

## میزان اثر روکرونیوم روی ثبات فشارخون متوسط شریانی و ضربان

### قلب در بیماران ASA1 کاندید عمل جراحی انتخابی

دکتر فراتک رخ تابناک<sup>۱</sup>، دکتر مهدی دهقانی فیروزآبادی<sup>۲</sup>

#### چکیده

زمینه و هدف: از سال ۱۹۴۲ که آقای گریفث و جانسون شل کننده عضلانی را برای بهتر کردن وضعیت لوله گذاری و نیز برای آسانتر کردن کار جراح مورد استفاده قرار دادند تا هم اکنون شل کننده های عضلانی مختلفی روانه بازار شده اند که دارای اثرات متفاوت و عوارض متفاوت و قدرتهای گوناگونی بوده اند. ثبات کاردیوواسکولار یکی از خواص مهم برای این داروها می باشد. در این پژوهش بر آن هستیم که اثرات روکرونیوم که یک شل کننده عضلانی با طول اثر متوسط می باشد را بر روی ثبات همودینامیک (فشارخون و ضربان قلب) بیماران بستری و کاندیدا برای اعمال جراحی بررسی کنیم. مواد و روشها: ۳۰ نفر از بیماران براساس simple random با کلاس فیزیکی ASA1 و در طیف سنی ۵۰-۲۰ سال که کاندیدای عمل انتخابی ارتوپدی بودند، در نظر گرفته شدند. بیماران به صورت ناشتا وارد اتاق عمل شده و پره مدیکاسیون از شب قبل دریافت نکرده اند و روی تخت اتاق عمل ۷ cc/kg مایع رینگر دریافت کرده، سپس تالامونال ۷۰ μg/kg (براساس درپریدول) به صورت وریدی تزریق شده است. ۵ دقیقه بعد فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب اندازه گیری شده به عنوان پایه (Base line) یادداشت شده است و بعد از آن اینداکشن بیهوشی با تیوپنتال ۵ mg/kg و روکرونیوم ۰/۹ mg/kg انجام و بعد از ۶۰ ثانیه بیمار تحت لارنگوسکوپ مستقیم و انتوباسیون قرار گرفته است. ضربان قلب و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در زمانهای ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از انتوباسیون اندازه گیری شده و تغییرات با میزان پایه مقایسه گردیده است. آنالیز آماری داده ها با استفاده از T-test، Geisser paired test و Green house - T انجام شد. یافته ها: شل کننده عضلانی روکرونیوم در مقایسه همودینامیک در ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از انکوباسیون با همودینامیک پایه تغییرات فشارخون متوسط شریانی و ضربان قلب کمتر از ۵ درصد نسبت به پایه بوده است. نتیجه گیری: با توجه به مطالعات قبلی و دیدن تغییرات همودینامیک در داروهای شل کننده عضلانی رایج در ایران مانند پانکرونیوم و ساکسنیل کولین و آنزاکوریوم به نظر می رسد استفاده از این دارو با توجه به ایجاد ثبات همودینامیکی و سریع الاثر بودن آن و عدم آزاد سازی هیستامین می تواند جایگزین خوبی برای داروهای شل کننده عضلانی با عوارض جانبی همودینامیک باشد.

واژه های کلیدی: روکرونیوم، تالامونال، تیوپنتال، لارنگوسکوپ مستقیم

۱- متخصص بیهوشی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران، نشانی: تهران، خیابان کریم خان زند، خیابان به آفرین، بیمارستان فیروزگر بخش اتاق عمل، دفتر بیهوشی، تلفن: ۰۲۱-۶۴۰۶۷۶۱

۲- متخصص بیهوشی

## مقدمه

در تاریخ جراحی نوین و از زمانی که ایجاد بیهوشی و بی‌دردی جهت انجام اعمال جراحی مختلف توسط متخصصین بیهوشی مورد استفاده قرار گرفته است کشف و استفاده از شل‌کننده‌های عضلانی انقلابی در جهت تسهیل انجام لوله‌گذاری داخل‌نای و همچنین شل کردن عضلات اسکلتی جهت دسترسی راحت به اعماق بدن به وجود آورده و انجام اعمال جراحی را آسان نموده است. در سال ۱۹۴۲<sup>۱</sup> گریفیث و جانسون DTC<sup>۱</sup> را برای جراحی مصرف نمودند (۱). در سال ۱۹۵۶ شل‌کننده ساکسنیل‌کولین مصرف شد که بلوک قوی در مدت زمان کوتاه و سهولت در انجام لوله‌گذاری ایجاد می‌کرد. سالهای بعد شل‌کننده‌های صنعتی و نیمه‌صنعتی ساخته شد. از سال ۱۹۵۶، ساکسنیل‌کولین<sup>۲</sup> به عنوان یک شل‌کننده مناسب برای اینداکشن<sup>۳</sup> و لوله‌گذاری مشکل‌مورد استفاده قرار گرفته ولی به علت عوارض جانبی جدی آن از جمله هیپرکالمی، میالژی، فاسیکولاسیون عضلانی، افزایش فشار داخل چشمی<sup>۴</sup> و افزایش فشار داخل معده<sup>۵</sup> کوشش در جهت کشف یک شل‌کننده آلترناتیو با یک شروع اثر سریع و انتوباسیون عالی انجام شد (۲).

