



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ

**ΚΛΙΝΙΚΗ-ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ**

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΔΥΟ ΜΗ
ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ, ΤΟΥ cis-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟΥ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ**

ΣΟΦΙΑ ΡΑΛΛΗ

Ιατρού

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007 ≈



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».



Ημερομηνία αίτησης της κ. Ράλλη Σοφίας: 16-1-2004

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 532^α/4-5-2004

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παπαδόπουλος Γεώργιος Καθηγητής Αναισθησιολογίας

Μέλη

Ντούσιας Βασίλειος Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Καμπίλη Μαρία Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 23-6-2004

«Συγκριτική μελέτη του νευρομυϊκού αποκλεισμού δυο μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών, του cis-ατρακούριου και του ροκουρόνιου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 610^α/19-6-2007

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας, επιβλέπων

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας, μέλος

Φατούρος Μιχαήλ, Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων, μέλος

Ντούσιας Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία, μέλος

Καμπίλη Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, μέλος

Ματσάγκας Μιλτιάδης, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, μέλος

Αρναούτογλου Ελένη, Λέκτορα Αναισθησιολογίας, μέλος

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 10-7-2007

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη, πριν από κάθε άλλη σκέψη, να εκφράσω τις θερμές μου ευχές στο Διευθυντή της Πανεπιστημιακής Αναισθησιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Καθηγητή κ. Γεώργιο Στ. Παπαδόπουλο, τόσο για την εμπροστούνη που μου έδειξε με την ανάθεση του θέματος αυτής της διατριβής, όσο και για τη συνεχή και αμέριστη συμπαράστασή του στην εκπόνηση αυτής.

Ευχαριστώ την Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κ. Μαρία Καμπίλη, για τη βοήθειά της, ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, στη διεκπεραίωση αυτής της διατριβής.

Στον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής Γυναικολογίας κ. Ντούσια Βασίλειο θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου για τη συμβολή του, ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, στην εκπόνηση της διατριβής.

Ιδιαίτερη επίσης ευγνωμοσύνη εκφράζω στους Αναπληρωτές Διευθυντές του «Τζάνειου» Νοσοκομείου Πειραιά, κ. Χρήστο Μπούφη και κ. Γιώργο Ανδρέου για την καθημερινή και συνεχή βοήθειά τους.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τον σύντροφό μου για τη συνεχή ενθάρρυνσή τους στην προσπάθειά μου να ολοκληρώσω αυτή τη διατριβή.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.0	ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ	σελ. 1
1.1	ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ-ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	σελ. 21
1.1.1	Γενικές έννοιες	σελ. 22
1.2	Φαρμακολογία του cis-ατρακούριου	σελ. 31
1.2.1	Μηχανισμός δράσης	σελ. 31
1.2.2	Φαρμακοκινητική	σελ. 31
1.2.3	Μεταβολισμός-Απομάκρυνση	σελ. 32
1.2.4	Φαρμακοδυναμική	σελ. 33
1.2.5	Δοσολογία	σελ. 38
1.2.6	Χορήγηση cis-ατρακούριου σε ειδικές ομάδες ασθενών	σελ. 40
1.2.7	Αναστροφή	σελ. 45
1.2.8	Παρενέργειες	σελ. 46
1.2.9	Αλληλεπιδράσεις	σελ. 49
1.3	Φαρμακολογία του ροκουρόνιου	σελ. 51
1.3.1	Μηχανισμός δράσης	σελ. 51
1.3.2	Φαρμακοκινητική	σελ. 51
1.3.3	Μεταβολισμός-Απομάκρυνση	σελ. 52
1.3.4	Φαρμακοδυναμική	σελ. 52
1.3.5	Δοσολογία	σελ. 61
1.3.6	Ροκουρόνιο και ειδικές ομάδες ασθενών	σελ. 62
1.3.7	Αναστροφή	σελ. 66
1.3.8	Παρενέργειες	σελ. 67
1.3.9	Αλληλεπιδράσεις	σελ. 69
1.4	ΣΚΟΠΟΣ	σελ. 71

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.0	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	σελ. 73
3.0	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ. 77
3.1	Σωματομετρικά στοιχεία και εργαστηριακές εξετάσεις	σελ. 77
3.2	Σύγκριση ροκουρόνιου και cis-ατρακούριου	σελ. 80
3.2.1	Χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό, Διάρκεια δράσης, Δείκτης ανάνηψης	σελ. 80
3.2.2	Διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων	σελ. 82
3.2.3	Χρόνος ανάνηψης της αρχικής δόσης καθώς και μετά από περισσότερες από 2 επαναληπτικές δόσεις	σελ. 86
3.3.	Σύγκριση ροκουρόνιου και cis-ατρακούριου ανάλογα με το φύλο	σελ. 87
3.3.1	Χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό, Διάρκεια δράσης, Δείκτης ανάνηψης	σελ. 87
3.3.2	Διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων	σελ. 90



3.4	Σύγκριση ροκουρονίου και cis-ατρακούριου ανάλογα με την ηλικία	σελ. 93
3.4.1	Χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό, Διάρκεια δράσης, Δείκτης ανάνηψης	σελ. 93
3.4.2	Διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων	σελ. 95
3.4.3	Δείκτης ανάνηψης για περισσότερες από 2 δόσεις μυοχαλαρωτικού	σελ. 97
4.0	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ. 99
5.0	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ. 107
6.0	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. 109
7.0	SUMMARY	σελ. 111
8.0	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 113



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.0 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ

Οι πρώτες εμπειρίες με μυοχαλαρωτικά αποκτήθηκαν από τους ευρωπαίους με οδυνηρό τρόπο κατά τον 15ο αιώνα, με την κατάκτηση της Αμερικής, όταν οι Ινδιάνοι της Ν. Γουϊνέας αντιλήφθηκαν τις διαθέσεις των Ευρωπαίων κατακτητών, οι οποίες δεν ήταν καθόλου ειρηνικές. Το δηλητηριασμένο βέλος των ινδιάνων, το οποίο χρησιμοποιούσαν για το κυνήγι, θανατηφόρο για το θήραμα, ακίνδυνο γι' αυτόν που τρώει το θήραμα, χρησιμοποιήθηκε σαν όπλο κατά των λευκών κατακτητών.^{1,2}

Οι μέχρι τότε συνηθισμένοι, στους τραυματισμούς από πυροβόλα όπλα και αιχμηρά αντικείμενα, στρατιώτες δεν μπορούσαν να εξηγήσουν τη δράση του δηλητηρίου. Ο τραυματισμένος από το δηλητηριασμένο βέλος στρατιώτης ξαφνικά δεν μπορούσε να κινηθεί, παρέλυε, και σταματούσε να αναπνέει. Η κατάσταση ήταν φυσικά πολύ χειρότερη για τον ίδιο τον τραυματία που ξεψυχούσε παράλυτος με πλήρη συνείδηση.^{1,2}

Η πρώτη γραπτή ιστορική αναφορά στο κουράριο περιέχεται στο βιβλίο του Ιταλού ιερέα Pietro Martine d'Anghiera «Rebus Oceanis et Novo Orbe» από το έτος 1516.³¹ Αναφέρεται σε πολλά δηλητηριώδη βέλη καθώς και στην παρασκευή του κουραρίου.

Το 1548 στο βιβλίο του Pedro Simon «Primera parte de las noticias historiales de las conquistas de tierra firme en las indias occidentals» περιγράφονται οι εμπειρίες του Alonso Perez de Tolosa όταν εξερευνούσε την της λίμνης Maracaibo στη Δυτική Βενεζουέλα.² Στο βιβλίο αυτό αναφέρονται τα κάτωθι: "...συνεχίζοντας την εξερεύνηση συνάντησαν τους ινδιάνους, τους Bobures, πιο ευγενικοί, πιο φιλικοί και λιγότερο πολεμοχαρείς από άλλες φυλές. Πολεμούσαν με σωλήνες, μέσα από τους οποίους φυσούσαν μικροσκοπικά βέλη (requenuelas flechas), βουτηγμένα σε ένα δηλητήριο (yerua). Τα βέλη αυτά, μολονότι προκαλούσαν ένα ελάχιστο τραύμα, στερούσαν από το θύμα τις αισθήσεις του για 2 ή 3 ώρες. Κατόπιν το θύμα ανάρρωνε χωρίς περαιτέρω βλάβες".²

Σε κείμενο του Fernandez de Piedrahita στο «Historia General de las Conquistas del Nuevo Reyno de Granada» υπάρχει ανάλογη αναφορά. Η παράλυση όμως που προκαλείται από τα δηλητηριώδη βέλη των ινδιάνων εξισώνεται με τον θάνατο.²

Στο βιβλίο «The Conquest and Settlement of Venezuela» αναφέρεται η ανάλογη εμπειρία του Oviedo y Banos, ο οποίος αναγνωρίζει πιο ξεκάθαρα από τους



προκατόχους του την ασυνήθιστη φύση του δηλητηρίου και δίνει μια καλύτερη περιγραφή των δράσεών του.²

Το 1595 ο Sir Walter Raleigh στο βιβλίο του «The discovery of the large, rich, and beautiful Empire of Guiana» περιγράφει τις εμπειρίες του από το ταξίδι του στο Ορίνοκο με τα μυοχαλαρωτικά (εικ.1).



Εικόνα 1: Sir Walter Raleigh

Αναφέρεται ότι ο Sir Walter Raleigh ήταν ο πρώτος που έφερε το κουράριο στην Ευρώπη, γεγονός όμως που αμφισβητείται από πολλούς, όπως και από τον McIntyre το 1947.^{2,27,31}

Ο Lawrence Keymis, ο διοικητής της επόμενης εκστρατείας στη Γουϊνέα (Ιανουάριος-Ιούνιος 1596), στην επιστροφή του δημοσίευσε το σύγγραμμα «A Relation of the Second Voyage to Guiana» (εικ.2).





A Relation of the *Second Voyage to Guiana.*

Performed and written in the yeare 1596.
By Lawrence Keymis, Gent.



Imprinted at London by *Thomas Dawson*,
dwelling at the three Cranes in the Vintree,
and are there to be solde.
1596

Εικόνα 2: Εξώφυλλο του βιβλίου του Keymis "A Relation of the Second Voyage to Guiana"

Στο σύγγραμμα αυτό ο Keymis αναφέρεται στην φυλή των ινδιάνων Iraios και στα δηλητηριώδη βέλη τους που ήταν βουτηγμένα στο χυμό του φυτού Warototo. Δυστυχώς το φυτό αυτό δεν μπόρεσε ακόμη να ταυτοποιηθεί. Στο βιβλίο του Keymis υπάρχει λίστα των δηλητηριωδών φυτών που συνάντησε κατά την εκστρατεία του στη Γουϊνέα. Στη λίστα αυτή υπάρχει και η λέξη ourari.²

Το 1805 ο Cayley γράφει τη βιογραφία του Walter Raleigh και αναπαράγει την αφήγηση του Keymis για την δεύτερή του εκστρατεία στη Γουϊνέα. Πολύ πιθανόν αυτό να οδήγησε στην λανθασμένη αντίληψη ότι ο Raleigh ήταν αυτός που πρώτος έφερε το κουράριο στην Ευρώπη.²

Το 1741 ο Πατήρ Joseph Gumilla περιγράφει για πρώτη φορά εκτενώς το κουράριο (εικ.3).²



EL ORINOCO

ILUSTRADO,

HISTORIA NATURAL,

CIVIL, Y GEOGRAPHICA,

DE ESTE GRAN RIO,

Y DE SUS CAUDALOSAS VERTIENTES:

GOBIERNO, USOS, Y COSTUMBRES DE LOS INDIOS sus habitantes, con nuevas, y utiles noticias de Animales, Arboles, Frutos, Aceytes, Resinas, Yervas, y Raices medicinales: Y sobre todo, se hallan conversiones muy singulares a nuestra Santa Fe, y casos de mucha edificacion.

E S C R I T A

POR EL P. JOSEPH GUMILLA, DE LA COMPANIA DE JESUS, Misionero, y Superior de las Misiones del Orinoco, Meta, y Casanare, Consejero, y Consultor del Santo Tribunal de la Inquisicion de Cartagena de Indias, y Examinador Synodal del mismo Obispado, Provincial que es de su Provincia del Nuevo Reyno de Granada, y actual Protector de entrachas Curias, por sus dichas Misiones, Provincia.



Año

1741.

CON LICENCIA En MADRID: Por MANUEL FERNANDEZ, Impresor de la Reverenda Camera Apostolica, en su Imprenta, y Libreria, de ante la Casa de Puerta Cerrada.

Εικόνα 3: Το βιβλίο του Πατέρα Joseph Gumilla

Στο βιβλίο του «El Orinoco ilustrado, historia natural, civil, y geographica, de gran Rio», ο Gumilla περιγράφει τη χρήση του κουραρίου από τη φυλή Caberregre Indians).

Αναφέρει: «...οι Caberregre είναι οι πιο απάνθρωποι, κτηνώδεις και διψασμένοι ...και χρησιμοποιούν το πιο δυνατό δηλητήριο ...μόνο που το κρατούν ό ...είναι για αυτούς μια επικερδής συναλλαγή, αφού άλλες φυλές μαζεύονται αγοράσουν το κουράριο, όπως λέγεται αυτό το δηλητήριο. Πουλιέται σε μη αποξηραμένα δοχεία, το μεγαλύτερο των οποίων χωράει 4 ουγκιές από αυτό. το κουράριο μοιάζει με σκούρο σιρόπι. Δεν έχει ιδιαίτερη γεύση ή καυστικότητα. Μπορεί



να καταποτηθεί χωρίς κίνδυνο, αν δεν υπάρχουν αιμορραγικές πληγές στα ούλα ή στο στόμα. Επειδή όλη του η δύναμη είναι ενάντια στο αίμα, χρειάζεται μόλις 1 σταγόνα από αυτό για όλο το αίμα του σώματος για να προκαλέσει την πήξη του τάχιστα...Ζήτησα από έναν ινδιάνο να χτυπήσει με τα βέλη του έναν γαίδαρο που στεκόταν ακίνητος ...Το βέλος τον χτύπησε στο στήθος ...ακαριαία το ζώο έπεσε νεκρό...». ²

Αναφέρει ακόμη: «...όλο το δηλητήριο προέρχεται από μια ρίζα... οι Caberge ξεθάβουν την καφέ αυτή ρίζα (βολβός), την πλένουν, την συνθλίβουν και κατόπιν την βάζουν σε ένα δοχείο πάνω από σιγανή φωτιά...Καθώς το νερό κρυώνει...το μεταφέρουν από δοχείο σε δοχείο ...χύνουν το νερό και πιέζουν τα κομματάκια των ριζών με σκοπό να "διωχθεί" το δηλητήριο και οι χυμοί των ριζών ...έως ότου σχηματιστεί ένα καθαρό σιρόπι ...κατόπιν αρχίζει ο βρασμός...». ²

Τέλος αναφέρεται ότι οι ινδιάνοι πριν χρησιμοποιήσουν το δηλητηριασμένα με κουράριο βέλη έβαζαν το δηλητηριασμένο άκρο στο στόμα τους, «...με τη θέρμανση και την ύγρανσή τους μέσα στο στόμα, ήταν βέβαιοι ότι πριν πετάξουν το βέλος η αποτελεσματικότητα και η δραστηκότητα του κουραρίου μεγιστοποιόταν...». ²

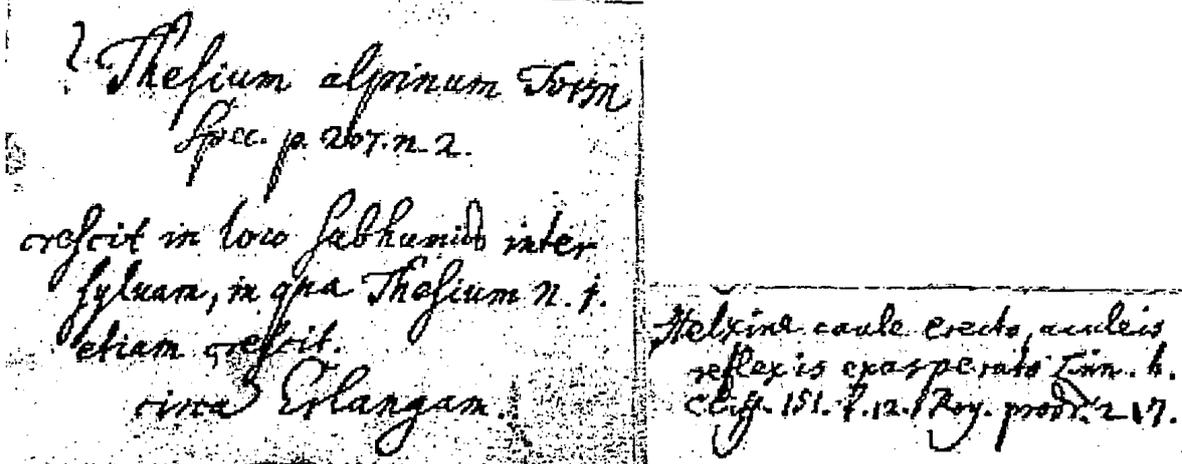
Άλλοι ερευνητές, όπως οι La Condamine, Ulloa, Veigl και άλλοι, έδωσαν πολλές επιπρόσθετες χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την παρασκευή και τη χρήση του δηλητηρίου από διάφορες φυλές κατά τη διάρκεια του 18ου αιώνα.

Η επιστημονική μελέτη όμως ξεκίνησε το δεύτερο ήμισυ του 18ου αιώνα, όταν ο Johann Christian Daniel von Schreber ταυτοποίησε τα ακόλουθα τέσσερα συστατικά του κουραρίου: Wurali (wourara) από το φυτό *Toxicaria Americana*, Warakababakurru από το φυτό *Piper geniculatum*, Kauranapai από το φυτό *Caraipa angustifolia* και Bikiti από το φυτό *P[ro]uteria guianensis* (εικ.4,5). ²



Εικόνα 4: Johann Christian Daniel von Schreber





Εικόνα 5: Χειρόγραφο του Schreber

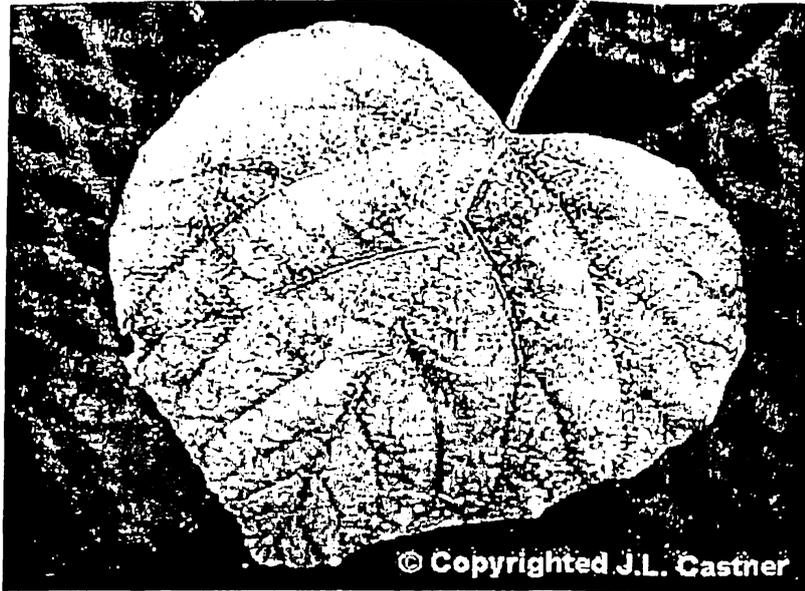
Αναφέρει ότι το βασικό συστατικό wougara προέρχεται από ένα αναρριχόμενο ελικώδες φυτό, δύο φύλλα του οποίου διασώζονται στο Herbarium του Μονάχου. Τα δείγματα από το φυτό αυτό αναγνωρίστηκαν και ανήκουν στο είδος *Strychnos guianensis* (εικ.6).



Εικόνα 6: *Strychnos guianensis*

Το 1798 οι Ruiz και Pavon περιγράφουν για πρώτη φορά το γνωστό μας σήμερα *Chondroderdon tomentosum* ή *Chondroderdon toxicofera* από δείγμα του συλλέγον από το Rio Ucayali (Loreto, Peru) (εικ.7)





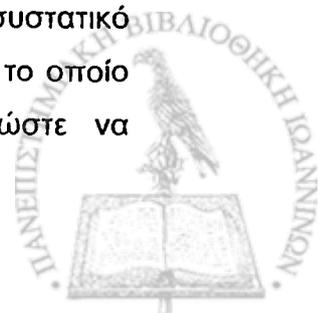
Εικόνα 7: Chondroderdron tomentosum

Οι πρώτοι που περιέγραψαν την παρασκευή του κουραρίου από τους ινδιάνους της αγγλικής Γουϊνέας ήταν ο Alexander von Humboldt^{1,2,27,28} και ο Aime Bonpland² τον Μάη του 1800 (εικ.8).³⁰



Εικόνα 8: Alexander von Humboldt

Το τοξικό παρασκεύασμα προερχόταν από τη φλούδα και από το ξύλο του φυτού bejuco de manacure (συνώνυμο του *Strychnos guianensis*). Το άλλο συστατικό του δηλητηρίου ήταν ο χυμός από ένα φυλλώδες δέντρο, το Kiracaguero, το οποίο χρησιμοποιούνταν για να κάνει το δηλητήριο πιο παχύρευστο, έτσι ώστε να προσκολλάται στα βέλη.²



Σύμφωνα με ερευνητές ο von Humboldt ήταν αυτός που έφερε το κουράριο στην Ευρώπη.³¹

Οι ίδιοι ερευνητές έμαθαν επίσης και την παρασκευή του δηλητηρίου layobamba, το κύριο συστατικό του οποίου προερχόταν από το φυτό bejuco de mbihuasca (συνώνυμο του *Chondrodendron toxicofero*).²

Ο Benjamin Brodie ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το Φεβρουάριο του 1811 η μυοχαλαρωτική δράση του κουραρίου (woogara) στους σκελετικούς μυς (εικ.9).



Εικόνα 9: Benjamin Brodie

Στα πειράματά του σε ζώα (όντους) περιγράφει ότι η καρδιά του ζώου εξακολουθούσε να λειτουργεί, παρόλο που το ζώο προοδευτικά παρέλυε.^{1,14,34}

Το 1812 ο ίδιος ερευνητής εκφράζει την υπόθεση ότι το woogara μπορεί να φανεί χρήσιμο σε παθήσεις όπως ο τέτανος και η υδροφοβία.³⁴

Το 1812 ο Charles Waterton^{2,34} ταξιδεύει στην ενδοχώρα της Γουϊνέας, με σκοπό να συλλέξει μια ποσότητα από το ισχυρό δηλητήριο Wourali (εικ.10,11).



NPG 2014.jpg
© refer to National Portrait Gallery, London
tmorgan@npg.org.uk

Εικόνα 10: Charles Waterton. Από τον Charles Wilson Peale (1824)





© NPG 1621

Εικόνα 11: Charles Waterton. Από τον Percy Fitzgerald (1860)

Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμο να σχολιαστεί ότι ο Benjamin Brodie αποκαλεί την ουσία «woorara», ενώ ο Charles Waterton «wourali». Στην πραγματικότητα υπήρχαν πάνω από 20 διαφορετικά, αλλά παρόμοια ηχητικά, ονόματα, γεγονός που δηλώνει την προσπάθεια των Ευρωπαίων να αποδώσουν την λέξη uiaɾaɾy των Αμαζόνιων φυλών. Η λέξη uiaɾaɾy σήμαινε «πουλί για σκότωμα». Στη συνέχεια η λέξη αυτή αποδόθηκε στην Ευρώπη με τον όρο κουράριο.²

Ο Waterton πιστεύει ότι το κουράριο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην ιατρική και για τον λόγο αυτό, κατά το ταξίδι του στη Γουϊνέα, αγοράζει το δηλητήριο από 3 διαφορετικές περιοχές (τελευταία από τη φυλή Macushi στην Νότια Γουϊνέα, κοντά στα σύνορα με τη Βραζιλία, οι οποίοι παρασκεύαζαν ένα υδατικό εκχύλισμα από ένα αναρριχητικό φυτό που το ονόμαζαν urari) (εικ.12).²



Εικόνα 12: Το χωριό της φυλής Macushi

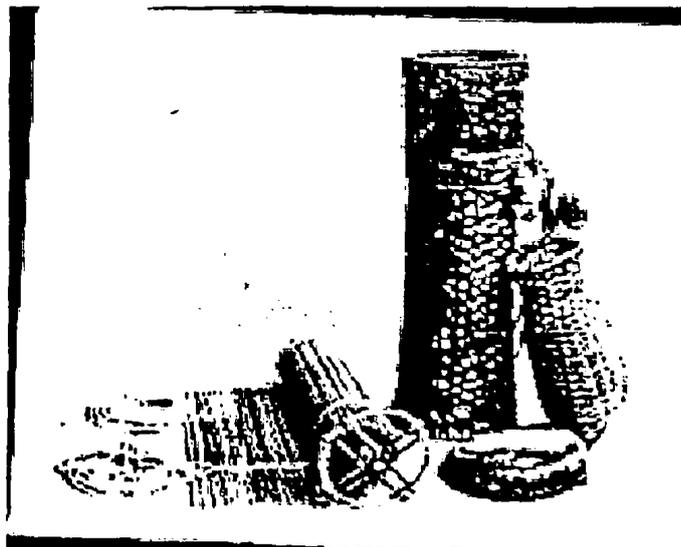


Πιθανόν μόνο ο Waterton το 1812 και ο Schomburgk αργότερα (1838-1841), κατάφεραν να δουν την παρασκευή του δηλητηρίου από τη φυλή Macushi (εικ. 13).



Εικόνα 13: R. Schomburgk

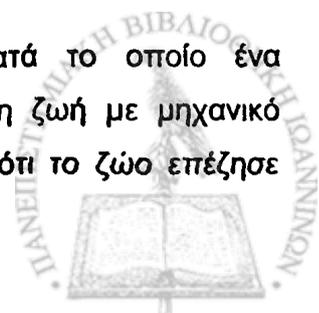
Ο Waterton επιστρέφοντας από την αποστολή του έφερε Wourali και μερικά σκεύη φύλαξης του (εικ. 14).^{3,15,31,34}



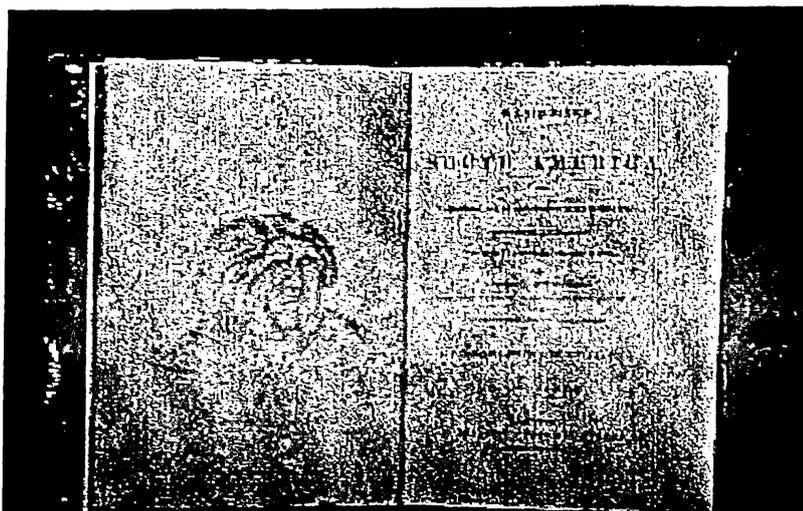
Εικόνα 14: Αντικείμενα από τα ταξίδια του Charles Waterton

Τα πειράματα με κουράριο συνεχίσθηκαν στην Ευρώπη από τον Charles Waterton.^{1,2,3}

Το 1814 ο Waterton πραγματοποιεί πείραμα κατά το οποίο ένα δηλητηριασμένο με κουράριο ζώο (γάιδαρος) διατηρείται στη ζωή με μηχανικό αερισμό των πνευμόνων δια μέσω τραχειοτομής. Αναφέρεται ότι το ζώο επέζησε άλλα 25 χρόνια μετά το πείραμα.^{1,14,34}

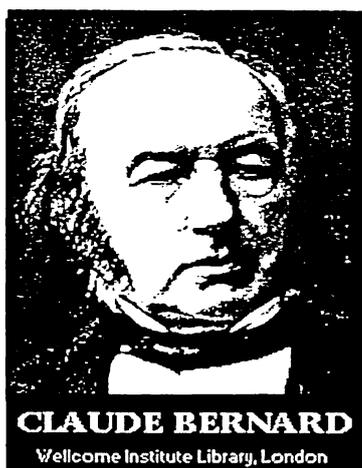


Το 1825 γράφει βιβλίο με τον τίτλο «Wanderings in South America», στο οποίο περιγράφει τις εμπειρίες του(εικ.15,16).³⁴



Εικόνα 15: Το βιβλίο «Wanderings in South America»

Το ότι το κουράριο δρα κάπου ανάμεσα στον κινητικό νευρώνα και στο μυ και επομένως έχει μόνο περιφερική δράση και δε δρα στον εγκέφαλο, αποδείχθηκε το 1856 από τον μεγάλο γάλλο φυσιολόγο Claude Bernard (1813-1873) (εικ.16,17).^{1,3,4,28}



Εικόνα 16: Claude Bernard



Εικόνα 17: Σπίτι-μουσείο του Cl. Bernard

Σε πείραμά του χορήγησε κουράριο σε βάτραχο και παρατήρησε ότι προκλήθηκε παράλυση των σκελετικών του μυών.²⁷ Τα πειράματά του οδήγησαν στην ανακάλυψη της τελικής κινητικής πλάκας. Για τα πειράματά του χρησιμοποίησε ακατέργαστο χημικό εκχύλισμα από το φυτό *Chondodredron tomentosum*.



Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί και η άποψη ότι ο Alfred Vulpian (1826-1887) ήταν αυτός που πρώτος περιέγραψε τη δράση του κουραρίου στην τελική κινητική πλάκα (εικ.18).³⁰



Εικόνα 18: Alfred Vulpian

Κάτι ανάλογο υποστηρίζει και η Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου του Παρισιού, Marie Therese Cousin σε άρθρο της που δημοσιεύτηκε στο *Anesthesiology* του 2002.³⁰ Αναλυτικότερα αναφέρεται σε πειράματα του Claude Bernard σε βατράχια και μάλιστα σε παρασκευάσματα νεύρων-μυών. Σε ένα πείραμα το νεύρο και ο μυς εμβαπτίσθηκαν σε διάλυμα κουραρίου και ο ερευνητής παρατήρησε ότι το νεύρο μπορεί να εμβαπτίζεται στο διάλυμα, αλλά να μη χάνει τη λειτουργία του. Έτσι πρότεινε στην Ακαδημία Επιστημών ότι το νεύρο δίπλα στο μυ επηρεάζεται από το κουράριο στις τελικές του διακλαδώσεις. Το ίδιο διάστημα, σύμφωνα πάντα με το άρθρο της Marie Therese Cousin, συνεχίζει να υπερασπίζεται την ιδέα ότι το κουράριο βλάπτει το νεύρο. Αργότερα, κατέληξε σε ακόμα ένα παράξενο συμπέρασμα. Βάσισε την ιδέα του στην παρατήρηση ότι, σε έναν ελαφρώς κουραρισμένο βάτραχο, η ηλεκτρική διέγερση των νωτιαίων οδών που οδηγούν σε κινητικά νεύρα δεν ήταν δυνατή. Αντίθετα η διέγερση του ίδιου του νεύρου οδηγούσε σε κάποια απάντηση. Συμπέρανε ότι το κουράριο αποσύνδεε το νεύρο από τον νωτιαίο μυελό και αυτό ήταν το σημείο δράσης του. Αυτή η θεωρία του καταγράφηκε και στα "Lecons" του το 1865, όπου και μιλούσε για μια παράλυση που προέρχεται από το κεντρικό και όχι το περιφερικό νευρικό σύστημα.

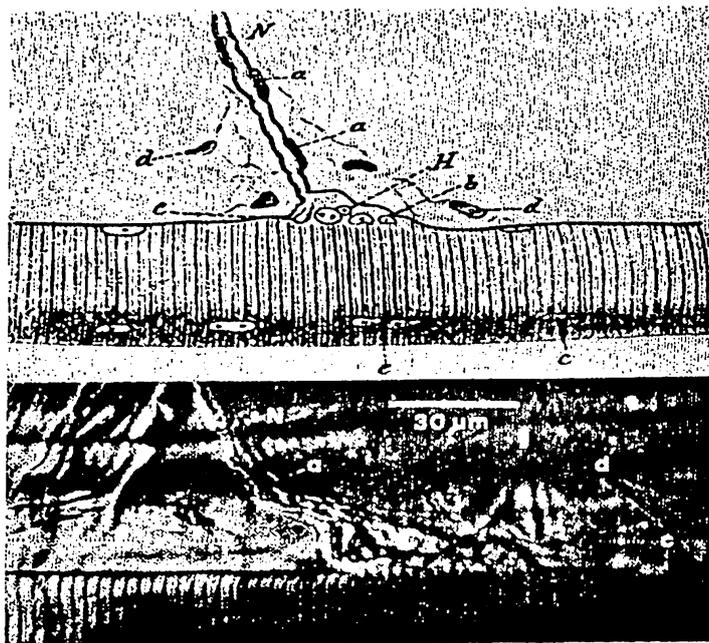
Στις προσωπικές του σημειώσεις υπάρχουν 21 αναφορές στο κουράριο. Για παράδειγμα ανέφερε :« Κάποιος μπορεί να κάνει απλά πειράματα με το κουράριο και τη στρυχνίνη, με σκοπό να δείξει ότι το κινητικό νεύρο δρα ανεξάρτητα από τον νωτιαίο μυελό».³⁰



Το 1858 ο Lewis Albert Sayer (Νέα Υόρκη) χρησιμοποιεί το κουράριο σε μια προσπάθεια θεραπείας του τετάνου.¹⁴

Το 1862 το κουράριο χρησιμοποιείται από τον Chisholm στον Αμερικανικό Εμφύλιο Πόλεμο.³

Το 1863 ο γερμανός ανατόμος W.Kuene και ο A. Kellicke περιγράφουν τον τόπο δράσης των μυοχαλαρωτικών, τη νευρομυϊκή σύναψη ή τελική κινητική πλάκα (είκ.19).¹



*Εικόνα 19: άνω: περιγραφή της τελικής κινητικής πλάκας
κάτω: εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο*

Το 1872 το κουράριο χρησιμοποιείται από τον Demme για την θεραπεία του τετάνου.³

Το 1894 ο R.Boehm, γερμανός φαρμακολόγος, παρατηρεί μετά από πολύχρονη μελέτη ότι τα διάφορα παρασκευάσματα του κουραρίου περιείχαν 3 διαφορετικές μορφές του ("rot", "gourd", "tube" –curare). Η δεύτερη μορφή "gourd" δεν βρέθηκε ποτέ σε κρυσταλλική μορφή . Πιστεύεται ότι η μορφή αυτή περιέχει σε μεγάλη αναλογία toxiferæ. Μια από τις πιο σημαντικές από αυτές είναι η toxiferine-I, η οποία απομονώθηκε από τον King³⁴ το 1949 (από το φυτό Strychnos Toxifera) και μεταγενέστερα βρέθηκε ότι προκαλεί ισχυρό αποκλεισμό (από τους W.D.M. Paton και Perry το 1951).^{27,34}

Το τελευταίο είδος "tube" αποθηκευόταν σε σωλήνες από μπαμπού και ονομάστηκε tubocurarine.^{1,14} Το 1897 ο R.Boehm απομόνωσε αυτό το εξαιρετικά δραστικό εκχύλισμα από το κουράριο.⁵



Το 1905 ο Langley από το Cambridge εισάγει την ιδέα της ειδικής ουσίας του υποδοχέα ως τόπου δράσης της νικοτίνης και του κουραρίου στη νευρομυϊκή σύναψη.^{1,16,23} Ήταν ο πρώτος που ανέπτυξε την ιδέα της ύπαρξης των «receptive substances» για τους ονομαζόμενους σήμερα υποδοχείς.

Το 1906 οι Reid Hunt και Taveau περιγράφουν πρώτοι την φαρμακολογική δράση του σουξαμεθονίου. Μολονότι μελέτησαν την επίδρασή του στην αρτηριακή πίεση απέτυχαν να παρατηρήσουν ότι προκαλεί νευρομυϊκό αποκλεισμό, γιατί το χρησιμοποίησαν σε ήδη κουραρισμένο ζώο.²⁷

Το 1910 ο Paul Erlich²³ χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον σημερινό όρο υποδοχέας, βασιζόμενος σε πειράματα ανοσοχημείας, από τα οποία φάνηκε ότι μερικά φάρμακα δρουν μέσω σύνδεσης με ειδικές χημικές ομάδες στα μεγαλύτερα μόρια των κυττάρων. Ονόμασε αυτές τις χημικές ομάδες υποδοχείς.

Το 1912 ο Arthur Lawen χρησιμοποιεί πρώτος το κουράριο σε πολύ μικρές δοσολογίες, σε επεμβάσεις κοιλίας σε συνδυασμό με τη μέθοδο διακεκομμένου αερισμού με θετική πίεση, σε μία προσπάθεια μείωσης του αιθέρα κατά την διάρκεια της αναισθησίας.^{1,3,14,30} Προμηθευόταν το κουράριο από τον φαρμακόλογο Rudolf Boehm (University of Leipzig).³¹

Το 1914 ο μετέπειτα βραβευθείς με Nombel, H. Dale, περιγράφει τις φυσιολογικές δράσεις της Ακετυλοχολίνης.⁶ Το 1938 πήρε το βραβείο Nombel για την έρευνά του σχετικά με τον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης και την νευρομυϊκή μεταβίβαση (εικ.20).^{1,14,23}



Εικόνα 20: Sir Henry Dale

Το 1921 ο Loewi αναφέρεται λεπτομερώς στους ακετυλοχολινεργικούς υποδοχείς της καρδιάς.²³



Το 1931 οι Aeschlimann και Reinert περιγράφουν την σύνθεση της Νεοστιγμίνης, αντίδοτο των μη αποτολωτικών μυοχαλαρωτικών.¹⁴

Το 1932 ο R. West ανακοινώνει την υποδερμική χορήγηση κουραρίου σε ασθενείς με επιληψία, πυραμιδικές βλάβες, νόσο του Πάρκινσον και τέτανο.¹⁷

Το 1935 ο King, εργαζόμενος στο εργαστήριο του Sir Henry Dale, απομονώνει την D – Tubocurarine από το ακατέργαστο κουράριο και διευκρινίζει τη χημική της δομή.^{3,27,34} Στις μέρες μας πιστεύεται ότι η δομή αυτή της d-tubocurarine δεν ήταν η σωστή.

Το 1970 περιγράφεται η νέα δομή της από τον Everett στα εργαστήρια της Burroughs Wellcome στο Λονδίνο.²⁷ Επίσης ο King περιγράφει ένα μεθυλιωμένο παράγωγο της d-tubocurarine, τη μεταγενέστερα γνωστή μετοκουρίνη.²⁷

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα χρόνια εκείνα η προμήθεια του κουραρίου ήταν πολύ δύσκολη. Ο Richard C.Gill υπήρξε ένας από τους μεγαλύτερους προμηθευτές.³¹ Είχε ζήσει πολλά χρόνια στη ζούγκλα του Εκουαδόρ και είχε μελετήσει αρκετά τον φαρμακευτικό κώδικα των ινδιάνων της περιοχής. Το 1932 ο Gill προσβάλλεται από πολλαπλή σκλήρυνση. Τα επόμενα δύο χρόνια παραλύει σχεδόν πλήρως. Ο νευρολόγος του θεωρεί ότι μόνο μεγάλες ποσότητες κουραρίου μπορούν να τον βοηθήσουν. Έτσι ο Gill πηγαίνει πάλι στη ζούγκλα του Εκουαδόρ και προμηθεύεται γύρω στα 12 κιλά ακατέργαστο κουράριο, τα οποία το 1939 ταυτοποιήθηκαν από τους Krukoff και Smith και θρέθηκε ότι ανήκαν στο είδος *chondodendron tomentosum*.³¹

Το 1938 ο R. West ανακοινώνει ότι το κουράριο προκαλεί βροχόσπασμο.^{1,14}

Το 1940 ο Bennet χορηγεί κουράριο με σκοπό την ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης τραυματικών επιπλοκών από την σπασμοθεραπεία.^{7,18,27,31} Από εκείνη τη μέρα και μετά τα μυοχαλαρωτικά καθιερώθηκαν στον τομέα της σπασμοθεραπείας.

