Editorial

The current status of edrophonium: have we come "full circle"?

A.F. Kopman MD

Opinion regarding the place of edrophonium as an antagonist of nondepolarizing neuromuscular blockade has fluctuated widely over the past twenty-five years. In 1965 Churchill-Davidson¹ wrote that: "The role of edrophonium ... is as a diagnostic, not a therapeutic aid. Experience with this drug has shown that its action only lasts a few minutes, so that a dangerous situation may easily develop unless this is fully appreciated." Two years later Katz² agreed that edrophonium was an unsatisfactory antagonist of d-tubocurarine although he was unable to demonstrate the phenomenon of recurarization that Churchill-Davidson and others anticipated. For the next decade edrophonium continued to be generally ignored by the anaesthesia community. In fact, in a review article published in 1976 on reversal of neuromuscular blockade Miller³ did not even mention the drug.

In 1979, however, two papers appeared which reawakened interest in edrophonium. Kopman⁴ and Bevan⁵ independently confirmed that when edrophonium is used to reverse the effects of pancuronium that recurarization does not occur. Kopman⁴ found that $0.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ promptly produced adequate and sustained return of the train-of-four (TOF) ratio to a value greater than 0.70 provided that antagonism was not attempted until the TOF count had returned to four detectable twitches. Bevan⁵ established that the extent of recovery was dependent on the amount of edrophonium employed and suggested that earlier reports of the ineffectiveness of the drug as an anti-curare agent were derived from studies using inadequate dosage. The flurry of other papers⁶⁻⁷ which quickly followed supported these findings and suggested other benefits such as faster onset of action and fewer muscarinic side-effects when edrophonium was compared with neostigmine. In fact, by 1983 the pendulum of opinion regarding edrophonium had radically changed. In an editorial entitled "A New Look at an Old Drug", Miller and Cronnelly⁸ suggested that its "shorter onset and lower atropine requirement probably justify a preference for

edrophonium over neostigmine or pyridostigmine as a routine antagonist." However, they also warned that "... only when edrophonium has been used for thousands of patients will its proper position in regard to neostigmine and pyridostigmine be established." By 1985 a body of evidence began to accumulate that suggested that this caveat would prove well founded.

Lavery *et al.*⁹ compared neostigmine $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ with edrophonium $0.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ at various degrees of atracurium-induced blockade. Adequate reversal of neuromuscular blockade (TOF ratio of 0.70) was achieved in all patients receiving neostigmine, but only in 13 of the 20 given edrophonium. They concluded that edrophonium in a dose of $0.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ does not consistently antagonize an atracurium-induced neuromuscular block, particularly if all four responses to TOF stimulation are not elicited prior to antagonism of the block. Engbæk *et al.*¹⁰ compared the effect of edrophonium for reversal of the neuromuscular blockade produced by a continuous infusion of vecuronium with that of neostigmine. They found that when antagonism was attempted at ten per cent twitch height recovery that reversal time to a TOF ratio of 0.7 was shorter following neostigmine $0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ than after edrophonium $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (10 vs 19 min respectively). The following year, Kopman¹¹ using a similar protocol found that edrophonium even in doses as high as $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ was an unsatisfactory antagonist of pancuronium if reversal was attempted at 90% twitch depression (mean TOF values at 20 and 30 min were only 0.48 and 0.55 compared with 0.68 and 0.76 after neostigmine $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$).

The paper by Abdulatif and Naguib,¹² in this issue, gives additional support to the growing consensus¹³⁻¹⁷ that edrophonium is a less reliable antagonist of moderate to deep levels of neuromuscular blockade than neostigmine. These authors found that when recovery from a dose of $70 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ of pipecuronium (approximately $1.5-2.0 \times$ the ED_{95}) had proceeded to 20% recovery of twitch height that neostigmine $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ produced more satisfactory antagonism of residual blockade than did edrophonium $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. At ten minutes post-

Long Island Jewish Medical Center, New York.

reversal only three of fifteen patients in the edrophonium group had attained a TOF ratio of >0.75 compared with ten of 15 in the neostigmine group. Mean TOF ratios at that time were 0.68 and 0.78 respectively. In view of these results, perhaps the time has come to see if the status of edrophonium has come "full circle." If, as suggested above, neostigmine is clearly superior to edrophonium as an antagonist of intense nondepolarizing neuromuscular blockade, should not the latter drug be abandoned and laid to rest once and for all? To put this question in perspective, it is instructive to go back and review the original studies which were responsible for the resurrection of edrophonium as a clinically useful drug.

