

تحقیق در مورد ایجاد بی دردی بی خطر توسط مخلوط پتیلیدین - پنتازوسین

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۶، صفحه ۴۶۸، ۲۵۳۶

دکتر محمد اسماعیل تشدید - دکتر شکوه تمدن - دکتر فاطمه سلطانزاده - دکتر سینندخت دهش* دکتر سیمون پارسون**

باشند مناسب تشخیص داده شده است.

در سال ۱۹۶۸ دی کاسترو (De Castro)، و ویارس (Viars) (۵) روش جدیدی را گزارش کردند که نحوه ایجاد بی دردی آن فوق العاده جالب بود. در این روش جدید دی کاسترو ضمن عمل فقط داروی آنالژیک (فنتانیل) می‌دهد و آنرا به مقادیری میرساند که انجام عمل جراحی را ممکن سازد. در خاتمه جراحی با تزریق پنتازوسین Pentazocine (تالوین) کلیه دپرسیون‌های ناراحت کننده نظیر دپرسیون تنفس یا عدم هوشیاری روانی را از بین می‌برد. دی کاسترو این روش را Sequential analgesic anesthesia (SAA) نامگذاری کرد.

این روش در سال ۱۹۷۲ توسط ریفات (Rifat) (۶) تکمیل شد. این محقق مقدار فنتانیل را تاحد ۲۵٪ میلی گرم برای کیلو گرم وزن پائین آورد و در مقابل برای بیمار از راه تنفس از گاز N_2O استفاده کرد و در خاتمه جراحی با تزریق ۰.۰۵ میلی گرم پنتازوسین هر گونه دپرسیون زیان‌بخش را از میان برداشت. ریفات گزارش کرد که در مرحله بعد از جراحی، این بیماران بطور متوجه مدت ۸ ساعت از بی دردی کاملی برخوردار بوده‌اند و حال عمومی آنان خیلی بهتر از بیمارانی بود که تحت بیهوشی نورولپتیک قرار گرفته باشند.

بعلت مکانیسم جالب و جنبه‌های جاذب نظری و علمی این روش، تصمیم گرفتیم که در بخش جراحی بیمارستان تاج پهلوی در این باره بررسی و تحقیق بیشتری بعمل آوردم.

تاریخچه و مقدمه:

در سالهای اخیر متخصصان بیهوشی برای کاستن از آلودگی هوای اطاوهای عمل توسط گازهای هوشبر تمايل زیادی به مصرف داروی های داخل وریدی نشان داده‌اند. ابداع روش نورولپتیانستیزیا در سال ۱۹۵۹ توسط دی کاسترو (Decastro) و ماندلر (Mundeleer) (۱) گام بزرگی در این راه به شمار می‌رود که با موفقیت چشم گیری بویژه در ممالک اروپائی همراه بوده است. در این روش یک داروی آنالژیک (فنتانیل Fentanyl) با یک داروی نورولپتیک (Droperidol Phenoperidine) در رگ بیمار بتدریج تزریق می‌شود.

هر چند در این روش ثبات قلبی عروقی و مزایای دیگری نهفته است اما بیمار در مرحله بعد از عمل کاملاً روش و سرحال نیست و چون تنفس او تضعیف شده به مرآقت و پرستاری طولانی تری نیازمند است. از طرف دیگر این روش گاهی سقوط فشارخون در بیماران پیرو بدحال و هیپوولمیک را باعث می‌شود. در سال ۱۹۵۷ فولدس (Foldes) (۲) بیهوشی توسط آپنه ناشی از آنالژیک‌ها را شرح داده است که در بیان جراحی بادادن داروی آنتاگونیست، اثر داروی مخدر خنثی می‌گردد.

بعد از انتشار کارهای لوئستین (Lowenstein) در سالهای ۱۹۶۹ (۴ و ۳) مرفین بهمیزان بالا در جراحیهای قلب و سایر اعمال جراحی بکار برده شد. لیکن بعلت دپرسیون تنفسی درازمدت که توسط آنتاگونیست‌های مرفن بطور کامل قابل برگشت نیست، فقط برای مراکزی که دارای واحد مرآقت‌های دقیق پزشکی ICU

* دانشکده پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران.

