

ผลของการเปลี่ยนแปลง ภาวะความเป็นกรดและด่างของร่างกาย ต่อการออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ ของ atracurium ในแมว

ปราโมทย์ ชีรพงษ์, วนิดา วจนะวิศิษฐ์*, ราตรี สุดทรวง**

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

*วิทยาลัยพยาบาลเกื้อการุณย์ โรงพยาบาลกลาง

**ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABSTRACT

This study was to assess the effects of respiratory acidosis, respiratory alkalosis, metabolic acidosis and metabolic alkalosis on the neuromuscular blocking action of atracurium (BW 333A) in anaesthetized cats. After a slow infusion of atracurium until a constant depression of muscle contraction was obtained, the inhalation of 5 % CO₂ ± 95 % O₂ for 10 minutes which induced respiratory acidosis (pH 7.086 ± 0.19, PaCO₂ 49.22 ± 0.27 mmHg, n=6) significantly increased the atracurium steady state block, by 16.63 ± 2.33 % (P<0.05) in the tibialis anterior, and 15.50 ± 1.12 % (P<0.05) in the soleus whereas increasing minute ventilation 2-3 folds (hyperventilation) for 10 minutes which induced respiratory alkalosis (pH 7.503 ± 0.016, PaCO₂ 17.57

± 1.06 mmHg, $n=6$) non-significantly decreased the atracurium steady state block by 4.57 ± 1.05 % ($p>0.05$) in the tibialis anterior and 9.84 ± 1.09 % ($p>0.05$) in the soleus. At the same constant block induced by atracurium pretreatment, infusion of 0.15 mmol/kg/min of 0.5 mol/l ascorbic acid for 10 minutes which produced metabolic acidosis ($pH 7.082 \pm 0.021$, $PaCO_2 24.75 \pm 1.34$ mmHg, $n=6$) Significantly increased the atracurium steady state block by 21.73 ± 3.99 % ($p<0.001$) in the tibialis anterior and 18.34 ± 1.64 % ($p<0.05$) in the soleus, whereas infusion of 0.80 mmol/kg/min of 0.5 mol/l sodium carbonate for 10 minutes, which produced metabolic alkalosis ($pH 7.634 \pm 0.009$, $PaCO_2 21.4 \pm 1.61$ mmHg, $n = 6$) non-significantly decreased the atracurium steady state block by 7.70 ± 2.13 % ($p>0.05$) in the tibialis anterior and 8.39 ± 3.06 % ($p>0.05$) in the soleus.

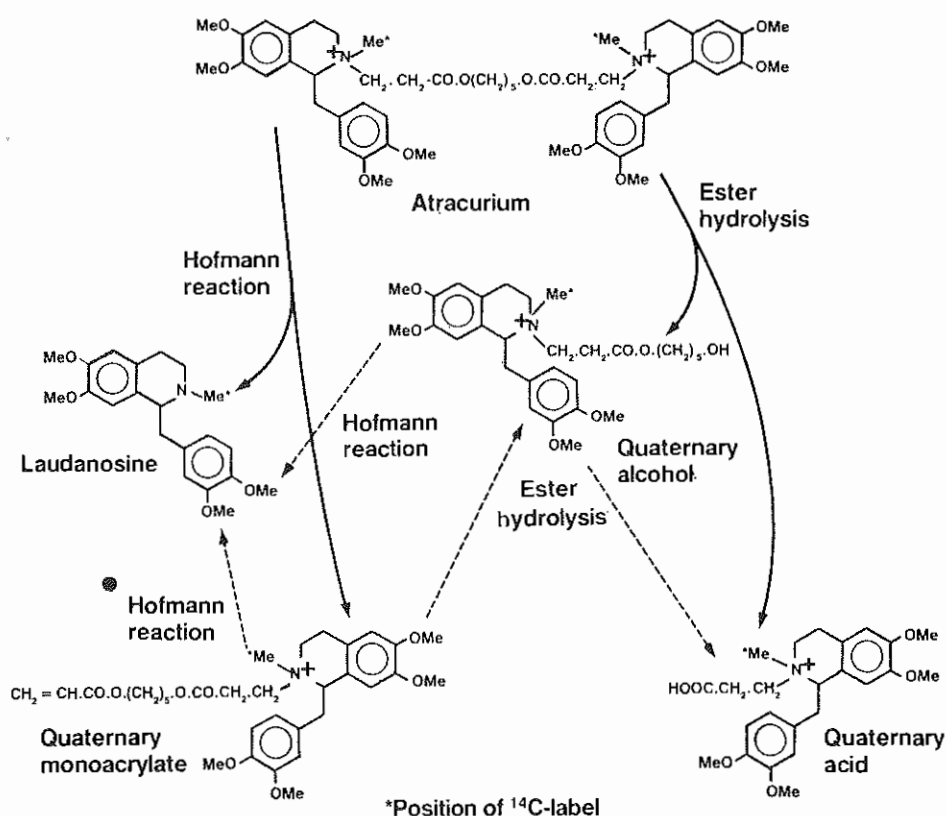
คำนำ

หลังจากที่มีรายงานว่า Petaline chloride ซึ่งเป็น 1-benzyl tetrahydroisoginoline quaternary salt และเป็นสารหลักของพืช Leontice leontopetalum มี quaternary nitrogen ที่แตกตัวเป็นสาร tertiary laudanosine ได้เองโดยไม่ต้องอาศัยเอนไซม์ในสารละลายต่าง¹⁻² (ปฏิกิริยาการแตกตัวของ quaternary ammonium salt เป็น tertiary base นี้ พบครั้งแรกโดย Hofmann ค.ศ. 1851 ซึ่งเป็นปีเดียวกับที่ Claude Bernard แสดงว่า curare ออกฤทธิ์ปิดกั้นที่ neuromuscular junction) ทำให้ Professor JB Stenlake และคณะสังเคราะห์ยาคล้ายกล้ามเนื้อ atracurium ซึ่งมี bis - quaternary ammonium ที่สามารถแตกตัวได้เองในเลือดหรือในอุณหภูมิและความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของร่างกายโดยปฏิกิริยาที่เรียกว่า Hofmann reaction ดังได้กล่าวมาแล้ว เกิดเป็นสาร laudanosine และ quaternary monoacrylate สาร laudanosine อาจถูก N-demethylation ต่อไปเป็น tetrahydropapaverine

