

## پروپانیدول (اپونتول) دارویی بیهودگی گو فاهمدث داخل وریدی

دکتر محمد حسین نجم آبادی

4 - بمقدار ۵۰۰ میلی گرم - Phenylessigsäurepropylester) بحالت محلول نمک طعام و ۱۶٪ ماده پر کننده بنام اورپه (Orpe) وجود دارد چون - 3 - Methoxy

- 4 - Phenylessigsäurepropylester است اخافه کردن ماده پر کننده اورپه باعث حل شدن آن در آب میگردد.

اورپه در جانورانی مثل سک ساعت افزایش هیززان هیستامین خون میشود. بدین سبب پایستی بهنگام بیهودگی با پروپانیدول در جانوران این نکته را مورد توجه قرارداد. در انسان تزریق اورپه هیچگونه اثر بالینی بوجود نمیآورد. محلول ۵٪ پروپانیدول را میتوان بدون اینکه آنر بیهودگی آن از بین بود با آب یانمک طعام تا ۲/۵٪ رقیق کرد. تزریق پروپانیدول با غلظت ۲/۵٪ در اطفال بواسطه تحمل وریدی بهتر و همچنین در اشخاص سسن و بیمارانی که در معرض خطرات درمانی قراردارند دقیق تر و مشخص تراست و این نوع تزریق برای این دسته بیماران لازم میباشد.

انترازهای موجود درخون و چگر سیتوانند پروپانیدول را با هیدرولیزه کردن استر آن به - 3 - Methoxy

- 4 - N, N - diäthylcarbamoyl - methoxy - Phenylessigsäure = (MDP) تجزیه بکنند. سرعت تبدیل پروپانیدول به (MDP) را میتوان با اندازه گیری مقدار  $\text{CO}_2$  ایجاد شده در یک محلول بیکربنات بطور دقیق تعیین کرد.

عمل هیدرولیز در کبد ۸ تا ۱۰ ساعت سریعتر از عمل مشابه آن درخون است بدین سبب سالم بودن چگر یا کبد یکی از مؤثر ترین عوامل برای بروز بیهودگی محسوب میگردد.

در میان Brenzkatechin هاکه برخی از بود اطبیعی مثل Isoeugenol و Eugenol بسیاری پیدا میشوند که دارای خواص متفاوت سیاهشند. Domenjoz و Thullier برای اولین بار در سال ۱۹۵۶ تو انتنند چندین نوع ماده بیهودگی دهنده برای تزریق داخل وریدی پیدا کنند بدنبال این فرمول کشف شده جدید یک سری از آمیدهای ساخته شده برای استفاده بالینی مواد بیهودگی: 3- Methoxy - 4 - (N, N - diäthylcarbamoyl - Phenylessigsäurepropylester

انتخاب گردید بالاخره با کمل محلول پر کننده بنام اورپه (Orpe) یک داروی بیهودگی داخل وریدی ساخته شده از سال ۱۹۶۵ به نام پروپانیدول (اپونتول) مورد استفاده قرار گرفته است.

تا حال بیش از ۵۵۰ کار علمی مسخنف و مشاهدات گوذاگون درباره پروپانیدول بعمل آمده و چندین سمینار درباره این دارو تشکیل گردیده است. در آخرین سمیناری که درباره پروپانیدول در اوایل سال ۱۹۷۱ در شوینینگ تشکیل گردید تعداد بیهودگی های انجام شده با پروپانیدول به بیست هیلیون تخمین زده شد.

بحث درباره یکی این مشاهدات بسیار طولانی و خارج از محدوده این مقاله میباشد در این خلاصه نگارنده سعی خواهد کرد به مترين اثرات بالینی پروپانیدول را در روی اورگانیسم انسانی تشریح کرده و بدنبال آن علت بوجود آمدن حالت آلرژی و آنافیلاکتوئیدی را که پس از تزریق پروپانیدول دار میگردد تا آنچاکه امر روزه کشف و روشن شده است تو ضیح بدهد. ترکیب، تجزیه و دفع پروپانیدول در یک آسپرول پروپانیدول - 3 - Methoxy

هیچ پروتئینی میباشد مقدار تزریق پروپانیدید را میتوان به دلیل سوم تایک پنجم کاهش داد.

