



A double blinded comparison of lidocaine and diazepam to prevent fasciculation and myalgia after succinylcholine

Hassan Tavakkoli, M.D.

Reza Shariat Moharrari, M.D.

Atabak Najafi, M.D.

Jalal Rezaei, M.D.

Khalil Esfandiari, M.D.

Mansoor Hasani, M.D.

ABSTRACT

Background: The aim of this study is the comparison of lidocaine and diazepam as a pretreatment to prevent or decline the fasciculation and myalgia due to depolarizing muscle relaxant, succinylcholine.

Materials and Methods: 60 patients who had been chosen for small to moderate elective surgery were divided into 3 groups. Each group were 20 patients, and a double blinded controlled randomized prospective study was performed.

In group I, 0.1 mg/kg diazepam 5 min before induction, in group II lidocaine 1.5 mg/kg, 90 seconds before induction and in group III 3 ml normal saline, 3 min before induction was injected. 120 seconds before intubation after administration of 15 μ g/kg alfentanil, induction was done with 3mg/kg Na-thiopental and 1.5 mg/kg succinylcholine. The presence and severity of pasciculation due to succinylcholine was recorded by an anesthesiologist who was unknown about the survey. The post operate myalgia was evaluated by the same anesthesiologist.

Results: Rate of fasciculation was significantly decreased in group I and II versus control group, but there was no difference in defasciculation between diazepam and lidocaine group (p-value=0.018). Lidocaine decreased postoperative myalgia efficiently versus diazepam and normal saline, but this difference was not statistically significant among the groups.

Conclusion: Both lidocaine and diazepam have similar defasciculation effect, but it seems that lidocaine prevents myalgia more effectively than diazepam.

Key words: Succinylcholine, Diazepam, Lidocaine,

مقایسه تصادفی دو سویه کور لیدوکائین و دیازپام برای جلوگیری از فاسیکولاسیون و میالژی به دنبال تجویز ساکسینیل کولین

دکتر حسن توکلی

استاد یار جراحی دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان امیراعلم

دکتر رضا شریعت محجری

استاد یار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا

دکتر اتابک نجفی

استاد یار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا

دکتر جلال رضایی

استاد یار جراحی دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان امیراعلم

دکتر خلیل اسفندیاری

استاد یار جراحی دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان امیراعلم

دکتر منصور حسینی

دانشیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا

Fasciculation, Myalgia.

چکیده

مقدمه: هدف این مطالعه مقایسه دو داروی لیدوکائین و دیازپام به عنوان پیشدارو برای جلوگیری یا تخفیف فاسیکولاسیون و میالژی ناشی از تجویز شل‌کننده دپلاریزان ساکسینیل کولین است.

مواد و روش‌ها: بدین منظور ۶۰ بیمار کلاس ۱ و ۲ ASA که قرار بود تحت عمل جراحی انتخابی کوچک و متوسط قرار گیرند برای انجام این مطالعه آینده‌نگر دو سویه کور تصادفی با کنترل دارونما به سه گروه بیست نفری تقسیم شدند. به گروه اول دیازپام ۰/۱ میلی‌گرم / کیلوگرم ۵ دقیقه قبل از القای بیهوشی، به گروه دوم لیدوکائین ۱/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم، ۹۰ ثانیه قبل از القاء بیهوشی و به گروه سوم نرمال سالین ۲ میلی‌لیتر سه دقیقه قبل از القاء بیهوشی از طریق ورید محیطی تزریق شد. ۱۲۰ ثانیه قبل از لوله‌گذاری و پس از تجویز آلفنتانیل ۱۵ میکروگرم / کیلوگرم، القاء بیهوشی با ۳ میلی‌گرم / کیلوگرم تیوپنتال سدیم و ۱/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم ساکسینیل کولین انجام گرفت. وجود و شدت فاسیکولاسیون ناشی از ساکسینیل کولین، توسط آنستزیولوژیستی که نسبت به نوع و زمان تجویز داروهای تجویزی بی‌اطلاع بود و بلافاصله پس از القاء به داخل اتاق فرا خوانده می‌شد، بررسی و ثبت گردید. همین فرد میالژی پس از جراحی را نیز بررسی و طبقه‌بندی می‌کرد.

