

# Koroner Arter Cerrahisi Geçirecek Hastalarda Fentanil - Midazolam İle İndüksiyonda Vekuronyum İle Rokuronyum'un Hemodinamik Etkilerinin Karşılaştırılması

## HEMODYNAMIC EFFECTS OF ROCURONIUM DURING FENTANYL - MIDAZOLAM ANESTHESIA: COMPARISON WITH VECURONIUM IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTER BYPASS SURGERY

Çiğdem EVREN\*

\*Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANKARA

### Özet

Koroner arter cerrahisi (KAC) geçirecek hastalarda fentanil - midazolam anestezisinde vekuronyum ile rokuronyumun hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Bu nedenle başlangıç hemodinamik ölçümler (Kontrol) alındıktan sonra anestezi induksiyonunda fentanil 15 µgr/kg ve 0.2 mg/kg midazolam uygulandı. Kas gevşemesi için I. gruba (n=19) vekuronyum 0.1 mg/kg, II. gruba (n=18) ise rokuronyum 0.7 mg/kg uygulandı. Hemodinamik ölçümler kas gevşetici verilmeden hemen önce (T0) ve verildikten 120 sn sonra (T1) yapıldı ve ölçümü takiben endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Daha sonra hemodinamik ölçümler endotrakeal entübasyondan 5 dak (T2), 10 dak (T3) ve 15 dak sonra (T4) tekrarlandı. Vekuronyum uygulanmasını takiben (T1) kalp hızı (HR) (-10%), ortalama arter basıncı (MAP) (-15%) ve santral venöz basıncı (CVP) (-18%) başlangıca göre anlamlı düşmeler saptandı (p<0.05). Rokuronyum uygulandıktan sonra (T1) ise HR (+8%), MAP (-6%) ve CVP (-11%) parametrelerinde başlangıca göre anlamlı farklılık saptanmadı. Buna karşılık bu grupta stroke volüm indeksi (+18%) ve kardiyak indeks (+12%) değerlerinde artma saptandı (p<0.05). Her iki grupta da tüm değişkenler kabul edilebilecek klinik sınırlardaydı. Hiçbir hastada histamin salınımına ait bulguya rastlanmadı. Çalışmanın bulguları midazolam - fentanil induksiyonundan sonra kas gevşemesinde verilen 0.7 mg/kg dozda rokuronyumun minimal hemodinamik değişikliklere yol açtığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyak cerrahi, Hemodinami, Rokuronyum, Vekuronyum

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:386-390

### Summary

In the present study, we aimed to compare the effects of vecuronium and rocuronium after midazolam - fentanyl induction in patients undergoing coronary artery bypass surgery (CABG). Following baseline recordings of hemodynamic variables (Awake), fentanyl 15 µgr/kg and 0.2 mg/kg midazolam were administered for the induction of anesthesia. Then, patients were randomly allocated to two groups. Group I (n=19) received vecuronium 0.1 mg/kg and group II (n=18) received rocuronium 0.7 mg/kg for muscle relaxation. Hemodynamic measurements were made prior to relaxant administration (T0), 120 seconds after the injection of muscle relaxants (T1) and tracheal intubation was facilitated afterwards. Then, all hemodynamic measurements were repeated 5 (T2), 10 (T3) and 15 minutes (T4) after endotracheal intubation. The administration of vecuronium was associated with decreases in heart rate (-10%), mean artery pressure (-15%) and central venous pressure (-18%) (p<0.05). In rocuronium group the changes in HR (+8%), MAP (-6%) and CVP (-11%) were insignificant. However, there were increases in stroke volume index (+18%) and cardiac index (+12%) following administration of rocuronium (p<0.05). The absolute values of all variables were within acceptable clinical limits. There was no evidence of histamine release in any patient. The present study shows that rocuronium 0.6 mg/kg is associated with changes of only small magnitude in hemodynamic variables.

