Monitoring, new drugs, and reversal of neuromuscular blocking drugs

David R. Bevan MB MRCP FFARCS

Assessment of neuromuscular function

The extent of neuromuscular blockade may be detected by a wide variety of clinical tests and/or by responses to evoked responses.

Clinical assessment

Persistent paralysis in the recovery room can be detected by clinical assessment and by neuromuscular monitoring. Many crude tests have been recommended, including head lift for 5 s, tongue protrusion, eye opening, hand grip and, in children, the ability to lift the leg off the bed.¹ The tests are impossible unless the patient is awake, and in any case are imprecise. Tidal volume can be maintained despite severe weakness, and the effect of neuromuscular blocking drugs is greater on peripheral than on respiratory muscles.² Head lift is the most sensitive of the clinical tests.

Evoked responses

The muscular responses to nerve stimulation, usually of the hand muscles in response to ulnar stimulation, may be assessed either visually or by recording the force of muscle twitch or by electromyography.

STIMULUS FREQUENCY

The simplest mode of stimulation is the delivery of *single stimuli* (SS) with a duration of <0.2 msec and of >50 mA at a frequency of <0.1 Hz. Transmission failure commences when approximately 70% of receptors are occupied with relaxant and will be complete when 90% are occupied. High-frequency stimulation, >35 Hz, leads to sustained contraction – *tetanic stimulus*. This is more sensitive than SS because contraction is not sustained in the presence of nondepolarizing relaxants – “tetanic fade.” *Train-of-four* (TOF) stimulation,³ stimulation at 2 Hz, for 2 s every 10–12 s, does not require pre-relaxant control values as the first twitch in each train serves as the control. This is one of the reasons why TOF has gained widespread acceptance as a clinical monitor and as an investigator's tool. The TOF count (counting the number of responses to TOF stimulation) correlates well with first

twitch height. The ratio of the fourth to the first response – TOF ratio (TOFR) – is more sensitive than SS for determining residual block. Although TOFR is easy to determine with a transducer and recorder, clinical assessment of the degree of fade, manually or visually, is difficult if the TOFR is greater than 0.5.⁴ *Double burst stimulation* (DBS),⁵ two 50 Hz stimuli, of 60 msec duration, repeated every 750 msec, enables fade to be detected more easily.⁶ *Post-tetanic count* (PTC) makes use of the phenomenon of post-tetanic facilitation to estimate the degree of intense block when responses to SS, TOF, DBS and tetanus are absent. The TOF stimulation is interrupted every 4 min by SS at 1 Hz for 1 min and then tetanus at 50 Hz for 5 s is applied before recommencing SS. The time to return of the response to TOF can be anticipated from the number of post-tetanic twitches present.^{7,8}

NERVE FOR STIMULATION

Any accessible nerve may be stimulated in the assessment of neuromuscular blockade but stimulation of the ulnar, with measurement of the effect at the adductor pollicis, is the most popular. Muscles of the hypothenar eminence are slightly more resistant to nondepolarizing relaxants but not as resistant as the muscles innervated by the median or facial nerves.⁹ It is difficult to measure respiratory muscle activity in clinical practice. Several studies have shown that the diaphragm is more resistant than the adductor pollicis to muscle relaxants.^{10,11}

EMG VS TWITCH

Measuring the force of contraction in response to nerve stimulation is similar to the electromyogram (EMG).¹² Small differences are probably the result of measurement from different muscles. Recently introduced EMG monitors are sensitive and robust and do not require the bulky equipment necessary to measure twitch.

From the Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, Quebec.

CORRELATIONS OF NEUROMUSCULAR BLOCK AND RESPIRATORY FUNCTION

Several studies have correlated clinical tests, respiratory measurement and neuromuscular stimulation (Table I).^{12,13} Most of the indices have returned to normal when TOFR is >0.7 . However, such a small fade is difficult to detect clinically so that residual weakness should be anticipated until it is possible to assess the patient's ability to breathe, cough and maintain a patent airway. The TOFR must exceed 0.9 before all clinical tests have returned to normal,¹² which further indicates that the responses obtained should be recorded.

New neuromuscular blocking drugs

In 1981 Savarese¹⁴ suggested that, in clinical practice, neuromuscular blocking drugs with three different profiles were required.

Short-acting	Onset 1–2 min	Duration 10–20 min
Intermediate-acting:	Onset 2–3 min	Duration 40–60 min
Long-acting	Onset 4–6 min	Duration 90–180 min

The introduction of atracurium and vecuronium met the requirements of intermediate duration. In addition, they had the benefit of minimal or absent haemodynamic effects. There remained the need to replace the long-acting agents, pancuronium and d-tubocurarine, with agents of a similar duration but devoid of cardiovascular effects. More important, there was an urgent need to produce a short-acting drug to replace succinylcholine.

Four new agents are currently undergoing clinical trials. Two of them, doxacurium and pipecuronium, are long-acting agents without cardiovascular actions. Mivacurium and ORG 9426 are shorter-acting agents but fall short of the very rapid onset and recovery seen with succinylcholine. Two of these agents are similar to atracurium in structure – benzyloquinolines and two are aminocorticosteroids.

