

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło/Submitted: 12.01.2009 • Poprawiono/Corrected: 18.01.2009 • Zaakceptowano/Accepted: 18.01.2009

© Akademia Medycyny

# ***To reverse or not to reverse? The risk of residual neuromuscular blockade*** **Odwracać czy nie odwracać? Niebezpieczeństwo przetrwałej blokady nerwowo-mięśniowej**

**Leo H.D.J. Booijs<sup>1</sup>, Leon Drobnik<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology, Radboud University Nijmegen, The Netherlands

<sup>2</sup> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska



## Summary

From the very beginning the use of non-depolarising muscle relaxants, apart from the desirable clinical effect, the disadvantageous influence of residual curarization has also been observed. The role of muscle relaxants in the possible increase of respiratory disorders during the postoperative period is discussed. Growing number of clinical studies gives evidence for causal relations between residual curarization and frequency of postoperative complications. The authors especially stress the necessity of appropriate choice of neuromuscular blockers for anaesthetic procedures, the adequate reversal of neuro-muscular block and the importance of quantitative monitoring of neuro-muscular function. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 42-56.*

*Keywords: curare, pancuronium, vecuronium, rocuronium, neostigmine, myoneural blockade, acceleromyography, TOF, monitoring, anaesthesia, muscle relaxants, postoperative complications*

## Streszczenie

Od początków stosowania w anestezji klinicznej niedepolaryzujących blokerów płytki nerwowo-mięśniowej, obok pożądanego efektu klinicznego, dostrzegano niekorzystny wpływ resztkowej kuraryzacji. Rola środków zwiotczających mięśnie, chociaż pomocniczych, w możliwym zwiększeniu zaburzeń oddechowych w okresie pooperacyjnym, została omówiona w oparciu o wyniki dotychczasowych, dostępnych w piśmiennictwie, badań. Autorzy zwracają uwagę na konieczność właściwego dobierania do znieczulenia środków znieczulających, znaczenie ilościowego monitorowania głębokości znieczulenia podczas zabiegu i bezpiecznego odwracania blokady nerwowo-mięśniowej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 42-56.*

*Słowa kluczowe: kurara, pankuronium, wekuronium, rokuronium, neostygmina, blokada nerwowo-mięśniowa, akceleromiografia, TOF, monitorowanie, znieczulenie, środki zwiotczające, powikłania pooperacyjne*

## 1. Introduction

Muscle relaxants for a long time were, in the hands of anaesthetists, considered safe drugs. However, the importance of residual curarization and its effect on

## 1. Wprowadzenie

Stosowane przez anestezjologów środki zwiotczające mięśnie przez długi czas uważano za bezpieczne. Jednakże w ostatnich dziesięcioleciach wielokrotnie

postoperative complications has during the last decades been described repeatedly. Not only is there a higher incidence of postoperative pulmonary complications, but, also does residual curarization decrease the throughput of patients in the operating theatre and increases the cost of the operating theatre [1].

## 2. Variability in effect of muscle relaxants

Almost immediately after the introduction of curare into routine anaesthesia by Harrold Griffith and Enid Johnson in 1942 [2], and its wide spread use all over the world, were reports on postoperative asphyxia and residual curarization published. Gray and Halton in 1948, already noticed the wide inter-individual variability of tubocurarine and describe that the factors age, body weight, physical condition and drug tolerance were involved [3]. Griffith in 1954 stated: *“The longer I practise medicine the more I am impressed by the great and often unpredictable variations between human individuals”* [4]. Beecher and Todd in 1955 published that the use of curare increased the mortality of anaesthesia six fold [5]. Numerous surgeons and anaesthetists commented on this paper and said that the conclusions of the study were not justified on the basis of the presented statistics [6]. In 1955 Davis wrote in the Southern Medical Journal: *“Too often, the respiratory difficulty of the patient is recognized by the surgeon who interprets the increased activity of the abdominal muscles as deliberate attempts to thwart him in the task to which he is dedicated at the moment. Many times the cringing anesthetist is driven to resort to excessively deep planes of anesthesia or give large doses of curare. In this manner, the surgeon accomplishes his objective, and the anesthetist relaxes, while the helpless patient no longer is able to show any signs of protest against the further insult to his respiratory apparatus. By this entirely unphysiological mechanism, the surgeon is happy, the anesthetist is congratulated on the excellence of the anesthesia, and only the patient suffers”* [7]. In the years to follow, many new relaxants were synthesized and clinically investigated ( $\beta$ -erythroindine, succinylcholine, gallamine, decamethonium, mytolon, di-methyl-ether d-tubocurarine), however although they provided excellent muscle relaxation, the variability in effect remained. Also with the newer muscle relaxants belonging to either the benzylisoqui-

opisywano znaczenie wpływu resztkowej kuraryzacji na powikłania w okresie pooperacyjnym. Wskutek resztkowej kuraryzacji dochodzi nie tylko do zwiększenia częstości wystąpienia pooperacyjnych powikłań płucnych, ale także do ograniczenia ruchu chorych w bloku operacyjnym, a tym samym zwiększenia kosztów funkcjonowania sali operacyjnej [1].

## 2. Zróżnicowane skutki działania środków zwiotczających mięśnie

Prawie natychmiast po wprowadzeniu kurary do rutynowych znieczuleń, przez Harrolda Griffith'a i Enida Johnsona w roku 1942, pojawiły się doniesienia o bezdechu i przetrwałej kuraryzacji w okresie pooperacyjnym [2]. Już w roku 1948 Gray i Halton dostrzegli rozległą zmienność osobniczą działania tubokuraryny i jako czynniki wpływające na nią podali: wiek, wagę ciała, stan fizyczny i wrażliwość na leki [3]. W roku 1954 Griffith stwierdził: *„Im dłużej pracuję jako lekarz, tym bardziej jestem pod wrażeniem dużej i często nieprzewidywalnej zmienności osobniczej ludzi”* [4]. Beecher i Todd napisali w 1955 roku, że zastosowanie kurary zwiększyło sześciokrotnie śmiertelność znieczulenia [5]. Wielu chirurgów i anestezjologów komentujących to doniesienie stwierdziło, że zawarte w nim wnioski nie znajdują uzasadnienia w badaniach statystycznych [6]. Davis napisał w roku 1955 na łamach „Southern Medical Journal”: *„Zbyt często trudności chorego w oddychaniu są rozpoznawane przez chirurga, który zwiększoną aktywność mięśni brzucha interpretuje jako celowe przeszkadzanie mu w tej czynności, na której jest on skoncentrowany w danej chwili. Wielokrotnie zastraszony anestezjolog daje się nakłonić do zastosowania zbyt głębokiego poziomu znieczulenia albo podania dużych dawek kurary. W ten sposób chirurg osiąga zamierzony cel, anestezjolog oddycha z ulgą, podczas gdy bezbronny pacjent nie jest już w stanie pokazać jakichkolwiek objawów protestu przeciwko dalszemu upośledzaniu jego układu oddechowego. Przy tak zupełnie нефизjologicznym mechanizmie chirurg jest szczęśliwy, anestezjolog przyjmuje gratulacje z powodu doskonałego znieczulenia i tylko pacjent cierpi”* [7]. W następnych latach zsyntetyzowano i poddano próbom klinicznym szereg nowych środków zwiotczających ( $\beta$ -erytroidyna, sukcylocholina, gallamina, dekametonium, mytolon, di-metylo-eter, d-tubokuraryna), przy stosowaniu których, pomimo dobrych właściwości zwiotczenia, pozostał widoczny wpływ zmienności. Także wśród

nolines or steroidal muscle relaxant groups, is there a wide variability in the degree of effect and in the duration of action.

