

Τα Μυοχαλαρωτικά στην Παιδιατρική Αναισθησία

Χ. ΜΠΡΑΤΖΟΥ - Π. ΠΑΠΙΑΣ

Τα μυοχαλαρωτικά χορηγούνται στα παιδιά για να διευκολύνουν τη διασωλήνωση της τραχείας, να επιφέρουν χάλαση των κοιλιακών μυών κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, να εξασφαλίσουν ακινησία κατά τις κρίσιμες φάσεις της και να διευκολύνουν τον μηχανικό αερισμό στις Μ. Ε. Θ. Τα τελευταία χρόνια, αρκετοί παράγοντες έχουν επηρεάσει την πρακτική χορήγησης μυοχαλαρωτικών στα παιδιά. Σ' αυτούς περιλαμβάνονται η εισαγωγή νέων φαρμάκων με διάφορου βαθμού επιθυμητά χαρακτηριστικά, οι ανησυχίες όσον αφορά τις πιθανές σοβαρές επιπλοκές της σουκινυλοχολίνης και η εισαγωγή νέων αναισθησιολογικών τεχνικών και εξοπλισμού, όπως η λαρυγγική μάσκα, η οποία πιθανόν να παραμερίσει την ανάγκη διασωλήνωσης σε ορισμένες περιπτώσεις.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Φυσιολογικές και φαρμακολογικές διαφορές παιδιών-ενηλίκων

Κατά την βρεφική ηλικία οι συστατικές ιδιότητες του σκελετικών μυών αλλάζουν, η μυϊκή μάζα αυξάνεται ως προς το συνολικό βάρος σώματος και ο όγκος του εξωκυττάρου υγρού σταδιακά ελαττώνεται. Η νευρομυϊκή σύναψη και οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης ωριμάζουν από φυσική και βιοχημική άποψη και μεταβάλλεται η ευαισθησία της νευρομυϊκής σύναψης στα μυοχαλαρωτικά^{1,2,3}. Την ευαισθησία της νευρομυϊκής σύναψης στα μυοχαλαρωτικά (ED₉₅) μπορούμε να την κατανοήσουμε σαν το αποτέλεσμα του όγκου κατανομής και της συγκέντρωσης στο πλάσμα που σχετίζεται με το 95% νευρομυϊκό αποκλεισμό. Και οι δύο αυτοί παράγοντες εμφανίζουν μεγάλες διαφορές σε σχέση με την ηλικία. Επιπλέον οι

διαφορές στην ευαισθησία των υποδοχέων στα μυοχαλαρωτικά ίσως είναι συνάρτηση της ωριμότητας των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης ή των μεταβολών στους διαύλους των ιόντων.

Η δομική και λειτουργική ανάπτυξη του νευρομυϊκού συστήματος είναι ατελής κατά τη γέννηση. Η ταχύτητα με την οποία άγουν τις ώσεις οι κινητικές ίνες αυξάνει σταδιακά κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής καθώς αυτές αποκτούν έλυτρο μυελίνης. Τα μυϊκά σωληνάκια μετατρέπονται σε ώριμες μυϊκές ίνες στο τέλος της ενδομήτριας ζωής και τις πρώτες λίγες εβδομάδες της ζωής. Στα βρέφη το ποσοστό των μυϊκών ινών βραδείας σύσπασης τόσο στο διάφραγμα όσο και στους μεσοπλευρίους μύες αυξάνεται στους πρώτους μήνες της ζωής. Η συναπτική αγωγή είναι αργή κατά τη γέννηση, αλλά το πιο σημαντικό είναι ο περιορισμένος ρυθμός απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης στα βρέφη μετά από επαναληπτική διέγερση του νεύρου. Γι' αυτό το περιθώριο ασφαλείας για τη νευρομεταβίβαση είναι ελαττωμένο στα βρέφη σε σχέση με τους ενήλικες.

