

## پروپانیدید (اپونتول) داروی بیهوشی کوتاه مدت داخل وریدی

دکتر محمد حسین نجم آبادی \*

(Phenyllessigsäurepropylester - 4 بمقدار ۵۰۰ میلی گرم بحالت محلول نمک طعام و ۱۶٪ ماده پرکننده بنام اورپه (Orpe) وجود دارد چسبون - Methoxy - 3  
Phenyllessigsäurepropylester - 4 یک روغن غیرمحلول است اضافه کردن ماده پرکننده اورپه باعث حل شدن آن در آب میگردد .

اورپه در جانورانی مثل سگ باعث افزایش میزان هیستامین خون میشود. بدین سبب بایستی بهنگام بیهوشی با پروپانیدید در جانوران این نکته را مورد توجه قرار داد . در انسان تزریق اورپه هیچگونه اثر بالینی بوجود نمیآورد .

محلول ۵٪ پروپانیدید را میتوان بدون اینکه اثر بیهوشی آن از بین برود با آب یا نمک طعام تا ۲/۵٪ رقیق کرد . تزریق پروپانیدید با غلظت ۲/۵٪ در اطفال بواسطه تحمل وریدی بهتر و همچنین در اشخاص مسن و بیمارانی که در معرض خطرات درمانی قرار دارند دقیق تر و مشخص تر است و این نوع تزریق برای این دسته بیماران لازم میباشد .

استرازهای موجود در خون و جگر میتوانند پروپانیدید را با هیدرولیزه کردن استر آن به - Methoxy - 3  
N , N - diäthylcarbamoyl - methoxy - Phenyllessigsäure = (MDP) تجزیه بکنند. سرعت تبدیل پروپانیدید به (MDP) را میتوان با اندازه گیری مقدار CO<sub>2</sub> ایجاد شده در یک محلول بیکر بنات بطور دقیق تعیین کرد .

عمل هیدرولیز در کبد ۸ تا ۱۵ مرتبه سریعتر از عمل مشابه آن در خون است بدین سبب سالم بودن جگر یا کبد یکی از مؤثرترین عوامل برای مدت بیهوشی با پروپانیدید محسوب میگردد.

در میان Brenzkatechin ها که برخی از مواد طبیعی مثل Eugenol و Isoeugenol متعلق به آنان هستند ترکیبات مختلف بسیاری پیدا میشوند که دارای خواص متفاوت میباشند .

Thullier و Domenjoz برای اولین بار در سال ۱۹۵۶ توانستند چندین نوع ماده بیهوشی دهنده برای تزریق داخل وریدی پیدا کنند بدینال این فرمول کشف شده جدید یک سری از آمیدهای Phenoxysäureestern توسط Hiltmann و همکاران ساخته شد که برای استفاده بالینی مواد بیهوشی:

(N, N - diäthylcarbamoyl - 4 - Methoxy - 3 - methoxy) - Phenyllessigsäurepropylester

انتخاب گردید بالاخره با کمک محلول پرکننده بنام اورپه (Orpe) یک داروی بیهوشی داخل وریدی ساخته شد که از سال ۱۹۶۵ بنام پروپانیدید (اپونتول) مورد استفاده قرار گرفته است .

تا بحال بیش از ۵۰۰ کار علمی مختلف و مشاهدات گوناگون درباره پروپانیدید بعمل آمده و چندین سمینار درباره این دارو تشکیل گردیده است. در آخرین سمیناری که درباره پروپانیدید در اوایل سال ۱۹۷۱ در شونینگن تشکیل گردید تعداد بیهوشی های انجام شده با پروپانیدید به بیست میلیون تخمین زده شد .

بحث درباره بزرگ این مشاهدات بسیار طولانی و خارج از محدوده این مقاله میباشد در این خلاصه نگارنده سعی خواهد کرد مهمترین اثرات بالینی پروپانیدید را در روی اورگانیزم انسانی تشریح کرده و بدنبال آن علت وجود آمدن حالت آلرژی و آنافیلاکتوئیدی را که پس از تزریق پروپانیدید پدیدار میگردد تا آنجا که امروزه کشف و روشن شده است توضیح بدهد .

ترکیب، تجزیه و دفع پروپانیدید

در یک آمپول پروپانیدید - Methoxy - 3

همپو پروتئینی میباشند مقدار تزریق پروپانیدید را میتوان به یک سوم تا یک پنجم کاهش داد.

در محیط قلیائی اثر بیهوشی دهنده پروپانیدید کاسته میشود همچنین هنگام بیهوشی با پروپانیدید مقدار پطاسیم در سرم خون و گلبول قرمز کم میگردد. در بیماران که دچار کمبود پطاسیم سرم خون باشند بایستی توجه بیشتری نسبت باین موضوع معمول داشت.

همچنین مقدار سدیم سرم در هنگام بیهوشی با پروپانیدید کاسته میگردد برعکس مقدار این عنصر در گلبول قرمز زیاد میشود. بطور کلی همولیز پس از بیهوشی با پروپانیدید بسیار کم است. در آزمایش اسپکتروفتومتری که در بیماران مختلف برای تعیین مقدار هموگلوبین آزاد در سرم خون قبل و بعد از تزریق پروپانیدید صورت گرفته است نشان میدهد که مقدار هموگلوبین آزاد شده در سرم خون بسیار کم بوده و از نظر بالینی خالی از اهمیت میباشد.

