

Université de Montréal

**Impact du Métabolisme Périphérique du Mivacurium sur la Modélisation
Pharmacocinétique et Pharmacodynamique de l'Effet Myorelaxant chez le Patient
Jeune et Âgé**

par
Julie Laurin
Faculté de Pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en sciences pharmaceutiques

Novembre 2003

©Julie Laurin, 2003



QV
705
U58
2004
v.001

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée
Impact du Métabolisme Périphérique du Mivacurium sur la Modélisation
Pharmacocinétique et Pharmacodynamique de l'Effet Myorelaxant chez le Patient Jeune
et Âgé

Présentée par :

Julie Laurin

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Docteur Julie Ducharme	Président rapporteur
Docteur France Varin	Directeur de recherche
Docteur François Donati	Codirecteur de recherche
Docteur Pascal Vachon	Membre du jury
Docteur Pierre-Maxime Bélanger	Examineur externe

Thèse acceptée le

08/12/03

SOMMAIRE

Le mivacurium est un mélange de 3 stéréoisomères dont les deux plus actifs sont rapidement métabolisés par les cholinestérases plasmatiques. La modélisation pharmacocinétique du mivacurium ne peut se faire en utilisant les modèles pharmacocinétiques traditionnels puisque ces derniers présupposent une élimination exclusive au compartiment central (k_{10}). L'ajout d'une élimination par le compartiment périphérique (k_{20}) est nécessaire compte tenu de son élimination. La connaissance du $k_{in vitro}$ des différents isomères est un pré-requis à leur modélisation pharmacocinétique puisqu'il est devenu pratique courante d'assigner cette valeur à l'une des microconstantes du modèle pharmacocinétique avec élimination centrale et périphérique. Il n'existe actuellement aucune étude traitant de la relation concentration-effet du mivacurium chez l'humain. En fait, l'approche traditionnelle de modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique qui consiste à relier le compartiment effet au compartiment central (lien central) est inappropriée pour le mivacurium puisque son élimination est plus rapide que sa distribution.

Afin de vérifier l'impact d'assumer une élimination périphérique sur l'estimation des paramètres pharmacocinétiques, nous avons développé un modèle pharmacocinétique exploratoire et nous l'avons appliqué à des relaxants musculaires de demi-vie courte, intermédiaire ou longue. Parallèlement, nous avons élucidé le schéma de dégradation du mivacurium et déterminé la valeur de $k_{in vitro}$ pour chacun de ses isomères. Un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique qui inclut un lien périphérique et une élimination à la fois centrale et périphérique a également été développé pour le mivacurium. Pour des fins de validation, nous avons appliqué ce modèle à des relaxants musculaires ayant une demi-vie intermédiaire et longue. Finalement, ce modèle a servi à déterminer la relation concentration-effet du mivacurium chez des adultes jeunes et âgés.

Nos résultats démontrent clairement que le mivacurium, dont la demi-vie est très courte, est plus affecté par la présence d'une élimination périphérique que les autres relaxants musculaires. Bien que les processus physiologiques qui déterminent la distribution soient indépendants de ceux qui gouvernent l'élimination, ils sont mathématiquement

reliés dans un modèle à deux compartiments avec élimination centrale et périphérique. Ainsi, à mesure que l'on augmente l'importance de k_{20} , k_{12} augmente. Les concentrations dans le compartiment périphérique demeurent toutefois inchangées malgré la présence d'une élimination à partir de ce compartiment. Cette observation remet en question la pertinence physiologique du modèle à deux compartiments avec élimination centrale et périphérique.

Le $k_{in\ vitro}$ des isomères actifs du mivacurium dans le plasma humain est 2 fois plus rapide que la demi-vie obtenue chez des patients anesthésiés. La distribution extravasculaire de ces deux isomères pourrait donc ralentir la vitesse de leur hydrolyse enzymatique *in vivo*. Les groupements ester en position *trans* sont plus susceptibles à une attaque enzymatique que les groupements en position *cis*.

Un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique avec lien périphérique s'est avéré nécessaire à la détermination précise de la relation concentration-effet du mivacurium.

Les paramètres pharmacocinétiques des isomères du mivacurium chez les adultes âgés ne diffèrent pas de ceux obtenus chez les jeunes adultes tout comme la relation concentration-effet du mivacurium. Par contre, les adultes âgés ont une plus grande exposition systémique aux métabolites monoester que les jeunes adultes. Finalement, l'approche pharmacocinétique utilisée indique que le muscle pourrait expliquer seulement 50 % de la clairance métabolique des isomères actifs du mivacurium au niveau du compartiment périphérique.

MOTS CLÉS : Bloqueur neuromusculaire, mivacurium, patients anesthésiés, âge, cholinestérases plasmatiques, schéma d'hydrolyse, élimination tissulaire, modélisation, pharmacocinétique et pharmacodynamique.

SUMMARY

Mivacurium is a mixture of three stereoisomers, two of which are known to be pharmacologically active and rapidly broken down by plasma cholinesterases. The pharmacokinetic modeling of mivacurium cannot be done using traditional pharmacokinetic models since these models assume an elimination occurring exclusively from the central compartment (k_{10}). Elimination from the peripheral compartment has to be added to the model in view of the elimination of mivacurium. The $k_{in\ vitro}$ determination for each of the three isomers is required for their pharmacokinetic modeling as it is often used in pharmacokinetic models with both central and peripheral elimination. The concentration-effect relationship of mivacurium has not been defined yet in human. In fact, the traditional pharmacokinetic-pharmacodynamic approach consisting of linking the effect compartment with the central compartment (central link) is not appropriate for mivacurium due to the fact that its elimination is faster than its distribution.

An explanatory model has been developed in order to examine the impact of assuming various degrees of peripheral elimination on the estimation of pharmacokinetic parameters. This model was applied to three muscle relaxants having a short, intermediate and long elimination half-life. In parallel, we have elucidated the degradation pattern of mivacurium and determined the $k_{in\ vitro}$ value for each of the three isomers. A peripheral link pharmacokinetic-pharmacodynamic model including both central and peripheral elimination has also been developed for mivacurium. For validation purposes, it was applied to muscle relaxants having an intermediate and long elimination half-life. Finally, this model was used to determine the concentration-effect relationship of mivacurium in young and elderly adults.

Our simulations clearly demonstrate that mivacurium, which has a very short elimination half-life, is more affected by the presence of peripheral elimination compared to the other relaxants. Although the physiological processes that determine the distribution and those governing the elimination are independent, they are mathematically tied together in the two-compartment model with both central and

peripheral elimination. It follows that, as greater importance is given to k_{20} , k_{12} increases. However, as a result of a proportional increase in the volume of the peripheral compartment, peripheral concentrations remain unchanged whether or not peripheral elimination is assumed. These findings point out the limitations of the compartmental pharmacokinetic analysis with both central and peripheral elimination.

The $k_{in\ vitro}$ of the two active isomers of mivacurium is twofold faster than the elimination rate constant measured in anesthetised patients suggesting that their extravascular distribution could delay their overall elimination from the body. Mivacurium hydrolysis is stereoselective, the ester group in the *trans* configuration being more accessible to enzymatic attack.

A peripheral link model was shown to be necessary for adequate pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of mivacurium.

The pharmacokinetic parameters of all three mivacurium isomers proved to be similar in young and elderly adult patients as was the concentration-effect relation of the active moieties. In contrast, the systemic exposure to the monoester metabolites was increased in elderly patients. Our pharmacokinetic approach indicates that muscle tissue would only account for half of the metabolic clearance of the two active isomers of mivacurium in the peripheral compartment.

KEY WORDS : Muscle relaxant, mivacurium, anesthetized patients, age, plasma cholinesterases, degradation pattern, tissue elimination, modeling, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	iii
SUMMARY	v
TABLE DES MATIÈRES	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES FIGURES.....	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xii
DÉDICACE	xv
REMERCIEMENTS.....	xvi
1 PHARMACOLOGIE DES BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES	1
1.1 Jonction Neuromusculaire du Muscle Squelettique.....	2
1.1.1 Anatomie de la Jonction Neuromusculaire	2
1.1.1.1 Terminaison Nerveuse Présynaptique.....	4
1.1.1.2 Fente Synaptique.....	6
1.1.1.3 Membrane Postsynaptique	7
1.1.2 Physiologie de la Jonction Neuromusculaire	9
1.1.3 Pharmacologie de la Jonction Neuromusculaire.....	13
1.1.4 Mesure de la Tension Neuromusculaire.....	14
1.1.5 Paramètres Pharmacodynamiques des Bloqueurs Neuromusculaires.....	15
1.2 Bloqueurs Neuromusculaires	16
1.2.1 Bloqueurs Neuromusculaires Dépolarisants	16
1.2.1.1 Pharmacologie.....	17
1.2.1.2 Pharmacocinétique	18
1.2.1.3 Pharmacodynamie.....	19
1.2.1.4 Modélisation Pharmacocinétique-Pharmacodynamique.....	19
1.2.1.5 Utilisations Cliniques.....	20
1.2.2 Bloqueurs Neuromusculaires Non Dépolarisants	20
1.2.2.1 Pharmacologie.....	23
1.2.2.2 Pharmacocinétique	23
1.2.2.3 Pharmacodynamie.....	25
1.2.2.4 Modélisation Pharmacocinétique-Pharmacodynamique.....	32
1.2.2.5 Classification selon la Structure Chimique.....	36
1.2.2.6 Effet de l'Âge.....	37
1.2.2.7 Utilisations Cliniques.....	39
1.2.3 Mivacurium	39
1.2.3.1 Pharmacocinétique	40
1.2.3.2 Pharmacodynamie.....	52
1.2.3.3 Modélisation Pharmacocinétique-Pharmacodynamique.....	53
1.2.3.4 Effet de l'Âge.....	54
1.2.3.5 Utilisations Cliniques.....	55
2 MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE	56
2.1 Modélisation Pharmacocinétique.....	56
2.1.1 Modèle Pharmacocinétique de Type Compartimental.....	56
2.1.2 Modèle Pharmacocinétique à Deux Compartiments.....	58

2.1.3	Concept de l'Élimination Périphérique.....	70
2.2	Modélisation Pharmacocinétique-Pharmacodynamique (PK-PD).....	74
2.2.1	Modèle PK-PD Paramétrique.....	77
2.2.2	Modèle PK-PD Semi-Paramétrique.....	81
2.2.3	Modèle PK-PD Non-Paramétrique.....	82
3	OBJECTIFS du travail expérimental.....	84
4	MANUSCRITS.....	88
4.1	Manuscrit No. 1 : Assuming peripheral elimination : its impact on the estimation of pharmacokinetic parameters of muscle relaxants (J Pharmacokinet Biopharm 27:491-512, 1999).....	88
4.2	Manuscrit No. 2: Stereoselective <i>in vitro</i> degradation pattern of mivacurium in human plasma (Br J Anaesth 89:832-838, 2002).....	128
4.3	Manuscrit No. 3: Peripheral link model as an alternative for PK-PD modeling of drugs having a very short elimination half-life (J Pharmacokinet Biopharm 28:7-25, 2001).....	154
4.4	Manuscrit No. 4: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in young and elderly adult patients after intravenous bolus administration (soumis à Anesthesiology).....	185
5	DISCUSSION.....	220
5.1	Élimination Périphérique.....	220
5.2	Dégradation In Vitro du Mivacurium.....	225
5.3	Modèle de Liaison Périphérique.....	228
5.4	Modélisation PK-PD du Mivacurium chez les Adultes Jeunes et Âgés.....	232
6	CONCLUSION.....	235
7	RÉFÉRENCES.....	236
8	APPENDICE.....	263
8.1	Appendice 1 : Quantification du degré d'incapacité selon l'échelle de l'American Society of Anesthesiologists.....	263

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de certains BNM non dépolarisants chez des sujets adultes sains	22
Tableau 2	Caractéristiques PK-PD des BNM non dépolarisants chez des sujets adultes sains.....	34
Tableau 3	Paramètres pharmacocinétiques du mivacurium.....	41

Manuscrit No. 1

Table I	Mathematical equations	119
Table II	Mean macroconstants for each data set.....	120
Table III	Exit-site independent pharmacokinetic parameters derived from the mean curve.....	121
Table IV	Exit-site dependent pharmacokinetic parameters derived from the mean curve.....	122

Manuscrit No. 2

Table 1	Comparison of <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> parameters	146
---------	---	-----

Manuscrit No. 3

Table I	Individual and mean pharmacokinetic and pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters.....	180
---------	---	-----

Manuscrit No. 4

Table 1	Patient demographic characteristics.....	210
Table 2	Exit-site independent pharmacokinetic parameters of mivacurium isomers and pharmacological concentration.....	211
Table 3	Exit-site dependent pharmacokinetic parameters of mivacurium isomers	212
Table 4	Noncompartmental pharmacokinetic parameters of mivacurium metabolites	213
Table 5	Pharmacodynamic data of mivacurium.....	214
Table 6	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic parameters derived from mivacurium pharmacological concentrations.....	215

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Unité motrice de la jonction neuromusculaire	3
Figure 2	Jonction neuromusculaire	4
Figure 3	Coupe longitudinale d'une jonction neuromusculaire de grenouille	5
Figure 4	Schéma de la membrane postsynaptique	7
Figure 5	Schéma d'une terminaison d'un nerf moteur	9
Figure 6	Schéma proposé pour le métabolisme du mivacurium	45
Figure 7	Représentation schématisée de trois types de modèle pharmacocinétique à deux compartiments	60
Figure 8	Illustration schématisée de l'interrelation qui existe entre l'administration d'un médicament, sa pharmacocinétique, sa pharmacodynamie et son effet clinique	75
Figure 9	Modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique	76

Manuscrit No. 1

Figure 1	Schematic representation of the body as a two-compartmental open system	124
Figure 2	Individual and mean plasma concentration-time profiles for each model drug	125
Figure 3	Plot of the relative Vd_{ss} in function of R where R represents the ratio of k_{20}/k_{10}	126
Figure 4	Amount of <i>trans trans</i> mivacurium in peripheral compartment in function of time when R is varying from a value larger than 0 to 1000 - Concentration of <i>trans trans</i> mivacurium in peripheral compartment when R is varying from a value larger than 0 to 1000	127

Manuscrit No. 2

Figure 1	Putative degradation pathway of a mivacurium isomer	148
Figure 2	<i>In vitro</i> degradation in human plasma after separate incubation of the <i>trans trans</i> , <i>cis trans</i> and <i>cis cis</i> isomers of mivacurium and a mixture of the <i>cis</i> and <i>trans</i> monoesters	149
Figure 3	Stereoselective degradation pattern of mivacurium	153

Manuscrit No. 3

Figure 1	Schematic representation of the body as an open two compartment system	182
Figure 2	Observed and simulated concentration-time profiles for each model drug in various compartments (central, peripheral and effect compartments) using either a central or a peripheral link model - Predicted and observed neuromuscular block-time profiles for each model drug	183

Figure 3	Central and peripheral concentration-effect anticlockwise hysteresis and the corresponding effect compartment concentration-effect sigmoidal curve for each model drug	184
----------	--	-----

Manuscript No. 4

Figure 1	Individual concentration-time curves for each isomer of mivacurium in young adult and elderly adult	217
Figure 2	Individual concentration-time curves for each monoester metabolite of mivacurium in young adult and elderly adult	218
Figure 3	Observed vs predicted mivacurium pharmacological concentration and neuromuscular block for a young and elderly patient exhibiting a median fit	219

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A	Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'intersection sur l'ordonnée de l'extrapolation de la droite de distribution dans un modèle pharmacocinétique à deux compartiments
ACh	Acétylcholine
AChE	Acétylcholinestérase
α	Constante hybride de la vitesse de transfert liée à la phase de distribution dans un modèle pharmacocinétique à deux compartiments
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps
B	Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'intersection sur l'ordonnée de l'extrapolation de la droite d'élimination dans un modèle pharmacocinétique à deux compartiments
β	Constante hybride de la vitesse de transfert liée à la phase d'élimination dans un modèle pharmacocinétique à deux compartiments
BNM	Bloqueur neuromusculaire
C_e	Concentration dans le compartiment effet
C_{ess}	Concentration dans le compartiment effet à l'état d'équilibre
Cl	Clairance totale
C_{max}	Concentration plasmatique maximale
C_1	Concentration dans le compartiment central
C_{1f}	Concentration interpolée dans le compartiment central
C_{1ss}	Concentration dans le compartiment central à l'état d'équilibre
C_2	Concentration dans le compartiment périphérique
E	Effet

EC_{50}	Concentration dans le compartiment effet produisant un bloc neuromusculaire à 50 %
ED_{50}	Dose nécessaire pour l'obtention d'un bloc neuromusculaire à 50 %
ED_{90}	Dose nécessaire pour l'obtention d'un bloc neuromusculaire à 90 %
ED_{95}	Dose nécessaire pour l'obtention d'un bloc neuromusculaire à 95 %
E_i	Effet observé pour une concentration donnée dans le compartiment effet
\hat{E}_i	Effet extrapolé pour une concentration donnée dans le compartiment effet
E_{max}	Effet maximal
ESI/MS/MS	Spectrométrie de masse avec ionisation par électrospray
E_1	Somme des constantes de vitesse sortant du compartiment central
E_2	Somme des constantes de vitesse sortant du compartiment périphérique
γ	Facteur de Hill représentant la pente de la courbe sigmoïde de l'effet en fonction de la concentration dans le compartiment effet
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
k_{eo}	Constante de vitesse d'élimination à partir du compartiment effet
$k_{in\ vitro}$	Constante de vitesse de dégradation in vitro
k_{10}	Constante de vitesse d'élimination à partir du compartiment central
k_{12}	Constante de vitesse de distribution du compartiment central vers le compartiment périphérique
k_{1e}	Constante de vitesse d'entrée dans le compartiment effet à partir du compartiment central
k_{21}	Constante de vitesse de distribution du compartiment périphérique vers le compartiment central
k_{20}	Constante de vitesse d'élimination à partir du compartiment périphérique
k_{2e}	Constante de vitesse d'entrée dans le compartiment effet à partir du compartiment périphérique

MRT	Temps de résidence moyen
N ₂ O	Protoxyde d'azote
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
PK-PD	Pharmacocinétique-Pharmacodynamique
R	Importance relative de l'élimination périphérique
t	Temps
t _{ss}	Temps de l'obtention de l'équilibre de distribution entre le compartiment central et le compartiment périphérique
T _{1/2}	Demi-vie d'élimination
V _{d_{ss}}	Volume de distribution apparent à l'état d'équilibre
V _{d_β}	Volume de distribution apparent à l'équilibre de pseudodistribution
V _e	Volume de distribution apparent du compartiment effet
V _t	Volume de distribution apparent au temps t
V ₁	Volume de distribution apparent du compartiment central
V ₂	Volume de distribution apparent du compartiment périphérique
X _e	Quantité de médicament dans le compartiment effet
X ₁	Quantité de médicament dans le compartiment central
X ₂	Quantité de médicament dans le compartiment périphérique
X _{tot}	Quantité totale de médicament dans l'organisme

À ma mère adorée

À mon père, l'ange qui veille sur moi

REMERCIEMENTS

J'ai plongé dans cette grande aventure comme on le fait dans l'inconnu et j'en suis ressortie enrichie grâce à la collaboration de nombreuses personnes.

Mes plus sincères remerciements vont au Docteur France Varin qui, par son professionnalisme et sa rigueur scientifique, a su m'inculquer une vision saine du milieu scientifique. Je vous remercie pour tous les encouragements et votre appui inconditionnel durant toutes ces années.

Je remercie également mon codirecteur, le Docteur François Donati, pour sa contribution aux protocoles cliniques et ses judicieux conseils lors de la rédaction des manuscrits. Je désire témoigner ma reconnaissance au Docteur Fahima Nekka pour son aide précieuse lors de l'élaboration des divers modèles mathématiques.

Un merci tout particulier aux Docteurs Louise Dubé, Patrick Collin et Denis Garceau, qui, à diverses étapes de ma vie, furent une source d'inspiration voire des modèles de réussite.

Merci à tous mes collègues du laboratoire, et plus particulièrement à Julie Roy et Luc Bergeron, pour les nombreux échanges tout aussi enrichissants les uns que les autres.

Le couronnement de mes études doctorales n'aurait vu le jour sans le soutien et l'amour de ma famille. À ma mère, ma plus fidèle admiratrice, merci pour ta présence et ton amour. Merci à mon très cher frère, Yannik, qui me pousse sans cesse à me surpasser. À ma petite Alexandra chérie, merci pour ta tendresse et ta spontanéité. Je désire également remercier Caroline, André, Grand-Mamam Marie-Jeanne, Monique, Marc-Antoine, André, Jeannine et Louis pour leurs encouragements.

Je ne saurais trouver les mots pour remercier Marc, l'amour de ma vie. Merci de toujours croire en moi et d'accepter de me partager avec mes passions. Tu es de ces merveilleuses choses que la vie a mises sur ma route.

1 PHARMACOLOGIE DES BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES

Le curare, poison myorelaxant, a d'abord été utilisé par les tribus indigènes de l'Amérique du sud sous forme de poison de flèches pour des fins de chasse et de guerre. Les récits des premiers voyageurs qui suivent la découverte du Nouveau-Monde ont d'ailleurs maintes fois fait mention de son utilisation. Mais ce n'est que bien des années plus tard, soit en 1942, que Griffith et Johnson inaugurèrent à Montréal l'ère de l'utilisation systématique du curare en anesthésie. L'anesthésie venait alors de changer de direction, non seulement au Canada, mais à travers le monde.

Durant les années qui ont suivi cette importante contribution, la recherche dans le domaine des bloqueurs neuromusculaires (BNM) a connu une popularité plus que grandissante. Cette popularité fut principalement gouvernée par un profond désir de trouver le relaxant musculaire idéal. Bien que ce candidat ne soit toujours pas identifié et que plusieurs chercheurs demeurent bien sceptiques de pouvoir un jour satisfaire à tous les besoins des anesthésistes, la quantité impressionnante de travaux de recherche réalisés jusqu'à maintenant a permis d'augmenter significativement notre connaissance de la physiologie et de la pharmacologie neuromusculaire.

Ainsi, de la forêt amazonienne et de l'archaïque laboratoire indigène, le curare devait non seulement devenir un agent pharmacologique indispensable à la pratique de la médecine moderne, mais un précieux outil à l'élaboration de modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

1.1 JONCTION NEUROMUSCULAIRE DU MUSCLE SQUELETTIQUE

La transmission d'un influx nerveux vers un muscle dépend de la libération de l'acétylcholine (ACh) au niveau de la terminaison d'un motoneurone et de son interaction avec les récepteurs cholinergiques situés sur une fibre musculaire adjacente. Ce signal chimique survient au niveau de la jonction neuromusculaire qui est décrite comme une région de contact hautement complexe située entre la terminaison nerveuse périphérique d'un axone moteur et la membrane postsynaptique d'une fibre musculaire (Slater et Vincent, 1992). Ce processus chimique requiert la présence de signaux électriques. Ainsi, la transmission de l'influx nerveux est dépendante, entre autres, de l'existence de canaux ioniques calciques et sodiques que l'on retrouve au niveau de la terminaison nerveuse et de la membrane postsynaptique.

Afin de mieux apprécier la complexité de la jonction neuromusculaire, il importe d'abord de se familiariser avec son mode de fonctionnement. Ainsi, les sections subséquentes seront consacrées à la description des grandes lignes de l'anatomie, de la physiologie ainsi que de la pharmacologie de la jonction neuromusculaire.

1.1.1 Anatomie de la Jonction Neuromusculaire

Les muscles squelettiques sont innervés par des fibres nerveuses myélinisées de gros calibre issues des motoneurones dont les corps cellulaires sont situés dans les cornes ventrales de la moelle épinière. Chaque motoneurone se prolonge sans interruption de la moelle épinière jusqu'aux fibres musculaires cibles par un long axone myélinisé. À l'approche du muscle, l'axone se ramifie à plusieurs reprises et forme une arborisation terminale complexe (Vander *et al.*, 1989). Chacune de ces ramifications forme une

jonction unique avec une fibre musculaire. De plus, bien que chaque motoneurone innerve plusieurs fibres musculaires, chacune de celles-ci ne peut être innervée que par un seul motoneurone. L'ensemble constitué de la cellule nerveuse ainsi que de toutes les fibres musculaires qu'elle innerve constitue l'unité motrice (Figure 1).

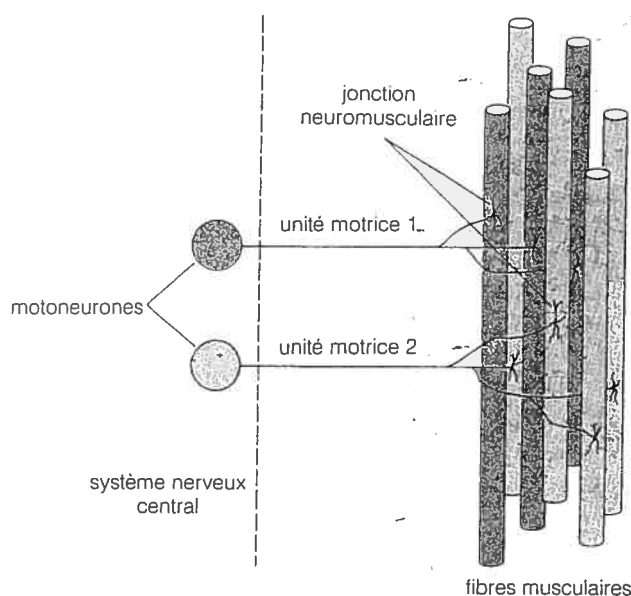


Figure 1 Unité motrice de la jonction neuromusculaire. Fibres musculaires associées à deux motoneurones formant deux unités motrices dans un muscle (Vander *et al.*, 1989).

La jonction neuromusculaire, spécialisée à la fois sur le plan nerveux et sur le plan musculaire, est constituée de trois parties: la terminaison nerveuse présynaptique, la fente synaptique ainsi que la plaque motrice située au niveau de la membrane postsynaptique. La Figure 2 illustre la structure fonctionnelle de la jonction neuromusculaire.

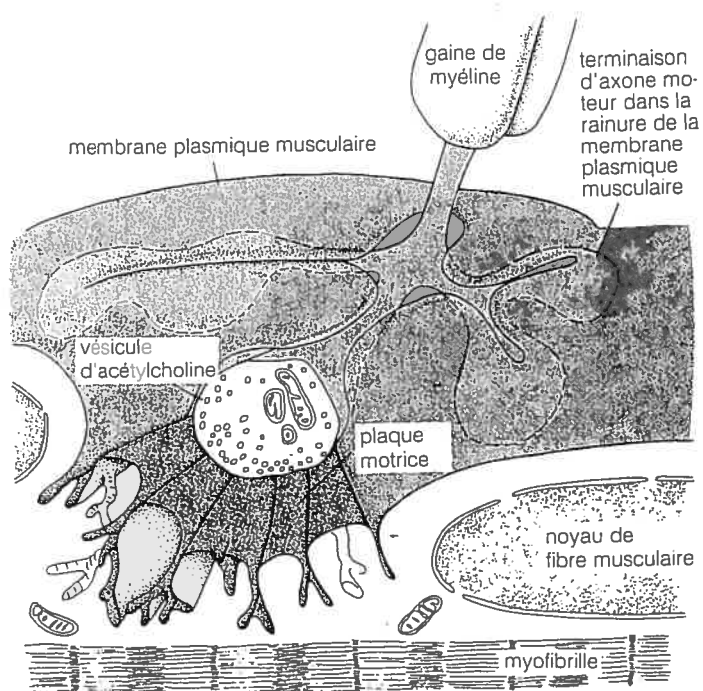


Figure 2 Jonction neuromusculaire (Vander *et al.*, 1989)

1.1.1.1 Terminaison Nerveuse Présynaptique

Bien qu'elle soit de faible dimension, la terminaison nerveuse présynaptique contient un grand nombre de mitochondries, microtubules et vésicules synaptiques dans lesquelles l'ACh est stockée (Hirokawa *et al.*, 1989). La microscopie électronique nous fournit des images claires de ces terminaisons nerveuses et des vésicules qu'elles contiennent. Il semble que le contenu des terminaisons ne soit pas homogène. Comme le démontre la Figure 3, les vésicules sont concentrées près de la membrane présynaptique alors que les microtubules, les mitochondries et les autres structures de support sont plutôt localisées proche de la face opposée (Standaert, 1996). Les régions fortement concentrées en vésicules sont appelées zones actives. Elles sont ainsi nommées puisqu'elles

représentent les sites principaux de libération de l'ACh (Slater et Vincent, 1992). Les vésicules qui se retrouvent dans les zones actives sont donc prêtes à libérer l'ACh en tout temps. Par contre, celles que l'on retrouve un peu plus éloignées de la membrane présynaptique sont considérées comme des vésicules de réserve. En fait, presque la majorité des vésicules forme la réserve alors que seulement une minorité est prête à libérer immédiatement son contenu (Aglan et Pollard, 1995; Standaert, 1996).

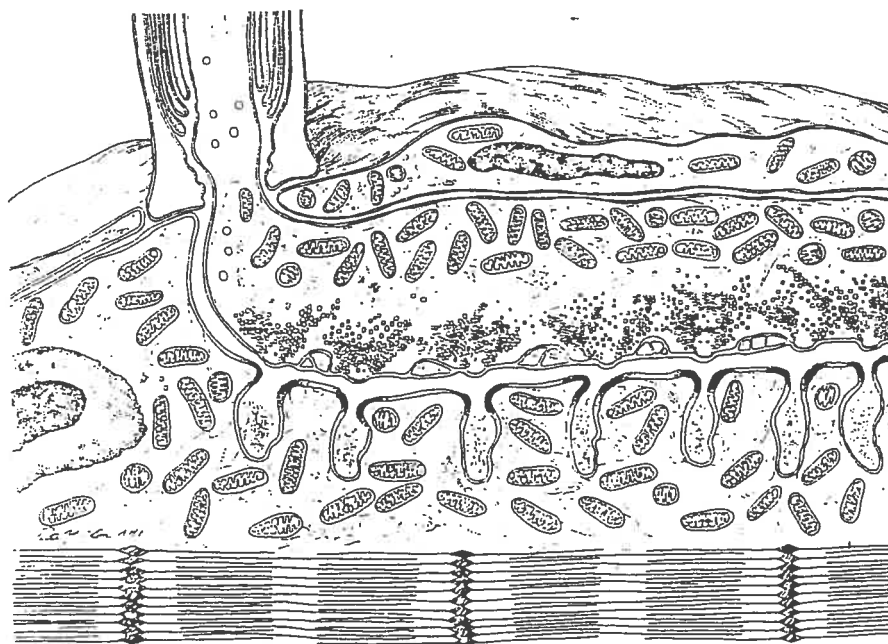


Figure 3 Coupe longitudinale d'une jonction neuromusculaire de grenouille. La terminaison nerveuse se compose de vésicules synaptiques regroupées dans les épaisseurs de la membrane (zones actives) proches de la face synaptique, et de mitochondries ainsi que de microtubules proches de la face opposée. Une fente synaptique sépare le nerf du muscle. La surface du muscle est plissée et des zones denses sur les sommets de chaque repli contiennent des récepteurs (Adapté de Heuser, 1976; Standaert, 1996).

Chacune des terminaisons nerveuses compte environ 1000 zones actives et, contrairement au reste du motoneurone, la terminaison nerveuse n'est pas recouverte d'une gaine de myéline (Ceccarelli et Hurlbut, 1980). Elle est en fait recouverte par une seule cellule de Schwann (Slater et Vincent, 1992). On y constate également la présence de récepteurs à cholinergiques (Bowman *et al.*, 1990) ainsi que de canaux sodiques, potassiques et calciques. Ces canaux sont en fait des complexes protéiques qui répondent à des changements de potentiel membranaire, ils sont donc dits de type voltage-dépendant (Noda *et al.*, 1986).

1.1.1.2 Fente Synaptique

La terminaison nerveuse et la fibre musculaire adjacente n'entrent jamais en contact direct. Elles sont séparées par un espace très étroit nommé fente synaptique. Cet espace se compose d'une membrane basale et d'un réseau de fibres qui fournit une stabilité mécanique à l'ensemble (Aglan et Pollard, 1995). On y retrouve également l'enzyme responsable de la dégradation de l'ACh, l'acétylcholinestérase (AChE), bien que cette dernière soit particulièrement concentrée dans les replis de la membrane postsynaptique (Hirokawa et Heuser, 1982). En fait, cette enzyme est d'abord élaborée dans le muscle au niveau de la plaque motrice. Une fois sécrétée par ce dernier, elle demeure rattachée à la base de la membrane musculaire par de fines tiges de collagène (Standaert, 1996). De façon schématique, cela ressemble à des grappes de ballons attachées au muscle par des ficelles (Figure 4).

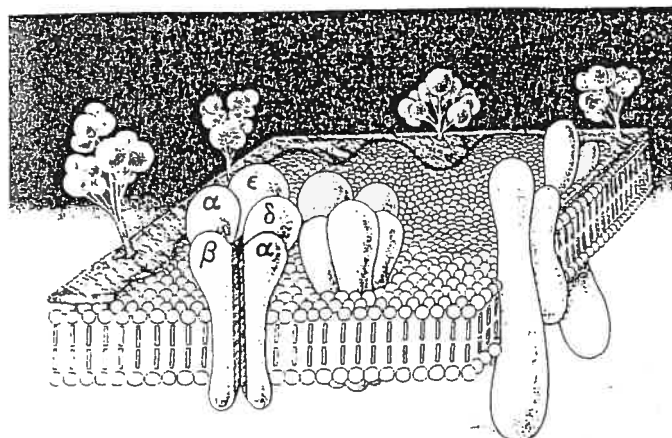


Figure 4 Schéma de la membrane postsynaptique. Les deux structures du centre représentent les récepteurs à ACh. Chaque récepteur est composé de 5 sous-unités (deux sous-unités α identiques et une sous-unité β , δ , et ϵ) disposées en anneau autour du canal. La structure de droite représente la Na/K ATPase, une enzyme spécialisée qui traverse la membrane de part et d'autre. La structure en ballons à la périphérie représente les acétylcholinestérases (Standaert, 1996).

1.1.1.3 Membrane Postsynaptique

La région de la membrane musculaire postsynaptique qui est située directement sous la portion terminale de l'axone possède des propriétés particulières et porte le nom de plaque motrice. Cette région est très plissée exposant ainsi une très large zone de contact à la fente synaptique. Sa surface est hautement organisée et riche en récepteurs cholinergiques; il y en a à peu près 5 millions dans chaque jonction (Standaert, 1996). Tel que représenté à la Figure 3, les crêtes des replis de la membrane de la plaque motrice sont situées vis-à-vis des zones actives des terminaisons nerveuses (Daniels et Vogel, 1975). Les récepteurs sont concentrés sur ces crêtes recouvrant ainsi presque entièrement la surface. Cet arrangement permet une efficacité accrue du processus de libération de l'ACh et de sa liaison aux récepteurs.

Les récepteurs présents à la jonction neuromusculaire font partie de la classe des canaux activés par des agonistes et sont normalement sous l'influence d'un neurotransmetteur. Il s'agit donc de canaux de type ligand-dépendant (Mishina *et al.*, 1984). Ces récepteurs se caractérisent également par la présence de sous-unités arrangées en forme de rosette dont le centre devient perméable sous l'effet d'un agoniste approprié (Sastry, 1993). Les récepteurs de la jonction neuromusculaire sont presque toujours jumelés deux par deux. Il est aussi fort probable qu'une certaine coopération existe entre les deux composantes d'une paire de récepteurs (Aglan et Pollard, 1995). Chaque récepteur est constitué d'une protéine d'environ 250 000 Da (environ 1000 acides aminés) dont la forme ressemble vaguement à un entonnoir. Chacun possède 5 sous-unités; il y a deux sous-unités α identiques et une sous-unité β , δ , et ϵ (Standaert, 1996). Chez le fœtus, la sous-unité ϵ n'existe pas; elle est remplacée par la sous-unité γ (Aglan et Pollard, 1995). Ce complexe protéique qui traverse la membrane cellulaire est maintenu en place de façon rigide. Chacune des sous-unités α porte une zone de fixation pour l'ACh au niveau de sa surface extracellulaire. Cette zone est le lieu d'affrontement entre les agonistes cholinergiques et les antagonistes (Standaert, 1996). Agonistes et antagonistes sont attirés vers cette zone et tous deux peuvent potentiellement l'occuper.

Tout comme au niveau de la membrane présynaptique, on note également la présence des canaux ioniques de type voltage-dépendant tels que les canaux sodiques, potassiques et calciques. Bien que l'on retrouve des canaux sodiques sur toute la surface de la fibre musculaire, ils sont principalement concentrés au niveau de la plaque motrice (Beam *et al.*, 1985).

1.1.2 Physiologie de la Jonction Neuromusculaire

L'axone du motoneurone transporte non seulement les signaux électriques de la moelle épinière jusqu'aux muscles mais aussi tout le matériel biochimique nécessaire à la transformation du signal électrique en signal chimique. Tous les canaux ioniques, enzymes et autres protéines, macromolécules et composantes de la membrane nécessaires pour que la terminaison nerveuse synthétise, stocke et libère l'ACh sont fabriqués dans le corps cellulaire et transmis à la terminaison nerveuse par voie axonale. Seules les petites molécules comme la choline et l'acétate utilisées pour synthétiser le neurotransmetteur sont obtenues directement au niveau de la terminaison nerveuse (Standaert, 1996). La Figure 5 illustre bien la façon dont l'appareil présynaptique remplit ses fonctions de synthèse, entreposage, libération et recyclage de l'ACh.

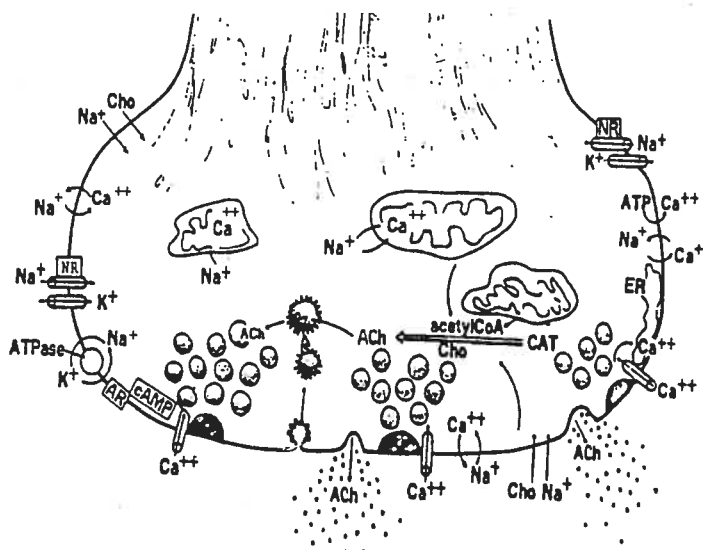


Figure 5 Schéma d'une terminaison d'un nerf moteur. L'ACh, synthétisée à partir de la choline et de l'acétyl-coenzyme A, est transportée vers des vésicules qui sont amenées vers les sites de libération. L'entrée du calcium provoque la fusion de la vésicule avec la membrane et la sortie de l'ACh. La membrane de la vésicule se rétracte de la membrane du nerf et est recyclée. (Aglan et Pollard, 1995).

L'ACh est formée suite à l'acétylation de la choline sous l'influence de l'enzyme choline acétyltransférase (aussi nommée acétyl-coenzyme A). Ce processus requiert la présence d'énergie. L'acétyl-coenzyme A, fabriquée au niveau des mitochondries, fournit l'acétate nécessaire à la synthèse de l'ACh. La choline est formée dans le sang ou suite à la dégradation de l'ACh et pénètre dans la terminaison nerveuse à l'aide d'un système de transport actif (Aglan et Pollard, 1995). De cette façon, elle peut être recyclée et participer à nouveau à la synthèse du neurotransmetteur. Une fois synthétisée, l'ACh pénètre activement à l'intérieur des vésicules grâce à des transporteurs cholinergiques qui sont situés sur la membrane de la vésicule (Prior *et al.*, 1992).

Le potentiel d'action de l'influx nerveux est l'activateur normal du système de libération de l'ACh mais il n'est pas en lui-même l'effecteur. En fait, la libération de l'ACh découle de l'entrée massive de calcium dans la terminaison nerveuse suite à la dépolarisation de la terminaison nerveuse produite par le potentiel d'action nerveux (Standaert, 1996). Les ions calcium diffusent à l'intérieur de la terminaison axonale par les canaux calciques. Ces canaux, voltage-dépendants, s'ouvrent en fonction des variations de voltage causées par les changements ioniques à la surface membranaire.

Ainsi, les ions calcium entraînent les vésicules qui se retrouvent dans les zones actives à se fusionner avec la membrane présynaptique et ainsi libérer leur contenu au niveau de la fente synaptique. Bien que le mécanisme de fusion des vésicules ne soit pas encore bien élucidé, il semblerait que la liaison du calcium à des protéines intégrales de la

membrane vésiculaire (synaptophysine, synaptobrevine et synaptotagmine) favoriserait cette fusion (Sudhof et Jahn, 1991; Monck et Fernandez, 1994).

L'acétylcholine libérée des vésicules de la terminaison nerveuse doit d'abord diffuser à travers la fente synaptique avant d'atteindre son site de fixation au niveau des récepteurs cholinergiques situés sur la plaque motrice. Les molécules qui ne réagissent pas immédiatement avec le récepteur ou qui sont libérées de leur site de fixation sont détruites presque instantanément par l'acétylcholinestérase (Standaert, 1996). Bien que l'effet de l'ACh libérée dans la fente synaptique ne dure qu'une fraction de seconde, ceci est néanmoins suffisant pour augmenter de plusieurs milliers de fois la perméabilité de la membrane musculaire aux ions positifs et initier la contraction du muscle (Guyton, 1989; Colquhoun, 1992). Paton et Waud (1967) ont démontré que seulement 20 à 25 % des récepteurs devaient être occupés pour produire un potentiel d'action dans toutes les fibres musculaires d'un muscle squelettique.

La réponse postsynaptique est déclenchée suite à l'ouverture des canaux ioniques. Les canaux ne s'ouvrent pas tant que l'ACh ne se fixe pas simultanément sur les zones de fixation de chacune des 2 sous-unités α (Guyton, 1989). Le récepteur subit alors un changement de conformation qui ouvre le canal pour une très courte période de temps (environ 1 msec). Durant cette période, tous les principaux ions de la cellule peuvent en principe s'y échapper. Toutefois, les ions négatifs comme le chlore ne peuvent traverser le canal du récepteur parce que celui-ci est tapissé d'un grand nombre de charges négatives. En théorie, ceci permet aux cations tels que Na^+ , K^+ et Ca^{2+} de se déplacer de part et d'autre de la membrane. Cependant, en pratique, le mouvement net observé est

un déplacement d'ions Na^+ vers l'intérieur de la plaque motrice (Guyton, 1989; Colquhoun, 1992).

Au repos, le potentiel membranaire est d'environ -80 mV, l'intérieur ayant une charge négative par rapport à l'extérieur. Le courant d'ions Na^+ qui affluent à travers la membrane de la plaque motrice suite à l'ouverture des récepteurs cholinergiques entraîne une élévation du potentiel de membrane à environ 50 à 75 mV. Cette élévation change suffisamment le potentiel de la membrane pour provoquer une dépolarisation et ainsi produire un potentiel de plaque motrice (Guyton, 1989; Wray, 1992). Le flux additionnel d'ions Na^+ transforme ainsi le potentiel de plaque motrice en un potentiel d'action qui se propage rapidement tout le long de la fibre musculaire et entraîne ainsi une contraction musculaire (Colquhoun, 1992).

L'ACh ne demeure que très brièvement fixée au récepteur. Donc, chaque ouverture de canal ne dure que très peu de temps, soit 1 msec ou moins (Guyton, 1989, Standaert, 1996). Une fois libérée de son site de fixation, l'ACh est rapidement détruite au niveau de la fente synaptique par l'acétylcholinestérase. Il est de plus très improbable qu'une molécule d'ACh interagisse plus d'une fois avec un récepteur avant d'être hydrolysée (Colquhoun, 1992). Ainsi, la plaque motrice retrouve son état initial bien avant qu'une autre impulsion nerveuse ne se produise.

Le processus de transmission neuromusculaire est extrêmement rapide. Le délai que l'on observe entre la dépolarisation de la terminaison nerveuse et celle de la plaque motrice varie entre 0.1 et 0.5 msec (Wray, 1992; Aglan et Pollard, 1995; Standaert 1996). Le temps qui s'écoule entre ces deux événements est nommé délai synaptique.

Des récepteurs à ACh sont aussi présents au niveau des membranes présynaptiques (Bowman *et al.*, 1990). On comprend cependant mal leur rôle, mais il semble qu'une fois occupés par l'ACh, ces récepteurs puissent favoriser l'entrée du sodium dans la terminaison nerveuse et ainsi produire une dépolarisation de la terminaison nerveuse par un processus analogue à celui qui a lieu à la plaque motrice (Aglan et Pollard, 1995; Standaert, 1996). Cette dépolarisation entraînerait une activation des canaux calciques, donc une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et par conséquent la mobilisation des vésicules synaptiques contenant de l'ACh vers les zones actives de la membrane présynaptique de façon à ce qu'elles soient prêtes pour l'arrivée prochaine d'un influx nerveux.

1.1.3 Pharmacologie de la Jonction Neuromusculaire

L'ouverture d'un canal constitue la base de la transmission neuromusculaire. Elle provoque la conversion des signaux chimiques provenant d'un nerf en flux de courant et de potentiels dans le muscle. Le potentiel de la plaque motrice est souvent vu comme un événement gradué qui peut-être réduit en intensité ou prolongé dans le temps par des médicaments, mais il est en réalité une addition de mini potentiels d'action se produisant simultanément dans une myriade de canaux ioniques individuels (Standaert, 1996). C'est donc à ce niveau que peuvent agir certains médicaments.

Ainsi, il est possible de moduler la transmission neuromusculaire, soit en prévenant l'arrivée d'un potentiel d'action nerveux, soit en inhibant la mobilisation, la libération, la synthèse ou l'entreposage de l'ACh, soit en inhibant la fixation de l'ACh avec les récepteurs à ACh postsynaptiques ou finalement soit en inhibant l'activité de

l'acétylcholinestérase. Les agents qui agissent au niveau de la synthèse ou de l'entreposage de l'ACh n'ont actuellement aucune place dans la pratique clinique de l'anesthésie. En clinique, on retrouve principalement les agents dont l'effet se situe au niveau des récepteurs à ACh de la membrane postsynaptique. Ces médicaments nommés bloqueurs neuromusculaires ou curares ont pour effet de bloquer la transmission neuromusculaire et ainsi produire une relaxation. Les agents qui inhibent l'acétylcholinestérase sont aussi utilisés dans le but de renverser une relaxation musculaire induite par les bloqueurs neuromusculaires (Aglan et Pollard, 1995).

1.1.4 Mesure de la Tension Neuromusculaire

La réponse à une dose donnée de curare peut varier énormément d'un patient à l'autre, et il est important de suivre l'évolution de la curarisation dans le temps. On se sert donc d'un appareil stimulateur qui envoie une stimulation électrique au nerf (habituellement le cubital) et on observe la contraction musculaire résultante (habituellement l'adducteur du pouce) (Donati, 2001). Parmi les modes de stimulation, on retrouve, entre autre, la stimulation simple, le train-de-quatre et la stimulation téτανique. Le train-de-quatre, introduit dans les années 70 par Ali et collègues (1971), est aujourd'hui le type de stimulation le plus utilisé (Viby-Mogensen, 1990). La réponse musculaire évoquée suite à la stimulation du nerf moteur peut être observée visuellement, palpée, ou enregistrée au moyen d'un mécanogramme (mesure de la force produite) ou d'un électromyogramme (mesure de l'activité électrique). Pour le monitoring de la tension neuromusculaire des patients participant à nos projets cliniques, nous avons utilisé la stimulation en train-de-quatre et mesuré la réponse musculaire avec un mécanogramme.

Le train-de-quatre consiste à effectuer quatre stimulations dont une toutes les demi-secondes (fréquence de 2 Hz). La salve de quatre stimuli n'est pas répétée plus qu'à toutes les 10 à 12 secondes afin d'éviter l'influence d'une salve précédente sur la première réponse de la salve suivante (Ali, 1989). Un patient non curarisé répond par quatre contractions égales nommées T_1 à T_4 . Le ratio T_4/T_1 , égal à 1 avant la curarisation, diminue à mesure que le blocage neuromusculaire progresse. Les quatre éléments du train-de-quatre disparaissent ensuite l'un après l'autre, en ordre séquentiel de T_4 à T_1 . Après une curarisation complète, T_1 réapparaît en premier, suivi de T_2 , T_3 puis T_4 (Ali *et al.*, 1971). Le nombre de contractions apparaissant sur le tracé est un indice, facilement discernable visuellement, du degré de blocage de la fonction neuromusculaire du patient. Par exemple, T_4 disparaît lorsque le bloc neuromusculaire est à environ 75 % alors que T_3 et T_2 lorsqu'il est à environ 80 % et 90 %, respectivement. L'absence de T_1 indique un blocage neuromusculaire complet (Ali, 1989; Atkinson *et al.*, 1993). Lors de la période de récupération, un ratio T_4/T_1 de plus de 75 % est généralement considéré comme un indice d'une récupération adéquate de la fonction neuromusculaire (Ali, 1989).

1.1.5 Paramètres Pharmacodynamiques des Bloqueurs Neuromusculaires

Le profil pharmacodynamique d'un bloqueur neuromusculaire est déterminé en mesurant la dose moyenne qui produit un bloc de 95 % de la contraction musculaire (ED_{95}), le délai d'installation du bloc («onset»), la durée d'action clinique ainsi que l'indice de récupération (Bevan et Donati, 1996). Le niveau 95 du paramètre ED_{95} correspond à un relâchement chirurgical convenable. Toutefois, comme il s'agit d'une réponse moyenne obtenue dans une population de patients, on recommande

habituellement d'utiliser au moins 2 fois cette dose, c'est-à-dire $2 \times ED_{95}$, pour faciliter l'intubation trachéale (Donati, 2001). Le délai d'installation du bloc est l'intervalle de temps entre la fin de l'injection et l'atteinte d'un bloc à 90 % alors que la durée d'action est l'intervalle de temps entre la fin de l'injection et la récupération spontanée à 25 % de la force musculaire initiale. L'index de récupération est l'intervalle de temps entre la récupération de 25 et 75 % de la force musculaire initiale. En fonction de ces paramètres, on distingue un curare d'action longue, intermédiaire ou courte.

1.2 BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES

Les bloqueurs neuromusculaires (BNM) interagissent avec les récepteurs à ACh soit en dépolarisant la plaque motrice ou soit en compétitionnant avec les sites de liaison de l'ACh. Le premier mécanisme d'action caractérise les agents dépolarisants alors que le second les agents non dépolarisants.

1.2.1 Bloqueurs Neuromusculaires Dépolarisants

Parmi tous les agents pouvant dépolariser la plaque motrice, seuls la succinylcholine et le décaméthonium ont été utilisés dans la pratique clinique en Amérique du Nord. Alors que le décaméthonium a été remplacé par des alternatives non dépolarisantes, la succinylcholine jouit encore d'une très grande popularité et ce malgré son profil d'effets secondaires (Bevan et Donati, 1996). Sa rapidité d'action est certes le facteur déterminant qui explique son utilisation si répandue. En fait, aucun BNM non dépolarisant ne peut rivaliser avec la succinylcholine en ce qui a trait à son court délai d'installation du bloc et sa courte durée d'action.

1.2.1.1 Pharmacologie

Au niveau moléculaire, les BNM dépolarisants miment l'effet de l'ACh, ils sont donc considérés comme des agonistes (Waud, 1968). Ils se lient aux sous-unités α des récepteurs cholinergiques de la même façon que l'ACh. En fait, la structure chimique de la succinylcholine est comparable à deux molécules d'ACh liées ensemble. Lorsque ces agents se lient aux deux sous-unités α , ils entraînent l'ouverture des canaux ioniques et produisent une dépolarisation au niveau de la plaque motrice. Les BNM dépolarisants demeurent cependant liés aux récepteurs pour une plus longue durée comparativement à l'ACh puisque ces derniers ne sont pas métabolisés par les AChE. Ce phénomène que l'on observe suite à l'administration d'un BNM dépolarisant est nommé bloc de phase I ou bloc de type dépolarisant. Les inhibiteurs de l'AChE potentialiseront ce bloc alors que les BNM non dépolarisants le renverseront (Foldes *et al.*, 1957; Lee, 1976).

Après une période de transition, le bloc de phase II ou bloc de type non dépolarisant s'installe. La présence prolongée d'un agent dépolarisant rend la fibre musculaire inexcitable même en présence d'ACh au niveau de la plaque. Ainsi, il provoque une dépolarisation persistante de la plaque motrice et un bloc neuromusculaire s'en suit. Le bloc de phase II est similaire au bloc provoqué par les BNM non dépolarisants (Waud, 1968). Pendant cette phase, les BNM non dépolarisants potentialiseront ce bloc alors que les inhibiteurs de l'AChE pourront le renverser dès que la fonction neuromusculaire aura récupéré à plus de 5 % de sa valeur initiale (Foldes *et al.*, 1957; Lee, 1976). Les BNM dépolarisants ont donc une action biphasique sur le muscle, le faisant d'abord se contracter puis se relâcher.

1.2.1.2 Pharmacocinétique

La succinylcholine est dégradée très rapidement dans le plasma par les cholinestérases plasmatiques en choline et en succinylmonocholine (Litwiller, 1969). Cette dernière est métabolisée beaucoup plus lentement en choline et en acide succinique et ne possède qu'une très faible activité curarisante comparativement à la succinylcholine. La pseudo-cholinestérase hydrolyse rapidement la succinylcholine de telle sorte que seulement une petite fraction de la dose intraveineuse initiale atteint véritablement la jonction neuromusculaire. Bien que depuis plus de 50 ans la succinylcholine soit couramment utilisée en clinique, il existe très peu d'études décrivant ses caractéristiques pharmacocinétiques chez l'homme. On attribue principalement ce manque d'information à la complexité reliée au développement d'une méthode analytique fiable et suffisamment sensible pour permettre la quantification pendant une période de temps adéquate. En fait, seuls deux groupes ont publié des données pharmacocinétiques cliniques en utilisant des données plasmatiques obtenues après quantification par HPLC (Hoshi *et al.*, 1993) ou par ESI/MS/MS (Roy *et al.*, 2002). Ces auteurs rapportent une demi-vie d'élimination variant entre 17 et 70 secondes suite à l'administration d'un bolus de 1 mg/kg. D'autres auteurs ont tenté d'estimer indirectement la demi-vie d'élimination plasmatique à l'aide de la dose administrée et de certains paramètres pharmacodynamiques tels que le temps de récupération et la durée de l'effet (Cook *et al.*, 1989; Torda *et al.*, 1997). Alors que la demi-vie d'élimination moyenne obtenue par Torda *et al.* (1997) est de l'ordre de 47 secondes, Cook *et al.* (1989) ont dérivé une demi-vie d'élimination variant entre 2 et 5 minutes dépendamment de l'âge des sujets.

