

نظري

64

115

كلية الصيدلة
السنة الرابعة

Clinical Anesthesia (1)

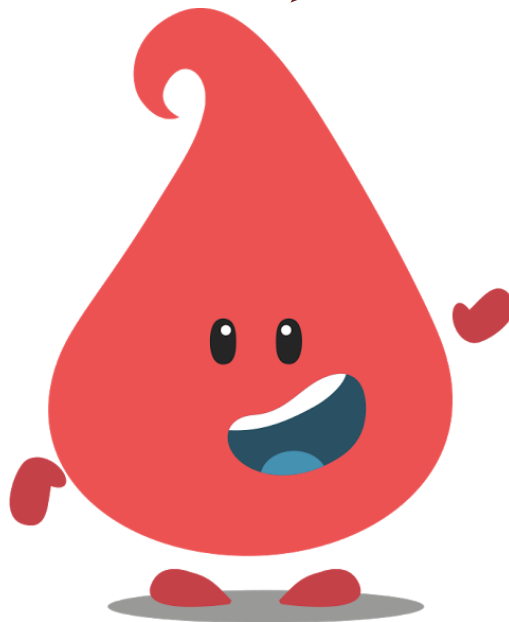
د. رشاد مراد

الفارما والصيدلة السريرية

1/12/2015

RB Pharmac

سنتحدث في هذه المحاضرة عن أسس التخدير والأدوية المستخدمة فيه.





ممارسة علم التخدير:

- ممارسة علم التخدير هو ممارسة طبية.
- التقييم قبل العملية الجراحية: كسؤال المريض عن الأمراض التي يعاني منها، ما هي الأدوية التي يتناولها نتيجة هذه الأسئلة والأجوبة يختار الطبيب مادة التخدير وطريقة التخدير الأنسب للمريض.
- التدبير أثناء العملية: كالقدرة على التعامل مع أي طارئ خلال العملية، وإعادة الوعي للمريض بعد العملية الجراحية.
- الرعاية ما بعد العملية الجراحية: كتقديم مجموعة من النصائح بعد العملية للمريض.
- التخدير هو دواء في الفترة المحيطة بوقت الجراحة.
- التخصصات الفرعية في علم التخدير:
 - 1. طب الرعاية الحرجة 2. تدبير الألم
- يتطلب التخدير:
 - 1. نظام التنفس 2. جهاز التخدير
- مراقبة المريض: وعلاماته الحيوية من ضغط ونبض الخ.
- الصيدلة السريرية للتخدير تتضمن:
 - العوامل المحرّضة للتخدير
 - المخدرات الاستنشاقية
 - العوامل الحاجبة للوصل العصبي العضلي و عوامل الانعكاس
 - المخدرات الموضعية





Practice of anesthesiology:

- Practice of anesthesiology is the practice medicine
- Preoperative evaluation
- Intraoperative management
- Postoperative care
- Anesthesiology is perioperative medicine
- Subspecialty of anesthesiology:
 - 1. Critical care medicine 2. Pain management
- Anesthetic equipment:
 - 1. Breathing system 2. Anesthetic machine
- Patients monitors
- Clinical pharmacology for anesthesia
 - Induction agents
 - Inhalation anesthetics
 - Neuromuscular blocking agents & reversal agents
 - Local anesthetics





الغازات الطبية:

الغاز	حجم الاسطوانة الصغيرة من الغاز (بالليتر)	حجم الاسطوانة الكبيرة من الغاز (بالليتر)	الضغط (بالبساي)	اللون	Gas
الأوكسجين	625-700	6000-8000	1800-2200	أبيض	غاز
الهواء	625-700	6000-8000	1800-2200	لا لون له	غاز
أوكسيد النتروز	1590	15900	745	أزرق	سائل
النيتروجين	625-700	6000-8000	1800-2200	أسود	غاز

Medical gas:

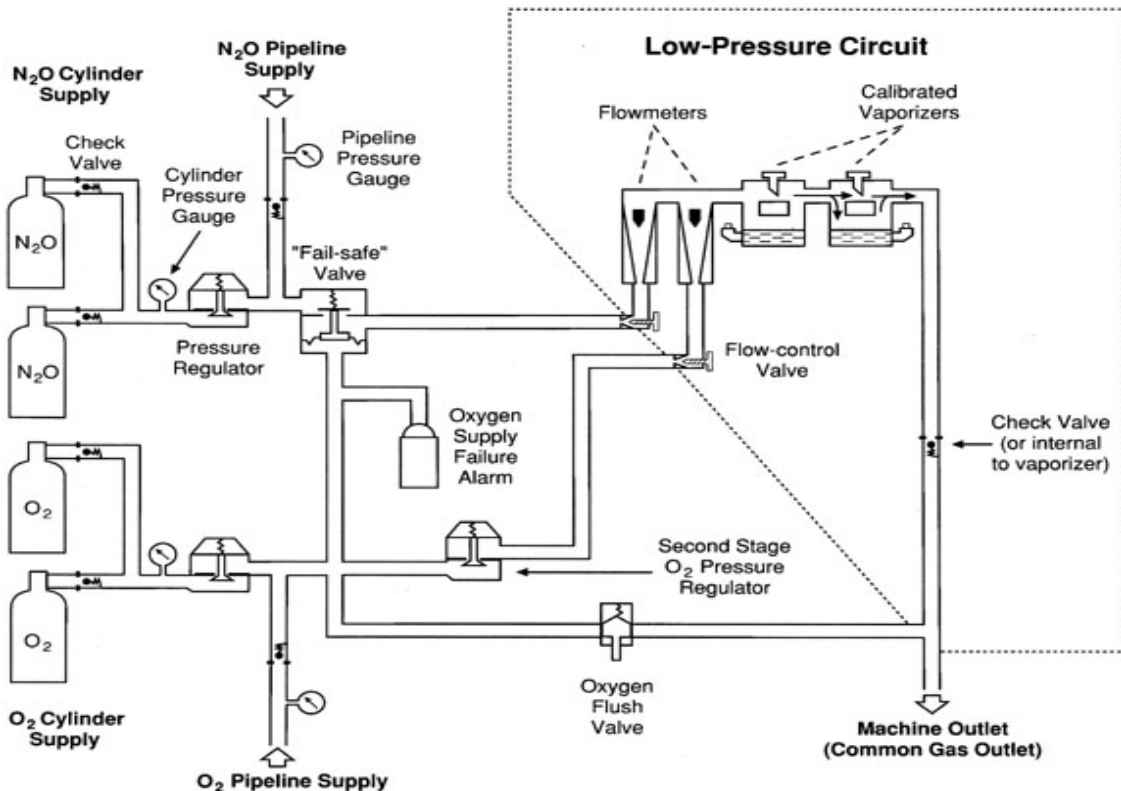
Form	Color	Pressure(psi)	H-cyl(L)	E-cyl(L)	Gas
Gas	White	1800-2200	6000-8000	625-700	O2
Liquid	?	1800-2200	6000-8000	625-700	Air
Gas	Blue	745	15900	1590	N2O
Gas	Black	1800-2200	6000-8000	625-700	N2



جهاز التخدير Anesthesia machine: وهو الجهاز الأكبر الموجود في غرف العمليات، وتتلخص وظيفته في تأمين هواء استنشاقى للمريض، فيأخذ المريض حاجته من الأوكسجين، وعندما يزفر المريض يأخذ الجهاز هواء الزفير ويجري عليه عملية فلترة بإخلائه من غاز ثاني أوكسيد الكربون ويقوم المريض باستنشاقه مرة أخرى.



Diagram of a generic two-gas anesthesia machine:



مخطّط لآلة التخدير العامّة ذات الغازين:

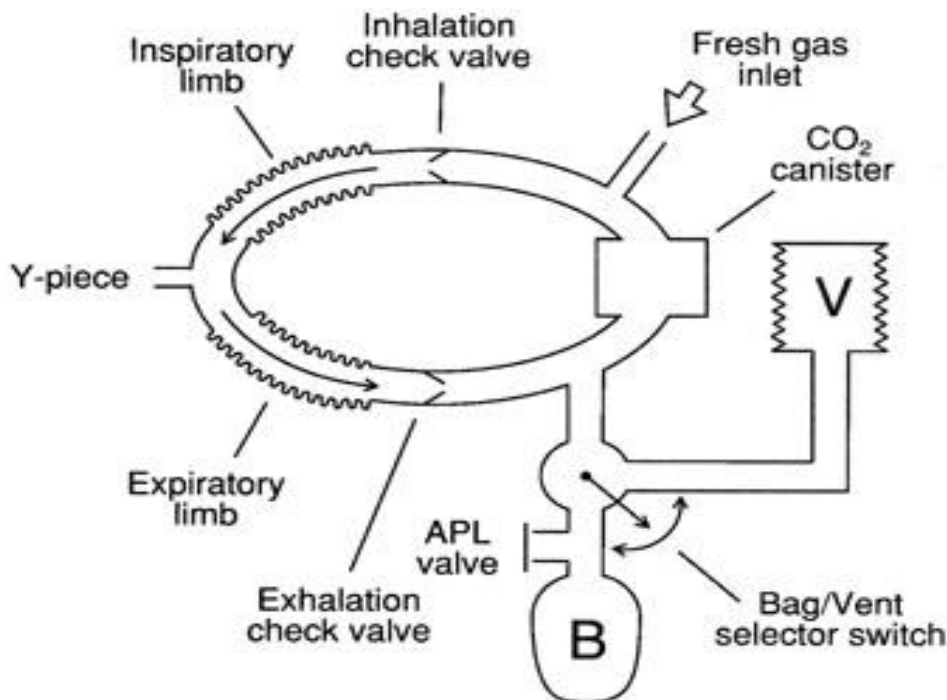
كما نلاحظ في أسفل المخطّط وجود اسطوانات (Cylinder) من غاز الأوكسجين موصولة للجهاز، أو يؤمّن غاز الأوكسجين عن طريق أنابيب غازيّة (Pipeline) موصولة إلى شبكة الغازات المركزيّة في المشفى، ويذهب هذا الأوكسجين إلى مقياس التدفق Flow meter وبدوره يتحكّم بمعدّل تدفق الغاز تبعاً لكم يحتاج المريض من اللترات في الساعة.

أمّا الغاز المخدّر الآخر فهو غاز أوكسيد النتروزو ويؤمّن أيضاً عن طريق اسطوانات غازيّة أو أنابيب موصولة إلى الجهاز ويتّبع نفس المسار فيذهب إلى مقياس التدفق وهنا يلتقي غاز الأوكسجين مع غاز أوكسيد النتروزو ليتابعا طريقهما ويلتقيان بمادّة مخدّرة ثالثة تكون على شكل سائل ويصبح المريض قادراً على استنشاق هذه المواد عبر المرذاذ Vaporizer.

وهناك مرذاذان two vaporizers يتحكّم الطبيب بهما.

نلاحظ أنّ للأوكسجين مساراً ثانياً إلى منطقة الخروج على الفور دون أن يسلك مسار غاز أوكسيد النتروزو، ويلجأ الطبيب إلى هذا المسار (Oxygen flush valve) عندما يعاني المريض خلال العمليّة الجراحية من نقص أكسجة فيتمّ تعويض الأوكسجين بأقصى سرعة ممكنة.

