

بررسی مقایسه ای تأثیر پیش درمانی با پانکورونیوم و آتراکوریوم بر طول اثر ساکسینیل کولین

دکتر بهمن روشنی^۱، دکتر ناصر یگانه^۲، دکتر مرتضی مناقب^۳، دکتر احسان بقایی شیوا^۴

چکیده

مقدمه: جلوگیری از فاسیکولاسیون ناشی از ساکسینیل کولین به کمک پیش درمانی با دوزهای غیر فلج کننده شل کننده های عضلانی غیر دپلاریزان می تواند بر روی کیفیت بلوک عصبی - عضلانی ناشی از ساکسینیل کولین و نیز طول مدت اثر آن تأثیر گذار باشد. کوتاه یا طولانی شدن مدت اثر ساکسینیل کولین مهم است زیرا که مادام که از برگشت نمودن فلج عضلانی ناشی از ساکسینیل کولین اطمینان حاصل نشده است، نباید شل کننده غیر دپلاریزان را تجویز نمود. در جستجوی بعمل آمده در نرم افزارهای Med line 2003 و proquest 2003 در ۱۵ سال گذشته، از میان مطالعاتی که در زمینه پیش درمانی و جلوگیری از فاسیکولاسیون انجام شده است تنها مطالعه ی Ebeling توجه خود را به تغییرات مدت اثر ساکسینیل کولین به دنبال پیش درمانی معطوف داشته است. در مطالعه فوق افزایش طول اثر ساکسینیل کولین با پانکورونیوم و کاهش طول اثر آن با آتراکوریوم مشاهده گردید. روش بررسی: در مطالعه حاضر به روش کارآزمایی بالینی تصادفی شده (Randomized Clinical Trial) است، طول مدت اثر ساکسینیل کولین به دنبال پیش درمانی با آتراکوریوم و پانکورونیوم در ۹۸ بیمار ۵۰-۲۰ ساله متعلق به کلاس ASA I و II که کاندید اعمال جراحی غیر اورژانس تحت بیهوشی عمومی بودند، مورد بررسی قرار گرفته است. بیماران به صورت تصادفی در سه گروه آتراکوریوم (۳۳ نفر)، پانکورونیوم (۳۳ نفر) و شاهد (۳۲ نفر) قرار گرفتند. قبل از تزریق ساکسینیل کولین به گروههای A و B به ترتیب: آتراکوریوم ۵۰ μg/kg و پانکورونیوم ۱۰ μg/kg به صورت وریدی تزریق شد. بیماران گروه C دارویی به عنوان پیش درمانی دریافت نکردند. فاصله زمانی میان از بین رفتن اولین موج پاسخ به تحریک T.O.F (Four of Traim) عصب اولنار در ناحیه مچ دست تا بازگشت آن، به عنوان طول مدت فلج عضلانی ناشی از ساکسینیل کولین شناخته و اندازه گیری شد. یافته ها: طول اثر ساکسینیل کولین به دنبال پیش درمانی با آتراکوریوم (۵/۵۸ ± ۰/۲۴) دقیقه در مقایسه با گروه شاهد (۴/۳۶ ± ۰/۲۶) دقیقه کوتاه تر بود؛ در حالیکه پیش درمانی با پانکورونیوم (۱۰/۷۹ ± ۰/۲۹) دقیقه باعث افزایش آن گردید. اختلاف بین سه گروه از لحاظ آماری معنی دار بود (< p 0.001). نتیجه گیری: طولانی شدن اثر ساکسینیل کولین بعد از پانکورونیوم احتمالاً ناشی از اثر شناخته شده پانکورونیوم در مهار آنزیم پسودوکولین استرار می باشد. آتراکوریوم می تواند به واسطه آنتاگونیسم رقابتی رسپتورهای استیل کولین باعث افزایش غلظت ساکسینیل کولین باند نشده به رسپتور و کاهش طول اثر آن شود.

واژه های کلیدی: ساکسینیل کولین، مهار فاسیکولاسیون، آتراکوریوم، پانکورونیوم.

مقدمه

۲۰۱ - استادیار گروه هوشبری

۴۰۳ - دستیار گروه هوشبری

ساکسینیل کولین با توجه به مکانیسم عمل خود (که همان

اثر آگونیستی بر روی رسپتورهای استیل کولین است) قبل از

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمانشاه

میدازولام 0.2 mg/kg به عنوان پره مد به صورت وریدی تزریق و مانیتورینگ های ECG، فشار خون غیر تنهاجمی (NIBP)، و پالس اکسی متر برای آنها برقرار گردید. الکترودهای تحریکی دستگاه محرک عصب محیطی (دستگاه TOF-Watch ساخت شرکت Organon ایرلند) بر روی عصب اولنار در ناحیه مج دست و پروب دریافت کننده حرکت بر روی سطح پالمار قسمت دیستال انگشت شست قرار داده شدند.

