

ผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง ต่อการออกฤทธิ์ของเวคูโรเนียมในแมว

ปราโมทย์ ธีรพงษ์*

ราตรี สุดทรง**

วนิดา วนะวิศิษฐ***

เสน่ห์ สงวนรังศิริกุล**

Teerapong P, Wajanawisit W, Sudsuang R, Sanguanrungririkul S. Effects of changes in acid-base balance on the action of vecuronium in cats. Chula Med J 1988 Sep; 32 (9) : 811-819

This study was to assess the effects of respiratory and metabolic acidosis and alkalosis on the neuromuscular blocking action of vecuronium (Org-NC 45) in the anaesthetized cat. After a slow infusion of vecuronium until a constant depression of muscle contraction was obtained, the inhalation of 5 % CO₂ + 95 % O₂ for 10 minutes, which induced respiratory acidosis (pH 7.07 ± 0.02, pCO₂ 51.82 ± 2.04 mmHg), significantly increased the vecuronium steady state block by 37.73 ± 2.40 % in the tibialis (p<0.001) and 44.96 ± 1.85 % in the soleus (p<0.001), whereas the increased minute ventilation 2-3 fold (hyperventilation) for 10 minutes, which induced respiratory alkalosis (pH 7.481 ± 0.019, pCO₂ 20.34 ± 1.59 mmHg), non - significantly decreased the vecuronium steady state block by 10.78 ± 1.14 % in the tibialis (p>0.05) and 13.04 ± 0.38 % in the soleus (p>0.05). At the same constant block of vecuronium pretreatment, infusion of 0.15 mmol/kg/min of 0.5 mol/l ascorbic acid for 10 min, which produced metabolic acidosis (pH 7.091 ± 0.081, pCO₂ 28.62 ± 1.44 mmHg), significantly increased the vecuronium steady state block by 26.40 ± 3.12 % in the tibialis (p<0.05) and 29.69 ± 2.95 % in the soleus (p<0.01), whereas infusion of 0.08 mmol/kg/min of 0.5 mol/l sodium carbonate for 10 min, which produced metabolic alkalosis (pH 7.611 ± 0.033, pCO₂ 22.88 ± 1.94 mmHg), significantly decreased the vecuronium steady state block by 14.28 ± 1.47 % in the tibialis (p<0.05) and 22.14 ± 0.95 % in the soleus (p<0.05). It is suggested that respiratory acidosis or metabolic acidosis may increase vecuronium block in clinical situation leading to more difficult recovery from the block.

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

** ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** วิทยาลัยการแพทย์ โรงพยาบาลกลาง กรุงเทพมหานคร

Vecuronium (Org-NC 45) คือ 1-[(2 β , 3 α , 5 α , 16 β , 17 β)-3, 17-bis (acetyloxy)-2-(1-piperidiny)-androstano-16-yl]-1-methyl-piperidinium bromide ซึ่งพัฒนาโดย Savage และคณะ⁽¹⁾ ยามีสูตรโครงสร้างต่างจาก pancuronium ตรงที่เป็น 16 β -monquarternary analogue

ของ pancuronium ซึ่งเป็นสาร bisquarternary (รูปที่ 1) Vecuronium ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนโลหิตน้อยมาก ในสัตว์ทดลอง⁽²⁻⁶⁾ และในคน⁽⁷⁻¹³⁾ และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่า pancuronium⁽¹⁴⁾

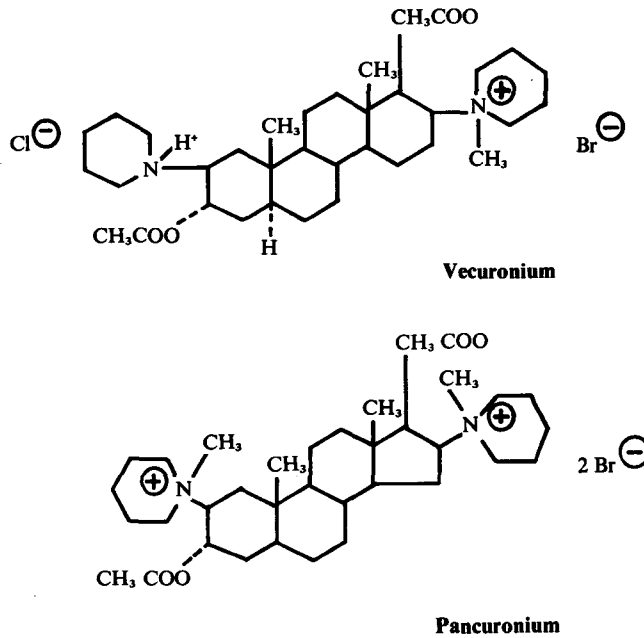


Figure 1 Comparison of the chemical structures of vecuronium and pancuronium.