Components of the circle system:



مكونات دائرة التنفس:

إن مكان خروج الغاز النقي في المخطط السابق موصول مع دائرة التنفس، فبعد خروج الغازات من جهاز الاستنشاق يعبر صمام Inhalation Valve يسمح بمرور الغازات باتجاه واحد ويمنع عودتها في الاتجاه الآخر، وبعدها إلى الـ Y- piece المرتبطة بأنبوب يوضع على فم المريض.

يستنشق المريض الهواء، وعند القيام بالزفير سيمر الهواء المزفور بصمام الزفير Exhalation valve وبعدها سيُخذ منحيين، فإما أن يذهب إلى الكيس المطاطي وذلك إن لم يتحكم الطبيب بالتنفس بشكل آلي، فيضغط على هذا الكيس دافعاً الهواء إلى علبة تتخلص من غاز CO2 (CO2 canister) ويندمج بعدها من غاز الاستنشاق.

أما إن كان الجهاز يعمل آلياً فيتم استخدام المنفسة ventilator وعند امتلائها بالغاز سيخرج إلى عبوة غاز ثاني أكسيد الكربون CO2 canister لتتخلص منه ويندمج بعدها هواء الزفير مع غاز الاستنشاق ليصل مجدداً إلى المريض.

وبعد انتهائنا من جهاز التحدير سننتقل لأجهزة المراقبة لمعرفة العلامات الحيوية عند المريض:



ضمن آلة التخدير هناك جهاز يقوم بالمناطرة ولهذه المناطرة نوعان فهي إما عيارية أو تخصصية:

(المناطرة العيارية ونراقب فيها ما يلي:

• الأكسجة:

○ الغازات المستنشقة: وتعمل كمحلل الأوكسجين oxygen analyzer.

○ أكسجة الدم: يقيس نسبة الأوكسجين في الدم أثناء النبض.

• التهوية:

○ القياس المستمر لمستوى غاز ثاني أوكسيد الكربون في هواء الزفير عن طريق جهاز يدعى بالكابنوغراف capnography.

• الدوران:

○ تخطيط كهربائي للقلب بشكل مستمر.

• ضغط الدم الشرياني:

○ بالطريقة الباضعة (مباشرة) ويتم فيها اختراق جدار الوعاء الدموي وقياس الضغط داخله (مثل القثطرة) أو غير الباضعة ولا يحدث اختراق للأنسجة ويتم قياس الضغط عن طريق استقبال إشارات من خارج الجسم.

○ أصوات النبض أو القلب عن الطريق التسمع عن طريق سماعة أو بالخط الشرياني¹.

• حرارة الجسم

¹ للاطلاع : معنى الخط الشرياني: an arterial blood monitoring system consisting of a catheter inserted into an artery and connected to pressure tubing, a transducer, and a monitor. The device permits continuous direct blood pressure readings as well as access to the arterial blood supply when samples are needed for analysis.





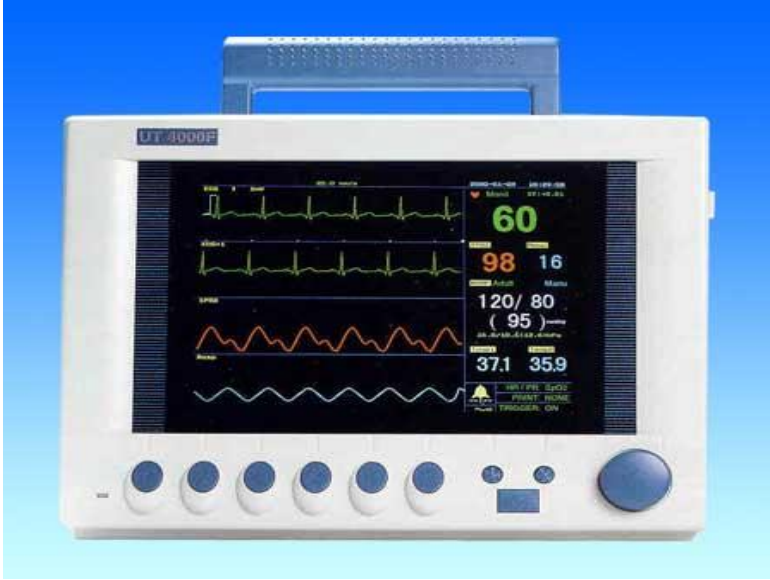
Standard monitors:

- Oxygenation
 - Inspired gas²: oxygen analyzer
 - Blood oxygenation: pulse oximetry
- Ventilation
 - Continual end-tidal CO₂ by capnography
- Circulation
 - Continual ECG
 - Arterial blood pressure: invasive or noninvasive
 - Pulse or heart sounds by auscultation or a-line
- Body temperature

²any gas that is being inhaled



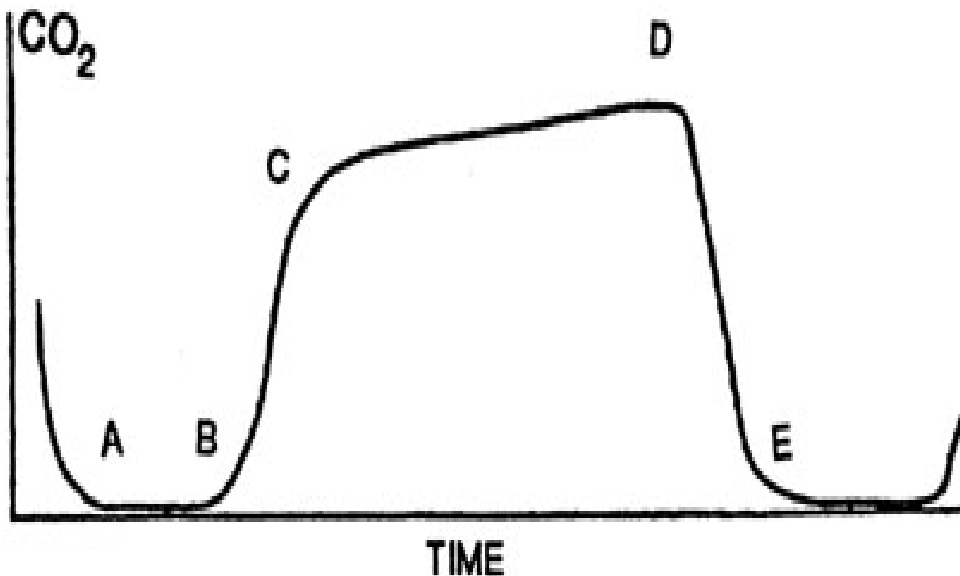
Monitor



يوضح هذا الجهاز العلامات الحيوية
لمريض، كعدد ضربات القلب، الضغط،
درجة الحرارة، ومخطط القلب الكهربائي.

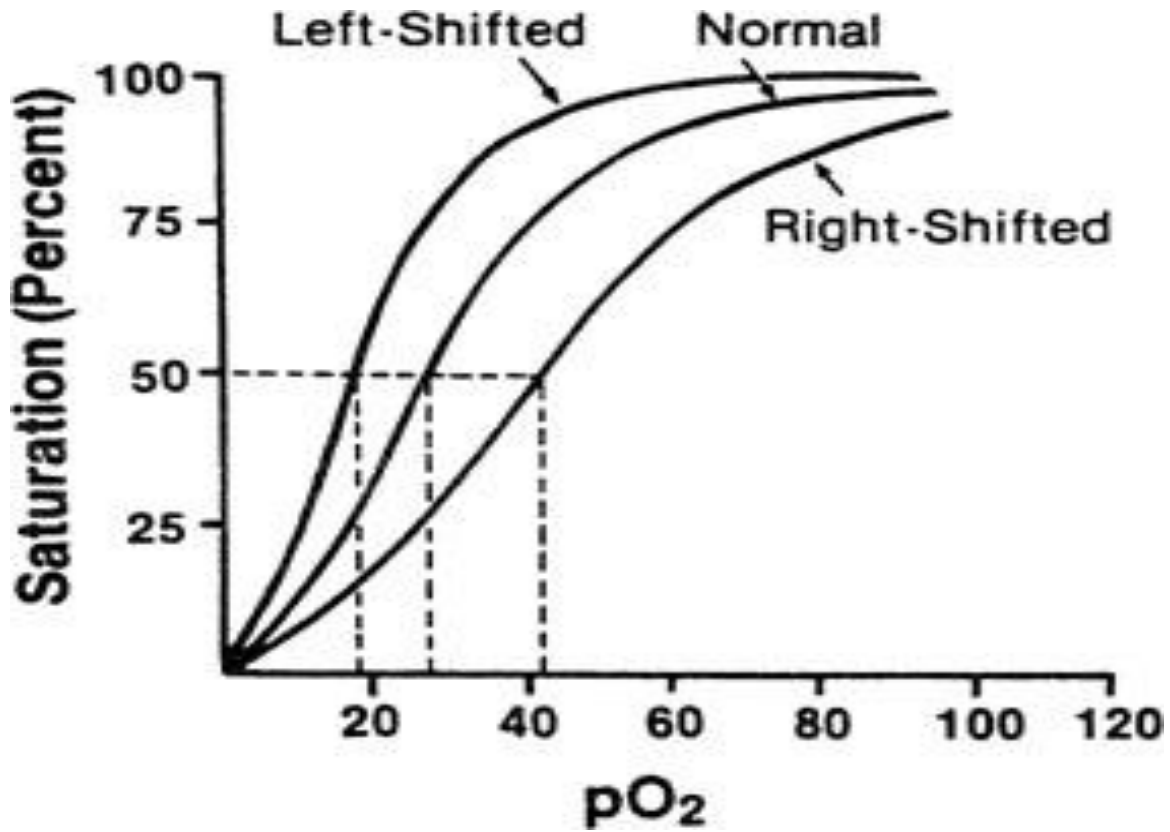
End-tidal CO2 monitor– capnography

جهاز capnography يوضح تركيز CO2 ضمن الرئتين ويعطي التركيز على شكل مخطط:
فمثلاً من النقطة A إلى B يكون التركيز منخفض وهذا يدل على أن التركيز لهواء
الاستنشاق، من النقطة C إلى D فهو هواء الزفير، والنقطة E تعود من جديد إلى الشهيق،
ويعطي الجهاز المخطط بشكل مستمر.



Relationship between O₂ saturation & P_{O₂}

العلاقة بين درجة إشباع الأوكسجين وضغط الأوكسجين:



توضّح الصورة المنحني للإنسان الطبيعي.

والمنحني لزيادة ألفة الأوكسجين للهيموغلوبين Left-shifted.

والمنحني لانخفاض ألفة الأوكسجين للهيموغلوبين Right- shifted .

توضيح للاطلاع:

Shift to the left: an increased oxygen affinity of hemoglobin.

Shift to the right: a decreased oxygen affinity of hemoglobin.



Special monitors:

- CVP – volume status
- PA – PAP, CO, mixed venous oximetry
- TEE – volume, contractility, ischemia
- CNS – ICP, EEG, evoked potential

المناظرة التخصصية:

- الضغط الوريدي المركزي Central venous pressure الضغط داخل الوريد الأجوف العلوي، فإن كانت قيمته مرتفعة فكمية الدم التي تعود للقلب كبيرة، فهناك خلل ما كاحتباس السوائل، وإن كان منخفضاً فكمية الدم قليلة وهناك خلل أيضاً كوجود نزوفات أو زيادة في التبول لدى المريض، فلذلك مؤشرات سريرية معينة.