Η παρατήρηση ότι τα νεογνά και βρέφη εμφανίζουν μυασθενικού τύπου απάντηση στα μυοχαλαρωτικά επιβεβαιώνεται με ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες. Ενώ τετανικά ερεθίσματα μέχρι 50 Hz δεν προκαλούν φθίνουσα απάντηση στους ενήλικες, μη αναισθητοποιημένα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν φθίνουσα απάντηση σε τετανική διέγερση 20 Hz, ενώ τα τελειόμηνα νεογνά παρουσιάζουν φθίνουσα απάντηση στα 50 Hz⁴.

Το ότι τα νεογνά και βρέφη δεν μπορούν να διατηρήσουν μία απάντηση σε ταχεία διέγερση, υποδηλώνει ότι τα προσυναπτικά αποθέματα της ακετυλοχολίνης είναι μικρά. Η κλινική απόδειξη αυτού είναι ότι τα νεογνά και βρέφη χρειάζονται χαμηλότερη συγκέ-

ντρωση σταθερής κατάστασης στο πλάσμα του βοκουραρίνης⁵ ή βεκουρονίου⁶ για την καταστολή της δύναμης σύσπασης στο 50% κατά την αναισθησία με υποξείδιο του αζώτου και αλοθάνιο. Μετά την βρεφική ηλικία πάντως, οπότε η ωρίμανση έχει ολοκληρωθεί, η απάντηση του παιδιού είναι παρόμοια με αυτή του ενήλικα.

Η απάντηση στα μυοχαλαρωτικά επηρεάζεται επίσης από τις μεταβολές της σωματικής σύνθεσης των υγρών, καθόσον επηρεάζεται η κατανομή τους. Όπως είναι γνωστό τα μυοχαλαρωτικά, σαν πολικά μόρια, κατανέμονται στον εξωκυττάριο όγκο υγρών, (ECF) ο οποίος ελαττώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής, φθάνοντας έπειτα τις τιμές του ενήλικα. Έτσι δεν είναι αξιοπερίεργο το γεγονός ότι οι ηλικιακές μεταβολές του όγκου κατανομής σε σταθερή κατάσταση (VDss) των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών βαίνουν παράλληλα με τις μεταβολές ωρίμανσης του ECF^{5,6,7}. Άρα οι αναγόμενες στο σωματικό βάρος δόσεις των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών παρέχουν μικρότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των νεογνών και βρεφών απ' ό,τι στα μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες, αντισταθμίζοντας έτσι την αυξημένη ευαισθησία των μικρότερων ασθενών.

Ακόμη, η ωρίμανση της λειτουργίας των οργάνων επηρεάζει την κάθαρση (Cl) και συνεπώς την ημίσεια ζωή αποβολής. Για την τουβοκουραρίνη (η οποία αποβάλλεται κυρίως με σπειραματική διήθηση), οι ηλικιακές μεταβολές της Cl (αναγόμενη σε επιφάνεια σώματος) βαίνουν παράλληλα με αυτές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης⁵ (GFR). Παρ' όλα αυτά, όταν η Cl ανάγεται σε σωματικό βάρος δεν ποικίλλει με την ηλικία⁵. Ο συνδυασμός, της μη μεταβολής της αναγόμενης σε βάρος σώματος Cl με την ηλικία και του μεγαλύτερου σε σωματικό βάρος αναγόμενου VDss στους μικρότερους ασθενείς, καταλήγει στην επιμήκυνση της ημίσειας ζωής αποβολής και πιθανά του ρυθμού νευρομυϊκής ανάνηψης της τουβοκουραρίνης. Το ίδιο ισχύει και για το φαρμακοκινητικό προφίλ του βεκουρονίου, παρ' ό,τι αυτό αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Έτσι η ανάνηψη μετά από βεκουρόνιο είναι βραδύτερη στα βρέφη απ' ό,τι στα παιδιά⁸.

Σε αντίθεση η Cl του ατρακουρίου μειώνεται ελαφρά με την αύξηση της ηλικίας⁷, πιθανά επειδή διασπάται (αντίδραση Hoffman, εστερική υδρόλυση)

γρηγορότερα στον μεγαλύτερο ECF χώρο των μικρότερων ασθενών. Πάντως, η ημίσεια ζωή αποβολής του ατρακουρίου ελαττώνεται ελάχιστα με την αύξηση της ηλικίας και οι μεταβολές στην ανάληψη 25-75% είναι μικρές⁹.