เนื่องจากมีผู้ศึกษาอิทธิพลของความเป็นกรด-ด่างต่อฤทธิ์ของ vecuronium น้อยมาก⁽¹⁵⁾ และรายงานต่าง ๆ เกี่ยวกับผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรดและด่างต่อการออกฤทธิ์ของยากล้ามเนื้ออื่น ๆ ยังขัดแย้งกันอยู่มาก⁽¹⁶⁻²⁹⁾ การศึกษาครั้งนี้จึงมีจุดประสงค์ที่จะดูผลของ respiratory acidosis, respiratory alkalosis, metabolic acidosis และ metabolic alkalosis ต่อฤทธิ์กล้ามเนื้อของ vecuronium

วัสดุและวิธีการ

ก. การเตรียมสัตว์ทดลอง

การวิจัยครั้งนี้ ใช้แมวเป็นสัตว์ทดลอง น้ำหนักระหว่าง 1.5-3.5 กิโลกรัม ทั้งเพศผู้และเพศเมีย, และแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 มีจำนวน 10 ตัว ใช้สำหรับศึกษาค่าความ

ดันก๊าซปกติ (blood gases) และค่าความเป็นกรด-ด่าง (blood pH) ปกติของเลือด แมวในกลุ่มนี้ได้รับ pentobarbitone sodium 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (มก./กก.) ฉีดเข้าช่องท้อง หลังจากแมวสลบแล้ว ทำการผ่าตัดและใส่ท่อ polyethylene tube-60 (PE 60) ซึ่งมีน้ำเกลือผสม heparin บรรจุอยู่เข้าหลอดเลือดแดง femoral เย็บปิดแผลปล่อยให้ฟื้นและให้อาหารเลี้ยงดูตามปกติ ฉีด procain penicillin G 200,000 ยูนิต เข้ากล้ามเนื้อวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน ในวันที่ 3 ดูดเลือดจากท่อนี้ในปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร (มล.) และนำมาวัดความดันก๊าซและความเป็นกรด-ด่างของเลือดด้วยเครื่อง Corning 175 automatic pH/blood gas system

กลุ่มที่ 2 มีจำนวน 6 ตัว ใช้สำหรับศึกษาฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อของยาต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ Tibialis anterior และ soleus และใช้หาความสัมพันธ์ระหว่างขนาด

ยากับการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ (หรือการตอบสนองของกล้ามเนื้อ) แมวในกลุ่มนี้ถูกทำให้สลบด้วย α -chloralose 80 มก./กก. และ pentobarbitone sodium 5 มก./กก. ฉีดเข้าช่องท้อง

กลุ่มที่ 3 มีจำนวน 12 ตัว ใช้สำหรับศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ขณะที่ไม่มี vecuronium (6 ตัว สำหรับศึกษาผลของ respiratory acidosis และ alkalosis และอีก 6 ตัว สำหรับศึกษาผลของ metabolic acidosis และ alkalosis) แมวในกลุ่มนี้ถูกทำให้สลบด้วย α -chloralose 80 มก./กก. ผสมกับ pentobarbitone sodium 5 มก./กก. ฉีดเข้าช่องท้อง (และในขณะที่ทดลอง หากจำเป็นแมวอาจได้รับ pentobarbitone sodium 0.1 มก. ของ 60 มก.% เข้าทางเส้นเลือดดำ) เมื่อแมวสลบ จัดแมวให้อยู่ในท่านอนหงายเจาะหลอดลมที่ลำคอ ใส่ท่อ cannula แล้วต่อเข้ากับเครื่องช่วยหายใจ (Narco Pressure Respirator) และยังใช้เป็นช่องทางสำหรับดูด เอาสิ่งขับต่างๆ ของหลอดลม ตั้งเครื่องช่วยหายใจให้มี tidal volume เหมาะสำหรับแมวแต่ละตัว (30 - 60 มล.) และมีความถี่ที่เหมาะสมที่ทำให้ได้ค่าความดันก๊าซ และความดันกรด-ด่างของเลือดปกติ ใส่ท่อ PE 60 เข้าหลอดเลือดแดง femoral ข้างขวา แล้วต่อกับ pressure transducer (Statham P 23 AA) ซึ่งส่งสัญญาณไปบันทึกบน Beckman Dynograph (type RM) ใส่ท่อ PE 60 อีกท่อหนึ่งเข้าหลอดเลือดดำ femoral ข้างขวา เพื่อใช้สำหรับให้ยาแก่แมว และอีกท่อหนึ่งเข้าหลอดเลือดดำ jugular ข้างขวา เพื่อใช้สำหรับให้ ascorbic acid หรือ sodium carbonate โดยวิธี infusion เพื่อเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างของเลือดเตรียมกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อขาที่หดตัวเร็วและช้าตามลำดับ โดยใช้กรรไกรเปิดผิวหนังที่บริเวณข้อเท้าข้างซ้าย แยกกล้ามเนื้อทั้งสองให้เป็นอิสระจากกล้ามเนื้อรอบข้าง แล้วตัดเอ็นของกล้ามเนื้อให้หลุดจากที่ยึดตรงข้อเท้า ผูกปลายเอ็นแล้วไปผูกต่อกับ Force Displacement Transducer (Grass FT 10) ยึดข้อเข้าและข้อเท้าด้วยสกรูให้แน่นอยู่กับที่ในแนวนอน เตรียม sciatic nerve โดยใช้กรรไกรแหวกต้นขาด้านนอกข้างซ้ายเข้าไปจนถึง popliteal space เอา platinum electrode คล้อง sciatic nerve ไว้ (เอาน้ำมัน paraffin ทาเส้นประสาทและกล้ามเนื้อใน popliteal space ไว้ด้วย เพื่อป้องกันน้ำระเหย) ต่อ electrode เข้ากับ stimulator เมื่อทำการทดลองให้กระตุ้น sciatic nerve ด้วย rectangular pulse ที่มีความกว้าง (duration) 0.2 ms (1/5,000 วินาที) ความถี่ 0.1 Hz (1 ครั้ง/10 วินาที) และความแรงมาก

