

Effets de différentes doses d'édrophonium sur la neutralisation du bloc neuromusculaire induit par le mivacurium en présence de N₂O, de propofol et d'alfentanil

Jacques Ripart MD,* Pierre Drolet MD FRCPC,†
Luc Perreault MD,† Michel Girard MD MHPE FRCPC†

Objectif: Cette étude a pour but de déterminer la dose optimale d'édrophonium nécessaire à l'antagonisme d'un bloc neuromusculaire induit par le mivacurium.

Méthode: Une dose initiale de mivacurium (0,15 mg·kg⁻¹) suivie d'une perfusion (7 µg·kg⁻¹·min⁻¹) ont été administrées à 75 malades (ASA I, II) lors d'une anesthésie associant alfentanil-propofol-N₂O. Une stimulation «train-de-quatre» (TOF) du nerf cubital était appliquée aux 20 secondes et la réponse de l'adducteur du cinquième doigt était enregistrée (Relaxograph NMT-100, DATEX, Helsinki, Finlande). La vitesse d'administration du mivacurium était revue aux 5 minutes afin de maintenir la hauteur de la première stimulation du TOF (T₁) à 5% de sa valeur initiale. Les malades étaient divisés de façon aléatoire en cinq groupes afin de recevoir édrophonium 0,0, 0,05, 0,1, 0,5 ou 1,0 mg·kg⁻¹ + glycopyrrolate 0,0, 0,0005, 0,001, 0,005 ou 0,01 mg·kg⁻¹ à l'arrêt de la perfusion de mivacurium.

Résultats: Toutes les doses d'édrophonium étudiées ont permis l'obtention d'un ratio TOF (quatrième stimulation du TOF/T₁) = 0,7 plus rapidement que le placebo (0,05:780 ± 179, 0,1:727 ± 216, 0,5:547 ± 287 et 1,0:640 ± 236 vs 0,0 mg·kg⁻¹:1089 ± 323 sec P < 0,05). Les doses de 0,1, 0,5 et 1,0 mg·kg⁻¹ ont toutes trois permis une récupération plus rapide du T₁ de 10 à 95% (T₁₀₋₉₅) (567 ± 236, 419 ± 166, 555 ± 288 vs 861 ± 224 sec P < 0,05) et de 25 à 75% (T₂₅₋₇₅) (253 ± 121, 147 ± 92, 217 ± 175 vs 429 ± 154 sec P < 0,05) lorsque comparées au placebo. Cependant, il faut noter la grande dispersion des résultats obtenus, et ce avec toutes les doses d'édrophonium étudiées.

Conclusion: Lorsque comparées au placebo, des doses d'édrophonium égales ou supérieures à 0,1 mg·kg⁻¹ ont accéléré la vitesse de récupération de tous les indices associés au bloc produit par le mivacurium pendant une anesthésie associant l'alfentanil, le propofol et le N₂O.

Key words

ANTAGONISTS, NEUROMUSCULAR RELAXANTS:

edrophonium, mivacurium;

ANAESTHETICS: propofol; alfentanil.

*Département d'anesthésie-réanimation, Université de Montpellier, Montpellier, France. †Département d'anesthésie-réanimation, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Adresser la correspondance à: Dr. Luc Perreault, Département d'anesthésie-réanimation, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de l'Assomption, Montréal, Québec, Canada HIT 2M4

Cette étude a fait l'objet d'une subvention de la part de la compagnie Burroughs Wellcome Inc.

Accepté pour publication le 26 novembre, 1995.

Purpose: The purpose of this study was to determine the dose-response relationships for edrophonium antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block.