كيف يقاس هذا الضغط؟

عن طريق جهاز يدعى بـ **Swan-Ganz catheter** ، وهو عبارة عن قثطار يدخل إلى الوريد تحت الترقوة ثم إلى الوريد الأجوف العلوي ويقاس الضغط فيه.

- بعدها يذهب إلى الأذينة اليمنى ويكمل في مجرى الدم الطبيعي إلى البطين الأيمن وبعدها للشريان الرئوي ويقاس الضغط فيه أيضاً **Pulmonary Artery pressure (PAP)** ويفيد لمعرفة نتاج القلب **CO (cardiac output)** بمعرفة كم يضخ القلب من الدم في هذا الشريان.

ويقاس أيضاً نسبة الأوكسجين المرتبطة مع الهيموغلوبين في الدم **mixed venous oximetry** (أي في الشريان الرئوي) قبل انتقاله إلى الرئتين، ويفيد في معرفة طرح



الأوكسجين فإن كانت كبيرة فالقلب لا يقوم بضخّ الدم إلى جميع أنحاء الجسم ولا يأخذ الجسم حاجته من الأوكسجين وبالتالي طرحه.

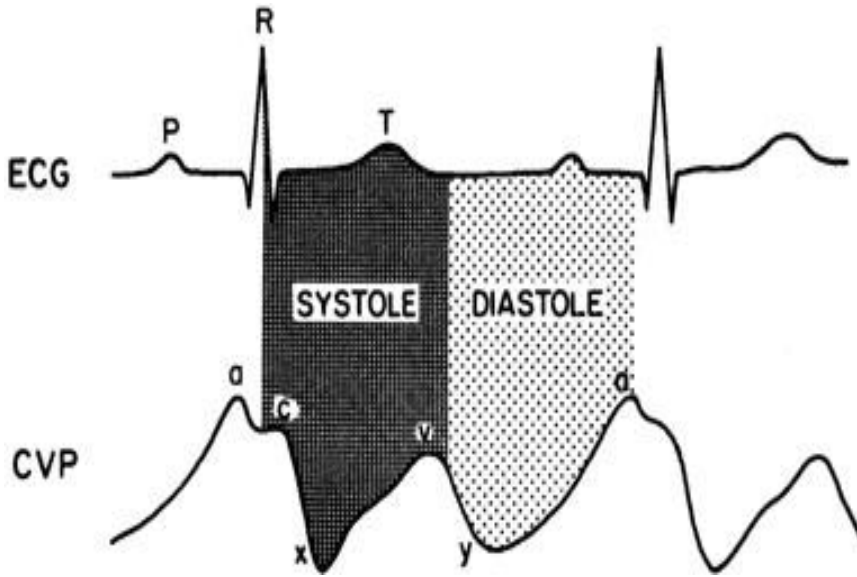
- أما تقنية تخطيط صدى القلب عبر المريء TEE فهي اختصار لـ transesophageal echocardiogram فباستخدام جهاز الإيكو يوصل الشريط إلى المريء وعندما يصل إلى مستوى القلب تؤخذ صورة له عن قرب لمعرفة حجمه وقلوصيته وإن كان هناك نقص في التروية أم لا، فله دور في الكشف عن وجود أمراض شريانية أو إكليلية، (لايوضع الجهاز على الصدر حتى لاتعطي صورة متداخلة مع القلب والرئة والأضلاع)
- أما فيما يخص الجهاز العصبي المركزيّ يقاس الضغط داخل القحف Intracranial pressure (ICP) وهو تركيز السائل الدماغي الشوكي في أجواف القحف وفي الفراغ بين الدماغ والقحف، ارتفاعه يدل على وجود ورم أو نزوف.

ويتم قياسه بطريقتين:

إما بطريقة مباشرة ببزل السائل الدماغي الشوكي وهي طريقة حرجة للغاية وبحاجة إلى اختصاصيين.

أو عن طريق التخطيط الكهربائي للدماغ ECG (Electroencephalography) ويقيس الفعالية الكهربائية للقشرة الدماغية ويعطيها على شكل مخطط، ومن خلال المخطط يستدل على الضغط بطريقة غير دقيقة تماماً ولكنها تنقص الخطر على المريض ولانكون بحاجة إلى اختصاصيين، ويتم قياس الجهد المحرّض كذلك evoked potential.

CVP wave form and ECG

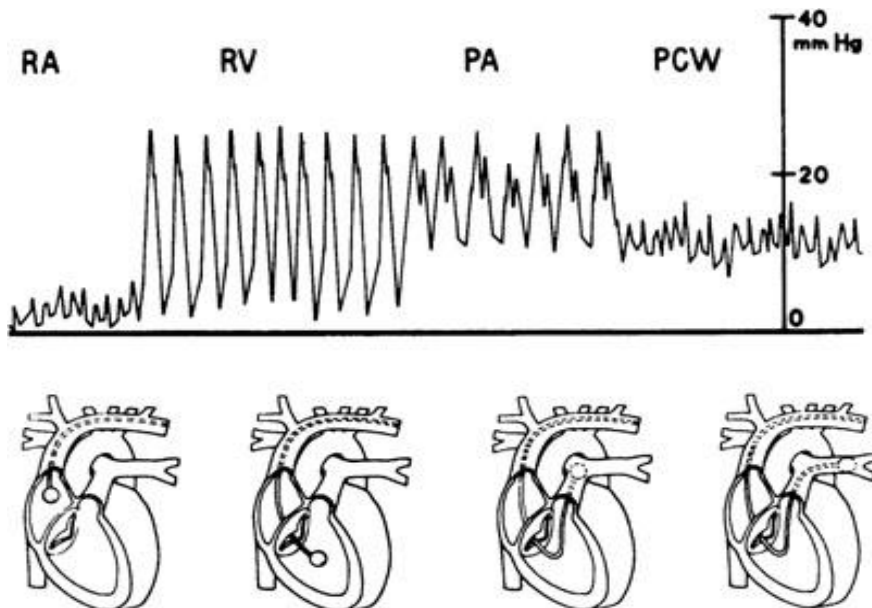


شكل الموجة للضغط الوريدي
المركزي، والتخطيط الكهربائي
للدماغ في طوري الانقباض
والانبساط.

Pressure wave form during PAC insertion:

يوضح الخط البياني موجات الضغط الناتجة عن إدخال قثطرة إلى الشريان الرئوي
.Pulmonary artery catheterization

يشير الرمز RA إلى الأذينة اليمنى، والرمز RV إلى البطين الأيمن، والاختصار PA إلى
الشريان الرئوي، أما الاختصار PCW (pulmonary capillary wedge) يدعى الضغط
الإسفيني في الشعيرات الرئوية.

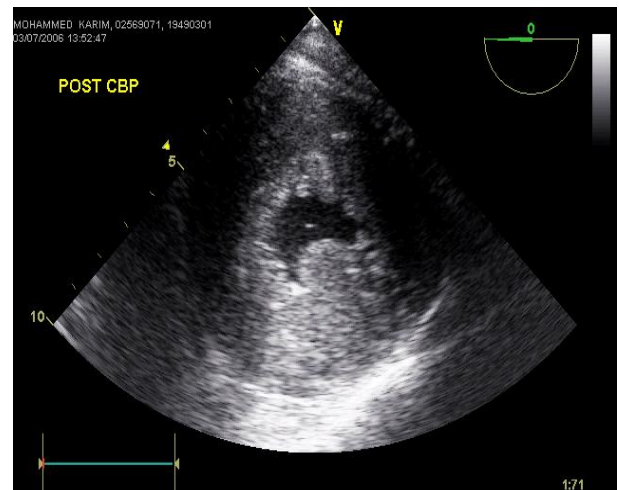
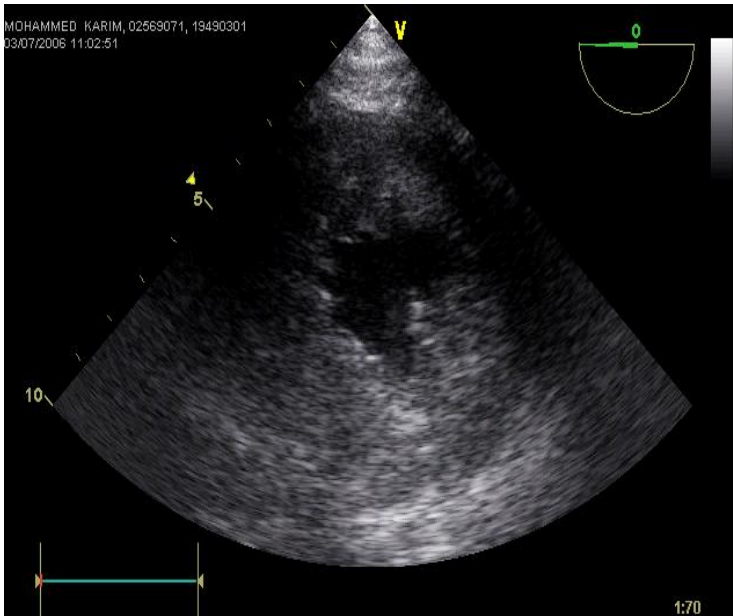


PCW meaning:(للاطلاع)

Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) provides an indirect estimate of left atrial pressure (LAP). Although left ventricular pressure can be directly measured by placing a catheter within the left ventricle, it is not feasible to advance this catheter back into the left atrium. LAP can be measured by placing a special catheter into the right atrium then punching through the interatrial septum; however, for obvious reasons, this is not usually performed because of damage to the septum and potential harm to the patient.

TEE Monitor:

المناظرة بتقنية تخطيط صدى القلب عبر المريء:





العوامل المحرّضة: تعطى هذه الأدوية وريدياً

البنزوديازيبينات (ميدازولام، ديازيبام)، بروبوفول، إيتوميدات، تيوبنتال، كيتامين، الأفيونات (فيتانيل، سوفينتانييل، ريميونتانييل).

تكون انحلالية هذه المواد في الدم عالية وتصل إلى الدماغ بشكل سريع، وستؤدي إلى تخدير سريع، لكنها في المقابل ستخرج من الدماغ بسرعة أيضاً وسيعود الوعي للمريض. فنحن بحاجة إلى تسريب وريدي مستمر، أو إعطاء هذه الأدوية مع غازات الاستنشاق المخدرة بشكل مستمر.

البنزوديازيبينات:

- تستخدم كأدوية قبل العملية الجراحية بهدف تقليل التوتر والقلق عند المريض، ومركنة، ومحرّضة للتخدير.
- تثبيط قليل للقلب والأوعية الدموية.
- خفض استجابة التهوية لغاز ثاني أكسيد الكربون³ (أي تنقص معدل التنفس)
- تقليل استهلاك الأوكسجين الدماغية، ومن تدفق الدم إلى الدماغ، ومن الضغط داخل القحف⁴.

البروبوفول:⁵

- يستخدم للتخدير، وللتسريب الصياني، وللتسريب بهدف التكرين.
- ينقص من المقاومة الوعائية الجهازية⁶ ومن ضغط الدم، ومن تقلص القلب، ومن الحمولة السابقة، ويسبب انخفاضاً واضحاً لضغط الدم.

³ فكما نعلم ارتفاع تركيز CO₂ في الدم أم انخفاض الأوكسجين يزيد من معدل التنفس ليقوم بالمعاوضة، وهذا الدواء يثبط حدوث هذه الاستجابة.

⁴ وهذه التأثيرات على الدماغ مشتركة مع كافة الأدوية.

⁵ يتمتع بزمان تأثير قصير، وإطراحه من الجسم سريع.





