الجمهورية اليمنية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ٢١ سبتمبر للعلوم الطبية والتطبيقية
كلية الصيدلة السريرية
فريق قلم صيدلي

قلم صيدلي
PHARMACIST PEN FOR TRAINING

CENTRAL NERVOUS SYSTEM SUMMARY

Done by:
Firas Al-azazi
Amjed Al-sabri

Supervision by:
PHARMACIST PEN TEAM

Dr. Abdel Motaal Fouda (MD,PhD)

https://pharmacistpen.com
https://www.youtube.com/@pharmacistpen
https://www.facebook.com/PharmacistPen
https://t.me/pharmacistpen1

General anesthetics

طبعا الكلام اللي هنقوله في الملف كافي وأكثر من كافي كمان

Definitions:

General anesthesia is intended to produce **5 desired effects**: (**unconsciousness, amnesia, analgesia, skeletal muscle relaxation, and inhibition of autonomic reflexes**) →

انت لو عملت الخمس الحاجات ديه يبقى عملت كده general anesthesia

The purpose of these effects is **loss of response to surgical incision.**

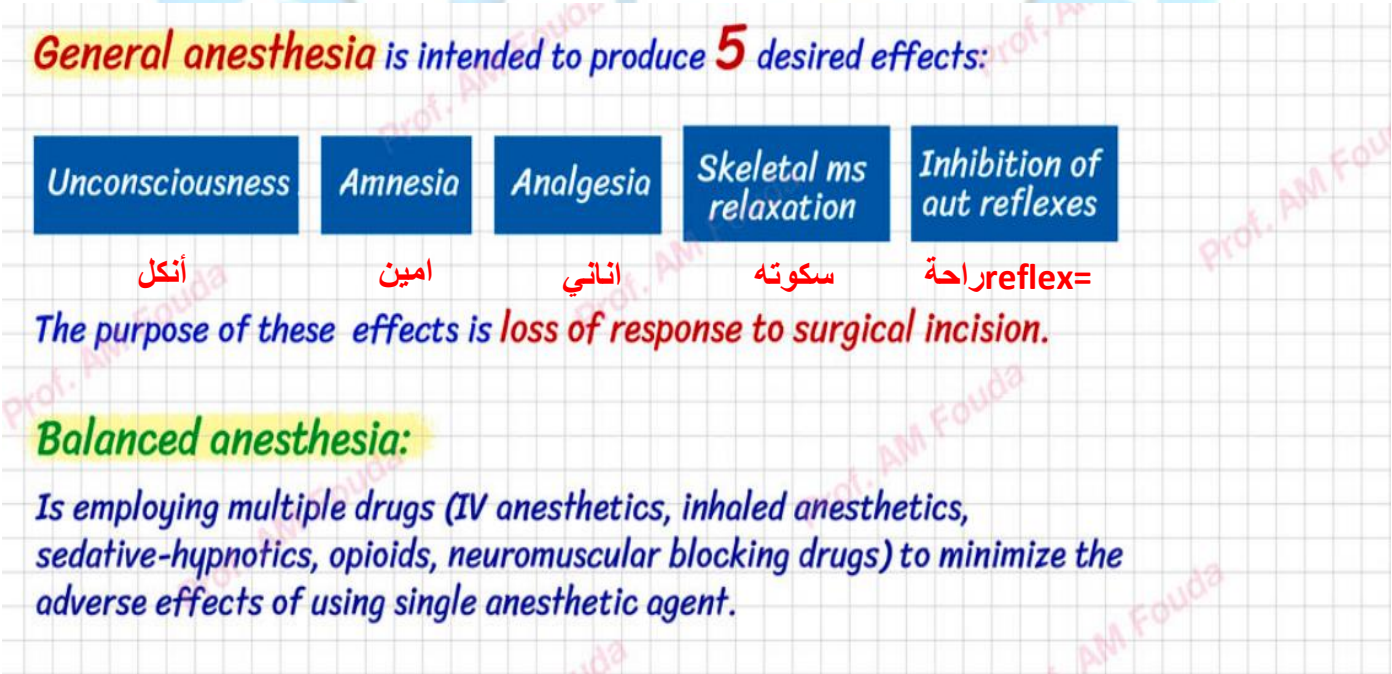
✓ كانوا زمان اساتذتنا يسألونا ايه الفرق ما بين **hypnotic** و**anesthetic**؟

الفرق كبير

hypnotic	هصحى painful stimulus معناها ان حضرتك حتي دواء ينيمني انما لو جت تعرضني لاي فورا
Anesthesia	معناها انه نائم وعنده الخمس حاجات اللي شفتها بالتعريف اللي يخلوه لو حضرتك مسكت مشرط وفتحت بطنه مش هيصحى

عشان تتذكر الخمس الحاجات عشان هي تجي كثير في الأسئلة تذكر الجملة العربية البسيطة دي

أنكل أمين انانى وسكوته راحة



It is difficult to obtain **these 5 desired effects** with a single drug because the concentration needed to achieve all these effects will be toxic. →

عمري ما اعرف اعمل الخمس الحاجات بدواء واحد لان الجرعة المطلوبة عشان تعمل skeletal relaxation او reflex لازم تبقي عالية جدا فانت كذه هتدخل المريض بتاعك بخطورة و toxicity

So, it is better to use more than one drug to achieve them without the need to increase the dose (balanced anesthesia)

حيدي له دواء مثلا يعمل له **loss of consciousness** ثم دواء معاه زي **المورفين** يعمل له **analgesia** ثم يدي له **skeletal muscle relaxant** اللي هو **muscular blocker** يعني يعمل له خليط لأكثر من دواء عشان يتجنب **balance anesthesia** انه يدي له دواء واحد بجرعة عالية ويتجنب ان العيان يحصل له أي toxicity وهذه هي ال

History

The first reliable documentation of an operation to be performed under general anesthesia was conducted by the Japanese surgeon, Hanaoka Seishu, in 1804 who performed a partial mastectomy for breast cancer on a 60-year-old woman.