Atracurium ยังสามารถแตกตัวโดย ester hydrolysis โดยอาศัย

เอ็นไซม์ non-specific plasma esterases เกิดเป็น quaternary acid และ quaternary alcohol ซึ่งสารทั้ง 2 ตัว และ quaternary monoacrylate อาจแตกตัวต่อไปเป็น laudanosine³⁻¹⁰ (รูปที่ 1) การที่ atracurium สามารถสลายได้ 2 วิธีทาง (dual pathway) นี้ ทำให้อาหมคฤทธิ์โดยไมขึ้นอยู่กับการทำงานของตับ และไต นอกจากนี้ระดับ laudanosine ในเลือดสูงสุด วัดได้แค่ 0.4-5.1 มก./มล. ซึ่งไม่ถึงระดับที่ทำให้ชัก (17 มก./มล.) (แม้ laudanosine สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้) จึงทำให้ atracurium เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยแม้ใช้กับคนที่เป็โรคตับหรือไตก็ตาม¹¹⁻¹³

รูปที่ 1 วิธีทางแตกสลายของยา atracurium ซึ่งมี 2 วิธีทางใหญ่ๆ



ดังนั้น atracurium จึงเป็นยาสลายกล้ามเนื้อที่เริ่มใช้แพร่หลายมากขึ้น ยานี้ถูกนำมาใช้ทางคลินิกครั้งแรกในประเทศอังกฤษเมื่อเดือน ธันวาคม พ.ศ.2525 นี้

เนื่องจากว่า การเปลี่ยนแปลงภาวะความเป็นกรด-ด่างมีผลต่อการออกฤทธิ์

ของยากลายกล้ามเนื้อ¹⁴ การศึกษาครั้งนี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อดูผลของ respiratory acidosis, respiratory alkalosis, metabolic acidosis และ metabolic alkalosis ว่ามีผลต่อการออกฤทธิ์ของ atracurium หรือไม่

วัสดุและวิธีการ

ก. การเตรียมสัตว์ทดลอง

ใช้แมวเป็นสัตว์ทดลอง น้ำหนักระหว่าง 1.5 - 3.5 กิโลกรัม ทั้งเพศผู้และเพศเมีย, โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 มีจำนวน 10 ตัว ใช้สำหรับศึกษาค่าความดันก๊าซปกติ (normal blood gases) และค่าความเป็นกรด-ด่าง ปกติ (normal blood pH) ของเลือดแมวในกลุ่มนี้ได้รับ pentobarbitone sodium 30 มก./กก. ฉีดเข้าช่องท้องหลังจากแมวสลบ แล้วทำการผ่าตัดและใส่ท่อ polyethylene tube-60 (PE 60) ซึ่งมีน้ำเกลือผสม heparin บรรจุอยู่เข้าหลอดเลือดแดง femoral เย็บปิดแผลปล่อยให้แมวฟื้นและให้อาหารเลี้ยงดูตามปกติ ฉีด procain penicillin G 200,000 ยูนิต เข้ากล้ามเนื้อวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน ในวันที่ 3 ดูดเลือดจากท่อนี้ 0.5 มล. นำมาวัดความดันก๊าซและความความเป็นกรด-ด่าง ของเลือดด้วยเครื่อง Corning 175 automatic pH/blood gas system

กลุ่มที่ 2 มีจำนวน 12 ตัวใช้สำหรับศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ขณะที่ไม่มี atracurium (6 ตัวสำหรับศึกษาผลของ respiratory acidosis และ alkalosis และอีก 6 ตัว สำหรับศึกษาผลของ metabolic acidosis และ alkalosis) แมวในกลุ่มนี้ถูกทำให้สลบด้วย ความเข้มข้น α -chloralose 80 มก./กก. ผสมกับ pentobarbitone sodium 5 มก./กก. ฉีดเข้าช่องท้อง (และในขณะทดลองหากจำเป็นแมวอาจได้รับ pentobarbitone sodium 60 มก% 0.1 มล. เข้าทางเส้นเลือดดำ เมื่อแมวสลบจัดให้อยู่ในท่านอนหงาย เจาะหลอดลมที่คอใส่ท่อ cannula แล้วต่อเข้ากับเครื่องช่วยหายใจ (Narco Pressure Respirator) ตั้งเครื่องช่วยหายใจให้มี tidal volume เหมาะสำหรับแมวแต่ละตัว (30-60 มล.) และมีความถี่เหมาะสมที่ทำให้ได้ค่าความดันก๊าซและความความเป็นกรด-ด่าง ของเลือดปกติ ใส่ท่อ PE 60 เข้าหลอดเลือดแดง femoral ข้างขวา แล้วต่อกับ pressure transducer (Statham P 23 AA) ซึ่งส่งสัญญาณไป