Method: Seventy-five ASA physical status I or II adults were given mivacurium 0.15 mg·kg⁻¹ followed by an infusion (7 µg·kg⁻¹·min⁻¹) during alfentanil-propofol-N₂O anaesthesia. Train-of-four stimulation (TOF) was applied to the ulnar nerve every 20 sec and the response of the adductor digiti minimi was recorded (Relaxograph NMT-100, DATEX, Helsinki, Finland). Mivacurium infusion was adjusted at five minutes intervals in order to keep the height of the first twitch in TOF (T₁) at 5% of its control value. At the end of surgery, the mivacurium infusion was stopped and edrophonium 0.0, 0.05, 0.1, 0.5 or 1.0 mg·kg⁻¹ combined respectively with glycopyrrolate 0.0, 0.0005, 0.001, 0.005 or 0.01 mg·kg⁻¹ were administered by random allocation.

Results: All four edrophonium doses tested were statistically different from placebo with regard to time to attain a TOF ratio (fourth twitch in TOF/ T_1) = 0.7 (0.05:780 ± 179, 0.1:727 ± 216, 0.5:547 ± 287 and 1.0:640 ± 236 vs 0.0 mg · kg⁻¹:1089 ± 323 sec $P < 0.05$). Doses of 0.1, 0.5 and 1.0 mg · kg⁻¹ permitted faster recovery time of T_1 from 10 to 95% (T_{10-95}) (567 ± 236, 419 ± 166, 555 ± 288 vs 861 ± 224 sec $P < 0.05$) and from 25 to 75% (T_{25-75}) (253 ± 121, 147 ± 92, 217 ± 175 vs 429 ± 154 sec $P < 0.05$) than did placebo. However, data showed considerable variability for all neuromuscular indices, no matter the dose of edrophonium used.

Conclusion: Edrophonium in doses of 0.1 mg · kg⁻¹ and higher permitted faster recovery of all indices from a mivacurium-induced block during alfentanil-propofol-N₂O anaesthesia than did placebo.

Le mivacurium est un myorelaxant non dépolarisant de courte durée métabolisé par les pseudocholinestérases plasmatiques^{1,2} qui, lorsqu'utilisé en perfusion, ne s'accumule pas de façon significative dans l'organisme humain.³ Bien que la nécessité d'en neutraliser pharmacologiquement l'effet demeure un sujet de controverses,⁴ des doses minimales d'édrophonium de l'ordre de 0,1 et 0,125 mg · kg⁻¹ pourraient s'avérer suffisantes pour accélérer significativement la récupération du bloc induit par le mivacurium.^{5,6}

Le but de cette étude est de comparer la rapidité de la récupération des indices de fonction neuromusculaire suite à l'administration de différentes doses d'édrophonium + glycopyrrolate chez des adultes anesthésiés avec du propofol, du N₂O et de l'alfentanil et paralysés à l'aide d'une perfusion de mivacurium. La survenue de variations significatives de la fréquence cardiaque au moment de la neutralisation est aussi recherchée.

Méthodologie

Cette étude a été approuvée par les comités d'éthique et de recherche de notre institution et chaque participant a fourni un consentement écrit avant d'y participer. Soixante-quinze patients de classe ASA 1 et 2 ont été enrôlés de façon prospective dans l'étude. Tous ces malades devaient subir une chirurgie dont la durée anticipée ne dépassait pas 120 minutes. Furent exclus les patients présentant une obésité morbide (BMI > 40),⁷ une histoire personnelle ou familiale évocatrice de déficit en pseudocholinestérases, des antécédents de maladie neuromusculaire, de dysfonctionnement hépatique ou rénal ainsi que les malades prenant des médicaments susceptibles d'interférer avec le métabolisme des myorelaxants ou la fréquence cardiaque au moment de la neutralisation (antidépresseurs, aminoglycosides, anti-histaminiques, β-bloqueurs, antagonistes du Ca⁺⁺, etc.).

