

## ATRACURIUM, VECURONIUM VE ATRACURIUM- VECURONIUM KOMBİNASYONUNA SINGLE TWITCH VE TOF CEVAPLARI

Dr. Nergiz KÜÇÜK(\*)  
Dr. Sebahattin ÜSLU (\*\*)

### ÖZET :

*Bazı non-depolarizan kas gevşeticilerin kombinasyonlarının sinerjistik etkili olduğu bilinmektedir. Vecuronium-Atracurium kombinasyonunun nöromüsküler bloker etki süresini üç grup hasta üzerinde karşılaştırmalı olarak araştırdık. Hastalarda 1x ED95 dozda Atracurium (A), Vecuronium (V) ve Atracurium-Vecuronium (VA) verildi. Nöromüsküler ileti TOF-Guard Neuromuscular Transmission Monitor ile izlendi. Maksimum blok zamanı A grubunda istatistiksel olarak daha uzun bulundu. Kombinasyona ait T% 10'a ulaşma zamanı her iki ajana ait sürelerin toplamından daha fazla idi. Elde ettiğimiz sonuçlar bu iki ilacın sinerjistik olduğunu gösterir*

**Anahtar Kelimeler:** Atracurium, Vecuronium, Nöromüsküler blok.

### GİRİŞ

Atracurium bezyliisoquinolinium, vecuronium ise steroid grubundan non-depolarizan kas gevşeticilerdir. Metabolizmaları dışında her iki kas gevşetici arasında önemli fark yoktur (1). Entübasyonun makul sürede gerçekleştirilebilmesi, operasyon sırasında yeterli nöromüsküler blok derinliğinin sağlanabilmesi ideal kas gevşeticide aranan özelliklerdir (2). Hızlı indüksiyon istendiğinde bu ilaçların maksimal etki süresi 3-4 dakika olması nedeniyle uygun sayılmazlar. Suxamethonium 60 saniye gib kısa bir sürede etkili olmakla birlikte; maling hiphertermiyi tetikleme, atipik pseudokolinesteraz genotipi, K serum dü-

(\*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı  
Öğretim Üyesi, Yard. Doç.

(\*\*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı  
Başkanı, Prof.

#### Yazışma Adresi:

Yard. Doç. Dr. Nergiz Küçük  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı  
25240 ERZURUM

zeyini artırma gibi istenmeyen yan etkileri olan depolarizan özellikte kas gevşetici olması nedeniyle ideal sayılmaz.

Farklı moleküler yapıdaki bazı depolarizan kas gevşeticilerin birlikte kullanılmasıyla sinerjistik etkinin ortaya çıktığı değişik çalışmalarla gösterilmiştir (3,4). Bu çalışma ile yukarıda sözü edilen kas gevşeticilerin kombinasyonunun daha iyi nöromüsküler blok düzeyi sağlayıp sağlamadığını araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Hastane Etik kurulundan izin alınarak, ASA I-II grubundan, yaşları 18-46 arasında değişen 30 hasta elektif cerrahi girişim için hazırlandı ve çalışmaya dahil edildiler. Renal, hepatik, kardiyovasküler ve nöromüsküler hastalığı olan, kas gevşeticilerle etkileşimi olduğu bilinen ilaçlardan birini kullanmış ve obez olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Operasyondan 45 dakika önce 0.08 mg/kg midazolam, 0.01 mg/kg atropin premedikasyon amacıyla i.m. yapıldı. Anestezi induksiyonu 6 mg/kg thiopental ve 0.05-0.10 mg fentanyl ile sağlandı. Fio<sub>2</sub> 0.4 olacak şekilde N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> karışımı ve % 1 isoflurane ile maske yoluyla havalandırılmaya geçildi. Hastalar Nihon-Kohden marka monitör ile ECG, mixed venöz O<sub>2</sub> saturasyonu (pulse oximetre), end-tidal CO<sub>2</sub> ve santral ve periferik ısılar yönünden monitörize edildi. Ventilasyon end-tidal CO<sub>2</sub> 35-40 mmHg arasında olacak şekilde yapıldı. Özofagus ısı 36.5 C nin, periferik ısı da 32.5 C'nin altına düşmemesine dikkat edildi. Kan basıncı non-invaziv osilometrik metodla 3 dakikada bir ölçüldü. İndüksiyonu takiben ulnar sinir TOF-Guard Neuromuscular transmission monitor (Biometer International Denmark) sinir stimülatörü ile uyarılarak adductor pollicis kasının kontrol single twich-tekli uyarılara yanıt yüksekliği ve TOF (Train-Of-Four)-Dörtlü zincir uyarılara yanıt % 100'e kalibre edildi. Hastalar üç gruba ayrılarak, herbir ilaç için 1xED95 olan 80 microg/kg Norcuron (N), 340 microg/kg Atracurium (A) ve 80 microg/kg Norcuron-340 microg/kg Atracurium (VA) olmak üzere, farklı enjektörlerle 10 saniye içinde verildi. Twich yüksekliği % 5 oluncaya kadar geçen zaman (maximum blok -% 95- zamanı) % 95 B(dk) kaydedildi. Hastalar entübe edildiler. Twich yüksekliği % 10'a (T% 10) ulaştığında herbir kas gevşetici ilacın % 25'i hastalara yapıldı. Ayrıca twich yüksekliğinin ilk kez % 10'ulaşma zamanı T<sub>1</sub> % 10 (dk) ikinci kez % 10'a ulaşma zamanı T<sub>2</sub> % 10 (dk), dörtlü yanıtın % 25'e ulaşma zamanı T % 25 (dk), % 25'den % 75'e ulaşma zamanı T % 25-% 75 (dk) kaydedildi. Operasyonun beklenenden erken bitmesi halinde nöromüsküler blok 15 microg/kg neostigmine ve 7 microg/kg atropine ile antagonize edildi.

