

Cis-atrakuryum ve Rokuronyum'un Entübasyon Koşulları ve Hemodinami Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması*

Dr. İ. Serhat KOCAMANOĞLU, Dr. Deniz KARAKAYA,
Dr. Sibel BARIŞ, Dr. Bengi ŞENER, Dr. Ayla TÜR,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Bu çalışmada 3xED₉₅ dozlarında cis-atrakuryum ve rokuronyumun entübasyon koşulları, nöromusküler ve hemodinamik etkileri ile yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Elektif operasyon planlanan 49 erişkin hastaya (ASA I-II) propofol (2.5 mg/kg) ve fentanil (1 µg/kg) indüksiyonundan sonra nöromusküler monitörizasyon yapıldı. Birinci gruba (Grup C, n=24) cis-atrakuryum (0.15 mg/kg), ikinci gruba (Grup R, n=25) rokuronyum (0.9 mg/kg) 30 sn içinde verildi. Grup C'de 120 saniye (sn), Grup R'de 60 sn sonra entübasyon denendi. Tekli uyarı cevabı (T₁) 0 oluncaya kadar geçen süre (etki başlangıç süresi, T₀), T₁'in başlangıç değerinin %25 (klinik etki süresi, T₂₅) ve %75 (T₇₅)'ine dönünceye kadar geçen süreler ve derlenme indeksi (T₂₅-T₇₅) kaydedildi. Entübasyon skorları, kalp atım hızları (KAH), ortalama arter basınçları (OAB) ve komplikasyonlar kaydedildi. Etki başlama süresi Grup R'de daha kısa (p<0.0001) olmakla birlikte entübasyon skorları, T₂₅, T₇₅ ve derlenme indeksleri benzerdi. Grup R'de KAH ilk 5 dakika yüksek seyretti. Grup C'de hastaların 2'sinde (%8), Grup R'de ise 7'sinde (%28) cilt döküntüsü görüldü (p>0.05). Cis-atrakuryum grubunda 2 (%8) hastada bronkospazm gelişti. Grup R'de 7 hastada (%28) ilaç enjeksiyonunu takiben spontan el çekme reaksiyonu görüldü (p>0.05). Sonuç olarak rokuronyumun etki başlama süresi daha kısadır. Cis-atrakuryum ile daha stabil hemodinami sağlanmakla beraber rokuronyum kullanımında görülen KAH artışları klinik açıdan kabul edilebilir sınırlardadır.

Anahtar kelimeler: Cis-atrakuryum, rokuronyum, entübasyon koşulları, hemodinamik etki.

✓ Comparison of Effects of Cisatracurium and Rocuronium on Intubation Conditions and Hemodynamic Variables

The aim of this study was to compare the intubation conditions, neuromuscular and hemodynamic effects with adverse effects of 3xED₉₅ doses of cisatracurium and rocuronium. Forty-nine patients (ASA I-II) undergoing elective operation were included in the study. Anesthesia was induced with propofol (2.5 mg/kg) and fentanyl (1 µg/kg), and neuromuscular monitoring was established. Cisatracurium (0.15 mg/kg) were given group I (Group C, n=24), and rocuronium (0.9 mg/kg) in group II (Group R, n=25). Intubation of the trachea was performed, one and two minutes after muscle relaxants injection in Group R and Group C, respectively. Intubation scores, complications, heart rate (HR) and mean arterial blood pressure (MAP), the times from injection of muscle relaxant to complete ablation of T₁ (onset time, T₀), from injection to recovery of T₁ to 25% of baseline (clinical duration of action, T₂₅) and to 75% of baseline (T₇₅), and recovery index (T₂₅-T₇₅) were recorded. Onset times for group R was significantly shorter than Group C (p<0.0001). Intubation conditions, T₂₅, T₇₅ and recovery index were similar in the two groups. In Group R, HR was significantly higher than Group C for the first 5 min. Two patients (8%) in Group C and 7 patients (28%) in Group R experienced skin rushes (p>0.05). Bronchospasm was developed in 2 patients (8%)

* TARK-2001'de poster bildiri olarak yayınlanmıştır.

in Group C. Spontaneous movements of hands associated with rocuronium administration were observed in 7 patients (28%) ($p>0.05$).