Induction agents:

Benzodiazepine (Midazolam, diazepam), Propofol, Etomidate, Thiopental, Ketamine, Opioids (Fentanyl, Sufentanil, Remifentanyl)

Benzodiazepines:

- Use for premedication, sedation and induction
- Minimal CV depression
- Depress ventilatory response to CO₂
- Reduce cerebral oxygen consumption, cerebral blood flow and ICP

Propofol:

- Use for induction, maintenance infusion and sedation infusion
- Decrease SVR, BP, cardiac contractility, preload and cause significant hypotension

^eSystemic vascular resistance





- يسبب تثبيطاً تنفسياً عميقاً.
- وينقص من تدفق الجريان الدموي إلى الدماغ، ومن الضغط داخل القحف.
- انخفاض معدل الغثيان أو القيء بعد العملية الجراحية.

إيتوميدات:

- يستخدم كمحرّض للتخدير.
- له تأثيرات قليلة على الجهاز القلبي الوعائي.
- وتثبيطاً للتهوية أقل مقارنة مع التيوبنتال أو الديازيبينات.
- ينقص من معدل الاستقلاب الدماغى، ومن الجريان الدموي الدماغى ومن الضغط داخل القحف.
- التسريب طويل الأمد له يؤدى إلى كبح هرمونات قشر الكظر (غالباً إعطاؤه مرة واحدة يمكن أن يسبب تثبيطاً لإفراز الكورتيزون).

التيوبنتال:

- يستخدم من أجل التحريض والتركين.
- ينقص من ضغط الدم تبعاً لتأثيره الموسع للأوعية، وينقص من الحمولة السابقة.
- يزيد من معدل ضربات القلب تبعاً لتأثيرها الحال للمبهم المركزي.
- ينقص استجابة معدل التهوية لزيادة غاز ثاني أوكسيد الكربون أو لنقص الأكسجة.
- ينقص من استهلاك الأوكسجين الدماغى، ومن الجريان الدموي الدماغى، ومن الضغط داخل القحف.





- **Profound respiratory depression**
- **Decrease cerebral blood flow and ICP**
- **Low rate of postoperative nausea and vomiting**

Etomidate:

- **Use for induction**
- **Minimal effect on CV system**
- **Less ventilation depression than thiopental or benzodiazepines**
- **Decrease cerebral metabolic rate, CBF⁷ & ICP⁸**
- **Long-term infusions lead to adrenocortical suppression**

Thiopental:

- **Use for induction and sedation**
- **Decrease BP due to vasodilation and decrease of preload**
- **Increase HR due to central vagolytic effect**
- **Decrease ventilatory response to hypercapnia and hypoxia**
- **Decrease cerebral O₂ consumption, CBF & ICP**

⁷ Cerebral Blood Flow

⁸ Intra Cranial Pressure





الكيتامين:

- يستخدم للتحريض.
- يزيد ضغط الدم الشرياني، وعدد ضربات القلب، ونتاج القلب، وضغط الشريان الرئوي⁹، وعمل العضلة القلبية.
- لذا يتم تجنبه عند من يعاني من أمراض الشرايين الإكليلية أو في حالات ارتفاع ضغط الدم غير المسيطر، أو في حالات أم الدم الشريانية.
- مفيد في صدمة نقص حجم الدم الحاد.
- تثبيط أقل للتهوية.
- تأثير موسّع للقصبات قوي.
- زيادة إفراز اللعاب.
- زيادة الاستهلاك الدماغي من الأوكسجين، و التدفق الدموي الدماغي، و الضغط داخل القحف.
- قد يؤدي إلى حدوث نفضات عضلية.
- وله تأثيرات جانبية محاكية للذهان غير مرغوبة.

⁹إن هذا الدواء عكس الأدوية السابقة، فينبه الجهاز الوديّ مؤدياً إلى زيادة الضغط وعدد ضربات القلب والقلوصية.





Ketamine:

- Use for induction
- Increase ABP, HR, CO, PAP and myocardial work.
- Avoid in CAD, uncontrolled HTN and arterial aneurysm
- Benefit for acute hypovolemic shock
- Minimal ventilatory drive depression
- Potent bronchodilator
- Increase salivation
- Increase cerebral O₂ consumption, CBF and ICP
- May has myoclonic activity
- Undesirable psychotomimetic side effect

CAD: coronary artery disease

HTN: hyper tension





الأفيونات:

- فينتانيل، سوفينتانييل، ريمييفنتانييل.
- تأثيرات قليلة على الجهاز القلبي الوعائي (CV Cardio vascular).
- ينقص التهوية، وينقص معدل التنفس (RR) Respiratory rate.
- يزيد صلابة الجدار الصدري فيمنع التهوية الكافية.
- ينقص من استهلاك الأوكسجين الدماغي، ومن الجريان الدموي الدماغي، ومن الضغط داخل القحف.
- التأثيرات على الجهاز الهضمي: بطء في زمن الإفراغ المعدي، ويسبب مغصاً صفراوياً.

المخدّرات المعطاة استنشاقاً:

- أوكسيد النتروزو والكلوروفورم والإيتر وهي من أوائل المخدّرات العامّة المقبولة عالمياً.
- لم يعد الميتوكسي فلوران والإينفلوران مستخدما بسبب سميتهما العالية وفعاليتهما.
- العوامل المخدّرة الحاليّة الاستنشاقية: أوكسيد النتروزو، الهالوتان، الإيزوفلوران، الديسفلوران، السيفوفلوران.

الحرائك الدوائية للمخدّرات الاستنشاقية:

القطب، التوزّع، الاستقلاب، الإطراح





Opioids:

- Fentanyl, sufentanil and remifentanyl
- Minimal CV effect
- Depress ventilation, decrease RR
- Induce chest wall rigidity to prevent adequate ventilation
- Decrease cerebral O₂ consumption, CBF & ICP
- GI effect: slow gastric emptying time, cause biliary colic

Inhalation anesthetics:

- Nitrous oxide, chloroform and ether were the first universally accepted general anesthetics
- Methoxyflurane and enflurane are no longer used because of toxicity and efficacy
- Current inhalation agents: nitrous oxide, halothane, isoflurane, desflurane, sevoflurane

Pharmacokinetics:

Uptake, Distribution, Metabolism, Elimination





العوامل المؤثرة على تركيز الغاز المخدر ضمن الهواء المستنشق (F_i):

يعبر F_i عن تركيز الغاز المخدر في الهواء المستنشق قبل دخوله الرئتين.

- معدل تدفق الغاز الجديد والذي تم التحكم به من خلال Flow meter
- الحجم ضمن دائرة التنفس: كلما كان الحجم أكبر كلما تمدد الغاز بشكل أكبر وكان التركيز أقل.
- الامتصاص للجزيئات الغازية بواسطة آلة أو بواسطة دائرة التنفس.

العوامل المؤثرة على التركيز ضمن الأسناخ (F_A):

القبط

(1) التهوية (2) التركيز

القبط: وهي العملية الأهم وهي أساس حدوث التخدير.

كما ذكرنا فإن F_i تركيز الغاز المستنشق، و F_A تركيز الغاز في الأسناخ الرئوية.

- العوامل المخدرة التي تؤخذ للدوران الرئوي من أجل التحريض على التخدير تكون نسبة التراكيز فيها F_A/F_i أقل من 1 (يقصد بذلك عند بداية أخذها).
- كلما ازداد القبط:
 - ازداد الفرق بين التركيز في الأسناخ وتركيز الغاز المستنشق وانخفضت النسبة F_A/F_i .
 - تباطأ معدل ارتفاع تركيز المادة المخدرة في الأسناخ.
 - تباطأ معدل التحريض.





Factors affecting inspiratory concentration (FI):

- Fresh gas flow rate
- Volume of breathing circuit
- Absorption by machine or breathing circuit

Factors affecting alveolar concentration (FA):

Uptake

(1) Ventilation (2) Concentration

Uptake:

- Anesthetic agents are taken up by pulmonary circulation during induction ($FA/FI < 1$)
- The greater the uptake
 - The greater the difference between FA and FI (lower FA/FI)
 - The slower the rate of rise of the alveolar concentration
 - The slower rate of induction





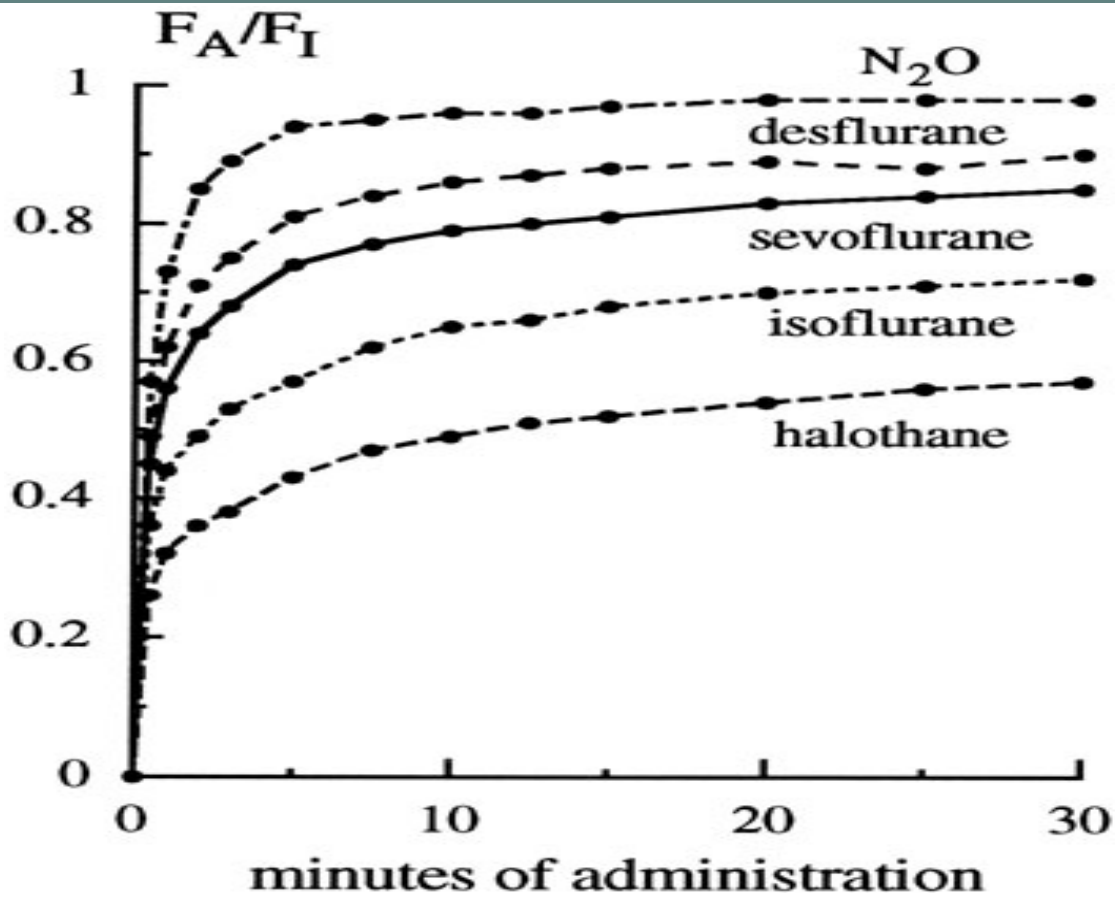
لنوضح الفكرة أكثر:

عند إعطاء غاز التخدير المستنشق سيستقر في الرئتين، ويقوم الدم بقبض الجزيئات الغازية إليه وينقلها إلى كافة أنحاء الجسم وخصوصاً إلى الدماغ، وسيستمر الدم بالنقل حتى يتم الإشباع في كافة الأنسجة.