## BULGULAR

Hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, ağırlık ve ortalama operasyon süreleri bakımından istatistiksel fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta grupları ve kas gevşetici dozları.

Gruplar	ATR (A) n=6	VEC(V) n=5	VEC+ATR (VA) n=19
Yaş (ortalama)	26	32	29
Cinsiyet (K/E)	3/3	3/2	9/10
Ağırlık (kg)	68.83±4.91	62.16±3.62	70.23±5.83
Doz (microg/kg)	340	80	80±340
Oper. süresi (dk)	58.5±5.34	55.3±4.98	62.8±9.35

Hasta gruplarında maksimum etkinin elde edildiği zaman ve blok süreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. A grubunda 2 hastada % 95 Blok sağlanamadı. % 95 Blok zamanı en uzun A, en kısa VA grubunda bulundu. % 95 Blok zamanı VA grubu ile A grubu arasındaki farklılığı istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu tesbit edildi ( $P<0.01$ ) A ile V grupları arasındaki blok zamanı da istatistiksel olarak anlamlı idi. ( $p<0.05$ ) Ancak V ve VA grupları arasında maksimum blok zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p>0.05$ )

$T_1$  %10 ve  $T_2$  % 10 zamanları VA grubunda A ve V gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu ( $p<0.01$ ). VA grubunda T% 10 civarında yeterli kas gevşemesi ortalama 45 dakika sürdü. A ve V grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu. ( $p>0.05$ )

TOF % 25'e VA kombinasyonunda, A ve V grubundan daha uzun bir sürede ulaşıldı. Bu süre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu. ( $p<0.01$ )

A grubunda 1, V grubunda 1 ve VA grubunda 8 hastada operasyon beklenenden erken zamanda tamamlandı ve hastalar en az T % 10 olduğundan dekürrize edildiler. Neostigmin ve atropin'e cevap açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp, TOF % 25-75 süreleri sırasıyla 7.6 dk, 5.8 dk ve 9.7 dk idi. Diğer 20 hasta nöromüsküler bloke edici ajanların etkisinden spontan olarak kurtuldular. Bunlarda da TOF % 25-75 arasında zamanları arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 2). Ayrıca TOF % 25-75 zamanı bakımından gruplar arasında farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Operasyon ortalama 60 dakika sürdüğünde VA grubunda kullanılan ilaç miktarının kombinasyondaki herbir ilaç için maksimal % 40 oranında azalabileceği tesbit edildi.

Tablo 2: Etki başlama zamanı ve etkiden kurtulma zamanı.

