Editorial

Are "clean" muscle relaxants better?

Ian R. Thomson MD

Synthetic opioids, in combination with nondepolarizing muscle relaxants, are frequently used to induce anaesthesia in patients with coronary artery disease. The goals of induction include haemodynamic stability, and avoidance of myocardial ischaemia. *Which nondepolarizing muscle relaxant is most likely to achieve these goals?* This recurring question has intrigued clinicians and researchers since the introduction of opioid anaesthesia, and new studies continually appear. The longevity of this issue is related to two factors. First, new relaxants continue to be developed and, inevitably, each is compared with standard agents like pancuronium or vecuronium. Second, the question itself may be too simplistic. The haemodynamic response to induction of anaesthesia with synthetic opioids is neither solely, nor principally, determined by the choice of a muscle relaxant. Rather, this response is determined by a complex interaction of several variables.¹ These include patient-specific variables such as left ventricle function and preoperative beta-adrenergic blockade, and anaesthetic variables such as premedication, the specific opioid chosen, the use of intravenous sedative-hypnotic agents, and the muscle relaxant.²⁻⁷ Temporally, the relaxant is the last of these variables to exert its haemodynamic effect. Thus, the haemodynamic response to a given relaxant will vary from patient to patient and from one anaesthetic or experimental protocol to another. A better question might be, "*what drug combinations (e.g., premedication-opioid-relaxant) are most likely to produce haemodynamic stability in an individual patient?*"

In this issue, Neidhart *et al.* report the results of a carefully controlled study comparing pipecuronium 0.1 mg · kg⁻¹ with pancuronium 0.15 mg · kg⁻¹ in patients with severe coronary artery disease, undergoing anaesthesia for coronary artery bypass grafting.⁸ About 50% of patients in each group were taking beta-adrenergic blocking agents preoperatively, and antianginal medications were continued until the morning of surgery. Patients were premedicated with diazepam 0.15 mg · kg⁻¹

po and morphine sulphate 0.1 mg · kg⁻¹ *im*, and anaesthesia was induced with a combination of midazolam 0.1 mg · kg⁻¹ *iv* and fentanyl 15 µg · kg⁻¹ *iv*. The patients were then paralysed, and their tracheas intubated. The authors examined the haemodynamic and plasma catecholamine response to induction and intubation, and the incidence of ECG changes suggesting myocardial ischaemia. The principal findings of the study were: (1) induction of anaesthesia with fentanyl and midazolam caused decreases in heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), and cardiac index (CI), (2) subsequent administration of pancuronium restored HR and CI to control values, whereas these variables remained depressed after pipecuronium (HR, MAP, and CI were higher after pancuronium than after pipecuronium), (3) ischaemic ECG changes were observed more frequently after pancuronium than after pipecuronium, and (4) serum norepinephrine concentrations declined after induction in both groups, but were lower after intubation in patients given pipecuronium. The study elegantly demonstrates that the cardiovascular and hormonal responses to the combination of midazolam and fentanyl precede the administration of either relaxant. Thus, the effects of the relaxants are clearly differentiated from the response to induction. The authors suggest that, in the context of coronary artery surgery, pipecuronium might have advantages over pancuronium with respect to haemodynamic stability and the incidence of myocardial ischaemia.

With respect to haemodynamics and norepinephrine concentrations, these results are consistent with previous work. It is widely recognized that the combined *iv* administration of an opioid and a sedative-hypnotic results in a sympatholytic/vagotonic response characterized by hypotension, and a decrease in CI.^{6,9} These haemodynamic effects, which may include a decrease in HR, also occur with oral sedative-hypnotic premedication, although the effect may be less intense.^{1,4,10} It is also well established that pancuronium bromide, a sympathomimetic/vagolytic substance, counteracts these effects, restores HR and CI to near control levels, and minimizes the degree of hypotension.^{1,10-13} Muscle relaxants like vecuronium, doxacurium and pipecuronium, which are devoid of autonomic or histamine-releasing properties, can-

