

مجله دانشکده پزشکی رازی، شماره ۴۴، آذر دی ۱۳۹۳، صفحه ۴۴-۴۵
 فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی رازی، شماره ۴۴، آذر دی ۱۳۹۳، صفحه ۴۴-۴۵
 فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی رازی، شماره ۴۴، آذر دی ۱۳۹۳، صفحه ۴۴-۴۵
 فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی رازی، شماره ۴۴، آذر دی ۱۳۹۳، صفحه ۴۴-۴۵
 فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی رازی، شماره ۴۴، آذر دی ۱۳۹۳، صفحه ۴۴-۴۵

فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی رازی، شماره ۴۴، آذر دی ۱۳۹۳، صفحه ۴۴-۴۵
 فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی رازی، شماره ۴۴، آذر دی ۱۳۹۳، صفحه ۴۴-۴۵
 فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی رازی، شماره ۴۴، آذر دی ۱۳۹۳، صفحه ۴۴-۴۵
 فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی رازی، شماره ۴۴، آذر دی ۱۳۹۳، صفحه ۴۴-۴۵
 فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی رازی، شماره ۴۴، آذر دی ۱۳۹۳، صفحه ۴۴-۴۵

بررسی نکاتی چند از بیهوشی کننده‌های جدید

(فلوئوروکسن - فورین - انفلورین)

دکتر علی دلیل‌التجار

ناریخچه:

کشف اولین دسته داروهای بیهوشی کننده مانند پروکسیدازت - دی‌اتیل‌اتروکلورام کم‌ک‌ذقیمتی به اطبا و جراحان و همچنین بیمارانیکه با این دسته داروها تحت بیهوشی عمومی قرار می‌گیرند کرده است سپس مدتها پیش رفتی در کشف داروهای بیهوشی کننده انجام گرفت. لوکاس وهندرسن [۱] در ۱۹۲۹ گزاریش کردند که سیکلو پروپان را در مورد بیهوشی عمومی بکار برده‌اند و ویترز [۲] اثر مفید آنرا برای بیهوشی عمومی منتشر کرد (۱۹۳۳). در سال ۱۹۴۰ کوآنتر که در قسمت تحقیقی يك کارخانه دارویی مشغول بود به چند داروی بیهوش کننده برخورد نمود مانند پروپیلن‌وینامر (Vinamer) ولی هیچکدام بطور وسیعی مورد استفاده قرار نگرفتند و در مقایسه اثرشان بهتر از سیکلو پروپان نبود و همگی قابل انفجار بودند .

اخیراً موفق به کشف داروهای بیهوشی کننده غیر قابل انفجار گردیده‌اند و با خالص نمودن آنها بتوسط ایزوتوپهای رادیو-اکتیو (اورانیوم) و با کمک تکنولوژی جدید آنها را مورد مطالعه قرار داده‌اند و آن سبب پیدایش يك سری ترکیبات مصنوعی فلوئوروکسن گردیده است مانند هالوتان یا فلوئوتان - فلوئورومار - متوکسی فلورین - انفلورین یا اترین و فورین و فلوئوروکسن. داروی اخیر یکی از مهمترین داروهای این دسته است که در ۱۹۵۱ بتوسط شوکی (Shuky) تهیه گردید و دو سال بعد (۱۹۵۳) بتوسط کرانتز و همکارانش [۳] برای بیهوشی بکار برده شد. برای مدتی موفقیت هالوتان که غیر قابل انفجار بود سبب شد که تحقیقات

بیشتری برای کشف داروی دیگری بعمل نیاید تا اینکه محدودیت‌های مصرف هالوتان (تضعیف تنفسی و قلبی عروقی) و حساسیت میوکارڈ به آریتمی عدم مصرف آن توأم با اپی نفرین و ترکیبات مشابه و بدلت شل کردن عضله رحم عدم مصرف آن در مائمی و ممنوعیت مصرف آن در امراض کبدی و غیره ب فکر کشف و تهیه داروهای دیگری که هم غیر قابل انفجار و اشتعال بوده و هم از نظر شیه‌یائی مقاوم باشند افتادند ولی باید در نظر داشت که داروهای بیهوشی کننده مقاوم در بدن بخوبی متابولیزه نشده و احتمالاً سبب مسمومیت میگردند. از طرف دیگر بایستی حداقل اثر تضعیف قلبی و تنفسی را داشته شروع بیهوشی با آن سریع و زمان بیداری از آن کوتاه و حتی المقدور شلی عضلات نیز همراه با آن موجود باشد و از طرف دیگر سبب حساسیت میوکارڈ نسبت به کاتکولامینها نگردیده و اثر سمی روی سلولهای بدن بخصوص کبد و کلیه نداشته باشد و از نظر اقتصادی هم مقرون به صرفه باشد .