#### اثر پروپانیدید در مغز

بطوریکه آزمایش الکتروانسفالو گرافی نشان میدهد ۲۰ ثانیه پس از تزریق مقدار لازم ماده پروپانیدید تغییراتی بشرح زیر در سلولهای مغزی بوجود میآید:

در مرحله اول موجهای آهسته با فرکانس ۳ تا ۴ سیکل در ثانیه با دامنه بلند ۲۰۰ تا ۳۰۰ میکروولت و تعداد بسیار کمی امواج بتا ( $\beta$ ) در نوار الکتروانسفالو گراف ظاهر میشود. پس از ۳۰ تا ۶۰ ثانیه مرحله دوم بیهوشی فرامی رسد که در آن موجهای آهسته تر و دامنه آنها بلندتر میگردد از این هنگام تا ۶۰ ثانیه بعد دامنه امواج کوتاهتر میشود و این مدت تا ۲ دقیقه طول میکشد پس از آن موجهای مختلف از قبیل دلتا و تتا در الکتروانسفالو گراف پدیدار میشود ۳ دقیقه پس از دادن مقدار لازم دارو برای تأمین بیهوشی با پروپانیدید تمام موجهای آهسته از بین میروند و سریش بیدار میشود. پس از این زمان در الکتروانسفالو گراف فرکانس موجها زیاد شده و در دقیقه چهارم (پس از تزریق اولیه) موجهای بتا بازگشت مینمایند. این مشاهدات نشان میدهد که رابطه مستقیم میان تغییرات الکترو-آنسفالو گراف و حالت بیهوشی وجود دارد.

تحقیقات و آزمایشهای دیگری که با داروهای بیهوشی دیگر مثل هکسو باربیتات و متوهکسیتال انجام گرفته است ثابت نموده است که پس از پایان بیهوشی و بیدار شدن بیمار تا مدت ۲ تا ۳ ساعت (در متوهکسیتال ۲ ساعت و در هکسو باربیتات ۳ ساعت) مریضها هنوز کاملاً بهوش نمیآیند. این حالت که مرحله دوم بیهوشی نامیده شده است حالتی است که بیماران پس از بهوش آمدن و رسیدن به مرحله تطابق حرکات یا هم آهنگی عضلانی هنوز محدودیتی در واکنشهای عمومی آنان وجود

بطوریکه مشاهدات مختلف نشان میدهد هنگام عبور یک مرتبای خون حامل پروپانیدید از سیستم گردش خون جگر (که مقدار آن بطور معمولی  $1/5$  لیتر در دقیقه میباشد) پروپانیدید بمواد MDP که فاقد اثر بیهوشی است تبدیل میگردد. راه دیگر تجزیه این دارو یعنی بدون هیدرولیز کردن استر آن را نمیتوان صد در صد نفی کرد ولیکن بواسطه ایجاد سریع و زیاد MDP بایستی متذکر شد که این هیدرولیز کردن استر مطمئناً از سهمترین و پراعمیت ترین نوع تجزیه و تبدیل میباشد. اثر تراکمی Cumulative پروپانیدید نسبت بسایر داروهای بیهوشی داخل وریدی مثل تیوپنتال و متوهکسیتال بعد از تزریق ۳ تا ۵ برابر مقدار لازم بوجود میآید.

نوزادان نیز میتوانند پروپانیدید را به MDP تبدیل کنند. آزمایشاتی که انجام گرفته نشان میدهد که غلظت پروپانیدید در خون نوزادان بمراتب کمتر از غلظت آن در خون مادران میباشد.

داروی بیهوشی کوتاه مدت پروپانیدید بسیار سریع تجزیه گردیده و تا مدت ۵ ساعت پس از تزریق بطور کامل دفع میگردد. با اندازه گیری ماده رادیواکتیو که در کربن ۱۴ پروپانیدید بکار رفته ثابت شده است که ۹۴٪ ماده تجزیه شده توسط کلیهها و بقیه از راه رودهها دفع میشوند.

۹۰٪ ماده تجزیه شده در ۲ ساعت اول و ۱۰٪ بقیه در ظرف ۴ تا ۵ ساعت پس از تزریق توسط کلیهها و رودهها دفع میشود. آزمایشهای دیگری که در روی حیوانات انجام شده است نشان میدهد که مواد تجزیه نشده دفع نمیگردد.

#### پروپانیدید در خون

تقریباً ۷۰٪ مواد پروپانیدید پس از تزریق با پروتئین های مختلف بدن ترکیب میگردد. این ترکیب که باز بین رفتن خاصیت بیهوشی دهنده مواد تزریق شده همراه است در درجه اول توسط پروتئینهای ماهیچه انجام میگردد. بطور دقیق ۴۰٪ پروپانیدید تزریق شده با پروتئین ماهیچه و ۲۴٪ آن با پروتئین هموگلوبین و ۳ تا ۴٪ با پروتئین پلاسما ترکیب میگردد.

