

## روولفیا\* در آنستزی و جراحی

از سال ۱۹۵۵ معتقد بودند بیمارانی که آلکالوئید روولفیا (Rauwolfia) مصرف کرده‌اند آنستزی و جراحی را خیلی بد تحمل میکنند و اینگونه بیماران نباید جز در مواقع اورژانس عمل شوند و تحت بیهوشی قرار گیرند؛ عقیده داشتند اشکال عمده در این بیماران سقوط فشار خون ضمن بیهوشی است که به تزریق داخل وریدی داروی بالابرنده فشارخون (وازوپرسورها) نیز جوابی نمیدهند و یا جواب آن ضعیف و مختصر است. در سال ۱۹۵۶ آتروپین و ترکیبات بلادنه را جهت تصحیح سقوط فشار خون در این بیماران که گاهی نیز همراه کندی ضربان نبض است توصیه کرده‌اند (۴) و تقریباً از سال ۱۹۵۹ بصورت یک دستورالعملی مصرف روولفیا در بیمارانی که تحت عمل جراحی انتخابی Selective قرار می‌گرفتند ۱-۱۴ روز قبل از عمل قطع میشد. در سال ۱۹۶۱ Smessaet و Hicks (۱۰) روی تجاربی که در ۸ بیمار تحت درمان روولفیا داشتند گزارش دادند که:

- ۱- مقدار کم داروی بیهوشی کافی است آنستزی را در تمام مدت عمل اداره کند.
- ۲- در ۷۰ درصد این بیماران بکار بردن یک داروی وازوپرسور (Vasopressure) لافل در قسمتی از مدت عمل لازم میشود.
- ۳- باید ترکیبات تریاک را از داروهای قبل از عمل (پره‌مدیکاسیون) این بیماران حذف کرد.
- ۴- بکار بردن بیجسی نخاعی توصیه نمیشود مگر در بعضی مواقع مخصوص.
- ۵- اتر و هالوتان (Halothane) توصیه نمیشود.
- ۶- ساکسی نیل کلین کلراید (Succinylcholine chloride) برای شل کردن عضلات کافی است ولی بکار بردن داروهای شل کننده با اثر طولانی جایز نیست.
- ۷- آنستزی و عمل نباید در بیماری که روولفیا (Rauwolfia) مصرف میکند مگر در موارد فوری و فوری انجام شود.

بتدریج که مطالعات داروشناسی راجع به روولفیا و رزورپین کاملاً شل شد و تجسسات بیشتری روی تداخل اثر روولفیا و آنستزی صورت گرفت صحت عقایدی که قبلاً ذکر شده بود مورد

تردید قرارگرفت و عقاید جدیدی در این زمینه ابراز شد. قبل از اینکه از این عقاید جدید سخن بگوئیم اثرات داروشناسی روولفیا را مورد مطالعه قرار خواهیم داد.

**اثرات داروشناسی روولفیا** - ریشه گیاه *Rauwolfia serpentina* از چند قرن پیش در هندوستان بعنوان دارو بکار میرفت و از سال ۱۹۳۱ نیز درمالک دیگر شناخته شد و در ۱۹۵۲ رزپین (Reserpine, Reserpoid, Serpasil) بصورت آکالوئید مشخصی از روولفیا جدا شد.

سایر آکالوئیدهای گیاه نیز خواص داروئی رزپین را منتهی بدرجات کمتری دارا میباشند. دواثر مهم در رزپین دیده میشود:

- ۱- اثر روی حرکات و رفتار .
- ۲- اثر معتدل پائین آورنده فشارخون که باآهستگی و تدریجی ظاهر میشود .
- ۳- اثر روی سیستم عصبی - روی سگ و گربه آزمایش شده که بطور مشخص ۲۰ الی ۳۰ دقیقه پس از تزریق مقدار کافی رزپین فعالیت حرکتی کم شده و سپس خواب تولید میشود. ولی هیچوقت حتی از بکار بردن مقادیر خیلی زیاد دارو دپرسیون (Depression) عصبی معادل آنچه که در آنستزی عمومی دیده میشود حاصل نمیکرد و حیوانی که با رزپین بخواب رفته است با تحریک خارجی بیدار میشود. قبل از مرحله خواب تغییر خوئی در حیوان بصورت حالت آرامش و کم شدن میل بحمله و تهاجم دیده میشود لغت آرام بخش کننده (Tranquillization) برای توجیه این حالت تسکینی که بعلت باریتوریک حاصل میشود بکار رفته است. (۱)

اثر تسکینی (Sedative) رزپین را مربوط به تخلیه پنج ئیدروکسی تریپتامین (5-hydroxytryptamine)، سروتونین (Serotonin) و نوراپی نفرین (Norepinephrine) از سیستم عصبی میدانند. (۱)

ولی بعضی ها این دپرسیون عصبی را فقط بعلت تخلیه سروتونین از مغز دانسته و تخلیه کاتکل آمینها (Catecholamines) را مؤثر نمیدانند. (۸)

گرچه بحثی نیست که رزپین این تخلیه را انجام میدهد ولی رابطه این تخلیه با تغییر رفتار حیوان را بطور قطعی نمیتوان ثابت کرد.