**Key Words:** Cardiac surgery, Hemodynamics, Rocuronium, Vecuronium

T Klin J Med Sci 2001, 21:386-390

Koroner arter cerrahisi (KAC) geçirecek hastalarda anestezi induksiyonundan sonra verilecek ideal bir kas

**Geliş Tarihi:** 18.12.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Çiğdem EVREN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANKARA

gevşeticide kardiyovasküler stabilite istenen bir özelliktir. Genelde vekuronyum ve atrakuryum kardiyovasküler stabiliteyi sağlayan ve geniş klinik kullanım olanağı tanıyan kas gevşeticilerdir. Bununla birlikte vekuronyum ile bradikardi, atrakuryum ile de histamin salınımı olduğu bildirilmektedir (1-4). Buna ek olarak rölatif olarak etki başlama süreleri yavaştır. Bilinen ajanlardan pipekuronyum ve doksakuryum çok iyi kardiyovasküler stabilite sağla-

malarına karşın etki başlama süreleri yavaş ve etki süreleri ise çok uzundur (5).

Yeni bir ajan olan aminosteroid türevi rokuronyumun (ORG 9426) ise etkisinin hızlı başladığı ve çok yüksek doz- lar da bile minimal kardiyovasküler ve vagal yan etkisinin olduğu bildirilmiştir (6,7). Rokuronyum, yapısal olarak vekuronyuma benzemekle birlikte etkisinin başlama süresi vekuronyum için gerekli sürenin yarısı olarak bildirilmiştir (8). Deneysel çalışmalarda rokuronyum uygulanmasından sonra %75 blok için gerekli süre 68 saniye iken benzer doz- da vekuronyumdan sonra bu süre 155 saniye olarak tespit edilmiştir (9). İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise rokuronyumun etki süresinin vekuronyuma benzer olduğu gösterilmiştir (10,11). Vekuronyum için 0.1 mg/kg, rokuronyum için ise 0.7 mg/kg dozlar her iki kas gevşeticinin 2 x ED 95 'ine karşılık geldiği bilinmektedir (9,16).

Rokuronyumun rutin kullanımda önemli kardiyovasküler yan etkisi bildirilmemesine karşın ilacın ayrıntılı hemodinamik etkisini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır (11-15). Bu nedenle biz bu çalışmada KAC geçirecek hastalarda fentanil - midazolam anestezisinde vekuronyum ile rokuronyumun hemodinamik etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

### Materyel ve Metod

Etik komiteden izin alındıktan sonra elektif KAC geçirmesi planlanan 18-65 yaşları arasında 37 ASA III-IV hasta çalışmaya alındı. İdeal kilolarının %20 altında veya %35 üstünde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında veya valvüler kalp hastalığı, hepatik, renal ve nöromusküler hastalığı olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Tüm hastalar beta-adrenerjik reseptör blokörü, kalsiyum kanal blokörü ve nitratları içeren üçlü tedaviyi alıyordu. Preoperatif tedavi cerrahinin yapılacağı sabaha kadar devam edildi. Tüm hastalar operasyon odasına getirildiklerinde sinüs ritmindeydi.

EKG monitorizasyonu için lead II kullanıldı. Hemodinamik ölçümler için lokal anestezi altında arteriyel ve santral venöz kanülasyon yapılarak pulmoner arter kateteri yerleştirildi. Arteriyel, venöz ve pulmoner arter kateteri yerleştirilmesinden 15 dakika sonra, kalp hızı (HR), ortalama arter basıncı (MAP), ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP), santral venöz basınç (CVP), pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ve kardiyak output (CO) başlangıç (kontrol) değerleri kaydedildi. Kardiyak output ölçümleri kardiyak output (Edwards Laboratories 9520A) cihazı kullanılarak ve termodilüsyon tekniği ile ekspirasyon sonunda 10 ml soğuk izotonik verilerek arka arkaya yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak gerçekleştirildi. Bu hemodinamik parametrelerden standart formüller kullanılarak kardiyak indeks (CI), stroke volüm indeks (SVI), sol ventrikül stroke volüm indeks (LVSVI), sağ ventrikül stroke volüm indeks (RVSVI), sistemik vasküler direnç (SVR) ve pulmoner vasküler direnç (PVR) hesaplandı.

Başlangıç ölçümleri yapıldıktan sonra anestezi indüksiyonunda fentanil 15 µg/kg ve 0.2 mg/kg midazolam iv uygulandı. İndüksiyon ajanlarının bitiminden hemen sonra hemodinamik ölçümler kaydedildi (T0). Daha sonra hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Kas gevşemesi için I. gruba (n=19) vekuronyum 0.1 mg/kg, II. gruba (n=18) ise rokuronyum 0.7 mg/kg uygulandı. Hemodinamik ölçümler kas gevşetici verildikten 120 sn sonra (T1) yapıldı ve ölçümü takiben endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Diğer hemodinamik ölçümler endotrakeal entübasyondan 5 dak (T2), 10 dak (T3) ve 15 dak sonra (T4) tekrarlandı. Stabil anestezi idamesi bolus olarak verilen 1-5 µg/kg fentanil ve 0.05-0.1 mg/kg midazolam ile sağlandı. Tüm hastalara çalışma süresince 5 ml/kg/saat ringer laktat solüsyonu verildi. Çalışma bitene dek operasyonun başlatılmasına izin verilmedi.