روکرونیوم بروماید یا Esmeron با شروع اثر سریع، طول عمل متوسط، ریکاوری سریع و ثبات قلبی - عروقی ساخته شد و آن را به عنوان یک شل‌کننده غیردپولاریزه ایده‌آل معروف کرد که عوارض جانبی ساکسنیل‌کولین را نداشت و به عنوان یک جایگزین مناسب ساکسنیل‌کولین در انتوباسیون شناخته شد (۳). چندین مطالعه در مورد این دارو و ساکسنیل‌کولین و شل‌کننده‌های دیگر در رابطه با زمان انتوباسیون انجام

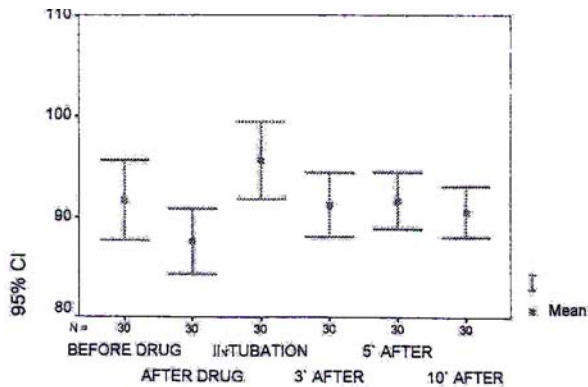
شده که تمام این تحقیقات نشان‌دهنده مناسب بودن این دارو جهت انتوباسیون به عنوان جایگزین Succ و عوارض کمتر آن بوده است. به خاطر این اثر ما بر آن شدیم که مقایسه‌ای از نظر اثرات همودینامیکی (BP, HR) این دارو در بیماران ASAI<sup>۶</sup> کاندید عمل جراحی الکتیو انجام دهیم تا مقبولیت این داروی جدید را در بیماران با ریسک‌های بالاتر بتوانیم مشخص کنیم.

## مواد و روشها

مطالعه حاضر از نوع بالینی مداخله‌ای تصادفی<sup>۶</sup> می‌باشد. ابتدا لیست اعمال جراحی انتخابی روز، مشاهده گردیده و بیماران ASAI در طیف سنی ۵۰-۲۰ ساله بدون سابقه فشارخون بالا یا مصرف داروی ضدفشارخون مشخص گردیده که به طور تصادفی در لیست تحقیق قرار گرفتند. بیماران از شب قبل از عمل، پره‌مدیکاسیون دریافت نکردند و به صورت ناشتا وارد اتاق عمل می‌شوند. پس از قرار گرفتن بیمار روی تخت عمل، مانیتورینگ انجام می‌شد که شامل مانیتورینگ فشارخون، الکتروکاردیوگرافی و ضربان قلب بود. سپس بیمار ۷ml/kg مایع رینگر دریافت داشته و فشارخون<sup>۷</sup> و تعداد ضربان قلب<sup>۸</sup> چک می‌شد. همزمان با پره‌اکسیژنه کردن بیمار تالامونال بر اساس دروپریدول ۷۰ µg/kg به عنوان آرامبخش در عرض ۳۰ ثانیه تزریق گردید و ۵ دقیقه بعد فشارخون و ضربان قلب یادداشت می‌گردید (به عنوان پایه). بلافاصله بعد از کنترل همودینامیک، اینداکشن بیهوشی با نسدونال ۵ mg/kg در عرض ۳۰ ثانیه و روکرونیوم ۰/۹ mg/kg انجام می‌شد. بعد از ۶۰ ثانیه که با ماسک و اکسیژن ۱۰۰ درصد ونتیلاسیون صورت گرفت، تحت لارنگوسکوپی مستقیم لوله‌گذاری تراشه توسط فرد آموزش دیده انجام می‌شد. هنگام انتوباسیون تراشه و در زمانهای ۳، ۵

<sup>۱</sup> Ditubo curorin<sup>۲</sup> SUCC<sup>۳</sup> Rapid sequence<sup>۴</sup> IOP : Intra Ocular Pressure<sup>۵</sup> IGP<sup>۶</sup> Randomized Clinical Trial<sup>۷</sup> BP<sup>۸</sup> HR

در این جدول میانگین، انحراف معیار، میانه و نما محاسبه و طبق آزمون تی مقدار  $P > 0.05$  به دست آمده است. براساس این مطالعه بین ضربان قلب پایه با ضربان قلب در ۳، ۵ و ۱۰ اختلاف معنی داری آماری وجود نداشت.