رزپین اثر ضد درد نداشته و حتی آنتاگونیست اثر ضد درد داروهای مخدره در سوس و خرگوش بوده است.

اثرات قلبی عروقی - تزریق وریدی ۱/۱۰- میلیگرم برای هر کیلو در سگ و گربه

و ترشح اشک، تنگی مردمک، پری بینی، زیادی حرکات دودی و ترشح معده وروده دیده میشود (۸).

اثر رزپین روی عمل داروهای سمپاتیکومیمتیک .

پس از مصرف رزپین اثر داروهای سمپاتیکومیمتیک ممکنست بصورت دیگری ظاهر شود و از این رو داروهای سمپاتیکومیمتیک را بسه دسته تقسیم میکنند (۱).

۱- آنهایی که اثرشان کم نشده و حتی زیادتر شده اند - زیرا این داروها مستقیماً روی اعضای که از رشته های سمپاتیک عصبی شده اند اثر میکنند از جمله این داروها آدرنالین و نورآدرنالین و متوکسامین (Methoxamine) را باید ذکر کرد (۲) (۱).

۲- آنهایی که پس از مصرف رزپین بی اثر میشوند زیرا این دسته بطور غیر مستقیم یعنی با آزاد کردن واسطه های عصبی عمل میکنند و چون انتهای رشته های پس عقده ای اعصاب سمپاتیک از واسطه های عصبی خالی شده اند این داروها نمیتوانند اثری نشان دهند از این جمله تیرامین (Tyramine) و متامفتامین (Methamphetamine) (متدرین [Methedrine] و مفنترمین (Mephentermine) [ویامین - Wyamine] را میتوان ذکر کرد.

۳- آنهایی که اثرشان کم شده و این دسته هم بطور مستقیم و هم بطور غیر مستقیم عمل میکنند و از این جمله افریدین (Ephedrine) را میتوان نام برد.

عقاید و مطالعات تازه راجع به مصرف رزپین و آنستزی

گروهی از متخصصین بیهوشی (۶) در اداره کردن آنستزی بیمارانی که تحت درمان روولفیا بوده اند و بین سالهای ۱۹۵۰-۱۹۶۱ عمل شده اند اشکال مهمی ملاحظه نکردند و کم کم باین نتیجه رسیدند که آنستزی جهت اعمال انتخابی برای این بیماران ممنوع نیست و برای بررسی بیشتری بین سالهای ۱۹۶۱-۱۹۶۲ آنستزی صد بیمار مبتلا با افزایش فشارخون را که تحت درمان روولفیا بوده اند و لااقل تا ۸ ساعت قبل از عمل روولفیا داشته اند با صد بیمار مبتلا با افزایش فشارخون که بدون درمان بوده یا لااقل روولفیا نداشته اند (۷) تقریباً بی توریکی و و نفرکلروتیازید Chlorothiazid جهت درمان داشته اند) مقایسه کرده اند. صدیاری که روولفیا جهت درمان داشته اند روزانه بین ۰/۲۰ - ۰/۵ میلیگرم رزپین می گرفته اند.

دوره درمان بین ۶ ماه تا ۶ سال بوده است و تأثیر درمان بعلت اثر روی فشارخون و سرعت ضربان قلب مشخص شده بود.

داروهای قبل از عمل (پرمدیکاسیون) معمولاً باربیتوریکیک و پتیدین و آتروپین بوده و شروع بیهوشی باتیوپنتون (Thiopentone) و آنستزی برحسب بیمار با انواع مختلف داروهای بیهوشی بوده است. تغییر در فشار ماکزیم در ضمن عمل با فشار ماکزیم

بعد از پرمدیکاسیون برای هر بیمار مقایسه شد در ۱۸ بیمار سقوط فشار ماکزیمما بیشتر از ۳۰٪ دیده شد که معمولا این سقوط فشار خون همراه با از دست دادن خون، شروع بیهوشی بطور سریع، دستکاری جراحی، تغییر وضعیت بیمار روی تخت عمل و بیهوشی عمیق بوده است. قبل از هرگونه درمان اختصاصی در موقع سقوط فشار خون آفدرین ۱۰-۵ میلیگرم داخل رگ زده شد که نتوانسته است فشار ماکزیمما را حداقل تا دو درجه بالا برد. در دسته دوم یعنی بیماران فشار خونی که روولفیا نداشته‌اند نیز طرز آنستزی مشابه گروه قبلی بوده است و در این عده در سی بیمار سقوط فشار ماکزیمما بیشتر از ۳۰٪ دیده شده نتیجه این مطالعات با آنچه قبلا شده تفاوت دارد و نشان میدهد که بیماری که با روولفیا درمان شده آنستزی و عمل را خوب تحمل میکند و الا اقل مثل بیمار فشار خونی که تحت درمان روولفیا نبوده است تحمل میکند و میتواند جراحی‌های انتخابی را بدون قطع روولفیا انجام داد.