یافته‌ها: میزان دفاسیکولاسیون در گروه‌های اصلی نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ولی گروه‌های دیازپام و لیدوکائین تفاوتی از لحاظ دفاسیکولاسیون به‌طور کلی نداشتند ($p\text{-value} = 0/018$) و از نظر تخفیف فاسیکولاسیون هم تفاوت عمده‌ای بین دو گروه فوق مشاهده نشد ($p\text{-value} = 0/925$).
از نظر میالژی پس از عمل هم گرچه لیدوکائین از نظر بالینی سبب تخفیف مؤثر میالژی نسبت به دیازپام و گروه کنترل شده بود ولی از نظر آماری تفاوت عمده‌ای بین گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: هر دو داروی دیازپام و لیدوکائین میزان دفاسیکولاسیون مشابهی داشتند ولی به نظر می‌رسد که لیدوکائین به طور مؤثرتری باعث جلوگیری از میالژی می‌شود.

کل واژگان: ساکسینیل کولین، لیدوکائین، دیازپام، فاسیکولاسیون، میالژی.

مقدمه

ترین آنها، "راپاکورونیوم" نیز در سال‌های اخیر به دلیل عارضه برونکواسپاسم از فهرست داروهای مجاز خارج

گرچه از داروهای شل‌کننده عضلانی غیر دپلاریزان به عنوان جایگزین ساکسینیل کولین برای لوله‌گذاری با توالی سریع^۲ استفاده شده، ولی هیچ‌یک از آنها کارآیی و اثربخشی ساکسینیل کولین را نداشته است و سریع‌تأثیر-

1. American Society of Anesthesiologists
2. Rapid Sequence Intubation (RSI)

هیپرکالمی، هیپرتانسیون و یا مصرف هرگونه دارویی که خصوصیات شل‌کنندگی عضلات دارد. هیچ‌یک از بیماران بیماری عمده کلیوی، کبدی، قلبی عروقی و عصبی عضلانی نداشتند.^(۹)

بیماران به صورت تصادفی در یکی از سه گروه زیر قرار گرفتند: گروه اول (تعداد ۲۰ نفر)، دیازپام ۰/۱ میلی‌گرم / کیلوگرم، ۵ دقیقه قبل از القاء بیهوشی، گروه دوم (تعداد ۲۰ نفر) لیدوکائین ۱/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم، ۹۰ ثانیه قبل از القاء بیهوشی و گروه سوم (تعداد ۲۰ نفر) نرمال سالین، ۳ میلی‌لیتر، سه دقیقه قبل از القاء بیهوشی از طریق ورید محیطی دریافت کردند. ۱۲۰ ثانیه قبل از لوله‌گذاری و پس از تجویز ۱۵ میکروگرم / کیلوگرم آلفنتانیل، القاء بیهوشی با ۳ میلی‌گرم / کیلوگرم تیوپنتال سدیم و ۱/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم ساکسینیل‌کولین انجام گرفت. همه داروهای مزبور توسط دستیار بیهوشی تزریق و سپس متخصص بیهوشی که نسبت به داروهای تجویزی آگاهی و اطلاعی نداشت به اتاق عمل فراخوانده می‌شد. وی وجود و شدت فاسیکولاسیون ناشی از ساکسینیل‌کولین را با توجه به راهنمای زیر بررسی و ثبت می‌کرد:

عدم وجود فاسیکولاسیون = صفر

فاسیکولاسیون خفیف و ظریف در چشم‌ها، صورت و گردن یا انگشتان بدون حرکت اندام‌ها = ۱
فاسیکولاسیون متوسط در بیش از دو ناحیه یا حرکت واضح اندام = ۲

فاسیکولاسیون شدید، مداوم و گسترده = ۳

متخصص بیهوشی مزبور بیماران را لوله‌گذاری^(۹) و در روز اول پس از جراحی بیماران را ویزیت و از آنان در مورد میالژی پس از جراحی سؤال می‌کرد. وجود هرگونه علامت دال بر میالژی از سفتی خفیف محدود به یک ناحیه از بدن تا ناراحتی^۱ شدید، گسترده یا غیر قابل تحمل

شده است.^(۱) بنابراین هنوز ساکسینیل‌کولین علی‌رغم عوارض کوچک و بزرگ متعدد داروی شل‌کننده انتخابی برای موارد لوله‌گذاری با توالی سریع است.^(۲) دو عارضه مورد نظر، یعنی فاسیکولاسیون و میالژی گرچه از جمله عوارض کوچک این دارو طبقه‌بندی می‌شوند ولی به خاطر فراوانی رخداد آنها و هم‌چنین احساس ناراحتی‌یی که برای بیمار ایجاد می‌کند قابل توجه هستند.^(۳)