Many factors contribute to this variability: i.e. drug interactions [8-11], concurrent diseases [12-15] gender [16-18], body composition [19,20], age [21,22], type and depth of anaesthesia [23,24], and many others [25,26].

One of the most important results of variability is postoperative residual paralysis.

### 3. Residual curarization: its incidence and its risk

Residual curarization in the past was defined as a TOF-ratio (ratio between the fourth and first response to train-of-four stimulation) smaller than 0.7. This was based on the findings by Ali et al., whom found in 1975 that at a TOF-ratio below 0.7 clinically unacceptable values for the vital capacity, inspiratory force and peak expiratory flow rates exist [27]. In 1973 he expressed: "A ratio of approximately 75 percent seems to indicate adequate clinical recovery from non-depolarizing neuromuscular block" [28]. Viby-Mogensen et al. in 1976 demonstrated that 42% of the patients receiving pancuronium, had in the post anaesthesia care unit (PACU) a TOF-ratio < 0.7 despite reversal with neostigmine [29]. They concluded: "Our results emphasize three points: first, that residual curarization in the recovery room remains a problem in patients not monitored with a nerve stimulator; second, that anesthetists tend toward the use of high doses of relaxants and are giving insufficient attention to the problem of residual curarization; third, that in the face of such relatively high relaxant dosages, a total dosage of neostigmine of 2.5 mg is insufficient for reversing neuromuscular blockade in about 40 per cent of patients." In a number of papers was it indicated that residual curarization resulted in postoperative pulmonary complications. In 1992 did Pedersen et al. demonstrate the high incidence of postoperative pulmonary complications in patients receiving pancuronium during anaesthesia [30]. Berg et al. demonstrated in 1997 that at a TOF-ratio of 0.7 a high risk for postoperative pulmonary complications exist [31]. Postoperative pulmonary complications were 3 to 4 times as frequent in the residual curarization group as in the completely recovered group. According

nowszych środków zwiotczających, z grupy pochodnych benzyloizochinoliny albo z grupy pochodnych steroidowych, istnieje duże różnicowanie w stopniu skuteczności i długości czasu działania.

Na zmienność tę wpływa wiele czynników, jak np.: interakcje leków [8-11], choroby towarzyszące [12-15], płeć [16-18], budowa ciała [19,20], wiek [21,22], typ oraz głębokość znieczulenia [23,24] i szereg innych [25,26].

Jednym z najistotniejszych następstw różnicowania jest szczałkowe zwiotczenie w okresie pooperacyjnym.

### 3. Resztkowa kuraryzacja: występowanie i zagrożenia

W przeszłości resztkową kuraryzację stwierdzano wtedy, gdy wskaźnik TOF (stosunek reakcji na bodziec czwarty i pierwszy (T4/T1), w odpowiedzi na ciąg czterech pobudeń) był mniejszy niż 0,7. Było to oparte na wynikach badań Ali i wsp., którzy w 1975 roku stwierdzili klinicznie niedopuszczalne wielkości pojemności życiowej, siły wdechu i szybkości przepływu na szczycie wydechu, przy stosunku T4/T1 TOF poniżej 0.7 [27]. Wyrazili to w 1973 roku: „Stosunek zbliżony do 75% wydaje się wskazywać właściwe klinicznie ustąpienie niedepolaryzacyjnego bloku nerwowo-mięśniowego” [28]. Viby-Mogensen i wsp. wykazali w 1976 roku, że 42% chorych z oddziałów opieki po znieczuleniu (OOPZ), otrzymujących pankuronium, miało wskaźnik T4/T1 TOF poniżej 0.7, pomimo odwracania bloku neostygmianą [29]. Doszli oni do wniosku: "Nasze wyniki uwidaczniają trzy sprawy: pierwszą, że resztkowa kuraryzacja pozostaje problemem chorych w salach wybudzeń niemonitorowanych stymulatorem nerwów; drugą, że anestezjolodzy mają skłonność do podawania wysokich dawek środków zwiotczających i niezwracania dostatecznej uwagi na kuraryzację resztkową; trzecią, że wobec stosowania stosunkowo wysokich dawek środka zwiotczającego, całkowita dawka neostygminy, rzędu 2.5 mg, nie jest wystarczająca do pełnego odwrócenia blokady nerwowo-mięśniowej u 40% chorych". W licznych doniesieniach wskazywano, że resztkowa kuraryzacja powoduje pooperacyjne powikłania płucne. Pedersen i wsp. wykazali w 1992 roku wysoką częstość występowania powikłań płucnych u chorych, którzy podczas znieczulenia otrzymywali pankuronium [30]. Berg i wsp. wykazali w 1997 roku, że przy wskaźniku T4/T1 TOF 0.7 utrzymuje się wysokie ryzyko powikłań płucnych [31]. Pooperacyjne powikłania płucne były 3-4 razy częstsze u chorych z resztkową kuraryzacją niż u chorych

to Bissinger et al. had many patients with residual curarization episodes of hypoxia [32]. Murphy and co-workers recently demonstrated that there is a relationship between residual curarization and the incidence of postoperative critical pulmonary incidents (airway obstruction, hypoxemia) [33]. Also Eikermann et al. demonstrated that during partial neuromuscular blockade a fade in pulmonary function occurs as measured with spirometry [34]. Thus it must be concluded that residual curarization is endangering our patients in the recovery room. This should stimulate the anaesthetists to monitor neuromuscular transmission, and to reverse each and every blockade. However, although such a direction was repeatedly recommended in the literature, did most anaesthetists take another direction.

