

Διακυμάνσεις στη Διάρκεια Δράσης Δύο Αμινοστεροειδών Μυοχαλαρωτικών

ΑΜΑΝΙΤΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ, ΜΑΪΔΑΤΣΗ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ,
ΖΑΡΑΛΙΔΟΥ ANNA, ΓΟΡΓΙΑΣ ΝΙΚΟΣ, ΓΚΙΑΛΑ ΜΑΡΙΑ

Αναισθησιολογικό Τμήμα Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ και Αναισθησιολογικό Τμήμα Ν.Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σταθερότητα με την οποία συμπεριφέρεται το Ροκουρόνιο όσον αφορά στη διάρκεια δράσης του, αποτέλεσε αντικείμενο προβληματισμού στην καθημερινή κλινική πράξη. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν: 1) Να συγκριθεί η διακύμανση της διάρκειας δράσης του Ροκουρόνιου με εκείνη του Βεκουρόνιου, όταν τα δύο μυοχαλαρωτικά χορηγούνται σε ισοδύναμες δόσεις διασωλήνωσης και 2) Να ελέγχει κατά πόσο η αύξηση της δόσης του Ροκουρόνιου επηρεάζει τη διακύμανση της διάρκειας δράσης του.

Μελετήθηκαν συνολικά 55 ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν όλα τα κριτήρια αποκλεισμού που από την αρχή είχαν τεθεί στη μελέτη και οι οποίοι δεν έλαβαν αναισθητικό παράγοντα στη προανάρκωση, εισαγωγή και διατήρηση στην αναισθησία που να επηρεάζει τη νευρομυϊκή σύναψη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν με τυχαία επιλογή σε τρεις ομάδες Α, Β και Γ. Στην ομάδα Α η διασωλήνωση της τραχείας έγινε με τη χορήγηση Βεκουρόνιου 0,1mg/kg (2ED90), στην ομάδα Β με τη χορήγηση Ροκουρόνιου 0,6mg/kg (2ED90) και στην ομάδα Γ με τη χορήγηση Ροκουρόνιου 0,9mg/kg (3ED90). Η παρακολούθηση της νευρομυϊκής λειτουργίας γινόταν με επιταχυνσιογραφικό τρόπο. Κατά τη διάρκεια της αυτόματης ανάνηψης από τη μυοχάλαση αξιολογήθηκαν οι χρόνοι ανάνηψης στο 5 % της τιμής ελέγχου της απάντησης στη μεμονωμένη διέγερση. Ακόμη συγκρίθηκαν οι διακυμάνσεις και ο συντελεστής μεταβλητότητας και οι τιμές κρίθηκαν στατιστικά σημαντικές για $p < 0,05$. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο χρόνος ανάνηψης ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα Γ, ενώ η διακύμανση και ο συντελεστής μεταβλητότητας στην ομάδα Β.

Η αύξηση της δόσης του Ροκουρόνιου, από 2ED90 σε 3ED90 συνεπαγόταν την ελάττωση της διακύμανσης του χρόνου ανάνηψης στο 5 % της τιμής ελέγχου της απάντησης στη μεμονωμένη διέγερση. Το Βεκουρόνιο, σε ισοδύναμη δόση με το Ροκουρόνιο έδειξε να συμπεριφέρεται σταθερότερα, σε ένα πληθυσμό, όσον αφορά στην ίδια παράμετρο.

Λέξεις κλειδιά: Μυοχαλαρωτικά, Ροκουρόνιο, Βεκουρόνιο, διακύμανση, διάρκεια δράσης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Ροκουρόνιο είναι ένα μέσης διάρκειας δράσης, αμινοστεροειδές, μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό, όπως και το Βεκουρόνιο, με ένα όμως σημαντικό πλεονέκτημα έναντι του δευτέρου, την γρήγορη έναρξη δράσης, γεγονός που το καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμο στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Παρατηρήσαμε ότι το Ροκουρόνιο, χορηγούμενο στην ισοδύναμη με το Βεκουρόνιο δόση διασωλήνωσης (2ED90), προκαλεί νευρομυϊκό αποκλεισμό, η διάρκεια του οποίου δεν είναι πάντα προβλέψιμη. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να τεκμηριώσουμε καθ' αρχήν αυτή τη κλινική παρατήρηση και στη συνέχεια να διαπιστώσουμε κατά πόσο το φαινόμενο αυτό συμβαίνει και σε υψηλότερες δόσεις.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Μετά από έγκριση της επιστημονικής επιτροπής του νοσοκομείου και έγγραφη αποδοχή, μελετήσαμε 55 ασθενείς (32 άνδρες και 23 γυναίκες), οι οποίοι δεν έπασχαν από ηπατική ή νεφρική νόσο. Κανείς από τους ασθενείς δεν ελάμβανε φάρμακα, τα οποία θα μπορού-