Το 1941 ο Glick, μελετώντας το σουξαμεθόνιο, παρατηρεί ότι ο δείκτης υδρόλυσής του είναι υψηλός και ότι διασπάται από την χολινεστεράση σε ορό αλόγου.²⁷

Ιστορική ημέρα όμως για την Αναισθησιολογία αποτελεί η **23η Ιανουαρίου 1942** κατά την οποία για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε κουράριο για επίτευξη χειρουργικής μυοχάλασης από τους Griffith και Johnson.^{1,3,19,24,25,26,29}

Χρησιμοποίησαν το εμπορικό σκεύασμα intocostrin, καθ' υπόδειξη του Dr Lewis Wright, της εταιρίας E.M.Squibb Co, στο Ομοιοπαθητικό Νοσοκομείο στο Montreal του Καναδά.^{3,29,32}

Αναισθητοποίησαν 25 ασθενείς και τα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν 6 μήνες αργότερα. Η έρευνα έδειξε ότι οι χειρουργικές συνθήκες για επεμβάσεις κοιλιάς



βελτιώθηκαν με τη χορήγηση της d-tubocurarine, παρά το ότι ο αυτόματος αερισμός των ασθενών διατηρήθηκε και η τραχεία δεν διασωληνώθηκε.^{29,31}

Το 1943 πραγματοποιείται λήψη τουβοκουραίνης από το *Chlondroderdron tomentosum* από τον Wintersteiner και Dutcher.^{8,27,31} Απομόνωσαν το αγνό αλκαλοειδές D-Tubocurarine από τις ξηρές ρίζες του μικρού αυτού θαμνώδους φυτού.

Το 1944 γίνεται η πρώτη μνεία χρησιμοποίησής του κουραρίου με υποξείδιο του αζώτου-οξυγόνο από τον Waters για τη χειρουργική της κοιλιάς και από τον Hargroun για χειρουργική του θώρακα.³

Το 1945 ο Barnett Mallinson ανακοινώνει την πρώτη περίπτωση χρησιμοποίησης του κουραρίου (intocostarin) στην Βρετανία.⁹

Το 1946 ο T C. Gray και John Halton καθιερώνουν κλινικά το κουράριο στην Βρετανία¹⁴ και αναφέρουν σειρές περιπτώσεων εφαρμογής της D-Tubocurarine στην αναισθησία.²⁷

Το 1947 ο Bovet περιγράφει την γαλλαμίνη (εικ.21).²⁷



Εικόνα 21: Bovet

Το 1948 οι Huguenard και Boue χρησιμοποιούν τη γαλλαμίνη στη Γαλλία και ο Mushin και οι συνεργάτες του στην Αγγλία.^{14,27}

Το 1948 οι Barlow και Ing, και οι Paton και Zaimis, περιγράφουν το δεκαμεθόνιο.^{3,27} Το δεύτερο ζευγάρι ερευνητών (Paton και Zaimis) εξετάζοντας τις φαρμακολογικές ιδιότητες του πολυμεθυλεν-δισ-τριμεθυλαμμώνιο βρήκαν ότι ένα τμήμα του με 10 μόρια CH₂ στην αλυσίδα του ήταν ιδιαίτερα ισχυρό ως μυοχαλαρωτικό.²⁷ Το 1949 χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη από τον Organe.^{10,27}

Το 1949 ο Bovet και οι συνεργάτες του στην Ιταλία και ο Phillips στην Αμερική περιγράφουν την μυοχαλαρωτική δράση της σουκινυλοχολίνης. Την ίδια χρονιά οι Bovet και Nitti αποδεικνύουν την διάσπασή της από τις χολινεσταράσες και ότι η υδρόλυση αυτή μπορεί να ανασταλλεί από την εσερίνη. Το 1950 οι Castillo και de Beer επιβεβαιώνουν τα παραπάνω ευρήματα με πειράματα σε ζώα. Το φάρμακο πρωτοχρησιμοποιείται στον άνθρωπο ως μυοχαλαρωτικό από τον Thesleff στο Karolinska Institute στη Στοκχόλμη και από τους Brucke, Mayrhofer και Hassfurth στην Αυστρία.^{25,27} Ο Scurr το 1951 και ο Bourne το 1952 περιγράφουν τη χρήση της στην Αγγλία, ενώ ο Foldes το 1952 στην Αμερική.²⁷

Το 1950 ο Collier περιγράφει τη φαρμακευτική δράση της μετοκουρίνης. Το 1950 ο Collier περιγράφει την φαρμακολογική δράση της μετοκουρίνης σε ζώα, ενώ ο Wilson λίγο καιρό αργότερα (1950) αναφέρει τη χρήση της στον άνθρωπο.²⁷

Το 1951 ο Bovet κατατάσσει τα μυοχαλαρωτικά σε 2 κατηγορίες: Λεπτοκουραρικά και Παχυκουραρικά (leptocurares–pachycurares).^{32,33} Τα μυοχαλαρωτικά της πρώτης κατηγορίας ήταν λεπτά και ευέλικτα και προκαλούσαν αποπολωτικό αποκλεισμό, ενώ τα άλλα ήταν παχιά και ογκώδη και προκαλούσαν μη αποπολωτικό αποκλεισμό.

Το 1954 οι Beecher και Todd^{1,11,32} δημοσιεύουν άρθρο σχετικά με την χρήση των μυοχαλαρωτικών και τους θανάτους που οφείλονται στην αναισθησία. Μελέτησαν 600.000 περίπου περιστατικά και βρήκαν ότι η χρήση των μυοχαλαρωτικών αυξάνει στο 6πλάσιο τους θανάτους που οφείλονται στην αναισθησία. Αν και η μελέτη είχε πολλά μεθοδολογικά λάθη, προκάλεσε αίσθηση. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι την εποχή εκείνη, τα μυοχαλαρωτικά προκαλούσαν έκλυση ισταμίνης και είχαν μεγάλη διάρκεια δράσης. Επιπλέον τα μυοχαλαρωτικά χρησιμοποιούνταν εκείνη την εποχή και κατά την διάρκεια αυτόματης αναπνοής σε πολύ μικρές δοσολογίες για την επίτευξη καλών χειρουργικών συνθηκών σε οφθαλμολογικές επεμβάσεις με τοπική αναισθησία.

Το 1960 εισάγεται στην κλινική πράξη το αλκουρόνιο από τον Huegin και Kissling.^{12,25,26,27} Πρόκειται για ένα μυοχαλαρωτικό που προέρχεται από το φυτό *Strychnos toxifera* και μάλιστα από το C-Toxiferine I παράγωγό του.²⁷

Το 1962 στη Γλασκώβη ο Mohammed Alauddin και ένας χημικός, ο Michael Martin-Smith αναφέρονται στην βιολογική δράση των στεροειδών που διαθέτουν νιτρώδη άτομα καθώς και στην ικανότητα της μαλουετίνης ή παρόμοιων φαρμάκων να προκαλούν δράση παρόμοια με αυτή της d-tubocurarine. Η μαλουετίνη απομονώθηκε από την *Malouetia bequaertiana* στις ζούγκλες του Κογκό.^{20,33}

Το ενδιαφέρον την εποχή εκείνη ήταν η παραγωγή ενός αμινοστεροειδούς μυοχαλαρωτικού ιδανικού για κλινική χρήση!



Το 1964 οι David Savage και Colin Hewett, εργαζόμενοι στην Σκωτία για την Organon, περιγράφουν την σύνθεση του πανκουρονίου, ενός στεροειδούς με χημική δομή παρόμοια με αυτή της φυσικής μαλουετίνης.^{25,26,27,33} Το όνομά του προέρχεται από: p(iperidino) an(drosterone) cur(arising)-onium. Τον Ιούλιο του 1967 το πανκουρόνιο πρωτοχρησιμοποιείται σε 2 ασθενείς όπου η δόση των 2mg προκαλεί πλήρη αποκλεισμό χωρίς καρδιαγγειακές επιπτώσεις. Τον επόμενο χρόνο οι Baird και Reid^{13,27}, ανακοινώνουν μια εργασία για την μυοχαλαρωτική δράση του πανκουρονίου σε 6 ασθενείς.³³ Η Organon το 1968 κυκλοφορεί στην Αγγλία το πανκουρόνιο με το εμπορικό όνομα Pavulon. Τον ίδιο χρόνο κατά τη διάρκεια του 4ου Παγκόσμιου Συνεδρίου Αναισθησιολογών γίνεται η επίσημη παρουσίαση του φαρμάκου από τους Baird και Buckett.³³

Έκτοτε ο Savage και η εταιρία Organon παρασκευάζουν ανάλογες ουσίες με το πανκουρόνιο και τις δοκιμάζουν σε ζώα.³² Έτσι το 1973 παρασκευάζεται φάρμακο το οποίο αργότερα ονομάζεται ORG NC 45 ή βεκουρόνιο. Οι κλινικές όμως δοκιμές του φαρμάκου αρχίζουν μόλις το 1979 υπό την καθοδήγηση του Καθηγητή W.C.Bowman. Αυτή η καθυστέρηση οφείλεται στο γεγονός ότι το βεκουρόνιο αρχικά ήταν μη σταθερό σε υδατικό διάλυμα. Το 1980 ο Agoston και οι συνεργάτες του δημοσιεύουν τα αποτελέσματα από την κλινική χρήση του βεκουρονίου.³³

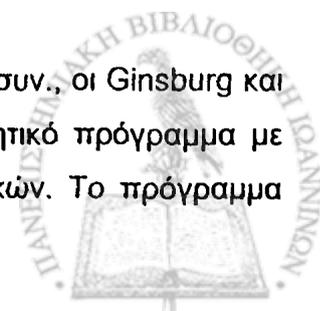
Το 1975 ο Savage οργανώνει το 1ο Διεθνές Σεμινάριο και Συμπόσιο για τα Μυοχαλαρωτικά στο νοσοκομείο Westminster στο Λονδίνο. Το 1989 τιμάται από την Βρετανική και Ιρλανδική Αναισθησιολογική Εταιρία.³²

Το 1976 οι Neher και Sakmann αναφέρονται για πρώτη φορά στους διαύλους ιόντων και στα ηλεκτρικά σήματα που παράγονται κατά την διέγερση των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη.²³

Η εξέλιξη των νέων μυοχαλαρωτικών βασίστηκε στους όρους που πρέπει να πληρεί ένα ιδανικό φάρμακο και είναι:

1. μη απολωτικό μυοχαλαρωτικό
2. έλλειψη παρενεργειών
3. απουσία δράσης στο αυτόνομο νευρικό σύστημα
4. μη έκλυση ισταμίνης
5. φαρμακοδυναμική ανεξάρτητη ηπατικής νεφρικής δυσλειτουργίας
6. καλή ευελιξία (άνεση στη διασωλήνωση, μικρή διάρκεια δράσης, γρήγορη ανάνηψη).¹

Έτσι στις αρχές της δεκαετίας του 1970, οι Kitz και συν., οι Ginsburg και συν., και αργότερα οι Savarese και συν., ξεκινούν ένα ερευνητικό πρόγραμμα με σκοπό την αποκάλυψη νέων μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών. Το πρόγραμμα



στέφθηκε με επιτυχία με την ανακάλυψη του δοξακούριου (1986-παραγωγή και κλινική χρήση από τον S.Basta), καθώς και του μιβακούριου (1988-από τον J.Savarese).^{21,22}

Το 1982 έχουμε την παρασκευή και κλινική χρήση του atracurium από τον John Stenlake.^{26,29}

Οι έρευνες των εργαστηρίων της Organon για στεροειδή μυοχαλαρωτικά με δυνατότητα ταχύτερης εγκατάστασης αποκλεισμού, οδηγούν το 1994 στην ανακάλυψη του rocuronium.^{8,26}

Το 1996 αναφέρεται η εισαγωγή στην κλινική πράξη του cis-ατρακούριου.²⁶

Το 1992 αναφέρεται η παρασκευή και κλινική χρήση του ραπακουρόνιου από τον J.Wierda. Μόλις όμως το 1999 το ραπακουρόνιο διατίθεται στην Αμερική, αν και αποσύρεται από την αγορά από την Organon Teknika την άνοιξη του 2001, λόγω παρενεργειών στο αναπνευστικό.

Η έρευνα για άλλες σειρές μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών το τελευταίο διάστημα επικεντρώνεται στα bis-tetrahydroisoquinolinium chlorofumarates καθώς και στα tropinyl-diester-παράγωγα.³⁵ Το πιο ελπιδοφόρο από την πρώτη ομάδα φαίνεται να είναι το GW280430A (asymmetrical mixed-onium chlorofumarate), το οποίο έχει ήδη δοκιμαστεί τόσο σε ζώα όσο και στον άνθρωπο. Το δις-τεταρτοταγές άλας του αμμωνίου του δις-τροπινύλ-διεστέρα G-1-64 είναι το πιο μελετημένο μόριο της δεύτερης ομάδας, αν και οι έρευνες στον άνθρωπο πρέπει να συνεχιστούν.³⁵



1.1 ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η μυϊκή χάλαση χρησιμοποιείται κυρίως για την διασωλήνωση των ασθενών και είναι απαραίτητο συμπλήρωμα στη σύγχρονη αναισθησία για την εξασφάλιση ικανοποιητικών συνθηκών, προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι σύγχρονες χειρουργικές επεμβάσεις, αλλά και για την επίτευξη του ικανοποιητικού αερισμού του αρρώστου.³⁶

Τα μυοχαλαρωτικά είναι φάρμακα που δρουν στη νευρομυϊκή σύναψη προκαλώντας αναστρέψιμη παράλυση των σκελετικών μυών. Η παράλυση προκαλείται λόγω αναστολής του ερεθίσματος στην τελική κινητική πλάκα του σκελετικού μυός.³⁷ Προκαλούν παράλυση των μυών και όχι του εγκεφάλου. Γι' αυτό και δε πρέπει να χορηγούνται μόνα τους. Θα πρέπει πάντοτε να προηγείται η χορήγηση ενός αναισθητικού.³⁶ Όπως αναφέρεται από τους Gullen και Larson,³⁹ «Η χορήγηση μυοχαλαρωτικών μπορεί να εξασφαλίσει στους χειρουργούς ικανοποιητικές χειρουργικές συνθήκες, αλλά ένας μυοχαλαρωμένος και όχι αναισθητοποιημένος ασθενής αποτελεί μια μη ικανοποιητική και μη αποδεκτή κατάσταση πρωτίστως για τον ίδιο τον ασθενή...».

Η γνώση του τρόπου δράσης, της διάρκειας και της αναστροφής των μυοχαλαρωτικών απασχολεί συνεχώς τους αναισθησιολόγους. Ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, στα αποτολωτικά και στα μη αποτολωτικά μυοχαλαρωτικά.³⁷ Πρόσφατες έρευνες ασχολούνται με τη προσυναπτική και μετασυναπτική δράση των μυοχαλαρωτικών για να εξηγηθούν καλύτερα οι διαφορές τους.³⁸

Ερευνητές όπως ο Viby-Mogensen, ο Miller, ο Hassan Ali και ο Bevan, προβληματίστηκαν εκτενώς πάνω στον τομέα του monitoring της νευρομυϊκής σύναψης.³⁸ Ο Bowman που σήμερα θεωρείται ένας από τους κορυφαίους μελετητές της λειτουργίας της νευρομυϊκής σύναψης μας έδωσε πολλές πληροφορίες σχετικά με τη σύνθεση, αποθήκευση, κινητοποίηση και απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης.³⁸

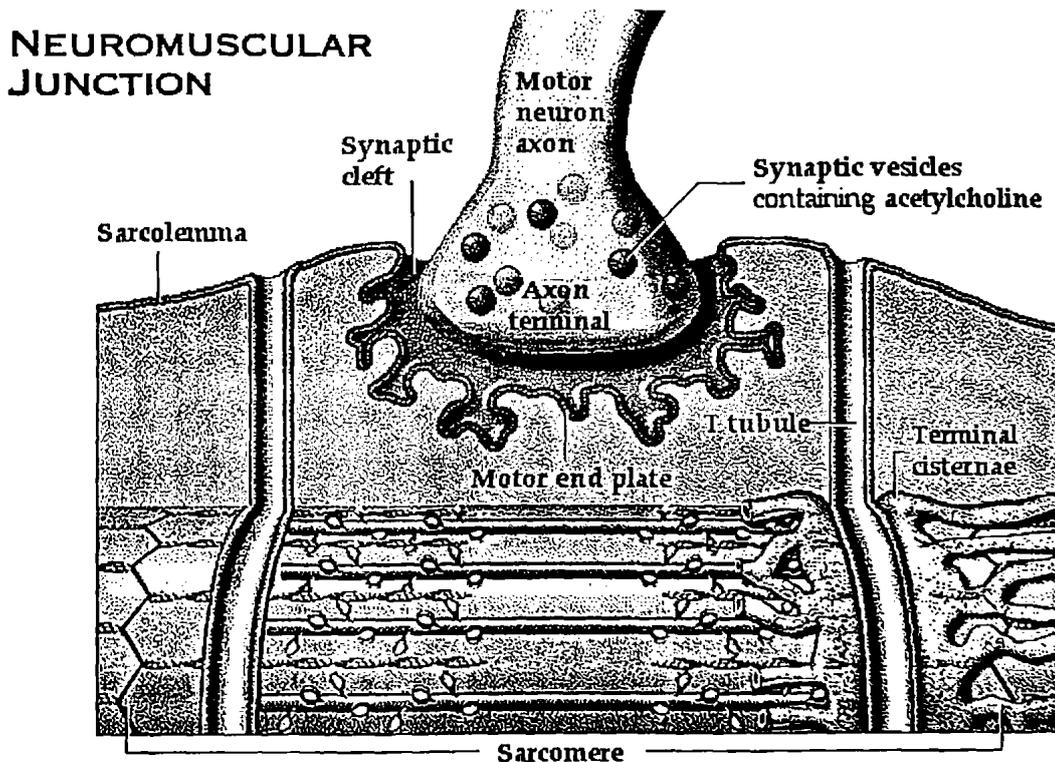
Τα μυοχαλαρωτικά λοιπόν πρέπει να αποτελούν κομμάτι μιας αναισθητικής τεχνικής που περιλαμβάνει ύπνωση, αναλγησία, αμνησία και μυοχάλαση. Χρειάζεται monitoring της νευρομυϊκής σύναψης έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος της υπολειπόμενης μυοχάλασης στη Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας.⁴⁰



1.1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗ ΣΥΝΑΨΗ - ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗ

Η ανατομία της νευρομυϊκής σύναψης (ΝΜΣ) είναι απαραίτητη για την κατανόηση της αλληλουχίας της νευρομυϊκής διαβίβασης. Η ΝΜΣ είναι η σύναψη μεταξύ της προσυναπτικής μεμβράνης του τελικού κινητικού νευρώνα και της μετασυναπτικής μυϊκής ίνας (εικ.22). Μεταξύ τους παρεμβάλεται η συναπτική σχισμή.^{36,38,44,48}



Εικόνα 22: Νευρομυϊκή σύναψη

Πρωταρχικό ρόλο στη νευρομυϊκή διαβίβαση παίζει η ακετυλοχολίνη. Το μόριό της έχει μια θετικά φορτισμένη ομάδα αμμωνίου. Συντίθεται από χολίνη και ακετυλοσυνένζυμο Α και αποθηκεύεται στα συναπτικά κυστίδια που βρίσκονται στο τέλος της κινητικής ίνας, πολύ κοντά στις συναπτικές σχισμές.^{36,38,52}

Η νευρομυϊκή διαβίβαση γίνεται σχηματικά ως εξής:

- Με την άφιξη του ερεθίσματος στη νευρική απόληξη απελευθερώνεται ακετυλοχολίνη η οποία διαχέεται στη συναπτική σχισμή. Η έκλυσή της πραγματοποιείται με την ταυτόχρονη είσοδο ασβεστίου στη νευρική απόληξη.
- Στη μετασυναπτική μεμβράνη η θετικά φορτισμένη ομάδα αμμωνίου της ακετυλοχολίνης συνδέεται με μια αρνητικά φορτισμένη περιοχή («θέση αναγνώρισης») της αμινομάδας του νικωτινικού μετασυναπτικού υποδοχέα, με

αποτέλεσμα να διανοίγουν οι δίαυλοι των ιόντων και να μεταβάλλεται έτσι η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στα κατιόντα.

- Ακολουθεί ταχεία μετακίνηση νατρίου και καλίου και το διαμεμβρανικό δυναμικό αλλάζει. Δημιουργούνται στοιχειώδη μικροσκοπικά ρεύματα έντασης ελάχιστων picoampere. Το άθροισμα των στοιχειωδών ρευμάτων από τη σύγχρονη ενεργοποίηση τουλάχιστον 500.000 μετασυναπτικών υποδοχέων είναι υπεραρκετό για την *εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας*.^{45,46}
- Η επακόλουθη πτώση του δυναμικού της τελικής κινητικής πλάκας (ΤΚΠ) από (-90)mV στα (-50)mV οδηγεί στη διάνοιξη περισσότερων διαύλων νατρίου και στη μετακίνηση μεγάλου αριθμού ιόντων.
- Το δυναμικό της ΤΚΠ θετικοποιείται (+30)mV και δημιουργείται το *δυναμικό δράσης*.
- Ανοίγουν οι πύλες νατρίου στη μυϊκή μεμβράνη γύρω από τη ΤΚΠ, με αποτέλεσμα την ταχύτερη εξάπλωση του δυναμικού δράσης στην επιφάνεια της μυϊκής ίνας και την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου.
- Το σύστημα τροπονίνης–τροπομουσίνης τροποποιείται και ακολουθεί η σύνδεση της μουσίνης με την ακτίνη, με τελικό αποτέλεσμα τη βράχυνση του σαρκομερίου και τη *σύσπαση του μυός*.^{44,49}
- Η δράση της ακετυλοχολίνης στους υποδοχείς είναι βραχεία, γιατί υφίσταται ταχεία υδρολυτική διάσπαση από την ακετυλοχολινεστεράση της συναπτικής σχισμής. Αυτό οδηγεί στην αποκατάσταση της πολικότητας (*επαναπόλωση*) της μετασυναπτικής μεμβράνης, με την έξοδο νατρίου και την είσοδο καλίου και την *επαναφορά του δυναμικού ηρεμίας*.^{37,38,47}

ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ

Η φυσιολογική μετάδοση του νευρικού ερεθίσματος στους μυς εξαρτάται από πολλούς παράγοντες οι κυριότεροι των οποίων έχουν σχέση με τη σύνθεση, αποθήκευση και απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στην ΤΚΠ. Επομένως κάθε εμπόδιο που παρεμβαίνει στο φυσιολογικό κύκλο παραγωγής, απελευθέρωσης, δράσης και σύνδεσης της ακετυλοχολίνης με τον υποδοχέα έχει ως συνέπεια την αδυναμία νευρομυϊκής μετάδοσης και πρόκληση νευρομυϊκού αποκλεισμού (NMA).

Ο κυριότερος NMA στην κλινική αναισθησιολογία αφορά στον αποκλεισμό των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Ο αποκλεισμός αυτός μπορεί να συμβεί με:

1. σύνδεση του αρνητικά φορτισμένου χολινεργικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης με τις θετικά φορτισμένες ομάδες αμμωνίου του μορίου των μυοχαλαρωτικών (π.χ. του βεκουρόνιου, του ροκουρόνιου,



του ατρακούριου, του cis-ατρακούριου). Πρόκειται για μη αποπολωτικού τύπου νευρομυϊκό αποκλεισμό (ΜΑΑ).

2. απευαισθητοποίηση του υποδοχέα μετά από παρατεταμένη επίδραση ενός αγωνιστή τύπου ακετυλοχολίνης (π.χ. σουκκινυλοχολίνη, υπερασβεστιαμία, τοπικά και εισπνεόμενα αναισθητικά, μερικά αντιβιοτικά) με αποτέλεσμα οι δίαυλοι των ιόντων να παραμένουν κλειστοί και η ακετυλοχολίνη να μην μπορεί να τους ανοίξει. Πρόκειται για αποπολωτικού τύπου νευρομυϊκό αποκλεισμό (ΑΑ).
3. αποκλεισμό διαύλων σε ανοιχτή μορφή λόγω της αλληλεπίδρασης με φάρμακα (π.χ. τοπικά αναισθητικά), οπότε εμποδίζεται η σύγκλεισή τους και η δίοδος των ιόντων. Ο αποκλεισμός αυτός δεν αναστρέφεται με νεοστιγμίνη.
4. αποκλεισμό διαύλων σε κλειστή μορφή λόγω της αλληλεπίδρασης με φάρμακα (π.χ. κεταμίνη, τρικυκλικά αντικαθλιπτικά) και
5. επηρεασμό του λιποειδικού περιβάλλοντος του υποδοχέα με αποτέλεσμα την αλλοίωση των ιδιοτήτων των διαύλων (π.χ. πτητικά αναισθητικά, αλκοόλη).^{36,38,40}

Κρίνεται σκόπιμο να σημειωθεί ότι η ηλεκτροστατική έλξη την οποία ασκεί ο αρνητικά φορτισμένος χολινεργικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης στις θετικά φορτισμένες ομάδες αμμωνίου του μορίου των μυοχαλαρωτικών, δεν παρατηρείται μόνο στο επίπεδο της ΤΚΠ, αλλά και σε χολινεργικούς υποδοχείς που βρίσκονται διεσπαρμένοι στις απολήξεις του πνευμονογαστρικού νεύρου στην καρδιά (μουςκαρινικοί υποδοχείς) ή στα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (νικοτινικοί υποδοχείς).^{37,38}

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ

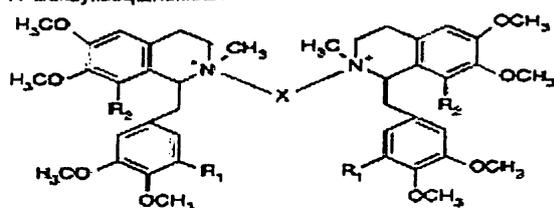
Τα μυοχαλαρωτικά ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα **μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά** και τα **αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά**. Τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, ανάλογα με τη χημική τους δομή διακρίνονται περαιτέρω σε **βενζυλισοκινολίνες** και **στεροειδή** (πιν.1) (εικ.23).^{36,38,41}



Πίνακας 1: Κατάταξη των μυοχαλαρωτικών

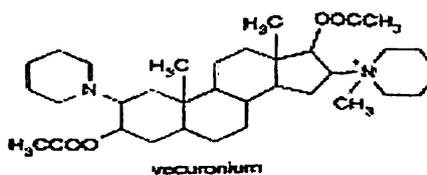
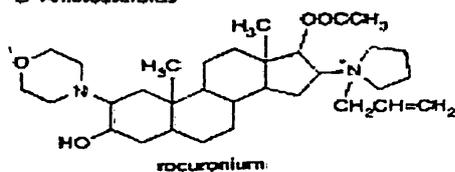
Αποπολωτικά	Μη Αποπολωτικά
Σουκκινυλοχολίνη	Βενζυλισοκινολίνες Ατρακούριο Μιβακούριο Cis-Ατρακούριο Στεροειδή Πανκουρόνιο Βεκουρόνιο Ροκουρόνιο

A Benzylisoquinoliniums

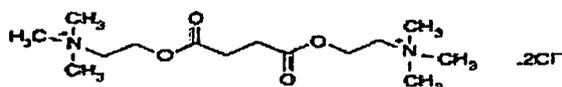


	R ₁	R ₂	
Atracurium	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -COO-(CH ₂) ₅ -OOC-CH ₂ -CH ₂ -
Doxacurium	OCH ₃	OCH ₃	-(CH ₂) ₃ -OOC-CH ₂ -CH ₂ -COO-(CH ₂) ₃ -
Mivacurium	OCH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -OOC-(CH ₂) ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₂ -COO-(CH ₂) ₃ -

B Aminosteroids



C Succinylcholine chloride



Εικόνα 23: Χημική δομή των : (Α) βενζυλισοκινολινών, (Β) στεροειδών και (Γ) σουκκινυλοχολίνης

Οι βασικές διαφορές των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών αφορούν στον τρόπο μεταβολισμού και τον μικρότερο χρόνο ημιζωής σε σχέση με τον χρόνο δράσης στις βενζυλισοκινολίνες, καθώς επίσης και την έκλυση ισταμίνης από τις τελευταίες.

Επίσης τα **μυοχαλαρωτικά**, ανάλογα με τη διάρκεια δράσης τους, ταξινομούνται στις κατηγορίες που αναγράφονται στον πίνακα 2.^{37,40,42}

Πίνακας 2 : Κατάταξη των μυοχαλαρωτικών ανάλογα με την κλινική διάρκεια δράσης τους

Κλινική διάρκεια δράσης	Μυοχαλαρωτικό
υπερβραχεία (5- 8min)	Σουκκνιλοχολίνη
βραχεία (15-20min)	μιβακούριο
μέση (20-30min)	ατρακούριο, ροκουρόνιο, cis-ατρακούριο
μακρά (45-60min και άνω)	πανκουρόνιο, δοξακούριο, πιπεκουρόνιο

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΤΥΠΩΝ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο τύπων νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλούνται από τις δύο προαναφερόμενες κατηγορίες μυοχαλαρωτικών συνοψίζονται στον πίνακα 3.⁴¹



Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά των δύο τύπων του νευρομυϊκού αποκλεισμού

	Αποπολωτικού τύπου αποκλεισμός	Μη αποπολωτικού τύπου αποκλεισμός
Μηχανισμός δράσης	Αγωνιστής: μιμείται την ακετυλοχολίνη Διανοίγει τους διαύλους ιόντων Αποκλεισμός διαύλων ιόντων	Ανταγωνιστής: ανταγωνίζεται την ακετυλοχολίνη Παρεμποδίζει τη διάνοιξη των διαύλων ιόντων Αποκλεισμός διαύλων ιόντων
Κλινικά χαρακτηριστικά	Μυϊκές συσπάσεις πριν την εγκατάσταση του αποκλεισμού	Απουσία μυϊκών συσπάσεων πριν την εγκατάσταση του αποκλεισμού
Κριτήρια από monitoring	Ελλάτωση της απάντησης στην απλή διέγερση Απουσία απόσβεσης της απάντησης στο τετανικό ερέθισμα και στο TOF Απουσία μετατετανικής ενίσχυσης	Ελλάτωση της απάντησης στην απλή διέγερση Ύπαρξη απόσβεσης της απάντησης στο τετανικό ερέθισμα και στο TOF Ύπαρξη μετατετανικής ενίσχυσης
Ανταγωνισμός του αποκλεισμού	Οι αντιχολινεστεράσες ενισχύουν τον αποκλεισμό	Οι αντιχολινεστεράσες ανταγωνίζονται τον αποκλεισμό
Προηγηθείσα χορήγηση μη αποπολ.μυοχαλ.	Ανταγωνισμός του αποκλεισμού	Ενίσχυση του αποκλεισμού

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Αυτόνομο νευρικό σύστημα. Τα μυοχαλαρωτικά μπορούν να δράσουν διεγερτικά ή ανασταλτικά σε νικοτινικούς ή μουςκαρικούς υποδοχείς του ΑΝΣ. Αυτές οι δράσεις είναι πιο έντονες στα παλαιότερα μυοχαλαρωτικά. Το πανκουρόνιο π.χ. αποκλείει τους μουςκαρινικούς υποδοχείς της καρδιάς προκαλώντας ταχυκαρδία και υπέρταση. Αντίθετα το βεκουρόνιο, το ατρακούριο και το cis-ατρακούριο δεν έχουν βαρολυτική δράση.^{37,38,39}

Έκλυση ισταμίνης. Οι βενζυλισοκινολόνες προκαλούν έκλυση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα η οποία κλινικά εκδηλώνεται με ταχυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμο και ερύθημα κυρίως στο πρόσωπο, στον τράχηλο και στο άνω μέρος



του θώρακα. Η έκλυση ισταμίνης εξαρτάται από τη δοσολογία και από τη ταχύτητα χορήγησης του φαρμάκου. Σε δοσολογίες ως 2^*ED_{95} είναι κλινικά μη σημαντική. Οι βενζυλισοκινολόνες θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση.^{37,38,39}

Γαστρεντερικό και ουρογεννητικό. Επιδρούν στην κινητικότητα και των δύο συστημάτων. Προκαλούν πάρεση στον περισταλτισμό του εντέρου.^{37,38,39}

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Εισπνεόμενα αναισθητικά. Η φαρμακοκινητική των ΜΑΜ δεν επηρεάζεται από τα εισπνεόμενα αναισθητικά. Αντίθετα τα πτητικά αναισθητικά ενισχύουν τη δράση και μειώνουν τις ανάγκες σε ΜΑΜ. Το φαινόμενο αυτό είναι δόσοεξαρτώμενο και οφείλεται σε κεντρικούς και περιφερικούς μηχανισμούς. Οι κεντρικοί αφορούν στην καταστολή του ΚΝΣ από τα πτητικά, με παράλληλη μείωση του τόνου των σκελετικών μυών. Οι περιφερικές επιδράσεις αφορούν στην αύξηση της αιματικής ροής προς τους μυς, την ελάττωση της ευαισθησίας της μετασυναπτικής μεμβράνης στην εκπόλωση και την πιθανή δράση στο λιποειδικό περιβάλλον του υποδοχέα.

Αντιβιοτικά. Αντιβιοτικά που έχουν ενοχοποιηθεί για παράταση του αποκλεισμού είναι οι αμινογλυκοσίδες, οι πολυμυξίνες και η κλινδαμυκίνη.

Τοπικά αναισθητικά-αντιαρρυθμικά. Τα τοπικά αναισθητικά καταστέλλουν σε χαμηλές δόσεις τη μετατετανική ενίσχυση. Η δράση αυτή θεωρείται προσυναπτική. Σε μεγάλες δόσεις προκαλούν αποκλεισμό της νευρομυϊκής μετάδοσης. Τα αντιαρρυθμικά κινιδίνη και προπρανολόλη ενισχύουν τον αποκλεισμό των μη αποπολωτικών αποκλειστών.

Αντιεπιληπτικά. Η χρόνια χορήγηση διφαινυτοΐνης και καρβαμαζεπίνης προκαλεί μείωση της διάρκειας δράσης των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών. Ο Βασιλάκος και συν., μελέτησαν την επίδραση του ατρακουρίου σε νευρομυϊκό παρασκεύασμα επίμυος μετά από χρόνια χορήγηση διφαινυτοΐνης. Δόση ατρακουρίου 6mg/ml θρεπτικού υλικού, ενώ προκαλούσε πλήρη αποκλεισμό σε πειραματόζωα που δεν λάμβαναν διφαινυτοΐνη, όταν χορηγήθηκε σε παρασκευάσματα επίμυων που έκαναν χρόνια χρήση αυτής προκάλεσε μόνο 50% αποκλεισμό.⁵⁰

Άλλα φάρμακα. Παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις των μυοχαλαρωτικών με τους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου. Σε μελέτη των Βασιλάκου και συν., παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της διάρκειας δράσης της σουκκυνιλοχολίνης και του πανκουρανίου στους ασθενείς που λάμβαναν νιφεδιπίνη για 2 εβδομάδες πριν την επέμβαση σε σχέση αυτούς που δεν ήχαν λάβει νιφεδιπίνη

στο παρελθόν.⁵¹ Άλλα φάρμακα που ενοχοποιούνται για αλληλεπιδράσεις με τα μυοχαλαρωτικά είναι η αμινοφυλλίνη, το λίθιο, τα γαγγλιοπληγικά φάρμακα, τα ανοσοκατασταλτικά, τα διουρητικά, η τεστοστερόνη, η νιτρογλυκερίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, το μαγνήσιο, το δαντρολένιο και η σουκκυνιλοχολίνη.

Ηλικία. Τα νεογνά έχουν διαφορετική απόκριση στα μυοχαλαρωτικά από τα βρέφη και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας. Απαιτούνται συνήθως μικρότερες δοσολογίες. Σε ασθενείς άνω των 60 ετών παρατηρείται μια αύξηση της διάρκειας δράσης των μυοχαλαρωτικών .

Υποθερμία. Προκαλεί παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Πτώση της θερμοκρασίας κατά 10⁰C προκαλεί τριπλασιασμό του χρόνου παραμονής ανοιχτών των διαύλων των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης.^{38,49}

ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ – ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά δεν έχουν δράση αν χορηγηθούν από το στόμα. Ενδομυϊκά απορροφούνται καλώς. Στην αναισθησία χορηγούνται ενδοφλέβια. Η συγκέντρωσή τους στην ΤΚΠ εξαρτάται από τη δοσολογία και την αιμάτωση των μυών. Η απομάκρυνσή τους γίνεται με ενζυματικό ή χημικό μεταβολισμό. Αποβάλλονται από τους νεφρούς και τη χολή ως μεταβολίτες ή σε ενεργό μορφή.^{36,37,38}



1.2 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ cis-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟΥ

Το cis-ατρακούριο είναι ένα μέσης διάρκειας δράσης μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό της οικογένειας των βενζυλισκοκινολινών, ένα από τα 10 στερεοϊσομερή του ατρακούριου (IR-cis, 1' Rcis ισομερές). Η μοριακή δομή του είναι $C_{53}H_{72}N_2O_{12}$ και το μοριακό του βάρος είναι 929,2. Σε σύγκριση με το ατρακούριο, το cis-ατρακούριο είναι 4 φορές πιο ισχυρό.^{33,40,52,80} Σε μελέτη των Naguib και συν., το cis-ατρακούριο βρέθηκε να είναι 4 με 5 φορές πιο ισχυρό από το ροκουρόνιο.¹⁰⁶

1.2.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η ύπαρξη θετικά φορτισμένων ομάδων αμμωνίου είναι κοινό γνώρισμα όλων των μυοχαλαρωτικών όπως και του cis-ατρακούριου. Αυτές μιμούνται τη συμπεριφορά της τεταρτοταγούς ομάδας αμμωνίου της ακετυλοχολίνης. Λεπτομερέστερα οι θετικά φορτισμένες ομάδες αμμωνίου του cis-ατρακούριου έλκονται από αρνητικά φορτισμένες περιοχές (θέση αναγνώρισης), της αμινομάδας των νικοτινικών μετασυναπτικών υποδοχέων. Τα μόρια του cis-ατρακούριου είναι ογκώδη και στερούνται της στρεπτικής ευκαμψίας του μορίου των αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών. Έτσι παρά τη δομική συγγενείά τους με το μόριο της ακετυλοχολίνης, δεν διαθέτουν την ικανότητα κατά τη σύνδεσή τους με τον υποδοχέα να επιφέρουν εκείνες τις δομικές αλλαγές στις πρωτείνες του τελευταίου, ώστε να ανοίξει ο διάυλος των ιόντων. Παρουσία λοιπόν του cis-ατρακούριου, ο διάυλος ιόντων ανοίγει λιγότερο συχνά, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης.^{37,38,49,52}

Κρίνεται επίσης σκόπιμο να τονιστεί η δυναμική αλληλεπίδραση των μορίων των μυοχαλαρωτικών με τις «θέσεις αναγνώρισης». Τα μόρια του cis-ατρακούριου διαρκώς συνδέονται με τις θέσεις αυτές και στη συνέχεια αποσυνδέονται. Καθώς λοιπόν η αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα είναι δυναμική και όχι στατική, είναι δυνατόν, αν με κάποιο τρόπο αυξηθεί η συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης στο περιβάλλον του υποδοχέα, η συχνότητα διάνοιξης του διαύλου να αυξηθεί και να επανέλθει στο φυσιολογικό.^{37,38}

1.2.2. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του cis-ατρακούριου είναι 22min.

Ο όγκος κατανομής του είναι 144ml/kg ΒΣ.