Lenmarken et al. repeated in 1984 the 1979 study of Viby-Mogensen et al. They found in 25% of the patients a TOF  $<0.7$ , while in all patients the block was considered by the attending anaesthetist to be clinically completely recovered [35]. The incidence of residual paralysis and postoperative pulmonary function disturbances was proven to be higher with long-acting relaxants than with intermediate duration relaxants [36-38]. Although with relaxants with an intermediately-long duration of action, the risk for residual curarization indeed is smaller, did studies with such compounds find a still high incidence of residual paralysis. McCaul et al. found after atracurium - induced neuromuscular block an TOF-ratio  $<0.7$  in 65% of the patients [39]. An investigation by Hayes et al. found, despite administration of a reversal agent in two thirds of the patients, an incidence of residual curarization in the PACU of 41% after intermediate-long acting relaxants [40]. Similar data were found by Baillard et al. in 2000. They demonstrated that if transmission was not monitored or the vecuronium - induced block not routinely antagonized, an unacceptable high number of patients (33%) had clinically significant residual block in the PACU [41]. They also demonstrated that only 2% of the patients was routinely monitored and 6% had been reversed. Baillard et al. repeated the study in 2005 and despite promotion of monitoring neuromuscular transmission in their clinic. Then still 40% of the patients were not objectively monitored, and 58% were not reversed, but residual curarization had decreased [42]. Debaene et al. demonstrated

z pełnym odwróceniem bloku nerwowo-mięśniowego. Według Bissingera i wsp. chorzy z resztkową kuraryzacją mają epizody hipoksji [32]. Murphy i wsp. wykazali ostatnio, że istnieje zależność między resztkowym zwiótczeniem a występowaniem pooperacyjnych zdarzeń krytycznych (niedrożność oddechowa, hipoksemia) [33]. Także Eikerman i wsp. wykazali, że podczas częściowej blokady nerwowo-mięśniowej występuje przytłumienie mierzonej spirometrycznie czynności płuc [34]. Należy stwierdzić, że resztkowa kuraryzacja stanowi zagrożenie chorych w salach wybudzeń. Powinno to pobudzać anestezjologów do monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i odwracania zawsze każdej blokady. Jednakowoż, pomimo tych wskazań zalecanych w piśmiennictwie, co jakiś czas większość anestezjologów przyjmuje inny kierunek.

Lenmarken i wsp. powtórzyli w 1984 roku badania Viby-Mogensena i wsp. z roku 1979. Stwierdzili TOF  $< 0.7$  u 25% chorych, pomimo że w ocenie klinicznej znieczulających anestezjologów blok był całkowicie zniesiony [35]. Dowiedziono, że występowanie resztkowego zwiótczenia i zaburzeń czynności płuc w okresie pooperacyjnym jest istotnie wyższe przy długo działających środkach zwiótczających w porównaniu z działającymi średnio długo [36-38]. Mimo iż środki o średnio długim czasie działania niosą rzeczywiście mniejsze ryzyko resztkowej kuraryzacji, to jednak są prace wykazujące ciągle wysoką częstość resztkowego zwiótczenia po stosowaniu tych środków. McCaul i wsp. stwierdzili po bloku nerwowo-mięśniowym wywołanym atrakurium, wskaźnik TOF  $< 0.7$  u 65% chorych [39]. Badania Hayesa i wsp. wykazały, że pomimo zastosowania u dwóch trzecich chorych środków odwracających po zwiótczeniu środkami o średnio długim czasie działania, incydenty resztkowego zwiótczenia wystąpiły u 41% pacjentów OOPZ [40]. Podobne dane przedstawili Baillard i wsp. w 2000 roku. Wykazali, że jeśli blok wywołany za pomocą vekuronium nie był rutynowo odwracany w oparciu o monitorowanie przewodnictwa, nieakceptowalnie wysoka liczba chorych (33%) w OOPZ wykazywała istotną klinicznie resztkową kuraryzację [41]. Zauważyli także, że tylko 2% chorych było rutynowo monitorowanych a u 6% zastosowano odwracanie blokady. Baillard i wsp. powtórzyli swoje badania w roku 2005 i, pomimo promocji monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w swoim szpitalu, nadal 40% chorych nie było obiektywnie monitorowanych, u 58% nie odwracano bloku, ale częstość występowania resztkowego zwiótczenia zmniejszyła się

that even after a single intubating dose, and without reversal, 16% of the patients had a TOF-ratio  $< 0.7$  and 45% a TOF-ratio  $< 0.9$  [43]. Appelboom et al. in a letter to the editor stated that 43% of their patients had a TOF-ratio of  $< 0.8$  on arrival in the PACU after atracurium (47%) or rocuronium (40%) neuromuscular block [44].

Gätke et al found a lower incidence of 16.7% residual curarization after intermediate-acting relaxants when the blockade was monitored with acceleromyography [45]. Most of the studies mentioned were performed with a TOF-ratio of 0.7 or 0.8 as the criterion for residual paralysis.

In the mean time was it demonstrated by Eriksson et al. that at a TOF-ratio of 0.7 measured in the adductor pollicis muscle, the sensitivity of the peripheral chemo-receptors for hypoxia is still depressed [46-48]. With such a residual curarization severe hypoxemia thus may occur. Eikermann et al. demonstrated in 2006 that residual neuromuscular block results in collapse of the upper airway [49]. Also disturbances of swallowing exist at a TOF-ratio of 0.7. [50]. Impaired pharyngeal function was proven to exist until a TOF-ratio of 0.9 was existing [51]. Kopman et al. demonstrated already in 1997 that at a TOF-ratio of 0.7-0.75 amongst others visual disturbances and muscle weakness existed [52]. These studies lead to reconsideration of the value at which complete recovery has occurred. From then on a TOF-ratio of 0.9 is considered full recovery.

It thus must be expected that the incidence of residual curarization was higher than mentioned in the publications. Murphy et al. studied recovery of block 15 and 30 minutes after reversal and extubation. Immediately before extubation 58% of the patients had a TOF-ratio of  $< 0.7$  and 88% a ratio of  $< 0.9$  [53]. On arrival in the PACU this was respectively 8 and 32%. They state that at extubation all patients should have full recovery because extubation in the presence of minimal residual block can potentially contribute to adverse pulmonary outcomes. Especially during transportation to the recovery room and the first period after arrival are patients vulnerable to complications. During this period also the effect of neostigmine in most cases is not yet optimal.

In patients with longer surgery it is in many countries customary to use long-acting relaxants like pancuronium and pipecuronium [54]. Murphy

[42]. Debaene i wsp. wykazali, że nawet po pojedynczej dawce do intubacji i przy zaniechaniu odwracania bloku, 16% chorych miało wskaźnik TOF poniżej 0.7 a 45% - poniżej 0.9 [43]. Appelboom i wsp. w liście do redakcji stwierdzili, że 43% ich chorych miało wskaźnik TOF  $< 0.8$  w chwili przyjęcia do sali wybudzeń po blokadzie nerwowo-mięśniowej z zastosowaniem atrakurium (47%) lub rokuronium (40%) [44].

Gätke i wsp. stwierdzili mniejszą częstość występowania - 16,7% resztkowego zwiotczenia po użyciu środków zwiotczających o średnim czasie działania, gdy blok monitorowano akceleromiograficznie [45]. Większość wymienionych badań oparta była na kryterium wskaźnika TOF 0.7 lub 0.8, jako granicy resztkowego zwiotczenia.

