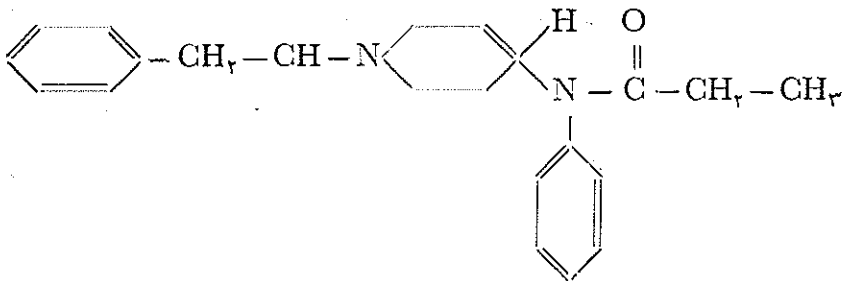


## ایجاد نورولپت آنالژزی بو سمیله دوداروی جدید

اصطلاح «آنستزی جراحی» (Surgical anesthesia) که روزمره بطور عادت و همچنین در کتب داروشناسی بکار برده میشود دارای طبیعت پیچیده‌ای است. چهار خاصیت کاملاً مشخص از یکدیگر برای «آنستزی جراحی» ذکر میشود که عبارتند از آنالژزی، خواب، تضعیف رفلکسها و شل شدن عضلات. با ترقی علم داروسازی و تهیه روزانزون داروهای مختلف و قوی این چهار خاصیت فوق‌الذکر بارها مورد مطالعه قرار گرفته است و در پانزده سال اخیر متدهای متعددی در آنستزی متداول شده است که منظورنهایی همگی آنها محافظت بدن در مقابل تروماتیسیم جراحی میباشد.

در ابتدا سعی میشد بلیک نوع دارو هر چهار خاصیت لازمه جهت «آنستزی جراحی» را بدست آورند ولی چون هر کدام از این خواص در عمق‌های مختلفی از بیهوشی حاصل میشود گاهی برای فراهم کردن شرایط رضایتبخش جهت انجام عمل جراحی چنان بیهوشی عمیقی لازم میشود که تضعیف شدید اعمال تنفس و گردش خون بیمار پیش می‌آید. در آنستزی داخل وریدی با باربیتوریک‌ها بیشتر از همه خواب و تا حدی تضعیف رفلکسها حاصل میشود. شل شدن عضلات و آنالژزی وجود ندارد. سقوط شدید و خطرناک فشار خون بعلاوه اثر مرکزی با محیطی دارو بر روی عروق ممکن است پیش آید. در مورد داروهای شل کننده سادگی و آسانی بکار بردن آنها متخصص بیهوشی را عادت میدهد که متتهای شلی را ضمن عمل ایجاد کند و گاهی عمل جراحی روی بیماری که در حقیقت فلج شده است وبا وجود احساس درد قدرت ابراز آنرا ندارد انجام میشود. در حدود ده سال قبل فرانسویها مخلوطی از چند دارو که بیشتر اثر قوی آنتی‌هیستامینیک و نورویلیژیک داشتند و این مخلوط را بنام کوکتیل لیتیک (Lytic cocktail) مینامیدند در آنستزی بکار بردند و خاصیت این کوکتیل تضعیف شدید رفلکسها و بوجود آوردن هیبرناسیون (Hibernation) مصنوعی بود. سقوط شدید فشار خون و تفاوت در اشخاص مختلف برای حفظ فعالیت نباتی و ثبات گردش خون از جمله عیوب این تکنیک بود و مانع شد که این تکنیک از سرزمین فرانسه بمالک دیگر توسعه پیدا کند. بکار بردن داروهای آنالژزی در