Η κάθαρσή του είναι 5,8 ml/kg/min.³⁸



Η φαρμακοκινητική του cis-ατρακούριου μελετήθηκε υπό αναισθησία με N₂O/Σουφεντανύλη/Προποφόλη και έγχυση cis-ατρακούριου 0,1mg/kg σε 5min. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του κάτω από αυτές τις συνθήκες ήταν 23,9+/-3,3min και η κάθαρσή του 3,7+/-0,8ml/kg/min. Επειδή η προποφόλη χρησιμοποιείται πλέον κατά κόρον στην ενδοφλέβια αναισθησία, είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε τη φαρμακοκινητική του cis-ατρακούριου σε αναισθησία με προποφόλη.⁶⁹

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η κάθαρση του cis-ατρακούριου είναι μειωμένη. Ο Eastwood και συν.,³⁵ παρατήρησαν μείωση της κάθαρσης του cis-ατρακούριου κατά 13% σε ομάδα ασθενών με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μετά από δόση cis-ατρακούριου 0,1mg/kg σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων. Επίσης στην ίδια ομάδα παρατηρήθηκε και μια αύξηση από 30 στα 34min του χρόνου ημίσειας ζωής αποβολής του cis-ατρακούριου.

Αντίθετα σε ηπατική ανεπάρκεια η κάθαρση του cis-ατρακούριου είναι αυξημένη όπως και ο όγκος κατανομής του.⁴⁰ Σε μια μελέτη που έγινε μετά από χορήγηση δόσης cis-ατρακούριου 0,1mg/kg σε κίρρωτικούς ασθενείς, ο όγκος κατανομής και η κάθαρση βρέθηκαν αυξημένα κατά 21% και 16%, αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα των υγείων. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του cis-ατρακούριου ήταν ίδιος και στις δύο ομάδες ελέγχου {26,5(3,6) και 24,4(2,9)min, αντίστοιχα}.³⁵

Ο Ornstein μελέτησε τη φαρμακοκινητική του cis-ατρακούριου σε ηλικιωμένους ασθενείς (65-82χρ) σε σχέση με νεότερους(30-49χρ).¹⁰¹ Ο χρόνος ημίσειας απέκκρισης παρουσίασε μικρή παράταση στην ομάδα των ηλικιωμένων (25,5+/-3,7 έναντι 21,5+/-2,4min), ενώ η κάθαρση ήταν ίδια και στις δύο ομάδες ασθενών (5,0+/-0,9 έναντι 4,6+/-0,8ml/kg/min).

Σε άλλη μελέτη η κάθαρση του cis-ατρακούριου δεν διέφερε μεταξύ νέων και ηλικιωμένων ασθενών. Επίσης ο μέσος όγκος κατανομής ήταν 9,6 και 13,28lit, αντίστοιχα.¹⁰² Οι διαφορές στην φαρμακοκινητική του cis-ατρακούριου μεταξύ νέων και ηλικιωμένων είναι μικρές και πολλές φορές ασήμαντες.

Η εγκατάσταση του αποκλεισμού συμβαίνει κατά τη διάρκεια της φάσης κατανομής του. Αν ο όγκος κατανομής του αυξηθεί, η συγκέντρωσή του στο πλάσμα ελαττώνεται, επομένως και η εγκατάσταση του αποκλεισμού καθυστερεί.

1.2.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ – ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ

Η κύρια μεταβολική οδός του cis-ατρακούριου είναι η χημική αντίδραση Hoffmann, σε φυσιολογικές συνθήκες θερμοκρασίας και pH. Η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική του cis-ατρακούριου δεν μεταβάλλονται σε παθολογικές



καταστάσεις. Κατά 20% διασπάζεται με εστερική υδρόλυση.^{38,40,99,100} Η αποδόμηση κατά Hoffmann λειτουργεί πιο αποδοτικά παρουσία αλκαλώσεως, ενώ η εστερική υδρόλυση ευνοείται υπό συνθήκες οξέωσης.

Τα προϊόντα του μεταβολισμού του *cis*-ατρακούριου είναι η λαυδανοσίνη και ο μονοτεταρτοταγής ακρυλικός μεταβολίτης. Αυτοί οι μεταβολίτες δεν έχουν δράση νευρομυϊκού αποκλειστή και αποβάλλονται από το ήπαρ και τους νεφρούς.

Η λαυδανοσίνη μεταβολίζεται εξ'ολοκλήρου στο ήπαρ. Ο χρόνος μισής ζωής αποβολής της κυμαίνεται από 173-197min στο φυσιολογικό ενήλικα. Περνάει εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και σε υψηλές συγκεντρώσεις ασκεί επιληπτογόνο δράση σε πειραματόζωα. Στην καθημερινή αναισθησιολογική πράξη οι συγκεντρώσεις της λαυδανοσίνης είναι πολύ μικρές ώστε να προκληθεί διέγερση του ΚΝΣ. Η λαυδανοσίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς.^{37,38,40,52,105}

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για τη λαυδανοσίνη έχει αυξηθεί πολύ, λόγω της αλληλεπίδρασής της με το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, τα οπιοειδή και τους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης. Φαίνεται να έχει αναλγητική δράση στα ζώα. Στο καρδιαγγειακό, υψηλές συγκεντρώσεις λαυδανοσίνης μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία και υπόταση. Κατά την εγκυμοσύνη η λαυδανοσίνη περνά τον πλακούντα (κατά 14%).¹⁰⁵ Τα επίπεδά της στο πλάσμα μετά από χορήγηση *cis*-ατρακούριου αναφέρεται ότι είναι το 1/3 ως το 1/10 αυτής μετά από χορήγηση ισοδύναμης δόσης ατρακούριου. Τοξικά επίπεδα λαυδανοσίνης δεν φαίνεται να εμφανίζονται στην κλινική πράξη.^{52,105}

Το *cis*-ατρακούριο έχει το πλεονέκτημα της ανεξάρτητης από τα διάφορα όργανα του οργανισμού απέκκρισής του. Μόνο το 16% του φαρμάκου απεκκρίνεται από τους νεφρούς.^{40,100}

1.2.4. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

ΧΡΟΝΟΣ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΓΙΣΤΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Η δραστική δόση ED₉₅, η δοσολογία δηλαδή που προκαλεί κατά μέσο όρο μέγιστο νευρομυϊκό αποκλεισμό στο 95% των υποδοχέων, του *cis*-ατρακούριου είναι 0,075mg/kgΒΣ. Στη δοσολογία αυτή ο χρόνος ως τον μέγιστο νευρομυϊκό αποκλεισμό ανέρχεται στα 4min. Σε 2*ED₉₅ δοσολογία (0,15mg/kg ΒΣ) ο χρόνος αυτός ελαττώνεται στα 3min και παρατηρούνται ικανοποιητικές συνθήκες ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Μεγαλύτερες δόσεις μειώνουν το χρόνο έναρξης του αποκλεισμού.



Κάτι ανάλογο φαίνεται και στη μελέτη των Bluestein και συν.⁶⁶ Αυξάνοντας την αρχική δόση του cis-ατρακούριου από 0,1 σε 0,15 και 0,2mg/kgBΣ μειώνεται ο χρόνος ως τον μέγιστο αποκλεισμό από 4,6 σε 3,4 και 2,8min, αντίστοιχα.

Έχουν περιγραφεί διαφορετικές τιμές του χρόνου εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού σε διαφορετικές ομάδες μυών.⁵⁷ Στη μελέτη του Kim και συν., η δραστική δόση ED₉₅ ήταν 66,8γ/kgBΣ στο λάρυγγα και 45,2γ/kgBΣ στον προσαγωγό μυ του αντίχειρα. Επίσης μετά από χορήγηση cis-ατρακούριου 0,1mg/kg BΣ ο χρόνος εγκατάστασης μέγιστου νευρομυϊκού αποκλεισμού ήταν 2,7min και 3,9min, αντίστοιχα.⁷⁰ Σε άλλη μελέτη, των de Rossi και συν., ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού ήταν βραχύτερος στον μασητήρα μυ από ό,τι στον προσαγωγό του αντίχειρα.⁸⁴

Στους ηλικιωμένους έχει παρατηρηθεί παράταση του χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού.^{35,103} Ο Ornstein και συν., σύγκριναν το χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού μετά από χορήγηση του cis-ατρακούριου σε 2*ED₉₅ δοσολογία σε άτομα ηλικίας 30-49χρ. και σε άτομα ηλικίας 65-82χρ. Ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού ήταν μεγαλύτερος στα ηλικιωμένα άτομα (3,4min) σε σχέση με τα νεαρά (2,5min). Μια λιγότερο δυναμική κυκλοφορία στους ηλικιωμένους αποτελεί μια πιθανή εξήγηση για αυτή τη διαφορά.¹⁰¹

Επίσης μικρότερος χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού έχει παρατηρηθεί στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Οι Tainvainen και συν., μελέτησαν μία ομάδα παιδιών ηλικίας 1-23μηνών και μια δεύτερη ομάδα παιδιών ηλικίας 2-12,5ετών. Ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού ήταν ταχύτερος στα παιδιά της πρώτης ομάδας [2,0(0,8)min έναντι 3,0(1,2)min] μετά από δόση cis-ατρακούριου 0,15mg/kg.⁸⁹

Οι Carrol και συν., σύγκριναν το χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού του cis-ατρακούριου με τον ανάλογο χρόνο άλλων μυοχαλαρωτικών. Αναλυτικότερα στη μελέτη αυτή χορηγήθηκαν τα ακόλουθα μυοχαλαρωτικά στις ακόλουθες δόσεις: cis-ατρακούριο 0,1mg/kgBΣ, ατρακούριο 0,5mg/kgBΣ, βεκουρόνιο 0,08mg/kg BΣ, μιβακούριο 0,15mg/kg BΣ και ροκουρόνιο 0,6mg/kg BΣ. Οι αντίστοιχοι μέσοι χρόνοι εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού ήταν 3,4min, 1,5min, 2,0min, 2,1min και 1,0min, αντίστοιχα.⁶⁴

Παράταση του χρόνου εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού παρατηρήθηκε και μετά από χρήση πτητικών αναισθητικών, γεγονός που αποδεικνύεται και από τη μελέτη του Wulf και συν..⁵⁵ Σε 81 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε αναισθησία με διάφορους πτητικούς παράγοντες, καθώς και ολική ενδοφλέβια αναισθησία, χορηγήθηκαν 15γ/kgBΣ cis-ατρακούριου. Τα ED₅₀ και ED₉₅ για την ομάδα του δεσφλουρανίου ήταν 15 και 34γ/kgBΣ, αντίστοιχα, για την ομάδα

του σεβοφλουρανίου 15 και 32γ/kgBΣ, αντίστοιχα, για την ομάδα του ισοφλουρανίου 15 και 33γ/kgBΣ, αντίστοιχα και για την ομάδα που έλαβε ολική ενδοφλέβια αναισθησία 21 και 51γ/kg BΣ, αντίστοιχα.

Η προκατακτική χορήγηση μιας «υποπαραλητικής δόσης», ίσης με το 10-15% της ED₉₅ (priming dose), 3-4 min πριν τη δόση διασωλήνωσης οδηγεί σε βράχυνση του χρόνου εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού (priming principle).^{37,35} Στην μελέτη των Hoffmann και συν.,⁵⁸ 3min μετά από priming dose 0.01mg/kgBΣ χορηγήθηκε δόση 0,14mg/kgBΣ cis-ατρακούριου, με αποτέλεσμα μείωση του χρόνου εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού σε σχέση με την ομάδα που δεν έλαβε «υποπαραλητική δόση» (178,4+/-16,3sec και 205,5+/-18,9sec, αντίστοιχα).

Σε άλλη μελέτη, των Deerika και συν., χορηγήθηκαν 0,09 και 0,14mg/kgBΣ cis-ατρακούριου 4 min μετά τη χορήγηση «υποπαραλητικής δόσης» 0,01mg/kgBΣ. Ο χρόνος εγκατάστασης μέγιστου αποκλεισμού ήταν συγκρίσιμος με αυτόν που καταγράφηκε μετά από χορήγηση μιας μόνο δόσης cis-ατρακούριου 0,2 mg/kgBΣ.⁷¹

Σε άλλη μελέτη, των Mak και συν., φαίνεται ότι η χορήγηση μιας «υποπαραλητικής δόσης» 0,09mg/kgBΣ ροκουρονίου 6min πριν τη χορήγηση δόσης cis-ατρακούριου 0,135mg/kgBΣ οδηγεί σε γρήγορη εγκατάσταση του μέγιστου αποκλεισμού, ιδιαίτερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (55+/-14,5 έναντι 71,7+/-20,4sec).⁸⁷

Σύμφωνα με τα ανωτέρω είναι και τα αποτελέσματα της έρευνας των Puhriinger και συν.¹⁰⁹

Σε μελέτη των Pan και συν., ο μέσος χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού μετά από χορήγηση cis-ατρακούριου 0,2 mg/kgBΣ βρέθηκε ότι ήταν βραχύτερος σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση σε λιγότερο από 48 ώρες μετά από τοκετό, από ό,τι στις μη έγκυες.⁸²

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ

Ως *κλινική διάρκεια δράσης* ορίζεται ο χρόνος από το πέρας της εφάπαξ χορήγησης μιας δόσης που θα προκαλέσει ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης μέχρις ότου, λόγω αυτόματης ανάνηψης της νευρομυϊκής λειτουργίας στο 25% της απάντησης αναφοράς, θα απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση φαρμάκου για διατήρηση κλινικής μιοχάλασης.^{37,38,42}

Μετά από χορήγηση μιας δόσης 2*ED₉₅ (0,15 mg/kgBΣ), η διάρκεια δράσης του cis-ατρακούριου (tD_{init}25%) ανέρχεται σε 40min.^{38,35}

Σε μελέτη των Carrrol και συν., έγινε σύγκριση της κλινικής διάρκειας δράσης του cis-ατρακούριου με αυτή άλλων μιοχαλαρωτικών. Χορηγήθηκαν τα ακόλουθα



μυοχαλαρωτικά στις ακόλουθες δόσεις: cis-ατρακούριο 0,1mg/kgBΣ, ατρακούριο 0,5mg/kgBΣ, μιβακούριο 0,15mg/kgBΣ, βεκουρόνιο 0,08mg/kgBΣ και ροκουρόνιο 0,6mg/kgBΣ. Η διάρκεια δράσης και ο χρόνος έως TOF >0,8 ήταν 41 και 65min, 43 και 69min, 15 και 25min, 31 και 60min και 33 και 50min, αντίστοιχα.⁶⁴

Στη μελέτη των Leykin και συν., παρατηρείται παράταση της κλινικής διάρκειας δράσης του cis-ατρακούριου σε παχύσαρκες γυναίκες, όταν η δόση του υπολογίζεται βάσει του πραγματικού βάρους σώματος, χωρίς όμως να παρατηρείται κάτι ανάλογο για τον χρόνο εγκατάστασης μέγιστου αποκλεισμού.⁶³

Οι Sorooshian και συν., μελέτησαν τη φαρμακοδυναμική του cis-ατρακούριου σε νέους και σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση.¹⁰² Η κλινική διάρκεια δράσης ήταν ίδια και στις δύο ομάδες ασθενών μετά από χορήγηση ισοδύναμων δόσεων cis-ατρακούριου.

Στη μελέτη των Pan και συν., η κλινική διάρκεια δράσης μετά από αρχική δόση cis-ατρακούριου 0,2 mg/kgBΣ βρέθηκε ότι ήταν βραχύτερη στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση σε λιγότερο από 48 ώρες μετά από τοκετό, από ό,τι στις μη έγκυες.⁸²

Όπως προαναφέρθηκε, οι Tainainen και συν., μελέτησαν δύο ομάδες παιδιών, μία ομάδα με παιδιά ηλικίας 1-23μηνών και μια δεύτερη με παιδιά ηλικίας 2-12,5ετών. Μετά από χορήγηση 0,15mg/kgBΣ cis-ατρακούριου η κλινική διάρκεια δράσης ήταν μεγαλύτερη στα παιδιά της πρώτης ομάδας [43,3 (6,2) min έναντι 36,0(5,4)min].⁸⁹

Σε άλλη μελέτη, των Breslin και συν., μελετήθηκε η κλινική διάρκεια δράσης δύο δόσεων διατήρησης του cis-ατρακούριου, όταν αυτό χορηγήθηκε μετά από ροκουρόνιο.⁹⁵ Παρατηρήθηκε παράταση της κλινικής διάρκειας δράσης του cis-ατρακούριου, γεγονός που αποδεικνύει την συνέργεια των δύο χορηγούμενων μυοχαλαρωτικών.

Η χορήγηση μαγνησίου, σε δόσεις 70mg/kgBΣ στην εισαγωγή και 30mg/kg/h κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, φαίνεται ότι επηρεάζει την κλινική διάρκεια δράσης του cis-ατρακούριου. Σε μελέτη των Pinard και συν.,¹¹⁴ η συγκεκριμένη δοσολογία του μαγνησίου προκάλεσε μια παράταση της κλινικής διάρκειας δράσης της αρχικής δόσης του cis-ατρακούριου (0,1mg/kgBΣ) κατά 30-35min σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η συνολικά χορηγούμενη δόση cis-ατρακούριου κατά τη διάρκεια της επέμβασης ήταν 0,19+/- 0,07mg/kgBΣ στην ομάδα που έλαβε μαγνήσιο και 0,29+/- 0,01mg/kgBΣ στην ομάδα ελέγχου.



ΑΝΑΝΗΨΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Ο δείκτης ανάνηψης (tR),³⁷ ο χρόνος δηλαδή που απαιτείται για την ανάνηψη της νευρομυϊκής λειτουργίας από το 25% στο 75% της απάντησης αναφοράς, του cis-ατρακούριου ανέρχεται σε 10 min. Οι αναφερόμενοι χρόνοι αφορούν μέσες τιμές. Στην κλινική πρακτική έχουν παρατηρηθεί μεγάλες αποκλίσεις λόγω αλληλεπιδράσεων.

Επαναληπτικές δόσεις του φαρμάκου δεν προκαλούν συσσώρευση. Ο δείκτης ανάνηψης δεν επηρεάζεται τόσο από τη συνολικά χορηγούμενη δόση του φαρμάκου, όσο και από τη διάρκεια της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης του.⁸⁰

Σε μελέτη των Jellish και συν.,⁶⁷ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον δείκτη ανάνηψης του cis-ατρακούριου, τόσο μετά από bolus χορήγησή του, όσο και μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυσή του.

Σε άλλη μελέτη, των Miller και συν., δεν παρατηρήθηκαν αθροιστικά φαινόμενα μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, διάρκειας έως και 3,5 ωρών, cis-ατρακούριου και ροκουρόνιου με ρυθμούς έγχυσης 0,81+/-0,02γ/kg/min και 5,58+/-1,94γ/kg/min, αντίστοιχα.⁹⁰

Το γεγονός ότι η απέκκριση του cis-ατρακούριου είναι ανεξάρτητη από τη λειτουργία των διαφόρων οργάνων του ανθρώπινου σώματος το καθιστά ιδανικό για ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, πράγμα που συμβαίνει συχνά σε νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ.³⁵

Σε αντίθεση με τα στεροειδή μυοχαλαρωτικά, δεν παρατηρείται παράταση του χρόνου ανάνηψης του cis-ατρακούριου σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Οι Soroshian και συν., μελέτησαν τη φαρμακοδυναμική του cis-ατρακούριου σε 31 ασθενείς ηλικίας 18-50χρ και σε 33 ασθενείς ηλικίας >60χρ., χωρίς να παρατηρήσουν παράταση της διάρκειας δράσης και του δείκτη ανάνηψης στις υπό μελέτη ομάδες.¹⁰² Κάτι ανάλογο φαίνεται και στη μελέτη των Ornstein και συν..¹⁰¹

Ο δείκτης ανάνηψης του cis-ατρακούριου δεν παρουσιάζει διακυμάνσεις στα παιδιά διαφόρων ηλικιών, σε αντίθεση με το χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού και την κλινική διάρκεια δράσης του. Στην προαναφερθήσα μελέτη των Tainainen και συν., δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον δείκτη ανάνηψης μεταξύ παιδιών ηλικίας 1-23μηνών και παιδιών ηλικίας 2-12,5ετών.⁸⁹

Παράταση του χρόνου ανάνηψης από 25%-75% παρατηρείται μετά από αναισθησία με πτητικά (μετά από χρήση δεσφλουράνιου και σεβοφλουράνιου) σε σχέση με την ολική ενδοφλέβια αναισθησία. Η παράταση που προκαλείται από το ισοφλουράνιο δεν είναι στατιστικά σημαντική.⁵⁵



Έχουν περιγραφεί διακυμάνσεις του χρόνου ανάνηψης του cis-ατρακούριου σε διαφορετικές ομάδες μυών.⁵⁷ Σε μελέτη του Kim και συν., βρέθηκε ότι η ανάνηψη του αποκλεισμού από το το cis-ατρακούριο ήταν ταχύτερη στους μύς του λάρυγγα από ό,τι στον προσαγωγό μυ του αντίχειρα. Σε άλλη μελέτη, των de Rossi και συν., η ανάνηψη ήταν ταχύτερη στον μασητήρα μυ από ό,τι στον προσαγωγό μυ του αντίχειρα.⁸⁴

Σε μελέτη των Deerika και συν., φαίνεται ότι η χορήγηση μιας «υποπαραληπτικής δόσης», ίσης με 0,01mg/kg, 4min πριν τη χορήγηση 0,09 και 0,14mg/kg cis-ατρακούριου μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη αυτόματη ανάνηψη της ΝΜΣ.⁷¹

Οι Reid και συν., συνέκριναν το cis-ατρακούριο και το βεκουρόνιο σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στην καρδιά.¹¹⁵ Παρατήρησαν μικρότερο χρόνο ανάνηψης στην ομάδα του cis-ατρακούριου σε σχέση με τον αντίστοιχο του βεκουρονίου (30 και 180min, αντίστοιχα). Η μειωμένη κάθαρση του βεκουρονίου και η άθροιση του 3-OH βεκουρονίου πολύ πιθανόν να είναι η αιτία για την παράταση του χρόνου ανάνηψής του.

1.2.5. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η δοσολογία του cis-ατρακούριου για διασωλήνωση της τραχείας σε ενήλικους και παιδιά είναι 0,15mg/kg ΒΣ. Αυτή η δόση προκαλεί καλές έως άριστες συνθήκες διασωλήνωσης.

Για διατήρηση ικανοποιητικού χειρουργικά νευρομυϊκού αποκλεισμού μετά από αυτόματη ανάνηψη ίση με T1=25% απαιτείται επαναληπτική δόση cis-ατρακούριου 0,03mg/kgΒΣ ενδοφλέβια ή σε συνεχή έγχυση με ρυθμό 1-2μg/kg/minΒΣ.¹¹² Η επαναληπτική δόση 0,03mg/kg ΒΣ παρέχει περίπου 20min επιπρόσθετου νευρομυϊκού αποκλεισμού κατά τη διάρκεια αναισθησίας με οπιοειδή ή προποφόλη. Διαδοχικές επαναληπτικές δόσεις δεν έχουν ως αποτέλεσμα την προοδευτική παράταση του αποτελέσματος.

Οι ίδιες δόσεις ισχύουν και για παιδιά.¹¹²

Οι Joost de Ruiter και συν., μελέτησαν τη φαρμακοδυναμική του cis-ατρακούριου σε βρέφη (0,3-0,7χρ) και παιδιά (3,1-9,6χρ).¹¹¹ Η ED₅₀ και η ED₉₅ για τα βρέφη ήταν 29+/-3γ/kgΒΣ και 43+/-9 γ/kgΒΣ αντίστοιχα και ήταν παρόμοιες με αυτές στην ομάδα των παιδιών (29+/-2γ/kgΒΣ και 47+/-7 γ/kgΒΣ). Ο μέσος ρυθμός έγχυσης για διατήρηση αποκλεισμού 90-99% ήταν για τα βρέφη και για τα παιδιά

1,9+/-0,4γ/kgBΣ και 2,0+/-0,5γ/kgBΣ, αντίστοιχα. Άρα το cis-ατρακούριο φαίνεται να έχει την ίδια ισχύ σε βρέφη και παιδιά.

Ο Tobias μελέτησε τη φαρμακοδυναμική του cis-ατρακούριου σε παιδιά ηλικίας από 10μηνών έως 11ετών και βάρους από 4-28kg που νοσηλεύθηκαν σε παιδιατρική ΜΕΘ.¹¹⁶ Η διάρκεια χορήγησης του cis-ατρακούριου κυμαινόταν από 18-224 ώρες. Ο ρυθμός έγχυσης του cis-ατρακούριου ήταν 2,1-3,8γ/kgBΣ/min την πρώτη μέρα νοσηλείας, 1,4-6,8γ/kgBΣ/min τη δεύτερη μέρα νοσηλείας και 2,9-8,1γ/kgBΣ/min την τρίτη μέρα νοσηλείας. Οι μεγαλύτερες απαιτήσεις σε cis-ατρακούριο παρατηρήθηκαν σε παιδιά που χρειάστηκε να το λάβουν για μεγάλο χρονικό διάστημα (για 150 και 224ώρες).

Στη μελέτη των Ταϊναιπεν και συν., δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή συχνότητα μετά από χορήγηση δόσης cis-ατρακούριου ίσης με 0,15mg/kgBΣ σε παιδιά ηλικίας 1μηνών έως 12,5ετών.⁸⁹

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ (< 1μηνός)

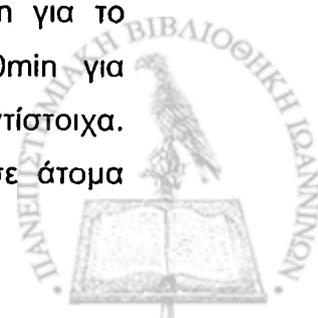
Η χορήγηση στον πληθυσμό αυτό δεν προτείνεται γιατί δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας του cis-ατρακούριου στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε άρθρο των Core και Hunter, αναφέρεται ότι μπορεί να εμφανιστεί παράταση του χρόνου εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού σε ηλικιωμένα άτομα μετά από χορήγηση ατρακούριου και cis-ατρακούριου, αλλά η πολύ μικρή, σχεδόν μηδενική, επίδραση του τελευταίου στο καρδιαγγειακό, το καθιστά το πιο ιδανικό μυοχαλαρωτικό για άτομα μεγάλης ηλικίας.⁷⁹

Σε μελέτη των Puhlinger και συν., έγινε σύγκριση του cis-ατρακούριου και του βεκουρονίου σε άτομα ηλικίας 18-64χρ και άτομα μεγαλύτερα από 65χρ. μετά από χορήγηση ισοδύναμων δόσεων 0,15 και 0,1mg/kg, αντίστοιχα.⁹⁸ Η μέση κλινική διάρκεια δράσης στα άτομα ηλικίας 18-64χρ και στα άτομα>65χρ ήταν 53,5+/-9,8 και 57,3+/-11,5min για το cis-ατρακούριο και 34,1+/-9,0 και 47,5+/-14,4min για το βεκουρόνιο, αντίστοιχα. Ο δείκτης ανάνηψης ήταν 28,3+/-8,0 και 31,7+/-10,0min για το cis-ατρακούριο και 38,5+/-13,2 και 60,3+/-26,1min για το βεκουρόνιο, αντίστοιχα. Αυτή η μεγάλη διακύμανση στον δείκτη ανάνηψης για το βεκουρόνιο σε άτομα



ηλικίας >65χρ., σε αντίθεση με το cis-ατρακούριο, έχει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον για την επιλογή του κατάλληλου μυοχαλαρωτικού στους ηλικιωμένους ασθενείς.

1.2.6 ΧΟΡΗΓΗΣΗ CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟΥ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Δεν απαιτείται αλλαγή στη δοσολογία του cis-ατρακούριου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.¹⁰³

Σε μελέτη των Sztark και συν., παρατηρήθηκαν ελάχιστες διαφορές στη φαρμακοδυναμική του cis-ατρακούριου σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.⁸¹ Ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού μετά από δόση cis-ατρακούριου 0,15mg/kgΒΣ ήταν 3,9+/-0,8 και 3,5+/-0,6min στις 2 ομάδες αντίστοιχα. Η αυτόματη ανάνηψη (25%-75%) ήταν καθυστερημένη στην ομάδα των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (20+/-9 έναντι 14+/-5min).

Σε άλλη μελέτη, των Jirasiritham και συν., αποδεικνύεται η ασφάλεια του cis-ατρακούριου, τόσο σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, όσο και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Στην τελευταία ομάδα ασθενών η μεγάλη αιμοδυναμική σταθερότητα του cis-ατρακούριου κρίνεται αναγκαία και σε πολλές περιπτώσεις σωτήρια.⁸⁵

Ο Della Rocca και οι συν., μελέτησαν την φαρμακολογία των cis-ατρακούριου, βεκουρόνιου, ατρακούριου και ροκουρόνιου σε ουραιμικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού. Επισημαίνουν τα αθροιστικά φαινόμενα που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη χορήγηση του βεκουρόνιου και του ροκουρόνιου σε αυτή την ομάδα ασθενών, χωρίς κάτι ανάλογο να παρατηρείται για το cis-ατρακούριο.⁸⁸

CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι δεν χρειάζεται αλλαγή στη δοσολογία σε ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική νόσο. Έχει παρόμοιο φαρμακοδυναμικό προφίλ με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι Cammu και συν., μελέτησαν τις απαιτήσεις σε cis-ατρακούριο και το προφίλ ανάνηψης σε ασθενείς τελικού σταδίου ηπατικής ανεπάρκειας που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος.¹⁰⁸ Ο ρυθμός έγχυσης του cis-ατρακούριου

στην φάση πριν την μείωση της ηπατικής λειτουργίας ήταν $1,6 \pm 0,4 \text{ g/kg/min}$ ενώ στη φάση της μείωσης της ηπατικής λειτουργίας ήταν $1,5 \pm 0,4 \text{ g/kg/min}$. Υπήρχε μια σημαντική διαφορά στο ρυθμό χορήγησής του πριν και μετά τη φάση της μείωσης της ηπατικής λειτουργίας. Ο χρόνος για T1 25% μετά το τέλος της έγχυσης ήταν $19,2 \pm 6,1 \text{ min}$, ο δείκτης ανάνηψης ήταν $28,8 \pm 7,0 \text{ min}$ και ο χρόνος για TOF ratio $>0,7$ ήταν $50,2 \pm 7,1 \text{ min}$. Συμπερασματικά ο ρυθμός έγχυσης του cis-ατρακούριου στις μεταμοσχεύσεις ήπατος ήταν υψηλότερος από αυτόν σε υγιή πληθυσμό και ο δείκτης ανάνηψης εμφάνισε παράταση. Σε συνεχή έγχυση του cis-ατρακούριου σε μεταμοσχεύσεις ήπατος, οι απαιτήσεις για υψηλούς ρυθμούς έγχυσης, η παρατεταμένη διάρκεια έγχυσης, η μη-Hofmann απέκκριση και άλλες φαρμακοκινητικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης μπορεί να επηρεάζουν την ανάνηψη της νευρομυϊκής σύναψης.

CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Όταν το cis-ατρακούριο χορηγείται εφάπαξ ενδοφλέβια σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο κατά τη διάρκεια επέμβασης στεφανιαίας παράκαμψης, δεν παρατηρούνται κλινικά σημαντικές καρδιαγγειακές επιδράσεις σε δόση έως και $0,4 \text{ mg/kgBΣ}$.

Σε μελέτη των Quattara και συν., σε 18 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης χορηγήθηκαν $0,15-0,3 \text{ mg/kgBΣ}$ cis-ατρακούριου για εισαγωγή στην αναισθησία και $1,1-3,2 \text{ g/kgBΣ/min}$ για διατήρηση της αναισθησίας (ως το κλείσιμο της στερνοτομής). Όταν οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στην ΜΕΘ είχαν υπόλειμμα μυοχάλασης. Ο μέσος χρόνος για επίτευξη δείκτη TOF το λιγότερο 0,9 ήταν 102 min (74-144min) μετά τη διακοπή της συνεχούς έγχυσης του cis-ατρακούριου. 15 ασθενείς (83%) αποδιασωληνώθηκαν μέσα στις πρώτες 8 ώρες από τη διακοπή της συνεχούς έγχυσης του cis-ατρακούριου. Τα παραπάνω αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι το cis-ατρακούριο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ικανοποιητικά σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.⁶²

Σε άλλη μελέτη, των Vanina και συν., παρατηρήθηκε ότι δόση cis-ατρακούριου ίση με $3 \cdot \text{ED}_{95}$ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία και στις βαλβίδες της καρδιάς, δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη αιμοδυναμική αστάθεια.⁷⁸

Οι Cammu και συν., μελέτησαν τις ανάγκες σε cis-ατρακούριο σε 8 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το καρδιοπνευμονικό bypass.¹¹⁸ Ένας λόγος T1/T0 15% μπορούσε



να επιτευχθεί με έναν μέσο ρυθμό έγχυσης 1,1γ/kg/min, 0,75γ/kg/min και 0,98γ/kg/min κατά τις τρεις φάσεις του bypass.

CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η μέση τιμή του χρόνου για πλήρη αυτόματη ανάνηψη μετά από μακροχρόνια έγχυση (έως 6 ημέρες) σε ασθενείς των ΜΕΘ είναι περίπου 50min.

Σε μελέτη που έγινε σε ασθενείς της ΜΕΘ μετά από έγχυση cis-ατρακούριου για πάνω από 145 ώρες βρέθηκε παράταση του χρόνου από το τέλος της έγχυσης έως TOF ratio>0,7, κατά μέσο όρο, μόνο κατά 70% από αυτόν που μετρήθηκε μετά από έγχυση cis-ατρακούριου για 2 ώρες σε φυσιολογικό πληθυσμό.¹⁰³

Οι Kanji και συν., μελέτησαν το cis-ατρακούριο και το πανκουρόνιο σε ασθενείς της ΜΕΘ.¹¹⁷ Οι απαιτήσεις σε cis-ατρακούριο με την πάροδο του χρόνου νοσηλείας ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες σε πανκουρόνιο.

CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟ ΚΑΙ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ GRAVIS

Ασθενείς με Μυασθένεια Gravis και άλλες μορφές νευρομυϊκών ασθενειών έχουν αυξημένη ευαισθησία στο cis-ατρακούριο. Μια αρχική δόση όχι μεγαλύτερη από 0,02mg/kg προτείνεται για αυτούς τους ασθενείς.

Σε μελέτη των Baraka και συν., σε ασθενείς με Μυασθένεια Gravis δόση cis-ατρακούριου 0,025mg/kgΒΣ υπό αναισθησία με σεβοφλουράνιο οδήγησε σε πλήρη νευρομυϊκό αποκλεισμό για 45min. Διακοπή του σεβοφλουρανίου μετά από 10min χορήγησής του οδήγησε σε ανάνηψη της T1 κατά 50% μέσα σε 30min.⁹³

Σε άλλη μελέτη οι Baraka και συν., μελέτησαν το νευρομυϊκό αποκλεισμό από το cis-ατρακούριο σε μυασθενικό ασθενή που υποβλήθηκε σε θυμεκτομή. Προεγχειρητικά του χορηγήθηκε πυριδοστιγμίνη 240mg την ημέρα. Νευρομυϊκός αποκλεισμός επιτεύχθηκε με δόση cis-ατρακούριου 0,05mg/kgΒΣ. Η ηλεκτρομυογραφική απάντηση στην προαναφερθήσα δόση ήταν συγκρινόμενη με την αντίστοιχη σε φυσιολογικά άτομα. Στον μυασθενικό ασθενή η δόση αυτή του cis-ατρακούριου οδήγησε σε γρήγορο χρόνο μέγιστου (97-98%) αποκλεισμού, ενώ στην ομάδα των φυσιολογικών ατόμων παρατηρήθηκε βραδύς χρόνος μερικού (80-90%) αποκλεισμού. Στο τέλος της επέμβασης η χορήγηση νεοστιγμίνης 0,05mg/kg δεν άλλαξε τον δείκτη αυτόματης ανάνηψης στον μυασθενικό ασθενή, ενώ ανέστρεψε τον αποκλεισμό στην ομάδα των ατόμων χωρίς νόσο. Κάτι τέτοιο πιθανόν οφείλεται στην αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης, αλλά και στην απευαισθητοποίηση των χολινεργικών υποδοχέων από την προεγχειρητική χορήγηση της πυριδοστιγμίνης.

Συμπερασματικά, οι μασθενικοί ασθενείς είναι πολλοί ευαίσθητοι στο cis-ατρακούριο πιθανόν λόγω του ελαττωμένου αριθμού των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης.⁹⁴

Σε άλλη μελέτη, των Devys και συν., περιγράφεται περιστατικό με οφθαλμική μασθένεια Gravis που υποβλήθηκε σε ΩΡΛ επέμβαση κατά τη διάρκεια της οποίας εφαρμόστηκε νευρομυϊκό monitoring του επισκύνιου μυός των βλεφάρων και του προσαγωγού μυός του αντίχειρα.⁹² Μετά από δόση 0,15mg/kgBΣ cis-ατρακούριου σε 45sec (καμία απάντηση στον επισκύνιο μυ των βλεφάρων και T1/T0=1 στον προσαγωγό μυ του αντίχειρα) η διασωλήνωση ήταν αδύνατη λόγω κλεισίματος και κινήσεων των φωνητικών χορδών. Μετά από 4min (καμία απάντηση στον επισκύνιο μυ των βλεφάρων και T1/T0=0,05 στον προσαγωγό μυ του αντίχειρα) η διασωλήνωση ήταν επιτυχής. Υπολειμματικός νευρομυϊκός αποκλεισμός μετά το τέλος της επέμβασης (διάρκειας 1 ώρας), ακόμα και μετά από προσπάθεια αναστροφής του, δεν επέτρεψε αποδιασωλήνωση της τραχείας.

Οι Hagoun και συν., περιγράφουν περιστατικό με ασθενή με μασθένεια Gravis, ο οποίος υποβλήθηκε σε bypass στα στεφανιαία αγγεία. Στους ασθενείς αυτούς, για την καλή έκβασή τους, απαιτείται συνεχές monitoring της νευρομυϊκής σύναψης κατά τη διεγχειρητική περίοδο και θυμεκτομή προεγχειρητικά, αφού μπορεί να βελτιώσει την έκβαση. Η αποδιασωλήνωση πρέπει να γίνεται μετά από πλήρη ανάνηψη της νευρομυϊκής σύναψης και πλήρη ανάκτηση της αναπνευστικής λειτουργίας.⁹¹

CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Οι Dhonneur και συν., μελέτησαν τη φαρμακοκινητική του cis-ατρακούριου σε άτομα με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας των ενηλίκων.⁶⁵ Στους ασθενείς αυτούς πραγματοποιήθηκε συνεχής έγχυση του φαρμάκου με ρυθμό τέτοιο, ώστε η συγκέντρωσή του στο πλάσμα να κυμαίνεται από 0,25-1,45γ/ml. Η κάθαρση και ο χρόνος ημίσις απέκκρισης του cis-ατρακούριου ήταν 6,5(3,3-7,6)ml/min/kg και 25(16-48)min, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε συνάθροιση λαυδανοσίνης και η φαρμακοκινητική του δε φαίνεται να διέφερε σε τίποτα από αυτήν σε φυσιολογικό πληθυσμό. Άρα το cis-ατρακούριο μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε άτομα με ARDS.



CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Χορήγηση cis-ατρακούριου σε έγκυους αρουραίους σε δόσεις 8-20*ED₉₅ δε φάνηκε να προκαλεί μητρική ή εμβρυϊκή τοξικότητα ή τερατογένεση.

Η χρήση του κατά τον φυσιολογικό τοκετό ή κατά την καισαρική δεν έχει μελετηθεί στον άνθρωπο και δεν είναι γνωστό αν το cis-ατρακούριο όταν χορηγείται στη μητέρα επιδρά στο έμβρυο.

Τέλος δεν είναι γνωστό αν το cis-ατρακούριο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ

Σε μελέτη χοίρων με κακοήθη υπερθερμία η χορήγηση cis-ατρακούριου σε δόσεις έως και 20*ED₉₅ δεν πυροδότησε τη συγκεκριμένη πάθηση. Οι μελέτες όμως στον άνθρωπο δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί.

CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟ ΚΑΙ ΕΓΚΑΥΜΑ

Οι εγκαυματίες εμφανίζουν αντίσταση στα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, περιλαμβανόμενου και του ατρακούριου. Ο βαθμός αντίστασης εξαρτάται από το μέγεθος της εγκαυματικής επιφάνειας και από τον χρόνο που πέρασε από το έγκαυμα.