In conclusion the onset time of rocuronium was shorter, but cisatracurium provided a more stable hemodynamic parameters. However, rises in HR with rocuronium injection were within clinically acceptable values.

Key words: Cisatracurium, rocuronium, intubation conditions, hemodynamic effects.

GİRİŞ

Cis-atrakuryum ve rokuronyum sık kullanılan orta etkili nondepolarizan kas gevşeticilerden olup her biri kendi içinde etki başlangıç süreleri, oluşturdukları entübasyon koşulları, farmakokinetik özellikleri, vital organlara etkileri araştırılmakta olan ajanlardır. Örneğin son dönemde iki ajanın pentotal anestezisi altında serebral kan akımı üzerine belirgin etkileri olmadığı saptanmıştır⁽¹⁾.

Cis-atrakuryum, benzilzokolinyum yapısında olup, atrakuryumun izomeridir ve atrakuryumdan 4-5 defa daha güçlüdür, ancak etki başlama süresi daha kısadır⁽²⁾. Atrakuryumdan farklı olarak histamin salınımı ve buna bağlı allerjik reaksiyon insidansının daha düşük olduğu bildirilmiştir⁽³⁾. Rokuronyum aminosteroid yapısında olup, hızlı etki başlangıç süresi nedeniyle özellikle hızlı trakeal entübasyon gereken durumlarda tercih edilen yeni jenerasyon kas gevşeticidir. Rokuronyum da cis-atrakuryum gibi orta etki süreli kas gevşeticidir.

Bu çalışmada, cis-atrakuryum ve rokuronyumun önerilen en kısa sürelerde kullanımının entübasyon koşullarına, hemodinamik parametrelere ve nöromüsküler iletiye etkileri ve etki sürelerinin karşılaştırılması ve yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Hastane etik komite izni alındıktan sonra yaşları 20-64 arasında değişen ve elektif cerrahi girişim planlanan 49 erişkin hasta (ASA I-II) çalışmaya alındı. Nöromüsküler, renal veya hepatik hastalığı olanlar veya nöromüsküler fonksiyonları etkileyen ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldılar. Bütün hastalara operasyondan 1 saat önce 40 mg famotidin ve 10 mg diazepam oral yolla verildi. Standart şe-

kilde monitörize edilen hastalarda periferik ısı 34°C'in üzerinde tutuldu.

Sinir stimülasyonu uygulanmayan koldan periferik venöz kanül yerleştirildi. Daha sonra hastalar diğer koldan ulnar sinire train-of-four (TOF) stimülasyonu uygulamak ve adduktor pollicis kasının yanıtını görmek için, sinir stimülatörü (TOF Guard INMT, Organon Teknika) ile monitörize edildiler. Sinir stimülasyonu sırasında el bileğinde ulnar sinire 2 sn süreli, 2 Hz hızda ve 12 sn aralıklarla TOF stimülasyonu uygulandı.

Anestezi indüksiyonu 2.5 mg/kg propofol (1 mg/ml prilokain ile birlikte) ve 1 µg/kg fentanil ile yapıldı. Sinir stimülatörünün kalibrasyonunu takiben I. Gruba (Grup C, n=24) 0.15 mg/kg (3xED₉₅) cis-atrakuryum, II. Gruba (Grup R, n=25) ise 0.9 mg/kg (3xED₉₅) rokuronyum 30 sn içinde verildi. Kas gevşetici enjeksiyonu bittikten sonra ilk entübasyon denemesi, cis-artakuryum verilen grupta 120 sn, rokuronyum verilen grupta ise 60 sn sonra yapıldı. Entübe edilemeyen hastalar maske ile ventile edildiler ve 30 sn sonra entübasyon denemesi tekrarlandı. Grup R'de kas gevşetici enjeksiyonu fentanil ve propofol verilmesinden itibaren Grup C'ye göre 60 sn sonra uygulandı, böylece entübasyon deneme anı hipnotik ve analjeziğin verilmesinden sonraki eş zamanlara denk getirilmiş oldu. Entübasyon skorları çenenin gevşekliği, vokal kordların pozisyonu ve entübasyon sırasında diyaframın hareketleri esas alınarak hazırlanmış skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi (4) (Tablo I). Anestezi idamesi %33 O₂, %66 N₂O ve %0.8-1 isofluran ile sağlandı.