Gruplar	ATRACUCURIUM n=6	VECURONIUM n=5	VEC+ATR (VA) n=19
%95 B (sn)	196.5±18.91	116.7±16.31	103.8±8.72
T1% 10 (dk)	17.5±2.31	19.3±6.11	48.2±3.10
T2 % 10 (dk)	16.3±1.42	19.6±2.43	44.7±1.24
TOF % 25 (dk)	19.9±1.91	22.7±2.34	46.2±4.01
TOF % 25-75 (dk)	9.1±0.54	8.5±0.45	9.7±0.76

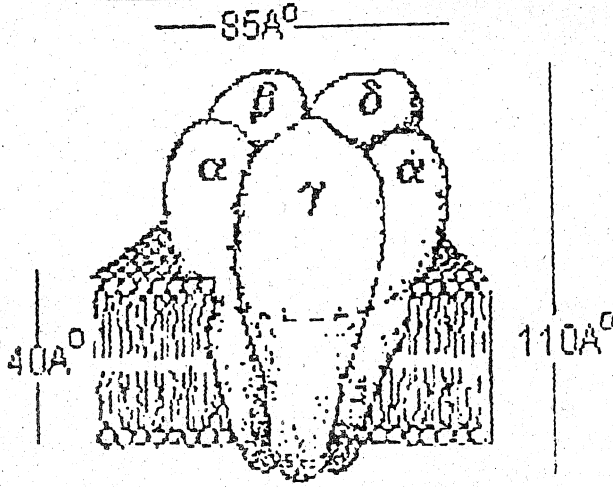
## TARTIŞMA

İki kompetitif kas gevşetici ilaç birlikte kullanıldığında sonuçta elde edilen etki, herbir ilacın tek başına oluşturdukları etkilerin toplamından daha fazla ise bu iki kas gevşeticinin sinerjistik olduğu söylenir (1,2,8).

Atracurium ve vecuronium kombinasyonlarının sinerjistik etkili olduğu birçok çalışma ile ortaya konulmuştur (2,5,7). Meretoja ve ark. yaptıkları çalışmalarında priming dozda mivacuriumdan sonra pancuroniumun etkisinin % 100-150 oranında arttığını (9), çocuklarda vecuronium dozunu (10), kişisel atracurium doz-cevap eğrisini (13), çocuklarda atracurium-vecuronium sinerjizmini (2) ve aynı gruptan iki ilacın birlikte beklenildiği gibi additif değil sinerjist etki gösterebileceğini atracurium ve mivacurium kombinasyonunda ortaya koymuşlardır (6). Sürekli yeni bilgilerin elde edildiği kas gevşeticiler konusunda, ilaçların kombinasyonlarının kullanımını gündemde olup, sinerjizmin derecesi tahmin edilemeyeceğinden rutin klinik kullanımdan önce herbir ilaç kombinasyonu için ayrı çalışmaların yapılması gerekmektedir (6).

Elde ettiğimiz bulgulara göre heriki ilacın 1x ED95 kombinasyonu ile VA grubunda V ve A grubuna göre daha kısa sürede % 95 Blok düzeyine ulaşılmıştır. Ancak doz 2x ED95'e çıkarıldığında bu sürenin daha da kısaltılabileceği düşünülebilir. Bu durumda bloktan kurtulma süresinin de bazen istenmeyecek oranda uzaması beklenebilir. Theroux ve ark. süksinilkolin, vecuronium, mivacurium ve vecuronium-mivacurium kombinasyonunu kullanarak hızlı entübasyondaki etkilerini karşılaştırmışlar ve kombinasyonun 2xED95'i maksimum blok zamanını 45 saniyeye kadar kısaltılabilmiş, ancak blok süresi 60 dakikaya kadar uzamıştır (5).

Kas gevşeticiler arasındaki sinerjizmi açıklayan hipotezlerden en fazla kabul edilenlerden birisi şöyle açıklanabilir, postsinaptik asetilkolin reseptörü üzerindeki alfa alt ünitelerinden birisine kompetitif antagonistlerden biri bağlandığında reseptör aktivasyonunun bloke edilmesi mümkündür. İkinci bir ilacın aynı reseptördeki diğer alfa alt ünitesine bağlanması güçleşir. Bu nedenle bloke edilebilen reseptör sayısı artmış olur. Böylece sinerjizm ortaya çıkar (Şekil 1). Sonuç olarak blok çözünme süresi de uzar. Örneğin; bezyliqinolinium molekülünün reseptöre



Şekil 1: Nikotinik asetilkolin reseptörünün yapısı.

bağlanması ile steroid molekülünün ikinci alfa ünitesine bağlanması azalır (2,6). Bu teori kombinasyondaki ilaçların eşit etkili dozlarının neden daha fazla sinerjistik etki gösterdiğini açıklar (2). Diğer bir teori de iki ilacın alfa alt üniteslerinden ayrılmasında farklılık olduğunu iddia etmektedir (1,8).

