

پژوهشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران
مجله علمی پژوهشی داروهای مبتدا و محدودیت‌های آنها
بررسی فعالیت داروهای مبتدا در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است. این مقاله در سه بخش اصلی به شرح زیر تقسیم شده است: ۱) معرفی داروهای مبتدا و محدودیت‌های آنها، ۲) بررسی فعالیت داروهای مبتدا در درمان انسداد روده و ۳) بررسی فعالیت داروهای مبتدا در درمان انسداد روده با توجه به محدودیت‌های آنها. در این مقاله از دو دسته داروهای مبتدا بررسی شده اند: داروهای مبتدا که در درمان انسداد روده مورد استفاده قرار می‌گیرند و داروهای مبتدا که در درمان انسداد روده مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. این مقاله در سه بخش اصلی به شرح زیر تقسیم شده است: ۱) معرفی داروهای مبتدا و محدودیت‌های آنها، ۲) بررسی فعالیت داروهای مبتدا در درمان انسداد روده و ۳) بررسی فعالیت داروهای مبتدا در درمان انسداد روده با توجه به محدودیت‌های آنها. در این مقاله از دو دسته داروهای مبتدا بررسی شده اند: داروهای مبتدا که در درمان انسداد روده مورد استفاده قرار می‌گیرند و داروهای مبتدا که در درمان انسداد روده مورد استفاده قرار نمی‌گیرند.

بررسی فعالیت داروهای مبتدا از بیهوشی گندلهای جدید

(فلوئوروکسن - فورین - انفلورین)

دکتر علی دلیل التجار

بیشتری برای کشف داروی دیگری بعمل نیاید تا اینکه محدودیت‌های

صرف‌هالوتان (تضییف تنفسی و قبلی عرقی) و حساسیت میو کارد به آریتمی عدم مصرف آن توأم با اپی نفرین و ترکیبات مشابه و بعلت شل کردن عضله رحم عدم مصرف آن در مامائی و منعیت مصرف آن در مراضی کبدی وغیره بفکر کشف و تهیه داروهای دیگری که هم غیرقابل انفعال باشند از نظر شیمیائی مقاوم باشند افتاده نولی 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 تضییف 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 میو کارد نسبت به کاتکولامینها نگردیده و اثر سمی روی سلول‌های بدن بخصوص کبد و کلیه نداشته باشد و از نظر اقتصادی هم مقرر و صرفه باشد.

یک سری متعدد از این دسته داروهای مصنوعی ساخته شده که دیشه‌آنها هالوژنه و از اینجهت غیرقابل اشتعال بوده و از نظر خراسان فیزیکوشیمیائی نقطه جوش آنها پائین و تمام‌تا تر کیبات فلوئورینه بودند ولی خاصیت بیهوشی دهنده آنها کم بود تا اینکه متوكسی فلوران را کشف کردند (۱۹۶۰) [۴] ولی این داروهم از نظر عیوب و محسان شبیه‌هالوتان و فلوتان بود. از این‌رو بفکر افتادند که از همان داروهای بیهوشی کننده اولیه مانند اتر وغیره ترکیبات دیگری پیدا کنند که شروع با آنها سریع و زمان بیداری

تاریخچه:

کشف اولین دسته داروهای بیهوشی کننده مانند پرتوکسید ازت - دی‌ای‌تل‌اترو-کلر فرم کمک‌ذی‌قیمتی به اطباء و جراحان و همچنین بیمارانی که با این دسته داروهای تحت بیهوشی عمومی قرار می‌گیرند که است سپس مدتها پیش‌فتی در کشف داروهای بیهوشی کننده انجام نگرفت. لوکاس و هندرسون [۱] در ۱۹۲۹ گزارش کردند که سیکلکلوبروپان را در مورد بیهوشی عمومی بکار بردند و ویترز [۲] اثربنیت آنرا برای بیهوشی عمومی منتشر کرد (۱۹۳۳). در سال ۱۹۴۰ کوانتر که در قسمت تحقیقی یک کارخانه داروئی مشغول بود به چند داروی بیهوش کننده برخورد نمود مانند پروپیلن و وینامر (Vinamer) ولی هیچ‌کدام بطور وسیعی مورد استفاده قرار نگرفتند و در مقایسه اثرشان بهتر از سیکلکلوبروپان نبود و همگی قابل انفعال بودند.