Kas gevşeticinin enjeksiyonu bittiği andan itibaren sinir stimülasyonu ile tekli uyarı cevabı (T₁) 0 oluncaya kadar geçen süre (etki başlangıç süresi, T₀), T₁'in başlangıç değerinin

Tablo I. Endotrakeal Entübasyon Skorları (8-9=mükemmel, 6-7=iyi, 3-5=orta, 0-2=kötü).

Skor	Cene gevşekliği	Vokal kordlar	Diyafram hareketi
0	Gevşek değil	Kapalı	Ciddi öksürük
1	Minimal gevşek	Dokununca kapanıyor	Hafif öksürük
2	Orta derecede gevşek	Hareketli	Hafif hareket
3	Gevşek	Açık	Yok

Cooper ve ark.⁽³⁾

%25 (klinik etki süresi, T₂₅) ve %75 (T₇₅)'ine dönüşümüne kadar geçen süreler kaydedildi ve derlenme indeksi (T₂₅-T₇₅) belirlendi. T₁, kontrol değerinin %75'ine dönüşümüne kadar ek kas gevşetici uygulanmadı.

Entübasyondan önce, kas gevşetici verilmesini takiben 1, 2, 3, 5 ve 10. dakikalarda kalp hızı (KAH) ve ortalama arter basınçları (OAB) kaydedildi. KAH ve OAB, başlangıç değerinin %20'sinden fazla arttığı durumlarda 1 µg/kg fentanil iv verildi. Ortaya çıkan komplikasyonlar (cilt döküntüsü, bronkospazm, ilaç enjeksiyonu sırasında ekstremitelerde hareket) kaydedildi.

Veriler ortalama ±SD olarak ifade edildi. Demografik veriler normal dağılım gösterdiği için parametrik Student-T testi ile karşılaştırıldı. Diğer verilen normal dağılım göstermediği için non-parametrik testlerle karşılaştırıldılar. Bağımlı değişkenlere ait nümerik veriler her grup için ayrı ayrı Friedman testi ile araştırıldı. Sonuç anlamlı bulunduğunda ikili gruplar halinde Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Entübasyon skorları, ek ilaç gereksinimi ve komplikasyonlar ki-kare testi ile karşılaştırıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler ve anestezi süreleri bakımından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo II).

Grupların entübasyon skorları ile entübasyon koşulları iyi ve mükemmel olan hasta sayıları benzerdi (p>0.05) (Tablo III). Cis-atrakuryum grubunda bir hasta ilk denemede entübe edilemedi, 30 sn sonra ikinci denemede entübasyon gerçekleştirildi.

Tablo II. Grupların demografik özellikleri.

	Grup C	Grup R	p değeri
Yaş (yıl)	37.7±16.1	37.4±11.1	>0.05
Cins (E/K)	11/13	6/19	>0.05
Kilo (kg)	71.5±12.7	69.0±11.9	>0.05
Anestezi süresi (dk)	129.1±55.7	108.1±25.8	>0.05

Tablo III. Grupların Entübasyon Skorları.

Entübasyon skorları	Grup C (n=24)	Grup R (n=25)
Kötü (0-2)	1	0
Orta (3-5)	5	4
İyi (6-7)	11	7
Mükemmel (8-9)	7	14

Cis-atrakuryumun grubunun etki başlangıç süresi (T₀) rokuronyum grubuna göre uzundu (p<0.0001) (Tablo IV). Ancak T₂₅, T₇₅ ve derlenme indeksleri bakımından aralarında farklılık yoktu (p>0.05).

Grupların KAH ve OAB değerleri Tablo V'de gösterilmiştir ve gruplar arası karşılaştırma sonucu elde edilen istatistiksel değerler belirtilmiştir. Rokuronyum grubunda, kas gevşetici verilmesini takiben, ilk 5 dakikadaki KAH değerleri ve 1. dakikadaki OAB değerleri cis-atrakuryum grubuna göre daha yüksekti.

Grup içi karşılaştırmada, cis-atrakuryum grubunda kas gevşetici sonrası 1 ve 2. dakikalarda KAH, preoperatif değerlere göre daha düşüktü (sırasıyla, p<0.005, p<0.05). OAB ise sadece 1. dakikada düşük bulundu (p<0.005).