** بیمارستان نتردام فاتیما - تهران.

بیمارضمن عمل بررسی شود. اذاینرو برای ادامه تحقیق مواردی از جرای نظریه ماستکتومی و عمل تیز و تیز را انتخاب نمودیم که به تنفس مصنوعی نیازی نداشتند. دراین موارد پس از شروع بیهوشی بر وش معمولی، دامنه تنفس و نشانهای قلب و عروق و فشار خون بیمار اندازه گیری میشود و پس از تزریق پتیدین ۴-۶ میلی گرم برای کیلو گرم وزن از راه داخل رگ مجدداً سنجش علامت حیاتی و اندازه گیری دامنه تنفس توسط اسپیرومتر را تکرار میشود. بمنظور آزمایش تاسیس حد ۵۵ میلی گرم پتیدین دریک بیمار در داخل رگ و به فاصله کوتاهی تزریق شد. تنفس پس از تزریق پتیدین بمقادار زیاد، بکلی از بین میرود. با تزریق داخل رگی پنتازووین به میزان ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم، تنفس حجم طبیعی خودرا بازی میباد و حتی در برخی موارد از حد طبیعی نیز تجاوز میکند. ضمن جراحی جز دادن مخلوط گازی $O_2 + N_2O$ نیازی به داروی دیگر نیست و باحتساب زمان عمل، بی دردی حداقل بمدت ۱ ساعت باقی میماند. بیماران دراین دسته ۲۳ تن بودند و هیچگونه عارضه جانبی جز تهوع و استفراغ نشان ندادند. برای پیش گیری این عارضه در موارد بعدی از تزریق داروی ضد استفراغ، پرفنازین (فنتازین-تریلافن) استفاده شد که فوق العاده مؤثر بود. ملاحظه شد که فقط در موقع بلند شدن بیمار ممکن است گامی حالت تهوع باو دست بددهد.

از این پس درسایر بیماران اقدام به مخلوط کردن قبلی این دو دارو کردیم و مخلوط آنها را مورد آزمایش قراردادیم. پس از تکرار این آزمایش در ۱۵ بیمار و زیاد و کم کردن عوامل سازنده مخلوط دارویی، فرمول مؤثر بی دردی که ضمناً عارضه دبرسیون تنفس را بیمار نیاورد، بدست آمد که هر واحد این کوتل شامل ۵۰ میلی گرم پتیدین و ۵ میلی گرم پنتازووین میباشد (این مخلوط بنام «پتیزووین» Pethizocin نامیده شد - دکتر تشدید). ضمناً در هر واحد ۱/۶۰ میلی گرم پرفنازین نیز از لحاظ اثر ضد تهوع، اضافه شد.

یک واحد بی دردی = ۵۰ میلی گرم پتیدین + ۵ میلی گرم تالوین + ۱/۶۰ میلی گرم فنتازین. نتایج آزمایش در اطاق عمل، در مورد برگرداندن تنفس، آن چنان قاطع و آشکار بود که مازا بر آن داشت. تا این مخلوط را در بیماران خارج از بحیطه اطاق عمل که دارای تسهیلات لازم برای تنفس مصنوعی نیستند، نیز مصرف کنیم. بدین ترتیب یک یا دو و یا حتی سه واحد از این مخلوط برای دردهای قلب و بعد از عمل جراحی بکار برده شد. راه تزریق معمولاً داخل ماهیچهای است لیکن میتوان مخلوط را در ۱۰ میلی لیتر سرم رفیق و باهستگی

