



فارماکولوژی بیهوشی ۲

تهیه و تنظیم: حمیده صفایی

کارشناس بیهوشی

بهار ۱۳۹۴

بسم الله الرحمن الرحيم

گروه هدف و اهداف آموزشی :

کارشناس هوشبری - کارشناس بیهوشی - کاردان بیهوشی - تکنسین بیهوشی

روش و اجرای آموزش:

کتابخوانی

طرح و برنامه درسی:

جزوه آماده شده

نحوه ارزشیابی:

آزمون تستی

فهرست

۵	فارماکوکینتیک هوشبرهای استنشاقی.....
۲۳	مکانیسم بیهوشی:.....
۲۴	مکانیسم های مولکولی.....
۲۶	آثار هوشبرهای استنشاقی بر دستگاه گردش خون و تهوع.....
۴۱	پروپوفول.....
۴۶	بارعقورات ها.....
۵۴	اتومیات.....
۵۷	کتامین.....
۶۲	بنزودیازپین ها.....
۶۸	دگزامتومتی.....

فارماکوکینتیک هوشبرهای استنشاقی

فارماکوکینتیک هوشبرهای استنشاقی برداشت (جذب) آنها از آلوئول به داخل گردش خون عمومی، توزیع در بدن، و در نهایت دفع آنها از ریه ها یا متابولیسم (عمدتاً کبدی) آنها را بررسی می کند. با کنترل فشار نسبی دمی (**PI**) (مترادف غلظت $[\%]$ در حالت گازی) هوشبر استنشاقی اختلاف فشاری برقرار می گردد که موجب تحویل داروی بیهوشی از ماشین بیهوشی به محل اثر آن در مغز می شود. هدف ابتدایی بیهوشی استنشاقی، دستیابی به یک فشار نسبی ثابت و مطلوب (**Pbr**) از هوشبر در مغز است.

مغز و تمام بافت های دیگر با فشار نسبی هوشبر استنشاقی که توسط خون سرخرگی (**Pa**) به آنها تحویل می شود به حالت تعادل می رسند. از سوی دیگر، خون با فشار نسبی آلوئول (**PA**) هوشبر به تعادل می رسد.

بنابراین، حفظ **PA** ثابت و مطلوب روشی غیر مستقیم اما مفید برای کنترل **Pbr** است. **PA** یک هوشبر استنشاقی منعکس کننده **Pbr** و دلیل استفاده از **PA** در موارد ذیل است: (۱) به عنوان معیاری از عمق بیهوشی، (۲) ذنشانگر سرعت القا و رفع اثر بیهوشی، و (۳) معیاری از قدرت معادل هوشبر استفاده می شود.

درک عوامل تعیین کننده **PA** و بنابراین **Pbr**، این امکان را به متخصص بیهوشی می دهد تا با مهارت دوز هوشبر استنشاقی ارایه شده به مغز را تنظیم نماید.

عوامل تعیین کننده فشار نسبی آلوئولی

PA و در نهایت **Pbr** یک هوشبر استنشاقی با غلظت ورودی (مقدار تحویلی) به داخل آلئول منهای برداشت (از دست دادن) آن از آلئول به خون سرخرگ ریوی تعیین می گردد. ورودی هوشبر استنشاقی بستگی به (۱) **PI**، (۲) تهویه آلئولی (**VA**)، و (۳) مشخصات سیستم تنفسی بیهوشی دارد، برداشت هوشبر استنشاقی وابسته به: (۱) حلالیت، (۲) **CO** (برون ده قلبی) و (۳) اختلاف فشار نسبی آلئول به سیاهرگ (**A-vD**) است. این شش عامل به طور هم زمان برای تعیین **PA** عمل می کنند. متابولیسم و دفع پوستی هوشبرهای استنشاقی تاثیر عمده ای بر **PA** در حین اینداکشن و حفظ بیهوشی ندارد.

فشار نسبی هوشبر در هنگام دم: در ابتدای تجویز هوشبر استنشاقی به **PI** بالا نیاز است. این **PI** زیاد اولیه (ورودی) اثر برداشت خونی را جبران کرده و در نتیجه اینداکشن بیهوشی را تسریع می کند. این پدیده در میزان افزایش **PA** منعکس می شود. این اثر **PI**، به اثر غلظت مشهور است. از نظر بالینی، دامنه غلظت های لازم برای ایجاد اثر غلظت، احتمالاً فقط با اکسید نیترو ممکن است. وقتی برداشت هوشبر به داخل خون با گذشت زمان کاهش یابد، **PI** را باید مطابق با کاهش برداشت هوشبر، کم نمود. در واقع کاستن از **PI** با گذشت زمان برای تطابق با کاهش برداشت برای حفظ **Pbr** ثابت و مطلوب، بسیار مهم است. برای مثال، اگر **PI** با گذشت زمان ثابت بماند (ورودی ثابت)، **PA** (و عمق بیهوشی که با **Pbr** نمایان می شود) باید به طور پیشرونده افزایش یابد، همچنانکه برداشت هوشبر به داخل خون با گذشت زمان کاسته می شود.

عوامل تعیین کننده اختلاف فشار نسبی لازم برای برقراری بیهوشی

انتقال هوشبر استنشاقی از ماشین بیهوشی به آلئول

- فشار نسبی دمی

- تهویه آلئولی

- مشخصات سیستم تنفسی بیهوشی

انتقال هوشبر استنشاقی از آلئول به خون سرخرگی

- ضریب انفکاک خونی: گازی

- برون ده قلب

- اختلاف فشار نسبی آلئول به سیاهرگ

انتقال هوشبر استنشاقی از خون سرخرگی به مغز

- ضریب انفکاک مغزی : خونی

- جریان خون مغز

- اختلاف فشار نسبی سرخرگ به سیاهرگ

اثر گاز دوم: اثر گاز دوم پدیده ای متفاوت است که مستقل از اثر غلظت بروز می کند. توانایی برداشت حجم زیاد یک گاز (گاز اول) در تسریع میزان افزایش PA گتازی که همراه با گاز اول تجویز شده (گاز دوم)، اثر گاز دوم نامیده می شود. برای مثال، برداشت اولیه حجم اکسید نیترو، برداشت گاز همراه، نظیر هوشبر تبخیری و اکسیژن تسریع می کند. در واقع، افزایش موقتی P_{aO_2} (حدود ۱۰٪) که همراه مرحله ابتدائی تجویز اکسید نیترو روی می دهد، نشانگر اثر گاز دوم همان اکسید نیترو بر اکسیژن است. این افزایش P_{aO_2} به عنوان هیپراکسیژناسیون آلوئولی نامگذاری شده است. افزایش جریان ورودی همه گازهای استنشاقی به داخل نای (گلزهای اول و دوم) و نیز افزایش غلظت گازهای دوم در حجم کمتر ریه (اثر غلظت) به خاطر حجم زیاد برداشت گاز اول، توجیه کننده اثر گاز دوم هستند. با آنکه اثر گاز دوم تکیه بر اصول فارماکوکینتیکی اثبات شده مطرح گردیده است، از نظر بالینی احتمالا پدیده قابل توجهی نیست.

تهویه آلوئولی: افزایش VA، مانند PI، ورودی هوشبرهای استنشاقی را برای جبران برداشت خونی افزایش می دهد. اثر نهایی افزایش سریع تر PA و القای سریع تر بیهوشی است. هیپوونتیلیاسیون به طور قابل پیش بینی اثر متضادی دارد و موجب کندشدن اینداکشن بیهوشی می شود.

تهویه کنترل شده ریه ها با ایجاد هیپرونتیلیاسیون و کاهش بازگشت سیاهرگی و در نتیجه افزایش ورودی (افزایش VA) و کاهش برداشت (کاهش بروه ده قلب) سبب تسریع میزان افزایش PA می شود. بنابراین، خطر زیاد شدن دوز هوشبر حین تهویه کنترل شده ریه ها

ممکن است افزایش یابد. به این دلیل بهتر است PI هوشبرهای تبخیری را وقتی تهویه ریه ها از خود به خودی به کنترل شده تغییر می یابد، کاهش دهیم تا PA مشابه با زمان تهویه خود به خودی حفظ گردد.

اثر دیگر هیپرونتیلیسیون کاهش جریان خون مغز به علت کاهش P_aO_2 است. به طور قابل تصویری، تاثیر افزایش هوشبر ورودی بر میزان افزایش PA می تواند با کاهش تحویل هوشبر به مغز جبران شود. از لحاظ نظری، جریان خون کرونر ممکن است تغییر نکند به طوری که افزایش ورودی هوشبر سبب تضعیف میوکارد می گردد و کاهش جریان خون مغز مانع از شروع هم زمان تضعیف سلسله اعصاب مرکزی می شود.

سیستم تنفسی بیهوشی: مشخصات سیستم تنفسی بیهوشی که بر میزان افزایش PA تاثیر می گذارند، شامل: ۱- حجم سیستم ۲- حلالیت هوشبر استنشاقی در اجزای لاستیکی و پلاستیکی سیستم و ۳- جریان ورودی گاز از ماشین بیهوشی است. حجم های سیستم تنفسی بیهوشی به عنوان یک بافر برای کندکردن روند دست یابی به PA عمل می کند. جریان ورودی زیاد گاز از ماشین بیهوشی این اثر بافری را خنثی می کند. حلالیت هوشبر استنشاقی در اجزای سیستم تنفسی بیهوشی در ابتدا میزان افزایش PA را کند می کند. در انتهای بیهوشیف معکوس کردن اختلاف فشار نسبی در سیستم تنفسی بیهوشی موجب دفع هوشبرها شده، که میزان کاهش PA را کاهش می کند. استفاده مجدد از همان سیستم تنفسی بیهوشی در بیمار دیگر (در مورد سیستم های یک بار مصرف توصیه نمی شود) موجب می شود حتی با استفاده از داروی هوشبر یا انتخاب تکنیک دیگر، بیمار در معرض مقادیر کم هوشبر قبلی قرار گیرد.

حلالیت: حلالیت داروی بیهوشی در خون و بافت ها با ضریب انفکاک مشخص می شود. ضریب انفکاک یک نسبت توزیع است که چگونه توزیع هوشبر استنشاقی بین دو فاز در حال تعادل را توضیح می دهد (وقتی فشارهای نسبی یکسان هستند). برای مثال، ضریب انفکاک خونی: گازی ۱۰ یعنی درر حالی که فشار نسبی هوشبر در این دو فاز یکسان می باشد غلظت هوشبر استنشاقی در خون ۱۰ و در گاز آلوئول ۱ است. فهم وابستگی ضریب انفکاک به حرارت مهم است. برای مثال، حلالیت گاز در مایع وقتی دمای مایع کاهش یابد، زیاد می شود. ضریب انفکاک برای دمای ۳۷ درجه ذکر می شود مگر آنکه دمای دیگری مشخص شده باشد.

جدول مقایسه مشخصات هوشبرهای استنشاقی

اکسید نیترو	سوفلوران	دسفلوران	هالوتان	انفلوران	ایزوفلوران	
۰/۴۶	۰/۶۹	۰/۴۲	۲/۵۴	۱/۹	۱/۴۶	ضریب انفکاک خونی - گازی
۱/۱	۱/۷	۱/۳	۱/۹	۱/۵	۱/۶	ضریب انفکاک مغزی - خونی
۱/۲	۳/۱	/۲	۳/۴	۱/۷	۲/۹	ضریب انفکاک عضله؛ خون
۲/۳	۴۸	۲۷	۵۲	۳۶	۴۵	ضریب انفکاک چربی؛ خون
۱۰۴	۱/۸	۶/۶	۰/۷۵	۱/۶۳	۱/۱۷	MAC (حجم % در افراد ۳۰-۵۵ ساله)
	۱۶۰	۶۶۹	۲۴۴	۱۷۲	۲۴۰	فشار بخار (mmHg-20 ⁰ c)
۴۴	۲۰۰	۱۶۸	۱۹۷/۴	۱۸۴/۵	۱۸۴/۵	وزن مولکولی
بلی	خیر	بلی	خیر	بلی	بلی	پایداری در سودالایم

ضریب انفکاک خونی - گازی: حلالیت در خون تعیین کننده مقدار هوشبر استنشاقی است که باید قبل از رسیدن به تعادل با فاز گازی در خون حل شود (برداشت شود). خون را می توان یک مخزن غیرفعال از نظر فارماکولوژیکی تلقی کرد که اندازه این منبع را حلالیت هوشبر در خون تعیین می کند وقتی ضریب انفکاک خونی - گازی زیاد است، مقدار زیادی از داروی بیهوشی قبل از به تعادل رسیدن P_a با PA باید در خون حل شود. از نظر بالینی، اثر حلالیت زیاد بر میزان افزایش PA را می توان تا حدی با افزایش PI جبران نمود. وقتی حلالیت در خون پایین است، مقدار داروی بیهوشی که قبل از به تعادل رسیدن مجبور است حل شود، اندک می باشد به گونه ای که میزان افزایش PA و بنابراین P_a و P_{br} سریع است.

ضریب انفکاک بافتی - خونی: ضریب انفکاک بافتی - خونی، زمان مورد نیاز برای به تعادل رسیدن بافت با P_a را تعیین می کند این زمان را می توان با محاسبه ثابت زمانی (time-
consrant) برای هر بافت، پیش بینی کرد (مقدار داروی استنشاقی قابل حل در بافت تقسیم بر جریان خون بافت).

ضریب انفکاک خونی - مغزی برای هوشبرهای تبخیری مانند ایزوفلوران و هالوتان با ثابت زمانی حدود ۳ تا ۴ دقیقه حاصل می شود تعادل کامل هر بافتیف از جمله مغز، با P_a نیاز به گذشت حداقل سه ثابت زمانی دارد.

بنابراین منطقی به نظر می رسد قبل از آنکه P_{br} با PA یکسان فرض شود، PA این هوشبرهای تبخیری را برای ۱۰ تا ۱۵ دقیقه ثابت نگه داریم. این ثابت زمانی برای هوشبرهای با

حلالیت کمتر نظیر اکسید نیترو، دسفلوران و سووفلوران حدود ۲ دقیقه است و تعادل کامل پس از حدود ۶ دقیقه (۳ ثابت زمانی) حاصل می شود.

انتقال اکسید نیترو به فضاهای بسته گازی: ضریب انفکاک خونی - گازی اکسید نیترو (۰/۴۶) ۳۴ بار بیشتر از نیتروژن (۰/۰۱۴) است. این اختلاف حلالیت به این معنی است که سرعت دخول اکسید نیترو از خون به حفره پر از هوا ۳۴ بار بیشتر از سرعت خروج نیتروژن از حفره هوایی به خون است. در نتیجه، این ارجحیت انتقال برای اکسید نیترو، حجم یا فشار حفره پر از هوا افزایش می یابد. ورود اکسید نیترو به داخل یک حفره پر از هوا با دیواره قابل اتساع (گاز روده، پنوموتوراکس، حباب های ریه، آمبولی هوا) موجب متسع شدن فضای گازی می شود. برعکس، ورود اکسید نیترو به داخل یک حفره پر از هوا با دیواره غیر قابل اتساع (گوش میانی، بطن های مغزی، فضای ساب دورال فوق چادرینه ای) موجب افزایش فشار آنها می شود.