1.2.1.3 Pharmacodynamie

La dose moyenne produisant 95 % de bloc (ED_{95}) au niveau du muscle adducteur varie en fonction du type d'anesthésie. Ainsi, la ED_{95} de la succinylcholine lors d'une anesthésie avec opiacé et le protoxyde d'azote (N_2O) est d'environ 0.3 mg/kg (Smith *et al.*, 1988) alors qu'elle est augmentée à 0.5 mg/kg en absence de N_2O (Szalados *et al.*, 1990). Pour l'intubation trachéale, on administre généralement 2 X ED_{95} (sans N_2O), soit 1 mg/kg. La d-tubocurarine, BNM non dépolarisant parfois donné pour prévenir les fasciculations associées à la succinylcholine, double la puissance de cette dernière. Ainsi la dose de succinylcholine doit par le fait même être diminuée de moitié (Szalados *et al.*, 1990). Suite à l'administration d'une dose de 1 mg/kg de succinylcholine, les conditions d'intubation deviennent optimales en 1 à 1.5 minutes comparativement à 5 à 6 minutes avec les agents non dépolarisants (Bevan *et al.* 1988). La récupération du bloc neuromusculaire débute en moins de 3 minutes pour se compléter en 12 à 15 minutes (Bevan et Donati, 1996).

Dans une étude clinique, Viby-Mogensen (1980) a démontré que la durée du bloc n'est que modérément augmentée par des faibles niveaux d'activité pseudocholinestérasique pour une dose clinique usuelle de succinylcholine.

1.2.1.4 Modélisation Pharmacocinétique-Pharmacodynamique

Roy *et al.* (2002) ont récemment rapporté un temps de demi-vie d'équilibre entre le compartiment central et le compartiment effet ($T_{1/2k_{eo}}$) de 12 minutes. Cependant, cette valeur est relativement lente et explique difficilement la rapidité d'action de la

succinylcholine. Ainsi, la vitesse de transfert de la succinylcholine vers son site d'action ne semble pas être le paramètre responsable de sa rapidité d'action (Roy *et al.*, 2002).

1.2.1.5 Utilisations Cliniques

La principale indication clinique de la succinylcholine est la facilitation de l'intubation trachéale et plus spécialement dans des situations d'urgence. Elle entraîne néanmoins un grand nombre d'effets secondaires tels que des fasciculations, des douleurs musculaires post-opératoires, des arythmies et une augmentation de la pression intra-oculaire (Bevan et Donati, 1996). Parfois, la succinylcholine est aussi administrée sous forme de perfusion afin de maintenir la relaxation pendant quelques heures. L'ajustement des doses lors d'administration à plus long terme est par contre nécessaire afin de minimiser les risques d'accumulation pouvant mener à des réactions exagérées (Donati et Bevan, 1983). Ainsi, l'administration de la succinylcholine afin de maintenir un bloc neuromusculaire est de moins en moins justifiée compte tenu du nombre grandissant d'agents non dépolarisants à action courte ou intermédiaire possédant moins d'effets secondaires tels que le mivacurium, l'atracurium, le vécuronium et le rocuronium (Donati, 2001).

1.2.2 Bloqueurs Neuromusculaires Non Dépolarisants

Il existe à ce jour un grand nombre de BNM non dépolarisants. Bien que leur effet au niveau des récepteurs cholinergiques soit qualitativement semblable, ils diffèrent les uns des autres par leur puissance au niveau des récepteurs, leur durée d'action, leur vitesse d'élimination, leur site d'élimination ainsi que leur profil d'effets secondaires (Donati, 2001). On subdivise cette gamme d'agents non dépolarisants selon leur structure

chimique (les composés benzyloquinolines et les composés amino-stéroïdiens) ou leur durée d'action (courte, intermédiaire, longue) (Tableau 1). Les bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants incluent également les bloqueurs ganglionnaires. Par contre, comme ces agents ne sont plus utilisés en pratique clinique, ils ne seront pas traités dans cette thèse.

Tableau 1 Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de certains BNM non dépolarisants chez des sujets adultes sains (adapté de Savarese *et al.*, 1996 ainsi que Bevan et Donati, 1996)

BNM	PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES					PARAMÈTRES PHARMACODYNAMIQUES			
	Vd _{ss} (L/kg)	Cl (mL/min/kg)	T _{1/2} (min)	MÉTABOLISME	EXCRÉTION	ED ₉₅ (mg/kg)	DÉBUT D'ACTION (min)	INDICE 25-75% RÉCUPÉRATION (min)	DURÉE D'ACTION (2 X ED ₉₅) (min)
DURÉE D'ACTION COURTE (12 À 20 MINUTES)^a									
Mivacurium ^b									
<i>trans trans</i>	0.05	29	2	Cholinestérases (95%)	Rénale (< 5%)	0.08	5-6	7	12-20
<i>cis trans</i>	0.05	46	2						
<i>cis cis</i>	0.2	7	30						
DURÉE D'ACTION INTERMÉDIAIRE (30 À 60 MINUTES)^a									
Atracurium	0.2	6	20	Hofmann et Esterases (60-90%)	Rénale (10-40 %)	0.2	5-6	10-15	40
<i>Cis-atracurium</i> ^c	0.1-0.2	3-4	25	Hofmann (77%)	Rénale et/ou Biliaire (23%)	0.05	5-6	10-15	45
Vécuronium	0.4	3-4	110	Aucun	Rénale:Biliaire (40-50%:50-60%)	0.08	5-6	10-15	40
Rocuronium	0.3	5	130	Aucun	Rénale:Biliaire (40%:60%)	0.3	2-3	10-15	40
DURÉE D'ACTION LONGUE (80 À 120 MINUTES)^a									
Pancuronium	0.3	1-2	100- 130	Aucun	Rénale:Biliaire (85%:15%)	0.06	4-5	25	100
D-tubocurarine	0.3-0.6	1-3	90- 350	Aucun	Rénale:Biliaire (80%:20%)	0.5	6	25-35	90
Doxacurium	0.2	2-3	95	Aucun	Rénale:Biliaire (90%:10%)	0.025	10-14	30-50	90

^a Durée d'action clinique (récupération à 25 % de la valeur contrôlée de la tension neuromusculaire). ^b Les paramètres Vd_{ss} et T_{1/2} ont été déterminés par Lacroix *et al.*, 1997 alors que les paramètres pharmacodynamiques par Savarese *et al.*, 1988 et Cook *et al.*, 1992. ^c Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés par Kisor *et al.*, 1996.

1.2.2.1 Pharmacologie

Les BNM non dépolarisants empêchent la dépolarisation de la plaque motrice en occupant les sites de fixation de l'ACh au niveau des sous-unités α . C'est en fait le groupement ammonium quaternaire retrouvé chez tous les agents non dépolarisants qui permet la liaison avec le récepteur (Hunter, 1995). Lorsqu'un tel agent occupe le récepteur, l'ACh ne peut se fixer empêchant ainsi l'ouverture du canal ionique du récepteur. Cette réaction compétitive entre l'ACh et le bloqueur dépend des concentrations relatives de chacun d'eux et de leur affinité respective pour le récepteur (Standaert, 1996). Les BNM non dépolarisants agissent donc au niveau de la transmission neuromusculaire comme des antagonistes compétitifs.

Deux molécules d'ACh sont donc nécessaires pour produire un effet, alors qu'une seule molécule d'antagoniste suffit pour l'empêcher (Standaert, 1996). Cela peut sembler favoriser l'interaction compétitive dans le sens de l'antagoniste. Toutefois, une fraction importante des récepteurs (75-90 %) doit être bloquée afin que la réponse musculaire soit diminuée. Ce phénomène est lié à la marge de sécurité élevée que possède la transmission neuromusculaire (Paton et Waud, 1967). De cette façon, si le BNM n'est présent que sur une petite proportion de récepteurs, la transmission neuromusculaire ne sera pas interrompue.

1.2.2.2 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques (distribution, métabolisme et excrétion) des différents BNM non dépolarisants utilisés actuellement en clinique sont présentées au Tableau 1. La présente section a pour objectif de préciser quels sont les mécanismes

généraux qui régissent la distribution et la clairance des BNM non dépolarisants. Des informations complémentaires plus spécifiques concernant le mivacurium sont données dans la section consacrée à ses propriétés pharmacologiques.

Cette classe pharmacologique se caractérise par la présence d'au moins une fonction ammonium quaternaire qui confère une charge positive à tous ces agents au pH physiologique (Savarese *et al.*, 1996). Cette fonction ammonium quaternaire est responsable de la grande solubilité dans l'eau, et par conséquent de la très faible liposolubilité, de ces agents et de leur distribution quasi exclusive dans le plasma et le liquide extracellulaire. Ces agents possèdent donc un volume de distribution relativement petit (0.2 à 0.4 L/kg) (Bevan et Donati, 1996). La nature hydrosoluble de ces molécules permet une élimination par filtration glomérulaire rénale sans réabsorption ni sécrétion tubulaire. De plus, ces molécules ne sont que très faiblement liées aux protéines plasmatiques (Sear, 1990; Cameron *et al.*, 1995). Ainsi, les relaxants musculaires peu ou non métabolisés dans l'organisme et éliminés presque exclusivement par voie rénale ont une clairance plasmatique proche de la valeur de la filtration glomérulaire (1 à 2 mL/kg/min) ce qui en fait des produits de longue durée d'action (Savarese *et al.*, 1996).

D'autres mécanismes d'élimination peuvent toutefois être associés à la filtration glomérulaire. L'atracurium est éliminé par une dégradation d'Hofmann ainsi que par hydrolyse enzymatique de son groupement ester par les estérases plasmatiques alors que le *cis*-atracurium est presque uniquement éliminé par une dégradation d'Hofmann. La clairance de ces agents est de 2 à 3 fois supérieure à celle des myorelaxants de longue

durée d'action. Bien qu'aucun métabolite n'ait été identifié pour le rocuronium et le vécuronium, une clairance similaire à l'atracurium et au *cis*-atracurium est observée. La présence d'une excrétion mixte, c'est-à-dire une excrétion à la fois biliaire et rénale, est à l'origine d'une telle clairance (Savarese *et al.*, 1996). Ainsi, du fait des voies métaboliques spécifiques et/ou d'une élimination particulière, le vécuronium, l'atracurium, le *cis*-atracurium et le rocuronium ont des clairances comprises entre 3 à 6 mL/min/kg et sont donc classés comme des relaxants musculaires de durée d'action intermédiaire.

Le mivacurium est métabolisé par les cholinestérases plasmatiques. La clairance des deux isomères actifs (*trans trans* et *cis trans*) se situe entre 30 et 50 mL/min/kg (Lacroix *et al.*, 1997). Cette clairance très rapide est à l'origine de la courte durée d'action du mivacurium.

L'élimination rénale concerne donc tous les myorelaxants. Une clairance supplémentaire telle que l'excrétion biliaire ou un métabolisme intense contribue à diminuer davantage la durée d'action. Ainsi, tous ces processus d'excrétion et de métabolisme sont additifs et conduisent à la clairance globale de ces molécules.

1.2.2.3 Pharmacodynamie

Les caractéristiques pharmacodynamiques des différents BNM non dépolarisants utilisés actuellement en clinique (ED₉₅, début d'action et durée d'action) sont également présentées au Tableau 1. Tel que démontré, les paramètres pharmacodynamiques varient sensiblement d'un agent à l'autre. Alors que la section précédente traitait des caractéristiques pharmacocinétiques, la présente section a pour objectif de présenter les

mécanismes généraux qui régissent le début ainsi que la durée d'action des agents curarisants. Des informations complémentaires plus spécifiques concernant le mivacurium sont données dans la section consacrée à ses propriétés pharmacologiques.

L'efficacité des bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants est communément exprimée par la relation dose-réponse. L'effet n'augmente pas de façon linéaire en fonction de la dose, mais la courbe qui décrit la relation dose-réponse est plutôt de forme sigmoïde. On peut toutefois linéariser graphiquement cette relation en traçant l'effet en fonction du logarithme de la dose (Shanks, 1986). Ainsi, cette transformation permet d'évaluer les doses moyennes qui produisent 50, 90 et 95 % de bloc (ED_{50} , ED_{90} et ED_{95}).

La valeur de ED_{95} est fréquemment utilisée afin de comparer la puissance des différents agents. Ainsi, le doxacurium (ED_{95} : 0.025 mg/kg) est dix fois plus puissant que l'atracurium (ED_{95} : 0.2 mg/kg). À première vue, une puissance élevée peut sembler un atout considérable pour un agent myorelaxant offrant ainsi la possibilité d'administrer de plus petites doses. Toutefois, une grande puissance n'offre pas que des avantages. Il est maintenant bien reconnu que les BNM de forte puissance ont un début d'action plus lent (Donati, 1988; Law Min *et al.*, 1992). Cette relation s'expliquerait par le fait que la jonction neuromusculaire est une région très dense en récepteurs (Matthews-Belliger et Salpeter, 1978) et qu'une grande proportion de ces derniers (75-90 %) aurait besoin d'être occupée avant qu'un bloc neuromusculaire ne soit observé (Paton et Waud, 1967). Ainsi, un plus petit nombre de molécules est administré lorsqu'il s'agit d'un médicament puissant. Ceci implique que le temps requis pour que le nombre de récepteurs occupés

atteigne le seuil critique est plus long comparativement à un médicament moins puissant (Donati, 1988; Kopman, 1989). Le doxacurium est de loin le plus puissant des BNM non dépolarisants comme en témoigne son début d'action très lent (10 à 14 minutes).

Le temps d'installation d'un bloc neuromusculaire («onset») est mesuré dès que l'effet curarisant devient maximal. Ceci devrait correspondre au moment précis où la concentration de l'agent curarisant au niveau de la jonction neuromusculaire est égale à celle retrouvée dans le sang qui la perfuse. À ce moment d'équilibre, la concentration au niveau de la jonction neuromusculaire est à son niveau maximal de même que l'effet curarisant. C'est ainsi que l'équilibre surviendra très rapidement après l'injection si la concentration plasmatique de l'agent diminue rapidement (Beaufort *et al.*, 1998). C'est fort probablement ce qui explique la grande rapidité d'action de la succinylcholine (Beaufort *et al.*, 1998; Roy *et al.*, 2002). En fait, la succinylcholine est métabolisée si rapidement, qu'en moins de 2 minutes sa concentration plasmatique se retrouve inférieure à celle au niveau de la jonction neuromusculaire (Donati, 1988). De plus, le temps requis pour obtenir un effet maximal suite à l'administration de succinylcholine à des patients ayant des cholinestérases plasmatiques anormales est de 5 à 6 minutes (Cass *et al.*, 1982; Hickey *et al.*, 1987). Le métabolisme et/ou l'élimination par excrétion urinaire ou biliaire de la majorité des agents non dépolarisants, à l'exception du mivacurium, sont des processus relativement lents qui n'ont que très peu d'influence sur le temps requis pour atteindre l'effet maximal (Wierda *et al.*, 1993). La rapidité d'action n'est donc pas une particularité du bloc dépolarisant comparativement au bloc non dépolarisant mais plutôt une indication d'une clairance très rapide. C'est ainsi que la

vitesse d'installation d'un bloc neuromusculaire est influencée par la clairance plasmatique.

Bien que la puissance et la clairance plasmatique soient les facteurs qui permettent d'expliquer les différences dans le début d'action d'un relaxant musculaire à l'autre, il existe également d'autres facteurs qui influencent le début d'action d'un relaxant musculaire. Parmi ces facteurs, on retrouve le débit cardiaque, le débit sanguin du muscle ainsi que la dose administrée.

Suite à son administration intraveineuse, le curare doit atteindre le muscle, diffuser de l'espace intravasculaire vers le site d'action (jonction neuromusculaire) et interagir avec le récepteur. Il n'est donc pas étonnant que le débit cardiaque ait été identifié comme facteur pouvant affecter le début d'action. Ainsi, la circulation sanguine plutôt paresseuse chez les personnes âgées est associée à un début d'action plus lent (Kent *et al.*, 1989; Koscielniak-Nielsen *et al.*; 1992, Garipey *et al.*, 1993) alors que la circulation hyperdynamique chez les jeunes enfants entraîne un début d'action beaucoup plus rapide (Bevan *et al.*, 1985; Smith *et al.*, 1987; Goudsouzian *et al.*, 1989).

Le débit sanguin au niveau du muscle semble aussi être un facteur déterminant pour l'installation du bloc neuromusculaire. En effet, le temps requis pour qu'une concentration donnée d'un curare atteigne le site d'action du récepteur dépend de la rapidité avec laquelle les nouvelles molécules arrivent à ce site (Donati, 1988). Ainsi, il a été démontré que le début d'action de la gallamine (BNM non dépolarisant) était visiblement retardé lors d'une diminution du débit sanguin au niveau du muscle antérieur tibial (Goat *et al.*, 1976).

Les curares n'agissent pas de façon uniforme sur tous les muscles et par conséquent le délai d'action dépend du muscle considéré. Ainsi, le diaphragme est le muscle le plus résistant à l'action des curares. En général, la dose de curare nécessaire pour obtenir un même degré de curarisation est de 1.4 à 2 fois plus élevée pour le diaphragme que pour l'adducteur du pouce (Donati *et al.*, 1986; Laycock *et al.*, 1988; Lebreault *et al.*, 1989). Cette différence de sensibilité explique aussi pourquoi le diaphragme se décurarise plus vite que les muscles périphériques. Il est par ailleurs intéressant de noter qu'à des doses plus élevées (c'est-à-dire environ 3 fois la ED₉₅), le délai d'installation de la curarisation est normalement plus court pour le diaphragme que pour l'adducteur du pouce suite à l'injection du vécuronium et de l'atracurium (Chauvin *et al.*, 1987; Pansard *et al.*, 1987). À des doses plus élevées, la quantité de curare administrée est probablement suffisante pour bloquer tous les muscles (Donati, 1988). De ce fait, les muscles situés près de la circulation centrale tendent à paralyser plus rapidement que ceux situés en périphérie.

Une augmentation de la dose raccourcit le délai entre l'injection et le temps où la concentration du curare à la jonction neuromusculaire excède la concentration nécessaire pour produire 100 % de bloc. Ainsi, le temps requis à l'installation du bloc neuromusculaire diminue considérablement à mesure que l'on augmente la dose à des niveaux se situant entre 1 à 3 fois la ED₉₅ (Healy *et al.*, 1986). Au-delà de 3 fois la ED₉₅, le délai d'installation du bloc neuromusculaire demeure essentiellement inchangé malgré une augmentation subséquente de la dose (Casson et Jones, 1986). À ces doses élevées, le facteur limitant semble être davantage le temps requis par le curare pour atteindre la jonction neuromusculaire qui, en retour, dépend du débit cardiaque, de la distance du muscle par rapport à la circulation centrale ainsi que du débit sanguin au

niveau du muscle (Donati, 1988). La prolongation de la durée de l'effet relaxant de même que l'apparition d'effets secondaires (particulièrement les effets cardiovasculaires) sont toutefois des facteurs pouvant limiter l'augmentation de la dose à un niveau désiré.

L'effet relaxant des agents puissants a tendance à se dissiper plus lentement. On attribue cela au phénomène nommé «buffered diffusion» (Armstrong et Lester, 1979) dans lequel la molécule passe de façon répétitive d'un état libre à un état lié au récepteur à ACh (Katz et Miledi, 1973; Land *et al.*, 1981). Si la concentration d'un curarisant diminue rapidement au niveau perijonctionnel, la molécule qui devient libre peut soit quitter la jonction neuromusculaire par un phénomène de diffusion ou se lier de nouveau au récepteur. La probabilité qu'une molécule se lie de nouveau au récepteur est augmentée si le curare possède une grande affinité pour le récepteur (Law-Min *et al.*, 1992). Ainsi, les agents puissants ont moins de chance de quitter la jonction neuromusculaire et leur effet a tendance à se dissiper plus lentement.

Il est par ailleurs important de mentionner qu'un agent puissant puisse avoir un indice de récupération relativement court. En fait, durant la période de récupération, l'agent curarisant quitte le site d'action soit par la présence d'un gradient de concentration favorable à ce déplacement (diffusion) ou soit parce qu'il est éliminé dans le plasma. Pour la majorité des relaxants non dépolarisants, la vitesse de décroissance des concentrations plasmatiques est l'étape limitante. Par contre, pour les agents qui sont rapidement hydrolysés par les cholinestérases plasmatiques (e.g. mivacurium), la dissipation de l'effet ne dépend pas de la diffusion libre du médicament hors de la

jonction neuromusculaire mais plutôt de son hydrolyse plasmatique rapide qui prend place dans l'espace vasculaire périjonctionnel (Bevan *et al.*, 1988). Ainsi, le mivacurium possède un indice de récupération très court comparativement aux autres agents non dépolarisants et ce, malgré sa puissance élevée.

À première vue, il serait tentant de conclure que la durée d'action d'un BNM dépend strictement sa demi-vie. En fait, la durée d'action dépend du temps requis pour que les concentrations plasmatiques descendent sous un niveau critique qui correspond à une récupération donnée (Shanks *et al.*, 1979; Hull *et al.*, 1980). Une redistribution, une excrétion et/ou un métabolisme sont généralement à l'origine de la diminution des concentrations plasmatiques. Par conséquent, la récupération de la fonction neuromusculaire a lieu alors que la concentration plasmatique diminue. Pour la majorité des BNM, la période de récupération s'effectue une fois la phase de distribution complétée, c'est-à-dire pendant la phase d'élimination. La durée d'action de ces curares est alors étroitement liée à la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) (Bevan *et al.*, 1988). Ce n'est toutefois pas ce que l'on observe pour le vécuronium et le rocuronium. En fait, pour ces agents, la récupération se produit plutôt pendant la phase de redistribution. On attribue cette distinction à la présence d'une phase de distribution beaucoup plus importante et plus longue que celle que l'on observe pour les agents de longue durée comme le pancuronium (Ducharme et Donati, 1993). La durée d'action du pancuronium est donc plus affectée que celle du vécuronium ou du rocuronium en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique puisque la concentration plasmatique de ces derniers diminue non seulement par un processus d'élimination mais aussi par le phénomène de redistribution. Contrairement à la demi-vie d'élimination, la clairance plasmatique propose en tout

temps une corrélation directe avec la durée d'action puisqu'elle tient également compte de la distribution du produit.

1.2.2.4 Modélisation Pharmacocinétique-Pharmacodynamique

Les paramètres obtenus (k_{eo} , EC_{50} , γ) suite à la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) de différents BNM non dépolarisants sont présentés au Tableau 2. Les principes de la modélisation PK-PD seront présentés à la Section 2.2.

Les demi-vies du délai d'équilibre entre le compartiment vasculaire et le compartiment effet ($T_{1/2k_{eo}}$) varient généralement entre 5 et 12 minutes (Tableau 2). La plupart de ces valeurs sont supérieures à la valeur théorique de 5 minutes proposée par Sheiner *et al.*, (1979). Cependant, seuls le coefficient de partage entre le sang et le muscle ainsi que la vitesse de perfusion au niveau du muscle avaient été considérés comme facteurs limitants du délai d'équilibre lors du calcul de cette valeur théorique. Par contre, d'autres facteurs comme la puissance du médicament ont par la suite été identifiés (Hennis et Stanski, 1985). Ainsi, le fait d'ignorer certains facteurs limitants lors de la détermination de la valeur théorique est probablement à l'origine des différences qui existent entre les valeurs expérimentales obtenues et la valeur théorique.

La concentration dans le compartiment effet qui produit 50 % du bloc (EC_{50}) varie en fonction de la puissance du médicament : les médicaments les moins puissants (rocuronium) ayant des valeurs de EC_{50} plus élevées que les médicaments les plus puissants (doxacurium).

Tel que présenté au Tableau 2, l'estimation des paramètres PK-PD est affectée par des facteurs méthodologiques. Parmi ceux-ci, on retrouve principalement le site et la fréquence d'échantillonnage durant les 2 premières minutes ainsi que le type d'anesthésie.

Tableau 2 Caractéristiques PK-PD des BNM non dépolarisants chez des sujets adultes sains

BNM	MÉTHODOLOGIE						PARAMÈTRES PK-PD		
	DOSE (MG/KG)	TYPE D'ADMINISTRATION	TYPE D'ANESTHÉSIE	ÉCHANTILLONNAGE		T _{1/2k_{e0}} (min)	EC ₅₀ (ng/mL)	γ	
				SITE	TYPE				
Atracurium (Donati <i>et al.</i> , 1991 a)	0.2	Bolus IV	Isoflurane	Veineux	Limité	5*	235*	3.4*	
				Artériel	Intensif	7.5	379	7.3	
(Ducharme <i>et al.</i> , 1995)	0.5	Bolus IV	Isoflurane	Artériel	Intensif	16	618	7.1	
Cis-atracurium (Bergeron <i>et al.</i> , 2001)	0.075	Bolus IV	Propofol	Artériel	Intensif	8.5	131	4.98	
Vécuronium (Ducharme <i>et al.</i> , 1993)	0.1	Bolus IV	Isoflurane	Artériel	Limité	8	122	3.9	
				Artériel	Intensif	12**	145**	4.8**	
Rocuronium (Dragne <i>et al.</i> , 2002)	0.5	Bolus IV	Propofol	Artériel	Intensif	5	1008	4.4	
				Artériel	Intensif	8	592***	4.0	
Doxacurium (Zhu <i>et al.</i> , 1997)	0.025	Bolus IV	Propofol	Artériel	Intensif	13	129	5.8	
				Artériel	Intensif	12	127	5.3	
	0.025	Infusion IV (10 min)	Propofol	Artériel	Intensif				

* p < 0.05 vs échantillonnage artériel ; **p ≤ 0.01 vs échantillonnage limité; ***p < 0.05 vs propofol

Ainsi, après avoir recueilli simultanément des échantillons sanguins veineux et artériels suite à l'administration d'un bolus intraveineux d'atracurium, Donati *et al.* (1991 a) ont obtenu une valeur de $T_{1/2k_{e0}}$ plus longue à partir du sang artériel que du sang veineux (7.5 vs 5 minutes, respectivement) (Tableau 2). La valeur de EC_{50} était également plus élevée pour le sang artériel que pour le sang veineux (379 vs 235 ng/mL, respectivement). Comme la jonction neuromusculaire est perfusée par du sang artériel, ce dernier est donc plus représentatif de la concentration des BNM à leur site d'action. Les concentrations artérielles ont de plus l'avantage d'être beaucoup plus homogènes. À l'opposé, les concentrations veineuses peuvent grandement différer en fonction du site de prélèvement. Cette observation est d'autant plus vraie pour les échantillons recueillis dans les premières minutes qui suivent l'injection du médicament puisque c'est à ce moment que la captation tissulaire est la plus importante (Chiou, 1989). C'est également à ce moment que le gradient artério-veineux est le plus élevé (Donati *et al.*, 1991 a). L'échantillonnage artériel est donc devenu un standard pour la détermination des paramètres de modélisation PK-PD.

L'influence de la fréquence d'échantillonnage sur la détermination des paramètres PK-PD du vécuronium a été évaluée par Ducharme *et al.* (1993). Ces auteurs ont obtenu une valeur de $T_{1/2k_{e0}}$ plus longue suite à un échantillonnage intensif que suite à un échantillonnage limité (12 vs 8 minutes, respectivement) (Tableau 2). La valeur de EC_{50} était également plus élevée suite à un échantillonnage intensif. Ce type d'échantillonnage est essentiel lorsqu'on désire caractériser avec précision la phase initiale de mélange intravasculaire. Cette affirmation concerne davantage les

médicaments qui sont éliminés rapidement puisque cette phase de mélange représente une partie importante de leur surface sous la courbe totale (Ducharme *et al.*, 1993).

Les agents anesthésiants halogénés tels que l'isoflurane potentialisent l'effet des BNM en augmentant la sensibilité de la jonction neuromusculaire aux médicaments. Dragne *et al.*, (2002) ont rapporté pour le rocuronium une diminution de 40 % du EC₅₀ du rocuronium lors de l'utilisation de l'isoflurane comparativement au propofol (Tableau 2).

1.2.2.5 Classification selon la Structure Chimique

Tel que mentionné précédemment, les curares non dépolarisants peuvent aussi être classifiés selon leur structure chimique en composés amino-stéroïdiens (e.g. vécuronium, rocuronium et pancuronium) ou en composés benzyloquinolines (e.g. d-tubocurarine, mivacurium, atracurium, *cis*-atracurium et doxacurium) (Savarese *et al.*, 1996). Ces deux classes se distinguent par leur métabolisme de même que par leur profil d'effets secondaires. Les effets vagolytiques sont surtout caractéristiques des produits à noyau stéroïdien alors que la libération d'histamine est caractéristique des composés benzyloquinolines. Il est par ailleurs important de spécifier que l'incidence de ces effets secondaires spécifiques à chacune des classes de composés a considérablement diminué avec la venue de nouveaux agents. Alors que l'effet vagolytique est présent à des doses curarisantes de pancuronium (Loh, 1970; Kelman et Kennedy, 1971), on l'observe à des doses correspondant à 3 à 4 fois le ED₉₅ pour le rocuronium (Levy *et al.*, 1994) alors qu'il se manifeste à des doses aussi élevées que 8 à 10 fois la ED₉₅ pour le vécuronium (Morris *et al.*, 1983; Tullock *et al.*, 1990). Il en est

de même pour la libération d'histamine associée aux composés benzyloquinolines. À des doses couramment utilisées en clinique, cet effet est très marqué pour la d-tubocurarine, léger pour l'atracurium et le mivacurium et pratiquement absent pour le *cis*-atracurium et le doxacurium (Basta *et al.*, 1982; Basta *et al.*, 1983, Basta *et al.*, 1988; Savarese *et al.*, 1989; Savarese et Wastilla, 1995).

Au niveau du métabolisme et de l'élimination, les composés amino-stéroïdiens sont principalement éliminés par le rein et ne subissent que peu ou pas de métabolisme. Les composés benzyloquinolines, par contre, sont davantage métabolisés par hydrolyse chimique (*cis*-atracurium et atracurium) et/ou enzymatique (mivacurium et atracurium). C'est en fait la présence de deux ammoniums quaternaires reliés par une mince chaîne de groupes méthylés qui rend ces composés beaucoup plus susceptibles à une hydrolyse plasmatisque comparativement aux composés amino-stéroïdiens. L'élimination rénale n'est toutefois pas exclue pour certains composés benzyloquinolines comme le doxacurium et la d-tubocurarine.

1.2.2.6 Effet de l'Âge

Le vieillissement entraîne de nombreuses modifications physiologiques telles que la diminution de la masse maigre (muscle) au profit de la masse grasse corporelle (tissu adipeux), la diminution des débits sanguins hépatique et rénal ainsi que l'altération de la réserve cardiaque (Ritshel, 1987; Annesley 1990; Yuen, 1990). L'anatomie et le fonctionnement de la jonction neuromusculaire sont eux aussi modifiés par le vieillissement. La fente synaptique est plus large, les replis synaptiques plus aplatis et la concentration en récepteurs cholinergiques de la plaque motrice est moindre (Frolkis *et*

al., 1976). La concentration d'ACh des vésicules de l'extrémité présynaptique et la quantité totale d'ACh libérée dans la fente synaptique lors de stimulations sont également diminuées. En revanche, Matteo *et al.* (1985) ont démontré que le vieillissement ne diminuait pas la sensibilité des récepteurs cholinergiques face aux myorelaxants non dépolarisants. Ainsi, pour une concentration donnée, l'intensité du bloc neuromusculaire est indépendante de l'âge du sujet.

Chez les personnes âgées, la baisse des débits sanguins hépatique et rénal, de la filtration glomérulaire et de la fonctionnalité hépatique conduit à une prolongation de la durée d'action de certains curares. Parmi ceux-ci, on compte, le pancuronium (McLeod *et al.*, 1979; Duvaldestin *et al.*, 1982), la d-tubocurarine (Matteo *et al.*, 1985), le vécuronium (D'Hollander *et al.*, 1982; Lien *et al.*, 1991; McCarthy *et al.*, 1992), le doxacurium (Garipey *et al.*, 1993) et le rocuronium (Beval *et al.*, 1993; Matteo *et al.*, 1993; Ornstein et Matteo, 1994) qui ont tous une élimination plus lente. L'augmentation de la durée d'action de ces agents est essentiellement due à la baisse de leur clairance plasmatique qui tient compte à la fois de la distribution et de l'élimination.

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des agents curarisants dont l'élimination ne dépend ni du foie ni du rein ne sont pas affectées significativement par l'âge des patients. C'est le cas de l'atracurium, dont la clairance est dépendante de la voie d'Hofmann et de l'hydrolyse plasmatique de sa fonction ester (D'Hollander *et al.*, 1983; Kent *et al.*, 1989). Il en est de même pour le *cis*-atracurium dont la dégradation emprunte également la voie d'Hofmann. Bien que la demi-vie d'élimination du *cis*-atracurium soit prolongée d'environ 20 % par rapport au jeune adulte, les paramètres

pharmacodynamiques ne semblent pas significativement affectés (Ornstein *et al.*, 1996; Sorooshian *et al.*, 1996).

1.2.2.7 Utilisations Cliniques

Les BNM non dépolarisants présentent sans aucun doute certains avantages pharmacodynamiques et cliniques par rapport à la succinylcholine. L'utilisation d'agents non dépolarisants de durée courte ou intermédiaire offre une alternative appréciable afin de maintenir la curarisation lors d'une longue intervention chirurgicale et permettre une extubation rapide. Il est conseillé de restreindre l'usage des agents de longue durée d'action aux procédures chirurgicales qui ne nécessitent pas de décurarisation rapide ou pour lesquelles la ventilation mécanique est prolongée pendant la période postopératoire (Stanec et Weissman, 1994).

1.2.3 Mivacurium

Le mivacurium (BW B1090U) est le bloqueur neuromusculaire non dépolarisant sur lequel porte la présente thèse. Il s'agit d'un diester de benzylisoquinone biquatenaire possédant un poids moléculaire relativement élevé (1038 g/mole) (Savarese *et al.*, 1988; Bevan et Donati, 1992). Ce relaxant musculaire non dépolarisant est commercialisé sous le nom de Mivacron® et se présente sous la forme d'un mélange de 3 stéréoisomères, soit le *trans trans* (57.4%), le *cis trans* (36.2%) et le *cis cis* (6.4%) (Cook *et al.*, 1992). Ces isomères géométriques sont 3 composés distincts qui possèdent la même formule chimique mais dont l'arrangement spatial est différent. De plus, les isomères du mivacurium ne subissent pas d'interconversion tant *in vivo* qu'*in vitro* (Lien *et al.*, 1994). Chez le chat anesthésié, ces isomères diffèrent quant à leur puissance. Les

isomères *trans trans* et *cis trans* sont équipotents au niveau de leur capacité à produire un bloc neuromusculaire avec des valeurs de ED₉₅ de 42 et 43 µg/kg, respectivement. L'isomère *cis cis* possède environ 1/13 de la puissance des deux autres isomères avec une valeur de ED₉₅ de 592 µg/kg (Maehr *et al.*, 1991). Bien que la puissance des différents isomères n'ait pas été encore déterminée chez l'humain, des données cliniques de modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique suggèrent que l'isomère *cis cis* ne produit qu'un faible bloc neuromusculaire (plus petit que 5 %) au cours d'une perfusion de 2 heures (Lien *et al.*, 1994). Ainsi, les deux isomères les plus puissants, *trans trans* et *cis trans*, seraient à l'origine du profil pharmacodynamique du mivacurium.

1.2.3.1 Pharmacocinétique

La présence de deux fonctions ammonium quaternaire confère au mivacurium une très grande solubilité dans l'eau (Savarese *et al.*, 1996). La distribution tissulaire du mivacurium est donc limitée par sa polarité ainsi que par son poids moléculaire. Par conséquent, son volume de distribution est relativement petit avec des valeurs oscillant entre 0.05 et 0.3 L/kg chez l'homme (Tableau 3). La liaison du mivacurium aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %, quel que soit l'isomère (Cameron *et al.*, 1995).

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques du mivacurium

ÉTUDE	ÉCHANTILLONNAGE	DOSE	POPULATION	ISOMÈRE	T _{1/2} (min)	Vd _{ss} (L/kg)	Cl (mL/min/kg)
Head-Rapson <i>et al.</i> , 1994	Limité (veineux)	Perfusion 0.15 mg/kg (10 minutes)	Adulte	<i>trans trans</i>	2.3	0.200	70
				<i>cis trans</i>	1.5	0.210	95
				<i>cis cis</i>	50.3	0.266	5.2
Lien <i>et al.</i> , 1994	Limité (veineux)	Perfusion 5 µg/kg/min (60 minutes) puis 10 µg/kg/min (60 minutes)	Adulte	<i>trans trans</i>	11.1	0.188	32
				<i>cis trans</i>	2.5	0.199	44
				<i>cis cis</i>	60.8	0.237	4.2
Head-Rapson <i>et al.</i> , 1995	Limité (veineux)	Perfusion 15 µg/kg/min (10 minutes) puis 7.5 µg/kg/min (10 minutes) vitesse ajustée à T ₁ /T ₀ = 5%	Adulte	<i>trans trans</i>	1.9	0.15 ^a	63
				<i>cis trans</i>	1.8	0.29 ^a	106
				<i>cis cis</i>	52.9	0.34 ^a	4.6
Lacroix <i>et al.</i> , 1997	Limité (artériel) Intensif (artériel)	Bolus 0.15 mg/kg	Adulte	<i>trans trans</i>	2.3	0.211	57
				<i>cis trans</i>	2.0	0.278	106
				<i>cis cis</i>	68	0.227	3.8
Head-Rapson <i>et al.</i> , 1995	Limité (veineux)	Perfusion 15 µg/kg/min (10 minutes) puis 7.5 µg/kg/min (10 minutes) vitesse ajustée à T ₁ /T ₀ = 5%	Insuffisance rénale avec dialyse	<i>trans trans</i>	4.2	0.270	47
				<i>cis trans</i>	4.3	0.475	80
				<i>cis cis</i>	80	0.244	2.4
Lacroix <i>et al.</i> , 1997	Limité (artériel) Intensif (artériel)	Bolus 0.15 mg/kg	Adulte	<i>trans trans</i>	13.4	0.244	44
				<i>cis trans</i>	3.5	0.443	87
				<i>cis cis</i>	101	0.265	2.1
Lacroix <i>et al.</i> , 1997	Limité (artériel) Intensif (artériel)	Bolus 0.15 mg/kg	Adulte	<i>trans trans</i>	2.4	0.11	48.6
				<i>cis trans</i>	2	0.17	86.7
				<i>cis cis</i>	28.5	0.23	7.4
Lacroix <i>et al.</i> , 1997	Limité (artériel) Intensif (artériel)	Bolus 0.15 mg/kg	Adulte	<i>trans trans</i>	2.4	0.047	29.2
				<i>cis trans</i>	2	0.054	45.7
				<i>cis cis</i>	28.5	0.189	6.7

^a Les valeurs présentées sont celles du Vd_β ^b Patients ayant subi une transplantation rénale

Une hydrolyse rapide par les cholinestérases plasmatiques constitue le mécanisme principal par lequel les isomères *trans trans* et *cis trans* sont inactivés (Savarese *et al.*, 1988). En fait, l'inhibition de cette réaction en présence d'un inhibiteur spécifique des cholinestérases plasmatiques confirme que seules ces dernières sont responsables de l'hydrolyse de ces isomères (Cook *et al.*, 1989). De plus, Cook *et al.* (1989) ont démontré que le mivacurium ne subit aucune dégradation dans une solution tampon ne contenant aucune enzyme, éliminant ainsi toute contribution de la dégradation d'Hofmann au métabolisme du mivacurium. Ces auteurs ont également démontré une très faible contribution de l'AChE dans l'hydrolyse du mivacurium (Cook *et al.*, 1989).

Le rôle physiologique des cholinestérases plasmatiques (aussi nommées pseudocholinestérases ou butyrylcholinestérases) n'est pas encore établi avec précision (Cooper, 1994). En revanche, d'un point de vue pharmacologique, les cholinestérases plasmatiques jouent un rôle important dans la biotransformation de certains agents et médicaments (Whittaker, 1980). Bien qu'elles soient élaborées au niveau du foie (Brown *et al.*, 1981), les cholinestérases plasmatiques sont distribuées partout dans le corps mais d'une façon plus importante dans le foie, les poumons, les intestins et le muscle (Jbilo *et al.*, 1994). Les cholinestérases plasmatiques ont également été identifiées dans le liquide céphalo-rachidien du singe et du cochon (Ummenhofer *et al.*, 1998), confirmant ainsi leur présence dans le liquide interstitiel. L'hydrolyse du mivacurium est alors susceptible de survenir non seulement dans l'espace vasculaire mais également dans l'espace extravasculaire (Ezzine *et al.*, 2002).

L'activité des cholinestérases plasmatiques peut être réduite dans certaines conditions physiologiques (nouveau-né, grossesse) et pathologiques (infections chronique, maladie hépatique, malnutrition, carcinome) (Bevan et Donati, 1996). Un désordre génétique peut également être à l'origine d'une diminution de l'activité des cholinestérases plasmatiques (Whittaker, 1980). Quatre allèles différents déterminent le phénotype d'un individu. Ces allèles sont désignés par U pour l'enzyme normale, par A pour l'atypique (résistante à la dibucaïne), par S pour la silencieuse et par F pour l'enzyme résistante au fluor. Il y a plusieurs combinaisons possibles de gènes normaux et anormaux et ces combinaisons déterminent la sévérité de la maladie. Chez certains sujets ayant une forme atypique des cholinestérases plasmatiques, la durée d'action du mivacurium, tout comme celle de la succinylcholine, peut être allongée (Savarese *et al.*, 1996). Lorsqu'il s'agit d'une forme héréditaire hétérozygote, la durée d'action du mivacurium est allongée de 30 à 50 % (10 à 15 minutes). Dans les rares formes homozygotes, les patients peuvent restés curarisés 3 à 4 heures après une dose de 0.2 mg/kg (Ostergaard *et al.*, 1991 ; Goudsouzian *et al.*, 1993). L'incidence des formes d'homozygotes est évaluée à environ 1/3000 (Savarese *et al.*, 1996).

Kalow et Genest (1957) ont montré que la forme atypique (A) ne répondait pas à la dibucaïne de la même façon que les cholinestérases normales. Cette observation a conduit au développement d'un test de nombre de dibucaïne. Dans des conditions de tests standards, la dibucaïne inhibe les cholinestérases plasmatiques d'environ 80 % et les formes atypiques hétérozygotes et homozygotes d'environ 20 et 50 %, respectivement. Le nombre dibucaïne indique la composition génétique d'un individu mais il ne mesure pas la concentration plasmatique des cholinestérases plasmatiques et

n'indique pas non plus leur efficacité pour hydrolyser un substrat tel que le mivacurium (Savarese *et al.*, 1996). L'activité enzymatique se réfère au nombre de molécules de substrat hydrolysées par unité de temps.

Tel qu'indiqué au Tableau 3, les isomères *trans trans* et *cis trans* ont une demi-vie d'élimination de l'ordre de 2 minutes et une clairance qui est de plusieurs fois supérieure à ce que l'on observe pour tout autre BNM non dépolarisant (Savarese *et al.*, 1996). L'isomère *cis cis*, dont la contribution au bloc neuromusculaire est considérée marginale (Lien *et al.*, 1994), possède par ailleurs une clairance beaucoup plus lente et une demi-vie d'élimination de l'ordre de 30 minutes. La clairance plasmatique totale de l'isomère *cis cis* est comparable à celle de l'atracurium et du vécuronium (Savarese *et al.*, 1996).

La Figure 6 illustre le schéma métabolique du mivacurium tel que proposé par Savarese *et al.* (1988). Selon ces auteurs, l'hydrolyse complète d'une molécule de mivacurium devrait produire 2 molécules d'alcool amino quaternaire et une molécule d'acide dicarboxylique. Le monoester quaternaire pourrait soit agir comme métabolite intermédiaire ou être directement éliminé inchangé. Le monoester quaternaire et l'alcool amino quaternaire ont d'ailleurs été identifiés dans l'urine de sujets humains (Savarese *et al.*, 1988). Selon ces auteurs, les produits de dégradation du mivacurium seraient pharmacologiquement inactifs.

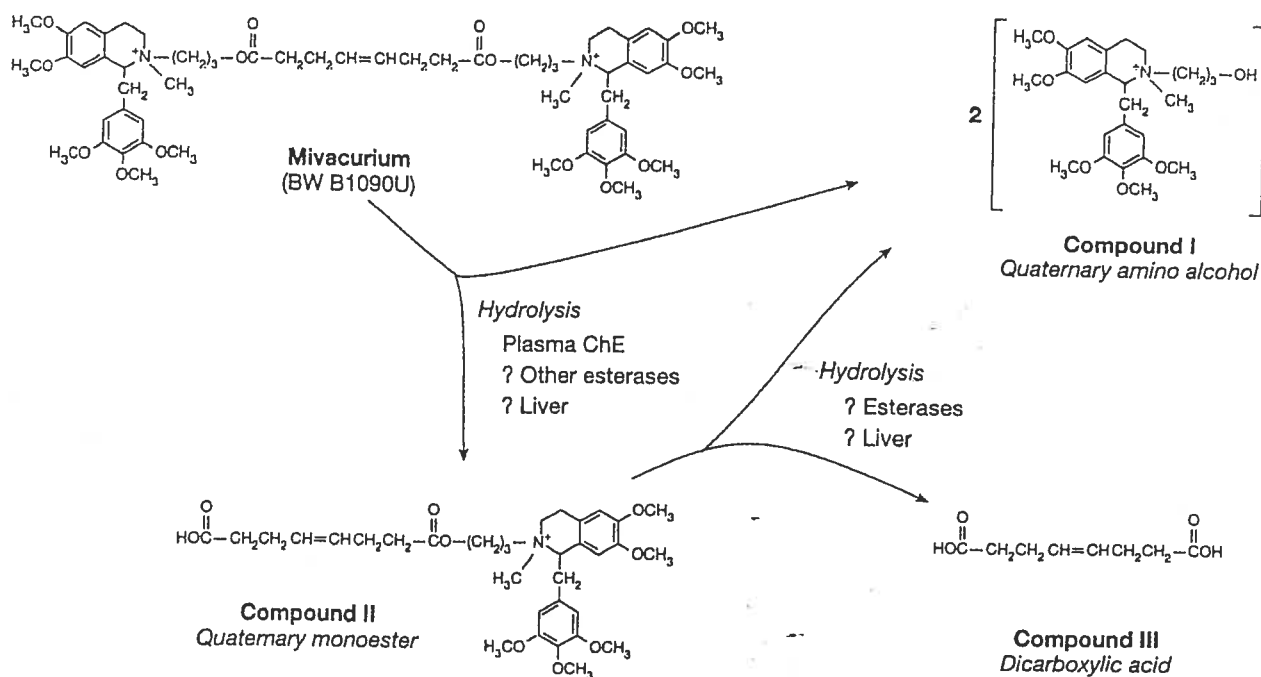


Figure 6 Schéma proposé pour le métabolisme du mivacurium (Savarese *et al.*, 1988)

En théorie, si l'on assume qu'il n'y a pas d'interconversion entre les différents stéréoisomères (Lien *et al.*, 1994), l'hydrolyse des isomères *trans trans* et *cis cis* devrait nécessairement conduire à des métabolites dont la configuration spatiale est uniquement *trans* et *cis*, respectivement. L'hydrolyse de l'isomère *cis trans* devrait conduire, pour sa part, à des métabolites dont la configuration spatiale pourrait être aussi bien *trans* que *cis*. L'affinité des cholinestérases plasmatiques pour l'une ou l'autre des orientations spatiales du mivacurium n'est toutefois pas connue.

La vitesse d'hydrolyse *in vitro* du mivacurium dans le plasma humain est de 70 à 88 % celle de la succinylcholine (Savarese *et al.*, 1988; Cook *et al.*, 1989). En fait, Cook *et al.*

(1989) ont obtenu une demi-vie d'élimination *in vitro* de 3.1 minutes. Cependant, la méthode de quantification utilisée par ces deux groupes n'était pas stéréosélective et ne pouvait donc faire de distinction entre les différents isomères. Lien *et al.* (1994) réfèrent dans une de leurs publications à des valeurs de demi-vie *in vitro* pour les différents isomères du mivacurium à la suite d'une incubation dans du plasma humain. La demi-vie *in vitro* proposée pour l'isomère *cis cis* est de 276 minutes alors que celles proposées pour les isomères *trans trans* et *cis trans* sont respectivement de 0.83 et 1.30 minutes. On ne sait toutefois pas si les isomères ont été incubés individuellement ou sous forme de mélange puisque ces valeurs ne font l'objet que d'une communication personnelle de J. Croft-Harrelson et n'ont jamais été publiées. Plus récemment, Wiesner *et al.* (2001) ont rapporté des valeurs de demi-vie *in vitro* pour les isomères *trans trans* et *cis trans* suite à une incubation du mivacurium sous forme de mélange. Des valeurs de 0.71 et 0.61 minute ont été obtenues pour les isomères *trans trans* et *cis trans*, respectivement.

Les valeurs de demi-vie d'élimination *in vivo* rapportées pour l'isomère *cis cis* (Tableau 3) sont substantiellement plus courtes que la valeur *in vitro* de 276 minutes à laquelle réfère Lien *et al.* (1994). Ainsi, en plus d'être hydrolysé par les cholinestérases plasmatiques, l'isomère *cis cis* pourrait être éliminé inchangé par le rein ou excrété par le foie (Lien *et al.*, 1994). Une étude conduite chez des patients souffrant d'insuffisance rénale supporte l'hypothèse d'une élimination rénale (Head-Rapson *et al.*, 1995). En fait, la clairance de l'isomère *cis cis* était significativement diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale par rapport aux patients sains alors que la clairance des isomères *trans trans* et *cis trans* n'était pas affectée. Les auteurs ont même constaté une

similitude entre la diminution de la clairance de l'isomère *cis cis* et celle observée avec le vécuronium, un BNM non dépolarisant partiellement excrété par le rein.

Un certain nombre de médicaments utilisés en anesthésie sont en fait des mélanges racémiques (Calvey, 1992). Définir la pharmacocinétique d'un tel mélange présente certaines difficultés, particulièrement lorsque les différentes formes ont des propriétés diamétralement opposées. En absence d'une méthode de quantification stéréosélective, la détermination des concentrations plasmatiques et des paramètres pharmacocinétiques qui en découlent peut être extrêmement trompeuse (Ariens, 1984). Les premières publications concernant la pharmacocinétique du mivacurium mettent en lumière ce problème. Cook *et al.*, (1992) ont dérivé une valeur de demi-vie d'élimination pour le mivacurium (en tant qu'entité unique) grandement supérieure à ce que l'on pouvait s'attendre compte tenu de sa courte durée d'action (*i.e.* 18.4 minutes chez les sujets sains). L'utilisation d'une méthode stéréosélective a par la suite confirmé que seul l'isomère *cis cis* avait contribué à cette longue phase d'élimination.

Jusqu'à ce jour, seulement 4 études portant sur la pharmacocinétique des différents isomères du mivacurium ont été publiées (Head-Rapson *et al.* 1994; Lien *et al.*, 1994; Head-Rapson *et al.*, 1995; Lacroix *et al.*, 1997). Les principaux paramètres pharmacocinétiques de ces études sont présentés au Tableau 3. Les demi-vies d'élimination obtenues chez les patients sains pour chacun des isomères sont relativement comparables d'une étude à l'autre. Cependant, alors que les valeurs obtenues pour le volume de distribution ainsi que la clearance plasmatique sont généralement similaires dans les 3 premières études, les valeurs dérivées par Lacroix *et*

al. (1997) ont tendance à être inférieures. Un protocole différent quant au site et à la fréquence d'échantillonnage semble être à l'origine de cette divergence.

Lacroix *et al.* (1997) ont dérivé les paramètres pharmacocinétiques du mivacurium suite à l'administration d'un bolus intraveineux en utilisant un échantillonnage artériel intensif (cinétique de pointe) durant les 2 premières minutes, soit à toutes les 10 secondes. Pour des fins de comparaison, les auteurs ont aussi déterminé ces mêmes paramètres en ne conservant que les échantillons collectés à 1 et 2 minutes. L'importance d'un échantillonnage intensif durant les premières minutes suivant l'injection avait originalement été démontrée pour le vécuronium (Ducharme *et al.*, 1993). Ainsi, pour les isomères *trans trans* et *cis trans* du mivacurium, la surface sous la courbe (AUC) obtenue durant les 2 premières minutes représente respectivement 75 et 86 % de l'AUC totale alors qu'elle ne représente que seulement 22 % pour l'isomère *cis cis*, dont l'élimination est plus lente. Par conséquent, le fait de limiter la fréquence d'échantillonnage à 1 et 2 minutes suivant l'administration entraîne une sous-estimation importante de l'AUC totale des isomères *trans trans* et *cis trans* et par conséquent, une surestimation de leur clairance plasmatique et de leur volume de distribution. Un échantillonnage intensif pendant les premières minutes qui suivent l'injection semble d'autant plus important lorsqu'il s'agit d'un médicament dont l'élimination est très rapide; les paramètres de l'isomère *cis cis* étant affectés dans une moindre mesure par un échantillonnage limité.