พอที่จะกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหดตัวได้สูงสุด 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/กก./นาที เป็นเวลา 10 นาที ส่วนการทำให้แมวเกิดภาวะ metabolic alkalosis ทำได้โดยฉีดสารละลาย sodium carbonate 0.5 mol/ลิตร เข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 0.08 mmol/กก./นาที เป็นเวลา 10 นาที

กลุ่มที่ 4 มีจำนวน 12 ตัว ใช้สำหรับศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็น กรด-ด่างต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ขณะที่ไม่มี vecuronium ในขนาดของยาและอัตราเร็วการให้ยาที่ทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อทั้งสองถูกกดประมาณ 50% อย่างคงที่ (โดย infuse ยา ความเข้มข้น 10 มก./มล. เข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 0.05-0.10 มล./นาที)

จัดการเตรียมแมวเพื่อการทดลอง เช่นเดียวกับ การเตรียมแมว ในกลุ่มที่ 2 (ทั้งกล้ามเนื้อเส้นประสาท และใส่ cannula) ถ้าให้ยา vecuronium หลายครั้งต้องฉีดห่างกันไม่น้อยกว่า 1 ชั่วโมง และต้องฉีดภายหลังกล้ามเนื้อหดตัวกลับสู่สภาพปกติไม่น้อยกว่า 30 นาที ปริมาตรที่ฉีดไม่เกินครั้งละ 0.5 มล. แล้วตามด้วยน้ำเกลือสำหรับฉีดอีก 0.5 มล. การฉีดยาอื่น ๆ ก็ใช้ปริมาณยาน้อย ๆ เช่นเดียวกัน

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

ข. ยาที่ใช้

ยาต่าง ๆ ที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ได้แก่ vecuronium bromide (Organon), ascorbic acid (Merck), sodium carbonate (Merck), α -chloralose (Sigma), pentobarbitone sodium (Abbott), heparin (Leo)

ค. ค่าสถิติ

ค่าต่าง ๆ ในรายงานนี้เป็นค่าเฉลี่ย \pm ค่าผิดพลาดมาตรฐาน (mean \pm S.E.M.) และทดสอบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยใช้ student's t-test ถ้า P-values ที่น้อยกว่า 0.05 ($p < 0.05$) ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการวิจัย

ก. ค่าปกติของความดันก๊าซและความเป็นกรด - ด่างของเลือด

หลังจาก 3 วัน ที่ฝังท่อ PE 60 เข้าเส้นเลือดแดง femoral แมวได้กลับเป็นปกติวัดค่าความดันก๊าซและค่าความเป็นกรด - ด่างของเลือดแมวกุุ่มที่ 1 ($n = 10$) ในวันที่ 3 หลังจากฝังท่อ PE 60 (ตารางที่ 1)

Table 1 Normal arterial blood gas of the intact cats.