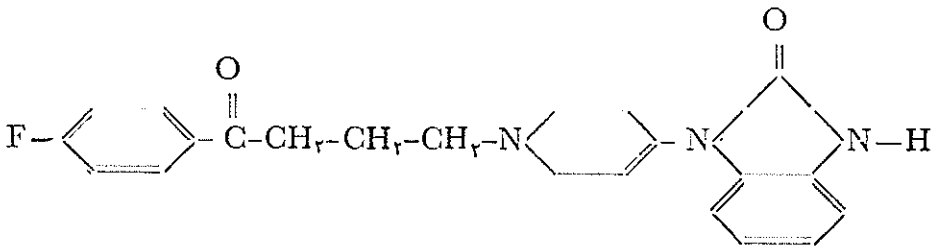
آستزی ابتدا باسپیریدین (پتیدین) [Mepidine (Pethedine)] شروع شد .  
 جانسون (Janssen) و همکارانش در سالهای اخیر یک سری داروی آنالژزی ساخته اند  
 که در میان آنها دو دارو بناسهای فنوپیریدین (Phenoperidine) و فنتانیل ( Phentanyl )  
 بعلت اثر فوق العاده قوی آنالژزی مورد توجه قرار گرفته اند مثلاً اثر آنالژزی فنتانیل . . ۱ برابر  
 قویتر از مورفین است (بامقایسه میلی گرم با میلیگرم) و با این خاصیت آنالژزی شدید بنظر میرسد که قادر  
 است آنالژزی عمومی بحد کافی برای انجام اعمال بزرگ جراحی ایجاد نمایند . تضعیف  
 حرکات تنفسی با فنوپیریدین شدید بوده و این اثر چه از نظر شروع و چه از نظر ادامه مدت  
 همراه اثر آنالژزی دارو میباشد ولی تضعیف تنفسی که همراه با فنتانیل پیدا میشود دوره  
 کوتاهی دارد و خاصیت آنالژزی دارو تا مدتی پس از ازیمن رفتن اثر تضعیف تنفسی وجود دارد  
 در دو سال اخیر در اروپا بخصوص ممالک اسکاندیناویا از داروهای فوق الذکر در آستزی  
 بالینی استفاده میکنند و این داروها را با داروهای نورولپتیک برای ایجاد اثر بهتری همراه  
 میکنند . داروهای نورولپتیک که در اینجا بکار میبرند از دسته بوتیروفنون ها میباشد که سهمترین  
 آنها داروئی است که توسط جانسون ساخته شده و بنام دهیدروبنزپریدول (Dehydrobenzperidol)  
 خوانده میشود . این تکنیک بنام Neuroleptanalgesia خوانده میشود .  
 در زیر شرحی از خواص داروئی این دو داروی جدید و تکنیک بکار بردن آن بیان میشود:  
**خواص داروشناسی فنتانیل :** فرمول شیمیائی - از گروه چهار - انیلینو - پپیریدینها  
 (Anilino - piperidine) میباشد که حلقه فنیل آن بوسیله یک زنجیر چهار اتمی از اتم ازن  
 هسته پپیرین جدا شده است .



فنتانیل یک داروی نارکوئیک با اثر آنالژزی بسیار قوی یعنی تقریباً صد برابر قویتر از  
 اثر آنالژزی مورفین میباشد . نسبت تراپوتیک (Therapeutic ration) آن زیاد است ( نسبت  
 دوز مؤثر به دوز سمی دارو ) ماکزیموم اثر تراپوتیک دارو (آنالژزی - تضعیف تنفسی - آسایش  
 خاطر) پس از تزریق عضلانی یا تزریق وریدی سریعتر از بیشتر داروهای مشابه خود پیدا

میشود. مثلاً اثر تضعیف تنفسی آن دو برابر سریعتر از اثر تضعیف تنفسی مپریدین (با مقدار مساوی از نظر آنالژزی) پیدا میشود. بعلاوه دوره این اثر تضعیف تنفسی نیز کوتاهتر است. تعداد ودامنه تنفس هردو ممکنست کم شود وحتی وقفه تنفسی (Apnea) ممکنست پیش آید. دارو بهیچوجه سقوط فشار خون نمیدهد و نیز هیستامین آزاد نمی نماید. شواهدی از اثر تحریک مرکزی واگ بصورت کندی نبض و تعریق دیده میشود که هردو با بکاربردن دوز معمولی آتروپین جلوگیری میشود. درسگ فنتانیل مثل سایر نارکوتیکها استفرغ ایجاد نمیکند ولی دفع مدفوع دیده شده است. درنزد انسان استفرغ کم دیده میشود. بعد از تزریق سریع داخل وریدی ۱/ میلی گرم دارو در انسان ممکنست سختی عضلانی در بازو ساق پا و شکم وسینه حاصل شود. اینحالت که پس از تزریق داخل وریدی دوز زیاد سایر داروهای نارکوتیک آنالژزیک مثل مپریدین، فنازوسین (Phenazocine) و آلفا پرودین (Alhaprodine) نیز دیده میشود سختی کاتاتونی (Catatonic rigidity) مینامند. اسفنکتر Oddi را منقبض میکند. سبب تنگی مردمک چشم میشود میوزیس (Miosis). دوره اثر دارو ۴-۶ دقیقه است تمام خواص فنتانیل بحد کفایت بوسیله نالورفین (Nalorphine) یا الوالورفان (Levallorfan) خنثی میشود.

