

Νεότεροι Αποκλειστές της Νευρομυϊκής Σύναψης

X.Θ. ΣΚΟΥΡΤΗΣ

Εισαγωγικά

Οι νεότεροι αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης, τα "νεότερα μυοχαλαρωτικά φάρμακα" όπως αποκαλούνται συνήθως, είναι στην πραγματικότητα φαρμακευτικές ουσίες που η κλινική τους εφαρμογή απλώς δρομολογήθηκε μετά το 1980 για οικονομικούς λόγους και σπανιότερα δικαιολογούν την ονομασία τους από πρόσφατη συνθετική ερευνητική δραστηριότητα. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί το πιπεκουρόνιο, το οποίο ήταν εν χρήσει στις χώρες του αποκαλούμενου "ανατολικού μπλοκ" και κυκλοφόρησε στις Η.Π.Α. στην αρχή της παρούσας δεκαετίας μετά από τη σύναψη συμφωνίας μεταξύ της χημικής εταιρείας GEDEON RICHTOR (Βουδαπέστη, Ουγγαρία) και της ORGANON (Οχάιο, Η.Π.Α.)^{1,2}. Παρ' όλα αυτά συνηθίζεται να αποκαλούνται "νεότερα μυοχαλαρωτικά" όσα εμφανίσθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν πρόσφατα στην καθημερινή κλινική πράξη. Σύμφωνα με αυτό τον σημαντικό προσδιορισμό τα πιπεκουρόνιο, ροκουρόνιο, δοξακούριο και μιβακούριο είναι τα μυοχαλαρωτικά που θα αναπτυχθούν στο παρόν. Σύμφωνα με τα παραπάνω εάν η διμεθυλοτουβοκουραρίνη κριθεί από την παραγωγό εταιρεία συμφέρουσα και κυκλοφορήσει στην Ευρώπη θα χρισθεί "νεότερο μυοχαλαρωτικό"³.

Πέρα από τα προβλήματα ορολογίας και το γενικότρο ζήτημα της ρύθμισης της ροής των επιστημονικών πληροφοριών από παράγοντες εξωιατρικούς, υπάρχει η ανάγκη για επαρκή ενημέρωση των ενδιαφερομένων μέσα στα συμβατικά πλαίσια που συνοπτικά καθορίζουν το "εφικτό". Ο διαχωρισμός των μυοχαλαρωτικών σε παράγωγα του βενζυλισοκινολίνιου (με πρότυπο το κουράριο) και του κυκλοπεντανιοϋπερδροφενανθρένιου (στεροειδή, πρότυπο η μαλουετίνη) επεκτείνεται και στα νεότερα παράγωγα, μια και

η συνθετική ερευνητική διεργασία επί των μητρικών ενώσεων είναι η διαδικασία δημιουργίας των ουσιών αυτών. Έτσι μετά την αποσαφήνιση της χημικής δομής του κουράριου και της σύνθεσης του ατρακούριου με βάση τις παρατηρήσεις για την χημική αποδόμηση της πεταλίνης (αντίδραση Hofmann) ακολούθησε μια σειρά παραγώγων του βενζυλισοκινολίνιου από τα οποία το δοξακούριο και το μιβακούριο χρησιμοποιούνται πλέον στην κλινική πράξη με τα αντίστοιχα εμπορικά ονόματα NUROMAX και MIVACRON. Η χρονικά παράλληλη έρευνα στα στεροειδή μυοχαλαρωτικά κατέληξε, προς το παρόν, σε τρία παράγωγα χωρίς ονομασία (Org 9273, Org 9616, Org 9617) με ταχύτατη έναρξη δράσης και διάρκεια, το μεν πρώτο παρόμοιο με το βεκουρόνιο, τα δε άλλα δύο με τη σουκκινολοχολίνη⁴. Και τα τρία παράγωγα ευρίσκονται σε πειραματική κλινική εφαρμογή. Το ροκουρόνιο (Org 9426), ένα παράγωγο με χρόνο έναρξης μικρότερο από του βεκουρόνιου και διάρκεια δράσης παρόμοια θα κυκλοφορήσει σύντομα στις Η.Π.Α.⁵.