Rokuronyum verilen grupta ise, KAH değerleri 1. dakikada preoperatif değere göre yüksekti ($p < 0.0005$), daha sonraki dakikalarda yüksek seyretmekle birlikte istatistiksel anlamlılık yoktu. Bu grupta OAB, preoperatif değerlere göre anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$).

Tablo IV. Gruplarda Kas Gevşeticilerin Nöromusküler Etkinlikleri.

	Grup C	Grup R	p değeri
Etki başlama zamanı (sn)	188.2±52.0	77.2±34.3	<0.0001
Klinik etki süresi (T ₂₅) (dk)	63.6±15.3	62.1±22.2	>0.05
T1'in %75'e dönüş zamanı (T ₇₅) (dk)	82.8±17.3	81.7±30.9	>0.05
Derlenme indeksi (T ₂₅ -T ₇₅) (dk)	18.8±9.8	24.7±15.5	>0.05

Tablo V. Grupların Kalp Atım Hızları (KAH) ve Ortalama Arter Basınçları (OAB).

		Grup C	Grup R	p değeri
KAH (atım/dk)	Preop	83.0±14.8	87.0±14.7	>0.05
	1.dk	74.9±12.0	104.0±15.0	<0.0001
	2.dk	77.1±14.9	99.3±14.6	<0.0001
	3.dk	84.6±15.5	100.2±15.4	<0.005
	5.dk	84.1±14.6	94.3±115.3	<0.005
	10.dk	83.7±16.7	87.0±14.8	>0.05
OAB (mmHg)	Preop	97.0±14.7	98.3±13.7	>0.05
	1.dk	79.2±17.1	104.4±21.0	<0.0001
	2.dk	91.3±21.8	100.0±18.0	>0.05
	3.dk	105.5±20.7	93.6±17.4	>0.05
	5.dk	95.1±15.0	90.4±18.4	>0.05
	10.dk	87.9±13.6	88.6±19.4	>0.05

Cis-atrakuryum verilmesini takiben hastaların 2'sinde (%8), rokuryum verilmesini takiben ise hastaların 7'inde (%28) cilt döküntüsü görüldü ve antihistaminiklerle tedavi edildi ($p > 0.05$). Cis-atrakuryum grubunda 2 (%8) hastada bronkospazm görüldü ve bronkodila-

tör tedavi uygulandı, rokuryum grubunda ise böyle bir problemle karşılaşılmadı. Bronkospazm gelişen hastalarda operasyondan önce herhangi bir solunum yolu problemi veya astım öyküsü yoktu. Rokuryum grubunda 7 hastada (%28) ilaç enjeksiyonunu takiben spontan el çekme reaksiyonu görüldü ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Cis-atrakuryumun 3xED₉₅ dozunda enjeksiyonundan 120 sn sonra, hastaların %89-100'ünde iyi yada mükemmel entübasyon koşulları sağlanabilmektedir^(5,6). Benzer şekilde, rokuryumun 3xED₉₅ dozunda 60 sn içerisinde hastaların büyük çoğunluğunda iyi yada mükemmel entübasyon koşulları sağlandığı gösterilmiştir⁽⁷⁾. Çalışmamızdaki karşılaştırmamızda iyi yada mükemmel entübasyon koşulları sağlanan hasta oranı rokuryum grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte (cis-atrakuryumda %70, rokuryumda %84) iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

Kas-sinir ileti ölçümleri ile yapılan çalışmalarda rokuryumun, etki başlama süresinin süksinilkoline en yakın orta etki süreli nondepolarizan kas gevşetici olduğu ve 0.9 mg/kg (3xED₉₅) dozunda kullanıldığında 60 sn içerisinde entübasyon için uygun kas gevşemesi sağlayabildiği gösterilmiştir^(7,8). Cis-atrakuryumun ise 0.15 mg/kg (3xED₉₅) dozunda kullanıldığında etki başlama süresinin 144-222 sn arasında değiştiği bildirilmiştir^(5,9). Rokuryum ile cis-atrakuryumun karşılaştırıldığı çalışmalarda 1xED₉₅ dozu ile 2xED₉₅ dozuna kadar olan aralıkta verildiğinde etki başlama süresinin rokuryumda belirgin olarak kısa olduğu saptanmıştır^(10,11). Çalışmamızda da önceki çalışmaların bulgularına paralel olarak 3xED₉₅ dozunda kullanımlarında rokuryumda 77., cis-atrakuryumda 188. saniyede tam blok gelişti.