Το cis-ατρακούριο δεν έχει μελετηθεί σε εγκαυματίες, βασιζόμενοι όμως στη δομική του συγγένεια με το ατρακούριο, η πιθανότητα για αυξημένες απαιτήσεις σε cis-ατρακούριο και η βράχυνση της κλινικής διάρκειας δράσης αυτού είναι πολύ πιθανή και πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη.

CIS-ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ασθενείς με ημιπάρεση ή παραπάρεση μπορεί να εμφανίσουν αντίσταση στο cis-ατρακούριο στα προσβεβλημένα μέλη, γι'αυτό και απαιτείται νευρομυϊκό monitoring στο μη-παρετικό άκρο.



1.2.7. ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ

Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που επιτυγχάνεται μετά από χορήγηση cis-ατρακούριου μπορεί εύκολα να αναστραφεί μετά από χορήγηση των καθιερωμένων αντιχολινεστερασών (νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη, εδροφώνιο). Οι ουσίες αυτές δεν δρουν μόνο στο νικοτινικό υποδοχέα της τελικής κινητικής πλάκας, αλλά και στο νικοτινικό υποδοχέα των αυτόνομων γαγγλίων και στους μουσκαρινικούς υποδοχείς των λείων μυών, των εξωκρινών αδένων και της καρδιάς.

Στο καρδιαγγειακό σύστημα προκαλούν βραδυκαρδία, κολπικές και κοιλιακές εκτακτοσυστολές, ακόμη και ασυστολία. Οι μουσκαρινικές δράσεις ελαττώνονται με τη χορήγηση ατροπίνης.

Στο πεπτικό σύστημα προκαλούν σιελόρροια, αύξηση της κινητικότητας του εντέρου και αύξηση της συχνότητας της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου.

Στο αναπνευστικό σύστημα προκαλούν σύσπασση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και αύξηση των αντιστάσεων στους αεραγωγούς.

Η νεοστιγμίνη και η πυριδοστιγμίνη προκαλούν αναστολή της δράσης της χολινεστεράσης για 2-3 ώρες, με αποτέλεσμα την παράταση της μυοχάλασης αν στη συνέχεια χορηγηθεί σουκκινυλοχολίνη.³⁸

Η νεοστιγμίνη χορηγείται σε δοσολογία 0,03-0,05mg/kgBΣ. Δρα στη νευρομυϊκή σύναψη με μέγιστη δράση στα 5 min. Η διάρκεια δράσης της ανέρχεται στα 60 min.³⁸

Σε έρευνα των Κορμαν και συν., μετά από αποκλεισμό με cis-ατρακούριο 0,15mg/kgBΣ, η ταυτόχρονη χορήγηση νεοστιγμίνης (0,05mg/kgBΣ) και γλυκοπυρρολάτης 10γ/kgBΣ μετά την εμφάνιση της δεύτερης απάντησης στην δοκιμασία Train-of-Four οδήγησε σε δείκτη TOF 0,72+/-0,10 μέσα σε 10min. Μόνο σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε δείκτης TOF < 0,7, 15 λεπτά μετά την αναστροφή.⁷⁶

Η πυριδοστιγμίνη χορηγείται σε δοσολογία 2,5-5mg εφάπαξ. Η διάρκεια δράσης της ανέρχεται στα 130min.³⁸ Ο μέσος χρόνος για ανάνηψη από 25% έως 75% και για πλήρη κλινική ανάνηψη ($T_4/T_1 > 0,7$) είναι περίπου 4 και 9min αντίστοιχα.

Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες σχετικά με την αναστροφή της μυοχάλασης από το εδροφώνιο. Σε μια από αυτές βρέθηκε ότι δόσεις εδροφωνίου 1,0mg/kgBΣ και 0,4 mg/kgBΣ μπορούν να αναστρέψουν την μυοχάλαση μετά από δόση cis-ατρακούριου 0,1mg/kgBΣ σε παιδιά ηλικίας 2-10 χρ., σε 3 και 10min, αντίστοιχα (TOF 80%). Δυστυχώς οι ισοδύναμες δόσεις εδροφωνίου για ενήλικες ήταν εκτός των ορίων της συγκεκριμένης μελέτης.⁶¹

Σε άλλη μελέτη, των Suzuki και συν., δόση εδροφωνίου 0,5mg/kgBΣ μπορεί να ανταγωνιστεί ικανοποιητικά τον νευρομυϊκό αποκλεισμό στους προσαγωγούς μυς



του λάρυγγα μετά από χορήγηση ραπακουρονίου (1,5mg/kgBΣ), ροκουρονίου (0,9mg/kgBΣ) και cis-ατρακούριου (0,15mg/kgBΣ). Σε σχέση με την ομάδα ασθενών με αυτόματη ανάνηψη της νευρομυϊκής σύναψης μετά από χορήγηση cis-ατρακούριου παρατηρήθηκε μια βράχυνση του χρόνου ανάνηψης με δείκτη TOF 0,9 στην ομάδα που έλαβε εδροφώνιο (24,2+/-5,7 έναντι 35,1+/-7,6min).⁷⁷

Το cis-ατρακούριο αν δεν αναστραφεί με τη χορήγηση των καθιερωμένων αντιχολινεστερασών μπορεί να οδηγήσει σε υπολειπόμενο νευρομυϊκό αποκλεισμό. Επιπρόσθετα σε περίπτωση μη αναστροφής της μυοχάλασης, το cis-ατρακούριο φαίνεται να είναι πιο ασφαλές από το ροκουρόνιο.⁶⁰

1.2.8. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Το cis-ατρακούριο δεν έχει βαγοτονική δράση.¹⁰⁷ Επομένως δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση επί της καρδιακής συχνότητας και δεν αναμένεται να αντισταθμίσει τη βραδυκαρδία που προκαλείται κατά τη διάρκεια της επέμβασης από πολλούς παράγοντες αναισθησίας ή από τη διέγερση του παρασυμπαθητικού συστήματος.³⁸

Δόσεις cis-ατρακούριου έως και 8*ED₉₅ δεν προκαλούν σημαντικές αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα ή στη μέση αρτηριακή πίεση σε υγιείς ενήλικες.

Σε μελέτη των Newman και συν., παρατηρήθηκε ότι η ενδοφλέβια συνεχής έγχυση cis-ατρακούριου σε 40 ασθενείς δεν προκάλεσε σημαντικές αιμοδυναμικές διαταραχές σε κανέναν ασθενή.

Οι Boyd και συν., μελέτησαν δύο ομάδες ασθενών που έλαβαν cis-ατρακούριο σε bolus ή σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση και δεν αναφέρουν αιμοδυναμικές διαταραχές σε καμιά από τις δύο ομάδες ασθενών.³⁵

Το cis-ατρακούριο προκαλεί μικρότερη έκλυση ισταμίνης σε σχέση με το ατρακούριο, ακόμη και σε δόσεις έως και 8*ED₉₅.^{35,56,103,107}

Επίσης το cis-ατρακούριο αναφέρεται ότι προκαλεί σημαντικά λιγότερες δερματικές αντιδράσεις από το ατρακούριο.¹¹²

Πριν την ανακάλυψη του ραπακουρονίου, ήταν αποδεκτό ότι τα στεροειδή μυοχαλαρωτικά προκαλούσαν μικρότερη έκλυση ισταμίνης και ήταν πιο σταθερά καρδιαγγειακά από ότι τα βενζυλισκοκινολινικά μυοχαλαρωτικά.³⁵

Οι Krombach και συν., περιγράφουν 6 περιστατικά αναφυλακτικών αντιδράσεων μετά από χορήγηση cis-ατρακούριου και μάλιστα δύο από αυτά μετά από δόση cis-ατρακούριου για προκουραρισμό.⁷³



Οι Briassoulis και συν., περιγράφουν την εμφάνιση βρογχόσπασμου και κεντρικής κυάνωσης, μιας IgE αναφυλακτικής αντίδρασης, σε παιδί ηλικίας 6χρ. μετά την πρώτη του έκθεση στο cis-ατρακούριο.⁷⁴

Όταν ο Levy μελέτησε την απάντηση μετά από ενδοδερμική χορήγηση ροκουρονίου και cis-ατρακούριου, βρήκε ότι παρότι και τα δύο φάρμακα μπορούσαν να προκαλέσουν αλλεργική αντίδραση σε συγκεντρώσεις 10^{-4} M και πάνω, η μικροσκόπηση βιοψιών από το δέρμα έδειξε ήπια ως μέτρια αποκκοκίωση των μαστοκυττάρων μόνο στο γκρουπ του cis-ατρακούριου και φυσιολογική μορφολογία μαστοκυττάρων στο γκρουπ του ροκουρονίου.³⁵

Σε άλλη μελέτη, των Berg και συν., σε εθελοντές χωρίς ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στους οποίους έγιναν εξετάσεις για έλεγχο αλλεργίας στο ροκουρόνιο και στο cis-ατρακούριο, βρέθηκε ότι πάνω από 90% είχαν θετικό ενδοδερμικό test. Η ανώτερη μοριακή συγκέντρωση η οποία δεν σχετίζεται με θετική ενδοδερμική αντίδραση ήταν 10^{-6} M για το ροκουρόνιο και 10^{-7} M για το cis-ατρακούριο (σε διάλυση 1:1000). Σε κανέναν από τους εθελοντές δεν παρατηρήθηκε αποκκοκίωση των μαστοκυττάρων.⁷²

Οι Soukup και συν., συνέκριναν το cis-ατρακούριο και το βεκουρόνιο σε σχέση με την έκκριση ισταμίνης σε 62 ασθενείς.¹⁰⁴ Έξι λεπτά μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με πεντοθάλη, οι ασθενείς έλαβαν ένα από τα δύο μυοχαλαρωτικά σε δόσεις 3 έως 5 ED₉₅. Δείγματα αίματος για προσδιορισμό της ισταμίνης και της τρυπτάσης του ορού ελήφθησαν 5 min πριν και 3 και 5min μετά τη χορήγησή τους (μέθοδος RIA). Δεν παρατηρήθηκαν καρδιαγγειακές διαταραχές και οι αναλύσεις του αίματος δεν έδειξαν σημαντική αύξηση της ισταμίνης και της τρυπτάσης του ορού σε κανέναν ασθενή. Μόνο σε έναν ασθενή μετά από χορήγηση cis-ατρακούριου σε δόση 5*ED₉₅ μετρήθηκαν υψηλά επίπεδα ισταμίνης (1133pg/ml) στο πλάσμα ενώ τα επίπεδα της τρυπτάσης του ορού ήταν φυσιολογικά, χωρίς όμως κλινικές εκδηλώσεις.

Οι Doenicke και συν., συνέκριναν το cis-ατρακούριο και το βεκουρόνιο σε σχέση με την έκκριση ισταμίνης που μπορεί να προκαλέσουν.¹¹⁰ 5 από τους 40 ασθενείς που έλαβαν cis-ατρακούριο και κανέναν από τους 20 ασθενείς που έλαβαν βεκουρόνιο εμφάνισαν ισταμίνη πλάσματος >1ng/ml. Ένας ασθενής μετά από χορήγηση cis-ατρακούριου 0,15mg/kgBΣ εμφάνισε επίπεδα ισταμίνης 2,3ng/ml συνοδευόμενα με υπόταση (από 148/78 σε 115/65mmHg) και βραδυκαρδία (από 94 σε 70 σφύξεις), χωρίς όμως να απαιτηθεί φαρμακευτική παρέμβαση. Δύο λεπτά όμως μετά τα επίπεδα της ισταμίνης στο πλάσμα μειώθηκαν σε 0,77ng/ml. Παρόμοια δύο ασθενείς που έλαβαν δόσεις cis-ατρακούριου 0,25mg/kgBΣ εμφάνισαν επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα 1,37 και 3,01ng/ml, αντίστοιχα, χωρίς όμως να παρατηρηθούν



αιμοδυναμικές διαταραχές. Τα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα μειώθηκαν σε 0,9 και 0,63ng/ml, αντίστοιχα μετά από πέντε λεπτά. Τέλος δύο μόνο ασθενείς από την ομάδα που έλαβαν cis-ατρακούριο σε δόση 0,15mg/kgBΣ εμφάνισαν flushing. Συμπερασματικά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκκριση ισταμίνης στις δύο ομάδες ασθενών.

Υπάρχουν μερικές αναφορές για επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα μετά από χορήγηση cis-ατρακούριου. Οι Newman και συν., μελέτησαν την εκδοχή αυτή. Από 40 ασθενείς που έλαβαν cis-ατρακούριο με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση μόνο ένας παρουσίασε ήπιο βρογχόσπασμο κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 24 ώρες μετά.³⁵

Υπήρχαν κάποιες αναφορές μυϊκής αδυναμίας, μυοπάθειας ή και νευροπάθειας μετά από παρατεταμένη χρήση μυοχαλαρωτικών σε βαρέως πάσχοντες στη ΜΕΘ. Οι περισσότεροι ασθενείς ελάμβαναν ταυτόχρονα και κορτικοστεροειδή. Οι Fodale και συν., αναφέρουν ένα περιστατικό οξείας ανοξικής κινητικής πολυνευροπάθειας μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση cis-ατρακούριου σε δόση 1,42-5,75γ/kg/min και παράλληλης χορήγησης μεθυλπρεδνιζολόνης 125mg i.v. κάθε 12 ώρες και για 7 μέρες. Ο ασθενής εμφάνισε χαλαρή τετραπληγία με απουσία των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών.⁷⁵

Σε άλλη μελέτη, των Lirk και συν., σε in vitro έρευνα σε νευρώνες αρουραίου βρέθηκε ότι η επιβίωση των νευρώνων επηρεαζόταν αρνητικά από τη χορήγηση cis-ατρακούριου (δοσοεξαρτώμενη σχέση). Τέλος το μήκος των νευραξόνων τους μειωνόταν μετά από δόση cis-ατρακούριου 1-10microM για 24 ώρες (νευροτοξικότητα σε υψηλές δόσεις).⁸⁶

Το cis-ατρακούριο φαίνεται να αποτελεί ένα χρήσιμο φάρμακο σε περιπτώσεις που απαιτείται μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.⁹⁶ Δόση cis-ατρακούριου 0,1mg/kgBΣ μετά από 10min οδηγεί σε σημαντική μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (6,7+/-2,2 mmHg).



1.2.9 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Τα πτητικά αναισθητικά παρατείνουν τη δράση του *cis*-ατρακούριου. Ειδικά το σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο παρατείνουν τη διάρκεια δράσης και το χρόνο ανάνηψής του, γεγονός που φαίνεται στη μελέτη του Wulf και συν..⁵⁵

Σε μελέτη των Hemmerling και συν., παρατηρείται, σε σύγκριση με την προποφόλη, ότι το ισοφλουράνιο, το σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο μειώνουν τις ανάγκες για *cis*-ατρακούριο για διατήρηση ενός αποκλεισμού 90% κατά 42%, 41% και 60%, αντίστοιχα.¹¹³

Σε μελέτη των Jellish και συν., καταδεικνύεται ότι το ισοφλουράνιο παρατείνει το χρόνο ανάνηψης του *cis*-ατρακούριου περισσότερο από ό,τι του ροκουρονίου.⁶⁷

Οι Tran και συν., παρατήρησαν ότι η ED₅₀ του *cis*-ατρακούριου ήταν 56% υψηλότερη σε αναισθησία με προποφόλη από ό,τι σε αναισθησία με πτητικά, γεγονός που αποδεικνύει ότι ο αποκλεισμός του *cis*-ατρακούριου παρατείνεται από τα πτητικά αναισθητικά.⁶⁹

Οι Melloni και Antolini μελέτησαν αν διαφορετικές δόσεις σεβοφλουρανίου επιδρούν στην ED_{50,90,95} του *cis*-ατρακούριου.⁹⁷ Οι μέσες ED₅₀ (microgram/kg) ήταν 22 για το σεβοφλουράνιο και 34 για την ολική ενδοφλέβια αναισθησία με προποφόλη (TIVA). Η ED₉₀ ήταν 36 και 53, ενώ η ED₉₅ ήταν 39 και 56, αντίστοιχα (μέσες τιμές). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές των μέσων τιμών των EDs σε διάφορες MAC τιμές του σεβοφλουρανίου.

Η παράταση της δράσης του *cis*-ατρακούριου από τα πτητικά αναισθητικά εξαρτάται από τη διάρκεια χορήγησης των τελευταίων. Έκθεση σε MAC 1,25 ισοφλουρανίου ή ενφλουρανίου για 15-30min επιδρά ελάχιστα στην κλινική διάρκεια δράσης του *cis*-ατρακούριου. Σε επεμβάσεις όμως μεγαλύτερης διάρκειας απαιτούνται μικρότερες δόσεις *cis*-ατρακούριου.

Η κεταμίνη και άλλοι μη αποπολωτικοί παράγοντες παρατείνουν τη δράση του *cis*-ατρακούριου.

Προηγούμενη χορήγηση σουξαμεθόνιου δεν έχει καμιά επίδραση στη διάρκεια δράσης του *cis*-ατρακούριου, τόσο όταν αυτό χορηγείται bolus, όσο και όταν δίδεται σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

Ορισμένα αντιβιοτικά (αμινογλυκοσίδες, πολυμικίνη, σπεκτινομυκίνη, τετρακυκλίνες, λινκομυκίνη, κλινδαμυκίνη), αντιαρρυθμικά (προπρανολόνη, ανταγωνιστές ασβεστίου, λιδοκαΐνη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη), διουρητικά (φουροσεμίδα, μαννιτόλη), άλατα μαγνησίου και λιθίου και τα γαγγλιοπληγικά μπορούν να προκαλέσουν παράταση της διάρκειας δράσης του *cis*-ατρακούριου.



Η δράση του cis-ατρακούριου φαίνεται να επηρεάζεται από τη χορήγηση διφαινυτοΐνης και καρβαμαζεπίνης. Οι Koenig και συν., μελέτησαν τη φαρμακοδυναμική του cis-ατρακούριου σε νευροχειρουργικούς ασθενείς με χρόνια ή οξεία λήψη αντιεπιληπτικών. Ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού και η διάρκεια δράσης του δεν παρουσίασαν διαφορές στις διάφορες ομάδες ασθενών. Ο χρόνος όμως ανάνηψης ήταν ταχύτερος στην ομάδα που λάμβανε χρονίως αντιεπιληπτικά (6+/-3 min) και στην ομάδα που έλαβε αντιεπιληπτικά για λιγότερο από 2 εβδομάδες (6+/-2 min), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (12+/-9 min).⁵⁹

Σε μελέτη των Kim και συν., φαίνεται ότι το cis-ατρακούριο αλληλεπιδρά και με άλλα μυοχαλαρωτικά. Η συνέργειά του με το μιβακούριο και το βεκουρόνιο φαίνεται να είναι μεγαλύτερη από ό,τι με το ροκουρόνιο. Η αλληλεπίδρασή του με το ατρακούριο φαίνεται να είναι προσθετική.⁶⁸

Η χορήγηση εφεδρίνης (70γ/kg) πριν τη εισαγωγή στην αναισθησία βελτιώνει τις συνθήκες διασωλήνωσης μετά από χορήγηση 0,15mg/kgBΣ cis-ατρακούριου (ταχύτερη έναρξη νευρομυϊκού αποκλεισμού).⁸³

Η δράση του cis-ατρακούριου παρατείνεται και από την υποθερμία. Όταν ο Tobias μελέτησε τη δοσολογία του cis-ατρακούριου σε παιδιά ηλικίας από 10μηνών έως 11ετών και βάρους από 4-28kg που νοσηλεύθηκαν σε παιδιατρική ΜΕΘ παρατήρησε μικρότερο ρυθμό έγχυσής του στην ομάδα των παιδιών που υποβλήθηκαν σε υποθερμία για την θεραπεία της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσής τους.¹¹⁶

Σε μελέτη των Cammu και συν., μελετήθηκαν οι απαιτήσεις σε cis-ατρακούριο ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις καρδιάς πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το υποθερμικό καρδιοπνευμονικό bypass.¹¹⁸ Παρατηρήθηκε ότι ακόμη και μετά το καρδιοπνευμονικό bypass οι απαιτήσεις σε cis-ατρακούριο ήταν μειωμένες, λόγω της θεραπευτικής υποθερμίας.

Η χορήγηση μαγνησίου σε δόσεις 70mg/kg στην εισαγωγή και 30mg/kg/h κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων φαίνεται ότι παρατείνει την κλινική διάρκεια δράσης του cis-ατρακούριου και μειώνει τις ανάγκες σε αυτό.¹¹⁴

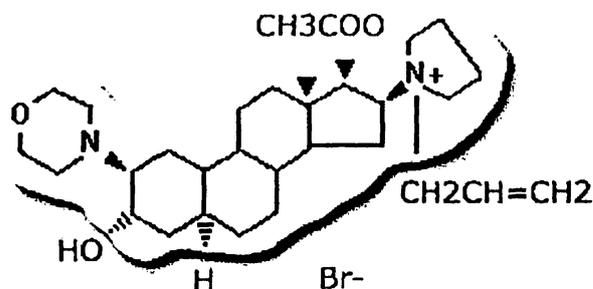
Η χορήγηση επίσης μαγνησίου για την θεραπεία της τοξιναιμίας της κήσης παρατείνει τη δράση του cis-ατρακούριου.

Τέλος η δράση του τροποποιείται σαφώς σε διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν την ευαισθησία των ασθενών στο cis-ατρακούριο.



1.3 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟΥ

Το ροκουρόνιο (ORG 9426) είναι ένα μέσης διάρκειας δράσης μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό. Είναι τεταρτοταγές στεροειδές, παράγωγο του βεκουρονίου, με ταχύτερη όμως έναρξη δράσης από αυτό. Είναι 7 με 8 φορές λιγότερο ισχυρό από το βεκουρόνιο, αλλά έχει περίπου το ίδιο μοριακό βάρος με αυτό (εικ.25).^{38,40,80,107,112}



Εικόνα 25: Χημική δομή ροκουρόνιου

Στη μελέτη των Χιε και συν., ο δείκτης ισχύος των βεκουρονίου/ροκουρόνιο ήταν 1:7,2 και η ισχύς του νευρομυϊκού αποκλεισμού του ροκουρόνιου αντιστοιχούσε στο 15% της αντίστοιχης του βεκουρόνιου.¹⁴⁷

1.3.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Ο μηχανισμός δράσης του ροκουρόνιου είναι ίδιος με εκείνον των άλλων μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών. Ανταγωνίζεται την ακετυλοχολίνη, όταν συνδέεται με τους νικοτινικούς υποδοχείς στην τελική κινητική πλάκα (ΤΚΠ).^{37,38,49,52}

1.3.2. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Ο χρόνος ημίσιας ζωής αποβολής του ροκουρόνιου είναι 56-203min.

Ο όγκος κατανομής του είναι 230ml/kgΒΣ.

Η κάθαρσή του είναι 3,9ml/kg/min.^{37,38,35}

Σε μελέτη των Roy και συν., αποδεικνύεται ότι η φαρμακοκινητική του ροκουρόνιου σχετίζεται άμεσα με το μοριακό του βάρος, τη λιποδιαλυτότητά του καθώς και τη σύνδεσή του με πρωτείνες.¹⁵⁶

Η φαρμακοκινητική του ροκουρόνιου είναι όμοια με αυτή του βεκουρονίου.⁸⁰

Οι Cooper και συν.,³⁵ παρατήρησαν μείωση της κάθαρσης του ροκουρόνιου κατά 32% σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.



Σε ηπατική νόσο και κυρίως σε κίρρωση η κάθαρση του ροκουρονίου μειώνεται κατά 1ml/kg/min και ο όγκος κατανομής του αυξάνεται.⁴⁰

Στη μελέτη του Van Miert σε κίρρωτικούς ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε ροκουρόνιο σε δόση 0,6mg/kgBΣ, παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρσή του σε σχέση με τους υγιείς (2,66 έναντι 3,7 ml/kg/min) καθώς και παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής του (143 έναντι 92min). Ο όγκος κατανομής του ροκουρονίου ήταν ίδιος και στις δύο ομάδες.³⁵

Σε ηλικιωμένους η κάθαρση του ροκουρονίου είναι μειωμένη και ο όγκος κατανομής του αυξημένος.⁴⁰

Όταν το ροκουρόνιο χορηγείται σε συνεχή έγχυση για να διευκολύνει το μηχανικό αερισμό, ο μέσος χρόνος ημιζωής της αποβολής και ο μέσος όγκος κατανομής του αυξάνονται.

1.3.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ – ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ

Το ροκουρόνιο μεταβολίζεται σε πολύ μικρό βαθμό. Αποβάλλεται κυρίως από τη χολή αναλλοίωτο σε ποσοστό 50% και σε ποσοστό 10% από τα ούρα σε μη ενεργούς μεταβολίτες.^{38,40,80}

Ο μεταβολίτης του, το 17-δεσακετυλροκουρόνιο, δεν ανιχνεύεται σε σημαντικές ποσότητες.⁴⁰

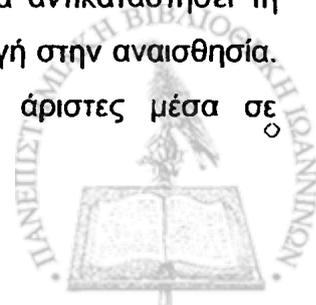
1.3.4. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

ΧΡΟΝΟΣ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΓΙΣΤΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Η δραστική δόση ED₉₅ του ροκουρονίου είναι 0,3mg/kgBΣ. Στη δοσολογία αυτή ο χρόνος ως τον μέγιστο αποκλεισμό ανέρχεται σε 3min. Σε 2*ED₉₅ δοσολογία (0,6mg/kg BΣ) ο χρόνος αυτός ελαττώνεται σε 1,5-2,5min.^{38,40,80,107,151}

Σε μελέτη των Kim και συν., μετά από αναισθησία με N₂O, φαιντανύλη και προποφόλη, η ED₉₅ για το ροκουρόνιο βρέθηκε να είναι 288,7(276,2-301,2)γ/kgBΣ.⁶⁸

Σημαντικό πλεονέκτημα του ροκουρονίου είναι η ταχεία έναρξη της δράσης του και η μεγάλη ευαισθησία των λαρυγγικών μυών σε αυτό, γεγονός που το καθιστά ως το πρώτο μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό που μπορεί να αντικαταστήσει τη σουκκινυλοχολίνη σε περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία. Οι συνθήκες διασωλήνωσης μετά από δόση 2*ED₉₅ είναι άριστες μέσα σε 90sec.^{37,38,40,35,107,151}



Σε μικρότερες δόσεις, 1 ή 1,5*ED₉₅, καλές ή άριστες συνθήκες διασωλήνωσης επιτυγχάνονται σε 60-180sec. Μεγαλύτερες δόσεις (>ή=1,0mg/kgBΣ), φαίνεται να είναι κατάλληλες για ταχεία εισαγωγή μετά από ελαφρά νάρκωση.⁸⁰

Σε μελέτη των Andrews και συν., αναφέρεται επιτυχής διασωλήνωση της τραχείας σε λιγότερο από 90sec με δόση ροκουρόνιου 1,0mg/kgBΣ.¹⁸³

Ο Steinberg αναφέρεται σε έναν διφασικό χρόνο ως τον μέγιστο αποκλεισμό για το ροκουρόνιο.¹⁸¹ Αναλυτικά, χρησιμοποιώντας ως δείκτη το ποσοστό του αποκλεισμού που προκαλείται ανά μονάδα παρερχόμενου χρόνου, συμπεραίνει ότι ο μέγιστος αποκλεισμός από το ροκουρόνιο πραγματοποιείται σε δύο φάσεις. Στην αρχική φάση εγκαθίσταται αποκλεισμός με ταχύ ρυθμό. Στη δεύτερη φάση εγκατάσταση του αποκλεισμού είναι πιο αργή. Η εγκατάσταση του μέγιστου αποκλεισμού είναι 6 φορές πιο ταχεία στην αρχική φάση.

Σε άλλη μελέτη, των De-Haes και συν., βρέθηκε ότι ο χρόνος στον οποίο πραγματοποιείται η έγχυση του ροκουρόνιου σχετίζεται με τον χρόνο που απαιτείται για εγκατάσταση του 50% του αποκλεισμού, ενώ δεν επηρεάζει το χρόνο που απαιτείται για την εγκατάσταση αποκλεισμού ίσου με 90%. Ο χρόνος δηλαδή έγχυσης του ροκουρόνιου επηρεάζει μόνο την αρχική φάση εγκατάστασης του αποκλεισμού.¹³⁷

Αν και ο χρόνος ως τον μέγιστο αποκλεισμό από το ροκουρόνιο είναι βραχύς, παραμένει μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο χρόνο της σουκκυνιλοχολίνης(σε δόση 1mg/kgBΣ). Οι κινήσεις των φωνητικών χορδών και του διαφράγματος παρατηρούνται πιο συχνά μετά από χορήγηση ροκουρόνιου, από ό,τι μετά από χορήγηση σκολίνης.¹²⁰

Σε μελέτη των Lam και συν., έγινε σύγκριση του χρόνου ως τον μέγιστο αποκλεισμό του ροκουρόνιου (0,6mg/kgBΣ) και της σουκκυνιλοχολίνης (1,5mg/kgBΣ), καθώς και των συνθηκών διασωλήνωσης μετά από τη χορήγηση και των δύο υπό μελέτη μυοχαλαρωτικών. Αν και ο χρόνος ως τον μέγιστο αποκλεισμό ήταν βραχύτερος για τη σουκκυνιλοχολίνη, η διασωλήνωση ήταν επιτυχής και στις δύο ομάδες ασθενών μετά από 60sec από τη χορήγηση του αντίστοιχου μυοχαλαρωτικού. Συμπερασματικά, το ροκουρόνιο σε δόση 0,6mg/kgBΣ παρέχει συνθήκες διασωλήνωσης αναλόγες με αυτές της σουκκυνιλοχολίνης μετά από 60sec.¹²⁹

Σε μελέτη των Naguid και συν., μελετήθηκε η φαρμακοδυναμική του ροκουρόνιου και του cis-ατρακούριο καθώς και ο συνδιασμός τους.¹⁰⁶ Αποδεικνύεται η ταχεία εγκατάσταση του μέγιστου αποκλεισμού μετά από χορήγηση ροκουρόνιου σε δόση 2*ED₉₅ (σε 1,3min σε σχέση με 2,4min της ισοδύναμης δόσης του cis-



ατρακούριου). Επίσης το ροκουρόνιο αποδείχτηκε 4-5 φορές λιγότερο ισχυρό από το cis-ατρακούριο.

Σε μελέτη των Lighthall και συν., έγινε σύγκριση του χρόνου ως τον μέγιστο αποκλεισμό μετά από υψηλές ισοδύναμες δόσεις (ίσες με 3 ή 4*ED₉₅) του ροκουρονίου και του cis-ατρακούριου.¹⁸⁴ Ο χρόνος ως τον μέγιστο αποκλεισμό του ροκουρονίου ήταν βραχύτερος από τον αντίστοιχο του cis-ατρακούριου.

Σε άλλη μελέτη, των Dahaba και συν., έγινε σύγκριση του ροκουρονίου με το μιβακούριο.¹⁴¹ Οι χρόνοι ως τον μέγιστο αποκλεισμό για τις ισοδύναμες δόσεις των δύο μυοχαλαρωτικών (0,2mg/kgBΣ για το μιβακούριο και 0,5mg/kgBΣ για το ροκουρόνιο, υπό αναισθησία με προποφόνη/φαιντανύλη), ήταν 1,9+/-0,4 και 1,3+/-0,3min, αντίστοιχα. Το ροκουρόνιο λοιπόν είχε βραχύτερο χρόνο ως τον μέγιστο αποκλεισμό.

Οι Mayer και συν., συνέκριναν το ροκουρόνιο (0,6mg/kgBΣ) και το βεκουρόνιο (0,08mg/kgBΣ) σε αναισθησία με ενφλουράνιο.¹²⁸ Το ροκουρόνιο εμφάνισε μικρότερο χρόνο ως τον μέγιστο αποκλεισμό από ό,τι το βεκουρόνιο (1,8 και 3,4min, αντίστοιχα).

Στην μελέτη των Fucks-Buder και συν.,¹⁴⁴ μελετήθηκε η φαρμακοδυναμική του ροκουρονίου σε δόσεις 0,6 και 0,4mg/kgBΣ. Ο χρόνος ως τον μέγιστο αποκλεισμό ήταν 148+/-32 και 220+/-30sec, αντίστοιχα και οι συνθήκες διασωλήνωσης ήταν καλές ή τέλειες και στις δύο ομάδες ασθενών (σε δόσεις 2* ED₉₅ και 1,3* ED₉₅).

Έχουν περιγραφεί διακυμάνσεις στο χρόνο εγκατάστασης μέγιστου αποκλεισμού του ροκουρονίου σε διάφορες ομάδες μυών.³⁵ Το ροκουρόνιο προκαλεί ταχεία εγκατάσταση αποκλεισμού στους μύς του λάρυγγα σε σχέση με τον προσαγωγό μυ του αντίχειρα.

Σε μελέτη των Meistelman και συν., μετά από χορήγηση ροκουρονίου 0,25mg/kgBΣ ο χρόνος εγκατάστασης μέγιστου αποκλεισμού ήταν 1,6+/-0,1min στο λάρυγγα και 3,0+/-0,3min στον προσαγωγό μυ του αντίχειρα. Σε δόση 0,5mg/kgBΣ οι αντίστοιχοι χρόνοι ήταν 1,4+/-0,1 και 2,4+/-0,2min.¹³¹

Σε άλλη μελέτη, των de Rossi και συν., ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού για το ροκουρόνιο ήταν βραχύτερος στον μασητήρα μυ από ό,τι στον προσαγωγό μυ του αντίχειρα.⁸⁴

Σε μελέτη των Le-Corre και συν., μελετήθηκε ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού 5 μυοχαλαρωτικών στον κυκλοτερή μυ του οφθαλμού. Οι μέσοι χρόνοι ήταν 57+/-17sec για τη σουκκυνιλοχολίνη, 99+/-19sec για το μιβακούριο, 99+/-47sec για το ροκουρόνιο, 129+/-33sec για το ατρακούριο και 135+/-38sec για το βεκουρόνιο. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι διαφορές στον χρόνο

εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού παρατηρούνται, εκτός από τον βραχύ απαγωγό του αντίχειρα, και στον κυκλοτερή μυ του οφθαλμού.¹³⁰

Οι Haller και συν., συνέκριναν τον χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού στον κυκλοτερή μυ του οφθαλμού και τον βραχύ απαγωγό του αντίχειρα μετά από χορήγηση 0,9mg/kgBΣ ροκουρονίου. Οι χρόνοι ήταν 110+/-4,9sec για τον κυκλοτερή μυ του οφθαλμού και 144+/-5,5sec για τον βραχύ απαγωγό του αντίχειρα. Οι συνθήκες διασωλήνωσης ήταν άριστες στο 95% και καλές στο 5% στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε ο βραχύς απαγωγός, ενώ στην άλλη ομάδα τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 65% και 20%. Η παρακολούθηση του αποκλεισμού στον βραχύ απαγωγό υπερέχει έναντι του κυκλοτερούς μυός του οφθαλμού.¹¹⁹

Έχει παρατηρηθεί παράταση στον χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού στους ηλικιωμένους ασθενείς.³⁵

Κάτι ανάλογο φαίνεται και στη μελέτη των Bevan και συν.¹⁵⁰ Ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού μετά από ισοδύναμη δόση ροκουρονίου ήταν 3,7+/-1,1min στους ηλικιωμένους και 3,1+/-0,9min στους νέους.

Μικρότερος χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού έχει παρατηρηθεί στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες.^{35,126}

Σε μελέτη των Vuksanaj και συν., που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 4-12chr., μετά από χορήγηση ροκουρονίου 600γ/kgBΣ, ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού ήταν 66+/-32sec.¹²⁵

Σε μελέτη των Cheng και συν., συγκρίνονται οι συνθήκες διασωλήνωσης σε παιδιά, μετά από χορήγηση βεκουρονίου 0,1 mg/kgBΣ, ροκουρονίου 0,6 mg/kgBΣ και 0,9 mg/kgBΣ. Οι αντίστοιχοι χρόνοι για εγκατάσταση του μέγιστου αποκλεισμού στον βραχύ προσαγωγό του αντίχειρα ήταν 160,5+/-28,9, 70,7+/-18,5 και 55,7+/-13,5sec, αντίστοιχα. Δόση ροκουρονίου 0,9 mg/kgBΣ οδηγεί σε ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης στα παιδιά.¹³⁹

Οι Tainainen και συν., μελέτησαν τον χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού μετά από χορήγηση 0,15mg/kgBΣ ροκουρονίου σε παιδιά ηλικίας 1-11μηνών, σε παιδιά ηλικίας 2-12ετών και σε ενήλικες ηλικίας 20-45 ετών. Οι χρόνοι εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού ήταν αντίστοιχα 2,6(0,5)min, 1,9(0,4)min και 2,3(0,5)min, αντίστοιχα.³⁵

Σε άλλη μελέτη, των Gozal και συν., ο χρόνος για την εγκατάσταση του μέγιστου αποκλεισμού σε παιδιά με κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια (δεξί προς αριστερά shunt) ήταν μικρότερος από ό,τι σε παιδιά χωρίς τη συγκεκριμένη πάθηση (56,8+/-5,3sec έναντι 77,1+/-6,6sec).¹³⁶



Οι Eikermann και συν., μελέτησαν τη φαρμακοδυναμική του ροκουρόνιου σε παιδιά ηλικίας 2-7χρ κατά τη διάρκεια εισαγωγής με 8% σεβοφλουράνιο. Δόσεις ροκουρόνιου 0,07, 0,24, 0,29 mg/kgBΣ οδήγησαν σε ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης σε ποσοστά 50, 90 και 95%, αντίστοιχα.¹³²

Σε μελέτη των Ribeiro και συν., έγινε σύγκριση του ροκουρόνιου με το ατρακούριο μετά από χορήγηση δόσεων 0,6 και 0,5mg/kg, αντίστοιχα, σε παιδιά ηλικίας 18-67μηνών. Σε διατήρηση της αναισθησίας με ισοφλουράνιο και N₂O 70% οι μέσοι χρόνοι έως τον μέγιστο αποκλεισμό ήταν 86+/-44,9sec για το ροκουρόνιο και 126,3+/-61sec για το ατρακούριο.¹⁴⁵

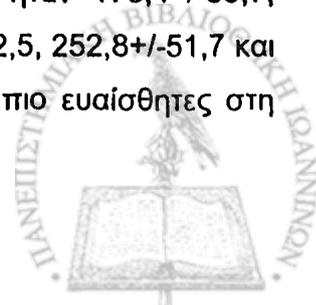
Οι Carrol και συν., μελέτησαν τους χρόνους εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού διαφόρων μυοχαλαρωτικών, μεταξύ αυτών και του ροκουρόνιου σε δόση 0,6mg/kg BΣ. Ο χρόνος για το ροκουρόνιο ήταν 1,0min και ήταν μικρότερος σε σχέση με τους αντίστοιχους των άλλων μυοχαλαρωτικών.⁶⁵

Βράχυνση του χρόνου εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού παρατηρείται σε αναισθησία με πτητικά αναισθητικά. Στη μελέτη των Xue και συν., συμμετείχαν 60 ενήλικες οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες.¹⁴⁸ Στη πρώτη ομάδα η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με 60%N₂O και πεντοθάλη, ενώ στη δεύτερη ομάδα δόθηκε σεβοφλουράνιο σε MAC 1,75%. Μελετήθηκαν οι ED₅₀, ED₉₀ και ED₉₅ του ροκουρόνιου στις δύο ομάδες. Οι δόσεις του ροκουρόνιου που απαιτήθηκαν για την επίτευξη του 50%, 90% και 95% του αποκλεισμού ήταν μειωμένες στην ομάδα του σεβοφλουράνιου (κατά 30,5%, 26,7% και 25,2%, αντίστοιχα).