Benzyloquinolines

Doxacurium

Doxacurium is the most potent neuromuscular blocking drug to undergo clinical trial. The ED_{95} is 25–30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. It has a very slow onset to maximum blockade at subparalysing doses (10–13 min). The duration of clinical anaesthesia following $2 \times ED_{95}$ doses of 90–120 min is similar to pancuronium as is the recovery index (recovery time from 25 to 75% twitch activity) of 30–50 min. It is devoid of cardiovascular effects and releases histamine only at doses $>4 \times ED_{95}$.¹⁵ In children the onset of action is slightly more rapid than in adults and the

TABLE I Correlation between tests of neuromuscular activity and respiratory function

Respiratory function	Neuromuscular function
Normal tidal volume	Reduced twitch height and sustained tetanus at 30 Hz
Normal expiratory flow and vital capacity	Normal TOF
Normal inspiratory force	Sustained tetanus at 100 Hz
Normal head lift and hand grip	Sustained tetanus at 200 Hz

recovery is more rapid: duration of clinical anaesthesia is reduced by half.¹⁶ Neuromuscular blockade can be reversed with neostigmine and, at more superficial levels of neuromuscular blockade, with edrophonium.¹⁷

Mivacurium

Mivacurium is less potent than doxacurium. The ED_{95} in adults¹⁸ is 55–80 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ and in children¹⁹ 90–110 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. Onset of action is similar to atracurium and vecuronium in subparalysing doses: 4–5 min. Its duration of action is about half that of atracurium and the recovery index (5–7 min) is the most rapid of all nondepolarizing relaxants. The shorter duration and more rapid recovery result from its metabolism by plasma cholinesterase and the rate of breakdown has been estimated at about 88% that of succinylcholine. At high doses, $2-3 \times ED_{95}$, mivacurium releases histamine and this is probably the reason for its similar haemodynamic profile to atracurium.²⁰ The rapid rate of recovery makes mivacurium very suitable for administration by continuous infusion.²¹

Aminosteroids

Pipecuronium

Pipecuronium is a potent (ED_{95} 50 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ in adults, 40 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ in children) long-acting neuromuscular blocking drug devoid of cardiovascular effects with a similar pharmacodynamic profile to pancuronium. The onset of action is 3–4 min, the duration of $2 \times ED_{95}$ doses is 70–90 min, and the recovery index is 25–40 min. Recovery is more rapid in children. It has a similar pharmacokinetic profile to pancuronium (VD_{ss} – 300 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, C_p 2.5 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ and $t_{1/2\beta}$ 140 min). Clearance is decreased in renal failure and is associated with a prolonged duration of action.^{22–24}

ORG 9426

ORG 9426 is the least potent of nondepolarizing relaxants (ED_{95} 300 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) but it has the most rapid onset of action (maximum effect of subparalysing doses) of 1.5–2 min. Recovery occurs at a similar rate to vecuronium with a recovery index of 8–12 min. The pharmacokinetic

TABLE II Muscle relaxants summary

	ED_{95} $mg \cdot kg^{-1}$	<i>Intubating dose</i> $mg \cdot kg^{-1}$	<i>Onset</i> <i>min</i>	<i>Duration</i> <i>95% recovery</i> <i>min</i>	<i>Elimination/</i> <i>metabolism</i>
Atracurium	0.2	0.4–0.6	2–3	60	Hofmann elim., hydrolysis
Doxacurium	0.02	0.04–0.06	3–5	180	Kidney. ?cholinesterase
Mivacurium	0.09	0.2–0.3	2–3	30	Cholinesterase, ?liver
Vecuronium	0.05	0.1–0.2	2–3	60	Liver, kidney
Pipecuronium	0.05	0.06–0.1	3–5	180	?Kidney
ORG 9426	0.3	0.6–1.0	1–2	30	?Liver, ?kidney
Succinylcholine	0.3	1–1.5	1–1.5	12	Cholinesterase

variables (VD_{ss} $0.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, C_p $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, and $t_{1/2\beta}$ 130 min) are also similar to vecuronium. ORG 9426 is devoid of cardiovascular effects and does not release histamine.^{25,26}

The pharmacodynamic profiles of the new agents are compared with those of atracurium, vecuronium and succinylcholine in Table II. The goal of producing long-acting agents with minimal or no cardiovascular effects has been achieved with doxacurium and pipecurium. However, the appreciation that the more rapid recovery of neuromuscular activity with the intermediate agents is associated with less impaired postoperative function has decreased the use of the long-acting agents. Despite the effectiveness of mivacurium and ORG 9426 there is still a need for a short-acting succinylcholine replacement.

Reversal of neuromuscular blockade

Pharmacology

Reversal of nondepolarizing relaxants is achieved by increasing the concentration of acetylcholine at the receptor by the use of the anticholinesterases – edrophonium, neostigmine or pyridostigmine. The active surface of the acetylcholinesterase molecule consists of anionic and esteratic sites. Edrophonium combines at the anionic site by electrostatic bonding and at the esteratic site by hydrogen bonding. These bonds can be easily broken. Neostigmine and pyridostigmine also bind at the anionic site by electrostatic attachments. Their ester group is hydrolyzed and the carbamyl group is transferred and chemically bonded at the esteratic site. The carbamyl group must be removed by hydrolysis before the enzyme can function again. The reversal agents are inactivated by this reaction.

