

# جدیدترین داروهای شل کننده عصبی - عضلانی

ترجمه: دکتر حسین وطن‌پور

دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## خلاصه

چهار داروی بلوک کننده عصبی - عضلانی «دوکساکوریوم، میواکوریوم، پیکورونیوم و روکورونیوم» جهت کاربرد کلینیکی مطرح شده‌اند. هدف از این مقاله بررسی اثرات فارماکولوژیک این داروها و مورد مصرفشان در بیهوشی است و اینکه آیا نیازهای پزشکان در رابطه با این دسته داروها تأمین شده یا خیر؟ دوکساکوریوم و میواکوریوم مشابه آتراکوریوم دو دارو از گروه «بنزیدیل ایزوکلینولین» و دو داروی دیگر به نام‌های «پیکورونیوم و روکورونیوم» از گروه آمینو استروئیدهای وابسته به «پانکورونیوم و وکورونیوم» می‌باشند. دوکساکوریوم و پیکورونیوم مانند پانکورونیوم ترکیباتی با اثرات طولانی هستند. «روکورونیوم» به دلیل قدرت کم مدت اثر متوسطی داشته و اثر ماکزیم آن پس از ۲ دقیقه

ظاهر می‌گردد؛ که سریعتر از اثر سایر شل کننده‌های غیر دپولاریزان است ولی آغاز اثر شل کنندگی آن به سرعت اثر سوکسینیل کولین نمی‌رسد. میواکوریوم از این جهت که توسط کولین استراز پلاسما متابولیزه می‌گردد و لذا برگشت اثر سریعی دارد (اگر چه آهسته‌تر از سوکسینیل کولین است)؛ دارویی منحصر بفرد به شمار می‌رود. همه داروهای جدید فاقد اثرات جانبی جدی قلبی و عروقی یا سایر عوارض ناخواسته هستند. امروزه شل کننده‌های عضلانی غیر دپولاریزان و سالم با طول اثر گوناگون در دسترس متخصصین بیهوشی قرار گرفته است. اما شروع و پایان اثر سریع سوکسینیل کولین دو عامل مهم در کنترل اورژانس راه‌های هوایی و تنفس بیماران می‌باشند. موارد مصرف سوکسینیل کولین پایان نپذیرفته و تحقیقات برای یافتن جایگزینی

از نوع غیر دپولاریزان ادامه دارد.

متوسط الاثر - با شروع اثر سریع‌تر نیز تکمیل شده و بزودی در کلینیک مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

\* \* \*

طول اثر (دقیقه)	شروع اثر (دقیقه)	گروه دارویی
۲۰-۱۰	۲-۱	کوتاه اثر
۶۰-۴۰	۳-۲	متوسط اثر
۱۸۰-۹۰	۶-۴	طولانی اثر

جدول ۱ - طبقه‌بندی داروهای شل‌کننده عضلانی بر حسب زمان شروع و طول اثر

### ظهور داروهای متوسط اثر

معرفی «آتراکوریوم و وکورو نیوم» سبب جایگزینی سریع آنها به جای شل‌کننده‌های عصبی - عضلانی موجود گردید. در حال حاضر این دو دارو ۸۰٪ بازار مصرف دارویی کانادا را از نظر کاربرد شل‌کنندگی عصبی - عضلانی تشکیل می‌دهند. دوره اثر کلینیکی آنها در حدود ۳۰ - ۴۰ دقیقه است. دوره اثر کوتاه‌تر آتراکوریوم به خاطر حذف آن از طریق تجزیه هوفمان (Hofmann degradation) و هیدرولیز دارو توسط یک استراز غیر اختصاصی می‌باشد. متابولیسم وکورو نیوم سریع نیست ولی دفع کبیدی آن سبب حذف سریع دارو از پلاسما می‌شود، بنابراین مقادیر بیشتری از این شل‌کننده می‌تواند تجویز گردد چرا که بازگشت اثر آن سریعتر و قابل پیش‌بینی‌تر از داروهای قدیمی‌تر طولانی اثر می‌باشد. البته آغاز انسداد عصبی - عضلانی این دارو به سرعت اثر سوکسینیل کولین نیست. مع هذا این داروها