شدت افزایش حجم یا فشار در حفره پر از هوا تحت تاثیر PA اکسید نیترو، جریان خون حفره پر از هوا و طول مدت تجویز اکسید نیترو است. در مدل های حیوانی استنشاق اکسید نیترو ۷۵٪ حجم پنوموتوراکس را در طی ۱۰ دقیقه دو برابر می کند. بنابراین وجود پنوموتوراکس بسته کنتراندیکاسیونی برای تجویز اکسید نیترو است. در واقع، کاهش کمپلیانس ریوی در مدت تجویز اکسید نیترو در بیماری با سابقه ضربه به قفسه سینه (شکستگی دنده) می تواند نشانگر توسعه یک پنوموتوراکس با اکسید نیترو باشد که قبل از آن را تشخیص نداده اند. حباب های هوا، نیز که در آمبولی هوای سیاهرگی وجود دارند، در تماس با اکسید نیترو به سرعت بزرگ می شوند.

برخلاف اتساع سریع پنوموتوراکس یا حباب های هوا (آمبولی هوای سیاهرگی)، افزایش حجم گاز روده ناشی از اکسید نیترو آهسته است. این پرسش که در جراحی های داخل شکم آیا می توان اکسید نرتو تحویز کرد، در صورتی که عمل جراحی کوتاه باشد، اهمیت کمی دارد. محدود کردن غلظت اکسید نیترو استنشاقی به ۵۰٪ در زمانی که حجم گاز روده قبل از عمل افزایش یافته باشد (انسداد روده) توصیه ای منطقی است. با تبعیت از این راه کار حتی اگر عمل طولانی باشد، حجم گاز روده نهایتاً دو برابر می شود.

برون ده قلب: CO (برون ده قلب) با انتقال بیشتر یا کمتر هوشبر از آلوئول بر برداشت آن به داخل خون سرخرگ ریوی، و به تبع آن PA، تاثیر می گذارد. CO زیاد (شرایط ترس) موجب برداشت سریع تر می گردد، به گونه ای که میزان افزایش PA را سرعت می بخشد چرا که برداشت به داخل خون که با ورودی مقبale می کند کاهش می یابد. تصور بالینی معمول آن است که اینداکشن بیهوشی بیماران در حالت شوک سریع است.

شنت (Shunt): شنت راست به چپ در قلب یا ریه روند اینداکشن بیهوشی را کند می کند. این کندشدن نشانگر اثر رقتی شنت خون فاید هوشبر بر فشار نسبی هوشبر در خون جاری از آلوئول های تهویه شده است. مکانیسم مشابهی مسوول کاهش P_{aO_2} در حضور شنت راست به چپ است. شنت چپ به راست (فیستول سرخرگی - سیاهرگی، افزایش جریان خون پوست به واسطه هوشبر تبخیری) موجب تحویل خون سیاهرگیبا فشار نسبس بالاتر هوشبر به ریه ها نسبت به خون سیاهرگی برگشتی از بافت ها می شود. در نتیجه، شنت بافتی چپ به راست اثر رفتی شنت راست به چپ را بر P_a خنثی می کند. در واقع، اثر شنت چپ به راست بر روند

افزایش P_a زمانی قابل کشف است که به صورت هم زمان شنت راست به چپ وجود داشته باشد. به همین صورت، اثر رقتی شنت راست به چپ در نبود شنت چپ به راست به بیشترین حد خواهد رسید. با در نظر گرفتن همه عوامل آشکار شدن اثر شنت راست به چپ از نظر بالینی بعید است.

تهویه هدر رفته: تهویه آلئول های بدون جریان خون تاثیری بر سرعت اینداکشن بیهوشی نمی گذارد چرا که اثر رقتی بر P_a ایجاد نمی شود. اثر اصلی تهویه هدر رفته ایجاد اختلاف بین P_a و P_A هوشبرهای استنشاقی است. یک مکانیسم مشابه نیز مسئول اختلافی است که اغلب بین PCO_2 پایان بازدمی و P_aCO_2 و مشاهده می شود.

اختلاف فشار نسبی آلئولی به سیاهرگی: **A-VD** نشان دهنده برداشت بافتی هوشبر استنشاقی است. بافت های پر خون (مغز، قلب، کلیه، کبد) که کمتر از ۱۰٪ توده بدن را تشکیل می دهند، حدود ۷۵٪ برون ده قلب (**CO**) را دریافت می کنند. در نتیجه این بافت ها به سرعت با P_a به تعادل می رسند. در واقع، بعد از سه زمان ثابت (۶ تا ۱۲ دقیقه برای هوشبرهای استنشاقی)، حدود ۷۵٪ خون سیاهرگی بازگشتی دارای فشار نسبی یکسان با P_A است (**A-VD** کم). به این دلیل، برداشت هوشبرهای تبخیری از آلئول بعد از ۶ تا ۱۲ دقیقه به شدت کاهش می یابد که نشانگر کم شدن فاصله (عرض) اختلاف **PI** به P_A است. بعد از این زمان، غلظت هوشبر استنشاقی را باید کم کرد تا P_A را در حضور کاهش برداشت، ثابت نگه داشت.

عضلات اسکلتی و چربی تقریباً ۷۰٪ توده بدن را تشکیل می دهد اما کمتر از ۲۵٪ بروه ده قلب را دریافت می کنند. بنابراین این بافت ها به عنوان مخزن غیرفعال برای برداشت مداوم هوشبر به مدت چند ساعت عمل می کنند. در واقع، تعادل بین بافت چربی با هوشبرهای استنشاقی خون سرخرگی احتمالاً هیچ گاه حاصل نمی شود.

رفع اثر بیهوشی:

رفع اثر بیهوشی را می توان به صورت میزان کاهش PA با گذشت زمان تعریف نمود. از بسیاری جهات ریکاوری برعکس اینداکشن بیهوشی است. برای مثال، VA، حلالیت و CO تعیین کننده میزان کاهش PA است. همچنین ریکاوری تحت تاثیر عواملی است که برای این مرحله از بیهوشی منحصر به فرد هستند.

تفاوت ریکاوری با اینداکشن بیهوشی: ریکاوری از بیهوشی در موارد ذیل با اینداکشن بیهوشی متفاوت است: (۱) فقدان اثر غلظت بر ریکاوری (PI نمی توان کمتر از صفر شود). (۲) غلظت های متفاوت بافتی هوشبر در شروع ریکاوری (۳) اهمیت بالقوه متابولیسم در میزان کاهش PA.

غلظت های بافتی: هنگامی که در پایان بیهوشی اختلاف فشار نسبی با کاهش PI به نزدیکی صفر برعکس می شود، غلظت های بافتی هوشبر استنشاقی به صورت مخزنی برای حفظ PA عمل می کند. اثر ذخیره بافتی به مدت بیهوشی و حلالیت هوشبر در کمپارتمان های مختلف بافتی بستگی دارد. برای مثال زمان لازم تا ریکاوری متناسب با مدت بیهوشی برای هوشبرهای محلول طولانی می گردد. (هالوتان، ایزوفلوران)، حال آنکه مدت تجویز هوشبر بر زمان لازم تا

ریکاوری در مورد هوشبرهای نامحلول تر (سووفلوران و دسفلوران) تاثیر اندکی دارد. غلظت های متغیر هوشبر در بافت های مختلف در انتهای بیهوشی برخلاف غلظت های زمان القای است که همه ی بافت ها از ابتدا غلظت یکسانی (صفر) از هوشبر دارند.

متابولیسم: یک تفاوت مهم بین اینداکشن بیهوشی و ریکاوری از بیهوشی، اثر بالقوه متابولیسم بر میزان کاهش PA در انتهای بیهوشی است. در این زمینه، متابولیسم عامل تعیین کننده اصلی در میزان کاهش PA متوکسی فلوران است که به میزان زیاد در چربی حل می شود. متابولیسم و VA در کاهش PA در ایزوفلورانف دسفلوران و سووفلوران که در چربی کمتر حل می شوند، به طور عمده ناشی از VA است.

نیمع عمر **Context- sensitive (C-S)**. فارماکوکینتیک دفع هوشبرهای استنشاقی بستگی به مدت تجویز و حلالیت خونی آن دارد. مانند هوشبرهای تزریقی، از مشابه ساز رایانه ای برای تعیین نیمه عمر **C-S** هوشبرهای استنشاقی استفاده می شود. در این زمینه، زمان لازم برای ۵۰٪ کاهش غلظت هوشبر در مورد ایزوفلوران، دسفلوران و سووفلوران کمتر از ۵ دقیقه است و با افزایش مدت بیهوشی، افزایش بازری نمی یابد. این موضوع به احتمال زیاد نشانگر مرحله ابتدایی دفع و به طور عمده تابع V_A است. تعیین سایر زمان های کاهش (۸۰٪ - ۹۰٪) برای تفاوت بین هوشبرهای استنشاقی مختلف را آشکار می کند. برای مثال، زمان کاهش ۸۰٪ برای دسفلوران و سووفلوران، کمتر از ۸ دقیقه بوده و با افزایش زمان بیهوشی، به طور بارز افزایش نمی یابد. حال آنکه زمان کاهش ۸۰٪ برای ایزوفلوران بعد از گذشت حدود ۶۰ دقیقه به طور واضحی افزایش می یابد و به مدت ثابتی حدود ۳۰ تا ۳۵ دقیقه می رسد. زمان کاهش ۹۰٪

برای دسفلوران از مقدار ۵ دقیقه بعد از ۳۰ دقیقه بیهوشی به ۱۴ دقیقه بعد از ۶ ساعت بیهوشی افزایش می یابد، که بسیار کمتر از سووفلوران (۶۵ دقیقه) و ایزوفلوران (۸۶ دقیقه) است. بر مبنای این نیمه عمرهای C.S شبیه سازی شده، در صورت استفاده تنها از هوشبرهای استنشاقی، زمان ریکاوری این هوشبرهای تبخیری تفاوت اندکی دارند (بدون در نظر گرفتن مدت تجویز دارو). تفاوت اصلی بین میزان دفع دسفلوران، سووفلوران و ایزوفلوران در ۲۰٪ تنهایی روند دفع آنها اتفاق می افتد.

هیپوکسی انتشاری: اگر پس از قطع تجویز اکسید نیترو، بیمار هوای اطاق را استنشاق کند، امکان وقوع هیپوکسی انتشاری وجود دارد. حجم اولیه زیاد اکسیدنیترو که از خون به آلوئول جریان می یابد، هنگامی که جریان این گاز قطع می شود می تواند باعث رقیق شدن PAO_2 و در نتیجه کاهش P_aO_2 می شود. از وقوع هیپوکسمی انتشاری می توان با پر نمودن ریه های بیمار با اکسیژن در انتهای تجویز اکسیدنیترو جلوگیری کرد.

فارماکودینامیک هوشبرهای استنشاقی:

حداقل غلظت آلوئولی:

MAC، حداقل غلظت آلوئولی (فشار نسبی) یک هوشبر استنشاقی در فشار، یک اتمسفر است که مانع از حرکت عضلات اسکلتی در پاسخ به تحریک دردناک (برش جراحی پوست) در ۵۰٪ بیماران می شود. بنابراین، **MAX** معرف نقطه ای بر روی منحنی دوز- پاسخ اثرات ایجاد شده توسط هوشبرهای استنشاقی است. از آنجا که **MAC** نمایانگر فشار نسبی هوشبر در محل اثر

آن (Pbr) است، مفیدترین اندکس قدرت معادل هوشبری برای مقایسه بین هوشبرهای استنشاقی می باشد. شواهدی در حیوانات یافت شده که حرکات عضلات اسکلتی در پاسخ به تحریکات دردناک (برش جراحی پوست) ناشی از رفلکس های طناب نخاع است و با واسطه سلسله اعصاب مرکزی کنترل کننده هوشیاری ایجاد نمی شود. برای مثال، **MAC** در حیوانات دچار قطع عرضی نخاع یا **Precollicular deceleration** تغییری نمی کند که مطرح کننده اهمیت بیشتر نخاع برای تعیین **MAC** نسبت به مغز است در واقع، اگر فقط مغزی با خون محتوی هوشبر تغذیه شود و هوشبر به نخاع دسترسی نداشته باشد، **MAC** بالاتر خواهد بود.

استفاده از دوزهای از هوشبرهای استنشاقی با قدرت معادل (**MAC** قابل مقایسه) برای مقایسه آثار این داروها بر عملکرد اعضای حیاتی الزامی است. برای مثالریال علی رغم تضعیف یکسان دستگاه عصبی مرکزی، همان غلظت **MAC** هوشبرهای تبخیری مختلف ممکن است آثار تضعیفی متفاوتی در سایر اعضا ایجاد نماید. معادل نبودن منحنی دوز- پاسخ برای هوشبرهای استنشاقی مختلف از نظر تضعیف اعضای حیاتی، مسئله ای مهم است. با تقسیم غلظت آلوئولی هوشبر که ایجاد اثر خاصی می نماید. (کاهش فشار خون عمومی، تضعیف تهویه، تقویت داورهای مسدود عصبی- عضلانی غیردپولاریزان) بر **MAC** می توان معیار درمانی (Therapeutic Index) برای همه هوشبرهای استنشاقی را محاسبه کرد. هر هوشبر عوارض جانبی منحصر به فرد دارد، با این حال **MAC** های مشابه تمام هوشبرهای استنشاقی موجب تضعیف یکسان دستگاه عصبی مرکزی و (یا) طناب نخاع می شوند. این اطلاعات برای انتخاب

بی خطر و منطقی هوشبر استنشاقی خاص برای یک معیار خاص و نیز دوز داروی تجویز شده، مفید هستند.

اثر عوامل فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی بر حداقل غلظت آلوئولی (MAC)
<p>عدم تغییر MAC</p> <p>مدت بیهوشی (؟)</p> <p>جنسیت</p> <p>متابولیسم هوشبر</p> <p>اختلال عمل غده تیروئید</p> <p>هیپرکالمی یا هیپوکالمی</p> <p>P_aCO_2 15-95mmHg</p> <p>$P_aO_2 >38$mmHg</p> <p>قطع عرضی نخاع / برداشتن Forebrain در حیوانات</p> <p>افزایش MAC</p>

هیپرترمی

داروهایی که کاتکول های **CNS** را افزایش می دهند (مهارکننده های
مونوآمینواکسیداز، ضد افسردگی های سه حلقه ای، کوکایین، مصرف حاد
آمفتامین)

شیرخواران

هیپرناترمی

مصرف مزمن اتانول (؟)

کاهش **MAC**

هیپرترمی

تجویز پیش دارو

هوشبرهای داخل سیاهرگی

نوزادان (در مقایسه با شیرخواران)

سالمدان

حاملگی

دوران بعد از زایمان (بعد از ۲۴ تا ۷۲ ساعت به حد طبیعی بر می گردد)

آگونیست های Alpha-2

مصرف حاد اتانول

لیتیوم

هیپرنا ترمی

بای پاس قلبی - ریوی

فشار خون عمومی $>40\text{mmHg}$

تجویز مخدرها در محور اعصاب مرکزی (؟)

$\text{PaO}_2 >38\text{mmHg}$

مقادیر **MAC** برای ترکیبی از هوشبرهای استنشاقی با هم جمع می شود. برای مثال، **MAC** ۰/۵ اکسید نیترو به علاوه **MAC** ۰/۵ ایزوفلوران همان اثر را بر مغز و (یا) طناب نخاع دارند که هر کدام از آن داروها به تنهایی با غلظت یک **MAC** ایجاد می کنند. این موضوع که **MAC** برای اکسیدنیترو بیش از ۱۰۰٪ است این معنی را دارد که از این هوشبر در فشار یک اتمسفر نمی توان به تنهایی استفاده کرد و در عین حال حداقل اکسیژن ۲۱٪ را نیز برای بیمار برقرار نمود. بنابراین اکسید نیترو استنشاقی اغلب با غلظت ۵۰٪ تا ۷۵٪ تجویز می شود و مابقی

بیهوشی با یک هوشبر تبخیریو (یا) مخدر فراهم می گردد. **MAC** هوشبرهای تبخیری به ازای هر ۱٪ غلظت اولئولی اکسید نیترو حدود ۱٪ کاهش می یابد. دلیل مهم برای تجویز اکسیدنیترو با هوشبر تبخیری آن است که وقتی اکسید نیترو جایگزین دوز معادل از **MAC** هوشبر تبخیری می شود، تضعیف تهویه و گردش خون کمتر روی می دهد.

