

دانشگاه ملی ایران

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه تخصصی

رشته بیهوشی و آنیماسیون

موضوع

گاما هید روکسی بوتیرات سدیم

( يك داروی خواب آور غیر باربیتوریک )

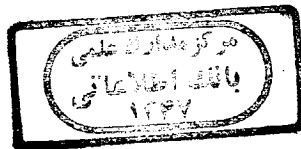
استاد راهنما :

جناب آقای دکتر مجیدی

نگارش

دکتر هدایده یمین

۱۳۵۲



تقدیم به :

استاد گرامی جناب آقای دکتر مجیدی

تقديم به :

سرکار خانم دکترا سانلو

تقديم به :

سرکار خانم دکتور عفيفی

تقدیم به :

جناب آقای پرفسور موثقی

"فهرست مطالب"

- ۱- تاریخچه
- ۲- خواص فارماکولوژی مشتقات گاما هیدروکسی بوتیریک اسید
- ۳- تغییرات الکتروفیزیولوژی و نورولوژی در بییهوشی با G.H.B-Na
- ۴- روش های بییهوشی با G.H.B- Na
- ۵- بییهوشی عمومی با G.H.B- Na
- ۶- زایمان بیدرد با G.H.B- Na
- ۷- مصرف G.H.B-Na در سزارین
- ۸- بییهوشی با G.H.B-Na در نمونه برداری تومورهای مشکوک
- ۹- استعمال G.H.B-Na در بخش رآنیماسیون
- ۱۰- کنترانندیکاسیون G.H.B-Na
- ۱۱- نتیجه
- ۱۲- منابع و مآخذ

.....

## تاریخچه

از نیمه دوم قرن بیستم پیشرفتهای زیادی در دانش آنستزی بوجود آمده است. در این سالها پنج داروی بیهوشی در دست آزمایش بودند که از آن جمله داروهای گروه استروئید، پروپانیدید، داروهای گروه نورلیپت-آنالژزیا و کوکتل لیتیک را میتوان نام برد.

در سال ۱۹۵۰ Roberts و همکارانش در ضمن مطالعات و تجربیات خود در مغز پستانداران ماده ای بنام  $\gamma$  amino acid Butiric<sup>a</sup> پیدا کردند و دو سال بعد یعنی در سال ۱۹۵۲ Florey و چند تن دیگر از دانشمندان به این نتیجه رسیدند که این ماده دارای اثر وقفه ای روی دستگاه اعصاب مرکزی میباشد که این اثر تقریباً مشابه با خواب فیزیولوژیکی است. ولی این ماده فقط در سلولهای مغز اثر موضعی دارد یعنی چنانچه از طریق ورید تزریق شود از نظر فارماکولوژی بی اثر خواهد بود. زیرا از خون و همچنین مایع نخاع عبور نکرده و وارد سیستم عصبی نمیشود.

Gerard, Bessmann, Laborit و سایرین موفق شدند

مشتقاتی از این ماده بدست آورند که از طریق خون وارد سیستم عصبی مرکزی

میشود.

در سال ۱۹۵۸<sup>S</sup> Roberts, Albbber ثابت کردند که

gama hydroxy acid Butiric در سلولهای مغز توسط ترانس آمینازها به

Bernstein Sauri Aldehyd تبدیل شده و بالاخره توسط دهیدروژنازها

به Gama hydroxi acid Butiric تجزیه میشود.

در سال ۱۹۶۰ Laborit و همکارانش به خاصیت هوش برتری

gama hydroxi acid Butiric واقف شدند. تجربیات بعدی را Bessmann,

Fisch bein دنبال کردند و مشتقات این دارو را که بیشترید صورت ملح

سدیم میباشد بدست آوردند. سپس مشتقات اتیل استران را تحت آزمایش

قرار داده و متوجه شدند که عوارض جانبی مشتق اخیر بر مراتب کمتر از ملح سدیم

گاما هیدروکسی بوتیریک اسید میباشد.

.....



خواص فارماکولوژی مشتقات گاما هیدروکسی بوتیریک اسید

گاما هیدروکسی بوتیرات سدیم که در فرانسه بنام  $\text{Gamma - OH}$

و در آلمان بنام Somsanit معروف است يك ماده خواب آور غیرباربیتوریک

میباشد . فرمول شیمیائی گاما هیدروکسی بوتیریک اسید و مشتقات آن بشرح

زیر میباشند :

گاما هیدروکسی بوتیریک اسید  $\text{OH - CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$

گاما هیدروکسی بوتیرات سدیم  $\text{OH - CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COONa}$

گاما هیدروکسی اتیل استر  $\text{OH - CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOC}_2\text{H}_5$

گاما هیدروکسی بوتیرات سدیم ( G.H.B-Na ) در نتیجه دکربونیسه

کردن اسید گلوتامیک با کک آنزیم گلوتامین دکربوکسیلاز و در مجاورت پیرو دکسال

پنج فسفات که رل کوآنزیم را بازی می کند بوجود میآید .