بیش از پنجاه سال است که شل‌کننده‌های عصبی - عضلانی در بیهوشی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در سال ۱۹۷۵ «Savares Kitz» متوجه عوارض سوء داروهای موجود گشته و استفاده از شل‌کننده‌های جدید با یکی از سه اثر فارماکولوژیکی زیر را مطرح نموده‌اند. (جدول ۱) عوارض سوء ناشی از مصرف سوکسینیل کولین (هایپر ترمی بدخیم، هایپر کالمی، درد عضلانی، بلوک فاز ۲ و غیره) توسط دارویی شل‌کننده و کوتاه اثر بخصوص از نوع غیر دپولاریزان قابل کنترل خواهد بود. ترکیبات جدید طولانی اثر می‌توانند جایگزین «پانکو-رونیوم، ل-توبوکورارین، گالامین و متوکورین» گردند که دارای عوارض قلبی - عروقی ناشی از فعالیت سیستم اتونوم و آزاد سازی هیستامین هستند. به علاوه گروه جدیدی از ترکیبات شل‌کننده عضلانی با طول اثر متوسط معرفی شده‌اند.

«آتراکوریوم و وکورو نیوم» نخستین داروهای شل‌کننده متوسط‌الاثر غیر دپولاریزان با حداقل عوارض قلبی - عروقی هستند. اخیراً دو داروی عاری از اثرات قلبی - عروقی از گروه ترکیبات طولانی اثر بنام دوکساکوریوم و پیکورو نیوم نیز مطرح شده‌اند، به علاوه میواکوریوم داروی غیر دپولاریزانی که توسط کولین استراز پلاسما متابولیزه شده و نتیجتاً پایان اثر سریعی دارد نیز در دسترس قرار گرفته است. مطالعه در مورد روکورو نیوم - دارویی

جهت سهولت در امر لوله‌گذاری در نای (intubation) بیمارانیکه مشکل خاصی ندارند مورد مصرف قرار می‌گیرد. هر دوی این داروها از نظر عوارض قلبی - عروقی داروهای مطمئنی هستند، با اینکه مواردی از برادیکاردی ناشی از مصرف آنها نیز گزارش شده است. برادیکاردی اثر مستقیم این داروها نبوده بلکه نتیجه تحریک ناخواسته عصب واگ در موارد جراحی شکم و یا تجویز اوپیوئید می‌باشد.

آزاد شدن هیستامین پس از تزریق سریع آتراکوریوم سبب بروز اریتم جلدی می‌گردد که ندرتاً با سایر عوارض سیستمیک نظیر افت فشار خون و اسپاسم برونش همراه است. عمده‌ترین مزیت مصرف آتراکوریوم و وکوروبیوم در بیماران پس از بیهوشی؛ کاهش احتمال استمرار فلج می‌باشد. این عارضه پس از مصرف داروهای طولانی اثر از قبیل: «گالامین، d - توبوکورارین، پانکوروبیوم و آلکوروبیوم» در ۲۰٪ موارد و بعد از مصرف «آتراکوریوم و وکوروبیوم» در کمتر از ۵٪ موارد مشاهده شده است. بازگشت اثرات بلوک عصبی - عضلانی ناشی از مصرف داروهای متوسط الاثر سریعتر و آسانتر از داروهای طولانی اثر می‌باشد. بطور کلی بازگشت کامل فعالیت عصبی - عضلانی نتیجه اثرات برگشت خود به خود و تسریع آن توسط آنتی‌کولین استرازاها از قبیل «ادروفونوم و نتوستیگمین» است. متعاقباً تأثیر دوزهای یکسان داروهای برطرف کننده فلج عضلانی در مورد شل کننده‌های عضلانی متوسط الاثر؛ بیشتر و بهتر از داروهای طولانی اثر می‌باشد. نتوستیگمین در بازگشت بلوک عصبی - عضلانی مفیدتر از ادروفونوم است. مصرف داروهای