İstatistiksel analizde gruptaki her değişken tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. İki grup arasında her değişkenin karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi ve t-testi kullanılarak gerçekleştirildi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Demografik verilerde (yaş, boy, ağırlık ve vücut yüzey alanı) anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1). Kas gevşetici uygulanmadan ve uygulandıktan sonraki hemodinamik verilerin ortalama değerleri Tablo 2'de gösterilmektedir. HR, MAP ve CI'deki yüzde değişimler Şekil 1-3'de gösterilmektedir.

Vekuronyum uygulanmasını takiben (T1) HR (-10%), MAP (-15%) ve CVP'de (-18%) anlamlı düşmeler saptandı (p<0.05), diğer parametrelerde ise anlamlı farklılık bulunmadı. Rokuronyum uygulandıktan sonra (T1) HR (+8%), MAP (-6%) ve CVP (-11%) parametrelerinde anlamlı farklılık bulunmadı. Buna karşılık T1 ve T2 dönemlerinde T0'a göre SVI (+18%) ve CI'de (+12%) değerlerinde artma saptandı (p<0.05) (Tablo 2) (Şekil 1-3).

Hemodinamik verilerde her iki grupta değişkenler arasında herhangi bir zamanda farklılık saptanmadı. Her iki grupta da tüm değişkenler kabul edilebilecek klinik sınırlardaydı. Hiçbir hastada histamin salınımına ve iskemiye şüphelendirecek bulgu gözlenmedi.

### Tartışma

Kardiyak hastalığı olan hastaların anestezi planında temel amaç hemodinamik stabilitedir (17). Sınırlı koroner rezervi olan hastalarda kalp hızı, kan basıncı, myokardiyal kontraktilete veya sistemik ve pulmoner vasküler rezistanstaki artışlar myokardın oksijen ihtiyacını arttırmaktadır. Bu durum olası bir iskemiye yol açabilir ve postoperatif myokardiyal infarkt insidansını arttırabilir (18). Bu nedenle bu hastalarda kardiyovasküler sistemi stimüle edecek ve myokardın oksijen ihtiyacını arttıracak ajanlardan kaçınılması gerekmektedir (19). Bu klinik çalışma, bazı değişkenlerde anlamlı farklılık saptansa da rokuronyum ve

**Tablo 1.** Hastaların klinik özellikleri (Ortalama  $\pm$  SD)

	Rokuronyum	Vekuronyum
Hasta sayısı (n)	18	19
Yaş (yıl)	57 $\pm$ 7.5	59 $\pm$ 6.4
Ağırlık (kg)	76.79 $\pm$ 7.8	73.45 $\pm$ 8.3
Boy (cm)	169.14 $\pm$ 4.84	172.34 $\pm$ 7.34
Vücut yüzey alanı (m <sup>2</sup> )	1.93 $\pm$ 0.21	1.89 $\pm$ 0.13

vekuronyumun klinik olarak önemsiz hemodinamik değişikliklere yol açtığını göstermektedir.

Vekuronyumun mükemmel kardiyovasküler stabilite sağladığı bildirilmektedir (20,21). Bu genel olarak bizim çalışmamızda da teyit edilmiştir. Vekuronyum kullanımında bradikardinin tespit edildiği bildirilmektedir (3,22). Bununla birlikte bradikardi daha çok yüksek doz fentanil kullanımında, cerrahi stimulusun olmaması veya vagal stimülasyon sırasında görülmektedir (20).

Rokuronyumun bariz taşikardi yapıcı etkisi yüksek dozlarda gözlenmiştir (7). Bununla birlikte rokuronyumun nöromusküler blokaj yapıcı etkisi vekuronyumdan 3-6 kat daha az potent olmasına rağmen vagal veya preganglionik sempatik stimülasyona verilen cevapları bloke etmede vekuronyumdan daha potent olduğu bildirilmektedir (6).