عوامل متعددی برای کاهش فاسیکولاسیون و میالژی ناشی از ساکسینیل‌کولین مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته‌اند که مؤثرترین آنها در کاهش فاسیکولاسیون، داروهای شل‌کننده عضلانی غیر دپلاریزان بوده‌اند اما با توجه به مشکلاتی که پیش‌درمان با این داروها از لحاظ شرایط لوله‌گذاری ایجاد می‌کنند^(۴ و ۵ و ۶ و ۷ و ۸) بر آن شدیم تا دو داروی قدیمی تر لیدوکائین و دیازپام را که عوارض قابل توجهی هم ندارند از این لحاظ (کاهش فاسیکولاسیون و میالژی) مقایسه کنیم.

مواد و روش‌ها

پس از تصویب در کمیته اخلاقی دانشکده پزشکی و گرفتن رضایت‌نامه از کلیه بیماران برای شرکت در مطالعه، ۶۰ بیمار کلاس ۱ و ۲ ASA که قرار بود تحت عمل‌های جراحی انتخابی کوچک یا متوسط با بیهوشی عمومی قرار گیرند برای انجام این مطالعه آینده‌نگر و دو سویه کور تصادفی در سه گروه ۲۰ نفری جاگرفتند. میانگین سنی این افراد ۱۰/۶۷ ± ۳۶/۰۷p بود و از این تعداد ۲۳ نفر زن و ۳۷ نفر مرد بودند، اطلاعات دموگرافیک این افراد در جدول شماره ۱ موجود است.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: فشار داخل جمجمه‌ای یا داخل چشمی بالا، سابقه کولین‌استراز پلاسمايي غير معمول، استعداد ابتلاء به هیپرترمی بدخیم،

به عنوان میالژی در نظر گرفته می‌شد و در این مورد هیچ‌گونه طبقه‌بندی صورت نگرفت. جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران شرکت کننده در این مطالعه

متغیر	گروه دیازپام	گروه لیدوکائین	گروه نرمال سالین
سن (سال)	۳۶/۷۵ ± ۱۰/۲۲	۳۴/۶۰ ± ۹/۶۹	۳۶/۸۵ ± ۱۲/۳۲
مرد / زن	۶/۱۴	۹/۱۱	۸/۱۲
وزن (کیلوگرم)	۶۸/۵	۷۰/۴	۶۷/۱۱
متوسط فشار خون قبل از مداخله	۹۴/۹۲ ± ۶/۵۰	۹۴/۳۸ ± ۶/۷۹	۹۶ ± ۶/۴۴
میانگین نبض قبل از مداخله	۷۶/۲۵ ± ۹/۳۱	۷۸/۳۵ ± ۸/۴۹	۷۵ ± ۷/۹۸

جدول شماره ۲: شیوع و شدت فاسیکولاسیون در ۳ گروه مورد مطالعه

گروه	بدون فاسیکولاسیون		فاسیکولاسیون خفیف		فاسیکولاسیون متوسط		فاسیکولاسیون شدید		مجموع	
دیازپام	۷	%۳۵	۶	%۳۰	۶	%۳۰	۱	%۵	۲۰	%۱۰۰
لیدوکائین	۷	%۳۵	۶	%۳۰	۵	%۲۵	۲	%۱۰	۲۰	%۱۰۰
نرمال سالین	۱	%۵	۲	%۱۰	۱۰	%۵۰	۷	%۳۵	۲۰	%۱۰۰
مجموع	۱۵	%۲۵	۱۴	%۲۳/۳۳	۲۱	%۳۵	۱۰	%۱۶/۶۶	۲۰	%۱۰۰

مقایسه ۳ گروه به طور کلی: p-value = ۰/۰۱۸

مقایسه گروه‌های ۱ و ۲ در برابر ۳: p-value = ۰/۰۰۲

مقایسه گروه‌های ۲ و ۳: p-value = ۰/۰۱۲

مقایسه گروه‌های ۱ و ۳: p-value = ۰/۰۰۷

مقایسه گروه‌های ۱ و ۲: p-value = ۰/۹۳۵

اختلاف معنی‌داری از لحاظ سن و جنس و وزن بین سه گروه وجود نداشت. اطلاعات دموگرافیک این بیماران در جدول شماره ۱ موجود است.

در گروه یک که دیازپام دریافت کرده بودند، ۷ نفر هیچ‌گونه فاسیکولاسیونی نشان ندادند، ۶ نفر دچار فاسیکولاسیون خفیف شدند، ۶ نفر فاسیکولاسیون متوسط و یک نفر فاسیکولاسیون شدید بروز دادند.