از نظر بالینی، بیش از یک **MAC** مورد نیاز است. زیرا بنا به تعریف ۵۰٪ از بیماران در یک **MAC** با تحریکات جراحی حرکت می کنند. تجویز حدوداً ۱/۳ **MAC** مانع از حرکت عضلات اسکلتی در پاسخ به تحریکات جراحی دردناک در تقریباً همه بیماران می شود.

علاوه بر ارزش **MAC** به عنوان اندکسی از قدرت معادل هوشبرها، بررسی **MAC** تفسیر کمی اثر عوامل مختلف فارماکولوژیکی و فیزیولوژیکی را بر نیاز به هوشبر فراهم می کند. به همین صورت، می توان عواملی که بر **MAC** تاثیر نمی گذارند را تعیین نمود. همچنین، **MAC** به عنوان ابزاری برای فهم بهتر مکانیسم ایجاد بیهوشی، مفید است.

مکانیسم بیهوشی:

مکانیسمی که توسط آن هوشبرهای استنشاقی موجب تضعیف فعالیت برگشت پذیر و تا حدی اختصاص در دستگاه عصبی مرکزی (به خصوص تشکیلات فعال کننده ریتکولر) می شوند، شناخته شده نیست. هر چند وجود فرضیه ای منفرد برای توضیح مکانیسم بیهوشی بعید است. ممکن است که دو اثر عمومی هوشبرهای استنشاقی (بی حرکتی در پاسخ به تحریک دردناک و فراموشی) ناشی از عملکرد آن در مواضع آناتومیکی و مولکولی مجزا باشد و یان آثار با

مکانیسم های متفاوتی ایجاد شوند. به طور مسلم، پاسخ عضلات اسکلتی که برای تعیین **MAC** هوشبر استنشاقی استفاده می شود، می تواند پاسخ نخاعی باشد. برعکس، فراموشی می تواند نتیجه فعالیت در قسمت های فوق نخاعی در محیطی غیرقطبی باشد. این محیط غیرقطبی با بخش داخلی فسفولیپیدهای دو لایه ای با کیسه هیدروفوب درون یک پروتئین مشخص می شود. بیشترین شواهد دال بر این است که داروهای هوشبر انتقال سیناپسی را در مسیرهای چند سیناپسی اعصاب متعدد، به ویژه تشکیلات فعال کننده ریتکولر، مهار می نمایند.

مکانیسم های مولکولی

اینگونه به نظر می رسد که فعالیت اغلب هوشبرها بیش از آنکه با به هم زدن لیپید دو لایه ای غشای سلولی باشد با اتصال مستقیم به پروتئین ها صورت می گیرد. در این زمینه هوشبرهای استنشاقی با هدف قراردادن کانال های یونی سیناپسی به طور انتخابی یا سیستم های تنظیم کننده آنها اثر خود را اعمال می نمایند برای مثال، کانال های یونی با دروازه لیگاندی (گلوتامات - گلیسین) ممکن است مکان های مهمی برای اثر هوشبرها باشند. تقویت داروهای مولد بیهوشی در پستانداران بیشترین مطابقت را دارد. اغلب داروهای بیهوشی قادرند پاسخ برانگیخته شده با پیامبر عصبی مهاری گابا یا با افزایش تمایل گابا به گیرنده اش یا با افزایش هدایت کلر از این گیرنده ها، تشدید نمایند. هر دو اثر مذکور موجب تضعیف دستگاه عصبی مرکزی می گردد.

قطعی ترین شاهد اینکه هوشبرهای عمومی با اتصال مستقیم به پروتئین و نه لیپید دو لایه ای غشای، عمل می کنند، مشاهده ایزومرهای هوشبرهای استنشاقی با قدرت هوشبری متفاوت است. این مشاهده مطرح کننده احتمال تعامل گیرنده خاص پروتئینی به عنوان اساس بیهوشی است. در حیوانات، ایزومر راست گردان مدتومیدین (آگونست Alpha2) موجب کاهش MAC هالوتان به صورت وابسته به دوز و اختصاصی می شود. اثر اختصاصی این ایزومر به کاهش MAC مطرح کننده اثر بر گروهی از گیرنده های همگن نظیر گیرنده های Alpha-2 در دستگاه عصبی مرکزی است. تحریک Alpha-2 ممکن است با ایجاد افزایش و هدایت پتاسیم (هیپرپولاریزاسیون) وضعیت بیهوشی را کامل و در پی آن تحریک پذیری عصبی را تضعیف کند. اختصاصی بودن گیرنده همچنین مطرح کننده تبدیل هوشبر به یک غیرهوشبر با افزایش وزن مولکولی آن است، هر چند که افزایش وزن مولکولی با افزایش حلالیت دارو در چربی همراه باشد.

تئوری مایر - اورتون (نظریه حجم بحرانی)

این تئوری بیان کننده ارتباط نزدیک بین حلالیت در چربی هوشبرهای استنشاقی (ضریب انفکاک چربی: گاز) و قدرت آنهاست (MAC). طبق این تئوری، بیهوشی زمانی اتفاق می افتد که تعداد کافی مولکول های هوشبر (حجم بحرانی) در موضع هیدروفوب اصلی نظیر غشاهای سلولی لیپیدی حل شوند. بنابراین به تصور اتساع غشای هیدروفوب توسط مولکول های هوشبر حل شده می تواند با اعمال فشار بر روی کانال های یونی عبور سدیم موجب مهار تولید پتانسیل های عمل لازم برای انتقال سیناپسی شود. در واقع اتساع غشا توسط حجم بحرانی

۴/۰٪ ایجاد بیهوشی می کند. به علاوه فشارهای (۴۰ تا ۱۰۰ اتمسفر) به طور نسبی اثر هوشبرهای استنشاقی را آنتاگونیزه می کند به احتمال زیاد این کار با برگرداندن (فشاردن) غشای های لیپیدی حالت آنها در هنگام بیداری انجام می شود. با این حال، مشاهده هوشبر نبودن برخی ترکیبات محلول در چربی و در واقع امکان تشنج را بودن آنها مانع پذیرش این تئوری بوده است.

آثار هوشبرهای استنشاقی بر دستگاه گردش خون و تهویه

هوشبرهای استنشاقی (اکسید نیترو ، هالوتان ، ایزوفلوران ، دیسفلوران ، سیووفلوران) ممکن است آثار فارماکولوژیکی متفاوتی بر دستگاه گردش خون و تهویه داشته باشند اگر چه، همیشه باید توجه داشت پاسخ بیماران جراحی دارای عوامل جانبی (بیماری های هم زمان، مصرف داروهای موثر بر عملکرد سلسله اعصاب خودکار ، تجویز پیش دارو ، تحریک جراحی ، تغییرات حجم داخل عروقی، سنین خیلی کم و خیلی زیاد) با پاسخ داوطلبین سالم فرق دارد

حالات کم خونی و بافتی دیسفلوران و سیووفلوران سبب مزیت یگانه و خاص آنها نسبت به هوشبرهای تبخیری ماقبل شده است هر چه حلالیت خونی و بافتی دارو پایین تر باشد ، امکان کنترل دقیق تر حین اینداکشن بیهوشی و برگشت سریع اثر آثار پس از قطع تجویز دارو فراهم می شود بیشتر ویژگی های دیگر این هوشبرهای تبخیری جدید و گران قیمت به خصوص در غلظت های کمتر از **MAC ۱/۵** شبیه پیشتازان اولیه خود است.

دستگاه گردش خون

تجویز هوشبرهای استنشاقی به داوطلبین سالم حین تهویه کنترل شده ریه ها به منظور نرْموکوبی ، موجب آثار وابسته به دوز و اختصاصی بر دستگاه گردش خون بیماران جراحی به علت وجود سایر متغیرها با پاسخ داوطلبین سالم متفاوت است (به قسمت سایر متغیرهای موثر بر پاسخ گردش خون مراجعه کنید) آثار گردش خونی دِسفلوران و سیووفلوران با بسیاری از ویژگی های هوشبرهای استنشاقی قدیمی تر معادل است دِسفلوران بیشترین شباهت را به ایزوفلوران دارد ، در حالی که سیووفلوران دارای ویژگی های هر دو داروی ایزوفلوران و هالتان است.

فشار خون متوسط سرخرگی

تجویز هالوتان، ایزوفلوران، دِسفلوران، و سیووفلوران در داوطلبین سالم به طو رمشابه و وابسته به دوز سبب کاهش فشار متوسط سرخرگی می شود. کاهش فشار خون متوسط سرخرگی در این داوطلبین بیش از مقداری است که در حضور تحریک جراحی روی می دهد. تجویز اکسید نیترو به تنهایی ، برخلاف هوشبرهای تبخیری ، موجب تغییر فشار خون عمومی نشده یا آن را در حد متوسط افزایش می دهد. تحریک جراحی یا جایگزینی اکسید نیترو به جای بخشی از هوشبر تبخیری در مقایسه با تجویز همان غلظت (**MAC** مشابه) هوشبر تبخیری به تنهایی ، سبب اُفت کمتر فشار خون عمومی می شود. تمام یا قسمتی از کاهش فشار خون عمومی ناشی از هالتان در اثر کاهش کنتراکتیلی میوکارد و برون ده قلب است ، در حالی که کاهش فشار خون حاصل از ایزوفلوران، دِسفلوران، و سیووفلوران به طور عمده در اثر گشاد شدن عروق محطی و کاهش مقاومت عروق عمومی است.

ضربان قلب

تجویز ایزوفلوران، دِسفلوران، و سیوفلوران در داوطلبین سالم برخلاف هالتان موجب افزایش ریت قلب می شود. سیوفلوران فقط در غلظت های بیش از **MAC ۱/۵** با افزایش ریت قلب همراه است در حالی که ایزوفلوران و دِسفلوران در غلظت های پایین تری ریت قلب را می افزایند.

کاهش فشار خون عمومی ناشی از داروی بیهوشی با تحریک گیرنده های فشاری سینوس کاروتید، تمایل به افزایش ریت قلب دارد. مشاهده رایج تغییر نکردن ریت قلب علی رغم کاهش فشار خون عمومی حاصل از هالتان، مطرح کننده مهار پاسخ رفلکس بارورسپتوری با این هوشبر استنشاقی است. دِسفلوران با غلظت **MAC ۰/۵** موجب کاهش فشار خون عمومی مشابه با ایزوفلوران می شود ولی برخلاف ایزوفلوران سبب افزایش ریت قلب نخواهد شد. به نظر می رسد پاسخ ریت قلب حین تجویز ایزوفلوران در سالمندان کاهش یابد، در حالی که افزایش ریت قلب حاصل از ایزوفلوران در جوانان با احتمال بیشتری روی می دهد.

برون ده قلبی و حجم ضربه ای

هالتان برخلاف ایزوفلوران، دِسفلوران و سیوفلوران سبب کاهش وابسته به دوز برون ده قلب در داوطلبین سالم می شود. هوشبرهای تبخیری به علت آثار متفاوتشان بر ضربان قلب (هالتان بدون تغییر ریت قلب و سایر هوشبرهای تبخیری با افزایش آن) به طور مشابهی موجب کاهش (۳۰ تا ۱۵٪) حجم ضربه ای می گردند. در صورتی که افزایش ریت قلب یا کاهش

مقاومت عروق عمومی همراه با تجویز ایزوفلوران، دیسفلوران و سیووفلوران روی ندهد، امان عدم حفظ برون ده قلبی حین استنشاق این هوشبرها وجود دارد. افزایش متوسط برون ده قلبی ناشی از اکسید نیترو به علت آثار مقلد سمپاتیکی آن است.

کنتراکتلیتی میوکارد

مطالعات آزمایشگاهی بر روی عضلات پاپیلری جدا شده نشان داده است که هوشبرهای استنشاقی به طور وابسته به دوز موجب تضعیف عضله میوکارد می شوند. تضعیف میوکارد ناشی از اکسید نیترو در غلظت های مشابه، کمتر از هوشبرهای تبخیری است.

فشار دهلیز راست

هالوتان، ایزوفلوران و دیسفلوران بر خلاف سیووفلوران سبب افزایش فشار دهلیز راست (فشار سیاهرگی مرزی) در داوطلبین سالم می شوند. افزایش فشار دهلیز راست ناشی از تضعیف مستقیم میوکارد در اثر گشاد شدن عروق محیطی با این داروها، به حداقل می رسد. افزایش فشار دهلیز راست حین تجویز اکسید نیترو اغلب به علت افزایش مقاومت عروق ریوی به علت اثر مقلد سمپاتیکی این دارو است.

مقاومت عروق عمومی

تجویز ایزوفلوران، دیسفلوران و سیووفلوران در داوطلبین سالم برخلاف هالوتان سبب کاهش مقاوم عروق عمومی (فشار متوسط سرخرگی منهای فشار دهلیز راست) می شود. کاهش مقاومت عروق عمومی همراه با استنشاق ایزوفلوران، دیسفلوران و سیووفلوران با توجه به

کاهش مشابه فشار خون عمومی ناشی از این دارو ها در صورت عدم تغییر برون ده قلب ، قابل پیش بینی است. بر عکس ، کاهش فشار ون عمومی ناشی از هالوتان اگر چه شبیه به سایر هوشبرهای تبخیری است اما با کاهش برون ده قلبی همراه است و در عین حال مقاومت عروق عمومی تغییر نمی کند.

جایگزینی اکسید نیترو به جای دوز معادلی از هوشبر تبخیری موجب اُفت کمتر مقاومت عروق عمومی ناشی از ایزوفلوران ، دیسفلوران و سیوفلوران می شود. هنگام تجویز توام اکسید نیترو و هوشبرهای تبخیری ، کاهش مقاومت عروق عمومی همراه با کاهش فشار خون ، به میزان کمتری خواهد بود.

فقدان تغییرات مقاومت عروق عمومی حین استنشاق هالوتان مبین آن است که عمق بیهوشی هالوتان معادل با تضعیف قلبی آن پیشرفت می کند و این به صورت کاهش فشار خون عمومی تظاهر می نماید برعکس ، کاهش فشار خون با دوز کم سایر هوشبرهای تبخیری ، بیشتر ناشی از کاهش مقاومت عروق عمومی است تا تضعیف میوکارد.