W międzyczasie Erikson i wsp. wykazali, że przy wskaźniku TOF 0.7, mierzonym na mięśniu przywodzicielu kciuka, wrażliwość chemoreceptorów obwodowych na hipoksję jest wciąż obniżona [46-48]. Przy takim resztkowym zwiotczeniu może więc wystąpić znaczne niedotlenienie. Eikerman i wsp. wykazali w roku 2006, że resztkowy blok nerwowo-mięśniowy może wywołać zapadanie się górnych dróg oddechowych [49]. Przy wskaźniku TOF 0.7 utrzymują się także zaburzenia połknięcia [50]. Udowodniono zaburzenia czynności mięśni gardła, jeśli wskaźnik TOF nie osiąga wartości 0.9 [51]. Kopman i wsp. już w 1997 roku wykazali utrzymywanie się zaburzeń widzenia, osłabienia mięśni i innych, przy wskaźniku TOF w granicach 0.7-0.75 [52]. Te badania stały się podstawą do zrewidowania poglądu co do wartości granicznej, świadczącej o pełnym odwróceniu bloku. Od tego czasu uznaje się wartość wskaźnika TOF 0.9 za odpowiadającą pełnemu ustąpieniu blokady nerwowo-mięśniowej.

Należy zatem przypuszczać, że resztkowa kuraryzacja była częstsza niż wskazywały na to publikowane doniesienia. Murphy i wsp. oceniali ustępowanie bloku w 15. i 30. minucie po odwróceniu blokady i ekstubacji. Bezpośrednio przed ekstubacją u 58% chorych wskaźnik TOF wynosił  $< 0.7$  a u 88% poniżej 0.9 [53]. W chwili przyjęcia do sali wybudzeń odsetek wynosił odpowiednio 8 i 32%. Autorzy przekonywali, że podczas ekstubacji chorzy powinni mieć pełne ustąpienie bloku, ponieważ ekstubacja, nawet przy minimalnej kuraryzacji resztkowej, może prowadzić do poważnych powikłań płucnych. Zwłaszcza w czasie transportu i wkrótce po przyjęciu do oddziału pooperacyjnego chorzy są narażeni na powikłania. W tym okresie skutek działania neostygminy nie jest też jeszcze optymalny.

et al. studied the use of pancuronium in comparison with rocuronium for cardiac surgery. They noticed a significant increase of at average 2,5 hours in the time of weaning of ventilator support in the pancuronium-group [55]. Also extubation was significantly delayed in the pancuronium-group. In another study they again demonstrated the high incidence of residual block (TOF < 0.9) and critical pulmonary events in the PACU, despite the use of a conventional peripheral nerve stimulator and administration of neostigmine in all patients [56]. Thus residual curarization is a still existing problem even when only intermediately long acting relaxants are used.

Cammu et al. described similar results after administration of rocuronium and atracurium by continuous infusion: 40% of the patients after cisatracurium and 47% after rocuronium required neostigmine [57]. In another study they demonstrated that qualitative monitoring, pharmacological reversal and use of clinical test did not adequately predict residual paralysis. Only quantitative monitoring and waiting with extubation to complete recovery was able to predict [58].

From the many studies on residual neuromuscular block must it be concluded that its incidence is 20-40% of the patients receiving a neuromuscular blocker. As a solution for the problem has it been indicated that neuromuscular transmission must be monitored and that at the end of surgery a reversal agent should be routinely administered.

#### 4. Reversal of neuromuscular blockade

Currently acetylcholinesterase inhibitors are used as reversal agents for non-depolarizer-induced neuromuscular blockade. The curare reversal effect of neostigmine was described in 1931 by Aeschlimann and Reinert [59]. In 1941 reported Gray the use of Incostrin (curare) in 50 patient with pharmacological (metrazol) induction of convulsions, in 3 of them neostigmine was used to reverse the curare effect [60]. Griffith recommended always to have neostigmine at hand when curare is administered to patients. However, Prescott et al. in 1946 reported that the administration of neostigmine rarely necessary [61]. Gray and Wilson recommended the routine administration of neostigmine by stating in 1959: *"We consider it safe to use neostigmine always when nondepolarising relaxants have been administered.*

W wielu krajach zwyczajowo stosuje się w czasie długotrwałych zabiegów chirurgicznych środki zwiotczające o długim czasie działania, jak pankuronium lub pipekuronium [54]. Murphy i wsp. porównali wyniki stosowania w kardiouchirurgii pankuronium i rokuronium. W grupie otrzymujących pankuronium stwierdzili wydłużenie czasu odłączania od respiratora o średnio 2,5 godziny [55]. Także znacznie później w grupie pankuronium wykonywano ekstubację. W innych badaniach ponownie wykazano wysoką częstość występowania resztkowej blokady (TOF < 0.9) i krytyczne zdarzenia oddechowe u chorych w OOPZ, pomimo stosowania stymulatora nerwów i podawania wszystkim chorym neostygminy [56]. Szczątkowa kuraryzacja jest więc ciągle istniejącym problemem, nawet przy stosowaniu środków zwiotczających o średnio długim działaniu.

Cammu i wsp. przedstawili podobne wyniki po podaniu we wlewie ciągłym rokuronium i atrakurium: 40% chorych po zastosowaniu cisatrakurium i 47% po rokuronium wymagało użycia neostygminy [57]. W innych badaniach wykazali, że monitorowanie jakościowe, farmakologiczne odwracanie blokady i testy kliniczne są wystarczające, by przewidzieć zwiótczenie resztkowe [58].

Analizując wyniki wielu badań poświęconych resztkowemu blokowi nerwowo-mięśniowemu można dojść do wniosku, że występuje on u 20-40% chorych, u których zastosowano blokery nerwowo-mięśniowe. Jako rozwiązanie tego problemu zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz rutynowe zastosowanie środków odwracających blok z końcem zabiegu chirurgicznego.

#### 4. Odwracanie bloku nerwowo-mięśniowego

W celu odwrócenia blokady nerwowo-mięśniowej, wywołanej zastosowaniem niedepolaryzujących środków zwiotczenia, używa się współcześnie inhibitorów esteraazy acetylocholinyl. Odwracanie skutków działania kurary przez neostygminę opisali w roku 1931 Aeschlimann i Reinert [59]. Grey opisał w 1941 roku zastosowanie Inkostryny (kurary) u 50. chorych, u których farmakologicznie (matrazolem) wywoływano stany drgawkowe, spośród których u trojga dla odwrócenia działania kurary zastosowano neostygminę [60]. Griffith zalecał, by przy podawaniu choremu kurary, mieć zawsze pod ręką neostygminę. Jednakże Prescott

*In the experience of one of us (T.C.G.) extending over fourteen years during which nondepolarising relaxants have been used for all abdominal and thoracic operations and reversal in every case, there have only been two serious disturbing incidents. One patient had a transient cardiac arrest and the other developed status asthmaticus. Both of these incidents occurred when neostigmine and atropine were given as a single injection* [62]. They reported that 50% of the British anaesthetists routinely reversed neuromuscular blockade and concluded: *“This probably signifies that the danger is not excessive and the advantages of using relaxants in this condition are judged to outweigh the disadvantages”*. In 1964 did McIntyre describe the place of neostigmine in anaesthesia and concluded: *“Though its value in anaesthesia practice has been proved by clinical application, the place of an antidote which itself requires an antidote can only be a temporary one* [63]”. Nevertheless is neostigmine still used and is it even the golden standard for reversal agents.