در محیط قلائی اثربویشی دهنده پروپانیدید کاسته میشود همچنین هنگام بیهوشی با پروپانیدید مقدار پظامیم در سرم خون و گلبول قرمز کم میگردد. در بیمارانی که دچار کمبود پظامیم سرم خون باشند باستی توجه بیشتری نسبت باین موضوع معمول داشت.

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

آخر پروپانیدید در هنگام

بطوریکه آزمایش الکترو انسفالو گرافی نشان میدهد ۲۵ ثانیه پس از تزریق مقدار لازم ماده پروپانیدید تغییراتی بشرح زیر در سلوکی های مغزی بوجود می آید:

در مرحله اول موجهای آهسته با فرکانس ۳ تا ۴ سیکل در ثانیه با دامنه بلند ۲۰۵ تا ۳۵۰ میکروولت و تعداد بسیار کمی امواج بتا (β) در نوار الکترو انسفالو گراف ظاهر میشود. پس از ۳۵ تا ۶۵ ثانیه مرحله دوم بیهوشی فرامیرسد که در آن موجهای آهسته و دامنه آنها بلند تر میگردد از این هنگام تا ۶ 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 الکترو انسفالو گراف پدیده میشود ۳ دقیقه پس از دادن مقدار لازم دارو برای تأیین بیهوشی با پروپانیدید تمام موجهای آهسته ازین میرونند و بریض بیدار میشود. پس از این زمان در الکترو آنسفالو گراف فرکانس موجهای زیاد شده و در دقیقه چهارم (پس از تزریق اولیه) موجهای بتا باز گشت مینمایند. این مشاهدات نشان میدهند که رابطه مستقیم میان تغییرات الکترو آنسفالو گراف و حالت بیهوشی وجود دارد.

تحقیقات آزمایش های دیگری که با داروهای بیهوشی دیگر مثل هکسوباریتات و متوهکسیتال انجام گرفته است ثابت نموده است که پس از بیان بیهوشی و بیدار شدن بیمار تا مدت ۲ تا ۳ ساعت (در متوهکسیتال ۲ ساعت و در هکسوباریتات ۳ ساعت) بریض ها هنوز کاملاً بیهوش نمایند. این حالت که مرحله دوم بیهوشی نامیده شده است حالتی است که بیماران پس از بیهوش آمدن و رسیدن به مرحله تطابق حرکات یا هم آهنگی عضلانی هنوز محدودیتی در واکنش های عمومی آنان وجود

بطوریکه مشاهدات مختلف نشان میدهد هنگام عبوریک مرتبهای خون حامل پروپانیدید از سیستم گردش خون جگر (که مقدار آن بطور معمولی ۱/۵ لیتر در دقیقه میباشد) پروپانیدید بمواد MDP که قادر اثربویشی است تبدیل میگردد. راه دیگر تجزیه این دارو یعنی بدون هیدرولیزه کردن است آن را نمیتوان حد در حد نفی کرد ولیکن بواسطه ایجاد سریع و زیاد MDP باستی متذکر شد که این هیدرولیزه کردن استر مطئناً از مهمترین و پراهمیت ترین نوع تجزیه و تبدیل میباشد. اثر تراکمی Cumulative پروپانیدید نسبت با سایر داروهای بیهوشی داخلی و ریدی شل تیوبتیکال و متوهکسیتال بعد از تزریق ۳ تا ۵ برابر مقدار لازم بوجود میآید.

نوزادان نیز میتواند پروپانیدید را به MDP تبدیل کند. 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 سریع تجزیه گردیده و تا حدود ۵ ساعت پس از تزریق بطور کامل دفعه میگردد. با اندازه گیری ماده رادیواکتیو که در کربن ۱۴ پروپانیدید بکار رفته ثابت شده است که ۹۴٪ ماده تجزیه شده توسط کلیه ها و بقیه از راه روده ها دفع میشوند.

۹۵٪ ماده تجزیه شده در ۲ ساعت اول و ۱۰٪ بقیه در ۶ ساعت ۴ تا ۵ ساعت پس از تزریق توسط کلیه ها و روده ها دفع میشود، آزمایش های دیگری که در روی حیوانات انجام شده است نشان میدهد که مواد تجزیه نشده دفع نمیگردد.