شل کننده عضلانی متوسط الاثر در مقایسه با داروهای شل کننده طولانی اثر قابلیت انعطاف و کنترل بیشتری در فلج ایجاد شده دارد. این نکته قابل پیش‌بینی است که داروهای جدید از گروه طولانی‌اثرها حتی اگر فاقد عوارض قلبی - عروقی باشند با تردید و تأمل متخصصین بیهوشی مورد استفاده قرار خواهند گرفت.

### داروهای جدید طولانی اثر

دوکساکوریوم: از ترکیبات بنزیدل ایزوکلینولینی حاوی دو نیتروژن چهارتایی است که از نظر ساختمانی شبیه آتراکوریوم می‌باشد. بطور عمده توسط ادرار و نیز از طریق صفرا دفع می‌شود. اما دچار تجزیه هوفمان یا هیدرولیز توسط استرازاها غیر اختصاصی نمی‌گردد. شروع اثر این دارو تا رسیدن به اثر ماکزیم آن بسیار کند است. (۱۳ - ۱۰ دقیقه با دوزهای زیر محدوده فلج کنندگی) طول اثر دوکساکوریوم مشابه پانکوروبیوم و سایر داروهای طولانی اثر است. ولی برگشت خودبخودی فعالیت عصبی - عضلانی با این دارو کندتر می‌باشد. (جدول ۲)

شروع اثر و طول اثر دارو در افراد مسن طولانی‌تر است اما در بازگشت اثرات آن بین سالمندان و جوانان تفاوتی وجود ندارد. این دارو فاقد عوارض قلبی - عروقی بوده و بخوبی در بیمارانی که جراحی شریان کرونری داشته‌اند قابل مصرف است. دوکساکوریوم یکی از داروهای شل کننده عصبی - عضلانی بسیار قوی بوده و مصرف کلینیکی دارد. (جدول ۳)

فارماکوکینتیک این دارو شبیه سایر شل کننده‌های طولانی اثر بوده و کاهش کلیرانس و افزایش نیمه عمر آن در نارسایی کلیوی و کبدی

دارو	زمان شروع اثر (دقیقه)	طول اثر (دقیقه)	بازگشت اثر (دقیقه)
سوکسینیل کولین	۱-۱/۵	۶-۸	۴
آتراکوریوم	۲-۴	۳۰-۴۰	۱۵
وکورونیوم	۲-۴	۳۰-۴۰	۱۵
دوکساکوریوم	۴-۶	۹۰-۱۲۰	۶۰
پیکورونیوم	۲-۴	۸۰-۱۱۰	۲۵
میواکوریوم	۲-۴	۱۲-۱۸	۶-۸
روکوریوم	۱/۵-۳	۳۰-۴۰	۱۵

جدول ۲- اثرات عصبی - عضلانی دوزهای ۲ED<sub>۹۵</sub> داروهای بلوکه کننده عصبی - عضلانی مختلف

مسبب اثرات طولانی داروست. اثرات این دارو همانند سایر شل کننده های عصبی - عضلانی به میزان ۴۰ - ۳۰٪ توسط بی هوش کننده های استنشاقی نظیر: هالوتان، اینفلوران و ایزوفلوران افزایش می یابد.

### پیکورونیوم

دارویی آمینواستروئیدی و وابسته به پانکورونیوم و وکورونیوم است. این دارو همانند وکورونیوم تأثیری بر تخفیف فعالیت واگ ندارد که معمولاً با پانکورونیوم دیده می شود. پیکورونیوم اندکی ضعیف تر از پانکورونیوم بوده (جدول ۳) اما روند فارماکودینامیکی (جدول ۲) مشابه آن دارد. پیکورونیوم عمدتاً تغییر نیافته از ادرار دفع می گردد، بنابراین در نارسایی کلیوی کلیرانس پلاسمایی آن کاهش یافته و نیمه عمر و طول اثر دارو طولانی تر می شود.