บันทึกบน Beckman Dynograph (type RM) ใส่ท่อ PE 60 อีกท่อหนึ่งเข้าหลอดเลือดดำ femoral ข้างขวา เพื่อใช้สำหรับให้ยาแก่แมว และอีกท่อหนึ่งเข้าหลอดเลือดดำ jugular ข้างขวา เพื่อใช้สำหรับฉีด ascorbic acid หรือ sodium carbonate โดยวิธี infusion เพื่อเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างของเลือด เตรียมกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อขาที่หดตัวเร็วและช้าตามลำดับ โดยใช้กรรไกรเปิดผิวหนังบริเวณข้อเท้าข้างซ้าย แยกกล้ามเนื้อทั้งสองให้เป็นอิสระจากกล้ามเนื้อรอบข้าง แล้วตัดเอ็นของกล้ามเนื้อให้หลุดจากที่ยึดตรงข้อเท้า ผูกปลายเอ็นแล้วไปผูกต่อกับ Force Displacement Transducer (Grass FT 10) ยึดข้อเข้าและข้อเท้าด้วยสกรูให้แน่นอยู่กับที่ในแนวนอน เตรียม sciatic nerve โดยใช้กรรไกรแหวกชั้นไขมันด้านนอกข้างซ้ายเข้าไปจนถึง popliteal space เอา platinum electrode คล้อง sciatic nerve ไว้ (เอา paraffin ทาเส้นประสาทและกล้ามเนื้อใน popliteal space ไว้ด้วย เพื่อป้องกันน้ำระเหย) ต่อ electrode เข้ากับ stimulator เมื่อทำการทดลองให้กระตุ้น sciatic nerve ด้วยกระแสไฟฟ้า rectangular pulse ที่มีคลื่นกว้าง (duration) 0.2 ms (1/5,000 วินาที) ความถี่ 0.1 Hz (1 ครั้ง/10 วินาที) และความแรงมากพอที่จะกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหดตัวได้สูงสุด ทำการกระตุ้นอย่างน้อย 30 นาที ก่อนเริ่มทำให้เกิด respiratory acidosis, respiratory alkalosis, metabolic acidosis หรือ metabolic alkalosis

การทำให้แมวเกิดภาวะ respiratory acidosis ทำโดยให้แมวหายใจ 5% CO₂ + 95 % O₂ เป็นเวลา 10 นาที ส่วนการทำให้แมวเกิดภาวะ respiratory alkalosis ทำได้โดยเพิ่ม minute ventilation ขึ้น 2-3 เท่า (จนเกิด hyperventilation) เป็นเวลา 10 นาที

การทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis ทำได้โดยฉีดสารละลาย ascorbic acid (vitamin C) 0.5 mol/ลิตร เข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 0.15 mmol/kg./นาที เป็นเวลา 10 นาที ส่วนการทำให้แมวเกิดภาวะ metabolic alkalosis ทำได้โดยฉีดสารละลาย sodium carbonate 0.5 mol/ลิตร เข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 0.08 mmol/kg./นาที เป็นเวลา 10 นาที

กลุ่มที่ 3 มีจำนวน 6 ตัว ใช้สำหรับศึกษาฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อของยา atracurium ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ Tibialis anterior และ soleus และใช้หาค่าความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา กับการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ (หรือการตอบสนองของกล้ามเนื้อ) (dose response relationship) แมวในกลุ่มนี้ถูกทำให้สลบด้วย

α -chloralose 80 มก./กก. และ pentobarbitone sodium 5 มก./กก. ฉีดเข้าช่องท้อง จัดเตรียมแมวเพื่อการทดลองโดยวิธีเช่นเดียวกับการเตรียมแมวในกลุ่มที่ 2 แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และความดันก๊าซของเลือด

กลุ่มที่ 4 มีจำนวน 12 ตัว ใช้สำหรับศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ขณะที่ให้ atracurium ในขนาดของยา และอัตราเร็วการให้ยาที่ทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อทั้งสองถูกกดประมาณ 50% อย่างคงที่ (โดย infuse ยา ความเข้มข้น 100-120 มก/มล. เข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 0.02-0.05 มล./นาที)

จัดการเตรียมแมวเพื่อการทดลอง เช่นเดียวกับการเตรียมแมวในกลุ่มที่ 2 ถ้าให้ยา atracurium หลายครั้ง ต้องฉีดห่างกันไม่น้อยกว่า 1 ชั่วโมง และต้องฉีดภายหลังกล้ามเนื้อหดตัวกลับสู่สภาพปกติไม่น้อยกว่า 30 นาที ปริมาตรที่ฉีดไม่เกินครั้งละ 0.5 มล. แล้วตามด้วยน้ำเกลือสำหรับฉีดเข้าเส้นอีก 0.5 มล. การฉีดยาอื่นๆ ก็ใช้ปริมาณยาน้อยๆ เช่นเดียวกัน

การชักนำให้เกิด respiratory acidosis และ respiratory alkalosis ($n = 6$), metabolic acidosis และ metabolic alkalosis ($n = 6$) ต้องกระทำภายหลังจากที่กล้ามเนื้อถูกกดการหดตัวประมาณ 50% อย่างคงที่เป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที

ข. ยาที่ใช้

ยาต่างๆ ที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ ได้แก่ atracurium besylate (Wellcome), ascorbic acid (Merck), sodium carbonate (Merck), α -chloralose (Sigma), pentobarbitone sodium (Abbott), heparin (Leo)

ค. ค่าสถิติ

ค่าต่างๆ ในรายงานนี้เป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าผิดพลาดมาตรฐาน ($\text{mean} \pm \text{S.E.M.}$) และทดสอบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยใช้ student's t-test ถ้า P-values น้อยกว่า 0.05 ($p < 0.05$) ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการวิจัย

ก. ค่าปกติของความดันก๊าซและความเป็นกรด-ด่างของเลือด

หลังจาก 3 วัน ที่ฝังท่อ PE 60 เข้าเส้นเลือดแดง femoral แมวกลับ

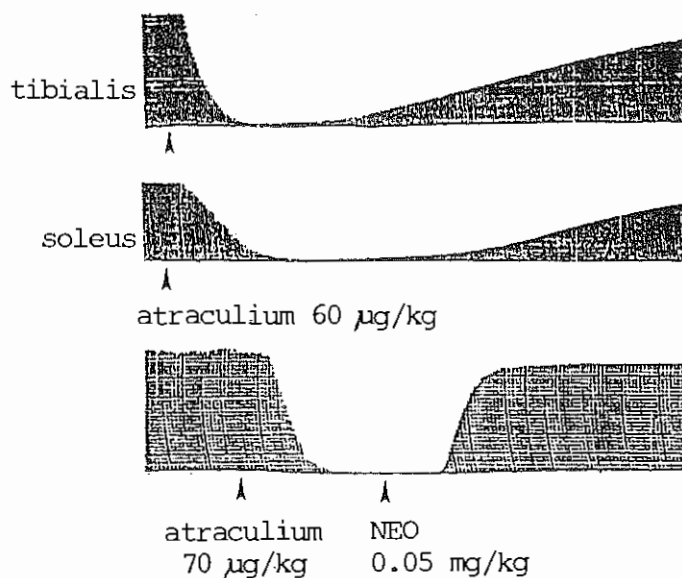
เป็นปกติ วัดค่าความดันก๊าซและค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือดแมว กลุ่มที่ 1 ($n = 10$) ในวันที่ 3 หลังจากผ่าตัด PE 60 ได้ค่าดังนี้ $\text{pH } 7.395 \pm 0.07$, $\text{PaCO}_2 23.01 \pm 0.91$ มม.ปรอท, $\text{PaO}_2 86.7 \pm 2.55$ มม.ปรอท, $\text{HCO}_3^- 13.8 \pm 0.58$ มิลลิโมล/ลิตร และ base excess -7.2 ± 0.67 มิลลิโมล/ลิตร

ข. ผลคลายกล้ามเนื้อของ atracurium

atracurium ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus

รูปที่ 2 ก. การยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่ 90 - 99 % โดย atracurium

ข. การแก้ไขฤทธิ์ของ atracurium ด้วย neostigmine



โดยไม่มี fasciculation และไม่มีการเพิ่มขึ้นของการหดตัวของกล้ามเนื้อนำมาก่อน ผลการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ ถูกแก้ไขได้ด้วย neostigmine (รูปที่ 2)

ค่า onset (ระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาจนถึงจุดที่มีผลสูงสุด), duration (ระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาจนถึงเมื่อการหดตัวได้กลับสู่ค่า 95 % ของปกติ) และ recovery time (ระยะเวลาระหว่างการหดตัวของกล้ามเนื้อกลับสู่ปกติจาก 25 - 75 % ของค่าปกติ) ดังในตารางที่ 1

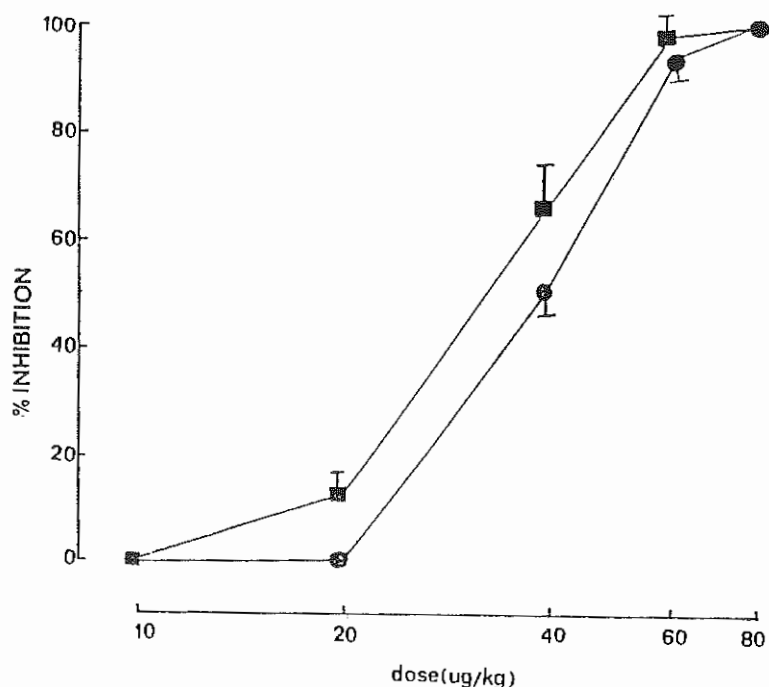
ตารางที่ 1 ค่า onset, duration และ recovery time
ของ atracurium เมื่อวัดที่การยับยั้ง 90-99 %

muscle type (n = 6)	onset (นาที)	duration (นาที)	recovery (นาที)
tibialis anterior	6.67 $\pm$ 0.56	27.83 $\pm$ 2.34	7.5 $\pm$ 0.72
soleus	7.67 $\pm$ 0.42	32.83 $\pm$ 1.70	7.83 $\pm$ 0.54

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา กับร้อยละของการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus แสดงในรูปที่ 3 จากกราฟ ขนาดยา atracurium ที่ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่ 50 % มีค่า 32 และ 39 มก./กก. ตามลำดับ

* ค. ผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ

รูปที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา atracurium กับ ร้อยละของการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior (●) และ soleus (■) (n = 6)