جهت القای بیهوشی به کلیه بیماران فتانیل $2 \mu\text{g/kg}$ و تیوپنتال سدیم 5 mg/kg به صورت وریدی تزریق شد با از بین رفتن رفلکس پلکی بیمار، پاسخ استاندارد (پایه) هر بیمار به تحریک TOF عصب اولنار (با فرکانس 2Hz و شدت 50 mA) گرفته شد. به گروه های A و B به ترتیب آتراکوریوم (ساخت شرکت Curamed) با دوز $50 \mu\text{g/kg}$ و پانکورونیوم (ساخت شرکت داروپخش ایران) با دوز $10 \mu\text{g/kg}$ توسط سرنگ انسولینی (۱ سی سی) تزریق وریدی شد. به گروه (شاهد) دارویی به عنوان پیش درمانی تجویز نشد. پس از گذشت ۵ دقیقه، ساکسینیل کولین (ساخت شرکت Astamedica آلمان) به مقدار $1/5 \text{ mg/kg}$ به صورت وریدی تزریق شد.

شدت بلوک عصبی-عضلانی به کمک تحریک مکرر TOF (هر ۱۲ ثانیه یکبار) عصب اولنار و اندازه گیری شتاب حرکت انگشت شست (Accelerometry) توسط دستگاه محرک عصب محیطی ارزیابی شد. با از بین رفتن اولین موج پاسخ به تحریک TOF لوله گذاری تراشه انجام گردید. فاصله زمانی میان از بین رفتن اولین موج پاسخ به تحریک TOF تا بازگشت آن، به عنوان طول مدت بلوک عصبی-عضلانی ناشی از ساکسینیل کولین شناخته شده و توسط فردی که از تجویز و یا عدم تجویز و یا نوع داروی پیش درمانی بی اطلاع بود، اندازه گیری و ثبت گردید. اطلاعات ثبت شده توسط آزمون های نرمالیتی، واریانس و «توکی» مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

در طی آزمون نگهداری بیهوشی با ترکیب N_2O و اکسیژن به نسبت 50 : 50 و تزریق وریدی تیوپنتال سدیم 1 mg/kg هر سه دقیقه یکبار برقرار گردید. در موارد شک به ناکافی بودن عمق بیهوشی (نظیر اشک ریزش، تعریق، ترشح بیش

ایجاد فلج عضلانی، باعث انقباضات همزمان و گسترده عضلانی (به عبارتی فاسیکولاسیون) می شود. برای کاهش و حتی جلوگیری از فاسیکولاسیون و عوارض ناشی از آن نظیر افزایش فشار داخل چشم، مغز، شکم و میالزی و هیپرکالمی معمولاً از پیش درمانی با دوزهای غیر فلج کننده (ضد فاسیکولاسیون) شل کننده های عضلانی غیر دپلاریزان استفاده می شود، که این امر بر کیفیت و طول مدت بلوک عصبی-عضلانی ناشی از ساکسینیل کولین اثر می گذارد. کوتاه یا طولانی شدن طول اثر ساکسینیل کولین از این حیث اهمیت پیدا می کند که ضرورت تسریع یا تأخیر در تجویز مقادیر فلج کننده شل کننده های عضلانی غیر دپلاریزان را ایجاب می نماید، چون مادام که از برگشت نمودن بلوک عصبی-عضلانی ناشی از ساکسینیل کولین اطمینان حاصل نشده است نباید شل کننده های عضلانی غیر دپلاریزان را تجویز نمود. این امر در اعمال جراحی حساسی نظیر جراحی مغز و اعصاب و چشم نمود خاص پیدا می کند چون در اینگونه اعمال بی حرکتی کامل بیمار شرط لازم برای بیهوشی مطمئن و ایمن می باشد.

روش بررسی

در این مطالعه که از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده است پس از جلب رضایت بیماران، تعداد ۱۰۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی کرمانشاه از تیرماه ۸۱ الی دی ماه ۸۱، بیست تا پنجاه ساله متعلق به کلاس ASA I,II که کاندید اعمال جراحی غیر اورژانس بودند انتخاب و به صورت تصادفی به سه گروه آتراکوریوم (گروه A)، پانکورونیوم (گروه B)، و شاهد (گروه C) تقسیم شدند. بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی، میوپاتی، فلج مغزی، بیماری شدید قلبی یا ریوی یا کلیوی یا کبدی، اختلالات متابولیک، سوختگی و همچنین بیمارانی که تحت درمان با داروهای موثر بر روی هدایت عصبی-عضلانی بوده اند (نظیر آمینوگلیکوزیدها، داروهای ضد صرع، لازیکس) در این مطالعه قرار نگرفتند.