ΣΟΥΚΙΝΥΛΟΧΟΛΙΝΗ (ΣΚΧ)

Η ΣΚΧ υπήρξε για δεκαετίες δημοφιλές φάρμακο στην αναισθησία παιδιών και ενηλίκων. Είναι το μόνο φάρμακο που παρ' τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του χρησιμοποιείται για 50 χρόνια στην αναισθησιολογική πρακτική. Αυτό φανερώνει την αδυναμία των φαρμακευτικών βιομηχανιών να εισάγουν ένα ανάλογο ισχυρό μυοχαλαρωτικό με ταχεία έναρξη και μικρή διάρκεια δράσης. Πολλοί κλινικοί και ερευνητές στις ΗΠΑ ενθάρρυναν την πλήρη απομάκρυνσή της από την παιδοαναισθησιολογική πρακτική μετά από αναφορές για θανάτους παιδιών που σημειώθηκαν μετά από αναισθησία αλοθανίου και ΣΚΧ¹⁰. Προσεκτικότερη ανάλυση των περιστατικών αυτών έδειξε ότι μερικά απ' αυτά τα παιδιά είχαν μυϊκές δυστροφίες, οι οποίες ήταν σιωπηλές^{11,12}. Έτσι μετά από αίτηση της Επιτροπής Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ, οι οδηγίες της παραγωγού εταιρείας (Glaxo Wellcome) σχετικά με τη χρήση της σε παιδιά αναφέρουν ότι «επειδή μπορεί να μην υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα που να προειδοποιούν τον γιατρό για το ποιοί ασθενείς είναι σε κίνδυνο, συνίσταται όπως η χρήση της ΣΚΧ στα παιδιά να περιορίζεται στην επείγουσα διασωλήνωση ή σε περιπτώσεις επείγουσας διασφάλισης των αεροφόρων οδών όπως π.χ. λαρυγγόσπασμος δύσκολη διασωλήνωση, γεμάτο στομάχι ή ενδομυϊκή χορήγηση όταν είναι δυσπρόσιτη κατάλληλη φλέβα».

Κακοήθης υπερθερμία

Το σοβαρότερο πρόβλημα που σχετίζεται με την ΣΚΧ είναι η κακοήθης υπερθερμία, μια δυνητικά θανατηφόρος αντίδραση που συμβαίνει σπάνια όταν συγχρηγούνται ΣΚΧ και ένας ισχυρός εισπνεόμενος αναισθητικός παράγοντας και ακόμη πίο σπάνια όταν χορηγείται μόνο ένα από αυτά τα φάρμακα. Είναι πιθανότερη όταν ο εισπνεόμενος παράγοντας προηγείται της ΣΚΧ. Η χορήγηση ΣΚΧ μετά ενδοφλέβια εισαγωγή παρουσιάζει ακόμη μικρότερο κίνδυνο για κακοήθη υπερθερμία.