مقدار زیادی از داروهای که امروزه مورد استفاده بیماران قرار میگیرند میتوانند مثل پروپانیدید با پروتئینهای مختلفه بدن ترکیب بشوند. ترکیب این نوع داروها بسا پروتئینهای بدن مانع از آن میشود که پروپانیدید بمیزان متوسط یعنی ۷۰٪ بتواند با پروتئینها ترکیب بشود. در نتیجه چون در این قبیل اشخاص مقدار کمتری از پروپانیدید با پروتئینها ترکیب میگردد، میزان تأثیر پروپانیدید تزریق شده بمراتب بیشتر از حد معمول میباشد. بدین لحاظ در این نوع بیماران و مریضهای کاشتکتیک و اشخاصیکه دچار کم خونی شدید و

خراب این دپرسیون در قلب و عروق خدای طولانی تر و شدیدتر بوده و یکی از مهمترین علل وازدگی کار قلب در بیهوشی با پروپانیدید است .

در این نوع بیماران که مقدار پروتئین و استراژهای خون کم بوده و بعلمت بیماری قلب کم و بیش یک وازدگی کبد به همراه دارند چنانچه اصولاً قابلیت بیهوشی عمومی وجود داشته باشد تزریق پروپانیدید با ایستمی با سلاخظه و مواظبت زیاد انجام گیرد . بنظر اکثر کسانی که با خواص پروپانیدید آشنائی کامل دارند و نیز بنظر نویسنده در این بیماران تزریق پروپانیدید بمقدار بسیار کم مثل ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی گرم کافیست تا بیمار را به یک حالت بیهوشی برساند .

راجع به اینکه آیا پروپانیدید باعث بالا رفتن فشار خون ریوی هست یا نه هنوز نمیتوان بطور قطعی نظری ابراز کرد . Bachmann در آزمایشهای خود باین نتیجه رسیده است که بعلمت کاسته شدن قدرت انقباضی عضله قلب خون در عروق ریوی انباشته گشته و بدین سبب ساعت بالا رفتن فشار خون ریوی میگردد .

بطور عموم تزریق پروپانیدید در اشخاصیکه دارای افزایش فشار خون میباشد بمراتب بیش از اشخاصیکه دارای فشار خوب طبیعی هستند باعث پائین آمدن فشار خون میشود . در این نوع اشخاص میتوان با تزریق آهسته تر از پائین آوردن ناگهانی فشار خون جلوگیری کرد .

#### تأثیر پروپانیدید در تنفس

بطور معمول ۱۳ ثانیه پس از تجویز مقدار لازم پروپانیدید بر ای یک بیهوشی حالت تنفس عادی به یک مرحله هیپروانتیلیاسیون میرسد . این مرحله هیپروانتیلیاسیون بین ۱۰ تا ۵ ثانیه طول میکشد و برای مرحله آپنه ( Apnee ) از نظر اشباع شدن خون از اکسیژن دارای اهمیت بسیار میباشد . پس از مرحله آپنه که بین ۶۰ و ۹۰ ثانیه طول میکشد دوباره تنفس بحالت اولیه باز میگردد . اندازه گیری های متعدد نشان میدهند که مقدار اکسیژن در خون بهنگام بیهوشی با پروپانیدید با وجود زمان آپنه مساوی با مقدار اکسیژن قبل از بیهوشی میباشد . لذا روشن میشود که تعادل مقدار اکسیژن خون بواسطه وجود زمان هیپروانتیلیاسیون در ابتدای بیهوشی است . در زمان هیپروانتیلیاسیون مقدار حجم تنفسی در دقیقه از ۸ لیتر به ۲۲ لیتر افزایش پیدا میکند . این افزایش معلول زیاد شدن فرکانس و همچنین عمیق تر شدن تنفس میباشد . زیاد شدن حجم دقیقه ای تنفس و بالا رفتن فشار اکسیژن در خون در تمام مدت بیهوشی از مهمترین خواص پروپانیدید میباشد .

در اشخاص مسن همچنین بیدارانی که به آنان قبل از بیهوشی Pethidin و Promethazin یا سرفین و یا سایر

دارد در حالیکه بیهوشی با پروپانیدید فاقد این حالت دوم بیهوشی بوده و بیماران پس از بیهوش آمدن دارای هوش و حواس و واکنش های کامل بوده بطوریکه میتوانند پس از نیم ساعت بعد از بیهوشی بیمارستان را بتنهائی ترک کرده و بسدنبال کار خود بروند .

حداکثر و حداقل آستانه درد در بیهوشی با پروپانیدید بمقدار ۲ تا ۳ دقیقه بالا می رود به عبارت دیگر آستانه حداقل و حداکثر حساسیت درد افزایش پیدا میکند .

این خواص را که عموماً در بار بیهوشی وجود نداشته و یا بمقدار بسیار کم در تیوباریتوراتها دیده میشود فقط میتوان در مورد داروهای بیهوشی دهنده داخل وریدی و عضلانی کتالار ( Ketalar ) مشاهده نمود که آستانه درد بمدت ۶ دقیقه بالا می رود .

بطور خلاصه میتوان گفت که پروپانیدید بواسطه تجزیه و دفع سریع و همچنین بالا بردن آستانه دردی که از بهترین داروهای بیهوشی داخل وریدی کوتاه مدت میباشد .

استفاده از پروپانیدید در آسپولانس و همچنین اعمال جراحی کوچک بواسطه وجود خواص فوق الذکر برتری بسیار این دارو را نسبت بسایر داروهای بیهوشی داخل وریدی نشان میدهد .