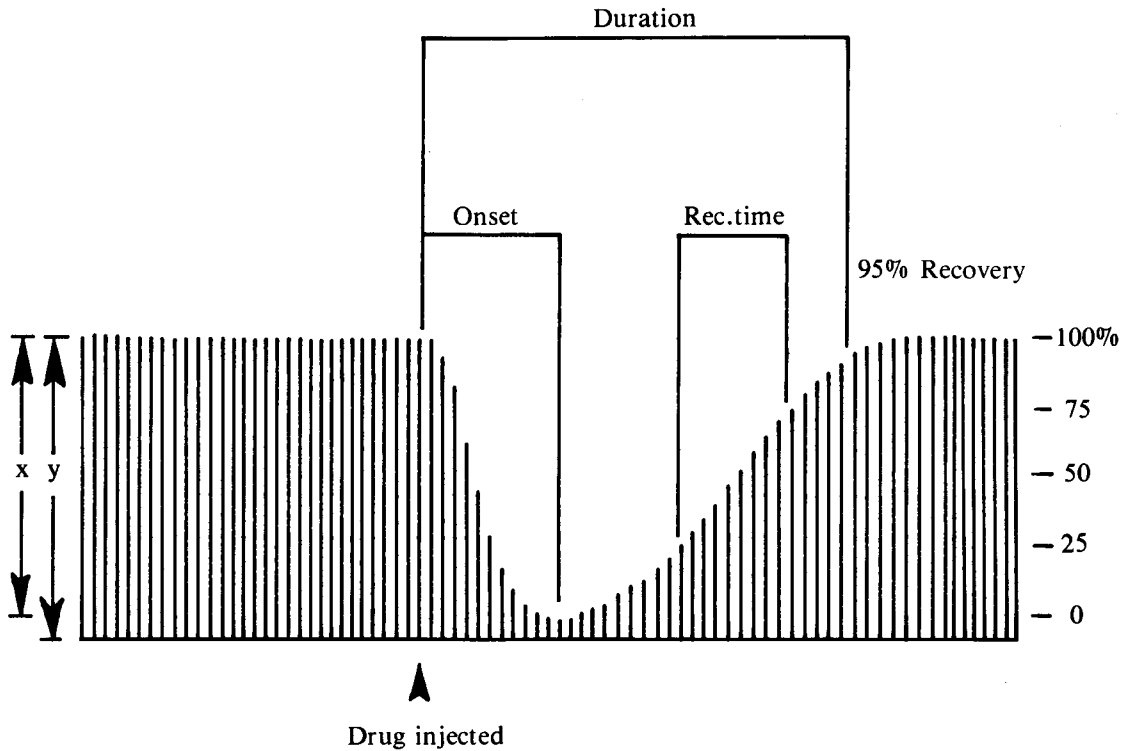
| Cat No. | pH (unit) | pO ₂ (mmHg) | pO ₂ (mmHg) | HCO ₃ ⁻ (mmol/l) | B.E. (mmol/l) |
|-----------|--------------|---------------------------|---------------------------|---|------------------|
| 1 | 7.40 | 21.1 | 93.8 | 12 | -8 |
| 2 | 7.367 | 16.1 | 80.1 | 13 | -8 |
| 3 | 7.421 | 25.2 | 80.9 | 16 | -4 |
| 4 | 7.351 | 23.6 | 74.8 | 12 | -10 |
| 5 | 7.389 | 23.9 | 82.5 | 13 | -9 |
| 6 | 7.42 | 23.5 | 97.7 | 15 | -7 |
| 7 | 7.416 | 22.6 | 82.1 | 11 | -4 |
| 8 | 7.39 | 22.4 | 86.3 | 14 | -9 |
| 9 | 7.395 | 27.8 | 87.2 | 17 | -6 |
| 10 | 7.405 | 23.9 | 101.6 | 15 | -7 |
| \bar{x} | 7.395 | 23.01 | 86.7 | 13.8 | -7.2 |
| S.E.M. | 0.007 | 0.91 | 2.55 | 0.58 | 0.61 |

ข. ผลกลายกล้ามเนื้อของ vecuronium

Vecuronium ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus โดยไม่มี fasciculation และการเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเกิดขึ้นก่อน ค่า onset, duration และ recovery time ที่ขนาดยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ 90% - 99% ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 และกราฟแสดงความ

สัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับปริมาณการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อทั้งสองแสดงในรูปที่ 2 จากกราฟขนาดของ vecuronium ที่ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่ 50% มีค่า 9.1 และ 8.5 มก./กก. ตามลำดับฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อของ vecuronium นี้ สามารถแก้ไขได้ด้วย neostigmine

Table 2 Onset, duration and recovery time of vecuronium at 90-99% inhibition. (n = 6)



| Drug | muscle type | onset (min) | duration (min) | recovery (min) |
|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|
| Vecuronium | Tibialis | 5.67 ± 0.21 | 22.83 ± 2.48 | 6.83 ± 0.40 |
| (Org-NC 45) | Soleus | 6.50 ± 0.34 | 22.67 ± 2.06 | 6.17 ± 0.40 |