Σε άλλη μελέτη, των Eikermann και συν., έγινε σύγκριση του αποκλεισμού που προκαλείται από το ροκουρόνιο τόσο σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο, όσο και σε αναισθησία με προποφόλη, σε παιδιά ηλικίας 2-7χρ. Ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού, μετά από δόση ροκουρόνιου 0,3mg/kgBΣ, ήταν βραχύτερος στην ομάδα του σεβοφλουράνιου σε σχέση με τον αντίστοιχο χρόνο της ομάδας που έλαβε προποφόλη (110+/-31 έναντι 230+/-52sec).¹⁴⁰

Κάτι ανάλογο φαίνεται και στη μελέτη των Lowry και συν. Μετά από χορήγηση ροκουρόνιου 0,6mg/kgBΣ, οι χρόνοι εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού ήταν 0,90+/-0,16min σε αναισθησία με ισοφλουράνιο, 0,96+/-0,16min σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο και 1,02+/-0,15min σε αναισθησία με προποφόλη.⁵³

Στη μελέτη των Xue και συν., μελετήθηκαν οι ED₅₀, ED₉₀ και ED₉₅ του ροκουρόνιου σε άνδρες και γυναίκες.¹⁴⁹ Οι αντίστοιχες τιμές ήταν 178,4+/-53,7, 358,7+/-101,3 και 386,2+/-113,4g/kg στους άνδρες και 128,8+/-42,5, 252,8+/-51,7 και 274,4+/-59,4 g/kg στις γυναίκες. Φαίνεται ότι οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες στη χορήγηση ροκουρόνιου από ό,τι οι άνδρες.



Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η προκατακτική χορήγηση μιας «υποπαραλητικής δόσης» ροκουρονίου δεν οδηγεί σε βράχυνση του χρόνου εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού.⁴⁹

Σε μελέτη όμως των Yavascaoglu και συν., η χορήγηση διαφόρων δόσεων ροκουρονίου 3min μετά τη χορήγηση μιας «υποπαραλητικής δόσης», ίσης με 0,06 ή 0,10mg/kgΒΣ, οδήγησε σε βράχυνση του χρόνου εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού, γεγονός που μπορεί να αξιοποιηθεί σε περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία.¹²⁴

Η χορήγηση επίσης μιας «υποπαραλητικής δόσης» ροκουρονίου 0,1mg/kg πριν από τη χορήγηση ατρακούριου επιτρέπει ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, μειώνει τη δυσφορία του ασθενούς και βραχύνει το χρόνο έως το μέγιστο αποκλεισμό του ατρακούριου (συνθήκες διασωλήνωσης συγκρίσιμες με αυτές μετά από χορήγηση σουκκυνιλοχολίνης ή ροκουρονίου).⁵²

Κάτι ανάλογο παρατηρείται, κυρίως στις γυναίκες, και μετά τη χορήγηση μιας «υποπαραλητικής δόσης» ροκουρονίου 0,09mg/kgΒΣ έξι λεπτά πριν από τη χορήγηση cis-ατρακούριου.⁸⁷

Σε ασθενείς με ηπατική νόσο ο χρόνος ως τον μέγιστο αποκλεισμό του ροκουρονίου μπορεί να παραταθεί.⁴⁰

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ

Μετά από χορήγηση μιας δόσης $2 \cdot ED_{95}$ (0,6mg/kg), η διάρκεια δράσης του ροκουρονίου ($tD_{init}25\%$) ανέρχεται σε 20min.^{3,5,18} Οι αναφερόμενες τιμές αφορούν μέσες τιμές.

Η διάρκεια δράσης του ροκουρονίου περιορίζεται από τον μεταβολισμό του από το ήπαρ, καθώς και από την απέκκριση του στην χολή, εξαιτίας της λιπόφιλης φύσης του.⁴⁰

Σε ασθενείς με ηπατική νόσο η κλινική διάρκεια δράσης του ροκουρονίου παρατείνεται.⁴⁰ Ο Van Miert μελέτησε την κλινική διάρκεια δράσης του ροκουρονίου σε αυτή την ομάδα πληθυσμού και τη συνέκρινε με φυσιολογικό πληθυσμό. Παρατηρήθηκε παράταση της κλινικής διάρκειας δράσης του ροκουρονίου στην ομάδα των κιρρωτικών (53,7min έναντι 42,3min στην ομάδα ελέγχου).³⁵

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο η κλινική διάρκεια δράσης του ροκουρονίου δεν επηρεάζεται αισθητά.^{40,127}

Σε ηλικιωμένους η κλινική διάρκεια δράσης του ροκουρονίου παρατείνεται, λόγω της εξαρτώμενης από τα διάφορα όργανα απέκκρισής του.^{40,79}



Κατά καιρούς έχουν γίνει πολλές μελέτες για τη φαρμακοδυναμική του ροκουρονίου σε παιδιά.

Σε μια από αυτές, που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 4-12χρ., η κλινική διάρκεια δράσης μετά από χορήγηση 600γ/kgBΣ ροκουρονίου ήταν 29+/-8 min.¹²⁵

Σε μελέτη των Naguid και συν., έγινε σύγκριση της κλινικής διάρκειας δράσης του ροκουρονίου με αυτή του cis-ατρακούριου και μελετήθηκε ο συνδυασμός τους.¹⁰⁶ Παρατηρήθηκε ότι το ροκουρόνιο σε δόση 2*ED₉₅ είχε μικρότερη, κατά 10 λεπτά, κλινική διάρκεια δράσης από το cis-ατρακούριο.

Σε μελέτη των Carrol και συν., έγινε σύγκριση της κλινικής διάρκειας δράσης του ροκουρονίου με άλλα μυοχαλαρωτικά. Χορηγήθηκαν τα ακόλουθα μυοχαλαρωτικά στις ακόλουθες δόσεις: cis-ατρακούριο 0,1mg/kgBΣ, ατρακούριο 0,5mg/kgBΣ, μιβακούριο 0,15mg/kgBΣ, βεκουρόνιο 0,08mg/kgBΣ και ροκουρόνιο 0,6mg/kgBΣ. Η μέση διάρκεια δράσης του ροκουρονίου και ο χρόνος για δείκτη TOF >0,8 ήταν 33 και 50min, αντίστοιχα.⁶⁴

Σε άλλη μελέτη, των Dahaba και συν., έγινε σύγκριση του ροκουρονίου με το μιβακούριο.¹⁴¹ Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη κλινική διάρκεια δράσης για το ροκουρόνιο, αφού η ομάδα του μιβακούριου χρειάστηκε περισσότερες επαναληπτικές δόσεις του φαρμάκου.

Σε μελέτη των Ribeiro και συν., έγινε σύγκριση του ροκουρονίου με το ατρακούριο μετά από χορήγηση δόσεων 0,6 και 0,5mg/kgBΣ, αντίστοιχα και διατήρηση της αναισθησίας με ισοφλουράνιο και N₂O 70%. Οι μέσες τιμές της κλινικής διάρκειας δράσης ήταν 22,8+/-5,31min για το ροκουρόνιο και 31,5+/-6,1min για το ατρακούριο.¹⁴⁵

Οι Mayer και συν., συνέκριναν το ροκουρόνιο (0,6mg/kgBΣ) και το βεκουρόνιο (0,08mg/kgBΣ) υπό αναισθησία με ενφλουράνιο.¹²⁸ Το ροκουρόνιο και το βεκουρόνιο εμφάνισαν παρόμοια κλινική διάρκεια δράσης(29 και 31min, αντίστοιχα).

Στη μελέτη των Xue και συν., μελετήθηκε η φαρμακοδυναμική του ροκουρονίου σε άνδρες και γυναίκες.¹⁴⁹ Οι γυναίκες φαίνεται ότι είναι περίπου 30% πιο ευαίσθητες στο ροκουρόνιο από ό,τι οι άνδρες.

Σε μελέτη των Leykin και συν., παρατηρείται παράταση της κλινικής διάρκειας δράσης του ροκουρονίου σε παχύσαρκες γυναίκες, όταν η δόση του υπολογίζεται βάσει του πραγματικού βάρους σώματος.¹⁶⁶

Σε άλλη μελέτη, των Xue και συν., παρατηρήθηκε παράταση της διάρκειας δράσης του ροκουρονίου σε ασθενείς που έλαβαν για διατήρηση της αναισθησίας σεβοφλουράνιο, σε MAC 1,75%, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε ολική ενδοφλέβια αναισθησία (31,31 και 14,90min, αντίστοιχα).¹⁴⁸



Οι Meistelman και συν., παρατήρησαν ότι η κλινική διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου διέφερε σε διάφορες ομάδες μυών. Η διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου ήταν μικρότερη στους μυς του λάρυγγα από ό,τι στον προσαγωγό μυ του αντίχειρα.¹³¹

Σε μελέτη των Yavascaoglu και συν., η χορήγηση διαφόρων δόσεων ροκουρόνιου 3min μετά τη χορήγηση μιας «υποπαραλητικής δόσης», ίσης με 0,06 ή 0,10mg/kg, παρέτεινε τη διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου.¹²⁴

Σε μελέτη των Lowry και συν., χορηγήθηκε ροκουρόνιο 0,6mg/kgΒΣ και μελετήθηκε η διάρκεια δράσης του μετά από διατήρηση της αναισθησίας με ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο ή προποφόλη. Οι αντίστοιχοι μέσοι χρόνοι ήταν 35+/-6,1, 45+/-13,1 και 35+/-9,2min. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου στις διάφορες ομάδες ασθενών.⁵³

ΑΝΑΝΗΨΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Ο δείκτης ανάνηψης (tR) του ροκουρόνιου ανέρχεται σε 16min. Οι αναφερόμενοι χρόνοι αφορούν μέσες τιμές. Στην κλινική πρακτική έχουν παρατηρηθεί μεγάλες αποκλίσεις λόγω αλληλεπιδράσεων.^{38,40,35}

Σε μελέτη των Jellish και συν., παρατηρήθηκε παράταση του δείκτη ανάνηψης του ροκουρόνιου μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυσή του από ό,τι μετά από bolus χορήγησή του. Ο δείκτης ανάνηψης φάνηκε να επηρεάζεται από τη διάρκεια της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης του ροκουρόνιου (καθυστερημένη ανάνηψη).⁶⁷

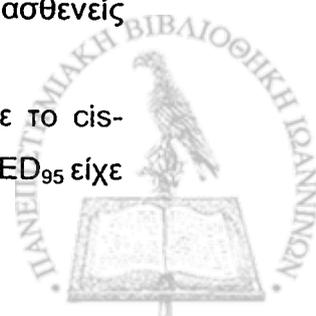
Σε άλλη μελέτη, των Miller και συν., δεν παρατηρήθηκαν αθροιστικά φαινόμενα μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 5,58+/-1,94γ/kg/min ροκουρόνιου, διάρκειας έως και 3,5 ώρες.⁹⁰

Ο Van Miert μελέτησε το προφίλ του ροκουρόνιου σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια καθώς και σε υγιή πληθυσμό.³⁵ Παρατήρησε ότι, αν και ο χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό δε διέφερε στις δύο ομάδες μελέτης, ο χρόνος ανάνηψης παρατάθηκε στην ομάδα των κίρρωτικών.

Οι Cooper και συν.,³⁵ και οι Della Rocca και συν.,⁸⁸ παρατήρησαν παράταση του χρόνου ανάνηψης του ροκουρόνιου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Το ροκουρόνιο παρουσιάζει αύξηση του χρόνου ανάνηψής του σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών.³⁵

Οι Naguid και συν., σε μελέτη τους συνέκριναν το ροκουρόνιο με το cis-ατρακούριο ως προς το δείκτη ανάνηψής τους.¹⁰⁶ Το ροκουρόνιο σε δόση 2*ED₉₅ είχε ταχύτερη ανάνηψη από το cis-ατρακούριο, κατά μέσο όρο κατά 10λεπτά.



Σε άλλη μελέτη, των Dahaba και συν., παρατηρήθηκε παράταση του δείκτη ανάνηψης του ροκουρονίου σε σχέση με το μιβακούριο.¹⁴¹

Σε μελέτη των Ribeiro και συν., έγινε σύγκριση του ροκουρονίου με το ατρακούριο μετά από χορήγηση δόσεων 0,6 και 0,5mg/kgBΣ, αντίστοιχα και διατήρηση της αναισθησίας με ισοφλουράνιο και N₂O 70%. Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον δείκτη ανάνηψης μεταξύ των δύο συγκρινόμενων μυοχαλαρωτικών.¹⁴⁵

Οι Mayer και συν., συνέκριναν το ροκουρόνιο (0,6mg/kgBΣ) και το βεκουρόνιο (0,08mg/kgBΣ) υπό αναισθησία με ενφλουράνιο.¹²⁸ Το ροκουρόνιο και το βεκουρόνιο εμφάνισαν παρόμοιο χρόνο αυτόματης ανάνηψης (47 και 44min, αντίστοιχα). Κάτι ανάλογο παρατηρείται και στη μελέτη των Xue και συν..¹⁴⁷

Ο δείκτης ανάνηψης του ροκουρονίου σε δόση 1mg/kg φαίνεται να είναι συντομότερος στα παιδιά από ό,τι τους ενήλικες. Ο χρόνος από την έγχυση του φαρμάκου έως την εμφάνιση της T4 ήταν για τα παιδιά 27-62min, ενώ για τους ενήλικες 37-94min.¹³⁸

Ανάλογα ήταν και τα συμπεράσματα από τη μελέτη των Abdulatif και συν.¹²⁶

Ο δείκτης ανάνηψης του ροκουρονίου δεν παρουσιάζει διακυμάνσεις μεταξύ παιδιών διαφόρων ηλικιών, σε αντίθεση με το χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού και την διάρκεια δράσης του. Σε μελέτη των Tainainen και συν., δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον δείκτη ανάνηψης μεταξύ παιδιών ηλικίας 1-23μηνών και παιδιών ηλικίας 2-12,5ετών.⁸⁹

Σε μελέτη όμως των Gozal και συν., η ανάνηψη του αποκλεισμού από το ροκουρόνιο ήταν ταχύτερη σε παιδιά με κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια ((δε) προς (αρ) shunt) από ό,τι σε υγιή παιδιά (42,3+/-6,1sec έναντι 55,4+/-4,9sec).¹³⁶

Παράταση του χρόνου ανάνηψης παρατηρείται μετά από αναισθησία με πτητικά (μετά από χρήση δεσφλουρανίου και σεβοφλουρανίου) σε σχέση με την ολική ενδοφλέβια αναισθησία.¹⁴⁸

Σε μελέτη των Lowry και συν., χορηγήθηκε ροκουρόνιο 0,6mg/kgBΣ και μελετήθηκε ο δείκτης ανάνηψής του μετά από διατήρηση της αναισθησίας με ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο ή με προποφόλη. Παρατηρήθηκε ότι μόνο το σεβοφλουράνιο παρατείνει το δείκτη ανάνηψης του ροκουρονίου.⁵³

Συγκρίνοντας ισοδύναμες δόσεις ροκουρονίου και cis-ατρακούριου σε αναισθησία με οπιοειδή και ισοφλουράνιο, ως προς το δείκτη ανάνηψης, φαίνεται ότι το cis-ατρακούριο εμφανίζει μια τάση για πιο γρήγορη ανάνηψη, η οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική.¹⁸⁴

Οι Eikermann και συν., συσχέτισαν τον δείκτη ανάνηψης του ροκουρονίου στο βραχύ προσαγωγό μυ του αντίχειρα με την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών.



Δείκτης TOF ίσος με 0,56, σημαίνει ικανοποιητική ανάνηψη της FVC, αν και ο FIV στο 1sec ήταν ικανοποιητικός όταν ο δείκτης TOF ήταν 0,95. Ακόμη λοιπόν και όταν ο δείκτης TOF είναι 0,8 η εισπνευστική ροή μπορεί να μην είναι ικανοποιητική και η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τον ασθενή.¹³⁵

1.3.5. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ

Όπως προαναφέρθηκε η δοσολογία του ροκουρονίου για διασωλήνωση της τραχείας σε ενήλικους και παιδιά είναι 0,6mg/kgBΣ. Αυτή η δόση προκαλεί καλές ως άριστες συνθήκες διασωλήνωσης σε 90sec.³⁸

Κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία συνιστάται δόση 1mg/kgBΣ για τη διευκόλυνση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Με τη χορήγηση της δόσης αυτής επιτυγχάνονται ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης σε 60sec.

Για διατήρηση ικανοποιητικού χειρουργικού νευρομυϊκού αποκλεισμού και επίτευξη 89% - 99% αποκλεισμού μετά από ένδειξη αυτόματης ανάνηψης (T1 25%), απαιτείται επαναληπτική δόση ροκουρονίου 0,15mg/kgBΣ ενδοφλέβια σε εφάπαξ χορήγηση ή συνεχής έγχυση με ρυθμό 0,3-0,6mg/kg/minBΣ.

Σε μελέτη των Miller και συν., χρησιμοποιήθηκε ροκουρόνιο με ρυθμό έγχυσης 5,58+/-1,94γ/kg/min για διατήρηση 95+/-5% καταστολής της T1 στον προσαγωγό μυ του αντίχειρα.⁹⁰

Τα παιδιά ηλικίας 1-14 ετών και τα βρέφη ηλικίας 1-12μηνών, υπό αναισθησία με αλοθάνιο, εμφανίζουν παρόμοια ευαισθησία με τους ενήλικες. Ο χρόνος έναρξης δράσης του ροκουρονίου στα παιδιά και τα βρέφη είναι ταχύτερος από ό,τι στους ενήλικες. Η κλινική διάρκεια δράσης του ροκουρονίου είναι μικρότερη στα παιδιά από ό,τι στους ενήλικες.

Σε μελέτη των Cheng και συν., προτείνεται η δόση των 0,9 mg/kg για ταχεία διασωλήνωση στα παιδιά, εξασφαλίζοντας ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης.¹³⁹

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ (< 1μηνός)

Η χορήγηση στον πληθυσμό αυτό δεν προτείνεται γιατί δεν έχει ακόμα μελετηθεί.



ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΥΠΕΡΒΑΡΟΥΣ

Στους υπέρβαρους (με σωματικό βάρος πάνω από 30% ή και περισσότερο από το ιδανικό) οι δόσεις του ροκουρόνιου θα πρέπει να μειώνονται και να υπολογίζονται βάσει της αποστεατωμένης μάζας του σώματος.¹⁶⁶

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας του ροκουρόνιου στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η μείωση όμως της κάθαρσης του ροκουρόνιου σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου.^{180,79}

Σε άρθρο των Core και Hunter, αναφέρεται παράταση της διάρκειας δράσης του ροκουρόνιου σε ηλικιωμένα άτομα. Το συγκεκριμένο μυοχαλαρωτικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια, αν ο αναισθησιολόγος γνωρίζει τη διαφορετική φαρμακοκινητική του στους ηλικιωμένους και αν η χρήση του συνοδεύεται με monitoring της νευρομυϊκής σύναψης.⁷⁹

Σε άλλη μελέτη, των Bevan και συν., παρατηρήθηκε παράταση του χρόνου εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νέους, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ισχύ του ροκουρόνιου μεταξύ αυτών των ασθενών.¹⁵⁰

1.3.6 ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Επειδή το ροκουρόνιο απεκκρίνεται στα ούρα, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί παράταση της δράσης του ροκουρόνιου, σε μικρότερο όμως βαθμό από την παράταση που προκαλείται κατά τη χρήση του πανκουρόνιου και του βεκουρόνιου.¹⁸⁰

Οι Della Rocca και οι συν., μελέτησαν την φαρμακολογία του ροκουρόνιου σε ουραιμικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού. Παρατήρησαν παράταση του δείκτη ανάνηψης στην ομάδα των ουραιμικών που έλαβαν ροκουρόνιο. Επίσης επισημαίνουν τα αθροιστικά φαινόμενα που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη χορήγηση του ροκουρόνιου σε αυτούς τους ασθενείς.⁸⁸

Επίσης σε άλλη μελέτη μελετήθηκε η φαρμακοδυναμική των βεκουρόνιου, ατρακούριου, μιβακούριου και ροκουρόνιου σε 46 ασθενείς με τελικού σταδίου

νεφρική ανεπάρκεια και σε 53 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.¹²⁷ Ενώ ο χρόνος ως το μέγιστο αποκλεισμό ήταν βραχύτερος στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που έλαβαν βεκουρόνιου, ατρακούριου ή μιβακούριου, κάτι ανάλογο δεν παρατηρήθηκε για το ροκουρόνιο. Η κλινική διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου εμφάνισε μικρή παράταση στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, κυρίως μετά από χορήγηση αρκετών και μεγάλων επαναληπτικών δόσεων.

ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Επειδή το ροκουρόνιο απεκκρίνεται στη χολή, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σοβαρές ηπατικές και/ή παθήσεις των χοληφόρων. Σε αυτές τις ομάδες ασθενών μπορεί να παρατηρηθεί παράταση της διάρκειας δράσης του ροκουρόνιου, σε μικρότερο όμως βαθμό από την παράταση που προκαλείται κατά τη χρήση του πανκουρόνιου και του βεκουρόνιου.¹⁸⁰

Ο Van Miert μελέτησε το προφίλ του ροκουρόνιου σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και σε υγιείς.³⁵ Παρατήρησε ότι, αν και ο χρόνος για τον μέγιστο αποκλεισμό δεν διέφερε στις δύο ομάδες, ο χρόνος ανάνηψης παρατάθηκε στην ομάδα των κίρρωτικών.

Οι Gao και συν., μελέτησαν τις αλλαγές στη συγκέντρωση στο πλάσμα του ροκουρόνιου κατά τη διάρκεια 17 μεταμοσχεύσεων ήπατος. Στους 14 από τους 15 ασθενείς που επέζησαν μετά τη μεταμόσχευση, παρατηρήθηκε μείωση 7-50% στη συγκέντρωση του ροκουρόνιου κατά την νεοηπατική φάση σε σχέση με την ανηπατική. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις του ροκουρόνιου και της αμινοτρανσεφάσης στο πλάσμα αυξήθηκαν στους δύο ασθενείς που απεβίωσαν μετά τη μεταμόσχευση.¹⁵⁵

ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Συνθήκες που συνοδεύονται με μεγαλύτερο χρόνο κυκλοφορίας, όπως σε παθήσεις του καρδιαγγειακού, έχουν ως συνέπεια τον αυξημένο όγκο κατανομής και μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστερημένη έναρξης δράσης του ροκουρόνιου.

Το ροκουρόνιο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, με υπερτροφική υποαορτική στένωση και με κοιλιακές αρρυθμίες.³⁸

Σε μελέτη των Thomas και συν., 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε ροκουρόνιο σε δόση 1,0mg/kgΒΣ, ενώ στην άλλη ομάδα δόθηκε πανκουρόνιο σε δόση 0,1mg/kgΒΣ. Ο μέσος χρόνος για την επίτευξη δείκτη TOF



μεγαλύτερο ή ίσο με 0,9 ήταν 3h38min για το ροκουρόνιο, ενώ ο αντίστοιχος χρόνος για το πανκουρόνιο ήταν 7h52min. Δεν παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην αποδιασωλήνωση εξαιτίας υπολειμματικής μυοχάλασης σε κανέναν ασθενή της ομάδας του ροκουρόνιου, ενώ 7 από τους 10 ασθενείς από την ομάδα του πανκουρόνιου καθυστέρησαν να αποδιασωληνωθούν. Τα παραπάνω αποτελέσματα αποδεικνύουν την υπεροχή του ροκουρόνιου σε καρδιοχειρουργικές επεμβασίες, σε σχέση πάντα με το πανκουρόνιο.¹³³

Οι Smeulers και συν., μελέτησαν τη συμπεριφορά του ροκουρόνιου κατά τη διάρκεια υποθερμικής καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Σημειώθηκε παράταση της διάρκειας δράσης του ροκουρόνιου, καθώς και μείωση της ηπατικής του πρόσληψης εξαιτίας της ιατρογενούς υποθερμίας.¹⁶¹

Σε άλλη μελέτη, των Gozal και συν., μελετήθηκε η φαρμοκοδυναμική του ροκουρόνιου σε παιδιά με κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια ((δε) προς (αρ) shunt) και βρέθηκε ότι το φάρμακο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών, όταν ειδικά απαιτείται ταχεία εξασφάλιση του αεραγωγού.¹³⁶

ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης ροκουρόνιου για τη διατήρηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού στο 80-90% σε ενήλικες είναι 0,3-0,6mg/kg/min κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας χορήγησης. Ο ρυθμός έγχυσης χρειάζεται να μειωθεί τις επόμενες 6-12ώρες, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενή. Μπορεί να υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση της δοσολογίας από ασθενή σε ασθενή και μπορεί η δοσολογία να αυξάνει ή να ελαττώνεται ανάλογα με τον χρόνο χορήγησης.

Σε μελέτη, των Sparr και συν., μελετήθηκαν οι ανάγκες σε ροκουρόνιο σε 32 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα στη ΜΕΘ.¹³⁴ Οι μέσες απαιτήσεις σε ροκουρόνιο στην ομάδα που λάμβανε bolus δόσεις ροκουρόνιου ήταν 27,4mg/h, ενώ στην ομάδα που λάμβανε συνεχή έγχυση ροκουρόνιου ήταν 43,7.mg/h. Οι αντίστοιχοι μέσοι χρόνοι χορήγησης του ροκουρόνιου ήταν 29,0 και 63,4 ώρες. Οι μέσοι χρόνοι από την τελευταία bolus δόση και το τέλος της έγχυσης έως την ανάνηψη και την εμφάνιση της 4^{ης} απάντησης στην TOF δοκιμασία ήταν 100 και 60min, αντίστοιχα.



ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Το ροκουρόνιο μπορεί να αυξήσει την πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία, γι'αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση ή βαλβιδοπάθεια.

ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ο Schramm μελέτησε τις επιδράσεις του ροκουρόνιου και του βεκουρόνιου στην ενδοκράνια πίεση νευροχειρουργικών ασθενών. Η μέση ενδοκράνια πίεση και στις δύο ομάδες κυμάνθηκε από 14-16mmHg. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην ενδοκράνια πίεση. Το ροκουρόνιο λοιπόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με πιθανά αυξημένη ενδοκράνια πίεση, ιδιαίτερα μάλιστα όταν απαιτείται ταχεία διασωλήνωση της τραχείας.¹⁴²

ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Το ροκουρόνιο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νευρομυϊκές παθήσεις ή μετά από πολυομιελίτιδα επειδή στις περιπτώσεις αυτές η απόκριση του οργανισμού μπορεί να έχει μεταβληθεί σημαντικά.

Σε ασθενείς με βαριά μυασθένεια ή μυασθενικό σύνδρομο (Eaton-Labert) μικρές δόσεις ροκουρόνιου μπορεί να έχουν ισχυρή επίδραση.

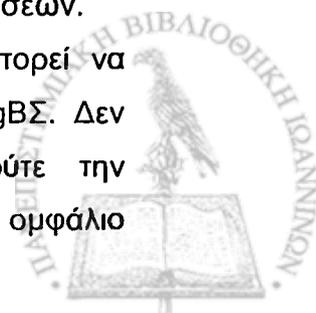
ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ

Σε μελέτες σε πειραματόζωα δε φαίνεται ότι το ροκουρόνιο μπορεί να προκαλέσει κακοήθη υπερπυρεξία.

ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η χρήση του ροκουρόνιου κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει μελετηθεί και δεν είναι γνωστό αν η χορήγησή του στη μητέρα έχει επιπτώσεις στο έμβρυο. Μέχρι σήμερα σε μελέτες σε πειραματόζωα δεν υπάρχει ένδειξη επιβλαβών επιδράσεων.

Σε επίτοκες που υποβάλλονται σε καισαρική το ροκουρόνιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία σε δόση 0,6mg/kgBΣ. Δεν επηρεάζει το APGAR SCORE, τον μυϊκό τόνο του εμβρύου, ούτε την καρδιοαναπνευστική προσαρμογή του. Από δειγματοληψία αίματος από τον ομφάλιο



λώρα είναι προφανές ότι παρατηρείται περιορισμένη μεταφορά του ροκουρόνιου διαμέσου του πλακούντα, η οποία δεν οδηγεί σε εμφάνιση κλινικά ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογέννητο.

Η δράση του ροκουρόνιου μπορεί να παραταθεί από το μαγνήσιο που δίνεται στην τοξιναιμία της κύησης.

Δεν είναι γνωστό αν το ροκουρόνιο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ ΚΑΙ ΕΓΚΑΥΜΑ

Στους εγμαιματίες έχει παρατηρηθεί μια αντίσταση στα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά πιθανώς λόγω της υπερρύθμισης των μετασυναπτικών υποδοχέων των σκελετικών μυών, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση ροκουρόνιου σε αυτόν τον πληθυσμό.

Οι Han και συν., μελέτησαν τη φαρμακοδυναμική του ροκουρόνιου σε ασθενείς με εκτεταμένο έγκαυμα. Παρατηρήθηκε παράταση του χρόνου έως τον μέγιστο αποκλεισμό σε σχέση με τους μη εγκαυματίες (115 ± 58 sec έναντι 68 ± 16 sec). Παρατηρήθηκε επίσης παράταση της κλινικής διάρκειας δράσης του ροκουρόνιου, καθώς αυξανόταν η δόση του, και βράχυνση του δείκτη ανάνηψής του στους εγκαυματίες.¹⁶⁸

1.3.7. ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ

Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που επιτυγχάνεται μετά από χορήγηση ροκουρόνιου μπορεί εύκολα να αναστραφεί μετά από χορήγηση των καθιερωμένων αντιχολινεστερασών (νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη, εδροφώνιο).

Σε έρευνα των Κορμαν και συν., μετά από νευρομυϊκό αποκλεισμό με ροκουρόνιο $0,6\text{mg/kgBΣ}$, η ταυτόχρονη χορήγηση νεοστιγμίνης ($0,05\text{mg/kgBΣ}$) και γλυκοπυρρολάτης $10\gamma/\text{kgBΣ}$ τη χρονική στιγμή μετά την εμφάνιση της δεύτερης απάντησης στην TOF δοκιμασία, οδήγησε, μέσα σε 10min , σε τιμή του δείκτη TOF ίση με $0,76 \pm 0,11$. Μόνο σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε δείκτης $\text{TOF} < 0,7$, 15 λεπτά μετά την αναστροφή.⁷⁶

Σε μελέτη των Abdulatif και συν.,¹²⁶ μελετήθηκε η αναστροφή του αποκλεισμού μετά από χορήγηση ροκουρόνιου $0,6\text{mg/kgBΣ}$ μετά από διάφορες δόσεις νεοστιγμίνης τόσο σε παιδιά, όσο και σε ενήλικες. Η νεοστιγμίνη χορηγήθηκε σε δόσεις 0, 5, 10, 20 ή $50\gamma/\text{kgBΣ}$, όταν η τιμή του T1 ήταν 10%. Στα παιδιά δείκτης $\text{TOF} > 0,8$ εμφανίστηκε σε 4, 5 και 8min μετά τη χορήγηση 50, 20 και $10\gamma/\text{kg}$

νεοστιγμίνης, αντίστοιχα. Στους ενήλικες καμμία από τις προαναφερόμενες δόσεις νεοστιγμίνης δεν κατάφερε να αναστρέψει τον αποκλεισμό σε χρονικό διάστημα 10 λεπτών. Η αποτελεσματική δόση νεοστιγμίνης για τα παιδιά ορίστηκε στα 7,10(5,2-9,8) γ/kgBΣ, ενώ για τους ενήλικες 56,56(45,5-71,9) γ/kgBΣ.

Σε άλλη μελέτη, των Suzuki και συν., δόση εδροφώνιου 0,5mg/kgBΣ μπορεί να ανταγωνιστεί ικανοποιητικά τον νευρομυϊκό αποκλεισμό στους προσαγωγούς μυς του λάρυγγα μετά από χορήγηση ροκουρόνιου (0,9mg/kg). Παρατηρήθηκε βράχυνση του χρόνου ανάνηψης του ροκουρόνιου στην ομάδα που έλαβε εδροφώνιο σε σχέση με την ομάδα των ασθενών των οποίων η νευρομυϊκή σύναψη ανένηψε αυτόματα (24,7+/-14,3 έναντι 44,4+/-13min).⁷⁷

Το ροκουρόνιο αν δεν αναστραφεί με τη χορήγηση των καθιερωμένων αντιχολινεστερασών μπορεί να οδηγήσει σε υπολειπόμενο νευρομυϊκό αποκλεισμό. Επιπρόσθετα σε περίπτωση μη αναστροφής της μυοχάλασης, το cis-ατρακούριο φαίνεται να είναι πιο ασφαλές από το ροκουρόνιο.^{60,158}

Σε μελέτη των Hayers και συν., σε ποσοστό 39% βρέθηκε υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός στην MMAΦ μετά από χορήγηση ροκουρόνιου. Ο μέσος χρόνος από την άφιξη στη MMAΦ έως εμφάνισης τιμής TOF>0,8 ήταν 14,7min. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπολειπόμενης μυοχάλασης μετά από χρήση ροκουρόνιου είναι υπαρκτός.¹²³

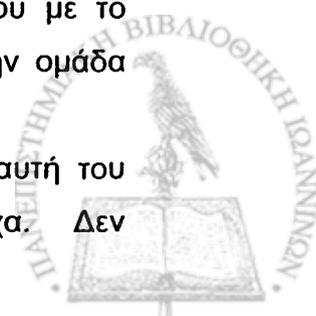
1.3.8. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Το ροκουρόνιο έχει ήπια βαγοτονική δράση. Η δράση του αυτή είναι 10 φορές μικρότερη από την αντίστοιχη του βεκουρόνιου.^{38,40,80}

Γενικά, σε δόσεις έως 1,2mg/kgBΣ έχει ελάχιστη επίδραση στο καρδιαγγειακό, τόσο σε υγιείς, όσο και σε καρδιαγγειακούς ασθενείς. Περιπτώσεις ήπιας αύξησης του καρδιακού ρυθμού μετά από χορήγηση ροκουρόνιου μπορεί να οφείλονται εν μέρει στη βαγολυτική του δράση ή στον πόνο που προκαλείται κατά την έγχυσή του. Δόσεις ροκουρόνιου έως και 0,6mg/kgBΣ δεν εμφανίζουν επιδράσεις στο καρδιαγγειακό. Μεγαλύτερες δόσεις (0,9-1,2mg/kgBΣ) αυξάνουν περιστασιακά την καρδιακή συχνότητα κατά 10-25%, λόγω της ήπιας βαγολυτικής του δράσης.^{40,78,107}

Σε μελέτη των Dahaba και συν., έγινε σύγκριση του ροκουρόνιου με το μιβακούριο και παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα στην ομάδα του ροκουρόνιου.¹⁴¹

Ο Whalley σύγκρινε τη βαγολυτική δράση του ροκουρόνιου και αυτή του ατρακούριου σε δόσεις 0,6mg/kgBΣ και 0,5mg/kgBΣ, αντίστοιχα. Δεν



παρατηρήθηκαν αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση 15 λεπτά μετά τη διασωλήνωση, σε καμιά από τις δύο ομάδες ασθενών.³⁵

Σε ανάλογη μελέτη των Shorten και συν., έγινε σύγκριση του ροκουρόνιου σε δόση 0,9mg/kgBΣ και του βεκουρόνιου σε δόση 0,12mg/kgBΣ, χωρίς πάλι να παρατηρηθούν αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση, στα επίπεδα επινεφρίνης ή νορεπινεφρίνης στο πλάσμα.³⁵

Σε μια μελέτη των Vuksanaj και συν., που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 4-12χρ., μετά από χορήγηση ροκουρόνιου 600γ/kgBΣ, παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση των σφύξεων κατά 12 παλμούς, ενώ η αρτηριακή πίεση έμεινε αμετάβλητη.¹²⁵

Το ροκουρόνιο δεν προκαλεί αξιοσημείωτη έκλυση ισταμίνης σε δόσεις έως και 1,2mg/kgBΣ.^{38,40,35,80,107}

Σε κλινικές μελέτες έχουν παρατηρηθεί ασήμαντες αυξήσεις των μέσων επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα μετά από ταχεία εφάπαξ χορήγηση ροκουρόνιου 0,3-0,9mg/kgBΣ.

Οι Whalley και συν., μελέτησαν 20 ασθενείς μετά από χορήγηση δόσης ροκουρόνιου 0,6mg/kgBΣ και δεν παρατήρησαν δερματικό ερύθημα σε κανέναν ασθενή.³⁵

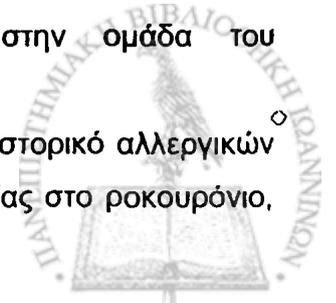
Επίσης σε αντίστοιχη μελέτη των Dahaba και συν.,¹⁴¹ δεν εμφανίστηκε ερύθημα σε κανέναν ασθενή μετά τη χορήγηση ροκουρόνιου σε 60 άτομα, σε αντίθεση με το μιβακούριο.

Η ερευνήτρια Laxenaire αναφέρει περίπου 50 επεισόδια αναφυλαξίας από το ροκουρόνιο σε διάστημα 2 ετών, ενώ ο Neal αναφέρει ότι η επίπτωση της αναφυλαξίας από το ροκουρόνιο στη Μεγάλη Βρετανία ανέρχεται σε 1/3000.³⁵ Σε άρθρο των Laake και συν., σε χρονική περίοδο δύομιση ετών, κατά την οποία 150.000 ασθενείς έλαβαν ροκουρόνιο στη Νορβηγία, αναφέρονται 29 περιπτώσεις αναφυλαξίας ή αναφυλακτοειδών αντιδράσεων που οφείλονται στο ροκουρόνιο.¹⁵³

Σε μελέτη των Heier και συν., αναφέρονται 3 περιστατικά αναφυλαξίας από το ροκουρόνιο με βρογχόσπασμο, υπόταση και αύξηση των επιπέδων της τρυπτάσης του ορού, δύο ώρες μετά την οξεία αντίδραση.¹⁵⁴

Όταν ο Levy μελέτησε την απάντηση στην ενδοδερμική χορήγηση ροκουρόνιου, βρήκε ότι αν και το φάρμακο μπορούσε να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση σε συγκεντρώσεις 10^{-4} M και πάνω, η μικροσκόπηση βιοψιών από το δέρμα έδειξε φυσιολογική μορφολογία μαστοκυττάρων στην ομάδα του ροκουρόνιου.³⁵

Σε άλλη μελέτη, των Berg και συν., σε εθελοντές χωρίς ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στους οποίους έγιναν εξετάσεις για έλεγχο αλλεργίας στο ροκουρόνιο,



βρέθηκε ότι πάνω από 90% των εθελοντών είχαν θετικό ενδοδερμικό test. Η ανώτερη μοριακή συγκέντρωση η οποία δεν σχετίζεται με θετική ενδοδερμική αντίδραση ήταν 10^{-6} M για το ροκουρόνιο (σε διάλυση 1:1000). Σε κανέναν από τους εθελοντές δεν παρατηρήθηκε αποκκοκίωση των μαστοκυττάρων.⁷²

Κατά τη διάρκεια της ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία, αναφέρθηκε πόνος στο σημείο ένεσης του ροκουρονίου, γεγονός που μπορεί να προληφθεί με την αραίωσή του σε 1 ή 0,5mg/ml 0,9%NaCl.¹⁶⁷ Ο πόνος αυτός ήταν πολύ πιο έντονος στις γυναίκες (45%) από ότι στους άνδρες (20%). Συμπερασματικά όταν χρησιμοποιείται ροκουρόνιο θα πρέπει να προηγείται η χορήγηση ενός οπιοειδούς.¹⁶⁴

Επανακουραρισμός μετά από μετάγγιση αυτόλογου αίματος μπορεί να προκληθεί από το ροκουρόνιο, όταν αυτό χορηγηθεί πριν την αναμετακίνηση του αυτόλογου αίματος.¹⁵²

1.3.9 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Τα πτητικά αναισθητικά παρατείνουν τη δράση του ροκουρόνιου.^{140,148,53,146}

Σε μελέτη των Kupitz και συν., δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού, στην κλινική διάρκεια δράσης και στο δείκτη ανάνηψης του ροκουρόνιου στην αναισθησία με προποφόλη και σε αυτήν με xenon.¹⁶⁵

Υψηλές δόσεις κεταμίνης, θειοπεντάλης, μεθεξιτάλης, φαιντανύλης, γ-υδροξυβουτυράτης, ετομιδάτης και προποφόλης παρατείνουν τη δράση του ροκουρόνιου.