- الجراح ده فضل يعمل تجارب يجيب نباتات من الحاجات اللي يلاقيها ويعمل منها خلطات ويجرب يديها للناس عشان هو عايز يعمل حالة ال general anesthesia
- الست اللي كان يجرب عليها هي زوجته لحد ما يوم فقدت بصرها وطبعا مع الوقت هو قدر يوصل انه يعمل تركيبة من خمس او ست نباتات مع بعض يديها للمريض والمريض يتخدر زي النهار ده بالضبط (بقية القصة في السلايد) فهو الاب الروحي اللي اخترع ال general anesthesia

ليه جبت لك القصة؟

عشان الكتب الأجنبية تجيب قصة ال general anesthesia وتبتدأ من 1950 وتعدي ال 1804 وهو قاصد انه يعدي الراجل ده عشان عندهم نزعه ان الطب أصله غربي وان كل حاجة اخترعها الغرب فهو عايز يعدي القصة دي وانا قاصد اجيب لك القصة عشان تعرفوا انه هو ده الياباني اللي اخترع ال general anesthesia

Phases of anesthesia

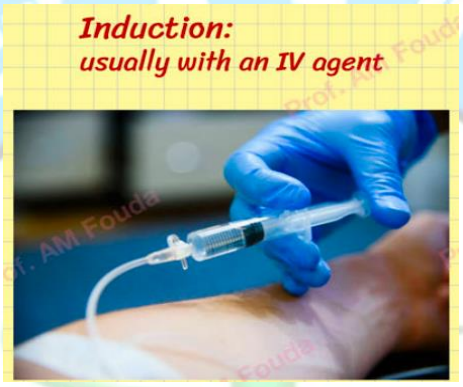
وانا عايزك تفرق ما بين ال phases و ال stages وال phases انت اعتبرها دور طبيب التخدير
طبيب التخدير له دور قبل ال surgery وخلال ال surgery وما بعد ال surgery

1. Before surgery (preanesthetic medications):

- ✓ المفروض ان المريض قبل ما يتخدر يكون صايم ١٢ ساعة عشان اضمن انه ما يحصل له vomiting وما يدخل في aspiration pneumonia فلو الدكتور شاكك انه المريض حيعمل vomiting يدي له **metoclopramide**

2. During surgery

Induction of anesthesia us ally by an IV anesthetic -

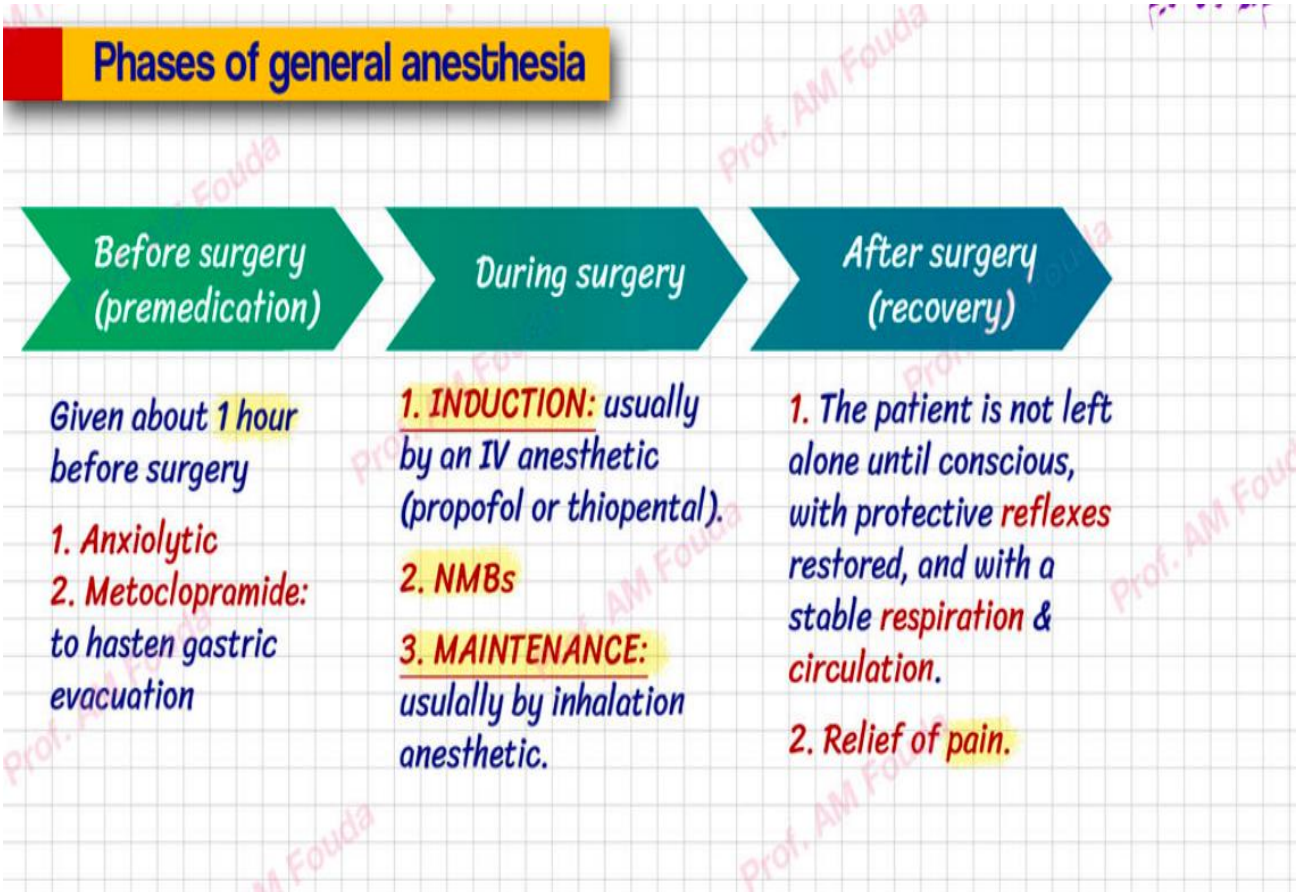


The patient is also given NMBs (neuromuscular blocker) -
عشان يعمل له skeletal muscle relaxant