Carroll ve ark 2xED₉₅ dozunda cis-atrakuryum ve rokuryumun kavşak üzerine etkilerinin benzer olduğunu ileri sürmüşlerdir (10). Buna karşın bazı çalışmalarda 1xED₅₀,

1xED₉₅ ve 1,5xED₉₅ dozlarında T₁ ve TOF'un kontrol değere spontan ulaşma sürelerinin rokuronyumda cis-atrakuryuma göre belirgin kısa olduğu, bu dozlarda derlenme zamanı ve TOF'da tam düzelme süresinin cis-atrakuryumda ortalama 10 dakika daha uzun sürdüğü bildirilmiştir. Ayrıca diğer çalışmalarda 2xED₉₅ ve 3xED₉₅ dozlarında rokuronyumda bloğun geri dönüş süresinin, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, daha hızlı olduğu ortaya konmuştur^(11,12). Çalışmamızda 3xED₉₅ dozunda iki kas gevşeticinin etki sürelerinin benzer olduğu saptandı.

Kas gevşeticilerin nöromüsküler kavşak dışında, muskarinik ve nikotinik reseptörler üzerine etki göstermeleri sonucunda hipertansiyon ve taşikardi gibi hemodinamik değişiklikler görülebilmektedir. Ayrıca, bu ajanların neden olduğu histamin salınımı sonucunda, vazodilatasyon, hipotansiyon ve kompanzatuvar taşikardi de ortaya çıkabilmektedir. Yeni kas gevşetici arayışlarının nedenlerinden birisi de bu yan etkilerin en aza indirilebilmesidir. Rokuronyumun hafif vagolitik etkisi olduğu ve vagal stimülasyonun görülebileceği kolesistektomi gibi cerrahi girişimlerde bu özelliğinden faydalanılabileceği öne sürülmüştür⁽¹³⁾. Schramm ve ark.nın yaptığı çalışmada rokuronyuma bağlı olarak kalp hızında geçici bir artış görülürken, ortalama arter basıncında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir⁽¹⁴⁾. Benzilzokolinolinyum bileşikler histamin salınımına sekonder olarak hafif veya orta şiddette hemodinamik değişikliklere yol açabilirler⁽¹⁵⁾. Bununla birlikte cis-atrakuryumun 8xED₉₅ dozlarında kullanıldığında dahi, histamin salınımına yol açmadığı ve hemodinaminin stabil olarak korunabildiği gösterilmiştir⁽³⁾. Koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada, 0.3 mg/kg cis-atrakuryumun hastaların hiçbirinde ortalama arter basıncında %20'den fazla azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Bizim çalışmamızda da, rokuronyum verilmesini takiben özellikle kalp hızında ilk 5 dakika bo-

yunca süren anlamlı artış görülürken, ortalama kan basıncında çok kısa süreli bir yükselme görüldü. Bu kalp hızındaki yükselmenin rokuronyumun vagolitik etkisinden kaynaklandığı, cis-atrakuryumun daha stabil hemodinami sağlanmakla beraber rokuronyuma bağlı gelişen kalp hızındaki artış ve kan basıncındaki yükselmenin de klinik olarak kabul edilebilir olduğu ve sağlıklı erişkinlerde herhangi bir probleme yol açmayacağı düşünüldü.

Cis-atrakuryumun çok yüksek dozlarda verilmesinden sonra histamin salınımına ve buna bağlı yan etkilere yol açmadığı ileri sürülmekle birlikte, 0.16 mg/kg cis-atrakuryum verilmesini takiben anaflaktik reaksiyon geliştiğini bildiren yayınlar da vardır^(3,17). Rokuronyumun geniş bir doz aralığında plazma histamin düzeylerini değiştirmediğini ileri süren çalışmalar⁽¹⁸⁾ olmakla beraber çalışmamızda her iki grupta da allerjik cilt döküntüsü görüldü. Propofol enjeksiyonundan sonra da görülebilen bu döküntülerin sadece kas gevşeticieye bağlı olduğunu söylemek hatalı olabilir. Ancak cis-atrakuryum verildikten sonra ortaya çıkan bronkospazmın, histamin deşarjı sonucunda gelişmiş olma olasılığı yüksekti.

