

## بنام خدا

### آتراکوریوم ، داروی جدید شل کننده عضلانی

دکتر عزیزاله شاپوری - دکتر عباس پوستسی \*

#### مقدمه

کلود برنارد در سال ۱۸۵۱ در ضمن کارهای تحقیقاتی روی عضله مخلط پای قورباغه متوجه اثر انسدادی کورارد در محل اتصال عصب به عضله گردید (۱) و همزمان با او هوفمان شیمیست معروف نیز طریقه تازه‌ای را جهت تجزیه املاح آمونیوم چهارتائی که طی آن منحصرا " این املاح در اثر حرارت و pH تجزیه میشوند ، معرفی کرد (۳) . این دو کشف علمی ظاهرا " غیر مرتبط حدود ۱۰۰ سال بعد بمنظور پیدا کردن داروهای جدید شبه کوراری مورد توجه محققین دانشگاه Strathclyde قرار گرفت ، زیرا که داروهای شل کننده عضلانی موجود هر کدام دارای اثرات جانبی و عوارضی هستند که گاهی برای بیماران ناخوش آیند و ناراحت کننده است ، و از آن جمله سوکسی نیل کولین است که یک داروی مسدد عصبی عضلانی دپلاریزان کوتاه اثر پر مصرف میباشد که موجب بروز عوارض قلبی عروقی و درد عضلانی میگردد . بدین ترتیب دانشمندان نامبرده برآن شدند که داروهای را طرح ریزی کنند که وابستگی به سیستم متابولیزاسیون و یا ظرفیت دفعی بدن نداشته باشند و خود به خود تجزیه شوند و در واقع مستقل از مکانیسم های متابولیزاسیون کبد و کلیه عمل کنند و بدون عارضه و یا دارای حداقل اثرات جانبی باشند . یکی از این ترکیبات دارویی است بنام Atracurium (Tracrium) که بتازگی بعنوان یک

داروی مسدد عصبی عضلانی رقابتی (غیر دپلاریزان) معرفی شده و با مقادیری که موجب شل شدن عضلات مخطط میشود (۸) هیچگونه عارضه قلبی عروقی ندارد و مدت اثر آن نیز کافی بنظر میرسد .

#### فارماکودینامی :

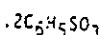
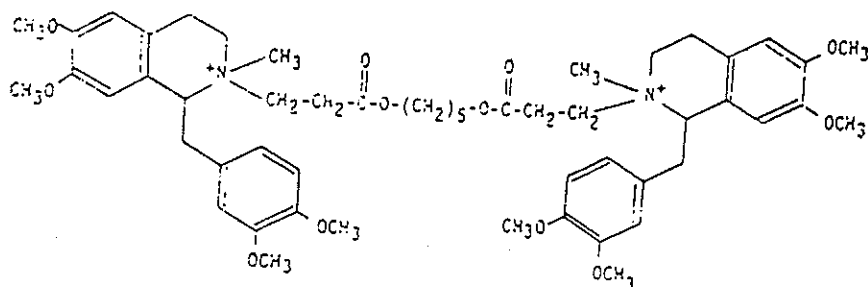
آتراکوریوم یک شل کننده عضلات مخطط غیر دپلاریزان است که مانند دی توبوکورارین و پانکوریونیوم مکانیسم عمل آن بر اساس انسداد رقابتی (Non depolarizing) میباشد (۴) . قدرت اثر دارو زیاد و مرز بین مقدار مسدد عصبی عضلانی و اثرات قلبی عروقی آن وسیع است (۵) . طول مدت اثرش بین ۱۵ تا ۳۵ دقیقه است که در حقیقت جزء داروهای مسدد رقابتی بامدت اثر متوسط طبقه بندی میشود . با مصرف مقدار ۰/۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن پس از یک تا سه دقیقه موجب فلج کامل عضلات مخطط میگردد ، بدون اینکه با این مقدار اثر سوئی روی فشار خون و یا قلب داشته باشد ، و با داروهای آنتی کولین استراز مانند نتوستیگمین یا Edrophonium این فلج عضلانی سریعا " قابل برگشت است .

شدت اثر شل کننده عضلانی آن در موقع بروز

## ATRACURIUM BESYLATE

ساختمان شیمیائی: فرمول شیمیائی آتراکوریوم:

## Structural Formula



## Chemical name

2,2'-(3,1)-dioxo-4,10-dioxatridecamethylene)-bis-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydropaverinium benzenesulphonate).  
(besylate is a shortened form of benzenesulphonate)

Molecular formula:  $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$

Molecular weight: 1243.4

نیمه عمر دارو حدود ۲۰ دقیقه است. از جفت بمقدار خیلی کم عبور میکند (۵-۲۰%) و اثر تراژون برای آن گزارش نشده است (۹)، ولی بهتر است مانند سایر داروهای شل کننده در مصرف آن در سه ماهه اول حاملگی احتیاط کرد. یکی از مزایای دیگر آتراکوریوم این است که بعلت غیر فعال شدن آن به طریقه هوفمان، تجویز مقادیر تکراری آن در فواصل معین جایز است زیرا که دارو در بدن تجمع پیدا نمیکند.