آزمایشهایی که تا بحال بر روی این ماده انجام شده است نشان میدهد

که G.H.B - Na در مکانیسم پولا ریزاسیون سلول اثر کرده و از ریولا ریزاسیون

جدار سلولی جلوگیری میکند .

آثار بیهموشی با این دارو در مقایسه با دیگر داروهای خواب آور ریسیدی

دیترتری یعنی پس از ۵ تا ۱۰ دقیقه ظاهر میشود و طول مدت اثر آن حداکثر

دو ساعت میباشد .

این دارو مضعف دستگاه تنفسی نمیباشد و حساسیت مرکز تنفس را نسبت به  $CO_2$  از بین نمیبرد. اما اثر داروهای مضعف تنفسی دیگر را تشدید می کند و چون در عمل توام با سایر داروهای کمکی هوش بر که مضعف تنفس هستند بکار میروند از این طریق موجب تضعیف تنفس میگردند. در اثر مصرف این دارو، تنفس بعضی از این بیماران هنگام بیدار شدن پریودیک میگردند که این حالت بزودی از بین رفته و ریتم تنفسی مجدداً بحال طبیعی باز میگردد.

این دارو مضعف دستگاه گردش خون نبوده و حتی ممکن است باعث بالا رفتن فشار خون گردد. روی میوه و کارد حتی با دوزهای قوی بهیچ وجه اثر تضعیفی ندارد.

این ماده در بدن متابولیزه شده و از راه تنفس به صورت  $CO_2$  دفع میگردد. این خاصیت منحصر به  $G-H.B-Na$  بوده و در سایر داروهای هوش بر مشاهده نمیگردد. در آزمایشهایی که روی موش صحرایی انجام گرفته نشان میدهد که دوساعت پس از تزریق ۱۷ درصد آن بصورت  $CO_2$  با هوای بازدمی خارج میشود.

تأثیر این دارو در روی الکترولیت های بدن ناچیز بوده و تنها ممکن است موجب کاهش مختصر پتاسیم فضای خارج سلولی بشود که علت آنهم تغییری

مسیر پتاسیم از محیط خارج سلولی به فضای داخل سلولی میباشد .

در روی تست های کبدی مانند SGPT ، SGOT زمان سیلان و انعقاد

اثری ندارد .

Froham آزمایشات فارماکولوژی متعددی با این دارو در حیوانات

انجام داده است . او در این آزمایشات خود از هردو مشتق گاما هیدروکسی

بوتیریک اسید (مشتق سدیم واتیل استر) استفاده نموده و آنها را با سایر داروهای

که اثروقفه ای روی سیستم مرکزی اعصاب دارند مانند پنتو باربیتال و کلروپرومازین

مقایسه کرده است . تجربیات این محقق نشان میدهد که اثر رسمی مشتق

اتیل استر و برابر ملح سدیم این دارو میباشد و  $DL_{50}$  برای هردو ماده بیشتر

از کلروپرومازین و پنتو باربیتال میباشد . ( جدول شماره ۱ )

#### جدول شماره ۱

تعیین درجه مسمومیت در موشهای سفید با تزریق داخل پریتون

24h. $LD_{50}$	2h- $LD_{50}$	
۳/۵۵ (۳/۲-۴/۸)	۴/۲ (۳/۲-۴/۶)	گاما هیدروکسی بوتیرات - سدیم .
---	۱/۵۲ (۰/۹۶-۲/۴)	گاما هیدروکسی بوتیرات - اتیل استر
---	۰/۱۲۵ (۰/۱۱-۰/۱۴)	پنتو باربیتال
۰/۱۹۵ (۰/۱۵-۰/۲۶)	۰/۲۲ (۰/۲۱-۰/۲۵)	کلرو پرومازین

شروع خواب و مدت اثر آن با این دارو طولانی است و برای از بین رفتن کامل رفلکس ها به مقدار یرتوکسیک از دارو لازم میباشد . اثر خواب آور مشتق اتیل استر زود تر از ملح سدیم G.H.B ظاهر میشود ولی طول اثر مشتق اتیل استر کوتاهتر از مشتق ملح سدیم میباشد .

جدول شماره ۲ مقایسه ایست بین پنتو باربیتال ، مشتق سدیم و اتیل استر گاما هیدروکسی بوتیریک اسید از نظر مقدار داروی لازم برای شروع خواب و طول مدت اثر آن در خو کچه هندی .

