورد استفاده به طور کامل سازگار باشد، التهاب، حساسیت، لخته و آنتی‌ژنیسیته ایجاد نکند، در برابر دوزهای بسیار بالای دارو از بیمار محافظت کند، کاربرد آن آسان باشد، طول عمر باتری و مخزن دارو طولانی باشد، از طریق بی‌حسی موضعی قابل کاشت باشد، داروی موجود در پمپ خواص فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی خود را حفظ کند، مانیتورینگ آن آسان باشد، قابلیت ضد عفونی شدن داشته باشد، توانایی تزریق چند نوع داروی مختلف را داشته باشد (Bolus Injection)، در صورت رهایش دارو با نرخ‌های خیلی پایین یا خیلی بالا، یا تمام شدن باتری و یا ایجاد هر مشکل دیگری به سیستم هشدار دهنده مجهز باشد [۱].

مکانیسم‌هایی که یک پمپ تزریق دارو می‌تواند تحت آنها کار کند عبارتند از: حرکات دودی (Peristalsis)، نیرو محرکه فلوروکربنی (Fluorocarbon propellant)، فشار اسمزی، خم‌کننده‌های دیسک پیژوالکتریکی و یا مجموعه‌ای از فشار اسمزی و یک پیستون نوسان‌کننده [۲].

امروزه پر کاربردترین پمپ‌های مورد استفاده در رهایش دارو، پمپ‌های الکترومکانیکی و پمپ‌های اسمزی هستند که در ادامه هر یک را جداگانه بررسی می‌کنیم.

۴-۱ پمپ‌های الکترومکانیکی

۴-۱-۱ پمپ‌های کاشتنی

از یک پمپ کاشتنی تزریق دارو انتظار می‌رود که تزریق دارو را به صورت متناوب یا پیوسته برای مدت زمانهای طولانی انجام دهد. مسیرهای ممکن استفاده از پمپ‌ها شامل مسیرهای وریدی، سرخرگی، زیرجلدی، درون صفاقی، میان نخاعی، اپی‌دورال و درون‌دهلیزی می‌شود [۳].

پمپ‌های تزریقی رهایش دارو توسط عمل جراحی به صورت زیرجلدی در حفره‌ی زیرترقوه‌ای و یا در دیواره‌ی شکمی قرار می‌گیرند و یک کاتتر از این محل پمپ را به محل مطلوب برای رهایش دارو متصل می‌کند.

دارو طی یک مدت زمان طولانی تزریق شده و می‌تواند با سرعتی ثابت و یا متغیر بنا به تنظیم پمپ با توجه به نکات مورد نظر پزشک دارو را آزاد کند. در صورت نیاز، می‌توان با استفاده از یک سوزن از خارج بدن که تزریق را در جداره‌ی درزگیری شده‌ی پمپ انجام می‌دهد مخزن داروی پمپ را مجدداً پر نمود. برای رقیق کردن دارو از محلول نمک فیزیولوژیکی و یا آب باکتریوستاتیک استفاده می‌کنند. یک محلول سالین هپارینه شده نیز ممکن است در زمانهای توقف رهایش دارو استفاده شود تا مسیر عبور کاتتر بسته نشود [۴].

پمپ‌های تزریق کاشتنی (Implantable Infusion Pump) ممکن است برای رهایش داروهایی که برای استفاده در این مسیر، تأییدیه FDA دارند ضروری تلقی شوند. این پمپ‌ها معمولاً برای درمان بیماری‌های زیر به کار می‌روند:

- سرطان کبد (تزریق در سرخرگ کبدی)
 - تومورهای بدخیم کولون، سینه، سلولهای پانکراس، و یا تومورهای سرطانی کبد با متاستاز محدود (تزریق در سرخرگ کبدی)
 - سرطان‌های سر و گردن (تزریق میان سرخرگی)
 - درد شدید و مزمن (تزریق میان‌وریدی، میان نخاعی، و یا اپی‌دورال) با منشأ خوش‌خیم و یا بدخیم در بیمارانی که انتظار زنده ماندنشان بیشتر از ۳ ماه بوده و یا به درمان‌های غیرتهاجمی‌تر پاسخ نداده‌اند. بیماری که این سیستم برای وی پیشنهاد می‌شود باید دارای شرایط زیر باشد:
۱. سابقه‌ی پزشکی بیمار بیانگر این نکته باشد که وی به طور کافی به روش‌های کنترل درد غیرتهاجمی (مثلاً استفاده سیستمیک از Opioid ها) پاسخ نمی‌دهد [۵].

۱۱. بیمار باید تحت یک آزمایش مقدماتی با استفاده از یک کاتتر موقتی میان‌نخاعی/اپی‌دورال/میان‌وریدی قرار گرفته و باید تسکین درد، میزان ناچیز

عوارض جانبی، و پذیرش توسط بیمار تا حد قابل قبولی ایجاد شود. (این آزمایش مقدماتی برای بیمارهای مختلف، متفاوت خواهد بود. به عنوان مثال، یک بیمار سرطانی می‌تواند تحت یک آزمایش کوتاه مدت مثلاً فقط یک تزریق قرار بگیرد، ولی در بیمارانی که بهبود یافتن عملکرد، هدف نهایی درمان است باید طول مدت آزمایش طولانی‌تر باشد و ارزیابی‌های هدفمند صورت بگیرد).

• اسپاستیسیته شدید با منشأ مغزی و یا نخاعی، در بیمارانی که نسبت به درمان‌های غیرتهاجمی‌تر پاسخی ندهند که توسط معیارهای زیر تعیین می‌گردد[۵]:

I. آزمون به مدت حداقل ۶ هفته با استفاده از داروهای دهانی نشان می‌دهد که آیا بیمار دچار عوارض جانبی غیرقابل تحملی می‌شود و یا کنترل کافی روی اسپاستیسیته وجود ندارد.

II. قبل از کاشتن پمپ بیمار به یک دوز میان‌نخاعی داروی ضد اسپاسم (بکلوفن)، پاسخ مطلوبی داده باشد[۵].

پمپ‌های تزریق داروی کاشتنی برای مواردی نظیر رهائش هیپارین جهت بیماری‌های ترومبوآمبولی، رهائش انسولین برای بیماران دیابتی و رهائش آنتی‌بیوتیک برای بیماری استئومیلیت در دست تحقیق و بازبینی هستند، چراکه در حال حاضر دلایل علمی کافی وجود ندارد که نشان دهد این تکنولوژی باعث پیشرفت در سلامت شده است. علاوه بر این، هیچ پمپ تزریق کاشتنی تاکنون توسط FDA تأیید نشده است[۴].

۴-۱-۱-۱ پمپ انسولین

یکی از پرچاذه‌ترین کاربردهای پمپ‌های کاشتنی، رهائش انسولین است. بنا به گزارش انجمن دیابت آمریکا (ADA)^{۱۶}، ۱۶ میلیون نفر در آمریکا دیابت دارند. تقریباً ۱۰٪ این افراد از دیابت نوع ۱ رنج می‌برند که فقط با تزریق انسولین کنترل می‌شود. این گروه از بیماران مستقیماً از این تکنولوژی جدید سود خواهند برد[۶].

تکنولوژی به کار رفته در این پمپها ضرورتاً جدید نمی‌باشد ولی پروسه‌ی بهینه سازی و تجاری شدن آنها بسیار کند بوده است. یکی از بزرگترین موانع همراه با یک پمپ کاشتنی انسولین، مشکلات مربوط به پمپ نبوده بلکه خود انسولین می‌باشد. طراحان خیلی زود متوجه شدند که پمپ کاشتنی، یک ذخیره از انسولین را باید برای دوره‌های طولانی مدت درون یک مخزن نگهداری

کند، و این در حالیست که انسولین باید در دمای کم نگهداری شود و در درجه حرارت‌های بالاتر مانند درجه حرارت بدن، ناپایدار می‌شود. مسئله‌ای که موضوع را پیچیده‌تر می‌کند، نیاز به یک فرمولاسیون با غلظت بالا بود تا نوبت‌های پر کردن مجدد پمپ حداقل شود. این مشکل به صورت بغرنجی وجود داشت تا زمانی که Hoechst AG شیمی‌دان آلمانی یک ترکیب انسولین پایدارتر را سنتز نمود و از آن پس پمپ کاشتنی رهایش انسولین تحت بررسی‌های بسیار دقیق قرار گرفت. در حقیقت، Eric Kentor مدیر عامل فناوری‌های Minimed^{۱۷} چنین بیان داشته است که بعد از معرفی پمپ انسولین کاشتنی توسط این کمپانی، FDA خواستار یک اظهارنامه‌ی مشترک برای پمپ و برای داروی مورد استفاده در آن شد [۶].

هم‌اکنون، پمپ Minimed مراحل نهایی آزمون‌های کلینیکی را طی می‌کند (شکل ۴-۱) و در حال رقابت با محصولات سایر کمپانی‌ها از جمله Strato/Infusaid (Norwood, MA) و Siemens-Elema (Solna, Sweden) می‌باشد. برخی از این دستگاه‌ها پیش از این در بازار اروپا وجود داشتند [۷].

هزینه‌ی هر پمپ Minimed بدون در نظر گرفتن هزینه‌های مربوط به عمل جراحی و پرکردن مجدد با انسولین، بین ۱۰,۰۰۰ تا ۱۲,۰۰۰ دلار می‌باشد و این بسیار گرانتر از هزینه‌ی لازم برای تزریق‌های انسولین می‌باشد. این ابزارها بسیار پیچیده بوده و تقریباً تمامی قطعات الکترونیکی و محفظه‌بندی یک ضربان‌ساز قلبی را دارا می‌باشد، به علاوه‌ی اینکه در این وسیله یک سیستم رهایش سیال نیز در نظر گرفته شده است که در ضربان‌سازها وجود ندارد [۷].



شکل ۴-۱. یک پمپ کاشتنی رهایش انسولین ساخت شرکت Minimed که شامل مخزن دارو و پمپ است. یک مداد جهت مقایسه ابعاد نشان داده شده است.^{۱۷}

سیستم اندازه‌گیری از راه دور که برای برنامه‌ریزی وسیله استفاده می‌شود مشابه سیستم‌هایی است که در برنامه‌ریزی ضربان‌سازها به کار می‌روند.