Maintenance is achieved by inhalation anesthetic -

3. After surgery

The patient is not left until respiration is normal
Relieve of pain by an opioid



لو عايز تأخذ فكرة عن ال machine

هنا طبيب التخدير يحط volatile aesthetic

ال volatile aesthetic تتبخر وتدخل عن طريق ال inhalation "الخراطيم اللي هنا"

هنا يضبط ال pressure بتاعهم او يخلط بينهم

العدادات ديه يضبط فيها الاكسجين وال nitric oxide وحاجات ثانية كثير

الاثنين volume دول يضبط فيهم ال **minimum alveolar concentration(MAC)**

Classification of general anesthetics

IV anesthetics

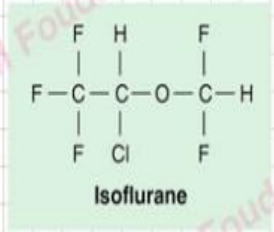
- Propofol
- Thiopental
- Etomidate
- Ketamine
- Midazolam

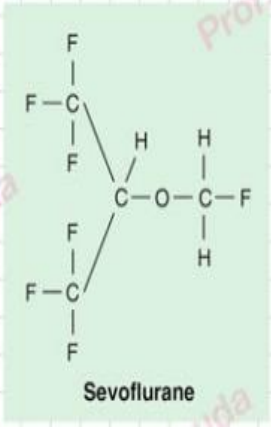
Inhalation anesthetics

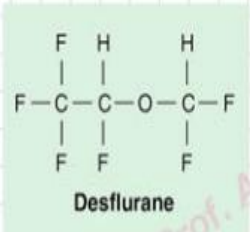
A. Volatile liquids: اشهر ثلاثة

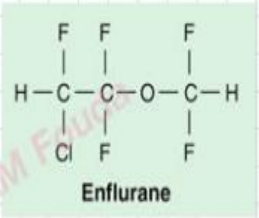
- Isoflurane – Sevoflurane – Desflurane
- Enflurane – Halothane ← لا يستخدم لوحده هو يعتبر adjuvant يعني بجانبهم

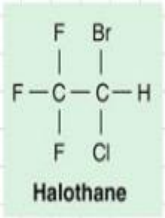
B. Gases: – Nitrous oxide – Xenon نادر











✓ طبيب التخدير لما يجي يعمل مخدر يعمله على مرحلتين المرحلة الأولى تبقى ب IV drug وديه اسمها مرحلة ال induction وعندما العيان ينام يبتدئ يركب جهاز التخدير وهيمرر في جهاز التخدير واحد من ادوية ال inhalation وهذه المرحلة الثانية.

Pharmacodynamics

لما أقول Pharmacodynamics يعني عايز الميكانزيم وشيء اخر معاه مش الميكانزيم لوحده

I. Mechanism of general anesthesia:

(a) Old theory: lipid solubility (Meyer-Overton rule)

- States that anesthetic agents are highly lipid soluble and the anesthetic potency is correlated to the degree of lipid solubility.

Because of this lipid solubility they dissolve in the neuronal cell membrane and affect membrane fluidity and the physical properties of cell membranes

- **النظرية القديمة مش حنبلعها لان مصطلح ال lipid solubility هل تنتمي ال pharmacodynamic او pharmacokinetics ؟**

الإجابة ينتمي لحركية الدواء pharmacokinetics فمتجيش تضحك عليا وتقول طالما الدواء lipid soluble فيروح يعطل ال cell membrane ....لا .... الكلام المحترم تقول ان الدواء كونه lipid soluble يبقى هيعدي ال BBB اكثر وانه هيجيب نتيجة بسرعة يعني يحصل له absorption بسرعه ويدخل الدماغ وينتشر لأنه lipid.

العلماء فاقوا للحكاية دي من اول الثمانينات وبدأوا يكلمونا على الميكانزيم الجديد والحقيقي ↓

(b) Modern theories:

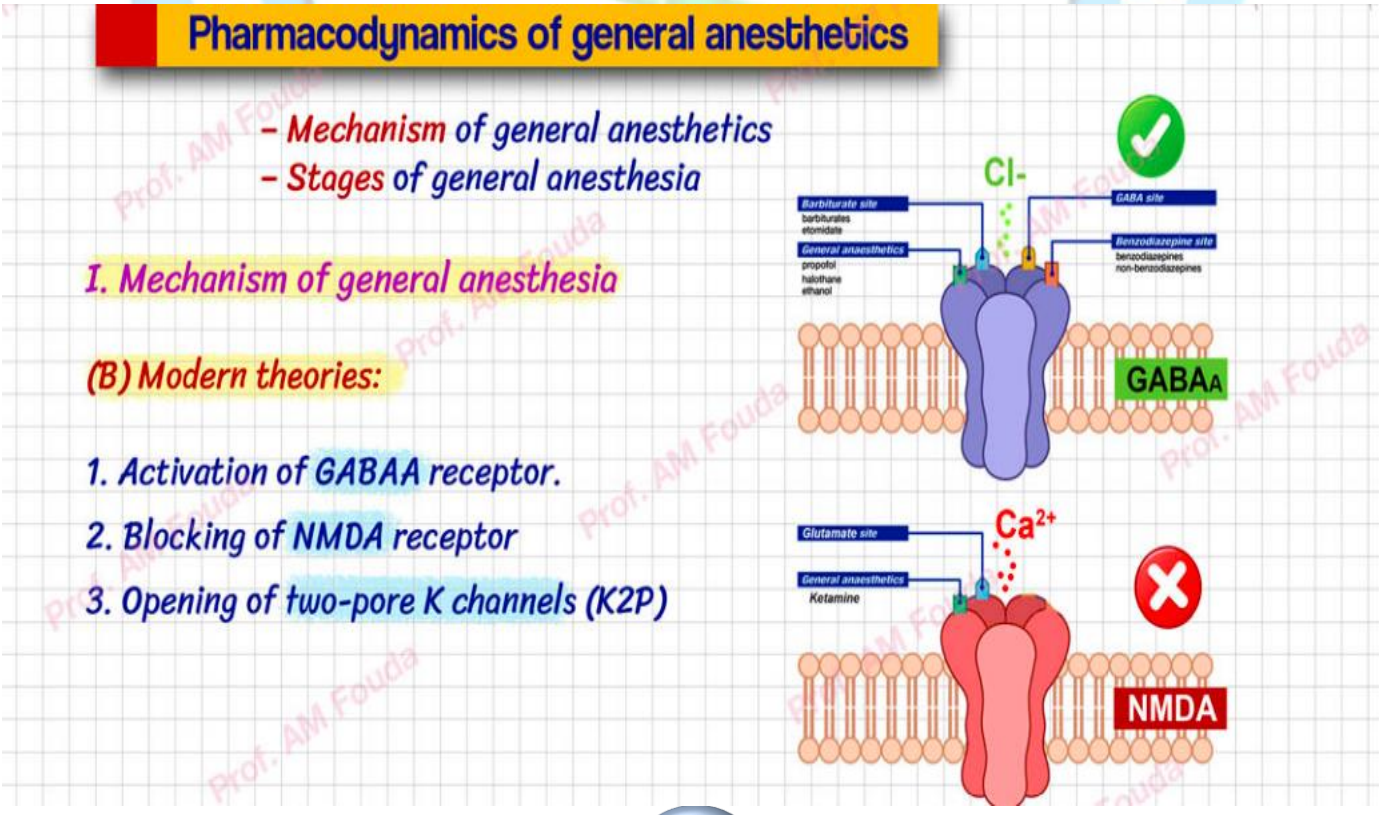
1. Activation of GABAA receptor:

- Most anesthetic agents directly and indirectly facilitate a GABA-mediated increase in chloride conductance to hyperpolarize and inhibit neuronal membrane activity.
- Examples: Propofol, etomidate, isoflurane, benzodiazepines (midazolam, lorazepam, diazepam), and barbiturates (e.g. sodium thiopental)

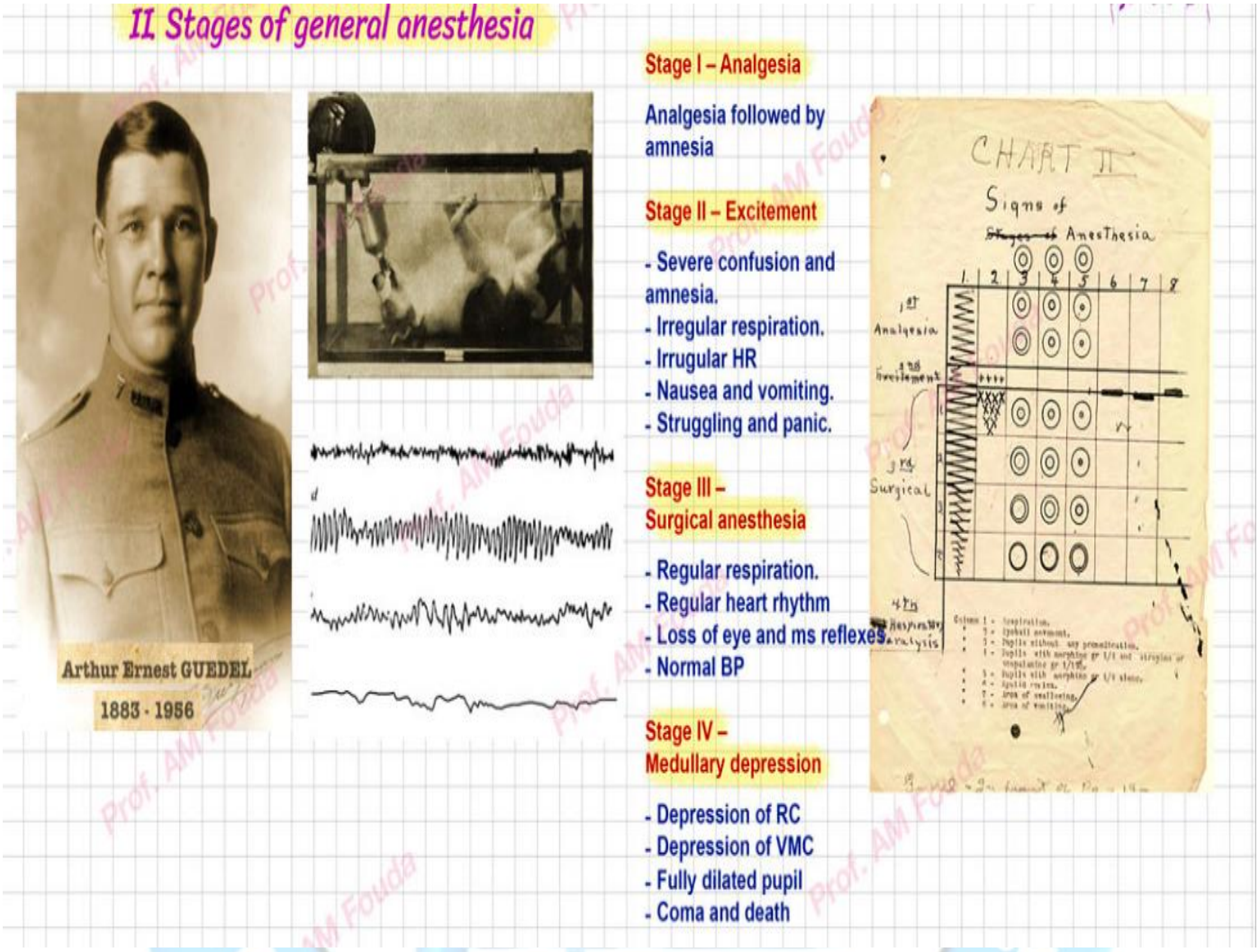
٢. **Blocking of NMDA receptor:** Nitrous oxide and ketamine inhibit excitatory glutamate-gated ion channels (NMDA receptors).