در گروه لیدوکائین در ۷ بیمار فاسیکولاسیون رخ نداد، ۶ نفر فاسیکولاسیون خفیف و ۵ نفر فاسیکولاسیون متوسط و ۲ نفر فاسیکولاسیون شدید داشتند.

در گروه نرمال سالین، یک نفر فاسیکولاسیونی

پس از جمع‌آوری اطلاعات داده‌ها از طریق نرم‌افزار SPSS و رسیون ۱۱ تحت آنالیز قرار گرفتند. از آنجا که متغیرهای مورد بررسی، کیفی بودند از طریق آزمون مربع کای و در بعضی موارد تست دقیق فیشر^۱ بررسی شدند. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

۶۰ نفر از بیمارانی که به علل گوناگون در بخش‌های مختلف جراحی برای عمل جراحی انتخابی بستری شده بودند در این مطالعه شرکت داده شدند. میانگین سنی این افراد ۳۶/۰۷ ± ۱۰/۶۷ سال بود. از این تعداد ۲۳ نفر زن و ۳۷ نفر مرد بودند.

1. Fisher exact test

فاسیکولاسیون متوسط و ۷ نفر فاسیکولاسیون شدید

نداشت، ۲ نفر فاسیکولاسیون خفیف، ۱۰ نفر جدول شماره ۳: میالژی پس از عمل در ۳ گروه مورد مطالعه

عدم وجود میالژی پس از عمل		وجود میالژی پس از عمل		گروه
۱۱	%۵۵	۹	%۴۵	دiazepam
۱۴	%۷۰	۶	%۳۰	لیدوکائین
۹	%۴۵	۱۱	%۵۵	نرمال سالین

مقایسه گروه‌های ۱ و ۳: $p\text{-value} = ۰/۲۵$

مقایسه گروه‌های ۱ و ۲: $p\text{-value} = ۰/۱۸۵$

مقایسه ۳ گروه به طور کلی: $p\text{-value} = ۰/۱۴۷$

مقایسه گروه‌های ۲ و ۳: $p\text{-value} = ۰/۰۵۳$

داشته‌اند. (جدول شماره ۲)
 ۴۵٪ از بیماران گروه دیازپام، ۳۰٪ از گروه لیدوکائین و ۵۵٪ از گروه نرمال سالین درجاتی از میالژی پس از عمل داشتند، گرچه لیدوکائین به لحاظ بالینی سبب تخفیف مؤثرتر میالژی نسبت به دیازپام و گروه کنترل شده بود ولی به لحاظ آماری این تفاوت معنی‌دار نبود (جدول ۳).
 در این مطالعه ۳۹٪ خانم‌ها و ۴۳٪ آقایان میالژی در پی عمل داشتند که این اختلاف نیز از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. ($p\text{-value} = ۰/۷۳۵$)

ساکسینیل کولین استفاده می‌شود داروهای شل‌کننده عضلانی غیر دپلاریزان هستند.^(۱۲) در این میان دی‌توبوکورارین^(۱۳) و آتراکوریوم^(۱۴) و روکوروئیوم^(۹) به علت تمایل^۱ زیادتر این داروها به رسپتورهای کولینرژیک پیش‌اتصالی (پره‌جانکشنال) بیشترین اثر فاسیکولاسیون را دارا هستند. هرچه قدرت^۲ داروی شل‌کننده عضلانی غیر دپلاریزان کمتر باشد سرعت تأثیر بر رسپتورهای عضلانی بعد از اتصال (پست جانکشنال) زیادتر است^(۱۵) و پدیده مشابهی هم در رسپتورهای پیش‌اتصالی می‌تواند رخ دهد.^(۱۲) اما پیش‌درمان با داروهای شل‌کننده عضلانی غیر دپلاریزان به علت اثر رقابتی با ساکسینیل کولین برای اثر روی رسپتورهای کولینرژیک نیکوتینی بعد از اتصال مقاومت به اثر ساکسینیل کولین ایجاد و شرایط لوله‌گذاری را دشوار می‌کند.^(۲) و ۵ و ۶ و ۷ و ۸)