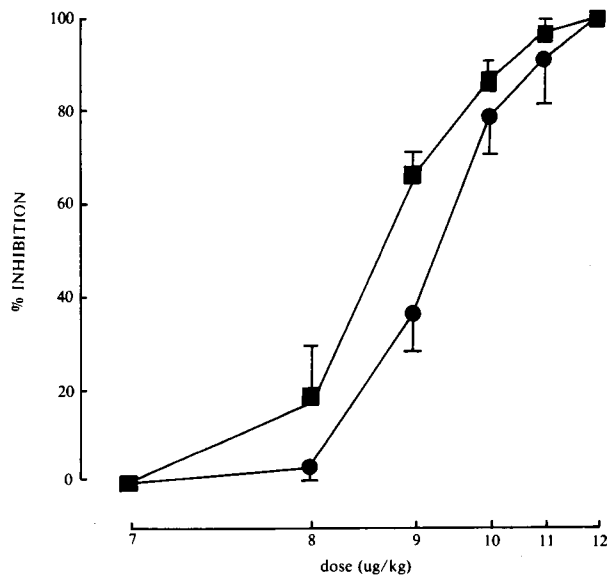


Figure 2 Dose-inhibition curves for vecuronium (Org-NC 45) on the responses of the tibialis anterior (●) and soleus (■) muscles to single shock stimulation of the sciatic nerve (0.1 Hz.). Each point represents the mean ± SEM of six determinations.

ก. ผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด - ต่าง ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ

I. กลุ่มที่ไม่ได้รับ Vecuronium

จากการทดลองพบว่า respiratory alkalosis (n = 6) และ metabolic alkalosis (n = 6) ไม่ทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus เปลี่ยนแปลงเลย (ตารางที่ 3) metabolic acidosis (n = 6) ทำให้กล้ามเนื้อ

tibialis anterior และ soleus หดตัวลดลงน้อยมาก ($1.4 \pm 0.8\%$ และ $1.1 \pm 0.7\%$ ตามลำดับ) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.1$ และ 0.2 ตามลำดับ) ส่วน respiratory acidosis ทำให้กล้ามเนื้อ soleus หดตัวลดลงเล็กน้อย ($3.2 \pm 1.3\%$) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.1$) แต่ทำให้กล้ามเนื้อ tibialis anterior หดตัวลดลง $5.93 \pm 1.8\%$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

Table 3 Effects of changes in acid-base balance on the twitch contraction of the tibialis anterior and soleus muscles to single shock stimulation of the sciatic nerve.

| | % Changes of muscle contraction | |
|-----------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | Tibialis anterior | Soleus |
| 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 |

= decrease contraction

II. กลุ่มที่ได้รับ Vecuronium (n=6)

จากการทดลองครั้งนี้พบว่า respiratory acidosis (pH 7.07 ± 0.02 , pCP₂ 51.82 ± 2.04 mmHg, pO₂ 145.38 ± 12.97 mmHg, HCO₃⁻ 13.97 ± 0.6 mmol/l, base excess -16.35 ± 1.04 mmol/l) เพิ่มการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ขณะที่ metabolic acidosis (pH 7.091 ± 0.081 , pCO₂ 28.62 ± 1.44 mmHg, pO₂ 123.65 ± 6.75 mmHg, HCO₃⁻ 8.87 ± 1.22 mmol/l, base excess -20.48 ± 3.01 mmol/l) เพิ่มการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4) ส่วน respiratory alkalosis (pH 7.481 ± 0.019 , pCO₂ 20.34 ± 1.59 mmHg, pO₂ 110.88 ± 9.59 mmHg, HCO₃⁻ 15.30 ± 1.45 mmol/l, base excess -6.74 ± 1.66 mmol/l) ลดการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) (ตารางที่ 4) ขณะที่ metabolic alkalosis (pH 7.611 ± 0.033 , pCO₂ 22.88 ± 1.94 mmHg, pO₂ 105.95 ± 11.12 mmHg, HCO₃⁻ 24.05 ± 1.99 mmol/l, base excess 5.98 ± 1.95 mmol/l) ลดการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibi-

alis anterior และ soleus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

Vecuronium ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus โดยไม่มี fasciculation หรือการกระตุ้นกล้ามเนื้อให้หดตัวเพิ่มขึ้นก่อน นอกจากนี้ฤทธิ์ของ vecuronium ที่กล้ามเนื้อยังสามารถแก้ไขได้ด้วย neostigmine ซึ่งแสดงว่า vecuronium เป็น non-depolarizing blocker รายงานหลายฉบับแสดงว่า vecuronium มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่าและระบุน้อยกว่า pancuronium, d-tubocurarine และ metocurine ทั้งในสัตว์ทดลอง^(2, 3, 30) และในคน^(7, 8, 10, 11, 14, 31-37) ที่เป็นเช่นนั้นสาเหตุหนึ่งเป็นเพราะ vecuronium ถูกกำจัด (clearance) เร็วกว่า และมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดสั้นกว่า⁽³⁸⁾ ในการทดลองครั้งนี้ก็พบเช่นเดียวกันว่า ยามีฤทธิ์สั้น (ตารางที่ 2) และสั้นกว่า atracurium เล็กน้อย (ข้อมูลจะตีพิมพ์ต่อไป)