The reversal agents have several other modes of action which include endplate depolarization, release of acetylcholine and repetitive firing. It is uncertain which is of

greater importance in the reversal of neuromuscular blocking drugs.

Dose–response curves have demonstrated that neostigmine is 15–20 times as potent as edrophonium when antagonizing 90% blocks due to pancuronium,²⁷ atracurium or vecuronium.²⁸

Nondepolarizing relaxants can be antagonized with edrophonium, neostigmine or pyridostigmine. The most important difference among them is in the onset of action when given in equipotent doses at a time when spontaneous recovery is well established. Edrophonium is the quickest and pyridostigmine the slowest.

Factors affecting reversal

CHOICE OF RELAXANT

Reversal of d-tubocurarine and pancuronium by neostigmine is similar but gallamine is reversed more slowly.²⁹ Atracurium and vecuronium have more rapid rates of spontaneous recovery so that the recovery after reversal appears to be enhanced as compared with pancuronium.³⁰

EXTENT OF SPONTANEOUS RECOVERY

Trial and error have shown that neostigmine in doses of 2–3 mg (or equivalent doses for edrophonium and pyridostigmine) will reverse most neuromuscular blocks. However, the more intense the block, the longer the recovery will take. When recovery of SS is >20% or when TOF shows four visible twitches the block is easily reversed. More intense blocks may still be reversible with larger doses of reversal agents but total block may be irreversible. Intense blocks, >90% twitch depression, fewer than two twitches of TOF, are more easily reversed with neostigmine than with edrophonium.^{31,32}

PHARMACOKINETIC FACTORS

Anticholinesterases act by “accelerating spontaneous recovery.” Thus, decreased plasma clearance of the

TABLE III Choice of reversal agent

TOF count <2	Neostigmine	0.07 mg · kg ⁻¹
TOF count 3	Edrophonium	1.00 mg · kg ⁻¹
TOF count 4 + fade	Edrophonium	0.50 mg · kg ⁻¹
TOF count 4 – fade	Edrophonium	0.25 mg · kg ⁻¹

relaxants in renal or hepatic failure increases the elimination half-life and delays spontaneous recovery; reversal appears to be delayed in these situations. Similarly, decreased clearance of the relaxants in the elderly may produce a delay in reversal.³³

DRUG INTERACTIONS

Neuromuscular blocking agents may be potentiated by several drugs, including antibiotics, anaesthetic vapours, local anaesthetic agents and calcium-channel-blocking drugs. Administration of reversal agents will only antagonize that part of the block produced by the relaxants so that overall recovery may be impaired. For example, it has been demonstrated that reversal of vecuronium and atracurium is delayed during enflurane anaesthesia.^{34,35}

ACID-BASE AND ELECTROLYTE IMBALANCE

Controlled studies have demonstrated impaired reversal of d-tubocurarine and pancuronium during respiratory acidosis and metabolic alkalosis.^{37,37} This may have been the cause of "neostigmine-resistant curarization." Hypokalaemia, hypermagnesaemia and hypocalcaemia may not only be associated with prolonged relaxant action but may also cause delayed reversal.

Persistent postoperative paralysis

High incidences of residual neuromuscular blockade have been found in patients on arrival in the recovery room after anaesthesia in Copenhagen, Denmark,³⁸ Melbourne, Australia,³⁹ Linköping, Sweden,⁴⁰ Montreal, Canada⁴¹ and New Haven, CT, U.S.A.³⁷ It is surprising that the incidence has not changed in ten years despite greater use of clinical neuromuscular monitoring. The only encouraging feature is that the incidence appears to be less in patients receiving the shorter-acting relaxants – atracurium and vecuronium.^{41–43}

Clinical suggestions

The safe use of neuromuscular relaxants is dependent upon the accurate titration of the relaxants and their antagonists with the help of neuromuscular monitoring. Some suggestions for the choice of reversal agents are shown in Table III. Too often monitoring stops at the end of surgery and patients are at greatest risk in the recovery room where monitoring and personnel may be in short supply.