#### پروپانیدید در خون

تقریباً ۷۵٪ مواد پروپانیدید پس از تزریق با پروتئین های مختلف بدن ترکیب میگردند. این ترکیب که باز نیز رفتار خاصیت بیهوشی دهنده مواد تزریق شده همراه است در درجه اول توسط پروتئین های سایچه انجام میگیرد. بطور دقیق ۴۵٪ پروپانیدید تزریق شده با پروتئین سایچه و ۲۴٪ آن با پروتئین همو گلوبین و ۳ تا ۴٪ با پروتئین پالسما ترکیب میگردد.

مقدار زیادی از داروهایی که امروزه مورد استفاده بیماران قرار میگیرند میتواند مثل پروپانیدید با پروتئین های مختلفه بدن ترکیب بشود. ترکیب این نوع داروها با پروتئین های بدن مانع از آن میشود که پروپانیدید بمیزان متوجه ۷۵٪ بتواند با پروتئین ها ترکیب بشود. درنتیجه چون در این قبیل اشخاص مقدار کمتری از پروپانیدید با پروتئین ها ترکیب میگردد، میزان تأثیر پروپانیدید تزریق شده بمراتب بیشتر از حد معمول میباشد. بدین لحاظ در این نوع بیماران و بریض های کاشکتیک و اشخاصی که دچار کم خونی شدید و

خراب این دپرسیون در قلب و عروق خیالی طولانی تروشیدید تر بوده و یکی از شهمندین علل واژدگی کار قلب در بیهوشی با پروپانیدید است.

در این نوع بیماران که مقدار پرتوشن و استرازهای خون کم بوده و بعلت بیماری قلب کم ویش یک واژدگی کبد به مراء دارند چنانچه اصولاً قابلیت بیهوشی عمومی وجود داشته باشد تزریق پروپانیدید بایستی با ملاحظه و ملاحظت زیاد انجام گیرد. پنهان اکثر کسانی که با خواص پروپانیدید آشنائی کامل دارند و نیز بنتظر نویسنده در این بیماران تزریق پروپانیدید بمقدار بسیار کم مثل ۱۰۰ تا ۱۵۵ میلی گرم کافیست تا بیمار را به یک حالت بیهوشی برساند.

راجح به اینکه آیا پروپانیدید باعث بالارفتن فشارخون ریوی هست یانه هنوز نمیتوان بطور قطعی نظری ابراز کرد. Bachmann در آزمایش های خود با این نتیجه رسیده است که بعلت کاسته شدن قدرت انتباختی عضله قلب خون در عرقو ریوی انشاسته گشته و بدین سبب باعث بالارفتن فشار خون ریوی میگردد.

بطور علوم تزریق پروپانیدید در اشخاصی که دارای افزایش فشارخون میباشند بر اتفاق بیش از اشخاصی که دارای فشارخوب طبیعی هستند باعث پائین آمدن فشار خون میشود. در این نوع اشخاص میتوان با تزریق آهسته تراز پائین آوردن ناگهانی فشارخون جلو گیری کرد.

#### تأثیر پروپانیدید در تنفس

بطور معمول ۱۳ ثانیه پس از تجویز مقدار لازم پروپانیدید برای یک بیهوشی حالت تنفس عادی به یک مرحله هیپر و انتیلاسیون میرسد. این مرحله هیپر و انتیلاسیون بین ۱۰ تا ۱۵ ثانیه طول میکشد و برای مرحله آپنه ( Apnee ) از نظر اش باع شدن خون از اکسیژن دارای اهمیت بسیار میباشد. پس از مرحله آپنه که بین ۶۰ و ۹۰ ثانیه طول میکشد دوباره تنفس بهالت اولیه باز میگردد. اندازه گیری های متعدد شان میدهدند که مقدار اکسیژن درخون بهنگام بیهوشی با پروپانیدید با وجود زمان آپنه مساوی با مقدار اکسیژن قبل از بیهوشی میباشد. لذا روشن میشود که تعادل مقدار اکسیژن خون بوساطه وجود زمان هیپر و انتیلاسیون در ابتدای بیهوشی است. در زمان هیپر و انتیلاسیون مقدار حجم تنفسی در دقتۀ از ۸ لیتر به ۲۲ لیتر افزایش پیدا میکند. این افزایش معلول زیاد شدن فرکانس و همچنین عمیق ترشدن تنفس میباشد. زیاد شدن حجم دقیقه ای تنفس و بالارفتن فشار اکسیژن درخون در تمام مدت بیهوشی از بهترین خواص پروپانیدید میباشد.