آغاز اثر پیکورونیوم در سالمندان آهسته تر از جوانان است. بین قدرت و طول اثر هر دو دارو (پیکورونیوم و پانکورونیوم) در بچه های ۱/۷ تا ۱۲ ساله تفاوتی وجود ندارد. اثر این دارو با مصرف داروهای بی هوش کننده بخصوص اینفلوران تقویت می شود. پیکورونیوم عاری از عوارض قلبی - عروقی است و در میان شل کننده های طولانی اثر جای دارد، اما هنوز بطور گسترده در کلینیک مصرف نمی شود. البته تاکیکاردی ناشی از مصرف پانکورونیوم خطرناک نبوده و نیز بسیار ارزانتر از دو داروی دیگر است. طولانی بودن و برگشت اثر آهسته این داروها سبب محرومیت در مصرفشان (پانکورونیوم، دوکساکوریوم و پیکورونیوم) شده است. مقادیر بالای وکورونیوم می تواند سبب فلج طولانی عصبی - عضلانی شود، با این مزیت که دارای آغاز سریع نیز می باشد.

ED۹۵		وزن ملکولی	دارو
میکروگرم/کیلوگرم	میلیگرم/کیلوگرم		
۱	/۳	۲۹۰	سوکسینیل کولین
۴/۷	۲/۴	۵۱۰	گالامین
۰/۵۷	۰/۳۵	۶۰۹	d-تویوکورارین
۰/۵۳	۰/۳	۵۶۱	روکورو نیوم
۰/۲۲	۰/۲	۹۲۸	آتراکوریوم
۰/۱	۰/۰۶	۵۷۲	پانکرو نیوم
۰/۰۹	۰/۰۵	۵۵۸	وکورو نیوم
۰/۰۸	۰/۰۵	۶۰۲	پیکورو نیوم
۰/۰۷	۰/۰۷	۱۰۳۸	میواکوریوم
۰/۰۳	۰/۰۳	۱۰۳۴	دوکساکوریوم

جدول - ۳

دارد. میواکوریوم به سرعت از پلاسما حذف می‌گردد و این عمل در بیمارانی که تحت عمل پیوند کبد قرار گرفته‌اند به علت کاهش سنتز کولین استراژهای پلاسما آهسته‌تر انجام می‌پذیرد.

تاکنون یک مورد فلج طولانی پس از مصرف میواکوریوم در بیماری که مبتلا به نارسایی کلیوی همراه با کاهش فعالیت کولین استراژ پلاسمائی بوده گزارش شده است. اثرات میواکوریوم توسط «ایزوفلوران و انفلوران» تقویت می‌گردد و چنانچه سرعت تزریق گردد (در عرض ۱۵ - ۱۰ ثانیه) سبب کاهش خفیف فشارخون سیستولیک (کمتر از ۵ دقیقه)، اریتم جلدی و آزادی هیستامین می‌شود. البته معمولاً افت فشارخون اندک است، اما امکان دارد در بعضی بیماران به حدی باشد که نیاز به درمان با داروهای افزایش‌دهنده فشار احساس

فروردین ۷۵. شماره ۳. سال هفتم. رازی / ۲۹

#### داروهای با اثر متوسط

میواکوریوم: ترکیبی است از گروه بیس - کوآترنری بنزیل ایزوکلینولین که دارای ۳ ایزومر فضایی است، این دارو شل‌کننده‌ای غیر دپولاریزان می‌باشد. (جدول ۳)

آغاز اثر این دارو به سرعت سوکسینیل کولین نیست، اما به دلیل اینکه توسط استراژهای پلاسمائی متابولیزه می‌گردد بازگشت اثرات آن سریع است. سرعت بازگشت اثر ناشی از «وکورو نیوم» یا «آتراکوریوم» می‌باشد. بازگشت این دارو به قدری سریع است که نیازی به استفاده از آنتی‌کولین استراژها نیست. زمان بازگشت اثرات بطور قابل ملاحظه‌ای در بیماران دارای کولین استراژهای غیر طبیعی طولانی می‌گردد. (بیش از ۶ ساعت) و میزان تزریق مورد نیاز برای تثبیت انسداد (عصبی - عضلانی) ارتباط نزدیکی با فعالیت کولین استراژ پلاسما

شود. مزیت میواکوریوم در بازگشت سریع اثرات آن است.