پس از برقراری راه وریدی مطمئن و پره هیدراسیون با 10 ml/kg از محلول رینگر و پره اکسیژناسیون، به تمام بیماران

پانکوروئیوم، و شاهد به ترتیب ۳۳، ۳۳، ۳۲ بیمار قرار گرفتند. سه گروه از نظر سن، جنس و وزن تفاوت قابل ملاحظه ای نداشتند. محدوده سنی بیماران در گروه های A, B, C به ترتیب ۵۰-۲۰ سال، ۴۸-۲۰، و ۴۷-۲۰ سال بود. جدول (۱) خصوصیات سه گروه را از نظر سن، جنس و وزن نشان میدهد.

با توجه به توزیع نرمال داده ها در آزمون نرمالیتی، سه گروه با استفاده از آنالیز واریانس مقایسه گردیدند که با استفاده از زیرآزمون توکی هر سه گروه متفاوت نشان دادند.

طول اثر ساکسینیل کولین در گروه A $5/58 \pm 0/24$

دقیقه، در گروه B $10/79 \pm 0/29$ دقیقه، و در گروه C

$7/39 \pm 0/26$ دقیقه بود از لحاظ آماری اختلاف بین سه گروه معنی

دار بود ($P < 0.001$). جدول (۲) طول اثر ساکسینیل کولین را به تفکیک در سه گروه مورد مطالعه نشان می دهد.

از حد بزاق، افزایش بیش از ۳۰٪ فشار خون و ضربان قلب نسبت به مقادیر پایه) دوزهای اضافی فنتانیل $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ به صورت وریدی تزریق شد. در خاتمه آزمون، نگهداری بیهوشی با ترکیب هالوتان، N₂O و اکسیژن ادامه یافت.

*T.O.F (Train-Of-Four): نوعی از تحریک عصبی مورد استفاده در مانیتورینگ عصبی-عضلانی است که در آن ۴ موج تحریکی سوپراماکزیمال (هر کدام به مدت ۰/۲ ثانیه) با فرکانس ۲ هرتز به عصب حرکتی اعمال می شود.

نتایج

یک بیمار از گروه آتراکوریوم (گروه A) و یک بیمار از گروه شاهد (گروه C) به دلیل عدم ایجاد شلی عضلانی از مطالعه حذف گردیدند. در گروه های سه گانه آتراکوریوم،

جدول ۱: تعداد و توزیع سنی و جنسی و وزن بیماران سه گروه مورد مطالعه

گروه	تعداد نمونه	جنس (F/M)	سن (سال)	وزن (کیلوگرم)	p-Value
آتراکوریوم	۳۳	۹/۲۴	$33/85 \pm 10/33$	$69 \pm 13/2$	N.S
پانکوروئیوم	۳۳	۱۰/۲۳	$31/52 \pm 8/49$	$70 \pm 12/8$	N.S
شاهد	۳۲	۱۱/۲۱	$29/2 \pm 8/84$	$67 \pm 11/5$	N.S

P=N.S (Not significant)

جدول ۲: طول اثر ساکسینیل کولین (بر حسب دقیقه) در سه گروه مورد مطالعه

گروه	Mean	S.D	Minimum	Maximum
آتراکوریوم ^۱	۵/۵۸	۰/۲۴	۵/۲۰	۶/۰۰
پانکوروئیوم ^۲	۱۰/۷۹	۰/۲۹	۱۰/۲۰	۱۱/۵۰
شاهد	۷/۳۶	۰/۲۶	۷/۰۰	۷/۸۰

۱: تفاوت واضح با گروه شاهد ($p < 0.001$)

۲: تفاوت واضح با گروه آتراکوریوم ($p < 0.001$)

بحث

کولین (۵/۵۸ دقیقه) و پیش درمانی با پانکوروئیوم باعث افزایش آن (۱۰/۷۹ دقیقه) در مقایسه با گروه شاهد (۷/۳۶ دقیقه)

اطلاعات بدست آمده از این مطالعه نشان می دهد که پیش درمانی با آتراکوریوم باعث کاهش طول اثر ساکسینیل

آتراکوریوم می بایست باعث کاهش طول اثر ساکسینیل کولین شود، ولی به دلیل دارا بودن خاصیت آنتی-پسودوکولین استرازی، هیدرولیز پلاسمایی ساکسینیل کولین را به تاخیر انداخته و به این ترتیب باعث افزایش طول اثر ساکسینیل کولین می گردد^(۵،۶).