Ferguson, Egerszegi and Bevan¹⁸ were the first to present data suggesting that edrophonium and neostigmine might be used interchangeably. During nitrous oxide-halothane anaesthesia these authors administered edrophonium (0.7 or $1.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) or neostigmine (0.035 or $0.07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) when single twitch height had recovered to ten per cent of control following a single small dose of pancuronium. They demonstrated that if these drugs were administered in a potency ratio of 20:1 that at 10 and 30 min post-reversal that the degree of antagonism of twitch depression and train-of-four fade was identical with both drugs and edrophonium actually produced superior results compared with neostigmine at five minutes. A key element of this study which is frequently forgotten is that the dose of pancuronium administered was only $0.043 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. This represents less than 70% of the ED_{95} of pancuronium as measured during nitrous oxide-narcotic anaesthesia. The assumption that the results of Ferguson *et al.*¹⁸ can be applied to circumstances where larger doses of long-acting blocking agents are given is unwarranted. In fact, Bevan's 1979 paper⁵ demonstrated that this is not the case. Edrophonium $0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ was given at the first sign of spontaneous twitch recovery following either 0.036 or $0.086 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ pancuronium. After the lower dose of pancuronium, satisfactory recovery (TOF ratio > 0.70) was achieved within 20 min. However, when antagonism of pancuronium was attempted following the higher dose of blocking agent the mean TOF ratio attained at 30 min was only 0.41. Kopman⁴ on the other hand was able to obtain consistently TOF fade ratios of >0.60 within five minutes of administering $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ or less edrophonium, provided that recovery from pancuronium had progressed spontaneously to a TOF ratio of 0.10 – 0.15 (single twitch height probably in the range of 35% of controls). Hence, it appeared that edrophonium could provide rapid, satisfactory and sustained antagonism of pancuronium-induced neuromuscular blockade provided that: (1) residual block was not intense (TOF count of four) and (2) the total

cumulative mass of relaxant administered was modest. These conclusions are still valid today.

Failure to recognize the limitations inherent in these initial investigations may be responsible for seemingly contradictory results and conclusions. Kopman¹¹ and Ferguson,¹⁸ for example, both administered edrophonium $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ at 90% pancuronium-induced twitch depression during halothane anaesthesia. Why such different results (TOF ratios at 30 min post-antagonism of 0.51 and 0.82 respectively)? The most important difference between these two studies was that the total amount of pancuronium administered was more than twice as great ($0.095 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) in Kopman's series. It must be remembered that anticholinesterases do not show an unlimited capacity to antagonize curare-like drugs. If the level of blocking drug at the myoneural junction is high enough, the extent of recovery that can be induced is finite. Therefore any factor which slows the rate of decline of plasma levels of relaxant will result in delayed recovery and greater difficulty in achieving satisfactory reversal. As Fisher and Rosen¹⁹ point out, the duration and recovery from pancuronium-induced neuromuscular blockade is greatly affected by the magnitude of the dose. Following a small dose (less than a single ED_{95}) of pancuronium the decrease in plasma concentration is predominantly a result of distribution rather than elimination and therefore spontaneous recovery may be quite rapid. Once the administered dose reaches as little as one and a half times the ED_{95} , recovery occurs at a time when plasma levels are falling much more slowly.

