

تحقیق در مورد ایجاد بی‌دردی بی‌خطر توسط مخلوط پنتیدین - پنتازوسین

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۶، صفحه ۴۶۸، ۲۵۳۶

دکتر محمد اسماعیل تشید - دکتر شکوه تمدن - دکتر فاطمه سلطانزاده - دکتر سیندخت دهش* دکتر سیمون پارسون**

تاریخچه و مقدمه:

در سالهای اخیر متخصصان بیهوشی برای کاستن از آلودگی هوای اتاقهای عمل توسط گازهای هوشیر تمایل زیادی به مصرف داروهای داخل وریدی نشان داده‌اند. ابداع روش نورولیت‌انستیزیا در سال ۱۹۵۹ توسط دی‌کاسترو (Decastro) و ماندلر (Mundeleer) (۱) گام بزرگی در این راه به‌شمار می‌رود که با موفقیت چشم‌گیری بویژه در ممالک اروپائی همراه بوده است. در این روش یک داروی آنالژیک (فنتانیل Fentanyl - فنوپریدین Phenoperidine) با یک داروی نورولپتیک (دروپریدول Droperidol) در رگ بیمار بتدریج تزریق می‌شود.

هرچند در این روش ثبات قلبی عروقی و مزایای دیگری نهفته است اما بیمار در مرحله بعد از عمل کاملاً روشن و سر حال نیست و چون تنفس او تضعیف شده به مراقبت و پرستاری طولانی‌تری نیازمند است. از طرف دیگر این روش گاهی سقوط فشارخون در بیماران پیر و بدحال و هیپوولمیک را باعث می‌شود. در سال ۱۹۵۷ - فولدس (Foldes) (۲) بیهوشی توسط آپنه ناشی از آنالژیک‌ها را شرح داده است که در پایان جراحی با دادن داروی اتاگو نیست، اثر داروی مخدر خنثی می‌گردد.

بعد از انتشار کارهای لوستین (Lowenstein) در سالهای ۱۹۶۹ - ۱۹۷۲ (۳ و ۴) مرفین به‌میزان بالا در جراحیهای قلب و سایر اعمال جراحی بکار برده شد. لیکن بعلمت دپرسیون تنفسی دراز مدت که توسط آن‌ها گو نیست‌های مرفین بطور کامل قابل برگشت نیست، فقط برای مراکزی که دارای واحد مراقبت‌های دقیق پزشکی ICU

باشند مناسب تشخیص داده شده است.

در سال ۱۹۶۸ دی‌کاسترو (De Castro)، و ویارس (Viars) (۵) روش جدیدی را گزارش کردند که نحوه ایجاد بی‌دردی آن فوق‌العاده جالب بود. در این روش جدید دی‌کاسترو ضمن عمل فقط داروی آنالژیک (فنتانیل) می‌دهد و آنرا به‌مقداری می‌رساند که انجام عمل جراحی را ممکن سازد. در خاتمه جراحی با تزریق پنتازوسین Pentazocine (تالوپن) کلیه دپرسیون‌های ناراحت‌کننده نظیر دپرسیون تنفس یا عدم هوشیاری روانی را از بین می‌برد. دی‌کاسترو این روش را Sequential analgesic anesthesia نامگذاری کرد.

این روش در سال ۱۹۷۲ توسط ریفات (Rifat) (۶) تکمیل شد. این محقق مقدار فنتانیل را تا حد ۲۵٪ میلی‌گرم برای کیلوگرم وزن پائین‌آورد و در مقابل برای بیمار از راه تنفس از گاز N_2O استفاده کرد و در خاتمه جراحی با تزریق ۶۰ میلی‌گرم پنتازوسین هر گونه دپرسیون زیان‌بخش را از میان برداشت. ریفات گزارش کرد که در مرحله بعد از جراحی، این بیماران بطور متوسط مدت ۸ ساعت از بی‌دردی کاملی برخوردار بوده‌اند و حال عمومی آنان خیلی بهتر از بیماران بود که تحت بیهوشی نورولپتیک قرار گرفته باشند.

بعلمت 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 آوریم.

* دانشکده پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران.

