

بررسی مقایسه‌ای ثمربخشی و عوارض دو داروی شل‌کننده عضلانی آتراکوریوم و سیس آتراکوریوم

دکتر محمدمهدی قیامت^۱، دکتر پیام رضوی^۲

A comparative study of the effectiveness and side-effects of the two neuromuscular blocking agent, Atracurium and Cis-Atracurium

Dr. M. M. Ghiamat MD, Dr. P. Razavi MD

Abstract

Among the drugs falling under the category of muscular relaxants with medium periods of effectiveness, Atracurium can be prescribed to kidney and liver disease patients readily due to its independent elimination from the internal body organs through the plasma mechanism and the Hofmann mechanism. It does not accumulate in the body on long-term intake or repeated dosages. Cis-Atracurium is a refined isomer of Atracurium which has the properties of Atracurium, and in addition, brings about cardiovascular stability in the patient due to non-release of histamine during intake.

In this clinical experiment, including two groups of 25, the appropriate time for tracheal intubation was calculated after administration of Atracurium (0.5 mg/kg) and Cis-Atracurium (0.15mg/kg) and based on complete ceasing of the response of TOF (Train of Four). The time average obtained for the Atracurium group was 3.6 minutes (SD=0.4), and for the Cis-Atracurium group, 3.8 minutes (SD=0.3). ($p>0.05$)

With regard to the effectiveness period, the average of the return of 25% of TOF response was calculated at 29 minutes (SD=5) in the Atracurium group, and 56 minutes (SD=6) in the Cis-Atracurium group. ($p<0.005$)

Concerning changes in the blood pressure and heart rate, there was a fall in blood pressure in 52%, a rise in blood pressure in 16%, and no changes in blood pressure in 32% of the patients of group A after administration of Atracurium. There was a fall in blood pressure in 16%, a rise in blood pressure in 12%, and no changes in blood pressure in 72% of the patients of group B after administration of Cis-Atracurium. There was also similar changes in the heart rate as with the blood pressure changes in the two groups.

Based on the results obtained and with due regard to the common advantages of Atracurium and Cis-Atracurium, and the higher cardiovascular stability provided by the administration of Cis-Atracurium, this drug can prove an appropriate substitute in surgical operations with medium to long time.

Key Words: Atracurium, Cis-Atracurium, Effectiveness, Hemodynamic changes.

(۱) عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - دبیر انجمن آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه ایران

(۲) متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

چکیده

از داروهای موجود در دسته دارویی شل‌کننده‌های عضلانی با طول اثر متوسط، آتراکوریوم به علت حذف مستقل از ارگان‌های داخلی بدن از طریق پلاسمایی و مکانیسم هافمن^۱ در بیماران کلیوی و کبدی به راحتی قابل استفاده بوده و در صورت استفاده طولانی مدت و یا دوزهای مکرر در بدن تجمع نمی‌یابد. سپس آتراکوریوم یک ایزومر خالص شده آتراکوریوم است که دارای خصوصیات آتراکوریوم بوده مضافاً اینکه به علت عدم آزادسازی هیستامین هنگام تجویز، با ثبات قلبی عروقی در بیماران همراه است^(۵، ۶).

در این کار آزمایی بالینی یک سوکور در دو گروه ۲۵ نفری، زمان مناسب جهت لوله گذاری تراشه پس از تجویز دو داروی آتراکوریوم (۵/۰ میلی‌گرم / کیلوگرم) و سپس آتراکوریوم (۱۵/۰ میلی‌گرم / کیلوگرم) بر مبنای از بین رفتن کامل پاسخ به TOF در بیماران محاسبه شده است. در گروه آتراکوریوم، میانگین زمانی ۲/۶ دقیقه و در گروه سپس آتراکوریوم، میانگین زمانی ۲/۸ دقیقه (۳/۰ = انحراف معیار) حاصل شد. ($p > 0.05$)