Η αναγκαιότητα για νεότερα μυοχαλαρωτικά

Ήδη από το 1975 με το γνωστό άρθρο των Savarese και Kitz είχε τεθεί το ερώτημα εάν πράγματι χρειαζόμεθα στην κλινική αναισθησία άλλους μυοχαλαρωτικούς παράγοντες⁶. Τα γνωστά μειονεκτήματα της σουκκινολοχολίνης και των μη-αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών προσδιόρισαν με αφαιρετική διαδικασία τα χαρακτηριστικά του ιδεώδους αποκλειστού της νευρομυϊκής σύναψης. Έχοντας το θεωρητικό υπόβαθρο των χαρακτηριστικών μιας ιδεατής ουσίας και το κλινικό πλαίσιο της πρακτικής αναισθησίας, το ερώτημα για την αναγκαιότητα νέων μυοχαλαρωτικών απαντήθηκε έμπρακτα με το επαναστατικό ατρακού-

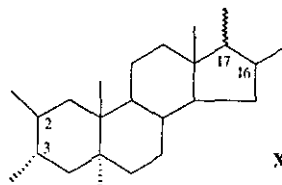
ριο και το ουδέτερο αιμοδυναμικά βεκουρόνιο. Έτσι καλύφθηκε μέρος των κλινικών προβλημάτων αλλά δεν ολοκληρώθηκε ο σκοπός σύνθεσης μιας μη-αποπολωτικής "σουκκινυλοχολίνης", δηλαδή ανεύρεσης της ιδεώδους ουσίας με τον χαρακτήρα "1-5-1". Αναλυτικότερα το πρώτο 1 αντιστοιχεί στην ταχύτατη εγκατάσταση της παράλυσης (1 λεπτό), το 5 στην μέση διάρκεια ικανοποιητικής μυοχάλασης (5 λεπτά) και το δεύτερο 1 στη διάρκεια της πλήρους αποδομής της μυοχάλασης (πάλι 1 λεπτό)⁵. Και όλα αυτά με γνώμονα τις αναγκαίες συνθήκες μιας διασωλήνωσης και την πιθανότητα μιας αδύνατης διασωλήνωσης με τα περιθώρια επανέναρξης αυτόματου αερισμού.

Ειδική φαρμακολογία

1. Πιπεκουρόνιο. Ισχυρότατο μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό, στεροειδές παράγωγο (πίνακας I), με μοριακό βάρος 602, με ED95 0,05mg·Kg⁻¹ (0,04-0,06mg·Kg⁻¹ για ενήλικες, 0,05-0,08 mg·Kg⁻¹ για παιδιά). Έχει χρόνο έναρξης 5,7-6,7min για χορήγηση μιας ED95 ο οποίος μειούται στα 3min περίπου για 2,5 φορές μεγαλύτερη δόση. Αντίστοιχα η διάρκεια δράσης μέχρι την εμφάνιση του απλού ερεθίσματος κατά 25% του αρχικού μεγέθους κυμαίνεται από 29-41min έως 94-95 min⁷. Ο όγκος κατανομής υπό σταθερές συνθήκες (VDss) είναι 300 ml·kg⁻¹, έχει συντελεστή κάθαρσης πλάσματος (Cp) 2,5 ml·Kg⁻¹ και χρόνο υποδιπλασιασμού (t1/2β) 140 min. Βασική οδός αποβολής είναι η νεφρική και έχει αναφερθεί παράταση μεγάλης της δράσης του (έως 267 min)^{8,9}. Από τα παραπάνω συνάγεται ότι το πιπεκουρόνιο είναι παρεμφερές ως προς την φαρμακολογία και την φαρμακοδυναμική με το πανκουρόνιο με κάπως μακρότερη δράση αλλά χωρίς τις ανεπιθύμητες αιμοδυναμικές επιδράσεις του¹⁰. Κατά συνέπεια είναι δυνατή η εμφάνιση βραδυκαρδίας κατά την εισαγωγή στην αναισθησία σε αντίθεση με το πανκουρόνιο, όπως ακριβώς συμβαίνει και με το βεκουρόνιο. Η χορήγησή του δεν συνιστάται σε εγχειρήσεις με διάρκεια κάτω των 2 ωρών, επί X.N.A., στη Μ.Ε.Θ., και επί βαρείας μυασθένειας ή μυασθενικού συνδρόμου (Eaton-Lambert). Καλόν είναι να αποφεύγεται επί παχυσαρκίας και χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας, όπως και επί καισαρικής τομής μολονότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την μητροπλακούντεια φαρμακοκινητική του¹.