La prémédication consistait en l'administration orale de lorazépam 1 à 2 mg 60 à 120 minutes préop ou était omise. Après l'installation du monitoring usuel, l'induction de l'anesthésie était réalisée avec de l'alfentanil (30 µg · kg⁻¹), du propofol (2 mg · kg⁻¹) et du mivacurium (0,15 mg · kg⁻¹). Entre l'administration du propofol et du mivacurium, un appareil visant à évaluer la fonction neuromusculaire (EMG intégré) de l'adducteur du cinquième doigt (Relaxograph NMT-100, DATEX, Helsinki, Finlande) était calibré afin d'établir une valeur de référence (T_c) à la suite d'une stimulation supramaximale du nerf cubital suivie de l'enregistrement du train-de-quatre (TOF) (impulsion carrée de 0,1 msec émise à une fréquence de 2 Hz). La stimulation supramaximale était automatiquement établie à 120% de la valeur évoquant la réponse musculaire maximale (jusqu'à concurrence d'une valeur totale de 70 mA). L'appareil était alors laissé en fonction afin d'enregistrer la réponse au TOF aux 20 secondes jusqu'à la fin de la période d'étude. Après avoir procédé à l'intubation endotrachéale, l'anesthésie était maintenue à l'aide d'un mélange de O₂-N₂O (40–60%), d'une perfusion de propofol (120–200 µg · kg⁻¹ · min⁻¹) et de bolus d'alfentanil (3–5 µg · kg⁻¹). La fréquence du ventilateur était réglée à 10 · min⁻¹ et le volume ajusté afin de maintenir la mesure du CO₂ téléexpiratoire entre 32 et 36 mm de Hg (Capnomac Ultima, DATEX, Helsinki, Finlande). Dès le retour d'une première stimulation du TOF (T_1) mesurable suivant le bolus initial de mivacurium, une perfusion était démarrée (7 µ · kg⁻¹ · min⁻¹) et ajustée aux 5 minutes (± 2 µg · kg⁻¹ · min⁻¹) afin de maintenir T_1 près de 5% de sa valeur initiale. À la fin de l'intervention, les malades étaient divisés de façon aléatoire en cinq groupes (A, B, C, D et E) afin de déterminer la dose d'édrophonium (0,0, 0,05, 0,1, 0,5, et 1,0 mg · kg⁻¹) associée à la dose de glycopyrrolate correspondante (0,0, 0,0005, 0,001, 0,005 et 0,01 mg · kg⁻¹) qu'ils devaient recevoir. Cette dose était alors injectée en 60 sec au moment de la cessation de la perfusion de mivacurium et l'enregistrement des mesures de fonction neuromusculaire était poursuivi pendant 20 minutes ou jusqu'à l'obtention d'un ratio TOF (quatrième stimulation du TOF/ T_1) supérieur à 0,7. L'administration de N₂O et de propofol était maintenue jusqu'à la fin de la période de mesure pour ensuite être cessée et permettre l'extubation des patients et leur transport en salle de réveil. Les indices de récupération neuromusculaire suivant ont été retenus: amplitude de T_1 (%) au moment de la neutralisation pharmacologique, T_{25-75} (temps requis pour que la valeur de T_1 passe de 25 à 75%), T_{10-95} (temps requis pour que la valeur de T_1 passe de 10 à 95%) et le temps nécessaire à l'obtention d'un ratio TOF = 0,7. Suite à l'administration de l'anti-

cholinestérase, les malades étaient observés pour détecter la survenue de bradycardies ou de tachycardies ($\pm 30\%$ de la fréquence cardiaque avant neutralisation). La conduite de l'anesthésie, bien que régie par les règles du protocole d'étude, était sous la responsabilité d'un anesthésiste indépendant qui connaissait la nature de la médication employée. La mesure des indices neuromusculaires prise sur les enregistrements était cependant effectuée plus tard par un investigateur ignorant le groupe auquel appartenait les participants.

La répartition des variables discrètes dans les différents groupes a été analysée avec un test exact de Fisher. Les variables continues furent comparées par une ANOVA suivie, le cas échéant, de la procédure de Scheffe pour préciser les groupes qui présentent des variations significatives entre eux. Un $P < 0.05$ a été retenu comme significatif. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± 1 écart-type. L'étendue des résultats est également notée pour les indices T_{25-75} , T_{10-95} et le temps nécessaire à l'obtention d'un ratio TOF = 0,7.