در مورد زمان اثربخشی در گروه آتراکوریوم، میانگین برگشت ۲۵٪ پاسخ TOF معادل ۲۹ دقیقه (۵ = انحراف معیار) و در گروه سپس آتراکوریوم ۵۶ دقیقه (۶ = انحراف معیار) محاسبه گردید. ($p > 0.05$)

در مورد تغییرات فشار خون و ضربان قلب در گروه A، پس از تجویز آتراکوریوم در ۵۲٪ بیماران، کاهش فشار خون و در ۱۶٪ افزایش و در ۲۲٪ تغییری در فشار خون دیده نشد. در گروه B پس از تجویز سپس آتراکوریوم در ۱۶٪ بیماران کاهش فشار خون و در ۱۲٪ افزایش و در ۷۲٪ تغییری در فشار خون دیده نشد. در خصوص تغییرات تعداد ضربان قلب نیز تغییراتی مشابه با تغییرات فشار خون در دو گروه مشاهده شد. با توجه به نتایج به دست آمده، سپس آتراکوریوم ثبات قلبی و عروقی بیشتری نسبت به آتراکوریوم ایجاد می‌کند، بنابراین، این دارو می‌تواند گزینه مناسبی در اعمال جراحی با مدت متوسط تا طولانی باشد.

کل واژگان: آتراکوریوم، سپس آتراکوریوم، اثربخشی، تغییرات همودینامیک

مقدمه

سپس آتراکوریوم یک شل‌کننده عضلانی غیر دپولاریزان با طول اثر متوسط است که از راه وریدی تجویز می‌گردد. بر اساس مطالعات انجام شده، این دارو اولین داروی شل‌کننده عضلانی متوسط‌الاثراست که تجویز آن با ثبات قلبی همراه بوده و در عین حال متابولیسم و حذف دارو به هیچ یک از ارگان‌های داخلی بدن وابسته نیست.^(۱)

در کشور ما پرمصرف‌ترین داروی شل‌کننده عضلانی با طول اثر متوسط، آتراکوریوم و در کشورهای غربی آتراکوریوم و وکوروبیوم است.

متابولیسم و حذف آتراکوریوم به علت حذف از طریق مکانیسم هافمن و نیز از طریق پلاسمایی، وابستگی به ارگان‌های داخلی ندارد و در صورت استفاده طولانی مدت و یا دوزهای مکرر در بدن تجمع نمی‌یابد. در کنار این مزایا آزادسازی هیستامین هنگام تجویز این دارو از عوارض جانبی آن است که در بیماران خاص می‌تواند مشکل ساز باشد. دوزهای تجویزی بیش از ۲/۵ برابر ED_{۹۵} آتراکوریوم با آزادسازی مشخص هیستامین همراه است که

۱۰ میلی‌گرم به عنوان پیش‌دارو تجویز گردیده است. روز عمل جراحی مجدداً کلیه بیماران مورد معاینه کامل فیزیکی قرار گرفتند و پس از اتصال پایشگرهای مورد نیاز، بیهوشی عمومی به شرح ذیل القاء شد:

ابتدا برای کلیه بیماران مایع وریدی رینگر به میزان ۸-۷ میلی‌لیتر / کیلوگرم تجویز شد؛ سپس، بعد از پره‌اکسیژناسیون، به ترتیب میدازولام ۰/۰۵-۰/۰۳ میلی‌گرم / کیلوگرم، فتانیل ۲-۱ میکروگرم / کیلوگرم و سپس به فاصله زمانی ۳ تا ۵ دقیقه، تیوپنتال سدیم به میزان ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم تجویز گردید.

با توجه به تقسیم بیماران به دو گروه A و B در هر یک از دو گروه داروهای شل‌کننده عضلانی برای لوله‌گذاری به شرح ذیل تزریق شد:

الف - در گروه A: آتراکوریوم با دوز ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم در مدت ۱۰-۵ ثانیه برای لوله‌گذاری تزریق شد. در صورت لزوم دارو با نرمال سالین رقیق می‌شد. دوزهای نگه‌دارنده بعدی با دوز ۰/۲ میلی‌گرم / کیلوگرم در صورت لزوم تجویز شد.