From the Department of Anesthesia, University of Manitoba, and St. Boniface General Hospital, 409 Taché Ave., Winnipeg, Manitoba R2H 2A6.

not counteract the sympatholytic/vagotonic response to induction with the combination of an opioid and a sedative-hypnotic. Therefore, the induction-related decreases in HR, MAP, and CI persist after administration of a "clean" relaxant.^{1,10,11} In these older studies, vecuronium was the "clean" relaxant that was compared with pancuronium. The results of the study by Neidhart *et al.* comparing pipecuronium and pancuronium are very similar. My interpretation of these haemodynamic data is as follows. When anaesthesia is induced with the combination of a sedative-hypnotic and an opioid, it is reasonable to use pancuronium for muscle relaxation, because it maintains haemodynamic values near preinduction values. The lower mean HR associated with "clean" relaxants is arguably beneficial in patients with coronary artery disease. However, bradyarrhythmias occasionally occur, especially when *iv* sedative-hypnotic agents are employed, and the lower MAP and CI may be troublesome.^{10,14,15}

The incidence of myocardial ischaemia associated with a particular induction sequence might influence the choice of muscle relaxant. In this regard, Neidhart *et al.* found a higher incidence of ischaemic ECG changes in patients given pancuronium than in those who received pipecuronium. Four of 15 patients given pancuronium developed new ST-segment or T-wave abnormalities after induction, compared with none among 12 patients (with complete ECG recordings) who received pipecuronium. In one of these four instances "haemodynamically-related ischaemia" occurred as HR increased from 65 to 86 beats $\cdot$ min⁻¹ in a patient who was not taking a beta-adrenergic blocking agent preoperatively.¹⁶ Thus, because of interpatient variability, an occasional patient may develop tachycardia and ischaemia in response to midazolam-fentanyl-pancuronium. However, in the remaining patients, ischaemia was "haemodynamically unrelated." By default, this type of ischaemia is attributed to decreased myocardial oxygen supply caused by transient increases in coronary vascular resistance (e.g., coronary spasm).^{17,18} Neidhart *et al.* suggest that increased sympathetic tone associated with pancuronium might predispose patients to myocardial ischaemia secondary to increased coronary vascular resistance. Although tenable, this suggestion is difficult to reconcile with the *decreased* plasma norepinephrine concentrations noted during induction and intubation in patients who received pancuronium.

Although intriguing, the trend toward an increased incidence of ischaemia with pancuronium, observed by Neidhart *et al.*, is of borderline statistical significance ($P = 0.08$ by Fisher's exact test) and it conflicts with the findings of other investigators.^{1,11,19} Furthermore, of the four patients with ischaemia, one developed 1.5 mm of ST-segment depression after induction, but before pan-

curonium administration.¹⁶ This episode of ischaemia should not be attributed to pancuronium. In a second patient, ischaemia was diagnosed on the basis of transient T-wave changes in the absence of ST-segment depression.¹⁶ If either or both of these ischaemic episodes are discounted then the case for an intergroup difference in the incidence of ischaemia is greatly weakened. Thus, unless corroborating data are forthcoming, I am inclined to discount the suggestion that the incidence of myocardial ischaemia with a sedative-hypnotic-opioid induction sequence is markedly influenced by the choice of muscle relaxant.

Neidhart *et al.* point out that their findings, with respect to ischaemia, are consistent with a previous study by myself and Charles Putnins.⁷ Our study demonstrated increased HR, and a greater incidence of myocardial ischaemia with pancuronium, compared with either metocurine or the combination of metocurine and pancuronium. However, our patients were premedicated with morphine and scopolamine, and anaesthesia was induced with high-dose fentanyl. Importantly, *no sedative-hypnotic agents were employed*. The combination of two antimuscarinic agents (scopolamine and pancuronium) with fentanyl causes a drug interaction, leading to a hyperdynamic circulatory response, an increase in HR, and "haemodynamically-related" ischaemia in some patients.¹ Others have encountered similar haemodynamic and ECG responses to scopolamine-opioid-pancuronium induction sequences.²⁰⁻²² This particular drug combination (scopolamine-opioid-pancuronium) is best avoided in patients with ischaemic heart disease, especially in the absence of beta-adrenergic blockade. The midazolam-fentanyl-pancuronium sequence employed by Neidhart *et al.* is entirely different, and is associated with neither an increase in mean HR relative to control values, nor a high incidence of haemodynamically related ischaemia.