Sonuçta rokuronyumun nöromusküler blokaj yapıcı etkisi ile istenmeyen vagal bloke edici etkisi arasındaki sınır vekuronyumdan daha azdır: vagal/nöromusküler blok oranı rokuronyumda 1:7 iken vekuronyumda bu oran 1:10'dur (14). Çalışmamızda görülen kalp hızındaki hafif artış (olası vagal blokaj yapıcı etkisi) ve stroke volüm indeksindeki artış (artmış kontraktilite göstergesi) kardiyak indeksteki hafif artışı açıklamaktadır.

Vekuronyumun kronotropik etkisinin olmaması beta blokür alanlarda veya yüksek doz fentanil anestezisinde kalp hızının kabul edilemeyecek düzeylere inmesine neden olabilir. Kullanılan çoğu anestetik bradikardi ve hipotansiyon yapıcı etkileri nedeniyle kas gevşemesinde bu etkileri kompanse edebilecek rokuronyum gibi vagal blokaj yapan bir ajan stabil bir hemodinami için tercih edilebilir. Bu durumda özellikle bradikardi ve hipotansiyon gelişebilecek fentanil - midazolam anestezisinde rokuronyumun hafif vagolitik etkisi vekuronyuma üstünlük gösterebilir.

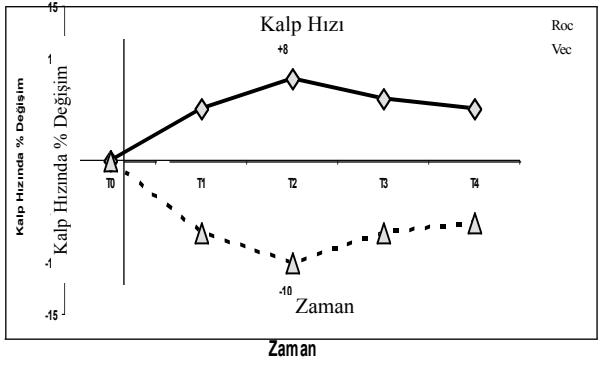
Çalışmamızdaki rokuronyum grubunda kalp hızındaki %8'lik maksimum artış Booth ve ark.'nın (23) bildirdikleri %32'lik artıştan daha azdır ve klinik olarak kabul edilebilir düzeydedir. Bunun olası nedenleri Booth ve ark.(23) çalışmasındaki yüzeysel anestezi veya daha düşük dozda kullanılan fentanilden kaynaklanıyor olabilir. Pankuronyum ile daha kuvvetli vagolitik etki elde edildiği bildirilmiştir (19). Booth ve ark.'nın (23) elde ettiği sonuçlar, benzer veya da-

**Tablo 2.** Anesteziden önce (Uyanık), indüksiyondan sonra (T0) ve kas gevşetici uygulandıktan 2, 5, 10 ve 15 dakika sonra kaydedilen hemodinamik değişkenler (ortalama  $\pm$  SD)