روش وسیله تحقیق

در ابتدا تحقیق ماروش ریفات را انجام دادیم و این روش دریک مورد جراحی مربی انجام شد، منتها برای شروع بیهوشی روش معمولی بخش (تیوپنتون و ساکسی نیل کولین و آقر و پین) را به کار بر دیم و ملاحظه شد که ممکن است از مقدار فنتانیل بهمیزان قابل توجهی کاست. بدین ترتیب که مقدار (dose) ابتدا ای فنتانیل ۱٪ میلی گرم برای کیلو گرم وزن کفايت کرد و در حین جراحی علاوه بر تنفس مصنوعی توسط $N_2O + O_2$ هر نیمساعت ۲ میلی لیتر کوردارین (۶ میلی گرم) و یک میلی لیتر فنتانیل تزریق شد. ضمن جراحی خود را بالفاصله بازیافت و هوشیاری او بحد طبیعی برگشت. بیمار شروع به صحبت کرد و درد نداشت و خیلی سرحال بنظر می رسید. پس از تکرار این نوع بیهوشی روی پنج بیمار، در هشت مورد دیگر جراحی سلطان مری، بجای فنتانیل از پتیدین (Pethidin) (مپریدین) استفاده شد (۶ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن). این تزریق باید به آهستگی و با فاصله داخل ورید انجام شود. یعنی پس از شروع بیهوشی طبق روش روش معمولی بخش، این تزریق انجام میشود؛ زیرا تزریق ناگهانی این مقدار زیاد پتیدین در داخل رگ، تاکیکاری نسبتاً شدیدی را باعث میشود. نظیر موارد قبلی پس از پایان جراحی فقط با مقدار بین ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم پنتازووین، بیمار هوشیاری و تنفس طبیعی خود را بازی میباد. آمار ما نشان داد که پس از جراحی مربی بی دردی این بیماران بطور متوسط تا ۲۰ ساعت بعد از عمل ادامه میباید و فقط اندکی تاکیکاری واستفراغ آن بیشتر از روش فنتانیل بوده است. بیشتر بیماران اصولاً در مرحله بعد از عمل نیازی به داروی آنالگزیک پیدا نمی کنند، در حالیکه دراین نوع جراحی بعلت بر شهای متعددی که درسینه، شکم و گردن داده میشود، درد بعد از عمل خیلی شدید است و بیماران معمولاً هر ۲ ساعت تقاضای مسکن می کنند. ناراحتی تنفسی در هیچکدام از آنها اتفاق نیافتد. نشانهای جانبی آنها از ثبات قابل ملاحظه ای برخورد و پروفوژیون محیطی آنها خیلی بهتر از روش ریفات بود، لذا عوارض جانبی روش مذکور تغییر تنگی عروق و شیورینگ را فاقد بوده است. این روش بیهوشی در بیمارستان نظردام فاتیما توسط دکتر پارسون (Parson)، تکرار شد و عین نتایج نامبرده در بالا بدست آمد.

گفته شد که دراین روش بیهوشی، از تنفس مصنوعی استفاده میشود. اما انجام تنفس مصنوعی اجازه نمی دهد که تغییرات تنفس طبیعی

برانالژی میافراید ولی بیمار را بیش از حد خواب آسود ساخته در همکاری اختلال پدیدمیآورد (Mattews ۱۹۶۲) (۱۰). دیازپام (والیوم) باعث اثر طولانی مصنوعی و هیپوتونی و هیپوترمی نزد نوزاد میشود که این اثر ممکنست روزها بطول انجامد (Farfar ۱۱).

پس از آزمایش‌های مقدماتی مخلوط پتیزوسین در بیمارستان تاجپهلوی و نظردام فاتیما، تجربیات روی موارد زایمان در بیمارستان دکتر اقبال روی ۴۰ زائو انجام گرفت که ۲۶ تن شکم اول و ۱۴ تن زایمان متعدد داشته‌اند. این کار که برای نخستین بار درجهان انجام گرفت نشان داد که مخلوط پتیزوسین هیچیک از ناراحتی‌های نامبرده در بالا را در بین ندارد و ممکنست آنرا به مقادیر نسبتاً زیاد بدون واعمه از دپرسیون تنفس مصرف کرد.