ب - در گروه B: سیس‌آتراکوریوم با دوز ۰/۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم (معادل سه برابر ED_{۹۵}) در مدت ۱۰-۵ ثانیه برای لوله‌گذاری تزریق شد. در صورت لزوم دارو با نرمال سالین رقیق می‌شد. دوزهای نگه‌دارنده بعدی در صورت لزوم با دوز ۰/۰۳ میلی‌گرم / کیلوگرم تجویز شد.

زمان لوله‌گذاری مناسب در کلیه بیماران بر اساس از بین رفتن کامل پاسخ به TOF پس از اتمام تجویز داروی شل‌کننده عضلانی مشخص گردید. در کلیه بیماران فشار خون و تعداد ضربان قلب قبل از القاء بیهوشی، پس از القاء بیهوشی و قبل از تجویز شل‌کننده عضلانی و قبل از لوله‌گذاری و بعد از آن و سپس به فواصل زمانی ۵ دقیقه ثبت گردید. بلوک عصبی عضلانی توسط دستگاه TOF-Guard

می‌تواند علائم جلدی و علایم قلبی - عروقی به صورت کاهش فشار خون و افزایش جبرانی تعداد ضربان قلب را ایجاد کند. سیس‌آتراکوریوم ایزومری از آتراکوریوم، حاصل استخراج یک ایزومراز مخلوط ۱۰ ایزومر آتراکوریوم است. این ایزومر حدود ۱۵٪ مخلوط ایزومری را تشکیل می‌دهد. این دارو خصوصیات ممتاز دفعی آتراکوریوم را به همراه ثبات قلبی عروقی بیشتر (به علت عدم آزادسازی هیستامین) از آن به همراه دارد، به طوری که در مطالعات مختلف حتی با تجویز دوزهای ۸ برابر ED_{۹۵} (۰/۴ میلی‌گرم / کیلوگرم) نیز آزادسازی هیستامین در افراد سالم دیده نشده است.^(۷، ۸) مکانیسم اثر این دارو مشابه آتراکوریوم بوده و با چسبیدن رقابتی به گیرنده‌های کولینرژیک در صفحه انتهایی حرکتی (اتصال عصب - عضله) اثر می‌کند. قدرت این دارو در مطالعات مختلف حدود ۳ برابر آتراکوریوم برآورد شده است.^(۳)

با توجه به مزایای داروی سیس‌آتراکوریوم و گستره جهانی استفاده از آن، بر آن شدید تا برای اولین بار در ایران مقایسه‌ای بین دو دارو انجام دهیم.

مواد و روش‌ها

جهت مقایسه دو داروی آتراکوریوم و سیس‌آتراکوریوم یک کارآزمایی بالینی یک‌سو کور طراحی گردید. جهت انجام این بررسی نمونه‌ها از بیماران بالغ که به مرکز پزشکی لقمان حکیم مراجعه کرده و کاندید عمل جراحی غیر اورژانس تحت بیهوشی عمومی بودند، بر اساس معیارهای انتخاب و عدم انتخاب مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از انتخاب نمونه‌ها به صورت ترتیبی و به روش تصادفی به دو گروه تقسیم گردیدند. کلیه بیماران روز قبل از جراحی ویزیت شده و پس از تکمیل برگه موافقت‌نامه مورد معاینه کامل فیزیکی قرار گرفتند. در صورت لزوم با نظر محقق، شب قبل از عمل جراحی جهت بیماران دیازپام خوراکی ۵ تا