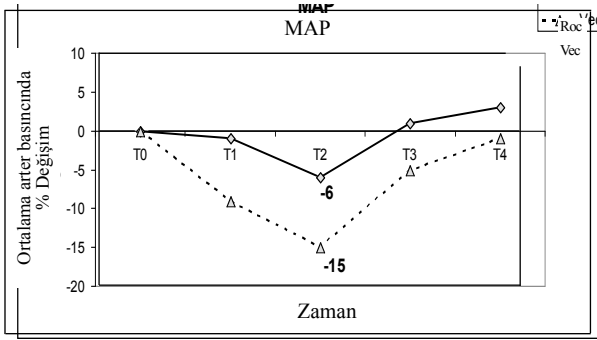
		Kontrol	T0	T1	T2	T3	T4
HR	Roc	67 $\pm$ 15.6	66 $\pm$ 14.6	69 $\pm$ 9.7	72 $\pm$ 13.8	70 $\pm$ 14.3	69 $\pm$ 12.5
	Vec	64 $\pm$ 13.2	61 $\pm$ 9. 2	57 $\pm$ 11.8	55 $\pm$ 10.5 *	57 $\pm$ 11.2	58 $\pm$ 8.9
MAP	Roc	93 $\pm$ 18.7	89 $\pm$ 16.7	88 $\pm$ 14.9	84 $\pm$ 17.3	90 $\pm$ 20.1	91 $\pm$ 16.7
	Vec	96 $\pm$ 19.8	91 $\pm$ 19.5	83 $\pm$ 16.3	77 $\pm$ 15.2 *	87 $\pm$ 19.6	90 $\pm$ 19.2
MPAP	Roc	17.3 $\pm$ 5.2	15.5 $\pm$ 4.3	15.6 $\pm$ 3.7	16.8 $\pm$ 4.8	17.6 $\pm$ 4.8	18.5 $\pm$ 2.9
	Vec	16.4 $\pm$ 3.6	15.8 $\pm$ 3. 2	14.6 $\pm$ 1.8	14.9 $\pm$ 3.5	16.8 $\pm$ 5.4	16.2 $\pm$ 3.6
PCWP	Roc	10.4 $\pm$ 3.3	9.8 $\pm$ 2.4	9.6 $\pm$ 3.2	10.7 $\pm$ 3.7	11.2 $\pm$ 2.9	11.7 $\pm$ 3.5
	Vec	9.7 $\pm$ 3.6	9.3 $\pm$ 2.2	8.9 $\pm$ 1.7	9.2 $\pm$ 2.8	9.8 $\pm$ 2.5	10 $\pm$ 1.6
CVP	Roc	8.4 $\pm$ 2.7	7.8 $\pm$ 2.1	7.5 $\pm$ 1.8	7.6 $\pm$ .6	7.9 $\pm$ 2.3	8.2 $\pm$ 1.9
	Vec	9.2 $\pm$ 2.8	8.5 $\pm$ 2.6	7.1 $\pm$ 2.4 *	7.6 $\pm$ 1.9	8.1 $\pm$ 3.6	8.4 $\pm$ 3.2
CI	Roc	2.74 $\pm$ 0.36	2.52 $\pm$ 0.41	2.86 $\pm$ 0.29	2.95 $\pm$ 0.37 *	2.85 $\pm$ 0.59	2.78 $\pm$ 0.54
	Vec	2.63 $\pm$ 0.47	2.52 $\pm$ 0.41	2.50 $\pm$ 0.34	2.47 $\pm$ 0.45	2.55 $\pm$ 0.55	2.58 $\pm$ 0.43
SVI	Roc	47.5 $\pm$ 10.6	41.4 $\pm$ 10.3	45.3 $\pm$ 9.7 *	47.3 $\pm$ 9.5	43.2 $\pm$ 8.8	42.2 $\pm$ 9.7
	Vec	42.7 $\pm$ 9.8	43.8 $\pm$ 10.7	42.6 $\pm$ 9.5	41.3 $\pm$ 8.2	40.2 $\pm$ 9.6	41.8 $\pm$ 10.2
SVR	Roc	1339 $\pm$ 378	1209 $\pm$ 346	1190 $\pm$ 277	1132 $\pm$ 204	1148 $\pm$ 305	1187 $\pm$ 282
	Vec	1328 $\pm$ 249	1228 $\pm$ 278	1205 $\pm$ 234	1145 $\pm$ 267	1201 $\pm$ 264	1173 $\pm$ 245
PVR	Roc	123 $\pm$ 56	112 $\pm$ 45	108 $\pm$ 38	97 $\pm$ 53	124 $\pm$ 49	132 $\pm$ 37
	Vec	108 $\pm$ 37	95 $\pm$ 43	92 $\pm$ 29	89 $\pm$ 30	85 $\pm$ 23	80 $\pm$ 26
LVSVI	Roc	58.9 $\pm$ 15.8	51.7 $\pm$ 12.4	50.2 $\pm$ 17.9	49.5 $\pm$ 19.5	46.8 $\pm$ 16.3	47.3 $\pm$ 14.8
	Vec	54.8 $\pm$ 17.2	50.4 $\pm$ 14.6	48.7 $\pm$ 16.9	48.84 $\pm$ 18.4	50.9 $\pm$ 16.7	52.6 $\pm$ 18.9
RVSVI	Roc	11.8 $\pm$ 5.3	10.6 $\pm$ 3.8	10.4 $\pm$ 4.3	9.6 $\pm$ 3.7	9.3 $\pm$ 2.9	9.8 $\pm$ 3.6
	Vec	10.9 $\pm$ 3.4	9.5 $\pm$ 3.7	8.5 $\pm$ 4.1	8.7 $\pm$ 2.6	8.9 $\pm$ 3.1	9.4 $\pm$ 4.3