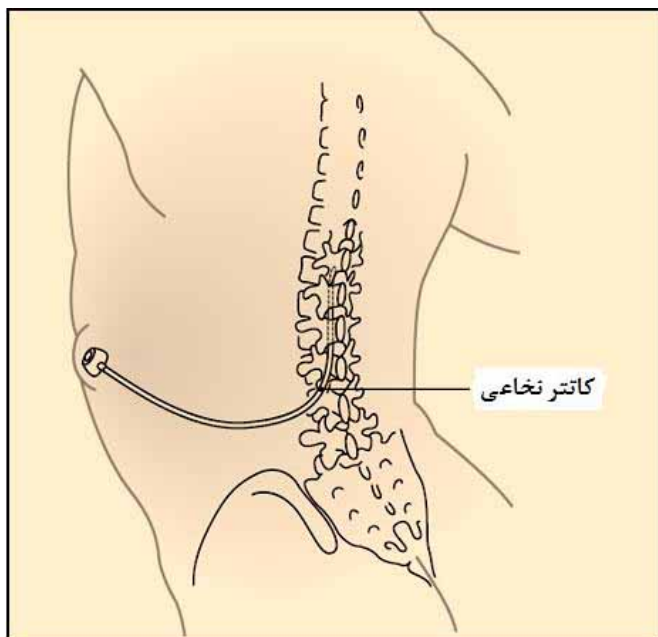
مکانیسم‌های اصلی عملکردی میان سه مورد پراستفاده‌تر پمپ‌ها تا حد بسیار کمی متفاوت است. پمپ‌های Minimed مدل MIP 2001 و پمپ Promedos مدل ID 3 ساخت شرکت Siemens¹⁸ پمپ‌های الکتریکی پیستونی هستند و جابه‌جایی پیستون موجب حرکت انسولین از درون مخزن به درون محفظه‌ی پیستون می‌شود و زمانی که پیستون به مکان اصلی خود باز می‌گردد انسولین را با فشار از درون یک کاتتر که معمولاً در حفره‌ی شکمی بیمار فرورفته است، به بیرون می‌راند [۷].

در پمپ‌های Infusaid از گاز فرئون برای ایجاد فشار مثبت که انسولین را از درون مخزن به بیرون رانده و به درون یک دریچه‌ی ذخیره و سپس کاتتر هدایت می‌کند، استفاده می‌شود.

در هر سه این پمپ‌ها، باید مخزن پمپ هر سه ماه یکبار پر شود. به این صورت که یک سوزن زیرپوستی را مستقیماً وارد پوست بیمار و دقیقاً درون مخزن پمپ کرده، انسولین استفاده نشده را خالی می‌کنند و سپس انسولین تازه را در مخزن می‌ریزند [۸].

۴-۱-۱-۲ پمپ درد

رهایش داروی میان‌نخاعی یا "پمپ درد"، روشی برای رهایش مستقیم داروها در نخاع است. این سیستم از یک پمپ کوچک تشکیل شده است که با عمل جراحی، زیر پوست شکم بیمار قرار داده می‌شود و داروی مورد نظر را از طریق یک کاتتر مستقیماً درون فضای اطراف نخاع آزاد می‌کنند (شکل ۴-۲). معمولاً این روش کنترل درد، زمانی استفاده می‌شود که روش‌های سنتی تأثیری در تسکین دادن عوارض مزمن بیماری نداشته باشند. از آنجا که دارو مستقیماً درون نخاع آزاد می‌شود، دوز داروی مصرفی برای کنترل عوارض بیماری نسبت به زمانی که داروها به صورت خوراکی مصرف شوند بسیار کمتر خواهد بود [۹].



شکل ۴-۲. محل قرارگیری پمپ درد و کاتتر متصل به آن

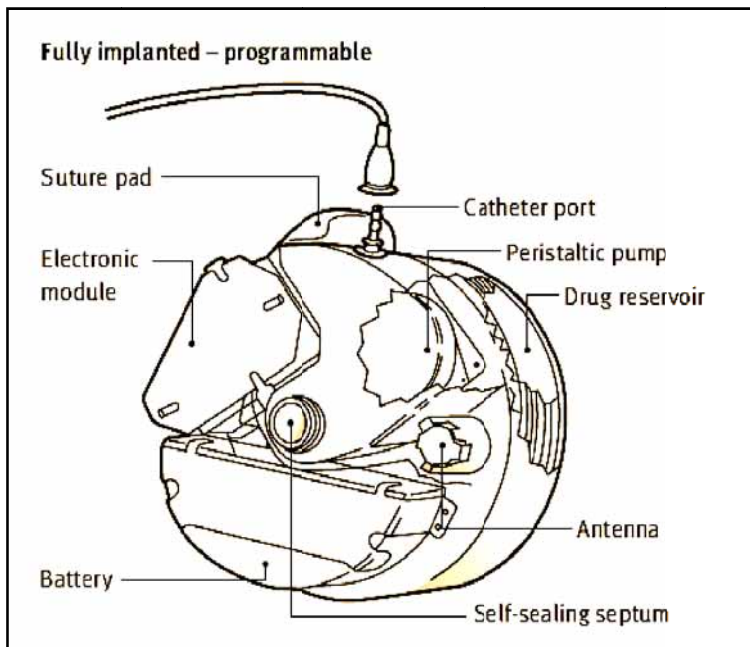
این نوع پمپ‌ها برای تسکین دردهای مزمن و نیز اسپاستیسیته استفاده می‌شوند. پمپ ابزاری فلزی و گرد است که با عمل جراحی زیر پوست شکم بیمار کاشته می‌شود. یک کاتتر و یا تیوب پلاستیکی کوچک نیز به پمپ متصل است و دارو را مستقیماً به درون فضای میان‌نخاعی می‌برد [۹].

محلی درون پمپ که دارو در آن نگهداری می‌شود، مخزن نامیده می‌شود. وقتی مخزن خالی شود، پزشک یا پرستار با استفاده از یک سوزن که از پوست رد شده و به محل تعبیه شده در قسمت بالایی پمپ می‌رسد، تزریق مجدد دارو را انجام می‌دهد. پزشک می‌تواند از یک ابزار خارجی کامپیوتر مانند، برای برنامه‌ریزی پمپ استفاده کند. پمپ همچنین می‌تواند طوری برنامه‌ریزی شود که مقادیر مختلفی از دارو را در زمان‌های متفاوت آزاد کند. برخی انواع این پمپ‌ها قادر هستند نسخه‌ای که دارو طبق آن آزاد می‌شود را در حافظه خود نگه دارند تا پزشک در صورت نیاز به این اطلاعات بتواند به راحتی آنرا مرور کند [۱۰].

Medtronic^{۱۹} یکی از معتبرترین شرکتها در زمینه ساخت پمپ، چنین تخمین زده است که فقط در ایالات متحده آمریکا، ۷۰ میلیون نفر از دردهای مزمن و ۹ میلیون نفر دیگر نیز از

دردهای مربوط به سرطان رنج می‌برند و درمان با داروهای خوراکی فقط روی گروهی از این بیماران مؤثر واقع شده است. بقیه بیماران که به آنها گفته می‌شود راه دیگری برای تخفیف درد آنان وجود ندارد بازار اصلی دستگاه‌های درمان درد را تشکیل می‌دهند. کمپانی Medtronic با فعالیت هرچه بیشتر این بازار را در دست داشته و هم‌اکنون چند نوع پمپ در خط تولید آن قرار دارند که عبارتند از: SynchroMed وسیله‌ای کاشتنی که از بیرون بدن قابل تنظیم است (شکل ۴-۳) و AlgoMed وسیله‌ای که توسط خود بیمار فعال می‌شود و هم‌اکنون فقط در اروپا قابل دسترسی است. پمپ SynchroMed برای رهایش مورفین سولفات جهت تسکین درد مزمن، بکلوفن جهت درمان اسپاستیسیتی هم با منشأ مغزی و هم با منشأ نخاعی، کلیندامایسین جهت درمان استنومیلیت و چندین داروی مورد استفاده در شیمی‌درمانی تأیید شده است [۱۱].

پمپ AlgoMed نیز جهت درمان دردهای بسیار شدید در بیماران سرطانی طراحی شده است و شامل یک مخزن دارو است که زیر پوست شکم کاشته می‌شود به علاوه‌ی یک لایه که به عنوان کنترل روی قفسه‌ی سینه و یا استخوان سینه کاشته می‌شود و یک کاتتر کوچک که دارو را در نخاع آزاد می‌سازد. بیمار و یا پرستار وسیله را با پایین زدن دو دکمه روی لایه کنترل فعال می‌کند. یک بار فعال‌سازی پمپ موجب رهایش یکباره‌ی ۱ میلی‌لیتر دارو شده و یک مکانیسم قفل‌کننده از بالاتر رفتن دوز دارو جلوگیری می‌کند [۱۱].



شکل ۴-۳. پمپ پرستالتیک SynchroMed [۱۱]

پمپ‌های کاشتنی رهایش دارو باید هر ۱-۳ ماه یکبار مجدداً پر شوند. هیچ مدرکی مبتنی بر اینکه این روش نسبت به تزریق‌های دارویی و یا روش‌های دیگر رهایش کنترل شده دارو از نظر کلینیکی مفیدتر است وجود ندارد. تنها نکته‌ی متفاوت راجع به این پمپ‌ها که بر آن تأکید شده است این است که اگر قرار باشد همین داروهای ضد درد به صورت خوراکی مورد استفاده قرار بگیرد باید دوز دارو ۳۰۰ برابر شود [۱۲].

پمپ‌های پرستالتیک می‌توانند سلنوئیدی و دارای موتور چرخنده باشند و یا اینکه با یک موتور DC کار کنند. در موتورهای سلنوئیدی تقریباً با هر پالسی که به موتور می‌رسد ۱۰ چرخش در سر پمپ ایجاد می‌شود. اگرچه که این پمپ‌ها به اندازه پمپ‌های با موتور DC مؤثر نیستند ولی عملکرد این موتورهای چرخنده بلافاصله پس از قطع شدن باتری، خاتمه می‌یابد و این باعث می‌شود که این موتورها توانایی رهایش مقادیر دقیق‌تری را در موقعیت‌های شروع و خاتمه‌ی کارکرد دستگاه داشته باشند و همچنین امنیت سیستم بالاتر می‌رود، چرا که در حالت ایجاد اختلال در سیستم الکتریکی در این نوع پمپ‌ها هیچ دارویی آزاد نخواهد شد [۱۲].