Pour une même fréquence d'échantillonnage (*i.e.* limitée), les valeurs de clairance et de volume de distribution obtenues par le groupe de Lacroix (1997) demeurent tout de

même inférieures aux valeurs obtenues par les autres groupes. Ces différences pourraient être attribuées au site de prélèvement (artériel *versus* veineux). En fait, Donati *et al.* (1991 a) ont démontré que les concentrations d'atracurium étaient plus élevées dans le sang artériel comparativement au sang veineux. Ainsi, pour les 3 premières minutes suivant l'injection, la différence artério-veineuse était supérieure à 50 % alors qu'après 20 minutes, les concentrations veineuses représentaient 90 % des concentrations artérielles. La différence artério-veineuse est donc un facteur important à considérer, particulièrement pour un médicament comme le mivacurium qui est éliminé directement au niveau de la circulation sanguine (Ezzine *et al.*, 2002). En effet, cela suggère qu'à l'état d'équilibre, les concentrations veineuses seraient significativement inférieures aux concentrations artérielles. Par conséquent, l'utilisation des concentrations veineuses pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques pourrait entraîner une sous-estimation de l'AUC et par le fait même une surestimation de la clairance plasmatique et du volume de distribution (Lacroix *et al.*, 1997).

Lien *et al.* (1994) ont tenté d'évaluer la linéarité de la pharmacocinétique du mivacurium. Dans leur étude, chaque patient recevait d'abord une perfusion de 5 µg/kg/min durant les 60 premières minutes puis une perfusion de 10 µg/kg/min pendant les 60 minutes subséquentes. Les résultats ont démontré que la clairance des isomères *trans trans* et *cis trans* n'était pas affectée par un changement dans la vitesse de perfusion du mivacurium suggérant ainsi une pharmacocinétique linéaire pour l'intervalle de doses testées. Par contre, la concentration de l'isomère *cis cis* n'avait jamais atteint l'état d'équilibre à la suite de chacune des perfusions. Il fut donc

impossible de calculer la valeur réelle de la clairance et aucune conclusion n'a pu être tirée sur la linéarité de la pharmacocinétique de cet isomère.

La pharmacocinétique des isomères du mivacurium a également été étudiée chez des sujets présentant une cirrhose hépatique (Head-Rapson *et al.*, 1994). Cette condition entraîne une diminution de l'activité des cholinestérases plasmatiques (Vorhaus et Kark, 1953). Les auteurs ont démontré que les concentrations plasmatiques des 3 isomères étaient plus élevées chez les patients cirrhotiques que chez les sujets sains. De plus, chez les sujets cirrhotiques, les concentrations plasmatiques des 3 isomères étaient détectables sur une plus longue durée de temps entraînant ainsi une réduction de la clairance plasmatique et une prolongation de la demi-vie d'élimination d mivacurium. Bien que ces changements aient été notés pour les 3 isomères, ils n'atteignaient le seuil de signification que pour les isomères *trans trans* et *cis trans*. Ces résultats suggèrent, entre autre, la possibilité que l'isomère *cis cis* soit éliminé par plus d'une voie d'élimination et que son hydrolyse par les cholinestérases plasmatiques ne soit en fait qu'une voie mineure. En conséquence, les variations de la concentration des cholinestérases plasmatiques auraient tendance à influencer d'une façon moindre l'isomère *cis cis* comparativement aux isomères *trans trans* et *cis trans* dont l'élimination dépend largement des cholinestérases plasmatiques. Il est intéressant de noter qu'il existe une corrélation significative entre la clairance de chaque isomère et l'activité des cholinestérases plasmatiques (Head-Rapson *et al.*, 1994). Cette corrélation est par ailleurs plus marquée pour les isomères *trans trans* et *cis trans* que pour l'isomère *cis cis*.

Cook *et al.* (1992) ont évalué la pharmacocinétique du mivacurium chez des patients subissant une transplantation hépatique et donc en insuffisance hépatique. Malgré l'absence d'une méthode stéréosélective, les auteurs ont également démontré une diminution significative de la clairance du mivacurium chez les patients subissant une telle transplantation.

La pharmacocinétique du mivacurium a également été évaluée chez des sujets présentant différents degrés d'insuffisance rénale (Cook *et al.*, 1992; Head-Rapson *et al.*, 1995). Tel que mentionné précédemment, Head-Rapson *et al.* (1995) ont noté une diminution significative de la clairance de l'isomère *cis cis* chez les patients avec insuffisance rénale. Cook *et al.* (1992) n'ont toutefois pu démontrer aucune différence dans la clairance du mivacurium entre les sujets sains et ceux souffrant d'insuffisance rénale. Ce résultat est fort probablement lié à leur méthode de quantification qui ne permettait pas de distinguer chacun des 3 isomères.

Finalement, Lacroix *et al.* (1995) furent les premiers à développer une méthode HPLC stéréosélective permettant de quantifier chacune des configurations spatiales (*cis* et *trans*) des métabolites monoester et alcool dans le plasma humain. Ce groupe a d'ailleurs publié des paramètres pharmacocinétiques pour ces différents métabolites (Lacroix *et al.*, 1997). L'apparition de métabolites monoester et alcool dans le plasma peu de temps après l'injection (bolus intraveineux) du mivacurium confirme la rapidité avec laquelle ce médicament est hydrolysé par les cholinestérases plasmatiques. En fait, la concentration maximale des métabolites est généralement atteinte dans les 35 secondes qui suivent l'injection. Par la suite, ceux-ci sont éliminés relativement

lentement à l'exception de l'alcool *cis* dont la présence est négligeable et transitoire. La demi-vie d'élimination de ce métabolite est inférieure à 2 minutes. Les métabolites monoester *trans*, monoester *cis* de même que l'alcool *trans* se comportent d'une façon très similaire avec une demi-vie d'élimination d'environ 90 minutes.

1.2.3.2 Pharmacodynamie

La ED₉₅ du mivacurium varie entre 0.06 et 0.08 mg/kg dépendamment du type d'anesthésie et de la technique de stimulation utilisée pour monitorer la fonction neuromusculaire (Savarese *et al.*, 1988; Choi *et al.*, 1989; Maddineni *et al.*, 1993). À l'instar des autres agents non dépolarisants, le début d'action du mivacurium est dépendant de la dose administrée. Ainsi, suite à des doses variant entre 0.1 et 0.25 mg/kg, le début d'action se situe entre 5 et 6 minutes (Savarese *et al.*, 1988; Choi *et al.*, 1989; Maddineni *et al.*, 1993; Kopman *et al.*, 1999). Le début d'action de ce médicament est comparable à celui que l'on observe dans les mêmes conditions avec des doses équipotentes de vécuronium et d'atracurium (Savarese *et al.*, 1988; Kopman *et al.*, 1999) mais il est toutefois plus lent que celui de la succinylcholine (Brandom *et al.*, 1989). Selon la théorie expliquant la rapidité d'action de la succinylcholine, le mivacurium devrait avoir un début d'action comparable à la succinylcholine compte tenu de sa dégradation rapide par les cholinestérases plasmatiques (Donati, 1988). Toutefois, sa forte puissance va à l'encontre de cette théorie (Bevan et Donati, 1992; Beaufort *et al.*, 1998; Kopman *et al.*, 1999). De plus, il semble que sa puissance réelle (relation concentration-effet au récepteur) soit sous-estimée lors des études dose-réponse compte tenu qu'il est métabolisé avant même qu'il n'atteigne la jonction neuromusculaire (Bevan et Donati, 1992).

La durée d'action du mivacurium (temps requis pour récupérer à 25 % de la valeur contrôle de la contraction musculaire induite par la stimulation électrique) est dose-dépendante et varie de 15 à 20 minutes pour des doses de 0.1 à 0.25 mg/kg (1 à 3 fois ED₉₅) (Savarese *et al.*, 1988). Cette durée d'action est donc de 2 à 2.5 fois plus longue que celle de la succinylcholine et environ 2 fois plus courte que celle obtenue avec des agents non dépolarisants de durée intermédiaire comme l'atracurium (Caldwell *et al.*, 1989).

L'indice de récupération du mivacurium (de 25 à 75 % de la valeur contrôle de la tension musculaire) varie de 6 à 7 minutes et, contrairement à son début et à sa durée d'action, ce paramètre n'est pas dose-dépendant (Savarese *et al.*, 1988). De plus, l'indice de récupération n'est pas affecté par la durée de la perfusion (Savarese *et al.*, 1988). Le mivacurium possède en fait l'index de récupération le plus rapide de tous les BNM non dépolarisants et ce, grâce à son métabolisme rapide. Puisqu'il existe une forte corrélation positive entre l'activité des cholinestérases plasmatiques et la clairance des isomères *trans trans* et *cis trans* (Head-Rapson *et al.*, 1994), ceci suggère que la récupération du bloc neuromusculaire est largement dépendante de l'activité enzymatique.

1.2.3.3 Modélisation Pharmacocinétique-Pharmacodynamique

Il n'existe actuellement aucune étude traitant de la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) du mivacurium chez l'humain.

1.2.3.4 Effet de l'Âge

L'effet de l'âge sur l'activité des cholinestérases plasmatiques chez les nouveau-nés et les enfants en bas âge est bien connu (Whittaker, 1980). À la naissance, l'activité est basse (environ 50 % de l'activité chez les adultes) et demeure ainsi jusqu'à l'âge de 6 mois. L'activité de ces enzymes se met alors à augmenter de sorte qu'entre 3 et 6 ans, elle est 30 % supérieure à celle mesurée chez les adultes. Par la suite, l'activité des cholinestérases plasmatiques diminue et atteint les niveaux adultes dès l'âge de la puberté. Chez la personne âgée, on observe une diminution de 26 % de l'activité des cholinestérases plasmatiques par rapport à l'adulte (Maddineni *et al.*, 1994 a). Ces valeurs se retrouvent néanmoins à l'intérieur des valeurs normales. Cependant, on ne sait toujours pas si cette réduction est suffisante pour prolonger la durée d'action du mivacurium. En fait, les données actuellement disponibles quant à l'effet du vieillissement sur les paramètres pharmacodynamiques du mivacurium sont contradictoires. Basta *et al.* (1989) ne rapportent aucune différence chez la personne âgée alors que Maddineni *et al.* (1994 b), D'Honneur *et al.* (1995) et Ostergaard *et al.* (2002) rapportent une prolongation de la durée du bloc neuromusculaire chez la personne âgée. Cette prolongation ne semble par contre pas s'expliquer par des changements pharmacocinétiques puisque la clairance et le demi-vie d'élimination des isomères du mivacurium sont comparables à celles obtenues chez des jeunes adultes (Ostergaard *et al.*, 2002). Il est par ailleurs peu probable que la prolongation de l'effet observée par ces groupes soit reliée à l'activité des cholinestérases plasmatiques puisqu'il a été démontré que l'activité enzymatique doit être diminuée d'au moins 70 % pour entraîner une prolongation du bloc neuromusculaire induit par la succinylcholine

(Vickers, 1963). Il est donc à prévoir que la pharmacocinétique du mivacurium, qui emprunte une voie métabolique similaire à la succinylcholine, ne serait que faiblement affectée chez la personne âgée. L'influence du vieillissement sur la pharmacocinétique des isomères du mivacurium doit donc être réévaluée et la relation concentration-effet déterminée chez cette population spéciale.

1.2.3.5 Utilisations Cliniques

En clinique, certaines caractéristiques inhérentes au métabolisme du mivacurium en font un agent de premier choix. Bien que son début d'action soit plus lent que celui de la succinylcholine et que les conditions idéales d'intubation prennent plus de temps à être atteintes (Golberg *et al.*, 1989), sa récupération rapide et prévisible lui confère un avantage certain. Ainsi, il est peu probable que le mivacurium cause une paralysie résiduelle postopératoire, excepté chez les patients ayant des cholinestérases plasmatiques atypiques (Donati, 2001).

De plus, étant donné sa courte durée d'action, le mivacurium peut à la fois être administré sous forme d'un bolus afin de faciliter l'intubation endotrachéale ou sous forme d'une perfusion si la situation requiert un bloc neuromusculaire profond pour une durée inconnue et une récupération rapide (Donati, 2001). L'utilisation du mivacurium étant particulièrement indiquée pour les chirurgies réglées de courte durée. Des manifestations cliniques de libération d'histamine (e.g. érythème, hypotension artérielle systémique, tachycardie et, rarement, bronchospasme) apparaissent parfois à des doses d'intubation trachéale (Donati, 2001).

2 MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

2.1 MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE

2.1.1 Modèle Pharmacocinétique de Type Compartimental

Le début et la durée de l'effet d'un médicament dépendent de son absorption dans le sang, de sa distribution aux différents organes, de son affinité pour les tissus, de l'accès aux tissus où l'effet pharmacologique doit prendre place ainsi que de son élimination par les diverses voies d'élimination. Étant donné que l'organisme est composé d'innombrables zones tissulaires, chacune ayant des caractéristiques uniques de perfusion, de solubilité et d'affinité de liaison, la quantification de tout ce processus pourrait sembler impossible à moins que de grossières simplifications ne puissent être faites (Hull, 1979).

Dans les modèles pharmacocinétiques de type compartimental, tel que décrit par Teorell en 1937, l'organisme est représenté par un ensemble de compartiments. Ainsi, un compartiment donné peut représenter un ensemble d'organes ou de tissus irrigués avec un même débit sanguin et possédant la même affinité pour un médicament. Lors de l'utilisation de tels modèles, on réfère donc à des volumes de distribution apparents plutôt que réels (Gibaldi et Perrier, 1982). Il est bien connu également que les divers volumes de distribution ne représentent qu'une expression théorique ou mathématique permettant d'élucider des problèmes physiologiques (Riggs, 1963). L'approche compartimentale est donc une représentation très simplifiée de la complexité de l'organisme. Elle facilite, entre autre, l'écriture d'équations différentielles qui décrivent le transfert d'un médicament entre les divers compartiments. Elle permet également

d'identifier les constantes de vitesse des divers aspects du devenir d'un médicament dans l'organisme (Gibaldi et Perrier, 1982). Le modèle pharmacocinétique compartimental a permis en outre de comprendre le comportement d'un médicament en situation thérapeutique telle qu'à l'état d'équilibre ou suite à une modification des fonctions d'excrétion (Kiechel *et al.*, 1987).

Le principal inconvénient du modèle pharmacocinétique compartimental est qu'il ne permet pas d'associer chacun des compartiments à des entités anatomiques et physiologiques précises (Gibaldi et Perrier, 1982). Bien qu'il permette de simuler les données expérimentales et de prédire les concentrations plasmatiques, il ne permet pas de connaître la concentration du médicament dans un organe ou un tissu particulier. Pour ce faire, on doit utiliser un modèle pharmacocinétique physiologique faisant appel à certaines caractéristiques anatomo-physiologiques comme la taille de l'organe, son débit sanguin, l'affinité du médicament pour le tissu évalué ainsi que sa clairance métabolique. Le modèle pharmacocinétique physiologique fournit une image plus précise du devenir du médicament dans l'organisme et offre la possibilité de tenir compte de divers changements hémodynamiques, tel un débit cardiaque altéré (Benowitz *et al.*, 1974). Toutefois, plus le nombre de paramètres est grand, plus la complexité du modèle augmente et plus sa validation est difficile, ce qui limite grandement son utilisation.

Ainsi, l'approche la plus communément utilisée pour caractériser les paramètres pharmacocinétiques demeure sans aucun doute la représentation de l'organisme comme un système de compartiments et ce, en dépit du fait que ces derniers n'aient aucune

réalité physiologique ou anatomique apparente (Holford et Sheiner, 1981; Gibaldi et Perrier, 1982).

L'équation exponentielle qui décrit le mieux le déclin des concentrations en fonction du temps indique le nombre de compartiments nécessaires pour expliquer les résultats expérimentaux. En plus, elle permet de résumer les nombreuses données de concentrations en un nombre restreint de paramètres pharmacocinétiques caractéristiques (Wagner, 1975). Ainsi, un modèle à deux compartiments est privilégié lorsqu'une représentation graphique du logarithme de la concentration en fonction du temps révèle deux tangentes (équation bi-exponentielle). Chacune des tangentes permet donc de déterminer une vitesse d'élimination bien spécifique (Gibaldi et Perrier, 1982).

Bien qu'un modèle plus simple à un seul compartiment ou plus complexe possédant trois compartiments ou plus puisse dans certains cas décrire de façon plus juste le déclin des concentrations en fonction du temps, les sections subséquentes ne traiteront que du modèle à deux compartiments suite à un bolus intraveineux. En fait, ce modèle est celui qui décrit le mieux les données expérimentales obtenues suite à l'administration du mivacurium chez des patients anesthésiés.

2.1.2 Modèle Pharmacocinétique à Deux Compartiments

La majorité des médicaments qui pénètrent dans la circulation systémique requièrent un certain temps avant de se distribuer complètement dans tout l'organisme. Cette observation est particulièrement vraie à la suite d'une injection rapide par voie intraveineuse. Durant cette phase de distribution, les concentrations plasmatiques vont diminuer plus rapidement que durant la phase d'élimination. Un échantillonnage

sanguin répété suite à l'administration d'un médicament permet d'ailleurs d'observer ce phénomène (Gibaldi et Perrier, 1982).

Comme la distribution d'un médicament dépend du débit sanguin, les organes et tissus richement perfusés, tels que le foie et les reins, seront rapidement en équilibre de distribution avec le sang (Teorell, 1937). D'un point de vue pharmacocinétique, le sang ainsi que ces organes sont la plupart du temps traités comme une unité homogène et constituent généralement le compartiment central. Ainsi, les organes plus faiblement perfusés tels que le muscle et les tissus adipeux se retrouvent généralement dans le compartiment périphérique.

Pour décrire la décroissance biexponentielle des concentrations plasmatiques en fonction du temps, il existe trois formes possibles de modèle à deux compartiments tel qu'illustré à la Figure 7 (Wagner, 1975; Gibaldi et Perrier, 1982). Chacun d'eux possède différents sites d'élimination du médicament. Ainsi, le modèle A propose une élimination centrale (modèle traditionnel), le modèle B tant qu'à lui propose une élimination périphérique alors que le modèle C propose une élimination à la fois centrale et périphérique. Ces types de modèle sont donc indifférenciables à moins, qu'*a priori*, un raisonnement soit fait afin de restreindre le choix (Gibaldi et Perrier, 1982).

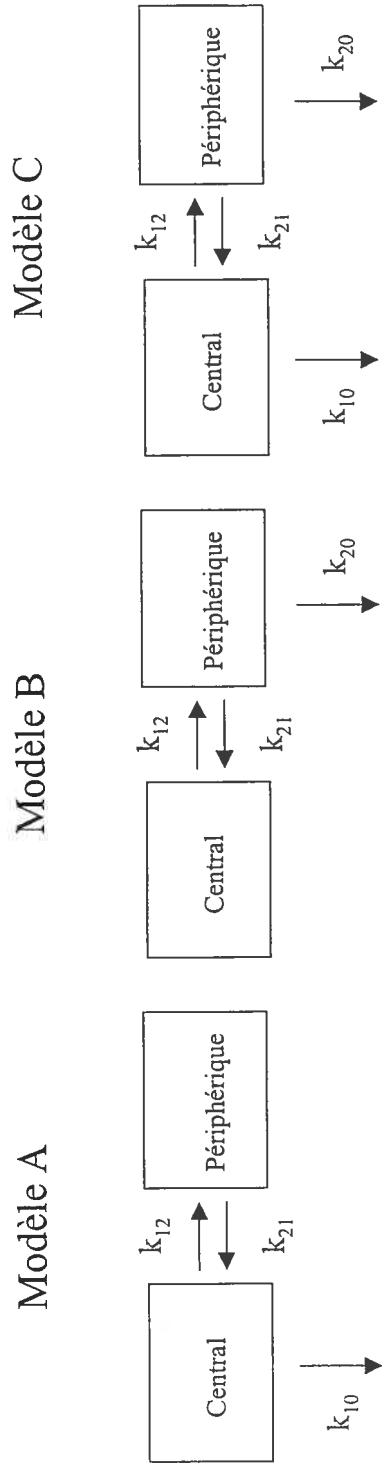


Figure 7 Représentation schématique de trois types de modèle pharmacocinétique à deux compartiments. Chacun d'eux représente un compartiment central et un compartiment périphérique suite à une administration intraveineuse (adapté de Gibaldi et Perrier, 1982).

Dans tout modèle pharmacocinétique à deux compartiments où l'échantillonnage ne peut se faire qu'à partir du compartiment central, le nombre maximal de microconstantes identifiables mathématiquement est de trois (Benet, 1972). Ce qui correspond au nombre de microconstantes retrouvées dans les Modèles A et B (Figure 7). En présence d'élimination centrale et périphérique (Modèle C), une quatrième microconstante (k_{20}) augmente le niveau de complexité du modèle. La difficulté que l'on rencontre lorsqu'un tel modèle est appliqué à la courbe plasmatique n'est pas de nature mathématique mais plutôt d'identification du modèle (Hull, 1983). Ainsi, pour toute courbe biexponentielle, il existe qu'une seule et unique solution pour le modèle avec élimination centrale ou périphérique mais d'innombrables solutions sont possibles pour le modèle avec élimination centrale et périphérique. De plus, en présence d'élimination centrale et périphérique, aucune des quatre microconstantes ne peut être calculée de façon indépendante car elles sont toutes mathématiquement reliées les unes aux autres (Gibaldi et Perrier, 1982).

Depuis que l'analyse pharmacocinétique de type compartimental existe, il est généralement pris pour acquis que l'élimination des médicaments se fait exclusivement à partir du compartiment central. Cette prémisse découle du fait que pour la plupart des médicaments les sites majeurs de biotransformation et d'excrétion, comme le foie et les reins, sont richement perfusés et seraient donc situés dans le compartiment central. Le modèle A est en quelque sorte devenu le modèle de base qui a permis d'élaborer les équations mathématiques qui permettent de calculer les divers paramètres pharmacocinétiques. Certaines équations couramment utilisées ne sont en fait valides que pour ce modèle. Des chercheurs ont d'ailleurs reconnu l'importance de généraliser

ces équations de façon à les rendre valides pour toutes les formes de modèle pharmacocinétique à deux compartiments (Collier, 1983; Nakashima et Benet, 1988).

Certains paramètres pharmacocinétiques sont donc dépendants du site d'élimination alors que d'autres en sont indépendants. Pour mieux comprendre cette conséquence mathématique, voyons d'abord les aspects théoriques ainsi que les équations qui caractérisent le modèle pharmacocinétique à deux compartiments suite à l'administration d'un bolus intraveineux.

Peu importe le modèle pharmacocinétique à deux compartiments, la concentration plasmatique du médicament en fonction du temps ($C_{1(t)}$) suite à l'administration d'un bolus intraveineux est exprimée par les coefficients A et B et les constantes hybrides de vitesse α et β tel que décrit dans l'équation suivante (Wagner, 1976):

$$C_{1(t)} = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad \text{Équation 1}$$

Dans une telle relation mathématique, la surface sous la courbe (AUC) est exprimée par la somme des ratios des différents coefficients et constantes hybrides de vitesse:

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad \text{Équation 2}$$

Benet (1972) a de plus démontré que la somme des constantes hybrides de vitesse est égale à la somme des constantes de vitesse (microconstantes) quittant chacun des compartiments. Ainsi,

$$\alpha + \beta = E_1 + E_2 \quad \text{Équation 3}$$

E_1 et E_2 représentent la somme des constantes de vitesse sortant respectivement des compartiments central et périphérique (se référer à la Figure 7). De plus, comme la détermination des coefficients et des constantes hybrides de vitesse est basée sur les concentrations plasmatiques mesurées, on s'attend à ce que ces paramètres demeurent les mêmes peu importe le type de modèle à deux compartiments choisi. Il en est de même pour tous les paramètres pharmacocinétiques décrits exclusivement par ces derniers, telle que la surface sous la courbe. Ces paramètres sont donc indépendants du site d'élimination (Nakashima et Benet, 1988).

Pour une même série de données plasmatiques, la valeur des microconstantes k_{12} , k_{10} , k_{21} , et k_{20} sera différente pour chacune des formes du modèle à deux compartiments (Collier 1983, Nakashima et Benet, 1988). La somme des microconstantes quittant les compartiments central et périphérique (E_1+E_2) demeure toutefois la même. Ainsi, les paramètres pharmacocinétiques décrits totalement ou partiellement par les différentes microconstantes peuvent voir leur valeur changer en fonction du type de modèle à deux compartiments utilisé pour l'analyse pharmacocinétique. Ces paramètres sont donc dépendants du site d'élimination. Parmi ces paramètres, on retrouve certains volumes de distribution apparents (Vd_{ss} , Vd_{β}) ainsi que la quantité totale de médicament présent dans l'organisme (X_{tot}) (Nakashima et Benet, 1988).

Le volume de distribution apparent est fort probablement le paramètre qui a reçu le plus d'attention en raison de son importance clinique. Il représente la constante qui décrit la relation proportionnelle entre la concentration du médicament dans le plasma et la quantité totale de médicament présent dans l'organisme (Gibaldi *et al.*, 1969).

Toutefois, son approximation et sa signification sont souvent mal comprises. La cause première est qu'il n'existe pas de relation évidente entre les volumes de distribution réel et apparent pour un même médicament. Il n'y a donc aucun avantage à donner un sens physiologique aux valeurs obtenues. En fait, le volume de distribution réel d'un médicament est relié à l'eau corporelle et ne peut, par définition, excéder le volume d'eau corporelle totale (environ 58 % du poids corporel pour un adulte normal). Par ailleurs, dépendamment du degré de liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques et tissulaires ainsi que de ses caractéristiques physicochimiques, le volume de distribution apparent pourra excéder le volume de l'eau corporelle totale (Gibaldi et Perrier, 1982).

Suite à l'administration d'un bolus intraveineux, le volume apparent de distribution d'un médicament augmente au fur et à mesure que le médicament se distribue dans l'organisme (Niazi, 1976). Il est généralement admis qu'immédiatement après l'injection, le médicament occupe un volume apparent (V_t) qui correspond au volume du compartiment central (V_1). Avec le temps, V_t augmente jusqu'à ce qu'il atteigne une valeur correspondant au volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d_{ss}}$). Par la suite, il atteindra une valeur limite qui correspond au volume de distribution mesuré durant le phase d'élimination β (V_{d_β}). Celle-ci n'arrive que lorsque l'équilibre de pseudodistribution est atteint (Niazi, 1976). V_t correspond alors à la somme du volume du compartiment central (V_1) que l'on suppose constant et le volume du compartiment périphérique (V_2) dans lequel le médicament est distribué au temps t .

Au temps $t = 0$, la quantité totale de médicament dans l'organisme est égale à la dose et la concentration plasmatique (C_0) est définie par l'équation suivante (Gibaldi et Perrier, 1982):

$$C_0 = A + B \quad \text{Équation 4}$$

Ainsi, le volume dans lequel le médicament semble se distribuer initialement (V_1) correspond au volume du compartiment central et peut être obtenu par la relation suivante:

$$V_1 = \frac{Dose}{C_0} \quad \text{Équation 5}$$

Il s'en suit que V_1 est un paramètre pharmacocinétique dont la détermination est indépendante du site d'élimination (Nakashima et Benet, 1988).

Le volume de distribution à l'état d'équilibre, Vd_{ss} , a d'abord été défini par Riggs (1963) comme étant la somme des volumes de distribution des compartiments central (V_1) et périphérique (V_2) selon l'équation suivante:

$$Vd_{ss} = V_1 + V_2 = V_1 + V_1 \cdot \frac{k_{12}}{k_{21}} \quad \text{Équation 6}$$

Cette équation n'est valide que pour le modèle avec élimination centrale seulement. Face à la problématique d'établir avec certitude à partir de quel compartiment un médicament est éliminé, Wagner (1976) a proposé que l'on assume une élimination seulement par le compartiment central afin de rendre homogène la façon de déterminer

Vd_{ss} . Bien qu'attrayante, cette proposition pouvait entraîner des difficultés à déterminer la dose de charge devant être administrée à un patient lorsque la vraie valeur de Vd_{ss} n'était pas connue (Collier, 1983). Certains auteurs ont alors reconnu la nécessité de généraliser l'Équation 6 afin de permettre son utilisation pour tous les types de modèle pharmacocinétique à deux compartiments (Collier, 1983; Nakashima et Benet, 1988). Ainsi, l'équation suivante a été obtenue:

$$Vd_{ss} = V_1 + V_2 = V_1 + V_1 \cdot \frac{k_{12}}{E_2} \quad \text{Équation 7}$$

Par définition, Vd_{ss} est déterminé au temps (t_{ss}) où la quantité de médicament par unité de temps qui passe du compartiment central vers le compartiment périphérique ($k_{12} \cdot X_1$) est égale à la quantité de médicament par unité de temps qui quitte le compartiment périphérique ($E_2 \cdot X_2$), c'est-à-dire lorsque $dX_2/dt = 0$ (Riegelman *et al.*, 1968; Gibaldi *et al.*, 1969). À ce moment, les concentrations prédites dans les compartiments central (C_1) et périphérique (C_2) sont identiques et la concentration dans le compartiment périphérique (C_2) est à son maximum (Wagner et Northam, 1967; Hull, 1979). L'expression mathématique permettant de déterminer à quel temps on observe l'état d'équilibre est la suivante:

$$t_{ss} = \frac{1}{\alpha - \beta} \cdot \ln\left(\frac{\alpha}{\beta}\right) \quad \text{Équation 8}$$

Lors de l'utilisation d'un modèle compartimental, Vd_{ss} peut ainsi servir de facteur de proportionnalité pour relier la concentration plasmatique du médicament à la quantité

totale de médicament se trouvant dans l'organisme au t_{ss} . Cependant, l'utilisation de Vd_{ss} pour relier la quantité totale de médicament dans l'organisme à la concentration plasmatique à tout autre temps que t_{ss} résulte en une estimation erronée de la quantité totale de médicament dans l'organisme (Gibaldi *et al.*, 1969).

Nagashima *et al.* (1968) ont indiqué qu'un équilibre de pseudodistribution survient quelque temps après l'administration d'un médicament, plus précisément lorsque le segment terminal de la courbe du logarithme de la concentration plasmatique en fonction du temps devient linéaire. Dans un modèle à deux compartiments, l'atteinte de l'équilibre de pseudodistribution survient lorsque le terme exponentiel qui contient α dans l'Équation 1 approche 0, ce qui correspond au début de la phase β (Gibaldi *et al.*, 1969). Durant la phase β , Vd_{β} est le volume de distribution qui permet de relier la concentration plasmatique à la quantité totale de médicament contenu dans l'organisme. Contrairement à Vd_{ss} qui ne peut servir de facteur de proportionnalité qu'à un seul temps (t_{ss}), Vd_{β} peut servir de facteur de proportionnalité en tout temps durant la phase β . L'équation qui définit Vd_{β} a elle aussi été généralisée par Nakashima et Benet (1988) afin de permettre son utilisation pour tous les types de modèle pharmacocinétique à deux compartiments.

$$Vd_{\beta} = V_1 + V_2 = V_1 + V_1 \cdot \frac{k_{12}}{E_2 - \beta} \quad \text{Équation 9}$$

Tel que décrit dans l'Équation 9, Vd_{β} est fonction de la vitesse d'élimination (β) du médicament alors que Vd_{ss} en est indépendant. Une augmentation de la constante de

vitesse d'élimination entraînera une augmentation du Vd_{β} et vice versa (Jusko et Gibaldi, 1972). Ainsi un changement du Vd_{β} d'un médicament peut faussement suggérer une modification dans l'espace véritable de distribution ou dans sa fixation protéique alors que ce changement reflète vraisemblablement une modification de l'équilibre entre les compartiments central et périphérique causée par des changements dans la cinétique d'élimination.

Dans la majorité des cas, la différence entre Vd_{ss} et Vd_{β} est très petite. Vd_{β} donne alors une approximation valable du Vd_{ss} . L'importance de cette différence dépend de la cinétique de disposition du médicament. Lorsque la vitesse d'élimination d'un médicament est très lente, celui-ci peut tendre vers, ou même atteindre, un état d'équilibre entre les compartiments central et périphérique. Dans une telle situation, Vd_{β} converge vers une valeur minimale et devient identique à Vd_{ss} . Ainsi, il n'y a aucune différence si l'un ou l'autre des volumes de distribution apparents est utilisé pour relier la concentration plasmatique à la quantité totale de médicament contenu dans l'organisme. À l'autre extrême, lorsque l'élimination d'un médicament est très rapide, une très faible proportion du médicament administré a la chance d'atteindre le compartiment périphérique avant d'être éliminée de l'organisme. Dans une telle situation, Vd_{β} devient grandement surestimé par rapport à Vd_{ss} (Jusko et Gibaldi, 1972). La valeur de Vd_{β} devient également surestimée par rapport à celle de Vd_{ss} lorsque la majorité du médicament est éliminé rapidement et qu'une faible fraction de médicament persiste entraînant ainsi une longue demi-vie d'élimination (Colburn *et al.*, 1978). Dans ces deux dernières situations, il devient alors difficile de justifier l'utilisation de Vd_{β}

comme facteur de proportionnalité durant la phase β puisque cette dernière ne contrôle qu'une très faible portion de l'aire totale (Jusko et Gibaldi, 1972).

Bien que le volume de distribution apparent Vd_{ss} ne soit pas influencé par la vitesse d'élimination du médicament, il est dépendant du site d'élimination tout comme le Vd_{β} . C'est ainsi que la valeur numérique de ces paramètres pharmacocinétiques pour une même série de données plasmatiques va varier dépendamment du modèle pharmacocinétique à deux compartiments retenu pour l'analyse (Nakashima et Benet, 1988).

La quantité totale de médicament contenu dans l'organisme (X_{tot}) est aussi un paramètre pharmacocinétique dépendant du site d'élimination (Nakashima et Benet, 1988). Tel que démontré dans l'équation suivante, la quantité totale de médicament dans l'organisme (X_{tot}) correspond à la somme de la quantité de médicament dans les compartiments central (X_1) et périphérique (X_2).

$$X_{tot} = X_1 + X_2 \quad \text{Équation 10}$$

Lorsqu'on se réfère aux relations mathématiques décrivant X_1 et X_2 (Gibaldi *et al.*, 1969), on remarque que c'est plus précisément X_2 qui est dépendant du site d'élimination puisqu'il contient le terme k_{12} .

$$X_1 = V_1 \cdot (Ae^{-\alpha} + Be^{-\beta}) \quad \text{Équation 11}$$

$$X_2 = \frac{k_{12} \cdot X_0}{\beta - \alpha} \cdot (e^{-\alpha} - e^{-\beta}) \quad \text{Équation 12}$$

La clairance (Cl) est définie comme étant le volume de plasma complètement épuré du médicament par unité de temps. Comme son estimation est basée sur les concentrations plasmatiques observées, sa valeur reste la même indépendamment du site d'élimination du médicament (compartiment central et/ou périphérique) (Collier, 1983). L'expression mathématique qui définit la clairance a elle aussi été généralisée de façon à être utilisée pour toutes les formes de modèle à deux compartiments (Nakashima et Benet, 1988) :

$$Cl = V_1 \cdot \left(k_{10} + \frac{k_{20} \cdot k_{12}}{E_2} \right) \quad \text{Équation 13}$$

Ainsi, malgré la présence de microconstantes dans l'Équation 13, ce paramètre pharmacocinétique est indépendant du site d'élimination du médicament (Nakashima et Benet, 1988).

2.1.3 Concept de l'Élimination Périphérique

Dans le domaine des bloqueurs neuromusculaires, les limites du modèle traditionnel avec élimination centrale seulement sont de plus en plus reconnues (Fisher, 1996). En fait, pour les agents subissant une hydrolyse enzymatique ou chimique (telle une dégradation d'Hofmann), une élimination par le compartiment périphérique ne peut être exclue. Ce type d'élimination est aussi nommé organe-indépendante par opposition à organe-dépendante qui inclut l'élimination par excrétion rénale ou biliaire ainsi que par métabolisme hépatique (Fisher *et al.*, 1986). Parmi les agents relaxants susceptibles de subir une élimination à la fois par le compartiment central et par le compartiment périphérique, on retrouve l'atracurium (hydrolyse enzymatique et chimique), le *cis*-

atracurium (hydrolyse chimique) et le mivacurium (hydrolyse enzymatique) (Fisher, 1996).

Ward *et al.* (1983) furent les premiers à suggérer que le modèle traditionnel à deux compartiments n'était pas approprié pour l'atracurium. En fait, comme ce dernier est éliminé à la fois par une dégradation d'Hofmann et par hydrolyse enzymatique (Merret *et al.*, 1983; Stenlake *et al.*, 1983), la contribution du compartiment périphérique est certaine. Comme les auteurs n'ont pas fixé la valeur de l'une ou l'autre des quatre microconstantes, ils ont dû restreindre leur analyse pharmacocinétique à des variables dites modèle-indépendantes c'est-à-dire des variables estimées par le calcul des aires sous la courbe (Cl , V_1 , Vd_β). Cependant, comme Vd_β est un paramètre dépendant du site d'élimination, son estimation par le calcul des aires sous la courbe est erronée en présence d'une élimination par le compartiment périphérique. Ce groupe a donc proposé le modèle mais n'a pas intégré la mathématique qui s'y rattache.

Selon Hull (1983), les efforts déployés afin de rendre le modèle traditionnel à deux compartiments plus physiologique allaient inévitablement conduire à des difficultés majeures. Il reprenait ainsi l'argument qu'un modèle à deux compartiments ne pouvait avoir plus de trois microconstantes s'il voulait demeurer identifiable. Bien que le modèle proposé par Ward *et al.* (1983) pouvait sembler plus juste, il n'offrait aucune valeur du point de vue pratique puisque seul un nombre restreint de paramètres pharmacocinétiques pouvaient être estimés avec précision.

Dans le but de surmonter les difficultés inhérentes au modèle à deux compartiments avec élimination centrale et périphérique, Fisher *et al.* (1986) ont présenté une alternative au

modèle initialement suggéré par Ward (1983). Ainsi, ils ont proposé de fixer la constante de vitesse d'élimination du compartiment périphérique (k_{20}) à la constante de vitesse d'élimination obtenue suite à une incubation *in vitro* ($k_{in\ vitro}$), idéalement en utilisant le plasma du même patient. Les auteurs ont en fait déterminé les paramètres pharmacocinétiques de l'atracurium en substituant la valeur de k_{20} par celle du $k_{in\ vitro}$ dérivée chez le même patient. Le fait de fixer une des quatre microconstantes permet donc d'avoir une simple et unique solution pour le modèle puisque seules trois microconstantes (k_{12} , k_{21} et k_{10}) demeurent inconnues. Depuis, plusieurs auteurs ont utilisé cette approche pour la modélisation pharmacocinétique du *cis*-atracurium avec la différence que k_{20} est fixé à une valeur de $k_{in\ vitro}$ obtenue chez d'autres patients (Lien *et al.*, 1996; Sorooshian *et al.*, 1996; Schmith *et al.*, 1997 a; Schmith *et al.*, 1997 b; Tran *et al.*, 1998; Bergeron *et al.*, 2001).

L'utilisation de $k_{in\ vitro}$ dérivé chez le même patient comme substitut à la valeur de k_{20} est idéale puisqu'elle permet d'éliminer la variabilité inter-patient. En absence de données *in vitro* pour un patient donné, l'alternative est d'utiliser une valeur historique de $k_{in\ vitro}$. Cette approche peut toutefois entraîner des problèmes lorsqu'il existe plus d'une valeur historique et que ces dernières diffèrent les unes des autres. C'est le cas de l'atracurium pour qui des valeurs de $0.021\ \text{min}^{-1}$ et $0.033\ \text{min}^{-1}$ ont été obtenues par deux groupes différents (Stiller *et al.*, 1985; Fisher *et al.*, 1986). L'utilisation de la valeur historique la plus élevée a entraîné un problème de modélisation, c'est-à-dire une clairance négative. En d'autres mots, une valeur de k_{20} si élevée ne serait valide qu'en absence d'élimination par le compartiment central. Bien que la variabilité inter-patient associée à la dégradation d'Hofmann soit plus faible, des problèmes similaires ont aussi été observés

pour le *cis*-atracurium lorsqu'une valeur historique de $k_{in\ vitro}$ fut assignée à k_{20} (Kisor *et al.*, 1996). Ces différences peuvent être de nature soit expérimentale (sang *versus* plasma, température d'incubation *versus* température corporelle durant la chirurgie) ou méthodologique (fréquence et durée de l'échantillonnage). Ainsi, plusieurs facteurs doivent être considérés avant d'assigner à k_{20} des valeurs historiques de $k_{in\ vitro}$. À la lumière de ces résultats, il apparaît nécessaire de faire des études *in vitro* avec le plasma du même patient lorsque le modèle pharmacocinétique doit inclure une élimination par le compartiment périphérique.

Bien que la prémisse utilisée par Fisher *et al.* (1986) puisse rendre le modèle identifiable, elle n'en demeure pas moins questionnable pour certains médicaments. En fait, cette prémisse est facilement justifiable dans le cas du *cis*-atracurium puisque ce dernier est principalement éliminé par une dégradation d'Hofmann, processus qui est dépendant du pH et de la température corporelle (Welch *et al.*, 1995). Il y a donc fort probable que la constante $k_{in\ vitro}$ soit comparable à $k_{in\ vivo}$ et ce, à la fois dans les compartiments central et périphérique (Lien *et al.*, 1996). Par ailleurs, pour les médicaments dont l'élimination est partiellement (atracurium) ou entièrement (mivacurium) le résultat d'une hydrolyse enzymatique, certains pourraient questionner la validité de cette approche. Il est en fait reconnu que l'activité de certaines enzymes diffère grandement dans le plasma et les différents tissus (Fisher *et al.*, 1986). Or, compte tenu de la popularité grandissante des modèles incluant une élimination par le compartiment périphérique, cette prémisse de même que l'erreur associée à son omission nécessiteraient donc d'être examinées de plus près.

2.2 MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE-PHARMACODYNAMIQUE (PK-PD)

L'objectif principal de la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) est de caractériser l'évolution temporelle de l'effet d'un médicament et d'en permettre la prédiction pour différents états physiologiques et pathologiques. Une condition nécessaire à la mise en place d'une telle approche est la possibilité de pouvoir mesurer dans le temps un effet quantifiable et reproductible (Kiechel *et al.*, 1987). Cette dernière peut cependant être un facteur limitant puisque la mesure de cet effet ainsi que la précision des outils utilisés varient selon la classe thérapeutique. Le domaine de l'anesthésie est privilégié à cet égard, l'accès à des mesures précises et exactes de l'effet pharmacologique y étant considéré comme aisé (suppression de la tension musculaire, chute de la pression sanguine). Par comparaison, la mesure de l'effet des médicaments de d'autres domaines (psychiatrie, analgésie, cardiovasculaire) pose plus de problèmes. C'est ainsi que les agents couramment utilisés en anesthésie (relaxants musculaires, agents anesthésiants) ont joué un rôle central dans le développement des modèles PK-PD. Ces modèles PK-PD ont par la suite conduit à une meilleure compréhension de la relation qui existe entre la pharmacocinétique (relation entre la concentration plasmatique et le temps), la pharmacodynamie (relation entre la concentration au site d'action et l'effet) et l'évolution temporelle de l'effet d'un médicament. La Figure 8 illustre schématiquement les relations qui existent entre la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'effet clinique d'un médicament par l'organisme.

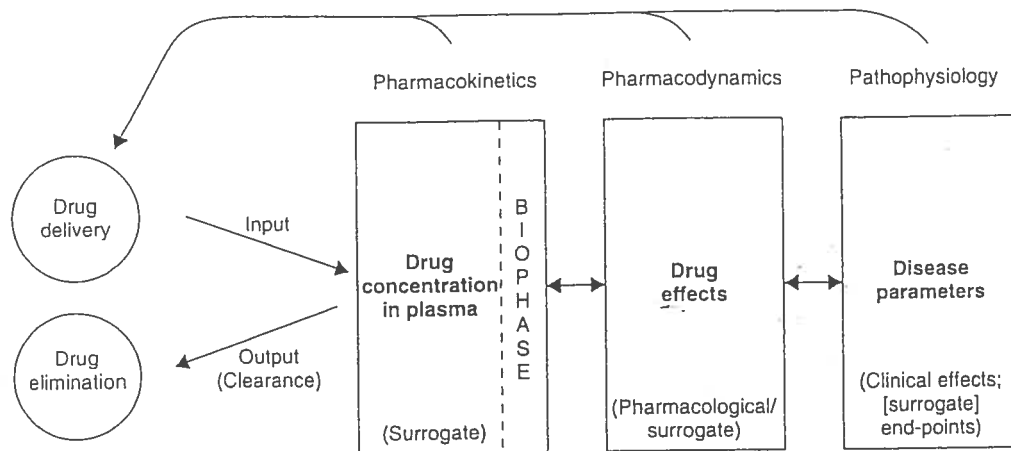


Figure 8 Illustration schématisée de l'interrelation qui existe entre l'administration d'un médicament, sa pharmacocinétique, sa pharmacodynamie et son effet clinique (Breimer et Danhof, 1997)

Très souvent, on observe un délai entre la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'effet maximal (E_{max}). Lorsqu'on représente graphiquement l'effet d'un médicament en fonction des concentrations plasmatiques, ce délai se traduit par un cycle d'hystérèse dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (hystérèse anti-horaire) c'est-à-dire que pour un effet donné, les concentrations plasmatiques sont typiquement plus élevées lors de l'installation de l'effet que lors de sa récupération.

Un pas majeur dans la recherche de relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie a été franchi lorsque Sheiner *et al.*, (1979) ont avancé l'idée que l'évolution temporelle de l'effet pouvait être utilisée pour définir les paramètres d'un compartiment hypothétique symbolisant le site d'action. Ainsi, ils ont proposé

d'adjoindre un compartiment effet (biophase) au modèle compartimental pharmacocinétique classique (Figure 9). Cet apport négligeable de masse de principe actif (X_e) ne perturbe pas le modèle pharmacocinétique et permet de définir une constante de vitesse k_{eo} qui caractérise les propriétés cinétiques de l'effet, c'est-à-dire le délai entre C_{max} et E_{max} . Ce modèle de liaison entre les modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permet la transformation des concentrations plasmatiques en concentrations dans la biophase.

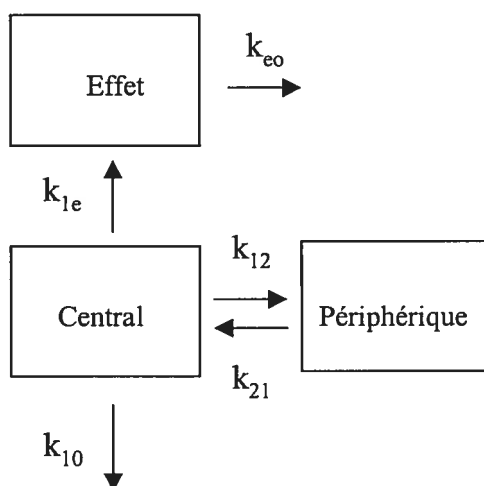


Figure 9 Modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique (adapté de Sheiner *et al.*, 1979)

2.2.1 Modèle PK-PD Paramétrique

Le modèle PK-PD développé par le groupe de Sheiner (1979) est entièrement paramétrique puisqu'il suppose *a priori* que l'on connaisse les modèles pharmacocinétique, pharmacodynamique et de liaison. Ainsi, dans un premier temps, on applique un modèle pharmacocinétique aux données de concentrations plasmatiques en fonction du temps afin d'estimer les paramètres pharmacocinétiques (e.g. A, B, α , β). Par la suite, en fixant les paramètres pharmacocinétiques à ces estimations, un modèle pharmacodynamique est appliqué aux données de l'effet en fonction du temps tout en tenant simultanément compte du modèle de liaison décrit un peu plus haut. Cette deuxième étape permet d'estimer les paramètres du modèle de liaison (k_{eo}) et du modèle pharmacodynamique (EC_{50} , γ) par régression non-linéaire. Cette façon de procéder est appelée approche séquentielle par opposition à l'approche simultanée où les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont obtenus en une seule étape. Une estimation plus précise des paramètres pharmacocinétiques est généralement obtenue lorsque la simulation réfère uniquement à données de concentrations plasmatiques puisque ces dernières sont plus exactes et plus faciles à obtenir que les mesures de l'effet (Holford et Sheiner, 1982). L'approche séquentielle est donc recommandée.

Étant donné que le k_{eo} caractérise l'aspect temporel (c'est-à-dire le délai) de l'équilibre entre les concentrations plasmatiques et l'effet, son estimation est nécessaire à la transformation des concentrations plasmatiques en concentrations dans la biophase (Sheiner *et al.*, 1979). Ainsi, la vitesse de changement dans la quantité de médicament au niveau du compartiment effet est exprimée par la relation suivante:

$$\frac{dX_e}{dt} = k_{1e} \cdot X_1 - k_{e0} \cdot X_e \quad \text{Équation 14}$$

où X_e est la quantité hypothétique de médicament dans le compartiment effet, X_1 la quantité de médicament dans le compartiment central et k_{e0} la constante de vitesse d'équilibre entre le compartiment central et le compartiment effet (Figure 9). L'expression mathématique qui décrit la quantité de médicament dans le compartiment effet est la suivante:

$$X_e = k_{1e} \cdot X_0 \left[\left(\frac{k_{21} - \alpha}{(\beta - \alpha)(k_{e0} - \alpha)} e^{-\alpha t} \right) + \left(\frac{k_{21} - \beta}{(\alpha - \beta)(k_{e0} - \beta)} e^{-\beta t} \right) + \left(\frac{k_{21} - k_{e0}}{(\alpha - k_{e0})(\beta - k_{e0})} e^{-k_{e0} t} \right) \right]$$

Équation 15

où X_0 est la dose administrée. La concentration dans le compartiment effet (C_e) est exprimée par la relation suivante:

$$C_e = \frac{X_e}{V_e} \quad \text{Équation 16}$$

où V_e est le volume du compartiment effet. Bien que V_e ne puisse être mesuré directement, cette difficulté est surmontée en reliant l'effet du médicament à sa concentration dans un autre compartiment. Rien n'exige *a priori* que ce compartiment effet soit relié au compartiment central. D'ailleurs des études ainsi que des simulations recherchant des relations entre les concentrations dans le compartiment périphérique et celles du compartiment effet ont été effectuées (Colburn, 1981). Cependant, comme la plupart des mesures en pharmacocinétique sont réalisées dans le plasma, les études

pharmacodynamiques relie généralement les effets pharmacologiques d'un médicament aux concentrations dans le compartiment central (Holford et Sheiner, 1982).

À l'état d'équilibre où $C_{1ss} = C_{ess}$ et en assumant que le coefficient de partage entre les deux compartiments est égal à 1, nous avons:

$$V_1 \cdot C_{1ss} \cdot k_{1e} = V_e \cdot C_{ess} \cdot k_{eo} \quad \text{Équation 17}$$

et en assumant $C_{1ss} = C_{ess}$, nous obtenons l'équation suivante:

$$V_e = \frac{V_1 \cdot k_{1e}}{k_{eo}} \quad \text{Équation 18}$$

En substituant V_e dans l'Équation 16, nous obtenons:

$$C_e = \frac{X_e \cdot k_{eo}}{V_1 \cdot k_{1e}} \quad \text{Équation 19}$$

Finalement, la relation mathématique définissant la concentration du médicament dans le compartiment effet à différents temps est obtenue en substituant X_e de l'Équation 19 par l'Équation 15:

$$C_e = \frac{k_{eo} \cdot X_0}{V_1} \left[\left(\frac{k_{21} - \alpha}{(\beta - \alpha)(k_{eo} - \alpha)} e^{-\alpha t} \right) + \left(\frac{k_{21} - \beta}{(\alpha - \beta)(k_{eo} - \beta)} e^{-\beta t} \right) + \left(\frac{k_{21} - k_{eo}}{(\alpha - k_{eo})(\beta - k_{eo})} e^{-k_{eo} t} \right) \right]$$

$$\text{Équation 20}$$

Ce modèle de Sheiner permet de décrire la relation concentration-effet quel que soit le modèle pharmacodynamique utilisé. Dans le domaine des bloqueurs neuromusculaires, le modèle pharmacodynamique sigmoïde E_{max} est le plus fréquemment utilisé (Viby-Mogensen *et al.*, 2000). Il décrit l'effet du médicament (E) sur une échelle de 0 (aucun effet) à E_{max} (100 % de bloc neuromusculaire) en fonction des concentrations de médicament dans la biophase (C_e) en utilisant deux paramètres pharmacodynamiques. Le premier paramètre décrit la concentration requise dans la biophase pour induire 50 % de l'effet maximal (EC_{50}). Le deuxième décrit le caractère sigmoïdal de la courbe de la concentration dans la biophase en fonction de l'effet (γ). L'équation générale de cette relation mathématique est la suivante (Holford et Sheiner, 1981):

$$E = \frac{E_{max} \cdot C_e^\gamma}{C_e^\gamma + EC_{50}} \quad \text{Équation 21}$$

Cette méthode ne permet pas cependant d'observer la relation concentration-effet avant d'avoir appliqué un modèle pharmacodynamique. Le risque de choisir un modèle inapproprié est donc présent. Cette méthode possède par contre l'avantage d'être simple et robuste en autant que l'on soit confiant des modèles choisis.

Cette méthode d'évaluation qui introduit le compartiment effet a été largement approfondie dans la littérature. Elle a permis entre autre de développer des modèles semi-paramétriques et non-paramétriques. Elle suscite toujours beaucoup d'intérêt auprès des chercheurs qui ont à analyser des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

2.2.2 Modèle PK-PD Semi-Paramétrique

Suite au modèle entièrement paramétrique proposé par Sheiner *et al.* (1979), une seconde approche, dite semi-paramétrique, a été proposée par Fuseau et Sheiner (1984). Cette approche diffère de la première du fait que le modèle pharmacodynamique n'est pas défini *a priori*. Tout comme dans l'approche paramétrique, le modèle pharmacocinétique est d'abord appliqué aux données de concentrations plasmatiques en fonction du temps afin de permettre l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. Cette fois-ci cependant, le k_{eo} est estimé indépendamment des paramètres pharmacodynamiques.