Roc : rokuronyum, Vec: vekuronyum, HR : kalp hızı (vuru.dak<sup>-1</sup>), MAP : ortalama arterial basınç (mmHg), MPAP : ortalama pulmoner arterial basınç (mmHg), PCWP : pulmoner kapiller kama basıncı (mmHg), CVP : santral venöz basınç (mmHg), CI : kardiyak indeks (L.dak<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>), SVI : stroke volüm indeksi (ml.vuru<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>), SVR : sistemik vasküler rezistans (dyn.s.cm<sup>-5</sup>), PVR : pulmoner vasküler rezistans (dyn.s.cm<sup>-5</sup>), LVSVI ve RVSVI : sol ve sağ ventrikül stroke volüm indeksi (g.m.vuru<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>).

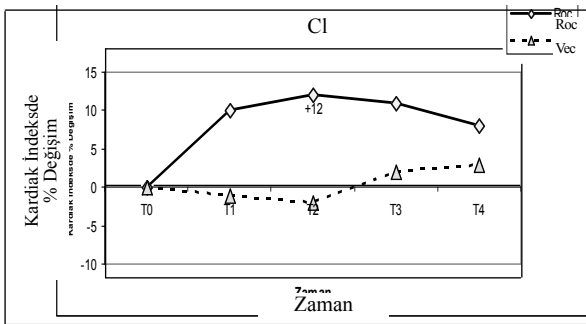
\* P<0.05 kas gevşetici verilmeden hemen önceki döneme (T0) göre anlamlı.



Şekil 1. Vekuronyum ve rokuronyum verilmesini takiben kalp hızında oluşan % değişim (HR: Kalp hızı, Roc: rokuronyum, Vec: vekuronyum).



Şekil 2. Vekuronyum ve rokuronyum verilmesini takiben ortalama arter basıncında oluşan % değişim (MAP: Ortalama arter basıncı, Roc: rokuronyum, Vec: vekuronyum).



Şekil 3. Vekuronyum ve rokuronyum verilmesini takiben kardiyak indekste oluşan % değişim (CI: Kardiyak indeks, Roc: rokuronyum, Vec: vekuronyum).

ha yüksek dozlarda rokuronyum kullanıldığında kardiyovasküler parametrelerde minimal değişiklik oluşturduğunu bildiren araştırmalarla uyumsuzdur (12,13). Bu çalışmada

rokuronyumdan sonra kardiyak indeks ve stroke volüm indeksinde küçük fakat anlamlı artış olmasına rağmen, artışlar klinik olarak kabul edilebilecek sınırlardaydı.

Schramm ve ark. (15) nörocerrahi geçirecek hastalarda vekuronyum ile rokuronyumu karşılaştırdıkları çalışmada rokuronyumun MAP üzerinde anlamlı değişiklik yapmadığını, bununla birlikte uygulamadan 5 dakika sonra kalp hızında geçici bir artışa yol açtığını vurgulamışlardır. Bu çalışmada klinik olarak önemli olmayan HR'deki artış %7 olarak saptanmış ve bunu vagal bloke edici özelliğe bağlanmıştır. Benzer şekilde McCoy ve ark. da (14) rokuronyumun MAP ve HR üzerinde anlamlı değişiklik oluşturmadığını fakat kalp hızında hafif bir artışa (%7) yol açtığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda elde edilen veriler insanlarda yapılan ve doza bağlı olarak rokuronyumun kalp hızını arttırdığını bildiren çalışmalarla uyumludur (24,25).