σαν να επηρεάσουν τη νευρομυϊκή σύναψη. Οι ασθενείς κατατάσσονταν ως ASA-PS I και II. Η ηλικία τους κυμαινόταν από 20 έως 32 έτη, το δε βάρος τους από 56 έως 88 κιλά. Η προνάρκωση περιελάμβανε τη χορήγηση Thalாமονal σε δόση 0,03mg/kg ή Μορφίνης σε δόση 0,01mg/kg. Σε καμία περίπτωση δεν χρησιμοποιήθηκαν Βενζοδιαζεπίνες κατά τη προνάρκωση ή ως παράγοντας εισαγωγής στην αναισθησία.

Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με τη χορήγηση Θειοπεντάλης 3-5mg/kg ή Ετομιδάτης 0,3mg/kg, Φεντανύλης 5μg/kg και Thalாமονal μέχρι 2 ml. Για τη διατήρηση της αναισθησίας χρησιμοποιήθηκε Propofol σε συνεχή ενδοφλέβια στάγδην έγχυση δόσης 6-10mg/kg/h. Αναλγησία με Φεντανύλη χορηγήθηκε επιπλέον αναλόγως των αναγκών του ασθενούς, ενώ μίγμα N₂O/O₂ χρησιμοποιήθηκε με βάση τη φύση της επέμβασης και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Δεν χρησιμοποιήθηκαν πτητικά αναισθητικά ούτε κατά την εισαγωγή, ούτε κατά τη διατήρηση της αναισθησίας.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες Α, Β και Γ με τυχαία επιλογή. Η διασωλήνωση της τραχείας έγινε με τη χορήγηση Βεκουρονίου σε δόση 0,1mg/kg (2ED₉₀) στην ομάδα Α, Ροκουρονίου σε δόση 0,6mg/kg (2ED₉₀) στην ομάδα Β και με τη χορήγηση Ροκουρονίου σε δόση 0,9mg/kg (3ED₉₀) στην ομάδα Γ.

Αμέσως μετά την τοποθέτηση φλεβικού καθετήρα και πριν τη χορήγηση του μυοχαλαρωτικού, στον ασθενή συνδέονταν τα δερματικά ηλεκτρόδια νευροδιεγέρτη (TOF-GUARD, Biometer, Denmark). Ο νευροδιεγέρτης έδινε μεμονωμένες νευρικές διεγέρσεις διάρκειας 0,2 milliseconds και συχνότητας 0,1Hz (single twitch). Η εκτίμηση του βάθους του νευρομυϊκού αποκλεισμού έγινε με επιταχυνσιογραφικό τρόπο, τα δε αποτελέσματα καταγράφονταν ηλεκτρονικά. Η θερμοκρασία στο θώρακ όλων των ασθενών διατηρήθηκε πάνω από 33°C.