وفي حال قام الدم بالإشباع ستتراكم الجزيئات الغازية داخل الأسناخ ويرتفع التركيز تدريجياً FA إلى أن يصل إلى تركيز مساو للتركيز في الهواء الاستنشاقي FI وحينها يحدث التخدير.

ولذا حتى يحدث التخدير يجب أن يكون $FI = FA$

Anesthetic Uptake:



يوضح الشكل اختلاف النسبة FA/FI تبعاً لاختلاف أنواع الغازات المخدرة.





العوامل المؤثرة على قبض المخدر:

- انحلاليته في الدم
- الجريان الدموي إلى الأسناخ
- الفرق في الضغط الجزئي بين الغاز والدم الوريدي

Factors affecting anesthetic uptake

- Solubility in the blood
- Alveolar blood flow
- The difference in partial pressure between gas and venous blood

أولاً: الانحلالية في الدم:

- معامل التجزئة: نسبة تركيز الغاز المخدر في طورين في مرحلة التوازن (عند تساوي الضغوط الجزئية)، وكلما كان انحلال الجزيئات في الدم أكثر كلما كان القبط (قبض الدم للجزيئات من الرئتين) أعلى وأسرع.

هل سيحصل التخدير بشكل سريع أم بطيء إن كانت الجزيئات منحلة في الدم؟

عند دخول الجزيئات الغازية المنحلة في الدم إلى الأسناخ الرئوية عن طريق الاستنشاق ستصادف الأوعية الدموية هناك وتنحل بشكل سريع في الدم ولن تولد ضغطاً جزيئياً كبيراً فيه.

وباعتبارها منحلة في الدم فلن تكون انحلاليته في الدم عالية، وستتأخر في الوصول إلى الدماغ وإن وصلت فلن تلبث فيه طويلاً.





لذا فإن التخدير سيكون بطيئاً ونحتاج إلى كميات كبيرة من الغازات لتحقيق مساواة بين الضغط الجزئي في الأسناخ والضغط الجزئي في الدم والضغط في الجملة العصبية المركزية (في الدماغ).

وفي الانحلاية العالية سيزداد قبط الدم للجزئيات وبالتالي سيقبل التركيز ضمن الأسناخ (FA) وسيزداد الفرق مع تركيز الغاز الاستنشاقي FI وبالتالي انخفاض القيمة FA\FI أكثر وبطء التخدير أكثر.

وبالعكس عند دخول جزيئات غازية غير منحلة، تكون كارهة للدم وستولد ضغطاً جزئياً مرتفعاً وإشباعاً للدم على الفور، وعند وصولها إلى الدماغ يكون بيئة ملائمة لبقائها فيه.

النتيجة: انحلاية عالية، قبط كبير، تخدير بطيء

انحلاية قليلة، القبط بطيء، تخدير سريع.

• كلما ارتفع معامل التجزئة بين الغاز والدم:

○ ازدادت انحلاية الغاز في الدم

○ ازداد قبضه من قبل الدوران الرئوي

○ تزايد الضغط الجزئي في الأسناخ بشكل أكثر بطئاً

• وبالنتيجة إطالة زمن التخدير



*Solubility in blood:*

- Partition coefficients: the ratio of the concentration of anesthetic gas in each of two phases at equilibrium (equal partial pressures)
- The higher the blood/gas coefficient
 - The greater the solubility
 - The greater its uptake by pulmonary circulation
 - Alveolar partial pressure rises more slowly
- Induction is prolonged

Partition coefficients of volatile anesthetics at 37 C

Agent	Blood\Gas	Brain\Blood	Muscle\Blood	Fat\Blood
Nitrous oxide	0.47	1.1	1.2	2.3
Halothane	2.4	2.9	3.5	60
Isoflurane	1.4	2.6	4.0	45
Desflurane	0.42	1.3	2.0	27
Sevoflurane	0.65	1.7	3.1	48

يمثل الجدول التالي معاملات التجزئة للغازات الطيارة المخدرة بين الأعضاء المختلفة في درجة 37 سيليزيوس.





ثانياً: الجريان الدموي إلى الأسناخ:

- الجريان الدموي للأسناخ مساو للنتاج القلبي (في حال غياب التحويلة الرئوية¹⁰).
- وعند زيادة نتاج القلب فيحدث:
 - يزداد قبط الغاز المخدر: بسبب ازدياد التروية الدموية للأسناخ فسيقوم الدم بقبط الجزيئات الموجودة في الرئتين بشكل أسرع.
 - يتباطأ معدل ارتفاع الضغط الجزئي للغاز في الأسناخ الرئوية.
 - يتأخر التحريض: بسبب زيادة الجريان الدموي يزداد القبط وبالتالي سيزداد الزمن لحصول التخدير (نتيجة لعدم السماح للجزيئات في التراكم ضمن الرئتين).
- أما في حال انخفاض نتاج القلب: ستتم زيادة جرعة العامل المخدر المنحل: ففي حال نقصان الجريان الدموي ستتراكم الجزيئات الغازية في الرئتين ولن يقوم الدم بقبطها وسيصبح تركيز الغاز في الرئتين مساوياً له في الغاز المستنشق وبالتالي سيحدث تخدير سريع ولكنه قصير الأمد وبالتالي سنحتاج إلى جرعات أكبر من الغاز المخدر.
- يسبب الهالوثان تثبيطاً للعضلة القلبية وبالنتيجة انخفاض نتاج القلب، وإحداث حلقة تلقيم راجع إيجابي، فأدى إلى تقليل الزمن اللازم للوصول إلى التخدير.

للاطلاع: ما هو التلقيم الراجع الإيجابي؟

A process in which a change from the normal range of function elicits a response that amplifies or enhances that change.

وهي العملية التي يؤدي فيها تغير المعدل الطبيعي لوظيفة ما إلى زيادة وتحسين الاستجابة التي سببها هذا التغير.

¹⁰التحويلة الرئوية: حالة فيزيولوجية تنتج عندما تكون التروية الدموية للأسناخ طبيعية لكن تهويتها غير كافية للاطلاع- ويكيبيديا.



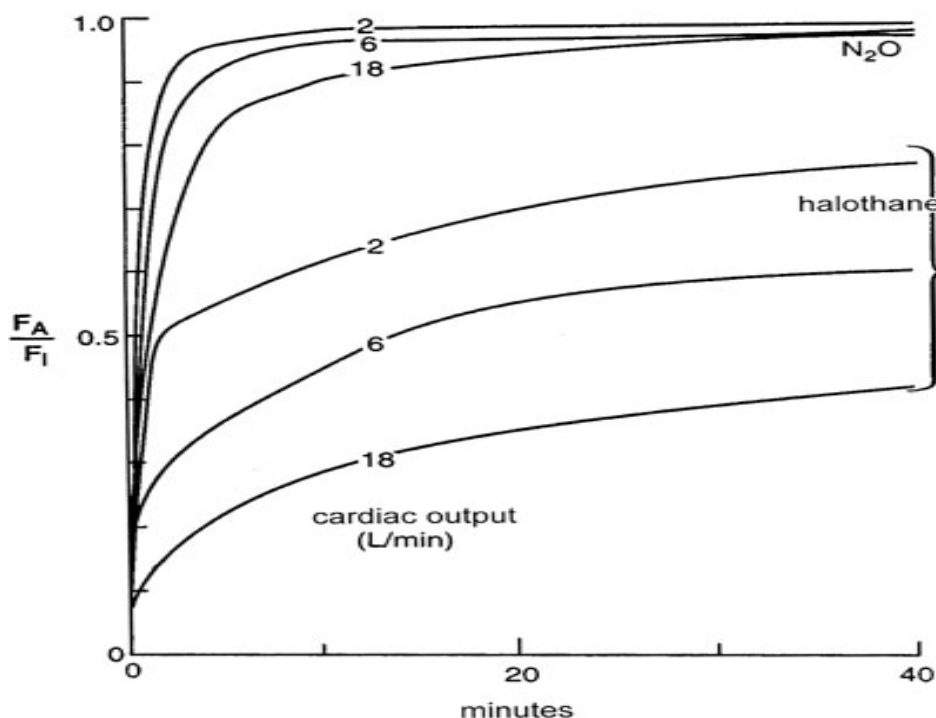


Alveolar Blood Flow

- Equal to cardiac output (in the absence of pulmonary shunting)
- Cardiac output increases
 - Anesthetic uptake increases
 - The rise in alveolar partial pressure slows
 - Induction is delayed
- Low-output states → overdosage with soluble agents
- Myocardial depressant (halothane) → lowering cardiac output → positive feedback loop

Cardiac output and uptake:

مخطط يوضح علاقة القبط بنتاج القلب:



فكما نلاحظ عند زيادة نتاج القلب يزداد القبط فتنخفض النسبة FA/FI أكثر ويزداد بذلك الوقت اللازم للتخدير، وبالعكس عند نقصان نتاج القلب ترتفع النسبة ونحصل على تخدير أسرع.





ثالثاً: اختلاف الضغط الجزئي بين غاز الأسناخ والدم الوريدي:

- يعتمد على مقدار قبط النسج للجزئيات الغازية: في بداية استنشاق المريض للغاز المخدر كان تركيزه في الدم صفر (لتوضع الجزئيات ضمن الرئتين مباشرة) والضغط الجزئي بين الأسناخ والدم مرتفع جداً فسيسعى بعدها الدم إلى قبط الجزئيات بسرعة شديدة، وبعد أن قام بقبط الجزئيات وتوزيعها إلى الأنسجة ارتفع التركيز ضمن الدم وتناقص الفرق في الضغط، وتباطأت عملية القبط.

فكلما ازداد الفرق في الضغط بين الدم والأسناخ ستزداد عملية القبط.
وبالعكس فعند الوصول إلى ضغط متساو تقريباً، سيتباطأ الدم للقيام بقبط الجزئيات.

- العوامل المؤثرة على انتقال المخدر من الدم للأنسجة:

1. انحلال المخدر في النسج (معامل التجزئة بين النسيج والدم).
2. الجريان الدموي إلى النسج.
3. الفرق في الضغط الجزئي بين الدم والنسج.

ونتهي بذلك كل ما يتعلق بعملية القبط ونتنتقل للعامل الثاني المؤثر على تركيز غاز التخدير ضمن الأسناخ FA، فكما ذكرنا فإن العوامل هي القبط والتهوية والتركيز:

التهوية:

- إن زيادة تهوية الأسناخ:
 - تعوّض باستمرار المخدر الذي يؤخذ إلى مجرى الدم.
 - تحافظ على تركيز أفضل للمخدر في الأسناخ.
- إن تثبيط التهوية (كما في الهالوثان):
 - ينقص من معدل ارتفاع تركيز المخدر في الأسناخ الرئويّة.