نمودار ۱: مقایسه ضربان قلب در زمان پایه با ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از انتوباسیون لوله تراشه

ضربان قلب پایه با ضربان قلب در دقیقه ۳ (۴/۲۲+ درصد)، در دقیقه ۵ (۴/۶۹+ درصد) و در دقیقه ۱۰ (۳/۴۳+ درصد) نسبت به ضربان قلب پایه تغییر داشته که بیشترین افزایش در دقیقه پنجم بعد از انتوباسیون بوده است. در نمودار ۱ مقایسه میانگین HR پایه با دقیقه ۲، ۵ و ۱۰ بعد از انتوباسیون ترسیم شده است.

جدول ۲: مقایسه فشار متوسط شریانی در زمانهای پایه (B.MAP)، انتوباسیون (MAP1)، ۳ دقیقه (MAP3)، ۵ دقیقه (MAP5) و ۱۰ دقیقه (MAP10) بعد از انتوباسیون تراشه

| شاخص آماری | MAP | B.MAP | MAP1 | MAP3 | MAP5  | MAP10 |
|------------|-----|-------|------|------|-------|-------|
| MAP        | ۹۴  | ۹۰/۹۳ | ۹۶/۴ | ۹۲/۱ | ۹۰/۱۳ | ۷۸/۴  |

بر اساس جدول ۲ و نمودار ۱ مقایسه فشارخون متوسط شریانی (MAP) پایه (۹۰/۹۳) با فشارخون متوسط شریانی در دقیقه ۳ (۹۲/۱)، دقیقه ۵ (۹۰/۱۳) و دقیقه ۱۰ (۷۸/۴) انجام گرفته که براساس آزمون مقایسه در مشاهدات تکرار شونده Green house-T، Geisser ( $P < 0.05$ ) می باشد.

و ۱۰ دقیقه پس از لوله گذاری کنترل می شد که فشارخون و ضربان قلب زمانهای ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه به عنوان گروه نمونه در نظر گرفته می شد. در ضمن بعد از لوله گذاری، داروی بیهوشی نگهدارنده  $N_2O$  (۵۰ درصد) و  $O_2$  (۵۰ درصد) بود. در این تحقیق تاثیر لارنگوسکوپ و لوله گذاری روی همودینامیک حذف گردیده است. تغییرات MAP و HR بعد از لوله گذاری در زمانهای ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه با MAP و HR پایه مقایسه گردیده و براساس افزایش یا کاهش آن به صورت درصد بیان گردید. داده ها با استفاده از آزمونهای بیان شده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد بوده است.

### یافته ها

در این بررسی مجموعاً ۳۰ بیمار انتخاب شدند (به علت در دسترس نبودن و گرانی دارو) که شامل ۲۲ مرد و ۸ زن با میانگین سنی ۳۱/۷ سال که همگی در کلاس ASA I قرار داشتند. از نظر توزیع سنی ۴۰ درصد افراد مسن ۲۹-۲۰ سال، ۱۶/۷ درصد افراد سن ۴۹-۴۰ سال و ۴۳/۳ درصد افراد سن ۳۹-۳۰ سال داشتند.

جدول ۱: مقایسه شاخصهای آماری ضربان قلب

در زمانهای پایه (B.HR)، انتوباسیون (HRI)، ۳ دقیقه (HR3)، ۵ دقیقه (HR5) و ۱۰ دقیقه (HR10) بعد از انتوباسیون تراشه

| شاخصهای آماری | HR    | B.HR | HRI   | HR3  | HR5  | HR10 |
|---------------|-------|------|-------|------|------|------|
| میانگین       | ۹۱/۶  | ۸۷/۵ | ۹۵    | ۹۱/۲ | ۹۱/۶ | ۹۰/۵ |
| میانه         | ۹۱    | ۸۹/۵ | ۹۷    | ۹۴   | ۹۴/۵ | ۹۳   |
| نما           | ۱۰۰   | ۹۳   | ۱۰۰   | ۹۵   | ۹۶   | ۹۵   |
| انحراف معیار  | ۱۰/۶۹ | ۸/۷۵ | ۱۰/۲۳ | ۸/۵۰ | ۷/۴۶ | ۶/۷۵ |
| دامنه         | ۵۰    | ۳۶   | ۵۲    | ۳۴   | ۲۵   | ۲۵   |
| حداقل         | ۷۰    | ۷۰   | ۷۳    | ۷۳   | ۷۵   | ۷۵   |
| حداکثر        | ۱۲۰   | ۱۰۶  | ۱۲۵   | ۱۰۷  | ۱۰۰  | ۱۰۰  |