Σπασμός των μασητήρων

Φυσιολογικά, η ΣΚΧ αυξάνει τον μυϊκό τόνο ηρεμίας, ειδικά στους μύες της γνάθου και μειώνει την διάνοιξη του στόματος^{13,14}. Αυτό είναι πιο έντονο όταν η θερμοκρασία του ασθενούς είναι υψηλή και σε αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης στο πλάσμα, δύο παράγοντες που συνυπάρχουν συνήθως σε επείγουσες καταστάσεις. Είναι ενδιαφέρον ότι όταν η εισαγωγή στα παιδιά γίνεται με θειοπεντάλη αντί αλοθανίου η εμφάνιση σπασμού των μασητήρων μειώνεται ή εξαφανίζεται¹⁵.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Το τρίτο θέμα που αφορά την ΣΚΧ συγχορηγούμενη με αλοθάνιο είναι η καρδιακή ανακοπή σε μια μικρή ομάδα ασθενών, μάλλον αυτών με αδιάγνωστες μυϊκές δυστροφίες, στους οποίους η ΣΚΧ προκαλεί μαζική μυόλυση. Επίσης μπορεί να προκληθεί καρδιακή ανακοπή από αύξηση του τόνου του πνευμονογαστρικού. Αυτό συμβαίνει συχνότερα με τις συμπληρωματικές δόσεις ΣΚΧ και πιθανά προλαμβάνεται με τη χορήγηση ατροπίνης. Άλλα προβλήματα όπως μυαλγίες μπορούν να συμβούν, αλλά σπανιότερα απ' ό,τι στους ενήλικες. Σε παιδιά με μυελομηνιγγοκήλη¹⁶ και εγκεφαλική παράλυση¹⁷ η ΣΚΧ αυξάνει το κάλιο του ορού, ωστόσο όμως δεν βρίσκονται σε κίνδυνο από μαζική υπερκαλιαιμία όπως οι ενήλικες με τις συγκεκριμένες νευρολογικές παθήσεις.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ

Η επιλογή χορήγησης μη αποπλωτικού στα παιδιά θα πρέπει να βασίζεται στην ασφάλεια, στην ευκολία χρήσης και πιθανόν στο κόστος (Πίνακας 1). Η χρήση του πανκουρόνιου στην παιδοαναισθησία έχει

ελαττωθεί σημαντικά, παρά το χαμηλό κόστος του φαρμάκου, επειδή ο χρόνος πολλών παιδοχειρουργικών επεμβάσεων είναι συγκρίσιμος με αυτόν της δράσης των νεότερων μυοχαλαρωτικών κάνοντας τα πλέον δημοφιλή στην καθημερινή πρακτική.

Μία άλλη παράμετρος στην επιλογή το μυοχαλαρωτικού είναι η επίδραση στο καρδιαγγειακό. Το πανκουρόνιο τυπικά αυξάνει την καρδιακή συχνότητα. Το cis-ατρακούριο, το βεκουρόνιο και το ροκουρόνιο έχουν ασήμαντες επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό. Το ατρακούριο¹⁸ και το μibaκούριο μπορεί να προκαλέσουν υπόταση από έκλυση ισταμίνης. Ευτυχώς, τα βρέφη και τα παιδιά ανέχονται καλά αυτές τις καρδιαγγειακές επιδράσεις. Αν η αναισθητική τεχνική (π.χ. φαιτανύλη) μειώνει τον καρδιακό ρυθμό ή αν η βραδυκαρδία θεωρείται ιδιαίτερα ανεπιθύμητη (όπως στα νεογνά) μπορεί να χορηγηθεί ατροπίνη πριν την εισαγωγή στην αναισθησία.

Τα μη αποπλωτικά μυοχαλαρωτικά διαφέρουν επίσης ως προς την οδό αποβολής τους. Το πανκουρόνιο, αποβαλλόμενο κυρίως από τη νεφρική οδό, πρέπει να χορηγείται με επιφύλαξη στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το βεκουρόνιο και το ροκουρόνιο αποβάλλονται κυρίως από το ήπαρ. Παρ' όλα αυτά η διάρκεια δράσης τους (στους ενήλικες και πιθανώς στα παιδιά) ελάχιστα επηρεάζεται από ηπατική νόσο^{19,20}. Το ατρακούριο και το cis-ατρακούριο έχουν πολλές οδούς αποβολής, μερικές μάλιστα δεν εξαρτώνται από το ήπαρ ή τους νεφρούς, οπότε η διάρκεια δράσης τους ελάχιστα μεταβάλλεται από την ανωριμότητα των οργάνων αυτών⁷. Το μibaκούριο διασπάται από την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος και η δράση του παρατείνεται στους σπάνιους (ενήλικες και πιθανά παιδιατρικούς) ασθενείς με έλλειψη (γενετικά ανώμαλη) χολινεστεράσης²¹.