Neostigmine has many muscarinic side effects. Early on were deaths from neostigmine reported [64-66]. That neostigmine can cause a neuromuscular block itself, was described in animals in 1949 by Chase et al. [67]. This was confirmed in man by Payne et al. [68] Hunter in 1956 reported neuromuscular block despite administration of neostigmine in 6 patients [69]. All his patients were likely to have electrolyte imbalance. In 1965 Hershey et al. described a patient with renal failure that after adequate neostigmine reversal of a gallamine-induced block experienced re-curarization [70]. Full effect after neostigmine is obtained after approximately 10 minutes, after pyridostigmine this is 15 minutes.

Kim et al. demonstrated that routine administration of pyridostigmine without monitoring of neuromuscular transmission from intermediate-acting relaxants was not a guarantee for completely recovery of the blockade [71].

There is wide global variability in the use of reversal agents. It appears that in Belgium and Germany only 25% of the patients in whom neuromuscular blocking drugs is administered are reversed [72]. In comparison, in the USA and the UK reversal is an almost equivocal habit.

However there are still some problems with neostigmine. Deep neuromuscular block (TOF count of 2 or less) cannot be immediately reversed

i wsp. napisali w 1946 roku, że stosowanie neostygminy rzadko bywa niezbędne [61]. Gray i Wilson zalecali rutynowe stosowanie neostygminy, stwierdzając w 1959 roku: *„Uważamy, że bezpiecznym jest stosowanie neostygminy zawsze wtedy, kiedy podawane są środki zwiotczające niedepolaryzujące. W czternastoletniej praktyce jednego z nas (T.C.G), w czasie, w którym stosowano niedepolaryzujące środki zwiotczające do wszystkich operacji brzusznych i torakalnych i ich działanie odwracano u każdego z chorych, tylko u 2. chorych wystąpiły ciężkie powikłania. Jeden chory doznał krótkotrwałego zatrzymania krążenia krwi a u jednego wystąpił stan astmatyczny. W obu przypadkach zdarzenie nastąpiło po jednoczesnym podaniu neostygminy z atropiną”* [62]. Donosili, że 50% brytyjskich anestezjologów rutynowo odwraca blokadę nerwowo-mięśniową i stwierdzili: *„Prawdopodobnie oznacza to, że niebezpieczeństwo nie jest zbyt wysokie i zalety stosowania środków zwiotczających w tych warunkach przeważają nad niekorzystnymi działaniami”*. W 1964 roku McIntyre określił miejsce neostygminy w anestezjologii stwierdzając: *„Pomimo potwierdzenia jej znaczenia w anestezjologii, sprawdzonego w praktyce klinicznej, rola antidotum, które wymaga innego antidotum, może być tylko czasowa”* [63]. Niemniej jednak neostygmina jest ciągle w użyciu i stanowi nawet złoty standard jako środek odwracający.

Neostygmina ma liczne muskarynowe działania uboczne [64-66]. Że sama neostygmina może wywołać blok nerwowo-mięśniowy, opisali na podstawie badań u zwierząt Chale i wsp. w 1949 roku [67]. Potwierdzili to u ludzi Payne i wsp. [68]. Unter opisał utrzymywanie się bloku nerwowo-mięśniowego u 6. chorych, pomimo podania neostygminy [69]. Prawdopodobnie wszyscy ci chorzy mieli zaburzenia elektrolitowe. W 1956 roku Hershey i wsp. opisali chorego z niewydolnością nerek, u którego po podaniu odpowiedniej dawki neostygminy, po wywołanej gallaminą blokadzie nerwowo-mięśniowej, wystąpiła rekuraryzacja [70]. Pełne działanie neostygminy pojawia się po 10. minutach od podania, a pirydostygminy po 15. minutach.

Kim i wsp. udowodnili, że rutynowe podanie pirydostygminy bez monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po środkach zwiotczających o średnim czasie działania, nie gwarantuje całkowitego ustąpienia bloku [71].

Na świecie istnieje szerokie zróżnicowanie w stosowaniu środków odwracających zwiotczenie. Okazuje się, że w Belgii i Niemczech tylko 25% chorych, którym podano blokery nerwowo-mięśniowe, otrzymuje środki

by anticholinesterase inhibitors.

The efficacy of neostigmine depends, like this is the case with relaxants, on a number of factors, and leads to inter-individual variability of its effect. For example some neuromuscular blockade are augmented by antibiotics and some of these combined blocks may be not reversed by neostigmine [73,74]. The effect of neostigmine depends on acid base balance, and hypokalemia decreases its effect [75]. The effect of neostigmine also depends on the type and depth of anaesthesia [76-78], and on the type of relaxant used [79]. In obese patients is the effect of neostigmine slow [80]. With neostigmine drug interactions occur [81]. If there is overdose of neostigmine this may induce neuromuscular blockade itself [82,83].

Antagonizing neuromuscular blockade with neostigmine without simultaneous monitoring of neuromuscular transmission may be dangerous.

## 5. Monitoring neuromuscular transmission

Before 1970 was monitoring of neuromuscular blockade sporadically performed. This has slightly changed when simple peripheral nerve stimulators were introduced and the concept of train-of-four stimulation was developed [85,86]. In the early times of monitoring was visual judgment of the response to single twitch, tetanic, or train-of-four stimulation used. It was considered a reliable measure for neuromuscular transmission, however, due to the fact that it was considered cumbersome and laborious and difficult in interpretation was monitoring not a routine thing. Few anaesthetists monitored the neuromuscular transmission quantitatively outside research purposes. In a review article in 1976 described Miller the sensitivity of the clinical text in the following order: head lift > hand grip > inspiratory force > inspiratory and expiratory flow rates > sustained contraction in response to 30 Hz tetanic stimulus > normal vital capacity > normal tidal volume > normal twitch height [87]. However none of these parameters were quantitative. With the introduction of acceleromyography and relatively simple other quantitative devices, the opinion of many anaesthetists regarding monitoring changed completely [88]. In a letter to the editor, Kopman stated in 2003: *“The time has come to state*

odwracające ich działanie [72]. Dla porównania, w USA i Wielkiej Brytanii jest to powszechnym zwyczajem. Jednak podawanie neostygminy stwarza ciągłe problemy. Głęboki blok nerwowo-mięśniowy (liczba TOF 2 lub mniej) nie może być zniesiony bezpośrednio za pomocą inhibitorów antycholinesterazy. Skuteczność neostygminy zależy, podobnie jak w przypadku środków zwiotczających, od licznych czynników i od międzyosobniczego zróżnicowania jej efektu. Na przykład niektóre bloki nerwowo-mięśniowe są nasilane przez antybiotyki i niektóre z tych bloków połączonego działania dają się odwrócić neostygminą [73,74]. Jej skuteczność zależy od równowagi kwasowo-zasadowej a hipokalemia zmniejsza jej działanie [75]. Efekt neostygminy zależy także od typu znieczulenia, jego głębokości [76-78] i rodzaju zastosowanego środka zwiotczającego [79]. U chorych otyłych jej działanie jest zwolnione [80]. Neostygmina wchodzi w interakcję z innymi lekami [81]. Jeśli zostaje przedawkowana, sama może wywołać blokadę nerwowo-mięśniową [82,83].