٣. **Opening of two-pore potassium channels (K2P):**

- Opening of these channels causes neuronal hyperpolarization which reduces neuronal excitability.
- Examples: halogenated inhalation anesthetics



Stages of general anesthesia



اللي شايفه بالصورة طبيب في الجيش الأمريكي اسمه جودل كان general practitioner مش متخصص لكنه كان مهتم بموضع ال anesthesia في 1937 عمل تجارب عن المخدر اللي كان موجود خلال الفترة دي كان مخدر واحد فقط اسمه either وده كان المخدر المعتمد والوحيد اللي يتخدر فيه الناس

جاء عمنا جودل يعمل تجارب ويلاحظ الناس اللي يأخذوا ال either اول ما يتحط ال "mask 'inhalation وال either يشتغل... بدأ يعمل تجارب على الحيوانات يعني يجيب كلب ويحطه في صندوق زجاج زيما انت شايف بالصورة ويعرضه ل either ويزود الجرعة ويبتدئ يسجل والمسودة اللي شايفها في السلايد هي بخط يد جودل

وجد ان اللي يتعرضوا لل either و يتعمل لهم general anesthesia بال either يمروا بأربع مراحل سماهم **stages of anesthesia**

Stage I - Analgesia	Stage II – **Excitement** زودنا الجرعة	Stage III – Surgical anesthesia زودنا الجرعة أكثر	Stage IV - Medullary Depression زودنا الجرعة أكثر وأكثر
The receiver of the anesthesia primarily feels analgesia followed by amnesia .	Severe confusion and amnesia - Irregular respiration. Nausea and vomiting. Struggling and panic. كل حاجة ملخبطة في هذه المرحلة	Regular respiration. Regular HR. - Loss of eye and muscles reflexes Normal BP هنا الجراح يعرف يشتغل	Depression of RC. Circulatory collapse due to ↓↓ of VMC. Fully dilated pupil Coma and death وده اللي يفسر ان بعض الناس ما تصحى بعد العملية

ناوي أوقف معاك وقفة صغيرة

١. ليه الكتب الغربية جايبه القصص ديه ومصرين يحكوا الحكاية دي؟

عشان ينسوك التاريخ والموضوع بتاع الياباني **hanaoka**

٢. هل المراحل ديه احنا بنشوفها ؟ انا لو جراح او طبيب تخدير هل لما اجي اخدر العيان يمر بالمراحل الأربع؟

لا.. ماعدناش نشوفها لان جودل بنا القصة على ال either اللي ما عد بستخدم النهارده ثانيا احنا الان نستخدم اكثر من دواء اثناء التخدير ... فلو جيت أستاذ تخدير وتساله حضرتك المراحل ديه تشوفها هيضحك عليك ويتهمنا بتوع الفارما شوفوا بيعلموهم ايه فخلاص الكلام ده انتهى ولم يعد موجود.

النهارده أستاذ التخدير بدي للعيان دواء يعمل له induction ⇐ العيان ينام ⇐علا طول يركب له ال machine يدخل علا طول في stage 3

انا شرحت لك القصة دي عشان أوصل لك ⇐ان كلمة stages لم تعد موجودة في الطب الحديث واذا شفت الجدول ده اللي مالوش اول من اخر في أي كتاب تقوم شاطب عليه علا طول لان الكلام ده ماعدش موجود خالص ولا عدنا نشوف ال stages.

I. INHALED ANESTHETICS

1. Volatile liquids: isoflurane – sevoflurane – desflurane – ~~enflurane – halothane~~

شطبنا اخر دوائيين وماعدش بنتكلم عنها لأنهم **toxic**

2. Gases: ~~nitrous oxide – xenon~~

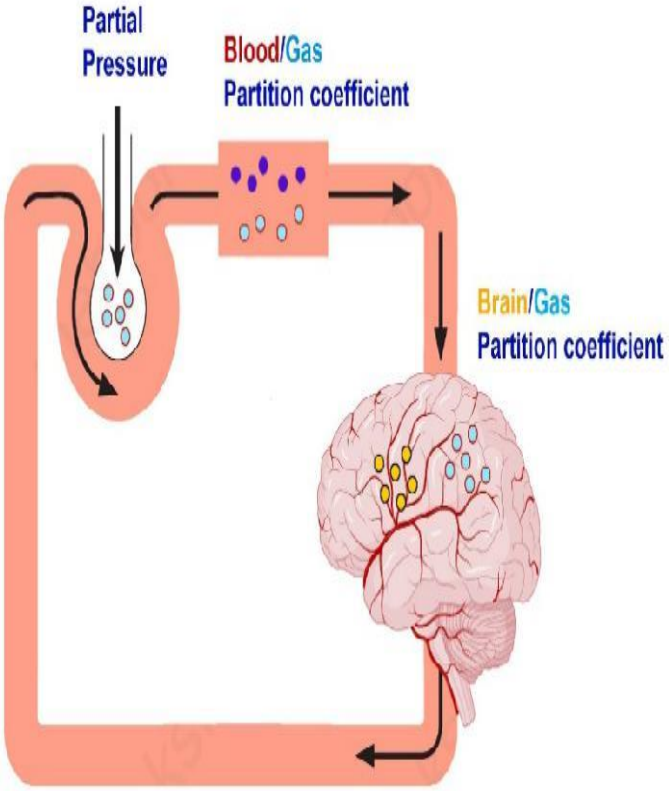
من خلال الشطب على الادوية كأني عايز أقول لك ان احنا حنشرح اول ثلاثة ادوية المشهورة

✓ حنشرح ال **pharmacokinetics** وال **adverse effect** والكلام حينطبق على الثلاثة الادوية مع بعض

Diffusion of the anesthetic gas from the lung alveoli to blood depends on

1. **The partial pressure** → between the alveoli (air) and blood: A high partial pressure drive more drug into blood and produce **more** anesthetic effect.

2. **The partition coefficient: it** is the relative solubility of a gaseous drug in different tissues.



High blood:gas partition coefficient means more solubility in blood compared to air →more plasma protein binding → **slow** induction and **slow** recovery.

High brain:gas partition coefficient means more solubility in brain tissue → **rapid** induction.