Κατά τη διάρκεια της αυτόματης ανάνηψης από το νευρομυϊκό αποκλεισμό, ο οποίος επιτεύχθηκε από την αρχική δόση διασωλήνωσης, καταγράφηκε ο χρόνος που παρήλθε για την ανάνηψη στο 5% της τιμής ελέγχου στη μεμονωμένη διέγερση. Η μέτρηση του χρονικού αυτού διαστήματος ξεκίνησε με την ολοκλήρωση της έγχυσης της bolus δόσης του μυοχαλαρωτικού. Αξιολογήθηκαν η τυπική απόκλιση, ο συντελεστής μεταβλητότητας και η διακύμανση μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στη διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Συγκρίθηκαν οι διακυμάνσεις με τη δοκιμασία Levene's for Equality of Variance, οι συντελεστές μεταβλητότητας με τη σύγκριση ποσοστών και οι χρόνοι επαναφοράς στο

5% της τιμής ελέγχου με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis και τη δοκιμασία Mann-Witney ανά δύο. Για τα δημογραφικά στοιχεία χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ANOVA και Χ². Οι διαφορές των τιμών κρίθηκαν στατιστικά σημαντικές για $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς την ηλικία, το βάρος, την αναλογία ανδρών - γυναικών και την κατηγορία ASA (πίνακας I).

Οι μέσες τιμές, η τυπική απόκλιση, ο συντελεστής μεταβλητότητας και η διακύμανση φαίνονται στο πίνακα II.

ΟΜΑΔΕΣ			
	A	B	Γ
Ηλικία (έτη)	30.8±9.7	35.6±7.4	32.1±6.8
Βάρος (kg)	62.6±10.2	65.4±12.3	67.3±13.1
Φύλο (Α/Γ)	11/7	11/9	9/8
ASA (I/II)	14/4	12/8	10/7

Δημογραφικά στοιχεία (μέση τιμή και τυπική απόκλιση) των τριών ομάδων. Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Οι μέσοι όροι του χρόνου ανάνηψης στο 5% της τιμής ελέγχου στη μεμονωμένη διέγερση διέφεραν στατιστι-

ΟΜΑΔΕΣ	Μ.Ο. (λεπτά)	Τυπική απόκλιση	Συντελεστής μεταβλητότητας %	Διακύμανση
A (Be 0,6 mg/kg)	31,72'	4,21	13,25	17,41
B (Po 0,6 mg/kg)	29,75'	18,6	63,39	355,67***
Γ (Po 0,9 mg/kg)	40,18'	10,84	26,98	117,52**

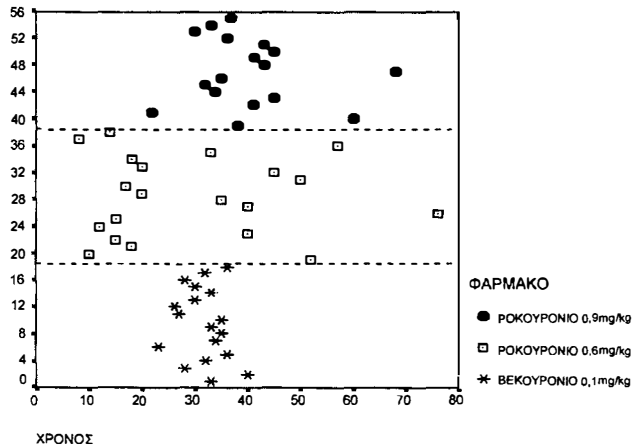
Μέσες τιμές (διάστημα εμπιστοσύνης 95%), τυπική απόκλιση, συντελεστής μεταβλητότητας (V%) και διακύμανση του χρόνου ανάνηψης της απάντησης στη μεμονωμένη διέγερση στο 5% της τιμής ελέγχου.

*** $p < 0,0001$ μεταξύ Β και Α, ** $p = 0,005$ μεταξύ Β και Γ, $tp = 0,029$ μεταξύ Α και Γ. $p = 0,042$ μεταξύ Β και Γ, $p = 0,002$ μεταξύ Α και Γ.