مشتقات گاما هیدروکسی بوتیریک اسید فاقد اثر شل کنندگی عضلات و ضد درد میباشد و چنانچه از دارو به تنهایی جابت بیهوشی استفاده شود نتیجه مطلوب عاید نخواهد شد . در اغلب موارد در شروع بیهوشی و یاد ریای آن تهوع و استفراغ مشاهده میگردد . در تائید این مطلب گزارشات Bessert راجع به بیهوشی منونارکوز با این دارو در این جا ذکر میگردد :

Bessert در آزمایشات خود چهار بیمار را بطریق منونارکوز بیهوش نمود . او به عنوان پریمدیکاسیون فقط از نیم میلی گرم آتروپین استفاده کرد . مقدار مصرف دارو برای هر چهار بیمار ۴ گرم بود . در محل تزریق دارو و مسیر رگی که دارو در آن تزریق میشد بیماران از مختصر داد شکایت میکردند ولی این درد

## جدول شماره ۲ - شروع و طول مدت زمان خواب در خوکیه هندی

پنتو یا ریپتسال		مقدار مصرف در روز		گاما هید روکسی بوتیرات اتیل استر		گاما هید روکسی بوتیرات سدیم		ار. اروی	
طول مدت خواب به دقیقه	شروع خواب به دقیقه	وزن بدن به کیلوگرم	مقدار مصرف به ازای کیلوگرم وزن بدن	طول مدت خواب به دقیقه	شروع خواب به دقیقه	طول مدت خواب به دقیقه	شروع خواب به دقیقه	طول مدت خواب به دقیقه	رف شده حسب کیلو رم وزن بدن
∅	∅	۶	∅	∅	∅	∅	∅	∅	۰/۲۵
۴۰-۲۶	۱۸-۱۱	۷۵۰	۱۰	۷۵-۱۳۵	۳۰-۴۰	∅	∅	∅	۰/۵
∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	۰/۷۵
۱۱۰-۸۰	۶-۷	۲۰	۲۰	۲۲۰-۳۱۰	۱۰-۲۵	۱۰۵-۹۰	۶۰	۶۰	۶۶۷ ۱/۱۰
∅	∅	۳۰	۳۰	۲۰۰-۳۳۰	۱۱-۱۲	۱۵۵-۲۳۵	۶۰	۶۰	۱/۵
۱۸۵-۳۶۰	∅	∅	∅	∅	∅	۲۴۰-۳۶۰	۶۰	۶۰	۲/۱۰
∅	∅	∅	∅	∅	∅	۵۴۰-۶۱۰	۳۰	۳۰	۳/۱۰

خیلی زود برطرف میشد و در هیچیک از آنها ترمبوز وریدی مشاهده نگردید .

در اثر مصرف مقدار کم دارو ( ۲ گرم ) بیماران به آسانی در اثر تحریکات بیدار میشدند ولی با تزریق ۲ گرم بعدی با آرامی میخوابیدند . لرزشهای عضلانی تیپ کلونیک در اندامها مشاهده شده است . شلی عضلانی وجود نداشته و پس از اتمام عمل هر چهار بیمار در چار حالت تهوع و استفراغ شدند .

این محقق از آزمایشات خود اینطور نتیجه گرفت که این دارو فقط خاصیت خواب آور داشته و سایر خواصی را که از یک داروی هوش برانتظار داریم مانند بی‌دردی - شلی عضلانی و بلوک اعصاب و ژتاتیو در مصرف این دارو مشاهده نمیگردد . بنابراین جهت انجام بیهوشی کامل با این دارو باید از داروهاییکه اثرات فوق الذکر را داشته باشند کمک گرفت ، بدین منظور Bessert دسته دیگر از بیماران خود را با این دارو بطریق Combination narcose بیهوش نمود و مشاهده کرد که چنانچه در پریمدیکاسیون این بیماران تالامونال ( هر سانتیمتر مکعب محتوی ۲/۵ میلی‌گرم د هیدروپینز پریدول و ۰/۰۵ میلی‌گرم فنتانیل ) بکار برده شود تهوع و استفراغ در شروع بیهوشی و بعد از اتمام آن مشاهده نمیگردد . همچنین در متد Combination narcose با این دارو تشنجات کلونیک اندامها دیده نمیشود .

مقدار استعمال دارو:

گاما او هاش و سومسانیت در آمپولهای ۱۰ سانتیمتر مکعبی محتوی

۲/۴ گرم از دارو موجود میباشند .

مقدار لازم برای شروع بیهوشی ۶۰ تا ۹۰ میلی گرم بازا<sup>۱</sup> هر کیلوگرم

وزن بدن میباشد .

تغییرات الکتروفیزیولوژی ونورولوژی در بیهوشی با G.H.B-Na

بررسی تغییرات الکتروفیزیولوژی ایجاد شده با این دارو نشان میدهد

که عقاید مختلفی در نحوه اثر این دارو موجود است .

Jouvet و Matsuzaki معتقدند که اگر ملح G.H.B-Na از

راه وریدی به گربه تزریق شود ایجاد خواب مینماید در حالیکه Spooner و

Winters این دارو را در داخل پریتوان تزریق نمودند و مشاهده کردند

که این دارو بیشتر سبب تشدید امواج ایی لپتیک میشود تا اینکه ایجاد خواب

نماید .

همچنین Hetcalf و Yamada آثار ضد و نقیضی بین تغییرات

الکتروانسفالوگرافی و آثار بالینی پس از مصرف این دارو در انسان مشاهده نمودند