راجع باثر آفدرین در این بیماران که در تجارب بالا با موفقیت بکار رفته است میتوان گفت که یا با دوز معمولی روولفیا بدن از کاتکل آمینها کاملاً تخلیه نشده است (۳) و یا با وجود تخلیه کامل بدن از کاتکل آمینها اثر مستقیم آن باعث تصحیح سقوط فشار خون میشود آزمایش عکس العمل نسبت با فدرین -- test (E. R. T.) Ephedrine response که بوسیله گراندل (Grandell) پیشنهاد شده آزمایش ساده‌ایست که قدرت تحمل عمل و بیهوشی را در بیمار نشان میدهد: ۱۰ میلیگرم آفدرین داخل رگ تزریق میشود اگر تعداد ضربانات نبض ۱ عدد در دقیقه و فشار خون سیستولیک ۲ میلیمتر جیوه بالا رفت نشانه تحمل بیمار شناخته میشود ولی از نظر بالینی این آزمایش با ارزش شناخته نشده است و علاوه چون اثر آفدرین هم مستقیم و هم غیرمستقیم است از نظر داروشناسی نیز بنظر آزمایش قابل اطمینانی نمیآید. و شاید تیرامین (Tyramine) که اثر آن فقط غیرمستقیم است وسیله بهتری برای تعیین درجه تخلیه بدن از کاتکل آمینها باشد ولی باز هم ثابت شده است که یک دوز تیرامین برای اینکار کافی نیست بلکه در حقیقت با دوزهای متعدد یک منحنی عکس العمل بیمار را باید تهیه کرد (۶).

در تجربه دیگر (۸) ۱۶ بیمار را که روولفیا آنها قبلا قطع شده بود با ۲۶ بیمار که روولفیا ادامه داشته و تحت عمل جراحی قرار گرفتند مقایسه شده‌اند. سعی شده آنستزی در هر دو گروه مشابه و با پروتواکسیدازت واتر، اکسیژن و شروع با تیوپنتون (Thiopentona) بوده است. سقوط فشار خون تا ۴۰٪ فشار اولیه در ۶ بیمار دسته اول و ۳ بیمار از دسته دوم دیده شده است و این سقوط فشار خون در هر دو دسته با شروع بیهوشی یا تغییر پوزیسیون یا زیادی اثر پیش میآید و بدون درمانی فقط با ماسک کردن بیهوشی یا دادن مایعات و وریدی یا تحریک بیمار

## References

- 1- Alper Werner Flacke, Krayer Pharmacology of reserpine and its implication for Anesthesia, *Anesthesiology* 24, 524, 1963.
- 2- Burn, Rand, Action of sympathomimetic amines on animals treated reserpine *J. Physiol.* 144, 314 1968.
- 3- Cullen Year book of Anesthesia 1964 - 65.
- 4- Bookley, Albert, Boling Circulatory responses during anesthesia of patients on Rauwolfia therapy, *J. A. M. A* 161, 1143 1956.
- 5- Eger Hamilton *Anesthesiology* 20, 1959., The effect of reserpine on the action of various vasopressors.
- 6- Katz, Weintraub, papper Anesthesia, Surgery, Rauwolfia. *Anesthesiology* 25, 142, 1964.
- 7- Morrow D. H and Mor ow A. G. The responses to anesthesia of non - hypertensive patients Pretreated with reserpine. *J. Anesthesia* 35. May 1963.
- 8- Munsoo W. M., Jenicek *Anesthesiology* 23, 741 1962. Effect of anesthetia agents on patients recurring reserpine therapy.
- 9- Paasonen, Krayer, The relecese of norepinephrine from the mammalian heart by reserpine *J. Pharmacol*, 123, 153 1958.
- 10- Smessaet A. A and Hicks A. G. Proplems caused by Rauwolfia drugs during anesthesia and surgery, *New York J Med* 61, 2399, 1961
- 11- Waud, Koteegoda, Krayer, Treshold dose and time course of nor - epinephrine depletion of the mammalian heart by reserpine *J Pharmacol* - 124, 340, 1958
- 12- Vandam More light on Rauwolfia *Anesthesiology* 25, 122, 1964