1. กลุ่มที่ไม่ได้รับ atracurium

จากการทดลองพบว่า respiratory alkalosis (n = 6) และ metabolic alkalosis (n = 6) ไม่ทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus เปลี่ยนแปลงเลย (ตารางที่ 2)

Metabolic acidosis (n = 6) ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อทั้งสองน้อยมาก และไม่มียาสำคัญทางสถิติ ส่วน respiratory acidosis (n = 6) ทำให้กล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus หดตัวลดลงเล็กน้อย (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างต่อการหดตัวปกติของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่เกิดจากการกระตุ้นเส้นประสาท sciatic

	% decrease of muscle contraction	
	tibialis anterior (n = 6)	soleus (n = 6)
respiratory acidosis	5.93 ± 1.8(P<0.05)	3.2 ± 1.3(P>0.1)
respiratory alkalosis	0	0
metabolic acidosis	1.4 ± 0.8(p>0.1)	1.1 ± 0.7(p>0.2)
metabolic alkalosis	0	0

2. กลุ่มที่ได้รับ atracurium

จากการทดลองพบว่า respiratory acidosis (pH 7.086 ± 0.019, PaCO₂ 49.22 ± 0.27 มม.ปรอท, PaO₂ 130.15 ± 9.9 มม.ปรอท, HCO₃⁻ 13.22 ± 0.38 มิลลิโมล/ลิตร, base excess -16 ± 0.32 มิลลิโมล/ลิตร) เพิ่มการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus (n=6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

Metabolic acidosis ($\text{pH } 7.082 \pm 0.021$, PaCO_2 24.75 ± 1.34 มม.ปรอท, PaO_2 105.30 ± 7.15 มม.ปรอท, HCO_3^- 6.67 ± 0.83 มิลลิโมล/ลิตร, base excess -22.17 ± 1.02 มิลลิโมล/ลิตร) เพิ่มการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ($n = 6$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างต่อการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่เกิดจากการกระตุ้นเส้นประสาท soleus โดย atracurium

% changes of muscle contraction		
	tibialis anterior ($n = 6$)	soleus ($n = 6$)
respiratory acidosis	$+16.63 \pm 2.33 (\text{p} < 0.05)$	$+15.05 \pm 1.12 (\text{p} < 0.05)$
respiratory alkalosis	$- 4.57 \pm 1.05 (\text{p} > 0.05)$	$- 9.84 \pm 1.09 (\text{p} > 0.05)$
metabolic acidosis	$+21.73 \pm 3.99 (\text{p} < 0.001)$	$+18.34 \pm 1.64 (\text{p} < 0.05)$
metabolic alkalosis	$- 7.70 \pm 2.13 (\text{p} > 0.05)$	$- 8.39 \pm 3.06 (\text{p} > 0.05)$

+ = increase inhibition of muscle contraction

- = decrease inhibition of muscle contraction

Respiratory alkalosis ($\text{pH } 7.503 \pm 0.016$, PaCO_2 17.57 ± 1.06 มม.ปรอท, PaO_2 117.37 ± 8.89 มม.ปรอท, HCO_3^- 13.42 ± 0.79 มิลลิโมล/ลิตร, base excess -6 ± 0.67 มิลลิโมล/ลิตร) ลดการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ($n = 6$) เพียงเล็กน้อย ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

Metabolic alkalosis ($\text{pH } 7.634 \pm 0.009$, PaCO_2 21.4 ± 1.61 มม.ปรอท, PaO_2 95.08 ± 8.14 มม.ปรอท, HCO_3^- 22.53 ± 1.67 มิลลิโมล/ลิตร, base excess 4.32 ± 1.39 มิลลิโมล/ลิตร) ลดการยับยั้งการหดตัวของ atracurium

ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus (n=6) เพียงเล็กน้อย ไม่มีนัยสำคัญสถิติ (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

ถึงแม้ suxamethonium เป็นยาคลายกล้ามเนื้อที่ออกฤทธิ์เร็วและมีฤทธิ์สั้น แต่ suxamethonium ก็เป็นยาคลายกล้ามเนื้อประเภท depolarization blocker จึงมีผลข้างเคียงจากการเกิด depolarization block มากมาย เช่น fasciculation, ปวดกล้ามเนื้อภายหลังผ่าตัด, ความคันในลูกตาและช่องท้องสูงขึ้น, ระคายไปแตสเยื่อในเลือดดำ, ชีพจรช้าและมี myoglobin ออกมากับปัสสาวะ เป็นต้น ส่วนยาคลายกล้ามเนื้อประเภท nondepolarizing blocker อื่นๆ จะออกฤทธิ์ช้ากว่า ระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวกว่า และอาจมีผลข้างเคียงอื่นๆ ซึ่งไม่ได้เกิดจากผลของ depolarization เช่น ชีพจรเร็วขึ้น (gallamine, ancuroonium), ความดันโลหิตลดลง และ/หรือแรงต้านภายในหลอดเลือดลดลง (tubocurarine, metocurine), เพิ่มการหลั่งฮีสตามีน (alcuronium, tubocurarine, metocurine), ยับยั้งการส่งผ่านกระแสประสาทที่ปมประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งปมประสาท sympathetic (tubocurarine, metocurine), ปิดกั้น muscarinic receptor ที่หัวใจ และเกิดผล vagal blockade (gallamine, alcuronium, pancuronium, fazadinium) และถ้าหากผู้ป่วยเป็นโรคตับและ/หรือไต ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาเหล่านี้มักยาวขึ้น เพราะการกำจัดยาเหล่านี้ต้องอาศัยการทำงานของตับและ/หรือไต หรืออาศัยเอ็นไซม์ในเลือดบางอย่าง (เช่น อาศัย pseudocholinesterase ในการทำลาย suxamethonium)