## Sonuç

Çalışmanın bulguları 0.7 mg/kg dozda rokuronyumun minimal hemodinamik değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Rokuronyumun minimal histamin salınımı yaptığı bilinmektedir. Ayrıca hafif semptomimetik özelliği midazolam-fentanil anestezisinde avantaj sağlayabilir. Bu özellikleri rokuronyumun klinik dozlarda koroner arter cerrahisi geçirecek ASA III ve IV hastalarda güvenli şekilde kullanılacağına sonucuna vardırırmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Mirakhr RK, Lyons SM, Carson IW, Clarke RSJ, Gibson FM, Mc Ateer E. Atracurium in clinical anesthesia: effect of dosage on onset, duration and conditions for tracheal intubation. *Anaesthesia* 1985; 40: 801-5.
2. Lavery GG, Boyle MM, Mirakhr RK. Probable histamin liberation with atracurium. *Br J Anaesth* 1985; 57:811-3.
3. Kirkwood I, Duckworth RA. An unusual case of sinus arrest (Letter). *Br J Anaesth* 1983; 55:1273.
4. Milligan KR, Beers HT. Vecuronium-associated cardiac arrest (Letter). *Anaesthesia* 1985; 40:385.
5. Mirakhr RK. Newer neuromuscular blocking drugs. An overview of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1992; 44:182-99.
6. Muir AW, Houston J, Green KL, Marshall RJ, Bowman WC, Marshall IG. Effects of a new neuromuscular blocking agent (ORG 9426) in anesthetized cats and pigs and in isolated nerve - muscle preparations. *Br J Anaesth* 1989; 63: 400-10.
7. Cason B, Baker DG, Hickey RF, Miller RD, Agoston S. Cardiovascular and neuromuscular effects of three steroidal neuromuscular blocking drugs in dogs (ORG 9616, ORG 9426, ORG 9991) *Anesth Analg* 1990; 70: 382-8.
8. Bartkowski RR, Witkowski TA, Azad S, Lessin J, Marr A. Rocuronium onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium. *Anesth Analg* 1993; 77: 574-8.
9. Gibson FM, Mirakhr RK, Clarke RSJ, Lavery GG. Comparison of cumulative and single bolus dose techniques for determining the potency of vecuronium. *Br J Anaesth* 1985; 57: 1060-2.

10. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, Schiller WS, Mason MM, Ohta Y. The neuromuscular effects of ORG 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75:191-6.
11. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RSJ, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992; 69: 269-73.
12. Wierda JMKH, De Witt APM, Kuizenga K, Agoston S. Clinical observations on the neuromuscular blocking action of ORG 9426, a new steroidal nondepolarizing agent. *Br J Anaesth* 1990; 64: 521-3.
13. Booji LHDJ, knape HTA. The neuromuscular blocking effect of ORG 9426. A new intermediately-acting steroidal non-depolarizing muscle relaxant in man. *Anaesthesia* 1991; 46: 341-3.
14. McCoy EP, Maddineni VR, Elliot P, et al. Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anesthesia: comparison with vecuronium. *Can J Anaesth* 1993; 40:703-8.
15. Schramm WM, Strasser K, Bartunek A, Gilly H, Spiss CK. Effects of rocuronium and vecuronium on intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate in neurosurgical patients. *Br J Anaesth* 1996; 77:607-11.
16. Cooper RA, Mirakhur RK, Elliot P, McCarthy GJ. Estimation of the potency of ORG 9426 using two different modes of nerve stimulation. *Can J Anaesth* 1992; 39:139-42.
17. Gallo JA, Cork RC, Puchi P. Comparison of effects of atracurium and vecuronium in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1988; 67:161-5.
18. Slogoff S, Keats AS. Does perioperative myocardial ischaemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 1985; 62: 107-14.
19. Stanley JC, Carson IW, Gibson FM, et al. Comparison of the haemodynamic effects of pipecuronium and pancuronium during fentanyl anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 262-6.
20. Morris RB, Cahalan MK, Miller RD, Wilkinson PL, Quasha AL, Robinson SL. The cardiovascular effects of vecuronium (ORG NC45) and pancuronium in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1983; 58: 438-40.
21. Rorvik K, Husby P, Gramstad L, Vamnes JS, Bitsch-Larsen L, Koller M-E. Comparison of large dose of vecuronium with pancuronium for prolonged neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1988; 61:180-5.
22. Mirakhur RK, Ferres CJ, Clarke RSJ, Bali IM, Dundee JW. Clinical evaluation of ORG NC45. *Br J Anaesth* 1983; 55:119-24.
23. Booth MG, Marsh B, Bryden FMM, Robertson EN, Baird WLM. A comparison of the pharmacodynamics of rocuronium and vecuronium during halothane anesthesia. *Anesthesia* 1992; 47:832-4.
24. Mellinghoff H, Lavaut E, Desmonts JM. Neuromuscular and cardiovascular properties of ORG 9426. *Anesthesiology* 1991; 75: 807-9.
25. Robertson EN, Hull JM, Verbeek AM, Booij LH. A comparison of rocuronium and vecuronium: the pharmacodynamics, cardiovascular and intra-ocular effects. *European Journal of Anaesthesiology* 1994; 9: 116-21.