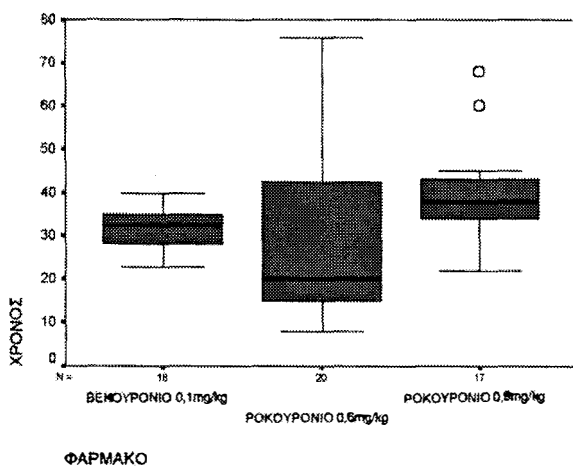
κά σημαντικά μεταξύ των ομάδων Α και Γ και Β και Γ. Δηλαδή μεγαλύτερη διάρκεια νευρομυϊκού αποκλεισμού παρατηρήθηκε στους ασθενείς της ομάδας Γ, η οποία διέφερε στατιστικά σημαντικά από τη διάρκεια του αποκλεισμού στις ομάδες Α και Β.

Η τυπική απόκλιση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα Β και κατά συνέπεια ο συντελεστής μεταβλητότητας, που αντιπροσωπεύει το λόγο της τυπικής απόκλισης προς το μέσο όρο, ήταν πολύ μεγαλύτερος και διέφερε στατιστικά σημαντικά από το συντελεστή μεταβλητότητας των δύο άλλων ομάδων.

Οι διακυμάνσεις διέφεραν στατιστικά σημαντικά με-



Η διασπορά των ασθενών στις τρεις ομάδες.



Σε κάθε ένα από τα τρία πλαίσια περιλαμβάνεται το 25% έως 75% των ασθενών της κάθε ομάδας, η δε έντονη γραμμή αντιπροσωπεύει το 50% (διάμεσος). Στην ομάδα Γ, δύο ασθενείς με μεγάλη παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού ξεφεύγουν από το πλαίσιο.

ταξύ όλων των ομάδων, με μεγαλύτερη τιμή στην ομάδα Β.

Στο σχήμα 1 φαίνεται σαφώς η μεγάλη διασπορά των ατόμων στην ομάδα Β σε σχέση με τις δύο άλλες ομάδες. Στο σχήμα 2, σε κάθε ένα από τα τρία πλαίσια περιλαμβάνεται το 25 - 75% των ασθενών της κάθε ομάδας, η δε έντονη γραμμή αντιπροσωπεύει το 50% (διάμεσος). Φαίνεται σαφώς η μεγαλύτερη διακύμανση των τιμών στη ομάδα Β, δηλαδή στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν Ροκουρόνιο σε δόση 0,6mg/kg. Δύο ασθενείς της ομάδας Γ, παρ' όλο που η διασπορά είναι πολύ μικρότερη στην ομάδα αυτή σε σχέση με την ομάδα Β, ξεφεύγουν από το πλαίσιο, διότι η διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού σε αυτούς ήταν αρκετά παρατεταμένη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συζητώντας τα αποτελέσματά μας σε σχέση με άλλες μελέτες, φαίνεται να μην υπάρχει στη βιβλιογραφία παρατήρηση παρόμοια με τη δική μας. Η μη επισήμανση από άλλους ερευνητές σημαντικών διακυμάνσεων στη διάρκεια δράσης της δόσης 2ED90 του Ροκουρονίου, θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι η συχνή χρήση πτητικού αναισθητικού^{1,2,3,4} ή βενζοδιαζεπινών¹ προκαλεί ελάττωση της μυϊκής δραστηριότητας, χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται ιδιαίτερα η ανάνηψη από το νευρομυϊκό αποκλεισμό.

Η επιλογή των ασθενών, όσον αφορά στα δημογραφικά στοιχεία, ήταν τέτοια ώστε να αποκλείονται όλοι οι παράγοντες που θα μπορούσαν να παίξουν σημαντικό ρόλο και να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα της μελέτης. Τέτοιοι παράγοντες είναι η παχυσαρκία και η αναλογία ανδρών - γυναικών (καθόσον οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες στη δράση του Ροκουρονίου⁵).