در نوزاد مادرانیکه در ساعت آخر مقدار متوسطی کوکتل دریافت کرده بودند هیچگونه نشانه دپرسیون (تفلیل دراسکور آپگار) ملاحظه نشده است مگر در مردمیکه اشتباها در ساعت آخر مقدار زیادی از کوکتل بمادر تزریق شده بود.

در بیشتر این مادران متوجه شده‌ایم که پیشرفت زایمان سرعت فوق العاده‌ای پیدا میکند. بطوریکه گاهی بدون تزریق اکسی‌توسیک، زایمان تقریباً دو ساعت زودتر از موقعد مقرر پایان میگیرد. و در بیشتر موارد حتی گاهی در شکم اول، انجام یک تزریق تنها برای پایان زایمان کفايت کرده است این اثر مقداری مدیون اثر پنتازوسین (۱۲) و پتیدین (۱۳) روی انقباض رحم و مقداری نتیجه ازین رفق انسپاسم قسمت تحتانی رحم است.

اصحابه بعدی با تک تک بیماران، بی دردی و آرامش و عدم وجود عوارض جانبی را در آنها ثابت کرد. بی دردی این بیماران شباهت زیادی به پیداری ناشی از بی‌حسی اپیدورال دارد مضافاً باینکه از لحاظ تکنیک عمل خیلی ساده، آسان و ارزان است و بر عکس بی‌حسی اپیدورال رفلکس‌های عروقی زمان خونریزی را کم نمیکند ولذا در بیماران هیپوولمیک از هر روش دیگری برتر میباشد. آرامش و تسکین عمومی بیمار امتیازی برای این روش نسبت به بی‌حسی اپیدورال محسوب میشود.

۲ تا ۲/۵ واحد بی دردی در موقع پیدایش درد واقعی زایمان بشکل داخل عضلانی قابل تکرار است. برای ساده کردن کار پرستار ممکنست دستور داده شود ۱۲ میلی لیتر پتیدین و ۲ میلی لیتر تالوین و ۴ میلی لیتر فنتازین در یک فلاکن استریل سر لاستیکی مخلوط شود. هر واحد پتیزوسین برابر یک و نیم میلی لیتر از این کوکتل است

داخل رگ تزریق کرد. در تمام موارد، اندازه گیری دامنه تنفس قبل و بعد از تزریق نشان داد که این مخلوط داروئی ضمن ایجاد بی دردی قوی تر و طولانی تر از پتیدین خالص، بهمچو جه دپرسیون تنفس بیمار نمی‌آورد و از این رو در بیماران چهار عوارض مزمن دیه و یا ضربه‌های سینه و اعمال جراحی سینه و بالای شکم بسیار مفید است. در مرحله بعد از اعمال کوچک و متوسط، ملاحظه میشود که تنها بایک تزریق، بیمار فیازی به تزریق مجدد دارو پیدا نمی‌کند و میتواند تمام شب را فقط با یک تزریق، آرام و آسوده باستراحت پردازد. در یک بیمار که بعلت درد شدید ناشی از خردشگی استخوان ران اجازه نمی‌داد که حتی کسی او را لمس کند، با تزریق داخل وریدی دو واحد در درمانگاه، درد تسکین یافت و با تزریق واحد سوم از راه داخل ورید توائبیم بیمار را به اطاق عمل منتقل کنیم. در مجموع روی ۲۵ بیمار تزریقات علیه دردهای بعد از اعمال جراحی بعمل آمد.

با این مقدمات و تجربیات که شش ماه بطول انجامید و همگی دار بی دردی بهتر ضمن بی خطر بودن مخلوط پتیزوسین بود، تصمیم گرفته شد که استعمال آن در نوزاد زنان زائو نیز تعیین داده شود.