مقاومت عروق کرونر

هوشبرهای تبخیری سبب گشادی عروق کرونر با ارجحیت سرخرگ های کوچک مقاومتی می شوند با توجه به این موضوع ، ایزوفلوان بیش از سایر هوشبرهای موجب گشادی سرخرگ های کوچک مقاومتی کرونر میگردد ، ولی این وازودیلاتاسیون به اندازه اثر گشاکنده های اندوژن مانند آدنوزین نیست. پیشنهاد شده است که ایزوفلوران و سایر گشادکننده های کرونر (

آدنوزین ، نیتروپرساید) ، که بیشتر سرخرگ های کوچک مقاومتی کرونر ار گشاد می کنند ، قادر به توزیع مجدد جریان خون از نواحی غیرایسکمیک هستند. این پدیده به نام سندرم دزدی کرونر معروف است دِسفلوران ، سیوفلوران ، و اکسید نیترو قادر به گشاد کردن عروق کرونر و در نتیجه ایجاد سندرم دزدی کرونر نیستند

به عنوان یک نتیجه بالینی اجتناب ناپذیر ، بیشتر مبتلایان به بیماری ایسکمیک قلب حین تجویز هوشبرهای تبخیری و حتی ایزوفلوران ، دچار ایسکمی میوکارد نمی شوند. بنابراین برای جلوگیری از ایسکمی میوکارد ، پرهیز از داروهایی که موجب تغییر اکسیژن رسانی میوکارد (هیپوتانسِیون) یا تغییر تقاضای اکسیژن میوکارد (تاکی کاردی) می شوند ، مهم تر از انتخاب یک هوشبر استنشاقی خاص است.

مقاومت عروق ریوی

اثر هوشبرهای تبخیری بر عروق ریوی در غیاب هر گونه ناهنجاری زمینه ای آنها اندک است برعکس ، اکسید نیترو به ویژه در مبتلایان به هیپرتانسیون پولمونر هم زمان ، می تواند سبب افزایش مقاومت عروق ریوی شود

پاسخ های عصبی - گردش خونی

دِسفلوران و سیوفلوران با توجه به خصلت حلالیتشان ، انتخاب مناسبی برای درمان افزایش ناگهانی فشار خون عمومی و (یا) ریت قلبی (همانند آنچه که در اثر تغییر شدت تحریک جراحی روی می دهد) هستند به هر حال افزایش ناگهانی و زیاد غلظت دِسفلوران برخلاف

سیوفلوران سبب افزایش موقتی فشار خون عمومی و ریت قلبی می گردد که به احتمال زیاد نمایانگر تحریک سلسله اعصاب سمپاتیک است. در واقع افزایش ناگهانی غلظت دیسفلوران موجب افزایش غلظت نوراپی نفرین پلاسما می شود این پاسخ معمولاً در غلظت های کمتر از ۰.۶٪ پدید نمی آید با تجویز قلبی یک مخدر (فنتانیل IV $۱/۵ \mu g / kg$) یا افزایش آهسته تر غلظت دیسفلوران استنشاقی می توان پاسخ های موقتی عصبی - گردش خونی را کاهش داد.

ریتم قلب

توانایی هوشبرهای تبخیری در کاهش مقدار اپی نفرین خارجی لازم برای ایجاد دیس ریتمی های بطنی بیش از همه با هالوتان [۵۰٪ بیماران بزرگسال که هالوتان دریافت کرده اند متعاقب تزریق زیر مخاطی $۲/۱ \mu g / kg$ اپی نفرین دچار انقباض های زودرس بطنی شده اند] مشاهده شده است و با مشتقات اتری مانند ایزوفلوران، دیسفلوران و سیوفلوران ناچیز بوده یا وجود ندارد کودکان برخلاف بزرگسالان حین بیهوشی با هالوتان در مقادیر بیشتر اپی نفرین زیر مخاطی (با لیدوکائین یا بدون آن) را تحمل می کنند. ایجاد ریتم پیوستگاهی با کاهش فشار خون عمومی حین بیهوشی با هالوتان شایع است. امکان وقوع ریتم پیوستگاهی با تمام هوشبرهای استنشاقی و اکسید نیترو وجود دارد.

سایر متغیرهای موثر بر پاسخ هی گردش خون - طول مدت تجویز

استنشاق هوشبرهای تبخیری به مدت طولانی تر از ۵ ساعت توام با برگشت آثار مُضعف (افزایش برون ده و ریت قلب) این داروهاست این برگشت آثار مُضعف هوشبرهای تبخیری با

تغییر فشار خون عمومی همراه نیست ، زیرا افزایش برون ده قلبی با کاهش مقاومت عروق عمومی جبران می شود. شواهد برگشت آثار مُضعف با گذشت زمان طی تجویز هالوتان آشکارتر و حین استنشاق ایزوفلوران (و به احتمال زیاد دِسفلوران و سِووفلوران) حداقل ست زیرا این داروها حتی ۱ ساعت پس از تجویز سبب تغییر اساسی برون ده قلب نمی شوند برگشت برون ده قلب به مقادیر قلبی (قبل از تجویز دارو) با گذشت زمان ، همراه با افزایش ریت قلب و وازودیلاسیون محیطی است که شبیه پاسخ به آگونیست بتا-آدرنژیک می باشد در واقع درمان قلبی با پروپرانول سبب جلوگیری از بروز نشانه های برگشت آثار مُضعف گردش خونی هالوتان با گذشت زمان می شود.

تنفس خود به خودی : تنفس خود به خودی حین استنشاق هوشبرهای تبخیری سبب تجمع دی اکسید کربن می شود تجمع دی اکسید کربن ممکن است موجب تحریک سلسله اعصاب سمپاتیک و گشادی عروق محیطی گردد. بنابراین آثار گردش خونی هوشبرهای تبخیری حین تنفس خود به خودی مشابه تنفس کنترل شده و نوموکرپی نیست برای مثال ، بیهوشی با هوشبرهای تبخیری و تنفس خود به خودی سبب افزایش بیشتر ضربان ها و برون ده قلب (تحریک سلسله اعصاب سمپاتیک) و کاهش بیشتر مقاومت عروق عمومی (گشاد شدن عروق محیطی) می شود. علی رغم این تغییرات ، فشار خون عمومی نسبت به مقدار مشاهده شده در حین تنفس کنترل شده تغییر نمی کند. تنفس خود به خودی علاوه بر تجمع دی اکسید کربن و تاثیر بر دستگاه گردش خون ، به بازگشت سیاهرگی به سوی قلب نیز کمک می کند.

بیماری های همراه (هم زمان) : بیماری های هم زمان به ویژه بیماریهای قلبی ممکن است بر اهمیت آثار گردش خونی حاصل از هوشبرهای استنشاقی اثر بگذارد برای مثال ، کاهش دارویی کنتراکتلیتی میوکارد بر کاهش کنتراکتلیتی ناشی از نارسایی قلب افزوده می شود پاسخ های عصبی - گردش خونی حاصل افزایش ناگهانی غلظت دیسفلوران در مبتلایان به بیماری سرخرگ کرونر ممکن است نامطلوب باشد بیماری های دریچه ای قلب ممکن است بر اهمیت آثار گردش خونی داروهای بیهوشی تاثیر بگذارد برای مثال ، گشاد شدن عروق محیطی ناشی از ایزوفلوران (و به احتمال زیاد دیسفلوران و سیوفلوران) در مبتلایان به تنگی آئورت (به ویژه در صورت تغییر ناگهانی مقاومت عروق عمومی) به طور بالقوه نامطلوب است ولی در مبتلایان به نارسایی آئورت و میترا ل ممکن است مفید باشد ، کم خونی به طوری قابل پیش بینی آثار گردش خونی هوشبرها را تغییر نمی دهد.

درمان دارویی قلبی دارودرمانی قلبی با تغییر فعالیت سلسله اعصاب سمپاتیک (داروهای ضد فشار خون بالا ، آنتاگونیست های بتا- آدرنرژیک) ممکن است سبب تشدید آثار هوشبرهای استنشاقی بر دستگاه گردش خون شود احتمال ناپایداری بالقوه همودینامیکی و هیپوتانسیون در صورت مصرف قلبی داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) وجود دارد. مسددهای کانال کلسیمی موجب کاهش کنتراکتلیتی میوکارد می شوند ، بنابراین قلب را نسبت به آثار تضعیف مستقیم هوشبرهای استنشاقی حساس تر می کنند

تحریک جراحی. تحریک جراحی سبب تعدیل آثار گردش خونی هوشبرهای استنشاقی می شود به علاوه تحریک دستگاه عصبی سمپاتیک ناشی از برش جراحی اغلب منجر به افزایش فشار خون سیستمیک و ضربان های قلب می گردد. هوشبرهای تبخیری به طور وابسته به دوز با این پاسخ مقابله می کنند.

غلظت هوشبر تبخیری (MAC) مورد نیاز برای کاهش پاسخ سلسله اعصاب سمپاتیکی به لوله گذاری داخل نای یا برش پوست به مقدار قابل توجهی بیش از MAC مورد نیاز برای جلوگیری از پاسخ عضلات اسکلتی به تحریک جراحی است.

مکانیسم آثار گردش خونی

مکانیسم واحدی برای آثار تضعیف هوشبرهای در تمام موارد بیان نشده است. در بین مکانیسم های مطرح شده ، تضعیف مستقیم میوکارد و مهار ایمپالس های خروجی سمپاتیک از سلسله اعصاب مرکزی ، احتمالاً نقش بسیار مهمی در آثار گردش خونی هوشبرهای تبخیری دارند. غلظت پلاسمایی کاتکول آمین ها حین تجویز هوشبرهای تبخیری معمولاً افزایش نمی یابد. این موضوع دال بر آن است که این داروها نه تنها سبب فعال شدن سلسله اعصاب مرکزی و محیطی سمپاتیک نمی شوند ، بلکه حتی ممکن است فعالیت آن را کاهش دهند. استثنائاً دیسفلوران می تواند سبب افزایش موقتی غلظت کانکول آمین پلاسما شود. ایزوفلوران ممکن است تنها هوشبر تبخیری باشد که دارای خواص خفیف بتا- آگونیستی است. این اثر با حفظ برون ده قلبی ، افزایش ضربان های لب ، و کاهش مقاومت عروق عمومی ناشی از تجویز

ایزوفلوران سازگار است. اگر چه ، عدم تایید آثار بتا - آگونیستی ایزوفلوران در مطالعات حیوانی نتوانسته است تفاوت بین هوشبرهای تبخیری با / یا بدون ویژگی بلوک بتا - آدرنژیک را نشان دهد.

آثار تهویه ای

هوشبرهای استنشاقی یک اثر وابسته به دوز و اختصاصی بر شکل تنفس ، پاسخ تهویه ای به دی اکسید کربن ، هیپوکسی سرخرگی ، و مقاومت راه هوایی دارند. PaO_2 حین تجویز هوشبرهای استنشاقی بدون اکسیژن مکمل ، به طور قابل پیش بینی کاهش خواهد یافت. تضعیف تهویه ای ناشی از هوشبر به احتمال قریب به یقین به علت آثار تضعیف مستقیم این داروها بر مرکز تهویه ای بصل النخاع است و شاید به علت اثر تضعیف محیطی شان بر عملکرد عضلات بین دنده ای و دیافراگم نیز باشد. انسیدانس عورض ریوی پس از عمل تحت تاثیر هوشبرهای استنشاقی خاص به کار رفته برای حفظ بیهوشی نیست.

شکل تنفس

هوشبرهای استنشاقی به جز ایزوفلوران سبب افزایش وابسته به دوز تعداد تنفس می شوند. ایزوفلوران مانند سایر هوشبرهای تبخیری تا حدود **MAC ۱** با افزایش تعداد تنفس همراه است ولی در غلظت های بالاتر دیگر موجب افزایش بیشتر تعداد تنفس نمی شود. اکسید نیترو در غلظت های بالاتر از **MAC ۱** بیش از سایر هوشبرهای استنشاقی تعداد تنفس را می افزاید. اثر

هوشبرهای استنشاقی به جز اکسید نیترو ، بر تعداد تنفس به احتمال قریب به یقین نمایانگر تحریک سلسله اعصاب مرکزی است نه تحریک گیرنده های کششی ریوی.

همگام با افزایش تعداد تنفس ناشی از هوشبرهای استنشاقی ، حجم جاری کم می شود. اثر خالص این تغییرات حین بیهوشی عمومی به صورت تنفس های سریع و سطحی (کم عمق) است. افزایش تعداد تنفس قادر به جبران کاهش حجم جاری نیست ، که منجر به کاهش تهویه دقیقه ای و افزایش PaO_2 می شود. شکل تنفس حین بیهوشی عمومی به صورت تنفس های منظم و ریتمیک و در حالت بیداری به صورت تنفس های عمیق متناوب با فواصل متغیر است. پاسخ تهویه ای به دی اکسید کربن

رسم نمودار حجم تهویه به ازای غلظت های افزایش یابنده PaO_2 (منحنی پاسخ دی اکسید کربن) یک روش حساس برای تعیین مقدار اثر داروها بر تهویه است. استنشاق دی اکسید کربن در افراد بیدار موجب افزایش تهویه دقیقه ای به مقدار $3-1 \text{ L/min}$ به ازای هر 1 mmHg افزایش PaO_2 می شود. هوشبرهای تبخیری موجب تضعیف وابسته به دوز تهویه می شوند که با افزایش PaO_2 و کاهش شیب منحنی پاسخ دی اکسید کربن مشخص می گردد. موقعیت منحنی پاسخ به دی اکسید کربن در مقایسه با منحنی حالت بیداری ، به راست منحرف می شود. کاهش شیب منحنی نمایانگر کاهش حساسیت به آثار تهویه ای دی اکسید کربن است ، در حالی که جا به جا به جایی منحنی به راست نمایانگر کاهش پاسخ دهی به دی اکسید کربن می باشد. علی رغم اثر واضح مثبت اکسید نیترو بر تهویه ، شیب منحنی پاسخ به دی اکسید کربن به

طور مشابهی کاهش یافته و با غلظت های بیهوش کننده تمام هوشبرهای استنشاقی به راست منحرف می شود. البته غلظت های کمتر از حد بیهوش کنندگی [$MAC \ 0/1$] هوشبرهای استنشاقی پاسخ تهویه ای به دی اکسید کربن را تغییر نمی دهد. وجود بیماری مزمن انسدادی ریه ممکن است اندازه افزایش $PaCO_2$ نسبت به تجویز همان MAC هوشبر تبخیری به تنهایی، می شود. این اثر مصونیت تضعیف تهویه ای اکسید نیترو هنگام تجویز آن با تمام هوشبرهای تبخیری قابل مشاهده است. علاوه بر اکسید نیترو، تحریک دردناک (برش جراحی پوست) و مدت تجویز دارو نیز بر مقدار افزایش $PaCO_2$ حاصل از هوشبرهای تبخیری اثر می گذارد.

تحریک جراحی. تحریک جراحی با افزایش حجم جاری و تعداد تنفس موجب افزایش تهویه دقیقه ای تا حد ۴۰٪ می شود. اگر چه، $PaCO_2$ علی رغم افزایش بیشتر تهویه دقیقه ای فقط در حد ۱۰٪ (4.6 mmHg) کاهش می یابد، تصور می شود افزایش تولید دی اکسید کربن ناشی از فعال شدن سلسله اعصاب سمپاتیک در پاسخ به تحریک دردناک جراحی موجب این اختلاف گردد. افزایش تولی دی اکسید کربن اثر افزایش تهویه دقیقه ای بر $PaCO_2$ را خنثی می کند.

