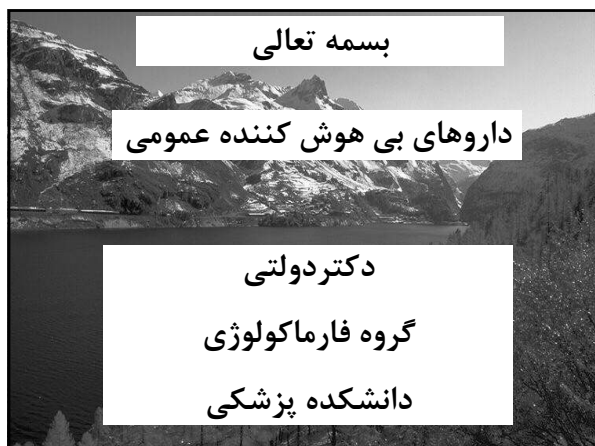




بی هوش کننده های عمومی

❖ تاریخچه

❖ بی هوشی عمومی

❖ بی هوشی متعادل شده (balanced anesthesia)

پروتکولهای بی هوشی

بر حسب تشخیص، شیوه درمان، نوع جراحی و

❖ شیوه های ملایم:

➤ سداتیو خوراکی + local anesthetics

➤ بنزودیازپین IV + opioids

❖ جراحی های بزرگ:

Inhaled anesthetic سپس ادامه با **Thiopental**

تقسیم بندی انواع بی هوش کننده عمومی

به دودسته تقسیم می شوند:

❖ بیهوش کننده های استنشاقی (inhaled)

❖ بیهوش کننده های تزریقی

بیهوش کننده های استنشاقی (inhaled)

بیهوش کننده های استنشاقی

❖ Nitrous Oxide

❖ Halotane , enflurane , Isoflurane , Desflurane , methoxyflurane Sevoflurane

❖ Others:

➤ Ether , cyclopropane , chloroform

بیهوش کننده های تزریقی

❖ Propofol

❖ BZDs : Midazolam, Diazepam

❖ Ketamine

❖ Barbiturates: thiopental , methohexital , thiamylal

❖ Miscel : Droperidol, Etomidate, Dexmedetomidine

❖ Opioids : morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanyl

Commonly Inhaled Anesthetics

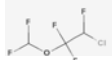
Blood Gas Coefficient: solubility in blood

MAC: minimum alveolar concentration (low MAC means high potency)

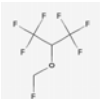
Nitrous Oxide



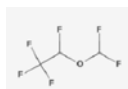
Enflurane (Ethrane®)



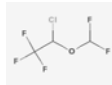
Sevoflurane (Ultane®)



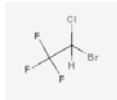
Desflurane (Suprane®)



Isoflurane (Forane®)



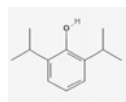
Halothane



Note: opiates and muscle relaxants are commonly used with the anesthetic chosen.

Common Intravenous Anesthetics

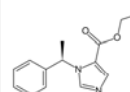
Propofol (Diprivan®)



-analgesic properties (non barbiturate). New class of hypnotic sedatives: diisopropylphenols
-Binds GABA_A receptor.
-Concurrent use of Flurazepam increases Propofol affinity to its target receptor. Needs emulsion mixture.

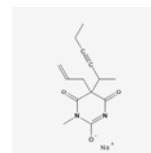
Ketamine (Ketalar®)

Etomidate



Binds to GABA_A receptor

Methohexital (Brevital®)



Barbiturate binding to GABA_A receptors

Note: opiates and muscle relaxants are commonly used with the anesthetic chosen.

مراحل بیهوشی

- ❖ Analgesia
- ❖ Exitment
- ❖ Surgical Anesthesia
- ❖ Medullary Depression

مکانیسم اثر داروهای بیهوشی

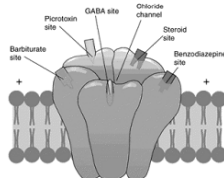
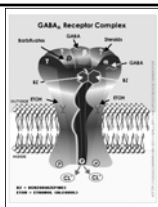
- ❖ تداخل با غشاء عصبی
- ❖ تداخل با fast neurotransmitter gated channels
- ❖ هیپرپلاریزاسیون ، کانالهای K⁺
- ❖ گیرنده های GABA:
- BZDs بلوک در غلظت های بالا
- BZDs تشدید اثر در غلظت های پایین