اگر چه آغاز اثر این دارو آهسته‌تر از سوکسینیل‌کولین است و شرایط مناسب برای لوله‌گذاری در نای نیاز به زمان بیشتری دارد؛ اما بازگشت اثر آن سریع‌تر و قابل پیش‌بینی‌تر می‌باشد. بنابراین به جز موارد کولین‌استراز غیر طبیعی پلاسما؛ استمرار فلج پس از عمل جراحی کمتر خواهد بود. این دارو بویژه برای بیماران تحت عمل اورژانسی و مراقبت‌های پس از عمل سودمند می‌باشد. چنانچه مصرف آنتی‌کولین‌استرازها برای بازگشت اثرات لازم نباشد این دارو به منظور جلوگیری از تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی مفید خواهد بود.

### روکورو نیوم

این دارو به خاطر بروز اثر سریع و عاری بودن از عوارض قلبی - عروقی در حیوانات از بین یک سری آمینواسترئوئیدهای مونوکواترنری جهت مطالعه بیشتر انتخاب شد. قدرت این دارو در انسان  $\frac{1}{2}$  قدرت و کورو نیوم و آغاز اثر سریع آن باز هم آهسته‌تر از سوکسینیل کولین است. برای لوله‌گذاری در نای ظرف ۶۰ ثانیه روکورو نیوم اثری مشابه سوکسینیل کولین دارد. شرایط مطلوب لوله‌گذاری در نای پس از مصرف روکورو نیوم، همانند سایر شل‌کننده‌های عصبی - عضلانی زمانی است که بلوک کامل در عضلات مشت دست ایجاد نشده است، زیرا عضلات حلقی سریع‌ترین آغاز اثر را دارا می‌باشند. روکورو نیوم صرفنظر از آغاز اثر سریع فارماکودینامی از نظر طول و بازگشت اثر مشابه و کورو نیوم است. اثر این دارو توسط

بی‌هوش‌کننده‌های استنشاقی تقویت می‌گردد و آغاز اثر و طول آن در افراد مسن طولانی‌تر است. روکورو نیوم از طریق ادرار دفع شده و حذف آن در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی کاهش می‌یابد. هم‌اکنون مطالعات بالینی این دارو تکمیل شده و از سال ۱۹۹۳ در آمریکای شمالی مورد مصرف بالینی یافته است.

### تلاش در جهت جایگزینی سوکسینیل کولین

چهار داروی شل‌کننده عصبی - عضلانی قابلیت مصرف بالینی خوبی از خود نشان داده‌اند مگر در مورد جایگزینی برای سوکسینیل کولین چرا که هیچ یک از شروع اثر و بازگشت سریع آن برخوردار نیستند.

### شروع انسداد

غلظت‌های بالای وریدی و شریانی در مورد چهار داروی فوق‌الذکر پس از تزریق وریدی به سرعت به دست می‌آید. ولی هنگامی که دوزهای زیر محدوده فلجی داروهای غیر دپولاریزان تجویز می‌شود ماکزیمم اثر عصبی - عضلانی تا ۴-۶ دقیقه بعد مشاهده نمی‌گردد، این امر نشانگر آن است که اتصالات عصبی - عضلانی در بخشی جدا از پلاسما و یا بخش‌های مرکزی قرار داشته و اثر دارو به غلظتش بستگی دارد. دستیابی دارو به این ناحیه از بخش مرکزی توسط ثابت سرعت تنظیم می‌گردد. آغاز انسداد عصبی - عضلانی به چندین عامل وابسته است. (جدول ۵) که این عوامل عبارتند از: رسیدن دارو به محل اتصال عصبی - عضلانی که خود به برون ده قلبی و گردش ماهیچه‌ای وابسته است و از این رو کندی جریان خون در بیماران مسن سبب آهستگی