در اشخاص مسن همچنین بیمارانی که به آنسان قبل از بیهوشی Pethidin و Promethazin یا مرفین و یا سایر

دار 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 بعداز بیهوشی بیمارستان را بنهائی ترک کرده و بدنبال کار خود بروند.

حداکثر وحداقل آستانه درد در بیهوشی با پروپانیدید به مقدار ۲ تا ۳ دقیقه بالا میرود به عبارت دیگر آستانه حداقل و حداکثر حساسیت درد افزایش پیدا میکند.

این خواص را که عموماً در باریتوراتها وجود نداشته و یا بمقدار بسیار کم در تیوپاریتوراتها دیده میشود فقط میتوان در مواد داروهای بیهوشی دهنده داخل و ریضی و عضلانی کتالار ( Ketalar ) مشاهده نمود که آستانه درد به مدت ۶ دقیقه بالا میرود.

بطور خلاصه میتوان گفت که پروپانیدید بواسطه تجزیه و دفع سریع و همچنین بالابردن آستانه دردیکی از بهترین داروهای بیهوشی داخل و ریضی کوتاه مدت میباشد.

استفاده از پروپانیدید در آمبولانس و همچنین اعمال جراحی کوچک بواسطه وجود خواص نوچ ال ذکر برتری بسیار این دارورا نسبت بسیار داروهای بیهوشی داخل و ریضی نشان میگذارد.

#### تأثیر پروپانیدید در قلب و عرقو

از تمام آزمایش هایی که تا به حال در باره تاثیر پروپانیدید در قلب و عرقو انجام شده است میتوان نتیجه گرفت که فشار متوسط شریانی بلا فاصله پس از تزریق پروپانیدید به مقدار ۲ تا ۷ میلی گرم باز از هر کیلو وزن ۳۵ تا ۴۵ میلیمتر جیوه پائین میاید. ضربان قلب به مقدار ۲ تا ۳٪ افزایش میباشد فشار متوسط شریانی ۲ تا ۳ دقیقه پس از تزریق و ضربان قلب پس از ۶ دقیقه بهالت اولیه خود برسیگردد.

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

این دپرسیون عرقو و قلب عمانظور که گفته شد بعلت کم شدن حجم ضربه قلبی و کاسته شدن مقاومت عمومی عرقو وقدرت انتباخت عضله قلب میباشد.

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

بکار برد. در اینجا بایستی تذکر داد که در جائی که پروپانیدید صرف نمی شود بایستی وسائل لازم برای یک تنفس مصنوعی و اسباب لوله گذاری، درنای و همچنین داروهایی مثل کورتن آنتی هیستامینیک داروهایی که تنک کننده عروق و کلسمیم در محل حاضر باشد از این گذشته بایستی مثل هر بیهوشی دیگر فشارخون - بخش و تنفس کنترول گردد.

### ۲- مورد استفاده در الکترو دفیریلاسیون:

در الکترو دفیریلاسیون برای ازین بردن لرزش دهیزی و همچنین در بی نظمی کار قابل یاتاکی کاری میتوان برای ایجاد بیهوشی سطحی از پروپانیدید استفاده کرد در اینجا بایستی دقت کرد که هدف متخصص بیهوشی رساندن برض به یک بیهوشی کامل نیست بلکه کافی است که سریض در موقع شک دریک حالت فراسویی خواست گذشته (Retrograde Amnesia) و فقدان حافظه درباره خواست قبل از واقعه باشد تا نتواند الکترو شوک را بخاطر با اورد بین ترتیب میتوان از این پروپانیدید بیشتر خودداری کرده و بادان نقدار کمتر از این تردد پسندی را تا حد اکثر ممکن پائین نگه داشت.

### ۳- مورد استفاده در زایمان:

از آنجا که پروپانیدید استری است که توسط استرازهای خون و کبد و چفت تبدیل به سوادی نمی شود که فاقد خواص بیهوشی زا هستند و در نتیجه فاقد اثر دپرسیون تنفسی در نوزادان میباشد. میتواند 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 اور گانیسم 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 بین تجزیه نمایند.