موارد استعمال: آتراکوریوم بعنوان داروی کمکی در بیهوشی عمومی، برای سهولت لوله گذاری در نای و برای شل کردن عضلات مخطط در جراحی ها و تهویه مکانیکی بکار میرود. در مادرانی که با داروهای بیهوشی تحت عمل سزارین قرار گرفته اند و یا زایمان انجام داده اند مصرف آتراکوریوم موجب بروز هیچگونه عارضه قلبی عروقی، یا اختلال در فونکسیونهای تنفسی مادر و نوزاد و یا تاخیری در برگشت اثر دارو نشده است (۲). همچنین مصرف این دارو

آلکالوز کاهش می یابد و در حالت اسیدوز زیاد میشود. آتراکوریوم با مقادیر معمولی روی فونکسیونهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک اثری ندارد، که این را از مزایای این دارو میدانند.

فارماکوکینتیک: آتراکوریوم از دو طریق در بدن متابولیزه میگردد:

۱- طریقه هوفمان (Hofmann elimination) که راه اصلی متابولیزه شدن دارو است، در این طریقه دارو در حرارت و pH فیزیولوژیک بدن سریعاً به مواد غیر فعالی مانند Laudanosine تبدیل میگردد (۷).

۲- طریقه هیدرولیز استری (hydrolysis) است که در این طریقه دارو توسط آنزیم هائی غیر از پسودوکولین استرازاها تجزیه میشود. در هر دو طریقه متابولیتهای حاصل غیر فعال هستند و هیچگونه اثری روی صفحه محرکه و یا قلب و عروق ندارند و بزودی از راه صفرا و کلیه ها دفع میگردد، بنابراین فونکسیونهای کبد و یا کلیه در کینتیک پلاسمائی دارو بی تاثیر هستند.

(مانند محلول باربی توریک ها) در یک سرنگ مخلوط کرد و یا از یک راه پرفوزیون همزمان با اینگونه محلول های قلیائی مصرف نمود زیرا در این صورت آتراکوریوم در pH مخلوط حاصل غیر فعال خواهد شد.

### تداخل داروئی:

داروهاییکه ممکن است اثر انسداد عصبی عضلانی آتراکوریوم را افزایش دهند عبارتند از: بیهوش کننده های استنشاقی (مانند انفلوران، ایزوفلوران، هالوتان) و بعضی آنتی بیوتیک ها مخصوصاً "آمینو گلیکوزیدها و پلی میکسین و مواد دیگری مانند لیتیوم، املاح منیزیم، پروکائین آمیدو کینیدین.

آدرنالین و سوکسی نیل کولین اثر انسداد عصبی عضلانی آتراکوریوم را کاهش میدهند (۶). چنانچه سایر شل کننده های عضلانی همراه آتراکوریوم مصرف شوند احتمال اثر سینرژیکی و آنتاگونیستی بایستی مورد توجه واقع شود. در اشخاصی که تحت اثر انسداد عصبی عضلانی سوکسی نیل کولین هستند آتراکوریوم را نباید قبل از برگشت بیمار بحالت اول بکار برد.

### مقدار و راه مصرف دارو:

آتراکوریوم بمقدار  $0/4 - 0/5$  میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن از راه وریدی موجب شل شدن کامل عضلات مخطط میگردد. و برای جلوگیری از نگرانی بیمار نباید آنرا قبل از بیهوشی بیمار بکار برد. شروع اثر و طول مدت اثر دارو بستگی به مقدار دارو دارد، در حالیکه زمان برگشت (Recovery time) آن سریعتر از سایر داروهای مسدود رقابتی موجود غیر از سوکسی نیل کولین میباشد (۱۰) و بمقدار دارو بستگی ندارد، و در صورتیکه نیاز به ادامه اثر دارو باشد میتوان به تناوب  $0/008$  تا  $0/1$  میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن مجدداً تزریق کرد بدون اینکه دارو در بدن تجمع پیدا کند. همچنین آتراکوریوم را میتوان بمقدار  $0/008$  میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در هر

توأم با بیهوشی در کودکان، بیمارانی که حال عمومی آنها بد است، پیران، افراد مبتلا به نارسائی های کبد و کلیه، بیماران با عارضه عروق کرونر و جراحیهای قلب و ریه توأم با هیپوترمی با موفقیت همراه بوده است. موارد عدم مصرف: در اشخاص حساس به دارو نباید مصرف شود.

احتیاطات: آتراکوریوم با مقادیر درمانی روی فشار خون، قلب و عروق اثرات نامطلوبی ندارد ولی مانند دیگر داروهای مسدود عصبی عضلانی رقابتی احتمال آزاد شدن هیستامین را توسط ایندارو نمیتوان رد کرد، بطوریکه در بعضی گزارشات کاهش موقتی فشار خون بعلت آزاد شدن هیستامین آمده است، معذک در چند مورد نیز بیماران آسماتیک ایندارو را بخوبی تحمل کرده اند و تا حصول نتایج آزمایشات بیشتر در مصرف ایندارو در بیمارانی که دیاتنسر آلرژیک دارند باید احتیاط شود. بعلاوه چند مورد نیسز برادیکاردی بعلت مصرف آتراکوریوم گزارش شده است.