Résultats

Aucune différence significative n'est observée en regard de l'âge, du poids et de la taille des participants entre les cinq groupes (Tableau I). Il n'y a pas de différences non plus entre les cinq groupes en ce qui concerne les doses totales de propofol, d'alfentanil et de mivacurium administrées de même qu'en ce qui touche la durée de l'anesthésie et la température oesophagienne au moment de l'administration de la médication étudiée (Tableau II). Les valeurs de T_{25-75} et de T_{10-95} sont toutes deux significativement plus courtes pour les groupes C, D et E par rapport au groupe A (T_{25-75} : 253 ± 121 , 147 ± 92 , 217 ± 175 vs 429 ± 154 sec et T_{10-95} : 567 ± 236 , 419 ± 166 , 555 ± 288 vs 861 ± 224 sec) (Tableau III). Le temps nécessaire à l'obtention d'un ratio TOF = 0,7 est plus court pour les groupes B, C, D et E par rapport au groupe A (780 ± 179 , 727 ± 216 , 547 ± 287 , 640 ± 236 sec vs 1089 ± 323) (Tableau III). Seuls trois patients ont présentés des variations de la fréquence cardiaque excédant 30% de la fréquence notée juste avant l'administration de la médication étudiée. Deux appartiennent au groupe E et l'autre au groupe C. Dans les trois cas, il s'agissait de tachycardies et ce résultat n'est pas significatif.

Discussion

L'objectif visé par cette étude était de déterminer avec quelle rapidité les patients peuvent récupérer spontanément d'un bloc neuromusculaire profond induit par le mivacurium en perfusion combiné à l'administration de propofol, d'alfentanil et de N_2O et de savoir s'il est pos-

TABLEAU I Caractéristiques démographiques et types de chirurgie

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D	Groupe E
Sexe (F:M)	14:1	14:1	13:2	14:1	12:3
Age (années)	41 ± 12	40 ± 11	36 ± 10	37 ± 13	40 ± 14
Poids (kg)	66 ± 12	67 ± 11	70 ± 13	64 ± 11	63 ± 12
Taille (cm)	159 ± 6	163 ± 6	166 ± 7	160 ± 13	163 ± 7
Chirurgie*	7/7/1	9/5/1	7/6/2	10/5/0	7/7/1

Valeurs exprimées sous forme de moyenne ± 1 écart-type ($n = 15$ /groupe).

*Laparoscopies gynécologiques/cholécystectomies laparoscopiques/autres.

sible d'accélérer cette récupération avec différentes doses d'édrophonium. Nous entendions démontrer s'il est possible d'obtenir des résultats aussi satisfaisants avec des doses minimales d'édrophonium qu'avec des doses de 0,5 à 1,0 $mg \cdot kg^{-1}$, lesquelles sont utilisées pour l'antagonisme des myorelaxants d'actions intermédiaire ou longue.⁸ Nos résultats montrent que des doses d'édrophonium de 0,1, 0,5 et 1,0 $mg \cdot kg^{-1}$ raccourcissent significativement les indices T_{25-75} et T_{10-95} par rapport à l'administration d'un placebo. De plus, en regard de l'obtention du ratio TOF = 0,7, un indice souvent retenu comme susceptible d'assurer une neutralisation cliniquement adéquate,^{9,10} toutes les doses étudiées, incluant édrophonium 0,05 $mg \cdot kg^{-1}$, s'avèrent supérieures au placebo dans les circonstances de notre étude. Nos résultats sont en accord avec ceux de Wrigley *et al.*¹¹ qui observent que l'administration d'édrophonium 0,5 $mg \cdot kg^{-1}$ est justifiée puisqu'elle accélère le retour à un TOF = 0,7 (324 ± 132 vs 720 ± 132 sec avec placebo) chez des malades anesthésiés avec propofol-alfentanil- N_2O et paralysés avec une perfusion de mivacurium. Cependant, le bloc neuromusculaire au moment de la neutralisation était plus léger dans cette étude ($T_1 = 17.1\%$) que celui observé chez nos malades et l'auteur n'a pas évalué d'autres doses d'édrophonium. Il nous est apparu important d'opter pour un bloc profond dans notre protocole puisque l'essentiel de notre clientèle provenait de la chirurgie laparoscopique (Tableau I). Cette situation représente un défi particulier car on demande souvent à l'anesthésiste de maintenir un bloc exemplaire jusqu'au moment du retrait des instruments chirurgicaux, moment auquel la chirurgie est alors presque terminée.¹² Bryson *et al.*⁵ ont quant à eux rapporté l'efficacité de doses d'édrophonium plus modestes soit 0,125 $mg \cdot kg^{-1}$. Celle-ci permet un retour plus rapide du TOF = 0,7 (588 ± 138 sec) lorsque comparé à l'administration d'un placebo (858 ± 156 sec) chez des malades recevant propofol-alfentanil-midazolam- N_2O et paralysés par une perfusion de mivacurium. Tout