مدت زمان تجویز: تقریباً ۵ ساعت پس از تجویز هوشبر تبخیری، افزایش $PaCO_2$ کمتر از مقداری است که با تجویز همان غلظت هوشبر تبخیری طی ۱ ساعت اول مشاهده می شود، شیب و موقعیت منحنی پاسخ به دی اکسید کربن تقریباً ۵ ساعت پس از تجویز هوشبر تبخیری به سمت مقدار طبیعی بر می گردد. دلیل این برگشت آشکار آثار تضعیف تهویه ای هوشبرهای تبخیری با گذشت زمان نامشخص است.

مکانیسم تضعیف تهویه. تضعیف تهویه ناشی از هوشبر استنشاقی که با افزایش $PaCO_2$ نمایان می شود به احتمال قریب به یقین نشان دهنده آثار تضعیف مستقیم این داروها بر مرکز تهویه ای بصل النخاع است. توانایی هالوتان و احتمالاً سایر هوشبرهای استنشاقی در تداخل انتخابی با عملکرد عضلات بین دنده ای، مکانیسم اضافه دیگری است که در کاهش ثبات قفسه سینه حین تنفس خود به خودی نقش دارد. تضعیف عملکرد عضلات بین دنده ای با اتساع قفسه سینه پاسخ به تحریکات شیمیایی مانند هیپوکسی سرخرگی یا هیپرکاپنی تداخل می کند. تضعیف پاسخ تهویه ای به دی اکسید کربن دال بر کاهش غلبه بر مقاومت تنفسی (انسداد راه هوایی فوقانی، خم شدن لوله داخل نایی، ترشحات راه هوایی) در حضور این داروهاست.

مقاومت راه هوایی

هوشبرهای تبخیری سبب کاهش وابسته به دوز و مشابه مقاومت را هوایی می شوند. تجویز سیوفلوران پس از لوله گذاری داخل نای در بیماران فاقد آسم موجب کاهش مقاومت راه هوایی مشابه یا حتی بیش از ایزوفلوران یا هالوتان می گردد. نمایش اثر برونکودیلاتوری هوشبرهای تبخیری در غیاب انقباض برونش ها به دلیل پایین بودن تون طبیعی برونکوموتور مشکل است و در این حالت افزایش شلی عضله صاف برونشی فقط به میزان اندک امکان پذیر می باشد. سیوفلوران و دیسفلوران در مبتلایان به آسم رونیال فاقد شواهد برونکواسپاسم تجویز شده است. آثار برونکودیلاتوری هوشبرهای تبخیری یک روش موثر برای درمان آسم دایمی است که به درمان های مرسوم تر پاسخ نمی دهد.

تحریک پذیری راه هوایی . تجویز ایزوفلوران و دیسفلوران برای اینداکشن استنشاقی سبب تحریک متوسط راه هوایی به صورت سرفه گهگاهی ، نگه داشتن تنفس و تولید ترشحات می گردد. این خواص تحریکی به صورت وابسته به دوز و دارای آستانه هستند. برای مثال ، غلظت های بالاتر از ۶٪ دیسفلوران سبب سرفه و نگاه داشتن تنفس ، و لارنگواسپاسم می شود. بر عکس ، هالوتان و سیووفلوران محرک راه هوایی نیستند و هنگام اینداکشن استنشاقی به خوبی تحمل می شوند. حلالیت پایین خونی سیووفلوران ، دستیابی سریع به غلظت های بیهوش کننده آن را تسهیل می کند. بنابراین سیووفلوران داروی مناسبی برای اینداکشن استنشاقی به ویژه در کودکان است.

هوشبرهای داخل سیاهرگی

داروهایی که به عنوان هوشبرهای داخل سیاهرگی طبقه بندی می شوند ، اغلب برای ایجاد اینداکشن سریع بیهوشی یا برای ایجاد آرامش در حین مراقبت بیهوشی (آرامبخشی فرد هوشیار) ، استفاده می گردند. این داروها را می توان به همراه هوشبرهای استنشاقی و به صورت تزریق متناوب داخل سیاهرگی (bolus) یا انفوزین داخل سیاهرگی مداوم ، برای حفظ بیهوشی مورد استفاده قرار داد. مقایسه آثار فارماکولوژیکی هوشبرهای داخل سیاهرگی ، تشابهات و تفاوت های آنها را نشان می دهد.

پروپوفول

در بسیاری از اشکال بیهوشی ، پروپوفول به داروی انتخابی برای اینداکشن داخل سیاهرگی داخل سیاهرگی بدل شده است. مخصوصاً زمانی که بیداری سریع و کامل ، ابتدا مورد نظر باشد. مسلماً بیداری بعد از مصرف پروپوفول ، سریعتر و کامل تر از بیداری متعاقب اینداکشن بیهوشی یا سایر هوشبرهای داخل سیاهرگی است. بازگشت سریع تر هوشیاری با حداقل پروپوفول در مقایسه با دیگر داروهای تجویز شده برای اهداف مشابه است.

ویژگی های فیزیکی و شیمیایی

پروپوفول (۲ و ۶ دی ایزوپروپیل فنول) یک آلکیل فنول با خواص خواب آوری است که از لحاظ شیمیایی از سایر داروهای هوشبر وردیدی متمایز است.

چون رشد باکتری ها در فرمولاسیون موجود بخوبی صورت می گیرد، شیوه های استریل مناسب مهم است. گرچه اتیلن دی آمینات تترا استیک اسید (0.5mg/ml) متابیسولفت (25mg/ml) یا بنزیل الکل (1mg/ml) جهت به تاخیر انداختن رشد باکتری توسط کارخانجات مختلف به امولسیون فوق اضافه می گردند، این محلول ها باید در حد امکان به سرعت و یا حداقل طی ۶ ساعت پس از باز کردن ویال پروپوفول مصرف گردند. محلول، ظاهر سفید شیری و اندکی چسبناک داشته، pH حدود ۷، و غلظتی معادل ۱٪ (10mg/ml) دارد. در برخی کشورها یک فرمولاسیون ۲٪ موجود است چون امولسیون حاوی لسیتین زرده تخم مرغ است، بیماران حساس ممکن است واکنش های آلرژیک را تجزیه نمایند. اضافه کردن متابی

سولفیت در یک نوع فرمولاسیون، نگرانی ها را درباره استفاده از آن در بیماران با مجاری هوایی راکتیو (آسم) و یا آلرژی های سولفیت افزایش داده است.

فارماکوکینتیک

پروپوفول به سرعت در کبد متابولیزه می شود و تصور می شود که ترکیبات محلول در آب حاصله، غیرفعال بوده و از راه کلیه ها ترشح می گردند. کلیرانس پلاسمایی بالاست و بیشتر از جریان خون کبدی می باشد که بیانگر اهمیت متابولیسم خارج کبدی است و این در خلال مرحله آن – هپاتیک پیوند کبد اثبات گردیده است. تصور می شود که ریه ها نقش عمده ای در این متابولیسم خارج کبدی داشته و حتی تا بیش از ۳۰٪ از دوز یکجای پروپوفول را دفع می کند. کلیرانس بالای پلاسمایی پروپوفول، ریکاوری کامل تر آن را به همراه خماری کمتر که با تیوپنتال دیده می شود، توجیه می نماید. اما همچون سایر داروهای داخل وریدی، انتقال پروپوفول از کمپارتمان پلاسما (مرکزی) و به همراه آن خاتمه اثر دارو پس از یک دوز واحد، عمدتاً نتیجه انتشار مجدد دارو از کمپارتمان های با جریان خون بالا (مغز) به کمپارتمان های با جریان خون ضعیف (عضلات اسکلتی) می باشد و بیداری معمولاً ۱۰-۸ دقیقه پس از یک دوز القای پروپوفول رخ می دهد، همانطور که از دوره زمانی کاهش غلظت پلاسمایی پس از یک دوز واحد یکجا مشاهده می شود.

انفوزیون مداوم داخل وریدی

متابولیسم پروپوفول منجر به کلیرانس موثر پلاسمایی می شود که به همراه انتشار مجدد آهسته آن از کمپارتمان های با گردش خون ضعیف به کمپارتمان های مرکزی، پروپوفول را برای انفوزیون مداوم وریدی مناسب ساخته است. نیمه عمر وابسته به زمینه، نیمه عمر دفعی دارو را در ارتباط با مدت انفوزیون توصیف می نماید. نیمه عمر وابسته به زمینه پروپوفول، حتی پس از انفوزیون طولانی آن کوتاه است و ریکاوری آن به نسبت سریع می باشد.

فارماکودینامیک

مکانیسم فرضی عملکرد پروپوفول از طریق تقویت جریان کلرید توسط کمپلکس گیرنده نوع A گاما آمینوبوتیریک اسید ($GABA_A$) می باشد.

اثر بر سیستم های اعضا

دستگاه قلبی عروقی . پروپوفول موجب کاهش مقاومت عروق عمومی و فشار خون می شود که این کاهش بیش از دوزهای معادل تیوپنتال است. شل عضلات صاف عروق اثرات پروپوفول بر فشار خون عمومی می تواند در بیماران دچار کمبود حجم ، بیماران سالمند و بیماران دارای عملکرد ضعیف بطن چپ به خاطر گرفتاری سرخرگ کرونر تشدید یابد تحریک حاصل از لارنگوسکوپ مستقیم و لوله گذاری اثر کاهش فشار خون عمومی پروپوفول را خنثی می کند. با وجود کاهش فشار خون عمومی ، ضربان قلب اغلب تغییری نمی کند ، برخلاف افزایش متوسط ضربان قلب که معمولاً با تزریق سریع داخل سیاهرگی تیوپنتال همراه است.

پروپوفول می تواند فعالیت سلسله اعصاب سمپاتیک را به میزان بیشتری از فعالیت سلسله اعصاب پاراسمپاتیک کاهش دهد و موجب غلبه تون سلسله اعصاب پاراسمپاتیک شود. چون برادی کاردی و آسیستول پس از اینداکشن بیهوشی مشاهده شده است ، گاهی تجویز داروهای آنتی کولینرژیک در زمانی که احتمال تحریک واگ با مصرف پروپوفول وجود دارد ، توصیه می شود.

تهویه . پروپوفول (متعاقب تزریق IV) به صورت وابسته به دوز موجب تضعیف تهویه و آپنه گذرا در برخی بیماران می شود. تجویز مخدرا با پیش دارو این اثر تضعیفی را تشدید می کند ، در حالی که تحریک دردناک جراحی احتمالاً با این اثر تضعیفی مقابله می کند ، انفوزین مداوم پروپوفول حجم جاری و تعداد تنفس را کاهش می دهد. پروپوفول می تواند موجب گشاد شدن برونش و کاهش میزان بروز ویزینگ حین عمل در مبتلایان به آسم شود.

دستگاه عصبی مرکزی . پروپوفول ، میزان متابولیسم مغزی ، برای اکسیژن ($CMRO_2$) ، جریان خون مغزی (CBF) ، و فشار داخل جمجمه (ICP) را کاهش می دهد. پروپوفول در الکتروانسفالوگرام (EEG) ، موجب تغییرات کورتکال شبیه به تغییرات تیوپنتال ، مشتمل بر سرکوب منتشر امواج مغزی با دوز زیاد ، نیز می گردد.

مصارف بالینی

اینداکشن بیهوشی با پروپوفول (IV $2-5 \text{ mg/kg}$) ، در عرض ۳۰ ثانیه سبب از دست دادن هوشیاری می شود. عمده ترین دلیل جایگزینی پروپوفول به جای تیوپنتال برای اینداکشن

بیهوشی در بسیاری از موارد ، به ویژه بای جراحی های سرپایی ، ریکاوری تقریباً کامل (بیدار شدن) بدون آثار باقی مانده بر **CNS** و میزان بروز کم تهوع استفراغ بعد از عمل است.

انفوزین مداوم پروپوفول ($20-100 \mu g / kg / min$) با یا بدون سایر داروهای هوشبر ، یک روش رایج برای ایجاد آرام بخشی [آرام بخشی در عین حفظ هوشیاری] یا یک بخش از بیهوشی داخل سیاهرگی بالانس یا کامل است.

از پروپوفول به صورت انفوزین داخل سیاهرگی مداوم می توان به عنوان یک داروی آرام بخش در حین تهویه مکانیکی برای بیماران بسیار بدحال در بخش مراقبت های ویژه استفاده کرد. دوز معمول پروپوفول برای حفظ بیهوشی (**IV** $100-300 \mu g / kg / min$) است و اغلب همراه با مخدرهای کوتاه اثر تجویز می شود. استفاده از پروپوفول برای حفظ بیهوشی در اعمال بیش از ۲ ساعت مقرون به صرفه نیست.

بدون توجه به تکنیک بیهوشی و یا هوشبرهای تجویز شده ، استفاده از پروپوفول میزان بروز تهوع و استفراغ پس از عمل را کاهش می دهد. می توان از پروپوفول با مقدار کمتر از دوز خواب آور (**mgIV** ۱۵-۱۰) در بخش مراقبت بعد از بیهوشی برای درمان تهوع و استفراغ استفاده کرد. پروپوفول (**mgIV** ۱۰) برای درمان خارش همراه با مخدر نرواگزپال موثر است. فعالیت ضد تشنجی پروپوفول به خاطر اثر شناخته شده بر روی **GABA** است. محلولی که پروپوفول در آن حل می شود به رشد باکتری ها کمک می کند لذا عفونت حاصله می تواند به صورت افزایش دمای بدن بعد از عمل بروز نماید. بنابراین ، هنگام باز کردن آمپول های محتوی

پروپوفول باید از روش سترون استفاده کرد و محتوای آن را بلافاصله داخل سرنگ استریل برای مصرف یک بیمار کشید.

واکنش های آلرژیک ممکن است پس از اولین بار تجویز دارو یا دفعات بعدی روی دهد . واکنش های آلرژیک ممکن است نشانه حساسیت بیمار به (۱) ساختمان ایزوپروپیل فنول دارو ، (۲) حلال و یا (۳) نگهدارنده سولفیت موجود در یکی از فرمول ای ژنریک پروپوفول باشد. (در بیماران مبتلا به آسم امکان ایجاد اسپاسم برونش وجود دارد.) سولفیت در بسیاری از داروهایی دیگری که در بیهوشی تجویز می شوند نیز وجود دارد ، (شامل : لیدوکائین ۲٪ با اپی نفرین ، فنیل افرین و دوبوتامین) . تزریق اتفاقی پروپوفول به داخل سرخرگ موجب درد شدید در بیمار بیدار می شود اما آسیب عروقی بعید است.

باربیتورات ها

طبقه بندی باربیتورات ا به صورت طولانی – متوسط – کوتاه اثر امروزه دیگر توصیه نمی شود ، زیرا به غلط این تصور را ایجاد می کند که عملکرد این داروها بعد از فواصل زمانی مشخصی به صورت قابل پیش بینی به اتمام می رسد ، ولیکن اینگونه نمی باشد چرا که باقی مانده غلظت و اثر دارو حتی برای ساعت ها پس از تجویز باربیتورات های بسیار کوتاه اثر (تیوپنتال – تیامیلال – متوهگزیتال) برای اینداکشن بیهوشی به جای می ماند.