Antagonizowanie blokady nerwowo-mięśniowej za pomocą neostygminy bez jednoczesnego monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, może być niebezpieczne.

## 5. Monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Przed rokiem 1970 rzadko monitorowano blokadę nerwowo-mięśniową. Zmieniło się to nieco wraz z wprowadzeniem prostych stymulatorów nerwów obwodowych [84] i rozwinięciem się koncepcji stymulacji ciągiem czterech bodźców (train-of-four - TOF) [85,86]. We wczesnym okresie rozwoju monitoringu oceniano wzrokowo odpowiedź na zastosowane pobudzenie pojedynczym bodźcem, tężcowym i ciągiem czterech. Uważano to za wiarygodną ocenę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, jednakże wobec faktu, iż uznano ten sposób oceny za uciążliwy i pracochłonny oraz kłopotliwy w interpretacji, ten sposób monitorowania nie upowszechnił się. Niewielu anestezjologów prowadziło monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w sposób ilościowy poza badaniami klinicznymi. W artykule poglądowym z 1976 roku Miller opisał czułość testów klinicznych w następującym porządku: podnoszenie głowy > uścisk ręki > siła wdechu > wdechowa i wydechowa szybkość przepływu > utrzymany skurcz w odpowiedzi na pobudzenie tężcove 30 Hz > prawidłowa pojemność życiowa > prawidłowa



*unequivocally that failure to monitor the indirectly evoked neuromuscular response intraoperatively following the administration of non-polarizing blocking agents represents substandard care [89]*”. This was repeated more or less by Eriksson in the same year in an editorial: “...-it is time to move from discussion to action and introduce objective neuromuscular monitoring in all operating rooms, not just those occupied by researchers and aficionados of muscle relaxants. I believe that objective neuromuscular monitoring is an evidence-based practice and should consequently be used whenever a non-depolarizing neuromuscular blocking agent is administered [90]”. Nevertheless in many countries neither monitoring neuromuscular transmission nor administration of antidotes are part of present routine practice [91]. Some anaesthetists still publically question the use of neuromuscular transmission monitors [92,93].

There are differences in the use of monitoring and reversal amongst the various countries. In France apparently 74% of the anaesthetists use neuromuscular transmission monitoring, but only in 31% is the blockade reversed [94]. In the United Kingdom only about 10% of anaesthetists routinely use quantitative monitoring and only 28% monitor in certain circumstances. Sixty two percent do not monitor neuromuscular transmission at all. Most anaesthetists rely on clinical signs [95]. In 1969 in Germany 12% of the anaesthetists regularly use a nerve stimulator. Despite all publications was this percentage in 2003 not relevant higher; only 13.8% had the availability of a stimulator [96]. In 2008 this had only increased to 18.4% [97]. In 62,4% of the cases was the decision to extubate the trachea based on clinical signs and only in 6% based on monitoring transmission. Routine antagonism was performed in approximately 3% of the cases.

In various studies has it been demonstrated that non-quantitative measurement of neuromuscular transmission and many of the so called clinical tests are not accurate enough to determine the recovery of neuromuscular blockade [98-104]. A meta-analysis could not demonstrate that intraoperative use of a nerve stimulator reduces the incidence of residual paralysis [105]. This however, does not mean that monitoring is useless, it merely says that there is no absolute guarantee of prevention of residual paralysis when only a nerve stimulator is used. Proper monitoring must include objective quantization of

objętość oddechu > normalna wysokość odpowiedzi depolaryzacyjnej mięśnia na pobudzenie [87]. Niestety, żadne z wymienionych kryteriów nie miało charakteru ilościowego. Z wprowadzeniem do stosowania akcelerometriografii i względnie prostych innych mierników ilościowych, opinia anestezjologów o monitorowaniu uległa całkowitej zmianie [88]. W liście do redakcji z roku 2003 Kopman stwierdził: „Przyszła czas, by jednogłośnie przyznać, że brak śródoperacyjnego monitorowania pośrednio wywołanej odpowiedzi mięśniowej po podaniu niedepolaryzujących środków zwiotczających, stanowi opiekę poniżej standardu” [89]. Mniej lub bardziej dokładnie powtórzył to Erikson tego samego roku w artykule redakcyjnym: „...- nadszedł czas do przejścia od słów do czynów i wprowadzenia obiektywnego monitorowania nerwowo-mięśniowego we wszystkich salach zabiegowych, nie tylko tych zajmowanych przez naukowców i pasjonatów środków zwiotczających. Jestem przekonany, że obiektywne monitorowanie nerwowo-mięśniowe stanowi praktykę opartą na dowodach i powinno być konsekwentnie stosowane wszędzie tam, gdzie podawane są niedepolaryzujące środki zwiotczające” [90]. Niemniej w wielu krajach ani monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, ani stosowanie środków antagonistycznych nie są stałymi elementami codziennej praktyki [91]. Niektórzy anestezjolodzy wciąż publicznie kwestionują stosowanie monitorów przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [92,93].

W różnych krajach różnie stosuje się monitoring i dekuraryzację. We Francji w przybliżeniu 74% anestezjologów monitoruje przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ale tylko w 31% stosuje się odwracanie blokady [94]. W Wielkiej Brytanii tylko około 10% anestezjologów rutynowo stosuje monitorowanie ilościowe a 28% monitoruje w szczególnych warunkach. 62% w ogóle nie monitoruje przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Większość anestezjologów polega na ocenie klinicznej [95]. W 1969 roku w Niemczech 12% anestezjologów systematycznie stosowało stymulator nerwowy. Niezależnie od wszystkich publikacji, odsetek ten nie zmienił się istotnie do roku 2003; tylko 13,8% dysponowało stymulatorem [96]. W roku 2008 odsetek ten zwiększył się tylko do 18.4% [97]. W 62,4% przypadków decyzję o ekstubacji podejmowano w oparciu o kryteria kliniczne a tylko w 6% w oparciu o ocenę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Rutynową antagonizację zastosowano w około 3% przypadków.

W różnorodnych badaniach wykazano, że ilościowa ocena przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

the response to stimulation such as acceleromyography, mechanomyography and electromyography. Only when these more objective quantitative monitoring methods are used can residual curarization be prevented [106]. In clinical anaesthesia it has been demonstrated that acceleromyography is a good and reliable method to decrease the incidence of postoperative residual curarization [107]. It has been proven to be more accurate and reliable than other methods [108].