مکانیسم اثر داروهای بیهوشی

GABA_A Receptor

- What is it?
 - A ligand gated chlorine channel
 - GABA is the ligand that stimulates the GABA_A Receptor.
 - GABA_A stands for γ-Aminobutyric acid type A.
- How does it help in anesthesia?
 - Makes it more difficult to stimulate the neuron
 - Causes IPSP (inhibitory postsynaptic potential)
 - Makes interior of the cell more negative (hyperpolarized)
- Allosteric Agonists for this receptor
 - Barbituates
 - Benzodiazepines
 - Kavalactones
 - A large variety of drugs target this receptor

Where does the anesthesia bind?
Between the alpha and beta subunits



مکانیسم اثر داروهای بیهوشی

Glycine Gated Channels

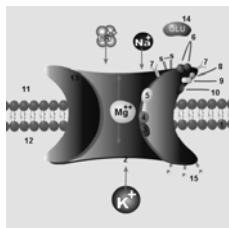
- ligand gated chlorine ion channel
 - very similar to GABA_A Receptor
- Important in the spinal cord and brain stem
- Increased anesthesia causes increased affinity of glycine to the ligand gated channel



مکانیسم اثر داروهای بیهوشی

NMDA Receptor

- Anesthesia inhibits it
- It normally depolarizes the cell
 - A net positive charge goes into the cell
 - Ca^{2+} and Na^{+} enter cell (net increase of +2)
- Drugs involved
 - Xenon
 - Ketamine
 - Nitrous Oxide



NMDA stands for N-methyl-D-aspartate

تفاوت‌های نورولوژیک در مراحل مختلف بیهوشی

- ❖ Neurons in substantia gelatinosa
- ❖ Inhibitory block
- ❖ R.A.S
- ❖ Vasomotor & Respiratory centers block

فاکتورهای کینتیکی موثر در ایجاد بیهوشی با Inhaled Anesthetics

- ❖ Solubility
- ❖ Concentration
- ❖ P.V
- ❖ P.B.F
- ❖ Gradient

قابلیت انحلال

- ❖ Blood/Gas partition coefficient
- ❖ Partial pressure
- ❖ N_2O , Desflurane, Sevoflurane
↕ b/g p.c
- ❖ Methoxiflurane, ↑↑ b/g p.c

Partition Coefficients

Agent	Blood/ Gas	Brain/ Gas	Muscle/ Blood	Fat/ Blood	Oil/ Gas
N_2O	0.47	1.1	1.2	2.3	1.40
Halothane	2.4	1.9	3.5	60	224
Enflurane	1.8	1.3	1.7	36	98.5
Isoflurane	1.4	1.6	4.0	45	90.8
Desflurane	0.45	1.3	2.0	27.2	18.7
Sevoflurane	0.65	1.7	3.1	47.5	53.4

Inhaled Agents: Blood/gas Partition Coefficient (Solubility)

Desflurane	0.42	(Fast onset)
Nitrous Oxide	0.47	(Fast onset)
Sevoflurane	0.69	(Medium – Fast)
Isoflurane	1.43	(Medium)
Ethrane	1.9	(Medium)
Halothane	2.4	(Slow)
Penthrane	13.0	(Very slow)

اثر غلظت

- ❖ $\uparrow$ Concentration $\rightarrow$ $\uparrow$ rate of anesthesia
- ❖ ~~Eff~~ $\rightarrow$ N₂O
- ❖ Eff $\rightarrow$ enflurane, isoflu, Halotane
- ❖ Halotane 3-4% initial, then 1-2% for continuous

اثر ونتیلاسیون ریوی

- ❖ $\uparrow$ p.v $\rightarrow$ $\uparrow$ rate of anesthesia
- ❖ Eff b/g p.c
- ❖ ~~Eff~~ N₂O
- ❖ Eff halotane
- ❖ Opioid $\rightarrow$ $\downarrow$ rate

اثر جریان خون ریوی

- ❖ $\uparrow$ p.b.f $\rightarrow$ $\uparrow$ c.o.p $\rightarrow$ blood capacity
- ❖ Eff halotane $\rightarrow$ $\downarrow$ rate
- ❖ ~~Eff~~ N₂O, desflurane
- ❖ $\downarrow$ p.b.f $\rightarrow$ $\uparrow$ rate of anesthesia
- ❖ Arteriovenous concentration gradient