Atracurium เป็นยาคลายกล้ามเนื้อที่มีคุณสมบัติพิเศษ คือ สามารถแตกสลายเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อได้สองวิธีทาง ได้แก่ Hofmann elimination และ ester hydrolysis ทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาไม่ขึ้นกับการทำงานของตับและไต และไม่ขึ้นกับการทำงานของ true และ pseudocholinesterase^{15,16} ยกเว้นถ้าผู้ป่วยมีภาวะตับวายรุนแรงพร้อมกับมีโปรตีนในเลือดต่ำ และการทำงานของเอ็นไซม์ esterase น้อย หรือผู้ป่วยได้รับยายับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ esterases อย่างแรง (เช่น diisopropylfluorophosphate) ผู้ป่วยโรคตับยังอาจมี fluid compartment clearance และการทำงานของไตเปลี่ยนไป ดังนั้นถ้าหากผู้ป่วยได้รับยา atracurium โดยวิธี infusion คิดต่อเป็นเวลานาน ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ atracurium อาจยาวขึ้น^{5,9,17}

จากการทดลองครั้งนี้ atracurium ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibia-
lis anterior และ soleus โดยไม่มี fasciculation และไม่มีอาการกระตุ้นให้กล้ามเนื้อ
ก่อน นอกจากนั้นฤทธิ์ของ atracurium ยังสามารถแก้ไขได้ด้วย neostigmine
แสดงว่า atracurium เป็น non-depolarizing blocker ในทางคลินิกมีรายงานว่า
edrophonium ออกฤทธิ์เร็วกว่าและมีผลข้างเคียงทาง muscarinic น้อยกว่า แต่ neo-
stigmine มีประสิทธิภาพในการแก้ไขดีกว่าและมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า ค่าระยะ
เวลาเห็นผล (onset), ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration) และ ระยะเวลาฟื้นตัว
(recovery time) แสดงอยู่ในตารางที่ 1 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยาคลายกล้ามเนื้ออื่นๆ
จะพบว่า atracurium ออกฤทธิ์ช้ากว่า suxamethonium แต่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์
ยาวกว่า suxamethonium และ vecuronium แต่ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ atra-
curium ยังสั้นกว่าของ pancuronium และ tubocurarine¹⁸⁻²⁰ ดังนั้นถ้าจะใช้
atracurium เพื่อการใส่ท่อเข้าหลอดลม (endotracheal intubation) จะต้องใช้
ขนาดยาสูงขึ้น ซึ่งจะทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น และเพิ่มการหลั่งฮีสตามีน
แต่ผลข้างเคียงกับอัตราเร็วของการให้ยาและ blood flow ด้วย²¹ ขนาด atracurium
ที่พบว่าเพิ่มการหลั่งฮีสตามีนซึ่งเป็นผลให้ผู้ป่วยมีอาการหน้าแดง, ความดันโลหิตต่ำและชีพจร
เร็ว เป็นขนาดที่สูงกว่า 0.6 มก./กก. หรือสูงกว่า 2-3 ED₉₅ ผลข้างเคียงเหล่านี้เกิด
ภายหลังให้ยา ประมาณ 60-90 วินาที และคงอยู่เป็นเวลาประมาณ 5 นาที²²⁻²⁴ ยา
chlorpheniramine 0.1 มก./กก. และ cimetidine 4 มก./กก. ซึ่งเป็น H₁ และ
H₂ receptor antagonist ตามลำดับ เมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดดำก่อนให้ atracurium
15 นาที จะสามารถลดผลข้างเคียงเหล่านี้ได้แต่ไม่สมบูรณ์²⁵⁻²⁶ การลดการหลั่งฮีสตามีน
ทำได้อีกวิธีหนึ่ง โดยฉีด atracurium ซ้ำๆ เป็นเวลานานกว่า 75 วินาที จะสามารถลด
ผลข้างเคียงเหล่านี้ได้^{26,27} อีกวิธีหนึ่งที่เคยมีรายงานว่าอาจช่วยลดการหลั่งฮีสตามีน, ทำ
ให้เห็นผลของยาเร็วขึ้น, และมีฤทธิ์แรงและนานขึ้น คือ ให้ยาขนาดต่ำกว่าขนาดที่ทำให้เกิด
การคลายตัวของกล้ามเนื้อเข้าไปก่อน (ประมาณ 1/10 ของขนาดปกติ) ซึ่งเรียก priming
dose เพื่อให้ยาเข้าไปจับกับ cholinceptors ซึ่งรวมทั้ง spare receptors ที่
neuromuscular junction ประมาณ 70-75 % ส่วนยาที่เหลือให้ใน 4-8 นาทีต่อ
มา²⁸⁻³² ซึ่งจะทำให้เห็นผลคลายกล้ามเนื้อเกิดขึ้นโดยเร็วโดยไม่มีผลต่อระบบไหลเวียน
เลือดมากนัก เพราะมีการหลั่งฮีสตามีนน้อยลง สำหรับ priming dose นั้น อาจให้ก่อน
(pre-induction priming) หรือหลัง (post-induction priming) ยาสลบเพียง
เล็กน้อยก็ได้ แต่ยาคลายกล้ามเนื้อส่วนที่เหลือต้องให้หลังจากให้ยาสลบ อนึ่ง ยังมีองค์

ประกอบกันหลายอย่างที่มีผลต่อการหลังฮีสตามีนด้วย ได้แก่ ชนิดของยาสลบ ความลึกของการสลบ สภาวะ hydration ของผู้ป่วย โรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ก่อน (เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด), การผ่าตัด, และยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น beta blocker, thiopentone และยาต้านฮีสตามีน เป็นต้น