My thesis is that there is nothing superior about the pharmacology of either pancuronium, or "clean" relaxants like pipecuronium. They are simply different. Specifically, when pancuronium and a "clean" muscle relaxant are administered under identical circumstances, the HR, MAP, and CI will be higher in patients given pancuronium. However, either relaxant can be used safely and effectively in patients with ischaemic heart disease if one understands the drug interactions that determine the haemodynamic response to induction with opioids. In order to avoid troublesome increases in HR, pancuronium is best combined with an *iv* sedative-hypnotic. Occasional moderate increases in HR, or episodes of ischaemia, can be easily managed with *iv* beta-adrenergic blocking agents. Alternatively, if a "clean" relaxant is to be used, *iv* sedative-hypnotic agents should be avoided before induction of anaesthesia (including *iv* sedation for

insertion of invasive monitors), as these will cause hypotension, and increase the chance of bradycardia. Instead, anaesthesia should be induced with the opioid. If indicated, small doses of an *iv* sedative-hypnotic can be given *after induction* to reduce HR and MAP to a desired level before intubation. An occasional patient will require treatment with an antimuscarinic agent for bradycardia.

The preceding paragraph provides guidelines which might prove useful if one were forced to use the same relaxant in all patients. Ideally, however, anaesthetic management should be individualized. For example, in a patient with ischaemic heart disease, and a high resting heart rate (e.g., 85 beats $\cdot$ min⁻¹), the combination of a sedative-hypnotic with a "clean" relaxant will produce a salutary reduction in HR. On the other hand, in a patient with a resting bradycardia (e.g., 40 beats $\cdot$ min⁻¹), a different approach is indicated. The availability of a variety of relaxants with differing cardiovascular, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles provides the anaesthetist with greater flexibility in planning anaesthetic management. Long-acting "clean" relaxants like pipecuronium are a small but important addition to our therapeutic armamentarium.

Les myorelaxants « propres » sont-ils meilleurs?

Pour l'induction de l'anesthésie du coronarien, on utilise souvent des myorelaxants non dépolarisants associés à des morphiniques de synthèse. On cherche ainsi à établir la stabilité hémodynamique dès l'induction et prévenir l'ischémie myocardique. Lequel parmi les myorelaxants non dépolarisants nous permettra d'atteindre cet objectif? Depuis l'introduction des nouveaux morphiniques, cette question intéresse autant le clinicien que le chercheur et suscite continuellement de nouvelles études. La pérennité du problème provient de deux facteurs. D'abord, on ne cesse de développer de nouveaux relaxants et il est inévitable de les comparer au pancuronium ou au vécuronium. Deuxièmement, on simplifie cette question à l'excès. A l'induction de l'anesthésie, la réponse hémodynamique aux morphiniques de synthèse n'émane pas uniquement ni même principalement du relaxant musculaire. Cette réponse est en effet déterminée par l'interaction complexe de plusieurs variables.¹ Certaines de

ces variables comme la fonction ventriculaire gauche et le bloc β -adrénergique préopératoire sont spécifiques au patient; d'autres comme la prémédication, le choix du morphinique, l'utilisation de sédatifs-hypnotiques intraveineux et le myorelaxant sont spécifiques à l'anesthésie.²⁻⁷ Le myorelaxant est le dernier de ces variables hémodynamiques. Ainsi, la réponse hémodynamique à un myorelaxant donné pourra varier d'un patient à l'autre et d'une anesthésie ou d'un protocole expérimental à un autre. Il faut donc poser la question différemment: quelle association d'agents (par exemple, prémédication-morphinique-myorelaxant) procurera la stabilité hémodynamique à un patient donné?