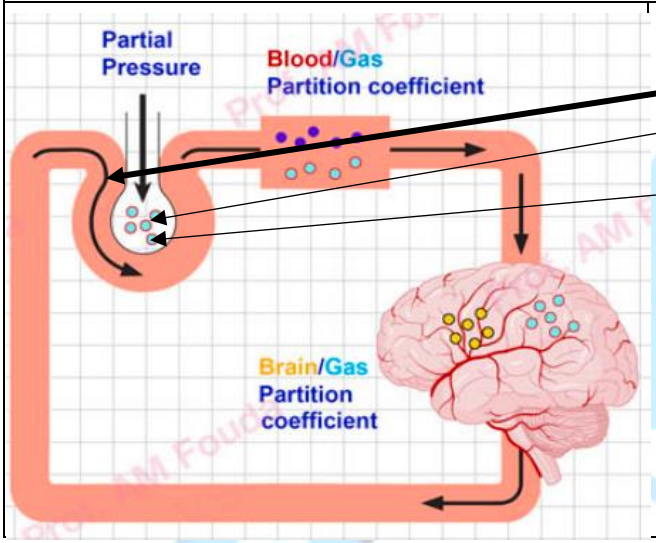
3. **Cardiac output (COP):** induction of anesthesia is **proportionally** related to cerebral blood flow and **inversely** related to pulmonary blood flow (PBF).

✓ Inhaled anesthetics are eliminated via **expiration**. This process depends on the anesthetic blood :gas partition coefficient, tissue solubility, PBF, and patient respiratory rate.

المعلومات اللي حقولها تعتبر اصعب حاجة في الدرس بتاع اليوم وهي ملطش لل MCQ وانا لما اجيب سؤال وضامن 100% انه مش هيتجاوب اجيبه في الكلمات دول..... فنفهمهم بالراحة عشان ما تطير منك درجة من غير لزمه.

✓ عايزك تركز لان انا حتكلم عن الثلاث مصطلحات اللي يعتمد عليها ال diffusion

أول مصطلح partial pressure



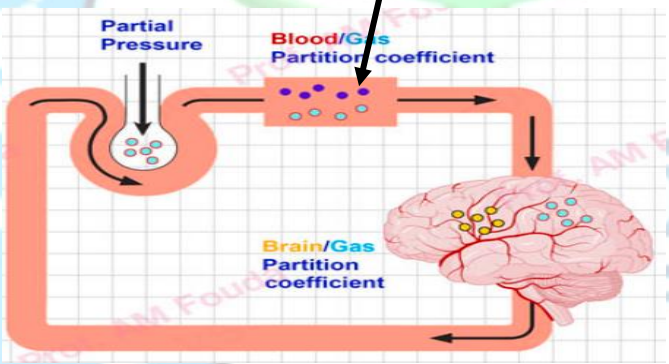
ده ال alveoli وده ال blood ماشي في ال lung
ولاحظ انه هيروح للدماغ وهو ماشي

بالنسبة للغاز اللي في ال lung
منطقي جدا ان لما تزود الضغط وضغطت على الغاز منطقي
ان ال transfer بتاعها للدم هيزيد

يعني دكتور التخدير كل ما زود الضغط في ال machine
كل ماضغط الغاز حيزيد ال delivery للدم حيزيد

لذلك ال **induction of anesthesia تتناسب طرديا** مع ال **partial pressure**

ثاني مصطلح partition coefficient



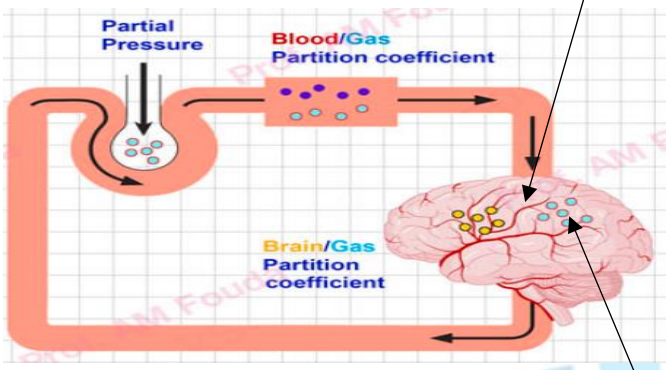
معناها ببساطة ذوبان الدواء يعني الدواء يذوب في الانسجة بمقدار كم

لو انا أقول blood / gas partition coefficient انا اقصد ايه؟
اقصد معدل ذوبان الدواء في الدم بالمقارنة لكونه غاز بمعني الدواء ماشي في الدم بصورتين الصورة الأولي جزء حر **free part** والثاني ذائب وماسك في ال **plasma protein** وقلنا زمان ان الدواء يجيب نتيجة بال **free part** وده اللي يهمني بفعالية الدواء.

لو قلت لك ال **partition coefficient b/g** تساوي **5/1** ←معناه ان الجزء الحر 1 والجزء اللي ذائب 5 ولو كانت 10/1 معناه ان الجزء الحر 1 والجزء اللي ذائب 10 ↓
✓ وهذا معناه← ان كل ما كان partition coefficient b/g عالي معناه ان الجزء اللي ذائب اكثر← ويبقى كذه ال anesthetic gas فعاليتها مش حتكون كويسه لأنه انا يهمني ال free part مش الذائب

اذاً ال **anesthetic efficiency تتناسب عكسيا** مع ال **partition coefficient blood/gas**

الان وصلنا الى ال brain والجزء ال free part وصل لل brain



✓ حضرتك عايز ال anesthetic gas لما يوصل للدماغ يظل في ال freeform بتاعه ولا عايزه يذوب في الدماغ ويجيب لك شغل ؟ ← عايزه ذائب في الدماغ عشان يشتغل

↓

يبقى الان لما تتكلم عن ال **brain/gas partition coefficient** يعني نسبة الذوبانية ما بين الدماغ والغاز