### خواص داروشناسی دهیدرو بنزپریدول : فرمول شیمیائی



درانسان تولید خواب آلودگی وعدم علاقه بمحیط میکنند این اثر ۰-۱ دقیقه پس از تزریق داخل وریدی پیدا میشود. دوره خواب آلودگی ممکنست ۶-۱۲ ساعت پس از مصرف یک دوز داخل عضلانی طول بکشد. فشار خون را درانسان و حیوان مختصری پائین میآورد اثر بالابرنده فشارخون تزریق وریدی آدرنالین ونوراآدرنالین را بحد اقل میرساند. بعلت خاصیت فلج کننده گیرنده های بتا (Beta reseptore) درسگی که از این دارو داشته و تحت آنستزی باپنتوباریتال است ایجاد آریتمی بطنی بوسیله تزریق وریدی آدرنالین بسیار مشکل است. درموش صحرائی اثر ضدشوک این دارو بهتر از اثر ضدشوک کلروپرومازین (Chlorpromazine) میباشد. درنزد اطفال پس از یک دوز (۱-۲ میلیگرم برحسب ۱ پاند وزن بدن) عکس العمل

راههای خارج هرمی مانند حمله اکولوژیریک (Oculogyric crises) (حرکت چشم بدوز محور قدانی خلفی) ممکنست دیده شود و اینحالت پس از ازین رفتن اثرسداتیف دارو و اغلب ۱۲-۱۸ ساعت پس از تزریق مشاهده شده است. اینحالت بدرمان بوسیله آتروپین یا بنزآتروپین (Benzatropine) کاسلا<sup>۱</sup> جواب مساعد داده است. دارو اثر ضد استفراغی شدیدی دارد و این اثر از اثر ضد استفراغی کلروپرومازین هزار برابر قویتر است. اسفنکتر Oddi را شل میکند.

### اثرات آنتاگو نیست یا تقویت کننده دو دارو: درموشها بوتیروفون اثر آنالژزی

فتانیل را تقویت میکند. در سگها دو دارو هیچ اثر آنتاگو نیست یا تقویت کننده روی فشارخون نشان نداده اند. بهرحال باید مطالعات زیادتری در این زمینه انجام شود.

**تکنیک** - مخلوط دو دارو در شیشه های کوچک ۱ سانتی کوب بنام تالاسونال

(Thalomonal) یا اینووار (Innovar) موجود است که هر یک سانتی کوب آن محتوی ۰.۵/ میلی گرم فتانیل و ۲/۵ میلی گرم دهیدروبنزپریدول میباشد. بعنوان داروی قبل از عمل یک سانتی کوب از این مخلوط داخل عضله نیم ساعت قبل از عمل تزریق میشود در این مرحله از نظر احتمال ایجاد دپرسیون تنفسی باید بیمار تحت سواظت دقیق باشد. جهت شروع بی هوشی (Induction) مخلوط ۰.۵/ میلی گرم فتانیل و ۲/۵ میلی گرم دهیدروبنزپریدول را بآرامی در مدت ۱ دقیقه در رگ تزریق میکنیم. آهستگی تزریق احتمال ایجاد سفتی عضلانی را کاسلا کم میکند. اغلب در این مرحله یک دپرسیون تنفسی و احتمالاً آپنه (Apnea) بیش میآید ولی چون هوشیاری بیمار بجاست باید باو دستور داد نفس عمیق بکشد و هرگاه بیمار را بحال خود بگذاریم نفس نمیکشد. این دپرسیون معمولا ۱ الی ۱۰ دقیقه طول میکشد و بعداً تنفس با دانه کافی ولی تعداد کم شروع میشود که در عرض ۳ الی ۵ دقیقه بتعداد طبیعی میرسد. هرگاه جهت عمل لوله گذاری لازم باشد پس از شروع بی هوشی با تزریق ۶۰ الی ۸۰ میلی گرم گالامین لوله گذاری انجام میشود. جهت ادامه بی هوشی ۱ الی ۲ سانتی کوب از تالاسونال وریدی سوقعی که بیمار از درد شکایت کند یا تعداد تنفس زیاد شود یا فشار خون بالا رود و یا بیمار حرکتی بکند امتناده میشود بعد از عمل بیمار آرام و بدون توجه با طرف است و اغلب زودتر از ۳-۴ ساعت پس از خاتمه عمل شکایت از درد نمیکنند و در این موقع میتوان یک سانتی کوب از مخلوط تالاسونال داخل عضله تزریق کرد.