در مطالعات دیگر معلوم نمی شود که پس از زایمان هیچ گونه دپرسیون تنفسی در نوزادان بعلت بیهوشی با پروپانیدید وجود نمی آید.

تزریق آهسته پروپانیدید بهنگام خروج سر نوزادا<sup>1</sup>زایمان<sup>2</sup> یا انجام اپی زیوتومی Episiotomi باعث آن می شود که زایمان<sup>3</sup> حداقل در این سرحله بدون درد انجام بگیرد. همچنین د<sup>4</sup> زایمانهایی که بعلت ایجاد پارگی دوختن ناچیه 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. روشن بیهوشی را که مانند خاب کرده ایم بین ترمه<sup>5</sup> است که بعد از تزریق مقدار لازم پروپانیدید (۵ تا ۷ میلی گرم با از هر کیلو گرم وزن) مقدار ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم سوکسونیل کولین

داروهایی که اثر دپرسیون تنفسی دارد تزریق شده است بهتر است که با دادن اکسیژن بتنفس آنسان کم ک بشود بعقیده گرد (Gordh) علت بوجود آمدن هیپر وانتیلاسیون این است که پروپانیدید در گلوموس کاروتید میگذارد. گرد تو انتهای است در آزمایش های خود ثابت کند که پس از تزریق موضعی گلوموس کاروتید با یک محلول اسکاندیکائین تزریق پروپانیدید دیگر نمیتواند سبب بوجود آمدن مرحله هیپر وانتیلاسیون شود. همچنین تزریق قبلی تیو پنتال در شریان کاروتید مانع از پیدید آمدن زمان هیپر وانتیلاسیون میگردد.

### روش تزریق و بکار بردن پروپانیدید

بایستی از تزریق یک مرحله ای پروپانیدید که سایقاً رایج بود بواسطه تشدید خواص منفی پروپانیدید بطور عمومی خودداری کرد. زمان تزریقی که ماتابحال بکار برده ایم و نتایج خوبی از آن دیده ایم ۳۰ تا ۴۰ ثانیه میباشد و این بین ترتیب بوده است که هر ۰۱ ثانیه ۲ تا ۳ میلی لیتر محلول ۵٪ پروپانیدید تزریق بیگرد بلا فاصله پس از پیدایش مرحله هیپر وانتیلاسیون باستی از تزریق بعدی خودداری کرد و پس از پایان این مرحله که مساوی بازمان تحمل بیهوشی است عمل جراحی انجام بگیرد.

چنانچه عمل جراحی ظولانی ترشده و رفلکس قرنیه ای پلکی دوباره بر گردد میتوان با دادن مقدار  $\frac{1}{3}$  تا  $\frac{1}{4}$  دوز او لیه بیهوشی بیمار را دوباره به مرحله تحمل دارو بر گرداند.

مانظور که سابقان گفته شد این مقدار تزریق برای کسانی است که دارای وضع مزاجی عمومی سالم هستند ولی در مرور سایر بیماران که مبتلا به بیماری قلبی یا نارسائی کبد - کم خونی - هیهوپروتئینمی یا لاغری شدید میباشند باستی در تزریق دارو دقت کافی بذوق داشت. در این نوع اشخاص تزریق مقدار بسیار کم یعنی ۱۰۰ میلی گرم به هر آن ۵۰٪ محلول هیهوپروکسید ازت (N<sub>2</sub>O) برای رسیدن بیک بیهوشی کامل کافی است. در بیهوشی - هائی که از اثر بعنوان ماده بیهوش کننده اصلی استفاده نمی شود باستی باین نکته توجه داشت که تامر حله اشباع سلولهای معززی مامت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه وقت لازم است باین نسبت باستی تزریق پروپانیدید ۲۲ تا ۳۴ سرتبه تکرار گردد. دادن آتروفین قبل از تزریق پروپانیدید برای جلوگیری ترشح بزانی و رفلکس های مضر ضروری است.

### موارد استعمال پروپانیدید

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

در جام عهیات جراحی تشخیصی یاد رسانی که مدت آن تا ۴ دقیقه طول میکشد میتوان پروپانیدید را بطریقی که ذکر شد

همچنین همانطور که مایدانیسم و درکارهای مختلف دیده‌ایم پس از تزریق تیوبنتال موارد زیادی حالت آنافیلاکتوئید تابحال بوجود آمده است.