Επίσης σε μελέτη των Heier και συν., αναφέρεται βρογχόσπασμος όταν το ροκουρόνιο δίδεται στην ίδια οδό χορήγησης με την θειοπεντάλη.¹⁵⁴

Προηγούμενη χορήγηση σουξαμεθόνιου ενισχύει τη διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου.

Σε μελέτη των True και συν., μελετήθηκε η επίδραση του ροκουρονίου, της τουβοκουραρίνης και του cis-ατρακούριου στις ακούσιες συσπάσεις μετά από χορήγηση σουκκινιλοχολίνης. Η αποτελεσματικότητα του ροκουρόνιου ήταν ίδια με αυτή της τουβοκουραρίνης, ενώ το cis-ατρακούριο βρέθηκε «κατώτερο» από τα 2 προαναφερόμενα μυοχαλαρωτικά.¹⁵⁷

Ορισμένα αντιβιοτικά (αμινογλυκοσίδες, λινκοσαμίδη, πολυπεπτιδικά αντιβιοτικά, τετρακυκλίνες, υψηλές δόσεις μετρονιδαζόλης), αντιαρρυθμικά (α-αδρενεργικοί αναστολείς, ανταγωνιστές ασβεστίου, κινιδίνη), διουρητικά, άλατα μαγνησίου και λιθίου, καθώς και αναστολείς της MAO μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της δράσης του ροκουρόνιου.



Η δράση του ροκουρόνιου φαίνεται να μειώνεται από τη διφαινυτοΐνη και την καρβαμαζεπίνη. Οι Hernandez-Palazon και συν., μελέτησαν τη φαρμακοδυναμική του ροκουρόνιου σε νευροχειρουργικούς ασθενείς με ή χωρίς λήψη αντιεπιληπτικών. Ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού δεν παρουσίασε διαφορά στις διάφορες ομάδες ασθενών. Ο χρόνος όμως ανάνηψης ήταν ταχύτερος στην ομάδα που έλαβε διφαινυτοΐνη (6,7+/-2,3 min) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (8,3+/-1,7min). Αντίστοιχα επηρεάστηκε και η κλινική διάρκεια δράσης του.¹⁴³

Σε μελέτη των Kim και συν., φαίνεται ότι το ροκουρόνιο αλληλεπιδρά με τα άλλα μυοχαλαρωτικά και εμφανίζει ήπια συνέργεια με το cis-ατρακούριο.⁶⁸

Ανάλογα αποτελέσματα προκύπτουν και από τη μελέτη των Naguid και συν.¹⁰⁶

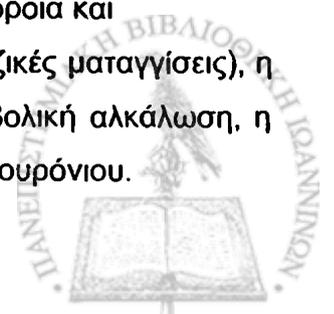
Σε μελέτη των Herweling και συν., παρατηρήθηκε ότι η προκαλούμενη από την εφεδρίνη αύξηση του καρδιακού δείκτη δεν μπορεί να βραχύνει το χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού του ροκουρόνιου στα γουρούνια.¹⁶³

Η διάρκεια δράσης και ο δείκτης ανάνηψης του ροκουρόνιου παρατείνονται από την υποθερμία. Η μείωση της κάθαρσης και της ηπατικής πρόσληψης του ροκουρόνιου σε συνθήκες υποθερμίας θεωρούνται σε κάποιο βαθμό υπεύθυνα για την παράταση της διάρκειας δράσης του ροκουρόνιου.^{180,159,160,161}

Σε μελέτη των Smeulers και συν., μελετήθηκαν οι επιδράσεις της υποθερμίας κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικού bypass στη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική του ροκουρόνιου. Παρατηρήθηκε ότι η υποθερμία προκάλεσε παράταση της κλινικής διάρκειας δράσης του ροκουρόνιου. Η κλινική διάρκεια δράση του ροκουρόνιου επανήλθε στα πριν την υποθερμία επίπεδα, μετά από επαναθέρμανση των ασθενών σε ρινοφαρυγγική θερμοκρασία 37°C. Η σχέση όμως συγκέντρωσης στο πλάσμα-απαντήσεως δεν επέστρεψε στην προ της υποθερμίας τιμή της, πιθανόν λόγω της εμμένουσας περιφερικής υποθερμίας. Αυτές οι αλλαγές πολύ πιθανόν να είναι αποτέλεσμα μιας αυξημένης ευαισθησίας στη νευρομυϊκή μετάδοση και/ή μιας μειωμένης μυϊκής συσταλτικότητας, αλλά και μιας μείωσης της κάθαρσης του πλάσματος κατά την υποθερμία.^{182,161}

Οι Aziz και συν., παρατήρησαν αύξηση της ισχύος του ροκουρόνιου στους 27°C, καθώς και μια μικρή αύξηση του ανταγωνισμού από τη νεοσιγμίνη στις ίδιες συνθήκες.¹⁶²

Συνθήκες όπως η υποκαλιαιμία (π.χ. μετά από έμετο, διάρροια και θεραπεία με διουρητικά), η υπερμαγνησισαιμία (π.χ. μετά από μαζικές ματαγγίσεις), η υποπρωτεϊναιμία, η αφυδάτωση, η μεταβολική οξέωση, η μεταβολική αλκάλωση, η υπερκαπνία και η καχεξία, μπορεί να αυξήσουν τη δράση του ροκουρόνιου.



1.4 ΣΚΟΠΟΣ

Όπως φαίνεται και από την ανωτέρω βιβλιογραφική ανασκόπηση τα συμπεράσματα πολλών μελετών είναι διφορούμενα και μερικές φορές αντικρουόμενα, γεγονός που καθιστά αναγκαία την συνεχιζόμενη έρευνα στον τομέα των μυοχαλαρωτικών.

Σκοπός της μελέτης είναι να συγκρίνουμε τη φαρμακοδυναμική ισοδύναμων δόσεων των δύο νεώτερων μυοχαλαρωτικών, του *cis*-ατρακούριου και του ροκουρόνιου σε διάφορες ομάδες ασθενών και κάτω από τις ίδιες συνθήκες αναισθησίας.

Για τη μελέτη θα συγκρίνουμε τα ακόλουθα μεγέθη:

- ***t*Onset**: χρόνος από την έναρξη της μυοχάλασης έως την εγκατάσταση του μέγιστου αποκλεισμού
- ***t*D_{init}25%** (διάρκεια δράσης): χρόνος από την έναρξη δράσης έως την ανάνηψη με T₁ 25 %
- ***t*R_{index}** (δείκτης ανάνηψης): χρόνος από ανάνηψη με T₁ 25% έως ανάνηψη με T₁ 75 %



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.0 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για να δωθεί απάντηση στα ερωτήματα που τέθηκαν στην προηγούμενη ενότητα εφαρμόστηκε το ακόλουθο πρωτόκολλο κλινικής μελέτης.

Μελετήθηκαν 150 ασθενείς ASA-PS I-II, ηλικίας 20-80 ετών, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία, μετά από έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του Νοσοκομείου, καθώς και γραπτή έγκριση από τους ίδιους τους ασθενείς.

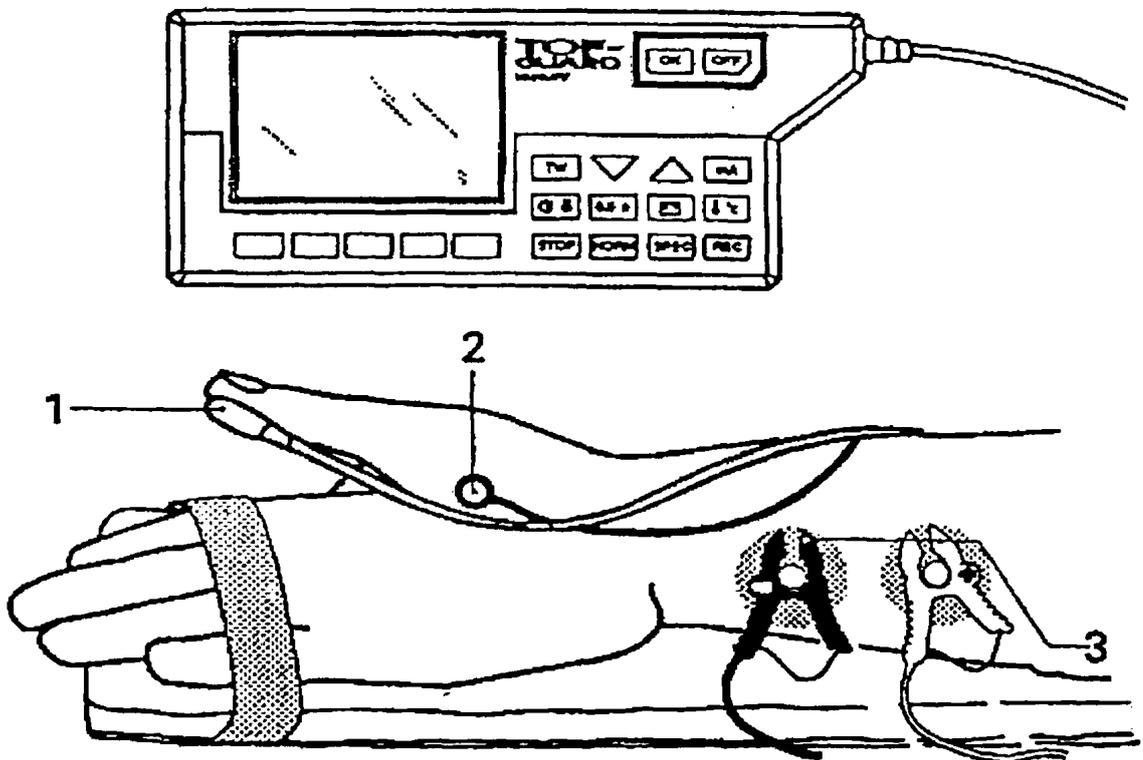
Τέθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού:

1. ηλικία < 20 χρ.
2. διαταραχές ηπατικής λειτουργίας
3. διαταραχές νεφρικής λειτουργίας
4. ιστορικό αλλεργίας στα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά
5. μυσσθένεια Gravis – άλλες νευροπάθειες και μυοπάθειες
6. λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν τη δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών.

Σε όλους τους ασθενείς πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία τοποθετήθηκε το απαραίτητο βασικό monitoring το οποίο περιλάμβανε ΗΚΓγραφική παρακολούθηση, παλμικό οξύμετρο, μη αιματηρή μέτρηση της αρτηριακής πίεσεως με τη μέθοδο της ταλαντοσιμετρίας (Cardiocap II, Datex, Finland), αναλυτή αερίων για την καταγραφή του τελοεκπνευστικού CO₂ (EtCO₂) και της εισπνευστικής και τελοεκπνευστικής συγκέντρωσης του σεβοφλουρανίου (Capnomac Ultima™ Datex, Helsinki, Finland). Για την εκτίμηση της νευρομυϊκής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε περιφερικός νευροδιεγέρτης (TOF-Guard INMT, Organon Teknika NV, Belgium), ο οποίος προσαρμόστηκε στο ελεύθερο άνω άκρο του ασθενούς, το οποίο ακινητοποιούνταν με ιμάντα και προστατευόταν από την υποθερμία με θερμαντικό επίθεμα. Το δέρμα της περιοχής καθαρίζονταν σχολαστικά και επαλείφονταν με αλοιφή προαγωγής της αγωγιμότητας. Τέλος, τοποθετούνταν τα ηλεκτρόδια κατά μήκος του ωλενίου νεύρου, σε ευθεία γραμμή στην έσω επιφάνεια του πήχη. Το πλησιέστερο στην πηχεοκαρπική άρθρωση ηλεκτρόδιο τοποθετήθηκε 2cm κεντρικά αυτής, ενώ το δεύτερο ηλεκτρόδιο σε απόσταση 1cm από το πρώτο. Η μυϊκή απάντηση ελέγχονταν με την προσαγωγή του αντίχειρα και καταγράφονταν σε επιταχυνσιογράφο. Η λειτουργία του επιταχυνσιογράφου βασίζεται στον δεύτερο νόμο του Νεύτωνα και στις πιεζοηλεκτρικές ιδιότητες των κεραμικών κρυστάλλων. Ο κρύσταλλος τοποθετείται στην τελευταία φάλαγγα του αντίχειρα και όταν το δάκτυλο



κινείται, λόγω αδράνειας, αναπτύσσεται πίεση στον κρύσταλλο ευθέως ανάλογη της επιτάχυνσής του. Η πίεση μετατρέπεται σε ηλεκτρικό ρεύμα, που ενισχύεται και προβάλλεται σε ειδική οθόνη (εικόνα 26). Για την αξιολόγηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού ακολουθήθηκαν όλες οι συμβουλές του κατασκευαστή.



Εικόνα 26 :1=πιεζοηλεκτρικός κρύσταλλος
2=αισθητήρας θερμοκρασίας
3=ηλεκτρόδια τοποθετημένα κατά μήκος του ωλενίου νεύρου

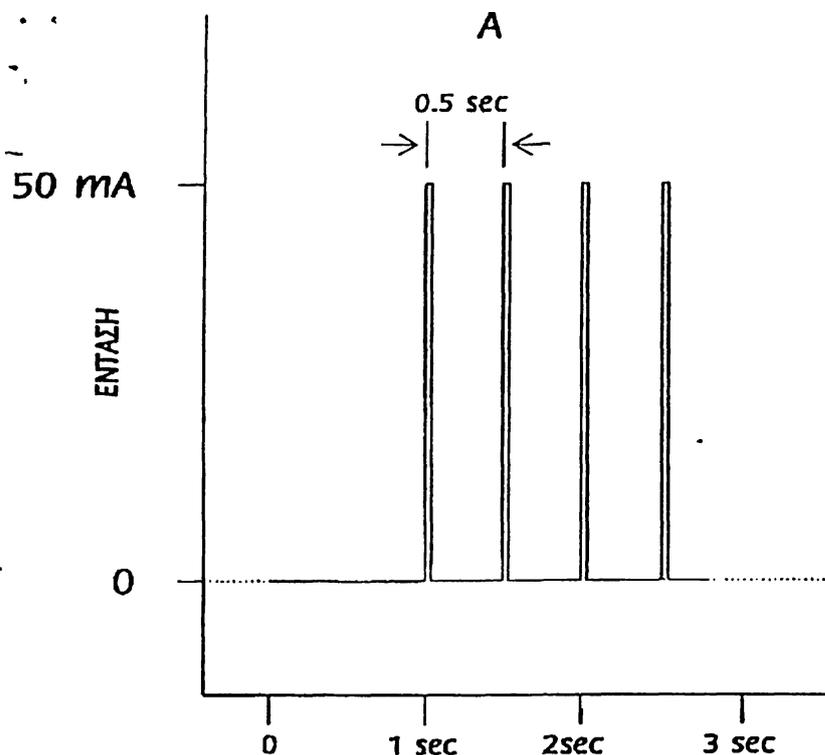
Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στους ασθενείς της ομάδας I (n=75) χορηγήθηκε ροκουρόνιο, ενώ σε εκείνους της ομάδας II (n=75) cis-ατρακούριο σε ισοδύναμες ED95x2 (ED95 cis-ατρακούριου=0,075mg/kgBΣ και ED95 ροκουρόνιου=0,3mg/kgBΣ). Οι δύο ομάδες χωρίστηκαν στις ακόλουθες υποομάδες:

Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκαν τα ακόλουθα :

1. ηλικία
2. σωματομετρικά στοιχεία (βάρος σώματος – ύψος)
3. ηλεκτρολύτες (κάλιο – νάτριο)
4. ουρία – κρεατινίνη

Για την εισαγωγή στην αναισθησία χορηγήθηκαν Propofol 2-2,5mg/kg BΣ και Fentanyl 0,1mg. Μετά την απώλεια του βλεφαρικού αντανακλαστικού και σε κάθε περίπτωση πριν τη χορήγηση του μυοχαλαρωτικού ξεκινούσε και η λειτουργία του νευροδιεγέρτη. Χρησιμοποιήθηκε η υπερμεγίστη διέγερση ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή αποπόλωση όλων των κινητικών ινών του νεύρου. Μετά τη

χορήγηση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών εφαρμόστηκε η δοκιμασία της σειράς των τεσσάρων διεγέρσεων (Train-of-four TOF), δηλαδή τέσσερις διαδοχικές διεγέρσεις συχνότητας 2Hz ανά 0,5sec η μια μετά την άλλη, και καταγράφηκε το χρονικό διάστημα από την έναρξη της μυοχάλασης έως την εγκατάσταση του μέγιστου αποκλεισμού (tOnset) (εικόνα 27).



Εικόνα 27: Σειρά τεσσάρων διεγέρσεων-TOF

Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε και στις δύο ομάδες των ασθενών με σεβοφλουράνιο 2%, μίγμα αερίων 1litO₂/2litN₂O και φεντανύλη σε εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 2mcg/kgBΣ, επί ενδείξεων ανεπαρκούς αναλγησίας, δηλαδή επί αύξησης της καρδιακής συχνότητας και της μέσης αρτηριακής πίεσης περισσότερο από το 20% των αρχικών τιμών αναφοράς. Κατεβλήθη κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε οι ασθενείς να παραμείνουν αιμοδυναμικά σταθεροί καθόλη τη διάρκεια της επέμβασης. Για την υποστήριξη του αναπνευστικού χρησιμοποιήθηκε κλειστό σύστημα αναισθησίας (Aestiva 5, DatexOhmeda). Ο αναπνευστήρας ρυθμίστηκε ώστε να επιτυγχάνεται τιμή τελοεκπνευστικού CO₂ περίπου 35-38mmHg. Επαναληπτική δόση του μυοχαλαρωτικού εισαγωγής, χορηγούνταν στην περίπτωση που η επέμβαση διαρκούσε επί μακρόν και η τιμή της T1 (πρώτη απάντηση στη σειρά των τεσσάρων διεγέρσεων) υποδείκνυε ότι η επαναφορά του νευρομυϊκού αποκλεισμού ανέρχονταν στο 25%, τιμή στην οποία ο νευρομυϊκός αποκλεισμός είναι ανεπαρκής. Το μέγεθος της επαναληπτικής δόσης ορίστηκε στο 20% της δόσης διασωλήνωσης.



Μετά τη χορήγηση του εκάστοτε μυοχαλαρωτικού καταγράφονταν η διάρκεια δράσης της αρχικής δόσης του $tD_{init25\%}$, καθώς και ο χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό $tOnset$ και η διάρκεια δράσης της κάθε χορηγούμενης επαναληπτικής δόσης. Η προαναφερθείσα διαδικασία επαναλαμβάνονταν καθόλη τη διάρκεια της επέμβασης, ενώ οι συνθήκες αναισθησίας διατηρούνταν σταθερές.

Η ανάνηψη του ασθενούς έγινε χωρίς αναστροφή της μυοχάλασης με αντιχολινεστερασιακούς παράγοντες, έτσι ώστε να είναι εφικτή η καταγραφή του δείκτη αυτόματης ανάνηψης tR_{index} . Στους ασθενείς χορηγούνταν O_2 σε πυκνότητα 100% και η αποδιασώληνωση γινόταν όταν η αναπνευστική συχνότητα (>10 /λεπτό) και ο αναπνεύμενος όγκος αέρα κρίνονταν ικανοποιητικοί. Οι ασθενείς μεταφέρονταν στην ανάνηψη και παρακολουθούνταν όσον αφορά στην ικανότητα ανύψωσης της κεφαλής και τη μυϊκή ισχύ της παλάμης, μέχρις ότου μεταφερθούν στο θάλαμο νοσηλείας.

Συνοψίζοντας, σε όλα τα περιστατικά καταγράφηκαν τα ακόλουθα:

- ο χρόνος από τη χορήγηση της αρχικής δόσης, καθώς και από τη χορήγηση των επαναληπτικών δόσεων των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών έως τη εγκατάσταση του μέγιστου αποκλεισμού ($tOnset$)
- η διάρκεια του αποκλεισμού της πρώτης καθώς και των επαναληπτικών δόσεων έως $T_1 25\%$ ($tD_{init25\%}$) και
- ο χρόνος που μεσολάβησε από τη στιγμή που η απάντηση $T_1 25\%$ έγινε $T_1 75\%$ (tR_{index})

Για την στατιστική ανάλυση και αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα STATISTIKA 6,1 (StatSoft USA). Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι τεχνικές ανάλυσης της διακύμανσης ANOVA και MANOVA.^{185,186} Το $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.



3.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Σωματομετρικά στοιχεία και εργαστηριακές εξετάσεις

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 4, 5,6,7,8,9,10) παρουσιάζουν τα βιομετρικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, βάρος, ύψος) και τις εργαστηριακές εξετάσεις (ουρία, κρεατινίνη, Νάτριο, Κάλιο) για την ομάδα των ασθενών που έλαβαν ροκουρόνιο ή cis -ατρακούριο αντίστοιχα.

Μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά στα βιομετρικά στοιχεία των ασθενών ή τις εργαστηριακές τους εξετάσεις, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική στατιστική διαφορά ($p > 0,05$).

Πίνακας 4: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της ηλικίας (σε έτη) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II
Ηλικία (έτη)		
No ασθενών	75	75
ΜΟ	51,52	53,41
ΤΑ	15,95	14,37
ΤΣ	1,84	1,66
CΙ(-95%)-(+95%)	47,85 – 55,19	50,11-56,72

Πίνακας 5: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του βάρους (σε Kg) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II
Βάρος(kg)		
No ασθενών	75	75
ΜΟ	73,23	71,23
ΤΑ	12,96	10,71
ΤΣ	1,50	1,24
CΙ(-95%)-(+95%)	70,25-76,21	68,76-73,69



Πίνακας 6: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του ύψους (σε cm) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II
Ύψος(cm)		
No ασθενών	75	75
ΜΟ	166,03	166,99
ΤΑ	7,46	8,37
ΤΣ	0,86	0,97
CΙ(-95%)-(+95%)	164,31-167,74	165,06-168,91

Πίνακας 7: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της ουρίας(σε mg/dl) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II
Ουρία (mg/dl)		
No ασθενών	75	75
ΜΟ	29,76	29,93
ΤΑ	7,74	7,31
ΤΣ	0,89	0,84
CΙ(-95%)-(+95%)	27,98-31,54	28,25-31,61

Πίνακας 8: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της κρεατινίνης(σε mg/dl) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II
Κρεατινίνη(mg/dl)		
No ασθενών	75	75
ΜΟ	0,90	0,88
ΤΑ	0,18	0,15
ΤΣ	0,02	0,02
CΙ(-95%)-(+95%)	0,86-0,94	0,84-0,91



Πίνακας 9: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του Νατρίου(σε mEq/lit) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II
Νάτριο (mEq/lit)		
Νο ασθενών	75	75
ΜΟ	140,96	141,72
ΤΑ	3,13	2,33
ΤΣ	0,36	0,27
CΙ(-95%)-(+95%)	140,24-141,68	141,18-142,26

Πίνακας 10: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του Καλίου(σε mEq/lit) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II
Κάλιο (mEq/lit)		
Νο ασθενών	75	75
ΜΟ	4,35	4,45
ΤΑ	0,44	0,35
ΤΣ	0,05	0,04
CΙ(-95%)-(+95%)	4,25-4,45	4,37-4,53



3.2 Σύγκριση ροκουρόνιου και cis-ατρακούριου

3.2.1 Χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό, Διάρκεια δράσης, Δείκτης ανάνηψης

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 11,12,13) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τον χρόνο έως τον μέγιστο αποκλεισμό, τη διάρκεια δράσης και τον δείκτη ανάνηψης για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν ροκουρόνιο) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν cis-ατρακούριο).

Σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων παρατηρήθηκαν στον χρόνο έως τον μέγιστο αποκλεισμό ($p = 000$) και στη διάρκεια δράσης της αρχικής δόσης του μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού ($p = 0,003$)

Πίνακας 11: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του χρόνου έως τον μέγιστο αποκλεισμό(tO) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tO(sec)			
No ασθενών	75	75	
ΜΟ	160,00	243,60	000
ΤΑ	62,16	60,95	
ΤΣ	7,18	7,04	
CΙ(-95%)-(+95%)	145,70-174,30	229,58-257,62	

Πίνακας 12: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της διάρκειας δράσης (tD) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tD(min)			
No ασθενών	75	75	0,003
ΜΟ	51,96	59,44	
ΤΑ	21,41	12,44	
ΤΣ	2,47	1,44	
CΙ(-95%)-(+95%)	47,03-56,89	56,58-62,30	



Πίνακας 13: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του δείκτη ανάνηψης(tR) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tR(min)			
No ασθενών	75	75	
ΜΟ	28,69	26,63	0,29
ΤΑ	11,40	9,52	
ΤΣ	1,32	1,10	
CΙ(-95%)-(+95%)	26,07-31,32	24,44- 28,82	



3.2.2 Διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 14,15,16,17,18,19,20,21) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τη διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών για την ομάδα I (ασθενείς που έλαβαν ροκουρόνιο) και για την ομάδα II (ασθενείς που έλαβαν cis-ατρακούριο).

Σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων δεν παρατηρήθηκαν στη διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών ($p > 0,05$).

Όσον αφορά στις επαναληπτικές δόσεις 5-8 δεν υπάρχει p λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στη κάθε ομάδα.

Διάρκεια δράσης 1^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 14: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της διάρκειας δράσης της 1^{ης} επαναληπτικής δόσης (tD1) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tD1(min)			
No ασθενών	38	27	0,96
ΜΟ	30,82	31,37	
ΤΑ	16,24	15,35	
ΤΣ	2,63	2,95	
CΙ(-95%)-(+95%)	25,48-36,15	25,30-37,44	

Διάρκεια δράσης 2^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 15: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της διάρκειας δράσης της 2^{ης} επαναληπτικής δόσης (tD2) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tD2(min)			
No ασθενών	21	13	0,61
ΜΟ	33,71	41,69	
ΤΑ	16,05	21,94	
ΤΣ	3,50	6,09	
CΙ(-95%)-(+95%)	26,41-41,02	28,43 - 54,95	



Διάρκεια δράσης 3^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 16: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της διάρκειας δράσης της 3^{ης} επαναληπτικής δόσης (tD3) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tD3(min)			
No ασθενών	12	10	0,51
ΜΟ	34,33	46,20	
ΤΑ	14,19	23,41	
ΤΣ	4,10	7,40	
CΙ(-95%)-(+95%)	25,32-43,35	29,45-62,95	

Διάρκεια δράσης 4^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 17: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της διάρκειας δράσης της 4^{ης} επαναληπτικής δόσης (tD4) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tD4(min)			
No ασθενών	7	6	0,93
ΜΟ	36,29	37,50	
ΤΑ	14,12	18,04	
ΤΣ	5,34	7,37	
CΙ(-95%)-(+95%)	23,23-49,34	18,57-56,43	

Διάρκεια δράσης 5^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 18: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της διάρκειας δράσης της 5^{ης} επαναληπτικής δόσης (tD5) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tD5(min)			
No ασθενών	5	4	
ΜΟ	43,60	49,25	
ΤΑ	16,65	22,19	
ΤΣ	7,45	11,09	
CΙ(-95%)-(+95%)	22,92-64,28	13,95-84,55	



Διάρκεια δράσης 6^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 19: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της διάρκειας δράσης της 6^{ης} επαναληπτικής δόσης (tD6) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tD6(min)			
No ασθενών	2	3	
ΜΟ	46,00	57,33	
ΤΑ	19,80	17,21	
ΤΣ	14,00	9,94	
CΙ(-95%)-(+95%)	-131,89-223,89	14,57-100,10	

Διάρκεια δράσης 7^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 20: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της διάρκειας δράσης της 7^{ης} επαναληπτικής δόσης (tD7) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tD7(min)			
No ασθενών	1	1	
ΜΟ	40,00	49,00	

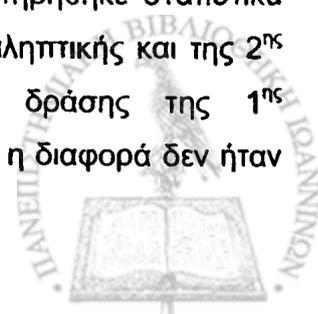
Διάρκεια δράσης 8^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 21: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) της διάρκειας δράσης της 8^{ης} επαναληπτικής δόσης (tD8) των ασθενών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	p
tD8(min)			
No ασθενών	1	1	
ΜΟ	45,00	49,00	

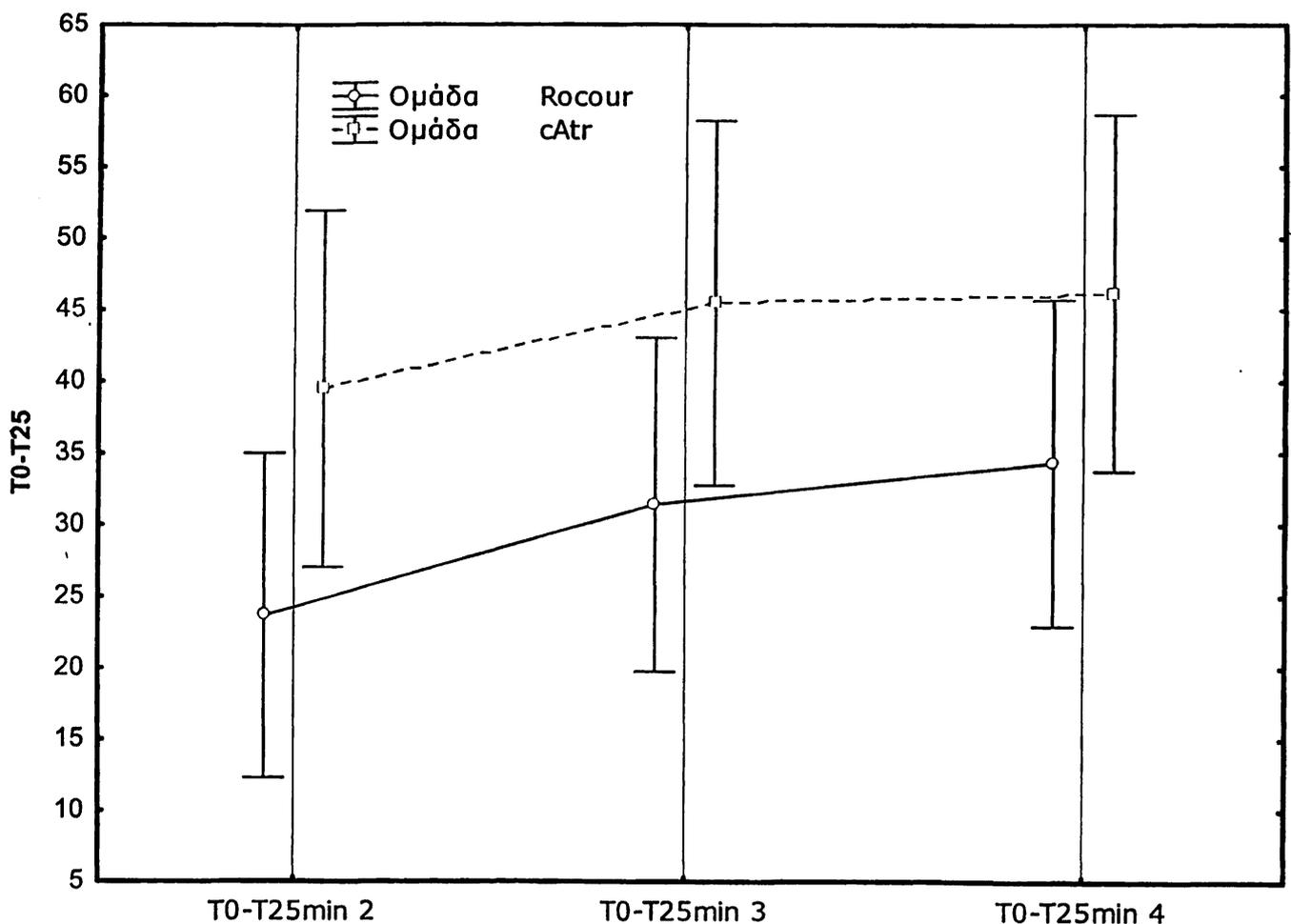
Στη σύγκριση της διάρκειας δράσης της 1^{ης}, 2^{ης} και 3^{ης} επαναληπτικής δόσης του ροκουρόνιου και του cis-ατρακούριου στις πολυμεταβλητές δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας δε παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Στις μονομεταβλητές δοκιμασίες για την ομάδα I παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1^{ης} επαναληπτικής και της 2^{ης} επαναληπτικής δόσης ($p=0,000$), μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1^{ης} επαναληπτικής και της 3^{ης} επαναληπτικής δόσης ($p=0,000$) ενώ η διαφορά δεν ήταν



στατιστικά σημαντική μεταξύ της διάρκειας δράσης της 2^{ης} επαναληπτικής και της 3^{ης} επαναληπτικής δόσης ($p=0,09$).

Στις μονομεταβλητές δοκιμασίες για την ομάδα II παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1^{ης} επαναληπτικής και της 2^{ης} επαναληπτικής δόσης ($p=0,002$), μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1^{ης} επαναληπτικής και της 3^{ης} επαναληπτικής δόσης ($p=0,001$) ενώ η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ της διάρκειας δράσης της 2^{ης} επαναληπτικής και της 3^{ης} επαναληπτικής δόσης ($p=0,7$).



Εικόνα 28: Σχηματική παράσταση της διάρκειας δράσης της 1^{ης}, 2^{ης} και 3^{ης} επαναληπτικής δόσης για το ροκουρόνιο και το cis-ατρακούριο
 T0-T25min 2=διάρκεια δράσης 1^{ης} επαναληπτικής δόσης
 T0-T25min 3=διάρκεια δράσης 2^{ης} επαναληπτικής δόσης
 T0-T25min 4=διάρκεια δράσης 3^{ης} επαναληπτικής δόσης



3.2.3 Χρόνος ανάνηψης της αρχικής δόσης καθώς και μετά από περισσότερες από 2 επαναληπτικές δόσεις

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 22,23) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για το δείκτη ανάνηψης μετά από την αρχική δόση και μετά από περισσότερες από 2 επαναληπτικές δόσεις για την ομάδα Ι και ΙΙ.

Στις πολυμεταβλητές δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη ανάνηψης στους ασθενείς που έλαβαν μόνο μια αρχική δόση μυοχάλασης και στους ασθενείς που έλαβαν περισσότερες από 2 επαναληπτικές δόσεις ($p=0,11$).

Στις μονομεταβλητές δοκιμασίες (LSD test) στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μόνο αρχική δόση *cis*-ατρακούριου και αυτών που έλαβαν περισσότερες από 2 επαναληπτικές δόσεις του συγκεκριμένου μυοχαλαρωτικού ($p=0,009$).

Πίνακας 22: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του δείκτη ανάνηψης (tR) των ασθενών που έλαβαν περισσότερες από 2 επαναληπτικές δόσεις για την ομάδα Ι (ροκουρόνιο) και την ομάδα ΙΙ (*cis*-ατρακούριο)

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
tR(min)			
No ασθενών	18	12	
ΜΟ	31,33	34,75	
ΤΑ	10,07	14,68	
ΤΣ	2,37	4,24	
CΙ(-95%)-(+95%)	26,33-36,34	25,42-44,08	

Πίνακας 23: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) του δείκτη ανάνηψης (tR) των ασθενών που έλαβαν μόνο αρχική δόση για την ομάδα Ι (ροκουρόνιο) και την ομάδα ΙΙ (*cis*-ατρακούριο)

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
tR(min)			
No ασθενών	37	48	
ΜΟ	29,51	25,52	
ΤΑ	13,09	7,78	
ΤΣ	2,15	1,12	
CΙ(-95%)-(+95%)	25,15-33,88	23,26-27,78	



3.3 Σύγκριση ροκουρονίου και cis-ατρακούριου ανάλογα με το φύλο

3.3.1 Χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό, Διάρκεια δράσης, Δείκτης ανάνηψης

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 24,25,26) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τον χρόνο έως τον μέγιστο αποκλεισμό, τη διάρκεια δράσης και το δείκτη ανάνηψης ανάλογα με το φύλο για την ομάδα Ι και ΙΙ.

Χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό tO(sec)

Σε πολυμεταβλητό επίπεδο δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο χρόνο έως τον μέγιστο αποκλεισμό tO(sec).

Σε μονομεταβλητό επίπεδο παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο χρόνο έως τον μέγιστο αποκλεισμό tO(sec)

1. μεταξύ των ανδρών ($p = 000$) της ομάδας Ι (ροκουρόνιο) και της ομάδας ΙΙ (cis-ατρακούριο)
2. μεταξύ των γυναικών της ομάδας Ι (ροκουρόνιο) και της ομάδας ΙΙ (cis-ατρακούριο) ($p = 000$)
3. μεταξύ των ανδρών και των γυναικών της ομάδας Ι ($p = 0,008$)
4. μεταξύ των ανδρών και των γυναικών της ομάδας ΙΙ ($p = 0,008$)

Η ερμηνεία των παραπάνω διαφορών μπορεί να γίνει με επιφύλαξη.

Πίνακας 24: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τον χρόνο έως τον μέγιστο αποκλεισμό tO(sec) σε άνδρες και γυναίκες της ομάδας Ι (ροκουρόνιο) και της ομάδας ΙΙ (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	p
tO(sec)			
Άνδρες			
No ασθενών	34	35	
ΜΟ	180,00	263,14	1,0
ΤΑ	58,85	58,13	
ΤΣ	10,09	9,83	
CΙ(-95%)-(+95%)	159,47 - 200,53	243,17- 283,11	
Γυναίκες			
No ασθενών	41	40	
ΜΟ	143,41	226,50	1,0
ΤΑ	60,66	58,82	
ΤΣ	9,46	9,30	
CΙ(-95%)-(+95%)	124,30 – 162,53	207,69 – 245,31	



Διάρκεια δράσης tD(min)

Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη διάρκεια δράσης tD(min)

1. μεταξύ των ανδρών της Ομάδας I και II ($p = 0,000$)
2. μεταξύ ανδρών και γυναικών της Ομάδας I ($p = 0,000$)

Πίνακας 25: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για διάρκεια δράσης tD(min) σε άνδρες και γυναίκες της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

tD(min)	Ομάδα I	Ομάδα II	
Άνδρες			
No ασθενών	34	35	
ΜΟ	43,53	58,17	000
ΤΑ	15,05	14,15	
ΤΣ	2,58	2,39	
CΙ(-95%)-(+95%)	38 – 49	53- 63	
Γυναίκες			
No ασθενών	41	40	
ΜΟ	59	60,55	0,6
ΤΑ	23	11	
ΤΣ	3,67	1,71	
CΙ(-95%)-(+95%)	52 – 66	57 – 64	

Χρόνος ανάνηψης tR(min)



Μεταξύ των διαφόρων ομάδων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις πολυμεταβλητές δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας (δοκιμασία Wilks) $p=0,07$.

Αντίθετα στις μονομεταβλητές δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας (δοκιμασία Wilks) παρατηρήθηκε μία στατιστική διαφορά μεταξύ των ανδρών της ομάδας I και II και μεταξύ των γυναικών της ομάδας I και II ($p=0,05$)

Πίνακας 26: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για τον δείκτη ανάνηψης tR (min) σε άνδρες και γυναίκες της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

tR (min)	Ομάδα I	Ομάδα II	
Άνδρες			
No ασθενών	34	35	
ΜΟ	26	29	0,07
ΤΑ	8,92	11,08	
ΤΣ	1,53	1,87	
CI(-95%)-(+95%)	23 – 29	24- 32	
Γυναίκες			
No ασθενών	41	40	
ΜΟ	30,63	25,52	0,07
ΤΑ	13	8	
ΤΣ	2	1,25	
CI(-95%)-(+95%)	26 – 34	23 – 28	



3.3.2 Διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 27,28,29,30,31) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για τη διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών για την ομάδα I και την ομάδαII ανάλογα με το φύλο.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη διάρκεια δράσης της πρώτης επαναληπτικής δόσης μεταξύ ανδρών και γυναικών της ομάδας I ($p=0,04$ η τιμή του p διαβάστηκε one tailed, γιατί η υπόθεση της έρευνας είχε συγκεκριμένη κατεύθυνση).