Ο παιδιατρικός ασθενής που βρίσκεται σε κίνδυνο από εισρόφηση υπολεμμματικού γαστρικού περιεχο-

Πίνακας 1
Χαρακτηριστικά μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών σε παιδιά

| Φάρμακο | Συνιστώμενη δόση (μg/kg) | Έναρξη δράσης | Διάρκεια | Καρδιαγγειακές Επιδράσεις | Κόστος |
|----------------|--------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------|--------------------------|
| Ατρακούριο | 500 | Ενδιάμεση | Ενδιάμεση | Σπάνια υπόταση | Ενδιάμεσο |
| Cis-ατρακούριο | 80-200 | Βραδεία-Ενδιάμεση | Ενδιάμεση-μακρά | Απουσία | Ενδιάμεσο (μάλλον υψηλό) |
| Μibaκούριο | 250-300 | Ενδιάμεση | Βραχεία | Σπάνια υπόταση | Ενδιάμεσο |
| Πανκουρόνιο | 100 | Ενδιάμεση | Ενδιάμεση - μακρά | Ταχυκαρδία-Υπέρταση | Μικρό |
| Ροκουρόνιο | 500-1200 | Ταχεία | Ενδιάμεση | Ελαφρά ταχυκαρδία | Ενδιάμεσο (μάλλον υψηλό) |
| Βεκουρόνιο | 100-400 | Ενδιάμεση (βραχεία σε μεγάλες δόσεις) | Ενδιάμεση (μακρά σε δόσεις > 150 μg/kg) | Απουσία | Μικρό - Ενδιάμεσο |
| Ραπακουρόνιο | 1500-3000 | Ταχεία | Βραχεία - Ενδιάμεση | Ελάχιστες | Άγνωστο |

μένου αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση. Αν και η έναρξη δράσης των μυοχαλαρωτικών είναι ταχύτερη στα παιδιά απ' ό τι στους ενήλικες, η ανεκτή απνοϊκή περίοδος είναι βραχύτερη στους νεότερους ασθενείς επειδή ο λόγος κατανάλωσης οξυγόνου προς FRC είναι μεγαλύτερος. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην επιλογή ανάμεσα στην ΣΚΧ και ένα μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό. Είναι γνωστό ότι η αύξηση της δόσης ενός μη αποπολωτικού βραχύνει τον χρόνο έναρξης δράσης, αλλά αυξάνει τη διάρκεια δράσης. Από τα εν χρήσει μυοχαλαρωτικά σήμερα το ροκουρόνιο έχει τον βραχύτερο χρόνο έναρξης δράσης²².

Το νεότερο μυοχαλαρωτικό της Organon, το ραπακουρόνιο, (στις κλινικές μελέτες με τον κωδικό ORG 9427) βρίσκεται στο στάδιο αξιολόγησης στους παιδιατρικούς ασθενείς. Στους ενήλικες η έναρξη δράσης του είναι σχεδόν συγκρίσιμη με αυτή της ΣΚΧ²³ και η διάρκεια δράσης του με αυτή του μιβακούριου²⁴. Προκαταρκτικά δεδομένα στα παιδιά δείχνουν ταχεία έναρξη και βραχεία διάρκεια. Τα αρχικά αυτά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση του ραπακουρόνιου ανταγωνίζεται την ΣΚΧ στα χρονικά της χαρακτηριστικά.

Η απόφαση ως προς το πιο μυοχαλαρωτικό θα χορηγηθεί για ταχεία εισαγωγή βρίσκεται προς το παρόν ανάμεσα στην ΣΚΧ και το ροκουρόνιο. Στην δική μας κλινική πρακτική χρησιμοποιούμε συνήθως το ροκουρόνιο (1 mg/kg) και σπανιότερα την ΣΚΧ.