Under these latter conditions, as the paper of Abdulatif and Naguib¹² nicely demonstrates, neostigmine is the more efficacious antagonist. While the mechanism responsible for this difference is uncertain, Donati *et al.*^{20,21} have shown that the dose response curves of these two drugs for reversal of single twitch and the TOF ratio are not parallel. The relative potency of neostigmine to edrophonium as antagonists of 90% neuromuscular blockade produced by pancuronium or atracurium is about 15:1 as measured by the ability to restore twitch height. However, neostigmine was 25 times as effective an antagonist of train-of-four fade. As the level of neuromuscular blockade to be reversed becomes more intense the situation becomes even more unfavourable to edrophonium. At 99% atracurium-induced neuromuscular blockade the calculated doses of neostigmine and edrophonium for return of the TOF fade ratio to 0.70 at ten minutes post-reversal are 0.049 and $2.95 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ respectively; a potency ratio of 60:1.

In the opinion of this author there is therefore little justification in attempting to antagonize moderate to deep levels of neuromuscular blockade with edrophonium.

While it may be possible to produce acceptable results by increasing the administered amount of edrophonium to $>1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the safety of such doses has never been established, and one of the advantages claimed for edrophonium, namely a reduced requirement for atropine,⁷ is lost once a dose of $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ is exceeded.¹⁰ Of perhaps greater concern is the potential for inadequate antagonism to go unrecognized. This is more than a theoretical problem. Viby-Mogensen *et al.*²² have convincingly demonstrated that it is very difficult, if not impossible, to estimate visually or manually a TOF ratio with sufficient certainty to exclude residual curarization, and reports continue to appear which show that postoperative residual neuromuscular blockade is common.²³

What place then does this drug have in the anaesthetist's armamentarium? Edrophonium may still be the anticholinesterase of choice when the extent of residual neuromuscular blockade to be antagonized is modest. Cashman *et al.*²⁴ recently assessed the time of return to a TOF ratio of 0.75 following edrophonium $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ given at various degrees of spontaneous recovery from atracurium. When twitch had returned to 25% of control ($T_1/T_c = 0.25$) the mean recovery time ($n = 6$) was 5.6 min with a range of 1–15 min. When the T_1/T_c ratio was 0.50, the mean recovery time was only 1.1 min with a range of 0.7 to 4.0 min. In view of the unreliability of subjective evaluation of TOF fade one may reasonably question the utility of this sort of information. However, O'Hara *et al.*²⁵ found that during recovery from vecuronium when the TOF count is four (subjective visual estimate of thumb movement) the mean T_1/T_c ratio varied between 0.30 and 0.41 depending on the anaesthetic technique employed. Consequently, when the evoked TOF count has returned to four palpable or visual responses, even moderate doses (0.50 to $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) of edrophonium should produce very rapid and reliable antagonism without the need for large accompanying doses of anticholinergics.

Unanswered questions remain. As a general rule atracurium and vecuronium have proven easier to antagonize than traditional long-acting blocking agents at similar degrees of recovery.^{11,26} Assuming spontaneous return to a TOF count of four, what then is the optimal dose of edrophonium necessary for adequate reversal following an agent of intermediate duration compared to a drug such as pipecuronium? Finally, as new shorter-acting nondepolarizing blocking agents such as mivacurium become available, the above recommendations will have to be reevaluated.

Va t'on enfin se faire une idée sur l'édrophonium ?

Cela fait 25 ans qu'on semble sans cesse changer d'idée sur le rôle de l'édrophonium en tant qu'antidote des myorelaxants. En 1965, Churchill-Davidson¹ écrivait que: « L'édrophonium a un rôle strictement diagnostique et non thérapeutique. Son action ne dure que quelques minutes et si on ne le réalise pas cela, le risque s'accroît. » Deux ans plus tard, Katz² reconnaissait que l'édrophonium ne pouvait contrer efficacement la d-tubocurarine sans toutefois avoir vu de recurarisation telle que prédite par Churchill-Davidson et autres. Pendant les dix ans qui suivirent, l'édrophonium resta dans les limbes de l'anesthésie moderne. Miller³ ne le mentionna même pas dans sa revue de 1976 sur l'antagonisme des myorelaxants.