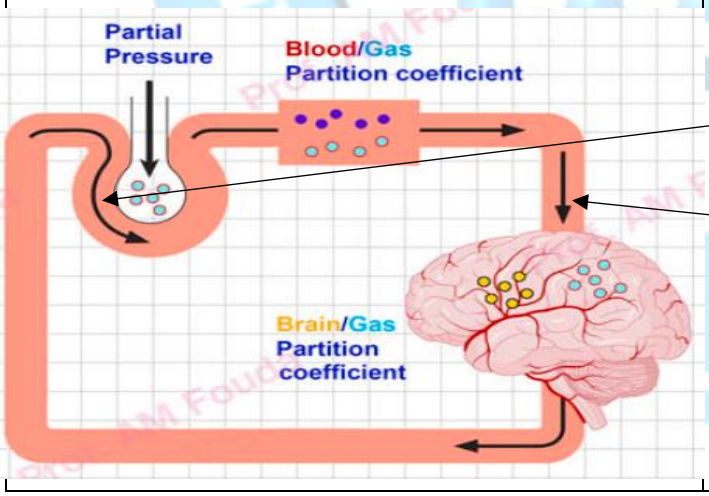
↓

طيب النسبة عايزها عالية ولا واطية؟

المره دي عايزها عالية ولما أقول لك ان **brain/gas partition coefficient** عالي معناه ان الجزء اللي ذائب في ال brain tisuue كثير مقارنة بالجزء ال free ⇐ **وطالما الجزء اللي ذائب كثير يبقى هيجيب لي فعالية عالية**

brain / gas partition coefficient وبين ال **blood / gas partition coefficient** لذلك فرق بين ال
واوعى تغلط ما بينهم

ثالث مصطلح **Cardiac output (COP):**



ال pulmonary blood flow ⇐ **عايزه بطيء** عشان يكتسب molecules أكثر

اما cerebral blood flow ⇐
انا عايز الدم يكون كثير وسريع لان ده هيعمل more delivery للدواء في انسجة الدماغ

- **The minimum alveolar concentration (MAC):** is the concentration of an inhalation agent in the alveoli that produce loss of response to surgical incision in 50% of subjects.
  - The lower the MAC value, the more **potent** the agent.

Adverse effects of inhaled anesthetics:

1. Malignant hyperthermia:

- Is a rare (1:20000), but life-threatening condition that may occur when anesthetics are used with NMBs like succinylcholine.
- It is due to genetic abnormality in Ca2+ release channels **(ryanodine receptor)** in sarcoplasmic reticulum (SR) of muscle cells, leading to massive release of Ca+2 from SR following exposure to inhaled anesthetics or succinylcholine.
- Symptoms include muscle spasm, hyperthermia, hypertension, tachycardia, and hyperkalemia.
- Treatment includes→ **dantrolene**, a **muscle relaxant that blocks Ca2+ release channels + supportive measures.**

2. CNS: Rise of IC pressure due to VD of cerebral blood vessels.

3. CVS:
- **Hypotension:** due to myocardial depression and peripheral VD.
- **Cardiac arrhythmia:** especially with **halothane**.

4. Respiratory:
- **Desflurane** is a pulmonary irritant and can cause **bronchospasm**.
- Inhibition of muscularly function.

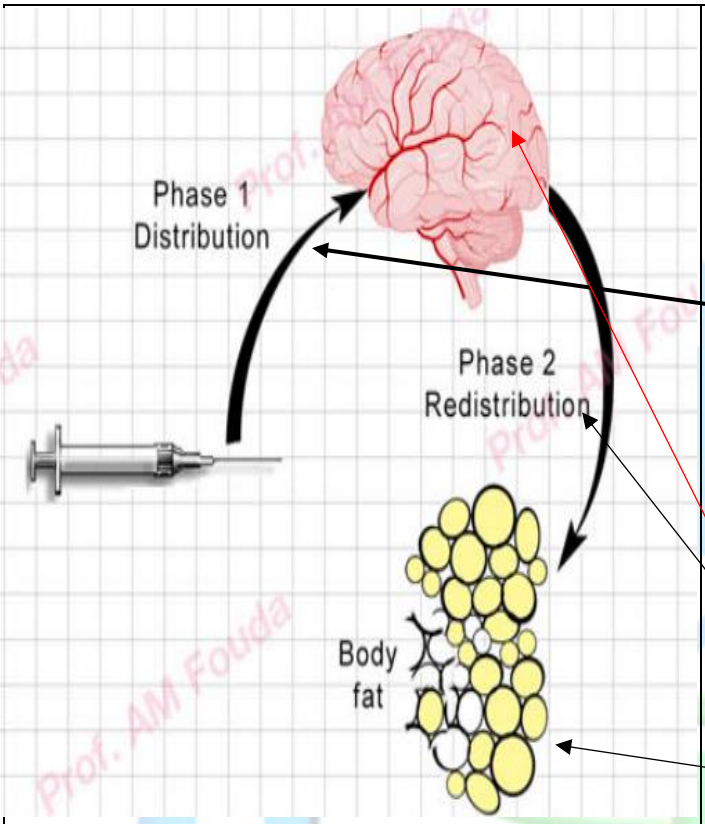
5. Liver: Halothane can cause acute liver injury ***(halothane hepatitis)***.

6. Uterus: Inhaled anesthetics cause **uterine relaxation** which can be helpful when uterine relaxation is required for intrauterine fetal manipulation or manual extraction of a retained placenta. However, it can also lead to **increased uterine bleeding** after delivery when uterine contraction is desired.

IV anesthetics

المره دي الادوية IV والدكتور حيستخدمها ك induction انما ال maintenance في ال machine يستخدم inhalation

قبل ما ادخل عايز افكرك بالرسمة دي



قلت لك زمان في ال general ان كل ما يكون الدواء يذوب في الدهون " lipid soluble " وانت عايز تديه IV وبالمناسبة ادوية التخدير كلهم highly lipid soluble

وبما انها highly lipid soluble حتمر في الجسم بمرحلتين اول ما تدي الدواء IV ⇐علا طول الدواء يروح يجري لل brain في خلال خمس ثواني يكون العيان نام هذي كلمة **induction**

طب وبعدين؟

الدواء lipid soluble هو رايح للدماغ طمعا في انه يلاقي دهون انما لما يروح للدماغ مش حيلاقي والنتيجة انه حيظل يلف في الدماغ لمدة تقريبا ٢٠ دقيقة او اقل ⇐

فيخرج من ال brain يحصل له ظاهرة اسمها redistribution

يخرج من ال brain ويروح يدور على ال lipids في ال **body fat**

طول ما الدواء كان في الدماغ العيان نائم الفترة دي

بقى لو حد سألك في ال **IV anesthetics** ليه يحصل ال **induction** ؟

قل له نتيجة ال **distribution** ⇐**distribution** الدواء انتقل من ال vein وراح لل **brain** ودي اسمها **distribution**

يقول لك طب العيان ما نام الا ربع ساعة؟⇐ قل له ايوه لأنه بعد ١٥ دقيقة الدواء يسيب الدماغ ويخرج يحصل له ظاهرة أخرى **redistribution** وهو ده اللي يفوق العيان.