#### تأثیر پروپانیدید در قلب و عروق

از تمام آزمایشهایی که تا بحال درباره تاثیر پروپانیدید در قلب و عروق انجام شده است میتوان نتیجه گرفت که فشار متوسط شریانی بلافاصله پس از تزریق پروپانیدید بمقدار ۵ تا ۷ میلی گرم بازا هر کیلو وزن ۲۰ تا ۳۰ میلی متر جیوه پائین می آید ضربان قلب بمقدار ۲ تا ۳٪ افزایش میباشد فشار متوسط شریانی ۲ تا ۳ دقیقه پس از تزریق و ضربان قلب پس از ۶ دقیقه بحالت اولیه خود بر میگردد .

حجم ضربه قلبی و مقاومت عمومی عروق نیز پس از تزریق پروپانیدید کم میشود . علت پائین آمدن فشار خون متوسط شریانی در درجه اول در اثر کم شدن مقاومت عمومی عروق و در درجه دوم در اثر کاهش قدرت انقباضی عضلات قلب میباشد .

این دپرسیون عروق و قلب همانطور که گفته شد بعلمت کم شدن حجم ضربه قلبی و کاسته شدن مقاومت عمومی عروق و قدرت انقباض عضله قلب میباشد .

این حالت در قلب سالم بسیار کوتاه بوده و میتوان بطور کلی از اثرات منفی آن در قلب و عروق صرف نظر کرد . برعکس این حالت در قلب ناسالم یا در قلب بیمار با حالت عمومی

داروهائی که اثر دپرسیون تنفسی دارند تزریق شده است بهتر است که با دادن اکسیژن بتنفس انسان کمک بشود  
بعقیده گرد (Gordh) علت بوجود آمدن هیپروانتیلیسیون انری است که پروپانیدید در گلو موس کاروتید میگذارد. گرد توانسته است در آزمایشهای خود ثابت کند که پس از تزریق موضعی گلو موس کاروتید بایک محلول اسکاندیکائین تزریق پروپانیدید دیگر نمیتواند سبب بوجود آمدن مرحله هیپروانتیلیسیون شود. همچنین تزریق قبلی تیوپنتال در شریان کاروتید مانع از پدید آمدن زمان هیپروانتیلیسیون میگردد.

### روش تزریق و بکار بردن پروپانیدید

بایستی از تزریق یک مرحله ای پروپانیدید که سابقاً رایج بود بواسطه تشدید خواص منفی پروپانیدید بطور عمومی خودداری کرد. زمان تزرفتی که ما تا بحال بکار برده ایم و نتایج خوبی از آن دیده ایم ۳ تا ۴ ثانیه میباشد و این بدین ترتیب بوده است که هر ۰.۱ تا ۰.۳ میلی لیتر محلول ۵٪ پروپانیدید تزریق میگردد بلافاصله پس از پیدایش مرحله هیپروانتیلیسیون بایستی از تزریق بعدی خودداری کرد و پس از پایان این مرحله که مساوی بازمان تحمل بیهوشی است عمل جراحی انجام بگیرد.

چنانچه عمل جراحی طولانی تر شده و رفلکس قریه ای پلکی

دوباره بر گردد میتوان با دادن مقدار  $\frac{1}{4}$  تا  $\frac{1}{2}$  دوز اولیه بیهوشی بیمار را دوباره به مرحله تحمل دارو برگرداند.

همانطور که سابقاً گفته شد این مقدار تزریق برای کسانی است که دارای وضع مزاجی عمومی سالم هستند ولی در مورد سایر بیماران که مبتلا به بیماری قلبی یا نارسائی کبد کم خونی- هیپوپروتئینمی یا لاغری شدید میباشد بایستی در تزریق دارو دقت کافی مبذول داشت. در این نوع اشخاص تزریق مقدار بسیار کم یعنی ۱۰۰ میلی گرم به همراه ۵۰٪ محلول هیپوکسیدازت ( $N_2O$ ) برای رسیدن بیک بیهوشی کامل کافی است. در بیهوشی- هائی که از اثر بعنوان ماده بیهوش کننده اصلی استفاده میشود بایستی باین نکته توجه داشت که تا مرحله اشباع سلولهای مغزی مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه وقت لازم است باین نسبت بایستی تزریق پروپانیدید ۲ تا ۳ مرتبه تکرار گردد. دادن آتروپین قبل از تزریق پروپانیدید برای جلوگیری ترشح بزاقی و رفلکسهای مضر ضروری است.

### موارد استعمال پروپانیدید

۱- استعمال پروپانیدید در عملهای جراحی کوچک و همچنین در بیماران که بطریق سرپائی مورد درمان قرار میگیرند و احتیاج به بیهوشی دارند:

در تمام عملیات جراحی تشخیصی یا درمانی که مدت آن تا ۴ دقیقه طول میکشد میتوان پروپانیدید را بطرفی که ذکر شد

بکار برد. در اینجا بایستی تذکر داد که در جائی که پروپانیدید مصرف میشود بایستی وسائل لازم برای یک تنفس مصنوعی و اسباب لوله گذاری درنای و همچنین داروهائی مثل کورتن آنتی هیستامینیک داروهای تنک کننده عروق و کلسیم در مرحله حاضر باشد از این گذشته بایستی مثل هر بیهوشی دیگر فشارخون- نبض و تنفس کنترل گردد.