Metabolism Of Volatile Anesthetics

Methoxyflurane > Halothane > Sevoflurane > Enflurane > Isoflurane > Desflurane
Desflurane almost totally inert to metabolism
Metabolism
Cytochrome P450 enzymes in liver
Oxidize anesthetics

خروج بیهوش کننده های استنشاقی

- ❖ خروج از مغز
- ❖ فاکتورها: p.b.f, b/g p.c, solubility, دامنه vent, $\downarrow$ solubility
- ❖ metabolism, Time, کلیرنس از ریه
- ❖ متابولیسم: هالوتان ۴۰٪، انفلوران ۱۰٪
- ❖ هالوتان: تبدیل به تری فلوئوراستیک اسید و یونهای F⁻ و Br⁻، در شرایط هیپوکسیک تبدیل به fluoroethyl Chlorotri، یک رادیکال آزاد
- ❖ سوافلوران تحت جاذبه های CO₂ تبدیل به vinyl ether که باعث آسیب کلیوی می شود.
- ❖ متوکسی فلوران، $\uparrow$ F⁻، نفروتوکسیسیتی

قدرت بیهوش کننده ها

MAC

MAC $\downarrow$ $\rightarrow$ potency $\uparrow$
MAC $\uparrow$ $\rightarrow$ potency $\downarrow$

1MAC 50%

1.1 MAC 95%

0.5-1.5 MAC in surgery

عوامل موثر بر MAC:

سن، sedation، opioids که باعث کاهش MAC می شود

Factors That Increase MAC

- Term infant to 6 months of age
- Hyperthermia
- Hyponatremia
- CNS excitation with cocaine & MAO inhibitors

Factors That Decrease MAC

- Hypothermia
- Prematurity
- Increasing age
- CNS depressants
- Acute ethanol intoxication
- Alpha-2 agonists (Clonidine)
- Pregnancy
- Hypercalcemia
- Hyponatremia
- Acute alcohol intoxication

آثار سیستمیک بی هوش کننده های استنشاقی

- ❖ آثار قلبی عروقی
- ❖ اثر برروی سیستم تنفسی
- ❖ اثر برروی مغز
- ❖ آثار کبدی
- ❖ آثار کلیوی
- ❖ اثر برروی عضلات صاف

آثر قلبی عروقی بیهوش کننده های استنشاقی

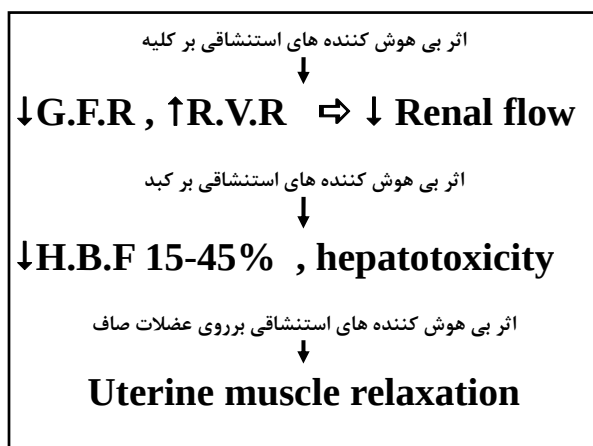
- ❖ M.A.P ↓ : halotane, enflurane- isoflurane, desflurane , sevoflurane
- ❖ Bradycardia : halotane
- ❖ Tachycardia : enflurane, sevoflurane, methoxyflurane
- ❖ ↑ فشار دهلیز راست ، هالوتان ، myocardial depression ↑
- ❖ ↓ مصرف اکسیژن
- ❖ کمترین myocardial depression با N_2O ، لذا مخلوط با سایر استنشاقی ها جهت کاهش M.D
- ❖ تحریکات جراحی ، hypercapnia ، duration ، لذا مصرف propranolol
- ❖ ↑ حساسیت قلب به کاتکول آمینها ، بالاخص با هالوتان

اثر برروی سیستم تنفسی

- ❖ ↓ حجم tidal با تمامی ، به استثناء N_2O
- ❖ ↓ پاسخ به CO_2 ، انفلوران و ایزوفلوران دپرسانت های قوی تنفسی
- ❖ P_aCO_2 ↑
- ❖ Apneic
- ❖ بلوک عملکرد mucociliary
- ❖ واجد اثر Bronchodilator