همینطور تزریق ۱۵۰ میلی گرم متوكسیتال بازاء هر کیلو گرم وزن باعث افزایش هیستامین آزاد در خون تا ۳ برابر مقدار سمعول خود می‌شود که این البته به راتب کمتر از بقدار هیستامین آزاد شده پس از تزریق پروپانیدید و تیوبنتال می‌باشد. با تجویز هیستامین داخل وریدی به مقدار ۴۵ در میلی لیتر بازاء هر کیلو گرم وزن در دقیقت میتوان در اشخاص معمولی دک غلظت هیستامین در خون به مقدار ۳ تا ۸ در میلی لیتر بدست آورد و این همان مقدار است که مای پس از تزریق پروپانیدید یا تیوبنتال اندازه گیری کرده‌ایم. وجود این مقدار هیستامین در این اشخاص بدون هیچ‌اثر منفی در عروق و قلب بوده و هیچ‌گونه حالت آرژی پدیدار نمی‌گردد. بر عکس در غلظت بیشتر از ۵ تا ۶ در میلی لیتر حتی با وجود تجویز یک داروی آنتی هیستامینیک مقدار هیستامین بوجود آمده باعث پیدایش یک تاکیکارדי می‌گردد.

بالاندازه گیریهای مختلف میتوان دید که نه تنها مواد بیهوشی زا باعث افزایش هیستامین خون شده بلکه اکثر داروهایی که مای روزه در آنسنتری بکاربریم میتوانند به مقدار کمتر یا از این‌تر آزاد کننده هیستامین در خون باشند. این داروها عبارت از شل‌کننده‌های ماهیچه‌ای - پلاسماساکسپاندار 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 به عبارت دیگر اینکه هر چه سرعت تزریق پروپانیدید سریعتر باشد مقدار از یادتر هیستامین در خون آزاد می‌گردد.

بطور کلی بر عکس این مقدار هیستامین آزاد در خون که تا بحال نام برده شد و هیچ‌گونه اثر منفی درار گانیسم نداشته است چنانچه مقدار از یادتر از ۶ در میلی لیتر آزاد بشود بسیار خطرناک بوده و شامل عواقب ناسط بوعی می‌باشد. در بیماری که پس از تزریق پروپانیدید قلب او از کار باز مانده بود مقدار هیستامین آزاد شده تا ۱۵۰ در میلی لیتر اندازه گیری شده است.

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

این موضوع قابل اهمیت است که در این بیماران یک

Succinylcholine به بیمار تزریق می‌گردد. پس از لوله گذاری بیهوشی را بادادن مخلوط ۵% N<sub>2</sub>O و تزریق مرحله‌ای ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی گرم پروپانیدید (بسنیه به نسبتی که زائو احتیاج دارد) ادامه میدهیم بلا فاصله بعداز لیگاتور بند ناف میتوان از مواد بیهوشی زای متداول استفاده کرد. تا حال مابا استفاده از این روش کمترین دپرسیون تنفسی را در نوزادان مشاهده کرده‌ایم. Gran و همکارانش نیز در یافته‌اند که در نوزادانی که برای عمل سزارین در مادر پروپانیدید بکاررفته است دپرسیون تنفسی کمتر از نوزادانی است که برای عمل سزارین به مادر تیوبنتال تزریق شده است. از ادادن پروپانیدید به صورت مداوم قطره‌ای بواسطه مصرف زیاد تر و خطر بوجود آمدن اثرات تراکمی دارو باستی خودداری کرد.

#### ایجاد حساسیت بعد از تزریق پروپانیدید

استفاده از پروپانیدید در همان سالهای اول باعث چندین مرگ ناگهانی باعلاف آن آرژی گردید و این موضوع مورد بحث فراوان محافل ہزشکی واقع شده که آیا تزریق پروپانیدید سبب بوجود آمدن حالات آرژی و در نتیجه مرگهای ناگهانی می‌باشد یا خیر؟ این اثرات آرژی عبارتند از: قریز شدن پوست یا برآمدگیهای کوچک پوستی - اسپاسم برونشیولها - پائین آمدن فشارخون - فقدان نیض و بالآخره از کارافتادن قلب. چون در این قبیل اشخاص مقدار هیستامین آزاد در خون میتوانست به نسبت زیادی افزایش یابد سبب شد که عده زیادی از محققین علت پیدایش این حالت آرژی را به آزادشدن هیستامین در خون بدانند.