Για την αξιολόγηση της διάρκειας του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκλήθηκε από την αρχική δόση διασωλήνωσης (και όχι της διάρκειας του αποκλεισμού από τις επαναληπτικές δόσεις), χρησιμοποιήθηκε ως παράμετρος η ανάνηψη της απάντησης του βραχέως προσαγωγού του αντίχειρα στη μεμονωμένη διέγερση στο 5% της τιμής ελέγχου. Δεν χρησιμοποιήθηκαν άλλοι δείκτες όπως η ανάνηψη στο 25% της τιμής ελέγχου, ο Recovery index ή ο λόγος TOF διότι, λόγω της διαφορετικής ευαισθησίας των μυών στα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, η ανάνηψη του βραχέως προσαγωγού του αντίχειρα στο 25% της τιμής ελέγχου αντιστοιχεί σε πάνω από 50% ανάνηψη των φωνητικών χορδών και δυσκολία συνέχισης της χειρουργικής επέμβασης.

Το Ροκουρόνιο χρησιμοποιήθηκε σε δύο διαφορετικές δόσεις, 0,6mg/kg (2ED90) και 0,9mg/kg (3ED90). Η δόση 0,1mg/kg (2ED90) του Βεκουρονίου χρησιμοποιήθηκε για να έχουμε συγκρίσιμη δόση με εκείνη του Ροκουρονίου (0,6mg/kg) στην οποία παρατηρήσαμε κλινικά την μεγαλύτερη διακύμανση στους χρόνους ανάνηψης.

Η ηλεκτρονική καταγραφή των αποτελεσμάτων σε δισκέτα και η επεξεργασία τους με τη χρήση ειδικού λογισμικού, παρείχε τη δυνατότητα της εκτίμησης των χρόνων ανάνηψης με μεγάλη ακρίβεια, μετά το πέρας της bolus έγχυσης. Η θερμοκρασία στο δέρμα διατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς πάνω από τους 33° C με στόχο την αποφυγή της αύξησης της αντίστασης του δέρματος εξαιτίας της υποθερμίας.

Τα αποτελέσματά μας θα μπορούσαν να ερμηνευθούν με βάση τα παρακάτω:

1. Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική και των δύο μυοχαλαρωτικών, η ανάνηψη της απάντησης του βραχέως προσαγωγού του αντίχειρα στο μεμονωμένο ερέθισμα στο 50% και κατά συνέπεια η ανάνηψη σε μικρότερο ποσοστό (όπως π.χ. 5%) αντιστοιχεί σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα του μυοχαλαρωτικού που εντοπίζονται στη φάση ανακατανομής. Όταν οι δόσεις αυξηθούν, οι καμπύλες μεταβολισμού μετατοπίζονται προς τα άνω και κατά συνέπεια οι συγκεντρώσεις που αντιστοιχούν σε δεδομένο βαθμό ανάνηψης στο απλό ερέθισμα μετακινούνται στη φάση απομάκρυνσης, η οποία παρουσιάζει πιο περιορισμένες ατομικές διακυμάνσεις σε σύγκριση με τη φάση ανακατανομής^{2,9}. Έτσι λοιπόν η αύξηση της δόσης του Ροκουρονίου εν μέρει δικαιολογεί την μικρότερη διακύμανση στο χρόνο ανάνηψης.
2. Όσον αφορά στη διαφορά που προκύπτει μεταξύ των δύο μυοχαλαρωτικών σε ισοδύναμες δόσεις (2ED₉₀), το Βεκουρόνιο κατά το μεταβολισμό του δίνει μεταβολίτη το 3-OH-Βεκουρόνιο, το οποίο έχει μυοχαλαρωτική δράση ισοδύναμη με το 50% του αρχικού φαρμάκου. Αντίθετα το Ροκουρόνιο σχηματίζει δύο μεταβολίτες (17-desacetylrocuronium και 16-desallylrocuronium) οι οποίοι δεν έχουν σχεδόν καμία μυοχαλαρωτική δράση¹⁰.
3. Η μυοχάλαση που προκαλεί το Ροκουρόνιο στους μύες του λάρυγγα είναι, σε σύγκριση με το Βεκουρόνιο, ταχύτερη αλλά λιγότερο βαθιά και η ανάνηψη του βραχέως προσαγωγού του αντίχειρα στο 5% της τιμής ελέγχου αντιστοιχεί σε μεγαλύτερη ανάνηψη των μυών του λάρυγγα με το Ροκουρόνιο παρά με το Βεκουρόνιο. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της διαφορετικής ευαισθησίας των μυών στα μυοχαλαρωτικά γενικότερα. Παρ' όλα αυτά όμως οι καμπύλες ανάνηψης για μεγαλύτερες του 25% τιμές ανάνηψης του βραχέως προσαγωγού του αντίχειρα ακολουθούν την ίδια πορεία και για τα δύο μυοχαλαρωτικά^{6,7}.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η αύξηση της δόσης του Ροκουρονίου από 2ED₉₀ σε 3ED₉₀ συνεπάγεται την ελάττωση της διακύμανσης του χρόνου ανάνηψης στο 5% της τιμής ελέγχου της απάντησης στη μεμονωμένη διέγερση. Το Βεκουρόνιο σε ισοδύναμη δόση με το Ροκουρόνιο φαίνεται να συμπεριφέρεται σταθερότερα σε ένα πληθυσμό, όσον αφορά στην ίδια παράμετρο.