Διάρκεια δράσης 1^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 27: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για διάρκεια δράσης 1^{ης} επαναληπτικής δόσης tD1(min) σε άνδρες και γυναίκες της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

tD1(min)	Ομάδα I	Ομάδα II	p
Άνδρες			
No ασθενών	19	17	0,1
ΜΟ	26,32	33,24	
ΤΑ	14,99	19,17	
ΤΣ	3,44	4,65	
CΙ(-95%)-(+95%)	19,09–33,54	23,38–43,09	
Γυναίκες			
No ασθενών	19	10	0,2
ΜΟ	35,32	28,20	
ΤΑ	16,57	3,12	
ΤΣ	3,80	0,99	
CΙ(-95%)-(+95%)	27,33 –43,30	25,97–30,43	



Διάρκεια δράσης 2^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 28: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για διάρκεια δράσης 2^{ης} επαναληπτικής δόσης tD2(min) σε άνδρες και γυναίκες της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

tD2(min)	Ομάδα I	Ομάδα II	p
Άνδρες			
No ασθενών	12	10	0,1
ΜΟ	33,50	45,30	
ΤΑ	15,50	23,95	
ΤΣ	4,49	7,57	
CI(-95%)-(+95%)	23,62–43,38	28,16–62,44	
Γυναίκες			
No ασθενών	9	3	0,7
ΜΟ	34,00	29,67	
ΤΑ	17,65	5,03	
ΤΣ	5,88	2,91	
CI(-95%)-(+95%)	20,43 –47,57	17,16–42,17	

Διάρκεια δράσης 3^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 29: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για διάρκεια δράσης 3^{ης} επαναληπτικής δόσης tD3(min) σε άνδρες και γυναίκες της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

tD3(min)	Ομάδα I	Ομάδα II	p
Άνδρες			
No ασθενών	7	8	0,1
ΜΟ	33,00	49,75	
ΤΑ	15,00	25,01	
ΤΣ	5,67	8,84	
CI(-95%)-(+95%)	19,13–46,87	28,84–70,66	
Γυναίκες			
No ασθενών	5	2	0,7
ΜΟ	36,20	32,00	
ΤΑ	14,45	7,07	
ΤΣ	6,46	5,00	
CI(-95%)-(+95%)	18,26–54,14	-31,53–95,53	



Διάρκεια δράσης 4^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 30: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για διάρκεια δράσης 4^{ης} επαναληπτικής δόσης tD4(min) σε άνδρες και γυναίκες της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

tD4(min)	Ομάδα I	Ομάδα II	p
Άνδρες			
No ασθενών	4	5	0,8
ΜΟ	41,50	39,00	
ΤΑ	17,29	19,75	
ΤΣ	8,65	8,83	
CI(-95%)-(+95%)	13,99–69,01	14,48-63,52	
Γυναίκες			
No ασθενών	3	1	0,9
ΜΟ	29,33	30,00	
ΤΑ	4,73		
ΤΣ	2,73		
CI(-95%)-(+95%)	17,59 –41,07		

Διάρκεια δράσης 5^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 31: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για διάρκεια δράσης 5^{ης} επαναληπτικής δόσης tD5(min) σε άνδρες και γυναίκες της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

tD5(min)	Ομάδα I	Ομάδα II	p
Άνδρες			
No ασθενών	4	3	
ΜΟ	46,00	57,33	
ΤΑ	18,20	18,61	
ΤΣ	9,10	10,74	
CI(-95%)-(+95%)	17,04–74,96	11,10-103,56	
Γυναίκες			
No ασθενών	1	1	
ΜΟ	34,00	25,00	
ΤΑ			
ΤΣ			
CI(-95%)-(+95%)			



3.4 Σύγκριση ροκουρόνιου και cis-ατρακούριου ανάλογα με την ηλικία

3.4.1 Χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό, Διάρκεια δράσης, Δείκτης ανάνηψης

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 32,33,34) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CI) για τον χρόνο έως τον μέγιστο αποκλεισμό tO (sec), τη διάρκεια δράσης tD (min), και το δείκτη ανάνηψης tR (min) στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ή < 65 ετών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

Παρατηρήθηκαν οι κάτωθι στατιστικά σημαντικές διαφορές στη διάρκεια δράσης (πίνακας 33)

1. μεταξύ των ασθενών < 65 ετών και ≥ 65 ετών στην ομάδα I ($p=0,0004$)
2. μεταξύ των ασθενών < 65 ετών στην ομάδα I και II ($p=0,0003$)

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη ανάνηψης μεταξύ των ασθενών ηλικίας < 65 ετών και ≥ 65 ετών

Χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό tO (sec)

Πίνακας 32: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για τον χρόνο έως τον μέγιστο αποκλεισμό tO (sec) σε ασθενείς < 65 ετών και ≥ 65 ετών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

	Ομάδα I	Ομάδα II	ρ
tO (sec)			
Ασθενείς < 65 ετών			
No ασθενών	54	55	
ΜΟ	160,83	251,45	0,2
ΤΑ	66,92	59,23	
ΤΣ	9,11	7,99	
CI(-95%)-(+95%)	142,57 – 179,1	235,44- 267,47	
Ασθενείς ≥ 65 ετών			
No ασθενών	21	20	
ΜΟ	158	222	
ΤΑ	49,21	61,87	
ΤΣ	10,74	13,83	
CI(-95%)-(+95%)	135,46 – 180,26	193 – 251	



Διάρκεια δράσης tD(min)

Πίνακας 33: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για διάρκεια δράσης tD (min) σε ασθενείς < 65 ετών και ≥ 65 ετών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

tD(min)	Ομάδα I	Ομάδα II	
Ασθενείς < 65 ετών			
No ασθενών	54	55	
ΜΟ	47,56	59,42	000
ΤΑ	19,37	13,21	
ΤΣ	2,64	1,78	
CI(-95%)-(+95%)	42 – 53	56- 63	
Ασθενείς ≥ 65 ετών			
No ασθενών	21	20	
ΜΟ	63,29	59,50	0,47
ΤΑ	23	10	
ΤΣ	4,96	2,31	
CI(-95%)-(+95%)	53 – 74	55 – 64	

Χρόνος ανάνηψης tR(min)

Πίνακας 34: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για δείκτη ανάνηψης tR (min) σε ασθενείς < 65 ετών και ≥ 65 ετών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

tR(min)	Ομάδα I	Ομάδα II	p
Ασθενείς < 65 ετών			
No ασθενών	54	55	
ΜΟ	27	26	0,14
ΤΑ	10,35	10,14	
ΤΣ	1,41	1,37	
CI(-95%)-(+95%)	24– 29	23- 29	
Ασθενείς ≥ 65 ετών			
No ασθενών	21	20	
ΜΟ	34	28	
ΤΑ	12,43	7,63	
ΤΣ	2,71	1,71	
CI(-95%)-(+95%)	28 – 40	24 – 32	



3.4.2 Διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 35,36,37) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CI) για τη διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ή < 65 ετών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια δράσης της 1^{ης} επαναληπτικής δόσης μεταξύ των ασθενών ηλικίας < 65 ετών και ≥ 65 ετών της ομάδας I ($p=0,01$)

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια δράσης της 2^{ης} επαναληπτικής δόσης

1. μεταξύ των ασθενών < 65 ετών στις ομάδες I και II ($p=0,03$)
2. μεταξύ των ασθενών < 65 ετών και ≥ 65 ετών της ομάδας I ($p=0,03$)

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια δράσης της 3^{ης} επαναληπτικής δόσης (τα p διαβάστηκαν one-tailed, γιατί οι υποθέσεις της έρευνας είχαν συγκεκριμένη κατεύθυνση)

1. μεταξύ των ασθενών < 65 ετών στις ομάδες I και II ($p=0,03$)
2. μεταξύ των ασθενών < 65 ετών και ≥ 65 ετών της ομάδας II ($p=0,035$)

Διάρκεια δράσης 1^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 35: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CI) για διάρκεια δράσης της 1^{ης} επαναληπτικής δόσης tD1(min) σε ασθενείς < 65 ετών και ≥ 65 ετών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο)

tD1(min)	Ομάδα I	Ομάδα II	p
Ασθενείς < 65 ετών			
No ασθενών	30	19	
ΜΟ	27,73	32,68	0,27
ΤΑ	14,95	17,94	
ΤΣ	2,73	4,12	
CI(-95%)-(+95%)	22,15–33,32	24,04-41,33	
Ασθενείς ≥ 65 ετών			
No ασθενών	8	8	
ΜΟ	42,38	28,25	0,07
ΤΑ	16,56	5,60	
ΤΣ	5,86	1,98	
CI(-95%)-(+95%)	28,53 – 56,22	23,57 – 32,93	



Διάρκεια δράσης 2^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 36: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για διάρκεια δράσης της 2^{ης} επαναληπτικής δόσης tD2(min) σε ασθενείς < 65 ετών και ≥ 65 ετών της ομάδας Ι (ροκουρόνιο) και της ομάδας ΙΙ (cis-ατρακούριο)

tD2(min)	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
Ασθενείς < 65 ετών			
No ασθενών	18	9	
ΜΟ	30,78	46,89	0,03
ΤΑ	14,29	24,86	
ΤΣ	3,37	8,29	
CΙ(-95%)-(+95%)	23,67–37,88	27,78-66,00	
Ασθενείς ≥ 65 ετών			
No ασθενών	3	4	
ΜΟ	51,33	30,00	0,1
ΤΑ	17,24	3,92	
ΤΣ	9,96	1,96	
CΙ(-95%)-(+95%)	8,50 – 94,17	23,77 – 36,23	

Διάρκεια δράσης 3^{ης} επαναληπτικής δόσης

Πίνακας 37: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για διάρκεια δράσης της 3^{ης} επαναληπτικής δόσης tD3(min) σε ασθενείς < 65 ετών και ≥ 65 ετών της ομάδας Ι (ροκουρόνιο) και της ομάδας ΙΙ (cis-ατρακούριο)

tD3(min)	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	ρ
Ασθενείς < 65 ετών			
No ασθενών	11	7	
ΜΟ	33,00	53,14	0,03
ΤΑ	14,07	24,87	
ΤΣ	4,24	9,40	
CΙ(-95%)-(+95%)	23,55–42,45	30,14-76,14	
Ασθενείς ≥ 65 ετών			
No ασθενών	1	3	
ΜΟ	49,00	30,00	0,3
ΤΑ		7,00	
ΤΣ		4,04	
CΙ(-95%)-(+95%)		12,61– 47,39	



3.4.3 Δείκτης ανάνηψης για περισσότερες από 2 δόσεις μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού

Οι πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 38) παρουσιάζουν τον μέσο όρο (ΜΟ), την τυπική απόκλιση (ΤΑ), το τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και το όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για το δείκτη ανάνηψης στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ή < 65 ετών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο) που έλαβαν περισσότερες από 2 δόσεις μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις πολυμεταβλητές δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,1$).

Στις μονομεταβλητές δοκιμασίες παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών < 65 ετών της ομάδας I και της ομάδας II ($p=0,03$).

Χρόνος ανάνηψης tR(min)

Πίνακας 38: Μέσος όρος (ΜΟ), τυπική απόκλιση (ΤΑ), τυπικό σφάλμα (ΤΣ) και όριο εμπιστοσύνης (CΙ) για δείκτη ανάνηψης tR (min) σε ασθενείς < 65 ετών και ≥ 65 ετών της ομάδας I (ροκουρόνιο) και της ομάδας II (cis-ατρακούριο) που έλαβαν περισσότερες από 2 δόσεις μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού.

tR(min)	Ομάδα I	Ομάδα II	p
Ασθενείς < 65 ετών			
No ασθενών	16	8	0,1
ΜΟ	29,88	38,62	
ΤΑ	9,66	15,21	
ΤΣ	2,42	5,38	
CΙ(-95%)-(+95%)	25-35	26-51,34	
Ασθενείς ≥ 65 ετών			
No ασθενών	2	4	
ΜΟ	43	27	
ΤΑ	4,24	11,40	
ΤΣ	3,0	5,70	
CΙ(-95%)-(+95%)	5-81	9-45,14	



4.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης με τα αντίστοιχα της διεθνούς βιβλιογραφίας είναι μόνο κατά προσέγγιση δυνατή, διότι παρεμβαίνουν μεθοδολογικές διαφορές, όπως το είδος της αναισθησίας, η δοσολογία, ο καθορισμός της διάρκειας δράσης και αυτόματης ανάνηψης.

Ο μικρότερος χρόνος έως το μέγιστο αποκλεισμό στην ομάδα που έλαβε ροκουρόνιο ($160 \pm 62 \text{ min}$) σε σχέση με τον αντίστοιχο χρόνο στην ομάδα που έλαβε *cis*-ατρακούριο ($243,60 \pm 61 \text{ min}$) υποδεικνύει ταχύτερη έναρξη δράσης του ροκουρονίου. Αυτό σημαίνει ότι παρουσιάζει ένα θεωρητικό αλλά και πρακτικό πλεονέκτημα ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου η διασωλήνωση της τραχείας προβλέπεται εύκολη.^{144,177} Οι Naguid και συν.,¹⁰⁶ σε πρόσφατη μελέτη τους επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αναφέροντας μέσους χρόνους μέγιστου αποκλεισμού $1,3 \text{ min}$ για το ροκουρόνιο και $2,4 \text{ min}$ για το *cis*-ατρακούριο, σε ισοδύναμες πάντα δόσεις ED95 x2.

Παρόμοια με τα προαναφερθέντα ευρήματα αναφορικά με το *cis*-ατρακούριο είναι και εκείνα των Bluestein και συν.⁶⁶ Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι όταν η αρχική δόση του *cis*-ατρακούριου ήταν $0,15 \text{ mg/kg BΣ}$, τότε η μετρούμενη μέση τιμή του χρόνου έως το μέγιστο αποκλεισμό ήταν περίπου $3,4 \text{ min}$.

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Fucks-Buder και συν. σχετικά με το χρόνο έως το μέγιστο αποκλεισμό για το ροκουρόνιο φαίνεται να μη διαφέρουν με τα δικά μας, καθώς ο χρόνος που μεσολαβούσε μέχρι το μέγιστο αποκλεισμό για δόση ροκουρονίου $0,6 \text{ mg/kg BΣ}$ ήταν $148 \pm 32 \text{ sec}$.¹⁴⁴

Σε μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Carrol και συν., συγκρίθηκε ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού του *cis*-ατρακούριου σε σχέση με το ατρακούριο, το βεκουρόνιο, το μιβακούριο και το ροκουρόνιο όταν χορηγήθηκαν σε ισοδύναμες δοσολογίες. Ο μέσος χρόνος που απαιτήθηκε για την εγκατάσταση του μέγιστου αποκλεισμού ήταν για το *cis*-ατρακούριο $3,4 \text{ min}$ και για το ροκουρόνιο $1,0 \text{ min}$.⁶⁴ Οι διαφορές αυτών των ευρημάτων σε σχέση με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι πολύ μικρές και πιθανότατα οφείλονται σε μεθοδολογικές διαφορές.

Η ταχεία έναρξη δράσης του ροκουρονίου φαίνεται και στη μελέτη των Mayer και συν., οι οποίοι συνέκριναν το ροκουρόνιο ($0,6 \text{ mg/kg BΣ}$) με το βεκουρόνιο ($0,08 \text{ mg/kg BΣ}$) υπό αναισθησία με ενφλουράνιο.¹²⁸

Η μέση διάρκεια δράσης της αρχικής δόσης μυοχάλασης ήταν για την ομάδα I και την ομάδα II $51,96 \pm 21 \text{ min}$ και $59,44 \pm 12 \text{ min}$, αντίστοιχα ($p < 0.05$). Όπως είναι σαφές, μεγαλύτερη διάρκεια δράσης παρουσιάζει το *cis*-ατρακούριο. Η διάρκεια



δράσης του ροκουρόνιου πιθανώς μειώνεται λόγω του μεταβολισμού του από το ήπαρ, καθώς και της απέκκρισής του στη χολή, εξαιτίας της λιπόφιλης φύσης του.⁴⁰

Η μεγαλύτερη διάρκεια δράσης του *cis*-ατρακούριου σε σχέση με το ροκουρόνιο επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη των Carril και συν.⁶⁴ Η μέση διάρκεια δράσης για το *cis*-ατρακούριο και το ροκουρόνιο ήταν 41 και 33min, αντίστοιχα. Η μικρή διαφοροποίηση αυτών των ευρήματων από εκείνα της παρούσας μελέτης οφείλεται πιθανότατα και σε αυτή την περίπτωση σε μεθοδολογικές διαφορές, καθώς επίσης και στην προκαλούμενη από το σεβοφλουράνιο παράταση της διάρκειας δράσης των δύο συγκρινόμενων μυοχαλαρωτικών, γεγονός που επιβεβαιώνεται και στη μελέτη των Xue και συν.¹⁴⁸ Στην τελευταία μελέτη, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σεβοφλουράνιο, σε MAC 1,75% για διατήρηση της αναισθησίας, παρατηρήθηκε παράταση της κλινικής διάρκειας δράσης του ροκουρόνιου (0,6mg/kg), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (μέσοι όροι 31,31 και 14,90min, αντίστοιχα).

Ανάλογα είναι και τα ευρήματα της μελέτης των Lowry και συν.. Στη συγκεκριμένη κλινική έρευνα μελετήθηκε η κλινική διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου σε δόση 0,6mg/kg μετά διατήρηση της αναισθησίας με ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο ή με προποφόλη. Η μέση διάρκεια δράσης του ροκουρόνιου, σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο ήταν $45 \pm 13,1$ min, χωρίς όμως να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στις υπό μελέτη ομάδες.⁵³

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ταχύτερη, αλλά όχι στατιστικώς σημαντική, αυτόματη ανάνηψη για το *cis*-ατρακούριο σε σχέση με το ροκουρόνιο ($26,53 \pm 10$ min και $28,59 \pm 11$ min, αντίστοιχα). Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα αντίστοιχα μελέτης των Lighthall και συν., στην οποία συγκρίθηκαν οι χρόνοι αυτόματης ανάνηψης μετά από χορήγηση ροκουρονίου (αρχική δόση 0,9 ή 1,2mg/kgBΣ) και *cis*-ατρακούριου (αρχική δόση 0,15 ή 0,2mg/kgBΣ), σε αναισθησία με οπιοειδή και ισοφλουράνιο. Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.¹⁸⁴

Στη μελέτη των Xue και συν., φαίνεται ότι ο χρόνος αυτόματης ανάνηψης του ροκουρονίου είναι περίπου ίδιος με αυτόν που παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη.¹⁴⁸ Σε ασθενείς που έλαβαν για διατήρηση της αναισθησίας σεβοφλουράνιο, σε MAC 1,75%, η μέση τιμή του δείκτη αυτόματης ανάνηψης του ροκουρόνιου ήταν 25,44.¹⁵

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης των Lowry και συν., στην οποία παρατηρήθηκε παράταση του χρόνου αυτόματης ανάνηψης του ροκουρονίου σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο.⁵³



Παράταση του δείκτη ανάνηψης του ροκουρονίου παρατηρήθηκε και στην μελέτη των Mayer και συν., σε αναισθησία με έναν άλλο πτητικό παράγοντα, με το ενφλουράνιο.¹²⁸

Σε μία άλλη πρόσφατη μελέτη οι Naguid και συν., συνέκριναν το ροκουρόνιο με το cis-ατρακούριο ως προς το δείκτη αυτόματης ανάνηψης.¹⁰⁶ Παρατηρήθηκε ότι το ροκουρόνιο σε δόση ED₉₅×2 παρουσίαζε ταχύτερη ανάνηψη σε σχέση με το cis-ατρακούριο, κατά μέσο όρο κατά 10min, εύρημα το οποίο έρχεται σε αντίθεση με τα υμέτερα αποτελέσματα. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί πιθανώς λόγω της χρησιμοποίησης διαφορετικών αναισθητικών παραγόντων για τη διατήρηση της αναισθησίας.

Στην παρούσα μελέτη, από τη σύγκριση της διάρκειας δράσης των επαναληπτικών δόσεων του ροκουρονίου και του cis-ατρακούριου δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πολυπαραγοντική ανάλυση, αν και παρατηρήθηκε παράταση της διάρκειας δράσης σε κάθε επόμενη επαναληπτική δόση και για τα δύο μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά. Στις μονομεταβλητές όμως δοκιμασίες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της διάρκειας δράσης της 1ης και 2ης επαναληπτικής δόσης ($p < 0.05$), καθώς και μεταξύ της 1ης και 3ης επαναληπτικής δόσης ($p < 0.05$), τόσο στην ομάδα I, όσο και στην ομάδα II.

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας βρέθηκαν λίγες μόνο μελέτες που να αναφέρονται στη διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων των δύο μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών.

Οι Khuenl-Brady και συν., οι οποίοι σε αναισθησία με αλοθάνιο, μελέτησαν τη διάρκεια δράσης του ροκουρονίου μετά τρεις επαναληπτικές δόσεις δεν παρατήρησαν σημαντική διαφορά όσον αφορά στη διάρκεια δράσης του.¹⁷⁸

Σε άλλη μελέτη, οι Balsamidis και συν., σε αναισθησία με προποφόλη και ρεμιφεντανύλη, αναφέρουν ότι η διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων του ροκουρονίου κυμαινόταν από 16-20min, χωρίς να παρατηρούνται όμως σημαντικά αθροιστικά φαινόμενα (αύξηση κατά 1min κάθε επόμενης επαναληπτικής δόσης).¹⁷⁷

Τέλος οι Breslin και συν., μελέτησαν τη διάρκεια δράσης δύο ισοδύναμων επαναληπτικών δόσεων ροκουρονίου και cis-ατρακούριου σε αναισθησία με ισοφλουράνιο, O₂ και N₂O. Η διάρκεια δράσης για την 1η και 2η δόση ροκουρονίου ήταν 30±6min και 29±9min αντίστοιχα, ενώ για το cis-ατρακούριο 25±8min και 39±11min, αντίστοιχα. Οι συγγραφείς δεν παρατηρούν στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στη διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων των δύο μυοχαλαρωτικών.⁹⁵

Στην παρούσα μελέτη, σε μια προσπάθεια να εκτιμηθεί η επίδραση των επαναληπτικών δόσεων μυοχάλασης στο δείκτη ανάνηψης, έγινε σύγκριση των



χρόνων ανάνηψης μετά από μια μόνο αρχική δόση και μετά από περισσότερες από δύο επαναληπτικές δόσεις, τόσο στην ομάδα I, όσο και στην ομάδα II.

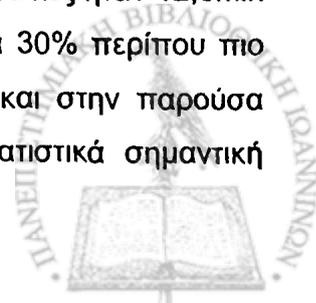
Στις μονομεταβλητές δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας (LSD test) στατιστικά σημαντική παράταση του δείκτη ανάνηψης παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν περισσότερες από δύο επαναληπτικές δόσεις cis-ατρακούριου σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο την αρχική δόση του μυοχαλαρωτικού ($p=0,009$). Ανάλογες έρευνες δε βρέθηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εκτίμηση των ανωτέρω ευρημάτων.

Όσον αφορά στη φαρμακοδυναμική δράση του ροκουρόνιου και του cis-ατρακούριου σε άνδρες και γυναίκες, ο χρόνος έως το μέγιστο αποκλεισμό είναι μικρότερος και στις δύο ομάδες στο γυναικείο πληθυσμό. Στον ίδιο πληθυσμό παρατηρήθηκε παράταση της διάρκειας δράσης της αρχικής δόσης, ιδίως στις γυναίκες που έλαβαν ροκουρόνιο. Όσον αφορά στο δείκτη ανάνηψης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ανδρών και των γυναικών και στις δύο ομάδες.

Με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν εκείνα των Mencke και συν.¹⁷⁹ Οι συγγραφείς αυτοί μελέτησαν 20 άνδρες και 20 γυναίκες που έλαβαν για μυοχάλαση 0,45mg/kg ΒΣ ροκουρόνιο. Για τη διατήρηση της αναισθησίας δόθηκαν προποφόλη και ρεμιφεντανύλη σε συνεχή στάγδην έγχυση. Ο χρόνος που μεσολάβησε έως το μέγιστο αποκλεισμό ήταν για τους άνδρες και τις γυναίκες 211 ± 56 sec και 168 ± 65 sec, αντίστοιχα ($p<0,05$). Η διάρκεια δράσης ήταν 17 ± 5 min και 23 ± 5 min αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης ανάνηψης 9 ± 3 min και 9 ± 4 min, αντίστοιχα.

Σε μία άλλη μελέτη τους οι Mencke και συν.,¹⁶⁹ αναφέρουν ότι στις γυναίκες απαιτείται μικρότερη συνολική δόση ροκουρόνιου σε σχέση με τους άνδρες προκειμένου να επιτευχθεί ο ίδιος βαθμός νευρομυϊκού αποκλεισμού, ενώ φαίνεται ότι και ο χρόνος εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού είναι επίσης μικρότερος στις γυναίκες.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα αντίστοιχα της μελέτης των Xue και συν..¹⁴⁹ Στην εργασία τους αυτή οι συγγραφείς μελέτησαν τη φαρμακοδυναμική του ροκουρόνιου (δόση 400 μ g/kg ΒΣ) σε 30 άνδρες και 30 γυναίκες, ηλικίας 17-52 ετών. Η διατήρηση της αναισθησίας επιτεύχθηκε με χορήγηση μίγματος 60% N₂O και 40% O₂, και στάγδην ενδοφλέβια έγχυση θειοπεντάλης. Η μέση διάρκεια δράσης για τους άνδρες και τις γυναίκες ήταν 12,5min και 18,5min, αντίστοιχα. Οι γυναίκες δηλαδή αποδείχτηκαν κατά 30% περίπου πιο ευαίσθητες στο ροκουρόνιο σε σχέση με τους άνδρες. Όπως και στην παρούσα μελέτη έτσι και στην περίπτωση αυτή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική



διαφορά στο δείκτη ανάνηψης μεταξύ ανδρών και γυναικών (12,2min και 14,2min, αντίστοιχα).

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας δε βρέθηκαν ανάλογες μελέτες για το cis-ατρακούριο, οι οποίες να μας επιτρέπουν μια συγκριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Ο ακριβής λόγος της διαφορετικής φαρμακοδυναμικής των δύο υπό μελέτη μυοχαλαρωτικών, και ιδιαίτερα του ροκουρόνιου, στα δύο φύλα δεν είναι ξεκάθαρος. Πιθανώς να συσχετίζεται με τις διαφορές στη σύνθεση του σώματος, στον όγκο κατανομής, στη συγκέντρωση των πρωτεϊνών του πλάσματος κ.τ.λ.. Η μεγαλύτερη μυϊκή μάζα στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες αποτελεί μια πιθανή εξήγηση.^{170,179} Ο όγκος κατανομής των υδατοδιαλυτών μυοχαλαρωτικών μειώνεται καθώς αυξάνεται η μάζα του λιπώδους ιστού, κάτι που πολύ πιθανών συμβαίνει στο γυναικείο πλυθησμό.¹⁷¹ Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται μικρότερη δόση μυοχαλαρωτικού για να επιτευχθεί ο ίδιος βαθμός νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Στατιστικά σημαντική παράταση της διάρκειας δράσης της πρώτης επαναληπτικής δόσης παρατηρήθηκε στις γυναίκες της ομάδας Ι σε σχέση με τους άνδρες (35,32 και 26,32min, αντίστοιχα) ($p < 0,05$). Για τις ακόλουθες επαναληπτικές δόσεις παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διάρκεια δράσης στον γυναικείο πληθυσμό σε σχέση με τον ανδρικό, χωρίς όμως τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά. Στη διεθνή βιβλιογραφία δε βρέθηκαν ανάλογες μελέτες.

Η σύγκριση των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων των επαναληπτικών δόσεων του cis-ατρακούριου στα δύο φύλα έδειξε παράταση της διάρκειας δράσης του στον ανδρικό πληθυσμό. Ανάλογες έρευνες στη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχουν βρεθεί.

Όσον αφορά στην επίδραση της ηλικίας στα φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά του ροκουρόνιου και του cis-ατρακούριου, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο έως το μέγιστο αποκλεισμό στους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών σε σχέση με τους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών, τόσο για το ροκουρόνιο (158 και 160,83sec, αντίστοιχα), όσο και για το cis-ατρακούριο (222 και 251,45sec, αντίστοιχα) ($p > 0,05$).

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης για το χρόνο έως το μέγιστο αποκλεισμό του ροκουρόνιου επιβεβαιώνονται και από τη μελέτη των de Almeida και συν..¹⁷² Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο έως το μέγιστο αποκλεισμό μετά από χορήγηση ροκουρόνιου σε δόση 0,6mg/kg σε ηλικιωμένους και νέους ασθενείς. Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης των Matteo και συν..¹⁷³

Σε μια άλλη όμως μελέτη, των Bevan και συν.,¹⁵⁰ παρατηρήθηκε μεγαλύτερος χρόνος έως το μέγιστο αποκλεισμό για το ροκουρόνιο στους ηλικιωμένους ασθενείς



σε σχέση με τους νεότερους, μετά από εισαγωγή στην αναισθησία με πεντοθάλη, φεντανύλη και χορήγηση τμηματικών δόσεων ροκουρονίου. Η διαφοροποίηση αυτών των ευρημάτων από εκείνα της παρούσας μελέτης οφείλεται πιθανότατα στη χορήγηση του ροκουρονίου σε τμηματικές δόσεις και όχι σε μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση.

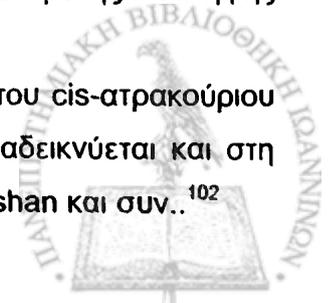
Αντίθετα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, όσον αφορά στο χρόνο έως το μέγιστο αποκλεισμό του *cis*-ατρακούριου, είναι εκείνα της μελέτης των Ornstein και συν.. Παρατηρήθηκε στατιστικά μεγαλύτερος χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό μετά από χορήγηση *cis*-ατρακούριου 0,1mg/kg στους ηλικιωμένους ασθενείς (3,4min) σε σχέση με τους νεότερους (2,5min). Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης αναφέρουν ως πιθανή εξήγηση της διαφοράς αυτής την ύπαρξη μιας λιγότερο δυναμικής κυκλοφορίας στους ηλικιωμένους ασθενείς.¹⁰¹ Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης των Sosooshan και συν.¹⁰²

Όπως αποδεικνύεται από τα ανωτέρω, στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με το χρόνο έως το μέγιστο αποκλεισμό και για τα δύο μυοχαλαρωτικά, πιθανότατα λόγω μεθοδολογικών διαφορών, όσον αφορά στην εισαγωγή στην αναισθησία, τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης του εκάστοτε μυοχαλαρωτικού.

Στην παρούσα μελέτη στατιστικά σημαντική παράταση της διάρκειας δράσης του ροκουρονίου παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών σε σχέση με αυτούς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών (μέσος όρος 63,29min και 47,56min, αντίστοιχα)($p < 0,05$). Κάτι ανάλογο δεν παρατηρήθηκε για τους ασθενείς στην ομάδα II. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε επίσης και στη διάρκεια δράσης της αρχικής δόσης του ροκουρονίου και του *cis*-ατρακούριου στους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών ($47,56 \pm 19$ min και $59,42 \pm 13$ min, αντίστοιχα) ($p < 0,05$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη αυτόματης ανάνηψης μεταξύ των ασθενών ηλικίας μικρότερης των 65ετών και μεγαλύτερης των 65ετών και για τα δύο μυοχαλαρωτικά.

Με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης για τη φαρμακοδυναμική του *cis*-ατρακούριου σε σχέση με την ηλικία, συμφωνούν και εκείνα της προαναφερθείσας μελέτης των Ornstein και συν..¹⁰¹ Σε αναισθησία με ισοφλουράνιο 0,7% και χορήγηση *cis*-ατρακούριου σε δοσολογία 0,1mg/kg, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη διάρκεια δράσης του και το δείκτη αυτόματης ανάνηψης στους ηλικιωμένους και στους νεότερους ασθενείς.

Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια δράσης του *cis*-ατρακούριου στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς καταδεικνύεται και στη μελέτη των Puhlinger και συν.,¹⁷⁴ καθώς και σε αυτή των Sosooshan και συν..¹⁰²



Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται ελάχιστες διαφορές στη φαρμακοδυναμική του *cis*-ατρακούριου μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών, γεγονός που εξηγεί την απουσία σημαντικά στατιστικών διαφορών όσον αφορά τόσο στη διάρκεια δράσης του, όσο και στο δείκτη αυτόματης ανάνηψης σε αυτούς τους ασθενείς.^{79,101,102,176} Επαναληπτικές δόσεις του φαρμάκου δεν προκαλούν συσσώρευση. Ο δείκτης αυτόματης ανάνηψης δεν επηρεάζεται από τη συνολικά χορηγούμενη δόση του φαρμάκου και από τη διάρκεια της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσής του.⁸⁰

Στατιστικώς σημαντική παράταση της διάρκειας δράσης του ροκουρόνιου στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σχέση με τους νεότερους, παρατηρήθηκε και στη μελέτη των de Almeida και συν.¹⁷² Σε αναισθησία με φεντανύλη, μίγμα N₂O σε O₂ και ενφλουράνιο 0,8% και χορήγηση ροκουρόνιο σε δόση 0,6mg/kg, παρατηρήθηκε παράταση της διάρκειας δράσης του μυοχαλαρωτικού στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης των Matteo και συν.¹⁷³

Νευρομυϊκοί αποκλειστές των οποίων η απέκκριση και η κάθαρση εξαρτώνται από την ηπατική και νεφρική λειτουργία, όπως συμβαίνει με το ροκουρόνιο, μπορεί να εμφανίσουν παράταση της διάρκειας δράσης τους στους ηλικιωμένους ασθενείς. Επίσης οι αλλαγές στη καρδιακή παροχή, η μείωση της μυϊκής μάζας και η αύξηση του λιπώδους ιστού με την αύξηση της ηλικίας μπορούν να επηρεάσουν την κατανομή του ροκουρόνιου.⁷⁹

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά μικρότερη διάρκεια δράσης του *cis*-ατρακούριου στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σχέση με το ροκουρόνιο ($p < 0,05$), γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη των Alain και συν.¹⁷⁵ Οι συγγραφείς συνέκριναν τη διάρκεια δράσης του *cis*-ατρακούριου (δόση 0,1mg/kg) και του ροκουρόνιου (δόση 0,6mg/kg) σε ηλικιωμένους ασθενείς υπό αναισθησία με σεβοφλουράνιο και μίγμα N₂O/O₂. Η διάρκεια δράσης των δύο μυοχαλαρωτικών ήταν 37-81min και 33-119min, αντίστοιχα.

Στατιστικώς σημαντική παράταση της διάρκειας δράσης της 1^{ης} και της 2^{ης} επαναληπτικής δόσης του ροκουρόνιου παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σχέση με τους νεότερους (μέσες τιμές 27,73 και 42,38min, και 30,78 και 51,33min, αντίστοιχα). Στην ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας δε βρέθηκαν μελέτες που να ασχολούνται με τη διάρκεια δράσης των επαναληπτικών δόσεων του ροκουρόνιου σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική παράταση της διάρκειας δράσης της 2^{ης} και της 3^{ης} επαναληπτικής του *cis*-ατρακούριου σε σχέση με το ροκουρόνιο στους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών (46,89±25 και



30,78±14min, και 53,14±25 και 33,00±14min, αντίστοιχα) ($p<0,05$). Σχετικές μελέτες δεν ανευρέθηκαν στην ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Επίσης όσον αφορά στην επίδραση των επαναληπτικών δόσεων στο δείκτη ανάνηψης των δύο υπό μελέτη μυοχαλαρωτικών στατικά σημαντική διαφορά στις μονομεταβλητές δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών ηλικίας μικρότερης των 65 ετών της ομάδας του ροκουρονίου και της ομάδας του cis-ατρακουρίου ($p=0,03$). Στην ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας δεν βρέθηκαν σχετικές έρευνες.

Συμπερασματικά το ροκουρόνιο εμφανίζει μικρότερο χρόνο έως το μέγιστο αποκλεισμό και μικρότερη διάρκεια δράσης από το cis-ατρακούριο. Επίσης η διάρκεια δράσης του ροκουρονίου είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες και στους ηλικιωμένους ασθενείς, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη χρήση νευροδιεγέρτη για τον έλεγχο του αποκλεισμού όταν το συγκεκριμένο μυοχαλαρωτικό χρησιμοποιείται στους πληθυσμούς αυτούς. Τα φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά του cis-ατρακούριου δε φαίνεται να τροποποιούνται ανάλογα με το φύλο ή την ηλικία, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσολογίας σε αυτές τις ομάδες των ασθενών.



5.0 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ροκουρόνιο και το cis-ατρακούριο είναι δύο μέσης διάρκειας δράσης μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά που χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημέρα κλινική πράξη.

Τα ουσιώδη συμπεράσματα της μελέτης μας είναι τα ακόλουθα:

- Μετά από χορήγηση ισοδύναμων δόσεων των δύο υπό μελέτη μυοχαλαρωτικών, το ροκουρόνιο εμφανίζει ταχύτερη έναρξη δράσης σε σχέση με το cis-ατρακούριο. Κάτι τέτοιο σημαίνει ότι το ροκουρόνιο παρουσιάζει ένα θεωρητικό αλλά και πρακτικό πλεονέκτημα στις περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία.
- Το cis-ατρακούριο εμφανίζει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από το ροκουρόνιο σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο.
- Το cis-ατρακούριο παρουσιάζει ταχύτερη, αλλά όχι στατιστικώς σημαντική, αυτόματη ανάνηψη σε σχέση με το ροκουρόνιο.
- Τόσο το ροκουρόνιο, όσο και το cis-ατρακούριο εμφανίζουν, σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο, μικρή παράταση της διάρκειας δράσης των επαναληπτικών τους δόσεων.
- Και τα δύο μυοχαλαρωτικά εμφανίζουν μικρότερο χρόνο έως το μέγιστο αποκλεισμό στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες.
- Το ροκουρόνιο εμφανίζει παράταση της διάρκειας δράσης τόσο της αρχικής, όσο και των επαναληπτικών του δόσεων στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες.
- Τόσο το ροκουρόνιο, όσο και το cis-ατρακούριο δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη ανάνηψής τους μεταξύ των ανδρών και των γυναικών.
- Τα δύο μυοχαλαρωτικά δεν εμφανίζουν διαφορά στο χρόνο εγκατάστασης του μέγιστου αποκλεισμού στους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών σε σχέση με τους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών.
- Το ροκουρόνιο εμφανίζει παράταση της διάρκειας δράσης του στους ηλικιωμένους ασθενείς.
- Τα δύο μυοχαλαρωτικά δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη αυτόματης ανάνηψής τους μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών.



The first part of the document discusses the general principles of the law of contract, which are based on the freedom of contract and the sanctity of contracts. It is stated that the law of contract is a branch of the law of tort, and it is concerned with the legal consequences of the breach of a contract. The document then proceeds to discuss the elements of a contract, which are offer, acceptance, and consideration. It is stated that a contract is a promise or set of promises for which the law provides a remedy. The document also discusses the types of contracts, such as express and implied contracts, and the effect of the breach of a contract.

The second part of the document discusses the law of tort, which is concerned with the legal consequences of the breach of a duty of care. It is stated that the law of tort is a branch of the law of contract, and it is concerned with the legal consequences of the breach of a duty of care. The document then proceeds to discuss the elements of a tort, which are duty of care, breach of duty, and damage. It is stated that a tort is a wrongful act or omission which causes damage to another person. The document also discusses the types of torts, such as negligence and intentional torts, and the effect of the breach of a duty of care.