بیشتر از هر کس دیگر Lorence و Doenike خودشان را با این مسئله مشغول کرده‌اند و توسط آزار ایشها و تحقیقات فراوانی که کرده‌اند تو انتنده ۱۲ نفر بریض 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 آرژی یا آنافیلاکتوئید بوده است. در تمام این اشخاص تنها عکس اعمالی که بعلت آزادشدن هیستامین مشاهده شده افزایش مقدار اسیدمعده بوده است و هیچ‌گونه اثر آرژی دیگر از قبل قریز شدن پوست و سایر علائم آرژی و اثرات منفی در عروق و قلب مشاهده نشده است.

مقدار طبیعی هیستامین در خون که ۶/۰ در میلی لیتر می‌باشد در این اشخاص این مقدار را ۴ در میلی گرام (نانو گرام) در میلی لیتر اضافه گردیده و همانطور که متذکرشدیم این افزایش با اثر موئی همراه نبوده است. لورنس در دنباله تحقیقات خود ثابت کرد که با تزریق ۵ میلی گرم تیوبنتال بازاء هر کیلو گرم وزن تقریباً همان مقدار هیستامین در خون آزاد می‌شود که پس از تزریق پروپانیدید ملاحظه شده بود.

برروی گیرندها میگردد.

در صورت پیدایش اسپاسم برآنش تزریق ۵۰ تا ۱۰۵ گاما - ethanol Isopropylamino عارضه را از بین برد.

۳- با دادن داروهای تنگ کننده عروق بایستی عروق را بحال اولیه خود باز گرداند همچنین برای پر کردن حجم عروقی میتوان از پلاسمما کسپاندار (دکستران یا ژلاتین) استفاده کرد. در صورت این تادن قلب بایستی عملیات سربوشه بدون تلف کردن زمان برای رانیماسیون به مارانج گیرد.

تأثیر پروپانیدید بر وریدها و شریانها تزریق خبطی مواد بیهوشی در شریان و عوارض ناگوار بعدی آن چه برای انسټزیست و چه برای بیمار همیشه باعث ناراحتی فراوان و عواقب نامطبوع وارد غیرقابل جبران نیستند. از تحقیقات و مشاهداتی که تا به حال در پروپانیدید شده است ثابت میکند که چه تزریق اشتباہی و چه تزریق عمده بهیچوجه باعث بوجود آمدن اثرات ناگواری که ما از تزریق خبطی سواد بیهوشی باریتوراتی میشناسیم نمیشوند. تنها علائمی که از تزریق شریانی بوجوشیاید قرمز شدن قسمت تجنابی پوست پائین تراز محل تزریق همراه با درد میباشد. پس از برگشتن گرداش خون بحالات عادی دردهم بندریج از بین بیرون.

با وجود این مشاهدات بایستی تا حداقل ممکن 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 همانظور که معروف است تقریباً تا اتم تزریقهای خبطی شریانی در محل آرنج صورت میگیرد.

بوجود آمدن ترسیو فلیبت پس از تزریق وریدی پروپانیدید بستگی مستقیم، مقدار تزریق شده و همچنین سرعت و غلظت آن دارد بدین مسبب لازم است که بخصوص در کوکان تزریق محلول ۲/۵٪ پروپانیدید سورد استفاده قرار گیرد.

سعایات انجام شده در ۵۸۵ بیمارنشان میدهد که تزریق محلول ۵٪ پروپانیدید باعث بوجود آمدن ۲٪ ترقوه فلیبت در آنان میگردد.

#### موارد عدم استعمال پروپانیدید

از موارد عدم استعمال مطلق پروپانیدید بایستی بیماران ۰۴-۰۲-۲۰۲۵-۰۴-۱۸ را بحساب آورد که در آنان پس از تزریق پروپانیدید یک حالت آرژی بوجود آمده است در این اشخاص حتی بعد از دادن کورتنین آرنج هیستامینیک بایستی از تزریق دوباره پروپانیدید خود داری نمود. در موادر عدم استعمال شرطی پروپانیدید میتوان اکسانی نام برد که در آنان مابه آرژی (نسبت به داروهای دیگر از قبیل پنی سیلین وغیره) وجود دارد. در این بیماران

رابطه مستقیم میان مقدار هیستامین آزاد شده و شدت حالت آرژی و اثرات منفی در قلب و عروق وجود داشته است بعبارت دیگر هرچه مقدار هیستامین آزاد شده درخون زیادتر باشد بهمان نسبت حالت‌های آرژی و اثرات منفی آن در قلب و عروق شدت میباشد.