### ۲- مورد استفاده در الکترودفیبریلاسیون:

در الکترودفیبریلاسیون برای از بین بردن لرزش دهلیزی و همچنین در بی نظمی کار قلب یا تاکی کاردی میتوان برای ایجاد بیهوشی سطحی از پروپانیدید استفاده کرد در اینجا بایستی دقت کرد که هدف متخصص بیهوشی رساندن سریش به یک بیهوشی کامل نیست بلکه کافی است که سریش در موقع شك در یک حالت فراموشی حوادث گذشته (Retrograde Amnesia) و فقدان حافظه درباره حوادث قبل از واقعه باشد تا نتواند الکتروشوک را بخطر برآورد بدین ترتیب میتوان از دادن پروپانیدید بیشتر خودداری کرده و با دادن مقدار کمتر اثر اینوتروپ منفی را تا حد اکثر ممکنه پائین نگه داشت.

### ۳- مورد استفاده در زایمان:

از آنجا که پروپانیدید استری است که توسط استراژهای خون و کبد و جفت تبدیل به سوادی میشود که فاقد خواص بیهوشی را هستند و در نتیجه فاقد اثر دپرسیون تنفسی در نوزادان میباشد میتوان مورد استفاده فراوان در زایمان و همچنین سزارین و سایر اعمال جراحی هنگام زایمان قرار گیرد.

در آخرین تحقیقاتی که درباره تجزیه پروپانیدید شده است میتوان دید که اورگانسیم نوزادان میتواند پروپانیدید را تجزیه و دفع نماید. نتایج این آزمایشها که در اندازه گیری مقدار غلظت پروپانیدید در خون نوزادان و مادران بدست آمده است ثابت میکند که نوزادان میتوانند پروپانیدید را سریعتر تجزیه نمایند.

در مطالعات دیگر معلوم میشود که پس از زایمان هیچگونه دپرسیون تنفسی در نوزادان بعلمت بیهوشی با پروپانیدید بوجود نمیآید.

تزریق آهسته پروپانیدید هنگام خروج سر نوزاد از سهیل یا انجام اپی زیوتومی Episiotomi باعث آن میشود که زایمان حداقل در این مرحله بدون درد انجام بگیرد. همچنین در زایمانهائی که بعلمت ایجاد پارگی دوختن ناحیه پرینه در کار است میتوان از پروپانیدید بمقدار ۳۰۰ تا ۵۰۰ میلی گرم استفاده کرد.

بزرگترین موارد استعمال زایشگاهی این دارو برای عمل سزارین میباشد. روش بیهوشی را که ما انتخاب کرده ایم بدین ترتیب است که بعد از تزریق مقدار لازم پروپانیدید (۵ تا ۷ میلی گرم با زایمان هر کیلو گرم وزن) مقدار ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم سوکسوفیل کولین

همچنین همانطور که ما میدانیم و در کارهای مختلف دیده‌ایم پس از تزریق تیوپنتال سوارد زیادی حالت آنافیلاکتوئید تا بحال بوجود آمده است.

همینطور تزریق ۱٫۵ میلی گرم متوئیکسیتال بازاع هر کیلو گرم وزن باعث افزایش هیستامین آزاد در خون تا ۳ برابر مقدار معمول خود میشود که این البته بمراتب کمتر از مقدار هیستامین آزاد شده پس از تزریق پروپانیدید و تیوپنتال میباشد. با تجویز هیستامین داخل وریدی بمقدار ۴۵ ng در میلی لیتر بازاع هر کیلو گرم وزن در دقیقه میتوان در اشخاص معمولی يك غلظت هیستامین در خون بمقدار ۳ تا ۴ ng در میلی لیتر بدست آورد و این همان مقدار است که ما پس از تزریق پروپانیدید یا تیوپنتال اندازه گیری کرده‌ایم. وجود این مقدار هیستامین در این اشخاص بدون هیچ اثر منفی در عروق و قلب بوده و هیچگونه حالت آلرژی پدیدار نمیکرد. برعکس در غلظت بیشتر از ۵ تا ۶ ng در میلی لیتر حتی با وجود تجویز يك داروی آنتی هیستامینیک مقدار هیستامین بوجود آمده باعث پیدایش يك تاکیکاردی میگردد.

با اندازه گیریهای مختلف میتوان دید که نه تنها مواد بیهوشی را باعث افزایش هیستامین خون شده بلکه اکثر داروهائی که ما امروزه در آنستزی بکار میبریم میتوانند بمقدار کمتر یا زیادتر آزاد کننده هیستامین در خون باشند. این داروها عبارت از شل کننده‌های ماهیچه‌ای - پلاسماکسپاندار Dextrane و Gelatine همچنین مواد Analgesic و آتروپین میباشند.

در دنباله این آزمایشها راشه (Rache) توانست ثابت نماید که رابطه‌ای مستقیم میان سرعت تزریق پروپانیدید و آزاد شدن هیستامین وجود دارد بعبارت دیگر اینکه هر چه سرعت تزریق پروپانیدید سریعتر باشد مقدار زیادتر هیستامین در خون آزاد میگردد.

بطور کلی برعکس این مقدار هیستامین آزاد در خون که تا بحال نام برده شد و هیچگونه اثر منفی در ارگانسیم نداشته است چنانچه مقدار زیادتر از ۶ ng در میلی لیتر آزاد بشود بسیار خطرناک بوده و شامل عواقب نامطمئنی میباشد. در بیماری که پس از تزریق پروپانیدید قلب او از کار باز مانده بود مقدار هیستامین آزاد شده تا ۱۰۰ ng در میلی لیتر اندازه گیری شده است.