صرف مخلوط پتیزوسین در زایمان بی درد روش‌هایی که تاکنون جهت زایمان بی درد معمول بوده است برای ایجاد بی دردی ازموقعي که گشادی دهانه رحم به ۴ ساعتی متر هیرسد تا حدود ۸ ساعتی متر در شکم اول و ۶ ساعتی متر در زایمانهای بعدی، اقدام به تزریق داروی مولد بی دردی (پتیدین) می‌شود. ولی عیب آن است که در حین درد شدید، اگر بخواهیم آنرا به مقادیری تجویز کنیم که درد را بکلی بر طرف کند، تنفس تاحدی مختل میشود. عموماً گفته میشود که اگر زایمان زودتر از معمول صورت بگیرد در بچه نشانه‌های دپرسیون تنفس ملاحظه خواهد شد. نشان داده‌اند که اگر $\frac{1}{3}$ ساعت قبل از زایمان اقدام به دادن ۱۰۰ میلی گرم پتیدین بشود دراین بچه‌ها با مقایسه گروه شاهد که دارو دریافت نکرده‌اند، بهمیزان قابل ملاحظه‌ای احتباس CO_2 و اسیدوز تنفسی ملاحظه خواهد شد (۷).

متأسفانه داروهای متعدد جدید نیز همگی به همان ترتیب پتیدین تضعیف تنفس را باعث می‌شود. از این لحاظ اختلاط پتیدین با داروهای گوناگون پیشنهاد شده است.

ملاحظه کرده‌اند که اختلاط آن با آتناگونیستش بهمیزان ۴۰٪ از خاصیت بی‌دردی میکاهد (Keats, Telford ۱۹۶۱) (۸). و حتی گاهی عوارض جانبی و تنفسی را اضافه مینماید (۹).

اختلاط با داروهای خانواده فنوکیازین نظیر پرومازین (اسپارین) تنها در زایمانهای که بیش از ۱۲ ساعت بطول بیانجامد، کمی

نارکوتیک‌هاست، زیرا احتمال برگشت دپرسیون را منتفی می‌سازد. با استعمال مخلوط دو دارو ملاحظه شد که عوارض جانبی نتیره‌بیوتاتسیون ناشی از پتیدین زیاد، تحریکات روانی در نتیجه پنتازوسین و دپرسیون تنفسی ناشی از هر دو دارو بکلی ناپذید می‌شود. تهوع واستفراغ که در برخی از این بیماران ممکن است ملاحظه شود بیشتر به سبب پتیدین می‌باشد که هم از راه تحریک مرکز CTZ مفز و هم از راه لایرن‌تها باعث ایجاد تهوع می‌شود (۱۶) و تزیق فنتازین فقط تهوع نوع اول را ازین می‌برد، از این‌جهت است که بیماران در موقع برخاستن ممکن است احساس تهوع داشته باشند. انتخاب پرفنازین صرفاً برای تعمیم این فرمول برای زایمانها بوده است ولی در مورد اعمال جراحی بعنوان پیش‌دارو میتوان بجای فنتازین از درپریدول ۵ گرم، دیازپام ۱۰ میلی گرم یا کلرپرومازین ۱۰ میلی گرم استفاده کرد و باین ترتیب تغییرات بعض وفشار خون را تحت مهار آورد.

با استعمال این مخلوط همیشه یک مقدار اثر محرک ادرنرژیک (رسپتورهای آلفا و بتا هردو تحریک می‌شوند) مربوط به پنتازوسین ملاحظه می‌شود (۱۷). این اثر مطلوبی برای بیماران دچار خونریزی و کمی حجم خون می‌باشد و بهمین دلیل ممکن است مصرف آن در شوک‌ها و بیماران دچار آسم برنشی و دیگر بیماری‌های مشابه مفید واقع شود.