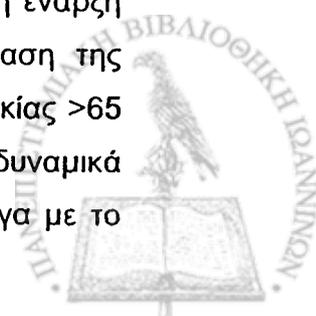
6.0 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση των φαρμακοδυναμικών παραμέτρων του ροκουρόνιου και του cis-ατρακούριου σε χειρουργικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο 2%.

Υλικό και Μέθοδος. Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 150 ασθενείς, ASA I και II, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη και φαιντανύλη χορηγήθηκαν ισοδύναμες δόσεις ED₉₅×2 από κάθε μυοχαλαρωτικό της μελέτης. Στην ομάδα A χορηγήθηκε ροκουρόνιο (αρχική δόση 0,6mg/kg), ενώ στην ομάδα B cis-ατρακούριο (αρχική δόση 0,15mg/kg). Δόση συντήρησης χορηγούνταν κατά την επαναφορά της T1 στο 25%. Μελετήθηκαν ο χρόνος έναρξης δράσης, η διάρκεια δράσης της αρχικής και των επαναληπτικών δόσεων και ο χρόνος αυτόματης ανάνηψης για τα δύο μυοχαλαρωτικά κατά τη διάρκεια αναισθησίας με σεβοφλουράνιο 2% και φεντανύλη. Η παρακολούθηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού έγινε με περιφερικό νευροδιεγέρτη.

Αποτελέσματα. Οι χρόνοι έως το μέγιστο αποκλεισμό 160(62) sec για το ροκουρόνιο και 243,60(60) sec για το cis-ατρακούριο διαφέρουν μεταξύ τους σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p < 0.001$). Η διάρκεια δράσης της αρχικής δόσης για τα δύο συγκρινόμενα μυοχαλαρωτικά 51,96(21) min και 59,44(12) min, αντίστοιχα παρουσιάζει επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$). Όσον αφορά το χρόνο αυτόματης ανάνηψης δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά. Μελετώντας την επίδραση του φύλου στις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους των δύο μυοχαλαρωτικών, παρατηρήθηκε παράταση της διάρκειας δράσης της αρχικής δόσης στις γυναίκες της ομάδας A σε σχέση με τους άνδρες της ίδιας ομάδας {43,53(15) min και 59(23) min, αντίστοιχα} ($p < 0.001$). Σημαντικές διαφορές δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ ανδρών και γυναικών της ομάδας B. Στη σύγκριση των δύο μυοχαλαρωτικών σε σχέση με την ηλικία, παρατηρήθηκε ότι η διάρκεια δράσης της αρχικής δόσης του ροκουρόνιου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σχέση με τους νεότερους {47,56(19) min και 63,29(23) min, αντίστοιχα} ($p < 0.001$). Ο δείκτης αυτόματης ανάνηψης και για τα δύο μυοχαλαρωτικά δεν παρουσίασε καμία ουσιαστική διαφορά σε σχέση με την ηλικία.

Συμπερασματικά αναφέρουμε ότι το ροκουρόνιο εμφανίζει ταχύτερη έναρξη και μικρότερη διάρκεια δράσης σε σχέση με το cis-ατρακούριο. Παράταση της δράσης του ροκουρόνιου παρατηρείται στις γυναίκες και στους ασθενείς ηλικίας >65 ετών, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη. Τα φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά του cis-ατρακούριου δε φαίνεται να τροποποιούνται ανάλογα με το



φύλο ή την ηλικία, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε αυτές τις ομάδες των ασθενών.



7.0 SUMMARY

Comparison of neuromuscular blockade of two non-depolarizing neuromuscular blocking agents, rocuronium and cis-atracurium in surgical patients.

Sofia Ralli

Aim of the present study is to compare the pharmacodynamic variables of rocuronium bromide and cis-atracurium during anaesthesia with sevoflurane 2% and fentanyl.

Material and Method. One hundred and fifty patients were randomly assigned in two groups. After induction of anaesthesia with propofol and fentanyl, equipotent doses $ED_{95} \times 2$ of two comparable neuromuscular blocking agents administered one in each group. Patients in group I received rocuronium (initial dose 0,6mg/kg) and patients in group II received cis-atracurium (initial dose 0,15mg/kg). Maintenance dose (20% of the initial dose) was administered when the recovery of T1 was 25%. The time of onset, the duration of action of the initial and of the subsequent doses and the time of recovery were measured for both neuromuscular blocking agents. The neuromuscular block was evaluated with TOF-Guard INMT (Organon Teknika NV, Belgium).

Results. The time of onset [mean time (standard deviation)] was 160(62)sec for rocuronium and 243,60(60)sec for cis-atracurium ($p < 0.05$). The duration of action of the first dose was 51,96(21) min και 59,44(12) min, respectively ($p < 0.05$). The recovery time was similar in groups I and II. The effects of gender in the pharmacodynamic properties of these two neuromuscular blocking agents were also studied. The duration of action was significantly prolonged in female than in male patients of group I {43,53(15) min and 59(23)min, respectively} ($p < 0.05$). No significant differences between female and male patients in group II were found. The influence of age in the pharmacodynamic properties of the neuromuscular blockers was also studied. The duration of action of the initial dose of rocuronium was significantly longer in patients aged ≥ 65 years old than in younger ones {47,56(19) min and 63,29(23) min, respectively} ($p < 0.05$). Recovery time did not present significant differences between young and elderly patients. No other statistically significant differences between young and elderly patients in group II were found.

Conclusions. Rocuronium presents a more rapid onset and a shorter duration of action compared with cis-atracurium. Furthermore its duration of action is significantly



prolonged in female and elderly patients, fact that should be considered when it is used. The pharmacodynamic variables of cis-atracurium do not present significant differences induced by age or sex. We suggest that its usual dosages should not be changed in these patients.



8.0 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Παπαδόπουλος Γ. Η εξέλιξη της αναισθησιολογίας. University Studio Press Θεσσαλονίκη 1999; σελ. 77-83.
2. Bisset NG: War and hunting poisons of the New World. Part. Notes of the early history of curare. J Ethnopharmacol. 1992 Feb; 36(1):1-26
3. Atkinson RS, Rushman GB, Alfred Lee J: Τα μυοχαλαρωτικά εις την αναισθησιολογίαν. Επίτομος Αναισθησιολογία. Τόμος 1^{ος}. 8^η έκδοση. Εκδόσεις Παρισιάνου 1979; σελ. 340-343.
4. Bernard C, C.R.Soc.boil., Paris, 1951, 2, 195; Lecon sur les Effets des Substances Toxiques et Medicamenteuses, 1851, Paris: Bailliere
5. Carman JA: Anaesthesia, 1968, 23, 706
6. Dale HH: J Pharmac Exp Ther. 1914, 6, 147
7. Bennett AE: J Am med Ass, 1940, 114, 322
8. Wintersteiner O, Dutcher JD: Science, 1943, 97, 467
9. Mallison FB: Lancet, 1945, 2, pp 75
10. Organe GSW, Paton WDM, Zaimis EJ: Lancet, 1949, 1, 21
11. Beecher HK, Todd DP: A study of the deaths associated with anesthesia and surgery, based on a study of 599548 anesthetics in ten institutions. Ann Surg 140: 2, 1954; 67-69
12. Hugh W, Kissling P: Schweiz med Wschr, 1961, 91,445
13. Baird WLM, Reid AM: Br J Anaesth, 1967, 37, 775
14. Τσαγκουριάς Μ: Μη Αποπολωτικά Μυοχαλαρωτικά. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής. Τεύχος 7, Τόμος 3, Δεκέμβριος 1993



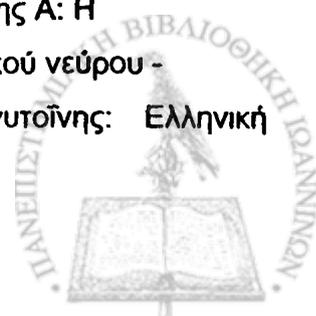
15. Waterton C: Experiments in London of the wourali poison. Wanderings in South America, 4th ed. London, B.Fellows; 74-76, 1839
16. Langley JN: Croonian lecture, 1906. On nerve endings and on special excitable substances in cells. Proc R Soc (London) Ser B Biol Sci 1096:78,170
17. West R: Curare in man. Proc Royal Society Medicine: 1107-1116, 1932
18. Bennett AE: Prevention of traumatic complications in convulsive shock therapy by curare JAMA 114: 322, 1940
19. Griffith HR, Johnson GE: The use of curare in general anesthesia. Anesthesiology 3; 418-420, 1942
20. Miller RD, Savarese JJ: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists: *In* Miller RD (ed) Anesthesia, ed.3 (International Textbook of Anesthesia, vol.1) New York, Churchill Livingstone, 1990, p.389-435
21. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, et al: Clinical pharmacology of doxacurium chloride (BWA938U): A new long-acting nondepolarizing muscle relaxant. Anesthesiology 69:472-486, 1988
22. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al: The clinical and neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B 1090U): A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. Anesthesiology 68:723-732, 1988
23. Bennett MR: The concept of transmitter receptors: 100 years on. Neuropharmacology, 2000 Feb 14; 39 (4):523-46
24. Foldes FF: Anesthesia before and after curare. Anaesthesiol Reanim. 1993; 18(5):128-31
25. Buzello W, Diefenbach C: Curare and its successors. A 50-years evolution. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1992 Aug; 27(5): 290-9
26. Tuba Z, Maho S, Vizi ES: Curr Med Chem. 2002 Aug; 9(16):1507-36



27. Churchill-Davidson HC, Wylie: Neuromuscular blocking drugs *In A Practice of Anaesthesia*. 4th ed. Philadelphia-London-Toronto 1978. WB Saunders Company; 867-903 .
28. Heinrich M, Gibbon S: Ethnopharmacology in drug discovery: an analysis of its role and potential contribution. *J Pharm Pharmacol*. 2001 Apr; 53(4):425-32
29. Bevan DR: Anaesthesia research is important. *Eur J Anaesth* 2001, 18(Suppl.23): 16-20
30. Cousin MT: Vulpian and not Claude Bernard first proposed the hypothesis of the motor end-plate as the site of action of curare. *Anesthesiology* 2002; 97: 527-8
31. Nedergaard OA: Curare: The Flying Death. *Pharmacol and Toxicol* 2003, 92, 154-155
32. Brown DL, Brock-Utne JG: The first structure-function approach to drug design in anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52: 1202-1204
33. McKenzie AG: Prelude to pancuronium and vecuronium. *Anaesthesia*, 2000; 55: 551-556
34. Birmingham AT: Fifth W.D.M.Paton memorial lecture. Waterton and Wouralia. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1685-1689
35. Moore EW, Hunter JM: The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *Br J Anaesth* 2001; 87:912-925
36. Λίλα Παπαδημητρίου-Παπακώστα: Αναισθησιολογία-Ανάληψη: Τόμος 1; σελ. 115-146
37. Νευρομυϊκή λειτουργία και αποκλεισμός. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής 1993 ΕΑΕΙΒΕ; σελ. 90-99
38. Παπαδόπουλος Γ: Μυοχαλαρωτικά. Στοιχεία Περιεγχειρητικής Ιατρικής. University Studio Press Θεσσαλονίκη 2002; σελ. 78-86
39. Gullen SC, Larson CP Jr (eds): *Essentials of Anesthetic Practice*. Chicago, Year Book Medical, 1974.



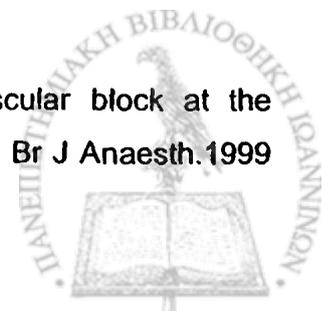
40. Ronald D. Miller, Savarese JJ: pharmacology of muscles relaxants and their antagonists: *In* Miller RD Anesthesia, ed.5 New York, Churchill Livingstone, 2000, p.412-490
41. Atkinson RS, Rushman GB, Lee J Alfred: A synopsis of anaesthesia, 10th ed, Bristol, Wright, 1987, 255-290
42. Ramsey FM: Basic pharmacology of neuromuscular blocking agents. *Anesth Clin North Am* 11: 1993, 219-23.
43. Tuba Z, Maho S, Vizi ES: Synthesis and structure–activity relationships of neuromuscular blocking agents. *Curr Med Chem* 2002 Aug; 9(16): 1507-36
44. Bowman WC: Pharmacology of neuromuscular function. 2nd edition, Wright London 1990
45. Standaert FG: Neuromuscular physiology: Anesthesia 3rd edition. Edited by Miller RD. New York, Churchill-Livingstone 659-684, 1990
46. Bowman WC: Anatomy and pharmacology of neuromuscular transmission. Refresher course, Lectures of 10th World Congress of Anaesthesiologists. B. 501, 1992
47. Marx J: Getting it together at the synapse. *Science* 258: 1304-1306, 1992
48. Hall ZW, Sanes JR: Synaptic Structure and Development: The Neuromuscular Junction. *Cell* 72S: 99-121, 1993
49. Βαλασαμίδης Δ: Ανατομία και Φυσιολογία της Νευρομυϊκής Σύναψης, Παρακολούθηση της Νευρομυϊκής Λειτουργίας: Συνεχιζόμενη Εκπαίδευση στην Αναισθησιολογία: Ε. Α. Ε. Ι. Β. Ε.: 2004; 35-57
50. Βασιλάκος Δ, Γαληνού Β, Γκιάλα Μ, Πεφτουλίδου Μ, Σταυράκης Α: Η επίδραση του ατρακουρίου σε νευρομυϊκό παρασκεύασμα (φρενικού νεύρου - ημιδιαφράγματος) επίμυος μετά από χρόνια λήψη διφαινυτοΐνης: *Ελληνική Αναισθησιολογία* 1982;12(16): 89-93



51. Βασιλάκος Δ, Ματσαρίδου Ε, Παρλαπάνη Α, και συν: Παράταση του χρόνου δράσης της σουκκυνιλοχολίνης και του πανκουρονίου από τη νιφεδιπίνη: Ελληνική Αναισθησιολογία (23): 2 : 1989 : 96-100
52. Deneris ES, Connoly H, Rogers SW: Pharmacological and functional diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. TIPS. 1991: 12: 34.
- 53 .Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, et al: Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane and intravenous anaesthesia. Anesth Analg 1998 Oct; 87(4): 936-40
54. Bryson HM, Faulds D: Cisatracurium besilate: A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice. Drugs 1997: 53: 848-886
55. Wulf H, Kahl M, Ledowski T: Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane and total i.v. anaesthesia. Br J Anaesth 1998: 80: 308-312
56. Clendenen SR, Harper JV, Wharen RE, et al: Anaphylactic reaction after cisatracurium. Anaesthesiology 1997: 87: 690-692
57. Kim KS, Chung CW, Shin WJ: Cisatracurium neuromuscular block at the adductor pollicis and the laryngeal adductor muscles in humans. Br J Anaesth 1999 Sep; 83(3): 483-484
58. Hoffmann W, Schwarz U, Ruoff M, et al: Effects of priming technique on onset profile of cisatracurium. Anaesthesiol Reamin. 1999: 24(5): 130-3
59. Koegin MH, Edwards LT: Cisatracurium-induced neuromuscular blockade in anticonvulsant treated neurosurgical patients. J Neurosurg Anesthesiol 2000 Oct; 12(4): 314-8
60. Gammu G, de Baerdemaeker L, den Blauwen N, et al: Postoperative residual curarization with cisatracurium and rocuronium infusions. Eur J Anaesthesiol. 2002 Feb; 19(2): 129-34



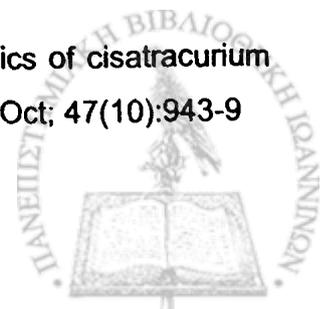
61. Abdulatif M, El Sanabary M: Endophonium antagonism of cisatracurium-induced neuromuscular block: dose requirements in children and adults. *Anaeth Intensive Care*. 2001 Aug; 29(4): 364-70
62. Quattara A, Richard L, Charriere JM, et al: Use of cisatracurium during fast-track cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2001 Jan ;86(1): 130-2
63. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, et al: The effects of cisatracurium on morbidly obese women. *Anesth Analg*. 2004 Oct;99 (4):1090-4
64. Carrol MT, Mirakhur RK, Lowry DW, et al: Neuromuscular blocking effects and train of four fade with cisatracurium: comparison with other nondepolarising relaxants. *Anaesthesia* .1998 Dec: 53(12):1169-73
65. Dhonneur G, Cerf C, Lagneau F, et al: The pharmacokinetics of cisatracurium in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anaesth Analg*. 2001 Aug: 93(2):400-4
66. Bluestein LS, Stinson LW Jr, Lennon RL, et al: Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth*. 1996 Sep: 43(9):925-31
67. Jellish WS, Brody M, Sawicki K, et al: Recovery from neuromuscular blockade after either bolus and prolonged infusions of cisatracurium or rocuronium using either isoflurane or propofol based anesthetics. *Anesth Analg*. 2000 Nov: 91(5):1250-5
68. Kim KS, Chun YS, Chon SU, et al: Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. *Anaesthesia*. 1998 Sep: 53(9):872-8
69. Tran TV, Fiset P, Varin F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium after a short infusion in patients under propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 1998 Nov: 87(5):1158-63
70. Kim KS, Chung CW, Shin WJ: Cisatracurium neuromuscular block at the adductor pollicis and the laryngeal adductor muscles in humans. *Br J Anaesth*.1999 Sep: 83(3):483-4



71. Deepika K, Kenaan CA, Bikhazi GB, et al: Influence of the priming technique on pharmacodynamics and intubating conditions of cisatracurium. *J Clin Anesth.*1999 Nov: 11(7):572-5
72. Berg CM, Heier T, Wilhelmsen V, et al: Rocuronium and cisatracurium-positive skin tests in non-allergic volunteers: determination of drug concentration thresholds using a dilution titration technique. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 May: 47(5):5576-82
73. Krombach J, Hunzelmann N, Koster F, et al: Anaphylactoid reactions after cisatracurium administration in six patients. *Anesth Analg.* 2001 Nov: 93(5):1257-9
74. Briassoulis G, Hatzis T, Mammi P, et al: Persistent anaphylactic reaction after induction with thiopentone and cisatracurium. *Paediatr Anaesth.* 2000:10(4):429-34
75. Fodale V, Pratico C, Girlanda P, et al: Acute motor axonal polyneuropathy after a cisatracurium infusion and concomitant corticosteroid therapy. *Br J Anaesth.* 2004 Feb: 92(2):289-93
76. Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG: Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory? *Anesth Analg.* 2004 Jan; 98(1) : 102-6
77. Suzuki T, Lien CA, Belmont MR, et al: Edrophonium effectively antagonizes neuromuscular block at the laryngeal adductors induced by rapacuronium, rocuronium and cisatracurium, but not mivacurium. *Can J Anaesth.* 2003 Nov; 50(9): 879-85
78. Vanina SV, Trekiva NA, Flerov EV, et al: Modern nondepolarizing myorelaxants in cardiac surgery. *Anesteziol Reanimatol.* 2002 Sep-Oct (5):24-9
79. Cope TM, Hunter JM: Selecting neuromuscular-blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging.*2003; 20(2):125-40
80. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T: Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents? *Drugs.*2001; 61(7):919-42



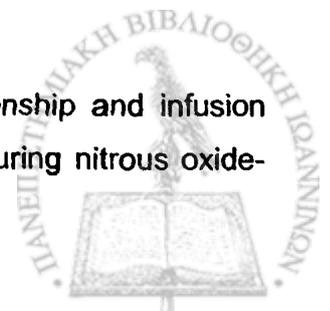
81. Sztark F, Cantini O, Bourdalle-Badie C, et al: Ann Fr Anesth Reanim.2001 May; 20(5) :446-51
82. Pan PH, Moore C: Comparison of cis atracurium-induced neuromuscular blockade between immediate postpartum and nonpregnant patients. J Clin Anesth. 2001 Mar; 13(2):112-7
83. Albert F, Hans P, Bitar Y, et al: Effects of ephedrine on the onset time of neuromuscular block and intubating conditions after cisatracurium: preliminary results. Acta Anaesthesiol Belg. 2000; 51(3):167-71
84. de Rossi L, Fritz H, Klein U: Comparison of cisatracurium-induced neuromuscular block at the masseter and adductor pollicis muscle. Eur J Anaesthesiol. 2000 Sep ;17(9) :583-6
85. Jirasiritham S, Tantivitayatan K, Jirasiritham S: A comparison of the efficacy of cisatracurium and atracurium in kidney transplantation operation. J Med Assoc Thai. 2004 Jan; 87(1):73-9
86. Lirk P, Longato S, Rieder J, et al: Cisatracurium, but not mivacurium, inhibits survival and axonal growth of neonatal and adult rat peripheral neurons in vitro. Neurosci Lett.2004 Jul 22;365(2):153-5
87. Mak PH, Irwin MG: The effect of cisatracurium and rocuronium on cisatracurium precurarization and the priming principle. J Clin Anesth .2004 Mar; 16(2):83-7
88. Della Rocca G, Pompei L, Coccia C, et al: Atracurium, cis atracurium, vecuronium and rocuronium in patients with renal failure. Minerva Anesthesiol .2003 Jul-Aug; 69(7-8):605-11, 612,5
89. Taivainen T, Meakin GH, Meretoja OA, Wirtavuori K, Perkins RJ, Murphy AK, Fisher GR, Waiter MR: Anaesthesia .2000 Nov;55(11):1047-51
90. Miller DR, Wherrett C, Hull K, et al: Cumulation characteristics of cisatracurium and rocuronium during continuous infusion. Can J Anaesth. 2000 Oct; 47(10):943-9



91. Haroun-Bizri S, Maalouli J, Deeb P, et al: Anesthetic management for a patient with myasthenia gravis undergoing coronary artery bypass graft. *Middle East J Anesthesiol.* 2003 Jun; 17(2):299-305
92. Devys JM, Guellec V, Corre A, et al: Neuromuscular blockade monitoring at the corrugator supercillii and ocular myasthenia gravis. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003 Mar;22(3):242-4
93. Baraka AS, Taha SK, Kawkabani NI: Neuromuscular interaction of sevoflurane-cisatracurium in a myasthenic patient. *Can J Anaesth.* 2000 Jun; 47(6):562-5
94. Baraka AS, Siddik S, Kawkabani NI: Cisatracurium in a myasthenic patient undergoing thymectomy. *Can J Anaesth.* 1999 Aug; 46(8):779-82
95. Breslin DS, Jiao K, Habib AS, et al: Pharmacodynamic interactions between cisatracurium and rocuronium. *Anesth Analg.* 2004 Jan; 98(1):107-10
96. Sator-Katzenschlager SM, Oehmke MJ, Kontaratos M, et al: Effect of different doses of cisatracurium on intraocular pressure in sedated patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2002 Nov ;19(11) :823-8
97. Melloni C, Antolini F: Effective dose of cisatracurium. Potentiation by sevoflurane and increasing requirements with age. *Minerva Anesthesiol.* 2000 Mar;66 (3):115-22
98. Puhlinger FK, Heier T, Dodgson M, et al: Double-blind comparison of the variability in spontaneous recovery of cisatracurium and vecuronium-induced neuromuscular block in adult and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Apr; 46(4):364-71
99. Weindlmayr-Goettel M, Gilly H, Kress HG: Does ester hydrolysis change the in vitro degradation rate of cisatracurium and atracurium? *Br J Anaesth.* 2002 Apr; 88(4):555-62
100. Ortiz JR, Perczaz JA, Carrascosa F: Cisatracurium.
101. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS, et al: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients.



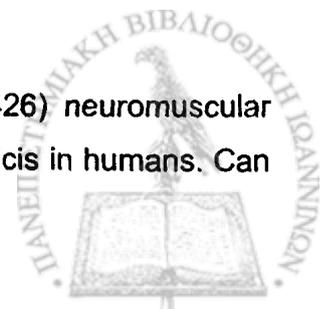
102. Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology*.1996 May;84(5):1083-91
103. Mellinshoff H, Diefenbach C: Die klinische pharmakologie von cisatracurium. *Anaesthetist* .1997 Jun; 46(6):481-5
104. Soukup J, Doenicke A, Hoernecke R, et al: Cisatracurium ein Stereoisomer als "ideales" relaxans? Histaminfreisetzung und Tryptasebestimmung nach bolusapplikation von cisatracurium: ein Vergleich mit Vecuronium. *Anaesthesist* .1997 Jun; 46(6):486-91
105. Fodale V, Santamaria LB: Laudanosine, an atracurium and cis atracurium metabolite. *Eur J Anaesthesiol* .2002 Jul; 19(7):466-73
106. Naguib M, Samarkandi AH, Ammar A, et al: Comparative clinical pharmacology of rocuronium, cisatracurium and their combination. *Anesthesiology*.1999 Aug; 91(2):587-8
107. Diefenbach C, Nigrovic V, Mellinshoff H, et al: Muskelrelaxanzien.Neue Substanzen und neuromuskulares monitoring. *Anaesthesist*.1997 Jan; 46(1):3-13
108. Cammu G, Bossuyt G, De-Baerdemaeker L, et al: Dose requirements and recovery profile of an infusion of cisatracurium during liver transplantation. *J Clin Anesth*. 2002 Mar;14(2):135-9
109. Puhlinger FK, Scheller A, Kleinsasser A, et al: Die wirkung unterschiedlicher primingdosierungen auf die pharmakodynamik von cisatracurium. *Anaesthesist*. 2000 Feb; 49(2):102-5
110. Doenicke A, Czeslick E, Moss J, et al: Onset time, endotracheal intubating conditions and plasma histamine after cisatracurium and vecuronium administration. *Anesth Analg*. 1998; 87:434-8
111. Joost de Ruiter, Mark W.Crawford: Dose-response relationship and infusion requirements of cisatracurium besylate in infants and children during nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesthesiology*. 2001; 94:790-2



112. Thomas Fuchs – Buder: Neue Muskelrelaxanzien. *Anaesthesist*. 1997; 46:350-59
113. Hemmerling TM, Schuettler J, Schwilden H: Desflurane reduces the effective therapeutic infusion rate of cisatracurium more than isoflurane, sevoflurane or propofol. *Can J Anaesth*. 2001; 48(6):532-37
114. Pinard AM, Donati F, Martineau R, et al: Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2003;50:172-178
115. Reich DL, Hollinger I, Harrington DJ, et al: Comparison of cisatracurium and vecuronium by infusion in neonates and small infants after congenital heart surgery. *Anesthesiology*. 2004 Nov;101(5):1122-7
116. Tobias JD: A prospective evaluation of the continuous infusion of cis-atracurium for neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit patient: efficacy and dosage requirements. *Am J Ther*. 1997 Sep-Oct; 4(9-10):287-90
117. Kanji S, Barletta JF, Janisse JJ, et al: Tachyphylaxis associated with continuous cisatracurium versus pancuronium therapy. *Pharmacotherapy*. 2002 Jul; 22 (7):823-30
118. Cammu G, Coddens J, Hendrickx J, et al: Dose requirements of infusions of cisatracurium or rocuronium during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2000 May; 84 (5):587-90
119. Haller G, Gardaz JP, Bissonnette B: Assessment of intubation time and conditions under the influence of rocuronium. *Can J Anaesth*. 1998 Apr; 45 (4):312-6
120. Sparr HJ, Luger TJ, Heidegger T, et al: Comparison of intubating conditions after rocuronium and suxamethonium following "rapid-sequence induction" with thiopentone in elective cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996: 40:425-430
121. Munoz HR, Gonzales AG, Dagnino JA, et al: The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesth Analg* 1997: 85:437-440



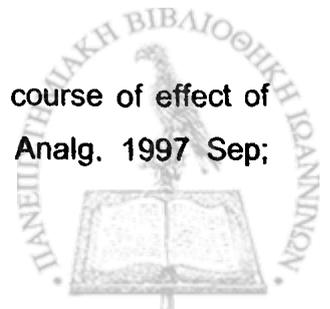
122. Sieber TJ, Zbinden AM, Curatolo M, et al: Tracheal intubation with rocuronium using the "timing principle". *Anesth Analg* 1998; 86: 1137-1140
123. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, et al: Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*. 2001 Apr; 56(4): 312-8
124. Yavascaoglu B, Cebelli V, Kelebek N, et al: Comparison of different priming techniques on the onset time and intubating conditions of rocuronium. *Eur-J-Anaesthesiol*. 2002 Jul; 19(7): 517-21
125. Vuksanaj D, Skjonsby B, Dunbar BS: Neuromuscular effects of rocuronium in children during halothane anaesthesia. *Paediatr-Anaesth*. 1996; 6(4): 277-81
126. Abdulatif M, Mowafi H, al-Ghamdi A, et al: Dose-response relationships for neostigmine antagonism of rocuronium-induced neuromuscular block in children and adults. *Br-J-Anaesth*. 1996 Dec; 77(6): 710-5
127. Ma H, Zhuang X: Selection of neuromuscular blocking agents in patients undergoing renal transplantation under general anesthesia. *Chin-Med-J-(Engl)*. 2002 Nov; 115(11): 1692-6
128. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, et al: Onset and recovery of rocuronium (Org 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br-J-Anaesth*. 1992 Nov; 69(5): 511-2
129. Lam AM, Pavlin EG, Visco E, et al: Rocuronium versus succinylcholine-atracurium for tracheal intubation and maintenance relaxation during propofol anesthesia. *J-Clin-Anesth*. 2000 Sep; 12(6): 449-53
130. Le-Corre F, Plaud B, Benhamou E, et al: Visual estimation of onset time at the orbicularis oculi after five muscle relaxants: application to clinical monitoring of tracheal intubation. *Anesth-Analg*. 1999 Nov; 89(5): 1305-10
131. 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 Sep; 39(7): 665-9



132. Eikermann M, Hunkemoller I, Peine L, et al: Optimal rocuronium dose for intubation during inhalation induction with sevoflurane in children. *Br-J-Anaesth.* 2002 Aug; 89(2): 277-81
133. Thomas R, Smith D, Strike P: Prospective randomised double-blind comparative study of rocuronium and pancuronium in adult patients scheduled for elective 'fast-track' cardiac surgery involving hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2003 Mar; 58(3): 265-71
134. Sparr HJ, Wierda JM, Proost J-H, et al: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium in intensive care patients. *Br-J-Anaesth.* 1997 Mar; 78(3): 267-73
135. Eikermann M, Groeben H, Husing J, et al: Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology.* 2003 Jun; 98(6): 1333-7
136. Gozal Y, Mints B, Drenger B: Time course of neuromuscular blockade with rocuronium in children with intracardiac shunts. *J-Cardiothorac-Vasc-Anesth.* 2002 Dec; 16(6): 737-8
137. De-Haes A, Eleveld DJ, Wierda JM: The relationship between rate of administration of an intubating dose of rocuronium and time to 50% and 90% block at the adductor pollicis muscle. *J-Clin-Monit-Comput.* 2000; 16(3): 219-22
138. Baykara N, Woelfel S, Fine GF, et al: Predicting recovery from deep neuromuscular block by rocuronium in children and adults. *J-Clin-Anesth.* 2002 May; 14(3): 214-7
139. Cheng KI, Chu KS, Chen WC, et al: The train of four ratio decreases to zero in anesthetized children is the guide to achieve a satisfactory intubation condition. *Kaohsiung-J-Med-Sci.* 2002 Jan; 18(1): 23-9
140. Eikermann M, Renzing-Kohler K, Peters J: Sevoflurane augments the degree and speeds the onset of rocuronium evoked neuromuscular blockade in children. *Anesthesiol-Intensivmed-Notfallmed-Schmerzther.* 2001 Dec; 36(12): 754-8



141. Dahaba AA, Schweitzer E, Fitzgerald RD, et al: Equi-lasting doses of rocuronium, compared to mivacurium, result in improved neuromuscular blockade in patients undergoing gynecological laparoscopy. *Can-J-Anaesth.* 2001 Dec; 48(11):1084-90
142. Schramm WM: Effects of rocuronium and vecuronium on intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate in neurosurgical patients. *Br J Anaesth.* 1996 Nov; 77(5):607-11
143. Hernandez-Palazon J, Tortosa JA, Martinez-Lage JF, et al: Rocuronium-induced neuromuscular blockade is affected by chronic phenytoin therapy. *J-Neurosurg-Anesthesiol.* 2001 Apr; 13(2): 79-82
144. Fuchs-Buder T, Schlaich N, Ziegenfuss T: Rocuronium for anesthesia induction in elective procedures. Time course of muscular blockade and intubation after administration of 2-compartment ED95 (0,6 mg/kg) and dose reduction (0,4 mg/kg). *Anaesthesist.* 1999 Mar; 48(3): 164-8
145. Ribeiro FC, Scheiber G, Marichal A: Comparison of time course of neuromuscular blockade in young children following rocuronium and atracurium. *Eur J Anaesthesiol.* 1998 May; 15(3): 310-3
146. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, et al: Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1998 Jun; 45(6): 526-32
147. Xue FS, Liao X, Liu JH, et al: A comparative study of the dose response and time course of action of rocuronium and vecuronium in anesthetized adult patients. *J Clin Anesth.* 1998 Aug; 10(5): 410-5
148. Xue FS, Liao X, Tong SY, et al: Dose-response and time-course of the effect of rocuronium bromide during sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia.* 1998 Jan; 53(1): 25-30
149. Xue FS, Tong SY, Liao X, et al: Dose response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesth Analg.* 1997 Sep; 85(3): 667-71



150. Bevan DR, Fiset P, Balendran P, et al: Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Can J Anaesth.* 1993 Feb; 40(2): 127-32
151. Khuenl-Brady KS: Rocuronium, the "ideal" nondepolarizing muscle relaxant? *Anaesthesist.* 1993 Nov; 42(11): 757-65
152. Rohling RG, Rentsch KM, Beck-Schimmer B, et al: Risk of recurarization during retransfusion of autologous blood withdrawn after injection of muscle relaxants: a comparison of rocuronium and mivacurium. *J Clin Anesth.* 2003 Mar; 15(2): 85-90
153. J.H.Laake, J.-A.Rottingen: Rocuronium and anaphylaxis—a statistical challenge. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1196-1203
154. T.Heier, A.B.Guttormsen: Anaphylactic reactions during induction of anaesthesia using rocuronium for muscle relaxation: A report including 3 cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 775-781
155. Gao L, Ramzan I, Baker B: Rocuronium plasma concentrations during three phases of liver transplantation: relationship with early postoperative graft liver function. *Br-J-Anaesth.* 2002 Jun; 88(6): 764-70
156. Roy JJ, Varin F: Physicochemical properties of neuromuscular blocking agents and their impact on the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J Anaesth.* 2004 Aug; 93(2): 241-8. Epub 2004 May 28
157. True CA, Carter PJ: A comparison of tubocurarine, rocuronium, and cisatracurium in the prevention and reduction of succinylcholine-induced muscle fasciculations. *AANA J.* 2003 Feb; 71(1): 23-8
158. Cammu G, de Baerdemaeker L, den Blauwen N, et al: Postoperative residual curarization with cisatracurium and rocuronium infusions. *Eur J Anaesthesiol.* 2002 Feb; 19(2): 129-34
159. England AJ, Wu X, Richards KM, et al: The influence of cold on the recovery of three neuromuscular blocking agents in man. *Anaesthesia.* 1996 Mar; 51(3): 236-40



160. Beaufort AM, Wierda JM, Belopavlovic M, et al: The influence of hypothermia (surface cooling) on the time-course of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995 Sep; 11:95-106
161. Smeulers NJ, Wierda JM, van den Broek L, et al: Hypothermic cardiopulmonary bypass influences the concentration-response relationship and the biodisposition of rocuronium. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995 Sep; 11:91-4
162. Aziz L, Ono K, Ohta Y, et al: Effect of hypothermia on the in vitro potencies of neuromuscular blocking agents and on their antagonism by neostigmine. *Br J Anaesth.* 1994 Nov; 73(5): 662-6
163. Herweling A, Latorre F, Herwig A, et al: The hemodynamic effects of ephedrine on the onset time of rocuronium in pigs. *Anesth Analg.* 2004 Dec; 99(6): 1703-7
164. Mencke T, Schreiber JU, Knoll H, et al: Women report more pain on injection of a precurarization dose of rocuronium: a randomized, prospective, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 Nov; 48(10): 1245-8
165. Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, et al: Xenon does not prolong neuromuscular block of rocuronium. *Anesth Analg.* 2004 Nov; 99(5): 1398-401
166. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, et al: The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesth Analg.* 2004 Oct; 99(4): 1086-9
167. Tuncali B, Karci A, Tuncali BE, et al: Dilution of rocuronium to 0.5 mg/mL with 0.9% NaCl eliminates the pain during intravenous injection in awake patients. *Anesth Analg.* 2004 Sep; 99(3): 740-3
168. Han T, Kim H, Bae J, et al: Neuromuscular pharmacodynamics of rocuronium in patients with major burns. *Anesth Analg.* 2004 Aug; 99(2): 386-92
169. Mencke T, Schreiber JU, Knoll H, et al: Influence of gender on the intubation conditions with rocuronium. *Anaesthesist.* 2005 Sep; 54(9): 884-8



170. Friis-Hansen B: Body composition during growth: in vivo measurements and biochemical data correlated to differential anatomical growth. *Paediatrics* 1971; 47: 264-74
171. Booij LH, Knape HT: The neuromuscular blocking effect of Org 9426. A new intermediately-acting steroidal non-depolarising muscle relaxant in man. *Anaesthesia*. 1991 May; 46(5): 341-3
172. de Almeida MC, Latorre F, Gervais HW, et al: The effects of age on onset and recovery from atracurium, rocuronium and vecuronium blockade. *Anaesthesist*. 1996 Oct; 45(10): 903-6
173. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anaesth Analg*. 1993 Dec; 77(6): 1193-7
174. Puhlinger FK, Heier T, Dodgson M, et al: Double-blind comparison of the variability in spontaneous recovery of cisatracurium- and vecuronium-induced neuromuscular block in adult and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Apr; 46(4): 364-71
175. Arain SR, Kern S, Ficke DJ, et al: Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Mar; 49(3): 312-5
176. Jones AG, Hunter JM: Anaesthesia in the elderly. Special considerations. *Drugs Aging*. 1996 Nov; 9(5): 319-31
177. D.Valsamidis, S.Leontopoulou, A.Tzanetis, et al: Pharmacodynamic characteristics of rocuronium bromide in adult female population during gynecologic surgery. *Acta Anaesthesiol Hell* 2005; 38: 69-76
178. Khuenl-Brady KS, Puhlinger F, Koller J, et al: Evaluation of the time course of action of maintenance doses of rocuronium (ORG 9426) under halothane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993 Feb; 37:137-9



179. Mencke T, Soltesz S, Grundmann U, et al: Time course of neuromuscular blockade after rocuronium. A comparison between women and men. *Anaesthesist*. 2000 Jul; 49(7):609-12
180. Khuenl Brady KS, Sparr H: Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Sep; 31(3): 174-83
181. Steinberg D: Rocuronium: onset time or speed of action? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2004 Aug-Sep; 51(7): 373-7
182. Smeulers NJ, Wierda JM, van der Broek L, et al: Effects of hypothermic cardiopulmonary bypass on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1995 Dec; 9(6): 700-5
183. Andrews JI, Kumar N, van der Brom RHG, et al: A large simple randomized trial of rocuronium versus succinylcholine in rapid-sequence induction of anaesthesia along with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:4-8
184. Lighthall GK, Jamieson MA, Katolik J, et al: A comparison of the onset and clinical duration of high doses of cisatracurium and rocuronium. *J Clin Anesth*. 1999 May; 11(3): 220-5
185. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using Multivariate Statistics*. 5th Edn, Boston, Pearson Allyn and Bacon, 2007, pp. 390-399.
186. Winer BJ: *Statistical Principles In Experimental Design*. Second Edition. New York, McGraw-Hill. 1971, pp. 100-150.