يك سری متعدد از این دسته داروهای مصنوعی ساخته شده که ریشه آنها هالوژنه و از این جهت غیر قابل اشتعال بوده و از نظر خراس فیزیکی و شیمیائی نقطه جوش آنها پائین و تماماً ترکیبات فلوئورینه بودند ولی خاصیت بیهوشی دهنده آنها کم بود تا اینکه متوکسی فلوران را کشف کردند (۱۹۶۰) [۴] ولی این دارو هم از نظر عیوب و محاسن شبیه هالوتان و فلوئوتان بود. از این رو ب فکر افتادند که از همان داروهای بیهوشی کننده اولیه مانند اتر و غیره ترکیبات دیگری پیدا کنند که شروع با آنها سریع و زمان بیداری

* گروه بیهوشی دانشکده پزشکی رازی - دانشگاه تهران

در محلول بسرعت بالا برود. خوابیدن و بیداری از آن سریع است قابلیت انحلال آن در مایعات و گازها کم است (۴۷/۷) (برای هالوتان ۲۲۴) با مقدار معمولی ۳-۴ درصد که تجویز گردد غلظت آن در آلوتها ۳/۴٪ است البته در صورتیکه بیمار آمادگی قبلی برای بیهوشی پیدا نکرده باشد این غلظت در نسج مغز ۱/۴۳، در کبد ۱/۳۷ و در عضلات ۲/۲۸ میباشد.

اثر بردستگاه تنفس: در غلظت‌های زیاد اثر دپرسیون تنفسی دارد در بیهوشی‌های سبک دامنه تنفس افزایش یافته در غلظت ۱۰ درصد بوی چندان نامطبوعی نداشته و تحریکی در مجاری تنفس ایجاد نمیکند.

اثر بر روی دستگاه قلب و عروق: تجربیاتی که تا کنون شده اثری بر روی میوکارد و (اوت پوت) بازده قلبی نداشته ولی در بیهوشی عمیق سبب کم شدن فشارخون و کندی تنفس میشود.

اثر بر روی عضلات: شلی متوسط عضلانی داشته ولی برای لوله گذاری و کارهای جراحی شکم لازم است که از داروهای دیگر شل‌کننده عضلانی استفاده نمود.

اثر بر روی سایر اندامها: مانند سایر هیدروکربورهای هالوژنه هیچگونه اثر مستقیمی بر روی کبد و کلیه ندارد.

استعمال بالینی: فلورئوکسن اثر تحریکی در جهاز تنفسی نداشته و با غلظت متوسط میتوان آنرا در شروع بیهوشی بکار برد. بیهوشی‌کننده‌ای است سریع و برای نگهداری بیهوشی با غلظت کمتری برای مدت طولانی حتی تا چندین ساعت میتوان آنرا بکار برد البته باید با کمک تنفسی همراه باشد.

حالت تهوع و استفراغ بعد از بیهوشی گاهی دیده میشود. در جدول زیر خلاصه‌ای از مقایسه چند داروی بیهوشی کننده دیده میشود:

از آن کوتاه و بر روی ریتم تنفس و قلب و عروق اثر سوئی نداشته باشد و اثر سمی بر روی نسج بدن نداشته یا بسیار کم داشته باشد و بوی آن مطبوع و تهیه آن آسان و مقرون به صرفه اقتصادی نیز باشد لهذا بررسی ترکیبات ائیل و متیل آن انجام شد و داروی فورین و انفلورین از این دسته میباشد که بتوسط تیرل (۳) در سال ۱۹۶۳ و ۱۹۶۵ کشف و تهیه شد.

۱ - فلورئوکسن: تری فلورئور ائیل و نیل اتر - Fluroxene میباشد.

خواص فیزیکی: مایعی است شفاف، بدون رنگ، قابل تبخیر با بوی شبیه اتر.