Toutefois, 1979 vit deux articles jeter un nouveau regard sur l'édrophonium. Kopman⁴ et Bevan,⁵ chacun de leur côté, infirmèrent le concept d'une recurarisation survenant après l'utilisation d'édrophonium comme antidote du pancuronium. Kopman⁴ démontra qu'une dose de $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ amène rapidement et pour de bon le ratio du train-de-quatre (TOF) à plus de 0,7 en autant qu'il y ait préalablement quatre contractions détectables au TOF. Bevan⁵ démontra que l'antagonisme des myorelaxants dépendait de la dose d'édrophonium et suggéra que sa réputation d'inefficacité était attribuable à l'emploi d'une quantité insuffisante. D'autres articles⁶⁻⁷ suivirent bientôt, confirmant la nouvelle tendance et soulignant d'autres avantages tels qu'une plus grande rapidité d'action et moins d'effets muscariniques que la néostigmine. De fait, en 1983 l'édrophonium était réhabilité dans un éditorial de Miller et Cronelly,⁸ "A New Look at an Old Drug" où on pouvait lire: « son action rapide et la plus petite dose d'atropine nécessaire devrait faire préférer l'édrophonium à la néostigmine et à la pyridostigmine lors des cas de routine. » Cela s'accompagnait d'une mise en garde: « c'est seulement après son usage chez des milliers de patients, qu'on pourra déterminer exactement la place de l'édrophonium auprès de la néostigmine et de la pyridostigmine. » Déjà en 1985, cette circonspection semblait être justifiée.

Lavery et coll.⁹ ont comparé l'effet d'une dose de $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de néostigmine à celui de $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ d'édrophonium à divers degrés de relaxation musculaire à l'atracurium. La néostigmine fonctionnait à tous coups (ratio de TOF $> 0,7$) mais l'édrophonium seulement chez

13 patients sur 20. Ils en conclurent qu'une dose de $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ d'édrophonium n'était pas fiable comme antagonisme de l'atracurium, surtout s'il n'y avait pas au préalable quatre contractions visibles au TOF. Engbæk et coll.¹⁰ comparèrent les effets de l'édrophonium et de la néostigmine sur la relaxation musculaire induite par une perfusion de vécuronium. Avec comme point de départ une amplitude de contraction à 10% du contrôle, le temps de latence jusqu'à une récupération $>0,7$ au TOF était de 10 min avec $0,04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de néostigmine et 19 min avec $0,75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ d'édrophonium. Lors d'une étude comparable l'année suivante, Kopman¹¹ démontra que même à raison d'une dose de $1,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, l'édrophonium ne parvenait pas à contrer l'action du pancuronium lorsque l'amplitude de la contraction était à 10% du contrôle (les ratios moyen de TOF après 20 et 30 min n'était que 0,48 et 0,55 alors qu'ils atteignaient 0,68 et 0,76 avec $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de néostigmine).

L'article d'Abdulatif et Naguib¹² qu'on retrouve dans ce numéro du Journal, apporte de l'eau au moulin de ceux¹³⁻¹⁷ qui affirment que l'édrophonium est moins fiable que la néostigmine quand il s'agit de contrer un bloc neuromusculaire le moins important. Ils ont observé que lorsque la récupération de l'amplitude de la contraction a atteint 20% après l'injection de $70 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de pipécuronium (représentant $1,5-2,0 \times \text{DE}_{95}$), une dose de $0,06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de néostigmine accélère cette récupération mieux que ne peut le faire $1,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ d'édrophonium. Dix minutes post antidote, seulement trois des quinze patients du groupe édrophonium avaient un ratio de TOF $> 0,75$ alors que dix des quinze patients du groupe néostigmine avaient franchi ce cap avec des ratios moyens de TOF de 0,68 et 0,78 respectivement pour chaque groupe. Est-ce que ces derniers résultats confirment un retour à la case départ pour l'édrophonium? Si la néostigmine lui est clairement préférable comme antidote des relaxations musculaires intenses, ne devrions nous pas tout simplement l'abandonner une fois pour toutes? Avant de porter un jugement sans appel, revoyons les études responsables de la résurrection de l'édrophonium en tant qu'agent thérapeutique.