زمان های بدست آمده در مطالعه حاضر در مقایسه با زمان های سه گروه مشابه خود در مطالعه Ebeling و همکاران، کوتاه تر می باشند: گروه آتراکوریوم ۵/۵۸ دقیقه در مقایسه با ۷/۵ دقیقه، گروه پانکورونیوم ۱۰/۷۹ دقیقه در مقایسه با ۱۳/۵ دقیقه و گروه شاهد ۷/۳۶ دقیقه در مقایسه با ۱۱/۸ دقیقه، این اختلافات می تواند نشان دهنده ی تفاوت های بین فردی و نژادی، تفاوت در اثر بخشی داروهای ساخته شده توسط کارخانجات مختلف، و یا شرایط نگهداری متفاوت داروها باشد. کاهش قابل ملاحظه طول اثر ساکسینیل کولین به دنبال پیش درمانی با آتراکوریوم در مواردی که برگشت سریع تنفس خود بخودی ضروری است، کمک کننده است.

اگر می بایست از کاهش طول اثر ساکسینیل کولین اجتناب شود، پانکورونیوم انتخاب مناسبی جهت مهار فاسیکولاسیون خواهد بود. ما در مطالعه خود صرفا تغییرات طول اثر ساکسینیل کولین را مدنظر داشتیم، پیشنهاد می گردد بررسی مقایسه ای تغییرات همودینامیک ناشی از لوله گذاری به دنبال پیش درمانی با پانکورونیوم و آتراکوریوم هدف مطالعات آتی باشد.

می گردد. این یافته هانتایج مطالعه Ebeling و همکاران را که بر روی ۶۴ بیمار کاندید اعمال جراحی الکتیو صورت گرفت تایید می کند. در مطالعه Ebeling بیماران به ۴ گروه شاهد، آتراکوریوم، پانکورونیوم و و کورونیوم تقسیم شدند؛ طول اثر ساکسینیل کولین در گروه های آتراکوریوم (۷/۵ دقیقه) و کورونیوم (۸/۲ دقیقه) در مقایسه با گروه شاهد (۱۱/۸ دقیقه) به طول قابل ملاحظه کاهش یافت، در حالی که پانکورونیوم (۱۳/۵ دقیقه) باعث افزایش طول اثر ساکسینیل کولین گردید^(۵). در جستجوی به عمل آمده در نرم افزارهای Medline 2003 و Proquest 2003 در ۱۵ سال گذشته مطالعه مشابهی در این زمینه به جز مطالعه Ebeling یافت نشد.

با توجه به اثرات متضاد آگونیستی و آنتاگونیستی ساکسینیل کولین و شل کننده های عضلانی غیر دپلاریزان بر روی پیوستگاه عصبی - عضلانی، کوتاه شدن طول اثر ساکسینیل کولین به دنبال پیش درمانی با آتراکوریوم بدیهی می نماید. آتراکوریوم با اشغال آنتاگونیستی گیرنده های پس سیناپسی استیل کولین از تعداد گیرنده های قابل اشغال توسط ساکسینیل کولین کاسته و بر مقدار ساکسینیل کولین متصل نشده به گیرنده (غیرفعال) می افزاید و به این ترتیب علاوه بر افزایش دوز مورد نیاز ساکسینیل کولین باعث کاهش طول اثر ساکسینیل کولین آن نیز می گردد^(۲،۷). پانکورونیوم هر چند خود بیک آنتاگونیست رقابتی گیرنده های پس سیناپسی استیل کولین است و همانند

References

- 1- Johns J.S, James .E, Coldwell , Cythia .A.L, Miller .R.D. *Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists in* : Ronald D. Miller Anesthesia. 5 th ed. Churchill livingstone , Philadelphia, 2000, Vol 1: 4 19-426.
- 2- Braga .M.F.M. Harvey .A.L, Rowan .E.G, Bowman .W.C. *Interactions between suxamethonium and non-depolarizing neuromuscular blocking drugs*. British Journal of Anaesthesia 1994 ; 72: 198-204.

- 3- Szalados . J . E , Donati . F , Bevan . D . R. *Effect of d-tubocurarine pretreatment on succinylcholine twitch augmentation and neuromuscular blockade.* Anesthesia and Analgesia 1990 ; 71: 55-59.
- 4- Naguib . M , Abdulatif . M , Selim . M. *Dose-response studies of the interaction between mivacurium and suxamethonium* , Brithis Journal of Anaesthesia 1995; 74: 26-30.
- 5- Ebeling .B.J , Keinburg . T , Hansmann .D. *Profile of the effect of succinylcholine after precurarization with atracurium, vecuronium or pancuronium* , Anesthesiol Intensivmed- Notfallmed- Schmerzther 1996; 31 : 304-308.
- 6- Ono . K & et al . *Influence of suxamethonium on the action of subsequently administered vecuronium and pancuronium.* British Journal of Anaesthesia 1989 ; 62: 324-326.
- 7- Kim .K.S , Na .D.J, Chon .S.V. *Interactions between suxamethonium and mivacurium or atracurium* , Brithis Journal of Anaesthesia 1996 : 77 ; 612- 616.