برای تهیه به توسط راکسیون استیلن و تری فلورواتانول با اضافه نمودن ۱ در صد N- فنیل نفتیلامین (بعنوان داروی نگهدارنده). دارویی است مقاوم در حضور سودالایم. در مجاورت هوا و رطوبت پولیمریزه و ویدرولیز میگردد و N فنیل نفتیلامین را به آن اضافه میکنند تا از تجزیه شدن جلوگیری کنند. آنرا در ظروف تیره بایستی نگهداری نمود. نقطه جوش آن ۴۳/۲ درج سانتیگراد فشار و بخار آن ۲۸۶ میلیمتر جیوه است در ۲۰ درجه سانتیگراد. از برای اثر ۴۲۵ میلیمتر جیوه و از برای هالوتان ۲۴۱ میلیمتر جیوه است.

خاصیت انفجار: مخلوط آن با اکسیژن یا با پرتو کسید ازت و اکسیژن یا هوا حتی با غلظت ۴ درصد بیشتر غیر قابل انفجار است ولی در غلظت بالاتر از ۴ درصد بهتر است در دیاترمی بکار نبرند.

داروشناسی: به نسبت ۱/۳۷ قابل ترکیب با خون است که این ترکیب برای پرتو کسید ازت ۰/۴۶ و برای دی ائیل اتر ۱۲۰ است. این دارو در خون بخوبی حل نمیشود تا اینکه فشار آن

غلظت برای مرحله اول بیهوشی با کمترین مقدار	فرمول شیمیائی	نقطه جوش	فشار تبخیر در ۲۰ درجه سانتی گراد	قابلیت حل		نام دارو
				گاز / خون	روغن / گاز	
۱۳	C_2H_6	-۳۳	۷۸	۰/۴۱۵	۱۱/۲	سیکلو پروپان
۱۲۰	N_2O	-۸۹	۶۸۰	۰/۴۶۸	۱/۴	نیتروز اکسید
۳/۴	$CF_2CH_2OC_2H_5$	۴۲/۲	۳۰۰ mmHg	۱/۳۷	۴۷/۷	فلورئوکسن
۰/۷۴	C_2F_2HBRCl	۵۰/۲	۲۱۰	۲/۳	۲۲۴	هالوتان
۰/۶۲	$CHCl_3$	۶۱/۲	۱۵۰	۷/۳	۲۵۶	کلروفرم
۲/۵	$(C_2H_5)_2O$	۳۴/۶	۴۶۰	۱۲/۱	۶۵	دی ائیل اتر
۰/۷	C_2HCl_3	۸۷	۵۰	۹/۱۵	۹۶۰	تری کلرو ائیلن
۰/۲۰	$CHCl_2CFOCH_3$	۱۰۴/۶	۸	۱۳	۸۲۵	متوکسی فلورین

جدول ۱

بر روی جنین اثری داشته یا نه. متابولیسیم دارو در بدن انسان چه خواهد بود و غیره .
لیست سئوالهای بدون جواب زیاد و محتاج به مطالعه بیشتری است شاید فورین بتواند در آینده جای بالائی در میان داروهای بیهوشی دهنده پیدا کند .

فورین و انفلورین - این دو دارو بعلت بوی غیر مطبوعی که دارند در شروع بیهوشی نمیتوان بکار برد ولی از نظر شیمیائی مقاوم اند (در برابر سدالایم در ۴۰ درجه حرارت برای مدت ۲۰ ساعت) ، در ضمن هالوتان و متوکسی فلوران بعد از مدتی قلییل واکنش شیمیائی پیدا کرده بطور واضح دهیدروژنه میشوند . در صورتیکه فورین و انفلورین حتی بعد از ۶ ماه تغییری پیدانمی کنند و علاوه بر آن، نور نیز بر این داروها اثری ندارد ولی هالوتان و متوکسی فلوران را تجزیه میکند .

اثر بر فلزات : فورین اثری بر آلومینوم، قلع و مس نداشته و بر آهن هم در مجاورت واسط اثر ندارد . مقاوم بودن فورین و انفلورین ممکنست بعلت متابولیسیم کم آنها در نسوج بدن باشد و این موضوع در آزمایشگاه بر روی حیوانات تجربه و وثبوت رسیده است (بتوسط A.B. Dobkin در دانشگاه نیویورک و W.C. Stevens و همکاران در دانشگاه کالیفرنیا) [۵]

شروع بیهوشی: بیهوشی با این دو دارو سریع و بیداری از آنهم فوری میباشد .