Ferguson, Egerszegi et Bevan¹⁸ furent les premiers à suggérer que l'édrophonium et la néostigmine étaient interchangeables. Dans le cadre d'une anesthésie avec protoxyde d'azote et halothane, ils avaient injecté de l'édrophonium ($0,7$ ou $1,4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) ou de la néostigmine ($0,035$ ou $0,07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) lorsque la récupération de l'amplitude de la contraction avait atteint 10% après une petite dose de pancuronium. Ils avaient observé que lorsqu'ils étaient employés dans un ratio de 20:1, les deux antidotes produisaient un effet comparable sur l'amplitude de la contraction et sur l'émoussement du TOF 10 et 30 min post injection avec un avantage pour l'édropho-

nium à 5 min. Il importe de rappeler qu'ils n'avaient utilisé que $0,043 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de pancuronium soit moins que 70% de la DE_{95} mesuré sous anesthésie aux morphiniques et protoxyde d'azote. Il appert donc qu'on ne puisse appliquer les conclusions de l'étude de Ferguson¹⁸ aux cas où on emploie de bonnes doses de myorelaxants à longue durée. D'ailleurs, Bevan en avait fait la démonstration en 1979.⁵ Il injectait $0,7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ d'édrophonium au moindre signe de récupération suivant une dose de $0,036$ ou $0,086 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de pancuronium pour atteindre un antagonisme satisfaisant (ratio de TOF $> 0,7$) 20 min plus tard pour le premier groupe alors pour le deuxième groupe, le ratio de TOF moyen n'était que 0,41 30 min post antidote. Kopman⁴ quant à lui obtenait des ratios de TOF $> 0,6$ en 5 min avec $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ou moins d'édrophonium si la récupération spontanée de la contraction après pancuronium supportait préalablement un ratio de TOF entre 0,1 et 0,15 (correspondant sans doute à une amplitude de contraction à 35% du contrôle). Donc, il semblait que l'édrophonium puisse renverser l'effet du pancuronium de façon rapide, suffisante et durable si : 1) la relaxation résiduelle n'était pas profonde (quatre contractions au TOF), 2) la dose totale de myorelaxant employée était petite. Ces conclusions sont toujours valides.

Le peu de cas fait des limites de ces premières études a peut-être engendré la confusion résultant d'études subséquentes. Par exemple, Kopman¹¹ et Ferguson¹⁸ injectèrent tous deux $0,75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ d'édrophonium quand l'amplitude de contraction était réduite de 90% par du pancuronium lors d'une anesthésie à l'halothane. Ils atteignent pourtant des ratios de TOF à 30 min tout à fait différents, soit 0,51 et 0,82 respectivement sans doute parce que Kopman avait employé plus du double ($0,095 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) de la dose de pancuronium utilisée par Ferguson. Il convient de rappeler qu'il y a une limite à la capacité des anticholinestérases de contrecarrer l'action des curares. Si les myorelaxants occupent la jonction myoneurale en trop grande concentration, on ne peut forcer une récupération complète. Ainsi, tout facteur ralentissant la baisse des concentrations plasmatiques des myorelaxants va en prolonger l'action et rendre difficile leur antagonisme. Fisher et Rosen¹⁹ soulignent que la durée et la disparition du bloc neuromusculaire au pancuronium est intimement liée à la dose employée. Après une petite dose ($< \text{DE}_{95}$), la baisse des concentrations plasmatiques dépend surtout de la redistribution plutôt que de l'élimination et alors, la durée d'action est assez courte. Par contre, dès que la dose excède $1,5 \times \text{DE}_{95}$, les concentrations plasmatiques diminuent beaucoup plus lentement, prolongeant ainsi la durée d'action.