Rokuronyum verilmesini takiben oluşan enjeksiyon ağrısı hastaları rahatsız eden bir komplikasyondur. Bu nedenle hasta hipnotik ajanlarla uyutulduktan sonra, rokuronyum enjeksiyonundan önce fentanil veya lidokain verilmesi önerilmektedir^(19,20). Ancak vakalarımızda hipnotik ajan olarak kullandığımız propofolün içinde prilokain olmasına ve fentanil de verilmesine rağmen, rokuronyum enjeksiyonundan sonra hastaların %28'inde kol çekme reaksiyonu gördük.

Sonuç olarak, rokuronyumun etki süresi cis-atrakuryuma benzer olup vagolitik etkisi sonucunda kalp hızında ortaya çıkan değişiklikler kısa süreli ve geçicidir. 0.9 mg/kg rokuronyum, hızlı entübasyon yapılması gereken durumlarda cis-atrakuryuma tercih edilebilir.

Cis-atrakuryumun etkisi ise daha geç başlamakla birlikte daha stabil bir hemodinami sağlamaktadır.

Geliş Tarihi : 25.03.2002

Yayına kabul tarihi : 30.09.2002

Yazışma adresi:

Dr. Serhat KOCAMANOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Anesteziyoloji Anabilim dalı

55139 SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Kofke WA, Shaheen N, McWhorter J, Sinz EH, Hobbs G. Transcranial Doppler ultrasonography with induction of anesthesia and neuromuscular blockade in surgical patients. *J Clin Anesth* 2001; 13: 335-338.
2. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 1139-1145.
3. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, et al. The cardiovascular effects and histamine releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide / opioid / barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 1131-1138.
4. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, et al. Comparison of intubating conditions after administration of Org 9246 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992; 69: 269-273.
5. Bluestein LS, Stinson LW Jr, Lennon RL, et al. Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent for tracheal intubation. *Can J Anaesth* 1996; 43: 925-931.
6. Littlejohn IH, Abhay K, el Sayed A, et al. Intubating conditions following 1R CIS, 1'R CIS atracurium (51W89): a comparison with atracurium. *Anaesthesia* 1995; 50: 499-502.
7. Magorian T, Flennerly K, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 913-918.
8. Pühringer FK, Khuenl-Brady KS, Koller J, et al. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesth Analg* 1992; 75: 37-40.
9. Berrill A, Kahwaji R, Bevan D et al. Pharmacodynamic half-life of Cisatracurium (abstract no: A833). *Anesthesiology* 1996 Sep; 85 Suppl. 3A.
10. Carroll MT, Mirakhur RK, Lowry DW, et al. Neuromuscular blocking effects and train-of-four fade with cisatracurium: comparison with other nondepolarising relaxants. *Anaesthesia* 1998; 53: 1169-1173.
11. Naquib M, Samarkandi AH, Adel Ammar A, et al. Comparative Clinical Pharmacology of Rocuronium, Cisatracurium, and Their Combination. *Anesthesiology* 1998; 89: 1116-1124.
12. 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; 11: 220-225.
13. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med* 1995; 25: 1691-1699.
14. Schramm WM, Strasser K, Bartunek A, et al. Effects of rocuronium and vecuronium on intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate in neurosurgical patients. *Br J Anaesth* 1996; 77: 607-611.
15. Bryson HM, Faulds D. Cisatracurium besylate: a review of its pharmacology and clinical potential in anesthetic practice. *Drugs* 1997; 53: 848-865.
16. Konstadt SN, Reich DL, Stanley TE, et al. A two-center comparison of the cardiovascular effects of cisatracurium (Nimbex™) and vecuronium in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1995 Nov; 81: 1010-1014.
17. Clendenen SR, Harper JV, Wharen RE, et al. Anaphylactic reaction after cisatracurium. *Anesthesiology* 1997; 87: 690-692.
18. Levy JH, Davis GK, Duggan J, et al. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in decreases doses under N₂O/O₂-sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 318-321.
19. Borgeat A, Kwiatkowski D, Ruetsch YA. Spontaneous movements after associated with rocuronium injection: the effects of prior administration of fentanyl. *J Clin Anesth* 1997; 9: 650-652.
20. Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, et al. The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. *Anesth Analg* 1999; 88: 746-748.