The Partial Pressure Difference between Alveolar Gas and Venous Blood:

- Depends on tissue uptake
- Factors affecting transfer of anesthetic from blood to tissue:
 1. Tissue solubility (tissue/blood partition coefficient)
 2. Tissue blood flow
 3. The difference in partial pressure between arterial blood and tissue

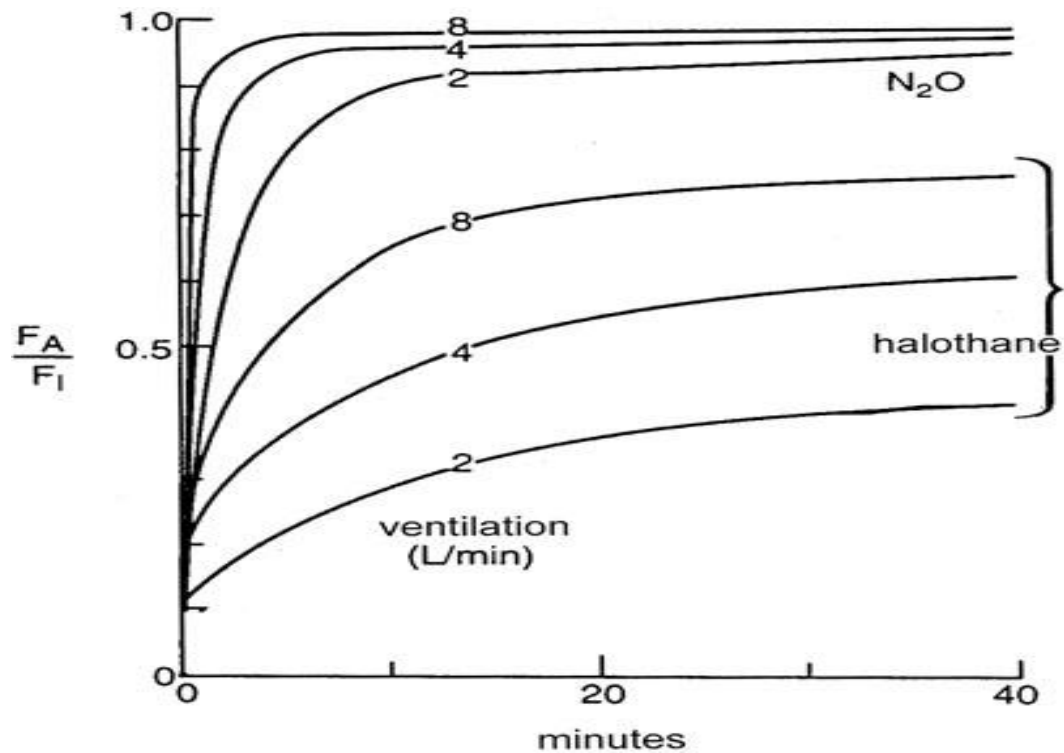
Ventilation:

- Increasing alveolar ventilation
 - Constantly replacing anesthetic taken up by bloodstream
 - Better maintenance of alveolar concentration
- Ventilation depressant (halothane)
- Decrease the rate of rise in alveolar concentration





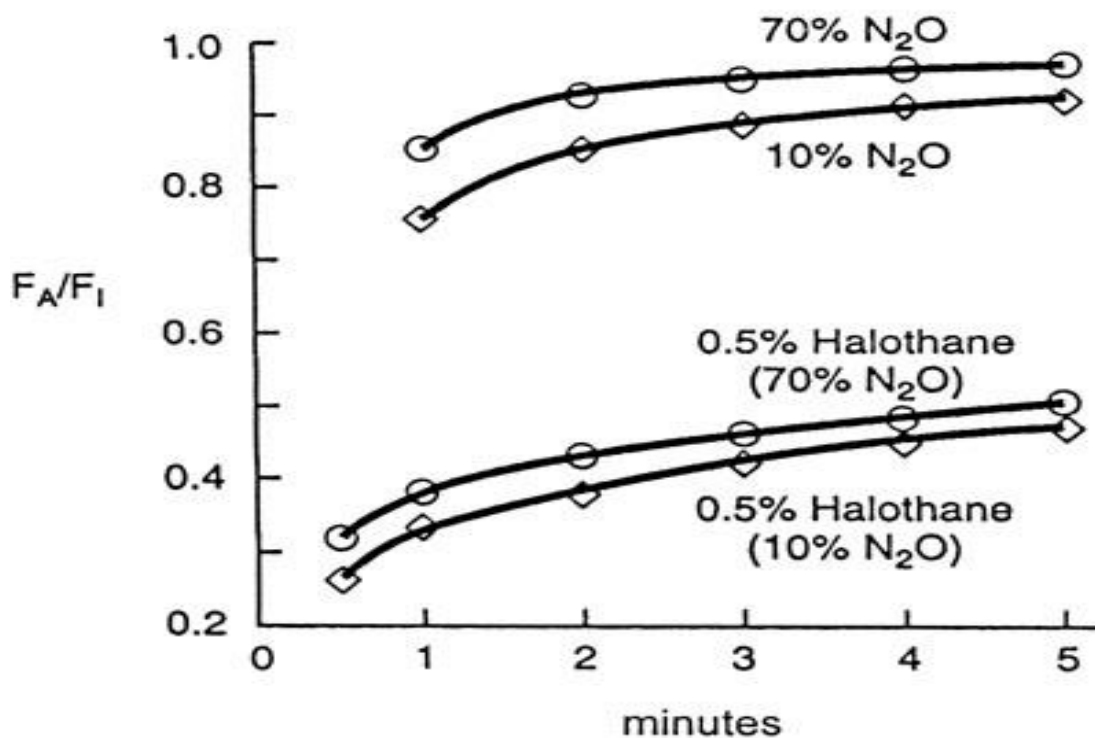
Ventilation and F_A/F_I ratio



نلاحظ بزيادة التهوية تزداد النسبة F_A/F_I وبالتالي تسريع حدوث التخدير والعكس صحيح.

Concentration التركيز

Concentration & Second-Gas Effects





العامل الثالث المؤثر هو التركيز (نقص به تركيز غاز التخدير في هواء الاستنشاق) كما في التهوية، فعند زيادة التركيز تزداد النسبة FA/FI والعكس صحيح أيضاً.

Factors Affecting Arterial Concentration (F_a):

- Ventilation/perfusion mismatch increase the alveolar-arterial difference
- An increase in alveolar partial pressure
- A decrease in arterial partial pressure

العوامل المؤثرة على تركيز الغاز المخدر في الشريان (F_a):

- عدم تطابق التهوية مع التروية ويزداد الفرق بين الضغط الجزئي في الأسناخ والشريان¹¹.
- فيزداد الضغط الجزئي للغاز المخدر في الأسناخ الرئوية.
- وينخفض الضغط الجزئي للغاز المخدر في الشريان.

ملاحظة: إن الرمز FA يشير إلى تركيز الغاز المخدر في الأسناخ الرئوية.
أما الرمز F_a يشير إلى تركيزه في الشريان.

¹¹ إن الحالة الطبيعية تقتضي وجود توازن بين الضغط الجزئي للغاز في الأسناخ والشريان، وذلك بسبب انتقال الجزيئات الغازية تلقائياً للشريان، وفي الحالات غير الطبيعية يزداد الضغط في الأسناخ فقط.





العوامل المؤثرة على إطراح الغاز المخدر:

- إما عن طريق الاستحالة البيولوجية عن طريق أنزيم السيتوكروم P450.
- أو عن طريق الجلد وهو طريق غير مهم نسبة إلى الطرق الأخرى.
- أو عن طريق هواء الزفير وهو الطريق الأكثر أهمية.

العوامل التي تسرع طرح هذه الغازات:

- التخلص من عملية إعادة التنفس: كما ذكرنا في دائرة التنفس فإنه يجري على هواء الزفير تنقية ويعاود المريض استنشاقه مصحوباً بغاز التخدير، والتخلص من هذه العملية يساعد في طرح غاز التخدير، جريان غاز عالي النقاوة، صغر حجم دائرة التنفس، تقليل الامتصاص عبر دائرة التنفس، تقليل انحلالية الغاز في الدم، جريان عالي دموي دماغي، زيادة التهوية، مدة التخدير.
- انتشار نقص الأكسجة: عند إعطاء أوكسيد النتروزو بتركيز 70٪ مثلاً كغاز تخدير وبعد الانتهاء تم إيقافه، فكيف سيتم إطراحه؟

إن انحلالية هذا الغاز في الدم قليلة جداً، وطريقة الإطراح الأنسب هي الرئتين، فكل الجزيئات الغازية التي توزعت في الجسم ستتجه إلى الرئتين كي تطرح معاً تاركة وراءها حجماً كبيراً فارغاً ضمن الرئة، فيتمدد غاز الأوكسجين وغاز ثاني أوكسيد الكربون سعياً لملء الحجم، وإن تمديد حجم غاز الأوكسجين سيؤدي إلى نقص تركيزه في الرئة وسيصبح أقل من 21٪ (وهي النسبة الطبيعية) ويحدث نقص الأكسجة.

فما العمل؟

بعد العملية الجراحية يتم إعطاء تدفق عالٍ من الأوكسجين بنسبة 100٪ ويتم تجنب نقص الأكسجة بذلك.





Factors Affecting Elimination:

- **Biotransformation: cytochrome P-450**
- **Transcutaneous loss: insignificant**
- **Exhalation: most important**

Factors speed recovery:

- **Elimination of rebreathing, high fresh gas flows, low anesthetic-circuit volume, low absorption by anesthetic circuit, decreased solubility, high cerebral blood flow, increased ventilation, length of time**
- **Diffusion hypoxia: elimination of nitrous oxide is so rapid that alveolar O₂ and CO₂ are diluted**





فارماكوديناميكية المخدرات العامة:

- تسبب المخدرات العامة: فقداناً عكوساً للوعي، التسكين، النساق، ونوعاً من ارتخاء العضلات
- كل العوامل الاستنشاقية تتشارك في آلية تأثير على المستوى الجزيئي.
- تتعلق قوة المخدر بدرجة انحلاله في الدم.
- ارتباط المخدر بالأغشية الخلوية قد يؤثر على تركيبها بشكل ملحوظ.
- قد تؤثر المخدرات بعدد من الآليات التي تشمل واحداً ما بين عدة أنظمة خلوية: التأثير على الروابط الشاردية المرتبطة بالجلان، أو على وظائف المرسال الثاني، أو بتأثيرها على مستقبلات النواقل العصبية.
- كمستقبلات الغابا، الوحيدة ألفا من مستقبل الغليسين، مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية ومستقبلات NMDA (N-methy-D-Aspartate).

التركيز السنخي الأصغري MAC:

- هو التركيز من الغاز المخدر في الأسناخ الذي يمنع حركة المريض استجابة لمنبه معياري عند 50٪ من المرضى.
- إن القيمة MAC (1.3) تمنع الحركة عند 95٪ من المرضى.
- أما إن كان تركيز الـ MAC بين 0.3 - 0.4 فهو التركيز اللازم ليفقد المريض وعيه.
- ينقص الـ MAC بمعدل 6٪ لكل عقد عمري (فبارتفاع العمر تقل حاجة المريض لكمية الغاز المخدر).
- يفيد MAC بالمقارنة بين قوة غازات التخدير فكلما كان MAC أعلى كان غاز التخدير أضعف والعكس صحيح.





Pharmacodynamics:

- **General anesthesia:** reversible loss of consciousness, analgesia, amnesia, some degree of muscle relaxation
- All inhalation agents share a common mechanism of action at molecular level
- The anesthetic potency correlates with their lipid solubility
- Anesthetic binding might significantly modify membrane structure
- Alterations in any one of several cellular systems: ligand-gated ion channels, second messenger functions, neurotransmitter receptors
- GABA receptor, glycine receptor $\alpha 1$ -subunit, nicotinic acetylcholine receptors, NMDA receptors...