Abdulatif et Naguib¹² illustrent bien ce dernier scénario et démontrent clairement que pour contrer l'action de

doses importantes de myorelaxants, la néostigmine est plus efficace que l'édrophonium. On peut spéculer sur l'explication de ce phénomène mais, Donati et coll.^{20,21} ont déjà démontré que ces deux antidotes ne pouvait pas restaurer l'amplitude de la contraction avec une stimulation simple et la ténacité au TOF de la même manière. Quand il s'agissait de restaurer l'amplitude de la contraction simple à partir d'un bloc de 90% au pancuronium ou à l'atracurium, la néostigmine semblait quinze fois plus puissante que l'édrophonium. Toutefois, ce rapport augmentait à 25:1 si on voulait restaurer la réponse au TOF. Plus le bloc est profond, plus l'édrophonium semble désavantagé. Ainsi, les doses de néostigmine et d'édrophonium nécessaires pour obtenir un ratio de TOF > 0,7 10 min post injection, à partir d'un bloc à l'atracurium de 99% étaient 0,049 et 2,95 mg·kg⁻¹ respectivement, un rapport de 60:1.

J'estime donc que l'édrophonium n'a pas de place comme antidote des blocs neuromusculaires le moins importants. Même si on pouvait parvenir à quelque résultat en employant des doses > 1,0 mg·kg⁻¹, leur sûreté n'a pas été démontré et de plus les besoins en atropine augmentent avec des doses de cet ordre.¹⁰ Il y a aussi un risque réel de surestimation du degré de récupération. Viby-Mogensen et coll.²² ont démontré qu'il est virtuellement impossible d'évaluer correctement un ratio de TOF visuellement ou manuellement de manière à exclure une curarisation résiduelle qui on le sait, constitue un problème encore prévalent en période postopératoire.²³

L'édrophonium peut-il prétendre à une place dans l'arsenal de l'anesthésiste? Sans doute demeure t-il l'agent de choix lorsque qu'il s'agit de contrer un bloc neuromusculaire léger. Cashman et coll.²⁴ ont estimé le temps de latence entre l'injection de 0,5 mg·kg⁻¹ d'édrophonium et l'obtention d'un ratio de TOF > 0,75 à différents degrés de récupération spontanée post atracurium. Quand l'amplitude de la contraction atteignait 25% du contrôle ($T_1/T_c = 0,25$), le temps de latence moyen était de 5,6 min (1–15 min). Si le $T_1/T_c = 0,5$, le temps de latence moyen était de 1,1 min (0,7–4,0 min). Cependant, comme l'évaluation subjective du TOF est très peu précise, comment prédire le temps de latence en clinique? Au moins, O'Hara et coll.²⁵ ont pu démontrer qu'avec le vécuronium, si quatre contractions sont visibles au TOF, le ratio T_1/T_c moyen est d'au moins 0,30 à 0,41 dépendant de la technique anesthésique utilisée. Donc, si quatre contractions sont visibles au TOF, des doses moyennes d'édrophonium (0,5–0,75 mg·kg⁻¹) devraient suffire à contrer rapidement le bloc neuromusculaire sans avoir à y adjoindre une grosse dose d'anticholinergique.

Tout n'a pas été dit. Ainsi, on sait que pour un même degré de bloc neuromusculaire, il est plus facile de contrer

l'action de l'atracurium et du vécuronium que celle des curares plus anciens à longue action.^{11,26} En supposant quatre contractions visibles au TOF, quelle sera la dose d'édrophonium idéale à utiliser comme antidote des curares de durée intermédiaire et de ceux tel le pipécuronium? Par ailleurs, l'arrivée prochaine de nouveaux myorelaxants non-dépolarisants de courte durée tel le mivacurium va nous obliger à réévaluer nos recommandations.