Dans ce numéro, Neidhart *et al.* rapportent les résultats d'une étude méticuleuse qui compare le pipécuronium 0,1 mg $\cdot$ kg⁻¹ au pancuronium 0,15 mg $\cdot$ kg⁻¹ chez des coronariens anesthésiés pour une chirurgie de dérivation myocardique.⁸ Environ 50% des patients de chaque groupe recevaient des β -bloquants avant l'intervention; la médication anti-angineuse a été continuée jusqu'au matin de la chirurgie. Ils ont reçu en prémédication du diazépam 0,15 mg $\cdot$ kg⁻¹ *po* et du sulfate de morphine 0,1 mg $\cdot$ kg⁻¹ *im*. L'anesthésie a été induite avec une association de midazolam 0,1 mg $\cdot$ kg⁻¹ *iv* et de fentanyl 15 μ g $\cdot$ kg⁻¹ *iv*. Les patients ont été ensuite paralysés et intubés. Les auteurs ont examiné la réponse hémodynamique et hormonale (par dosage des catécholamines plasmatiques) à l'induction et à l'intubation, et l'incidence des changements de l'ECG suggestifs d'une ischémie myocardique. Les résultats principaux de l'étude furent les suivants: 1) l'induction de l'anesthésie au fentanyl et au midazolam diminue la fréquence cardiaque (Fc), la pression artérielle moyenne (PAM) et l'index cardiaque (IC); 2) l'administration de pancuronium ramène la Fc et l'IC aux valeurs initiales, alors que ces valeurs demeurent abaissées après le pipécuronium (Fc, PAM et IC sont plus élevés après pancuronium qu'après pipécuronium); 3) des changements ischémiques à l'ECG ont été observés plus fréquemment après pancuronium qu'après pipécuronium et 4) le taux de norépinéphrine sérique a diminué après l'induction dans les deux groupes mais plus fortement dans le groupe pipécuronium. Cette étude montre de façon élégante que les réponses cardiovasculaires et hormonales évoquées par l'association midazolam-fentanyl précèdent l'administration de l'un et de l'autre des myorelaxants. Les effets des relaxants se trouvent donc dissociés. Les auteurs suggèrent que dans le contexte de la chirurgie coronarienne, le pipécuronium pourrait être plus avantageux que le pancuronium au regard de la stabilité hémodynamique et de l'incidence de l'ischémie myocardique.

En ce qui concerne l'hémodynamique et les concentrations de norépinéphrine, ces résultats concordent avec

des travaux plus anciens. Il est reconnu généralement que l'administration combinée d'un morphinique et d'un sédatif-hypnotique provoque une réponse sympatholytique et vagotonique caractérisée par de l'hypotension et une baisse de l'IC.^{6,9} Ces effets hémodynamiques, dont une diminution de la Fc, surviennent aussi avec l'administration orale d'un sédatif-hypnotique mais de façon moins intense.^{1,4,10} On reconnaît aussi que le bromure de pancuronium, agent sympatholytique et vagotonique, antagonise ces effets, restaure la Fc et l'IC aux niveaux initiaux et minimise le degré d'hypotension.^{1,10-13} Les relaxants musculaires sans activité autonome ou histaminolibératrice comme le vécuronium, le doxacurium et le pipécuronium n'antagonisent pas la réponse sympatholytique et vagotonique à l'induction lorsqu'associés à un morphinique et un sédatif-hypnotique. En conséquence, à l'induction, la baisse de Fc, MAP et de l'IC persiste après l'administration d'un myorelaxant « propre ».^{1,10,11} Des études antérieures montrent que le vécuronium est un agent « propre » comparativement au pancuronium. Les résultats de l'étude de Neidhart *et al.* qui comparent le pipécuronium au pancuronium sont identiques. Mon interprétation de ces données hémodynamiques sont les suivants. Quand on induit l'anesthésie avec l'association d'un sédatif-hypnotique avec un morphinique, il est raisonnable d'utiliser du pancuronium pour la relaxation musculaire parce que ce relaxant maintient les valeurs hémodynamiques aux mêmes niveaux qu'avant l'induction. On peut soutenir que la Fc moyenne plus basse associée aux myorelaxants « propres » est favorable aux coronariens. Cependant, on rencontre quelquefois de la bradyarythmie, surtout avec un sédatif-hypnotique *iv*; de plus une baisse de la MAP et de l'IC peut parfois devenir inquiétante.^{10,14,15}