จากการทดลองพบว่า การเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด - ต่าง และความดันก๊าซของเลือด จากทั้ง respiratory

Table 4 Effects of changes in acid-base balance on the twitch contraction of the tibialis anterior and soleus muscles blocked by vecuronium.

| | % Changes of muscle contraction | |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------------|
| | tibialis anterior | soleus |
| Respiratory acidosis | - 37.73 ± 2.40 (p<0.001) | - 44.96 ± 1.85 (p<0.001) |
| Respiratory alkalosis | + 10.78 ± 1.14 (p>0.05) | + 13.04 ± 0.38 (p>0.05) |
| Metabolic acidosis | - 26.40 ± 3.12 (p<0.05) | - 29.69 ± 2.95 (p<0.01) |
| Metabolic alkalosis | + 14.28 ± 1.47 (p<0.05) | + 22.14 ± 0.95 (p<0.05) |

- = decrease contraction
+ = increase contraction

acidosis, respiratory alkalosis, metabolic acidosis และ metabolic alkalosis ไม่ทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่เกิดจากการกระตุ้น sciatic nerve เปลี่ยนแปลง ถึงแม้ respiratory acidosis กัดการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior ประมาณ $5.93 \pm 1.8\%$ ($P < 0.05$) แต่ค่านี้ถือว่าน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับผลที่เกิดขึ้นจาก respiratory acidosis เมื่อมี vecuronium ดังนั้นผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และความดันก๊าซของเลือดต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย เมื่อมี vecuronium จึงเป็นผลของความเป็นกรด-ด่าง และความดันก๊าซต่อการออกฤทธิ์ของ vecuronium

ในการทดลองครั้งนี้พบว่า สภาวะ acidosis ทั้งจาก respiratory acidosis และ metabolic acidosis เพิ่มการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อของ vecuronium $37.73 \pm 2.4 \%$ ($p < 0.001$) และ $26.4 \pm 3.12 \%$ ($p < 0.05$) ในกล้ามเนื้อ tibialis anterior ตามลำดับ และ $44.96 \pm 1.85 \%$ ($p < 0.001$) และ $26.69 \pm 2.95 \%$ ($p < 0.01$) ในกล้ามเนื้อ soleus ตามลำดับ ขณะที่สภาวะ alkalosis ทั้งจาก respiratory alkalosis และ metabolic alkalosis ลดการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อของ vecuronium $10.78 \pm 1.14 \%$ ($p > 0.05$) และ $14.28 \pm 1.47 \%$ ($p < 0.05$) ในกล้ามเนื้อ tibialis anterior ตามลำดับ และ $13.04 \pm 0.38 \%$ ($p > 0.05$) และ $22.14 \pm 0.95 \%$ ($p < 0.05$) ในกล้ามเนื้อ soleus ตามลำดับ

กลไกที่การเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และ/หรือความดันก๊าซของเลือดมีผลต่อการออกฤทธิ์ของ vecuro-

nium เป็นอย่างไรยังไม่ทราบ แต่อาจเป็นไปได้ว่าสภาวะ acidosis ทั้งจาก respiratory และ metabolic ทำให้โมเลกุลของ vecuronium ซึ่งเป็น monoquarternary มีประจุบวกและแตกตัวมากขึ้น ทำให้โมเลกุลสามารถจับกับ anionic site ของ acetylcholine receptor ที่กล้ามเนื้อมากขึ้น และมันคงขึ้น เป็นผลให้ยามีฤทธิ์นานขึ้นและแรงขึ้น ส่วนสภาวะ alkalosis ทั้งจาก respiratory และ metabolic ทำให้การแตกตัวของ vecuronium ลดลงและอะตอม C₃ ซึ่งอยู่ใกล้กับ tertiary N ซึ่งไม่ stable ในต่าง เกิด deacetylation เป็น hydroxy radical⁽¹⁾ ทำให้โมเลกุลของยามีประจุลบมากขึ้น เกิดการผลัดกับ anionic site ของ acetylcholine receptor ยาจึงหมดฤทธิ์เร็ว นอกจากนั้นยังพบว่าในสภาวะ alkalosis ยาสามารถผ่านเข้าเซลล์มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ตับ^(39,40) ทำให้ระดับยาในเลือดลดต่ำลง

การเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ของ vecuronium โดยภาวะ acidosis และ alkalosis (ทั้งจาก respiratory และ metabolic) อาจมีผลกระทบในทางคลินิก เช่น หากผู้ป่วยเกิดภาวะ acidosis ในขณะที่ได้รับ vecuronium ภาวะ acidosis จะทำให้ผู้ป่วยฟื้นจากยาคลายกล้ามเนื้อช้ากว่าปกติ และในทางตรงข้ามภาวะ alkalosis จะทำให้ผู้ป่วยฟื้นจากยา vecuronium เร็วขึ้นกว่าปกติ ดังนั้นการป้องกันมิให้เกิดภาวะ acidosis หรือ alkalosis ในระหว่างให้ยาสลบและผ่าตัด จึงมีความจำเป็นและการใช้ยา vecuronium (และยาคลายกล้ามเนื้ออื่น ๆ) ในผู้ป่วยที่มีภาวะความเป็นกรด-ด่าง และ/หรือ ความดันก๊าซเปลี่ยนแปลง ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ

อ้างอิง

1. Savage DS, Sleight T, Carlyle I. The emergence of Org NC 45, 1-(2 β , 3 α , 5 α , 16 β , 17 β) - 3, 17-bis (acetyloxy) - 2 - (1 - piperidenyl) - androstan - 16 - yl) - 1 - methyl - piperidinium bromide from the pancuronium series. *Br J Anaesth* 1980;52 (Suppl 1) : 35-95
2. Booi LHDJ, Edwards RP, Sohn YJ, Miller RD. Cardiovascular and neuromuscular effects of Org NC 45, pancuronium, metocurine and d-tubocurarine in dogs. *Anesth Analg (Cleve)* 1980 Jan; 59(1) : 26-30
3. Marshall IG, Agoston S, Booi LHDJ, Durant NN, Foldes FF. Pharmacology of Org NC 45 compared with other non-depolarizing neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1980; 52 (Suppl 1) : 11S-19S
4. Marshall RJ, McGrath JC, Miller RD, Docherty JR, Lamar JC. Comparison of the cardiovascular actions of Org NC 45 with those produced by other non-depolarizing neuromuscular blocking agents in experimental animals. *Br J Anaesth* 1980;52 (Suppl 1): 21S-32S
5. Marshall IG, Gibb AJ, Durant NN. Neuromuscular and vagal blocking actions of pancuronium bromide, its metabolites and vecuronium bromide (Org NC 45) and its potential metabolites in the anaesthetized cat. *Br J Anaesth* 1983 Jul; 55(7) :703-714
6. Sutherland GA, Squire IB, Gibb AJ, Marshall IG. Neuromuscular blocking and autonomic effects of vecuronium and atracurium in the anaesthetized cat. *Br J Anaesth* 1983 Nov; 55 (11):1119-1126
7. Crul JF, Booi LHD. First clinical experiences with Org NC 45. *Br J Anaesth* 1980;52 (Suppl 1) : 49S-52S
8. Agoston S, Salt P, Newton D, Bencini A, Boomsma P, Erdmann W. The neuromuscular blocking action of Org NC 45, a new pancuronium derivative in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 1980;52 (Suppl 1):53S-59S
9. Krieg N, Crul JF, Booi LHDJ. Relative potency of Org NC 45, pancuronium, alcuronium and tubocurarine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1980 Aug;52 (8):783-788
10. Fahey MR, Morris RS, Miller RD, Sohn YJ, Cronnelly R, Gencarelli P. Clinical pharmacology of ORG-NC 45 (Norcuron). *Anesthesiology* 1981 Jan ; 55 (1) : 6-11
11. Morris RB, Wilkinson PL, Miller RD, Cahalan M, Quasha A. Cardiovascular effects of ORG-NC 45 (Norcuron) in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1981 Sep;55 (3):A205
12. Barnes PK, Brindle Smith G, White WD, Tennant R. Comparison of the effects of ORG-NC 45 and pancuronium bromide on heart rate and arterial pressure in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1982 Apr; 54 (4) 435-439
13. Engbaek J, Ording H, Sorensen B, Viby-Morgensen J, Cardiac effects of vecuronium and pancuroonium during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983 Jun;55 (6):501-505
14. Agoston S. Clinical pharmacology of vecuronium : a preliminary report on a multicentre study in 800 patients. In: Agoston S, et al eds, Clinical experiences with Norcuron (Org NC 45, Vecuronium bromide): Symposium Geneva 21-22 April 1983. Amsterdam, Excerpta Medica 1983:99-108
15. Funk DI, Crul JF, Pol FMVD. Effects of changes in acid-base balance on neuromuscular blockade produced by ORG NC 45. *Acta Anaesth Scand* 1980 Apr;24 (2) : 119-124
16. Payne JP. The influence of carbon dioxide on the neuromuscular blocking activity of relaxant drugs in the cat. *Br J Anaesth* 1958;30:206-216
17. Payne JP. Changes in neuromuscular blocking activity of tubocurarine and dimethyl tubocurarine induced by the administration of carbon dioxide. *Acta Anaesth Scand* 1959; 3 (1) : 53-58
18. Payne JP. The influence of changes in blood pH on the neuromuscular blocking properties of tubocurarine and dimethyl tubocurarine in dimethyl tubocurarine in the cat. *Acta Anaesth Scand* 1961;4 (1):83-90
19. Gamstorp I, Vinnars E. Studies in neuromuscular transmission of alkalosis and acidosis. *Acta Physiol Scand* 1961 Oct;53 (10):142-450
20. Gamstorp I, Vinnars E. Studies in neuromuscular transmission. III. Influence of changes in blood pH and carbon dioxide tension on the effect of tubocurarine and dimethyl tubocurarine. *Acta Physiol Scand* 1961 Oct;53 (10): 160-173
21. Johansen SH, Osgood PF. Influence of hypercarbia on the activity of neuromuscular blocking agents in the cat. *Acta Pharmacol (Kobenhavn)* 1962; 19:212-218
22. Katz RL, Ngai SH, Paper EM. The effect of alkalosis on the action of neuromuscular blocking agents, *Anesthesiology* 1963 Jan;24 (1): 18-22
23. Baraka A. The influence of carbon dioxide on the neuromuscular block caused by tubocurarine