آغاز اثر دارو و سرعت گردش خون جوانان باعث آغاز سریعتر اثر دارو می‌گردد. آغاز اثر دارو در عضلات دیافراگم و حلق سریعتر از عضله شست دست است که ناشی از نوع گردش خون در این بخش‌ها می‌باشد.

### قدرت (Potency)

Bowman و همکارانش در سال ۱۹۸۸ گزارش نموده‌اند که: تجویز یک سری داروهای آمینواستروئیدی بلوک کننده عصبی - عضلانی به گربه‌ها نشان داده است که سرعت آغاز اثر دارو با قدرت آن رابطه عکس دارد. شروع اثر گالامین در انسان سریعتر از d-توبوکورارین بوده که آن هم آغاز اثری سریعتر از پاناکورونیوم دارد. تخریق دارو به روش iontophoresis به نزدیک محل اتصال عصب - عضله در قورباغه رابطه عکس بین قدرت، آغاز و اختتام اثر در تجویز مقداری از شل کننده‌های عضلانی را نشان می‌دهد. داروهای قدرتمند آغاز و پایان اثر آهسته‌ای دارند، به همان اندازه که قدرت دارو کاهش می‌یابد؛ بروز اثر سریعتر می‌گردد، البته این پدیده دارای حد معینی است و محدودیتی برای تسریع این امر وجود دارد. این مقدار برای آمینواستروئیدها حدود ۰/۲ - ۱ mg.kg می‌باشد. محل اتصال عصبی - عضلانی حاوی تعدادی گیرنده بوده و بخش اعظم آنها (۷۵-۹۲٪) صرف بلوک عصبی - عضلانی می‌گردند. هنگامی که دارو به محل اثر می‌رسد تعدادی از مولکول‌ها به شکاف سیناپس وارد شده و با گیرنده‌های استیل کولین اتصال می‌یابند و لذا غلظت اثر دارو در شکاف کاهش می‌یابد. سرعت این روند و نهایتاً آغاز اثر شل

کننده‌ها بستگی به گرادیان غلظتی بین ناحیه پیش سیناپسی و شکاف سیناپس و نیز تعداد اتصالات مکرر بین دارو و گیرنده دارد. در مورد داروهای قوی گرادیان غلظتی کمتر و درجه اتصالات مکرر زیادتر است که باعث آغاز اثر آهسته در آنها می‌گردد. اثر داروهای قوی آهسته‌تر از بین می‌رود؛ که به دلیل اتصالات مکرر و قطع آنها از گیرنده است اگر غلظت دارو در اطراف گیرنده سریعاً کاهش یابد احتمال اینکه مولکول‌های دارو محل اتصال را ترک کنند بیش از احتمال اتصال دوباره به آن یا سایر گیرنده‌ها خواهد بود و چنانچه میل ترکیبی دارو با رسپتور زیاد باشد داروهای قوی شانس کمتری برای ترک گیرنده داشته و اختتام اثرشان آهسته‌تر است. در موارد بالینی غلظت‌های دارو در پیش سیناپس سریعاً کاهش نمی‌یابد لذا اختتام اثر بیشتر مربوط به کلیرانس داروست تا اتصال از طریق انتشار.