A l'induction, l'incidence d'ischémie myocardique associée à une séquence donnée peut avoir une influence sur le choix du myorelaxant. A cet égard, Neidhart *et al.* ont rencontré à l'ECG une incidence d'ischémie plus importante chez les patients qui avaient reçu du pancuronium que chez ceux qui avaient reçu du pipécuronium. Quatre des 15 patients ont développé sous pancuronium des dépressions du segment ST ou des anomalies de l'onde T (sur des enregistrements complets de l'ECG) après l'induction. Parmi les 12 patients sous pipécuronium, aucun n'a présenté d'ischémie. Dans un des quatre cas, une ischémie liée à l'hémodynamique est survenue lorsque la Fc est passée de 65 à 86 $\text{b} \cdot \text{min}^{-1}$ chez un patient non β -bloqué.¹⁶ Ainsi, à cause de la variabilité qui existe entre chaque patient, un patient pourra développer à l'occasion, de la tachycardie et de l'ischémie en réponse à l'association midazolam-fentanyl-pancuronium. Cependant, chez les trois autres patients, l'ischémie n'avait aucun rapport avec l'hémodynamique. Par défaut, on attribue ce type

d'ischémie à une baisse de l'apport en oxygène causée par une augmentation transitoire de la résistance vasculaire coronarienne (par exemple, un spasme coronarien).^{17,18} Neidhart *et al.* suggèrent que l'augmentation du tonus sympathique provoquée par le pancuronium pourrait prédisposer à l'ischémie myocardique secondaire à l'augmentation de la résistance vasculaire coronarienne. Bien que plausible, cette hypothèse est difficilement conciliable avec la baisse de la concentration plasmatique de la nor-épinéphrine survenue à l'induction et à l'intubation de patients qui ont reçu du pancuronium.

Bien que fascinante, hypothèse de l'accroissement de l'incidence de l'ischémie avec le pancuronium observée par Neidhart *et al.* a une signification statistique limitée ($P = 0,08$ sur le test d'exactitude de Fisher) et elle vient en conflit avec les données obtenues par d'autres chercheurs.^{1,11,19} De plus, un des quatre patients ischémiques a développé une dépression du segment ST de 1,5 mm après l'induction, mais avant l'administration de pancuronium.¹⁶ On ne peut donc pas rendre le pancuronium responsable de cet épisode. Chez le deuxième patient, l'ischémie est diagnostiquée sur la base d'anomalies de l'onde T sans dépression du segment ST.¹⁶ Si on ne retient pas l'un ou l'autre de ces épisodes ischémiques ou les deux, on affaiblit considérablement l'argument de la différence intergroupe de l'incidence ischémique. A moins de données qui corroborent ultérieurement cette hypothèse, je suis enclin à écarter la suggestion selon laquelle l'incidence de l'ischémie myocardique pourrait être influencée par le choix du myorésolutif lors d'une séquence de sédatif-hypnotique-morphinique à l'induction.