علاوه بر اینکه پمپ‌ها به طور کلی درون یک محفظه از جنس فولاد زنگ‌نزن قرار داده شده‌اند، اتفاقی از جنس تیتانیوم که با لیزر جوشکاری شده است پمپ، قطعات الکترونیکی و باتری را به منظور درزگیری غیرقابل نفوذ دربر می‌گیرد. سپس کل محفظه با silastic پوشش داده می‌شود تا زیست‌سازگاری آن افزایش یابد. اجزاء داخلی از جنس نیکل و یا سایر مواد مقاوم در برابر خوردگی ساخته شده‌اند. کیسه‌های کوچک از جنس سیلیکون رابر مسطح شده به عنوان مخازن دارو به کار می‌روند و 20 cm^3 حجم دارند. این دیواره‌های با قطر 0.5 میلی‌متر در صورت نداشتن ترک می‌توانند فشاری در حد 60 psi را تحمل کنند [۱۲].

دهانه‌ی پمپ که از آن محل، دارو در نوبت‌های بعدی مجدداً تزریق می‌شود از جنس پلی‌پروپیلن بوده و ۲ میلی‌متر ضخامت دارد. پلی‌پروپیلن باعث جلوگیری از سوراخ شدن دیواره توسط سوزن می‌شود. کاتتر نیز از جنس سیلیکون رابر بوده و دیواره‌ی آن با فولاد زنگ‌نزن تقویت می‌شود تا جلوی پیچ‌خوردگی احتمالی گرفته شود. کنترل‌کننده‌ی جریان در خارج بدن قرار داشته و ارتباطی دوطرفه از طریق القاء کوپلینگ در 30 KHz انجام می‌گیرد [۱۳].

اوپراتور پمپ، نرخ‌های رهایش و زمان آغاز رهایش را تعیین می‌کند. همچنین با ایجاد یک سیگنال صوتی ولتاژ باتری و کارکرد پمپ چک می‌شود. این سیستم در برابر نویزهای الکتریکی خارجی نیز محافظت می‌شود. قابلیت نمایش این اطلاعات روی یک سیستم خارجی نیز وجود دارد و از طریق آن می‌توان به برنامه‌های داده‌شده به پمپ، میزان داروی انباشته شده در آن، میزان داروی باقی‌مانده جهت رهایش و نوع رهایش دارو پی برد [۱۳].

دقت رهایش دارو در پمپ‌های ساخت کمپانی Medtronic $\pm 15\%$ می‌باشد. سیگنال صوتی جهت هشدار برای شارژ کم باتری، حجم پایین دارو در مخزن و یا اختلال در حافظه به کار می‌افتد. نرخ تزریق پیوسته‌ی دارو توسط این سیستم‌ها می‌تواند بین مقادیر 0.025 ml/h تا 0.9 ml/h تغییر یابد.

کدهای امنیتی اتوماتیک بین قطعات الکترونیکی موجود در ایمپلنت و سیستم برنامه‌ریزی خارجی تبادل می‌شود تا انتقال کامل و مناسب اطلاعات مشخص شود. علاوه بر این، دادن برنامه به دستگاه فقط می‌تواند در حضور یک میدان مغناطیسی قوی که توسط سیستم برنامه ریز تولید می‌شود صورت بگیرد.

این معیارهای امنیتی باعث می‌شود که سیگنال‌های محیطی نادرست و یا عوامل دیگر، به صورت تصادفی در برنامه‌ریزی دستگاه دخالت نکند. پمپ‌های پرستالتیک با دقت بالای رهایشی که دارند، امکان رهایش دقیق داروهای باپنجره‌های درمانی^{۲۰} بسیار کوچک را فراهم می‌کنند [۱۳].

۴-۱-۲ پمپ‌های پرتابل

Dean Kamen، مدیر و مالک شرکت توسعه و تحقیقات DEKA اولین پمپ تزریق پرتابل را در اوایل دهه ۱۹۷۰ اختراع کرد. این وسیله به سرعت کاربردهای فراوانی در شیمی‌درمانی، نئوناتولوژی و اندوکرینولوژی پیدا کرده و به ساخت اولین پمپ انسولین برای بیماران دیابتی منجر شد. این نوع پمپ علاوه بر بیماران دیابتی برای تسکین درد بیماران سرطانی از طریق رهایش داروهای ضد درد نیز به کار رفت [۱۴].



شکل ۴-۱. یک پمپ انسولین پرتابل که توسط ست تزریق به بیمار متصل شده است [۱۴].

شکل ۴-۴ یک پمپ پرتابل انسولین را نشان می‌دهد. این نوع پمپ‌ها شامل سه قسمت می‌شوند: خود پمپ (شامل کنترلرها، میکروپروسور و باتریها)، محفظه‌ی یک بار مصرف انسولین (که درون پمپ قرار می‌گیرد)، یک ست تزریق یک بار مصرف که شامل کانولا برای تزریق زیرپوستی و یک سیستم تیوب جهت رساندن انسولین از مخزن به کانولا می‌باشد [۱۴].

از معایب این پمپ‌ها این است که باعث افزایش وزن می‌شوند. همچنین، اگر کاتتر این پمپ‌ها جدا شده و بیمار برای چند ساعت انسولین دریافت نکند کتواسیدوز اتفاق می‌افتد که می‌تواند منجر به مرگ یا کما شود. هزینه‌ی آنها نیز نسبتاً بالاست و از این جهت که باید اکثر اوقات به بیمار متصل باشد می‌تواند آزاردهنده تلقی شود [۱۵].

۲-۴ پمپ‌های اسمزی

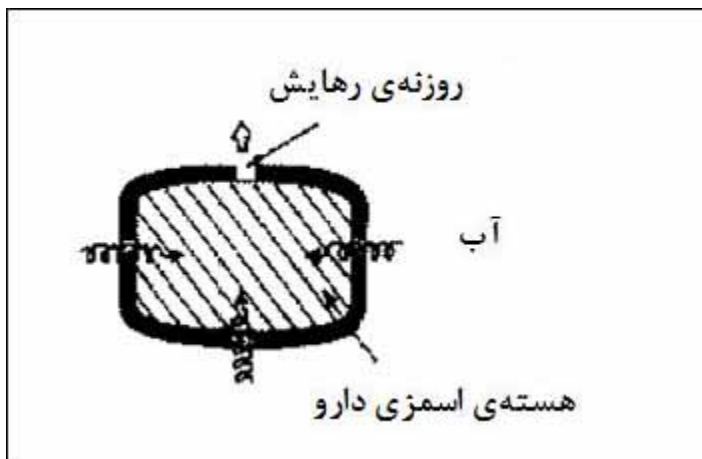
در سال‌های اخیر توجه بسیار زیادی روی ساخت سیستم‌های رهایش داروی جدید (Novel Drug Delivery Systems) متمرکز شده است. دلیل این تغییر اساسی در تحقیقات، هزینه‌ی نسبتاً پایین و زمان کوتاه (به ترتیب ۵۰-۲۰ میلیون دلار و ۴-۳ سال) مورد نیاز برای معرفی یک سیستم رهایش داروی جدید در مقایسه با یک ماده‌ی شیمیایی جدید است (۵۰۰ میلیون دلار و ۱۲-۱۰ سال) [۱۶].

در میان سیستم‌های رهایش دارویی که هم‌اکنون در بازار موجود است، سیستم‌های رهایش کنترل‌شده‌ی خوراکی به دلیل سهولت استفاده از آنها و سازگاری راحت‌تر با بیمار، بخش اعظم بازار را به خود اختصاص داده‌اند [۱۶]. انتخاب‌های متفاوتی برای طراحی یک سیستم رهایش دارو وجود دارد. اغلب سیستم‌های رهایش داروی خوراکی در سه دسته‌ی سیستم‌های ماتریسی، مخزنی و اسمزی قرار می‌گیرند. هرچند که فاکتورهایی مانند pH، وجود غذا و سایر فاکتورهای فیزیولوژیکی ممکن است روی رهایش دارو از سیستم‌های ماتریسی و مخزنی اثرگذار باشد [۱۷].

سیستم‌های اسمزی، از اصول فشار اسمز برای رهایش دارو استفاده می‌کنند. رهایش دارو از چنین سیستم‌هایی به pH و سایر پارامترهای فیزیولوژیک وابسته نبوده و مشخصات رهایش را می‌توان با بهینه کردن خواص دارو و سیستم، تنظیم نمود [۱۷].

شرکت آمریکایی Alza^{۲۱} (که هم‌اکنون با شرکت Johnson & Johnson متحد شده است)، اولین پمپ اسمزی با مصرف خوراکی را ساخت و امروزه نیز، با تکنولوژی‌ای که OROS (Oral Osmotic Pump) نامیده می‌شود حرف اول را در زمینه پمپ‌های اسمزی می‌زند. این سیستم‌ها همچنین با نام GITS (Gastro-Intestinal Therapeutic System) نیز

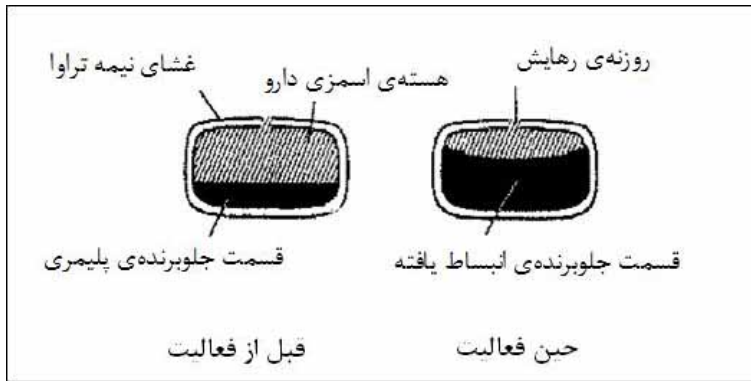
شناخته می‌شوند. امروزه انواع بسیار متفاوتی از پمپ‌های اسمزی وجود دارند که هر یک نیازهای مختلف رهایش دارو را پوشش می‌دهند. پمپ‌های اسمزی، همچنین می‌توانند به عنوان ابزارهای آزمایشگاهی جهت تعیین پارامترهای مهم فارماکوکینتیکی داروهای جدید و یا موجود به کار روند. علاوه بر این، این سیستم‌ها همزمان می‌توانند جهت رهایش دارو با یک سرعت کنترل شده و از پیش تعیین شده نیز استفاده شوند [۱۸].