TABLEAU II Caractéristiques en fin d'intervention

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D	Groupe E
Dose totale de mivacurium (mg)	33,0 ± 27,5	24,6 ± 10,9	31,9 ± 13,6	30,2 ± 18,4	29,0 ± 20,3
Dose totale d'alfentanil (mg)	2,3 ± 0,5	2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,7	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,8
Dose totale de propofol (mg)	946 ± 397	806 ± 312	994 ± 451	915 ± 443	968 ± 568
Durée de l'anesthésie (min)	55 ± 37	44 ± 22	53 ± 27	56 ± 42	51 ± 23
Température oesophage (°C)	35,5 ± 0,5	35,5 ± 0,6	35,4 ± 0,7	35,3 ± 0,9	35,3 ± 0,7

Valeurs exprimées sous forme de moyenne ± 1 écart-type ($n = 15/\text{groupe}$).

TABLEAU III Indices de récupération neuromusculaire

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D	Groupe E
T_1 (%) au moment de la neutralisation	4,5 ± 2,2	3,9 ± 1,9	4,3 ± 2,4	4,6 ± 1,6	3,5 ± 1,8
T_{25-75} (sec)	429 ± 154 [200-680]	301 ± 121 [140-560]	253 ± 121* [60-540]	147 ± 92* [40-340]	217 ± 175* [40-620]
T_{10-95} (sec)	861 ± 224 [560-1280]	620 ± 205 [300-1140]	567 ± 236† [120-960]	419 ± 166† [120-680]	555 ± 288† [160-1080]
Temps requis (sec) pour ratio TOF = 0,7	1089 ± 323 [680-1760]	780 ± 179‡ [540-1240]	727 ± 216‡ [380-1140]	547 ± 287‡ [200-1320]	640 ± 236‡ [360-1140]

Valeurs exprimées sous forme de moyenne ± 1 écart-type [étendue] ($n = 15/\text{groupe}$).

*Différence significative avec le groupe A ($P < 0,05$).

†Différence significative avec le groupe A ($P < 0,05$).

‡Différence significative avec le groupe A ($P < 0,05$).

comme les malades de notre étude, leurs patients étaient soumis à un bloc profond au moment de la neutralisation ($T_1 = 5,6\%$). Notez cependant qu'édrophonium 0,125 mg · kg⁻¹ était la dose la plus faible administrée par les auteurs de cette étude.