سه بیمار دیگر که در نزد آنان تزریق پروپانیدید باعث بوجود آمدن اسپاسم برونشها - قومی و تورم پوست - پائین آمدن فشارخون - تاکیکاردی و ایستادن قلب شده است مقدار زیادتر از ۶ ng هیستامین در میلی لیتر در خونشان اندازه گیری شده است.

این موضوع قابل اهمیت است که در این بیماران يك

Succinylcholine به بیمار تزریق میگردد. پس از لوله گذاری بیهوشی را با دادن مخلوط ۵۰٪ N<sub>2</sub>O و تزریق سر حله‌ای ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی گرم پروپانیدید (بسته به نسبتی که زائو احتیاج دارد) ادامه میدهم بلافاصله بعد از لیگاتور بند ناف میتوان از مواد بیهوشی زای متداول استفاده کرد. تا حال ما با استفاده از این روش کمترین دپرسیون تنفسی را در نوزادان مشاهده کرده‌ایم. Gran و همکارانش نیز دریافته‌اند که در نوزادانی که برای عمل سزارین در سادر پروپانیدید بکار گرفته است دپرسیون تنفسی کمتر از نوزادانی است که برای عمل سزارین به مادر تیوپنتال تزریق شده است.

از دادن پروپانیدید به صورت مداوم قطره‌ای بواسطه مصرف زیاد تر و خطر بوجود آمدن اثرات تراکمی دارو بایستی خودداری کرد.

### ایجاد حساسیت بعد از تزریق پروپانیدید

استفاده از پروپانیدید در همان سالهای اول باعث چندین مرگ ناگهانی با علائم آلرژی گردید و این موضوع مورد بحث فراوان محافل پزشکی واقع شد که آیا تزریق پروپانیدید سبب بوجود آمدن حالات آلرژی و در نتیجه مرگهای ناگهانی میباشد یا خیر؟ این اثرات آلرژی عبارتند از: قرمز شدن پوست یا برآمدگیهای کوچک پوستی - اسپاسم برونشها - پائین آمدن فشارخون - فقدان نبض و بالاخره از کار افتادن قلب. چون در این قبیل اشخاص مقدار هیستامین آزاد شده در خون نمیتوانست به نسبت زیادی افزایش یابد سبب شده عده زیادی از محققین علت پیدایش این حالت آلرژی را به آزاد شدن هیستامین در خون بدانند.

بیشتر از هر کس دیگر Lorence و Doenike خودشان را با این مسئله مشغول کرده‌اند و توسط آزمایشها و تحقیقات فراوانی که کرده‌اند توانستند در ۱۲ نفر مریض که در آنان تزریق پروپانیدید سبب افزایش هیستامین آزاد در خون شده است مشاهده کنند. لیکن افزایش هیستامین در خون این اشخاص بدون هیچگونه عارضه آلرژی یا آنافیلاکتوئید بوده است. در تمام این اشخاص تنها عکس العملی که بعلاوه آزاد شدن هیستامین مشاهده شد افزایش مقدار اسید سعدی بوده است و هیچگونه اثر آلرژی دیگر از قبیل قرمز شدن پوست و سایر علائم آلرژی و اثرات منفی در عروق و قلب مشاهده نشده است.

مقدار طبیعی هیستامین در خون که ۶ ng / در میلی لیتر میباشد در این اشخاص این مقدار تا ۴ ng (نانوگرام) در میلی لیتر اضافه گردیده و همانطور که متذکر شدیم این افزایش با اثر سوئی همراه نبوده است. لورنس در دنباله تحقیقات خود ثابت کرد که با تزریق ۵ میلی گرم تیوپنتال بازاع هر کیلو گرم وزن تقریباً همان مقدار هیستامین در خون آزاد میشود که پس از تزریق پروپانیدید ملاحظه شده بود.

رابطه مستقیم میان مقدار هیستامین آزاد شده و شدت حالت آلرژی و اثرات منفی در قلب و عروق وجود داشته است. عبارت دیگر هر چه مقدار هیستامین آزاد شده در خون زیادتر باشد بهمان نسبت حالت‌های آلرژی و اثرات منفی آن در قلب و عروق شدت می‌یابد.

Doenicke توانست ثابت کند که تنها تجویز قبلی مواد آنتی هیستامینیک نمی‌تواند مانع از بوجود آمدن حالت آلرژی یا آنافیلاکتوئید بشود.

Doenicke در بیماری که بعد از دریافت آنتی هیستامینیک پس از تزریق پروپانیدید دچار يك حالت شدید آلرژی همراه با ایستادن قلب گردیده بود توانست با تجویز قبلی کورتن بیهوشی بعدی با پروپانیدید را بدون بوجود آمدن هیچگونه آلرژی یا اثر منفی در عروق و قلب با موفقیت بانجام برساند.