Dans leur étude, Neidhart *et al.* soulignent que leurs données sur l'ischémie sont compatibles avec celles d'une étude plus ancienne réalisée par Charles Putnins et moi-même.⁷ Notre étude montrait une augmentation de la Fc et une incidence plus élevée d'ischémie myocardique après pancuronium comparativement à la métocurine et au mélange métocurine-pancuronium. Cependant, il faut dire que nos patients avaient été prémédiqués avec de la morphine et de la scopolamine et l'anesthésie induite avec de hautes doses de fentanyl. Ce qui est encore plus important, *nous n'avions pas de sédatifs-hypnotiques*. L'association de deux agents antimuscariniques (la scopolamine et le pancuronium) avec la fentanyl produit une interaction médicamenteuse qui provoque une réponse circulatoire hyperdynamique avec augmentation de la Fc et de l'ischémie « hémodynamique » chez certains patients.¹ D'autres ont rencontré des réponses hémodynamiques et électrocardiographiques semblables avec la séquence d'induction scopolamine-morphinique-pancuronium.²⁰⁻²² Cette combinaison (scopolamine-morphinique-pancuronium) doit être évitée chez le patient qui souffre d'ischémie myocardique spécialement s'il

n'est pas β -bloqué. La séquence midazolam-fentanyl-pancuronium utilisée par Neidhart *et al.* est complètement différente et ne peut être associée ni à une augmentation de la Fc moyenne comparativement aux valeurs de contrôle ni à une incidence élevée d'ischémie d'origine hémodynamique.

Je soutiens que pharmacologiquement les relaxants dits « propres » comme le pipécuronium n'ont rien de supérieur au pancuronium: ils ne sont que différents. Spécifiquement, lorsque le pancuronium et un myorelaxant « propre » sont administrés dans les circonstances identiques, la Fc, la MAP et l'IC seront plus élevés chez le patient qui reçoit le pancuronium. Cependant, on peut utiliser chacun des relaxants avec le même degré de sécurité dans la maladie cardiaque ischémique si on comprend les interactions médicamenteuses qui déterminent les réponses hémodynamiques à l'induction aux morphiniques. Pour éviter les augmentations alarmantes de Fc, il vaut mieux utiliser le pancuronium avec un sédatif-hypnotique *iv*. A l'occasion, il faudra traiter les augmentations modérées de Fc ou les épisodes ischémiques avec des β -bloquants. Alternativement, si on utilise un myorelaxant « propre » les agents sédatifs-hypnotiques *iv* devraient être évités avant l'induction de l'anesthésie (même la sédation *iv* pour l'insertion de moniteurs effractifs), parce qu'ils pourront provoquer de l'hypotension et augmenter la possibilité de bradycardie. A la place, l'anesthésie devrait être induite avec un morphinique. Si indiquées, de petites doses de sédatifs-hypnotiques pourront être administrées après l'induction pour ramener la Fc et la MAP à un niveau désirable avant l'intubation. Quelquefois il faudra traiter la bradycardie avec un antimuscarinique.

Le paragraphe précédent fournit des suggestions qui pourraient être utiles si on était obligé d'utiliser le même myorelaxant chez tous les patients. Cependant il faut individualiser la conduite anesthésique. Par exemple, chez le patient ischémique à fréquence cardiaque de repos élevée (par exemple, $85 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$), l'association d'un sédatif-hypnotique à un myorelaxant « propre » produira une diminution salutaire de la Fc. De l'autre côté, en présence d'une bradycardie au repos (par exemple, $40 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$) une approche différente s'avère indiquée. L'accès à plusieurs myorelaxants possédant des profils cardiovasculaires, pharmacocynétiques et pharmacodynamiques différents permet à l'anesthésiste de planifier avec une plus grande flexibilité la gestion anesthésique. Les agents « propres » à longue durée d'action comme le pipécuronium représentent une addition minime mais importante à notre arsenal thérapeutique.