** بیمارستان نتردام فاتیما - تهران.

روش و سایر تحقیق

در ابتدای تحقیق ماروش ریفات را انجام دادیم و این روش در یک مورد جراحی مری انجام شد، منتها برای شروع بیهوشی روش معمولی بخش (تیوپنتون و ساکسی نیل کولین و آتروپین) را به کار بردیم و ملاحظه شد که ممکن است از مقدار فنئانیل به میزان قابل توجهی کاست. بدین ترتیب که مقدار (dose) ابتدائی فنئانیل ۱٪ میلی گرم برای کیلو گرم وزن کفایت کرد و در حین جراحی علاوه بر تنفس مصنوعی توسط $N_2O + O_2$ هر نیم ساعت ۲ میلی لیتر کورارین (۶ میلی گرم) و یک میلی لیتر فنئانیل تزریق شد. ضمن جراحی نشانه‌های قلب و عروق بیمار از ثبات قابل ملاحظه‌ای برخوردار بود و در پایان جراحی پس از خنثی کردن اثر داروی شل کننده عضلانی، با تزریق ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم پنتازوسین، بیمار تنفس طبیعی خود را بلافاصله بازیافت و هوشیاری او بحد طبیعی برگشت. بیمار شروع به صحبت کرد و درد نداشت و خیلی سرحال بنظر می‌رسید. پس از تکرار این نوع بیهوشی روی پنج بیمار، در هشت مورد دیگر جراحی سرطان مری، بجای فنئانیل 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 معمولی بخش، این تزریق انجام میشود؛ زیرا تزریق ناگهانی این مقدار زیاد پتیدین در داخل رگ، تاکیکاردی نسبتاً شدیدی را باعث میشود. نظیر موارد قبلی پس از پایان جراحی فقط با مقدار بین ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم پنتازوسین، بیمار هوشیاری و تنفس طبیعی خود را بازمی‌یابد. آمار ما نشان داد که پس از جراحی مری بی‌دردی این بیماران بطور متوسط تا ۲۰ ساعت بعد از عمل ادامه می‌یابد و فقط اندکی تاکیکاردی و استفراغ آن بیشتر از روش فنئانیل بوده است. بیشتر بیماران اصولاً در مرحله بعد از عمل نیازی به داروی آنالژژیک پیدا نمی‌کنند، در حالیکه در این نوع جراحی بعلت برشهای متعددی که در سینه، شکم و گردن داده میشود، درد بعد از عمل خیلی شدید است و بیماران معمولاً هر ۲ ساعت تقاضای مسکن می‌کنند. ناراحتی تنفسی در هیچکدام از آنها اتفاق نیافتاد. نشانه‌های حیاتی آنها از ثبات قابل ملاحظه‌ای برخوردار و پرفوزیون محیطی آنها خیلی بهتر از روش ریفات بود، لذا عوارض جانبی روش مذکور نظیر تنگی عروق و شیورینگ را فاقد بوده است. این روش بیهوشی در بیمارستان نتردام فاتیما توسط دکتر پارسون (Parson)، تکرار شد و عین نتایج نامبرده در بالا بدست آمد.

گفته شد که در این روش بیهوشی، از تنفس مصنوعی استفاده میشود. اما انجام تنفس مصنوعی اجازه نمی‌دهد که تغییرات تنفس طبیعی

بیمار ضمن عمل بررسی شود. از اینرو برای ادامه تحقیق مواردی از جرای نظیر ماستکتومی و عمل تیروئید را انتخاب نمودیم که به تنفس مصنوعی نیازی نداشتند. در این موارد پس از شروع بیهوشی بروش معمولی، دامنه تنفس و نشانه‌های قلب و عروق و فشار خون بیمار اندازه گیری میشود و پس از تزریق پتیدین ۶-۴ میلی گرم برای کیلو گرم وزن از راه داخل رگ مجدداً سنجش علائم حیاتی و اندازه گیری دامنه تنفس توسط اسپیرومتر رایت تکرار میشود. بمنظور آزمایش تا سرحد ۵۵۰ میلی گرم پتیدین در یک بیمار در داخل رگ و به فاصله کوتاهی تزریق شد. تنفس پس از تزریق پتیدین بمقدار زیاد، بکلی از بین می‌رود. با تزریق داخل رگی پنتازوسین به میزان ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم، تنفس حجم طبیعی خود را بازمی‌یابد و حتی در برخی موارد از حد طبیعی نیز تجاوز می‌کند. ضمن جراحی جز دادن مخلوط گازی $N_2O + O_2$ نیازی به داروی دیگر نیست و با احتساب زمان عمل، بی‌دردی حداقل بمدت ۱۰ ساعت باقی‌میماند. بیماران در این 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-تری‌لافون) استفاده شد که فوق‌العاده مؤثر بود. ملاحظه شد که فقط در موقع بلند شدن بیمار ممکن است گاهی حالت تهوع باو دست بدهد.