جدول شماره ۱: میانگین سنی بیماران در دو گروه A و B

گروه	تعداد	میانگین (سال)	انحراف معیار
A	۲۵	۳۱/۴	۱۰
B	۲۵	۳۲/۲	۱۴/۱

نتایج حاصله نشان می‌دهد که میانگین زمان مناسب جهت لوله‌گذاری در گروه A (آتراکوریوم) ۳/۶ دقیقه و در گروه B (سیس‌آتراکوریوم) ۳/۸ دقیقه بوده است. این زمان بر اساس از بین رفتن پاسخ کامل نسبت به TOF مورد محاسبه قرار گرفته است. بر اساس نتایج به دست آمده، بین دو گروه A و B اختلاف معنی‌دار آماری در خصوص زمان مناسب لوله‌گذاری مشاهده نشد. ($p > 0/05$)

جدول شماره ۲: میانگین زمان لوله‌گذاری تراشه در دو گروه A و B

گروه	تعداد	میانگین (ثانیه)	انحراف معیار
A	۲۵	۳/۶	۰/۴
B	۲۵	۳/۸	۱۴/۱

در مورد مدت زمان اثربخشی که بر مبنای برگشت ۲۵٪ پاسخ به TOF مورد محاسبه قرار گرفته است، در گروه A (آتراکوریوم) میانگین زمانی ۲۹ دقیقه و در گروه B (سیس‌آتراکوریوم) میانگین زمانی ۵۶ دقیقه به دست آمد که بین دو گروه A و B اختلاف معنی‌دار وجود داشت. ($p > 0/005$)

بررسی شد. پاسخ عضله ادوکتور پولیسیس^۱ نسبت به TOF (چهار تحریک سوپرماکزیمال ۰/۲ متر در ثانیه با فرکانس ۲ هرترز) در بیماران ارزیابی گردید. نگهداری بیهوشی در کلیه بیماران با هالوتان ۰/۷-۰/۵٪ و نایتروس اکسید ۷۰-۵۰٪ صورت گرفت. در صورت لزوم با نظر محقق جهت بیمار طی بیهوشی مخدر (فتانیل) و داروهای ضد تهوع تجویز شد.

پس از اتمام عمل جراحی، تجویز دارو جهت برگشت اثرات داروهای شل‌کننده عضلانی با نظر محقق و بر مبنای شواهد بالینی و برگشت حداقل ۲۵٪ پاسخ TOF صورت گرفت.

کلیه بیماران در بخش مراقبت‌های پس از بیهوشی ویزیت شده و در صورت داشتن معیارهای ترخیص به بخش منتقل شدند. کلیه بیماران روز بعد از عمل جراحی در بخش ویزیت شدند که خوشبختانه هیچ‌یک از بیماران دچار مشکلی مرتبط با بیهوشی نبود.

آنالیز آماری نتایج توسط برنامه SPSS صورت گرفت و از آزمون‌های آماری تی - تست^۲ و فیشر^۳ استفاده شد. تفاوت معنی‌دار آماری بر مبنای $p < 0/05$ مورد محاسبه قرار گرفت.

نتایج

بر اساس معیارهای انتخاب و عدم انتخاب، ۵۰ بیمار شامل ۲۸ مرد (۵۶٪) و ۲۲ زن (۴۴٪) با میانگین سنی ۳۱/۸ سال (۱۲/۳ = انحراف معیار) به صورت ترتیبی و به روش تصادفی به دو گروه ۲۵ نفری A و B تقسیم شدند. جهت بیماران گروه A داروی آتراکوریوم و جهت بیماران گروه B، داروی سیس‌آتراکوریوم تجویز گردید. گروه A شامل ۱۵ مرد (۶۰٪) و ۱۰ زن (۴۰٪) و گروه B شامل ۱۳ مرد (۵۲٪) و ۱۲ زن (۴۸٪)، میانگین سنی در گروه A معادل ۳۱/۴ سال و میانگین سنی در گروه B معادل ۳۲/۲ سال بود. دو گروه از نظر سنی و جنسیت اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند.