SUMMARY

The stability of rocuronium bromide regarding its behavior for the duration of action has been a subject of discussion in anesthetic practice. Goals of this study are: A) The comparison of variations in the duration of action between rocuronium and vecuronium when the two NMBA's are administered in equipotent doses for intubation. B) The influence of incremental doses of rocuronium in the variations of its duration of action.

We studied 55 patients who completed all exclusion criteria, which were initially set in the study. All of them weren't treated with anesthetic drugs, which could potentially alter the muscle relaxation, neither as a premedication, nor as an induction or maintenance agent. Patients were randomly allocated in three different groups: Tracheal intubation was performed following the administration of vecuronium 0.1mg/kg (2ED₉₀) in group A and rocuronium either 0.6mg/kg (2ED₉₀) or 0.9mg/kg (3ED₉₀) in groups B and C respectively. Neuromuscular function was monitored with the accelerographic method. During spontaneous recovery from neuromuscular blockade, we measured the time for recovery of single twitch to 5% of control value.

Furthermore, we compared the variance and the variability coefficient and the values were considered to be statistically significant for $p < 0.05$. The results showed longer recovery time in group C, while, the variance and the variability coefficient were greater in group B. Incremental dose of rocuronium (3ED₉₀ vs. 2ED₉₀) reduced the variance in the recovery time of single twitch to 5% of control value. Vecuronium in equipotent dose (2ED₉₀), seemed to present more stable behavior regarding the same parameter.

Keywords: Neuromuscular blocking agents (NMBA's), Rocuronium, Vecuronium, Variance, Duration of action .

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Olkkola KT, Tammisto T. Quantifying the interaction of rocuronium (Org 9426) etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopental, and isoflurane using closed-loop feedback control of rocuronium infusion. *Anesth Analg* 1994; 78: 691-696.
 2. Wierda JM, Proost JH, Schiers S, Hommes FD. Pharmacokinetics/dynamic relationship of rocuronium bromide in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11(suppl 9): 66-74.
 3. Kansanaho M, Olkkola KT, Wierda JM. Dose-response relation of rocuronium infusion during propofol-nitrous oxide and isoflurane-nitrous oxide anesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14(5): 488-494.
 4. Abdulative M, Hegazy M. Thenar muscle blood flow and neuromuscular effects of vecuronium in patients receiving balanced or isoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 72: 650-653.
 5. Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesth Analg* 1997; 85(3): 667-671.
 6. Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (Org 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaesth* 1992; 39(7): 665-669.
 7. Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology* 1991; 74: 833-837.
 8. Xue FS, Liao X, Liu JH, Tong SY, Zhang YM, Zhang RJ, An G, Luo LK. A comparative study of the dose-response and time course of action of rocuronium and vecuronium in anesthetized adult patients. *J Clin Anesth* 1998; 10(50): 410-415.
 9. Bevan DR. Neuromuscular blocking drugs: onset and Intubation. *J Clin Anesth* 1997; 9(6Suppl): 36S-39S
 10. Mirakhur RK. Safety aspects of non-depolarising neuromuscular blocking agents with special references to rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11(9): 113-140.
-