On trace d'abord la courbe de l'effet en fonction des concentrations dans le compartiment effet (C_e) en donnant une valeur initiale à k_{eo} . Si la courbe révèle encore une hystérèse, la valeur de k_{eo} n'est pas optimale puisqu'il existe deux effets différents pour une même valeur de C_e . Par interpolation linéaire, le modèle détermine alors un effet (\hat{E}_i) sur la branche opposée de l'hystérèse pour chacune des valeurs de C_e associées à un effet observé (E_i). Ainsi, la valeur optimale de k_{eo} est déterminée en minimisant l'écart qui existe entre chacune des paires ($\hat{E}_i - E_i$). Le processus de minimisation est fait par la détermination de la moyenne du carré des distances séparant les effets d'une même paire. L'idée est de choisir un k_{eo} de façon à ce que les deux branches de l'hystérèse soient superposées et qu'une seule mesure d'effet soit associée à une valeur donnée de C_e . Une fois la valeur optimale de k_{eo} obtenue, le modèle pharmacodynamique choisi (sigmoïde E_{\max} ou autre) permettra la détermination de EC_{50} et γ .

L'approche semi-paramétrique proposée par Fuseau et Sheiner (1984) permet donc d'observer une relation concentration-effet avant que l'on applique un modèle pharmacodynamique, minimisant ainsi les risques de faire un mauvais choix quant au modèle pharmacodynamique le plus approprié.

2.2.3 Modèle PK-PD Non-Paramétrique

Unadkat *et al.* (1986) ont proposé une extension de la composante non-paramétrique du modèle de Fuseau et Sheiner (1984). Dans ce modèle non-paramétrique, aucun modèle pharmacocinétique n'est appliqué aux données de concentrations plasmatiques en fonction du temps. Le modèle de liaison demeure toutefois paramétrique. L'objectif est d'avoir une donnée de concentration plasmatique (C_I) à chacun des temps (t) où un effet (E) a été mesuré. Il s'en suit qu'une donnée de concentration plasmatique est estimée par interpolation linéaire (C_{Ii}) pour toute valeur de t où la concentration plasmatique n'a pas été mesurée et où une donnée d'effet a été obtenue. Tout comme pour l'approche semi-paramétrique, une valeur donnée de k_{eo} génère des données de concentrations dans le compartiment effet (C_e) en intégrant la relation mathématique décrite par l'Équation 22 et en utilisant les données de concentrations plasmatiques mesurées (C_I) et interpolées (C_{Ii})

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{1e}C_1 - k_{eo}C_e \quad \text{Équation 22}$$

où k_{1e} représente la constante de vitesse d'entrée du médicament dans le compartiment effet. L'étape suivante, identique au modèle semi-paramétrique, consiste à représenter graphiquement la courbe de l'effet en fonction des concentrations dans le compartiment

effet (C_e) de façon à optimiser la valeur de k_{eo} . Un modèle pharmacodynamique est finalement appliqué aux données.

Le modèle proposé par Unadkat *et al.* (1986) est particulièrement utile dans les situations où les données pharmacocinétiques sont difficiles à caractériser avec un modèle compartimental. En fait, ces auteurs ont démontré que l'estimation des paramètres pharmacodynamiques était plus précise avec leur modèle seulement lorsque le modèle pharmacocinétique retenu n'était pas approprié.

3 OBJECTIFS DU TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

L'objectif de mon projet de maîtrise consistait à déterminer la pharmacocinétique et la relation concentration-effet du mivacurium chez des patients jeunes et âgés. Derrière cet objectif à l'allure plutôt modeste, se cachaient un certain nombre de difficultés. En effet, nous avons tôt fait de réaliser qu'il était impossible d'utiliser les modèles traditionnels de PK et de PK-PD compte tenu de l'hydrolyse extrêmement rapide du mivacurium par les cholinestérases plasmatiques. Ces modèles devaient donc être modifiés afin de tenir compte des particularités du mivacurium. Devant l'ampleur de la tâche que représente l'élaboration et la validation de nouveaux modèles, il s'est avéré souhaitable que je poursuive ces travaux de recherche dans le cadre de mes études de troisième cycle.

La modélisation pharmacocinétique du mivacurium, du fait de son élimination dite organe-indépendante, ne pouvait se faire en utilisant les modèles pharmacocinétiques traditionnels puisque ces derniers présupposent une élimination exclusive à partir du compartiment central. En effet, pour la plupart des médicaments, les sites majeurs de biotransformation et d'excrétion, comme le foie et les reins, sont situés dans le compartiment central. L'ajout d'une élimination par le compartiment périphérique ne pose pas en soi de difficulté mathématique. C'est plutôt un problème d'identification de modèle auquel on doit faire face puisque seulement 3 des 4 microconstantes sont identifiables mathématiquement. Ainsi une prémisse doit être émise quant à l'une d'entre elles. Certains avaient déjà proposé d'assigner la valeur de $k_{in\ vitro}$ à k_{20} pour l'atracurium (Fisher *et al.*, 1986). Il était donc connu que d'ignorer une élimination par le compartiment périphérique alors qu'elle existe entraînait une sous-estimation de

certaines paramètres pharmacocinétiques. Ainsi, le premier manuscrit présenté dans cette thèse a pour objectif d'évaluer l'impact d'assumer différents degrés d'élimination périphérique pour un même médicament et d'en comprendre la signification en comparant des médicaments qui possèdent des vitesses d'élimination différentes.

Le rôle des cholinestérases plasmatiques dans l'hydrolyse des isomères du mivacurium est bien connu. Cependant, le caractère stéréosélectif de cette hydrolyse n'a pas été étudié. Il n'existe en fait aucun schéma métabolique décrivant la dégradation individuelle de chaque isomère du mivacurium et la formation de leurs métabolites. Ainsi, l'objectif principal du deuxième manuscrit consiste à élucider le schéma stéréosélectif de dégradation *in vitro* du mivacurium et vérifier s'il permet d'expliquer son comportement *in vivo*. De plus, pour les médicaments qui subissent une importante hydrolyse plasmatique (élimination organe-indépendante), $k_{in\ vitro}$ est fréquemment utilisé comme substitut à k_{20} dans les modèles pharmacocinétiques qui incluent une élimination par le compartiment périphérique (Fisher *et al.*, 1986, Tran *et al.*, 1998; Bergeron *et al.*, 2001). Un second objectif consiste à déterminer la valeur de $k_{in\ vitro}$ pour chacun des isomères du mivacurium.

Bien que le mivacurium soit disponible depuis une dizaine d'années, la relation concentration-effet n'a toujours pas été définie chez l'humain. Nos premières tentatives de modélisation PK-PD en utilisant le modèle de liaison proposé par Sheiner *et al.* (1979) se sont soldées par un échec. En fait, chez plus de la moitié des patients, il était impossible d'obtenir une estimation précise des paramètres PK-PD. Dans les cas où des estimés précis pouvaient être obtenus, il était très difficile de les interpréter d'un point de

vue physiologique. En effet, une demi-vie d'équilibre de 40 minutes entre le plasma et le compartiment effet s'explique difficilement lorsque l'on sait que l'effet relaxant disparaît après environ 25 minutes. Dans le but de surmonter ce problème de modélisation, nous avons décidé d'investiguer la pertinence d'utiliser un modèle de liaison avec le compartiment périphérique. Cette approche, présentée dans le troisième manuscrit, s'avère en fait une alternative qui mérite d'être explorée pour le mivacurium compte tenu que sa clairance plasmatique extrêmement rapide sous-entend une élimination extravasculaire. À nouveau, pour se soustraire aux caractéristiques métaboliques particulières du mivacurium, l'impact d'une élimination périphérique sur l'estimation des paramètres PK-PD est également évalué.

Chez les personnes âgées, on observe une diminution de 26 % de l'activité des cholinestérases plasmatiques par rapport à l'adulte d'âge moyen (Maddineni *et al.*, 1994 a). Ces valeurs se retrouvent néanmoins à l'intérieur des valeurs normales. Cependant, on ne sait toujours pas si cette réduction est suffisante pour prolonger la durée d'action du mivacurium. Certains auteurs rapportent une augmentation d'environ 30 % dans la durée d'action du mivacurium lorsque celui-ci est administré sous forme de perfusion continue à des adultes âgés (Maddineni *et al.*, 1994 b; Ostergaard *et al.*, 2002). Toutefois, ces résultats ne peuvent s'expliquer par des changements pharmacocinétiques puisque la clairance et le demi-vie d'élimination des isomères du mivacurium sont comparables à celles obtenues chez des jeunes adultes (Ostergaard *et al.*, 2002). Le quatrième manuscrit a donc comme objectif d'évaluer la pharmacocinétique des isomères du mivacurium chez des adultes âgés à la lumière de leur relation concentration-effet et d'en faire la comparaison avec ce que l'on obtient chez des jeunes

adultes. Cette comparaison intègre à la fois les modèles développés précédemment et les résultats *in vitro*.

4 MANUSCRITS

4.1 MANUSCRIT NO. 1 : ASSUMING PERIPHERAL ELIMINATION : ITS IMPACT ON THE ESTIMATION OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF MUSCLE RELAXANTS (J PHARMACOKINET BIOPHARM 27:491-512, 1999)

Julie Laurin¹, Fahima Nekka¹, François Donati² and France Varin¹

Faculté de Pharmacie¹, département d'Anesthésie, Faculté de Médecine², Université de Montréal

Correspondence should be addressed to:

Dr. France Varin
Professeur titulaire
Faculté de Pharmacie
Université de Montréal
C.P. 6128, Succ. Centre-ville
Montréal (Qc), Canada
H3C 3J7

Tél.: (514) 343-7016

Fax.: (514) 343-5735



ABSTRACT

For anesthetic drugs undergoing non organ-based elimination, there is a definite trend towards using pharmacokinetic models in which elimination can occur from both central (k_{10}) and peripheral compartments (k_{20}). As the latter cannot be assessed directly, assumptions have to be made regarding its value. The primary purpose of this paper is to evaluate the impact of assuming various degrees of peripheral elimination on the estimation of pharmacokinetic parameters. For doing so, an explanatory model is presented where previously published data from our laboratory on three muscle relaxants *i.e.* atracurium, doxacurium and mivacurium, are used for simulations. The mathematical aspects for this explanatory model as well as for two specific applications are detailed. Our simulations show that muscle relaxants having a short elimination half-life are more affected by the presence of peripheral elimination as their distribution phase occupies the major proportion of their total area under the curve. Changes in the exit site dependent pharmacokinetic parameters (Vd_{ss}) are also mostly significant when k_{20} is smaller than k_{10} . Although the physiological processes that determine drug distribution and those affecting peripheral elimination are independent, the two are mathematically tied together in the two-compartment model with both central and peripheral elimination. It follows that, as greater importance is given to k_{20} , the rate of transfer from the central compartment (k_{12}) increases. However, as a result of a proportional increase in the volume of the peripheral compartment, peripheral concentrations remain unchanged whether or not peripheral elimination is assumed. These findings point out the limitations of compartmental analysis when peripheral elimination cannot be directly measured.

KEY WORDS: muscle relaxants; peripheral elimination; pharmacokinetics; peripheral concentrations; volume of distribution; pharmacokinetic model.

INTRODUCTION

A frequent assumption when using traditional compartmental and non compartmental pharmacokinetic models, is that elimination occurs only from the central compartment. For drugs undergoing elimination from the peripheral compartment, model misspecification would result in underestimation of certain pharmacokinetic parameters, namely Vd_{ss} , Vd_{β} and MRT which are exit site dependent pharmacokinetic parameters¹.

In the two-compartment pharmacokinetic model, the central and peripheral compartments are considered hypothetical since they are not referring to defined physiological spaces. Generally, blood and highly perfused organs such as the liver and the kidney are associated with the central compartment, while poorly perfused tissues such as muscle and fat are associated with the peripheral compartment. Therefore, organ-based drug elimination is presumed to occur from the central compartment because renal excretion, hepatic metabolism and biliary excretion are mainly responsible for the elimination of most drugs. However, for some drugs such as esmolol, nitroglycerine, remifentanyl and certain muscle relaxants, non organ-based elimination which includes chemical and enzyme-mediated hydrolysis may occur in both the central and peripheral compartments depending on the type of hydrolysis or the body distribution of the enzymes (Figure 1). Usually, muscle relaxants biotransformed to a significant extent by plasma enzymes (*e.g.* mivacurium and atracurium) and/or chemical hydrolysis (atracurium and cisatracurium) will have a shorter half-life than those exclusively eliminated by the liver and/or kidney (doxacurium and vecuronium).

In any linear two-compartment mammillary disposition model where only the central compartment is available for sampling, the maximum number of solvable micro rate constants is three². When drug elimination from the peripheral compartment is added to the traditional two-compartment model, a fourth parameter (k_{20}) is introduced (Figure 1); therefore, one needs to fix one of the rate constants in order to make the model identifiable. In a previous model for atracurium, Fisher *et al* proposed to assign to k_{20} the *in vitro* degradation rate constant ($k_{in\ vitro}$) obtained after incubation of each patient's plasma³. This approach is currently used for cisatracurium with the difference that $k_{in\ vitro}$ is given an historical value⁴⁻⁸. However, the underlying assumption (*i.e.* $k_{20} = k_{in\ vitro}$) could be debatable for drugs other than cisatracurium since it is generally recognized that the activity of the enzymes may differ markedly between tissues and plasma even though it is not known to which extent. In view of the definite trend in the anesthetic field to use models in which elimination can occur from both compartments⁹, this issue needs to be reexamined.

Ignoring peripheral elimination could also lead to an underestimation of the amount of drug in the peripheral compartment³. However, no mention has been made about how this could affect drug concentrations in the peripheral compartment. In fact, very little attention is generally paid to peripheral concentrations because adequate sampling from this hypothetical compartment is impossible. Even though one may question the validity of deriving peripheral concentrations, the mathematical approach and underlying assumptions are the same as those used for deriving the effect compartment concentrations¹⁰.

The primary purpose of this paper is to examine the impact of assuming various degrees of peripheral elimination on the estimation of pharmacokinetic parameters. For doing so, an explanatory model is presented where data from three muscle relaxants *e.g.* atracurium, doxacurium and mivacurium¹¹⁻¹³ will be used for simulations. As the value assigned to k_{20} is crucial, two specific applications will be discussed: the current model³ and a proposed one. Finally, the inherent mathematical limitations of compartmental pharmacokinetic models, when applied to drugs undergoing peripheral elimination, will be addressed.

METHODS

MODEL DRUGS

Three muscle relaxants with potentially different extent of peripheral elimination were chosen as model drugs, namely atracurium, doxacurium and mivacurium. As the distribution of these drugs is thought to be confined to the extracellular space, peripheral elimination (chemical and/or enzymatic hydrolysis) should mostly occur in the interstitial fluid of muscle tissues.

Atracurium undergoes both nonspecific hydrolysis by plasma esterases and Hofmann elimination. Although estimations of its *in vitro* rate of degradation in plasma are available, the contribution of organ-based elimination still remains controversial^{13,14}. Atracurium is used as a positive control because Hofmann degradation depends on temperature and pH, which are likely to be the same in the extracellular fluid throughout the body.

Doxacurium elimination is mainly renal and biliary¹⁵. Since there is no *in vitro* degradation of doxacurium in plasma, non organ-based elimination is unlikely. Doxacurium will serve as a negative control to test to which extent pharmacokinetic parameters can be modified in the presence of model misspecification *i.e.* assuming peripheral elimination for a drug when it does not exist.

Despite the fact that two active isomers of mivacurium (*trans trans* and *cis trans*) are rapidly and exclusively eliminated by plasma cholinesterases, contribution of the peripheral compartment to their elimination cannot be excluded. In fact, the presence of plasma cholinesterases in the cerebro-spinal fluid has recently been demonstrated in animals¹⁶. It was previously alleged that the small $V_{d_{ss}}$ observed for these two isomers, when derived using a pharmacokinetic model in which elimination occurs only from the central compartment, could be indicative of peripheral elimination¹³. This finding was not observed for the inactive *cis cis* isomer that is mostly eliminated unchanged by the kidney. Whether or not it is fully justified to use a model with both central and peripheral elimination for mivacurium still remains to be documented.

PATIENTS

Five sets of plasma concentration-time data were obtained from pharmacokinetic studies of atracurium¹¹, doxacurium¹² and the *trans trans*, *cis trans* and *cis cis* isomers of mivacurium's mixture¹³ following an IV bolus dose in anesthetized patients.

Study group A consisted of 6 American Society of Anesthetists (ASA) physical status I or II patients, aged between 20 and 61 years, who received an intravenous bolus dose of

0.5 mg/kg of atracurium besylate (Tracrium[®], Glaxo Wellcome). Anesthesia was induced with thiopental and fentanyl and maintained with isoflurane and nitrous oxide in oxygen. Arterial blood samples were collected every 10 seconds for the first two minutes and then at frequent intervals for 60 minutes. Once neuromuscular function had recovered to approximately 75 % of its baseline value, a second bolus dose of atracurium (0.5 mg/kg) was injected and arterial blood samples were collected up to 120 minutes thereafter. The elimination phase was better characterized following the second dose because the sampling time was longer. Therefore, only these data were used in this report after correction for the influence of the first dose as described by Ducharme *et al*¹¹. Atracurium plasma concentrations were determined using an HPLC assay¹⁷.

Study group B consisted of 8 ASA physical status I or II patients, aged between 20 and 62 years, who received an intravenous bolus dose of 25 µg/kg of doxacurium chloride (Nuromax[®], Glaxo Wellcome). Anesthesia was induced with alfentanil and propofol and maintained with nitrous oxide in oxygen and by continuous infusion of propofol. Arterial blood samples were obtained every 10 seconds for the first two minutes and then at frequent intervals for 300 minutes. Doxacurium plasma concentrations were determined using an HPLC assay¹⁸.

Study group C consisted of 8 ASA physical status I or II patients, aged between 18 and 40 years, who received an intravenous bolus dose of 0.15 mg/kg of mivacurium chloride (Mivacron[®], Glaxo Wellcome). Anesthesia was induced with thiopental and fentanyl and maintained with nitrous oxide in oxygen and fentanyl as required. Arterial blood

samples were obtained every 10 seconds for the first two minutes and then at frequent intervals for 240 minutes. Individual data sets were obtained for each stereoisomer (*trans trans*, *cis trans* and *cis cis*). The plasma concentrations of each isomer were determined using an HPLC assay¹⁹.

PHARMACOKINETIC MODELS

Model 1: The explanatory model proposed herein was designed to assess the influence of varying the elimination rate constant from the peripheral compartment (k_{20}) on the estimation of exit site dependent pharmacokinetic parameters notably Vd_{ss} . For doing so, the relative importance of peripheral elimination (R) was expressed as the ratio k_{20}/k_{10} . For simulation purposes, increasing values of R (from a value greater than 0 to 1000) were tested until a *plateau* was reached, that is, when the pharmacokinetic parameters no longer increased as greater importance was given to peripheral elimination (*i.e.* Vd_{ss} plateau). Therefore, this model enabled us to obtain a relative Vd_{ss} for each value of R that is expressed as Vd_{ss}/Vd_{ss} plateau. The equations for each micro rate constant derived under steady-state conditions are listed in Table I (see Appendix 1 for more details).

Model 2: In this model, k_{20} is fixed to a predetermined $k_{in\ vitro}$ obtained from plasma incubations, ideally from the same patient. This approach was previously used with atracurium³ and more recently with cisatracurium⁴⁻⁸. The mathematical equations for each micro rate constant are listed in Table 1 and detailed in Appendix 2.

Model 3: This model was developed on empirical evidence obtained with atracurium where β and $k_{in\ vitro}$ proved to be similar in the same patient (unpublished data). Considering this finding and the actual trend of assigning a fixed value to k_{20} , this model was developed using $k_{20}=\beta$ as the primary assumption. Mathematically, it follows that the elimination rate constant will be the same in both central and peripheral compartments and that organ-based elimination is not contributing to the overall elimination. Based on this assumption, the micro rate constants were derived under steady state conditions and solved using the equations shown in Table 1 and detailed in Appendix 3.

PHARMACOKINETIC PARAMETERS

Ignoring peripheral elimination in a compartmental pharmacokinetic model results in erroneous estimation of some pharmacokinetic parameters. Of these exit site dependent parameters, volume of distribution has received the most interest, in view of its clinical importance. After a bolus injection, the apparent volume of distribution of a drug will increase with time as the drug distributes. It is generally assumed that, immediately after injection, the drug occupies an apparent volume (V_t) that corresponds to the volume of central compartment (V_1). With time, V_t increases until it reaches a value corresponding to the apparent volume of distribution at steady state ($V_{d_{ss}}$), and ultimately to a limiting value, the apparent volume of distribution during the terminal elimination phase ($V_{d\beta}$), which occurs when pseudo-distribution equilibrium is achieved²⁰. V_t corresponds to the sum of the central volume (V_1), which is assumed to be constant, and the peripheral volume (V_2) in which the drug is distributed at time t .

The volume of distribution at steady state ($V_{d_{ss}}$) is obtained by the following general equation¹,

$$V_{d_{ss}} = V_1 + V_2 = V_1 + V_1 \cdot \frac{k_{12}}{E_2} \quad (\text{Equation 1})$$

where V_1 and V_2 are the volume of the central and peripheral compartment respectively and E_2 represents the sum of rate constants exiting the peripheral compartment (Figure 1). By definition, $V_{d_{ss}}$ is determined at the time point (t_{ss}) where the rate of drug movement from the central to the peripheral compartment ($k_{12} \cdot X_1$) is equal to the rate of drug movement out of peripheral compartment ($E_2 \cdot X_2$) *i.e.* when $dX_2/dt = 0$ ²¹⁻²². At this time point, predicted central and peripheral concentrations will be identical²³ allowing V_2 to be derived. When using a compartmental model, $V_{d_{ss}}$ can therefore serve as a proportionality factor to relate plasma drug concentration to the amount of drug in the body at this time point only²².

$V_{d_{\beta}}$ is another exit site dependent parameter and is defined as¹

$$V_{d_{\beta}} = V_1 + V_2 = V_1 + V_1 \cdot \frac{k_{12}}{E_2 - \beta} \quad (\text{Equation 2})$$

As a proportionality factor, $V_{d_{\beta}}$ can relate drug concentration in the plasma to the total amount of drug in the body at any time after attainment of pseudodistribution equilibrium (*i.e.* during the β -phase)²².

Total body clearance is defined as the volume of plasma completely cleared of drug per unit of time. As its estimation is based on the observed plasma concentration-time

profile, its value will be the same whether the drug is lost only in the central compartment or in both central and peripheral compartments. In a two-compartment model including both central and peripheral elimination, the mathematical expression of clearance is¹

$$Cl = V_1 \cdot \left(k_{10} + \frac{k_{20} \cdot k_{12}}{E_2} \right) \quad (\text{Equation 3})$$

which can be reduced, by use of the relationship between the micro and macro rate constants, to the following equation

$$Cl = \frac{V_1 \cdot (\alpha \cdot \beta)}{E_2} \quad (\text{Equation 4})$$

which includes only exit site independent parameters. Hence, regardless of which two-compartment open model is chosen to represent the plasma concentration-time profile, the estimate of total clearance remains the same¹. Consequently, a model misspecification resulting from an erroneous estimation of k_{20} cannot affect the determination of total body clearance.

The intercompartmental clearance is a distributive clearance between two compartments and is defined as the product of the intercompartmental rate constant and the compartment volume of distribution²⁴, therefore in a two-compartmental model

$$Cl_{12} = V_1 \cdot k_{12} \quad (\text{Equation 5})$$

and

$$Cl_{21} = V_2 \cdot k_{21} \quad (\text{Equation 6})$$

The impact of assuming peripheral elimination on the estimation of intercompartmental clearance (Cl_1) has not yet been assessed.

DETERMINATION OF PERIPHERAL CONCENTRATION

In a two-compartment model with central elimination only, the amount of drug in the peripheral compartment (X_2) can be expressed as follows²²

$$X_2 = \frac{k_{12} \cdot X_0}{(\beta - \alpha)} \cdot (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) \quad (\text{Equation 7})$$

where X_0 is the administered dose. After deriving the equation describing X_2 in a two-compartment model with both central and peripheral elimination, it was found to be identical to that derived for the model with central elimination only. Estimates of drug concentrations in the peripheral compartment are obtained by dividing the amount of drug (X_2) by the apparent volume of this compartment (V_2). Vd_{ss} has been selected as the proportionality factor because its estimation, in contrast to Vd_β , is not influenced by the drug elimination process²⁵.

DATA ANALYSIS

The plasma concentration-time curve of each patient in the three study groups was fitted individually to a traditional two-compartment model using a non-linear least-square computer program, WinNonlin SCI²⁶. Based on the residuals, a weight of $1/Y$ predicted² was chosen for fitting plasma data. The plasma concentration immediately

following the peak concentration was generally used as the first point in the pharmacokinetic analysis. Within each group, the mean macro rate constants (A , B , α , β) values were then used to simulate the plasma concentration-time curves. Pharmacokinetic parameters were then derived for different values of R .

RESULTS

Model 1 was applied to each model drug to illustrate the influence of varying the importance of peripheral elimination on the estimation of exit site dependent pharmacokinetic parameters. Figure 2 shows, for each model drug, the curve (solid line) derived when using the mean value of the coefficients and exponents listed in Table II as well as the dispersion of the individual plasma concentrations. Tables III and IV summarize the exit site independent and dependent pharmacokinetic parameters, respectively. As mentioned earlier, many simulations were carried out by assigning increasing values to the ratio k_{20}/k_{10} . For illustration purposes, the pharmacokinetic parameters obtained for three representative simulations *e.g.* $R = 0.5$, 1 or 5 are presented in Table IV. As Model 1 cannot be used when $k_{20} = 0$, values obtained from the model with central elimination only are presented in Table IV as a reference. As greater importance is given to peripheral elimination (k_{20}), the transfer rate constant from the central compartment (k_{12}) is increased resulting in higher values for Vd_{ss} and Vd_{β} . Hence, both V_2 and Cl_{12} will increase proportionally to k_{12} . Conversely, the rate constant of transfer back to the central compartment (k_{21}) is reduced in presence of peripheral elimination and this change is directly proportional to the increase in k_{12} . As

this effect will cancel the increase observed in V_2 , it follows that Cl_{21} will not be affected by the presence of peripheral elimination.

Figure 3 illustrates the relative Vd_{ss} in function of R . It is clear from this graph that muscle relaxants having short elimination half-lives are more affected by the presence of peripheral elimination compared to those with longer half-lives. In fact, the two short-acting isomers of mivacurium (*cis trans* and *trans trans*) have a Vd_{ss} representing only 30 % and 35 % respectively of their plateau value when peripheral elimination is not assumed to occur ($k_{20} = 0$) compared with 85 % for doxacurium. The extent of peripheral elimination compatible with a 20 % increase in Vd_{ss} would be 10 % (or $R = 0.1$) for the two active isomers of mivacurium and 25 % (or $R = 0.25$) for the *cis cis* isomer and atracurium. It is also noteworthy that the increase in the relative Vd_{ss} is very steep when R lies between 0 and 1.

As mentioned, drugs with short elimination half-lives are more affected by the presence of peripheral elimination. Therefore, the *trans trans* isomer of mivacurium was chosen to illustrate the impact of peripheral elimination on the estimation of the amount of drug in the peripheral compartment. Since the value of k_{12} will increase in presence of peripheral elimination, X_2 will hence be larger. Figure 4 demonstrates that the amount of drug in the peripheral compartment increases with peripheral elimination (k_{20}). In fact, when $R=1$ ($k_{10} = k_{20}$), there is a sevenfold increase in the peripheral amount-time profile compared to the situation where $k_{20} = 0$. However, the peripheral concentration-time profile is not affected by the presence of peripheral elimination.

When applying Model 2 for atracurium, two mean *in vitro* degradation rate constants could be chosen, *i.e.* either 0.021 min^{-1} which has been reported by Fisher *et al.*² or 0.033 min^{-1} reported by Stiller *et al.*²⁷. Provided that k_{20} is fixed to the slower rate of degradation, Vd_{ss} will be increased by 28 %. However, k_{20} could not be given the higher rate constant since it would yield a negative value for k_{10} .

The primary assumption of Model 3 is that $k_{20} = \beta$. Therefore, Model 3 is a specific application of Model 1 when $k_{10} = k_{20}$. Exit site dependent parameters, in this special case, are the same as those listed in Table IV when $R = 1$.

DISCUSSION

When it was first suggested by Ward²⁸ that a two-compartment model including both central and peripheral elimination was more appropriate for atracurium than the traditional model with central elimination only, Hull²⁹ stated that attempts to render the model more physiological would lead to inevitable difficulties since only three micro rate constants are mathematically solvable and that direct measurement of peripheral elimination is not feasible. For these reasons, an assumption concerning at least one of the micro rate constants is required. In doing so, one must realize the importance of establishing appropriate assumptions because this choice will directly affect the estimation of the exit site dependent parameters and consequently, the relative contribution of organ and non organ-based elimination.

Model 1, although not directly applicable, is meant to illustrate the impact of various degrees of peripheral elimination on pharmacokinetic parameter estimation by varying the relative importance of k_{20} compared to k_{10} (R). Although simulations were carried out using numerous values of R , the most relevant situations were those where $R \leq 1$ because there is neither physiological nor chemical evidence to suggest that the elimination rate constant from the peripheral compartment of muscle relaxants could be faster than that from the central compartment. Our results indicate that a slight increase in the relative contribution of peripheral elimination, especially when R is comprised between 0 and 1, can give rise to significant changes in the exit site dependent pharmacokinetic parameters.

This model clearly illustrates that, in general, the exit site dependent pharmacokinetic parameters of drugs having short half-lives will be more affected by the presence of peripheral elimination than those of drugs having longer half-lives. So, for a drug like doxacurium, the impact of model misspecification is almost negligible while it will be considerable for a rapidly eliminated drug like mivacurium. For the two active isomers (*trans trans* and *cis trans*) of mivacurium, not accounting for peripheral elimination in pharmacokinetic analysis, if it exists, will lead to a significant underestimation of the apparent volume of distribution¹³. Indeed, when we apply Model 1 to data gathered for the active isomers and simulate for the case where both central and peripheral elimination would be equal (*i.e.* $R=1$), we obtain a twofold increase in Vd_{ss} values. However, even at higher values of R , the resulting Vd_{ss} is still lower than the extra-cellular space compartment (0.2 L/kg) which is the alleged space of distribution of muscle relaxants. Therefore, regardless of how important peripheral elimination proves to be for mivacurium, the fact that almost 50 % of the administered dose is eliminated before the initial distribution phase is completed may explain why the underestimation of Vd_{ss} subsists even after correction for peripheral elimination. In other words, little of the drug has an opportunity to reach the peripheral compartment prior to its removal from the body²⁵.

Another important issue of this paper was to look at what should govern the choice of the value assigned to k_{20} when the presence of peripheral elimination of a drug is suspected. In absence of a precise estimation of its relative contribution to the overall elimination, two primary assumptions based on empirical evidence can be made *i.e.* k_{20}

can either be assumed to be equal to $k_{in\ vitro}$ when available, or equal to β if there is a prior evidence that $k_{in\ vitro} = \beta$ in a given patient.

In previous studies on atracurium³ and cisatracurium⁴⁻⁸, it was assumed that the elimination rate constant from the peripheral compartment was the same as that derived from *in vitro* incubations in plasma ($k_{in\ vitro}$). This assumption is plausible when the non-organ elimination is attributed exclusively to Hofmann degradation (cisatracurium) as this chemical process can occur at the same rate in plasma and tissues. However, when non-organ elimination is partly (atracurium) or totally (mivacurium) attributed to an enzymatic process, such an assumption may be hazardous in view of the unknown enzyme activity in various tissues. In fact, the distribution of plasma cholinesterases, the enzyme responsible for mivacurium degradation, and that of the esterases responsible for atracurium degradation, is not well documented.

Following an IV bolus of atracurium in four anesthetized patients, Fisher *et al.*³ derived the pharmacokinetic parameters after assuming that k_{20} was equal to the $k_{in\ vitro}$ derived for the same patient. The obvious advantage of this approach is to minimize the inter-patient variability by determining β and $k_{in\ vitro}$ in the same patient. Alternatively, if one wants to include peripheral elimination in a pharmacokinetic model in absence of *in vitro* data for the same patient, k_{20} could be fixed to a historical value of $k_{in\ vitro}$ ^{3,27}. However, a problem may arise when important differences exist between mean historical values (*e.g.* $0.021\ \text{min}^{-1}$ vs $0.033\ \text{min}^{-1}$). Such a difference may result from experimental (blood vs plasma, incubation temperature vs core temperature during surgery) as well as methodological (sampling schedule, duration of sampling) issues and

could also explain why the relative contribution of organ-based elimination is still controversial for atracurium. Using the higher historical value for $k_{in\ vitro}$ led to model misspecification in our simulations for atracurium. Indeed, such a high peripheral elimination rate constant would be possible only in absence of central elimination. Hence, it appears that many factors should be taken into consideration before attributing to k_{20} historical values of $k_{in\ vitro}$.

In vitro studies by Welch *et al.*³⁰ suggested that Hofmann elimination and not ester hydrolysis, is mainly responsible for the degradation of cisatracurium. Accordingly, many authors⁴⁻⁸ determined the pharmacokinetic parameters of cisatracurium by assuming k_{20} equal to the mean $k_{in\ vitro}$ reported by Welch's group (0.0237 min^{-1}). In the case of cisatracurium, using a historical value of $k_{in\ vitro}$ might be justifiable since inter-patient variability is expected to be low for Hofmann elimination due to the narrow physiological ranges for pH and temperature in humans. Lien *et al.*⁴ reported that values for elimination half-life ($t_{1/2\beta}$) of cisatracurium in healthy adult patients (varying from 22.4 ± 2.7 min to 25.5 ± 4.1 min depending on the analysis and the dose) are similar to that published for the *in vitro* degradation half-life (mean of 29 min; range: 23-33 min) by Welch *et al.*³⁰ after incubation of human plasma at 37°C . However, in a retrospective analysis of three pharmacokinetic studies on cisatracurium published by Kisor³¹, a variability (from 40 to 80 %) was observed in k_{10} values when applying a fixed value to k_{20} . In addition, model misspecification was observed in 3 out of 31 patients. It follows that, although no definite cutoff value is readily identifiable, chances are that model misspecification will occur when the historical $k_{in\ vitro}$ value is equal or higher than the k_{10} value derived in a particular patient assuming central elimination only. This

reemphasizes the necessity of carrying *in vitro* studies when it is foreseen that peripheral elimination has to be taken into account in the pharmacokinetic model.

When it has already been demonstrated that $\beta = k_{in\ vitro}$ in the same patient, k_{20} can be fixed to β without the necessity of performing further *in vitro* studies as well as attributing to k_{20} a value found in the literature. Therefore, Model 3 would be the ideal design since it does not require additional *in vivo* - *in vitro* studies while reducing the variability that could be attributed to experimental and methodological issues

Although the physiological processes that determine drug distribution are independent of those affecting elimination, the two are mathematically linked together in the two-compartment model with both central and peripheral elimination because only three micro rate constants are identifiable. Therefore, none of the micro rate constants can be calculated independently as they are all interrelated. As demonstrated in Model 1, many R values may explain a given data set. Hence, as the importance of peripheral elimination is increased, each micro rate constant will be modified to preserve the relationship between the macro and micro rate constants *i.e.* $\alpha \cdot \beta = E_1 \cdot E_2 - k_{12} \cdot k_{21}$ and $\alpha + \beta = E_1 + E_2$ ³². It follows that the increase in X_2 and Vd_{ss} is inherent to the two-compartment model with both central and peripheral elimination.

Similarly, the intercompartmental clearances in a two compartment model with central elimination are generally equal in both directions (Tables III and IV). However, when peripheral elimination is added to the model, the distributive clearances are no longer equal. In fact, Cl_{12} becomes higher than Cl_{21} as the importance of peripheral elimination

increases, which is consistent with the increased amount of drug drained into the peripheral compartment.

This finding contrasts with the first pass pharmacokinetic model with renal and hepatic elimination proposed by Gibaldi *et al*²⁴ in which both intercompartmental clearances were assumed to be equal. Using a physiologically based model, it was thus possible to allow for changes in the elimination clearance from the compartment without requiring a change in the volume of this compartment as it would occur when using compartmental analysis. Although the purpose of this paper is not to discuss the limitations of both approaches, this alternative would be worth investigating.

When deriving peripheral concentrations in compartmental analysis, one has to choose between $V_{d_{ss}}$ or $V_{d_{\beta}}$ as a proportionality factor. When drug elimination is slower than drug distribution, all of the apparent volume of distribution terms converge to an identical value. In such cases, it makes little difference whether $V_{d_{ss}}$ or $V_{d_{\beta}}$ is used to derive the peripheral concentrations. At the other extreme, when drug elimination is very rapid (*e.g.* mivacurium), the α -phase accounts for removal of most of the drug from the body and $V_{d_{\beta}}$ diverges from $V_{d_{ss}}$ ²⁵. Since $V_{d_{\beta}}$ is mostly influenced by β and that the β -phase represents less than 30 % of the total area under the curve of the rapidly metabolized isomers of mivacurium, it follows that $V_{d_{ss}}$ is more appropriate to derive peripheral concentrations.

Finally, a major finding in this report is the lack of changes in the concentration of a drug in the peripheral compartment when peripheral elimination is also assumed in the

model. Although one might logically expect the peripheral concentrations to decrease as more importance is given to peripheral elimination, the two-compartment model with both central and peripheral elimination indicates otherwise which questions its physiological relevance. This limitation probably results from one of the underlying assumptions in compartmental pharmacokinetic modeling where the volumes of distribution used to obtain peripheral concentrations are derived assuming steady-state equilibrium between central and peripheral concentrations *i.e.* $C_1 = C_2$. In light of these results, new mathematical approaches are warranted to address these issues.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by the Medical Research Council of Canada. A MRC-PMAC studentship was awarded to Julie Laurin. The authors would like to express their appreciation to the reviewers for critically reading the manuscript and for their scientific suggestions. The authors would also like to thank Miss Louisa Cale for editing the manuscript.

REFERENCES

- ¹ E. Nakashima and L. Benet. General treatment of mean residence time, clearance, and volume parameters in linear mamillary models with elimination from any compartment. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **16**:475-492 (1988)
- ² L. Z. Benet. General treatment of linear mamillary models with elimination from any compartment as used in pharmacokinetics. *J. Pham. Sci.* **61**:536-541 (1972)
- ³ D. M. Fisher, P. C. Canfell, M. R. Fahey, J. I. Rosen, S. M. Rupp, L. B. Sheiner and R.D. Miller. Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* **65**:6-12 (1986)
- ⁴ C. A. Lien, V. D. Schmith, M. R. Belmont, A. Abalos, D. F. Kisor and J. J. Savarese. Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/ opioid/ barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* **84**:300-308 (1996)
- ⁵ S. S. Sorooshian, M. A. Stafford, N. B. Eastwood, A. H. Boyd, C. J. Hull and P. M. Wright. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* **84**:1083-1091 (1996)
- ⁶ V. D. Schmith, J. Fielder-Kelly, L. Phillips and T. H. Grasela. Dose Proportionality of cisatracurium. *J Clin Pharmacol* **37**:625-629 (1997)
- ⁷ V. D. Schmith, J. Fielder-Kelly, L. Phillips and T. H. Grasela. Prospective use of population pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of cisatracurium. *Pharm Research* **14**:91-97 (1997)

- ⁸ T-V. Tran, P. Fiset and F. Varin. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium after a short infusion in patients under propofol anesthesia. *Anesth Analg* **87**:1158-1163 (1998)
- ⁹ D. M. Fisher. (Almost) Everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong! *Anesth. Analg.* **83**:901-903 (1996)
- ¹⁰ L. B. Sheiner, D. R. Stanski, S. Vozeh, R. D. Miller and J. Ham. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to *d*-tubocurarine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **25**:358-371 (1979)
- ¹¹ J. Ducharme, F. Varin and F. Donati. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a second dose of atracurium in anaesthetised patients. *Clin. Drug Invest.* **9(2)**:98-110 (1995)
- ¹² Y. Zhu, G. Audibert, F. Donati and F. Varin. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of doxacurium: effect of input rate. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **25 (1)**: 23-37 (1997)
- ¹³ M. Lacroix, F. Donati and F. Varin. Pharmacokinetics of mivacurium isomers and their metabolites in healthy volunteers after intravenous bolus administration. *Anesthesiology* **86**:322-330 (1997)
- ¹⁴ S. Ward and A. M. Neill. Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure). *Br. J. Anaesth.* **55**:1169-1172 (1983)

- ¹⁵ D. L. Dresner, S. J. Basta, H. H. Ali, A. F. Schwartz, P. B. Embree, W. A. Wargin, A. A. Lai, K. A. Brady and J. J. Savarese. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium in young and elderly patients during isoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* **71**: 498-502 (1990)
- ¹⁶ W. C. Ummenhofer, S. M. Brown and C. M. Bernards. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase are expressed in the spinal meninges of monkeys and pigs. *Anesthesiology* **88**: 1259-1265 (1998)
- ¹⁷ F. Varin, J. Ducharme, J. G. Besner and Y. Theoret. Determination of atracurium and laudanosine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **435**:319-327 (1990)
- ¹⁸ L. P. Gariépy, F. Varin, F. Donati, Y. Salib and D. R. Bevan. Influence of aging on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium. *Clin. Pharmacol. Ther.* **53**:340-347 (1993)
- ¹⁹ M. Lacroix, T. M. Tu, F. Donati and F. Varin. High-performance liquid chromatographic assays with fluorometric detection for mivacurium isomers and their metabolites in human plasma. *J. Chromatogr B.* **663**:297-307 (1995)
- ²⁰ S. Niazi. Volume of distribution as a function of time. *J. Pharm. Sci.* **65**:452-454 (1976)
- ²¹ S. Riegelman, J. Loo, M. Rowland. Concept of a volume of distribution and possible errors in evaluation of this parameter. *J. Pharm. Sci.* **57**:128-133 (1968)

- ²² M. Gibaldi, R. Nagashima and G. Levy. Relationship between drug concentration in plasma or serum and amount of drug in the body. *J. Pharm. Sci.* **58**:193-197 (1969)
- ²³ J. G. Wagner and J. I. Northam. Estimation of volume of distribution and half-life of a compound after rapid intravenous injection. *J. Pharm. Sci.* **54**: 529-531 (1967)
- ²⁴ M. Gibaldi and S. Feldman. Route of administration and drug metabolism. *European J. Pharmacol.* **19**: 323-329 (1972)
- ²⁵ W. J. Jusko and M. Gibaldi. Effects of change in elimination on various parameters of the two-compartment open model. *J. Pharm. Sci.* **61**: 1270-1273 (1972)
- ²⁶ Scientific Consulting Inc. WinNonlin 1995
- ²⁷ R. L. Stiller, D. Ryan Cook and S. Chakravorti. In vitro degradation of atracurium in human plasma. *Br. J. Anaesth.* **57**: 1085-1088 (1985).
- ²⁸ S. Ward, A. M. Neill, B. C. Weatherley and I. M. Corall. Pharmacokinetics of atracurium bezylate in healthy patients (after a single I.V. bolus dose) *Br. J. Anaesth.* **55**: 113-117 (1983)
- ²⁹ C. J. Hull. A model for atracurium? [Editorial]. *Br. J. Anaesth.* **55**:95-96 (1983)
- ³⁰ R. M. Welch, A. Brown, J. Ravitch and R. Dahl. The *in vitro* degradation of cisatracurium, the R, *cis*-R-isomer of atracurium, in human and rat plasma. *Clin. Pharmacol. Ther.* **58**:132-142 (1995)

- ³¹ D. F. Kisor, V. D. Schmith, W. A. Wargin, C. A. Lien, E. Ornstein and R. Cook. Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium *Anesth. Analg.* **83**:1065-1071 (1996)
- ³² M. Gibaldi and D. Perrier. Pharmacokinetics (Drugs and pharmaceutical sciences; v. 15 Second Edition. Marcel Dekker Inc. N.Y. 1982.

APPENDIX 1 (Model 1)

The equation describing the plasma concentration, C , in function of time is given by:

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (1)$$

Where

$$A = \frac{X_0(\alpha - k_{20} - k_{21})}{V_1(\alpha - \beta)} \quad (2)$$

$$B = \frac{X_0(k_{20} + k_{21} - \beta)}{V_1(\alpha - \beta)} \quad (3)$$

$$\alpha + \beta = k_{21} + k_{20} + k_{12} + k_{10} \quad (4)$$

and

$$\alpha\beta = k_{12}k_{20} + k_{10}k_{21} + k_{10}k_{20} \quad (5)$$

As

$$V_1 = \frac{X_0}{A + B} \quad (6)$$

We get:

$$A = \frac{(A + B)(\alpha - k_{20} - k_{21})}{(\alpha - \beta)} \quad (7)$$

Solving the system of the three equations (4, 5 and 7) and assuming the relation

$$R = \frac{k_{20}}{k_{10}} \quad (8)$$

We get from equation 7

$$k_{21} = \alpha - \frac{A(\alpha - \beta)}{A + B} - k_{20} \quad (9)$$

We get from equation 4

$$k_{12} = \beta + \frac{A(\alpha - \beta)}{A + B} - k_{10} \quad (10)$$

Substituting k_{21} and k_{12} in equation 5, we get the following equation of a second order in k_{10}

$$\alpha\beta = R\beta k_{10} + \frac{A(\alpha - \beta)}{(A + B)}(Rk_{10} - k_{10}) + \alpha k_{10} - Rk_{10}^2 \quad (11)$$

Solving for k_{10} , we get

$$k_{10} = \frac{(R\beta + \alpha) + \frac{A(\alpha - \beta)(R - 1)}{(A + B)} - \sqrt{\Delta}}{2R} \quad (12)$$

where

$$\Delta = (R\beta - \alpha)^2 + \left[\frac{A(\alpha - \beta)(R - 1)}{(A + B)} \right] + 2(R\beta + \alpha) \left[\frac{A(\alpha - \beta)(R - 1)}{(A + B)} \right]$$

13)

APPENDIX 2 (Model 2)

Assuming that $k_{20} = k_{invitro}$, and substituting this value in the system of

three equations (4, 5 and 7), we get from equation 7

$$k_{21} = \alpha - \frac{A(\alpha - \beta)}{(A + B)} - k_{\text{invitro}} \quad (14)$$

Substituting k_{21} in equation 4, we get

$$k_{12} = \beta + \frac{A(\alpha - \beta)}{(A + B)} - k_{10} \quad (15)$$

Substituting k_{21} and k_{12} in equation 5, we obtain

$$k_{10} = \frac{[\beta(k_{\text{invitro}} - \alpha)(A + B)] + [k_{\text{invitro}} A(\alpha - \beta)]}{[(k_{\text{invitro}} - \alpha)(A + B)] + [A + (\alpha - \beta)]} \quad (16)$$

APPENDIX 3 (Model 3)

Assuming that $k_{20} = \beta$, and replacing this value in the system of three equations (4, 5 and 7), equation 4 becomes

$$\alpha = k_{21} + k_{12} + k_{10} \quad (17)$$

and equation 7 gives

$$k_{21} = \alpha - \frac{A(\alpha - \beta)}{(A + B)} - k_{10} \quad (18)$$

After replacing k_{21} in equation 17, we obtain

$$k_{12} = \frac{A(\alpha - \beta)}{(A + B)} \quad (19)$$

Substituting k_{12} and k_{21} in equation 5

gives

$$k_{10} = \beta \quad (20)$$

Table I : Mathematical equations

k_{10} k_{12} k_{21}

Traditional Model

$k_{20} = 0$

$\frac{\alpha \cdot \beta}{k_{21}}$

$\frac{A\beta - B\alpha}{A + B}$

$\alpha + \beta - k_{21} - k_{10}$

Model 1

$R = \frac{k_{20}}{k_{10}}$

$$\frac{(R\beta + \alpha) + \frac{A(\alpha - \beta)(R - 1)}{(A + B)} - \sqrt{(R\beta - \alpha)^2 + \left[\frac{A(\alpha - \beta)(R - 1)}{(A + B)} \right]^2 + 2(R\beta + \alpha) \left(\frac{A(\alpha - \beta)(R - 1)}{(A + B)} \right)}}{2R}$$

$\beta + \frac{A(\alpha - \beta)}{A + B} - k_{10}$ $\alpha - \frac{A(\alpha - \beta)}{A + B} - k_{20}$

Model 2

$k_{20} = k_{in vitro}$

$$\frac{[\beta \cdot (k_{in vitro} - \alpha) \cdot (A + B)] + [k_{in vitro} \cdot A \cdot (\alpha - \beta)]}{[(k_{in vitro} - \alpha)(A + B)] + [A + (\alpha - \beta)]}$$

$\beta + \frac{A(\alpha - \beta)}{A + B} - k_{10}$ $\alpha - \frac{A(\alpha - \beta)}{A + B} - k_{in vitro}$

Model 3

$k_{20} = \beta$

β

$\frac{A(\alpha - \beta)}{A + B}$ $\alpha - \frac{A(\alpha - \beta)}{A + B} - k_{10}$

Table II. Mean macro-constants for each data set

	A (ng/ml)	B (ng/ml)	α (min ⁻¹)	β (min ⁻¹)
<i>trans trans</i> -mivacurium	4072 ± 2320	276 ± 179	1.68 ± 0.64	0.281 ± 0.109
<i>cis trans</i> -mivacurium ^a	2955 ± 1606	136 ± 57	2.21 ± 0.54	0.378 ± 0.101
<i>cis cis</i> -mivacurium	315 ± 184	32 ± 7	1.01 ± 0.44	0.036 ± 0.011
atracurium	6242 ± 2984	1216 ± 325	0.29 ± 0.07	0.027 ± 0.005
doxacurium	954 ± 301	151 ± 46	0.34 ± 0.15	0.008 ± 0.001

Values are mean ± SD

^a n = 7

Table III. Exit site independent pharmacokinetic parameters derived from the mean curve

	V_1 (L/kg)	$t_{1/2}$ (min)	Cl_{total} (ml/min/kg)	Cl_{21} (ml/min/kg)
<i>trans trans</i> -mivacurium	0.018	2.47	23.50	5.78
<i>cis trans</i> -mivacurium	0.016	1.83	29.80	5.02
<i>cis cis</i> -mivacurium	0.024	19.30	6.96	15.36
atracurium	0.050	25.96	5.59	6.91
doxacurium	0.021	84.53	1.10	5.10

Table IV. Exit site dependent pharmacokinetic parameters derived from the mean curve

<i>cis trans</i> -mivacurium																
<i>trans trans</i> -mivacurium						<i>cis trans</i> -mivacurium										
$k_{20} = 0$	$k_{20} = 0.5 k_{10}$	$k_{20} = k_{10}$	$k_{20} = 5 * k_{10}$	k_{10} (min^{-1})	k_{12} (min^{-1})	k_{21} (min^{-1})	k_{20} (min^{-1})	V_{ss} (L/kg)	V_2^a (L/kg)	Vd_b (L/kg)	V_2^b (L/kg)	Cl_{12} (ml/min/kg)	V_2^a (L/kg)	Vd_b (L/kg)	V_2^b (L/kg)	Cl_{12} (ml/min/kg)
				1.277214	0.314169	0.369617	0	0.034	0.016	0.084	0.065	5.78	0.027	0.079	0.062	5.02
				0.522048	1.069335	0.108593	0.261024	0.072	0.053	0.240	0.222	19.67	0.067	0.304	0.288	23.09
				0.281	1.310383	0.088617	0.281	0.084	0.065	0.290	0.272	24.11	0.079	0.373	0.357	28.64
				0.05877	1.532613	0.075768	0.29385	0.095	0.076	0.337	0.318	28.20	0.090	0.434	0.418	33.54
<i>cis cis</i> -mivacurium																
$k_{20} = 0$	$k_{20} = 0.5 k_{10}$	$k_{20} = k_{10}$	$k_{20} = 5 * k_{10}$	k_{10} (min^{-1})	k_{12} (min^{-1})	k_{21} (min^{-1})	k_{20} (min^{-1})	V_{ss} (L/kg)	V_2^a (L/kg)	Vd_b (L/kg)	V_2^b (L/kg)	Cl_{12} (ml/min/kg)	V_2^a (L/kg)	Vd_b (L/kg)	V_2^b (L/kg)	Cl_{12} (ml/min/kg)
				0.286807	0.63267	0.126423	0	0.146	0.121	0.194	0.169	15.36	0.099	0.209	0.159	6.91
				0.06552	0.853957	0.093663	0.03276	0.188	0.164	0.253	0.229	20.73	0.146	0.286	0.236	10.22
				0.0359	0.883577	0.090523	0.0359	0.194	0.170	0.261	0.237	21.44	0.209	0.307	0.257	11.16
				0.007739	0.911738	0.087727	0.038696	0.199	0.175	0.269	0.245	22.13	0.174	0.331	0.281	12.20
<i>doxacurium</i>																
$k_{20} = 0$	$k_{20} = 0.5 k_{10}$	$k_{20} = k_{10}$	$k_{20} = 5 * k_{10}$	k_{10} (min^{-1})	k_{12} (min^{-1})	k_{21} (min^{-1})	k_{20} (min^{-1})	V_{ss} (L/kg)	V_2^a (L/kg)	Vd_b (L/kg)	V_2^b (L/kg)	Cl_{12} (ml/min/kg)	V_2^a (L/kg)	Vd_b (L/kg)	V_2^b (L/kg)	Cl_{12} (ml/min/kg)
				0.052106	0.240902	0.053192	0	0.117	0.096	0.135	0.113	5.10	0.099	0.209	0.159	6.91
				0.014398	0.27861	0.045993	0.007199	0.132	0.111	0.152	0.131	5.90	0.146	0.286	0.236	10.22
				0.0082	0.284808	0.044992	0.0082	0.135	0.113	0.155	0.134	6.04	0.209	0.307	0.257	11.16
				0.001837	0.291172	0.044008	0.009183	0.137	0.116	0.158	0.137	6.17	0.174	0.331	0.281	12.20

^a V_2 derived from Vd_{ss}

^b V_2 derived from Vd_b

LEGENDS OF FIGURES

Figure 1: Schematic representation of the body as a two compartmental open system. Elimination is assumed to occur exclusively from the central compartment in *Traditional PK model* and from both central and peripheral compartments in *Proposed PK model*. E_1 and E_2 represent the sum of exit rate constants from central and peripheral compartment respectively. This sum value will always remain constant whether or not peripheral elimination is assumed to occur.

Figure 2: Individual (dots) and mean (lines) plasma concentration-time profiles for each model drug.

Figure 3: Plot of the relative Vd_{ss} in function of R where R represents the ratio of k_{20}/k_{10} . The relative Vd_{ss} , is expressed as Vd_{ss} / Vd_{ss} plateau for each value of R.