از این پس در سایر بیماران اقدام به مخلوط کردن قبلی این دو دارو کردیم و مخلوط آنها را مورد آزمایش قرار دادیم. پس از تکرار این آزمایش در ۱۵ بیمار و زیاد و کم کردن عوامل سازنده مخلوط دارویی، فرمول مؤثر بی‌دردی که ضمناً عارضه دپرسیون تنفس را بیمار نیارود، بدست آمد که هر واحد این کوکتل شامل ۵۰ میلی گرم پتیدین و ۵ میلی گرم پنتازوسین میباشد (این مخلوط بنام «پتیزوسین»، «Pethizocin» نامیده شد - دکتر تشید). ضمناً در هر واحد ۱/۶۰ میلی گرم پرفنازین نیز از لحاظ اثر ضد تهوع، اضافه شد.

یک واحد بی‌دردی = 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 ما را بر آن داشت تا این مخلوط را در بیماران خارج از حیطة اطاق عمل که دارای تسهیلات لازم برای تنفس مصنوعی نیستند، نیز مصرف کنیم. بدین ترتیب یک یا دو یا حتی سه واحد از این مخلوط برای دردهای قبل و بعد از عمل جراحی بکار برده شد. راه تزریق معمولاً داخل ماهیچه‌ای است لیکن میتوان مخلوط را در ۱۰ میلی لیتر سرم رقیق و با آهستگی

برنالوزی میافزاید ولی بیمار را بیش از حد خواب‌آلود ساخته در همکاری اختلال پدید می‌آورد (۱۹۶۳) Matthews (۱۰).
 دیازپام (والیوم) باعث اثر طولانی مضف و هیپوتونی و هیپوترمی نزد نوزاد میشود که این اثر ممکنست روزها بطول انجامد (۱۹۷۳) Farfar (۱۱).

پس از آزمایشهای مقدماتی مخلوط پتیزوسین در بیمارستان تاج پهلوی و نتردام فاتیما، تجربیات روی مواد 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 در جهان انجام گرفت نشان داد که مخلوط پتیزوسین هیچیک از ناراحتی‌های نامبرده در بالا را دربر ندارد و ممکنست آنرا به مقادیر نسبتاً زیاد بدون واکنش از دپرسیون تنفس مصرف کرد.

در نوزاد مادرانیکه در ساعت آخر مقدار متوسطی کوکتل دریافت کرده بودند هیچگونه نشانه دپرسیون (تقلیل در اسکور آپگار) ملاحظه نشده است مگر در موردیکه اشتبهاً در ساعات آخر مقدار زیادی از کوکتل بمادر تزریق شده بود.

در بیشتر این مادران متوجه شده‌ایم که پیشرفت زایمان سرعت فوق‌العاده‌ای پیدا میکند. بطوریکه گاهی بدون تزریق اکسی‌توسیک، زایمان تقریباً دو ساعت زودتر از موعد مقرر پایان میگردد. و در بیشتر موارد حتی گاهی در شکم اول، انجام يك تزریق تنها برای پایان زایمان کفایت کرده است این اثر مقداری مدیون اثر پنتازوسین (۱۲) و پتیدین (۱۳) روی انقباض رحم و مقداری نتیجه از بین رفتن اسپاسم قسمت تحتانی رحم است.

مصاحبه بعدی با تك تك بیماران، بی‌دردی و آرامش و عدم وجود عوارض جانبی را در آنها ثابت کرد. بی‌دردی این بیماران شباهت زیادی به بیدردی ناشی از بیحسی اپیدورال دارد مضافاً اینکه از لحاظ تکنیک عمل خیلی ساده، آسان و ارزان است و برعکس بی‌حسی اپیدورال رفلکس‌های عروقی زمان خون‌ریزی را کم نمیکند و لذا 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 بی‌دردی در موقع پیدایش درد واقعی زایمان بشکل داخل عضلانی تزریق میشود و به میزان ۷۵٪ تا ۱ واحد داخل عضلانی قابل تکرار است. برای ساده کردن کار پرستار ممکنست دستور داده شود ۱۲ میلی‌لیتر پتیدین و ۲ میلی‌لیتر تالوین و ۴ میلی‌لیتر فنتازین در يك فلاکن استریل سرلاستیک مخلوط شود. هر واحد پتیزوسین برابر يك و نیم میلی‌لیتر از این کوکتل است