Το σκεύασμα πρέπει να προστατεύεται από το φως και τις ακραίες θερμοκρασίες (όχι κάτω από 2°C, και όχι πάνω από 30°C), φέρεται υπό λυόφιλη μορφή (σκόνη) και διαλύεται σε βακτηριοστατικό νερό για έγχυση οπότε συνιστάται η χρήση εντός 5 ημερών. Επειδή περιέχει βενζολική αλκοόλη η χρήση του απογορεύεται στα νεογνά¹.

Από πλευράς συνέργειας ισχύουν για το πιπεκουρόνιο τα αυτά με το πανκουρόνιο όσον αφορά του Η₂ αναστολείς, ορισμένα αντιβιοτικά και την κινιδίνη. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την δράση του πιπεκουρόνιου σε συνδυασμό με άλλα μυοχαλαρωτικά, παρὰ μόνο σε διαδοχική χορήγηση μετά σουκκινυλοχολίνη κατα τα γνωστά.



2	3	16	17	X
				2Br
				Br
				2Br
				Br
				Br

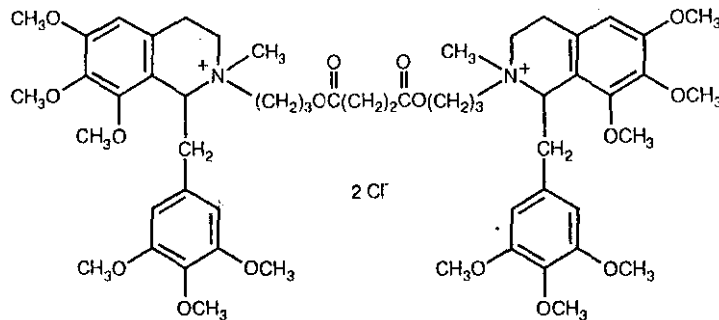
Πίνακας I

Ο τύπος του κυκλοπεντανοφενανθρενίου στην κορυφή και στη συνέχεια οι προσθετικές ομάδες στις θέσεις 2, 3, 16 και 17 για το πανκουρόνιο, το βεκουρόνιο, το πιπεκουρόνιο, το ροκουρόνιο και το Org 9273.

2. Ροκουρόνιο. Είναι γνωστό ακόμη ως Org 9426, σχετικά ασθενές στεροειδές μυοχαλαρωτικό (πίνακας I), με μοριακό βάρος 561, ED95 0,3 mg·Kg⁻¹ και χρόνο έναρξης 3 min αντίστοιχα ο οποίος μειώνεται στα 108 sec επί τριπλασιασμού της δόσης¹¹.