هیچگونه اثری بر روی اندامهای بدن مانند کبد و کلیه (با مطالعه آنزیمهای آنها) نداشته است. در تجربیاتی که در روی حیوانات بمدت طولانی برای چند روز و بطور متناوب با کم کردن اکسیژن یا افزایش گاز کربونیک انجام دادند سبب تجمع چربی در بعضی از فضاها کلیهها شده است . [۵]

در انسان : این دو دارو در پانصد مورد بیهوشی برای اعمال مختلف مصرف شده و نتایج حاصله بطور خلاصه از این قرار بوده است که اثر جانبی مزاحمی بر روی قلب نداشته و ریتم آنرا تغییر نمیدهد. در بیهوشی متوسط شلی عضلات خوب البته برای اعمال جراحی شکم احتیاج به مصرف شل کنندههای دیگر میباشد (اثر دتور کورارین را تقویت میکند) مصرف بمقدار کم و برای اعمال کوتاه مدت هیچ حساسیت و مسمومیت از آن دیده نشده ولی سئوالهای زیادی باقی است که امید است در آینده بتوان بهمه آنها جواب داد. آیدار زنان و هنگام زایمان میشود مصرف نمود . آیا

اسم شیمیائی	فورین (۴۶۹)	انفلودین داترین ۱۳۴۷	هالوتان یا فلوئوتان	متوکسی فلوران یا بنترین
کروکلور ۲۰۳۲ تری فلوئورو اقیل دی فلوئورو متیل اثر	۲۰۳۲ ۱۸۹/۵	۳ کروکلور ۱۰۱ فلوئور ایل دی فلوئورو متیل اثر	۱ برومو ۱ کرو ۲ و ۲ تری فلوئور تان	۲۰۳ دی کرو ۱ دی فلوئورو اقیل متیل اثر
ساختمان شیمیائی	CF ₂ CHCl-O-C-F ₂ H	CHFCICF ₂ -D-CF ₂ H	CF ₂ CH ₂ CBr	CHCl ₂ CF ₂ -O-CH ₂
وزن ملکولی	۱۸۹/۵	۱۸۴/۵	۱۹۷/۴	۱۶۵
قطعه جوش	۴۸/۵	۵۶/۵	۵۰/۲	۱۰۴/۶۵
فشار گاز در ۲۰	۲۵۰	۱۸۰	۲۴۲	۲۲/۵
قابل احتراق	—	—	—	در ۱۷ اینچ در ۵/۴ اینچ اکسیژن
قابل حل در روغن روغن گاز ۳۷°	۹۹	۹۸/۵	۲۳۶	۸۲۵
خون و گاز در ۳۷°	۱/۴	۱/۹	۲/۳	۱۳
آب و گاز در ۳۷°	۰/۶۱	۰/۸۲	۰/۷۴	۴/۵
مقاومت در سو دالایم ۴۰° بعد از ۲ ساعت	خوب	خوب	خوب	—
مقاومت در سو دالایم ۴۰° بعد از ۴ ساعت	خوب	خوب	خوب	خوب
بعد از ۶ ماه در محلول سدیم	بدون تغییر	بدون تغییر	بدون تغییر	۷۵ درصد محلول باز باقی مانده است
برای نگهداری داروی نگهدارنده مورد لزوم	—	—	بله	بله
نگهداری در ظروف شیشه ای	تا ۳ سال بدون تغییر	تا ۵ سال بدون تغییر	چیزی گزارش نشده	چیزی گزارش نشده
تجزیه با کروماتوگرافی	در مورد هر چهار دارو تاکنون چیزی دیده نشده و هنوز تحت آجر به است			

جدول شماره ۲ - مقایسه چهار نوع داروی بیهوش کننده جدید

References

- 1- Krantz, J.C., Carr, C., Lu, G., and Bell, F.K., J. Pharmacol. Expt. Ther., 108:488, 1953;
- 2- Lucas, G.H.W., and, Henderson, W.E., Canad. Med. Ass. J., 21:173, 1929.
- 3- Terrell, R.C., Anaesthesiology, 35:4, 1971.
- 4- Van, P. and Artusio, J. F., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 2: 347, 1960.
- 5- Vitche, J. F., Anesthesiology, 35: 4, 1971.
- 6- Waters, R. M., Rovenstine, E. A. and Guedel, A. E., Curr Res. Anesth., 12: 196, 1933.