จากการทดลองครั้งนี้นพบว่า การเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และความดันก๊าซของเลือดจากทั้ง respiratory alkalosis, metabolic alkalosis และ metabolic acidosis ไม่มีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อตามปกติของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่เกิดจากการกระตุ้น sciatic nerve ขณะที่ไม่มี atracurium ถึงแม้ respiratory acidosis จะลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเล็กน้อย ($5.93 \pm 1.8 \%$) แต่ยั้งถือว่าน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และความดันก๊าซของเลือดต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อขณะที่มี atracurium

สภาวะ respirator acidosis และ metabolic acidosis เพิ่มการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3) และมากกว่าผลของ respiratory acidosis และ metabolic acidosis ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อทั้งสองตามปกติที่เกิดจากการกระตุ้น sciatic nerve (ตารางที่ 2) อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และความดันก๊าซในเลือดมีผลต่อการออกฤทธิ์ของ atracurium จริง ที่เป็นเช่นนี้อธิบายได้ว่าเพราะ atracurium แยกสลายในสภาวะต่างของร่างกายโดยวิธี Hofmann elimination ได้ดี ดังนั้นเมื่อทำให้ร่างกายเกิดสภาวะ acidosis ไม่ว่าจะจาก respiratory หรือ metabolic ก็ตาม ทำให้ยาแตกสลายโดยปฏิกิริยานี้ช้าลง atracurium จึงอยู่นานขึ้น ทำให้ยาได้ผลมากขึ้น และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานขึ้น Hughes และ Chapple³³ รายงานว่า atracurium แยกสลายโดยวิธี Hofmann reaction ที่ pH 6.9 ช้ากว่าที่ pH 7.6 ถึง 3 เท่า Merrett และคณะ³⁴ และ Stiller และคณะ³⁵ รายงานว่าการแตกสลายของ atracurium ในพลาสมาถูกยับยั้งโดยภาวะ acidosis และการลดอุณหภูมิ (hypothermia) ถ้าลดอุณหภูมิของพลาสมาจาก 37°C เป็น 23°C และ 5°C ค่าครึ่งชีวิตของ atracurium จะเพิ่มขึ้นจาก 18 นาทีเป็น 49 นาที และ 15.5 ชั่วโมง ตามลำดับ ภาวะ acidosis ยังอาจทำให้เอนไซม์ non-specific esterases ทำงานไม่ได้ดี ดังนั้นการแตกสลายของ atracurium โดยวิธี ester hydrolysis อาจลดลงด้วย อนึ่ง การแตกสลายของ atracurium โดยวิธี ester hydrolysis นี้มีความสำคัญไม่น้อยกว่าการแตกสลายโดยวิธี Hofmann reac-

tion เพราะพบว่าค่าครึ่งชีวิตของ atracurium ในพลาสมาซึ่งมีเอนไซม์ non-specific esterases อยู่สั้นกว่าค่าครึ่งชีวิตของ atracurium ใน buffer ซึ่งไม่มีเอนไซม์ อยู่ ถึง 3 เท่า ที่ pH และอุณหภูมิเดียวกัน และถ้าเจือจางพลาสมาด้วย buffer เพียง 1 เท่าตัว จะทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ atracurium นานขึ้นกว่าเดิมหลายเท่า⁹

ส่วนสภาวะ respiratory alkalosis และ metabolic alkalosis ลดการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus เพียงเล็กน้อย อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) (ตารางที่ 3) แสดงว่า สภาวะ alkalosis ไม่ว่าจะเกิดจาก respiratory หรือ metabolic ก็ตาม มีผลต่อ atracurium น้อย ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะว่า atracurium ได้แตกตัวอย่างสมบูรณ์ แล้วในเลือด ทั้งโดยวิธี Hofmann reaction และ ester hydrolysis ที่ pH และ อุณหภูมิของร่างกาย ดังนั้นการเพิ่มความเป็นด่าง (alkalosis) ขึ้น แม้อาจทำให้ atracurium แตกสลายเร็วขึ้นบ้าง แต่คงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญนัก ดังนั้นจึงพบว่า respiratory alkalosis และ metabolic alkalosis ลดการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อทั้งสองเพียง เล็กน้อยโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การทดลองครั้งนี้ อาจมีประโยชน์ทางคลินิก เพราะจะได้ระมัดระวังการใช้ยา atracurium ในผู้ป่วยที่มีภาวะความเป็นกรด-ด่าง และ/หรือความดันก๊าซเปลี่ยนแปลงซึ่ง จะทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาเปลี่ยนไป เช่น ในภาวะ respiratory acidosis acidosis หรือ metabolic acidosis ยาจามีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานขึ้น ส่วนใน ภาวะ respiratory alkalosis หรือ metabolic alkalosis อาจไม่มีผลต่อระยะ ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา หรืออาจทำให้สั้นลงบ้างเล็กน้อย และควรป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยเกิด ภาวะ acidosis หรือ alkalosis ในระหว่างให้ยาสลบและผ่าตัดอยู่

เอกสารอ้างอิง

1. McShefferty J, Nelson PF, Paterson JL, Stenlake JB, Todd JP. Studies on *Leontice leontopetalum* Linn. Part 1. The isolation of the chemical constituents of *Leontice leontopetalum* and some preliminary observations on the pharmacological action of leontice and petaline chloride. J Pharm Pharmac 1956; 8:117.
2. McCorkindale NJ, Magrill DS, Martin-Smith M, Smith SJ,