Figure 4: **A)** Amount of *trans trans* mivacurium in peripheral compartment in function of time when R is varying from a value larger than 0 to 1000. The traditional model assuming $k_{20} = 0$ is also represented for reference. **B)** Concentration of *trans trans* mivacurium in peripheral compartment when R is varying from a value larger than 0 to 1000.

Figure 1

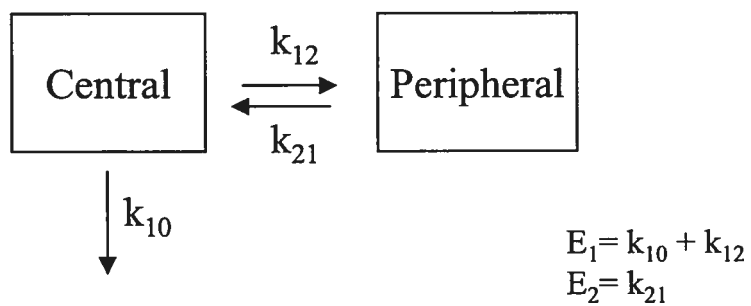
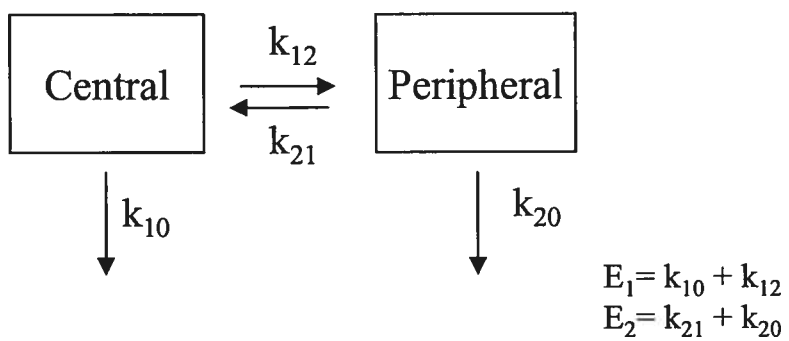
Traditional PK model***Proposed PK model***

Figure 2

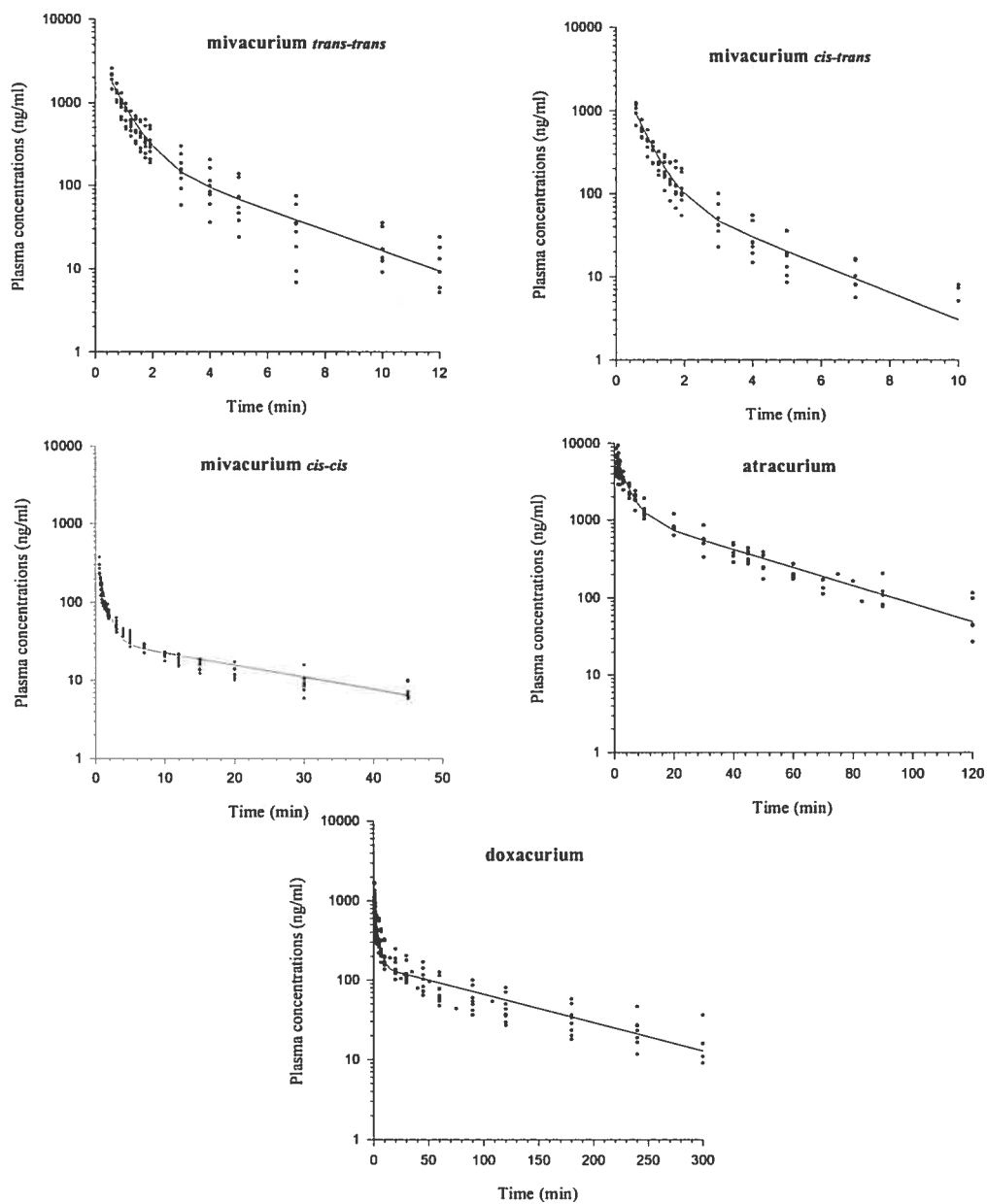


Figure 3

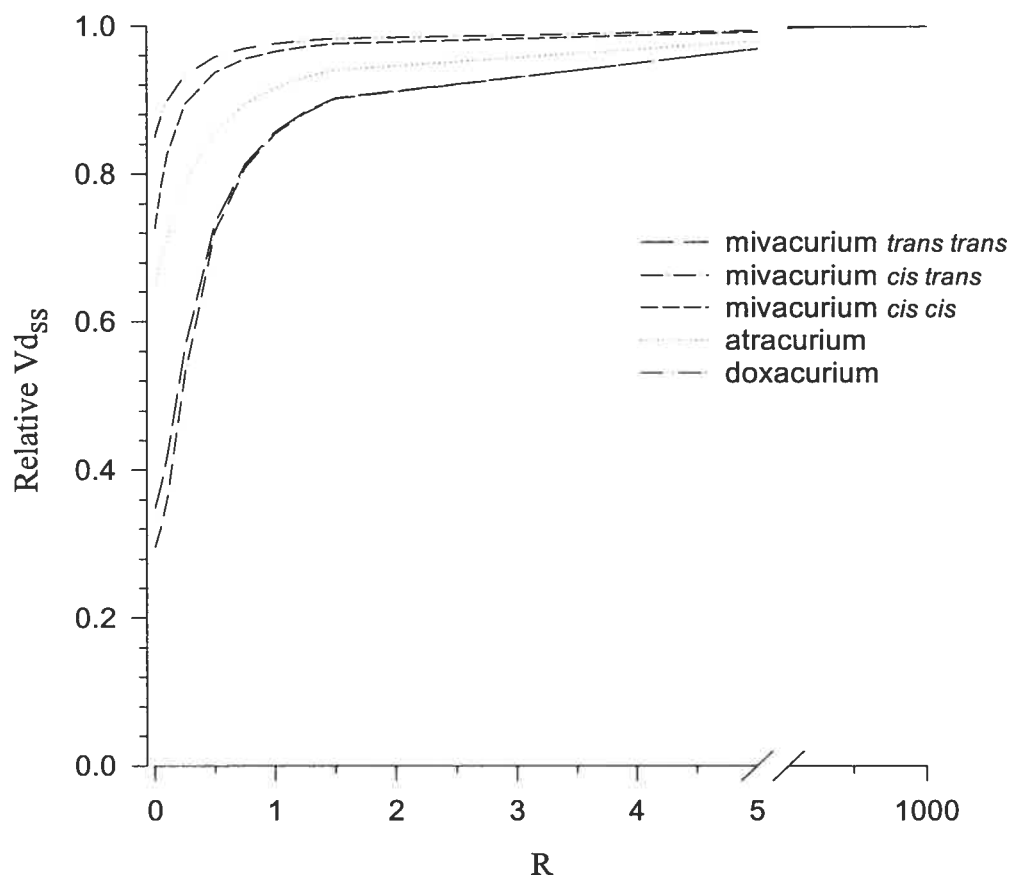
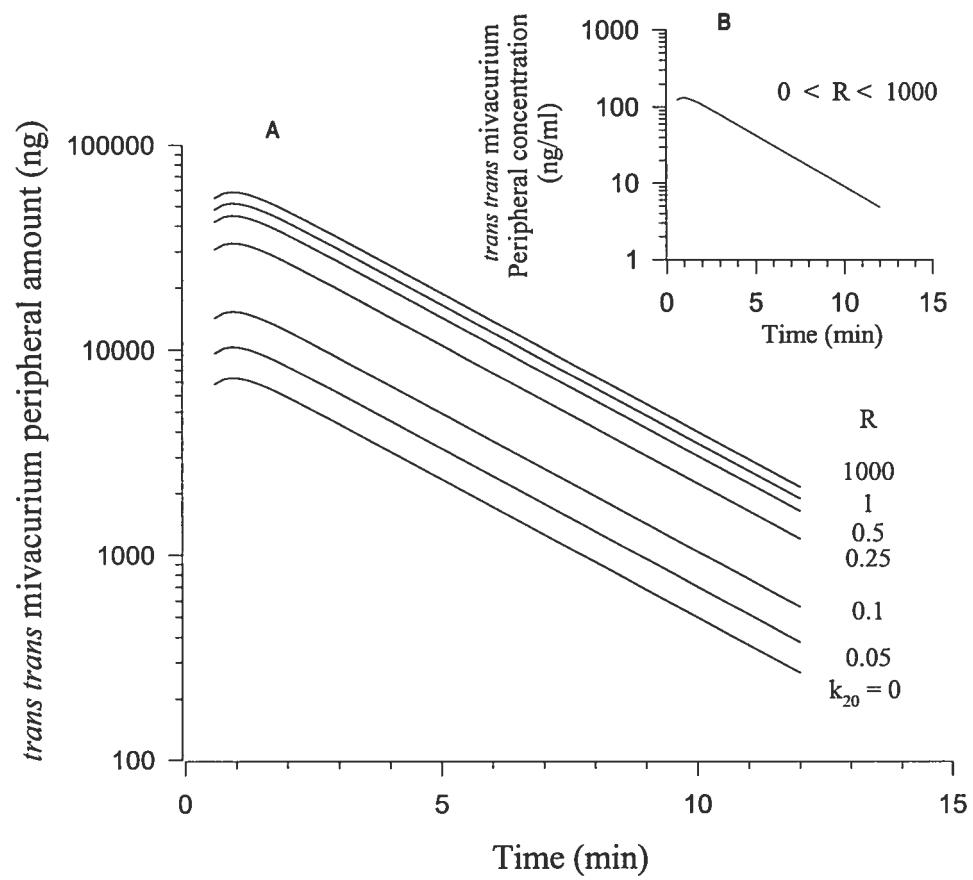


Figure 4



SUMMARY

Background: Mivacurium is a mixture of three isomers, two of which are rapidly broken down *in vivo* by plasma cholinesterases. This study investigates the stereospecificity of mivacurium *in vitro* degradation to determine if it accounts for its *in vivo* behaviour.

Methods: The *in vitro* rate of degradation of each isomer of mivacurium as well as the *in vitro* rate of formation of their primary (monoesters and alcohols) and secondary (alcohols) metabolites were examined using human plasma from six healthy volunteers. The *in vitro* rate of degradation of the monoester metabolites was also assessed. All these determinations were made using a stereospecific HPLC assay.

Results: The *in vitro* rate of disappearance of the two active isomers of mivacurium is very rapid with mean values for the *trans trans* and *cis trans* isomers of 0.803 and 0.921 min⁻¹, respectively. These values are two-fold faster than published *in vivo* data. The *in vitro* rate of disappearance is much slower for the *cis cis* isomer with a mean value of 0.0106 min⁻¹. The *cis trans* isomer is exclusively converted to *cis* monoester and *trans* alcohol, while only metabolites in the *trans* or *cis* configuration are found for the *trans trans* or *cis cis* isomer, respectively. Mean *in vitro* rates of disappearance for the *trans* and *cis* monoester are 0.00750 and 0.000633 min⁻¹, respectively.

Conclusions: The *in vitro* rates of hydrolysis of the active isomers of mivacurium confirm that plasma cholinesterases play a major role in their *in vivo* degradation, but that *in vivo* elimination is slowed by extravascular distribution. Mivacurium hydrolysis

is stereoselective; the ester group in the *trans* configuration is more accessible to enzymatic attack. This stereoselective pattern along with the relatively slow breakdown of the *cis cis* isomer shed light on the *in vivo* disposition of the *cis* alcohol metabolite.

Keywords: Mivacurium, isomers, metabolites, human plasma, stereoselective metabolism

INTRODUCTION

Mivacurium chloride consists of a mixture of three stereoisomers. The two most active and equipotent are the *trans trans* and *cis trans* isomers (57 and 37 % w/w, respectively) whereas the *cis cis* isomer (6 % w/w) has only one tenth of the activity of the others in cats and monkeys¹. Mivacurium isomers are believed to be hydrolyzed mostly by plasma cholinesterases to give primary (monoester and alcohol) and secondary (alcohol) metabolites (Figure 1)². The *in vivo* elimination half-life in humans is approximately 2 minutes for the *trans trans* and *cis trans* isomers and 30 minutes for the *cis cis* isomer³. The maximum plasma concentration of the metabolites is reached within 35 seconds after injection, with an average elimination half-life of 90 minutes, except for the *cis* alcohol which is minimally and transiently detected.

Cook and colleagues were the first to determine an *in vitro* degradation rate for the mixture of mivacurium mixture but their assay was not stereoselective⁴. Referring to a personal communication, Lien and colleagues reported an *in vitro* half-life for the individual isomers (0.83, 1.30 and 276 min for the *trans trans*, *cis trans* and *cis cis* isomers, respectively). However, it is unclear whether the isomers were incubated individually or as a mixture⁵. Finally, Wiesner and colleagues have recently reported shorter *in vitro* half-lives of 0.71 and 0.61 min for the *trans trans* and *cis trans* isomers, respectively following incubation of the mixture⁶. These studies did not determine the concentration of metabolites and therefore the actual pathway of their metabolite formation remains to be elucidated.

The current study is designed to elucidate the individual degradation pathways of each isomer of mivacurium and its monoester metabolites in human plasma, and represents the first attempt to propose an overall pattern for the *in vivo* disposition of mivacurium.

METHODS

CHEMICALS

The three isomers of mivacurium chloride, the monoester and quaternary alcohol metabolites, and laudanosine were provided by Glaxo Wellcome (Research Triangle Park, NC, USA). All analytes were supplied individually with the exception of the monoester metabolites standard which was supplied as a mixture of the *cis* and *trans* isomers. The relative proportion of the *cis* and *trans* monoester isomers in the mixture was reported to be approximately 26.3 and 66.3 % respectively, by the supplier. All organic solvents were HPLC grade (Anachemia, Montreal, Canada). Echothiophate iodide, a plasma cholinesterase inhibitor, was supplied by Wyeth-Ayerst Laboratories (Montreal, Canada).

PLASMA COLLECTION

Blood from this study was obtained from six healthy fasting volunteers after giving written informed consent. The study protocol was approved by the Hotel-Dieu Hospital Ethics Committee (Montreal, Canada). Among the volunteers, there were three men and three women and their age varied between 23 and 40 years. Approximately 100 ml of blood was obtained in a heparinized syringe. After collection, the blood was centrifuged

at 1650 g for 15 minutes and the plasma separated and kept on ice water bath until incubation.

INCUBATION

The three isomers of mivacurium as well as the mixture of monoester metabolites were separately incubated at 37°C in fresh plasma obtained from every volunteer. The *in vitro* study was performed within 1 hour of blood collection to ensure integrity of the medium, especially enzyme activity. For each analyte, a starting solution (10 ml) was prepared by adding appropriate amount of corresponding analyte to each preincubated individual plasma. Final concentrations of 4500 ng ml⁻¹ (4.37 μmol L⁻¹) for the *trans trans* mivacurium, 2500 ng ml⁻¹ (2.43 μmol L⁻¹) for the *cis trans* mivacurium, 500 ng ml⁻¹ (0.49 μmol L⁻¹) for the *cis cis* mivacurium and 3000 ng ml⁻¹ (5.15 μmol L⁻¹) for the monoester metabolites were prepared. These final concentrations were chosen to mimic the maximum plasma concentrations observed in patients after an intubating dose of the commercial mixture of the three isomers³. According to the relative proportion of the *trans* and *cis* monoester in the mixture, the monoester metabolites starting solution corresponded to 1989 ng ml⁻¹ (3.41 μmol L⁻¹) and 789 ng ml⁻¹ (1.35 μmol L⁻¹) of *trans* and *cis* monoester, respectively. Each starting solution was separated in 9 aliquots of 1 ml to which 20 μl of echthiophate iodide 0.04 M was added at predetermined times to stop the reaction and to prevent further degradation of the compound. The time points for stopping the reaction after addition of the analyte were: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 minutes for the *trans trans* and *cis trans* mivacurium; 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 and 120 minutes for the *cis cis* mivacurium and finally, 0, 60, 120, 180, 240, 300, 360 and

420 minutes for the monoester metabolites. After adding the inhibitor, the aliquots were frozen using dry ice and then transferred to -70°C until HPLC analysis.

SAMPLE PEPARATION AND CHROMATOGRAPHIC APPARATUS AND CONDITIONS

Mivacurium isomers and their metabolites were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) using a method similar to that published for the determination of cisatracurium and its metabolites in human urine⁷. Bond Elut phenyl solid phase extraction cartridges (Varian, Harbor City, CA) were conditioned with acetonitrile (1 ml) and H_2SO_4 5 mM (1 ml). Plasma sample (0.75 ml) and internal standard (75 μL of laudanosine $1 \mu\text{g ml}^{-1}$) were combined in the reservoir and then aspirated through the sorbent. A vacuum of 50-80 kPa was applied to the manifold of the Vac-Elut chamber (Analytichem International) throughout the extraction procedure. The cartridges were sequentially washed with H_2SO_4 5 mM (0.75 ml) and a mixture of methanol:water (50:50; 0.75 ml). Analytes were eluted with 2 x 300 μL of 80 mM Na_2SO_4 in 5 mM H_2SO_4 : acetonitrile (40:60). The eluents were then reduced to half of their volume by evaporation using a Speed-Vac concentrator (Model SC210A, Savant Instruments, Farmingdale, NY, USA). Aliquots were injected directly into the HPLC system according to the following procedure.

The chromatographic system consisted of a Constametric 4100 pump (LDC Analytical, Riviera Beach, FL, USA) which was programmed to deliver 14 mM Na_2SO_4 in 0.5 mM H_2SO_4 :acetonitrile (40:60) for five minutes followed by 70 mM Na_2SO_4 in 0.5 mM H_2SO_4 :acetonitrile (40:60) for six minutes, returning to the initial condition to reequilibrate for three minutes. The flow-rate was 2.0 ml min^{-1} and the mobile phase

was not allowed to recirculate. Samples were injected using a Shimadzu SIL-9A auto-injector (Kyoto, Japan). Separation of mivacurium isomers and their metabolites was performed on a 5 μm Phenomenex Spherisorb strong cation exchanger column (150 x 4.6 mm i.d.; Phenomenex, Torrance, CA). Peaks were detected with a Hewlett Packard 1046 A fluorescence detector (Hewlett Packard, Waldbroom, Federal Republic of Germany) at excitation and emission wavelength of 202 nm and 320 nm, respectively. A Shimadzu C-R3A integrator (Kyoto, Japan) was used.

The method proved to be sensitive with a lower limit of quantitation of 4.88 ng ml⁻¹ (0.0047 $\mu\text{mol L}^{-1}$) for each isomer of mivacurium and for the quaternary alcohol metabolites whereas it was 10.36 ng ml⁻¹ (0.0232 $\mu\text{mol L}^{-1}$) and 4.11 ng ml⁻¹ (0.0071 $\mu\text{mol L}^{-1}$) for the *trans* and *cis* monoester, respectively. The assay proved to be linear up to 5000 ng ml⁻¹ (4.86 $\mu\text{mol L}^{-1}$) for the isomers of mivacurium, 5000 ng ml⁻¹ (11.20 $\mu\text{mol L}^{-1}$) for the quaternary alcohol metabolites, 2652 ng ml⁻¹ (4.55 $\mu\text{mol L}^{-1}$) for the *trans* monoester and finally 1052 ng ml⁻¹ (1.81 $\mu\text{mol L}^{-1}$) for the *cis* monoester. The coefficient of determination (r^2) was always higher than 0.9930 for each analyte. The method proved to be reproducible for each analyte with a coefficient of variation always less than 20 % over the linear range.

DATA ANALYSIS

The rate of *in vitro* disappearance ($k_{in\ vitro}$) of each analyte from human plasma was determined by fitting the plasma data to a noncompartmental model with bolus input using a non linear least-square computer program (WinNonlin[®] software; Pharsight Scientific Consulting, Palo Alto, CA, USA) that applied a linear regression to all data

points. The *in vitro* elimination half-life ($T_{1/2 \text{ in vitro}}$) was calculated using $0.693 k_{\text{in vitro}}^{-1}$. The mass balance (number of moles disappeared versus number of moles formed) was examined in all subjects.

RESULTS

After incubation in human plasma, *trans trans* mivacurium disappeared very rapidly with a mean $k_{\text{in vitro}}$ value of 0.803 min^{-1} (Table 1). This isomer was completely and equally (on a molar basis) converted to *trans* monoester and *trans* alcohol metabolites (Figure 2a).

The disappearance of *cis trans* mivacurium, its disappearance from human plasma was also very rapid with a mean $k_{\text{in vitro}}$ value of 0.921 min^{-1} (Table 1). Moreover, the hydrolysis reaction was mostly completed at four minutes, when about 98 % of the *cis trans* mivacurium was degraded. Figure 2b shows that after four minutes of incubation, the plasma concentrations of *cis trans* mivacurium and its corresponding metabolites remain unchanged. Therefore, the individual $k_{\text{in vitro}}$ were calculated between 0 and 4 minutes. Our results also show that the *cis trans* mivacurium is almost exclusively converted to *cis* monoester and *trans* alcohol. Although we were able to quantify some *cis* alcohol after the incubation of the *cis trans* isomer, less than 1 % of the *cis trans* isomer was converted into *cis* alcohol after eight minutes. This finding is consistent with the 2 % fraction of the *cis trans* isomer that was not hydrolysed after four minutes. This was considered as negligible and within the error of the assay, and the data were therefore not presented in the Tables and Figures.

Following incubation in human plasma, the *cis cis* isomer of mivacurium disappeared with a much slower rate compared with that of the other two isomers. After 120 minutes of incubation, the hydrolytic reaction was incomplete with 30 % of the initial *cis cis* mivacurium plasma concentration remaining. Only metabolites in the *cis* configuration resulted from hydrolysis of this isomer. Hence, this isomer was equally (on a molar basis) converted to *cis* monoester and *cis* alcohol metabolites (Figure 2c). The resulting mean $k_{in\ vitro}$ value was $0.0106\ \text{min}^{-1}$ (Table 1).

Following a 7-hour incubation, the *trans* monoester metabolite was completely converted to *trans* alcohol metabolite while only 20 % of the *cis* monoester metabolite was converted to *cis* alcohol metabolite (Figure 2d). The resulting mean $k_{in\ vitro}$ value was $0.00750\ \text{min}^{-1}$ for the *trans* monoester metabolite and $0.000633\ \text{min}^{-1}$ for the *cis* monoester metabolite (Table 1). The mean terminal elimination half-life ($T_{1/2\ in\ vivo}$) obtained in eight healthy patients undergoing elective surgery² is also presented in Table 1 for each isomer of mivacurium as well as for the monoester metabolites.

As demonstrated in Figure 2, the mass balance (number of moles disappeared versus number of moles formed) was good with values varying from 86 to 101 %. The slight deviation is most likely the results of the error inherent to the analytical method (*i.e.* $\pm 15\%$).

In view of these results, a pattern is proposed for the stereoselective degradation of mivacurium (Figure 3).

DISCUSSION

Mivacurium is an ester type of neuromuscular blocking agent and therefore undergoes enzymatic breakdown by plasma cholinesterases. Since mivacurium contains two ester groups, enzymatic breakdown can occur at either one of these sites. Thus, the hydrolysis of one mole of mivacurium will result in the formation of one mole of monoester metabolite and one mole of alcohol metabolite. Theoretically, when mivacurium is in the *trans trans* or *cis cis* geometric configuration, the metabolites will either be in the *trans* or *cis* configuration respectively, if there is no *in vivo* interconversion. Our results support the absence of *in vivo* interconversion. On the other hand, when mivacurium is in the *cis trans* configuration, metabolites could be in the *cis* or *trans* configuration. More specifically, if the ester group in the *trans* configuration is attacked, it will lead to the formation of *trans* alcohol and *cis* monoester. Therefore, the hydrolysis of *cis trans* mivacurium could theoretically result in the formation of the *trans* alcohol and *cis* monoester metabolites and/or the *cis* alcohol and *trans* monoester metabolites. Our results clearly show that *cis trans* mivacurium is exclusively converted to *trans* alcohol and *cis* monoester metabolites, suggesting that the ester group of the isomer in the *trans* configuration is more labile.

There is no clear explanation for the flattening of the *cis trans* degradation in plasma. However, we are sure that this finding is not an artefact. There are two good reasons why analytical sensitivity can be ruled out. First, the levels are well above the lower limit of quantitation (at least four times the LLOQ). Second, the flattening of the *cis trans* was consistent in all patients but never observed for the *trans trans* isomer. After

four minutes, the measured plasma concentration of the *cis trans* isomer averaged 50 ng ml^{-1} ($0.0486 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$), which represents approximately 2 % of the initial concentration. One possible explanation for the flattening of the curve would be that the rate of ester hydrolysis is different for the *cis* and *trans* position. The hydrolysis at the *trans* position would be complete at four minutes and the flattening of the curve could be attributed to the slower hydrolysis at the *cis* position.

After the hydrolysis of mivacurium isomers into monoester and alcohol metabolites, the monoester metabolites are in turn degraded into alcohol metabolites. However, as the $k_{in \text{ vitro}}$ values for the monoesters are at least 10-fold slower than those for the isomers, the relative importance of this secondary metabolic pathway to the formation of the alcohol metabolite is considered to be negligible.

Our results also show that the *cis* monoester metabolite does not undergo any significant *in vitro* hydrolysis in comparison to the *trans* monoester metabolite. This latter finding supports the results obtained for the isomers *i.e.* that the ester group in the *trans* configuration is more susceptible to attack by the enzyme. The presence of a higher steric hindrance when the ester group is in the *cis* configuration may explain the higher stability to enzymatic degradation.

For drugs undergoing extensive hydrolysis in human plasma (non organ-based elimination), the *in vitro* rate of degradation ($k_{in \text{ vitro}}$) is often used as a substitute in pharmacokinetic models assuming peripheral elimination⁸⁻¹⁰. In addition, direct comparison of *in vitro* and *in vivo* elimination half-lives provides information with regards to the relative contribution of the organ-based elimination (e.g. kidneys, liver) to

the overall body elimination. Our results indicate that for the two most active isomers (*trans trans* and *cis trans*), the $T_{1/2}$ *in vitro* is 2-fold faster than the $T_{1/2}$ *in vivo*, confirming that the hydrolysis by the plasma cholinesterases plays a major role in the degradation of these two isomers. This apparent discrepancy deserves further discussion. The fact that two different populations of subjects were studied cannot be ruled out. However, Wiesner and colleagues recently reported *in vitro* half-lives comparable to those obtained in this study⁶. Another explanation for the slower *in vivo* elimination could be that the extravascular distribution of these two isomers delays their overall elimination from the body. The presence of plasma cholinesterases in the cerebrospinal fluid has been demonstrated in animals¹¹, although their activity may differ markedly between tissues and plasma. Despite the fact that the two active isomers of mivacurium (*trans trans* and *cis trans*) are rapidly eliminated by plasma cholinesterases, contribution of the peripheral compartment to their elimination cannot be excluded. Recent data have also confirmed the presence of an arterial-venous gradient of approximately 30 % across the muscle tissue in anesthetized patients¹².

In contrast, the $T_{1/2}$ *in vivo* for the *cis cis* isomer is approximately 2-fold faster than the $T_{1/2}$ *in vitro*. This finding is an indication that the overall elimination of this isomer is not solely the result of its hydrolysis by plasma cholinesterases. Indeed, the contribution of the renal function to the overall elimination of this isomer has been demonstrated by Head-Rapson and colleagues¹³. Moreover, Lien and colleagues have previously shown that the clearance of this isomer was not related to plasma cholinesterase activity⁵.

For the monoester metabolites, the *in vivo* and *in vitro* values were similar for the *trans* monoester, indicating a minor contribution from the organ-based elimination to total body disposition. Conversely, the *in vitro* half-life of the *cis* monoester was considerably slower than that observed *in vivo*. However, this value should be interpreted cautiously as the duration of the incubation did not allow an accurate characterization of the half-life. Nonetheless, our findings suggest that the contribution of enzymatic hydrolysis to the overall *in vivo* elimination of the *cis* monoester metabolite is negligible.

When examining the *in vivo* formation and elimination of the alcohol and monoester metabolites after an IV bolus of the commercial mixture of mivacurium in human patients, Lacroix and colleagues noted that the *cis* alcohol metabolite was minimally and transiently detected³. An initial mixing peak was observed at approximately 30 sec for both the *cis* and *trans* alcohol metabolites, and was attributed to the alcohols (known degradation or synthesis by-products of the isomers) already contained in the injectable solution. Of importance, the levels of the *cis* alcohol were not quantifiable (below LLOQ) after only eight minutes, while levels almost 10 fold higher allowed characterisation of the kinetics of the *trans* alcohol for up to 250 minutes. As the latter portion of the plasma concentration-time curve is more compatible with the *in vivo* formation of the metabolites, no explanation could be provided for this finding. Our *in vitro* results now shed some light on the *in vivo* disposition of the *cis* alcohol metabolite. First, less than 2 % of the *cis* alcohol is formed following *in vitro* degradation of the *cis trans* isomer. Second, the *in vitro* rate of formation of the *cis* alcohol from the *cis* monoester is questionable. Finally, as the *cis cis* isomer represents only 6 % of the

injectable mixture of mivacurium, its contribution to the *in vivo* formation of the *cis* alcohol is certainly minimal.

In conclusion, the *in vitro* rates of hydrolysis of the active isomers confirm that plasma cholinesterases play a major role in their *in vivo* degradation but also suggest that their *in vivo* elimination is slowed down by extravascular distribution. Mivacurium hydrolysis is stereoselective; the *trans* configuration being more amenable to ester hydrolysis than the *cis* configuration. This stereoselective pattern along with the relatively slow breakdown of the *cis cis* isomer explains the *in vivo* disposition of the *cis* alcohol metabolite. Hydrolysis is facilitated by the presence of another esterified moiety at the opposite end of the molecule; the hydrolysis of the *cis cis* and *trans trans* isomers being considerably faster than their respective monoester. Finally, this *in vitro* study proposes an overall stereoselective pattern for the degradation of mivacurium and allows the dissociation of contribution of organ-based elimination from that of non organ-based elimination.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by the Canadian Institutes of Health Research (MA-10274).

A CIHR-Rx&D studentship was awarded to Julie Laurin. The authors would like to thank Louisa Cale and Johanne Couture for their technical assistance.

REFERENCES

- ¹ Belmont MR, Beemer G, Bownes P, Russo J, Wisowaty J, Savarese JJ. Comparative pharmacology of mivacurium and isomers in rhesus monkeys (Abstract). *Anesth Analg* 1993; 76: S18
- ² Savarese JJ, Hassan HA, Salvatore JB *et al.* The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). *Anesthesiology* 1988; 68: 723-32
- ³ Lacroix M, Donati F, Varin F. Pharmacokinetics of mivacurium isomers and their metabolites in healthy volunteers after intravenous bolus administration. *Anesthesiology* 1997; 86: 322-30
- ⁴ Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, Chakravorti S, Brandom BW, Welch RM. In vitro metabolism of mivacurium chloride (BW B1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg* 1989; 69: 452-6
- ⁵ Lien CA, Schmith VDE, Embree PB, Belmont MR, Wargin WA, Savarese JJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 80: 1296-306
- ⁶ Wiesner G, Gruber M, Keyl C, Schneider A, Drescher J, Hobbhahn J. In vitro effects of fluoride on pseudocholinesterase activity and the metabolism of the cis-trans and trans-trans isomers of mivacurium. *Anesthesiology* 2001; 95: 806-7

- ⁷ Bryant BJ, James CD jr, Cook DR, Harrelson JC. High performance liquid chromatography assay for cisatracurium and its metabolites in human urine. *J Liquid Chromatogr Relat Technol* 1997; 20: 2041-51
- ⁸ Fisher DM, Canfell PC, Fahey MR *et al.* Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* 1986; 65: 6-12
- ⁹ Tran TV, Fiset P, Varin F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium after a short infusion in patients under propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 1158-63
- ¹⁰ Bergeron L, Bevan DR, Berrill A, Kahwaji R, Varin F. Concentration-effect relationship of cisatracurium at three different dose levels in the anesthetized patient. *Anesthesiology* 2001; 95: 314-23
- ¹¹ Ummenhofer WC, Brown SM, Bernards CM. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase are expressed in the spinal meninges of monkeys and pigs. *Anesthesiology* 1998; 88: 1259-65
- ¹² Ezzine S, Donati F, Varin F. Mivacurium Arteriovenous gradient during steady state infusion in anesthetized patients. *Anesthesiology* 2002; in press
- ¹³ Head-Rapson AG, Devlin JC, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the three isomers of mivacurium in health, in end-stage renal failure and in patients with impaired renal function. *Br J Anaesth* 1995; 75: 31-36

Table 1: Comparison of *In Vitro* and *In Vivo* Parameters

	<i>trans trans</i> mivacurium	<i>cis trans</i> mivacurium	<i>cis cis</i> mivacurium	<i>trans</i> monoester	<i>cis</i> monoester
$k_{in\ vitro}^a$ (min^{-1})	0.803 ± 0.142	0.921 ± 0.0634	0.0106 ± 0.00176	0.00750 ± 0.00116	0.000633 ± 0.000242
$T_{1/2\ in\ vitro}$ (min)	0.890	0.756	67.2	94.0	1220
$T_{1/2\ in\ vivo}^b$ (min)	2.4	2.0	28.5	86.3	100

^a $k_{in\ vitro}$ values are mean ± SD

^b $T_{1/2\ in\ vivo}$ values are taken from Lacroix *et al.*, 1997

LEGENDS FOR FIGURES

Figure 1: Putative degradation pathway of mivacurium isomer (Published with permission of Savarese *et al.*, *Anesthesiology* 1998; 68:723-733)

Figure 2: *In vitro* degradation in human plasma after separate incubation of the *trans trans*, *cis trans*, and *cis cis* isomers of mivacurium and a mixture of the *cis* and *trans* monoesters. The left panel illustrates the mass balance between degradation of parent compound and formation of metabolites on ordinal scale. The right panel illustrates the exponential decline of the plasma concentration-time profile for the parent compound.

Figure 3: Stereoselective degradation pattern of mivacurium

Figure 1: Putative Degradation Pathway of Mivacurium

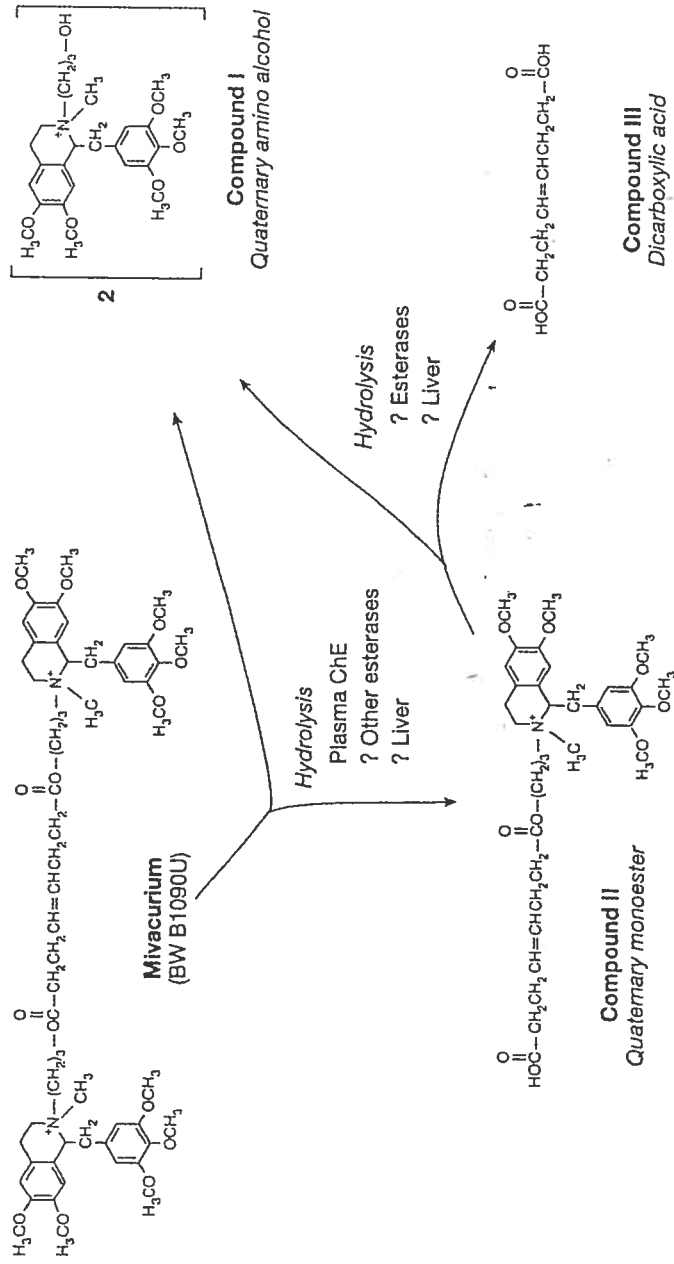


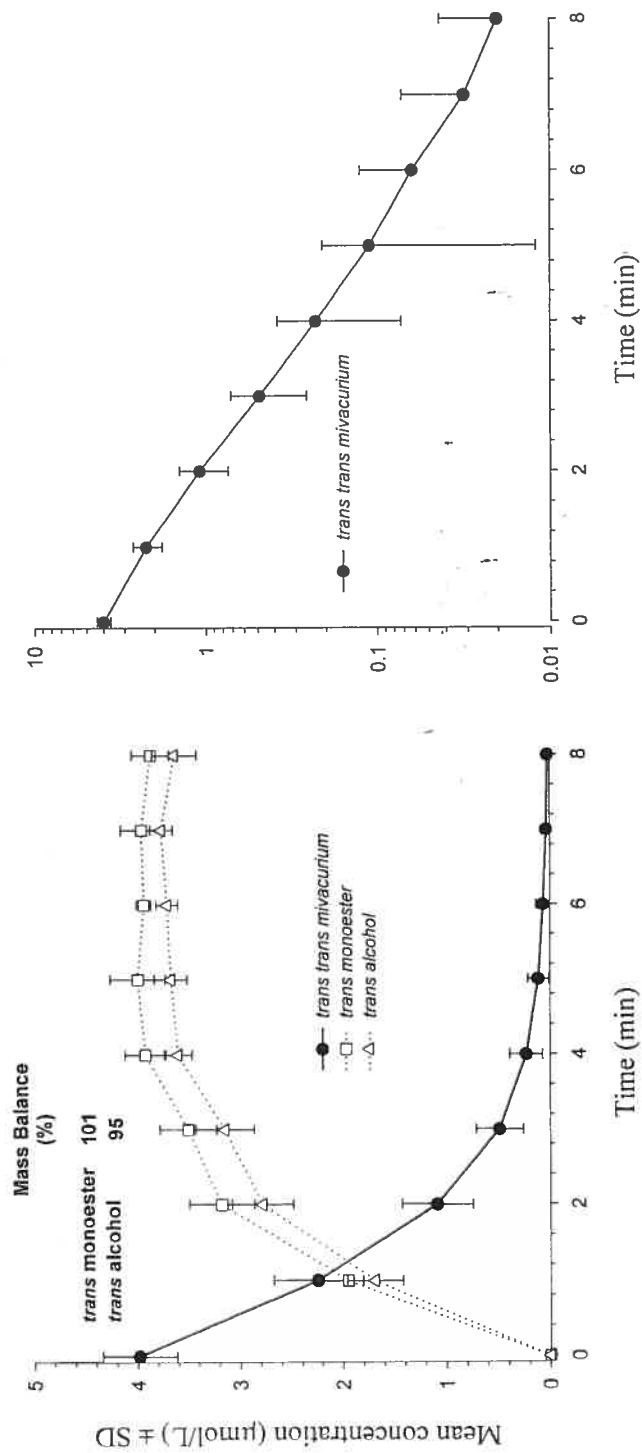
Figure 2a: *trans trans* Mivacurium Incubation

Figure 2b: *cis trans* Mivacurium Incubation

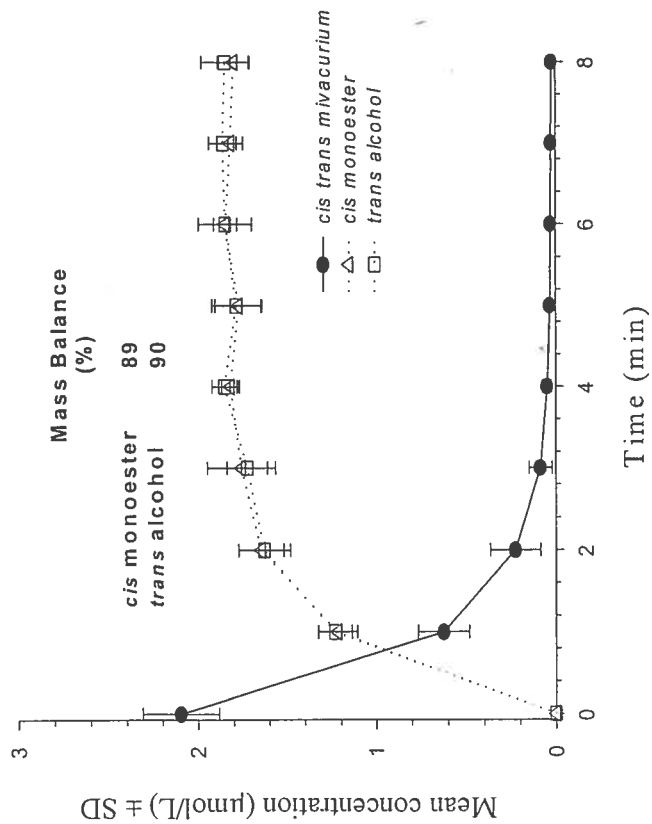
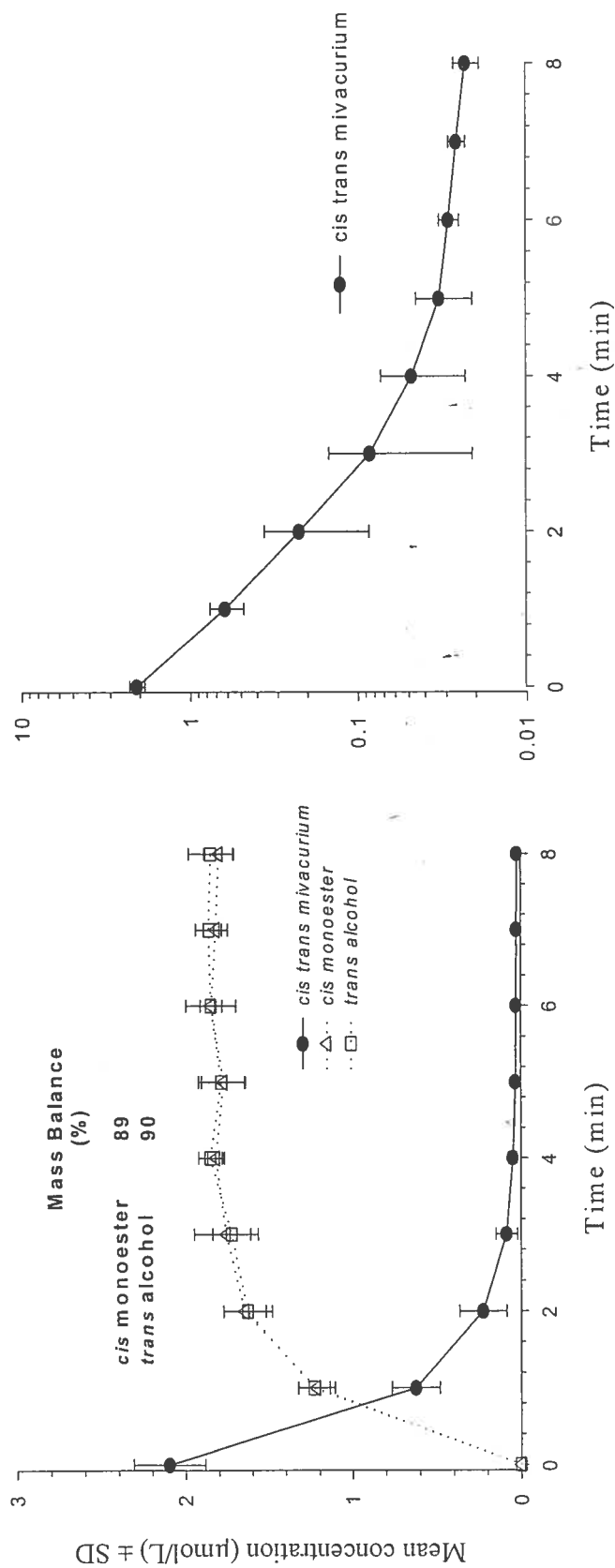


Figure 2c: *cis cis* Mivacurium Incubation

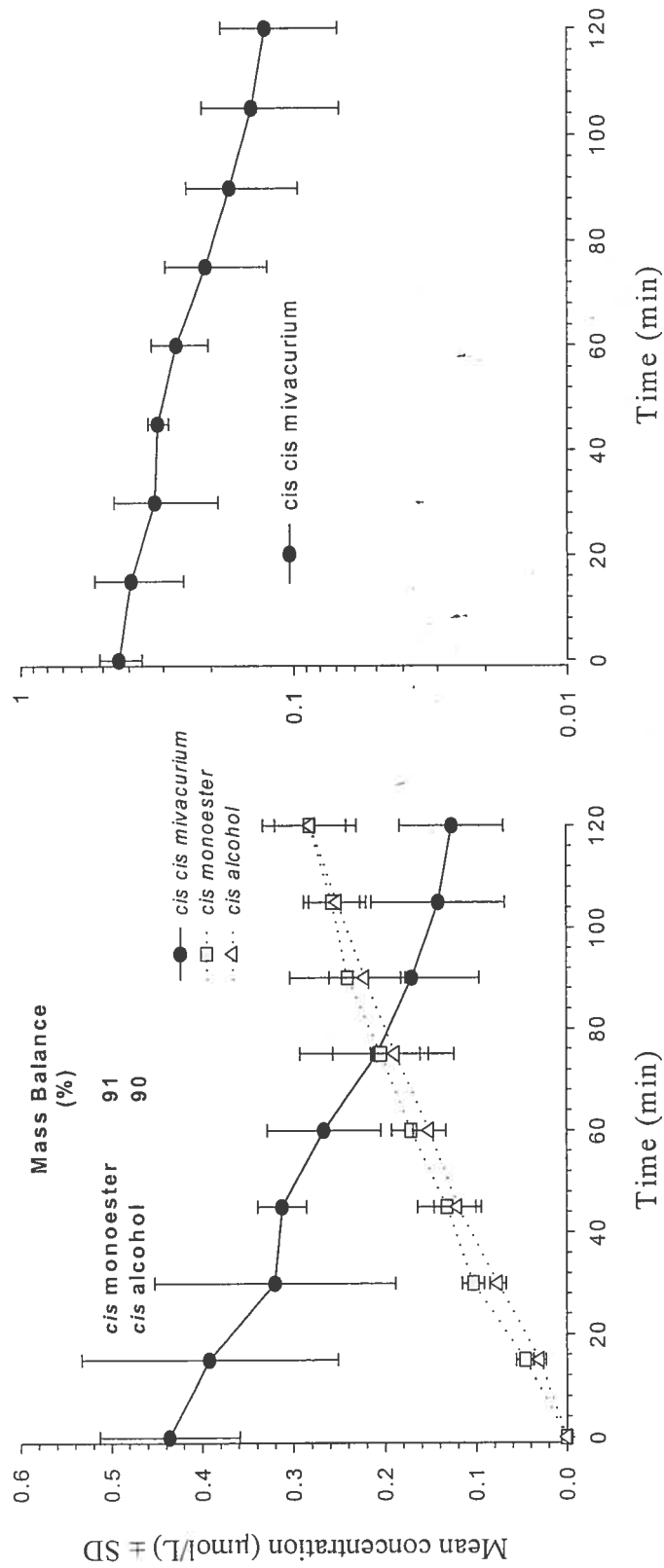


Figure 2d: Monoesters Incubation

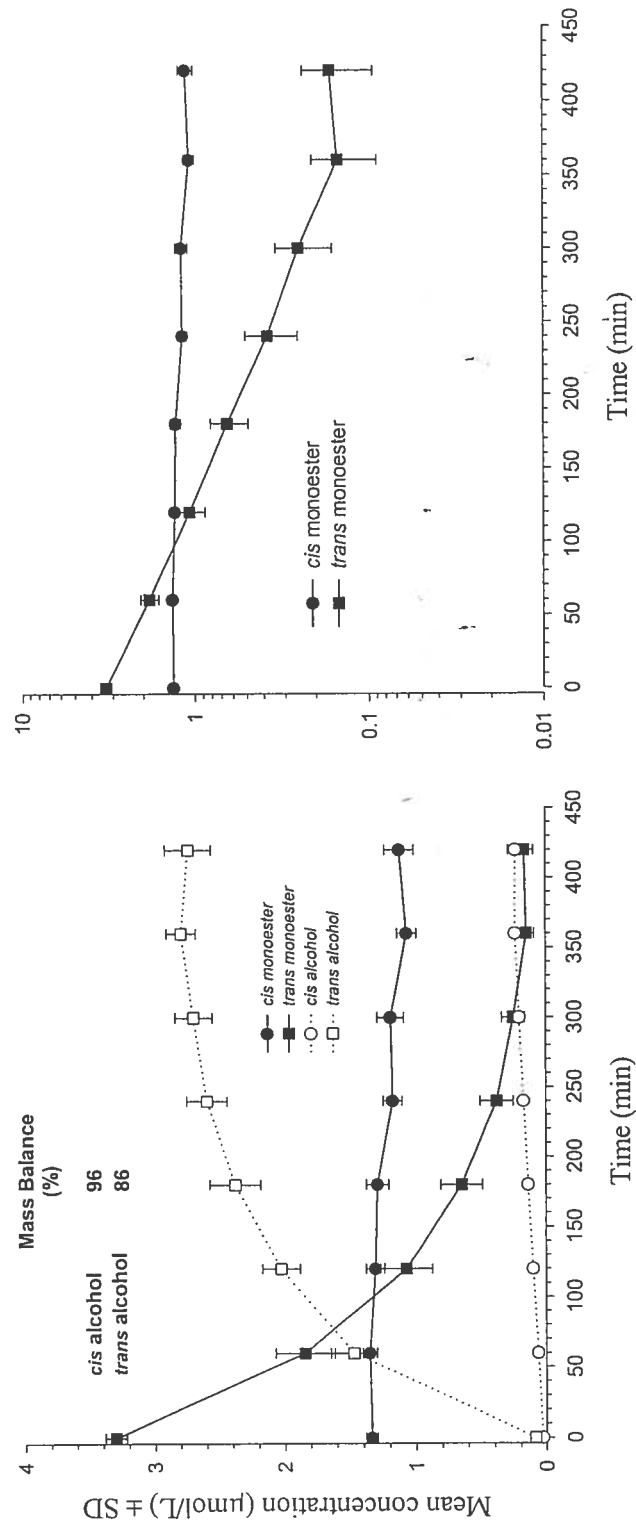
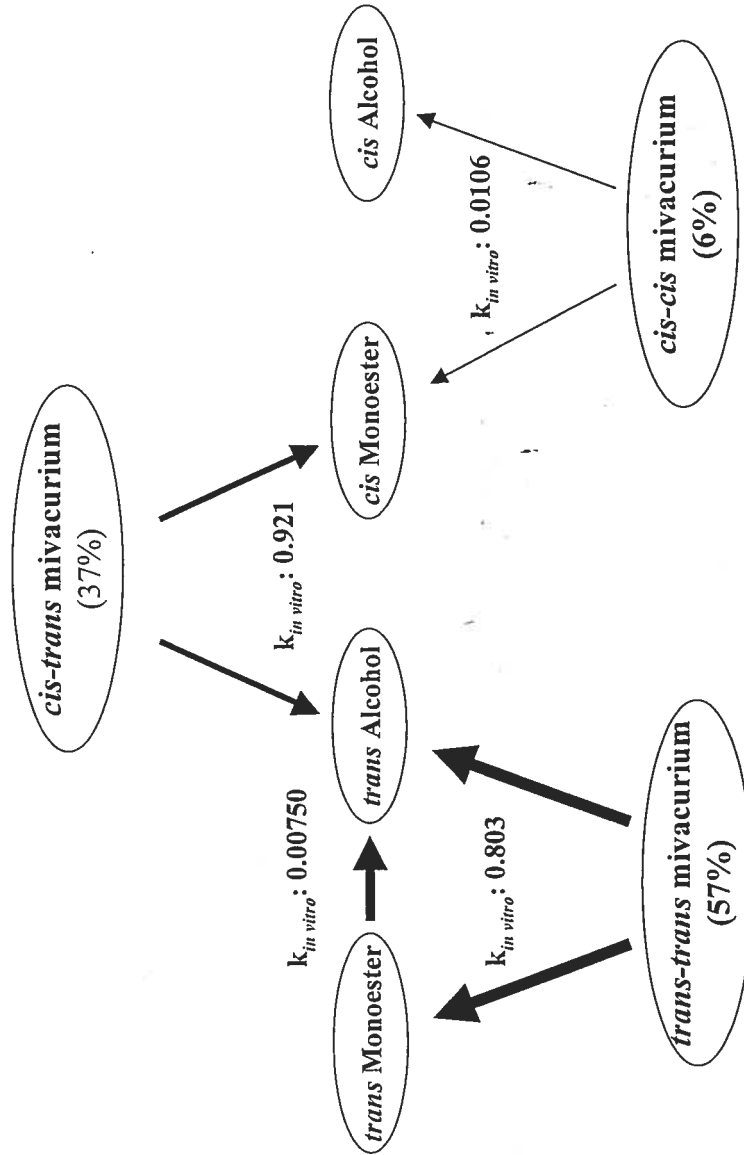


Figure 3: Stereoselective Degradation Pattern of Mivacurium



4.3 MANUSCRIT NO. 3: PERIPHERAL LINK MODEL AS AN ALTERNATIVE FOR PK-PD MODELING OF DRUGS HAVING A VERY SHORT ELIMINATION HALF-LIFE (J PHARMACOKINET BIOPHARM 28:7-25, 2001)

Julie Laurin¹, François Donati², Fahima Nekka¹, and France Varin¹

Faculté de Pharmacie¹, département d'Anesthésie, Faculté de Médecine², Université de Montréal

Correspondence should be addressed to:

Dr. France Varin
Professeur titulaire
Faculté de Pharmacie
Université de Montréal
C.P. 6128, Succ. Centre-ville
Montréal (Qc), Canada
H3C 3J7

Tél.: (514) 343-7016

Fax.: (514) 343-5735



ABSTRACT

Attempts to obtain estimates of pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) parameters for mivacurium with traditional central link models were unsuccessful in many patients. We hypothesized that a link model with the peripheral compartment would be more appropriate for mivacurium in view of its extremely rapid plasma clearance and its potential elimination by tissue pseudocholinesterases. For validation purposes, the peripheral link model was applied to other neuromuscular blocking agents (NMBA), *i.e.* atracurium and doxacurium which have respectively an intermediate and a long elimination half-life. Assuming peripheral elimination in PK-PD modeling was investigated but found to have no impact on the estimation of PK-PD parameters. Our results indicate that, for drugs having intermediate and long elimination half-lives, EC_{50} values are similar with either the central or peripheral link model. For mivacurium, a peripheral link model enables PK-PD modeling in all subjects, with more precision in the PK-PD parameter estimates and a better fitting of the effect data when compared to the central link model. For these reasons, a peripheral link model should be preferred for mivacurium.