References

- 1 Thomson IR, MacAdams CL, Hudson RJ, Rosenbloom M. Drug interactions with sufentanil: hemodynamic effects of premedication and muscle relaxants. *Anesthesiology* 1992; 76: 922-9.
- 2 Wynands JE, Wong P, Whalley DG, Sprigge JS, Townsend GE, Patel YC. Oxygen-fentanyl anesthesia in patients with poor left ventricular function: hemodynamics and plasma fentanyl concentrations. *Anesth Analg* 1983; 62: 476-82.
- 3 Heikkilä H, Jalonen J, Laaksonen V, Arola M, Oja R. Metoprolol medication and coronary artery bypass grafting operation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 677-82.
- 4 Thomson IR, Bergstrom RG, Rosenbloom M, Meatherall RC. Premedication and high-dose fentanyl anesthesia for myocardial revascularization: a comparison of lorazepam versus morphine-scopolamine. *Anesthesiology* 1988; 68: 194-200.
- 5 Thomson IR, Hudson RJ, Rosenbloom M, Meatherall RC. A randomized double-blind comparison of fentanyl and sufentanil anaesthesia for coronary artery surgery. *Can J Anaesth* 1987; 34: 227-32.
- 6 Tomicheck RC, Rosow CE, Philbin DM, Moss J, Teplick RS, Schneider RC. Diazepam-fentanyl interaction - hemodynamic and hormonal effects in coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1983; 62: 881-4.
- 7 Thomson IR, Putnins CL. Adverse effects of pancuronium during high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1985; 62: 708-13.
- 8 Neidhart PP, Champion P, Vogel J, Zsigmond, Tassonyi E. A comparison of pipecuronium with pancuronium on haemodynamic variables and plasma catecholamines in coronary artery bypass patients. *Can J Anaesth* 1994; 41: 469-74.
- 9 Stanley TH, Webster LR. Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg* 1978; 57: 411-6.
- 10 Gravlee GP, Ramsey FM, Roy RC, Angert KC, Rogers AT, Pauca AL. Rapid administration of a narcotic and neuromuscular blocker: a hemodynamic comparison of fentanyl, sufentanil, pancuronium, and vecuronium. *Anesth Analg* 1988; 67: 39-47.
- 11 Heinonen J, Salmenperä M, Suomivuori M. Contribution of muscle relaxant to the haemodynamic course of high-dose fentanyl anaesthesia: a comparison of pancuronium, vecuronium and atracurium. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 597-605.
- 12 Sebel PS, Bovill JG. Cardiovascular effects of sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1982; 61: 115-9.
- 13 Howie MB, McSweeney TD, Lingam RP, Maschke SP. A comparison of fentanyl-O₂ and sufentanil-O₂ for cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 877-87.
- 14 Starr NJ, Sethna DH, Estafanous FG. Bradycardia and asystole following the rapid administration of sufentanil with vecuronium. *Anesthesiology* 1986; 64: 521-3.
- 15 Spiess BD, Sathoff RH, el-Ganzouri ARS, Ivankovich

- AD. High-dose sufentanil: four cases of sudden hypotension on induction. *Anesth Analg* 1986; 65: 703-5.
- 16 Neidhart PP, Champion P, Vogel J, Zsigmond, Tassonyi E. Personal communication.
- 17 Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983; 2: 753-8.
- 18 Slogoff S, Keats AS. Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 1985; 62: 107-14.
- 19 Rathmell JP, Brooker RF, Prielipp RC, Butterworth JF 4th, Gravlee GP. Hemodynamic and pharmacodynamic comparison of doxacurium and pipecuronium with pancuronium during induction of cardiac anesthesia: does the benefit justify the cost? *Anesth Analg* 1993; 76: 513-9.
- 20 Estafanous FG, Zurick AM. Hemodynamic effects of sufentanil/metocurine versus sufentanil/pancuronium in patients undergoing coronary artery surgery. *Cleveland Clinic Quarterly* 1985; 52: 391-7.
- 21 Paulissian R, Mahdi M, Joseph NJ, Salem MR, Pavlovich B, Crystal GJ. Hemodynamic responses to pancuronium and vecuronium during high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5: 120-5.
- 22 Zahl K, Ellison N. Influence of β -blockers on vecuronium/sufentanil or pancuronium/sufentanil combinations for rapid induction and intubation of cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2: 607-14.