از اینها نتیجه می‌گیریم که وقتی مقدار هیستامین آزاد شده در خون از ۶ ng در میلی لیتر تجاوز نماید دیگر آنتی هیستامین نمی‌تواند مانع از بوجود آمدن يك حالت آلرژی و عواقب وخیم آن بشود. در این حالت تنها تجویز کورتن می‌تواند از بروز شوک جلوگیری نماید از آنچه که تا حال گفته شد و همچنین از تمام تحقیقات و آزمایش‌هایی که تا حال درباره وجود آمدن حالت آلرژی یا آنافیلاکتوئید و عواقب منفی آن انجام شده است می‌توان نتیجه گرفت که هنوز نمی‌توان گفت که آیا هیستامین به‌تنهایی عامل اصلی پیدایش این حالت آلرژی هست یا اینکه آمینوای بیژن (Biogen) دیگر مثل سروتونین یا برادی کینین تأثیری در پیدایش این امر دارند. با تمام این احوال بطور کلی می‌توان گفت که عامل اصلی بوجود آمدن حالت آلرژی یا آنافیلاکتوئیدی از طریق دو مکانیسم می‌تواند صورت بگیرد:

اولاً - با آزاد شدن هیستامین که این بستگی به:

الف - نسبت سرعت تزریق پروپانیدید دارد.

ب - مقدار تزریق شده این دارو دارد.

ثانیاً - از طریق واکنش پادزهر - پادتن این حالت پدیدار می‌شود که این خود بستگی به پروپانیدید نداشته و ممکن است توسط هر داروی بیهوشی یا غیر بیهوشی دیگر ایجاد شود.

### روش درمان يك حالت آلرژی

۱- دادن کورتن با اندازه دوبرابر مقدار معمولی: تزریق کورتن مانع ساخته شدن هیستامین از هیستامین گردیده و همچنین از تأثیر هیستامین در روی گیرنده‌ها جلوگیری می‌کند.

۲- دادن يك آنتی هیستامینیک مثل پرومتازین بمقدار ۱۵۰ میلی گرم. آنتی هیستامین سبب جلوگیری از تأثیر هیستامین

بر روی گیرنده‌ها می‌گردد.

در صورت پیدایش اسپاسم برونش تزریق ۵۰ تا ۱۰۰ گاما Isopropylamino - ethanol می‌تواند این عارضه را از بین ببرد.

۳- با دادن داروهای تنگ کننده عروق بایستی عروق را بحالت اولیه خود باز گرداند همچنین برای پر کردن حجم عروقی می‌توان از پلاسما اکسپاندار (دکستران یا ژلاتین) استفاده کرد. در صورت ایستادن قلب بایستی عملیات مربوطه بدون تلف کردن زمان برای رآنیماسیون بیمار انجام گیرد.

### تأثیر پروپانیدید بر وریدها و شریانها

تزریق خطی مواد بیهوشی در شریان و عوارض ناگوار بعدی آن چه برای انستزیست و چه برای بیمار همیشه باعث ناراحتی فراوان و عواقب ناسطوبوع وارده غیر قابل جبران هستند. از تحقیقات و مشاهداتی که تا بحال در پروپانیدید شده است ثابت می‌کند که چه تزریق اشتباهی و چه تزریق عمدی بهیچوجه باعث بوجود آمدن اثرات ناگوار که ما از تزریق خطی مواد بیهوشی با ریتوراتی می‌شناسیم نمی‌شوند. تنها علائمی که پس از تزریق شریانی بوجود می‌آید قرمز شدن قسمت تحتانی پوست پائین تر از محل تزریق همراه با درد می‌باشد. پس از برگشتن گردش خون بحالت عادی دردهم بندریج از بین می‌رود.

با وجود این مشاهدات بایستی تا حداقل ممکنه از تزریق پروپانیدید در داخل شریان خودداری کرد و این بدین ترتیب عملی است که بطور عمومی از رگهای پشت دست برای تزریق استفاده کرد چون همانطور که معروف است تقریباً تمام تزریقهای خطی شریانی در محل آرنج صورت می‌گیرد.

بوجود آمدن ترومبولیت پس از تزریق وریدی پروپانیدید بستگی مستقیم به مقدار تزریق شده و همچنین سرعت و غلظت آن دارد بدین سبب لازم است که بخصوص در کودکان تزریق محلول ۲/۵٪ پروپانیدید مورد استفاده قرار گیرد.

معاینات انجام شده در ۵۸۰ بیمار نشان می‌دهد که تزریق محلول ۵٪ پروپانیدید باعث بوجود آمدن ۲٪ ترومبولیت در آنان می‌گردد.

### موارد عدم استعمال پروپانیدید

از موارد عدم استعمال مطلق پروپانیدید بایستی بیمارانی را بحساب آورد که در آنان پس از تزریق پروپانیدید يك حالت آلرژی بوجود آمده است در این اشخاص حتی بعد از دادن کورتن و آنتی هیستامینیک بایستی از تزریق دوباره پروپانیدید خودداری نمود. در موارد عدم استعمال شرطی پروپانیدید می‌توان کسانی نام برد که در آنان سابقه آلرژی (نسبت به داروهای دیگر از قبیل پنی سیلین و غیره) وجود دارد. در این بیماران

جراحی زایمانی- سیاستنی گراو- پورفیرین اوری و همچنین در لوله‌گذاری تراشه از طریق دماغی (بدون مصرف لارنگوسکوپ بواسطه چسبندگی آرواره تحتانی در فلگهون کف دهان) بعنوان یک داروی بیهوشی ایده‌آل بحساب آورد .  
چنانچه اطاق بعد از عمل وجود نداشته باشد یا کمبود پرستار ویا کسانیکه مریض را بعد از پایان عمل جراحی تابیهوش آمدن کامل مراقبت بکنند بقدر کافی در دسترس نباشد میتوان برای وارد کردن بیمار به مرحله بیهوشی از داروی پروپانیدید استفاده کرد .  
درخاتمه باید متذکر شد که داروی بیهوشی پروپانیدید بایستی مثل هر داروی بیهوشی دیگر صرفاً توسط یسا تحت نظارت تخصص بیهوشی مورد استفاده قرار گیرد .