Minimum Alveolar Concentration:

- **MAC:** the alveolar concentration that prevents movement in response to a standardized stimulus in 50% of patients
- 1.3 MAC prevent movement in 95% of patients
- 0.3-0.4 MAC is associated with awakening
- 6% decrease in MAC per decade of age





إن التركيز السنخي الأصغري للغازات الاستنشاقية:

الإيزوفلوران 1.5%

الهالوثان 0.74%

أوكسيد النيتروزو 104%

السيوفلوران 2%

الديسفلوران 6.3%

السيوفلوران أقوى من أوكسيد النيتروزو

أوكسيد النيتروزو:

- هو الغاز المخدر غير العضوي الوحيد المستخدم سريرياً.
- عديم اللون والرائحة.

تأثيراته القلبية الوعائية:

- يقلل من تقلص العضلة القلبية
- لا يتغير ضغط الدم الشرياني ونتاج القلب وضربات القلب بسببه أو تتغير هذه القيم بارتفاع خفيف بسبب تنبيه الكاتيوكولامينات.
- يسبب انقباض العضلات الملساء الموجودة في الشريان الرئوي فتزداد نتيجة لذلك المقاومة الوعائية الرئوية.
- لا يسبب تغير للمقاومة الوعائية المحيطية.
- يؤدي استخدامه إلى معدل حدوث مرتفع من اضطراب نظم القلب المحرض بالإيبينفرين.





MAC of inhaled anesthetics:

Nitrous oxide: 104%.

Halothane: 0.74%.

Isoflurane: 1.5%.

Desflurane: 6.3%.

Sevoflurane: 2.0%.

Nitrous Oxide:

- The only inorganic anesthetic gas in clinical use
- Colorless and odorless

Cardiovascular

- Depress myocardial contractility
- Arterial BP, CO, HR: unchanged or slightly↑ due to stimulation of catecholamines
- Constriction of pulmonary vascular smooth muscle → increase pulmonary vascular resistance
- Peripheral vascular resistance: not altered
- Higher incidence of epinephrine-induced arrhythmia





تأثيراته التنفسية:

- يزيد معدل التنفس
- يقلل من الحجم المدي: وهو حجم الهواء في كل نفس
- يسبب تغيرات صغيرة في التهوية الدقيقة¹² وفي تركيز غاز ثاني أكسيد الكربون الشرياني في حالات الراحة.
- تتببط سيطرة نقص التأكسج (أي استجابة التهوية لنقص التأكسج الشرياني).

تأثيراته على الدماغ:

- يزيد تدفق الدم إلى الدماغ، ومن حجم الدم الدماغ، والضغط داخل القحف.
- يزيد من استهلاك الدماغ للأوكسجين، ويزداد معدل استقلاب الدماغ للأوكسجين $CMRO_2$: cerebral metabolic rate for oxygen

تأثيراته العصبية العضلية:

- لا يؤدي إلى ارتخاء عضلي ملحوظ
- لا يعتبر عامل مؤهباً لفرط الحرارة الخبيث

تأثيراته على الكلية:

- يزيد المقاومة الوعائية الكلوية
- يقلل الجريان الدموي الكلوي، ومن معدل الرشح الكبيبي، والنتاج البولي.

تأثيراته على الكبد:

- ينقص الجريان الدموي الكبدي

¹² وهي حجم الغاز المستنشق أو المزفور من الرئتين خلال دقيقة واحدة.





Respiratory

- **Respiratory rate:** ↑
- **Tidal volume:** ↓
- **Minute ventilation, resting arterial CO₂:** minimal change
- **Hypoxic drive (ventilatory response to arterial hypoxia):** depressed

Cerebral

- **CBF, cerebral blood volume, ICP:** ↑
- **Cerebral oxygen consumption (CMRO₂):** ↑

Neuromuscular

- **Not provide significant muscle relaxation**
- **Not a triggering agent of malignant hyperthermia**

Renal

- **Increase renal vascular resistance**
- **Renal blood flow, glomerular filtration rate, U/O (Urinary output):** ↓

Hepatic

- **Hepatic blood flow:** ↓





تأثيراته على الجهاز الهضمي:

- يسبب الغثيان والتقيؤ الناتج بعد العملية الجراحية

الاستحالة الحيوية والسمية:

- معظم هذا الغاز يتم إطراره عبر الشهيق.
- يخضع للاستحالة الحيوية منه أقل من 0.01 .
- يسبب أكسدة غير عكوسة للكوبالت في فيتامين B12، ويتشبط بذلك الأنزيمات المعتمدة على هذا الأنزيم، فيؤثر بذلك سلباً على اصطناع الميلين (الغمد العصبي المحيط بمحاور العصبونات) واصطناع الدنا.
- التعرض المطول له يؤدي إلى تثبيط لنقي العظام وانخفاض في الوظيفة العصبية.
- يتم تجنبه عند المريضات الحوامل (خاصة الثلث الأول من الحمل).

مضادات الاستطباب:

- ينتشر غاز أوكسيد النتروز في التجويف بسرعة أكبر من انتشار الهواء (خاصة الآزوت) ينتشر للخارج.
- لدى مرضى استرواح الصدر أو الانصمام الهوائي، أو انسداد الأمعاء الحاد، أو في حالات وجود الهواء داخل القحف، أو الكيسات الهوائية الرئوية، أو الفقاعات الهوائية داخل العين، أو ترقيع الغشاء الطبلي.
- كما يجب تجنبه في مرضى ارتفاع الضغط الرئوي.





Gastrointestinal

- **Postoperative nausea and vomiting**

Biotransformation & toxicity

- **Almost all eliminated by exhalation**
- **Biotransformation < 0.01%**
- **Irreversibly oxidize Co in vit.B12 → inhibit vit.B12-dependent enzymes → interfere myelin formation, DNA synthesis**
- **Prolonged exposure → bone marrow suppression, neurological deficiencies**
- **Avoided in pregnant patients**

Contraindications

- **N₂O diffuse into the cavity more rapidly than air (principally N₂) diffuse out**
- **Pneumothorax, air embolism, acute intestinal obstruction, intracranial air, pulmonary air cysts, intraocular air bubbles, tympanic membrane grafting**
- **Avoided in pulmonary hypertension**





التداخلات الدوائية:

- تبعاً لامتلاكه تركيز سنخي أصغري عالٍ فإن مشاركته مع عوامل مخدرة أخرى أقوى مما ينقص من المتطلب من هذه العوامل.
- يزيد من قوة الحجب العضلي العصبي
- استرواح الصدر حالة يحدث فيها تجمع للهواء بين القفص الصدري وسائل الجنب مما يؤدي إلى حدوث فك اقتران بين الرئتين والقفص الصدري وتؤدي إلى صعوبة في التنفس.

الهالوثان:

- هو ألكين مهلجن.

تأثيراته القلبية الوعائية:

- يسبب تثبيطاً مباشراً للعضلة القلبية مما يؤدي إلى انخفاض ضغط شرياني معتمد على الجرعة.
- يوسع الشرايين الإكليلية، ولكنه ينقص الجريان الدموي الإكليلي نتيجة لخفضه الضغط جهازياً.
- يتم إضعاف هذه التأثيرات بالمنعكسات، حيث يحجب انخفاض الضغط الحاصل مستقبلات القوس الأبهريّة و تشعبات الشريان السباتي فيؤدي ذلك إلى تقليل التنبيه بالعصب المبهم فيتم المعاوضة بارتفاع معدل ضربات القلب.
- يجعل القلب حساساً للتأثيرات المسببة لاضطرابات نظم القلب الحاصلة بالإينفارين (فيتأثر القلب بـ $1.5 \mu\text{g/kg}$ من الإينفارين).
- لا يسبب تغييراً في المقاومة الوعائية الجهازية.





Drug interactions

- Due to high MAC, combination with more potent agents → decrease the requirement of other agents
- Potentiates neuromuscular blockade

Halothane

- Halogenated alkane

Cardiovascular

- Direct myocardial depression → dose-dependent reduction of arterial BP
- Coronary artery vasodilator, but coronary blood flow ↓ due to systemic BP ↓
- Blunt the reflex: hypotension inhibits baroreceptors in aortic arch and carotid bifurcation → vagal stimulation ↓ → compensatory rise in HR
- Sensitizes the heart to the arrhythmogenic effects of epinephrine ($<1.5\mu\text{g/kg}$)
- Systemic vascular resistance: unchanged





تأثيراته التنفسية:

- يسبب تنفساً سريعاً وضحلاً.
- ينقص من التهوية السنخية.
- يزيد الضغط الجزئي لغاز ثاني أوكسيد الكربون في وقت الراحة.
- يثبط سيطرة نقص التأكسج بشدة.
- له تأثير موسّع قصبي قويّ فيعكس بذلك التشنّج القصبيّ المحرّض بالربو.
- يثبط تصفية المخاط في السبيل التنفسي مما يعزّز من نقص التأكسج الذي يحدث ما بعد العمليات الجراحية، ومن الانخماص الرئويّ atelectasis (تعطل وظيفة الرئة كلياً أو جزئياً).

تأثيراته على الدماغ:

- يوسّع الأوعية الدماغية، وينقص المقاومة الوعائية الدماغية، ويزيد من الجريان الدموي الدماغية.
- يتم خفض هذه التأثيرات بواسطة التنظيم الذاتي فيحافظ على الجريان الدموي الدماغية خلال تغيرات ضغط الدم الشرياني.
- يزيد الضغط داخل القحف ويتم منع هذه الزيادة عن طريق تهوية مفرطة قبل إعطاء الهالوثان.
- يقلل من الحاجة الاستقلابية للأوكسجين.

تأثيراته العصبية العضلية:

- يرخي العضلات الهيكلية.
- يعد عاملاً مثيراً لفرط الحرارة الخبيث (عكس أوكسيد النتروزو).





Respiratory

- **Rapid, shallow breathing**
- **Alveolar ventilation:** ↓
- **Resting PaCO₂:** ↑
- **Hypoxic drive: severely depressed**
- **A potent bronchodilator, reverses asthma-induced bronchospasm**
- **Depress clearance of mucus → promoting postoperative hypoxia and atelectasis**

Cerebral

- **Dilating cerebral vessels → cerebral vascular resistance ↓ → CBF ↑**
- **Blunt autoregulation (the maintenance of constant CBF during changes in arterial BP)**
- **ICP: ↑, prevented by hyperventilation prior to administration of halothane**
- **Metabolic oxygen requirement:** ↓

Neuromuscular

- **Relaxes skeletal muscle**
- **A triggering agent of malignant hyperthermia**





تأثيراته على الكلية:

- يقلل من: الجريان الدموي الكلوي، ومعدل الرشح الكبيبي والنتاج البولي.
- يمكن تفسير جزء من هذه التأثيرات نتيجة انخفاض ضغط الدم الشرياني ونتاج القلب، وبالتالي فإن إعطاء الماء قبل العملية الجراحية يحد من هذه التغيرات.

تأثيراته على الكبد:

- ينقص من الجريان الدموي الكبدي.

الاستحالة الحيوية والسمية:

- يتم أكسدته في الكبد عبر أنزيم السيتوكروم P450.
- في غياب الأوكسجين يُستقلب بطرق أخرى وتكون نواتجه الاستقلابية سامة على الكبد.
- التهاب الكبد بالهالوثان نادر الحدوث ويصيب 1 من أصل 35.000 شخص.