Si nos résultats démontrent que l'administration d'une dose d'édrophonium de 0,1 mg · kg⁻¹ raccourcit significativement les trois indices étudiés, il faut noter cependant que les gains réalisés sont d'une importance clinique relative. En effet, une telle dose réduira en moyenne les indices T_{25-75} , T_{10-95} et le temps nécessaire à l'obtention d'un TOF = 0,7 de 176, 294 et 362 sec respectivement (Tableau III). Chacun doit donc juger si un gain de l'ordre de 3 à 6 minutes justifie l'emploi de l'anticholinestérase. Le clinicien n'est cependant pas préoccupé exclusivement par les gains moyens. Beaucoup d'entre nous favoriseront probablement l'emploi de l'anticholinestérase, même avec des gains modestes, si cette pratique permet d'éliminer quelques cas de paralysie prolongée. C'est pourquoi il nous est apparu important de rapporter l'étendue des résultats observés (Tableau III) afin de permettre une meilleure évaluation de la variabilité. Nos résultats à cet égard sont quelque peu décevants. En effet, peu importe la dose d'anticholinestérase choisie, aucune ne nous apparaît réduire de façon satisfaisante ce phénomène puisque l'étendue des résultats en regard du retour au ratio TOF = 0,7 avec les doses 0,05, 0,1, 0,5 et 1 mg · kg⁻¹ est

respectivement de 540–1240, 380–1140, 200–1320 et 360–1140 sec contre 680–1760 sec après l'administration du placebo.

Nous n'avons pas noté de différences en regard des variations de la fréquence cardiaque entre les cinq groupes. Nous avons cependant fixé arbitrairement les limites des variations recherchées au-delà de 30% de la fréquence observée au moment de l'administration de la médication étudiée.

En conclusion, des doses d'édrophonium 0,1 mg · kg⁻¹ + glycopyrrolate 0,001 mg · kg⁻¹ sont suffisantes pour neutraliser un bloc profond induit par le mivacurium en présence de N₂O, de propofol et d'alfentanil. Notons cependant que peu importe la dose d'édrophonium employée (0,05, 0,1, 0,5 ou 1,0 mg · kg⁻¹), la vitesse de récupération peut varier de façon significative.

Remerciements

Nous tenons à remercier C. Côté, B. Sc., inf. pour son assistance dans la collecte des données.

Références

- 1 Frampton JE, McTavish D. Mivacurium. A review of its pharmacology and therapeutic potential in general anaesthesia. *Drugs* 1993; 45: 1066–89.
- 2 Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BWB1090U). *Anesthesiology* 1988; 68: 723–32.

- 3 *Shanks CA, Fragen RJ, Pemberton D, Katz JA, Risner ME.* Mivacurium-induced neuromuscular blockade following single bolus doses and with continuous infusion during either balanced or enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 71: 362-6.
- 4 *Cook DR, Chakravorti S, Brandon BW, Stiller RL.* Effects of neostigmine, edrophonium and succinylcholine on the in vitro metabolism of mivacurium: clinical correlates. *Anesthesiology* 1992; 77: A948.
- 5 *Bryson GL, Kitts JB, Miller DR, et al.* Edrophonium requirements for reversal of neuromuscular block following infusion of mivacurium. *Can J Anaesth* 1994; 41: A4B.
- 6 *Naguib M, Abdulatif M, Al-Ghamdi A, Hamo I, Nouheid R.* Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1993; 71: 709-14.
- 7 *Moorthy SS.* Metabolism and nutrition, *In: Stoelting, Dierdorf (Eds.). Anesthesia and Co-Existing Disease*, 1st ed. New-York: Churchill Livingstone Inc, 1983: 485-521.
- 8 *Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ, Dawson RJ, Heenan PJ, Robertson BA.* Determinants of the reversal time of competitive neuromuscular block by anticholinesterases. *Br J Anaesth* 1991; 66: 469-75.
- 9 *Brull SJ, Ehrenwerth J, Connelly NR, Silverman DG.* Assessment of residual curarization using low-current stimulation. *Can J Anaesth* 1991; 38: 164-8.
- 10 *Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engbæk J.* Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990; 73: 835-9.
- 11 *Wrigley SR, Jones RM, Harrop-Griffiths AW, Platt MW.* Mivacurium chloride: a study to evaluate its use during propofol-nitrous oxide anaesthesia. *Anaesthesia* 1992; 47: 653-7.
- 12 *Ding Y, Fredman B, White PF.* Use of mivacurium during laparoscopic surgery: effect of reversal drugs on postoperative recovery. *Anesth Analg* 1994; 78: 450-4.