References

- 1 Bevan DR, Bevan JC, Donati F. Muscle relaxants in clinical practice. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1988; 47–70.
- 2 Pavlin G, Holle RH, Schoene RB. Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. *Anesthesiology* 1989; 70: 381–5.
- 3 Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1970; 42: 967–78.
- 4 Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J et al. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63: 440–3.
- 5 Engbaek J, Østergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1989; 62: 274–8.
- 6 Drenck NE, Ueda N, Olson NV et al. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology* 1989; 70: 758–81.
- 7 Viby-Mogensen J, Howard-Hansen P, Chraemmer-Jorgensen B et al. Post-tetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981; 55: 458–61.
- 8 Muchhal KK, Viby-Mogensen J, Fernando PUE et al. Evaluation of intense neuromuscular blockade caused by vecuronium using post-tetanic count (PTC). *Anesthesiology* 1987; 66: 846–9.
- 9 Stiffel P, Hameroff SR, Blitt CD, Cork RC. Variability in assessment of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1980; 52: 436–7.
- 10 Donati F, Antzaka C, Bevan DR. Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis in humans. *Anesthesiology* 1986; 65: 1–5.
- 11 Chauvin M, Lebrault C, Duvaldestin P. The neuromuscular blocking effect of vecuronium on the human diaphragm. *Anesth Analg* 1987; 66: 117–22.
- 12 Kopman AF. The relationship between electromyographic and mechanical responses following atracurium in humans. *Anesthesiology* 1985; 63: 208–11.
- 13 Gal TJ, Goldberg SK. Relationship between respiratory muscle strength and vital capacity during partial curarization in awake subjects. *Anesthesiology* 1981; 54: 141–7.
- 14 Savarese JJ. The new neuromuscular blocking drugs are here. *Anesthesiology* 1981; 55: 1–3.
- 15 Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH et al. Clinical pharmacology of doxacurium chloride. *Anesthesiology* 1988; 69: 478–86.
- 16 Sarner JB, Brandom BW, Cook DR et al. Clinical pharmacology of doxacurium chloride (BW 938 U) in children. *Anesth Analg* 1988; 67: 303–6.

- 17 *Cashman JN, Jones RNM.* Influence of block density on the reversal characteristics of doxacurium. *Br J Anaesth* 1990; 64: 385P.
- 18 *Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ et al.* The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium (BW 1090 U). *Anesthesiology* 1988; 68: 723–32.
- 19 *Goudsouzian NG, Alifirmoff JK, Eberly C et al.* Neuro-muscular and cardiovascular affects of mivacurium in children. *Anesthesiology* 1989; 70: 327–42.
- 20 *Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ et al.* The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW 1090 U) in patients receiving nitrous oxide-opiate barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 70: 386–94.
- 21 *Shanks CA, Fragen RJ, Pemberton D, Katz JA, Rizner ME.* Mivacurium induced neuromuscular blockade following single bolus doses and with continuous infusion during either balanced or enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 71: 362–6.
- 22 *Laritiani GE, Bartkowski RR, Azad SS et al.* Clinical pharmacology of pipecuronium bromide. *Anesth Analg* 1989; 68: 734–9.
- 23 *Pittet J-F, Tassonyi E, Morel DR, Gemperle G, Richter M, Rouge J-C.* Pipecuronium-induced neuromuscular blockade during nitrous oxide-fentanyl, isoflurane and halothane anesthesia in adults and children. *Anesthesiology* 1989; 71: 210–3.
- 24 *Caldwell JE, Canfell PC, Castagnoli KP et al.* The influence of renal failure on the pharmacokinetics and duration of action of pipecuronium bromide in patients anesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1989; 70: 7–12.
- 25 *Wierda JMKH, de Wit APM, Kuizenga K, Agoston S.* Clinical observations on the neuromuscular blocking action of ORG 9426, a new steroidal non-depolarizing agent. *Br J Anaesth* 1990; 64: 521–3.
- 26 *Wierda JMKH, Kleef UW, Lambaek LM, Kloppenburg WD, Agoston S.* The pharmacodynamics and pharmacokinetics of ORG 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane, and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 37: in press.
- 27 *Donati F, McCarroll SM, Antzaka C et al.* Dose-response curves for edrophonium, neostigmine, and pyridostigmine after pancuronium and d-tubocurarine. *Anesthesiology* 1987; 66: 471–6.
- 28 *Smith CE, Donati F, Bevan DR.* Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of atracurium and vecuronium neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1989; 71: 37–43.
- 29 *Miller RD, Larson CP, Way WL.* Comparative antagonism of d-tubocurarine, gallamine, and pancuronium-induced neuromuscular blockade by neostigmine. *Anesthesiology* 1972; 37: 503–9.
- 30 *Gencarelli PJ, Miller RD.* Antagonism of Org NC45 (vecuronium) and pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine. *Br J Anaesth* 1982; 54: 53–6.
- 31 *Rupp SM, McChristian JW, Miller RD et al.* Neostigmine and edrophonium antagonism of varying intensity neuromuscular blockade induced by atracurium, pancuronium or vecuronium. *Anesthesiology* 1986; 64: 711–7.
- 32 *Donati F, Smith CE, Bevan DR.* Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of moderate and profound atracurium blockade. *Anesth Analg* 1989; 68: 13–9.
- 33 *Marsh RHK, Chjmielewski AT, Goat VA.* Recovery from pancuronium: a comparison between old and young patients. *Anaesthesia* 1980; 35: 1193–6.
- 34 *Dernovoi B, Agoston S, Barvais L et al.* Neostigmine antagonism of vecuronium paralysis during fentanyl, halothane, isoflurane, and enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 66: 698–701.
- 35 *Gill SS, Bevan DR, Donati F.* Edrophonium antagonism of atracurium during enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 300–5.
- 36 *Miller RD, Roderick LL.* Acid-base balance and neostigmine antagonism of pancuronium neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1978; 50: 317–24.
- 37 *Wirtavouri K, Salmenpera M, Tammisto T.* Effect of hypocarbia and hypercarbia on the antagonism of pancuronium induced neuromuscular blockade with neostigmine in man. *Br J Anaesth* 1982; 54: 57–81.
- 38 *Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ørding H.* Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979; 50: 539–41.
- 39 *Beemer GH, Rozenal P.* Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intensive Care* 1986; 14: 41–5.
- 40 *Lennmarken C, Löfström JB.* Partial curarization in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 260–2.
- 41 *Bevan DR, Smith CE, Donati F.* Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69: 272–6.
- 42 *Brull SJ, Silverman DG, Ehrenwerth J.* Problems of recovery and residual neuromuscular blockade: pancuronium vs vecuronium. *Anesthesiology* 1988; 69: A473.
- 43 *Jensen E, Engbaek JE, Andersen J et al.* The frequency of residual neuromuscular blockade following atracurium (A), vecuronium (V) and pancuronium (P). A multicenter randomised study. *Anesthesiology* 1990; 73: A914.