### پاک شدن دارو (Clearance)

هنگامی که متابولیسم و یا توزیع مجدد دارو خیلی سریع است غلظت‌های پلاسمایی آن سریعاً کاهش می‌یابد، به طوریکه زمان رسیدن دارو

فاکتورهای مؤثر بر آغاز اثر انسدادی عصبی - عضلانی
دارو رسانی - برون‌ده قلبی و انتشار - قدرت انتقال - پخش (دیفوزیون) - اتصال - کلیرانس - مقدار (دوز)

جدول - ۴

بزرگ شل کننده‌ها به منظور تسهیل بلوک تجویز می‌گردد اثرات بالینی آن به صورت بلوک طولانی ظاهر می‌گردد. برای سهولت آغاز اثر، دوزهای کوچک (۱/۱۵ دوز فلج کننده) ۲ تا ۳ دقیقه قبل از دوز اصلی شل کننده تجویز می‌شود. بدین ترتیب زمان آغاز اثر به صورت قابل توجهی کاهش یافته است. این اثر، کوچک و ناچیز بوده ولی ممکن است سبب بروز علائمی در عضلات شود. بیماران ممکن است از ضعف چشایی، تنفسی، قسی و آسپیراسیون محتویات معده شکایت داشته باشد.

### نتیجه گیری

بلوک کننده‌های عصبی - عضلانی غیر دپولاریزان که عاری از عوارض قلبی - عروقی هستند امروزه کاربردی بالینی مطلوبی دارند. تنها کمبود محسوس یافتن جایگزینی برای سوکسینیل کولین با شروع و بازگشت اثر سریع می‌باشد. شرایط ایده آل لوله گذاری در نای نیازمند ایجاد فلج وسیع در عضلات حنجره و حلق است. شرایط ایده آل در اهداف متخصص بیهوشی، برگشت سریع عضله به حالت طبیعی جهت احیا و برگشت تنفس بیمار می‌باشد. دلیلی وجود ندارد که نتوان به چنین داروی غیر دپولاریزان کوتاه اثری دست یافت و این دارو احتمالاً دارویی است که از نظر قدرت ضعیف بوده و از سرعت متابولیسم بالایی برخوردار می‌باشد.

### منبع:

Bevan DR: Newer Neuromuscular Blocking Agents. Pharmacology & Toxicology, 74 : 3-9, 1994.

به ماکزیمم غلظت خود در ناحیه اثر نیز سریع و گذرا خواهد بود. این امر احتمالاً علت آغاز اثر سریع سوکسینیل کولین است. البته آغاز اثر سریع نشانگر دپولاریزان یا غیر دپولاریزان بودن دارو نیست، بلکه نشاندهنده پاک شدن دارو می‌باشد. بلوک عصبی - عضلانی در بیماران هموزیگوت که دارای کولین استراز غیر طبیعی هستند، به علت مهار متابولیسم دارو مدت بیشتری به طول می‌انجامد. اگر مقادیر اندک زیر محدوده فلج کنندگی سوکسینیل کولین به چنین بیمارانی داده شود حداکثر اثر آن بعد از ۲-۴ دقیقه ظاهر خواهد شد که سریعتر از آغاز اثر آتراکوریوم نیست. میواکوریوم سریعاً توسط کولین استراز پلاسما متابولیزه شده و انتظار می‌رود از سرعت اثری مشابه سوکسینیل کولین برخوردار باشد. اما تمایل به آغاز اثر سریعتر به توسط قدرت بالای دارو مقابله شده است. در حقیقت قدرت (نسبت میزان مؤثر دارو در سطح گیرنده) بیش از مقداری است که از مطالعات «دوز - پاسخ» بدست می‌آید. چرا که دارو قبل از رسیدن به محل اثرش متابولیزه می‌گردد.

### مقدار (Dose)

زمان لازم برای ماکزیمم بلوک عصبی - عضلانی (زمانی که بلوک کامل ایجاد نشده باشد) وابسته به مقدار نیست. این امر بیانگر آن است که: در محل اتصال عصب - عضله زمان مورد نیاز برای حداکثر تأثیر دارو غیر وابسته به دوز می‌باشد و تسهیل ظاهری مشاهده شده در زمانی که مقادیر بیشتر دارو مصرف می‌گردد موجب عدم توانایی در اندازه‌گیری زمان رسیدن به اثر پس از بلوک کامل می‌شود. وقتی دوزهای