**بحث در باب تکنیک:** با دو داروی فوق معمولا آنالژزی کافی برای بیشتر اعمال

جراحی وسیع حاصل میشود و ریتین بیمار ضمن عمل با هوایا مخلوط اکسیژن و هوای تنهویه میشود و بیمار ضمن عمل بیدار است یا اقل آنقدر بیدار است که میتواند سوالات را درک کند و این نکته از نظر فیزیولوژی عصبی جالب است که میتوان حسن درد را در مرکز ازین برد بدون

اینکه هوشیاری بیمار را کاسلا حذف کرد ولی چون هوشیاری بیمار ضمن عمل، حسن بخصوصی ندارد میتوان با همراه کردن پرتواکسید ازت و اکسیژن بیمار را خواب کرد که ضمناً روشی (Amnesia) و آنالژزی کاملتری ایجاد کرد و در حقیقت اینجا تکنیک آنستزی نورولپت - آنالژزی مشابه یک آنستزی متعادل (Balance anesthesia) میشود. پرتواکسید ازت به نسبت ۰.۰۵ درصد مخلوط با اکسیژن داده میشود و آنستزی بسیار مطلوبی بدست میآید. مزایای این تکنیک ایجاد آنژزی عمیق، می نیموم کردن سقوط فشارخون و جلوگیری از ایجاد آریتمی های بطنی حاصل از آدرنالین، کمی استفراغ و تهوع بعد از عمل میباشد. ثبات عمل دستگاه قلب و گردش خون از جمله نکات برجسته این تکنیک است نبض معمولاً آرام بین ۶۰-۸۰ و فشار خون بعد قبل از عمل است از این نظر این تکنیک برای بیمارانی که از نظر میر کولاسیون وضع وخیمی دارند مثل بیماران شوکه و پیران توصیه میشود و نیز در اعمالی که خطر آزاد شدن آدرنالین ضمن عمل در پیدایش است مثل برداشتن غده فئوکروموسیتوم یا هرگاه تزریق آدرنالین ضمن عمل از جهت جراحی لازمست این تکنیک مفید است. عدم خطر انفجار و آتش سوزی که در اغلب تکنیک های آنستزی موجود است از حساس این تکنیک میباشد. تزریق اشتباهی دارو در خارج از رگ اسکارا ایجاد نمیکند (برخلاف پنتوتال). اثر تضعیف تنفسی دارو خیلی کوتاه است و معمولاً پس از ۸-۱۲ دقیقه تنفس بحالت قبل از تزریق بر میگردد ولی هرگاه کوتاهی دامن تنفس یا آپنه بعد از عمل پیش آید با تزریق لوالورفان فوراً تنفس طبیعی میشود. سختی عضلات بدن ممکنست شامل عضلات سینه باشد که مانع تهویه ریتین گردد و این عارضه با تزریق مقدار کمی داروی شل کننده مثلاً ۲ میلیگرم ساکسینیل کولین (Succinyl choline) بر طرف میگردد. در این تکنیک شلی عضلانی ایجاد نمیشود و هرگاه اعمالی مثل جراحی شکم در کار باشد مجبور به تزریق شل کننده های عضلانی هستیم.

بمحض قطع پرتواکسید ازت بیمار بیدار میشود خروج بیمار از آنستزی آرام و بدون درد است و بیمار فوراً حس درک زمان و مکان بدست میآورد و کاسلا منطقی صحبت میکند ولی اگر بیمار را بحال خود بگذاریم آرام می خوابد و بمحض اینکه او را صدا بزنیم بیدار میشود آزمایشات کلیوی و کبدی و خونی نشان داده است که این تکنیک بهیچوجه روی کلیه و کبد و سلولهای خونی اثری ندارد. در EKG بیمارانی که تحت بیهوشی با این روش هستند بجز کندی مختصر نبض تغییر غیر اسپسیفیک موج T (None Specefic) دیده شده که قابل اهمیت نمیشود. درد انشگاه پسنیوانیا تعداد چهارصد بیمار را بدین طریق آنستزی داده اند و هیچ مرگ بعلت آنستزی دیده نشده است. از این عده ۳۴ نفر (۸٪) پس از تزریق دارو سختی کاتاتونی