Substances musculo-relaxantes : monitoring, nouveautés, renversement

David R. Bevan MD

Évaluation de la fonction neuromusculaire

La profondeur du bloc neuromusculaire peut être évaluée par une grande variété d'épreuves cliniques et/ou par les réponses évoquées par certains stimuli.

Évaluation clinique

Une persistance de la paralysie en salle de réveil peut être démontrée par évaluation clinique ou par monitoring neuromusculaire. Plusieurs épreuves grossières ont été suggérées, comme l'élévation de la tête pour cinq secondes, la protrusion de la langue, l'ouverture des yeux, de serremments des mains et chez les enfants la capacité de lever une jambe du lit.¹ Ces tests sont impossibles à moins que le patient ne soit éveillé, et de toute façon sont imprécis. Le volume courant peut être adéquat malgré une faiblesse importante, et l'effet des musculo-relaxants est plus important en périphérie que sur les muscles respiratoires.² L'élévation de la tête est l'épreuve clinique la plus sensible.

Les réponses provoquées

Les réponses musculaires à la stimulation nerveuse, habituellement dans les muscles de la main en réponse à la stimulation cubitale, peuvent être évalués soit visuellement, soit en enregistrant la force de la contraction musculaire ou par électromyographie.

FRÉQUENCE DE STIMULATION

Le mode le plus simple de stimulation est l'émission d'un seul stimulus d'une durée inférieure à 0,2 msec, d'une amplitude supérieure à 50 mA et à une fréquence de moins de 0,1 Hz. La transmission du stimulus commence à diminuer lorsqu'environ 70% des récepteurs sont occupés par le relaxant et sera abolie à 90% d'occupation. Une stimulation à haute fréquence, au delà de 35 Hz, amène une contraction soutenue – stimulation tétanique. Celle-ci est plus sensible que la stimulation isolée parce que la contraction n'est pas soutenue en présence des relaxants non dépolarisants ("fade" tétanique). La stimulation par train-de-4 ondes,³ qui comprend une stimulation à deux

Hz pour deux secondes à toutes les 10 ou 12 secondes, ne nécessite pas de valeur de contrôle avant l'administration du relaxant puisque la première réponse à chaque train d'onde sert de contrôle. Ceci est une des raisons pour lesquelles le train-de-4 connaît beaucoup de popularité comme moniteur clinique et comme outil d'évaluation. Le décompte des quatre réponses à la stimulation est en bonne corrélation avec l'amplitude de la première réponse. Le rapport entre la quatrième et la première réponse – le rapport du train-de-4 – est plus sensible que la stimulation simple pour évaluer un bloc résiduel. Même si ce rapport est facile à évaluer avec un transducteur et une enregistreuse, l'évaluation visuelle ou manuelle du degré de relâchement (fade), est difficile lorsque le rapport est supérieur à 0,5.⁴ La stimulation à double décharge (double-burst stimulation, DBS),⁵ qui comprend deux stimuli de 50 Hz, de durée de 60 msec, répétés à toutes les 750 msec, permet de détecter plus facilement le "fade". Le décompte post-tétanique se base sur le phénomène de facilitation post-tétanique, pour évaluer la profondeur d'un bloc intense lorsque les réponses à la stimulation simple, le train-de-4, le DBS et le tétanos sont absentes. La stimulation par train-de-4 est interrompue à toutes les quatre minutes par une stimulation simple à 1 Hz pour une minute et ensuite un tétanos à 50 Hz est maintenu pendant 5 sec avant de réappliquer une stimulation simple. Le temps de retour de la réponse au train-de-4 peut être anticipé à partir du décompte de réponses post-tétaniques.^{7,8}