از لحاظ همین خصیصه که با مقادیر زیاد باعث تحریک سیستم ادرنرژیک می‌باشد و بعلت افزایش جریان خون و بالابردن مصرف اکسیژن قلب، در بیماران قلبی، فتوکروموسیتوما، هیپر تیر و ییدی و در افزایش فشار داخل کاسفر و صرع و میگرن استعمال آن فعلاً پسندیده نیست. ضمناً در کلیه موادیکه ممکن است به زجر جنین منجر شود نباید از این مخلوط استفاده شود. ممکن است این مخلوط برای تسکین دردهای شدید به کار رود ولی در جریان اعمال جراحی چون پنتازوسین یک مقدار اثر خواب آور پتیدین را ازین میبرد لذا بهتر است استعمال آنرا به پایان عمل موکول کنیم، مگر در مواقعی که حفظ تنفس خود بخودی یک موضوع حیاتی باشد.

خلاصه

تجربیات فراوان ظرف شمامه گذشته در اطاق عمل و اطاق زایمان ثابت کرد که با حفظ تناسب داروئی در مخلوط پتیزوسین حتی در مقادیر خیلی بالا، دپرسیون تنفس هرگز رخ نمی‌دهد. هر واحد پتیزوسین شامل:

۵ میلی گرم پتیدین + ۵ میلی گرم پنتازوسین می‌باشد که برای مصرف در زائو ۱/۶۰ میلی گرم پرفنازین هم با آن اضافه می‌شود

لذا در زایمانها در ابتدا ۳ تا ۴ میلی لیتر و در دفعات بعد یک تا یک و نیم میلی لیتر داخل عضلانی تزریق می‌شود.

ضملاً در کلیه بیمارانی که در ۴ ساعت آخر وضع حمل پتیدین دریافت کرده باشند صلاح است در ۱۵ دقیقه آخر زایمان بین ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم تالوین تزریق شود تا با حفظ آنالوزی موجود از دپرسیون تنفس‌جنین پیشگیری بعمل آید.

این مشاهدات برما ثابت کرد که فرمول جدید میتواند تا حدی کلید حل مشکل بیدردی زایمان باشد که طی بیست سال اخیر داشما در تغییر و تحول بوده است.

بحث در مکانیزم اثر مخلوط پتیزوسین میدانیم که دپرسیون تنفس مهمترین عارضه ناراحت‌کننده تریاک و مشتقات آن است و همین عامل باعث شده است که همیشه توانم بمقدار کافی از این داروها برای مرتفع ساختن درد بیماران استفاده کنیم و حتی با مقادیر معمولی نیز گهگاه از استعمال آنها دچار دردرس میشویم و این موضوع بوضوح در سنجه پارامترهای تنفسی نوزادی که بمنارش در ساعات آخر وضع حمل داروی مخدور تزریق شده باشد، ملاحظه شده است.

پنتازوسین یک داروی مسکن درد تازه و پرقدرت می‌باشد و استعمال آن مانند سایر مسکن‌های قوی دپرسیون تنفسی و خواب آسودگی بیمار را باعث می‌شود (Goodman, Gilman ۱۹۷۵) (۱۴) اما اگر همین دارو را پس از مخدورها (با استثناء مرفن) مصرف کنیم، با کمال شکفتی ملاحظه خواهد شد که این دارو دپرسیون تنفس و حالت خواب بیمار را کاملاً برگشت میدهد. و نکته مهمتر اینکه این خصیصه خشنی کننده، اثر تسکین درد را شامل نمی‌شود و بر عکس باعث تشدید و تقویت خصیصه بی دردی داروی قبلی می‌گردد (Hamilton ۱۹۶۷) (۱۵) در حالیکه با مصرف آنتاگونیست‌های حقیقی نارکوتیک‌ها تامیز آن ۴۰ درصد از اثر تسکین درد ازدست می‌رود. از این‌رو باید نتیجه گرفت که نباید در مرحله ایکه هنوز به بی دردی نیازمندیم برای برگشت دادن تنفس از تریاک‌های حقیقی نظری نالرفنین (فالین) یا نالوکسن (نارکان) استفاده کنیم و در چنین موارد مثلاً در پایان یک عمل جراحی و با مرحله آخر زایمان مصرف پنتازوسین بعنوان تریاک مخدورها صحیح تر بمنظور می‌رسد.