بر طبق جدول یک تغییرات ضربان قلب پایه با ضربان قلب در ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از انتوباسیون تراشه مقایسه شده است.

برای جلوگیری از تغییرات همودینامیک واضح در بیماران ASAIII,IV می‌باشد.

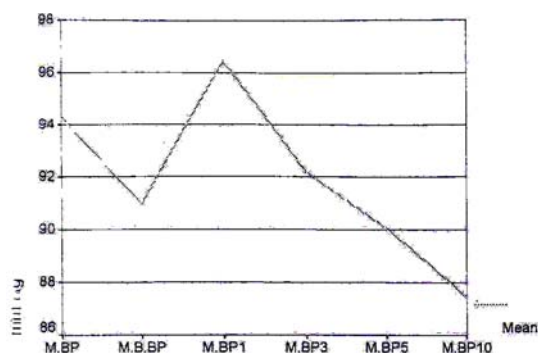
مطالعات اولیه روی حیوانات با روکرونیوم نشان داد که اثرات بلوک موسکارینی و گانگلیونی این دارو فقط با دوزهای بالاتر از دوزی که برای بلوک نوروماسکولار مورد نیاز است، ایجاد می‌شود (مثلاً برای سگها  $5 \times ED_{95}$ ) (۴).

در مطالعات انسانی اندازه‌گیری ضربان قلب و فشارخون نشان داده است که روکرونیوم حداقل اثرات با دوز  $3 \times ED_{95}$  روی این پارامترها دارد (۵).

در مطالعه آقای مکی و همکارانش در سال ۱۹۹۳ تغییرات همودینامیک در طول استفاده روکرونیوم با دوز  $0.7 \text{ mg/kg}$  تحت Sole Anesthesia با فنتانیل در ۲۰ بیمار ASAIII,IV که عمل بای‌پس عروق کرونر داشتند، انجام شد که هیچگونه تغییرات به خصوصی در ضربان قلب و فشارخون متوسط شریانی مشاهده نگردید (تغییرات کمتر از ۵ درصد پایه بود). در این مطالعه ایندکس قلبی (CI) حدود ۱۱ درصد افزایش و فشار وح مویرگهای ریوی<sup>۱</sup> حدود ۲۵ درصد کاهش داشت (۶).

در مطالعه دیگری که لوی و همکارانش در سال ۱۹۹۴ انجام دادند بیماران دوزهای مختلفی از روکرونیوم به صورت  $0.7 \text{ mg/kg}$ ،  $0.9 \text{ mg/kg}$  و  $1.2 \text{ mg/kg}$  ( $3 \times ED_{95}$ ) دریافت کردند بدین صورت که ایندکشن بیهوشی با میدازولام و سوفنتانیل انجام شد و ۵ دقیقه بعد روکرونیوم تزریق شده و بعد از یک دقیقه بیماران انتوبه شدند و به مدت ۶ دقیقه بعد از لوله‌گذاری به فاصله هر یک دقیقه تغییرات فشارخون متوسط شریانی و ضربان قلب بررسی شد که تغییرات به خصوصی در پارامترهای همودینامیک دیده نشد فقط در بیمارانی که روکرونیوم با دوز  $1.2 \text{ mg/kg}$  دریافت کرده بودند، فشارخون متوسط شریانی و ضربان قلب ثبات بیشتری داشت (۷).

در یک مطالعه دیگر که کورنت و همکارانش در سال



نمودار ۲: مقایسه فشارخون شریانی در زمان پایه

با ۳، ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از انتوباسیون لوله تراشه

این نتیجه نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار آماری بین MAP پایه با حداقل یکی از موارد دیگر دارد. درصد تغییرات فشار خون متوسط شریانی پایه با MAP در دقیقه ۳ ( $+1/3$ )، دقیقه ۵ ( $-0.9$  درصد) و در دقیقه ۱۰ ( $-4/1$  درصد) بوده است که بیشترین کاهش در دقیقه دهم بعد از انتوباسیون بوده است. در نمودار ۲ مقایسه MAP پایه با دقایق ۳، ۵ و ۱۰ بعد از انتوباسیون ترسیم شده است.