داشتند. (جدول شماره ۲)
 ۴۵٪ از بیماران گروه دیازپام، ۳۰٪ از گروه لیدوکائین و ۵۵٪ از گروه نرمال سالین درجاتی از میالژی پس از عمل داشتند، گرچه لیدوکائین به لحاظ بالینی سبب تخفیف مؤثرتر میالژی نسبت به دیازپام و گروه کنترل شده بود ولی به لحاظ آماری این تفاوت معنی‌دار نبود (جدول ۳).
 در این مطالعه ۳۹٪ خانم‌ها و ۴۳٪ آقایان میالژی در پی عمل داشتند که این اختلاف نیز از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. ($p\text{-value} = ۰/۷۳۵$)

بحث

فاسیکولاسیون در نتیجه اثر آگونیستی ساکسینیل کولین روی رسپتورهای پیش‌اتصالی نیکوتینی رخ می‌دهد.^(۱۰) از آنجا که دیازپام اثرات قابل توجهی برای کاهش فاسیکولاسیون ناشی از ساکسینیل کولین دارد ولی اثر عمده‌ای روی میالژی در پی آن ندارد و از سوی دیگر اثر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی نیز فقط میالژی متعاقب ساکسینیل کولین را کاهش می‌دهند و تأثیری روی فاسیکولاسیون ندارند، به نظر می‌رسد مکانیسم دو پدیده فاسیکولاسیون و میالژی ناشی از ساکسینیل کولین متفاوت باشد.^(۱۱) مؤثرترین عاملی که برای فاسیکولاسیون

دو داروی لیدوکائین و دیازپام که در این مطالعه اثرات آنها برای جلوگیری از فاسیکولاسیون مقایسه شده است با دوزهای استفاده شده، تأثیری روی شرایط لوله‌گذاری ندارند.

1. affinity
2. potency

سایر مهارکننده‌های کانال‌های سدیمی از طریق خصوصیات پایداری غشاء سلول^۳ باعث کاهش میالژی پی‌آمد عمل می‌شوند.^(۱۱)

چون طیف وسیعی از داروهای با مکانیسم مختلف از شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپولاریزان گرفته تا داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و لیدوکائین سبب کاهش میالژی می‌شوند احتمالاً چند عامل در ایجاد میالژی پی‌آمد عمل دخیل باشند^۴ و لذا یک داروی واحد نتواند به‌طور کامل از آن جلوگیری کند و شاید بهترین روش برای جلوگیری از میالژی پی‌آمد عمل استفاده از ترکیب دارویی به‌جای استفاده از یک داروی خاص باشد.^(۱۱)

در پایان، به‌نظر می‌رسد مطالعات دیگری برای مقایسه درمان میالژی پی‌آمد عمل به‌جای پیشگیری از آن، هم‌چنین استفاده از ترکیبات دارویی مثل داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و لیدوکائین برای پیشگیری از میالژی پی‌آمد عمل، شایسته و امکان‌پذیر باشد.

نتیجه‌گیری

پیش‌درمان با لیدوکائین و دیازپام شیوع و شدت فاسیکولاسیون را نسبت به گروه کنترل کاهش داده ولی تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه لیدوکائین و دیازپام مشاهده نشد. از طرفی گروه لیدوکائین نسبت به گروه دیازپام و کنترل میالژی کمتری داشت که گرچه به لحاظ بالینی با اهمیت بود ولی از لحاظ آماری این تفاوت قابل توجه نبود.

اثرات شل‌کنندگی عضلانی دیازپام از طریق تأثیر آن روی رستپورهای آلفا، ای-۲ گابا^۱ و ساطت می‌شود.^(۶) با تحریک رستپورهای گابا ای-۲ کانال‌های یون کلر باز شده، سلول هیپرپلاریزه می‌شود و لذا مقاومت نسبت به تحریک‌پذیری عصبی رخ می‌دهد.^(۱۷)

لیدوکائین به نواحی رستپوری روی کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ در غشاء عصبی متصل شده و ورود سدیم را مختل می‌کند و بدین ترتیب با کاهش دپلاریزاسیون و رپلاریزاسیون باعث کاهش در سرعت هدایت عصبی و طولانی شدن دوره تحریک‌ناپذیری آستانه عمل عصبی می‌شود.^(۱۸) در این مطالعه ما تفاوت عمده‌ای بین داروهای دیازپام و لیدوکائین در کاهش فاسیکولاسیون ساکسینیل کولین مشاهده نکردیم و فقط موارد فاسیکولاسیون شدید ناشی از ساکسینیل کولین در گروه دیازپام (۵٪) کمتر از گروه لیدوکائین (۱۰٪) بود.