1- Adductor Pollicis

2- T-test

3- Fisher

تعداد ضربان قلب، افزایش و یا کاهش بیش از ۱۰٪ میزان اولیه اندازه‌گیری شده ملاک قرار گرفته است.

در هیچ‌یک از بیماران کاهش و یا افزایش فشار خون و یا تعداد ضربان قلب که نیاز به درمان دارویی خاص داشته باشد پدیدار نشد. در هیچ‌یک از بیماران عوارض احتمالی ناشی از آزادسازی هیستامین نظیر برافروختگی، کهیر، اسپاسم برونشیا^۱ و... مشاهده نشد.

بحث

با توجه به نتایج به‌دست آمده در مورد زمان مناسب جهت لوله‌گذاری تراشه به‌نظر می‌رسد که تفاوت چندانی بین آتراکوریوم و سیس‌آتراکوریوم وجود ندارد و به‌راحتی (به‌جز مواردی که القاء سریع مورد نظر باشد که نیاز به بررسی بیشتر دارد) می‌توان از سیس‌آتراکوریوم به جای آتراکوریوم استفاده کرد.

نکته قابل توجه در مورد مدت زمان اثربخشی این دو دارو، مدت زمان اثربخشی کوتاه‌تر آتراکوریوم در این مطالعه در مقایسه با مطالعات خارجی است. با توجه به اثرات شناخته شده گرما بر روی آتراکوریوم که به صورت کاهش میزان اثر آن بروز می‌کند، می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً زنجیره سرد در انتقال محموله‌های دارویی آتراکوریوم به خوبی رعایت نمی‌شود. این عدم رعایت در هر یک از مراحل انتقال از گمرکات تا اتاق‌های عمل را در بر می‌گیرد. با بررسی بیشتر در خصوص زنجیره سرد انتقال این دارو می‌توان نقایص این انتقال را در صورت وجود آنها یافت و برطرف کرد. با توجه به نتایج به دست آمده، طول مدت اثربخشی سیس‌آتراکوریوم از آتراکوریوم بیشتر است. با توجه به قدرت بیشتر سیس‌آتراکوریوم در مقایسه با آتراکوریوم (حدود ۳ برابر)، این افزایش مدت اثربخشی

جدول شماره ۳: میانگین مدت زمان اثر دارو در دو گروه A و B

گروه	تعداد	میانگین (دقیقه)	انحراف معیار
A	۲۵	۲۹	۵
B	۲۵	۵۶	۶

برای مقایسه تغییرات همودینامیک ناشی از تجویز دو داروی آتراکوریوم و سیس‌آتراکوریوم، فشار خون متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب بیماران قبل از تجویز شل‌کننده عضلانی (پس از القاء بیهوشی) و پس از تجویز شل‌کننده عضلانی بلافاصله قبل از لوله‌گذاری تراشه با یکدیگر مقایسه شدند.

در بین دو گروه در میانگین تعداد ضربان قلب و فشار خون بیماران قبل از تجویز شل‌کننده عضلانی اختلاف معنی‌داری دیده نشد ($p > 0/05$). در گروه A (آتراکوریوم) پس از تجویز شل‌کننده عضلانی در ۵۲٪ بیماران کاهش فشار خون، در ۱۶٪ افزایش آن و در ۳۲٪ تغییری در فشار خون دیده نشد؛ در مقابل در گروه B (سیس‌آتراکوریوم) در ۱۶٪ بیماران کاهش فشار خون، در ۱۲٪ آنها افزایش آن و در ۷۲٪ تغییری در فشار خون دیده نشد. تغییرات فشار خون در دو گروه اختلاف معنی‌داری با هم داشتند ($p > 0/001$). در مورد تغییرات تعداد ضربان قلب هم نتایج مشابهی به‌دست آمد. در گروه A (آتراکوریوم) پس از تجویز شل‌کننده عضلانی ۱۶٪ بیماران دچار کاهش تعداد ضربان قلب، و ۴۰٪ دچار افزایش آن شدند و در ۴۴٪ تغییری در تعداد ضربان قلب پدید نیامد. در مقابل در گروه B (سیس‌آتراکوریوم) ۱۲٪ بیماران دچار کاهش تعداد ضربان قلب، و ۸٪ دچار افزایش آن شدند و در ۸۰٪ آنها تغییری در تعداد ضربان قلب دیده نشد. تغییرات ضربان قلب نیز در این دو گروه اختلاف معنی‌داری با هم داشتند ($p > 0/001$). لازم به ذکر است که مبنای ارزیابی کاهش و افزایش در هر دو مورد فشار خون (فشار خون متوسط شریانی) و