CHOIX DU NERF POUR LA STIMULATION

Tout nerf accessible peut être stimulé pour évaluer le bloc neuromusculaire, mais la stimulation du cubital, avec mesure de son effet sur l'abducteur du pouce est la plus populaire. Les muscles de l'éminence hypothénar sont un peu plus résistants aux relaxants non dépolarisants mais pas aussi résistants que les muscles innervés par le nerf médian ou le facial.⁹ La mesure de l'activité des muscles respiratoires en pratique clinique est difficile. Plusieurs études ont démontré que le diaphragme est plus résistant que l'abducteur du pouce aux musculorelaxants.^{10,11}

TABLEAU I Corrélation entre l'évaluation de la fonction neuromusculaire et la fonction respiratoire

Fonction respiratoire	Fonction neuromusculaire
Volume courant normal	Hauteur réduite du "twitch" et du tétanos soutenu à 30 Hz
Valeurs normales du débit expiratoire et de la capacité vitale	Train-de-4 normal
Force inspiratoire normale	Tétanos soutenu à 100 Hz
Soulèvement de la tête et préhension (main) normaux	Tétanos soutenu à 200 Hz

ÉLECTROMYOGRAPHIE VERSUS RÉPONSE PAR SACCADÉ (TWITCH)

La mesure de la force de contraction en réponse à une stimulation nerveuse est semblable à l'électromyographie.¹² Il y a de légères différences qui sont probablement le résultat de la mesure tirée de muscles différents. Les nouveaux moniteurs d'électromyographie sont sensibles et robustes et ne nécessitent plus l'équipement encombrant nécessaire pour mesurer les saccades.

CORRÉLATION ENTRE BLOCS NEUROMUSCULAIRES ET FONCTION RESPIRATOIRE

Plusieurs études ont mis en corrélation les épreuves cliniques, les mesures de l'activité respiratoire et la stimulation neuromusculaire (Tableau I).^{12,13} La plupart des indices reviennent à la normale lorsque le rapport du train-de-4 est supérieur à 0,7. Cependant, un si faible décalage est difficile à repérer en clinique de telle sorte que l'on doit anticiper une faiblesse résiduelle jusqu'à ce qu'il soit possible d'évaluer la capacité du patient à respirer, tousser et maintenir ses voies aériennes perméables. Le train-de-4 doit dépasser 0,9 avant que tous les tests cliniques reviennent à la normale,¹² ce qui supporte le fait que les réponses devraient toujours être enregistrées.

Nouveaux bloqueurs neuromusculaires

Savarese,¹⁴ en 1981, a soumis, qu'en pratique clinique, il y avait un besoin de bloqueurs neuromusculaires avec trois profils différents.

Courte action	Début 1 à 2 min.	Durée 10 à 20 min.
Action intermédiaire	Début 2 à 4 min.	Durée 40 à 60 min.
Longue action	Début 4 à 6 min.	Durée 90 à 180 min.

L'introduction de l'atracurium et du vécuronium ont rempli les prérequis pour les substances à action intermédiaire. De plus, ils ont peu ou pas d'effets hémodynamiques. Il restait à remplacer les agents à longue durée

d'action, le pancuronium et la d-tubocurarine, avec des agents à durée d'action similaire mais dénués d'effets cardio-vasculaires. Mais plus important encore, il y avait un besoin pressant de synthétiser une substance à courte durée d'action pour remplacer la succinylcholine.

Quatre nouveaux agents sont actuellement soumis à des épreuves cliniques. Deux de ceux-ci, le doxacurium et le pipécuronium, sont des agents à longue durée d'action sans effets cardio-vasculaires. Le mivacurium et l'ORG 9426 sont des agents à durée d'action plus courte mais qui sont encore loin de la vitesse d'action et de récupération de la succinylcholine. Deux de ces agents ont une structure similaire à celle de l'atracurium – benzyliisoquinolines – et deux sont des amino-corticostéroïdes.

Les benzyliisoquinolines

Le doxacurium

Le doxacurium est le plus puissant bloqueur neuromusculaire à subir des essais cliniques. Son ED₉₅ est de l'ordre de 25 à 30 µg·kg⁻¹. Son temps d'atteinte de l'effet maximal, à des doses sous-paralysantes est très long (10 à 13 minutes). La durée de l'anesthésie clinique consécutive à une dose de 2 × ED₉₅ est de l'ordre de 90 à 120 minutes, ce qui est semblable à la durée du pancuronium, tout comme l'est l'index de récupération (temps de récupération de 25 à 75% du twitch) qui est aussi de l'ordre de 30 à 50 minutes. Il n'a pas d'effet cardiovasculaire et relâche l'histamine seulement à des doses plus grandes que 4 × ED₉₅.¹⁵ Chez les enfants, le début d'action est légèrement plus rapide que chez l'adulte et la récupération est aussi plus rapide : la durée du bloc en clinique est réduite de moitié.¹⁶ Le bloc neuromusculaire peut être renversé avec la néostigmine et à des niveaux de blocs moins intenses, avec l'édrophonium.¹⁷