اثر برروی عملکرد مغز

- ❖ ↓ میزان متابولیسم مغزی
- ❖ ↓ مقاومت عروق مغزی ، تومورهای مغزی ، سکت و ضربه های مغزی
- ❖ کمترین $C.B.F$ با N_2O
- ❖ $60\% N_2O$ + هالوتان c.b.f بالاتر از هالوتان به تنهایی
- ❖ در دوزهای پایین اثر برروی c.b.f یکسان ، اما در دوزهای بالا c.b.f با هالوتان بیش از سایرین
- ❖ هیپرونتیلیسیون ، قبل از بی هوشی
- ❖ اثر برروی EEG : در دوز پایین یکسان ، در دوز بالا enflurane



سمیت بی هوش کننده های استنشاقی

- ❖ **Hepatotoxicity**
- ❖ **Nephrotoxicity**
- ❖ **Malignant Hypertermia**

سمیت مزمن با بی هوش کننده های استنشاقی

❖ **Mutagenicity ⇒ vinyl moiety**

- Fluroxene
- Divinyl ether

❖ **Carcinogenicity**

❖ **Eff_s on Reproduction**

❖ **Hematotoxicity ⇒ N₂O ⇒ ↓act of methionine synthase ⇒ megaloblastic Anemia**

Properties and Effects of Inhalable Anesthetics						
Agent	Type	MAC	Ostwald Coeff.	Rate of Induct. Emerg.	Muscle Relax.	C.V. Effects
Nitrous Oxide	Gaseous	>100	0.47	Rapid	None	Depresses Can also stimulate via sympathetic activation
Halothane	Volatile	0.8	2.3	Slow	Mod.	Depresses ↓BP, CO Arrhythmias Sensitizes to C.A.I.s
Enflurane	Volatile	1.7	1.9	Medium	V. good	Depresses ↓BP, CO
Isoflurane	Volatile	1.4	1.4	Medium	Mod.	↓BP Tachycardia
Desflurane	Volatile	6.0	0.42	Rapid	Good	Depresses ↓BP Tachycardia
Sevoflurane	Volatile	1.90	0.65	Rapid	Mod.	none

بی هوش کننده های تزریقی

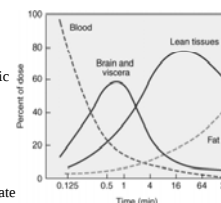
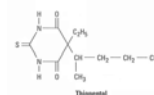
Ultra short acting barbs :

- ❖ **Thiopental**
- ❖ **Thiamylal**
- ❖ **Methohexital**

I.V. or Fixed Anesthetics:

• THIOPENTAL

- Barbiturate
- **Rapid** and pleasant induction
- No analgesia, in fact **hyperalgesia**
- Profound decrease in respiration at anesthetic doses
- Difficult to control level of anesthesia
- **Redistributes** to other tissues, can accumulate in adipose
- Often used with Nitrous oxide



Source: Katzung B.G. Masters B.G. Trevor A.J. Basic & Clinical Pharmacology, 23th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

تیوپنتال

❖ amnesia , hypnosis

❖ Skeletal muscle R Analgesia — opioid
N₂O

❖ Analgesia

45-60" , Redist , 1% Nonchanged
, 12-16% per h single dose

Myocar dep

↓ven capacitance ↓c.o.p ↓stroke vol ↓a.b.p

تیوپنتال (دنباله)

↓H.B.F , ↓G.F.R

عدم تزریق داخل شریانی

Procaine 5-10 ml

Thrombosis , heparin

Regional block ⇒ دیلاتاسیون شریانی

۵۰ مگ دوز تست

۲۰۰-۱۰۰ مگ در عرض ۲۰ ثانیه ، در ادامه استفاده
از opioids , N₂O و شل کننده های عضلانی

خیلی آهسته

نباید

خیلی تند

تیوپنتال (دنباله)

مزایا

معایب

❖ سریع

❖ تزریق غلظتهای ۵/۲٪

❖ رضایت بخش

❖ اسپاسم حنجره،

❖ ریکاوری سریع

❖ برونکواسپاسم، cough

❖ تحریکات پس از بی هوشی ↓↓

❖ با هگزوباربیتال و

❖ ↓ brain.p مناسب در

❖ متوهگزیتال ↑ حرکتی

❖ بیماران با ضربه مغزی

❖ porphyria در

تیمبال: قویتر و کوتاه اثر تر از
متوهگزیتالمتوهگزیتال: سریعتر و کوتاه
اثر تر از thiopen