References

- 1 Churchill-Davidson HC. The d-tubocurarine dilemma. *Anesthesiology* 1965; 26: 132–3.
- 2 Katz RL. Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium, and neostigmine in man. *Anesthesiology* 1967; 28: 327–36.
- 3 Miller RD. Antagonism of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1976; 44: 318–29.
- 4 Kopman AF. Edrophonium antagonism of pancuronium induced neuromuscular blockade in man: a reappraisal. *Anesthesiology* 1979; 51: 139–42.
- 5 Bevan DR. Reversal of pancuronium with edrophonium. *Anaesthesia* 1979; 34: 614–19.
- 6 Morris RB, Cronnelly R, Miller RD, Stanski DR, Fahey MD. Pharmacokinetics of edrophonium and neostigmine when antagonizing d-tubocurarine neuromuscular blockade in man. *Anesthesiology* 1981; 54: 399–402.
- 7 Cronnelly R, Morris RB, Miller RD. Edrophonium: duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 57: 261–6.
- 8 Miller RD, Cronnelly R. A new look at an old drug. *Anesthesiology* 1983; 59: 84–5.
- 9 Lavery GC, Mirakhur RK, Gibson FM. A comparison of edrophonium and neostigmine for the antagonism of atracurium induced neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 1985; 64: 867–70.
- 10 Engbæk J, Ørding H, Østergaard D, Viby-Mogensen J. Edrophonium and neostigmine for reversal of the neuromuscular blocking effect of vecuronium. *Acta Anaesthesia Scand* 1985; 29: 544–46.
- 11 Kopman AF. Recovery times following edrophonium and neostigmine reversal of pancuronium, atracurium and vecuronium steady-state infusions. *Anesthesiology* 1986; 65: 572–8.
- 12 Abdulatif M, Naguib M. Neostigmine and edrophonium for reversal of the neuromuscular blocking effect of pipecuronium. *Can J Anaesth* 1991; 38: March, this issue.
- 13 Astley BA, Hughes R, Payne JP. Antagonism of atracurium induced neuromuscular blockade by neostigmine or edrophonium. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1290–5.
- 14 Hennart D, d'Hollander A, Plasman C et al. Importance of the level of paralysis recovery for a rapid antagonism of atracurium neuromuscular blockade with moderate doses of edrophonium. *Anesthesiology* 1986; 64: 384–6.

- 15 Donati F, Lahoud J, McCreedy D, Bevan DR. Neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium as antagonists of deep pancuronium blockade. *Can J Anaesth* 1987; 34: 589-93.
- 16 Mirakhur RK, Gibson FM, Lavery GG. Antagonism of vecuronium induced neuromuscular blockade with edrophonium or neostigmine. *Br J Anaesth* 1987; 59: 473-7.
- 17 Caldwell JE, Robertson EN, Baird WLM. Antagonism of vecuronium and atracurium: comparison of neostigmine and edrophonium administered at 5% twitch height recovery. *Br J Anaesth* 1987; 59: 478-81.
- 18 Ferguson A, Egerszegi P, Bevan DR. Neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium as antagonists of pancuronium. *Anesthesiology* 1980; 53: 390-4.
- 19 Fisher DM, Rosen JJ. A pharmacokinetic explanation for increasing recovery time following larger or repeated doses of nondepolarizing muscle relaxants. *Anesthesiology* 1986; 65: 286-91.
- 20 Donati F, MCCarroll SM, Antzaka C, McCreedy D, Bevan DR. Dose-response curves for edrophonium, neostigmine, and pyridostigmine after pancuronium and tubocurarine. *Anesthesiology* 1987; 66: 471-6.
- 21 Donati F, Smith C, Bevan DR. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of moderate and profound atracurium blockade. *Anesth Analg* 1989; 68: 13-9.
- 22 Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbæk J, Ørding H, Skovgaard LT, Chræmmer-Jørgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63: 440-2.
- 23 Bevan DR, Smith CE, Donati F. Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69: 272-6.
- 24 Cashman JN, Jones RM, Adams AP. Atracurium recovery: prediction of safe reversal times with edrophonium. *Anaesthesia* 1989; 44: 805-7.
- 25 O'Hara DA, Fragen RJ, Shanks CA. Comparison of visual and measured train-of-four recovery after vecuronium induced neuromuscular blockade using two anesthetic techniques. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1300-2.
- 26 Power SJ, Jones RM. Reversal of profound paralysis: use of large doses of edrophonium to antagonize vecuronium and pancuronium induced NM blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 478-81.