Çalışmamızda diğer çalışmalarda önerilen sinerjizmin en fazla görüldüğü eşit etkili dozların oranına uyularak Atracurium ve Vecuronium 4: 1 ug/ug bazında hesaplanarak kullanıldı (2).

Kas gevşetici kombinasyonunun idamede kullanılacak dozlarının ne kadar olması gerektiği konusunda bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Hastada 1 saat içinde T % 10-15 düzeyini sürdürebilmek için gereken doz uzun, orta ve kısa etkili non-depolarizan kas gevşeticiler için sırasıyla ED95'in 0.6-0.4, 2.0-1.8 ve 8-6 katı olduğundan (2), kullandığımız ilaç kombinasyonunun orta etkili kas gevşetici karakter gösterdiği söylenebilir.

Sonuç olarak; kullandığımız sinerjistik etkili kas gevşetici kombinasyonu orta etkili bir non-depolarizan kas gevşetici olarak kullanılabilir. Entübasyon için gerekli kas gevşemesinin daha kısa sürede sağlanabilmesi, ameliyat için yeterli blok derinliğinin uzun süre devam ettirilebilmesi ve rekürarizasyon riski olmadan nöromüsküler bloğun çözülebilmemesi kombinasyonun rutin klinik uygulamada faydalı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca ilaç kullanımının % 40 civarında azaltılabileceği de gözönüne alınmalıdır.

## SUMMARY

### SIGLE TWITCH AND TOF RESPONSES TO ATRACURIUM, VECURONIUM AND ATRACURIUM-VECURONIUM COMBINATION

Synergism exists between some combinations of non-depolarizing muscle relaxants. To test the clinical duration of neuromuscular block action of Vecuronium-Atracurium combination we compared three groups of patients. 1x ED95 of Atracurium (A), Vecuronium (V) ve Vecuronium-Atracurium combination were given to patients. Neuromuscular response were monitored by TOF-Guard Neuromuscular Transmission Monitor. Maximum neuromuscular block time was satistically longer in A group. In group VA T% 10 time was greater than A T % 10 time plus VT % 10 time. Our results indicate that this combination has synergistic character.

**Key Words:** Atracurium, Vecuronium, Neuromuscular block.

## KAYNAKLAR

- 1- Pollard BJ: Which drug-steroid or benzyliquinolinium? *Intensive Care Med* 19: 86-90, 1993
- 2- Agoston S. Et al.: Clinical experiences with norcuron 1983.
- 3- Taylor P. (Ed.): Are neuromuscular blocking agents more efficous in pairs? *Anesthesiology* 63: 1-3, 1985
- 4- Meretoja OA, Brandom BW, Taivainen T, Jalkalenen L: Synergism between atracurium and vecuronium in children. *B J Anaesth* 71: 440-442, 1993
- 5- Theroux ex al: Comparison of rapid endotracheal intubations using succinylcholine, mivacurium, and vecuronium to combinations of mivacurium and vecuronium. *Anesth Analg* 78: S436, 1994
- 6- Jalkanen L et al: Synergism between atracurium and mivacurium compared with that between vecuronium and mivacurium. *Anesth Analg* 79: 998-1002, 1994
- 7- Meretoja OA, Taivanien T, Jalkanen L and Wirtavuori K: Synergism between atracurium and vecuronium in infants and children during nitrous oxide-oxygen-alfentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 73: 605-607, 1994
- 8- Waud BE, Waud DR: Interactions among agents that block end-plate depolarization competitively. *Anaesth* 63: 1-3, 1985

9- Brandom BW, Meretoja OA, Taivainen T, Wirtavouri K: Accelerated onset and delayed recovery of neuromuscular block induced by mivacurium preceded by pancuronium in children. *Anesth Analg* 76: 998-1003, 1993

10- Meretoja OA, Wirtavouri K, Neuvonen PJ: Age dependence of dose-response curve of vecuronium in pediatric patients during balanced anaesthesia. *Anesth Analg* 67: 21-26, 1988

11- Meretoja OA, Wirtavouri K: Two-dose technique to create an individual dose-response curve for atracurium. *Anaesth* 70: 732-736, 1989