Le mivacurium

Le mivacurium est moins puissant que le doxacurium. La dose efficace ED₉₅ chez l'adulte¹⁸ est 55 à 80 µg·kg⁻¹ et chez l'enfant¹⁹ de 90 à 110 µg·kg⁻¹. Le début d'action est semblable à celui de l'atracurium et du vécuronium en doses sous-paralysantes : quatre à cinq minutes. Sa durée d'action est à peu près moitié moindre de celle de l'atracurium et l'index de récupération (cinq à sept minutes) est le plus rapide parmi les non-dépolarisants. La courte durée d'action et la récupération plus rapide proviennent de son métabolisme par les cholinestérases plasmatiques et son taux de dégradation est estimé à 88% de celui de la succinylcholine. À des doses élevées, 2–3 × ED₉₅, le mivacurium libère de l'histamine et c'est probablement la raison de son profil similaire à celui de l'atracurium.²⁰ Sa vitesse de récupération rend le mivacu-

TABLEAU II Neuromusculo-relaxants: résumé

	ED mg · kg ⁻²	Dose d'intubation mg · kg ⁻¹	Début min	Durée Récupération de 95% min	Élimination métabolisme
Atracurium	0.2	0.4–0.6	2–3	60	Élimination Hofman hydrolyse
Doxacurium	0.02	0.04–0.06	3–5	180	Reins, ?cholinestérase
Mivacurium	0.09	0.2–0.3	2–3	30	Cholinestérase ?foie
Vécuronium	0.05	0.1–0.2	2–3	60	Foie, rein
Pipecuronium	0.05	0.06–0.1	3–5	180	Rein
ORG 9426	0.3	0.6–1.0	1–2	30	?Foie, ?rein
Succinylcholine	0.3	1–1.5	1–1.5	12	Cholinestérase

rium très approprié pour l'administration en infusion continue.²¹

Aminostéroïdes

Pipécuronium

Le pipécuronium est un bloqueur neuromusculaire de longue durée d'action et puissant (ED₉₅ 50 µg · kg⁻¹ chez l'adulte, 40 µg · kg⁻¹ chez l'enfant), dénué d'effets cardiovasculaires et avec un profil pharmacodynamique semblable à celui du pancuronium. Le début d'action est de trois à quatre minutes, la durée d'une dose de 2 × ED₉₅ est de 70 à 90 minutes, et l'index de récupération est de 25 à 40 minutes. La récupération est plus rapide chez les enfants. Il a un profil pharmacocinétique semblable à celui du pancuronium (VD_{ss} – 300 ml · kg⁻¹, Cp 2,5 ml · kg⁻¹ · min⁻¹ et t_{1/2} à 140 minutes). La clearance est diminuée dans l'insuffisance rénale et s'associe à une augmentation de la durée d'action.^{22–24}

ORG 9426

L'ORG 9426 est le moins puissant des relaxants non-dépolarisants (ED₉₅ 300 µg · kg⁻¹) mais il a le début d'action le plus rapide (effet maximal d'une dose paralytante); 1,5 à 2 minutes. La récupération se produit à une vitesse semblable à celle du vécuronium avec un index de récupération de 8 à 12 minutes. Les variables pharmacocinétiques (VD_{ss} 0,3 ml · kg⁻¹, Cp 4 ml · kg⁻¹ · min⁻¹, et t_{1/2} à 130 minutes) sont aussi semblables à celles du vécuronium. L'ORG 9426 est dénué d'effets cardiovasculaires et ne libère pas l'histamine.^{25,26}

Les profils pharmacodynamiques des nouveaux agents sont comparés avec ceux de l'atracurium du vécuronium et de la succinylcholine dans la Tableau II. L'objectif de production d'agent à longue durée d'action avec peu ou pas d'effets cardiovasculaires a été atteint avec le doxacurium et la pipécuronium. Cependant l'on s'est rendu compte que la récupération plus rapide de l'activité neuromusculaire avec les agents intermédiaires était asso-

ciée avec moins de difficultés respiratoires postopératoires, et ceci a amené une diminution de l'utilisation des agents à longue durée d'action. Malgré l'efficacité du mivacurium et de l'ORG 9426, le besoin d'une substance pour remplacer la succinylcholine demeure toujours présent.

Renversement du bloc neuromusculaire

Pharmacologie

Le renversement des relaxants non dépolarisants est atteint en augmentant la concentration d'acétylcholine au site récepteur par l'utilisation d'anticholinestérases – édrophonium, néostigmine ou pyridostigmine. La surface active de la molécule d'acétylcholinestérase comprend un site anionique et un site estérasique. L'édrophonium se combine au site anionique par un lien électrostatique et au site estérasique par un lien hydrogène. Ces liens peuvent être facilement rompus. La néostigmine et la pyridostigmine se lient aux sites anioniques par des liens électrostatiques. Leurs groupes esters sont hydrolysés et leurs groupes carbamyl transférés et chimiquement liés au site estérasique. Le groupe carbamyl doit être enlevé par hydrolyse avant que l'enzyme puisse fonctionner de nouveau. Les agents inhibiteurs sont inactivés par cette réaction.

Les agents inhibiteurs des musculorelaxants ont d'autres modes d'action qui comprennent la dépolarisation de la plaque motrice, la libération d'acétylcholine et la dépolarisation à répétition. On est peu certain de leur importance dans le renversement des blocs neuromusculaires.