Αναφέρεται χρόνος μέχρι το 25% επανεμφάνιση του ύψους του αρχικού απλού ερεθίσματος από 10 min (για 1xED95) έως 45 min (για 3xED95)⁵. Συμπεριφέρεται φαρμακολογικά και φαρμακοδυναμικά όπως το βεκουρόνιο και φυσικά δεν προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης. Η κυκλοφορία και καθιέρωση του ροκουρόνιου θα έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της χρήσης του βεκουρόνιου και θα εξαρτηθεί από τον οικονομικό προγραμματισμό της παραγωγού φαρμακευτικής εταιρείας η οποία παράγει και το βεκουρόνιο. Επί του παρόντος ακόμη και η βιβλιογραφική κάλυψη του ροκουρόνιου παραμένει τουλάχιστον "διακριτική". Με κάθε επιφύλαξη αναφέρουμε τα υπάρχοντα φαρμακοκινητικά δεδομένα: όγκος κατανομής με σταθερή κατάσταση (VDss) 170-290 ml·Kg⁻¹, συντελεστής κθάαρσης (Cl_{tot}) 28-58 ml·kg⁻¹·min⁻¹, χρόνοι υποδιπλασιασμού (t_{1/2}) 56-203 min. Ανευρίσκεται αμετάβλητο στα ούρα 24ώρου μετά την χορήγηση σε ποσότητα ίση με το 33% της αρχικά χορηγηθείσης. Τα δεδομένα από τα διάφορα πειραματόζωα ποικίλλουν σημαντικά. Επίσης αναφέρονται φαρμακοκινητικά δεδομένα για 6 κίρρωτικούς ασθενείς και 5 νεφροπαθείς με όχι σημαντικές αποκλίσεις από τα προαναφερθέντα^{12,13}.

3. Δοξακούριο. Είναι το ισχυρότερο εν χρήσει μυοχαλαρωτικό, με μοριακό βάρος 1034 και ED95 0,025 mg·Kg⁻¹ (0,030 mg·Kg⁻¹), δις-τεταρτοταγής βενζυλισοκινολινικός διεστέρας (σχήμα 1). Έχει βραδύτατο χρόνο έναρξης της δράσης του, 10 min στην ED95, ο οποίος μειώνεται περίπου κατά το ήμισυ με τη χορήγηση ED95x2 και διάρκεια δράσης μέχρι την εμφάνιση 25% απάντησης ως προς το αρχικό ύψος της μεμονωμένης διεγερσης (STS) γύρω στα 100min. (αναφερόμενες τιμές από 39 ως 232 min για 2xED95)¹⁴. Επί αρχικής χορήγησης 0,08 mg·Kg⁻¹ (περίπου 3xED95) αναφέρεται διάρκεια μυοχάλασης 160 min (με οριακές τιμές 110 έως 338 min)¹⁵. Αποβάλλεται αναλ-



Σχήμα 1
Χημικός τύπος του δοξακούριου.

λοίωτο κατά 30-40% από τους νεφρούς εντός 12h από την χορήγηση του. Εναλλακτική ηπατική οδός απέκκρισης έχει αναφερθεί. Εμφανίζει αξιοσημείωτη καρδιαγγειακή σταθερότητα και δεν προκαλεί έκλυση ισταμίνης ακόμη και σε 3xED95. Χρησιμοποιείται και σε ασθενείς ASA PS-III και PS-IV για επαναγωγή στεφανιαίων χωρίς διαταραχές ρυθμού ή αρτηριακής πίεσης. Προτείνεται ως ο μυοχαλαρωτικός παράγοντας εκλογής για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις μακράς διάρκειας. Δεν συνιστάται η χρησιμοποίηση του στη Μ.Ε.Θ. λόγω της φαρμακοκινητικής του, τα ίδια ισχύουν και για την χρήση του σε ηπατοπαθείς και νεφροπαθείς (ελάχιστα δεδομένα επί 7 και 8 ασθενών μόνο αντίστοιχα) όπως και για παχύσαρκους. Η δράση του δοξακούριου επιμηκύνεται χρονικά κατά τα γνωστά παρουσία αμινογλυκοσιδών, κινιδίνης, Η₂-αναστολέων, τετρακυκλίνης, κολιστίνης, βακιτρακίνης, πολυμυξίνης, λινκομυκίνης, κλινδαμυκίνης, αλάτων μαγνησίου, λιθίου, τοπικών αναισθητικών και πτητικών αναισθητικών. Το αντίθετο ισχύει σε ασθενείς που είναι σε αγωγή με φενυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη. Το σκεύασμα δοξακούριου NUROMAX περιέχει βενζυλική αλκοόλη και αντεδείκνυται στα νεογνά¹⁵.