ویژگی های فیزیکی و شیمیایی

باربیتورات ها از طریق جایگزینی در موقعیت های N1 , C2 و C5 اسید باربیتوریک (که فاقد خواص خواب اوری است) مشتق می گردند. با جایگزینی در موقعیت ۲ باربیتورات های مورد استفاده در القاء بیهوشی، به گروههایی چون تیوباربیتورات ها، جایگزینی با یک سولفور (تیوپنتال) یا اکسی باربیتورات ها، جایگزینی با یک اکسیژن (متوهگزیتال) طبقه بندی می گردند. اثرات خواب آوری، آرام بخشی و خواص ضد تشنجی به همان اندازه حلالیت در آب و زمان شروع اثر، از طریق نوع و موقعیت استخلاف تعیین می گردند.

تیوپنتال و متوهگزیتال بصورت نمک های سدیم مخلوط با کربنات سدیم آنهیدروز فرموله می گردند. پس از ترکیب مجدد با آب یا نرمال سالین، محلول ها (۲/۵٪ تیوپنتال و ۱٪ متوهگزیتال) قلیایی و با pH بالاتر از ۱۰ می باشند. گرچه این خواص مانع رشد باکتری گشته و به افزایش عمر مفید محلول پس از ترکیب کمک می کنند، این باعث می شود که در هنگام مخلوط شدن با داروهای اسیدی همچون داروهای بلوک کننده عصبی عضلانی رسوب کنند. در صورتی که این مخلوط شدن در حین تجویز رخ دهد، این رسوبات می توانند مسیر داخل وریدی را بطور غیرقابل برگشت مسدود نمایند. از سوی دیگر تزریق تصادفی بداخل شریان یا نشت بداخل بافت اطراف ورید منجر به درد شدید گشته و ممکن است آسیب بافتی شدیدی ایجاد کند.

باربیتورات هایی چون تیوپنتال و متوهگزیتال، ایزومرهایی با قدرت متفاوت دارند. اما فرمولاسیون های موجود ترکیبات راسمیک هستند و قدرت آنها انعکاس دهنده مجموع قدرت تک تک ایزومرها می باشد.

فارماکوکینتیک

N- بجز فنوباربیتال، باربیتورات ها تحت متابولیسم کبدی و بطور عمده اکسداسیون و نیز دآلکیلاسیون، دسولفوراسیون و تخریب حلقه اسید باربیتوریک قرار می گیرند. متابولیت های حاصله غیرفعال بوده و از طریق ادرار و پس از کنژوگاسیون از طریق صفرا دفع می گردند. برعکس فنوباربیتال عمدتاً بصورت دست نخورده از طریق ترشح کلیوی دفع می شود. تجویز مزمن باربیتورات ها و یا سایر داروهایی که آنزیم های اکسیداتیو میکروزومال را بر می انگیزند (القاء آنزیمی) متابولیسم باربیتورات ها را افزایش می دهند. تولید پورفیرین ها از طریق تحریک ساخت اسید آمینولولینیک افزایش می یابد. بنابراین باربیتورات ها نباید در بیماران با پورفیری حاد متفاوت تجویز گردد.

متوهگزیتال با سرعت بیشتری نسبت به تیوپنتال توسط کبد متابولیزه می گردد و بنابراین نیمه عمر کوتاهتری دارد. این ویژگی توجیه کننده ریکاوری کامل تر و سریع تر پس از تجویز متوهگزیتال می باشد و گرچه تیوپنتال به آهستگی متابولیزه شده و نیمه عمر دفعی طولانی دارد، ریکاوری پس از تجویز دوز بولوس مشابه متوهگزیتال و پروپوفول است چرا که ریکاوری بیشتر وابسته به انتشار مجدد دارو به بافت های غیرفعال می باشد تا متابولیسم آن حتی دوزهای واحد- بولوس تیوپنتال جهت القاء در برخی افراد می تواند منجر به اختلال سایکوموتور گردد که تا چندین ساعت طول می کشد. در صورتی که دوزهای تکرار شونده بولوس و یا انفوزیون مداوم بویژه هنگامی که دوزهای بالاتر جهت تضعیف ناگهانی EEG

استفاده می شود، ریکاوری اثرات تیوپنتال بطور بارزی طولانی می گردد که علتش نیمه عمر وابسته به زمینه (context- sensitive) طولانی می باشد.

فارماکودینامیک

مکانیسم عمل اثرات باربیتورات ها در سیستم اعصاب مرکزی احتمالاً از طریق تشدید واسطه های عصبی مهار و هم مهار هدایت تحریکات می باشد. ارگچه اثرات مهار هدایت عصبی احتمالاً ناشی از فعالیت کمپلکس گیرنده های **GABAA** است، اثرات روی هدایت محرک ها کمتر شناخته شده است.

تأثیر بر سیستم های اعضا

دستگاه قلبی – عروقی . تجویز باربیتورات ها برای اینداکشن بیهوشی اغلب موجب کاهش منحصر در فشار خون عمومی (۱۰-۲۰ mmHg) می شود که موقتی است زیرا ضربان های قلب به واسطه گیرنده های فشاری ، افزایش می یابد. این کاهش فشار خون عمومی اساساً ناشی از گشاد شدن عروق محیطی ، و نمایانگر تضعیف مرکز وازوموترو بصل النخاع و کاهش ایمپالس های خروجی سلسله اعصاب سمپاتیک از دستگاه عصبی مرکزی توسط باربیتوراتهاست. افزایش گنجایش عروقی محیطی موجب تجمع خون ، کاهش بازگشت سیاهرگی و امکان کاهش برون ده قلب و فشار خون عمومی می شود. در واقع بیماران دچار کمبود حجم که توانایی کمتی برای جبران اثر گشاد شدن عروق محیطی دارند ، هنگام تزریق سریع (IV) باربیتورات ها برای اینداکشن بیهوشی احتمالاً دچار تشدید افت فشار خون عمومی می شوند.

اثر اینوتروپ منفی باریتورات ها که در عضلات جدا شده از قلب نشان داده شده است ، به علت پاسخ های رفلکسی گیرنده های فشاری در بدن مخفی می ماند.

تهویه . باریتورات ها مرکز تهویه بصل النخاع را تضعیف می کنند ، که با کاهش پاسخ به اثر تحریکی دی اکسید کربن بر تهویه نمایان می شود . اینداکشن بیهوشی با باریتورات ها اغلب موجب آینه گذرا و نیاز موقتی به تهویه کنترل شده ریه ها می گردد. وقوع آینه هنگامی که سایر داروهای مُضعف ، مثل مخدرها قبل از باریتورات ها تجویز شوند یا در پیش داروهای مصرفی موجود باشند ، محتمل تر است.

بازگشت تنفس خود به خودی بعد از تزریق دوز اینداکشن باریتورات ها با تنفس آهسته و حجم جاری کاهش یافته مشخص می شود. دوز القاء باریتورات ها رفلکس های حنجره و سرفه را چندان تضعیف نمی کند. در واقع ، تحریک راه هوایی فوقانی یا نای (ترشحات ، لارنگوسکوپ ، لوله گذاری نای) با وجود تضعیف ناکافی رفلکس های راه هوایی توسط باریتورات ها ممکن است منجر به لارنگواسپاسم یا برونکواسپاسم شود. نباید این پاسخ را فقط به باریتورات ها نسبت داد ، بلکه به عنوان یک واکنش جنبی به تحریک راه هوایی بیمار در حضور سرکوب ناکافی رفلکس های راه هوایی با دارو تلقی می شود.

دستگاه عصبی مرکزی . باریتورات ها تنگ کننده قوی عروقی مغز هستند و موجب کاهش قابل پیش بینی در CSF ، حجم خون مغز و ICP می شوند. توانایی باریتورات ها برای کاهش ICP و CMR_{O_2} ، این داروها را در اداره مبتلایان به ضایعات فضاگیر داخل جمجمه کارآمد

ساخته است. متوهگزی‌تال برخلاف سایر باربیتورات‌ها موجب کاهش فعالیت الکتریکی در ECG نمی‌شود و کانون‌های تشنج را فعال می‌کند. بنابراین تشخیص این کانون‌ها را در جراحی جهت برداشتن آنها آسان می‌کند. باربیتورات‌ها می‌توانند از مغز در مقابل آثار زیان‌آور ناشی از ایسمی ناحیه‌ای مغز حفاظت کنند ولی در ایسمی کلی مغز، مانند حالت ایست قلبی، این کارآرایی را ندارند.

مصارف بالینی

کاربرد اصلی باربیتورات‌ها برای اینداکشن سریع بیهوشی و درمان افزایش ICP است. انفوزین مداوم داخل سیاهرگی باربیتوراتی مانند تیوپنتال به علت نیمه عمر Context-Sensitive طولانی و دوره ریکاوری طولانی به ندرت برای حفظ بیهوشی استفاده می‌شود.

تجویز رکتال باربیتواتی مانند متوهگزی‌تال ($20-30 \text{ mg/kg}$) ممکن است برای تسهیل اینداکشن بیهوشی در افرادی که همکاری نمی‌کنند یا در خردسالان انجام گیرد. تجویز داخل سیاهرگی تیوپنتال یا تیامیلال ($3-5 \text{ mg/kg}$) یا متوهگزی‌تال ($1-1.5 \text{ mg/kg}$) در کمتر از ۳۰ ثانیه سبب اینداکشن بیهوشی (از دست دادن هوشیاری) می‌شود. ساکسنیل کولین یا یک بلوک‌کننده عصبی - عضلانی غیر دیپولاریزان اغلب به فاصله کم، پس از باربیتورات برای ایجاد شلی عضلات اسکلتی و تسهیل لوله‌گذاری نای تجویز می‌شود. تزریق (IV) یک باربیتورات و داروی بلوک‌کننده عصبی - عضلانی به سرعت و در پی یکدیگر به عنوان اینداکشن سریع السیر بیهوشی معروف است.

یک مزیت مهم اینداکشن سریع السیر ، لوله گذاری زود هنگام نای با لوله کافدار برای ایجاد حفاظت در مقابل استنشاق محتویات معده (آسپیراسیون ریوی) است. با آنکه اینداکشن سریع السیر برای بیمار مناسب است ، با خطراتی نیز همراه است. برای مثال ، اگر لوله گذاری نای به سرعت امکان پذیر نباشد ، حیات بیمار فلج شده کاملاً وابسته به توانایی متخصص بیهوشی برای بازنگهداشتن راه هوایی فوقانی و تهویه دستی ریه ها با اکسیژن است. تهویه دستی ریه ها به مدت طولانی ، احتمال پرشدن معده بیمار با گاز و خطر وقوع رگورژیتاسیون و آسپیراسیون همراه با آن را افزایش می دهد. بعد از اینداکشن بیهوشی ، حفظ آن اغلب با تلفیق داروهای استنشاقی (اکسید نیترو یک هوشبر تبخیری) و (یا) داروهای تزریقی (مخدرها ، پروپوفول) انجام می شود.

IV یک شیوه جایگزین برای اینداکشن سریع السیر تزریق دوز کمی از باربیتورات (تیوپنتال $1-5 \text{ mg/kg}$) و در پی آن قرار دادن ماسک بر روی صورت بیمار و تجویز هوشبر تبخیری مانند سووفلوران برای تکمیل اینداکشن بیهوشی است. دوز کم باربیتورات تحمل ماسک صورت را بهتر کرده و یادآوری بوی تند هوشبریه‌های اسنشاقی را منفی می سازد. این نوع القاء آهسته بیهوشی برای بیمارانی که اخیراً غذا خورده اند و در معرض خطر آسپیراسیون محتویات معده هستند ، روش مناسبی نیست.

در بیمارانی که **ICP** علی رغم ایجاد هیپرونتیلیسیون ریه ها و ایجاد دیورز دارویی ، بالا باقی می ماند ، می توان از تزریق دوزهای زیاد باربیتورات برای کاهش **ICP** استفاده نمود. ایزوالکتریک شدن **EEG** ، حداکثر کاهش $CMRo_2$ با باربیتورات را تایید می کند. یک خطر

درمان با دوز زیاد باربیتورات ها به گونه ای که در کاهش ICP یا ایجاد محافظت در مقابل ایسکمی ناحیه ای مغز (بای پس قلبی - ریوی ، اندآرترکتومی کاروتید ، برداشتن آنوریسم توراسیک) استفاده می شود ، افت فشار خون عمومی است که می تواند حفظ فشار خون رسانی کافی مغز را به خطر اندازد. هنگامی که قصد پایش پتانسیل های برانگیختگی حسی - پیکری وجود دارد ، استفاده از تیوپنتال مجاز است. ترومبوز سیاهرگی به دنبال تزریق داخل سیاهرگی باربیتورات ها برای اینداکشن بیهوشی به احتمال زیاد نشان دهنده رسوب کریستال های باربیتورات در سیاهرگهاست. (PH خون بسیار پایین تر از آن است که بتواند باربیتورات های قلیایی را در حالت محلول نگه دارد). تزریق اتفاقی باربیتورات ها به داخل سرخرگ موجب درد و انقباض شدید عروقی می شود که علیرغم درمان همه جانبه ، شامل بلوک سلسله اعصاب سمپاتیک (بلوک گانگلیون ستاره ای) عضو گرفتار ، اغلب گانگرن می شود محتمل است که تشکیل کریستال های باربیتورات منجر به انسداد سرخرگ های دورتر و کوچک تر و آرتریول ها شود. تشکیل کریستال باربیتورات در سیاهرگها به خاطر اندازه دائماً بزرگ شونده سیاهرگها خطر کمتری دارد. تزریق اتفاقی زیرپوستی (اکستراواژیشن) باربیتورات ها موجب تحریک موضعی بافت می شود ، که دال بر اهمیت مصرف غلظت های رقیق این داروهاست. (تیوپنتال و تیامیلال ۲/۵٪ و متوهگزیتال ۱٪). اگر نشد دارو به خارج رگ اتفاق افتاد ، برخی تزریق موضعی لیدوکائین ۰/۵٪ (۵ تا ۱۰ میلی لیتر) به داخل بافت را برای کاهش غلظت باربیتورات توصیه می کنند.

واکنش های آلرژیک مُهلک نادر بوده و وقوع آن ۱ در ۳۰ هزار بیمار برآورد می شود.

اتومیدات

اتومیدات یک مشتق کربوکسیله ایمیدازول است که تزریق (IV) آن سبب از بین رفتن سریع هوشیاری (در ۳۰ ثانیه) می شود و در پی آن بیداری بسیار سریع تر از سایر باربیتورات هاست اما سریع تر از بیداری متعاقب پروپوفول نیست. بیداری سریع نشانگر هیدرولیز تقریباً کامل اتومیدات به متابولیت های غیر فعال فارماکولوژیکی می باشد.

ویژگی های فیزیکی و شیمیایی

اتومیدات از مشتقات ایمیدازول کربوکسیله است که دو ایزومر نوری دارد محصولات موجود فقط حاوی ایزومر D-(+) اند که خواص خواب آور دارد. دارو اندکی در آب محلول بوده و بنابراین بصورت محلول ۲ میلی گرم در میلی لیتر در ۳۵٪ پروپیلن گلیکول فراهم می گردد. محلول pH 9/6 دارد و. بنابراین منجر به مشکلات تحریکی مشابه تیوپنتال نمی شود.