- chloride in the human subject. *Br J Anaesth* 1964 May;36 (5):272-278
24. Baraka A. Effect of carbon dioxide on gallamine and suxamethonium block in man. *Br J Anaesth* 1967 Oct;39 (10):786-793
 25. Crul JF. Studies on new steroid relaxants. *Progress in Anesthesiology. Proc 4th World Congress of Anesthesiology, London, 1968. Amsterdam, Excerpta Medica* 1970:418-424
 26. Hughes R. The influence of changes in acid-base balance on neuro-muscular blockade in cats. *Br J Anaesth* 1970 Aug; 42 (8) : 658-668
 27. Crul-Sluijter EJ, Crul JF. Acidosis and neuromuscular blockade. *Acta Anaesth Scand* 1974 Sep;18 (3):224-236
 28. Miller RD, Van Nyhuis LS, Eger EI II, Way WL. The effect of acid-base balance on neotigmine antagonism of d-tubocurarine-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1975 Apr; 42 (4):377-383
 29. Miller RD, Roderrick LL. Acid-base balance and neostigmine antagonism of pancuronium neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1978 Apr;50 (4):317-324
 30. Durant NN, Houwertjes MC, Crul JF. Comparison of the neuromuscular blocking properties of Org NC 45 and pancuronium in the rat, cat and rhesus monkey. *Br J Anesth* 1980 August; 52 (8):723-730
 31. Baird WLM, Herd D. A new neuromuscular blocking drug, Org NC 45, a pilot study in man. *Br J Anaesth* 1980;52 (Suppl 1); 61S-62S
 32. Swen J. Org NC 45, initial experiences. *Br J Anaesth* 1980;52 (Suppl 1) : 66S-67S
 33. Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Engbaek J, Sorensen B. On Org NC 45 and halothane anaesthesia : preliminary results. *Br J Anaesth* 1980 : 52 (Suppl 1) : 67S-69S
 34. BuZello w, Noldge G. Repetitive administration of pancuronium and vecuronium (Org NC 45, NORCURON) in patients undergoing long lasting operations. *Br J Anaesth* 1982 Nov;54 (11) : 1151-1157
 35. Kerr WJ, Baird WLM. Clinical studies on Org NC 45 : Comparison with pancuronium. *Br J Anaesth* 1982 Nov;54 (11) : 1159-1165
 36. Engbaek J, Ording H, Viby-Mogensen J. Neuro-muscular blocking effects of vecuronium and pacuronium during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983 Jun, 55 (6) : 497-500
 37. Ferres CJ, Crean PM, Mirakhur RK. An evaluation of Org NC 45 (vecuronium) in paediatric anaesthesia. *Anaesthesia* 1983 Oct; 38 (10) : 943-947
 38. Cronnelly R, Fisher DM, Miller RD, Gencarelli P, Ngugen-Gruenke L, Castagnoli N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG-NC 45) and pancuronium in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1983 May;58 (5) : 405-408
 39. Kalow W. The distribution, distruction and elimination of muscle relaxants. *Anesthesiology* 1959 Jul-Aug; 20 (4) : 505-518
 40. Schanker LS. Passage of drugs across body membranes. *Pharmacol Rev* 1962 Mar; 14 (1) : 501-530