Murphy et al. demonstrated that use of acceleromyography during anaesthesia decreased significantly the incidence of postoperative residual curarization and was characterized by a lower incidence of postoperative hypoxemia and necessary interventions to maintain the airway [109].

## 6. How to reduce residual curarization

As described above is residual paralysis still a major problem in clinical anaesthesia. Many anaesthetists do not realize this problem because they are only confronted with hypoxemia and apnoea in the recovery room, which most of the time is treated by the recovery room nurses without interference of the anaesthetists. Besides, most effects of residual paralysis becomes apparent in the nursing ward the second and third day after surgery as pneumonia and atelectasis and are treated by the surgeons. However, preventive measures are largely in the hands of the anaesthetists and not in those of the nurses and surgeons. The ASA recommends in 2002: Specific antagonists should be administered for reversal of residual neuromuscular blockade when indicated.

Whenever muscle relaxants are used the anaesthetists should in our opinion follow guidelines in which there are some major points:

1. Only use short or intermediate-acting relaxants and avoid the long-acting ones.
2. Use neuromuscular transmission monitoring during anaesthesia until a TOF-ratio of 0.9 is reached.
3. Prevent during surgery the disappearance of all responses on TOF-stimulation.
4. Routinely reverse neuromuscular block.
5. Only administer anticholinesterase agents only when there is some response to nerve stimulation.
6. Continue monitoring during reversal.

wego i liczne tzw. testy kliniczne, nie są wystarczająco dokładne w określaniu ustąpienia blokady nerwowo-mięśniowej [98-104]. Na podstawie meta analizy nie można było udowodnić, że zastosowanie stymulatora nerwowego zmniejsza występowanie resztkowego zwiotczenia [105]. Nie oznacza to jednak, że monitorowanie jest niepotrzebne, raczej dowodzi, że nie ma gwarancji uniknięcia resztkowego zwiotczenia, jeśli stosuje się tylko stymulator nerwów. Właściwe monitorowanie musi obejmować obiektywną ocenę ilościową odpowiedzi na stymulację, jak np. akceleromiografia, mechanomiografia i elektromiografia. Tylko wtedy, gdy stosowane są takie obiektywne metody pomiaru, można uniknąć resztkowego zwiotczenia [106]. W anestezji klinicznej wykazano, że akceleromiografia jest dobrą i wiarygodną metodą w zmniejszaniu częstości występowania w okresie pooperacyjnym resztkowego zwiotczenia [107]. Udowodniono, że jest to metoda dokładniejsza i bardziej wiarygodna od innych [108].

Murphy i wsp. stwierdzili, że stosowanie podczas znieczulenia akceleromiografii istotnie zmniejszyło częstotliwość występowania resztkowej kuraryzacji w okresie pooperacyjnym i charakteryzowało się rzadszym występowaniem pooperacyjnej hipoksemii i konieczności interwencji dla utrzymania drożności oddechowej [109].

## 6. Jak zmniejszyć resztkową kuraryzację

Jak przedstawiono to wyżej, zwiotczenie resztkowe stanowi ciągle poważny problem w anestezji klinicznej. Wielu anestezjologów nie dostrzega tego problemu, ponieważ stykają się oni z hipokseją i bezdechem w sali wybudzeń, w której działają przez cały czas pielęgniarce, bez ingerencji anestezjologów (choć w Polsce i w Niemczech nadzór anestezjologa nad salą wybudzeń jest obowiązkowy). Ponadto większość skutków resztkowego znieczulenia ujawnia się dopiero w drugim lub trzecim dniu na oddziale ogólnym jako zapalenie płuc i niedodma, których leczeniem zajmuje się chirurg. Środki zapobiegawcze pozostają jednak w rękach lekarzy anestezjologów a nie pielęgniarek czy chirurgów. Jedno z zaleceń ASA z 2002 roku mówi: należy zastosować swoje środki antagonizujące dla odwrócenia resztkowego zwiotczenia, jeśli są ku temu wskazania.

W przypadku używania środków zwiotczających mięśnie, anestezjolog powinien, w naszej opinii, kierować się wytycznymi, zawierającymi kilka istotnych punktów:

7. When 2.5 mg neostigmine provides insufficient effect, first check pH and potassium concentration of the blood.
8. Always combine neostigmine with atropine or glycopyrrolate.

However, complete recovery can only be guaranteed if the neuromuscular transmission is quantitatively monitored and residual paralysis reversed with an appropriate dose of neostigmine.

## 7. Conclusion

It must be concluded that the incidence of residual curarization upon arrival in the PACU is high when a neuromuscular blockade is allowed to recover spontaneously. This puts the patients at an unacceptable high risk for the development of postoperative pulmonary complications. Therefore all patients should routinely receive a reversal agent. However routine reversal of neuromuscular block with anticholinesterases inhibitors still is not a guarantee for completely recovery in all patients. Such a guarantee can only be given if there is also monitoring of the neuromuscular transmission. Only when the measured TOF-ratio is  $> 0.9$  the risk for postoperative pulmonary complications from residual neuromuscular block has disappeared. Objective monitoring and routine reversal of neuromuscular blockade nowadays have to be considered as components of modern evidence-based anaesthesia practice.

Correspondence address:

Leo H.D.J. Booij, M.D., Ph.D., F.R.C.A.

Professor of Anaesthesiology

Department of Anesthesiology, Radboud University Nijmegen,

P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen

The Netherlands

Phone: +31 24 354 0524

E-mail: l.booij@anes.azn.nl

1. Stosować tylko środki zwiotczające o krótkim i średnio-długim czasie działania a unikać długo działających.
2. Stosować monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego do czasu uzyskania wskaźnika TOF 0.9.
3. Zapobiegać w czasie zabiegu zaniknięciu wszystkich odpowiedzi na stymulację TOF.
4. Rutynowo odwracać działanie bloku nerwowo-mięśniowego.
5. Antagonizować działanie cholinesterazy dopiero wtedy, kiedy pojawi się odpowiedź na stymulację nerwu.
6. Kontynuować monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego podczas dekuraryzacji.
7. Jeśli efekt odwracania bloku po podaniu 2.5 mg neostygminy jest niewystarczający, należy skontrolować pH i stężenie jonów potasowych we krwi.
8. Należy zawsze łączyć stosowanie neostygminy z podawaniem atropiny lub glikopirołanu.

Pełen powrót czynności mięśniowej po blokadzie może zapewnić tylko ilościowe monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i znoszenie resztkowego zwiotczenia poprzez podanie odpowiedniej dawki neostygminy.