شکل ۴-۵. نمودار شماتیک از یک پمپ اسمزی ابتدایی (EOP) [۱۹]

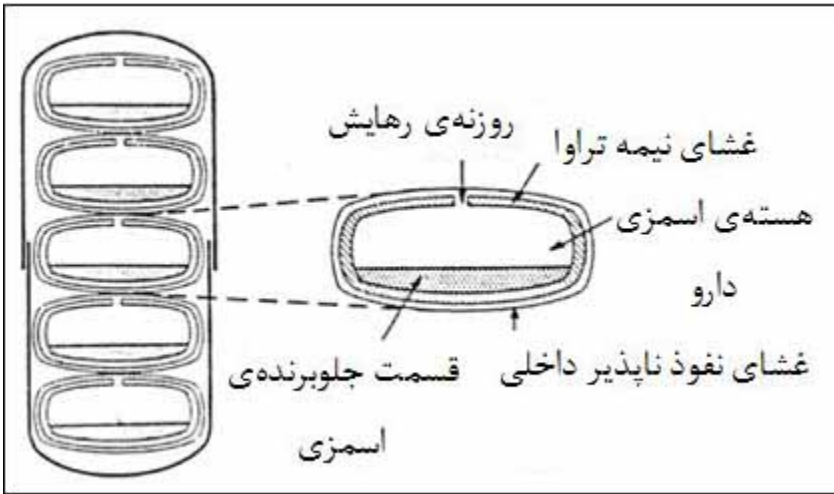
شکل ۴-۵ یک نمودار شماتیک از یک پمپ اسمزی ابتدایی (EOP (Elementary Osmotic Pump) را نشان می‌دهد که در ساده‌ترین طراحی‌اش از یک هسته اسمزی (که شامل دارو به همراه عوامل اسمز و یا بدون آن می‌باشد) که توسط یک غشاء نیمه‌تراوا پوشش داده شده، تشکیل می‌شود. پس از اینکه سیستم در تماس با سیالات آبی قرار گرفت، آب را با سرعتی که توسط قابلیت نفوذپذیری غشاء و فشار اسمزی هسته تعیین می‌شود، به درون می‌کشد [۱۹]. این کشش اسمزی آب به داخل باعث ایجاد یک محلول اشباع از دارو درون هسته می‌شود که با سرعتی کنترل شده از روزنه‌ی رهایش موجود در غشاء توزیع می‌گردد. اگرچه که ۶۰-۸۰٪ دارو از این سیستم‌ها با یک نرخ ثابت رهایش می‌یابد، یک زمان تأخیر (lag-time) در حدود ۳۰-۶۰ دقیقه در اکثر موارد وجود خواهد داشت و این مدت زمانی است که طول می‌کشد تا سیستم قبل از اینکه رهایش درجه صفر آغاز شود، هیدراته شود [۲۰]. این نوع سیستم‌ها برای رهایش داروهایی با حلالیت متوسط در آب مناسبند.

پمپ‌های اسمزی فشار-کشش (PPOP, Push-Pull Osmotic Pump) می‌توانند برای رهایش داروهایی که حلالیت آنها در آب محدود می‌باشد استفاده شوند. همانطور که در شکل ۴-۶ نشان داده شده است، این سیستم قرصی دولایه است که توسط یک غشاء نیمه تراوا پوشش داده شده است. در بخش بالایی محفظه دارو به همراه عامل اسمزی وجود دارد درحالیکه عوامل اسمزی پلیمری در بخش پایینی قرار دارند. بخش دارو با محیط بیرون از طریق یک روزنه رهایش در ارتباط است. بعد از اینکه سیستم در تماس با محیط آبی قرار گرفت، لایه‌ی اسمزی پلیمری متورم شده و لایه‌ی دارو را به بیرون فشار داده و رهایش دارو را به صورت یک محلول رقیق که ذرات دارو در آن پراکنده هستند، در پی خواهد داشت [۲۱].



شکل ۴-۶. نمودار شماتیک نحوه کارکرد یک پمپ فشار-کشش

برخی اصلاحات روی این سیستم انجام گرفته و منجر به ساخت سیستم فشار-کشش تأخیری (Delayed) و سیستم فشار-کشش چندلایه (Multi-layer) شده که برای رهایش تأخیری پالسی داروها به کار می‌روند. سیستم Push-Stick که برای رهایش داروهای غیرقابل حل به کار می‌رود و نیازمند بارگذاری‌های بالای دارو بوده و می‌تواند با صورت انتخابی با هریک از پروفیل‌های رهایش تأخیری، الگویی و یا پالسی کار کند نیز از انواع دیگر این پمپ‌هاست [۲۲].

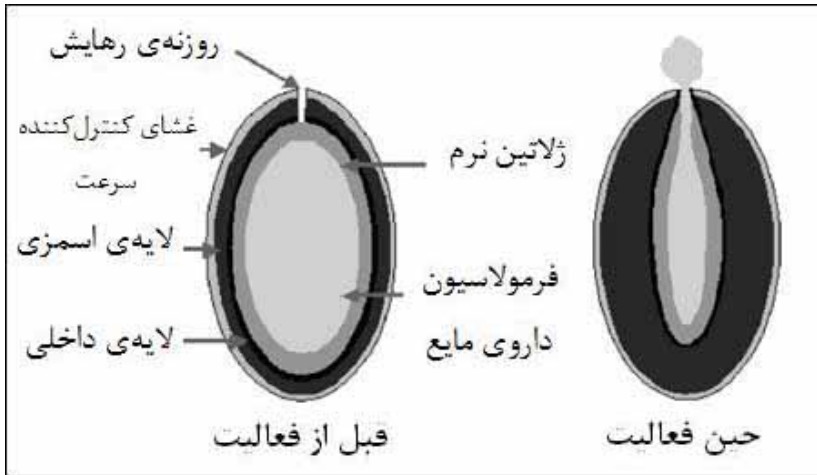


شکل ۷-۴. برش عرضی دیاگرام پمپ OROS-CT [۲۲]

OROS-CT فرمولاسیونی است که روزی یک یا دو بار به منظور رهائش هدفمند داروها در کولون استفاده می‌شود. این سیستم می‌تواند فقط از یک واحد اسمزی تشکیل شود و یا اینکه شامل ۵ تا ۶ واحد اسمزی فشار-کشش باشد که درون یک کپسول ژلاتینی سخت قرار داده شده است (شکل ۷-۴) [۲۲].

این سیستم بعد از اینکه در تماس با سیالات معده‌ای-روده‌ای قرار بگیرد، کپسول ژلاتینی حل شده و پوشش داخلی از ورود سیالات معده به سیستم جلوگیری می‌کند. زمانی که سیستم وارد روده کوچک شود پوشش درونی حل شده و آب به درون هسته کشیده می‌شود و در نتیجه موجب متورم شدن بخش فشار در سیستم می‌شود. در همین زمان، در بخش داروی سیستم، ژلی قابل جریان یافتن تولید می‌شود که از روزنه با سرعتی که به طور دقیق از طریق سرعت انتقال آب از غشاء نیمه‌تراوا کنترل می‌شود خارج می‌گردد [۲۳].

سیستم‌های L-OROS جهت رهائش کنترل‌شده‌ی داروهایی با فرمولاسیون‌های مایع طراحی شده‌اند و مزایای رهائش طولانی‌مدت را به همراه در دسترس بودن زیستی^{۲۲} مناسب، به طور یکجا دارند. شکل ۴-۸، مقطع عرضی سیستم رهائش L-OROS SOFTCAP را قبل و بعد از فعال شدن نشان می‌دهد.

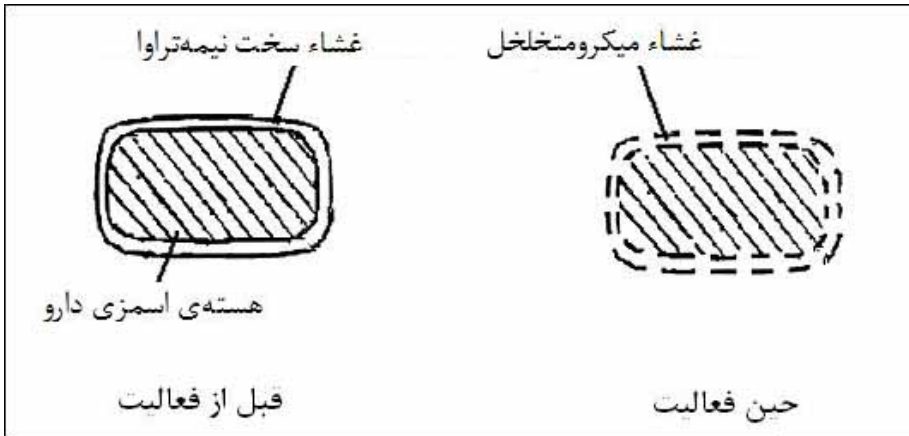


شکل ۴-۸. برش عرضی دی‌گرام سیستم رهایش L-OROS قبل و در حین عملکرد [۲۳]

این سیستم‌ها برای رهایش داروها با فرمولاسیون‌های مایع و شامل فرمولاسیون‌های خودآمولسیون‌کننده‌ی چربی‌دوست قابل استفاده می‌باشند. فرمولاسیون مایع دارو درون یک کپسول ژلاتینی نرم قرار داشته که توسط یک لایه‌ی محافظ، لایه‌ی اسمزی و غشاء کنترل‌کننده سرعت رهایش احاطه شده است. یک روزنه‌ی رهایش از میان این سه لایه تشکیل داده شده است. وقتی سیستم در تماس با محیط آبی قرار می‌گیرد، آب از درون غشاء کنترل‌کننده سرعت، نفوذ کرده و لایه‌ی اسمزی را فعال می‌کند [۲۳].

انبساط لایه‌ی اسمزی موجب ایجاد یک فشار هیدرواستاتیک درون سیستم شده و بنابراین باعث می‌شود که فرمولاسیون مایع، کپسول هیدراته شده را بشکند و از میان این پوسته به سمت خارج رهایش یابد. فرمولاسیون مایع دارو از میان روزنه‌ی رهایش به بیرون پمپ می‌شود. در اکثر موارد درون غشاء سیستم‌های اسمزی که رهایش دارو از آن آغاز می‌شود، یک الگوی عبور از قبل شکل داده شده تعبیه شده است. پمپ‌های اسمزی کنترل‌شونده به وسیله تخلخل درون غشاء پوششی خود شامل افزودنی‌های قابل حل در آب هستند که پس از تماس سیستم با محیط آبی، انحلال یافته و یک غشاء میکرومتخلخل تشکیل‌شونده در محل را نتیجه می‌دهند (شکل ۴-۹) [۲۴].