Etomidate

مکانیسم :

❖ قدرت ↑↑

❖ عدم آنالژزیا

نکات

❖ دوام ۵ دقیقه، به علت

redistribution

Etomidate (مزایا)

❖ کمترین اختلال در عملکرد CV و
تنفسی

❖ عدم ایجاد آپنه تنفسی

❖ عدم تاثیر در ضربان قلب

❖ کمترین افت فشارخون

Etomidate (معایب)

❖ حرکات غیرارادی، رفع بادیازپام

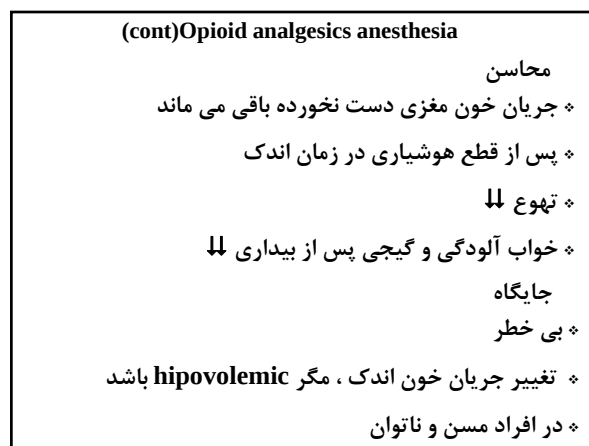
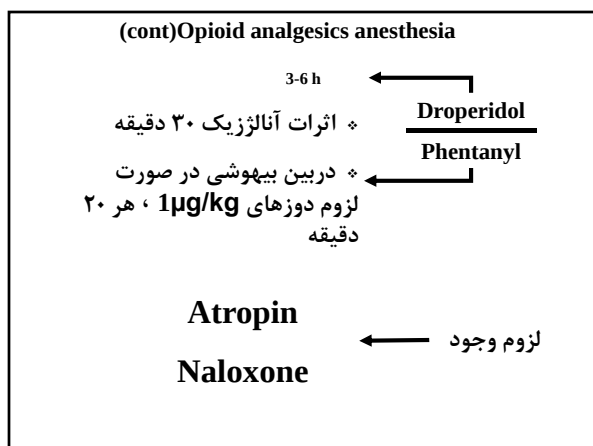
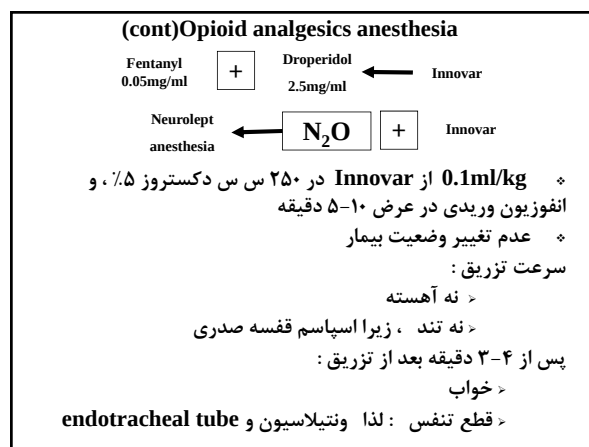
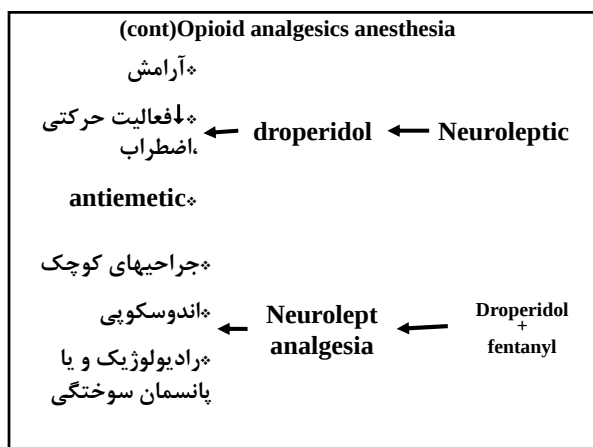
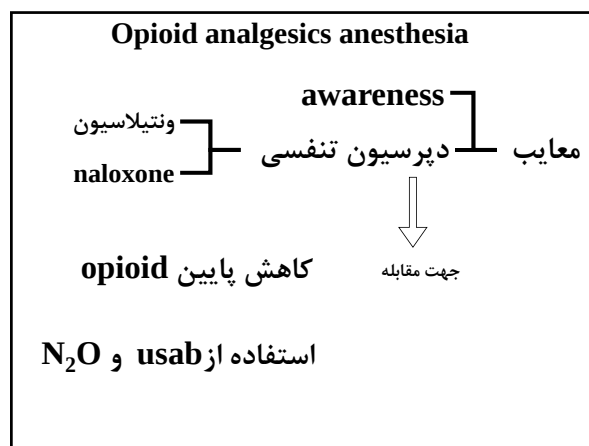
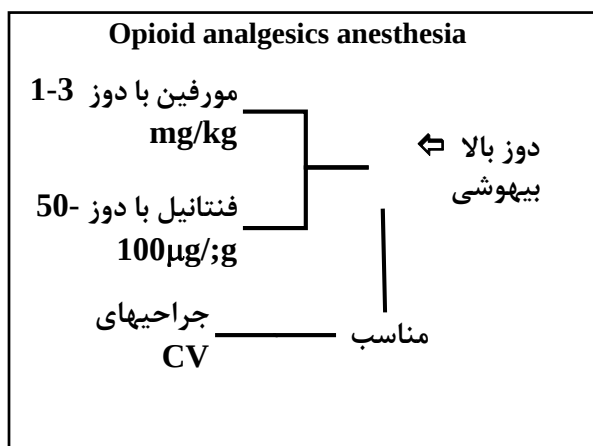
❖ تهوع و استفراغ در ریکاوری، بالاخص با
opioids