اخیراً موفق به کشف داروهای بیهوشی کننده غیرقابل انفعال 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 یک سری ترکیبات مصنوعی فلوئوروکسن گردیده است مانند هالوتان یا فلوفوتان - فلولئوروکسن. متوكسی فلورین - انفلورین یا اترین و فورین و فلولئوروکسن. داروی اخیر یکی از مهمترین داروهای این دسته است که در ۱۹۵۱ بتوسط شوکی (Shuky) (تهیه گردید و دو سال بعد (۱۹۵۳) بتوسط کرانتر و همکارانش [۳] برای بیهوشی بکار برد شد. برای مدتی موفقیت‌هالوتان که غیرقابل انفعال بود سبب شد که تحقیقات

* گروه بیهوشی دانشکده پزشکی رازی - دانشگاه تهران

در محلول بسرعت بالابرود خواهد و بیداری از آن سریع است قابلیت انجال آن در مایعات و گازها کم است (۴۷/۲) (برای هالوتان ۲۲۴) با مقدار معمولی ۴-۳ درصد که تجویز گردد غلظت آن در آلوئلها $\frac{3}{4}$ % است البته در صورتی که بیمار آمادگی قبلی برای بیهوشی پیدا نکرده باشد این غلظت در فرج مغز ۱/۴۳ در کبد ۱/۳۷ و در عضلات ۲/۸۶ میباشد.

اثر بر دستگاه تنفس: در غلظت‌های زیاد اثر دپرسیون تنفسی دارد در بیهوشی‌های سبک دامنه تنفس افزایش یافته در غلظت ۰ درصد بروی چندان ناطبوعی نداشته و تحریکی در مباری تنفس ایجاد نمیکند.

اثر بر روحی دستگاه قلب و عروق: تجربه این که تا کنون شده اثری بر روحی میوکارد و (اوپوت) بازده قلبی نداشته ولی در بیهوشی عمیق سبب کم شدن فشارخون و کندی تنفس میشود. اثر بر روحی عضلات: شلی متوسط عضلانی داشته ولی برای اوله گذاری و کارهای جراحی شکم لازم است که از داروهای دیگر شل کننده عضلانی استفاده نمود.

اثر بر روحی سایر اندامها: مانند سایر هیدروکربورهای هالوژن هیچگونه اثر مستقیمی بر روحی کبد و کلیه ندارد. استعمال بالینی: فلوئوروکسن اثر تحریکی در جهاز تنفسی نداشته و با غلظت متوسط میتوان آنرا در شروع بیهوشی بکار برد. بیهوشی کننده‌ای است سریع و برای نگهداری بیهوشی با غلظت کمتری برای مدت طولانی حتی تا چندین ساعت میتوان آنرا بکار برد. این اثرباره باشد که باید با کمک تنفسی همراه باشد.

حالات تهوع و استفراغ بعد از بیهوشی گاهی دیده میشود: بر 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 نسوج بدن نداشته یا بسیار کم داشته باشد و بوی آن مطبوع و تهیه آن آسان و مقرر به صرفه اقتصادی نیز باشد لهذا بررسی ترکیبات اتیل و متیل آن انجام شد و داروی فورین و انفلورین از این دسته میباشند که بتوسط تیرل (۳) در سال ۱۹۶۳ و ۶۵ کشف و تهیه شد.

۱ - فلوئوروکسن: تری فلوئور اتیل وینیل اتر Fluroxene میباشد. خواص فیزیکی: مایدی است شفاف، بدون رنگ، قابل تبخیر با بوئی شبیه اتر.

برای تهیه به توسط راکسیون استیلن و تری فلوورواتانول با اضافه نمودن ۱ درصد N-فنیل نفتیلامین (بنوان داروی نگهدارنده). داروی است مقاوم در حضور سودالایم. در مجاورت هوا و رطوبت پولیمریزه و ییدرولیزمیگردد و N-فنیل نفتیلامین را به آن اضافه میکنند تا از تجزیه شدن جلوگیری کند. آن را در ظرف تیره باستی نگهداری نمود. نقطه جوش آن ۴۳/۲ دریک اتمسفر فشار و بخار آن ۲۸۶ میلیمتر جیوه است در ۲۰ درجه سانتیگراد. از برای اتر ۴۲۵ میلیمتر جیوه و از برای هالوتان ۲۴۱ میلیمتر جیوه است.