پیش‌درمان با لیدوکائین و دیازپام شیوع و شدت فاسیکولاسیون را نسبت به گروه نرمال سالین به‌طور قابل توجهی کاهش داد (p-value= ۰/۰۰۲) ولی تفاوت قابل توجهی از لحاظ شیوع و شدت فاسیکولاسیون بین گروه دیازپام و لیدوکائین دیده نشد (p-value= ۰/۹۳۵).

در اکثر مطالعات میالژی در پی عمل (POM)^۲ در زنان بیشتر از مردان دیده می‌شود^(۱۹) ولی در مطالعه ما تفاوت فاحشی بین مردان و زنان دیده نشد.

افراد گروه لیدوکائین نسبت به گروه دیازپام و گروه کنترل میالژی پی‌آمد عمل کمتری داشتند که گرچه به لحاظ بالینی قابل توجه بود ولی از لحاظ آماری این تفاوت قابل توجه نبود.

به نظر می‌رسد یا توجه به عوارضی که شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپولاریزان ایجاد می‌کنند منطقی‌ترین دارو برای کاهش میالژی پی‌آمد عمل، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و سپس لیدوکائین باشد. ظاهراً لیدوکائین و

1. GABA A2 α receptors
2. postoperative myalgia
3. Cell membrane stabilizing properties
4. multifactorial

REFERENCES

1. **Goudsouzian NG. Rapacuronium and bronchospasm.** *Anesthesiology* 2001; 94: 727-8.
2. **Morris J, Cook TM. Rapid sequence induction: a national survey of practice.** *Anaesthesia* 2001; 56: 1090-7.
3. **Wong SF, Chung F. Succinylcholine - associated postoperative myalgia.** *Anaesthesia* 2000; 55: 144-55.
4. **Pauca AL, Reynolds RC, Strobel GE. Inhibition of suxamethonium relaxation by tubocurarine and gallamine pretreatment during induction of anaesthesia in man.** *Br J Anaesthesia* 1975; 47: 1067-73.
5. **Bevan DR, Bevan JC, Donati F. Muscle relaxants in clinical anaesthesia.** Chicago Year Book Medical 1998: 265.
6. **Miller RD. The advantages of giving d-tubocurarine before succinylcholine.** *Anaesthesiology* 1972; 37: 568-9.
7. **Freund FG, Rubin AP. The need for additional succinylcholine after d-tubocurarine.** *Anaesthesiology* 1972; 36: 185-6.
8. **Gullen DF. The effect of pretreatment with nondepolarizing muscle relaxants on the neuromuscular blocking actions of succinylcholine.** *Anesthesiology* 1971; 35: 572-8.
9. **Harvey SC, Roland P, Bailey MK, Tomlin MK, Williams A. A randomized double blind comparison of rocuronium, d-tubocurarine and minidose succinylcholine for preventing succinylcholine - induced muscle fasciculations.** *Anaesth Analg* 1998; 87: 719-22.
10. **Hartman GS, Fiamengo SA, Riker Jr WF. Mechanism of fasciculations and their prevention by d-tubocurarine or diphenylhydantoin.** *Anesthesiology* 1986; 65: 405-13.
11. **Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs - Buder T, Tramer MR, Phil D. Prevention of succinylcholine - induced fasciculation and myalgia, a meta-analysis of randomized trials.** *Anaesthesiology* 2005; 103: 877-84.
12. **Pinchak AC, Smith CE, Shepard LS, Patterson L. Waiting time after non depolarizing relaxants after muscle fasciculation response to succinylcholine.** *Can J Anaesth* 1994; 41: 206-12.
13. **Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction.** *Anesth Analg* 1980; 59: 935-43.
14. **Gibson FM, Mirakur RK. Train - of - four fade during onset of neuromuscular block with nondepolarizing neuromuscular blocking agents.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 204-6.
15. **Law Min JC, Bekavac I, Glavinovic MI, et al. Ionophoretic study of speed of action of various muscle relaxants.** *Anesthesiology* 1992; 77: 351-6.
16. **Mohler H, Fritschy JM, Rodolph U. A new benzodiazepine pharmacology.** *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 2-8.
17. **Mandelson WB. Neuropharmacology of sleep induction by benzodiazepines.** *Crit Rev Neurobiol* 1992; 6: 221-32.
18. **Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics.** *Anesthesiol Clin North Am* 2000; 18: 217.
19. **Newman PTF, Loudon JM. Muscle pain following administration of suxamethonium: the aetiological role of muscular fitness.** *Br J Anaesth* 1966; 38: 533-44.
20. **Foster CA. Muscle pains that follow administration of suxamethonium.** *BMJ* 1960; 2: 24-5.