میتوان با دادن کورتین قبلی در صورت لزوم از پروپانیدید استفاده کرد .

#### خلاصه

با روش استفاده صحیح میتوان پروپانیدید را یکی از بهترین داروهای بیهوشی بحساب آورد که امروزه در اختیار آنستزیست قرار دارد .

استفاده پروپانیدید در درمانهای سرپائی و عملهای کوچک جراحی بواسطه داشتن صفات اصلی یک داروی بیهوشی یعنی بالابردن آستانه درد و خواب عمیق لازم و همچنین تجزیه و دفع سریع و بیهوش آسودن فوری بدون تمایل بخواب بعدی دارای برتری بسیار بتمام داروهای بیهوشی داخل وریدی که ما تا بحال میشناسیم دارد .

بدون شك میتوان مصرف پروپانیدید را در عملهای

#### REFERENCES

- 1- Hiltmann, R. et al. Neue estergruppenhaltige Phenoxyessigsäureamide mit narkotischer Wirksamkeit Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid. 2 Springer-Verlag Berlin, 1970.
- 2- Wirth, W., Hoffmeister, F. Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid. Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen phenoxyessigsäurederivat Propanidid. 45 Springer-Verlag Berlin, 1971.
- 3- Pütter, J. Über den fermentativen Abbau von Propanidid. Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid. 76 Springer-Verlag Berlin, 1971.
- 4- Beck, L. Geburtshilfliche Anaesthesie und Analgesie. 155 Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968.
- 5- Kurz, H. Eiweißbindung von intravenösen Narkosemitteln. 55 *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.
- 6- Kukos, V.J. Klinik, Fermentaktivität der Leber und Mineralstoffwechsel bei der Epontol-Narkose 96 *Epontol-Symposium* Moskau. 1969.
- 7- Podlesch, I. u. Zindler, M. Klinische Erfahrung mit Propanidid. Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid. Horatz, K., 160 Springer-Verlag Berlin, 1969.
- 8- Kugler, J u. Doenicke, A. Amplitudes and Evoked Responses in the EEG in Humans during Sleep and Anesthesia Progress in Brain Research. *Epontol-Symposium* Moskau 1969.
- 9- Hoffmeister, F. Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsdauer von Kurznarkotika 312 *Epontol-Symposium* Moskau 1969.
- 10- Hoffmeister, F. Zur Pharmakologie von i.v.-Kurznarkotika. Vortrag vor der med. nat. Ges. Wuppertal. 24 Therapeut. Bericht 1967.
- 11- Howells, T.H. et al. Eine klinische Untersuchung über Propanidid. Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid. 214 Springer-Verlag Berlin, 1969.

12- Yamamura, H. Recent investigation on Propanidid in Japan. *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.

13- Schorer, R. Beeinflussung des Herzzeitvolumens durch Propanidid, 111. *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.

14- Beer, R. München. Die Beeinflussung der linksventrikulären Myokardkontraktibilität und der Hämodynamik durch Propanidid beim Menschen. 55 *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.

15- Bachmann, K. Erlangen. Wirkungen von Propanidid auf den Kreislauf bei Herzkranken. 42 *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.

16- Dudziak, R. u. Zindler, M. Gefahren und Komplikationen der Propanidid Narkose. *Praktische Anaesthesie und Wiederbelebung*, 99 Dezember 1969.

17- Smalhout, B. Utrecht. Narkoseeinleitung mit Propanidid. 115 *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.

19- Gordh, T. Stockholm. Analysis of hyperventilation in Propanidid anaesthesia, 200 *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.

20- Soeder, G. Schweden. Die Anwendung von Propanidid in der Geburtshilfe Schmerzlinderung oder Narkose. 35 *Epontol-Symposium* Moskau, Seite 1969.

21- Gran, L. u. Maltau, J. m. Propanidid (Epontol) for Induction of General Anaesthesia in Caesarean Section. *Der Anaesthesist*, 20. Band, Heft 7, Juli 1971.

22- Schara, J. Wuppertal. Langzeitnarkosen mit Propanidid Ergebnisse einer klinischen Gemeinschaftsprüfung 156 *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.

23- Doenicke, A. München. Gefahren und Komplikationen der Propanidid-Narkose. *Prakt. Anaesthesie und Wiederbelebung*, 322 Dezember 1969, Heft 6.

24- Lorenz, W. Marburg. Biochemie und Pharmakologie der Histaminfreisetzung durch intravenöse Narkosemittel und Muskelrelaxantien. 112 *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.

25- Rasche, B. Bochum. Biologische Histaminbestimmungen nach Propanidid-gaben. 200 *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.

26- Doenicke, A. München. Nachweis von Histaminfreisetzung bei hypotensiven Reaktionen nach Propanidid und ihre Therapie mit Corticosteroiden. 114 *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.