KEY WORDS: anesthetized patients, mivacurium, neuromuscular blocking drugs, peripheral elimination, peripheral link model, pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling.

INTRODUCTION

In pharmacodynamic modeling, the relationship between drug concentration in the biophase and the effect is the focus of interest. In clinical pharmacology, the biophase is rarely available for sampling and one has to relate drug concentrations from readily available sampling sites (*e.g.*, plasma) to the effect. Mathematically, the site of action may be located in the central or peripheral compartment or may require representation as a separate compartment¹. The effect compartment proposed by Sheiner *et al* has become a standard in parametric pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling of drugs². In this model, the biophase is a virtual compartment linked to the central compartment by a first-order process, and receives only a negligible mass of drug (Figure 1A). As a consequence, the presence of this compartment does not influence the pharmacokinetic solution for the amount of drug in the body and does not alter the pharmacokinetic properties of the drug.

Despite the widespread use of mivacurium, a short acting muscle relaxant, the concentration-effect relationship has not been defined yet in patients. In fact, when the central link model was applied to data from mivacurium, it failed to give a precise estimation of PK-PD parameters in almost half of the patients. In cases where a precise estimate could be obtained, the parameter's value was difficult to interpret physiologically. Indeed, an equilibration half-life of approximately 40 minutes between the plasma and effect compartment concentrations is difficult to interpret knowing that the relaxing effect completely subsides after approximately 25 minutes. In an attempt to circumvent this high failure rate in modeling, it was decided to link the effect

compartment to the peripheral compartment rather than to the central compartment (Figure 1B). To our knowledge, this concept first suggested by Colburn has never been applied to a specific drug³. A peripheral link PK-PD model was thought worth investigating for mivacurium, a drug having an extremely rapid plasma clearance.

Muscle relaxants having a short elimination half-life are often prone to undergo non organ-based elimination, such as chemical and/or enzyme-mediated hydrolysis. Hence, elimination from the peripheral compartment is likely to occur for some muscle relaxants, but this process is not directly measurable. Assuming peripheral elimination in pharmacokinetic modeling will affect exit site dependent parameters in a predictable manner⁴. The magnitude of this effect, however, will depend on the pharmacokinetic characteristics of the drug⁵. The impact of such an assumption on the determination of PK-PD parameters, if any, remains to be addressed.

In this paper, the mathematical aspects of a parametric PK-PD model that includes a peripheral link will be presented. This model will be applied to previously published data gathered in anesthetized patients following administration of a bolus dose of either mivacurium⁶, atracurium⁷ or doxacurium⁸ and compared to the traditional PK-PD central link model. The impact of peripheral elimination on PK-PD parameter estimation will also be investigated.

METHODS

MODEL DRUGS

When attempting PK-PD modeling for mivacurium using the central link model, we suspected its very short elimination half-life to be responsible for the inability to derive precise estimates. In order to confirm this hypothesis, two additional muscle relaxants were chosen as model drugs namely atracurium and doxacurium that have respectively an intermediate and long elimination half-life. For these drugs, peripheral elimination may also contribute at different degrees to their overall elimination and therefore had to be considered in the model.

Mivacurium consists of a mixture of three stereoisomers: the two most active and equipotent are the *trans trans* and *cis trans* (57 % and 36 % w/w, respectively) whereas the *cis cis* (6 % w/w) has only one tenth the activity of the others in animals⁹. We previously confirmed that the proportion of each isomer reported in the product monograph could be used to calculate the actual dose of each isomer administered to the patients⁶. Rapid hydrolysis of the two active isomers of mivacurium by plasma cholinesterases is mostly responsible for its very short elimination half-life (approximately 2 minutes)¹⁰⁻¹¹. However, the presence of plasma cholinesterases in the extravascular space (namely the cerebrospinal fluid) has recently been documented in animals¹² and therefore the contribution of peripheral elimination to the overall elimination cannot be excluded in humans.

Atracurium is eliminated by Hofmann degradation, a pH and temperature dependent chemical process, as well as by non specific plasma esterases⁴. Its elimination half-life

is 20 minutes⁷. Therefore, in view of the non organ-based elimination pathways, peripheral elimination is most likely to occur for this drug.

Doxacurium mainly undergoes organ-based elimination and is excreted unchanged in the urine and in the bile, which renders peripheral elimination unlikely¹³. Doxacurium elimination half-life is approximately 100 minutes⁸.

PATIENTS

The first study group consisted of 8 American Society of Anesthetists (ASA) physical status I or II patients, aged between 18 and 40 years, who received an intravenous bolus dose of 0.15 mg/kg of mivacurium chloride⁶. Anesthesia was induced with thiopental and fentanyl and maintained with nitrous oxide in oxygen and fentanyl as required. Arterial blood samples were obtained every 10 seconds for the first two minutes and then at frequent intervals for 240 minutes. Mivacurium levels were determined using a stereoselective HPLC assay¹⁴. Plasma concentration-time profiles were obtained for each stereoisomer (*trans trans*, *cis trans* and *cis cis*). The neuromuscular function was monitored using two types of electrical stimulation. At baseline and up to 5-10 % twitch recovery, the ulnar nerve was stimulated using supramaximal single twitch pulses (0.1 Hz) and thereafter the train-of-four pulses (2 Hz for 2 seconds) repeated every 12 seconds was used.

The second study group consisted of 7 ASA physical status I or II patients, aged between 19 and 75 years, who received an intravenous bolus dose of 0.2 mg/kg of atracurium besylate⁷. Anesthesia was induced similarly to the first group and arterial

blood samples were obtained at frequent intervals for 120 minutes. Atracurium levels were determined using HPLC assay¹⁵. The ulnar nerve was stimulated using train-of-four pulses repeated every 12 seconds.

The last study group consisted of 8 ASA physical status I or II patients, aged between 20 and 62 years, who received an intravenous bolus dose of 25 mg/kg of doxacurium chloride⁸. Anesthesia was induced with alfentanil and propofol and maintained with nitrous oxide in oxygen and by continuous infusion of propofol. Arterial blood samples were obtained every 10 seconds for the first two minutes and then at frequent intervals for 300 minutes. Doxacurium plasma concentrations were determined using an HPLC assay¹⁶. The ulnar nerve was stimulated using train-of-four pulses repeated every 20 seconds.

MODEL DEVELOPMENT

Central link model (with or without peripheral elimination)

Using the central link model², the equation describing the hypothetical amount of drug in the effect compartment (X_e) has been generalized (see Appendix 1 for more details) to take into account a possible elimination from the peripheral compartment (Figure 1C) yielding

$$X_e = k_{1e} \cdot X_0 \cdot \left[\left(\frac{(E_2 - \alpha)}{(\beta - \alpha)(k_{eo} - \alpha)} e^{-\alpha t} \right) + \left(\frac{(E_2 - \beta)}{(\alpha - \beta)(k_{eo} - \beta)} e^{-\beta t} \right) + \left(\frac{(E_2 - k_{eo})}{(\alpha - k_{eo})(\beta - k_{eo})} e^{-k_{eo} t} \right) \right]$$

(Equation 1)

where X_0 is the dose, E_2 the sum of the rate constants exiting the peripheral compartment (*i.e.* $k_{21} + k_{20}$) and k_{e0} the equilibrium rate constant between the driving compartment and the effect compartment. The concentration of drug in the effect compartment (C_e) is expressed as $C_e = X_e / V_e$, where V_e is the volume of the effect compartment. As V_e cannot be measured, this problem is usually overcome by relating drug effect to the concentration of drug in plasma under steady-state conditions where $C_{p_{ss}} = C_{e_{ss}}$ when one assumes a partition coefficient (K_p) of 1 between both compartments. Therefore, at steady-state, we have

$$V_1 \cdot k_{1e} \cdot C_{p_{ss}} = V_e \cdot k_{e0} \cdot C_{e_{ss}} \quad (\text{Equation 2})$$

and solving for V_e will give

$$V_e = \frac{V_1 \cdot k_{1e}}{k_{e0}} \quad (\text{Equation 3})$$

Substituting V_e in

$$C_e = \frac{X_e}{V_e} \quad (\text{Equation 4})$$

yields to

$$C_e = \frac{X_e \cdot k_{e0}}{V_1 \cdot k_{1e}} \quad (\text{Equation 5})$$

Substituting X_e by Equation 1 will give

$$C_e = \frac{k_{eo} \cdot X_0}{V_1} \cdot \left[\left(\frac{(E_2 - \alpha)}{(\beta - \alpha)(k_{eo} - \alpha)} e^{-\alpha t} \right) + \left(\frac{(E_2 - \beta)}{(\alpha - \beta)(k_{eo} - \beta)} e^{-\beta t} \right) + \left(\frac{(E_2 - k_{eo})}{(\alpha - k_{eo})(\beta - k_{eo})} e^{-k_{eo} t} \right) \right]$$

(Equation 6)

When carrying out simulations for different rates of peripheral elimination (k_{20}), it was found that k_{21} decreases as k_{20} increases keeping E_2 constant⁵. Since all terms in Equation 6 are exit site independent, it follows that the effect compartment concentration-time profile will be the same whether or not peripheral elimination is taken into account.

Peripheral link model (with or without peripheral elimination)

A schematic representation of the peripheral link model proposed by Colburn is given in Figure 1B³. The equation describing the effect compartment concentration-time profile was also generalized (see Appendix 2 for more details) to take into account peripheral elimination and can be expressed as (Figure 1D):

$$C_e = \frac{k_{eo} \cdot X_0}{V_2} \cdot \left[\left(\frac{(k_{12} - \alpha)}{(\beta - \alpha)(k_{eo} - \alpha)} e^{-\alpha t} \right) + \left(\frac{(k_{12} - \beta)}{(\alpha - \beta)(k_{eo} - \beta)} e^{-\beta t} \right) + \left(\frac{(k_{12} - k_{eo})}{(\alpha - k_{eo})(\beta - k_{eo})} e^{-k_{eo} t} \right) \right]$$

(Equation 7)

This equation proves to be identical to that derived by Colburn when only central elimination was assumed to occur³. Although exit site dependent pharmacokinetic parameters (k_{12} and V_2) will change in presence of peripheral elimination, simulations

carried out in a previous paper have shown that they will always vary proportionally since they are mathematically linked together in the two-compartment model with both central and peripheral elimination⁵. Therefore, peripheral concentrations (C_2) will remain the same whether or not peripheral elimination is assumed (see Equation 10). No differences in pharmacodynamic parameters are thus expected when peripheral elimination is included in the pharmacokinetic-pharmacodynamic model.

DATA ANALYSIS

Preliminary analyses

When performing parametric PK-PD modeling for a drug having more than one pharmacological entity, one has to derive the pharmacological concentration to which the effect will be linked. For mivacurium, modeling has been carried out with the underlying assumption that the pharmacological concentration is the sum of the *trans trans* and *cis trans* only. Hence, the pharmacological dose is the sum of the respective doses of *trans trans* and *cis trans* administered to the patients. These assumptions were justified on the following grounds. First, the *cis cis* isomer accounts for only 6 % of the total administered dose and second, its potency in animals is about tenfold smaller than that of the two equipotent isomers⁹. The negligible contribution of the *cis cis* isomer was further supported by the return of neuromuscular tension to baseline values despite persistent plasma concentrations. Therefore, the *cis cis* isomer was not believed to contribute enough to the pharmacological concentration to alter the relationship between the plasma concentration and effect.

Before adding the plasma concentrations of the *trans trans* and *cis trans* isomers, it was necessary to confirm that the pharmacokinetic parameters derived individually for each isomer were not different from those derived when using the pharmacological concentration. The following equations were used to calculate V_1 and V_2

$$V_1 = \frac{\text{Dose}}{A + B} \quad (\text{Equation 8})$$

$$V_2 = V_1 + V_1 \cdot \frac{k_{12}}{E_2} \quad (\text{Equation 9})$$

The respective values (\pm SD) for V_1 (0.023 ± 0.010 , 0.021 ± 0.008 and 0.024 ± 0.011) and V_2 (0.018 ± 0.008 , 0.014 ± 0.006 and 0.016 ± 0.007 L/kg) for the *trans trans*, *cis trans* and the sum of *trans trans* and *cis trans*, respectively, were not significantly different. Similarly, no significant differences were found for the fast distribution and elimination rate constants.

Pharmacokinetic analysis

A two-compartment model was fitted to the pharmacological plasma concentration-time profiles of mivacurium, atracurium and doxacurium using the WinNonlin software¹⁷. The two-compartmental model was selected after standard verification of its adequacy using different statistical parameters *e.g.* AIC value, F-test and the coefficient of variation of the parameter's mean estimate. As demonstrated earlier in this manuscript, the presence of peripheral elimination cannot influence the estimation of PK-PD parameters and therefore, the pharmacokinetic analysis was conducted using the traditional two-compartmental model in which elimination occurs only from the central

compartment. A weight of $1/Y_{\text{predicted}}^2$ was used when fitting the model to plasma data. The following pharmacokinetic parameters were derived for each patient: A, B, α , β , k_{12} , k_{21} , k_{20} as well as the different volume terms (V_1 and V_2). As different initial parameters may yield different parameter estimates, a duplicate analysis was always performed to rule out any potential bias.

In view of mivacurium's short elimination half-life, an extensive blood sampling was deemed essential after the administration of an intravenous bolus⁶. As the intravascular mixing phase was well characterized, it was possible to select the plasma concentration immediately following the peak concentration (approximately at 0.75 minutes) as the first time point to be used in the pharmacokinetic modeling. Although blood samples were also collected extensively following the administration of doxacurium, the pharmacokinetics of this model drug was derived using limited sampling data only (e.g. 0.92, 1.92 minutes) to mimic the sampling schedule used in the atracurium study. No statistically significant differences were found between doxacurium pharmacokinetic parameters whether derived from limited or extensive sampling.

For each patient, derived pharmacokinetic parameters were then used to simulate the pharmacological concentration in the central (C_1) and peripheral (C_2) compartments at various times to adequately cover the onset and recovery of the pharmacodynamic effect. The peripheral concentrations were calculated using the following equation

$$C_2 = \frac{X_0 \cdot k_{12}}{V_2 \cdot (\beta - \alpha)} (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) \quad (\text{Equation 10})$$

where V_2 is derived from the volume of distribution at steady state (V_{ss})⁵.

NEUROMUSCULAR BLOCK

The degree of neuromuscular block was expressed as the percentage of twitch height depression relative to the baseline value obtained immediately before the injection of the model drug. When train-of-four stimulation was used, only the first twitch (T_1) was considered, giving comparable results to those obtained with single twitch stimulation¹⁸.

PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC MODELING

A parametric link model was used to derive the equilibrium rate constant (k_{eo}) between the driving compartment (central for central link and peripheral for peripheral link) and the effect compartment while keeping constant the pharmacokinetic parameters. It is generally recognized that more reliable estimates of the pharmacokinetic parameters are obtained from drug concentrations alone, because these are more precise and easier to obtain than measures of drug effect¹⁹. The effect compartment concentration at 50 % block (EC_{50}) and the slope factor (γ) were determined using the sigmoid E_{max} model²⁰. The WinNonlin program was also used to fit the PK-PD model to the data using a weight of 1. Again, as different initial parameters may yield different parameter estimates, a duplicate analysis was always performed to rule out any potential bias.

STATISTICAL ANALYSIS

In the preliminary analyses, the pharmacokinetic parameters (V_1 , V_2 , $t_{1/2}$, α and β) obtained for the pharmacological concentration of mivacurium were compared to those obtained individually for each isomer using a One Way ANOVA. The parameters resulting from the peripheral and central link models were compared by use of paired

Student *t* test. In absence of homoscedasticity, a Kruskal Wallis ANOVA on Ranks or a Wilcoxon Signed Rank Test was performed. The level of statistical significance was fixed at 5 % ($p < 0.05$).

RESULTS

For each model drug, the concentration-time profiles in the different compartments were simulated using each patient's measured plasma concentrations. Profiles obtained for representative patients are illustrated in Figure 2 (upper panel). For the purpose of illustration, the simulations in the different compartments were obtained from the time of administration to complete recovery of neuromuscular block only. As expected, both central and peripheral curves cross at time of steady-state after which time the concentration gradient is reversed. For all model drugs, central and peripheral concentrations decline in parallel during the β phase in a state of quasi-equilibrium.

Individual and mean pharmacokinetic (PK) and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) parameters obtained for both the central and peripheral link models are presented for each model drug in Table I. Values of Akaike's information criterion (AIC) used to compare the adequacy of each link model are also presented. The slopes of the terminal elimination phase presented herein are similar to those previously reported by our group but using a non compartmental PK analysis⁶⁻⁸. It is noteworthy that the relationship between the micro rate constants of mivacurium differs qualitatively from that of the two other model drugs. In fact, while k_{12} is generally faster than k_{10} for atracurium and doxacurium, the opposite prevails for mivacurium. A similar trend is observed for the relationship between k_{12} and k_{21} .

When PK-PD modeling is performed for mivacurium, k_{eo} is found to be slower than β for either the central or the peripheral link model (Table I). In fact, in both models, effect compartment concentrations persist longer than the central and peripheral concentrations and decrease with a slower rate. This is particularly true for the central link model where a plateau is observed (Figure 2). It is worth mentioning that a different profile is observed for patient 7 in whom mivacurium showed an exceptionally long half-life. In that patient, the k_{eo} derived with the peripheral link is faster than β . When applying the central link model to mivacurium data, unreliable parameter estimates were obtained in 3 out of 8 patients. In fact, the coefficients of variation were so high (between 400 and 3000 %) that the 95 % confidence interval most probably included the zero value. It was however possible to derive precise estimates of PK-PD parameters for every patient when using the peripheral link model. The adequacy of the peripheral link model was also supported by significantly lower AIC values ($p = 0.015$). Unsurprisingly, the $t_{1/2}k_{eo}$ values derived for the peripheral link model were significantly lower than those derived for the central link model with mean values of 7 and 41 minutes, respectively.

When a peripheral link model is applied to atracurium, k_{eo} is always faster than α (Table I) and the effect compartment concentrations parallel almost the entire peripheral concentration-time curve (Figure 2). With a central link, the effect compartment concentrations do not parallel the entire central concentration-time curve but only the terminal portion (not shown in the figure) and derived k_{eo} values are comprised between α and β . For patient 3, parameters could not be derived when using the peripheral link

model because the peripheral hysteresis was clockwise. In this case, using a peripheral link model would have resulted in a model misspecification. When using the peripheral link model for patient 6, PK-PD parameter estimates were associated with higher coefficients of variation; probably because the peripheral hysteresis was almost inexistent. In most cases, the AIC value was lower with the central link model in comparison with the peripheral link model. A significant difference was found between the $t_{1/2}k_{e0}$ derived with the peripheral and central link models with mean values of 1.5 and 11 minutes, respectively.

When PK-PD models are applied to doxacurium, k_{e0} exhibits a similar pattern as that observed for atracurium with regards to α and β . However, the effect compartment concentration-time curves resulting from either the central or peripheral link models are almost not distinguishable from that of the peripheral concentration-time curve (Figure 2). Using the peripheral link model, no parameters could be derived for 3 patients since the peripheral hysteresis was clockwise. As previously mentioned for atracurium when using the peripheral link model, higher coefficients of variation were also noted for patient 7 where no peripheral hysteresis could be observed. There was a trend towards lower AIC values with the peripheral link model compared to the central link model. The mean $t_{1/2}k_{e0}$ obtained for doxacurium when using a peripheral link model is considerably lower (0.85 minute) than the one for the central link model (15 minutes). However, because of the large inter-patient variability (range: 0.14-2.18) observed when applying a peripheral link model, the level of significance is not reached.

Although important differences in k_{eo} were noticed between both linking models, the prediction of the neuromuscular blockade for each model drug was not significantly different, as shown in the lower panel of Figure 2.

Figure 3 shows the central and peripheral hystereses along with their respective predicted sigmoid curve for each representative patient. It can be seen that as the elimination half-life gets longer *i.e.* from mivacurium to doxacurium, the area enclosed within the peripheral hysteresis loop decreases considerably compared to the central hysteresis. For each model drug, the descendant branches of the central and peripheral hystereses always decline in parallel. For mivacurium, the predicted sigmoid curve was found to lie in the middle of the hysteresis whatever linking model was applied. For atracurium and doxacurium, the sigmoid was closer to the descendant branch for the central link model and almost superimposed to the descendant branch for the peripheral link.

In contrast to what was observed for atracurium and doxacurium, the sigmoidal curve of mivacurium was consistently shifted to the right when using a peripheral link. Accordingly, the concentration required for 50 % block (EC_{50}) was increased significantly for mivacurium but remained unchanged for atracurium and doxacurium (Table I). Using the peripheral link model, the steepness (γ) of the sigmoidal curve is decreased significantly for all model drugs.

DISCUSSION

As previously mentioned by Colburn, one should always fit data by successively assuming that the effect comes from either the central or each of the peripheral compartments before using any PK-PD model to extrapolate beyond the observed data³. By doing that, the potential pitfall of using an inappropriate model is avoided. For the three model drugs, the presence of a marked hysteresis when the effect is plotted against the central concentrations suggests that the effect compartment is deeper than the central compartment. However, in some cases for atracurium and doxacurium, the peripheral hysteresis was almost inexistent rendering the effect compartment superfluous. This finding is consistent with the quasi-instantaneous parallelism between the peripheral concentrations and the effect compartment concentrations derived by the peripheral link.

For mivacurium, the area enclosed by the hysteresis loop when using a peripheral link model does not seem to be decreased as for the other two model drugs. In fact, mivacurium peripheral concentrations reach values almost as high as those observed in plasma. As a result, a large proportion of mivacurium peripheral hysteresis is not comprised within the central hysteresis. One might argue that this could simply be the result of a systematic overestimation of mivacurium peripheral concentrations. However, we have recently shown that taking into account peripheral elimination in a compartmental PK model, does not affect the estimation of the peripheral concentrations of the drug⁵. Therefore, peripheral elimination is not likely to explain that observation.

Another peculiarity that adds to the complexity of mivacurium pharmacokinetics relates to the distribution equilibrium between central and peripheral compartments.

Distribution and elimination are competing processes for removal of drug from the central compartment. For drugs having a longer elimination half-life such as doxacurium, atracurium and the *cis cis* isomer of mivacurium, the distribution is rapid compared to the elimination and little drug is lost before reaching distribution equilibrium. In contrast, the elimination of the active isomers of mivacurium is extremely rapid and much drug is lost during the intravascular mixing phase⁶. Therefore, the nature itself of mivacurium *i.e.* its extremely short elimination half-life might account for the underestimation of the volume of distribution as discussed in a previous report⁵. This could in turn result in an overestimation of the peripheral concentrations.

The most striking difference between the PK-PD parameters estimated by each linking model pertains to k_{e0} . For most muscle relaxants (atracurium, doxacurium and *cis*-atracurium)^{7,8,21}, the k_{e0} obtained using a central link model lies between the fastest (α) and the slowest (β) hybrid constant and the term associated with the latter *i.e.* the terminal elimination rate constant, becomes limiting. Indeed, the exponential term including the fastest rate constant will approach zero with time and thereafter only the one including the slowest rate constant will persist. This probably explains why the sigmoid curves for atracurium and doxacurium are closer to the descendant branch of their hysteresis loop (Figure 3). This effect is even more pronounced when a peripheral link model is used since k_{e0} is faster than both hybrid constants.

Although applying the peripheral link model to mivacurium will result in a faster k_{e0} , it remains slower than β and therefore the limiting rate constant. This situation is

analogous with that pertaining between k_a and k_{el} after oral administration of drugs having a very rapid elimination half-life, with the exception that the elimination rate is determined independently in a two-step PK-PD approach. The fact that the input into the effect compartment is the limiting rate constant for mivacurium explains why the effect compartment concentrations persist and, in the case of the central link, will not parallel the driving compartment concentrations. An additional evidence is provided by the fact that the peripheral and central sigmoid curves of mivacurium are located approximately halfway between the ascendant and descendant branches of the hysteresis loop (Figure 3), contrasting with the other model drugs. This observation reemphasizes that, for mivacurium, the elimination rate constant is not the limiting rate constant.

The increase in k_{e0} observed when using the peripheral link model is generally associated with a decrease in the amplitude of the peripheral hysteresis loop. In the doxacurium group, not only the area enclosed by the peripheral hysteresis is almost collapsed, but the hysteresis becomes clockwise in some patients, suggesting a model misspecification. For these patients, it becomes unjustified to use an effect compartment as a sigmoid E_{max} model can be applied directly to peripheral concentrations. In fact, when doing so for all patients in the doxacurium group, the EC_{50} values obtained (mean value \pm SD: 129 ± 50 ng/ml) do not significantly differ from that obtained using a central link model (126 ± 42 ng/ml). Hence, our findings indicate that for drugs having a long elimination half-life, the kinetics of peripheral and effect compartment concentrations does not differ significantly whatever link model is used. This further supports the adequacy of deriving peripheral concentrations.

In conclusion, our results indicate that a peripheral link model enables PK-PD modeling of mivacurium data in all subjects with more precision in the PK-PD parameter estimates and a better fitting of the effect data when compared to the central link model; for these reasons, a peripheral link model should be preferred.

**ACKNOWLEDGMENTS**

This research was supported by the Medical Research Council of Canada. A MRC-PMAC studentship was awarded to Julie Laurin.

APPENDIX 1 (Central link model)

For a two-compartmental model where elimination occurs from both the central and peripheral compartments.

When the effect compartment is linked with the central compartment, the rate of change in the amount of drug in the effect compartment (X_e) is described by the following differential equation:

$$\frac{dX_e}{dt} = k_{1e}X_1 - k_{eo}X_e \quad (1)$$

We have,

$$X_1 = X_0 \left[\frac{(\alpha - k_{20} - k_{21})e^{-\alpha t}}{(\alpha - \beta)} + \frac{(k_{20} + k_{21} - \beta)e^{-\beta t}}{(\alpha - \beta)} \right] \quad (2)$$

After replacing X_1 and integration, we get:

$$X_e = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-k_{eo}t} \quad (3)$$

where

$$A = \frac{X_0 k_{1e} (k_{21} + k_{20} - \alpha)}{(\beta - \alpha)(k_{eo} - \alpha)} \quad (4)$$

$$B = \frac{X_0 k_{1e} (k_{21} + k_{20} - \beta)}{(\alpha - \beta)(k_{eo} - \beta)} \quad (5)$$

and

$$C = \frac{X_0 k_{1e} (k_{21} + k_{20} - k_{eo})}{(\alpha - k_{eo})(\beta - k_{eo})} \quad (6)$$

APPENDIX 2 (Peripheral link model)

For a two-compartmental model where elimination occurs from both the central and peripheral compartments.

When the effect compartment is linked with the peripheral compartment, the rate of change in the amount of drug in the effect compartment (X_e) is described by the following differential equation:

$$\frac{dX_e}{dt} = k_{2e}X_2 - k_{eo}X_e \quad (7)$$

We have,

$$X_2 = X_0 \left[\frac{k_{12}}{(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} - \frac{k_{12}}{(\beta - \alpha)} e^{-\beta t} \right] \quad (8)$$

After replacing X_2 and integration, we get:

$$X_e = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-k_{eo}t} \quad (9)$$

where

$$A = \frac{X_0 k_{2e} k_{12}}{(\alpha - \beta)(\alpha - k_{eo})} \quad (10)$$

$$B = \frac{X_0 k_{2e} k_{12}}{(\alpha - \beta)(k_{eo} - \beta)} \quad (11)$$

and

$$C = \frac{X_0 k_{2e} k_{12}}{(\alpha - \beta)(\beta - k_{eo})} \quad (12)$$

REFERENCES

- ¹ G. Levy, M. Gibaldi and W. J. Jusko. Multicompartment pharmacokinetic models and pharmacological effects. *J. Pharm. Sci.* **58**:422-424 (1969)
- ² L. B. Sheiner, D. R. Stanski, S. Vozech, R. D. Miller and J. Ham. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics : Application to *d*-tubocurarine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **25**:358-371 (1979)
- ³ W. A. Colburn. Simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **9**:367-388 (1981)
- ⁴ D. M. Fisher, P. C. Canfell, M. R. Fahey, J. I. Rosen, S. M. Rupp, L. B. Sheiner and R. D. Miller. Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* **65**:6-12 (1986)
- ⁵ J. Laurin, F. Nekka, F. Donati and F. Varin. Assuming peripheral elimination: Its impact on the estimation of pharmacokinetic parameters of muscle relaxants. Submitted to *J. Pharmacokin. Biopharm.*
- ⁶ M. Lacroix, F. Donati and F. Varin. Pharmacokinetics of mivacurium isomers and their metabolites in healthy volunteers after intravenous bolus administration. *Anesthesiology* **86**:322-330 (1997)
- ⁷ F. Donati, S. S. Gill, D. R. Bevan, J. Ducharme, Y. Theoret and F. Varin. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium with and without previous suxamethonium administration. *Br J Anaesth.* **66**:557-561 (1991)

- ⁸ Y. Zhu, G. Audibert, F. Donati and F. Varin. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of doxacurium: effect of input rate. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **25(1)**: 23-37 (1997)
- ⁹ R. B. Maehr, M.R. Belmont, D. L. Wray, J. J. Savarese and W. B. Wastila. Autonomic and neuromuscular effects of mivacurium and its isomers in cats (Abstract) *Anesthesiology* **75 (suppl)**:A772 (1991)
- ¹⁰ C. A. Lien, V. D. Schmith, P.B. Embree, M.R. Belmont, W. A. Wargin and J. J. Savarese. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* **80**:1296-1306 (1994)
- ¹¹ D. R. Cook, J. A. Freeman, A. A. Lai, Y Kang, R. L. Stiller, S. Aggarwal, J. C. Harrelson, R. M. Welch and B. Samara. Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth.* **69**:580-585 (1992)
- ¹² W. C. Ummenhofer, S. M. Brown and C. M. Bernards. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase are expressed in the spinal meninges of monkeys and pigs. *Anesthesiology* **88**:1259-1265 (1998)
- ¹³ D. L. Dresner, S. J. Basta, H. H. Ali, A. F. Schwartz, P. B. Embree, W. A. Wargin, A. A. Lai, K. A. Brady and J. J. Savarese. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium in young and elderly patients during isoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* **71**:498-502 (1990)

- ¹⁴ M. Lacroix, T. M. Tu, F. Donati and F. Varin. High-performance liquid chromatographic assays with fluorometric detection for mivacurium isomers and their metabolites in human plasma. *J. Chromatogr B.* **663**:297-307 (1995)
- ¹⁵ F. Varin, J. Ducharme, J. G. Besner and Y. Theoret. Determination of atracurium and laudanosine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **435**:319-327 (1990)
- ¹⁶ L. P. Garipey, F. Varin, F. Donati, Y. Salib and D. R. Bevan. Influence of aging on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium. *Clin. Pharmacol. Ther.* **53**:340-347 (1993)
- ¹⁷ Scientific Consulting Inc. WinNonlin 1995
- ¹⁸ H. H. Ali and J. J. Savarese. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* **45**:216-249 (1976).
- ¹⁹ N. H. G. Holford and L. B. Sheiner. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmac. Ther.* **16**:143-166 (1982)
- ²⁰ N. H. G. Holford and L. B. Sheiner. Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokin.* **6**:429-453 (1981)
- ²¹ T-V Tran, P. Fiset and F. Varin. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium after a short infusion in patients under propofol anesthesia. *Anesth Analg* **87**:1158-1163(1998)

Table 1: Individual and mean pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters

	Central link							Peripheral link					
	alpha min ⁻¹	beta min ⁻¹	k ₁₀ min ⁻¹	k ₁₂ min ⁻¹	k ₂₁ min ⁻¹	k _{eo} min ⁻¹	EC ₅₀ ng/ml	γ	AIC	k _{eo} min ⁻¹	EC ₅₀ ng/ml	γ	AIC
Mivacurium													
1	1.9160	0.3611	1.4363	0.3591	0.4817	0.0121 (2.4)	41 (2.1)	23.9 (4.9)	154	0.0673 (2.4)	113 (1.5)	4.4 (4.5)	148
2	2.8039	0.3411	2.4674	0.2900	0.3876	0.4623 ^a (2925)	194 ^a (2753)	0.03 ^a (1758)	216	0.0757 (3.4)	200 (2.0)	5.0 (6.5)	134
3	2.0794	0.5299	1.7128	0.2531	0.6433	0.6585 ^a (715)	199 ^a (504)	0.11 ^a (405)	225	0.0817 (5.5)	139 (3.8)	4.7 (8.0)	148
4	2.1229	0.3450	1.5273	0.4611	0.4795	0.0159 (6.3)	50 (6.0)	16.6 (12.2)	163	0.0865 (5.2)	87 (4.6)	3.6 (9.6)	155
5	1.4481	0.2320	1.0333	0.3217	0.3251	0.0176 (3.1)	73 (2.5)	17.6 (7.0)	162	0.1009 (2.9)	158 (1.7)	3.4 (5.4)	151
6	2.3729	0.4366	1.9412	0.3347	0.5338	0.4512 ^a (2355)	197 ^a (2309)	0.06 ^a (1730)	258	0.0611 (3.6)	163 (2.2)	5.5 (6.4)	167
7	0.6919	0.1167	0.5926	0.0797	0.1363	0.0216 (2.5)	68 (1.8)	9.8 (6.4)	187	0.1893 (2.4)	71 (1.9)	2.5 (4.5)	171
8	1.0693	0.1919	0.8780	0.1495	0.2337	0.0169 (3.4)	50 (2.9)	22.7 (8.5)	234	0.1468 (2.0)	112 (1.4)	3.9 (4.4)	195
Mean	1.8131	0.3193	1.4486	0.2811	0.4026	0.0168	57	18.1	193	0.1012	130	4.1	159
SD	0.6986	0.1341	0.6080	0.1205	0.1660	0.0034	14	5.6	43	0.0445	43	1.0	19
Atracurium													
1	0.2981	0.0363	0.1452	0.1147	0.0745	0.0560 (0.8)	346 (0.5)	7.4 (2.4)	85	0.5000 (24.6)	250 (12.3)	2.5 (19.1)	158
2	0.4771	0.0441	0.2309	0.2309	0.1493	0.0926 (1.8)	460 (0.9)	4.5 (3.9)	60	0.5000 (15.3)	449 (4.6)	2.5 (13.6)	97
3	0.1969	0.0275	0.0965	0.0718	0.0561	0.0614 (2.5)	241 (1.7)	4.3 (5.8)	92	b	b	b	b
4	0.4813	0.0359	0.1403	0.2538	0.1230	0.0683 (1.9)	443 (0.9)	6.7 (5.6)	120	0.4925 (4.6)	461 (1.2)	3.4 (5.0)	115
5	0.4950	0.0365	0.1448	0.2619	0.1247	0.0621 (1.5)	492 (0.9)	8.7 (4.0)	89	0.3727 (5.0)	575 (1.4)	3.8 (5.5)	100
6	0.2462	0.0262	0.0932	0.1099	0.0693	0.0609 (2.6)	510 (1.5)	3.4 (5.1)	97	0.5000 (33.6)	493 (6.1)	1.4 (22.1)	131
7	0.3280	0.0269	0.1057	0.1656	0.0836	0.0524 (4.1)	392 (3.6)	7.2 (7.1)	77	0.4222 (11.7)	338 (6.2)	3.1 (9.4)	77
Mean	0.3604	0.0334	0.1238	0.1727	0.0972	0.0648	412	6.0	89	0.4646	428	2.8	113
SD	0.1232	0.0067	0.0241	0.0769	0.0349	0.0132	94	2.0	18	0.0544	116	0.8	29
Doxacurium													
1	0.2201	0.0101	0.0420	0.1354	0.0528	0.0407 (2.8)	62 (1.8)	5.2 (6.7)	119	0.7372 (6.2)	61 (1.2)	3.9 (3.6)	95
2	0.3921	0.0101	0.0558	0.2755	0.0708	0.0816 (2.5)	155 (1.4)	4.9 (4.8)	115	b	b	b	b
3	0.2099	0.0083	0.0516	0.1330	0.0336	0.0474 (2.4)	102 (1.4)	5.3 (5.8)	83	b	b	b	b
4	0.5544	0.0070	0.0802	0.4323	0.0484	0.0397 (1.2)	108 (0.7)	19.8 (8.0)	61	0.7268 (2.7)	117 (0.2)	10.1 (2.7)	40
5	1.2413	0.0089	0.1699	1.0153	0.0651	0.0302 (3.8)	111 (2.7)	12.5 (19.0)	147	0.1394 (2.2)	112 (1.0)	4.9 (3.8)	90
6	0.2719	0.0066	0.0430	0.1938	0.0418	0.0292 (1.8)	175 (1.1)	11.1 (7.4)	95	0.2761 (4.5)	194 (0.8)	5.1 (4.7)	80
7	0.3430	0.0087	0.0725	0.2378	0.0414	0.0388 (1.3)	105 (0.6)	11.2 (4.6)	76	2.1827 (16.3)	107 (0.4)	9.8 (3.5)	73
8	0.1641	0.0083	0.0338	0.0985	0.0401	0.0517 (2.3)	186 (1.2)	5.0 (4.9)	88	b	b	b	b
Mean	0.4246	0.0085	0.0686	0.3152	0.0493	0.0462	126	9.4	98	0.8124	118	6.7	76
SD	0.3527	0.0013	0.0438	0.3021	0.0130	0.0176	42	5.3	28	0.8110	48	2.9	22

Values in parentheses represent the parameter's coefficient of variation

a : Values excluded from summary statistics and pairwise comparisons

b : Clockwise fissural hysteresis

§ : p < 0.05; Pairwise comparisons were carried out only for patients having data with both linking models

LEGENDS OF FIGURES

Figure 1: Schematic representation of the body as an open two compartment system. Elimination is assumed to occur exclusively from the central compartment with either a central (*model A*) or a peripheral (*model B*) link model *or* from both the central and peripheral compartments with either a central (*model C*) or a peripheral link model (*model D*).

Figure 2: *Upper panel:* Observed and simulated concentration-time profiles for each model drug in various compartments (central, peripheral and effect compartments) using either a central or a peripheral link model. For mivacurium, the pharmacological concentration is represented by the sum of the *trans trans* and *cis trans* isomers. *Lower panel:* Predicted and observed neuromuscular block-time profiles for each model drug.

Figure 3: Central and peripheral concentration-effect anticlockwise hysteresis and the corresponding effect compartment concentration-effect sigmoidal curve for each model drug.

Figure 1

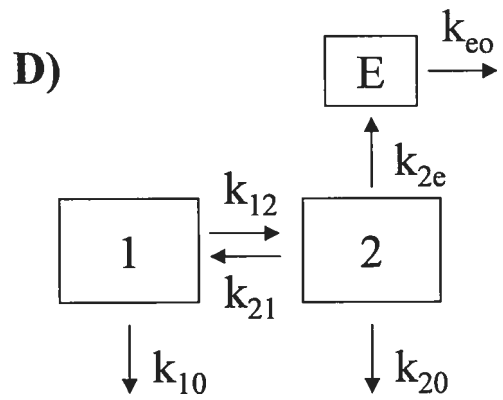
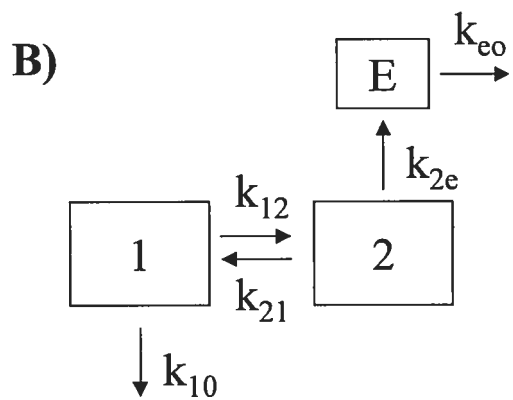
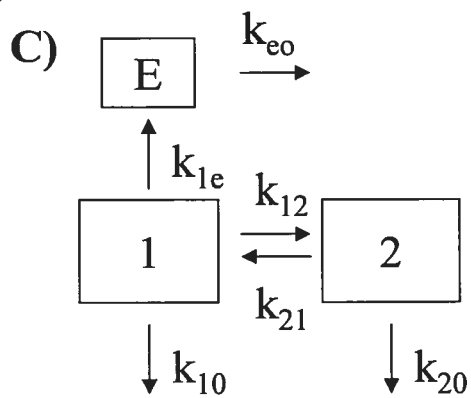
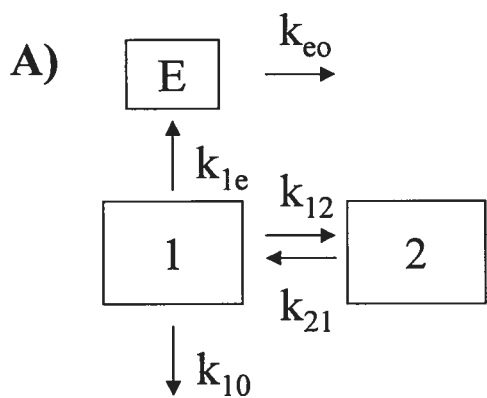


Figure 2

Mivacurium

Atracurium

Doxacurium

- Simulated central concentrations
- Effect comp. concentrations (central link)
- Simulated peripheral concentrations
- Effect comp. concentrations (peripheral link)
- Observed plasma concentrations

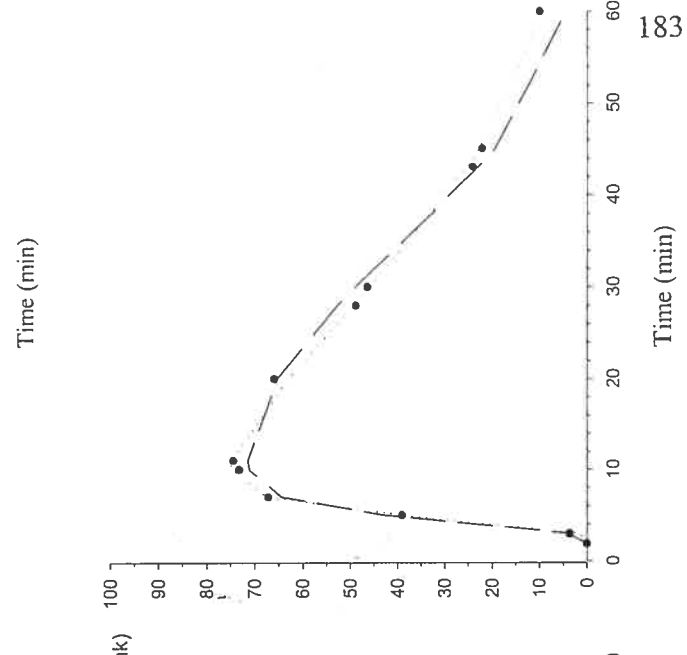
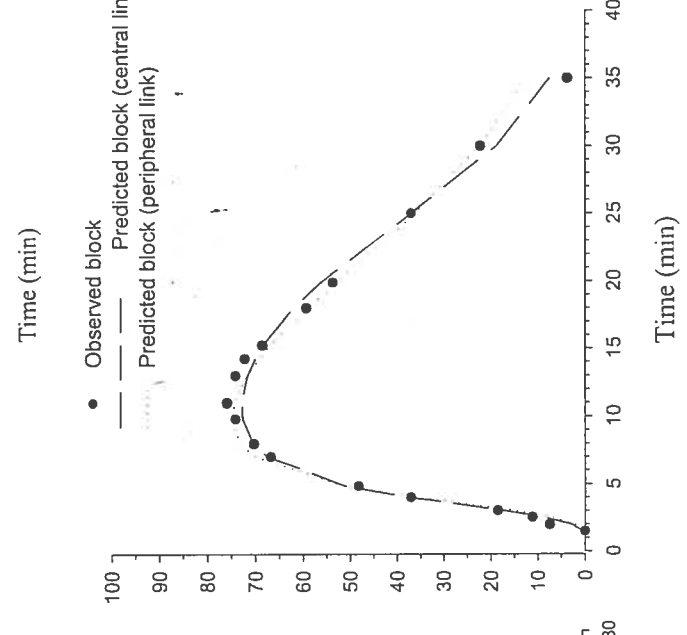
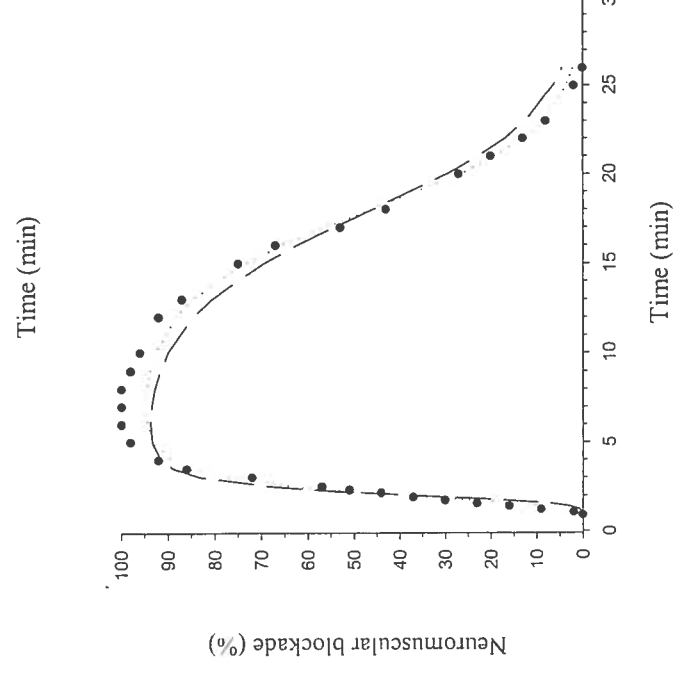
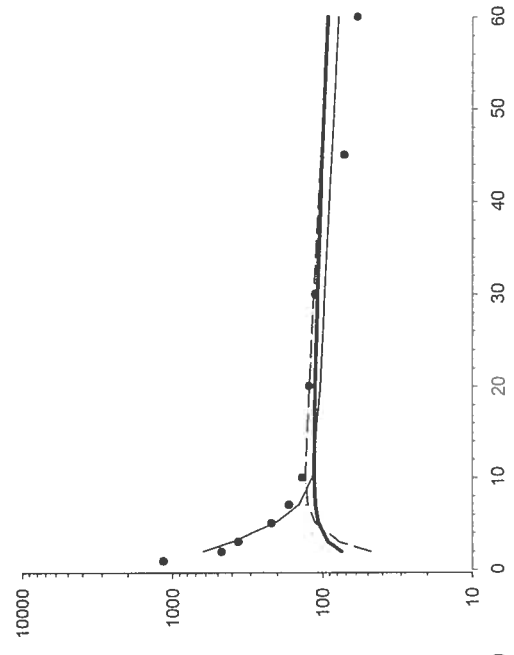
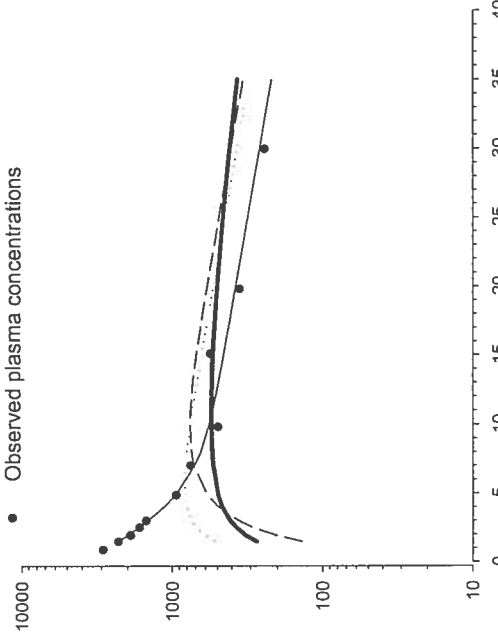
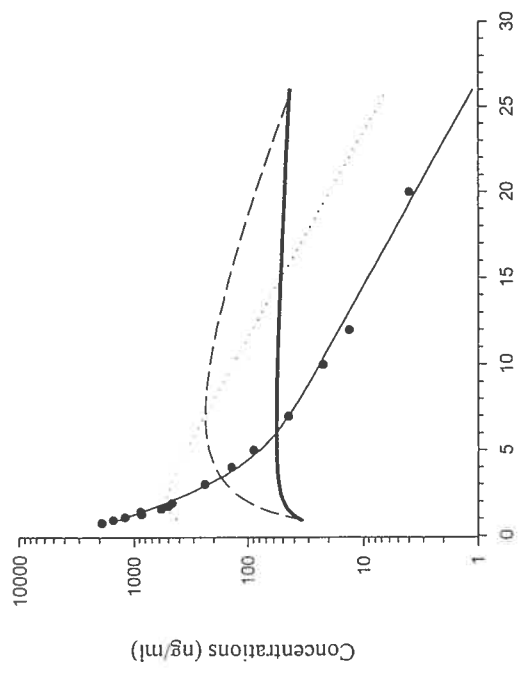
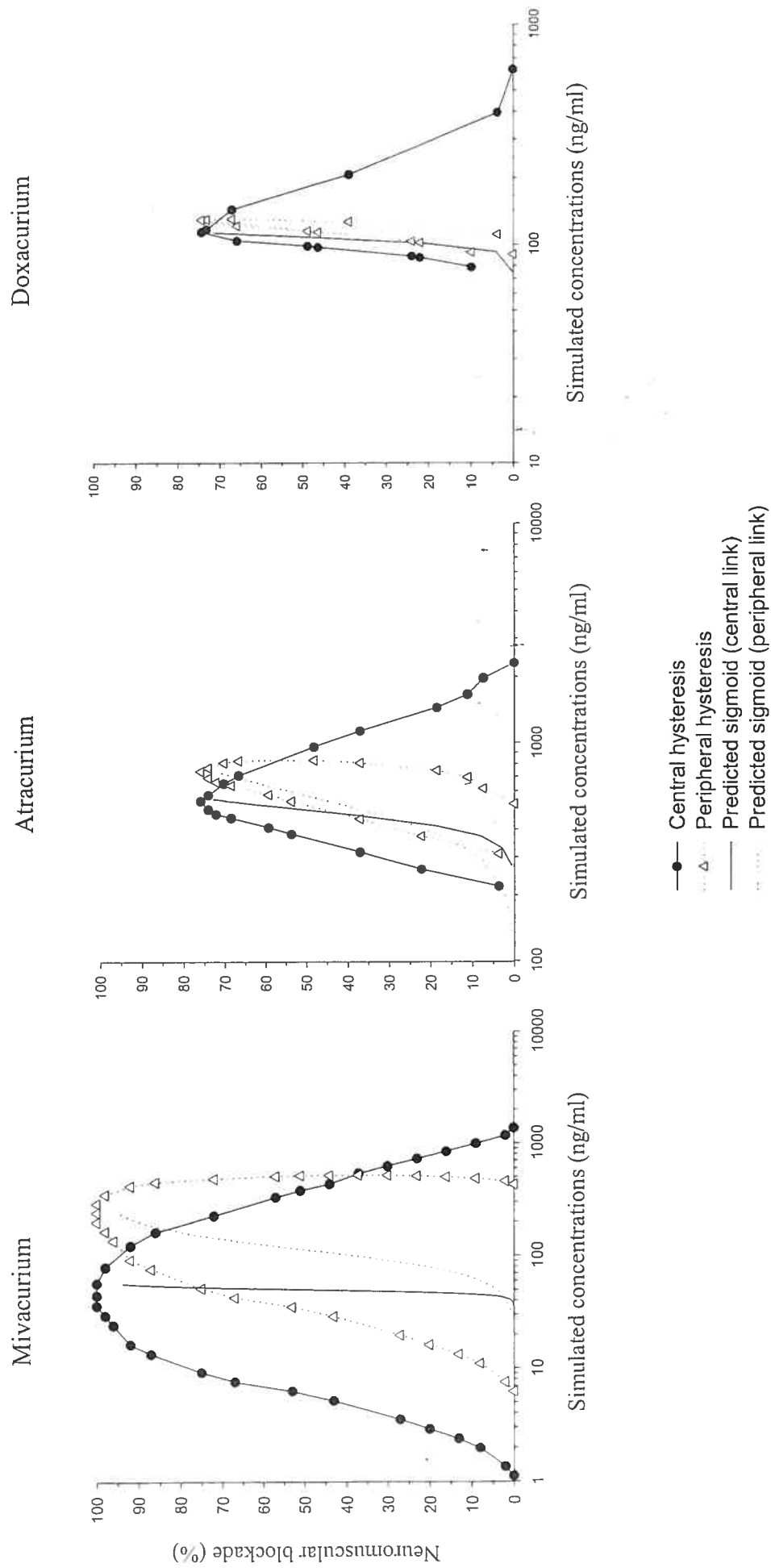


Figure 3



- Central hysteresis
- △ Peripheral hysteresis
- Predicted sigmoid (central link)
- · - · - Predicted sigmoid (peripheral link)


4.4 MANUSCRIT NO. 4: PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF MIVACURIUM IN YOUNG AND ELDERLY ADULT PATIENTS AFTER INTRAVENOUS BOLUS ADMINISTRATION (SOUMIS À ANESTHESIOLOGY)

Julie Laurin, B. Pharm.¹, François Donati, M.D. Ph.D.², France Varin, B.Pharm. Ph.D.³

1. Ph.D. Candidate
Faculté de Pharmacie
Université de Montréal
2. Professor
Département d'Anesthésiologie, Faculté de Médecine
Université de Montréal
3. Professor
Faculté de Pharmacie
Université de Montréal

Correspondence should be addressed to:

Dr. France Varin
Faculté de Pharmacie
Université de Montréal
2900 boul. Edouard Montpetit
C.P. 6128, Succursale Centre-Ville
Montréal (Québec)
H3C 3J7
Canada
Tel : (514) 343-7016
Fax : (514) 343-5735



The work was performed at the Faculté de Pharmacie, Université de Montréal and Department of Anesthesia, Royal Victoria Hospital

Funding: This research was supported by the Canadian Institutes of Health Research (MA-10274) and the Glaxo Wellcome Company. A CIHR-Rx&D studentship was awarded to Julie Laurin.