آتراکوریوم در بیماران مبتلا به میاستنی وخیم Eaton یا دیگر بیماریهای عصبی عضلانی ممکن است موجب تشدید این ناراحتیها گردد و بایستی آنرا با احتیاط مصرف کرد. آتراکوریوم در اشخاصی که اشکالات الکترولیتی و یا Carcinomatosis دارند نیز باید با احتیاط مصرف شود.

### نکات قابل توجه در مصرف آتراکوریوم:

در موقع مصرف آتراکوریوم جهت لوله گذاری در نای (Endotracheal intubation) لازم است لوازم مورد نیاز مثل دستگاه فشار اکسیژن مثبت و پرسنل لازم در دسترس باشند. داروهای آنتی کولین استراز مثل نئوستیگمین جهت بازگشت بیمار بحالت اول نیز باید حتماً در دسترس باشند.

آتراکوریوم را باید فقط توأم با بیهوشی کافی مصرف کرد. چون pH محلول آمپولهای آتراکوریوم اسیدی است (۲/۶۵ - ۲/۲۵)، نباید آنرا با محلولهاییکه قلیائی هستند

- لوژیک بدن بستگی دارد، و به سیستم آنزیمی کولین استراز پلازما و یا فونکسیونهای کبد و کلیه ارتباطی ندارد.
- ۳- با تجویز داروهای آنتی کولین استراز مانند نئوستیگمین، اثر آتراکوریوم قابل برگشت است.
- ۴- چون آتراکوریوم در بدن تجمع نمیابد بنابراین براحتی میتوان مقادیری تکراری از آنرا در فواصل معین مصرف کرد.
- ۵- اثر آتراکوریوم با بیهوش کننده های استنشاقی مانند ایزوفلوران، انفلوران و هالوتان تقویت میشود و با آدرنالین و سوکسی نیل کولین کاهش مییابد.
- ۶- آتراکوریوم بعنوان داروی کمکی در بیهوشی عمومی، برای سهولت لوله گذاری در نای، مامائی بیماران با حال عمومی بد، پیران، جراحیهای دندان، افراد مبتلا به نارسائی کبد و کلیه و بیماران با عارضه عروق کرونر قابل استفاده است.
- ۷- مقدار استعمال دارو ۰/۴ - ۰/۵ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن توصیه شده است که فقط از راه وریدی بکار برده میشود. در صورت نیاز میتوان به تناوب بمقدار ۰/۱ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن تکرار کرد.

دقیقه از طریق انفوزیون مداوم مصرف کرد، در اینصورت قدرت اثر آن برابر با تزریق یکمرتبه آن در ورید خواهد بود و پس از قطع انفوزیون نیز زمان بازگشت عضله بحالت اول برابر با تزریق یکمرتبه آن است.

آتراکوریوم را نباید از راه تزریق عضلانی بکار برد.

آمپولهای آتراکوریوم ۲/۵ و ۵ میلیلیتری است که در هر میلی لیتر ۱۰ میلیگرم آتراکوریوم بسیلات دارد. و باید در یخچال (در حرارت ۲ تا ۸ درجه) نگهداری شوند، و در اینصورت تا ۱۸ ماه دارو قدرت اثر خود را حفظ میکند.

### خلاصه:

- آتراکوریوم یک داروی شل کننده عضلات مخطط از نوع مسددرقابتی (غیر دیلاریزان) میباشد که دارای اثرات زیر است:
- ۱- مدت اثر آن متوسط و بین ۱۵ تا ۳۵ دقیقه است.
  - ۲- آتراکوریوم در بدن بطریقه elimination Hofmann متابولیزه میشود که به درجه حرارت و pH فیزیو-

### REFERENCES

- 1- Bernard, C., Comptes rendus des seances de la societe de biologie et de ses filiales. 2: 195, 1851.
- 2- Frank, M., et al. Brit. J. Anaesth. (Suppl). 55: 113, 1983.
- 3- Hofmann, A.W., Annalen der chemie. 78: 253, 1851.
- 4- Hunt, T.M., Hughes, R. et al. Brit. J. Anaesth. 52: 238, 1980.
- 5- Hughes, R. et al. Brit. J. Anaesth. 53: 31. 1981.
- 6- Lebowitz, P.W. et al. Anaesth. Analg. 59: 604, 1980.
- 7- Neill, E.A.M. et al. Brit. J. Anaesth. (Suppl). 55: 23-24, 1983.
- 8- Payne, J.P. and Hughes, R. Brit. J. Anaesth. 53: 45, 1981.
- 9- Skarpa, M. et al. Brit. J. Anaesth. (Suppl). 55: 27, 1983.
- 10- Stenlake, J.B. et al. Pharmac. J. 229: 116-120, 1982.