فارماکوکینتیک

دوز القاء اتومیدات منجر به آغاز سریع بیهوشی گشته و ریکاوری وابسته به انتشار دارو به داخل بافت های غیر ۵عال مشابه تیوپنتال و پروپوفول می باشد. متابولیسم آن عمدتاً توسط هیدرولیز استری به متابولیت های غیرفعال که در ادرار (۷۸٪) و صفرا (۲۲٪) دفع می گردند می باشد. کمتر از ۳٪ دوز تجویزی اتومیدات بصورت دست نخورده در ادرار دفع می گردد. کلیرانس اتومیدات حدود ۵ برابر تیوپنتال است که در نیمه عمر کوتاهتر آن منعکس است دوره اثر دارو بصورت خطی با دوز آن مرتبط است که هر $mg/kg1/0$ بیهوشی معادل ۱۰۰ ثانیه ایجاد

می نمایند. بدلیل اثرات اندک دارو بر همودینامیک و نیمه عمر وابسته به زمینه کوتاه، دوزهای بیشتر، بولوس های تکرار شونده یا انفوزیون مداوم می تواند بصورت بی خطر تجویز گردد. اتومیدات همچون سایر هوشبرهای وریدی اتصال پروتئینی بالایی (۷۷٪) که عمدتاً آلبومین است دارد.

فارماکودینامیک

بنظر می رسد که اتومیدات اثرات مشابه **GABA** داشته و بصورت عمده از طریق تقویت جریان کلرید با واسطه **GABAA** عمل کند که مشابه سایر هوشبرهای داخل وریدی است.

تأثیر بر سیستم های اعضا

دستگاه قلبی – عروقی . ثبات قلبی – عروقی مشخصه دوزهای اینداکشن اتومیدات است . در این راستا کاهش فشار خون عمومی مختصر بوده و اساساً نشان دهنده کاهش مقاومت عروق عمومی است. به این دلیل ، اثر کاهنده فشار خون عمومی اتومیدات در حضور هیپوولومی تشدید می شود. اتومیدات حداقل تغییرات در تعداد ضربان های قلب و برون ده قلبی ایجاد می کند. اثرات تضعیف اتومیدات بر انقباض میوکارد در غلظت های مورد مصرف برای اینداکشن بیهوشی حداقل است.

تهویه . اثر تضعیفی اتومیدات کمتر از سایر باربیتورات هاست اما گاهی آپنه متعاقب تزریق سریع آن پدید می آید. تلفیق اتومیدات با هوشبرهای استنشاقی یا مخدرها ممکن است موجب تشدید اثر تضعیفی بر تهویه شود.

دستگاه عصبی مرکزی . اتومیدات تنگ کننده قوی عروق مغزی است. این اثر با کاهش CMR_{O_2} ، CBF و ICP نمایان می گردد . این اثرات همانند آثار دوزهای معادل تیوپنتال است. فراوانی امواج نوک تیز تحریکی در EEG متعاقب تجویز اتومیدات بیش از نیوپنتال است. اتومیدات مانند متوهگزیپتال ممکن است کانون های تشنجی را فعال کند که به صورت فعالیت سریع در EEG نمایان شود. حرکات خود به خودی به صورت میوکلونوس در بیش از ۵۰٪ بیمارانی که اتومیدات دریافت می کنند ، بروز می کند و این فعالیت میوکلونیک ممکن است یا فعالیت تشنجی در EEG همراه باشد . اتومیدات دارای خواص ضد تشنج نیز هست.

غدد فوق کلیه . اتومیدات با مهار وابسته به دوز آنزیم ۱۱- بتاهیدروکسیلاز که برای تبدیل کلسترول به کورتیزول لازم است ، موجب سرکوب فعالیت آدرنوکورتیکال می شود. این اثر (سرکوب قشر غده فوق کلیوی) ۴-۸ ساعت بعد از دوز اینداکشن اتومیدات طول می کشد.

مصارف بالینی

اتومیدات جایگزینی برای پروپوفول و باربیتورات ها در اینداکشن سریع السیر بیهوشی ، به ویژه در حضور انقباض ضعیف میوکارد است. پس از تزریق دوز اینداکشن استاندارد (IV ۰/۴-۰/۲ mg/kg) ، از بین رفتن هوشیاری در عرض ۳۰ ثانیه روی می دهد. میزان بروز درد حین تزریق داخل سیاهرگی اتومیدات زیاد است. حرکات غیر ارادی میوکلونیک شایع هستند ولی می توانند با تجویز هم زمان داروهای مسدود عصبی - عضلانی مخفی شوند. بیدار شدن بعد از یک دوز داخل سیاهرگی اتومیدات سریع است و شواهد اندکی دال بر آثار تضعیفی باقی

مانده وجود دارد. اتومیدات بی دردی ایجاد نمی کند و تهوع و استفراغ بعد از عمل ممکن است شایع تر از تیوپنتال یا پروپوفول باشد.

کتامین

کتامین مشتقی از فن سیکلیدین است که موجب بیهوشی انفکاک می شود. این حالت مشابه حالت کاتالپتیک است که در آن چشم های بیمار بانیستا گموس آهسته باز می ماند. زمانی که بیمار ارتباط برقرار نمی کند ، فراموشی و بی دردی کامل وجود دارد.

ویژگی های فیزیکی و شیمیایی

کتامین از مشتقات نسبتاً محلول در آب و بدشت محلول در چربی می باشد کتامین ۵ تا ۱۰ برابر بیشتر از تیوپنتال در چربی حل می شود.

بدلیل اثرات ناخوشایند روانی استفاده از کتامین محدود گشته ولی چهره منحصر به فردش آنرا در شرایط خاص یک گزینه بسیار با ارزش می سازد، بویژه بدلیل اثر ضد درد قوی با سکوب تنفسی اندک. اخیراً این دارو با دوزهای کمتر از بی دردی بعنوان یک داروی ثانوی جهت کاهش یا برگرداندن تحمل به مخدر رایج شده است.

فارماکوکینتیک

حلالیت بالای کتامین در چربی شروع سریع اثر دارو را تضمین می نماید. اثر یک دوز منفرد تزریقی، همچون سایر داروهای القاء وریدی، با انتشار دارو به بافت های غیرفعال خاتمه می یابد. متابولیسم عمده دارو در کبد و از طریق N-دمتیلایسون توسط سیستم سیتوکروم

P450 انجام می گیرد. متابولیت عمده و فعال کتامینف نورکتامین، قدرت کمتری (یک سوم تا

یک پنجم قدرت کتامین) داشته و به متابولیت های غیرفعال محلول در آب هیدروکسیله و کنژوگه گشته و از طریق ادرار دفع می گردد. کتامین تنها هوشبر داخل وریدی است که اتصال پروتئینی اندکی دارد.

فارماکودینامیک

مکانیسم عمل کتامین پیچیده است ولی احتمالاً اثر عمده اش از طریق مهار گیرنده N – متیل – دی – آسپاراتات ایجاد می گردد. در صورتی که کتامین بعنوان یگانه هوشبر تجویزی داده شود آمیزی همچون موارد تجویز با بنزودیازپین کامل نیست. اغلب رفلکس ها باقی می مانند، ولی نمی توان پنداشت که بیمار قادر به محافظت از راه هوایی خود است. چشم ها باز باقی و مردمک ها نیمه گشاد به همراه نیستاگموس می باشد. اغلب اشک ریزش و بزاق افزایش یافته و پره مدیکاسیون با داروهای آنتی کولینرژیک جهت محدود کردن این اثر ممکن است لازم شود. واکنش های بیدار شدن

عامل اصلی که باعث محدود شدن تجویز کتامین گردیده، واکنش های ناخوشایند بیدار شدن آن می باشد. این واکنش ها ممکن است شامل رویاهای رنگی پرنشاط، توهمات، تجارب خارج از بدن و احساسات بینایی شنوایی و لامسه ناجور و افزایش یافته باشد. این واکنش ها می توانند با ترس و گیجی همراه باشد ولی ممکن است همچنین حالت سرخوشی ایجاد کند که سوء استفاده از این دارو را متحمل می نماید. در بچه ها معمولاً واکنش های بیدار شدن کمتر شایع

است و شدت کمتری دارد. ترکیب با بنزودیازپین ها ممکن است جهت محدود کردن واکنش های بیدار شدن و همچنین افزایش فراموشی ضروری شود.

تاثیر بر سیستم های اعضا

دستگاه قلبی - عروقی . آثار کتامین بر قلب و عروق مشابه تحریک سلسله اعصاب سمپاتیک است یعنی موجب افزایش فشار خون عمومی ، فشار خون سرخرگ ریوی ، افزایش ضربان ها و برون ده قلب می شود. فشار خون عمومی در طی ۳ تا ۵ هفته بعد از تجویز داخل سیاهرگی کتامین به طور پیشرونده افزایش (۲۰-۴۰ mmHg افزایش فشار خون سیستمی) و سپس طی ۱۰ تا ۲۰ دقیقه بعدی به میزان قبل از دارو کاهش می یابد. آثار قلبی - عروقی کتامین با جویز قلبی یا همزمان سایر داروها (شامل بنزودیازپین ها ، مخدرها و هوشبرهای استنشاقی) کاهش می یابد.

تهویه . کتامین تضعیف واضحی در تهویه ایجاد نمی کند ، هر چند اگر دارو به صورت IV و سریع تجویز شود و یا مخدری قبل از آن تجویز شده باشد ، امکان وقوع آپنه گذرا وجود دارد. تون عضلات اسکلتی راه هوایی فوقانی بعد از تجویز کتامین به خوبی حفظ می شود و رفلکس های راه هوایی فوقانی بدون تغییر می ماند . علی رغم حفظ رفلکس های راه هوایی فوقانی ، نمی توان گفت که خطر آسپیراسیون محتویات معده در نبود لوله نای کاف دار منتفی است. بزاق و ترشحات راه هوایی توسط کتامین افزایش می یابند ، که موجب توصیه مکرر به استفاده

از یک داروی ضد بزاق قبل از بیهوشی با کتامینی شود. کتامین موجب گشاد شدن برونش می شود و ممکن است در درمان برونکواسپاسم مفید باشد.

دستگاه عصبی مرکزی . کتامین گشاد کننده قوی عروق مغزی و قادر به افزایش **ICP** و **CBF** است. بنابراین ، نباید از کتامین در مبتلایان به ضایعات داخل جمجمه ای استفاده کرد. از طرفی ، شواهدی وجود دارد که وقتی تهویه مکانیکی ریه ها مانع از تجمع دی اکسید کربن شود ، کتامین **ICP** را بالا نمی برد. با آنکه فعالیت میوکلونیک میتواند همراه با تجویز کتامین روی دهد ، شواهد **EEG** مبنی بر فعالیت تشنجی وجود ندارد ، و تصور می شود که کتامین فعالیت ضد تشنجی داشته باشد.

دلیریوم در هنگام بیدار شدن . دلیریوم در هنگام بیدار شدن متعاقب تجویز کتامین با ایلوژن های بینایی ، شنوایی ، حس درک عمقی و حالت گیجی مشخص می شود. تجویز داخل سیاهرگی بنزودیازپین ها ، به ویژه میدازولام ، قبل از کتامین موثرترین راه برای از بین بردن این عارضه جانبی است. بیدار شدن بیمار از بیهوشی کتامین در محلی آرام تغییری موجب تغییر میزان بروز این عارضه نمی شود.

مصارف بالینی

کتامین در بین هوشبرهای داخل سیاهرگی برای ایجاد بی دردی و تحریک قلبی - عروقی

منحصر به فرد است. بی دردی عمیق با دوزهای کمتر از حدهوشبری کتامین (IV mg/kg)

($0.5-2.0$) قابل دستیابی است. می توان از این دوز برای ایجاد بی دردی در زن حامله بدون

تضعیف CNS جنین استفاده کرد. استفاده از کتامین در محور اعصاب مرکزی برای ایجاد بی

دردی دارای ارزش محدودی است. اینداکشن بیهوشی با تجویز کتامین (IM mg/kg $4-8$ یا

IV mg/kg $1-2$) انجام می شود. تزریق داخل سیاهرگی کتامین سبب تحریک سیاهرگ نمی

شود. هوشیاری در مدت ۳۰ ثانیه بعد از تزریق سیاهرگی و ۲ تا ۴ دقیقه بعد از تزریق

دوز اینداکشن IV کتامین اتفاق می افتد ، ولی بازگشت کامل آگاهی نیاز به ۶۰ تا ۹۰ دقیقه وقت

اضافه دارد. به علت شروع اثر سریع ، کتامین به عنوان یک داروی اینداکشن داخل عضلانی در

کودکان و بیماران عقب افتاده ذهنی بدون در نظر گرفتن سن آنها استفاده شده است. کتامین

به طور وسیع در سوختگی جهت تعویض پانسمان ، دبریدمان و اعمال پیوند پوست با تکیه بر

توانایی ایجاد بی دردی و حفظ تهویه خودبه خودی استفاده شده است.

در بیمارانی که به فواصل زمانی کوتاه (چند روز) با کتامین بیهوش شده اند ، تحمل دارویی به

صورت افزایش تدریجی دوز مورد نیاز ایجاد شده است.

اینداکشن بیهوشی در بیماران دچار هیپوولومی حاد ، با کتامین و با استفاده از مزیت توانایی

این دارو برای حفظ فشار خون عمومی از طریق اثر تحریکی بر سلسله اعصاب سمپاتیک به

خوبی انجام می گیرد. در این بیماران اگر ذخایر کاتکول آمین های درون زا کاهش یافته و پاسخ های جبرانی سلسله اعصاب سمپاتیک مختل باشند ، کتامین نیز مانند همه هوشبرهای داخل سیاهرگی موجب تضعیف میوکارد می شود. اثر سودمند کتامین ، بر مقاومت راه هوایی (گشادکرن برونش) ، کتامین را به داروی بالقوه سودمندی برای اینداکشن در مبتلایان به بیماری واکنشی راه هوایی مانند آسم تبدیل کرده است.

تجویز کتامین در مبتلایان به بیماری سرخرگ کرونر به علت افزایش نیاز اکسیژن میوکارد ، که می تواند با آثار مقلد سمپاتیک دارو بر قلب همراه باشد ، مورد سوال است. اگر این موضوع مطرح باشد ، آثار تحریکی کتامین بر قلب و عروق به صورت قابل پیش بینی با تجویز هم زمان داروهای دیگر نظیر : مخدرها ، بنزودیازپین ها ، یا هوشبرهای استنشاقی کاهش می یابد. تجویز کتامین در مبتلایان به افزایش فشار خون عمومی یا ریوی یا افزایش ICP باید با احتیاط باشد یا از مصرف آن پرهیز گردد ، هر چند این توصیه ارزش بررسی مجدد دارد. واکنش های آلرژیک با تجویز کتامین همراه نیست.

بنزودیازپین ها

بنزودیازپین هایی که به طور معمول در زمان حوالی عمل استفاده می شوند. شامل دیازپام ، میدازولام ، و لورازپام می شود. علاوه بر آثار آرام بخشی ، آثار فارماکولوژیکی مطلوب این داروها عبارت اند از : (۱) اختلال در دریافت اطلاعات جدید (فراموشی آینده گرا) ، (۲) حداقل تضعیف تهویه ، (۳) حداقل تضعیف دستگاه قلبی-عروقی ، (۴) محل اختصاصی عمل به عنوان

داروی ضد تشنج ، ۵) بی خطر بودن نسبی در صورت تجویز مقدار زیاد دارو ، ۶) نادر بودن سوء استفاده یا ایجاد وابستگی فیزیکی بارز ، ۷) فقدان واکنش های آلرژیک ، مزیت دیگر بنزودیازپین ها امکان آنتاگونیزه کردن سریع آثار آنها بر دستگاه عصبی مرکزی با فلومازنیل (آنتاگونیست انتخابی بنزودیازپین) است.