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

Doenicke در بیماری که بعد از دریافت آنتی هیستامینیک پس از تزریق پروپانیدید دچار یک حالت شدید آرژی همراه با ایستادن قلب گردیده بود توانت با تجویز قبلی کورتنین بیهوشی بعدی با پروپانیدید را بدون بوجود آمدن هیچگونه آرژی یا اثر منفی در عروق و قلب باموفیت بازجام برساند.

از اینها نتیجه میگیریم که وقتی مقدار هیستامین آزاد شده درخون از ۶ mg در میلی لیتر تجاوز نماید بدیگر آنتی هیستامین نمیتواند مانع از بوجود آمدن یک حالت آرژی و عواقب وحیم آن بشود. در این حالت تنها تجویز کورتنین میتواند از بروز شوک جلوگیری نماید از آنچه که تا حال گفته شد و همچنین از تمام تحقیقات و آزمایشها ائم که تا حال در باره بوجود آمدن حالت آرژی یا آنافیلاکتوئید و عواقب منفی آن انجام شده است. میتوان نتیجه گرفت که هنوز نمیتوان گفت که آیا هیستامین بتهائی عامل اصلی پیدایش این حالت آرژی هست یا اینکه آسیمه نای بیوتزن (Biogen) دیگر مثل سروتونین یا برادری کینین تأثیری در پیدایش این امر دارد. با تمام این احوال بطور کلی میتوان گفت که عامل اصلی بوجود آمدن حالت آرژی یا آنافیلاکتوئیدی از طریق دو مکانیسم میتواند صورت بگیرد:

اولاً - با آزاد شدن هیستامین که این بستگی به:

الثـ- نسبت سرعت تزریق پروپانیدید دارد.

بـ- مقدار تزریق شده این دارو دارد.

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

روش درمان یک حالت آرژی

۱- دادن کورتن با اندازه دوبرابر مقدار معمولی: تزریق کورتن مانع ساختشدن هیستامین از هستیمین گردیده و همچنین از تأثیر هیستامین در روی گیرندهای جلوگیری میکند.

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

جراحی زایمانی - سی آمنتی گراو - بور فیبرین اوری و همچنین در لوله گذاری تراشه از طریق دماغی (بدون مصرف لارنگوسکوب) بواسطه چسبندگی آرواره تیتانی در فلگمون کف دهان) بعنوان یک داروی بیهوشی ایده آل بحساب آورد.

چنانچه اطاق بعد از عمل وجود نداشته باشد یا کمبود پرستار و یا کسانیکه مریض را بعداز پایان عمل جراحی تابهوش آمدن کامل مراقبت بگیرد بتدر کافی درسترس نباشد میتوان برای وارد کردن بیمار به مرحله بیهوشی از داروی پروپانیدید استفاده کرد. در خاتمه باید متنذکر شد که داروی بیهوشی پروپانیدید باستقی مثل هر داروی بیهوشی دیگر صرفاً توسط پسا تحت نظر متخصص بیهوشی مورد استفاده قرار گیرد.

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

**خلاصه**  
با روش واستفاده صحیح میتوان پروپانیدید را یکی از بهترین داروهای بیهوشی بحساب آورده امروزه در اختیار آنستزیست قرار دارد.

استفاده پروپانیدید در درمانهای سریائی و عملهای کوچک جراحی بو. مله داشتن صفات اصلی یک داروی بیهوشی یعنی بالابردن آستانه درد و خواب عمیق لازم و همچنین تجزیه و دفع سریع و بیهوش آمدن فوری بدون تمايل بخواب بعدی دارای برتری بسیار بتمام داروهای بیهوشی داخل وریدی که نتا بحال بیشتابیم دارد.  
بدون شک 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 Anaesthesia 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. III. *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.
- 14- Beer, R. München. Die Beeinflussung der linksventrikulären Myokardkontraktilität 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 Anaesthetist, 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. II2 *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. II4 *Epontol-Symposium* Scheveningen 1971.