داخل رگ تزریق کرد. در تمام موارد، اندازه‌گیری دامنه تنفس قبل و بعد از تزریق نشان داد که این مخلوط دارویی ضمن ایجاد بی‌دردی قوی‌تر و طولانی‌تر از پتیدین خالص، بهیچوجه دپرسیون تنفس بیارنمی‌آورد و از این رو در بیماران دچار عوارض مزمن ریه 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 با يك تزریق، بیمار نیازی به تزریق مجدد دارو پیدا نمی‌کند و میتواند تمام شب را فقط با يك تزریق، آرام و آسوده باسراحت بپردازد. در يك بیمار که بعلت درد شدید ناشی از خردشدگی استخوان ران اجازه نمی‌داد که حتی کسی‌اورا لمس کند، با تزریق داخل وریدی دو واحد در درمانگاه، درد تسکین یافت و با تزریق واحد سوم از راه داخل ورید توانستیم بیمار را به‌اطاق 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 دال بر بی‌دردی بهتر ضمن بی‌خطر بودن مخلوط پتیزوسین بود، تصمیم گرفته شد که استعمال آن در مورد زنان زائو نیز تعمیم داده‌شود.

مصرف مخلوط پتیزوسین در زایمان بی‌درد

در روشهایی که تاکنون جهت زایمان بی‌درد معمول بوده است برای ایجاد بی‌دردی از موقعی که گشادی دهانه رحم به ۴ سانتی‌متر میرسد تا حدود ۸ سانتی‌متر در شکم اول و ۶ سانتی‌متر در زایمانهای بعدی، اقدام به تزریق داروی مولد بی‌دردی (پتیدین) می‌شود. ولی عیب آن این است که در حین درد شدید، اگر بخواهیم آنرا به مقادیری تجویز کنیم که درد را بکلی برطرف کند، تنفس تا حدی مختل میشود. معمولاً 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 میلی‌گرم پتیدین بشود در این بچه‌ها با مقایسه گروه شاهد که دارو دریافت نکرده‌اند، به میزان قابل ملاحظه‌ای احتباس CO_2 و اسپدوز 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 آنتاگونیستش به میزان ۴۰٪ از خاصیت بیدردی میکاهد (۱۹۶۱) Keats, Telford (۸). و حتی گاهی عوارض جانبی و تنفسی را اضافه مینماید (۹).

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

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.

ضمناً 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 آنالژزی موجود از دپرسیون تنفس جنین پیشگیری بعمل آید.

این مشاهدات بر ما ثابت کرده فرمول جدید میتواند تا حدی کلید حل مشکل بیدردی زایمان باشد که طی بیست سال اخیر دائماً در تغییر و تحول بوده است.

بحث در مکانسیم اثر مخلوط پتیزوسین

میدانیم که دپرسیون تنفس مهمترین عارضه ناراحت کننده تریاک و مشتقات آن است و همین عامل باعث شده است که همیشه نتوانیم بمقدار کافی از این داروها برای مرتفع ساختن درد بیمارانش استفاده کنیم و حتی با مقادیر معمولی نیز گهگاه از استعمال آنها دچار دردسر میشویم و این موضوع بوضوح در سنجش پارامترهای تنفسی نوزادی که بمادرش در ساعات آخر وضع حمل داروی مخدر تزریق شده باشد، ملاحظه شده است.

پنتازوسین یک داروی مسکن درد تازه و پر قدرت میباشد و استعمال آن مانند سایر مسکنهای قوی دپرسیون تنفسی و خواب آلودگی بیمار را باعث می شود (Goodman, Gilman ۱۹۷۵) (۱۴) اما اگر همین دارو را پس از مخدرها (باستثناء مرفین) مصرف کنیم، با کمال شگفتی ملاحظه خواهد شد که این دارو دپرسیون تنفس و حالت خواب بیمار را کاملاً برگشت میدهد. نکته مهمتر اینکه این خصیصه خنثی کننده، اثر تسکین درد را شامل نمی شود و برعکس باعث تشدید و تطویل خصیصه بی‌دردی داروی قبلی میگردد (Hamilton ۱۹۶۷) (۱۵) در حالی که با مصرف آنتاگونیستهای حقیقی نارکوتیکها تا میزان ۴۰ درصد از اثر تسکین درد از دست میرود. از اینرو باید نتیجه گرفت که نباید در مرحله ایکه هنوز به بی‌دردی نیانه ندیم برای برگشت دادن تنفس از تریاکهای حقیقی نظیر نالرفین (نالین) یا نالوکسن (نارکان) استفاده کنیم و در چنین موارد مثلاً در پایان یک عمل جراحی و یا مرحله آخر زایمان مصرف پنتازوسین بعنوان تریاک مخدرها صحیح تر بنظر می رسد. از آنجا که خوشبختانه پنتازوسین تولید اعتیاد نمی کند لذا بانسخه عادی هم اکنون در دسترس همگان قرار دارد و بهای آنهم نسبت به نالرفین خیلی کم تر است (نالوکسن هنوز در ایران در دسترس همگان نیست در حالی که این دارو بهترین تریاک نارکوتیکها شناخته شده است). یک نکته دیگر که آنرا از سایر آنتاگونیستهای حقیقی برتر می سازد طولی تر بودن نیمه عمر آن از نیمه عمر