مشاهده گردید. این ثبات در بیمارانی که به هر علت تغییرات همودینامیک برای آنها مهم و مخاطره‌آمیز است می‌تواند در ایجاد بیهوشی ایمن و کم‌خطر بسیار کمک‌کننده و راه‌گشا باشد. در نهایت با توجه به نتایج این مطالعه و تشابه تقریبی خصوصیات زمانی آتراکوریوم و سیس آتراکوریوم از طرفی و برتری‌های همودینامیکی سیس آتراکوریوم بر آتراکوریوم از طرف دیگر، می‌توان از سیس آتراکوریوم به عنوان جایگزین مناسبی جهت آتراکوریوم در موارد مصرف متعدد آن در اتاق‌های عمل و بخش‌های مراقبت‌های ویژه استفاده کرد.

که در سایر مطالعات نیز مشاهده شده است نیز می‌تواند مزیت آن را نشان دهد.

در مورد تغییرات همودینامیک به وضوح ثبات همودینامیکی سیس آتراکوریوم در مقایسه با آتراکوریوم مشاهده گردید که با توجه به خاصیت آزادسازی هیستامین توسط آتراکوریوم، کاهش بیشتر فشار خون بیماران و افزایش بیشتر تعداد ضربان قلب در مقایسه با سیس آتراکوریوم کاملاً قابل توجیه است. با توجه به کاهش خاصیت آزادسازی هیستامین در سیس آتراکوریوم تا حدی که در دوزهای تجویزی تقریباً قابل اغماض است، ثبات همودینامیکی بسیار خوبی از این دارو در این مطالعه

□ References

1. Wastila WB., Maehr RB.: Pharmacological profile of 51w89, the R,cisR' isomer of atracurium. *Anesthesiology* 1993; 79:A946.
2. Lepage JY., Malinovsky JM., Malinge M. 51W89: Dose - response neuromuscular blocking profile and cardiovascular effects. *Anesthesiology* 1993; 79:A945.
3. Basta SJ., Ali HH.: Clinical pharmacology of atracurium besylate: a new non-depolarizing muscle relaxant. *Anesth Analg* 1982; 61:723-29.
4. Smith CE., Van Miert MM.: The pharmacokinetic of 51W89 administered by constant infusion: a comparison with atracurium besylate. *Br. J. Anesth.* 1995; 75:651p.
5. Schmith VD., Fiedler - Kelly J.: Population pharmacokinetic / pharmacodynamic of a new neuromuscular blocking agent, 51W89. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 11:S-335.
6. Littlejohn IH., Abhay K., El Sayad.: Intubating conditions following 1R cis, 1R' cis atracurium. *Anesthesia* 1995; 50: 499-502.
7. Lien CA., Belmont MR., Abalos A.: The cardiovascular effects and histamine- releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide / opioid / barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82:1131-8.
8. Carroll MT., Mirakhur RK., Lowry DW., Glover P., Kerr CJ.: A comparison of neuromuscular blocking effects and reversibility of cisatracurium and atracurium. *Anesthesia* 1998; 53: 744-8.
9. Smith BE.: A comparison of the neuromuscular effects of cisatracurium and atracurium. *British Journal of Anesthesia* 1998; 80:299-301.
10. Ronald D. Miller: *Anesthesia* 2000; 451-2.