این غشاء به طور ویژه‌ای هم نسبت به آب و هم نسبت به حلال‌های حل شده نفوذپذیر بوده و مکانیسم رهایش دارو از چنین سیستم‌هایی به علاوه‌ی نقش کوچکی که پروسه‌ی نفوذ در آن بازی می‌کند، غالباً اسمزی در نظر گرفته شده است.

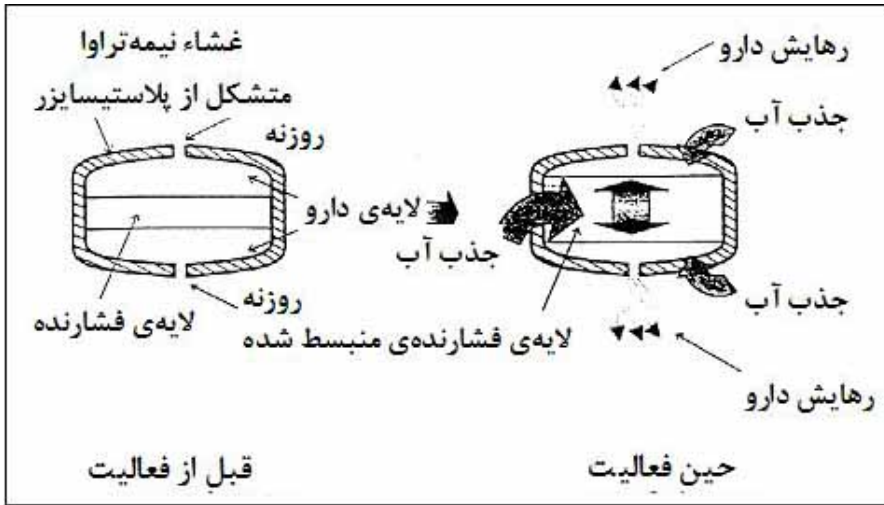


شکل ۴-۹. دی‌گرام شماتیک پمپ اسمزی کنترل‌شونده به وسیله تخلخل، قبل و در حین عملکرد [۲۴]

سیستم‌های رهایش تأخیری چندجزئی از گوی‌هایی از دارو تشکیل شده‌اند (با یا بدون عوامل اسمزی) که توسط یک غشاء نیمه‌تراوا پوشش داده شده است. این گوی‌ها، پس از اینکه با محیط آبی تماس پیدا کردند آب را طی مکانیسم اسمز به درون کشیده که موجب انبساط سریع غشاء و در نتیجه تشکیل تخلخل‌ها و رهایش دارو خواهد شد [۲۵].

استفاده از غشاهای غیرمتقارن در رهایش اسمزی دارو که شامل ساختاری پوسته‌مانند و بسیار نازک و متراکم هستند که توسط یک لایه‌ی زیرساختار ضخیم‌تر و متخلخل حمایت می‌شود نیز در مراجع آمده است. این غشاها دارای خصوصیات شار بسیار بالایی هستند و بنابراین سرعت‌های رهایش بالاتری را برای داروهای با حلالیت کم به دست می‌آورند. علاوه بر این تراوایی غشاها نسبت به آب می‌تواند به راحتی از طریق کنترل کردن ساختار و تخلخل غشاء تنظیم شود. غشاهای غیرمتقارن می‌تواند در قرص‌ها، کپسول‌ها، و یا فرمولاسیون‌های چندجزئی استفاده شود [۲۶].

در قرص‌های اسمزی ساندویچی (SOTS-Sandwiched Osmotic Tablet) هسته‌ی یک قرص از یک لایه‌ی فشاری در وسط و دو لایه داروی متصل به آن با غشاء نیمه تراوا پوشش داده شده‌اند. همانطور که در شکل ۴-۱۰ دیده می‌شود، هردو لایه‌ی دارو از طریق روزه‌های رهایش با محیط بیرون در ارتباط هستند.



شکل ۴-۱. دیاگرام شماتیک قرص‌های اسمزی ساندویچی، قبل و در حین عملکرد [۲۷]

پس از تماس با محیط آبی، لایه‌ی فشار که در وسط قرار داشته و حاوی عوامل تورم‌زا می‌باشد متورم شده و دارو را از روزنه‌ها به خارج می‌راند. مزیتی که این سیستم دارورسانی دارد این است که دارو از دو روزنه که در دو جهت مختلف قرار دارند آزاد می‌شود و این می‌تواند در مورد داروهایی که پتانسیل ایجاد حساسیت موضعی در مخاط معده را دارند، مفید واقع شود [۲۷].

۴-۲-۱ انواع مختلف پمپ‌های اسمزی موجود در بازار

۱-۲-۱-۴ پمپ‌های اسمزی جهت تحقیقات آزمایشگاهی

- پمپ ALZET (شرکت Durect^{۲۳}، آمریکا)

- مینیاتوری است.
- جزء پمپ‌های اسمزی قابل کاشت برای حیوانات آزمایشگاهی است.
- معمولاً به صورت زیرجلدی یا درون صفاقی ایمپلنت می‌شود و با استفاده از یک کاتتر برای تزریق‌های درون مغزی، درون وریدی و درون شریانی استفاده می‌شود.
- مدل‌های مختلف، سرعت‌های رهائش متفاوتی در محدوده‌ی ۰/۲۵-۱۰ میکرولیتر در ساعت را دارند و مدت زمان استفاده از هر کدام از ۱ تا ۴ هفته می‌باشد.

- پروفیل رهایش آن به فرمول دارو وابسته نیست.
- پمپ OSMET (شرکت Durect، آمریکا)
- به عنوان ابزاری آزمایشگاهی برای مطالعات فارماکولوژی انسان به کار می‌رود.
- می‌تواند به صورت خوراکی، مقعدی و واژنی استفاده شود.
- پروفیل رهایش دارو در آنها از فرمول دارو مستقل است.
- سرعت رهایش دارو در آن از ۶ تا ۱۲۰ میکرولیتر در ساعت متفاوت می‌باشد.

۲-۱-۲-۴ پمپ‌های اسمزی جهت استفاده‌های انسانی

• خوراکی

- پمپ اسمزی ابتدایی Elementary Osmotic Pump (شرکت Alza، آمریکا): قرصی یک‌لایه جهت رهایش داروهایی با حلالیت متوسط در آب که می‌توانند هم جهت رهایش درجه صفر و هم رهایش پالسی دارو استفاده شوند.
- پمپ اسمزی Push-Pull (شرکت Alza، آمریکا): قرصی دولایه، که جهت رهایش داروهایی با حلالیت کم تا زیاد در آب قابل استفاده است.
- L-OROS (شرکت Alza، آمریکا): جهت رهایش فرمولاسیونهای مایع چربی‌دوست طراحی شده و برای رهایش داروهای غیرقابل حل در آب مناسب هستند.
- OROS-CT (شرکت Alza، آمریکا): برای رهایش هدفدار داروها در کولون مناسب هستند و برای درمانهای موضعی یا عمومی به کار می‌روند.
- سیستم Portab (شرکت Andrex pharmaceuticals، آمریکا): هسته‌ی قرص از عامل قابل حل تشکیل شده است که انبساط یافته و شبکه‌ای میکرومتخلخل را برای رهایش دارو فراهم می‌کند.
- سیستم SCOT(Single Composition Osmotic Tablet)
- (شرکت Andrex pharmaceuticals، آمریکا): از عوامل تنظیم‌کننده‌ی اسمزی متفاوت و پوششهای پلیمری جهت فراهم نمودن یک رهایش درجه صفر استفاده می‌کند.
- سیستم رهایش ENSOTROL (شرکت Shire labs، آمریکا): از عوامل حل‌کننده متفاوتی برای رهایش داروهای با حلالیت کم در آب استفاده می‌کند.

- تکنولوژی قرص Zero-Os (شرکت ADD Drug Delivery)^{۲۴}، سوئیس): به طور خاص برای رهایش ترکیبات چربی دوست استفاده می‌شود از عوامل ژل شونده‌ای در هسته تشکیل شده است که بعد از تماس با آب تبدیل به ژل شده و دارو به صورت یک مخلوط رقیق آزاد می‌شود.

• کاشتنی

- DUROS (شرکت Durect، آمریکا): مینیاتوری بوده و دارای ابعاد ۴*۴ میلی‌متر می‌باشد و برای مدت طولانی قابل کاشت می‌باشد. عوامل درمانی فعال از این سیستم با پروفیل رهایش درجه صفر رهایش می‌یابند. دارو با سرعتی که به طور بسیار دقیق کنترل شده است و ثابت باقی می‌ماند، برای دوره‌های طولانی مدت درمانی آزاد می‌شود. Viadur از جمله این سیستم‌هاست که داروی Leuprolide را با سرعت اسمی ۱۲۵ میکروگرم در روز به مدت یک سال برای تسکین درد ناشی از سرطان پروستات آزاد می‌کند. همچنین Duros sufentanil به مدت ۳ ماه قابلیت رهایش داروهای مسکن برای کاهش دردهای مزمن را داشته و نیز Duros hydromorphone برای رهایش پیوسته داروی هیدرومورفون در نخاع در مراحل مختلف ساخت قرار دارند.

۳-۲-۴ پمپ‌های اسمزی جهت کاربرد در حیوانات

- VITS (شرکت Alza، آمریکا): قابل کاشت در حیوانات

- RUTS (شرکت Alza، آمریکا): سیستم درمانی ruminant

کمپانی ALZET گسترده‌ی وسیعی از انواع پمپ‌های اسمزی را تولید می‌نماید (شکل

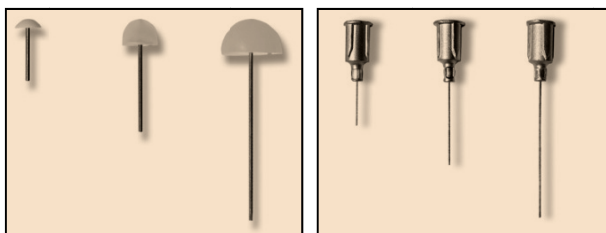
۴-۱۱).