Acknowledgment: The authors would like to thank Johanne Couture for her technical assistance.

Abbreviated Title: Mivacurium concentration-effect relation in young and elderly adult patients

Summary Statement: The concentration-effect relation of mivacurium is not altered in the elderly patients.

ABSTRACT

Background: The reported increase in the duration of action of mivacurium in the elderly could not be explained by changes in pharmacokinetics. Furthermore, the presence of a significant arteriovenous gradient in the forearm requires a pharmacokinetic model that includes peripheral elimination. Therefore, the two objectives of this study were to investigate the concentration-effect relation of mivacurium in young and elderly adult patients and to determine the relative contribution of peripheral elimination to its overall elimination.

Methods: Eight young and eight elderly ASA physical status I or II adult patients received 0.15 mg/kg mivacurium chloride during a fentanyl-thiopental-nitrous oxide anesthetic. The mechanical response of the adductor pollicis was recorded. Arterial blood samples were collected every 10 sec for 2 min and at frequent intervals for 4 h thereafter. The pharmacokinetic parameters of each isomer of mivacurium were derived assuming either central elimination (*cis cis*) or central and peripheral elimination (*trans trans* and *cis trans*). Noncompartmental pharmacokinetic analysis was conducted for the monoester metabolites. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model including a peripheral link was applied to mivacurium pharmacological concentrations (sum of *trans trans* and *cis trans*).

Results: The pharmacokinetic parameters of all three mivacurium isomers proved to be similar in young and elderly adult patients as was the concentration-effect relation of the active moieties. In contrast, the systemic exposure to the monoester metabolites was increased in elderly patients. Our pharmacokinetic approach indicates that muscle tissue

would only account for half of the metabolic clearance of the two active isomers of mivacurium in the peripheral compartment.

Conclusions: Aging does not affect the disposition and pharmacological effect of mivacurium. Peripheral elimination explains 40% of the overall body clearance of the two active isomers of mivacurium.

INTRODUCTION

Many physiological changes occurring with age may influence the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of neuromuscular blocking agents. Elimination can be impaired by aging as a result of reduced blood perfusion to both the liver and the kidneys, together with a reduction in liver size and a significant loss of functional nephrons^{1,2,3}. For example, plasma clearance was reduced and duration of action prolonged in elderly patients receiving doxacurium⁴, pancuronium^{5,6}, vecuronium^{7,8} and rocuronium^{9,10,11}. When drug elimination is not influenced by renal or hepatic function, as for cis-atracurium, aging does not affect the duration of action and plasma clearance^{12,13}. The pharmacodynamics of mivacurium has been determined in elderly patients following a continuous infusion^{14,15}. In these two studies, the duration of action of mivacurium has been reported to be increased by approximately 30% in the elderly. Furthermore, this pharmacodynamic finding cannot be explained by changes in pharmacokinetics since clearance and elimination half-life of the three isomers were similar in young adult and elderly patients¹⁴.

Mivacurium active isomers (*trans trans* and *cis trans*) are rapidly hydrolyzed by plasma cholinesterase to give primary (monoester and alcohol) and secondary (alcohol) metabolites¹⁶. Their in vitro rate of degradation¹⁷ was found to be faster than their in vivo elimination rate in young patients¹⁸. It was therefore hypothesized that the extravascular distribution of these isomers could delay their overall elimination¹⁷. Furthermore, a recent report demonstrated that as much as 40% of these isomers are

hydrolyzed during their passage through the forearm¹⁹. Thus, peripheral elimination has to be taken into account in the estimation of their pharmacokinetic parameters.

The two objectives of this study were to investigate the concentration-effect relation of mivacurium in young and elderly adult patients and to determine the relative contribution of peripheral elimination to its overall elimination.

MATERIALS AND METHODS

PATIENTS

The study protocol was approved by the Royal Victoria Hospital Ethics Committee (Montreal, Quebec, Canada). Written informed consent was obtained from each patient before entry in the study. Eight young adult patients (age range, 18 to 40) and eight elderly adult patients (age range, 65 to 85) classified ASA physical status I or II who were scheduled to undergo elective surgery in which the insertion of an arterial cannula was indicated participated in this study. The two groups of patients were recruited in a sequential manner, starting with the young adults. Recruitment of elderly adults started one year later. Patients showing any evidence of clinically significant psychiatric, neurological, neuromuscular, pulmonary, or cardiovascular disease, or clinically significant impairment of renal or hepatic function were excluded. Those taking medications known or suspected to affect neuromuscular function were also excluded from the study.

ANESTHESIA

Patients were premedicated, if necessary, with either diazepam (0.1-0.2 mg/kg given orally), lorazepam (0.05 mg/kg given intramuscularly), or midazolam (0.02-0.10 mg/kg given intravenously or intramuscularly). On arrival in the operating room, the ECG, oxygen saturation and blood pressure were monitored non-invasively. A radial artery was cannulated under local anesthesia. Electrodes were placed over the ulnar nerve of the contralateral arm, and a force transducer was applied to the corresponding thumb. Anesthesia was then induced with thiopental (2-10 mg/kg) and fentanyl (0.5-10 µg/kg) administered intravenously. Neuromuscular monitoring was started with single stimuli applied every 10 seconds. When baseline was stable, an intravenous dose of 0.15 mg/kg of mivacurium chloride (Mivacron®, Glaxo Wellcome) was given over 2 sec. Tracheal intubation was accomplished after mivacurium administration. Mechanical ventilation was instituted to keep end-tidal CO₂ within normal limits (30-35 mmHg). Anesthesia was maintained with nitrous oxide (50-70%) in oxygen. Additional doses of fentanyl or thiopental were given as needed to maintain an adequate level of general anesthesia. Isoflurane, 0.5-1.0 % end-tidal, was added only when recovery to 95% of initial twitch height was reached. The alveolar end-tidal concentrations of isoflurane were monitored and recorded at baseline and every 15 minutes following initiation of isoflurane administration. Patients were also observed carefully for physical signs indicating possible histamine release.

NEUROMUSCULAR MONITORING

Neuromuscular function was monitored by recording the evoked twitch tension of the adductor pollicis muscle in response to supramaximal single twitches (0.2 msec at 0.1 Hz) of the ulnar nerve at the wrist via surface electrodes. The resultant force of contraction of the adductor pollicis was measured using a force transducer (Grass FT-10, Grass Instrument Co., Quincy, Massachusetts, USA) and the transducer output was recorded on a polygraph. Neuromuscular function was monitored once the patient lost consciousness. The single twitch was chosen to monitor the onset phase to minimize the influence of the stimulation pattern on the pharmacodynamics. At 5 to 10% recovery of twitch height, the single twitch stimulation was changed to train-of-four stimulation (2 Hz for 2 sec every 10 sec) in order to describe more accurately the recovery period²⁰. When recovery was between 50 to 90%, either vecuronium or pancuronium was administered, if necessary, to maintain surgical relaxation and neuromuscular measurements were discontinued. At the end of the surgery, and only if deemed necessary, residual block was reversed with a mixture of edrophonium (0.25-1.00 mg/kg) and atropine (0.005-0.02 mg/kg).

BLOOD SAMPLING

Arterial blood samples were collected in heparin-coated Vacutainer tubes (Becton Dickinson, Canada) containing 0.1 mg of echothiophate iodide (a plasma cholinesterase inhibitor). The first arterial sample (5 ml) was taken before mivacurium chloride was administered. Starting at the time of mivacurium injection, and for 2 min thereafter, blood was allowed to flow freely out of the cannula into collecting tubes. The flow of

blood out of the cannula (dead space of 0.6 ml) was approximately 3 ml every 10 sec at normal arterial pressure. Tubes were changed every 10 sec and the time assigned to each sample was the midpoint of the interval over which the sample was drawn. Samples (3 ml) were then collected regularly at 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 and 240 min. Blood samples were kept on ice, centrifuged and the collected plasma frozen on dry ice and stored between -20 and -70°C until HPLC analysis.

ANALYSIS OF SAMPLES

Plasma concentrations of mivacurium isomers and their monoester metabolites were measured using a specific high-performance liquid chromatographic (HPLC) assay coupled with fluorometric detection developed in our laboratory²¹. A solid-phase extraction procedure allowed good recovery of mivacurium isomers and their monoesters metabolites. This assay proved to be sensitive (limit of quantitation: 3.9 ng/ml), reproducible, accurate and linear for the observed range of concentrations.

MODEL ASSUMPTIONS

For the pharmacokinetic modeling of *trans trans* and *cis trans* isomers, peripheral elimination had to be taken into account in view of a recent human study demonstrating that as much as 40% of these two isomers were hydrolyzed during their passage through the forearm¹⁹. Ignoring peripheral elimination (k_{20}) would result in an underestimation of Vd_{ss} , an exit-site dependent pharmacokinetic parameter²². In contrast, no extraction was observed for the less potent *cis cis* isomer. When drug elimination from the peripheral compartment is added to the two-compartment model, a fourth micro rate

constant (k_{20}) is introduced while the maximum number of solvable micro rate constants is three (usually k_{12} , k_{21} and k_{10}). As a result, one of the four rate constants has to be fixed in order to make the model identifiable. When doing the pharmacokinetic modeling of the *trans trans* and *cis trans* isomers, the mean *in vitro* degradation rate in human plasma derived recently by our group (*trans trans*: $k_{in\ vitro} = 0.803\ \text{min}^{-1}$; *cis trans*: $k_{in\ vitro} = 0.921\ \text{min}^{-1}$)¹⁷ was substituted for the elimination rate constant from the central compartment (k_{10}).

When performing parametric PK-PD modeling for a drug having more than one pharmacological entity, one has to derive the pharmacological concentration to which the effect will be linked. Since the *cis cis* isomer accounts for only 6% of the total administered dose and its potency in animals is about tenfold smaller than that of the two equipotent isomers (*trans trans* and *cis trans*)²³, PK-PD modeling has been carried out with the underlying assumption that mivacurium pharmacological concentration is the sum of the *trans trans* and *cis trans* only. Hence, the pharmacological dose used in the PK-PD modeling corresponds to the sum of the respective doses of *trans trans* (57%) and *cis trans* (37%). In young adults, we have previously confirmed that the pharmacokinetic parameters (e.g. V_1 , V_2 , α , β) derived individually for each isomer are not significantly different from those derived using the pharmacological concentration²⁴.

In view of mivacurium's short elimination half-life, an extensive blood sampling was deemed essential after the administration of an intravenous bolus¹⁸. As our protocol allowed a good characterization of the intravascular mixing phase, the plasma concentration immediately following the peak concentration (approximately at 0.75 min)

was used as the first point for the pharmacokinetic modeling where an instantaneous input function was assumed. Using the young adult patients data, the absence of bias introduced by the model was verified by comparing the area under the curve derived from the compartmental analysis with that previously derived using a noncompartmental analysis that included the intravascular mixing phase¹⁸.

PHARMACOKINETIC ANALYSIS

The pharmacokinetic parameters of all three isomers as well as those of the pharmacological concentration were derived using a traditional two-compartment model with central (k_{10}) elimination only. Adequacy of the two-compartmental model was confirmed by different statistical approaches e.g. AIC value²⁵, F-test and the coefficient of variation of the parameter's mean estimate. All pharmacokinetic analyses were done using raw data only. A weighting function of $1/(\text{predicted } y^2)$ was used when fitting the model to plasma data. Point estimates and pharmacokinetic parameters were optimized using a standard minimization method (Levenberg and Hartley modification of the Gauss-Newton algorithm)²⁶. Plasma concentration-time profiles were analyzed using WinNonlin 1.1 software (Scientific Consulting Inc. WinNonlin, Cary, NC). The following exit-site independent parameters were determined for each of the three isomers: the distribution (α) and elimination (β) rate constants and their corresponding A and B coefficients; the volume of the central compartment (V_1); the total clearance (Cl); the distributive clearance from the peripheral to the central compartment (Cl_{21}). The following exit-site dependent parameters were also derived: the transfer rate constant from the central to the peripheral compartment ($k_{12, c}$), the transfer rate constant from the

peripheral to the central compartment ($k_{21, c}$), the exit rate constant from the central compartment ($k_{10, c}$); the volume of distribution at steady state ($V_{ss, c}$); the distributive clearance from the central to the peripheral compartment ($Cl_{12, c}$).

To take into account the peripheral elimination of the two active isomers, the exit-site dependent pharmacokinetic parameters, $k_{12, c+p}$, $k_{21, c+p}$ and k_{20} , were sequentially recalculated with the assumption that $k_{10} = k_{in\ vitro}$. The $k_{in\ vitro}$ value for each isomer was previously determined in young adults (please refer to Discussion for justification)¹⁷. First, the value of $k_{12, c+p}$ was calculated as per our explanatory model²². The $k_{21, c+p}$ value was obtained using a basic theorem arising from the two-compartment pharmacokinetic model, $\alpha \cdot \beta = E_1 \cdot E_2 - k_{12} \cdot k_{21}$ where $E_1 = k_{12} + k_{10}$ and $E_2 = k_{21} + k_{20}$ ²⁶. It follows that the $k_{12} \cdot k_{21}$ product will not vary as k_{20} is modified. This was previously confirmed for mivacurium in the young group²². Accordingly, $k_{21, c+p}$ was calculated by dividing the $k_{12} \cdot k_{21}$ product obtained when assuming central elimination only by the recalculated k_{12} ($k_{12, c+p}$). Lastly, k_{20} was deduced from the constant E_2 . These micro rate constants were then used to calculate $Vd_{ss, c+p}$ and $Cl_{12, c+p}$.

Noncompartmental pharmacokinetic analysis was conducted for the monoester metabolites. The area under the curve (AUC_{0-inf}), the maximum plasma concentration (C_{max}), the time to maximum plasma concentration (T_{max}) and the terminal elimination half-life ($T_{1/2}$) were calculated using standard formulae²⁷.

PHARMACODYNAMICS

The degree of neuromuscular block was described as percentage twitch height depression relative to the baseline obtained immediately before mivacurium injection. When the train-of-four stimulation was used, only the first twitch (T_1) was considered and compared to the baseline twitch, giving comparable results to those obtained with the single twitch stimulation²⁰. The times from injection of mivacurium to maximum block and to 25%, 50%, and 75% T_1 recovery were also determined.

PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC ANALYSIS

The pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis was conducted using a two-stage parametric approach where the effect compartment was linked to the peripheral compartment, as previously described for mivacurium²⁴. Hence, the pharmacokinetic parameters used to derive the equilibrium rate constant (k_{e0}) between the peripheral compartment and the effect compartment were fixed to the pharmacokinetic parameters obtained for mivacurium pharmacological concentrations. The effect compartment concentration at 50% block (EC_{50}) and the slope factor (γ) were determined using the sigmoid E_{max} model²⁸. The WinNonlin program was also used to fit the PK-PD model to the data using a weight of 1.

STATISTICAL ANALYSIS

The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of mivacurium in the elderly group were compared with those obtained in the young group using the Student t test for unpaired data or a Mann-Whitney Rank Sum test when normality test failed. The

threshold for statistical significance was set at 0.05. Data are presented as mean values \pm SD.

RESULTS

DEMOGRAPHIC DATA

Demographic data of the study population are presented in Table 1. The age range was between 25 and 40 yr for the young adult group and between 71 and 82 yr for the elderly adult group. There was a greater proportion of men in the young group compared to the elderly group where the proportion of men and women was identical. Patients in the two groups had comparable body weight. One elderly male patient was excluded from the pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations because of technical problems (IV line patency).

PHARMACOKINETICS OF MIVACURIUM ISOMERS

Figure 1 shows the plasma concentration-time curves for each of the three isomers of mivacurium in all patients. The resulting exit-site independent pharmacokinetic parameters for the isomers and the pharmacological concentration are summarized in Table 2 while Table 3 summarizes the exit-site dependent pharmacokinetic parameters for the isomers. In two young adult patients, it was impossible to calculate the exit-site dependent parameters for the *trans trans* isomer as the $k_{in\ vitro}$ value was too fast compared to the *in vivo* terminal elimination rate. Overall, there was no statistical difference in the pharmacokinetic parameters of mivacurium isomers between young and elderly adult

patients with the exception of a significant decrease in the $k_{21, c+p}$ of the *cis trans* isomer in the elderly group ($p = 0.031$).

PHARMACOKINETICS OF MIVACURIUM METABOLITES

Figure 2 shows the plasma concentration-time curves for each of the monoester metabolites in all patients and Table 4 summarizes the resulting noncompartmental pharmacokinetic parameters. As shown in Figure 2, the concentration obtained for the elderly adults were generally higher than those obtained for the young adults at all times. This observation is translated by a statistically significant increase in C_{max} , T_{max} and AUC_{0-inf} in the elderly group. There was however no significant difference in the $T_{1/2}$. When deriving the AUC_{0-inf} , the % extrapolation was always less than 20%.

PHARMACODYNAMICS

Pharmacodynamic data are presented in Table 5. There was no statistical difference between the two groups in any of the pharmacodynamic parameters. During the recovery period, when the stimulation pattern was switched from the single twitch to the train-of-four, the height of the first twitch remained the same.

PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC MODELING

Figure 3 shows the observed and predicted pharmacological plasma concentrations as well as the observed and predicted effects in one patient from each group exhibiting a median fit. The resulting pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters are presented

in Table 6. There was no statistical difference between the two groups in any of the pharmacodynamic parameters.

DISCUSSION

This study represents the first attempt to derive the pharmacokinetic parameters of mivacurium in elderly patients following an intravenous bolus administration. Mivacurium apparent volume of distribution was not altered in our elderly patients. This finding is consistent with the fact that the distribution of neuromuscular blocking drugs is mostly confined to the extracellular compartment and that the volume of the latter remains unchanged in the elderly²⁹. The terminal elimination half-lives and/or clearances of all three isomers were also similar in young and elderly patients, in agreement with the findings reported by Ostergaard *et al*¹⁴ where two bolus doses were followed by an infusion regimen adjusted to maintain a neuromuscular blockade within the range of 91-99% of T₁ depression. Indeed, a large reduction (more than 70%) in the plasma cholinesterase activity has been found necessary to induce a prolongation of the effect of succinylcholine³⁰.

Peripheral elimination of a drug is usually revealed by the presence of enzymatic or spontaneous hydrolysis in plasma. For such cases, a pharmacokinetic approach where the drug *in vitro* degradation rate constant in human plasma ($k_{in\ vitro}$) is substituted to k_{20} was first proposed by Fisher *et al*³¹. More recently, an explanatory model²² was developed to assess the impact of various degrees of peripheral elimination on the estimation of exit-site dependent PK parameters for muscle relaxants. A specific application was proposed where the elimination half-life (β) value would be assigned to

k_{20} . This was recently applied for succinylcholine in anesthetized patients³². However, this approach is only indicated when β and $k_{in\ vitro}$ have been shown to be similar in the same patient, which is not the case in the present study. In a previous study, we reported $k_{in\ vitro}$ values for the two most active isomers (*trans trans* and *cis trans*) in healthy volunteers¹⁷ that are at least twofold faster than their respective *in vivo* elimination rate constant (β) herein obtained in patients. The possibility that this discrepancy might result from an artefact (population, methodology) is excluded since these $k_{in\ vitro}$ values confirm those obtained by another group³³.

We previously hypothesized that the extravascular distribution of mivacurium active isomers could delay their overall elimination from the body¹⁷. This would in turn imply that the enzymatic rate of degradation in the peripheral compartment differs from that in the central compartment. In this case, assigning $k_{in\ vitro}$ to k_{20} would be erroneous. In fact, attempts to derive PK parameters with this assumption resulted in model misspecification as negative values for k_{12} and k_{21} were observed in all of our patients. After re-examining our *in vitro* results, it became obvious that the *in vitro* rate of degradation in plasma would be more representative of that occurring centrally *in vivo*. When $k_{in\ vitro}$ was assigned to k_{10} , we assumed that no significant organ-based (renal or hepatic) elimination occurs in the central compartment. For mivacurium active isomers, this can easily be justified in view of their extremely rapid plasma clearance. When the pharmacokinetic parameters were recalculated using that assumption, the elimination rate from the peripheral compartment was found to be slower than that occurring centrally which is consistent with our *in vitro* results. Ideally, $k_{in\ vitro}$ values should be

determined for each patient. As the *in vitro* studies were not initially planned, the $k_{in\ vitro}$ values had to be measured in a different population¹⁷. This limitation, reviewed in details elsewhere²², does not invalidate our study design. For the *trans trans* isomer, fixing k_{10} to a predetermined $k_{in\ vitro}$ value led to a model misspecification (negative rate constants) in only two young adult patients. This could have been foreseen in view of the relatively slower elimination half-lives of mivacurium active isomers compared to those of the 13 other patients.

In a two-compartment model with central elimination only, the distributive clearances (Cl_{12} , Cl_{21}) are equal in both directions. When peripheral elimination is added to the model, the distribution equilibrium is disrupted²² and the percentage of drug that is drained into the peripheral compartment (Cl_{12}) becomes greater than that in the central compartment (Cl_{21}). For mivacurium, the impact of peripheral elimination was significant as shown by a three- to four-fold increase in Cl_{12} .

In our study, the contribution of the metabolic clearance in the peripheral compartment (Cl_{20}) to the total body clearance is approximately 40% ($Cl_{20} = k_{20} \cdot V_2$). We have previously estimated that the muscle metabolic clearance could represent as much as 16% of total body clearance of mivacurium active isomers after steady state infusion in anesthetized patients¹⁹. This would indicate that tissues other than muscle contribute to the overall body clearance of mivacurium. The body distribution of plasma cholinesterase in human is yet to be determined.

For drugs undergoing peripheral elimination, total body clearance estimation will vary according to the sampling site. Under steady-state conditions, the total body clearances

of mivacurium active isomers obtained from venous sampling^{14,19,34} were overestimated by at least 50% when compared to those obtained herein with arterial sampling. When these clearances are corrected with the previously estimated arterio-venous gradient for each isomer¹⁹, our values do not differ significantly.

For the monoester metabolites, we observed a significant increase in the systemic exposure in the elderly group in agreement with Ostergaard *et al's* study¹⁴. In contrast, the elimination half-life was not significantly prolonged in our elderly patients and it is most likely that sampling duration was not long enough in our study. Overall, these results are compatible with a reduced renal function in elderly patients.

It is worth mentioning that, in both groups, the “pharmacological half-life” estimated with the 25-75% recovery index is two-fold longer than the biological half-life of mivacurium pharmacological concentrations. This would be in support to a slower elimination in the peripheral compartment. The systemic exposure to the monoester metabolites was significantly higher in the elderly and did not result in a longer duration of action. This finding would support the alleged low pharmacological activity of the metabolites¹⁴.

A peripheral link model was previously shown to be necessary for adequate pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of mivacurium pharmacological concentrations²⁴. This model permits a gradual input of the muscle relaxant in the peripheral compartment instead of an instantaneous input in the central compartment. It follows that the elapsed time between peak effect and peak concentration is shorter and thus mivacurium equilibration delay is expected to be shorter with a peripheral link

compared to a central link (7 min vs 40 min)²⁴. For mivacurium, there were no differences in the PK-PD parameters between both young and elderly groups. This is in contrast with what was reported for other neuromuscular blocking agents using a central link^{4,13} where the slower k_{eo} observed was attributed to a reduction in muscle blood flow in elderly patients. With a peripheral link, drug distribution into the peripheral compartment is no longer a rate limiting step.

CONCLUSION

The pharmacokinetic parameters of all three mivacurium isomers proved to be similar in young and elderly adult patients as was the concentration-effect relation of the active moieties. In contrast, the systemic exposure to the monoester metabolites was increased in elderly patients. Our pharmacokinetic approach indicates that muscle tissue would only account for half of the metabolic clearance of the two active isomers of mivacurium in the peripheral compartment.

REFERENCES

- ¹ Ritshel WA: Pharmacokinetic changes in the elderly. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1987; 9:161-166
- ² Yuen GJ: Altered pharmacokinetics in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990; 6:257-267
- ³ Annesley T: Pharmacokinetic changes in the elderly. *Clin Lab Sci* 1990; 3:100-102
- ⁴ Garipey LP, Varin F, Donati F, Salib Y, Bevan DR: Influence of aging on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:340-347
- ⁵ Duvaldestin P, Saada J, Berger JL, D'Hollander A, Desmots JM: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose-response relationships of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology* 1982; 56:36-40
- ⁶ McLeod K, Hull CJ, Watson MJ: Effects of ageing on the pharmacokinetics of pancuronium. *Br J Anaesth* 1979; 51:435-438
- ⁷ Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Diaz J: Distribution, elimination and action of vecuronium in the elderly. *Anesth Analg* 1991; 73:39-42
- ⁸ McCarthy G, Elliott P, Mirakhor RK, Cooper R, Sharpe TDE, Clarke RSJ: Onset and duration of action of vecuronium in the elderly: comparison with adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:383-386

- ⁹ Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Gilbert Stone J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (ORG 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993; 77:1193-1197
- ¹⁰ Bevan DR, Fiset P, Balendran P, Law-Min JC, Ratcliffe, Donati F: Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Can J Anaesth* 1993; 40:127-132
- ¹¹ Ornstein E, Matteo RS: Pharmacokinetics of rocuronium in elderly surgical patients. *European Journal of Anaesthesiology* 1994; 11:59-62
- ¹² Ornstein E, Line CA, Matteo RS, Ostapkovich ND, Diaz J, Wolf KB: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996; 84:520-525
- ¹³ Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ, Wright MC: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996; 84:1083-1091
- ¹⁴ Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Pedersen NA, Holm H, Skovgaard LT: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in young adult and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:684-691
- ¹⁵ Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP, Sharpe TDE: Neuromuscular and hemodynamics effects of mivacurium in elderly and young adult patients. *Br J Anaesth* 1994; 73:608-612

- ¹⁶ Savarese JJ, Hassan HA, Basta SJ, Embree PB, Scott RPF, Sunder N, Weakly JN, Wastila WB, Hassan AE: The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). *Anesthesiology* 1988; 68:723-732
- ¹⁷ Laurin J, Donati F, Varin F: Stereoselective in vitro degradation pattern of mivacurium in human plasma. *Br J Anaesth* 2002; 89:832-838
- ¹⁸ Lacroix M, Donati F, Varin F: Pharmacokinetics of mivacurium isomers and their metabolites in healthy volunteers after intravenous bolus administration. *Anesthesiology* 1997; 86:322-330
- ¹⁹ Ezzine S, Donati F, Varin F: Mivacurium arteriovenous gradient during steady state infusion in anesthetized patients. *Anesthesiology* 2002; 97:622-629
- ²⁰ Ali HH, Savarese JJ: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 1976; 45:216-249
- ²¹ Lacroix M, Tu TM, Donati F, Varin F: High-Performance liquid chromatographic assays with fluorometric detection for mivacurium isomers and their metabolites in human plasma. *J Chromatogr Biomed appl* 1995; 663:297-307
- ²² Laurin J, Nekka F, Donati F, Varin F: Assuming peripheral elimination: Its impact on the estimation of pharmacokinetic parameters of muscle relaxants. *J Pharmacokin Biopharm* 1999; 27:491-512

- ²³ Maehr RB, Belmont MR, Wray DL, Savares JJ, Wastila WB: Autonomic and neuromuscular effects of mivacurium and its isomers in cats (Abstract). *Anesthesiology* 1991;75 (suppl):A772
- ²⁴ Laurin J, Donati F, Nekka F, Varin F: Peripheral link model as an alternative for PK-PD modeling of drugs having a very short elimination half-life. *J Pharmacokin Biopharm* 2001; 28:7-25
- ²⁵ Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T: Application of Akaike's Information Criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokin Biopharm* 1978; 6:165-175
- ²⁶ Hartley HO: The modified Gauss-Newton method for fitting of non-linear regression functions by least squares. *Technometrics* 1961; 3:269-280
- ²⁷ Gibaldi M, Perrier D: *Pharmacokinetics (Drugs and Pharmaceutical Sciences) Vol. 15*, 2nd Edition, Marcel Dekker, NY, 1982
- ²⁸ Holford NHG, Sheiner LB: Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokin* 1981; 6:429-453
- ²⁹ Rossman I. *Clinical geriatrics*. 2nd Edition, JB Lippincott, Philadelphia, 1979
- ³⁰ Vickers MD: The cholinesterases and their significance to the anaesthetist using muscle relaxants. *Br J Anaesth* 1963; 35:528-534

- ³¹ Fisher DM, Canfell PC, Fahey MR, Rosen JI, Rupp SM, Sheiner LB, Miller RD: Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* 1986; 62:6-12
- ³² Roy J, Donati F, Boismenu D, Varin F: Concentration-effect relationship of succinylcholine chloride during propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2002; 97:1082-1092
- ³³ Wiesner G, Gruber M, Keyl C, Schneider A, Drescher J, Hobbahn J: *In vitro* effects of fluoride on pseudocholinesterase activity and the metabolism of cis-trans and trans-trans isomers of mivacurium. *Anesthesiology* 2001; 95:806-807
- ³⁴ Lien CA, Schmith VD, Embree PB, Belmont MR, Wargin WA, Savarese JJ: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*, 1994; 80:1296-1302

Table 1. Patient Demographic Characteristics

	ASA Class		Sex		Age (yr)	Weight (kg)
	I	II	F	M		
Young Adult	5	3	2	6	32 ± 5	70 ± 15
Elderly Adult	2	6	4	4	75 ± 4	68 ± 11

Data are presented as mean ± SD

ASA: American Society of Anesthesiologists

Table 2 Exit-Site Independent Pharmacokinetic Parameters of Mivacurium Isomers and Pharmacological Concentration

	n	A (ng/ml)	B (ng/ml)	α (min^{-1})	β (min^{-1})	V_1 (L/kg)	$T_{1/2}$ (min)	Cl (ml/min/kg)	Cl_{21} (ml/min/kg)
<i>trans-trans</i> mivacurium									
Young Adult	8	4072 ± 2320	276 ± 179	1.68 ± 0.64	0.281 ± 0.109	0.023 ± 0.010	3.0 ± 1.6	25.6 ± 6.2	6.3 ± 2.6
Elderly Adult	7	4725 ± 2232	164 ± 90	1.81 ± 0.59	0.223 ± 0.067	0.021 ± 0.011	3.5 ± 1.4	26.3 ± 6.9	5.4 ± 2.4
<i>cis-trans</i> mivacurium									
Young Adult	8	2955 ± 1606	136 ± 57	2.21 ± 0.54	0.378 ± 0.101	0.019 ± 0.007	1.9 ± 0.4	32.0 ± 6.7	5.9 ± 2.5
Elderly Adult	7	3364 ± 2027	86 ± 31	2.34 ± 0.60	0.357 ± 0.142	0.019 ± 0.011	2.3 ± 1.1	34.8 ± 11.6	5.1 ± 2.8
Pharmacological Concentration									
Young Adult	8	6638 ± 3976	360 ± 157	1.81 ± 0.70	0.319 ± 0.134	0.024 ± 0.011	2.7 ± 1.5	28.8 ± 6.9	5.8 ± 2.3
Elderly Adult	7	8334 ± 4252	250 ± 137	2.02 ± 0.80	0.255 ± 0.089	0.021 ± 0.013	3.1 ± 1.4	28.8 ± 8.7	4.9 ± 2.0
<i>cis-cis</i> mivacurium									
Young Adult	8	315 ± 184	32 ± 7	1.01 ± 0.44	0.036 ± 0.011	0.030 ± 0.013	21.3 ± 7.5	7.0 ± 1.3	15.6 ± 2.7
Elderly Adult	7	339 ± 132	25 ± 4	1.36 ± 1.08	0.032 ± 0.005	0.027 ± 0.011	22.2 ± 3.4	8.1 ± 2.0	20.1 ± 11.9

Data are presented as mean ± SD

A = plasma concentration at t_0 corresponding to the extrapolation from the distribution curve; B = plasma concentration at t_0 corresponding to the extrapolation from the distribution curve; α = initial distribution rate constant; β = terminal elimination rate constant; V_1 = Volume of distribution in central compartment; $T_{1/2}$ = terminal elimination half-life; Cl = total body clearance; Cl_{21} = intercompartmental clearance

Table 3 Exit-Site Dependent Pharmacokinetic Parameters of Mivacurium Isomers

	n	$k_{12, c+p}$ (min^{-1})	$k_{21, c+p}$ (min^{-1})	$k_{10, c+p}$ (min^{-1})	$k_{20, c+p}$ (min^{-1})	$V_{ss, c+p}$ (L/kg)	$Cl_{12, c+p}$ (ml/min/kg)
<i>trans-trans</i> mivacurium							
Young Adult	6	1.0467 ± 0.4354	0.1591 ± 0.0675	0.803	0.2698 ± 0.1070	0.058 ± 0.010	17.2 ± 3.7
Elderly Adult	7	0.9536 ± 0.5686	0.0953 ± 0.0378		0.1819 ± 0.0879	0.078 ± 0.029	15.2 ± 4.7
<i>cis-trans</i> mivacurium							
Young Adult	8	1.2024 ± 0.5577	0.1366 ± 0.0599	0.921	0.3297 ± 0.1211	0.064 ± 0.015	20.1 ± 4.6
Elderly Adult	7	1.3702 ± 0.5861	$0.0786 \pm 0.0186^*$		0.3316 ± 0.1511	0.080 ± 0.042	22.2 ± 9.1
<i>cis-cis</i> mivacurium							
Young Adult	8	0.6418 ± 0.3287	0.1299 ± 0.0390	0.2739 ± 0.1098	0	0.1561 ± 0.0366	15.6 ± 2.7
Elderly Adult	7	0.9241 ± 0.8747	0.1163 ± 0.0345	0.3528 ± 0.1875		0.1909 ± 0.0467	20.1 ± 11.9

Data are presented as mean \pm SD; * $p < 0.05$

Parameters were calculated assuming $k_{10} = k_{in\ vitro}$ for the *trans trans* and *cis trans* isomers (values taken from Laurin *et al.*, 2002) and $k_{20} = 0$ for the *cis cis* isomer

k_{12} = transfer rate constant from the central to the peripheral compartment; k_{21} = transfer rate constant from the peripheral to the central compartment; k_{10} = elimination rate constant from the central compartment; k_{20} = elimination rate constant from the peripheral compartment; V_{ss} = volume of distribution at steady state; Cl_{12} = intercompartmental clearance

Table 4 Noncompartmental Pharmacokinetic Parameters of Mivacurium Metabolites

	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (min)	AUC _{0-inf} (ng*min/ml)	T _{1/2} (min)
<i>trans</i> monoester					
Young Adult	8	624 ± 241	0.48 ± 0.08	15622 ± 4776	83.0 ± 20.5
Elderly Adult	7	1542 ± 421*	0.56 ± 0.15*	23218 ± 5639*	76.2 ± 11.4
<i>cis</i> monoester					
Young Adult	8	658 ± 270	0.48 ± 0.08	18199 ± 4879	100.8 ± 15.4
Elderly Adult	7	1668 ± 481*	0.56 ± 0.15*	28138 ± 8867*	92.3 ± 17.2

Data are presented as mean ± SD; * P < 0.05

C_{max} = Maximum plasma concentration; T_{max} = Time to maximum plasma concentration; AUC_{0-inf} = Area under the curve from time 0 to infinity; T_{1/2} = Terminal elimination half-life

Table 5. Pharmacodynamic Data of Mivacurium

	n	Maximum block (%)	Time to maximum block (min)	Recovery times			Recovery index (min)
				to 25 % (min)	to 50 % (min)	to 75 % (min)	
Young Adult	8	95.5 ± 6.3	5.6 ± 1.2	13.9 ± 4.2	17.3 ± 4.8	21.0 ± 5.7	7.1 ± 1.8
Elderly Adult	7	95.1 ± 11.2	5.6 ± 1.3	16.8 ± 4.4	19.6 ± 4.6	23.7 ± 4.6	7.1 ± 0.8

Data are presented as mean ± SD

Table 6. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Parameters Derived from Mivacurium Pharmacological Concentrations

	n	k_{eo} (min^{-1})	EC_{50} (ng/ml)	Gamma	AIC
Young Adult	8	0.1012 ± 0.0445	130 ± 43	4.1 ± 1.0	159 ± 19
Elderly Adult	7	0.1030 ± 0.0621	110 ± 32	4.1 ± 1.0	166 ± 31

Data are presented as mean \pm SD

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Individual concentration-time curves for each isomer of mivacurium in young adult (solid line) and elderly adult (dotted line)

Figure 2: Individual concentration-time curves for each monoester metabolite of mivacurium in young adult (solid line) and elderly adult (dotted line)

Figure 3: Observed vs predicted mivacurium pharmacological concentration (upper panel) and neuromuscular block (lower panel) for a young and elderly patient exhibiting a median fit.

Figure 1

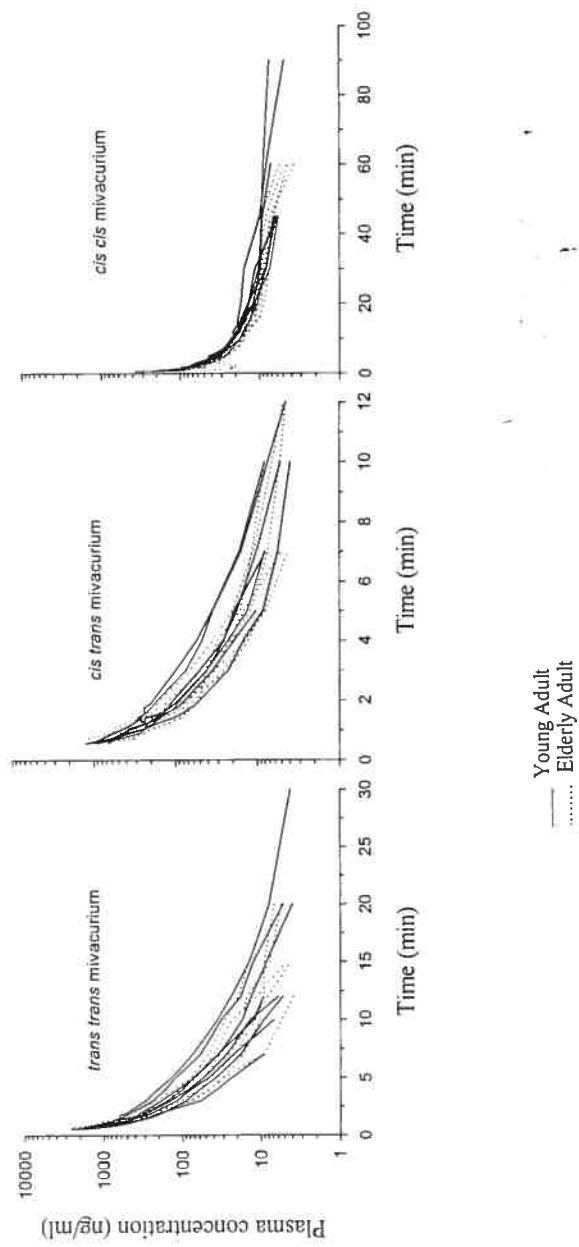


Figure 2

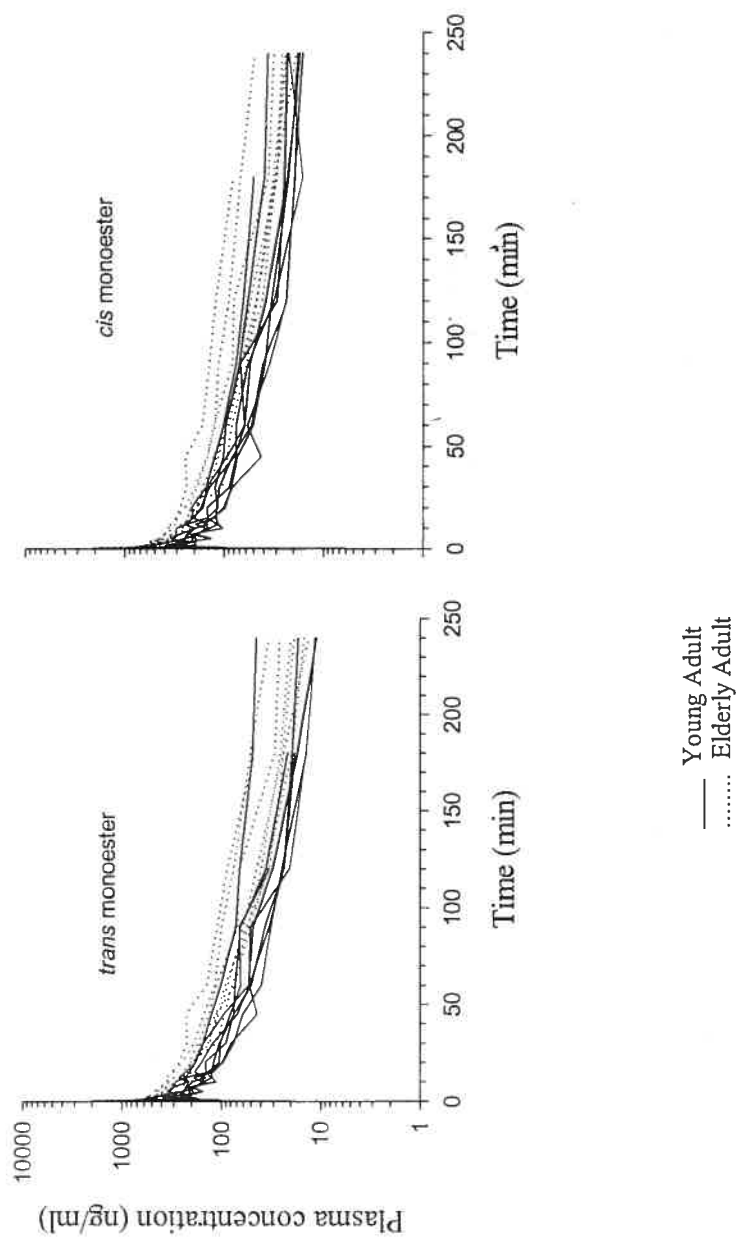
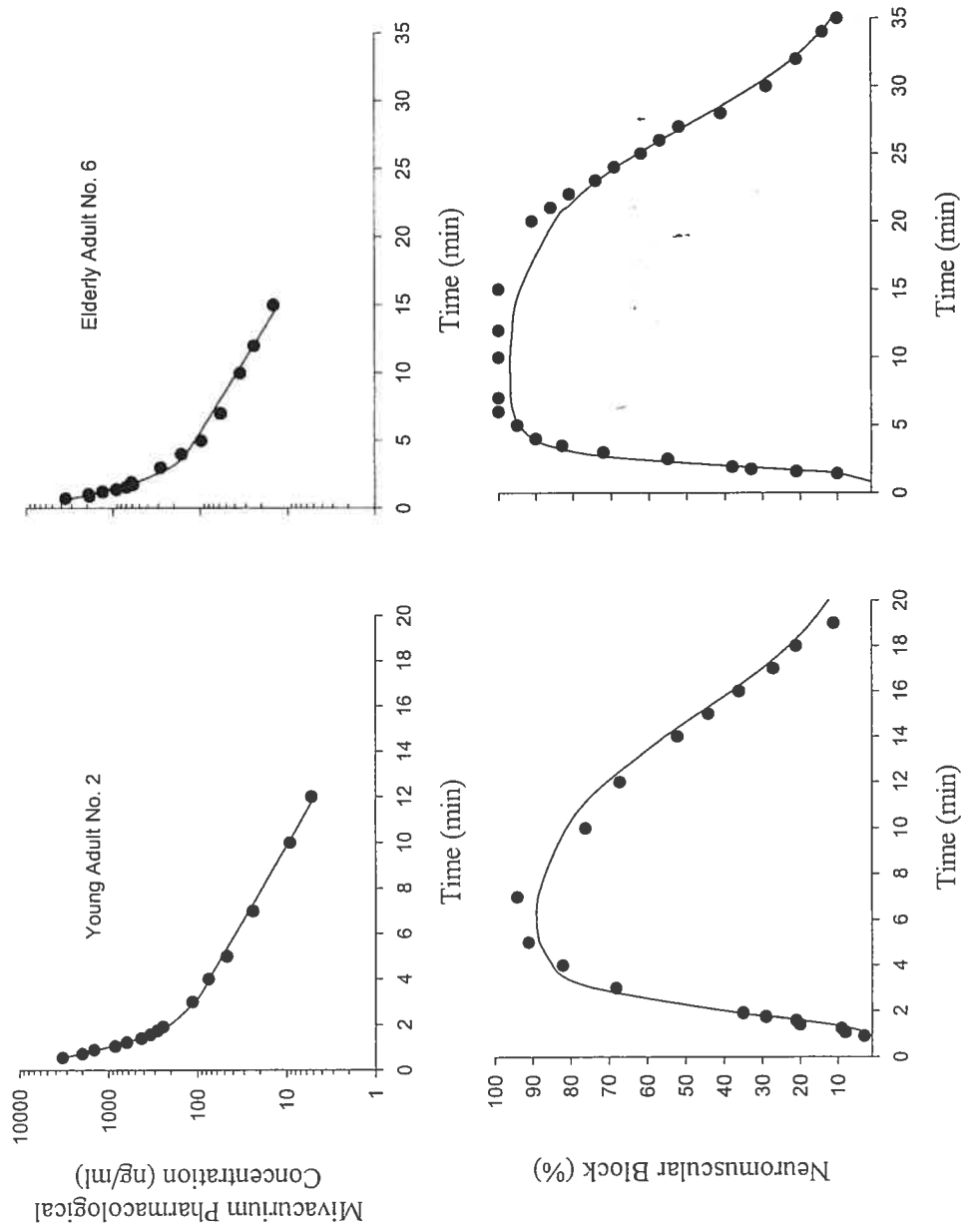


Figure 3



5 DISCUSSION

5.1 ÉLIMINATION PÉRIPHÉRIQUE

Pour les médicaments qui subissent une élimination indépendante de tout organe, il est nécessaire d'utiliser des modèles pharmacocinétiques où l'élimination du médicament peut prendre place à la fois dans le compartiment central (k_{10}) et dans le compartiment périphérique (k_{20}). La seule façon de rendre ce modèle pharmacocinétique mathématiquement identifiable consiste à fixer une des quatre microconstantes (k_{12} , k_{21} , k_{10} et k_{20}). Comme ces dernières ne peuvent être mesurées directement, une prémisse doit être émise quant à la valeur à attribuer à l'une d'entre elles. Jusqu'à ce jour, cette prémisse a concerné exclusivement la valeur de k_{20} . Dans le domaine de l'anesthésie, il est devenu pratique courante d'assigner la valeur de $k_{in\ vitro}$ à k_{20} lors de la modélisation pharmacocinétique de l'atracurium (Fisher *et al.*, 1986) et du *cis*-atracurium (Lien *et al.*, 1996; Sorooshian *et al.*, 1996; Schmith *et al.*, 1997 a; Schmith *et al.*, 1997 b; Tran *et al.*, 1998; Bergeron *et al.*, 2001).

Avant de discuter de ce qui devrait guider notre choix quant à la valeur à assigner à k_{20} , il importe d'abord d'évaluer l'impact d'assumer une élimination par le compartiment périphérique sur l'estimation des paramètres pharmacocinétiques reconnus comme dépendants du site d'élimination (Vd_{ss} , Vd_{β} , X_2) et d'en comprendre la signification.

Ainsi, le premier manuscrit présenté dans cette thèse avait pour objectif principal d'évaluer l'impact d'assumer différents degrés d'élimination périphérique sur l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. Pour ce faire, nous avons développé

un modèle pharmacocinétique exploratoire dans lequel l'importance relative de l'élimination périphérique (R) est exprimée par le ratio k_{20}/k_{10} . Afin de vérifier si l'impact d'assumer une élimination périphérique est le même d'un médicament à l'autre, ce modèle exploratoire fut appliqué à des données plasmatiques déjà publiées par notre laboratoire sur trois différents relaxants musculaires. Il s'agit du mivacurium (Lacroix *et al.*, 1997), de l'atracurium (Ducharme *et al.*, 1995) et du doxacurium (Zhu *et al.*, 1997).

Nos résultats démontrent clairement que les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament de courte demi-vie seront plus affectés par la présence d'une élimination périphérique que ceux d'un médicament dont la demi-vie est longue. Ainsi, pour le doxacurium, l'impact d'ignorer une élimination périphérique alors qu'elle existe est pratiquement négligeable. Par ailleurs, pour les isomères actifs du mivacurium (*trans trans* et *cis trans*), le fait d'ignorer une élimination périphérique entraîne une sous-estimation significative des paramètres pharmacocinétiques dépendants du site d'élimination. Une différence dans l'équilibre de distribution entre le compartiment central et le compartiment périphérique serait à l'origine de cette observation. Ainsi, pour les médicaments dont la demi-vie est plus longue tels que le doxacurium, l'atracurium ainsi que l'isomère *cis cis* du mivacurium, la distribution est plus rapide que l'élimination et très peu de médicament est éliminé avant l'atteinte de l'équilibre de distribution. À l'opposé, l'élimination des isomères actifs du mivacurium est extrêmement rapide et une grande proportion du médicament est éliminée durant la phase initiale de distribution. Cette différence s'explique également par la comparaison de la portion de l'aire sous la courbe totale qui est occupée par la phase de distribution.

En fait, la phase de distribution représente plus de 70 % de l'aire totale pour les isomères actifs du mivacurium comparativement à 13 % pour le doxacurium.

Bien que les processus physiologiques qui déterminent la distribution soient indépendants de ceux qui gouvernent l'élimination, ils sont mathématiquement reliés dans un modèle à deux compartiments avec élimination centrale et périphérique. Aucune des microconstantes ne peut donc être calculée de façon indépendante puisqu'elles sont toutes interreliées. Tel que démontré par notre modèle exploratoire, plusieurs valeurs de R peuvent expliquer une même série de données plasmatiques. En présence d'élimination périphérique, chacune des microconstantes est modifiée de façon à préserver la relation entre les microconstantes et les macroconstantes c'est-à-dire $\alpha \cdot \beta = E_1 \cdot E_2 - k_{12} \cdot k_{21}$ et $\alpha + \beta = E_1 + E_2$ (Gibaldi et Perrier, 1982).

Ainsi, à mesure que l'on augmente l'importance de l'élimination périphérique, la valeur numérique du volume de distribution apparent du médicament dans le compartiment périphérique n'a d'autre choix que d'augmenter. Pour un médicament dont l'élimination est plus lente que la distribution, ce dernier occupe déjà son volume de distribution au moment où l'élimination devient importante. Ainsi, le fait qu'il y ait ou non une élimination par le compartiment périphérique n'affectera que très peu ou pas du tout son volume de distribution.

Il s'en suit que l'augmentation des paramètres PK dépendants du site d'élimination (Vd_{ss} , Vd_{β} , X_2) est inhérente au modèle à deux compartiments avec élimination centrale

et périphérique. Cette observation démontre dans quelle mesure la modélisation PK compartimentale peut s'éloigner de la réalité physiologique.

Lorsque le modèle exploratoire est appliqué aux données plasmatiques des isomères actifs du mivacurium (*trans trans* et *cis trans*) et qu'on simule une situation où l'élimination serait identique dans les compartiments central et périphérique ($R = 1$), les valeurs de Vd_{ss} sont augmentées d'un facteur de 2. En fait, Lacroix *et al.* (1997) attribuaient les petits Vd_{ss} obtenus pour les isomères actifs du mivacurium à une élimination possible par le compartiment périphérique. Il semble par ailleurs que la correction pour l'élimination périphérique ne parvienne pas à corriger totalement l'estimation. Même à des valeurs beaucoup plus élevées de R , le Vd_{ss} des isomères *trans trans* et *cis trans* demeurerait quand même inférieur au volume du compartiment extracellulaire (0.2 L/kg) reconnu physiologiquement comme l'espace de distribution des relaxants musculaires. En raison de la clairance plasmatique extrêmement rapide de ces isomères, seule une faible proportion de la quantité administrée a la possibilité d'atteindre le compartiment périphérique avant d'être éliminée de l'organisme limitant ainsi leur distribution. C'est probablement ce qui explique pourquoi la sous-estimation de Vd_{ss} subsiste même après correction pour la présence d'une élimination par le compartiment périphérique.