موانع الاستعمال:

- في حال وجود خلل غير مفسر بوظائف الكبد بعد تعرض سابق لهذا الغاز.
- لا يوجد دليل بارتباط الهالوثان بتدهور أمراض الكبد الموجودة سابقاً.
- في حال وجود آفات كتلية داخل القحف (وجود أنسجة غير طبيعية في الدماغ إما بسبب أورام أو إنتانات جرثومية أو فيروسية)، نقص في حجم الدم، أو أمراض قلبية شديدة.

التداخلات الدوائية:

- يتفاقم تثبيط القلب إذا أعطيت حاجبات بيتا وحاجبات قنوات الكالسيوم.
- أمّا مع الأمينوفلئين (دواء يعطى في حالة الربو) فيسبب اضطراب نظم القلب من النمط البطيني شديد الخطورة.





Renal

- Renal blood flow, GFR¹³, U/O: ↓
- Part of this can be explained by a fall in arterial BP and CO¹⁴, preoperative hydration limits these changes

Hepatic

- Hepatic blood flow: ↓

Biotransformation & toxicity

- Oxidized in liver by cytochrome P-450
- In the absence of O₂ → hepatotoxic end products
- Halothane hepatitis is extremely rare (1/35,000)

Contraindications

- Unexplained liver dysfunction following previous exposure
- No evidence associating halothane with worsening of preexisting liver disease
- Intracranial mass lesion, hypovolemic, severe cardiac disease...

Drug interactions

- Myocardial depression is exacerbated by β-blockers and CCB
- With aminophylline → serious ventricular arrhythmia

¹³ Glomerular Filtration Rate

¹⁴ Cardiac Output





الإيزوفلوران:

- له رائحة إيتريّة لاذعة.
- وهو مصاوغ كيميائيّ للإينفلوران.

تأثيراته القلبية:

- تثبيط قلبي قليل.
- يزداد معدّل ضربات القلب تبعاً لتنبّيه جزئي لمستقبلات الضغط في الشريان السباتي.
- تنقص المقاومة الوعائية الجهازية، ويخفض من ضغط الدم.
- يوسّع الشرايين الإكليلية مسبباً متلازمة السرقة الإكليلية أو هبوط ضغط التروية مما يسبّب نقص تروية عضلة القلب تبعاً للمنطقة، ولذا يجب تجنّبه عند مرضى أمراض القلب الشريانية الإكليلية.

تأثيراته على الجهاز التنفسي:

- يسبّب التثبيط التنفسي وانخفاض التروية الدقيقة.
- يقلل فعالية استجابة التهوية الطبيعية لنقص الأكسج وفرط CO2 في الدم.
- يثير منعكسات الطرق الهوائية العلوية
- وهو موسع قصبي جيّد.





Isoflurane:

- Pungent ethereal odor
- A chemical isomer of enflurane

Cardiovascular

- Minimal cardiac depression
- HR: ↑ due to partial preservation of carotid baroreflex
- Systemic vascular resistance: ↓ → BP: ↓
- Dilates coronary arteries → coronary steal syndrome or drop in perfusion pressure → regional myocardial ischemia → avoided in patients with CA

Respiratory

- Respiratory depression, minute ventilation: ↓
- Blunt the normal ventilatory response to hypoxia and hypercapnia
- Irritate upper airway reflex
- A good bronchodilator





تأثيراته على الدماغ:

- يزيد الجريان الدموي الدماغي، ويزيد الضغط داخل القحف، ويتم عكس هذه التأثيرات بزيادة التهوية.
- يخفض من حاجة الدماغ لاستقلاب الأوكسجين.

تأثيراته العصبية العضلية:

- يرخي العضلات الهيكلية.

تأثيراته على الكلية:

- ينقص من الجريان الدموي الكلوي، ومن معدل الرشح الكبيبي ومن النتاج البولي.

تأثيراته على الكبد:

- يخفض من الجريان الدموي الكبدي الكلي.
- الاستحالة الحيوية والسمية:
- استقلابه محدود.

الديسفلوران:

- له بنية مشابهة للإيزوفلوران.
- ضغط بخاره مرتفع.
- قليل الانحلال في الدم وبالتالي مدة تأثير قصيرة جداً.
- متوسط القوة.





Cerebral

- **CBF, ICP: ↑, reversed by hyperventilation**
- **Cerebral metabolic oxygen requirement: ↓**

Neuromuscular

- **Relaxes skeletal muscle**

Renal

- **Renal blood flow, GFR, U/O: ↓**

Hepatic

- **Total hepatic blood flow: ↓**

Biotransformation & toxicity

- **Limited metabolism**

Desflurane

- **Structure is similar to isoflurane**
- **High vapor pressure**
- **Low solubility → ultrashort duration of action**
- **Moderate potency**





تأثيراته القلبية:

- يخفض من المقاومة الوعائية الجهازية وكذلك من ضغط الدم.
- لا يغير من النتاج القلبي أو يثبطه بشكل خفيف.
- ارتفاع تركيزه بشكل سريع يؤدي إلى ارتفاع عابر في معدل ضربات القلب، وفي الضغط الدموي، ومستويات الكاتيكولامينات.
- لا يزيد الجريان الدموي في الشرايين الإكليلية.

تأثيراته على الجهاز التنفسي:

- يقلل الحجم المدي ويزيد معدل التنفس.
- ينقص من التهوية السنخية، ويرفع من الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون في الراحة.
- يثبط استجابة التهوية لارتفاع الضغط الجزئي لغاز ثاني أكسيد الكربون.
- يسبب تأثير لاذع ومهيج للطرق الهوائية.

تأثيراته على الدماغ:

- يوسع الأوعية الدموية الدماغية ويؤدي إلى زيادة الجريان الدموي الدماغية، وزيادة الضغط داخل القحف ويتم تقليل هذه التأثيرات بواسطة زيادة التهوية.
- ينقص من معدل استقلاب الأوكسجين الدماغية، ويقلل من التقبض الوعائي في الدماغ مما يسبب زيادة معتدلة في الجريان الدموي الدماغية.





Cardiovascular

- **Systemic vascular resistance:** $\downarrow \rightarrow$ **BP:** \downarrow
- **CO:** unchanged or slightly depressed
- **Rapid increases in concentration lead to transient elevation in HR, BP, catecholamine levels**
- **Not increase coronary artery blood flow**

Respiratory

- **Tidal volume:** \downarrow , **respiratory rate:** \uparrow
- **Alveolar ventilation:** \downarrow , **resting PaCO₂:** \uparrow
- **Depress the ventilatory response to \uparrow PaCO₂**
- **Pungency and airway irritation**

Cerebral

- **Vasodilate cerebral vasculature \rightarrow CBF, ICP: \uparrow , lowered by hyperventilation**
- **Cerebral metabolic rate of oxygen: $\downarrow \rightarrow$ vasoconstriction \rightarrow moderate the increase in CBF**





تأثيراته العصبية العضلية:

- يحدث انخفاض معتمد على الجرعة في الاستجابة لـ ¹⁵train-of-four وللتنبيه الكزازي للأعصاب المحيطية.

تأثيراته الكلوية:

- ما من أدلة على تسببه بتأثيرات سمية كلوية.

تأثيراته على الكبد:

- ما من أدلة على تسببه بإصابات كبدية.

الاستحالة الحيوية والسمية:

- استقلابه قليل.
- يمكن أن يتدرّك بفعل الماصات المجففة لثاني أكسيد الكربون ويتحول إلى أول أكسيد الكربون.

مضادات الاستطباب:

- عند مرضى نقص حجم الدم الشديد، فرط الحرارة الخبيث، ارتفاع الضغط داخل القحف.

¹⁵ تقنية لحساب عدد التقلصات التي تنتج بسبب تنبيه الأعصاب المحيطية عند المرضى الذين يأخذون حاجيات عصبية عضلية للاطلاع.





Neuromuscular

- **Dose-dependent decrease in the response to train-of-four and tetanic peripheral nerve stimulation**

Renal

- **No evidence of any nephrotoxic effects**

Hepatic

- **No evidence of hepatic injury**

Biotransformations& toxicity

- **Minimal metabolism**
- **Degraded by desiccated CO₂ absorbent into CO**

Contraindications

- **Severe hypovolemia, malignant hyperthermia, intracranial hypertension**





السيفوفلوران:

- غير لاذع ويؤدي إلى زيادة سريعة في التركيز السنخي مما يسبب تحريضاً سريعاً ومريحاً عند المرضى الأطفال والبالغين.
- يرتبط الصحو السريع مع حدوث كبير للهذيات عند الأطفال.

تأثيراته القلبية:

- يسبب تثبيط لتقلص العضلة القلبية بأقل ما يقال.
- يخفض من المقاومة الوعائية الجهازية ومن ضغط الدم الشرياني.
- لا يتم المحافظة على قيمة لنتاج القلب طبيعية تبعاً لارتفاع الضئيل في معدل ضربات القلب.
- يسبب تطاول الموجة QT .

تأثيراته على التنفس:

- يثبط التنفس.
- ويعكس التشنج القصبي.

تأثيراته على الدماغ:

- زيادة خفيفة في الجريان الدموي الدماغى وفي الضغط داخل القحف.
- وتنخفض الحاجة الاستقلابية الدماغية للأوكسجين.





Sevoflurane:

- **Nonpungency and rapid increase in alveolar anesthetic concentration**
→ smooth and rapid inhalation inductions in pediatric and adult patients
- **Faster emergence associated with greater incidence of delirium in pediatric populations**

Cardiovascular

- Mildly depress myocardial contractility
- **Systemic vascular resistance, arterial BP: ↓**
- **CO: not maintained well due to little rise in HR**
- **Prolong QT interval**

Respiratory

- **Depress respiration**
- **Reverse bronchospasm**

Cerebral

- **CBF, ICP: slight ↑**
- **Cerebral metabolic oxygen requirement: ↓**





تأثيراته العصبية العضلية:

- يؤدي إلى استرخاء عضلي كافٍ للتنبيب عند الأطفال.

تأثيراته على الكلية:

- ينقص بشكل خفيف الجريان الدموي الكلوي.
- مرتبط بضعف وظيفة الأنابيب الكلوية.

تأثيراته على الكبد:

- يقلل الجريان الدموي في الوريد البابي.
- يزيد الجريان الدموي في الشريان الكبدي.

الاستحالة الحيوية والسمية:

- يستقلب بأنزيم السيتوكروم الكبدي P450.
- يتم تقويضه عبر القلويات مثل كلس هيدروكسيد الباريوم، وكلس الصوديوم، فينتج نواتج سامة للكلية.
- يجب أن يكون معدل تدفق الغاز النقي على الأقل 2 لتر في الدقيقة.
- لا يستخدم عند المرضى الذين لديهم خلل موجود سابق في وظيفة الكلية.





Neuromuscular

- Adequate muscle relaxation for intubation of children

Renal

- Renal blood flow: slightly ↓
- Associated with impaired renal tubule function

Hepatic

- Portal vein blood flow: ↓
- Hepatic artery blood flow: ↑

Biotransformation & toxicity

- Liver microsomal enzyme P-450
- Degraded by alkali (barium hydroxide lime, soda lime), producing nephrotoxic end products (compound A)
- Fresh gas flows be at least 2 L/min
- Not be used in patients with preexisting renal dysfunction