شکل ۴-۱۱. پمپ‌های کاشتنی ALZET که در سه سایز مختلف موجود بوده و برای مدت ۶ هفته قابل استفاده هستند [۲۸]

قسمت‌های اصلی تشکیل دهنده‌ی این پمپ‌ها عبارتند از:

- بدنه ی پمپ، که جنس آن می‌تواند مخلوطی پلیمری از سلولز و استر باشد و یا از الاستومرهای هیدروکربنی ترموپلاستیک در ساخت آن استفاده گردد.
- تیوب پرکننده، که برای پر کردن پمپ توسط سرنگ از آن استفاده می‌شود و Gauge سوزن آن مهم است (شکل ۴-۱۲).
- تعدیل‌کننده‌ی جریان، که با ایجاد اثر موئینگی مانع نشت دارو از درون پمپ شده و از طرف دیگر برای اتصال پمپ به کاتتر به کار می‌رود (شکل ۴-۱۳). برجستگی سطح آن از جنس استایرن اکریلونیتریل بوده و قسمت کلاهیک از جنس پلی اتیلن ساخته می‌شود، جنس تیوب متصل به آن نیز 304 Stainless Steel می‌باشد.

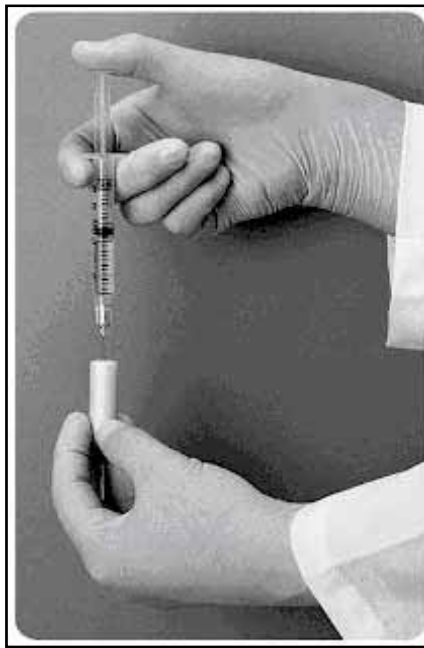


شکل ۴-۱۳. تعدیل‌کننده جریان مورد استفاده در پمپ ALZET [۲۸]

شکل ۴-۱۲. تیوب پرکننده مورد استفاده در پمپ ALZET [۲۸]

ویژگی‌های متغیر میان پمپ‌های اسمزی مختلف کمپانی ALZET، نرخ رهائش، طول مدت استفاده و ظرفیت منبع ذخیره ی دارو می‌باشد [۲۸].

به منظور کارکرد دقیق این پمپ‌ها، لازم است که هر پمپ را با محلول دارو کاملاً پر کرد. در صورتیکه حباب‌های هوا درون پمپ به دام بیافتند و یا تعدیل‌کننده‌ی جریان را نتوان روی پمپ سوار کرد، نرخ پمپ شدن دارو ممکن است دستخوش نوسان‌های پیش‌بینی نشده‌ای گردد. حین پر کردن این پمپ‌ها و نیز کاشت آنها در بدن باید شرایط استریل رعایت شود. شکل ۴-۱۴ نحوه پر کردن این پمپ‌ها را نشان می‌دهد.



شکل ۴-۱۴. نحوه پر کردن یک پمپ ALZET با استفاده از یک سرنگ [۲۸]

برای پر کردن این پمپ‌ها، از یک سرنگ و تیوب پرکننده استفاده می‌شود. پمپ را باید به حالت عمودی نگه داشته و مخزن را طوری پر کرد که به حباب‌های هوا اجازه فرار از اطراف تیوب پرکننده داده شود [۲۸].

- [1] Vasant V R, Mannsred A H, Drug delivery systems (Second edition)
- [2] www.mayfieldclinic.com/PE-PUMP.htm
- [3] BlueCross BlueShield Association Medical Policy Reference Manual, Policy No. 7.01.41
- [4] R&D HORIZONS, "Implantable Pumps Improve Drug Delivery, Strengthen Weak Hearts", Medical Device & Diagnostic Industry, An MD&DI September 1997 Column
- [5] Asher A, "Is the implantable drug pump a good fit for you?", Back & Neck Pain, August 4 (2008)
- [6] Gin H, Renard E, Melki V, "Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience", Diabetes Metab, 29:602-7(2003)
- [7] www.minimed.com/pumptherapy
- [8] www.insulinpumpforums.com
- [9] Knight KH, Brand FM, Mchaourab AS, Veneziano G, "Implantable Intrathecal Pumps for Chronic Pain: Highlights and Updates (A Review)", Croat Med J., 48:22-34(2007)
- [10] www.spine-health.com
- [11] www.medtronic.com
- [12] Chaudhari M, P Mackenzie, "Implantable technology for pain management", PAIN (2007)
- [13] Ballantyne J C, Carwood C M, "Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer", Cochrane Database Syst Rev, 1:51-78(2005)
- [14] www.wpi.edu/About/History/Profiles/pump
- [15] Dudde R, Vering T, Piechotta G, Hintsche R, "Computer-aided continuous drug infusion: setup and test of a mobile closed-loop system for the continuous automated infusion of insulin", Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions, 10: 395-402(2006)
- [16] Verma R K, Garg S, "Current status of drug delivery technologies and future directions", Pharm. Technol., 25:1-14(2001)
- [17] Theeuwes F, Swanson D R, Guittard G, Ayer A, Khanna S, "Osmotic delivery systems for the beta- antagonists metoprolol and oxprenolol: design and evaluation of systems for once-daily administration", Br. J. Clin.Pharmacol., 19:69-76(1985)

- [18] Verma R K, Mishra B, Garg S, "Osmotically controlled oral drug delivery", Drug Dev. Ind. Pharm., 26: 695–708(2000)
- [19] Theeuwes F, "Elementary osmotic pump", J. Pharm. Sci., 1987–1991(1975)
- [20] Jerzewski R L, Chien Y W, "Osmotic drug delivery, in: A. Kydonieus (Ed.), Treatise On Controlled Drug Delivery: Fundamentals, Optimization, Application", Marcel Dekker, New York, 225–253(1992)
- [21] Swanson D R, Barclay B L, Wong P S L, Theeuwes F, "Nifedipine gastrointestinal therapeutic system", Am. J. Med. (Suppl. 6B) (1987) 83:3–9
- [22] Theeuwes F, Wong P S L, Burkoth T L, Fox D A, "Osmotic systems for colon-targeted drug delivery", in: P.R. Bieck (Ed.), Colonic Drug Absorption and Metabolism, Marcel Dekker, New York 137–158(1993)
- [23] Dong L, Shafi K, Wan J, Wong P, "A novel osmotic delivery system: L-OROS Softcap", in: Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive. Materials, Paris (July) CD ROM(2000)
- [24] Zentner G M, Rork G S, Himmelstein K J, "The controlled porosity osmotic pump", J. Control. Release, 1:269–282(1985)
- [25] Schultz P, Tho I, Kleinebudde P, "A new multiparticulate delayed release system. Part II. Coating formulation and properties of free films", J. Control. Release, 47:191–199(1997)
- [26] Thombre A G, Cardinal J R, DeNoto A R, Gibbes D C, "Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II. In vitro and in vivo drug release performance", J. Control. Release, 57:65–73(1999)
- [27] Liu L, Ku J, Khang G, Lee B, Rhee J M, Lee H B, "Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system", J. Control. Release, 68:145–156(2000)
- [28] www.ALZET.com

**فصل پنجم - استفاده از پمپ‌های ره‌ایش داروی
میان‌نخاعی (اطلاعات مورد نیاز بیمار و جراح)**

از آنجا که پرمصرف‌ترین سیستم رهایش داروی مرتبط با کنترل درد و اسپاستیسیته که هم اکنون به صورت یک محصول تجاری در بازار عرضه می‌گردد پمپ‌های الکترومکانیکی کاشتنی می باشد، در این فصل توضیحاتی در مورد چگونگی کارکرد این پمپ‌ها، شرایطی که در یک بیمار باید وجود داشته باشد تا این پمپ برای درمان وی تجویز شود، چگونگی کاشت این پمپ‌ها در بدن، عوارض بعد از عمل جراحی و در نهایت تأثیری که این ابزار بر زندگی فرد خواهد گذاشت ارائه می‌گردد.

همانطور که در فصلهای قبلی ذکر شد، «پمپ درد» ابزاری است که دارو را مستقیماً درون نخاع بیمار آزاد می‌سازد. این سیستم از یک پمپ کوچک تشکیل شده که از طریق عمل جراحی زیر پوست ناحیه شکم فرد کاشته شده و دارو (مورفین یا بکلوفن) را از طریق یک کاتتر مستقیماً به فضای اطراف نخاع می‌رساند. این روش مدیریت درد، زمانی استفاده می‌شود که تمامی روشهای سنتی در تسکین علائم درازمدت درد بیمار با شکست مواجه شده باشند. از آنجا که دارو مستقیماً در نخاع آزاد می‌شود، کنترل عوارض بیماری با دوزهایی بسیار پایین‌تر از آنچه که در درمان با داروهای خوراکی مصرف می‌شود امکان‌پذیر خواهد بود [۱].

این پمپ می تواند به کاهش درد نوروپاتیک ناشی از عوامل زیر کمک کند [۲]:

- Failed back surgery syndrome: عدم موفقیت یک یا چندین جراحی در کنترل درد مزمن پا (سیاتیک)
- درد سرطان: درد مزمنی که توسط تومورهایی که به اعصاب نخاعی فشار می آورند ایجاد می‌شود و یا نتیجه‌ی زخم‌هایی از رادیوتراپی‌های قبلی است.
- دیستروفی رفلکس سمپاتیک: نوعی بیماری پیش‌رونده در سیستم عصبی که بیمار دچار دردهای مزمن و دائمی سوزشی می‌شود.
- Causalgia: نوعی درد سوزشی که بر اثر آسیب در اعصاب محیطی ایجاد می‌شود.
- Arachnoiditis: التهاب دردناک و ایجاد زخم در لایه‌های محافظ (مننژ) اعصاب نخاعی
- Chronic pancreatitis: درد شکمی مزمن ناشی از ایجاد التهاب و یا انسداد در مجرای پانکراس

این پمپ، همچنین برای کاهش اسپاستیسیته (سفتی ماهیچه‌ها و اسپاسم که حرکت دست‌ها و پاها را دشوار می‌سازد) ناشی از عوامل زیر استفاده می‌شود [۲]:

- فلج مغزی (CP): نوعی اختلال در سیستم عصبی که فرد را در کنترل حرکات بدن ناتوان می‌سازد.