Dans un modèle pharmacocinétique compartimental, l'utilité première du compartiment périphérique est de décrire correctement le déclin multiexponentiel des concentrations plasmatiques d'un médicament en fonction du temps. Ainsi, la concentration dans le compartiment périphérique (C_2) est hypothétique et correspond à une quelconque

concentration qui permet d'obtenir à l'état d'équilibre $C_1=C_2$. Bien qu'aucune association anatomo-physiologique ne puisse être faite pour expliquer la valeur de C_2 , nous avons tout de même voulu vérifier l'influence de l'élimination périphérique sur la détermination de cette variable.

Lors de la détermination de la concentration dans le compartiment périphérique (C_2), il importe d'abord de choisir lequel des volumes de distribution (Vd_{ss} ou Vd_{β}) doit être utilisé comme facteur de proportionnalité. Lorsque l'élimination d'un médicament est plus lente que sa distribution, tous les volumes de distribution apparents convergent vers une même valeur avec le temps. Ainsi, il y a peu de différence si l'un ou l'autre des volumes est utilisé. À l'opposé, si l'élimination est très rapide, la majorité du médicament sera éliminé durant la phase de distribution et Vd_{β} divergera toujours de Vd_{ss} . Comme le Vd_{β} est principalement influencé par β et que la phase β représente moins de 30 % pour les isomères actifs du mivacurium, Vd_{ss} fut considéré comme le facteur de proportionnalité le plus approprié.

Une observation importante lors de l'utilisation du modèle compartimental est l'absence de changement dans les concentrations périphériques en présence d'élimination périphérique. Logiquement, on pourrait s'attendre à ce que les concentrations périphériques diminuent au fur et à mesure que l'on augmente l'importance de l'élimination périphérique. Cette observation remet ainsi en question la pertinence physiologique du modèle à deux compartiments avec élimination centrale et périphérique. Cette limitation résulte probablement d'une des prémisses sous-jacentes de la modélisation compartimentale qui consiste à assumer un équilibre de distribution

entre les deux compartiments (*i.e.* $C_1=C_2$) lors de l'estimation des volumes de distribution.

En absence d'une mesure directe de l'élimination périphérique d'un médicament, deux applications spécifiques sont proposées. Dans la première k_{20} est fixé à la valeur de $k_{in\ vitro}$ obtenue suite à des incubations dans du plasma. Comme la distribution des bloqueurs neuromusculaire est extracellulaire, il est effectivement tentant d'assumer que la vitesse d'élimination par le compartiment périphérique est la même que dans le plasma. Ceci est certainement plausible pour la dégradation d'Hofmann qui est dépendante du pH et de la température corporelle. Par contre, la distribution et l'activité des estérases et des cholinestérases dans les tissus et les liquides extracellulaires ne sont pas très bien connues chez l'humain (Williams, 1985; Witthaker, 1986) et toute inférence comporte un risque d'erreur élevé.

Lorsqu'il a déjà été démontré pour un patient donné que $\beta = k_{in\ vitro}$ (Roy *et al.*, 2002), k_{20} peut être fixé à β sans qu'il ne soit nécessaire de faire des études *in vitro*. Ainsi, cette deuxième approche est idéale puisqu'elle ne requiert pas d'études *in vitro* additionnelles et réduit la variabilité associée aux composantes méthodologiques et expérimentales.

5.2 DÉGRADATION IN VITRO DU MIVACURIUM

Le rôle des cholinestérases plasmatiques dans l'hydrolyse des isomères du mivacurium est bien connu. Cependant, le caractère stéréosélectif de cette hydrolyse n'a pas été étudié. Il n'existe en fait aucun schéma métabolique décrivant la dégradation de chacun des isomères du mivacurium et la formation de leurs métabolites. Ainsi, l'un des objectifs de ce manuscrit consistait à élucider le schéma stéréosélectif de dégradation *in*

vitro du mivacurium et vérifier s'il permettait d'expliquer sa disposition *in vivo*. Un second objectif consistait à déterminer la valeur de $k_{in\ vitro}$ pour chacun des isomères du mivacurium dans du plasma de volontaires sains.

En effet, pour les médicaments qui subissent une importante hydrolyse plasmatique (élimination organe-indépendante), $k_{in\ vitro}$ est fréquemment utilisé comme substitut à k_{20} dans les modèles pharmacocinétiques qui incluent une élimination par le compartiment périphérique (Fisher *et al.*, 1986, Tran *et al.*, 1998; Bergeron *et al.*, 2001). La présence de cholinestérases plasmatiques dans le liquide céphalo-rachidien de certains animaux (Ummenhofer *et al.*, 1998) et, plus récemment, la démonstration d'un gradient artérioveineux de 30 à 40 % à travers le tissu musculaire des patients anesthésiés (Ezzine *et al.*, 2002) supportent fortement la présence d'une élimination périphérique.

L'hydrolyse enzymatique d'une mole de mivacurium entraîne la formation d'une mole de métabolite monoester et d'une mole de métabolite alcool. En théorie, lorsque le mivacurium est dans la configuration spatiale *trans trans* ou *cis cis*, les métabolites seront nécessairement dans la configuration *trans* ou *cis*, respectivement. Nos résultats supportent cette théorie et confirment par le fait même l'absence d'interconversion *in vivo*. D'autre part, lorsque le mivacurium est dans la configuration *cis trans*, les métabolites peuvent être dans la configuration *cis* ou *trans*. Or, nos résultats démontrent clairement que le mivacurium *cis trans* est exclusivement converti en alcool *trans* et monoester *cis*. Le groupement ester en position *trans* de l'isomère *cis trans* serait plus susceptible d'être attaqué par les cholinestérases plasmatiques que celui en position *cis*.

Nos résultats démontrent aussi que le monoester *cis* subit très peu d'hydrolyse *in vitro* en comparaison avec le monoester *trans*. Cette observation supporte les résultats obtenus pour l'isomère *cis trans* où le groupement ester en position *trans* s'est avéré plus labile. Un encombrement stérique plus important lorsque le groupement ester est en position *cis* pourrait être à l'origine de cette plus grande stabilité à la dégradation enzymatique.

Il est par ailleurs intéressant de noter que les deux isomères les plus actifs du mivacurium (*trans trans* et *cis trans*) possèdent un $T_{1/2}$ *in vitro* qui est environ 2 fois plus rapide que leur $T_{1/2}$ *in vivo*. Bien que cette observation confirme le rôle important des cholinestérases plasmatiques dans la dégradation de ces deux isomères, elle suscite néanmoins un certain questionnement. Le fait que deux populations différentes de sujets aient été étudiées pourrait en quelque sorte avoir contribué à cette apparente contradiction. Par contre, Wiesner *et al.* (2001) ont récemment rapporté pour ces isomères des valeurs de $T_{1/2}$ *in vitro* comparables à celles que nous avons obtenues. Bien que la présence des cholinestérases dans le liquide céphalo-rachidien ait été confirmée (Ummenhofer *et al.*, 1998), il est probable que la nature et la concentration de ces enzymes au niveau du plasma diffèrent de celles au niveau des tissus. Ainsi, la distribution extravasculaire de ces deux isomères pourrait contribuer à ralentir la vitesse de leur hydrolyse enzymatique *in vivo*.

À l'opposé, le $T_{1/2}$ *in vivo* de l'isomère *cis cis* est environ 2 fois plus rapide que son $T_{1/2}$ *in vitro*. Ainsi, l'hydrolyse par les cholinestérases plasmatiques ne peut expliquer à elle seule l'élimination de cet isomère. En effet, Lien *et al.* (1994) ont déjà rapporté

l'absence de corrélation entre la clairance de l'isomère *cis cis* et l'activité des cholinestérases plasmatiques. Finalement, la contribution de la fonction rénale à l'élimination de l'isomère *cis cis* a déjà été démontrée par le groupe de Head-Rapson (1995).

Les résultats de cette étude ont finalement permis de mieux comprendre le comportement *in vivo* de l'alcool *cis*, c'est-à-dire sa présence négligeable et transitoire dans le plasma, suite à son administration chez des patients anesthésiés (Lacroix *et al.*, 1997). D'abord, la quantité d'alcool *cis* formé suite à la dégradation *in vitro* de l'isomère *cis trans* est inférieure à 2 % et donc considérée négligeable. De plus, une formation nette de l'alcool *cis* suite à la dégradation *in vitro* du monoester *cis* est questionnable. Finalement, étant donné que l'isomère *cis cis* ne représente que 6 % du mélange de mivacurium, sa contribution à la formation *in vivo* de l'alcool *cis* ne peut être que minimale.

5.3 MODÈLE DE LIAISON PÉRIPHÉRIQUE

L'approche traditionnelle de modélisation PK-PD qui consiste à relier le compartiment effet au compartiment central (lien central) est adéquate pour la majorité des BNM. Toutefois, son utilisation s'est avérée inappropriée pour le mivacurium. En fait, dans certains cas, la simulation ne convergait pas vers une valeur bien précise des paramètres estimés; les coefficients de variation étaient si élevés (entre 400 et 3000 %) que l'intervalle de confiance à 95 % incluait la valeur de zéro. D'autre part, lorsqu'il y avait convergence, l'estimation de k_{eo} était difficile à interpréter d'un point de vue physiologique. Une demi-vie d'équilibre ($T_{1/2}k_{eo}$) d'environ 40 minutes entre le

compartiment central et le compartiment effet est en effet difficilement explicable pour un médicament dont l'effet relaxant est disparu après 25 minutes.

Dans le but de surmonter ces difficultés, nous avons développé un modèle PK-PD qui relie le compartiment effet au compartiment périphérique (lien périphérique). Une telle approche mérite sans aucun doute d'être examinée de plus près, compte tenu que sa clairance extrêmement rapide sous-entend une élimination extravasculaire. Pour des fins de validation, nous avons également appliqué ce modèle à des données déjà publiées par notre laboratoire sur l'atracurium (Donati *et al.*, 1991 b) et le doxacurium (Zhu *et al.*, 1997). Ces derniers possèdent respectivement une demi-vie d'élimination intermédiaire et longue.

Comme l'élimination du mivacurium est extrêmement rapide, sa vitesse de distribution du compartiment central au compartiment périphérique est qualitativement différente de ce que l'on observe pour l'atracurium et le doxacurium. En effet, alors que k_{12} est généralement plus rapide que k_{10} pour l'atracurium et le doxacurium, on observe l'inverse pour le mivacurium. Une tendance similaire est notée pour la relation entre k_{12} et k_{21} . Ainsi, la nature même du mivacurium, c'est-à-dire le fait que son élimination soit plus rapide que sa distribution, semble être à l'origine de la complexité associée à sa modélisation PK-PD.

Indépendamment du modèle de liaison retenu pour la modélisation PK-PD, les concentrations dans le compartiment effet, et par conséquent les paramètres PK-PD, demeurent les mêmes qu'il y ait ou non une élimination par le compartiment périphérique. Il n'est donc pas nécessaire de tenir compte de l'élimination périphérique

lors du calcul des paramètres PK-PD. En fait, il est généralement préférable d'utiliser le moins de paramètres possible de façon à augmenter la robustesse du modèle choisi.

L'application d'un lien périphérique aux données du mivacurium a permis la modélisation PK-PD chez tous les patients avec une meilleure précision dans l'estimation des paramètres PK-PD et une meilleure simulation de l'effet comparativement au lien central. Tel qu'attendu, les valeurs de $T_{1/2k_{eo}}$ dérivées pour le lien périphérique sont considérablement plus rapides que celles obtenues avec le lien central et ce, peu importe le médicament. Cette observation s'explique par l'arrivée plus lente du médicament dans le compartiment périphérique par rapport au compartiment central. Par conséquent, le délai entre l'effet maximal et la concentration maximale est plus court au niveau du compartiment périphérique que du compartiment central. Le délai d'apparition de l'effet semble donc plus court lors de l'utilisation d'un lien périphérique et par conséquent, l'équilibre avec le compartiment effet plus rapide.

Pour l'atracurium et le doxacurium, la valeur de k_{eo} obtenue avec un lien central se situe entre celle de la constante hybride la plus rapide (α) et la plus lente (β). Avec un lien périphérique, la valeur de k_{eo} devient plus rapide que celle des deux constantes hybrides (α et β). Ainsi, l'élimination constitue l'étape limitative peu importe le type de lien retenu pour la modélisation PK-PD. Ce qui explique probablement pourquoi les courbes sigmoïdes de ces médicaments se retrouvent très près de la branche descendante de leur hystérèse respective. Le fait que l'élimination soit l'étape limitative se traduit également par un déclin terminal des concentrations dans le compartiment effet en tout temps parallèle à celui au niveau des compartiments central et périphérique.

Bien que l'application d'un lien périphérique aux données du mivacurium entraîne un k_{eo} plus rapide, ce dernier demeure toutefois plus lent que β . Ainsi, la distribution avec le compartiment effet constitue l'étape limitative. Cette situation se compare à la relation qui existe entre k_a et k_{el} suite à l'administration orale d'un médicament avec une demi-vie d'élimination rapide (effet *flip flop*). Cette observation démontre à nouveau comment la clairance rapide du mivacurium contribue à augmenter la complexité associée à la modélisation du mivacurium. Graphiquement, cela se traduit par un déclin terminal des concentrations dans le compartiment effet considérablement plus lent que celui au niveau des compartiments central et périphérique. Cette observation est d'autant plus vraie pour le lien central où les concentrations dans le compartiment effet sont maintenues en plateau. De plus, le fait que les courbes sigmoïdes du mivacurium soient situées à mi-chemin entre les branches ascendante et descendante de l'hystérèse démontre que l'élimination n'est certes pas l'étape limitative pour le mivacurium.

Nous avons également démontré que pour les médicaments ayant une longue demi-vie d'élimination, la cinétique des concentrations dans les compartiments périphérique et effet ne diffère pas et ce peu importe le modèle de liaison retenu pour l'analyse. Les concentrations dans le compartiment effet obtenues avec les liens central et périphérique sont pratiquement indissociables de celles simulées dans le compartiment périphérique. Ainsi, l'utilisation d'un compartiment effet dans le but de définir la relation concentration-effet n'est pas nécessaire puisque l'application d'un modèle sigmoïde E_{max} aux concentrations périphériques donne la même valeur de EC_{50} . Cette observation démontre que l'on peut se fier aux concentrations dérivées dans le compartiment périphérique pour simuler un effet pharmacologique.

5.4 MODÉLISATION PK-PD DU MIVACURIUM CHEZ LES ADULTES JEUNES ET ÂGÉS

Ce manuscrit rapporte les premiers travaux visant à déterminer les paramètres pharmacocinétiques du mivacurium chez la personne âgée suite à l'administration d'un bolus intraveineux. Compte tenu de la distribution quasi exclusive des bloqueurs neuromusculaires dans le compartiment extracellulaire et du fait que le volume de ce dernier demeure inchangé chez la personne âgée (Rosman, 1979), le volume de distribution apparent du mivacurium n'est pas altéré. La demi-vie d'élimination et la clairance plasmatique totale des trois isomères du mivacurium sont également similaires chez les adultes jeunes et âgés, ce qui est en accord avec les résultats obtenus par Ostergaard *et al.* (2002) où deux bolus intraveineux suivis d'un régime de perfusion ont été administrés.

Ezzine *et al.* (2002) ont récemment démontré la présence d'un gradient artério-veineux d'environ 40 % à travers le muscle pour les isomères actifs du mivacurium. Cette observation confirme la nécessité d'inclure une élimination par le compartiment périphérique lors de la modélisation pharmacocinétique de ces isomères. Ainsi, lorsque nous avons déterminé la vitesse de dégradation *in vitro* des différents isomères du mivacurium dans le plasma humain, nous avons émis l'hypothèse que la distribution extravasculaire des isomères actifs pourrait contribuer à ralentir la vitesse de leur hydrolyse enzymatique *in vivo* (Laurin *et al.*, 2002). En retour, cela suggérerait que la vitesse de dégradation enzymatique dans le compartiment périphérique diffère de celle dans le compartiment central. Dans une telle situation, assigner la valeur de $k_{in\ vitro}$ à k_{20} serait erroné. En fait, lorsqu'on dérive les paramètres pharmacocinétiques avec cette prémisse, on obtient des valeurs négatives de k_{12} et k_{21} . Ainsi, $k_{in\ vitro}$ semble révéler

davantage ce qui se passe au niveau du compartiment central. En assignant $k_{in\ vitro}$ à k_{10} , on doit également assumer l'absence de toute contribution d'une élimination organe-dépendante au niveau du compartiment central. Pour les isomères actifs du mivacurium, une telle prémisse est facilement justifiable étant donné leur clairance plasmatique extrêmement rapide.

Tel que décrit précédemment, il aurait été préférable de mesurer $k_{in\ vitro}$ pour chacun des patients mais comme cela n'avait pas été envisagé préalablement, nous avons dû nous restreindre à utiliser un $k_{in\ vitro}$ déterminé dans une autre population. Cette limitation ne semble pas pour autant invalider nos résultats puisqu'une erreur de modélisation, c'est-à-dire des constantes de vitesse négatives, n'a été observée que pour l'isomère *trans trans* chez deux jeunes adultes. Ces erreurs de modélisation étaient d'ailleurs prévisibles puisque la demi-vie de l'isomère *trans trans* pour ces deux patients était relativement plus courte que ce qui a été observé pour les 13 autres patients.

Dans notre étude, la contribution de la clairance métabolique du compartiment périphérique à la clairance corporelle totale du mivacurium est d'environ 40 %. Ezzine *et al.* (2002) ont récemment estimé que la clairance musculaire des isomères actifs du mivacurium après une perfusion à l'état d'équilibre chez des patients anesthésiés pourrait représenter jusqu'à 16 % de la clairance corporelle totale du mivacurium. Par conséquent, le muscle pourrait expliquer seulement 50 % de la clairance métabolique des isomères actifs du mivacurium au niveau du compartiment périphérique.

L'augmentation de l'exposition systémique aux métabolites monoesters observée chez les adultes âgés est similaire à ce qu'Ostergaard *et al.* (2002) rapportent. Par contre, la

demi-vie d'élimination chez nos personnes âgées n'est pas significativement prolongée. Cette différence est fort probablement reliée à notre durée d'échantillonnage qui n'était pas suffisamment longue. Dans l'ensemble, les résultats obtenus chez les adultes âgés sont compatibles avec une fonction rénale réduite.

Tel que démontré dans le manuscrit précédent (Laurin *et al.*, 2001), l'utilisation d'un lien périphérique est nécessaire à la modélisation PK-PD du mivacurium. L'utilisation de ce modèle a d'ailleurs permis de démontrer que les paramètres PK-PD du mivacurium sont les mêmes chez les adultes jeunes et âgés. Cette observation contraste avec ce qui est rapporté pour d'autres bloqueurs neuromusculaires lors de l'utilisation du lien central. En fait, pour ces derniers, le k_{eo} plus lent est attribué à la réduction du débit sanguin musculaire chez les personnes âgées. Avec un lien périphérique, la distribution dans le compartiment périphérique ne constitue plus l'étape limitante.

6 CONCLUSION

Bien que les processus physiologiques qui déterminent la distribution soient indépendants de ceux qui affectent l'élimination, ils sont mathématiquement reliés dans un modèle à deux compartiments avec élimination centrale et périphérique. Ainsi, l'augmentation des paramètres PK dépendants du site d'élimination est inhérente au modèle à deux compartiments avec élimination centrale et périphérique. Ceci démontre dans quelle mesure la modélisation PK compartimentale peut parfois s'éloigner de la réalité physiologique. Les chercheurs doivent réaliser l'importance d'émettre des prémisses appropriées puisque ces dernières affectent directement l'estimation des paramètres PK dépendants du site d'élimination et par conséquent la contribution relative de l'élimination organe-dépendante par rapport à l'élimination organe-indépendante. Les travaux présentés dans cette thèse mettent donc en lumière la nécessité de développer de nouvelles approches mathématiques qui se rapprochent davantage de la réalité physiologique, particulièrement pour des médicaments dont le transit corporel est extrêmement rapide.

7 RÉFÉRENCES

Aglan MY, Pollard BJ. Molecular mechanisms of neuromuscular blocking agents: is the increased understanding of importance to the practising anaesthetist?. *Pharmacol Ther* 68:365-383, 1995

Ali HH, Utting JE, Gray TC. Quantitative assessment of residual antidepolarising block (Part II). *Br J Anaesth* 43: 478-484, 1971

Ali HH, Savarese JJ. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 45:216-249, 1976

Ali HH. Monitoring neuromuscular function. *Seminars in Anesthesia*. 8:158-168, 1989

Annesley T. Pharmacokinetic changes in the elderly. *Clin Lab Sci* 3:100-102, 1990

Ariens EJ. Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 26:663-668, 1984

Armstrong DL, Lester HA. The kinetics of tubocurarine action and restricted diffusion within the synaptic cleft. *J Physiol (Lond)* 294:365-386, 1979

Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJH. Muscle relaxants dans Lee's Synopsis of Anaesthesia, Butterworth Heinemann, 11th Edition, 187-215, 1993

Basta SJ, Ali HH, Savarese JJ, Sunder N, Gionfriddo MA, Cloutier G, Lineberry CG, Cato AE. Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW 33A): A new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesth Analg* 61:723-729, 1982

Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Moss J, Gionfriddo MA. Histamine-release properties of atracurium, dimethyl tubocurarine and tubocurarine. *Br J Anaesth* 55:105-106S, 1983

Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Embree PB, Schwartz AF, Rudd GD, Wastila WB. Clinical pharmacology of doxacurium chloride (BW A938U): A new long-acting nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 69:478-486, 1988

Basta SJ, Dresner DL, Shaff LP, Lai AA, Welch R. Neuromuscular effects and pharmacokinetics of mivacurium in elderly patients under isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 68:S18, 1989

Beam KG, Caldwell JH, Campbell DT. Na channels in skeletal muscle concentrated near the neuromuscular junction. *Nature* 313:588-590, 1985

Beaufort TM, Nigrovic V, Proost JH, Houwertjes MC, Wierda JM. Inhibition of the enzymatic degradation of suxamethonium and mivacurium increases the onset time of submaximal neuromuscular block. *Anesthesiology* 89:707-714, 1998

Benet LZ. General treatment of linear mamillary models with elimination from any compartment as used in pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 61:536-541, 1972

Benowitz N, Forsyth RP, Melmon KL, Rowland M. Lidocaine disposition kinetics in monkey and man. II. Effects of hemorrhage and sympathomimetic drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 16:99-109, 1974

Bergeron L, Bevan DR, Berrill A, Kahwaji R, Varin F. Concentration-effect relationship of cisatracurium at three different dose levels in the anesthetized patient. *Anesthesiology* 95:314-323, 2001

Bevan DR, Donati F. Anticholinesterase antagonism of succinylcholine phase II block. *Can Anaesth Soc J* 30:569-572, 1983

Bevan JC, Donati F, Bevan DR. Attempted acceleration of the onset of pancuronium. Effect of divided doses in infants and children. *Br J Anaesth* 57:1205-1208, 1985

Bevan DR, Bevan JC, Donati F. Muscle relaxants in *Clinical Anesthesia*. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1988

Bevan DR, Donati F. Muscle relaxants of the future. *Seminars in Anesthesia*. Vol XI, 2:123-130, 1992

Bevan DR, Fiset P, Balendran, Law-Min JC, Ratcliffe A, Donati F. Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Can J Anaesth* 40:127-132, 1993

Bevan DR, Donati F. Muscle Relaxants dans *Clinical Anesthesia*, édité par Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia, 385-412, 1996

Brandom BW, Woelfel SK, Cook DR, Weber S, Powers DM, Weakly JN. Comparison of mivacurium and suxamethonium administered by bolus and infusion. *Br J Anaesth* 62:488-493, 1989

Brown SS, Kalow W, Pilz W, Whittaker M, Woronik CL. The plasma cholinesterases: a new perspective dans *Advances in Clinical Chemistry Vol 22*, édité par Latner AL et Schwartz MK, Academic Press, New York, 1-123, 1981

Caldwell JE, Heier T, Kitts JB, Lynam DP, Fahey MR, Miller RD. Comparison of the neuromuscular block induced by mivacurium, suxamethonium or atracurium during nitrous oxide-fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 63:393-399, 1989

Calvey TN. Chirality in anaesthesia. *Anaesthesia* 47:93-94, 1992

Cameron M, Donati F, Varin F. In vitro plasma protein binding of neuromuscular blocking agents in different subpopulations of patients. *Anesth Analg* 81:1019-1025, 1995

Cass NM, Doolan LA, Gutteridge GA. Repeated administration of suxamethonium in a patient with atypical cholinesterase. *Anaesth Intensive Care* 10:25-28, 1982

Casson WR, Jones RM. Vecuronium induced neuromuscular blockade. The effect of increasing dose on speed of onset. *Anaesthesia* 41:354-357, 1986

Ceccarelli B, Hurlbut WP. Vesicle hypothesis of the release of quanta of acetylcholine. *Physiol Rev* 60:396-441, 1980

Chauvin M, Lebreault C, Duvaldestin P. The neuromuscular effect of vecuronium on the human diaphragm. *Anesth Analg* 66:117-122, 1987

Chiou WL. The phenomenon and rationale of marked dependence of drug concentration on blood sampling site. Implications in pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics (Part I). *Clin Pharmacokinet* 3:175-199, 1989

Choi WW, Mehta MP, Murray MP, Sokoll DJ, Forbes RB, Gergis SD, Abou-Dania M, Kirchner J. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride in surgical patients receiving nitrous oxide-narcotic or nitrous oxide-isoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 36:641-650, 1989

Colburn WA, Schetag JJ, Jusko WJ, Gibaldi M. A model for the prospective identification of the prenefrotoxic state during gentamycin therapy. *J Pharmacokinet Biopharm* 6:179-186, 1978

Colburn WA. Simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. *J Pharmacokinet Biopharm* 9:367-388, 1981

Collier PS. Some considerations on the estimation of steady state apparent volume of distribution and the relationship between volume terms. *J Pharmacokinet Biopharm* 11:93-105, 1983

Colquhoun D. Agonists, antagonists and synaptic transmission at the neuromuscular junction. *Neuromuscular transmission, basic and applied aspects*. Vincent A, Wray D, Pergamon Press, New York, USA, 132-156, 1992

Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, Chakravorti S, Brandom BW, Welch RM. In vitro metabolism of mivacurium chloride (BW B1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg* 68:452-456, 1989

Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Kang Y, Stiller RL, Aggarwal S, Harrelson JC, Welch RM, Samara B. Pharmacokinetics of mivacurium in normal and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 69:580-585, 1992

Cooper JR. Unsolved problems in the cholinergic nervous system. *J Neurochem* 63:395-399, 1994

Crul JF, Long GJ, Brunner EA, Coolen JMW. The changing pattern of neuromuscular blockade caused by succinylcholine in man. *Anesthesiology* 27:729-735, 1966

Daniels MP, Vogel Z. Immunoperoxidase staining of alpha-bungarotoxin binding sites in muscle endplates shows distribution of acetylcholine receptors. *Nature* 254:339-341, 1975

D'Hollander AA, Masseaux F, Nevelsteen M, Agoston S. Age-dependent dose-response relationship of ORG NC45 in anesthetized patients. *Br J Anaesth* 54:653-657, 1982

D'Hollander AA, Luyckx C, Barvais L, DeVille A. Clinical evaluation of atracurium bezylate requirement for a stable muscle relaxation during surgery: Lack of age-related effects. *Anesthesiology* 59:237-240, 1983

D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, Merle JC. The influence of ageing on the pharmacodynamics of mivacurium chloride. *Acta Anaesthesiol Scand* 39:45-46, 1995

Donati F, Bevan DR. Long-term succinylcholine infusion during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 58:6-10, 1983

Donati F, Antzaka C, Bevan DR. Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 65:1-5, 1986

Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth* 35:S52-S58, 1988

Donati F, Varin F, Ducharme J, Gill SS, Théorêt Y, Bevan DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium obtained with arterial and venous blood samples. *Clin Pharmacol Ther* 49:515-522, 1991 a

Donati F, Gill SS, Bevan DR, Ducharme J, Théorêt Y, Varin F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium with and without previous suxamethonium administration. *Br J Anaesth* 66:557-561, 1991 b

Donati F. Les agents curarisants dans *Précis d'Anesthésie et de Réanimation* édité par Guay J, Les Presses de l'Université de Montréal, 311-321, 2001

Dragne A, Varin F, Plaud B, Donati F. Rocuronium pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship under stable propofol or isoflurane anesthesia. *Can J Anaesth* 49:353-360, 2002

Dresner DL, Basta SJ, Ali HH, Schwartz AF, Embree PB, Wargin WA, Lai AA, Brady KA, Savarese JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium in young and elderly patients during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 71:498-502, 1990

Ducharme J, Donati F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of steroidal muscle relaxants. *Anesthesiol Clin North America* 11:283-307, 1993

Ducharme J, Varin F, Bevan DR, Donati F. Importance of early blood sampling on vecuronium pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Pharmacokinet* 24:507-518, 1993

Ducharme J, Varin F, Donati F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a second dose of atracurium in anaesthetised patients. *Clin Drug Invest* 9:98-110, 1995

Duvaldestin P, Saada J, Berger JL, D'Hollander A, Desmots JM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose-response relationships of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology* 56:36-40, 1982

Ezzine S, Donati F, Varin F. Mivacurium arteriovenous gradient during steady state infusion in anesthetized patients. *Anesthesiology* 97:622-629, 2002

Fisher DM, Canfell PC, Fahey MR, Rosen JI, Rupp SM, Sheiner LB et Miller RD. Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* 65:6-12, 1986

Fisher DM. (Almost) Everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong! *Anesth Analg* 83:901-903, 1996

Foldes FF, Wnuck AL, Hamer Hodges RJ, Thesleff S, de Beer EJ. The mode of action of depolarizing relaxants. *Anesth Analg* 36:23-37, 1957

Frolkis VV, Martynenko OA, Zamostyan VP. Aging of the neuromuscular apparatus. *Gerontology* 22:244-279, 1976

Fuseau E, Sheiner LB. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with a nonparametric pharmacodynamic model. *Clin Pharmacol Ther* 35:733-741, 1984

Gariepy LP, Varin F, Donati F, Salib Y, Bevan DR. Influence of aging on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium. *Clin Pharmacol Ther* 53:340-347, 1993

Gibaldi M, Nagashima R, Levy G. Relationship between drug concentration in plasma or serum and amount of drug in the body. *J Pharm Sci* 58:193-197, 1969

Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics (Drugs and pharmaceutical sciences)* Vol 15, 2nd edition, Marcel Dekker, NY, 1982

Goat VA, Yeung ML, Blakeney C, Feldman SA. The effect of blood flow upon the activity of gallamine triethiodide. *Br J Anaesth* 48:69-73, 1976

Golberg ME, Larijani GE, Azad SS, Sosis M, Seltzer JL, Ascher J, Weakly JN. Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical outpatients. *Anesth Analg* 69:93-99, 1989

Goudsouzian NG, Alifimoff JK, Eberly C, Smeets R, Griswold J, Miler V, McNulty BF, Savarese JJ. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children. *Anesthesiology* 70:237-242, 1989

Goudsouzian NG, D'Hollander AA, Viby-Mogensen J. Prolonged neuromuscular block from mivacurium in two patients with cholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 77:183-185, 1993

Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 3:418-420, 1942

Guyton AC. Transmission neuromusculaire; physiologie du muscle lisse, Anatomie et physiologie du système nerveux. Éditions Vigot, Paris et Décarie Éditeur, Montréal, pp 117-124, 1989

Head-Rapson AG, Devlin JC, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of the three isomers of mivacurium and pharmacodynamics of the chiral mixture in hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 73:613-618, 1994

Head-Rapson AG, Devlin JC, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics pharmacodynamics of the three isomers of mivacurium in health, in end-stage renal failure and in patients with impaired renal function. *Br J Anaesth* 75:31-36, 1995

Healy TEJ, Pugh ND, Kay B, Sivalingham T, Petts HV. Atracurium and vecuronium: effect of dose on time of onset. *Br J Anaesth* 58:620-624, 1986

Hennis PJ, Stanski DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics factors that govern the clinical use of muscle relaxants. *Seminars in Anesthesia* 4:21-30, 1985

Heuser JE. Morphology of synaptic vesicle discharge and reformation at the frog neuromuscular junction dans *Motor Innervation of Muscle*, édité par Thesleff S, Academic Press, Orlando, FL, 1976

Hickey DR, O'Connor JP, Donati F. Comparison of atracurium and succinylcholine for electroconvulsive therapy in a patient with atypical cholinesterase. *Can J Anaesth* 34:280-283, 1987

Hirokawa N, Heuser JE. Internal and external differentiations of the post-synaptic membrane at the neuromuscular junction. *J Neurocytol* 11:487-510, 1982

Hirokawa N, Sobue K, Kanda K, Harada A, Yorifuji H. The cytoskeletal architecture of the presynaptic terminal and molecular structure of synapsin. *J Cell Biol* 108:111-126, 1989

Holford NHG, Sheiner LB. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in vivo. *CRC Crit Rev Bioeng* 5:273-322, 1981

Holford NHG, Sheiner LB. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacol Ther* 16:143-166, 1982

Hoshi K, Hashimoto Y, Matsukawa S. Pharmacokinetics of succinylcholine in man. *Tohoku J Exp Med* 170:245-250, 1993

Hull CJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Anaesth* 51:579-594, 1979

Hull CJ, English MJ, Sibbald A. Fazadinium and pancuronium: a pharmacodynamic study. *Br J Anaesth* 52:1209-1221, 1980

Hull CJ. A model for atracurium? *Br J Anaesth* 55:95-96, 1983

Hunter JM. New Neuromuscular Blocking drugs. *N Eng J Med* 332(25):1691-1699, 1995

Jbilo O, Bartels CF, Chatonnet A, Toutant JP, Lockridge O. Tissue distribution of human acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase messenger RNA. *Toxicon* 32:1445-1457, 1994

Jusko WJ, Gibaldi M. Effects of change in elimination on various parameters of the two-compartment open model. *J Pharm Sci* 61:1270-1273, 1972

Kalow W, Genest K. A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem* 35:339-346, 1957

Katz B, Miledi R. The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft. *J Physiol (Lond)* 231:549-574, 1973

Kelman GR, Kennedy BR. Cardiovascular effects of pancuronium in man. *Br J Anaesth* 43:335-338, 1971

Kent AP, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in the elderly. *Br J Anaesth* 63:661-666, 1989

Kiechel JR, Steimer JL, Frydman A. La modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique. *Colloque INSERM* 156:91-118, 1987

Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Ornstein E, Cook DR. Importance of organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesth Analg* 83:1065-1071, 1996

Kopman AF. Pancuronium, gallamine, and d-tubocurarine compared: Is speed of onset inversely related to drug potency? *Anesthesiology* 70:915-920, 1989

Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ, Neuman GG. Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration. *Anesthesiology* 90:425-431, 1999

Koscielniak-Nielsen ZJ, Law-Min JC, Donati F, Bevan DR, Clement P, Wise R. Dose-response relations of doxacurium and its reversal with neostigmine in young adults and healthy elderly patients. *Anesth Analg* 76:845-850, 1992

Lacroix M, Tu TM, Donati F, Varin F. High-performance liquid chromatographic assay with fluorometric detection for mivacurium isomers and their metabolites in human plasma. *J Chromatogr B Biomed Appl* 663:297-307, 1995

Lacroix M, Donati F, Varin F. Pharmacokinetics of mivacurium isomers and their metabolites in healthy volunteers after intravenous bolus administration. *Anesthesiology* 86:322-330, 1997

Land BR, Salpeter EE, Salpeter MM. Kinetic parameters for acetylcholine interaction in intact neuromuscular junction. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:7200-7204, 1981

Laurin J, Nekka F, Donati F, Varin F. Assuming peripheral elimination: Its impact on the estimation of pharmacokinetic parameters of muscle relaxants. *J Pharmacokinet Biopharm* 27:491-512, 1999

Laurin J, Donati F, Nekka F, Varin F. Peripheral link model as an alternative for PK-PD modeling of drugs having a very short elimination half-life. *J Pharmacokinet Biopharm* 28:7-25, 2001

Laurin J, Donati F, Varin F. Stereoselective in vitro degradation pattern of mivacurium in human plasma. *Br J Anaesth* 89:832-838, 2002

Laurin J, Donati F, Varin F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in young and elderly adult patients after intravenous bolus administration. *Soumis à Anesthesiology*

Law Min JC, Bekavac I, Glavinovic MI, Donati F, Bevan DR. Iontophoretic study of speed of action of various muscle relaxants. *Anesthesiology* 77:351-356, 1992

Laycock JRD, Donati F, Smith CE, Bevan DR. Potency of atracurium and vecuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle. *Br J Anaesth* 61:286-291, 1988

Lebrault C, Chauvin M, Guirimand F, Duvaldestin P. Relative potency of vecuronium on the diaphragm and the adductor pollicis. *Br J Anaesth* 63:389-392, 1989

Lee C. Train-of-four fade and edrophonium antagonism of neuromuscular block by succinylcholine in man. *Anesth Analg* 55:663-667, 1976

Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szalm F. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂-sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 78:318-321, 1994

Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Diaz J. Distribution, elimination, and action of vecuronium in the elderly. *Anesth Analg* 73:39-42, 1991

Lien CA, Schmith VD, Embree PB, Belmont MR, Wargin WA, Savarese JJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients

receiving nitrous/oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 80:1296-1302, 1994

Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, Abalos A, Kisor DF, Savarese JJ. Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 84:300-308, 1996

Litwiller RW. Succinylcholine hydrolysis: A review. *Anesthesiology* 31:356-360, 1969

Loh L. The cardiovascular effect of pancuronium bromide. *Anaesthesia* 25:356-363, 1970

Maddineni VR, Mirakhur RK, Cooper R, McCoy E. Potency estimation of mivacurium: comparison of two different modes of nerve stimulation. *Br J Anaesth* 70:694-695, 1993

Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP. Plasma cholinesterase activity in elderly and young adults. *Br J Anaesth* 72:497, 1994 a

Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP, Sharpe TDE. Neuromuscular and haemodynamics effects of mivacurium in elderly and young patients. *Br J Anaesth* 73:608-612, 1994 b

Maehr RB, Belmont MR, Wray DL, Savarese JJ, Wastila B. Autonomic and neuromuscular effects of mivacurium and isomers in cats. *Anesthesiology* 75:A772, 1991

Matteo RS, Backus WW, McDaniel DD, Brotherton WP, Abraham R, Diaz J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine and metocurine in the elderly. *Anesth Analg* 64:23-29, 1985

Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (ORG 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 77:1193-1197, 1993

Matthews-Belliger J, Salpeter MM. Distribution of acetylcholine receptors at frog neuromuscular junction with a discussion of some physiological implications. *J Physiol (Lond)* 279:197-213, 1978

McLeod K, Hull CJ, Watson MJ. Effects of aging on the pharmacokinetics of pancuronium. *Br J Anaesth* 51:435-438, 1979

McCarthy G, Elliott P, Mirakhur RK, Cooper R, Sharpe TDE, Clarke RSJ. Onset and duration of action of vecuronium in the elderly: comparison with adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 36:383-386, 1992

Merret RA, Thompson CW, Webb FW. In vitro degradation of atracurium in human plasma. *Br J Anaesth* 55:61-66, 1983

Mishina M, Kurosaki T, Tobimatsu T, Morimoto Y, Noda M, Yamamoto T, Tera M, Lindstrom J, Takahashi T, Kuno M, Numa S. Expression of functional acetylcholine receptor from cloned cDNAs. *Nature* 307:604-608, 1984

Monck JR, Fernandez JM. The exocytotic fusion pore and neurotransmitter release. *Neuron* 12:707-716, 1994

Morris RB, Cahalan MK, Miller RD, Wilkinson PL, Quasha AL, Robinson SL. The cardiovascular effects of vecuronium (ORG NC 45) and pancuronium in patients undergoing coronary bypass grafting. *Anesthesiology* 58:438-440, 1983

Nagashima R, Levy G, O'Reilly RA. Comparative pharmacokinetics of coumarin anticoagulants IV. Application of a three-compartmental model to the analysis of the dose-dependent kinetics of bishydroxycoumarin elimination. *J Pharm Sci* 57:1888-1895, 1968

Nakashima E, Benet LZ. General treatment of mean residence time, clearance, and volume parameters in linear mamillary models with elimination from any compartment. *J Pharmacokinet Biopharm* 16:475-492, 1988

Niazi S. Volume of distribution as a function of time. *J Pharm Sci* 65:452-454, 1976

Noda M, Ikeda T, Susuki H, Takeshima H, Takahashi T, Kuno M, Numa S. Expression of functional sodium channels from cloned cDNAs. *Nature* 322:826-828, 1986

Ornstein E, Matteo RS. Pharmacokinetics of rocuronium in elderly surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 11:59-62, 1994

Ornstein E, Lien CA, Matteo RS, Ostapkovich ND, Diaz J, Wolf KB. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 84:520-526, 1996

Ostergaard D, Jensen E, Jensen FS, Viby-Mogensen J. The duration of action of mivacurium-induced block in patients homozygous for the atypical plasma cholinesterase gene. *Anesthesiology* 75:A774, 1991

Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Pedersen NA, Holm H, Skovgaard LT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in young adult and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:684-691, 2002

Pansard JL, Chauvin M, Lebreaul C, Gauneau P, Duvaldestin P. Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 67:326-330, 1987

Paton WDM, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol (Lond)* 191:59-90, 1967

Phillips BJ, Hunter JM. Use of mivacurium chloride by constant infusion in the anephric patient. *Br J Anaesth* 68:492-498, 1992

Prior C, Marshall IG, Parsons SM. The pharmacology of vesamicol: an inhibitor of the vesicular acetylcholine transporter. *Gen Pharmacol* 23:1017-1022, 1992

Riegelman S, Loo J, Rowland M. Concept of volume of distribution and possible errors in evaluation of this parameter. *J Pharm Sci* 57:128-133, 1968

Riggs DS. Transfer of substances between biological compartments. General kinetics. Mathematical approach to physiological problems. Williams and Walkins, Baltimore, USA, 193-217, 1963

Ritshel WA. Pharmacokinetic changes in the elderly. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 9:161-166, 1987

Rossmann I. Clinical geriatrics, 2nd Edition, JB Lippincott, Philadelphia, 1979

Roy J, Donati F, Boismenu D, Varin F. Concentration-effect relationship of succinylcholine chloride during propofol anesthesia. *Anesthesiology* 97:1082-1092, 2002

Sastry BVR. Nicotinic receptor. *Anaesth Pharmacol Rev* 1:6-19, 1993

Savarese JJ, Hassan HA, Basta SJ, Embree PB, Scott RPF, Sunder N, Weakly JN, Wastila WB, Hassan AE. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). *Anesthesiology* 68:723-732, 1988

Savarese JJ, Hassan HA, Basta SJ, Scott RPF, Embree PB, Wastila WB, Abou-Donia MM, Gelb C. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 70:386-394, 1989

Savarese JJ, Wastilla WB. The future of the benzyliisoquinolinium relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand* 39:91-93, 1995

Savarese JJ, Miller RD, Lien CA, Cladwell JE. Pharmacologie des myorelaxants et leurs antagonistes dans Anesthésie édité par Miller RD, Médecine-Sciences Flammarion, 417-487, 1996

Schmith VD, Fielder-Kelly J, Phillips L, Grasela TH. Dose proportionality of cisatracurium. *J Clin Pharmacol* 37:625-629, 1997 a

Schmith VD, Fielder-Kelly J, Phillips L, Grasela TH. Prospective use of population pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of cisatracurium. *Pharm Res* 14:91-97 1997 b

Sear JW. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. Muscle relaxants. Agoston A, Bowman WC, New York, USA, 457-480, 1990

Shanks CA, Somogyi AA, Triggs EJ. Dose-response and plasma-concentration response relationship of pancuronium in man. *Anesthesiology* 51:111-118, 1979

Shanks CA. Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to the calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology* 64:72-86, 1986

Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and dynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 25:358-371, 1979

Slater C, Vincent A. Structure and development of the neuromuscular junction. *Neuromuscular transmission, Basic and applied aspects*. Vincent A, Wray D, Pergamon Press, New York, USA, 1-26, 1992

Smith CE, Baxter M, Bevan JC, Donati F, Bevan DR. Accelerated onset and delayed recovery of d-tubocurarine blockade with pancuronium priming in infants and children. *Can J Anaesth* 34:555-559, 1987

Smith CE, Donati F, Bevan DR. Dose-response curves for succinylcholine: Single versus cumulative techniques. *Anesthesiology* 69:338-342, 1988

Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ, Wright PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 84:1083-1091, 1996

Standaert FG. Basic physiology and pharmacology of the neuromuscular junction dans *Anesthesia*, édité par Miller RD, Churchill Livingstone, 835-870, 1986

Standaert FG. Physiologie et pharmacologie neuromusculaire dans *Anesthésie*, édité par Miller RD, Médecine-Sciences Flammarion, 731-754, 1996

Stanec A, Weissman AD. Is there a place for the first generation of relaxants in clinical practice today? *Seminars in Anesthesia* 13:321-330, 1994

Stenlake JB, Waigh RD, Unwin J, Dewar GH, Coker GG. Atracurium: conception and inception. *Br J Anaesth* 55:3S-11S, 1983

Stiller RL, Cook DR, Chakravorti S. In vitro degradation of atracurium in human plasma. *Br J Anaesth* 57:1085-1088, 1985

Sudhof TC, Jahn R. Proteins of synaptic vesicles involved in exocytosis and membrane recycling. *Neuron* 6:665-677, 1991

Szalados JE, Donati F, Bevan DR. Effect of d-tubocurarine pretreatment on succinylcholine twitch and neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 71:55-59, 1990

Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to the body. *Arch Int Pharmacodyn* 57:205-240, 1937

Torda TA, Graham CG, Warwick NR, Donohue P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of suxamethonium. *Anaesth Intens Care* 25:272-278, 1997

Tran TV, Fiset P, Varin F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium after a short infusion in patients under propofol anesthesia. *Anesth Analg* 87:1158-1163, 1998

Tullock WC, Diana P, Cook DR, Wilks DH, Brandom BW, Stiller RL, Beach CA. Neuromuscular and cardiovascular effects of high-dose of vecuronium. *Anesth Analg* 70:86-90, 1990

Ummenhofer WC, Brown SM, Bernards CM. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase are expressed in the spinal meninges of monkeys and pigs. *Anesthesiology* 88:1259-1265, 1998

Unadkat JD, Bartha F, Sheiner LW. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetic and dynamic models. *Clin Pharmacol Ther* 40:86-93, 1986

Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS, Gontier JR. *Muscle, Physiologie humaine*. 2^e édition, McGraw-Hill, 251-293, 1989

Viby-Mogensen J. Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with the genotypically normal enzyme. *Anesthesiology* 53:517-520, 1980

Viby-Mogensen J. Monitoring of neuromuscular blockade: technology and clinical methods dans *Muscle Relaxants, Monographs in Anesthesiology*, volume 19. Agoston S, Bowman WC, eds. Elsevier Science Publishing Company, New York, 141-162, 1990

Viby-Mogensen J, Ostergaard D, Donati F, Fisher D, Hunter J, Kampmann JP, Kopman A, Proost JH, Rasmussen SN, Skovgaard LT, Varin F, Wright PMC. Pharmacokinetic

studies of neuromuscular blocking agents: Good Clinical Research Practice (GCRP).

Acta Anaesthesiol Scand 44:1169-1190, 2000

Vickers MD. The cholinesterases and their significance to the anaesthetist using muscle relaxants. Br J Anaesth 35:528-534, 1963

Vorhaus LJ, Kark RM. Serum cholinesterase in health and disease. Am J Med 14:707-719, 1953

Wagner JG, Northam JJ. Estimation of volume of distribution and half-life of a compound after rapid intravenous injection. J Pharm Sci 54:529-531, 1967

Wagner JG. Do you need a pharmacokinetic model, and, if so, which one? J Pharmacokinet Biopharm 3:457-478, 1975

Wagner JG. Linear pharmacokinetic equations allowing direct calculation of many needed pharmacokinetic parameters from the coefficients and exponents of polyexponential equations which have been fitted to the data. J Pharmacokinet Biopharm 4:443-467, 1976

Ward S, Neill AM, Weatherley BC, Corall IM. Pharmacokinetics of atracurium bezylate in healthy patients (after a single I.V. bolus dose). Br J Anaesth 55:113-117, 1983

Waud DR. The nature of "depolarizing block". Anesthesiology 29:1014-1024, 1968

Welch RM, Brown A, Dahl R. The in vitro degradation of cisatracurium, the R, cis-R¹, cis isomer of atracurium, in human and rat plasma. *Clin Pharmacol Ther* 58:132-142, 1995

Whittaker M. Plasma cholinesterase variants and the anesthetist. *Anaesthesia* 35:174-197, 1980

Whittaker M. Cholinesterase. New York, National Library of Medicine, 1-131, 1986

Wierda JMKH, Proost JH, Muir AW, Marshall RJ. Design of drugs for rapid onset. *Anesthetic Pharmacology Review* 1:57-68, 1993

Wiesner G, Gruber M, Keyl C, Schneider A, Drescher J, Hobbhahn J. In vitro effects of fluoride on pseudocholinesterase activity and the metabolism of the cis trans and trans trans isomers of mivacurium. *Anesthesiology* 95:806-807, 2001

Williams FM. Clinical significance of esterases in man. *Clin Pharmacokinet* 10:392-403, 1985

Withington DE, Donati F, Bevan DR, Varin F. Potentiation of atracurium neuromuscular blockade by enflurane: time-course of effect. *Anesth Analg* 72:469-473, 1991

Wray D. Electrophysiology of neuromuscular transmission. *Neuromuscular transmission, Basic and applied aspects*. Vincent A, Wray D, Pergamon Press, New York, USA, 27-39, 1992

Yuen GJ. Altered pharmacokinetics in the elderly. *Clin Geriatr Med* 6:257-267, 1990

Zhu Y, Audibert G, Donati F, Varin F. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of doxacurium: Effect of input rate. *J Pharmacokinet Biopharm* 25:23-37, 1997

8 APPENDICE

8.1 APPENDICE 1 : QUANTIFICATION DU DEGRÉ D'INCAPACITÉ SELON L'ÉCHELLE DE L'AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS

À l'aide des informations recueillies avec l'anamnèse, l'examen physique et les examens complémentaires, le patient peut être évalué selon la grille proposée par l'American Society of Anesthesiologists (ASA) (voir tableau ci-dessous). Cette grille facilite l'évaluation du risque anesthésique et permet de comparer entre elles les populations incluses dans les études cliniques (Donati, 2001).

Échelle de l'état physique de l'American Society of Anesthesiologists (ASA)

Niveau I	Sujet normal en bonne santé.
Niveau II	Sujet porteur d'une affection systémique légère.
Niveau III	Sujet porteur d'une affection systémique grave qui limite son activité, sans le rendre invalide.
Niveau IV	Sujet atteint d'une affection systémique incapacitante qui est en danger constant pour sa vie.
Niveau V	Moribond que l'on s'attend à voir mourir dans les 24 heures, avec ou sans chirurgie (sauvetage).
U	À ajouter au niveau, en cas de chirurgie urgente.

Adapté de Donati, 2001

October 13, 2003

Dear Julie Laurin:

With reference to your request (copy herewith) to reprint material on which Kluwer Academic Publishers control the copyright, our permission is granted, free of charge, and at the following conditions:

- it concerns original material which does not carry references to other sources (if material in question appears with credit to another source, authorization from that source is required as well);
- permission is granted for all languages;
- permission is also obtained from the author (address is given on the imprint page, or with the article);
- permission includes use in an electronic form, if password protected, on intranet, or CD-Rom/E-book;
- full credit (Kluwer Academic Publishers book/journal title, volume, year of publication, page, chapter/article title, name(s) of author(s), figure number(s), original copyright notice) is given to the publication in which the material was originally published, by adding: with kind permission of Kluwer Academic Publishers.

Sincerely yours,

Margie Barnes
Rights & Permissions Department

Julie Laurin

From: Margie Barnes [redacted]
Sent: Tuesday, October 14, 2003 12:18 PM
To: Julie Laurin
Subject: FW: Permission

-----Original Message-----

From: Georgia Prince
Sent: Tuesday, October 14, 2003 10:58 AM
To: Margie Barnes
Subject: FW: Permission

-----Original Message-----

From: Julie Laurin [redacted]
Sent: Friday, October 10, 2003 10:33 AM
To: Georgia Prince
Subject: Permission

Dear Mrs Prince,

I have published the following two articles in one of you journals and I would like your permission to include them in my PhD thesis:

First Article

Journal: Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics
Volume: 27
Issue: 5
Year: 1999
Pages: 491-512
Article: Assuming peripheral elimination: its impact on the estimation of pharmacokinetic parameters of muscle relaxants
Authors: Laurin J, Nekka F, Donati F, Varin F

Second Article

Journal: Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics
Volume: 28
Issue: 1
Year: 2001
Pages: 7-25
Article: Peripheral link model as an alternate for pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of drugs having a very short elimination half-life
Authors: Laurin J, Donati F, Nekka F, Varin F

I would like to include the full text of these two articles in my thesis. Once accepted, my thesis will be available as a paper copy, on microfilm and on the internet. I would need to receive the permission from you by October 24, 2003.

Please find below my contact information:

Julie Laurin
[redacted]

10/14/2003

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Thank you for your request to use the material specified overleaf. Permission is granted without charge as you are the author. Please note that:

1. Use is restricted to the purpose specified, and for which permission is given;
2. A credit line is included in your publication using the following format: author, title, journal, year, volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press (or the sponsoring society if this is a society journal).
3. If the credit line of acknowledgement in our publication indicates that material, including any illustrations/figures etc was drawn or modified from an earlier source, permission also needs to be cleared with the original publisher. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.
4. This permission is restricted to non-exclusive **English rights only**. Should you require other languages, please reapply separately for each one.
5. This permission is for **print format only**. Please reapply separately for ~~electronic rights~~.

Signed 

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

For future journal permissions, please contact:

Cara Newport, Journals Rights Assistant
Oxford University Press
Great Clarendon Street
Oxford OX2 6DP UK
Email: journals.permissions@oupjournals.org
Tel: +44 (0) 1865 353695
Fax: +44 (0) 1865 353485

Should your thesis/dissertation be published commercially, please reapply for permission.