خاصیت انجار: مخلوط آن با اکسیژن یا بایرون توکسید ازت و اکسیژن یا هواحتی با غلظت ۴ درصد و بیشتر غیرقابل انجار است ولی در غلظت بالاتر از ۴ درصد بهتر است در دیناترمی بکار برد.

داروشناسی: به نسبت ۱/۳۷ قابل ترکیب باخون است که این ترکیب برای پرتوکسید ازت ۴۶٪ و برای دی‌اتیل اتر ۱۲٪ است. این دارو در خون بخوبی حل نمیشود تا ینکه فشار آن

| غلظت برای مرحله اول بیهوشی با کمترین مقدار | فرمول شیمیائی | نقطه جوش | فشار تبخیر در درجه سانتی گراد | قابلیت حل | | | نام دارو |
|--|--|----------|-------------------------------|-----------|------|-----|---------------|
| | | | | گاز خون | روغن | گاز | |
| ۱۳ | C _۳ H _۶ | -۳۲ | ۷۸ | ۰/۴۱۵ | ۱۱/۲ | | سیکلوفروپان |
| ۱۲۰ | N _۲ O | -۸۹ | ۶۸۰ | ۰/۴۶۸ | ۱/۴ | | نیتروزاکسید |
| ۳/۴ | CF _۳ CH _۲ OC _۲ H _۵ | ۴۲/۲ | ۳۰۰ mmHg | ۱/۳۷ | ۴۷/۷ | | فلوئوروکسن |
| ۰/۷۴ | CrF _۳ HBrCl | ۵۰/۲ | ۲۱۰ | ۲/۳ | ۲۲۴ | | هالوتان |
| ۰/۶۲ | CHCl _۳ | ۶۱/۲ | ۱۵۰ | ۷/۳ | ۲۵۶ | | کلروفرم |
| ۲/۵ | (C _۲ H _۵) _۲ O | ۳۴/۶ | ۴۶۰ | ۱۲/۱ | ۶۵ | | دی‌اتیل اتر |
| ۰/۷ | C _۲ HCl _۳ | ۸۷ | ۵۰ | ۹/۱۵ | ۹۶۰ | | تری‌کلرواتیلن |
| ۰/۲۰ | CHCl _۳ CFOCH _۳ | ۱۰۴/۶ | ۸ | ۱۳ | ۸۲۵ | | متوكسی‌فلورین |

جدول ۱

بر روی جنین اثری داشته با نه متابولیسم دارودربدن انسان چه خواهد بود وغیره .
لیست سوآلای بـدون جواب زیاد و محتاج به مطالعه
بیشتری است شاید فورین بتواند در آینده جای بالائی درمیان داروهای بیهوشی دهنده پیدا کند .