- **Multiple Sclerosis:** نوعی اختلال در مغز و نخاع که بر اثر آسیب به لایه‌ی خارجی (میلین) سلول‌های عصبی ایجاد می‌شود.
- سکتته: آسیب مغزی ناشی از فقدان اکسیژن در مغز که در اثر وقفه در خونرسانی ایجاد می‌گردد.
- ضربه مغزی
- ضایعه نخاعی

۵-۱ پمپ داروی اینتراتیکیال چیست؟

به فضای اطراف نخاع که با مایع پر شده است، فضای Subarachnoid یا اینتراتیکیال گفته می‌شود. مایع مغزی-نخاعی^{۲۵} درون این منطقه در جریان بوده و کار شست و شو و محافظت از مغز و نخاع را بر عهده دارد. رهایش دارو به صورت اینتراتیکیال بسیار تأثیرگذارتر از داروهای خوراکی است چرا که بدون عبور از مسیرهایی که داروهای خوراکی آن را طی می‌کنند، دارو را مستقیماً به CSF می‌رساند. در واقع، دارویی که بیمار در این حالت دریافت می‌کند (مورفین یا بکلوفن) تقریباً در حدود $\frac{1}{300}$ میزان دارویی است که برای گرفتن نتیجه‌ی یکسان باید از طریق خوراکی دریافت کند. برتری دیگر آن نسبت به استعمال داروها به روش خوراکی این است که با خارج کردن پمپ، می‌توان بلافاصله به رهایش دارو پایان داد [۳].

پمپ، ابزاری فلزی و گرد بوده که درست زیر پوست ناحیه شکم کاشته می‌شود. یک کاتتر یا تیوب پلاستیکی کوچک نیز که به پمپ متصل است از طریق عمل جراحی در محل مربوطه قرار گرفته و داروی مسکن درد را مستقیماً درون فضای اینتراتیکیال آزاد می‌کند (شکل ۵-۱).

²⁵ CSF (CerebroSpinal Fluid)



شکل ۵-۱. پمپ اینتراتیکیال که از یک مخزن و کاتتر متصل به آن تشکیل شده است [۴].

دارو درون بخشی از پمپ که به آن مخزن گفته می‌شود نگهداری می‌شود. در صورت خالی شدن مخزن از دارو، پزشک یا پرستار سوزن را وارد پوست بیمار کرده و از طریق پورت واقع در قسمت بالایی مخزن، آنرا مجدداً پر می‌کند [۳].

پزشک می‌تواند با یک ابزار خارجی مشابه کامپیوتر پمپ را به گونه‌ای برنامه ریزی کند که دارو را طی مدت زمان مشخص به آهستگی آزاد سازد. پمپ همچنین می‌تواند به گونه‌ای برنامه‌ریزی شود که مقادیر متفاوتی از دارو را در زمانهای مختلفی از روز، بسته به نیازهای متغیر بیمار آزاد کند. برخی از جدیدترین مدل‌های پمپ‌های کاشتنی ره‌ایش دارو قادرند اطلاعات مربوط به نسخه‌ای که پزشک برای بیمار تجویز می‌کند را در حافظه‌ی خود ذخیره کنند تا در صورت لزوم، پزشک بتواند به آسانی این اطلاعات را در آینده مرور نماید [۴].

۵-۲ چه کسی شرایط دریافت یک پمپ اینتراتیکیال را دارد؟

بیماری می‌تواند یک کاندید برای ره‌ایش داروی اینتراتیکیال محسوب شود که معیارهای زیر در مورد وی صادق باشد [۵]:

- بیمار به درمان‌های سنتی پاسخ مطلوب نداده باشد.
- جراحی اضافی سودی برای بیمار نداشته باشد.
- بیمار به داروهای ره‌ایش یافته از پمپ وابسته باشد.

- مشکلات روانی نداشته باشد.
- هیچ مانعی از لحاظ پزشکی در مورد اینکه عمل کاشت پمپ روی بیمار انجام گردد وجود نداشته باشد.
- بیمار هیچ نوع حساسیتی به داروهایی که درون پمپ استفاده می‌شوند نداشته باشد.
- بیمار قبلاً به یک دوز آزمایشی از دارو پاسخ مثبت داده باشد.

۳-۵ پروسهی کاشت پمپ

جراحان اعصاب و پزشکانی که در زمینه‌ی مدیریت درد و ضایعات نخاعی متخصص هستند، عمل کاشت پمپ‌ها را در بدن انجام می‌دهند. این پروسه در دو مرحله انجام می‌گیرد، مرحله‌ی اول مرحله‌ی آزمون و مرحله‌ی بعدی کاشت ابزار دائمی است [۴].

مرحله‌ی اول. آزمون

قبل از انجام جراحی، بیمار حتماً باید دوره‌ی آزمون را به منظور مشخص شدن این نکته که آیا پمپ سطح درد یا اسپاسم وی را کاهش می‌دهد یا خیر طی کند. بسته به شرایط اختصاصی هر فرد، یکی از آزمون‌های زیر برای وی ضرورت خواهد یافت:

تزریق واحد: بیمار یک تزریق از دارویی که قرار است به صورت اینتراتیکال استفاده شود (مورفین یا بکلوفن) را از طریق ایجاد یک سوراخ در ناحیه لومبار (کمری) دریافت می‌کند.

تزریق متعدد: بیمار طی یک دوره تحت چندین تزریق قرار می‌گیرد. این تزریق‌ها می‌تواند از طریق ایجاد سوراخ در ناحیه لومبار و یا به وسیله‌ی یک کاتتر انجام شود.

آزمون پیوسته: یک کاتتر در محل مناسب از نخاع قرار گرفته و به پمپ خارجی اتصال می‌یابد. دوز دارو هر ۲ ساعت یکبار افزایش می‌یابد تا زمانی که بیمار احساس تسکین درد را ابراز نماید [۴].

مرحله‌ی دوم. کاشت دائمی

طی مرحله‌ی آزمون، پزشک اطلاعات مورد نیاز را در مورد مناسب‌ترین محل قرارگیری کاتتر و نیز دارویی که بهترین انتخاب برای بیمار محسوب می‌شود به دست آورده است [۴].

قبل از جراحی

چند روز قبل از جراحی بیمار ممکن است تحت آزمایشاتی از قبیل آزمایش خون، الکتروکاردیوگرام، تصویربرداری قفسه سینه و ... قرار بگیرد. متخصص بیهوشی باید اثرات بیهوشی و خطرات آنرا را برای بیمار کاملاً توضیح دهد [۶].

حین جراحی

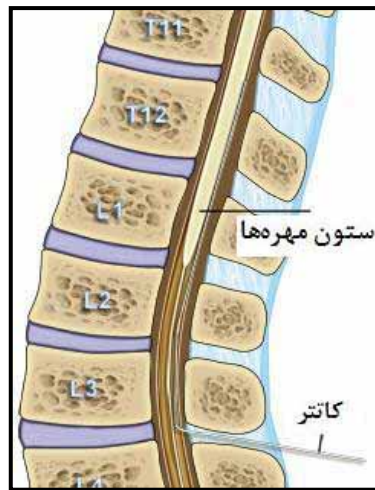
جراحی کاشت از دو بخش کلی تشکیل شده است که یکی مربوط به کارگذاری کاتتر درون فضای اینتراتیکال در نخاع بوده و دیگری به کارگذاری سیستم پمپ/مخزن درون شکم اختصاص می‌یابد. این جراحی معمولاً ۳ تا ۴ ساعت طول خواهد کشید و شامل ۶ مرحله‌ی اصلی می‌باشد [۶]:

(۱) آماده کردن بیمار

بیمار داروهای بیهوشی را دریافت می‌کند. پس از بیهوش شدن، بدن بیمار به یک طرف چرخانده می‌شود و سپس بخشی از پشت و شکم بیمار که محل قرارگیری کاتتر و پمپ هستند آماده می‌شود.

(۲) جاگذاری Lead ها

یک برش کوچک روی پوست وسط پشت ایجاد می‌شود. تیره‌ی استخوانی پشت (لامینا) هویدا خواهد شد. کاتتر درون فضای اینتراتیکیال در بالای نخاع قرار گرفته و توسط بخیه در محل تثبیت می‌شود (شکل ۵-۲).



شکل ۵-۲. کاتتر درون فضای اینتراتیکیال و در نزدیکی نخاع جایی که پیامهای درد مخابره می‌شوند قرار می‌گیرد [۶].

(۳) تونل زدن Extension

زمانیکه کاتتر اینتراتیکیال در محل خود قرار گرفت، یک کاتتر Extension از نخاع به سمت شکم یعنی محلی که پمپ کاشته خواهد شد، از زیر پوست عبور داده می‌شود [۶].

(۴) جایگذاری پمپ

برشی به اندازه‌ی ۴ تا ۶ اینچ روی پوست در محل دیواره‌ی شکمی زیر خط کمر ایجاد می‌شود. جراح، بین پوست و لایه‌های ماهیچه‌ای یک کیسه برای پمپ ایجاد می‌کند. کاتتر Extension به پمپ متصل می‌شود. سپس پمپ به طور صحیح در زیر پوست قرار گرفته و به لایه‌ی ضخیم فاسیال موجود در ماهیچه‌های شکم بخیه می‌شود [۶].

۵) تحریک آزمایشی

بیمار از حالت بیهوشی خارج می‌شود تا صحت عملکرد ژنراتور اصلی و محل قرارگیری اجزاء بررسی شود. بیمار باید قادر باشد که به جراح بگوید آیا حس سوزش یا خارش در وی مشابه همان حس در طول مدت آزمون‌های تحریکی قبل از جراحی است یا خیر [۶].

۶) بستن برش‌های ایجاد شده

برش‌های ایجاد شده در پشت و شکم بیمار با بخیه و یا گیره بسته شده و یک پوشش روی آن قرار می‌گیرد [۶].