- Stenlake JB. Petaline. A 7,8-deoxygenated benzyloisoquinoline. Tetrahed Lett 1964; (No.51), 3841.
3. Stenlake JB, Ions-cyclic nucleotides-cholinergy. In : Stoclet JC ed. Advances in Pharmacology and Therapeutics. Oxford and New York, Pergamon Press 1979; 303.
4. Stenlake JB. Atracurium. A contribution to practice. Pharm J 1982; 229:116-20.
5. Ward S, Weatherley BC. Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites. Br J Anaesth 1986; 58:6S-10S.
6. Stenlake JB, Waigh RD, Urwin J, Dewar GH, Coker GG. Atracurium : Conception and inception. Br J Anaesth 1983; 55:3S-10S.
7. Hughes R. Atracurium - The first year. In : Norman J ed. Neuromuscular blockade. Clinic in Anesthesiology 1985; 3:331.
8. Hughes R. Atracurium : An overview. Br J Anaesth 1986; 58 : 2S-5S.
9. Stiller RL, Cook DR, Chakravorti S. In vitro degradation of atracurium in human plasma. Br J Anaesth 1985; 57:1085-8.
10. Caldwell ADS (ed). Atracurium : A review of worldwide clinical experience. Clinician 1986; 4(2):1-39.
11. Ward S, Boheimer N, Weatherley BC, Williams SG. The effect of renal impairment on the disposition of atracurium and its breakdown products. Anesthesiology 1985; 62:A 337.
12. Yate PM, Arnold RW, Flynn PJ, Weatherley BC, Simmonds RJ, Dopson T. Atracurium infusions in the intensive care unit including measurement of plasma landanosine. Anesthesiology 1985; 62:A 313.
13. Chapple DJ, Miller AA, Wheatley PL. Neurological and cardiovascular effects of laudanosine in conscious and anesthetized dogs. Anesthesiology 1985; 62:A 311.
14. ปราโมทย์ ธีรพงษ์, วนิดา วณะวิศิษฐ์, ราตรี สุดทรง. Effect of changes

- in acid - base balance on neuromuscular blockade induced by vecuronium.การประชุมใหญ่ทางวิชาการงานฉลอง 100 ปีศิริราช 2531;526-30.
15. Ward S, Neill EAM. Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (With acute renal failure). Br J Anaesth 1983; 55:1169.
 16. Cook DR, Brandom BW, Stiller RL, Woelfel S, Lai L, Slater J. Pharmacokinetics of atracurium in normal and liver failure patients. Anesthesiology 1984; 61:A 433.
 17. Miller RD. Pharmacokinetics of atracurium and other non-depolarizing neuromuscular blocking agents in normal patients and those with renal or hepatic dysfunction. Br J Anaesth 1986; 58:11S-13S.
 18. Teerapong P, Marshall IG, Harvey AL, et al. The effects of dihydrochandonium and other chandonium analogues neuromuucular neuromuscular and autonomic transmission. J Pharm Pharmac 1979; 31:521-8.
 19. Teerapong P, Wajanawisit W, Sudsuang R, Sanguanrungsirikul S. Effects of changes in acid - base balance on the action of vecuronium in cats. Chula Med J 1988; 32:811-9.
 20. Curran MJ, Donati F, Bevan DR. Onset and recovery of atracurium and suxamethonium - induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. Br J Anaesth 1987; 59:989-94.
 21. Hennis PJ, Stanski DR. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that govern the clinical use of muscle relaxants. Sem Anesth 1985; 4:21
 22. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Moss J, Gionfriddo M. Histamine -releasing potencies of atracurium besylate (BW 33A), metocurine, and d-tubocurarine. Anesthesiology 1982; 57:A 261.
 23. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Moss J, Gionfriddo M. Histamine

- releasing potencies of atracurium, dimethyltubocurarine, and tubocurarine. Br J Anaesth 1983; 55:105S.
24. Waldburger JJ, Nielsen CH, Mulroy MF. Evaluation of atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. Anesthesiology 1984; 61:A 290.
25. Hilgenberg JC, Stoelting RK. Haemodynamic effects of atracurium in the presence of potent inhalation agents. Br J Anaesth 1986; 58:70S-74S.
26. Scott RPF, Savarese JJ, Ali HH, et al . Atracurium : Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. Anesthesiology 1984; 61:A 287.
27. Scott RPF, Savarese JJ, Basta SJ, et al. Clinical Pharmacology of atracurium given in high dose. Br J Anaesth 1986; 58:834-8.
28. Hutton P, Morgan G, El-Hassan K, Black AMS. Speeding the onset of neuromuscular block by alcuronium 1983; 55:918 P.
29. Bevan JC, Doherty WG, Breen PJ, Donati F, Bevan DR. Accelerated onset of pancuronium neuromuscular block and divided doses in infants and children. Anesthesiology 1984; 61: A 312.
30. Nagashima H, Nguyen HD, Lee S, Kaplan R, Foldes FF. Facilitation of endotracheal intubation with atracurium. Anesthesiology 1984; A 289.
31. Mehta MP, Choi W, Gergis SD, Sokoll MD, Adolphson A. Facilitation of rapid check endotracheal intubations with divided dose of non-depolarizing neuromuscular blocking drugs. Anesthesiology 1985; 62:392.
32. Schwartz S, Ilias W, Lackner F, Mayrhofer O, Foldes FF. Rapid tracheal intubation vecuronium : The priming principle. Anesthesiology 1985; 62:392.

33. Hughes R, Chapple DJ. The pharmacology of atracurium ; a new competitive neuromuscular blocking agent. Br J Anaesth 1981; 52:31.
 34. Merrett RA, Thompson CW, Webb FW. In vitro degradation of atracurium in human plasma. Br J Anaesth 1983; 55:61.
 35. Stiller RL, Brandom BW, Cook DR. Determinations of atracurium in plasma by high - performance liquid chromatography. Anesth Analg 1984; 63:572.
-