نارکوتیکهاست، زیرا احتمال برگشت دپرسیون را منتفی می سازد. با استعمال مخلوط دو دارو ملاحظه شد که عوارض جانبی نظیر هیپوتانسیون ناشی از پتیدین زیاد، تحریکات روانی در نتیجه پنتازوسین و دپرسیون تنفسی ناشی از هردو دارو بکلی ناپدید میشود. تهوع و استفراغ که در برخی از این بیماران ممکن است ملاحظه شود بیشتر به سبب پتیدین می باشد که هم از راه تحریک مرکز CTZ مغز و هم از راه لایبرنتها باعث ایجاد تهوع می شود (۱۶) و تزریق فنتازین فقط تهوع نوع اول را از بین می برد، از این جهت 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 پیش دارو میتوان بجای فنتازین از دروپریدول ۵ گرم، دیازپام ۱۰ میلی گرم ویا کلرپرومازین ۱۰ میلی گرم استفاده کرد و باین ترتیب تغییرات نبض و فشار خون را تحت مهار آورد.

با استعمال این مخلوط همیشه یک مقدار اثر محرک ادرنرژیک (رستپورهای آلفا و بتا هردو تحریک می شوند) مربوط به پنتازوسین ملاحظه می شود (۱۷). این اثر مطلوبی برای بیمارانش دچار خونریزی و کمی حجم خون میباشد و به همین دلیل ممکن است مصرف آن در شوکها و بیماران دچار آسم بر نشی و دیگر بیماریهای مشابه مفید واقع شود.

از لحاظ همین خصیصه که با مقادیر زیاد باعث تحریک سیستم ادرنرژیک می باشد و بعلافت افزایش جریان خون و بالابردن مصرف اکسیژن قلب، در بیماران قلبی، فتو کروموسیتوما، هیپرتیرئوئیدی و در افزایش فشار داخل کاسه سر و صرع و میگرن استعمال آن فعلاً پسندیده نیست. ضمناً در کلیه مواردیکه 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 از بین 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 ششماه گذشته در اطاق عمل و اطاق زایمان ثابت کرد که با حفظ تناسب دارویی در مخلوط پتیزوسین حتی در مقادیر خیلی بالا، دپرسیون تنفس هرگز رخ نمی دهد. هر واحد پتیزوسین شامل:

۵۰ میلی گرم پتیدین + ۵ میلی گرم پنتازوسین می باشد که برای مصرف در زائو ۱/۶۰ میلی گرم پرفنازین هم بآن اضافه میشود

از این مخلوط میتوان به میزان یک تاسه واحد برای تسکین هر نوع دردی در خارج از محوطه اطاق عمل نیز استفاده کرد؛ بویژه در بیماران مشکوک و یا در مورد نارسائی تنفس. تسکین درد زایمان یکی از بهترین موارد مصرف آن است زیرا این مخلوط ساده‌تر، ارزانتر و متضمن خطر کم‌تر نسبت به داروهای قبلی و بی‌حسی اپیدورال است.

REFERENCES :

- 1- DeCastro, G., and Mundeleer P. (1959). Anesthesie sans barbiturates: la neuroleptanalgesie. *Anesth. et Analg.*, 16 1022, 1959.
- 2- Folders. 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 Normen J. C. (ed): *Cardiac Surgery*, New York Appleton-Centry 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. Anesthesie 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. anp 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. Pharmac. Ther.*, 14, 632.
- 12- Filler, W.W., and Filler, N.W, (1966). Effect of a potent non_narcotic analgesic agent (pentazocine) on uterine contractibility, 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 contractibility. *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.