4. Μιβακούριο. Μολονότι ανήκει στα βενζυλισοκινολινικά παράγωγα (σχήμα 2), εμφανίζει ορισμένες ιδιαιτερότητες στο μεταβολισμό του και είναι το μυοχαλαρωτικό που χαράσσει νέο μονοπάτι στα μη αποπολωτικά για δύο λόγους. Πρώτον διότι υδρολύεται από την ψευδοχολινεστεράση σε σημαντικό ποσοστό (in vitro 70% έως 88%) και δεύτερον διότι έχει τους βραχύτερους χρόνους διάρκειας μυοχάλασης από τα κλινικά χρήσιμα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά¹⁷. Με μοριακό βάρος 1038 και ED95 0,07 mg·Kg⁻¹ (0,055 mg·Kg⁻¹ έως 0,080 mg·Kg⁻¹ για ενήλικες και 0,090 έως 0,110 mg·Kg⁻¹ για παιδιά)¹⁸, είναι από τα ισχυρότερα μυοχαλαρωτικά εάν ληφθεί υπόψη ότι σημαντικό μέρος της ενιέμενης

ποσότητας υδρολύεται στο πλάσμα χωρίς να φθάσει στην τελική νευρομυϊκή σύναψη¹⁹. Ο χρόνος έναρξης της δράσης του κυμαίνεται μεταξύ 150 και 180 sec, με διάρκεια μυοχάλασης μέχρι της επανεμφάνισης του απλού ερεθίσματος στο 25% του αρχικού ύψους 15 με 20 min, και μέχρι το 95% 25 με 30 min. Οι χρόνοι αυτοί επιτυγχάνονται με δόσεις δύο με δυόμιση φορές την ED95. Περιοριστικός παράγοντας στην αύξηση της δόσολογίας είναι η έκλυση ισταμίνης (σχεδόν πάντα παρούσα με δόσεις 3xED95 και μεγαλύτερες)^{20,21,22}. Η αρχή της προδοσολογίας με υπομυοχαλαρωτική δόση (το 1/4 της ED95) έχει καλά αποτελέσματα στην μείωση του χρόνου έναρξης δράσης του μιβακούριου. Η αυτόματη επάνοδος της μυϊκής δραστηριότητας μετά από συνεχή έγχυση μιβακούριου ή αποσπασματική επαναληπτική χορήγηση είναι παρόμοια μ' αυτήν της εφ' άπαξ χορήγησης. Το φαινόμενο αυτό είναι χαρακτηριστικό ουσιών με ενεργό μεταβολισμό και επίσης παρατηρείται σε παράγοντες με ιδιαίτερη μεταβολική οδό (π.χ. ατρακούριο, αντίδραση Hofmann). Όπως με το ατρακούριο έτσι και με το μιβακούριο η αναστροφή της μυοχάλασης με αντιχολινεστερασικούς παράγοντες είναι περιττή²³. Θεωρητικά εξ άλλου ένας αντιχολινεστερασικός παράγοντας θα μπορούσε να παρατείνει την δράση του μιβακούριου παρεμποδίζοντας την δράση της ψευδοχολινεστεράσης και μειώνοντας τον μεταβολισμό του⁵. Επειδή η νεοστιγμίνη έχει μεγαλύτερη επίδραση κατά της αληθούς σε σχέση με την ψευδοχολινεστεράση στην πραγματικότητα επιταχύνει την αναστροφή της μυοχάλασης από το μιβακούριο, αλλά λεπτομερείς μελέτες έδειξαν ότι ο χρόνος που κερδίζεται είναι μόνο 5-7 min¹⁹.