## بحث

از سال ۱۹۴۲ که آقای گریفیث و جانسون شل‌کننده عضلانی کوآر را برای جراحی مصرف کردند تا هم‌اکنون شل‌کننده‌های عضلانی مختلفی روانه بازار شده‌اند که دارای اثرات متفاوت و قدرتهای گوناگون هستند. خصوصیات یک شل‌کننده عضلانی ایده‌آل شامل: غیردپولاریزان بودن، شروع عمل سریع، طول اثر کوتاه، ریکاوری سریع، بدون خاصیت تجمعی، بدون اثرات کاردیوواسکولار، هیستامین ریلیز نبودن، قابل برگشت بودن مهار کولین استراز، قدرت بالا و متابولیتهای غیرفعال می‌باشد. ثبات کاردیوواسکولار یک جزء مهم از موارد بالا است که در زیر توضیح داده می‌شود.

روکرونیوم شل‌کننده غیردپولاریزانی است که خواص ذکر شده در بالا را تا حدودی دارا می‌باشد که جایگزین مناسبی برای ساکسنیل کولین در موارد اورژانس و نیز داروی مناسبی

بیمار را هیدراته کرده و دوز مورد نیاز تالامونال را به صورت تیتره در یک دقیقه تزریق کردیم تا حداقل تغییرات همودینامیک را داشته باشیم و چون در تمام بیماران به عنوان آرام‌بخش استفاده می‌شود روی نتیجه گیری کلی اثر خاصی نمی‌گذارد.

با توجه به این که ثبات همودینامیک (عدم تغییر فشارخون متوسط شریانی بیش از ۲۰ میلی‌متر جیوه و عدم تغییر ضربان قلب بیش از ۲۰ ضربه در دقیقه از پایه می‌باشد) (۹)، و ما در این مطالعه دارای حداکثر تغییرات در MAP و HR کمتر از ۵ درصد از پایه بوده‌ایم، می‌توان گفت که داروی روکرونیوم ثبات همودینامیک قابل قبولی در این مطالعه ایجاد کرده است.

۱۹۹۴ انجام دادند اثرات روکرونیوم با دوز ۰/۶mg/kg و ۰/۹mg/kg را با پانکرونیوم با دوز ۰/۰۸ mg/kg روی تغییرات همودینامیک در ۲۶ بیمار که تحت جراحی آئورت شکمی بودند، بررسی شد. اساس تکنیک بیهوشی بنزودیازپین و دوز پایین فنتانیل ۶ μg/kg بود که پاولون سبب افزایش به خصوصی در MAP و HR شد (۲۵-۲۰ درصد در MAP و ۳۵-۳۰ درصد در HR) در حالی که تغییرات با روکرونیوم کمتر از ۱۰ درصد بود (افزایش ۱۰-۵ درصد) (۸).

در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم، از تالامونال استفاده شده که خود به دلیل بلوک سمپاتیک مقداری روی پارامترهای همودینامیک اثر می‌گذارد و به عنوان فاکتور مداخله‌گر محسوب می‌شود که برای کاهش این عارضه قبل از عمل

#### منابع

- 1) Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*. 1942; 3: 418-420.
- 2) Thesleffs. *Farmacologica och clinica forsok med L.T.I succinyl choline jodid*. Nord Med. 1951; 46: 1045-1049.
- 3) Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of org 9246 rocuronium and suxamethonium. *Br J Anesth*. 1992; 69(3): 269-273.
- 4) Cason B, Baker DG. Cardiovascular and neuromuscular effects of three steroidal neuromuscular blocking drugs in dogs. *Anesth Analg*. 1990; 70: 382-388.
- 5) Cooper RA, Mirakhur RK. Neuromuscular effects of rocuronium bromide during fentanyl and halothane anaesthesia. *Anaesthesia*. 1993; 48: 103-105.
- 6) McCoy EP, Carson IN, Cooper RA. Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia comparison with vecuronium. *Can J Anaesth*. 1993; 40(8): 703-708.
- 7) Levy JH, Davis G. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium when administered in increased doses under N<sub>2</sub>O / O<sub>2</sub> sufentanil anesthesia. *Anesth Analg*. 1994; 78: 318-321.
- 8) Cornet JP, Abial M, Viars P. Evaluation of the effects of rocuronium bromide on haemodynamics and left ventricular function in pts undergoing abdominal aortic surgery. *Eur J Anaesth*. 1994; 11(9): 78-81.
- 9) Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. Text book of anesthesia. Forth editon. London. Churchill Livingstone. 2001; PP: 336-343.