Les doses courbes-réponses montrent que la néostigmine est 15 à 20 fois plus puissante que l'édrophonium pour antagoniser les blocs à 90% amenés par le pancuronium,²⁷ l'atracurium ou le vécuronium.²⁸

Les non-dépolarisants peuvent être antagonisés avec l'édrophonium, la néostigmine ou la pyridostigmine. La différence la plus importante entre eux se retrouve dans

leur début d'action, quand ils sont donnés en doses équivalentes au moment où la récupération spontanée est bien établie. L'édrophonium est le plus rapide et la pyridostigmine la plus lente.

Facteurs

CHOIX DU RELAXANT

Le renversement de la d-tubocurarine et du pancuronium par la néostigmine est semblable, mais celui de la gallamine est plus lent.²⁹ L'atracurium et le vécuronium ont des vitesses de récupération spontanée plus rapides de telle sorte que la récupération après le renversement semble accentuée si on la compare à celle du pancuronium.³⁰

AMPLITUDE DE LA RÉCUPÉRATION SPONTANÉE

Des essais empiriques ont montré que la néostigmine à des doses de 2 à 3 mg (ou des doses équivalentes d'édrophonium ou de pyridostigmine) va renverser la plupart des blocs neuromusculaires. Cependant, plus le bloc est intense, plus le temps de récupération va être long. Lorsque la récupération de la stimulation simple est supérieure à 20% ou lorsque le train-de-4 montre quatre saccades visibles, le bloc sera facilement renversé. Les blocs plus intenses pourront encore être réversibles avec des doses plus importantes mais un bloc total peut ne pas être réversible. Des blocs intenses, par exemple avec plus de 90% de dépression de la réponse, ou encore avec présence de deux saccades au train-de-4, seront plus facilement renversés avec la néostigmine qu'avec l'édrophonium.^{1,32}

FACTEURS PHARMACOCINÉTIQUES

Les anticholinestérases agissent en accélérant la récupération spontanée. Ainsi une clearance plasmatique diminuée de relaxants dans des situations d'insuffisance rénale ou hépatique augmentera la demi-vie d'élimination et retardera la récupération spontanée ; le renversement semble aussi retardé dans ces situations. De la même manière, la diminution de la clearance des relaxants chez les personnes âgées pourra produire un délai de renversement.³³

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les bloqueurs neuromusculaires peuvent être potentialisés par plusieurs substances, incluant les antibiotiques, les vapeurs anesthésiques, les anesthésiques locaux, et les bloqueurs des canaux calciques. L'administration d'antagonistes agira seulement sur la partie du bloc produite par les relaxants, de telle sorte que la récupération totale pourra être compromise. Par exemple, on a pu démontrer que le renversement du vécuronium et de l'atracurium est retardé pendant l'anesthésie à l'enflurane.^{34,35}

TABLEAU III Choix de l'antagoniste

Décompte TD4 < 2	Néostigmine	0.07 mg · kg ⁻¹
Décompte = 3	Édrophonium	1.00 mg · kg ⁻¹
Décompte = 4 + décroissance (twitch)	Édrophonium	0.50 mg · kg ⁻¹
Décompte = 4 sans décroissance (twitch)	Édrophonium	0.25 mg · kg ⁻¹

DÉSÉQUILIBRE DES ÉLECTROLYTES ET DU SYSTÈME ACIDE-BASE

Des études contrôlées ont montré un affaiblissement du renversement de la d-tubocurarine et du pancuronium pendant l'acidose respiratoire et l'alcalose métabolique.^{36,37} Ceci peut avoir été la cause de curarisation résistante à la néostigmine. L'hypokaliémie, l'hypermagnésémie et l'hypocalcémie pourront non seulement être associés avec une augmentation de l'action des relaxants mais aussi à un retard dans le renversement.

Persistence de la paralysie postopératoire

On a retrouvé des incidences élevées de blocs neuromusculaires chez les patients à l'arrivée en salle de réveil après l'anesthésie à Copenhague au Danemark,³⁸ à Melbourne en Australie,³⁹ à Linköping en Suède,⁴⁰ à Montréal au Canada⁴¹ et à New Haven, États-Unis.³⁷ Il est un peu surprenant de constater que cette incidence n'a pas changé dans les dix dernières années malgré l'utilisation plus importante de monitoring de la relaxation neuromusculaire. Le seul point encourageant est que cette incidence semble être moins importante chez les patients qui reçoivent les relaxants à courte durée d'action – l'atracurium et le vécuronium.⁴¹⁻⁴³

Suggestions cliniques

L'utilisation sécuritaire des musculorelaxants dépend de l'ajustement précis des doses des relaxants et de leurs antagonismes à l'aide du monitoring neuromusculaire. Quelques suggestions à propos du choix des antagonistes sont illustrées dans la Tableau III. Le monitoring cesse trop souvent à la fin de la chirurgie et les patients courent de plus grands risques à la salle de réveil alors que le monitoring et le personnel peuvent être insuffisants.

Références

(Voir page R92)