Το μιβακούριο έχει τρία στερεοϊσομερή: trans-trans, cis-trans και cis-cis, εκ των οποίων το τελευταίο σε ποσοστό 5% κατά βάρος και με ημιπερίοδο ζωής 55min. Τα πρώτα δύο στε-

ρεοϊσομερή έχουν ημιπερίοδο 2 min και είναι τα κύρια δραστικά συστατικά για την κλινική δράση του φαρμάκου. Υπολογίζεται ότι για να επιτευχθεί νευρομυϊκός αποκλεισμός από τη μορφή cis-cis απαιτείται συνεχής έγχυση μιβακούριου πάνω από 20 ώρες με ταυτόχρονη άρση της νεφρικής λειτουργίας¹⁷. Τα δεδομένα αυτά πιθανότατα να καταστήσουν το μιβακούριο το μυοχαλαρωτικό εκλογής στις Μ.Ε.Θ. Φυσικά παραμένει πάντοτε η πιθανότητα παρατεταμένης δράσης επί ετεροζυγώτη με άτυπη ψευδοχολινεστεράση (κατά 8 με 20 min), ή επί ομοζυγώτη (1 στους 3.000) με διάρκεια 3-4 ώρες.

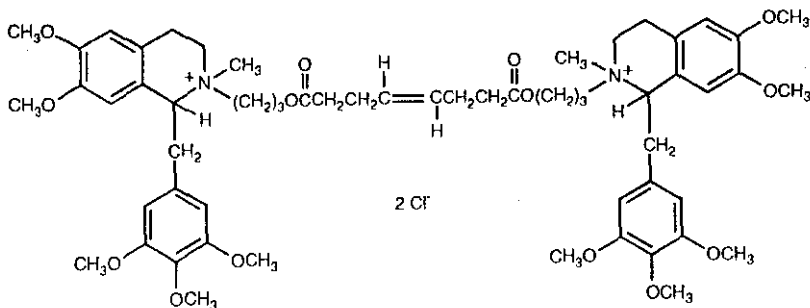
Σε αντίθεση με την περίπτωση της σουκινυλοχολίνης^{24,25}, το μιβακούριο αντιστρέφεται με νεοστιγμίνη όταν αρχίσει η επάνοδος της νευρομυϊκής λειτουργίας. Το σκεύασμα, MIVACRON κυκλοφορεί σε σάκκους για συνεχή χορήγηση των 50 και 100 ml (0,5 mg μιβακούριο/ml) και φιαλίδια των 20 και 50 ml (2 mg μιβακούριο /ml) πρέπει να μη εκτίθεται σε υπερϊώδη ακτινοβολία και σε ακραίες θερμοκρασίες.

Σχετικά με τη συνέργεια με άλλες ουσίες ισχύουν τα γενικά που προαναφέρθηκαν στα άλλα νεότερα μυοχαλαρωτικά. Όσον αφορά δε την χρήση του μιβακούριου σε νεφροπαθείς δεν υπάρχει διαφορά από τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία λόγω του τρόπου μεταβολισμού του. Για τον ίδιο λόγο η δράση του παρατείνεται σε ηπατοπαθείς αντίστροφα με την έκπτωση της δραστηριότητας της χολινεστεράσης του πλάσματος.