❖ بلوک adrenal estroidogenesis

❖ درانفوزیون طولانی : کاهش BP

❖ اختلال در بالانس الکترولیتی

❖ Oliguria



Arylcycloalkylamines

IM  Ketamine Phencyclidine

IV

Sedation*
Catalepsy*
بی حرکتی
amnesia*

Dissociative Anesthesia

جدایی در ۱۵ ث ، عدم هوشیاری در ۳۰ ث
دوام بیهوشی ۱۵-۱۰ د ، بی دردی ۴۰ د ،
فراموشی ۱-۲ س ،

اثرات و دوزاژ

✧ دوزاژ از طریق IV 1-3 mg/kg در عرض ۱ د

✧ دوزاژ از طریق IM 6.5-13 mg/kg

Ketamine

آثار فارماکولوژیک

✧ ↑ تن عضلانی ، ↑ حرکات ، تحریکات روانی

✧ تحریک تنفسی

✧ وجود رفلکس pharyngeal و laryngeal

✧ رفلکس سرفه ↓ و مقاومت مجاری هوایی ↓

✧ فشارخون شریانی ↑ ، ↑ cop

✧ جریان خون مغزی ↑

Ketamine

مصارف بالینی

✧ بی هوشی های کوتاه مدت

✧ درمانهای سرپایی

✧ افراد مسن

Emergence phenomena

دiazepam با دوز 0.2-0.3 mg/kg

Propofol

✧ سریع : مثل تیوباریتوراتها

✧ سدیشن طولانی

✧ خطر تجمع ↓

✧ ریکاوری سریع

✧ ضد استفراغ

✧ پس از قطع دارو می توان بیمار را حرکت داد

(cont) Propofol

فارماکوکینتیک

✧ نیمه عمر انتشار 2-8min

✧ نیمه عمر بیولوژیک 30-60min

✧ متابولیسم در کبد :

✧ کنژوگاسیون گلوکروناید

✧ کنژوگاسیون سولفات

✧ 1% بدون تغییر

(cont) Propofol

اثرات فارماکولوژیک

✧ تنفسی مثل thiopl ، آپنه

✧ در عروق باعث ↓ sys b.p و ↓ مقاومت محیطی

✧ درد

✧ حرکات عضلانی

✧ hypersensitivity و

✧ ↓ a.b.p به میزان 30% به علت vascular vasodilatation

✧ در صورت جاگذاری endotracheal tube ، عدم تغییر a.b.p

(cont) Propofol

دوزاژ

❖ از طریق IV با دوزاژ 2mg/kg

❖ بیهوشی ممکن است با انفوزیون مداوم دارو مخلوط با opioids ایجاد گردد

❖ بیهوشی ممکن است بدنبال تزریق وریدی پروپوفول با تجویز بعدی N2O ادامه یابد



داروهای بی هوش کننده عمومی