ویژگی های فیزیکی و شیمیایی

ساختمان شیمیایی بنزودیازپین ها شامل یک حلقه بنزن که براساس نامشان به یک حلقه دیازپین هفت عضوی متصل می گردد سه بنزودیازپینی که بطور شایع در شرایط قبل از عمل مورد استفاده قرار می گیرند همه بشدت لیپوفیل بوده و میدازولام بیشترین حلالیت در چربی را دارد. هر سه این داروها اتصال پروتئینی بالایی داشته و عمدتاً به آلبومین سرم متصل می شوند. گرچه بصورت فرمولاسیون های وریدی مورد استفاده قرار می گیرند، اما هر سه دارو پس از تجویز خوراکی جذب می گردند.

سایر راههای تجویز شامل داخل عضلانی، داخل بینی و زیربانی می باشد. قرار گرفتن ترکیبات اسیدی میدازولام در برابر pH فیزیولوژیک خون منجر به تغییر در ساختمان حلقه می گردد که حلالیت دارو را در چربی بیشتر نموده و بدین ترتیب عبور آن را از غشاء خون- مغز (BBB) و شروع اثرش را سرعت می بخشد.

فارماکوکینتیک

بنزودیازپین های شدیداً محلول در چربی با سرعت وارد CNS گشته که توجیه کننده شروع اثر سریع آنها و بدنبال آن انتشار مجدد به داخل بافت های غیرفعال و متعاقباً خاتمه اثر دارو می باشد. متابولیسم بنزودیازپین ها در کبد و از طریق اکسیداسیون میکروزومال (N-دآلکیلایون و آلیفاتیک هیدروکسیلاسیون) یا کنژوگاسیون گلوکوکورونیدی صورت می پذیرد. اکسیداسیون میکروزومال مسیر الویه متابولیسم میدازولام و دیازپام، بیشتر به فاکتورهای خارجی همچون سن، بیماری (سیروز کبدی) و تجویز سایر داروها که اثر سیستم آنزیمی را تعدیل می نماید حساسیت نشان می دهد.

دیازپام در کبد به متابولیت های فعال (دئی متیل دیازپام و اگرازپام) که ممکن است در اثرات طولانی این دارو دخیل باشند متابولیزه می گردد. برعکس میدازولام بطور انتخابی توسط CYP450A4 کبدی به تنها متابولیت غالب و غیرفعال یعنی ۱- هیدروکسی میدازولام متابولیزه می گردد.

از سوی دیگر، دوره اثر کوتاه دوز منفرد میدازولام ناشی از حلالیت چربی آن است که باعث انتشار سریع دارو از مغز به بافت های غیرفعال می گردد. به رغم عبور سریع دارو به داخل مغز، میدازولام زمان تعادل اثر - مکان (effect - site) آهسته تری نسبت به پروپوفول و تیوپنتال دارد. در این رابطه، قبل از تکرار دوز، بین دوزها باید فاصله کافی گذاشته شود تا اجازه تشخیص حداکثر اثرات بالینی داده شود.

نیمه عمر دفعی دیازپام بسیار بیشتر از میدازولام است. بدین ترتیب اثرات **CNG** دیازپام

احتمالاً در مقایسه با میدازولامف بویژه در بیماران مسن طولانی می گردد. میدازولام

کوتاهترین نیمه عمر وابسته به زمینه را دارد که آنرا در بین سه بنزودیازپین تنها دارویی می

سازد که جهت انفوزیون مداوم مناسب است.

فارماکودینامیک

بنزودیازپین ها از طریق فعال نمودن کمپلکس گیرنده **GABAA** و افزایش جریان کلرید با

واسطه **GABA** عمل می کنند و بدین طریق منجر به هیپرپلاریزاسیون سلولهای عصبی و

کاهش تحریک پذیری می گردند. مکان های ویژه ای برای اتصال بنزودیازپین ها به زیر واحد

گیرنده **GABAA** وجود دارد که علت اینکه چرا در ابتدا به این گیرنده ها، گیرنده های

بنزودیازپینی اطلاق می شد را توضیح می دهد. تمایل میدزولام به گیرنده های بنزودیازپینی

تقریباً دو برابر دیازپام است که با قدرت (**Potency**) بالاتر آن سازگار می باشد. گیرنده های

گابایی که به نزودیازپین ها پاسخ می دهند تقریباً بطور اختصاری در پایانه های عصبی پس

سیناپسی در **CNS** و بایبشتترین میزان در کورتکس مغز حضور دارند. انتظار آناتومیک گیرنده

های **GABAA** (محدود به **CNS** می باشد) با اثرات اندک خارج از **CNS** این داروها،

همخوانی دارد. البته اهمیت تضعیف تهویه ای و ایجاد هیپوتانسیون پس از تجویز بنزودیازپین

ها کمتر از آن چیز است که هنگام القاء بیهوشی توسط باربیتورات مشاهده می شود.

تأثیر بر سیستم های اعضا

دستگاه قلبی - عروقی . کاربرد میدازولام برا اینداکشن بیهوشی در مقایسه با دیازپام ، موجب کاهش بیشتر فشار خون عمومی می شود. این تغییرات بیشتر ناشی از گشاد شدن عروق محیطی است زیرا برون ده قلبی تغییری نمی کند. در صورت وجود هیپوولومی ، تجویز میدازولام موجب تشدید کاهش فشار خون عمومی ، مانند سایر داروهای اینداکشن داخل سیاهرگی ، می شود.

تهویه . بنزودیازپین ها سبب حداقل تضعیف تهویه می شوند ، هر چند آپنه گذرا بعد از تجویز سریع میدازولام (0.15 mg/kg IV) برای اینداکشن بیهوشی ، به ویژه اگر مخدر به عنوان پیش دارو استفاده شده باشد ، ممکن است اتفاق افتد.

دستگاه عصبی مرکزی . بنزودیازپین ها مشابه پروپوفول و باربیتورات ها ، CMR_{O_2} و CBF را کاهش می دهند. برخلاف این داروها میدازولام قادر به ایجاد EEG ایزوالکتریک نیست . بنابراین ، در کاهش CMR_{O_2} توسط بنزودیازپین ها دارای سقف اثر است. تغییر ICP پس از تجویز میدازولام در بیماران دچار کاهش کمپلیانس داخل جمجمه ای ناچیز است یا هیچ تغییری مشاهده نمی شود. بنزودیازپین ها فعالیت حفاظت عصبی از خود نشان نداده اند. این گروه از داروها ، ضد تشنج های قوی برای درمان تشنج استاتوس ، سندرم محرومیت از الکل ، و تشنج ناشی از بی حس کننده های موضعی هستند.

مصارف بالینی

بنزودیازپین ها در موارد ذیل به کار می روند : (۱) به عنوان پیش دارو قبل از عمل ، (۲) به عنوان آرامبخش سیاهرگی ، (۳) اینداکشن بیهوشی داخل سیاهرگی ، و (۴) سرکوب فعالیت تشنجی . اثرات فراموشی ، ضد اضطرابی ، و آرام بخشی بنزودیازپین ها مبنای استفاده از این داروها به عنوان پیش دارو است.

میدازولام ($1-1/25 \text{ mg IV}$) برای آرامش حین بی حسی ناحیه ای و نیز اقدامات درمانی کوتاه مدت موثر است. در مقایسه با دیازپام ، شروع اثر میدازولام سریعتر ، فراموشی آن بیشتر و خواب آلودگی بعد از عمل کمتر است. می توان از اثر سینرژتیکی بین بنزودیازپین ها و سایر داروها ، به مخدرها و پروپوفول ، برای افزایش آرامبخشی داخل سیاهرگی استفاده کرد. اما اثر بالقوه زیان آور تلفیق این داروها بر تهویه و اکسیژناسیون را باید به خاطر داشت. توجه به امکان افزایش آثار آرام بخشی بنزودیازپین ها با افزایش سن از اهمیت به سزایی برخوردار است.

اینداکشن بیهوشی را می توان با تجویز میدازولام ($0.1-0.2 \text{ mg/kg IV}$) انجام داد ، ولی از بین رفتن هوشیاری در مقایسه با تیوپنتال آهسته است. شروع بیهوشی با تجویز یک دوز کم مخدر ($100-50 \text{ } \mu\text{g/kg IV}$ فنتانیل) ۱ تا ۳ دقیقه قبل از تزریق میدازولام تسهیل می شود. بیدار شدن تاخیری نقطه ضعف بالقوه تجویز بنزودیازپین ها برای اینداکشن بیهوشی است. می توان فلومازنیل ($8-15 \text{ } \mu\text{g/kg IV}$) را برای درمان بیمارانی که با تاخیر در بیدار شدن مواجه شده اند ، تجویز نمود. باید در نظر داشت ه اثر آنتاگونیستی فلومازنیل کوتاه است (حدود ۲۰

دقیقه) و خواب آلودگی مجدد می تواند اتفاق افتد شروع اثر آهسته و مدت اثر طولانی لورازپام استفاده از آن به عنوان پیش دارو برای درمان قبل از عمل یا برای اینداکشن بیهوشی را محدود ساخته است.

تأثیر بنزودیازپین ها ، به ویژه دیازپام ، به عنوان ضد تشنج با توانایی این داروها برای تشدید آثار مهارى **GABA** ، به خصوص در سیستم لیمبیک ، سازگار است. در واقع ، دیازپام (**IV** $0.1 \mu\text{g} / \text{kg}$) در ختم تشنج حاصل از بی حس کننده های موضعی ، محرومیت از الکل ، و صرع استاتوس اغلب موثر است.

واکنش های آلرژیک به بنزودیازپین ها بسیار نادر است یا وجود ندارد. درد حین تزریق داخل سیاهرگی دیازپام و در پی آن ترومبوفلبیت نشان دهنده حلالیت ضعیف این بنزودیازپین در آب است. حلال آلی دیازپام ، یعنی پروپیلین گلیکول ، مسئول اصلی درد حین تزریق عضلانی یا داخل سیاهرگی و همین طور جذب غیر قابل پیش بینی پس از تزریق عضلانی است. میدازولام محلول در آب است. بنابراین نیاز به حلال آلی ندارد و احتمال تشدید درد یا جذب غیر یکنواخت در تزریق عضلانی یا درد در حین تجویز داخل سیاهرگی آن کم می شود.

دگزامدتومیدین

دگزامدتومیدین یک آگونیست به شدت انتخابی آلفا - دو آدرنژیک است. تشخیص مفید بودن آگونیست های آلفا - دو بر این پایه است که کاهش نیاز به هوشبر در بیمارانی که بطور مزمّن

تحت درمان با کلونیدین هستند مشاهده می شود. اثرات دگزمدمیدین می تواند با داروهای آنتاگونیست آلفا - دو، برطرف شود.

خواص فیزیکی و شیمیایی

دگزمدمیدین یک انانتیومر **S** - فعال مدتومیدین بوده که یک آگونیست به شدت انتخابی آلفا - دو آدرنرژیک و مشتق ایمیدازول است که در دامپزشکی کاربرد دارد. دگزمدمیدین در آب محلول بوده و بصورت ترکیب وریدی موجود است.

فارماکوکینتیک

دگزمدمیدین تحت متابولیسم کبدی سریع، از طریق کنژوگاسیون، **N** - متیلاسیون و هیدروکسیلاسیون بدنبال دفع می شوند کلیرانس آن بالا بوده و نیمه عمر کوتاهی دارد اما نیمه عمر وابسته به زمینه از ۴ دقیقه پس از ۱۰ دقیقه انفوزیون به ۲۵۰ دقیقه پس از ۸ ساعت انفوزیون افزایش می یابد.

فارماکودینامیک

دگزمدمیدین اثرات انتخابی آلفا - دواگونیستی خود را از طریق فعال نمودن گیرنده های آلفا - دو **CNS** ایجاد می نماید. خواب آلودگی عمدتاً از طریق تحریک گیرنده های آلفا - دو در لوکوس سرلوس و اثرات ضد درد در سطح نخاع منشاء می گیرد. اثرات آرامبخشی حاصل از دگزمدمیدین کیفیت متفاوتی نسبت به سایر هوشبرهای وریدی دارد و خواب حاصل از آن بسیار مشابه خواب فیزیولوژیک است که از طریق فعال نمودن مسیرهای خواب درونزاد ایجاد

می شود. دگزمدمیدین احتمالاً با کاهش در **CBF** بدون تغییرات بارز در **ICP** و **CMRO2** همراه است. بطور بالقوه این دارو قادر به ایجاد تحمل و وابستگی می باشد.

سیستم قلبی عروقی

انفوزیون دگزمدمیدین منجر به کاهش متوسط در ضربان قلب و مقاومت عروق سیستمیک و متعاقب آن کاهش در فشار خون سیستمیک می گردد. تزریق بولوس ممکن است منجر به افزایش گذرا در فشارخون سیستمیک و کاهش عمیق در ضربان قلب گردد که احتمالاً از طبق فعال نمودن گیرنده های آلفا – دو آدرنژیک محیطی اعمال می گردد. برادیکاردی همراه با انفوزیون دگزمدمیدین ممکن است نیاز به درمان داشته باشد. بلوک قلبی برادیکاردی شدید و یا آسیستول مشاهده گردیده و ممکن است حاصل تحریک واگ باشد. پاسخ به داروهای آنتی کولینرژیک بدون تغییر است.

دستگاه تنفس

اثرات دگزمدمیدین روی دستگاه تنفسی کاهش اندک تا متوسط حجم جاری (V_t) و تغییرات بسیار جزئی در تعداد تنفس می باشد. پاسخ تنفسی به **CO2** تغییری نمی کند. اگرچه اثرات تنفسی خفیف اند، احتمال انسداد راه هوایی فوقانی در نتیجه آرامبخشی وجود دارد. بعلاوه، دگزمدمیدین در همراهی با داروهای آرامبخش – خواب آور یک اثر سینرژیک آرامبخش دارد.

مصارف بالینی

دگزمدمیدین عمدتاً برای آرامبخشی کوتات مدت بیماران انتوبه و تحت تهویه مصنوعی در ICU بکار می رود. در اتاق عمل، دگزمدمیدین ممکن است بعنوان داروی همراه در بیهوشی عمومی و یا جهت آرامبخشی در حین انتوباسیون تراشه با فیبراپتیک در بیمار بیدار و یا در خلال بیهوشی ناحیه ای مورد استفاده قرار می گیرد. هنگام تجویز حین بیهوشی عمومی، دگزمدمیدین (با دوز بارگیری $15/0 \text{ kg}$ □ در طی ۱۵-۱۰ دقیقه و بدنبال ان انفوزیون $7/02/0 \text{ g/kg/hr}$ □) نیاز به دوزهای هوشبرهای استنشاقی و وریدی را کاهش می دهد. بیداری و انتقال به جایگاه بعد از عمل ممکن است از اثرات ضد درد و آرامبخش دگزمدمیدین سود ببرد بدون آنکه تضعیف تنفسی داشته باشد.