Αναστροφή της μυοχάλασης

Τα παιδιά ανανήπτουν από τον νευρομυϊκό αποκλεισμό πιο γρήγορα απο τα βρέφη και τους ενήλικες (Πίνακας 2). Πιθανή εξαίρεση αποτελεί η πιο γρήγορη ανάνηψη των βρεφών μετά από χορήγηση μιβακούριου. Παρόλα αυτά κρίνεται απαραίτητη η αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Με την πιθανή εξαίρεση του μιβακούριου, «αντίδοτα» θα πρέπει να χορηγούνται όταν είναι ορατές (ή ψηλαφητές) τουλάχιστον τρεις από τις τέσσερις απα-

νήσεις στο ερέθισμα TOF. Όταν αναστρέφεται ένα μέσης διάρκειας μυοχαλαρωτικό με αυτόν τον τρόπο (με νεοσιγμίνη), ένα πλήικο TOF μεγαλύτερο από 0,7 παράγεται μέσα σε 6 λεπτά σε υγιή παιδιά που αναισθητοποιούνται με αλοθάνιο²⁵. Εξίσου γρήγορη ανάνηψη προκαλείται και με την χορήγηση 1 mg/kg εδροφώνιου σε αποκλεισμό με μιβακούριο και εφόσον έχει επιστρέψει το 10% της βασικής λειτουργίας ή αλλιώς δύο από τις τέσσερις απαντήσεις στο ερέθισμα TOF²⁶. Αν το εδροφώνιο χορηγηθεί νωρίτερα δεν επισπεύδεται σημαντικά η ανάνηψη.

Όταν χορηγούνται μακράς δράσης μυοχαλαρωτικά μπορεί να υπάρξει υπολειμματική μυοχάλαση παρά τη χορήγηση αντιχολινεστερασών στα παιδιά. Το TOF μπορεί να είναι λιγότερο από 0.7 ακόμη και 15 λεπτά μετά τη χορήγηση αντιχολινεστεράσης. Το παιδί πιθανόν να παραπονιέται (αν είναι ξύπνιο) για ζάλη και κακή όραση ή να ροχαλίζει. Στα μικρά παιδιά ένα καλό σημείο κλινικής εκτίμησης της επανέκτησης της μυϊκής ισχύος είναι η ικανότητα να ανασπώνουν το πόδι τους.

Περίληψη

Τα μυοχαλαρωτικά χρησιμοποιούνται στην παιδοναισθησία για την διευκόλυνση της διασωλήνωσης και κατά την επέμβαση. Οι παιδιατρικοί ασθενείς διαφέρουν από τους ενήλικες σε μερικά φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά. Επειδή όμως οι μεταβολές ωρίμανσης σε μερικά από τα χαρακτηριστικά αντισταθμίζονται, οι δοσολογικές απαιτήσεις δεν διαφέρουν σημαντικά με την ηλικία. Γενικά ο χρόνος έναρξης δράσης είναι ταχύτερος στα παιδιά.

Η ΣΚΧ χρησιμοποιείται ακόμη στα παιδιά εξαιτίας της ταχείας δράσης και αποδρομής. Τα νεότερα μη αποπολωτικά όμως, ιδιαίτερα το μιβακούριο, το ροκουρόνιο και το ραπακουρόνιο, προσφέρουν πολλά από τα πλεονεκτήματα της ΣΚΧ χωρίς τις σοβαρές της παρενέργειες.

Πίνακας 2
Χρόνοι αυτόματης ανάνηψης (min)

| Μυοχαλαρωτικό | mg/kg | Βρέφος | Παιδί | Ενήλικας |
|---------------|-------|--------|-------|----------|
| Μιβακούριο | 0,25 | 10 | 10 | 20 |
| Πανκουρόνιο | 0,07 | 70 | 35 | 60 |
| Ροκουρόνιο | 0,6 | 40 | 25 | 40 |
| Βεκουρόνιο | 0,1 | 60 | 25 | 40 |
| ΣΚΧ | 2-3 | 4 | 4 | 10 |