بعد از جراحی

بیمار به هوش آمده و فشار خون، ضربان قلب و تنفس وی چک شده و درد وی مورد بررسی قرار می‌گیرد. بسیاری از بیماران همان روز از بیمارستان مرخص می‌شوند [۶].

۵-۴ مراقبت‌های بعد از ترخیص بیمار

اطلاعاتی راجع به ناراحتی‌های احتمالی، محدودیت‌ها، فعالیت‌ها، نحوه‌ی مراقبت از زخم‌ها و مواردی که لزوم تماس با پزشک وجود دارد باید قبل از ترخیص بیمار به وی داده شود [۷].

بلافاصله بعد از جراحی، درد با استفاده از داروهای نارکوتیک کنترل می‌شود. به دلیل اعتیاد آور بودن قرص‌های ضد درد نارکوتیک، فقط برای یک مدت محدود (۲ تا ۴ هفته) از آنها استفاده می‌شود. همچنین، از آنجا که استفاده‌ی مرتب این داروها می‌تواند ایجاد یبوست کند بهتر است نوشیدن مقادیر فراوانی آب و نیز استفاده از غذاهای فیبردار به بیمار توصیه شود. از انواع ملین‌ها نیز می‌توان بدون نسخه‌ی پزشک استفاده کرد. پس از این دوره، درد با استامینوفن کنترل می‌شود. قبل از مصرف داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (مانند آسپرین، ایبوپروفن، ادویل، ناپروکسن سدیم و...) باید حتماً با پزشک مشورت شود چرا که این داروها ممکن است ایجاد خونریزی کرده و در پروسه‌ی ترمیم استخوان تداخل ایجاد نمایند. سردردهای نخاعی بر اثر نشت مایع مغزی-نخاعی در اطراف کاتتر ایجاد می‌شوند. در این صورت بیمار باید طاقباز دراز کشیده و مقادیر زیادی نوشیدنی کافئین‌دار غیر کربناتی (مانند چای و قهوه) مصرف نماید [۷].

به مدت ۶ تا ۸ هفته پس از عمل جراحی بیمار باید برای جلوگیری از جابه‌جا شدن کاتتر از انجام فعالیت‌های زیر خودداری کند:

- خم شدن، چرخیدن، کشش، و نیز بلند کردن اجسامی که بیشتر از ۳ کیلو وزن دارند.
- بالا بردن دستها تا حدی بالاتر از سر

- به روی شکم خوابیدن
- بالا رفتن تعداد زیادی پله و یا نشستن برای مدت زمانهای طولانی
علاوه بر اینها، به مدت ۲ تا ۴ هفته پس از جراحی بیمار باید از رانندگی خودداری کرده و پس از این مدت نیز با جراح مشورت نماید.

از نظر فعالیت های روزمره، بیمار به تدریج به سطح نرمال خود باز خواهد گشت. پیاده روی بسیار توصیه می شود، به این صورت که طی ۲ هفته اول بعد از جراحی با مسافتهای کوتاه آغاز شود و سپس به تدریج تا حد ۲ تا ۳ کیلومتر در روز افزایش یابد. در برخی مواقع، یک برنامه ی فیزیوتراپی نیز به بیمار ممکن است پیشنهاد شود [۷].

نحوه ی حمام گرفتن باید توسط جراح به بیمار گوشزد شود. به مدت ۴ هفته پس از جراحی بیمار نباید از وان استفاده کرده و یا بدن را به طور کامل درون آب فرو ببرد. پس از حمام باید یک حوله ی نرم و خشک را به آهستگی روی محل جراحی قرار داد تا از ایجاد سوزش جلوگیری شود. ممکن است مقداری مایع در زیر پوست در اطراف کاتتر تجمع یابد و یا در اطراف پمپ تورم ایجاد شود. در صورت چنین مشاهداتی بیمار باید به سرعت با پزشک مشورت نماید. کیسه های حاوی مایعات بافتی (سروما) بعد از هر عمل جراحی می توانند ایجاد شوند و معمولاً به صورت خود به خودی ناپدید می شوند ولی در بعضی موارد لزوم درناژ وجود دارد [۴].

روی محل جراحی ممکن است با نوارهای استریل پوشانده شده باشد. بعد از هر حمام، باید نوارهای خشک استریل را به آرامی در محل قرار داد. این نوارها بعد از یک هفته باید به آرامی از محل جدا شوند. بخیه ها و یا گیره هایی که در زمان ترخیص بیمار در محل جراحی وجود داشتند نیز باید پس از مدتی از محل جراحی خارج شوند. در مورد زمان مناسب این کار باید با جراح مشورت شود. بیمار باید تا حد امکان از لباس های راحت استفاده نماید تا بر روی محل جراحی فشاری ایجاد نشده و از سوزش آن جلوگیری شود [۴].

در صورت وقوع هر یک از مشکلات زیر باید به سرعت با پزشک تماس حاصل شود:

- چنانچه درجه حرارت بدن فرد به بالاتر از ۳۸ درجه رسید و یا اینکه محل جراحی باز شد و یا علائم عفونت از جمله قرمزی، تورم، درد و ... در محل دیده شد.
- اگر سردرد بیمار بیشتر از ۴۸ ساعت طول کشید.
- چنانچه بیمار دچار هریک از این موارد شد: درد ناگهانی و شدید در ناحیه پشت، ایجاد ناگهانی ضعف و اسپاسم در پا، عدم فعالیت مثانه یا روده (در هریک از این موارد، بیمار باید به صورت اورژانس به بیمارستان منتقل شود) [۴].

۵-۵ پر کردن مجدد پمپ

بیمار باید یک برنامه‌ی دقیق را برای نوبتهای پرکردن مجدد پمپ با همکاری جراح و یا یک متخصص مدیریت درد تنظیم نماید. در هر نوبت پرکردن پمپ، میزان تأثیرگذاری درمان بررسی شده و پمپ با توجه به نتیجه‌ی این بررسی تنظیم می‌شود. هدف این است که میزان بهینه‌ی کنترل درد یا اسپاستیسیته در عین حداقل بودن عوارض جانبی مشخص شود. چنانچه بیمار علائمی غیر معمول مانند Overdose دارو را تجربه می‌کند و یا اینکه احساس می‌کند دوز دارویی که برای وی در نظر گرفته شده کافی نمی‌باشد باید حتما پزشک خود را در جریان بگذارد. چنانچه بیمار دوره‌هایی همراه با درد شدید را همچنان تجربه کند ممکن است نیاز به استفاده از داروهای خوراکی تکمیلی وجود داشته باشد [۸].

۵-۶ نتایج و خطرات استفاده از پمپ اینتراتیکیال

در بسیاری از بیماران، ۵۰٪ تخفیف در میزان درد به علاوه‌ی یک پیشرفت کلی در توانایی‌های عملکردی گزارش شده است. درمان‌های خوراکی در بیماران کاهش می‌یابد چرا که دارو مستقیماً درون نخاع بیمار و با دوز بسیار پایین رهایش می‌یابد. بیمار نباید این نکته را فراموش کند که پمپ یک درمان برای بیماری وی محسوب نمی‌شود. فعالیت‌هایی که قبل از کاشت پمپ شرایط بیمار را تحت تأثیر قرار می‌داده‌اند همچنان اهمیت خود را دارا می‌باشند [۹ و ۱۰].

مانند تمامی جراحی‌ها، پیچیدگی‌های مربوط به کاشت این پمپ‌ها نیز می‌توانند شامل عفونت و خونریزی باشند. کاتتر ممکن است جابه‌جا شده و یا مسدود شود و یا به ندرت ممکن است پمپ از کار بیفتد. تجمع مایع مغزی-نخاعی نیز ممکن است رخ دهد. عوارض جانبی مربوط به عدم تنظیم دوز دارو می‌تواند شامل افت تنفس، اسپاسم ماهیچه‌ها، عدم فعالیت مثانه، بیوست، حالت تهوع، استفراغ، گیجی، اضطراب، افسردگی و ادم باشد. بسته به اینکه چه مقدار دارو از پمپ آزاد می‌شود، باتری پمپ هر ۵ تا ۷ سال نیاز به تعویض خواهد داشت [۱۱ و ۱۲].

درست مانند یک ضربان‌ساز قلبی، وسایلی مانند موبایل، پیجر، امواج میکروویو، درهای امنیتی، و سنسورهای دزدگیر روی پمپ تأثیری نخواهند گذاشت. چنانچه صدای هشدار پمپ شنیده شد باید به سرعت با پزشک تماس گرفته شود، این صدا ممکن است نشانه‌ی خالی شدن مخزن پمپ از دارو بوده و یا ناشی از تمام شدن باتری باشد. دلائلی که ممکن است پمپ بر اثر آن از بدن خارج شود می‌تواند شامل عفونت، عدم تأثیرگذاری در تسکین درد و یا سوءاستفاده‌ی بیمار باشد [۴].

منابع فصل پنجم:

- [1] Krames ES, "Intraspinal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: current practice and clinical guidelines", J Pain Symptom Manage, 11:333-52(1996)
- [2] <http://www.spine-health.com/>
- [3] Knight KH, Brand FM, Mchaourab AS, Veneziano G, "Implantable Intrathecal Pumps for Chronic Pain: Highlights and Updates (A Review)", Croat Med J., 48:22-34(2007)
- [4] <http://www.mayfieldclinic.com/>
- [5] <http://www.medtronic.com/>
- [6] www.painintervention.com
- [7] <http://www.neurocare.org/>
- [8] <http://www.wemove.org/>
- [9] Dickerman RD, Stevens QE, Schneider SJ, "The role of surgical placement and pump orientation in intrathecal pump system failure: a technical report", Pediatr Neurosurg., 38:107-9(2003)
- [10] Yaksh TL, Coffey RJ, "Spinal opiate toxicity", Proceedings of ASRA conference, Phoenix, AZ, USA, Nov 18-21(2004)
- [11] Gradert TL, Baze WB, Satterfield WC, Hildebrand KR, Johansen MJ, Hassenbusch SJ, "Safety of chronic intrathecal morphine infusion in a sheep model", Anesthesiology, 99:188-98(2003)
- [12] Hayek SM, Paige B, Girgis G, Kapural L, Fattouh M, Xu M, et al., "Tunneled epidural catheter infections in noncancer pain: increased risk in patients with neuropathic pain/complex regional pain syndrome", Clin J Pain, 22:82-9(2006)