پیدا کرده‌اند که با تزریق کمی داروی شل کننده فوراً برطرف شده است در یک بیمار سقوط فشارخون به ۰ میلی‌متر جیوه که همراه با برادیکاردی ۴۰ در دقیقه بوده است دیده شده که با تزریق ۲/۰ میلی‌گرم آتروپین داخل وریدی بهبود کامل یافته است. یک مورد آینه پس از عمل دیده شده که بیمار بر طبق دستور چشم‌هایش را باز می‌کرده و نفس میکشیده ولی هرگاه او را بحال خود رها میکردند تنفس نمی‌کرده و این حالت با تزریق ۰/۵ میلی گرم لوالورفان داخل وریدی برطرف شده. علاوه بر تجارب دانشگاه پنسیلوانیا دیده شده که هرگاه آتروپین بعنوان پرمیدیکاسیون مصرف شده دوره شروع آنستزی Induction طولانی‌تر میشود.

**اندیکاسیون** - بیشتر از همه در بیماران پیروید حال که بعلت عدم ثبات دستگاه قلبی عروقی بکار بردن پنتوتال یا سایر داروهای بیهوشی در آنها خطرناک بنظر میرسد، بکار بردن این تکنیک توصیه میشود. تقریباً در تمام اعمال جراحی شکم، انتهاها و حتی جراحی سینه میتوان آنرا بکار برد. چنانکه قبلاً اشاره شد در عمل جراحی غده تیروئید و سایر موارد این تکنیک پسندیده است. بعنوان داروی کمکی همراه آنستزی موضعی و نیز در اواخر بی‌حسی نخاعی که بعلت از بین رفتن بی‌حسی بیمار احساس درد میکنند نیز بکار میرود در این مورد دارو بمقدار ۳-۰ سانتی‌کوب بکار میرود و شاید بهتر باشد بطور عضلانی تزریق گردد که احتمال پیدایش دپرسیون تنفسی کمتر شود. در بیماری سونیر (Meniere Disease) تزریق ۱-۲ سانتی‌کوب ایتالامونال بیمار را کاملاً آرام میکند.

### کمتر اندیکاسیون

- ۱- تجربه در مورد اطفال و نوزادان نتیجه خوبی نشان نداده است و بهتر است در اطفال از بکار بردن این دارو خودداری کرد.
  - ۲- در بیهوشی‌های زایمانی بعلت احتمال ایجاد دپرسیون تنفسی در نوزاد بکار نبرود
  - ۳- در ناراحتیهای متوسط و یا شدید دستگاه تنفسی مثل بیماران مبتلی به آمفیزم.
  - ۴- در بیماران سرپائی بعلت طولانی بودن حالت بی‌خیالی و عدم علاقه با طرف که معمولاً ۶-۸ ساعت طول میکشد.
  - ۵- در جراحیهای گوش میانی.
  - ۶- در بیمارانی که دچار تشنج هستند مثل بیماران مصروع بعلت احتمال پیدایش سختی عضلانی شدید عده‌ای بکار بردن این تکنیک را منع کرده‌اند ولی عده دیگر بعلت اینکه در این تکنیک بیهوشی سبک بوده و با قطع پرتواکسیدازت میتوان بیمار را بیدار کرد و به جراح جهت تعیین محل ضایعه کمک میشود آنرا تجویز کرده‌اند.
- در خاتمه باید گفت که نورولپت - آنالژزی جواب قطعی و آخری بمعای ایجاد یک

متد بدون نقص آنستزی نیست و این متد دارای معایب و محاسنی است ولی با بکاربردن دقیق و در دست متخصصین ورزیده این تکنیک ارزش دارد که در کنار سایر متدهای متداول در آنستزی امروزه جایی برای خود داشته باشد.

### منابع :

- 1- Cullen, Year book of Anesthesia, page 225, 1964-1965.
- 2- De Castro J. and Mundeleer P. Anesthetic sans barbituriques. La Neurolept analgesia, Anesth. Analg. 16, 1022, 1959.
- 3- Holderness M.C., Chase P.E., Dripps R.D. A narcotic analgesic and a Butyrophenone with nitrous oxide for general anesthesia, Anesthesiology 24, 336, 1963.
- 4- Janssen P.A.J. Brit. J. Anaesth., 34, 260, 1962.
- 5- Nilsson E. origin and Rationale of Neurolept - Analgesia, Anesthesiology 24, 267, 1963
- 6- Nilsson E. and Janssen P. Neuroleptanalgesia, an alternative to general anesthesia, Acta. Anesth. Scand. 5, 73, 1961
- 7- Nilsson E. Arch, Surg. 88, 728 May 1964.
- 8- Vourc, H, G. Neuroleptanalgesia Vol. 1. No. 1, June, 1966