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goudsouzian NG, Standaert FG. The infant and the myoneural junction *Anesth Analg* 1986, 65: 1208
2. Gronert BJ, Bandom BW. Neuromuscular blocking drugs in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1994, 41: 73
3. Meretoja OA. Symposium muscle relaxants in pediatric anaesthesia. Neuromuscular blocking agents in pediatric patients: Influence at age on the response. *Anaest Intens Care* 1990. 18: 440-448
4. Koenigsberger MR, Pattern B, Lovelace RE. Studies of neuromuscular function in the newborn. A comparison of myoneural function in the full term and the premature infant. *Neuropediatric* 1973, 4: 350-361
5. Fisher DM, O' Keeffe C, Stanski DR et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine in infants, children and adults. *Anesthesiology* 1982, 57: 203-208
6. Fisher DM, Castagnoli K, Miller RD. Vecurorium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children. *Clin Pharmacol Ther* 1985, 35: 402-406
7. Fisher DM, Canfell PC, Spellman MJ, Miller RD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in infants and children. *Anesthesiology* 1990, 73: 33-37
8. Fisher DM, Miller RD. Neuromuscular effects of vecurorium in infants and children during N₂O halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1983, 58: 519-523
9. Meretoja OA, Kalli I. Spontaneous recovery of neuromuscular function after atracurium in infants. *Anesth Analg* 1986, 65: 1042-1046
10. Rosenberg H, Gronert GA. Intractable cardiac arrest in children given succnylcholine. *Anesthesiology* 1992, 77: 1054
11. Delphin E, Jackson D, Rothstein D. Use of succinylcholine during elective pediatric anesthesia should be reevaluated. *Anesth Analg* 1987, 66: 1190-1192
12. Goudsouzian NG. Recent changes in the package insert for succinylcholine chloride: Should this drug be contraindicated for routine use in children and adolescents? *Anesth Analg* 1995, 80: 207-208
13. Van Der Spek A, Fang WB, Ashton-Miller J, et al. The effects of succinylcholine on mouth opening. *Anesthesiology* 1987, 67: 459-465
14. Lazzell VA, Carr AS, Lerman J, et al. The incidence of masseter muscle rigidity after succinylcholine in infants and children *Can J Anaesth.* 1994, 41: 475-479
15. Lazzell VA, Lerman J, Burrows FA, Creighton RE. Effect of thiopental on the incidence of masseter muscle rigidity after succinylcholine in infants and children. *Anesthesiology* 1989, 71: A 1068.
16. Dierdorf SF, McNiece WL, Rao CC, et al. Failure of succinylcholine to alter plasma potassium in children with myelomeningocele. *Anesthesiology* 1986, 64: 272-273
17. Dierdorf SF, McNiece WL, Rao CC, et al. Effect of succinylcholine on plasma potassium in children with cerebral palsy. *Anesthesiology* 1985, 62: 88-90
18. Bandom BW, Woelfel SK, Cook DR, et al. Clinical pharmacology of atracurium in infants. *Anesth Analg* 1984, 63: 309-312
19. Hunter JM, Parker CJR, Bell CF, et al. The use of different doses of vecuronim in patients with liver dysfunction. *Br J Anaesth* 1985, 57: 758-764
20. Khalil M, D' Honneur G, Duvaldestin P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis *Anaesthesiology* 1994, 80: 1241-1247
21. Ostergaard D, Jensen FS, Jensen E, et al. Miracurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993, 37: 314-318
22. O' Kelly B, Frossard J, Meistelman C, Ecoffey C. Neuromuscular blockade following ORG 9426 in children during N₂O-halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1991, 75: A 787
23. Wright PMC, Brown R, Lau M, Fisher DM. A pharmacodynamic explanation for the rapid onset/offset of rapacuronium bromide. *Anesthesiology* 1999, 90: 16-23
24. Kahwaji R, Bevan DR, Bikhazi G, et al. Dose-

- ranging study in younger adult and elderly patients of ORG 9487, a new, rapid-onset, short-duration muscle relaxant *Anesth Analg* 1997, 84: 1011-1018
25. Meistelman C, Debaene B, d' Hollander A, Donati F, et al. Importance of the level of paralysis recovery for a rapid antagonism of vecuronium with neostigmine in children during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1988, 69: 97-99
26. Taiwo OO, Woelfel SK, Brandom BW, et al: Spontaneous vs edrophonium induced recovery from paralysis with mivacurium. *Anesthesiology* 1995, 83: A 900
-