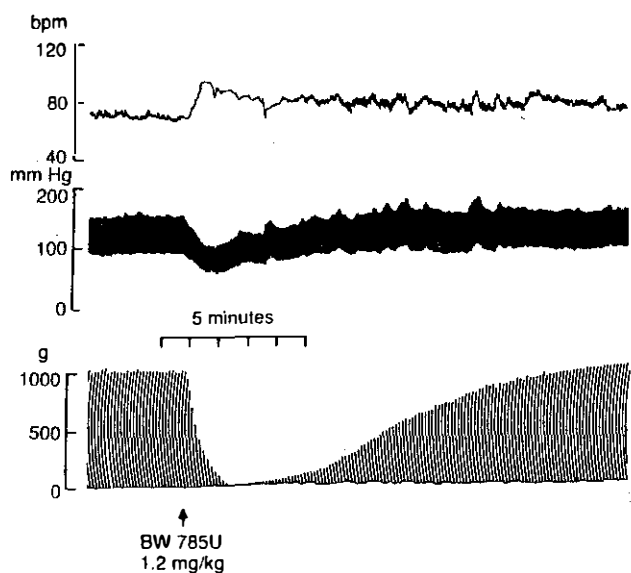
Επικριτικά

Η πρόοδος στη συνθετική χημεία των αποκλειστών

της νευρομυϊκής σύναψης έχει εφοδιάσει τον κλινικό αναισθησιολόγο με διαφορα παράγωγα που καλύπτουν όλες τις δυνατές καταστάσεις με εξαίρεση το "ιερό δισκοπότηρο" της μη-αποπολωτικής σουκι-



Σχήμα 2
Χημικός τύπος του μιβακούριου.



Σχήμα 3

Τυπική καταγραφή καρδιακής συχνότητας (bpm), συστηματικής αρτηριακής πίεσης (mmHg) και μεγέθους ανταπόκρισης στο απλό ερέθισμα. (κάτω κλίμακα) μετά από χορήγηση ενός βενζυλισκοκινολινικού μυοχαλαρωτικού και πρόκληση απελευθέρωσης ισταμίνης. Με τη δοκιμασία αυτή απορρίπτονται στα αρχικά στάδια παράγωγα που ίσως να είχαν και τις ιδιότητες της σουκινυλοχολίνης όσον αφορά την μυοχαλαρωτική τους δράση.

νυλοχολίνης. Προβλήματα μακροχρόνιας χορήγησης, αθροιστικών επιδράσεων, παρατεταμένης δράσης έχουν πρακτικά εξαφανισθεί με την χρήση των ατρακούριου και μβακούριου. Η κατανόηση του μηχανισμού απελευθέρωσης ισταμίνης από τα βενζυλισκοκινολινικά παράγωγα (σχήμα 3) και η διακριτική ευχέρεια της απόρριψης στο πειραματικό εργαστήριο των μη αποδεκτών φαρμακολογικά, με την εξ αντιθέτου προώθηση για κλινική έρευνα πληθώρας παραγώγων, χαρακτηρίζει τον σύγχρονο αναισθησιολογικό ερευνητικό χώρο στον τομέα των μυοχαλαρωτικών. Τα βήματα του πρόσφατου παρελθόντος προδικάζουν ευχάριστες εκπλήξεις στο άμεσο μέλλον. Η πιο επικίνδυνη κατηγορία φαρμάκων για την αναισθησιολογική πρακτική ίσως αποβάλλει σύντομα τον χαρακτηρισμό αυτό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ARDUAN - Data on file. Organon Inc. West Orange, NJ 07052, March, 1991.
2. Folder FF, Nagashima H., Nguyen HD, Duncalf D., Goldiner PL. Neuromuscular and cardiovascular effects of pipercuronium. Can J Anaesth. 1990; 37 (5): 549-555.
3. Savarese JJ, Ali HH, Antonio RP. The clinical pharmacology of metocurine: Dimethyltubocurarine revisited. Anesthesiology, 1977; 47: 277-284.
4. Buckett WR, Hewett CL, Savage DS: Pancuronium bromide and other steroidal neuromuscular blocking agents containing acetylcholine fragments. J. Med. Chem., 1973; 16: 1116.
5. Bevan DR, Donati F. Muscle relaxants of the future. Seminars in Anesthesia, 1992; 11 (2), 123-130.
6. Savarese JJ, Kitz R. Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents. Anesthesiology, 1975; 42: 793-796.
8. Caldwell JE, Castagnoli KP, Canfell PC, et al: Pipercuronium and pancuronium: Comparison of pharmacokinetics and duration of action. Br. J. Anaesth. 1988; 61: 693.
9. Wierda JMKH, Szenohradszky J. Dewit APM, et al: Pharmacokinetics, urinary and biliary excretion of pipercuronium bromide. Eur. J. Anaesthesiol 1991; 8: 451.
10. Tassongi E., Neidheart P., Pittet J-F, Morel DR, Gemperle M. Cardiovascular effects of pipercuronium and pancuronium in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Anesthesiology, 1988; 69 (5): 793-796.
11. Lapeyre G., Dubois M., Lea D., et al. Effects of three intubating doses of Org 9426 in humans. Anesthesiology 1990; 73, A906.
12. Magorian T., Wood P., Caldwell JE, et al: Pharmacokinetics, onset, and duration of action of rocuronium in humans: Normal vs hepatic dysfunction. Anesthesiology 1991; 75, A1069.
13. Szenohradszky J, Sepredo V, Caldwell JE, et al. Pharmacokinetics, onset and duration of action