على كده يسألك الخمسة الادوية بتاع التخدير هل يقعدوا ١٠ دقائق اوربع ساعة؟

قل له لا .... ممكن انا انيم العيان حتى عشر ساعات متى؟ ↓

تقول لو انا عملت **saturation** لل **body fat** ⇐يعني ادي الدواء بـ**continuous IV infusion** مش مره واحده في الحالة دي الدواء حيظل مستمر يوصل للدماغ ويخرج ويجي اللي بعده طول ما انت معلق ال **intravenous infusion** يظل لفترة أطول ممكن تنيم العيان ساعة واثنين وثلاثة.

بس احنا ما نحب الحكاية دي لان كلهم لهم اعراض جانبية خطيرة احنا نحب نعمل **induction** وبعدين احطه على ال **machine** بتاع التخدير لان اخطار ال **inhalation** اقل

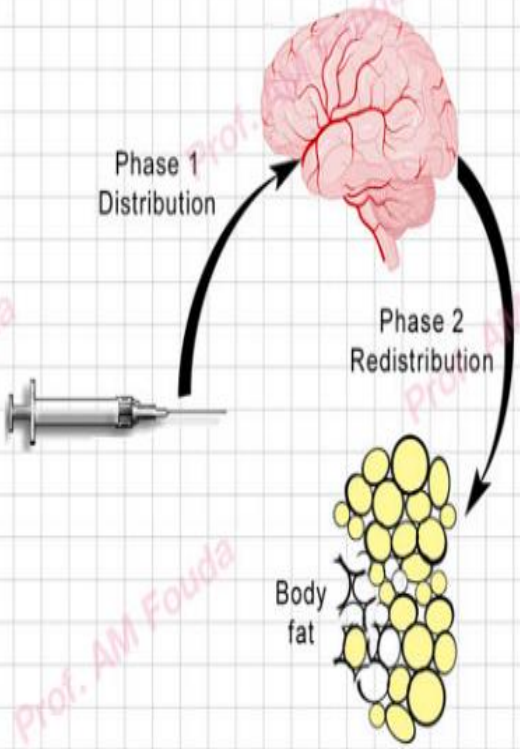
II. Intravenous anesthetics

Propofol – Thiopental – Etomidate – Ketamine – Midazolam

– They are commonly used for rapid induction of anesthesia.

– IV anesthetics are highly lipophilic drugs, upon administration, they rapidly distribute in the highly vascular tissues including the brain causing rapid induction of anesthesia. Termination of anesthesia is due to redistribution of the drug from nervous tissue to other tissues such as muscles, viscera, and adipose tissue.

– Prolonged administration can lead to saturation of adipose tissue and slowing of the redistribution phase → prolongation of anesthesia.



Propofol (Diprivan® 1%)

- **The most commonly** used IV agent for induction of anesthesia.
- Propofol can be also used by →**continuous IV infusion** to maintain anesthesia (total intravenous anesthesia, TIVA).
- It is administered as an oil-in-water emulsion which can cause **pain** at the injection site.

↓

- **Fospropofol** is a water-soluble derivative that is less painful and rapidly converted to propofol in the body.

- **Adverse effects:**
  - Pain at the site of injection
  - **Propofol infusion syndrome**→ occurs with prolonged infusion and consists of →severe metabolic acidosis, skeletal muscle necrosis (rhabdomyolysis), hyperkaliemia, lipemia, hepatomegaly, renal failure, arrhythmia and cardiovascular collapse.

Thiopental

- Thiopental is→ the only remaining barbiturate in common use.
- Used→ **only for induction** of anesthesia (not for maintenance).

- It is highly **lipophilic** drug.

- On IV injection, thiopental causes unconsciousness within about 20 s, lasting for 5–15 min before it **redistributes** to fatty tissues.

- **Adverse effects:**
  - High dose can cause→ hypotension, RC depression, and myocardial **depression**.
  - The solution of thiopental is **highly alkaline**, if injected SC or IM, it causes local **tissue necrosis** and ulceration that can result in gangrene.
  - Like other barbiturates, it is hepatic microsomal **enzyme inducer**.

Etomidate

- **Etomidate**→ is very similar to thiopental but it is more rapidly metabolized, **less hypotensive** and less myocardial depressant.

- **Adverse effects:**
  - Etomidate suppresses the production of **a renal steroids**,→ an effect that has been associated with an increase in mortality in severely ill patients (patient with **sepsis**).

  - Postoperative **nausea and vomiting**.

https://pharmacistpen.com
https://t.me/pharmacistpen1
أمجد الصبري فراس العزعزي إعداد/

Ketamine (Ketalar®)

- The characteristic state observed after an induction dose of ketamine is known as **"dissociative anesthesia,"** wherein the patient's eyes remain open with a slow nystagmic gaze.
- Ketamine's mechanism of action includes inhibition of the NMDA receptor.
- **It differs from most other IV anesthetics in:**
  - It produces significant **analgesia**
  - It **raises** the blood pressure
  - Does **not** affect respiration.
- The adverse effects are **less marked in children** making it preferred in **pediatrics**.
- **Adverse effects:**
  - Increase IC tension
  - Hallucinations and psychiatric disturbances on recovery.

Midazolam (Dormicum®)

- It is a very short acting BZ.
  - It has **rapid** onset and **short** duration.
  - May be used **preoperatively** for sedation and to reduce anxiety.
- It is used as→ a sole agent for surgical and **diagnostic procedures** that do not require analgesia (endoscopy, cardiac catheterization).
- The actions of the BZs can be reversed with **flumazenil.**

https://pharmacistpen.com
https://t.me/pharmacistpen1
أمجد الصبري فراس العزعزي إعداد/