از آنجاکه خوشبختانه پنتازوسین تولید اعتمادمنی کند لذا با انسخه عادی هم اکنون در دسترس همگان قرار دارد و بهای آنهم نسبت به نالرفنین خیلی کمتر است (نالوکسن هنوز در ایران در دسترس همگان نیست درحالی که این دارو بهترین تریاک نارکوتیک‌ها شناخته شده است). یک نکته دیگر که آنرا از سایر آنتاگونیست‌های حقیقی برتر می‌سازد طویل‌تر بودن نیمه عمر آن از نیمه عمر

یکی از بهترین موارد مصرف آن است زیرا این مخلوط ساده‌تر، ارزان‌تر و متناسب‌تر خطر کم‌تر نسبت به داروهای قبایلی و بی‌حسی اپیدورال است.

از این مخلوط میتوان بهمیزان یک تاسه واحد برای تسکین هر نوع دردی در خارج از محوطه اطاق عمل نیز استفاده کرد؛ بویژه در بیماران مشکوک و یا درمورد نارسائی تنفس. تسکین درد زایمان

REFERENCES :

- 1- DeCastro, G., and Mundeleer P. (1959). Anesthesia sans barbiturates: la neuroleptanalgesie. *Anesth. et Analg.*, 16 1022, 1959.
- 2- Foldes, F.F., Anesthesia by Analgesic apnoea. *Am. J. Med. Sci.* 233, 1, 1957.
- 3- Lowenstein, E., and Bland J. H. L.: Anesthesia for cardiac surgery in Norman J. C. (ed): *Cardiac Surgery*, New York Appleton-Century Crofts 1972.
- 4- Lowenstein, E., Hallowell, P., et al.: Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N. Eng. J. Med.* 281, 1389, 1969.
- 5- DeCastro, J. and Viars, P. Anesthesia analgesique sequentielle or AAs. *Ars. Med.* 23, 121, 1968.
- 6- Rifat, K. Pentazocine In sequential Analgesic Anesthesia *Brit. J. Anaesth.* 44, 175, 1972.
- 7- Koch, G. and Wendel, H. (1968). The effect of pethidin on the post natal adjustment of respiration and acid-base balance. *Acta. Obstet. Gynec. Scand.*, 47, 27.
- 8- Telford, J. and Keats, A. S. Narcotic – narcotic antagonist mixtures. *Anesthesiology* 22, 465, 1961.
- 9- Rouge, J. C. Barnet, M. p. and Smith, T. C. (1969). Interactions of levallorphan and meperidine. *Clin Pharmacol Ther.* 10643.
- 10- Mathews, A. E. B. Double blind trials of promazine in labour *Brit. Med. J.* 2, 423, 1963.
- 11- Farfar, J. O. and Nelson, M. M. (1973). Epidemiology of drugs taken by pregnant women: Drugs that may affect adversely. *Clin. Pharmacol Ther.*, 14, 632.
- 12- Filler, W.W., and Filler, N.W. (1966). Effect of a potent non-narcotic analgesic agent (pentazocine) on uterine contractility, and foetal heart rate. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 28, 224.
- 13- De Voe, S. J., De Voe, K., Rigsley, W. C and McDaniels, B. A. (1969). Effect of meperidine on uterine contractility. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 105, 1004.
- 14- Goodman, L. S., and Gilman, A. *The Pharmacological basis of Therapeutics*. New York, MacMillan, 1975.
- 15- Hamilton R. C., and Dundee J. W. et al. Alteration in response to somatic pain associated with anesthesia XVIII: Studies with some opiate antagonists. *Brit. J. Anaesth.* 39, 490, 1967.
- 16- Moore, J. and Ball, H. G. (1974). A sequential study of intravenous analgesic treatment during labour *Brit. J. Anaesth.*, 46, 365.
- 17- Tammisto, T. A., Nikki, P., and Takki, S. (1971). Effect of pentazocine and pethidin on plasma catecholamine level. *Ann. Clin. Res.*, 3, 22.