- Org. 9426 in humans *Anesth Analg*, 1991; 72, S290.
14. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, et al. Clinical pharmacology of doxacurium chloride. *Anesthesiology* 1988; 69, 478-486.
15. NUROMAX - Data on file. Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, NC 27709, 1991.
16. Murray DJ, Mehta MP, Choi WW, et al. The neuromuscular blocking and cardiovascular effects of doxacurium chloride in patients receiving nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 472-477.
17. Lien CA, Schmith VD, Wargin WA, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium stereoisomers during a two-step infusion. *Anesthesiology* 1992; 77, A910.
18. Goudsouzian NG, Alifimoff JK, Eberly C, et al: Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children. *Anesthesiology* 1989; 70: 237-242.
19. MIVACRON - Full prescribing information, Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, NC 27709, November 1992.
20. Ali HH, Savarese JJ, Embree PB, et al. Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U) infusion; comparison with vecuronium and atracurium. *Br. J. Anaesth.* 1988; 61: 541-546.
21. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U): a short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology*. 1988; 68: 723-732.
22. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*. 1989; 70: 386-394.
23. Caldwell JE, Heier T, Kitts JB, Lynam DP, Fahey MR, Miller RD. Comparison of the neuromuscular block induced by mivacurium, suxamethonium or atracurium during nitrous oxide fentanyl anaesthesia. *Br J. Anaesth.* 1989; 393-399.
24. Ostegaard D, Jensen E, Jensen FS, Viby-Mogensen J. The duration of action of mivacurium-induced neuromuscular block in patients homozygous for the atypical plasma cholinesterase gene. *Anesthesiology* 1991; 75, A774.
25. Ostegaard D, Jensen FS, Jensen E, Viby-Mogensen J. Mivacurium induced neuromuscular blockade in patients heterozygous for the atypical gene for plasma cholinesterase. *Anesthesiology* 1989; 71, A782.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- I. Belmont MR, Brandt Maehr R., Wastila WB, Savarese JJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of benzylisoquinolium (curare-like) neuromuscular blocking drugs, in Patridge BL (ed), *Advances in the use of muscle relaxants*, W.B. Saunders Co, Philadelphia RA, 1993, 11 (2), 251-281.
- II. Ducharme J., Donafi F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of steroidal muscle relaxants, in Paartridge BL (ed), *Advances in the use of muscle relaxants*, W.B. Saunders Co, Philadelphia RA, 1993, 11 (2), 283-307.