| متوكسیفلوران یا پنترین | هالوتان یا فلوئوتان | افلورین داخرين ۱۳۴۲ | فوردین (۴۶۹) | |
|---|---|--|--|--|
| ۲۰۲ و ۲۰۳ دی‌کلرولو ۲۱ دی‌فلو نورو ۱۵۱ متیل اتر | برومو ۱ کلرولو ۲۰۲ تری فلو اورا تان فلو اورومتیل اتر | کلرولو ۲۰۱ و ۲۰۲ تری‌فلو اورو اکیل دی‌فلو اورو متیل اتر | کلرولو ۲۰۲ و ۲۰۳ تری‌فلو اورو اکیل دی‌فلو اورو متیل اتر | اسم شیمیائی |
| CHCl ₂ CFl ₂ -O-CH ₂ | CF ₃ CH ₂ CBR | CHFCICF ₂ -D-CF ₂ H | CF ₃ CHCl-O- -C-F ₂ H | ساختمان شیمیائی |
| ۱۶۵ | ۱۹۷/۴ | ۱۸۴/۵ | ۱۸۹/۵ | وزن ملکولی |
| ۱۰۴/۶۵ | ۵۰/۲ | ۵۶/۵ | ۴۸/۵ | فقط جوش |
| ۲۲/۵ | ۲۴۳ | ۱۸۰ | ۲۵۰ | فشارگازدار |
| ۵/۱۷ در ۱۷ یونج در ۱۷ اینچ اکسیژن | — | — | — | قابل احتراق |
| ۸۲۵ | ۲۳۶ | ۹۸/۵ | ۹۹ | قابل حل دارودر روغن گاز ۳۷° |
| ۱۳ | ۲۱۳ | ۱/۹ | ۱/۴ | خون و گازدار ۳۷° |
| ۴/۵ | ۰/۷۴ | ۰/۸۲ | ۰/۶۱ | آب و گازدار ۳۷° |
| — | خوب | خوب | خوب | مقاومت در سو د الایم بعد از ۲ ساعت ۴۰° |
| خوب | خوب | خوب | خوب | مقاومت در سو د الایم بعد از ۰ ساعت ۴۰° |
| ۷۵ درصد هولول باز باقی نداشت | ۴۵ درصد هولول باز باقی نداشت | بدون تغییر | بدون تغییر | بعد از ۶ ماه در محلول سدیم |
| بله | بله | — | — | برای تگهداری داروی تگهدار نده مورد ازوم |
| چیزی گزارش نداشته | تاریخ نشده | تاریخ نشده | بدون تغییر | تگهداری در ظروف شیشه ای |
| در مواد هر چهار دارو و تاکنون چیزی دیده نشده و هنوز تحت تجزیه است | — | — | بدون تغییر | تجزیه با کروماتو گرافی |

جدول شماره ۳ — مقایسه چهار نوع داروی بیهوش کننده جدید

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 برای سدالایم در ۴۰ درجه حرارت برای مدت ۲۰ ساعت) ، در ضمـن هالوتان و متوكسی فلـوران بعد از مدتی قلـیل واکنش شیمیائی پیدا کـرده بطور واضح دهیدر و زـنـه میـشـونـد . در صورتیـکـه فـورـین وـانـفـلـورـینـهـتـیـ بـعـدـازـ ۶ـماـهـ دـارـوـهاـ اـثـرـیـ نـدارـدـ وـلـیـ هـالـوـتـانـ وـمـتـوكـسـیـ فـلـورـانـ رـاـ تـجزـیـهـ مـیـکـنـدـ .

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

شروع بیهوشی : بیهوشی با این دوداروسریع و بیداری از آنهم فوری میباشد .

هیچگونه اثری بر روی اندامهای بدن مانند کبد و کلیه (با مطالعه آنریمهای آنها) نداشته است . در تجزیه بیهوشی که در روی حیوانات بمدت طولانی برای چند روز و بطور متناوب با کم کردن اکسیژن یا افزایش گاز کربونیک انجام داده اند سبب تجمع چربی در بعضی از فضاهای کلیه ها شده است . [۵]

در انسان : این دودارو در پا نصدمو در بیهوشی برای اعمال مختلف مصرف شده و ترتیج حاصله بطور خلاصه از این قرار بوده است که اثر جانبی مزاحمی بر روی قلب نداشته و درین آفران تغییر نمیدهد . در بیهوشی متوسط شلی عضلات خوب البته برای اعمال جراحی شکم احتیاج به مصرف شل کننده های دیگر میباشد (اثر دتوپرکورارین را تقویت میکند) مصرف بمقدار کم و برای اعمال کوتاه مدت هیچ حساسیت و مسمومیت از آن دیده نشده ولی سوآلای زیادی باقی است که امید است در آینده بتوان بهمراه آنها جواب داد . آیا در زنان و هنگام زایمان میشود مصرف نمود . آیا

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., Anaesthesia, 35:4,1971.
- 4- Van, P. and Artusio, J. F., Toxical. and Appl. Pharmacol., 2: 347, 1960.
- 5- Vitcha, J. F., Anesthesiology, 35: 4, 1971.
- 6- Waters, R. M., Rovenstine, E. A. and Guedel, A. E., Curr Res. Anesth., 12: 196, 1933.