## 7. Podsumowanie

W podsumowaniu należy stwierdzić, że występowanie resztkowej kuraryzacji w chwili przyjęcia do OOPZ jest wysokie, jeśli pozwala się na samostne ustępowanie bloku nerwowo-mięśniowego. Wprowadza to niepotrzebnie chorego w obszar zagrożenia powikłaniami płucnymi w okresie pooperacyjnym. Zatem wszyscy chorzy powinni rutynowo otrzymywać środki odwracające działanie blokerów nerwowo-mięśniowych. Jednakże rutynowe znoszenie blokady nerwowo-mięśniowej za pomocą inhibitorów antycholinesterazy nie gwarantuje pełnego ustąpienia bloku u wszystkich chorych. Taką gwarancję może przybliżyć jednoczesne stosowanie monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Tylko wtedy, gdy zmierzony wskaźnik TOF jest większy od 0.9, znika ryzyko wystąpienia pooperacyjnych powikłań płucnych spowodowanych znieczuleniem resztkowym. Obiektywne monitorowanie i rutynowe odwracanie blokady nerwowo-mięśniowej jest uważane współcześnie za składowe nowoczesnej praktyki klinicznej opartej na dowodach.

## References

1. Puura AI, Rorarius MG, Manninen, Hopput S, Baer GA. The cost of intense neuromuscular block for anesthesia during endolaryngeal procedures due to waiting time. *Anesth Analg* 1999; 88: 1335-9.
2. Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3: 418-20.
3. Gray TC, Halton J. Idiosyncrasy to d-tubocurarine. *Br Med J* 1948; 1: 784-6.
4. Griffith HR. Succinylcholine – A controllable muscle relaxant. *Can Med Assoc J* 1954; 71: 28-32.
5. Beecher HK, Todd DP. Study of deaths associated with anesthesia and surgery. *Ann Surg* 1955; 142: 138-41.
6. Critique of "A study of the deaths associated with anesthesia and surgery". *Ann Surg* 1955; 142:138-41.
7. Davis DA. The role of curare in anesthetic deaths. *South Me J* 1955; 48: 37-8.
8. Krieg N, Rutten MJ, Crul JF, Booij LHDJ. Preliminary review of the interactions of rocuronium with anaesthetics and antibiotics in animals. *Br J Anaesth* 1980; 52: 33S-36S.
9. Robertson EN, Driessen JJ, Booij LH. Suxamethonium administration prolongs the duration of action of subsequent rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 734-7.
10. Driessen JJ, Robertson EN, Booij LH, Vree TB. Accelerated recovery and disposition from rocuronium in an end-stage renal failure patient on chronic anticonvulsant therapy with sodium valproate and primidone. *Br J Anaesth* 1998; 80: 386-8.
11. Richard A, Girard F, Girard DC, Boudreault D, Chouinard P, Moumdjian R, Bouthilier A, Ruel M, Couture J, Varin F. Cisatracurium-induced neuromuscular blockade is affected by chronic phenytoin or carbamazepine treatment in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 2005; 100: 538-44.
12. Booij LH. Influence of renal and hepatic function on pharmacodynamics and pharmacokinetics of non-depolarizing muscle relaxants. *Pharm Weekbl Scie ed.* 1987; 9: 56-60.
13. Booij LH, Vree TB. Skeletal muscle relaxants: pharmacodynamics and pharmacokinetics in different patient groups. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 526-34.
14. Robertson EN, Driessen JJ, Booij LH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 4-10.
15. Van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, Hunter JM. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 139-44.
16. Xue FS, An G, Liao X, Zou Q, Luo LK. The pharmacokinetics of vecuronium in male and female patients. *Anesth Analg* 1998; 86: 1322-7.
17. Xue FS, Zhang YM, Liao X, Liu JH, An G. Influence of age and gender on dose-response and time course of effect of atracurium in anesthetized adult patients. *J Clin Anesth* 1999; 11: 397-405.
18. Xue FS, Tung SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anaesthetized patients. *Anesth Analg* 1997; 85: 667-71.
19. Pühringer FK, Keller C, Kleinsasser A, Giesinger S, Benzer A. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in obese female patients. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 507-10.
20. Blobner M, Felber AR, Achneck HJ, Jelen-Esselborn S. Dose-response relationship of atracurium in underweight, normal and overweight patients. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1994; 29: 338-42.
21. 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.
22. Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ. Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 45: 312-5.
23. Vanlinthout LE, Booij LH, van Egmond J, Robertson EN. Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 1996; 76: 389-95.
24. Plaud B, Debaene B, Donati F. Duration of anesthesia before muscle relaxant injection influences level of paralysis. *Anesthesiology* 2002; 97: 616-21.
25. Ezri T, Szmuk P, Warters RD, Gebhard RE, Pivalizza EG, Katz J. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol – the role of cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1067-1072.
26. Yamauchi M, Takahashi H, Iwasaki H, Namiki A. Respiratory acidosis prolongs, while alkalosis shortens the duration and recovery time of vecuronium in humans. *J Clin Anesth* 2002; 14: 98-101.
27. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975; 47: 570-4.
28. Ali HH, Kitz RJ. Evaluation of recovery from nondepolarizing neuromuscular block, using a digital neuromuscular transmission analyzer: preliminary report. *Anesth Analg* 1973; 52: 740-5.
29. Viby-Mogensen J, Chraemmer Jørgensen B, Ørding M. Residual curarization in the recovery-room. *Anesthesiology* 1979; 50: 539-41.
30. Perderson T, Viby-Mogensen J, Ringsted C. Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 812-8.

31. Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krfintel JJ. Residual neuromuscular Block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective randomized and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1095-103.
32. Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis and respiratory status: A Comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000; 49: 455-62.
33. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anest Analg* 2008; 107: 130-7.
34. Eikermann M, Groeben H, Buntten B, Peters J. Fade of pulmonary function during residual neuromuscular blockade. *Chest* 2005; 127: 1703-9.
35. Lennmarken C, Löfström JB. Partial curarization in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 260-2.
36. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engbæk J. Does preoperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990; 73: 835-9.
37. Bevan DR, Smith CE, Donati F. Postoperative neuromuscular blockade: A comparison between atracurium, vecuronium and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69: 272-6.
38. Beemer GH, Rozental P. Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intensive Care* 1986; 14: 41-5.
39. McCaul C, Tobin E, Boylan JF, McShane AJ. Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *Br J Anaesth* 2002; 89: 766-9.
40. Hayes AH, Mirakhor RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001; 56: 312-8.
41. Baillard C, Gehan G, Raoul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000; 84: 394-5.
42. Baillard C, Clec'h C, Ctineau J, Salhi F, Cupa M, Samama CM. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005; 95: 622-6.
43. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of non-depolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8.
44. Appelboam R, Mulder R, Saddler J. Atracurium associated with postoperative residual curarization. *Br J Anaesth* 2003; 90: 323.
45. Gätke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C, Jensen FS, Skovgaard LT. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 207-13.
46. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilator response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 710-5.
47. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effects of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilator response. *Anesthesiology* 1993; 78: 693-9.
48. Eriksson LI. The effects of residual neuromuscular blockade and volatile anesthetics on the control of ventilation. *Anesth Analg* 1999; 89: 243-51.
49. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, de Greff A, Peters J. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular block. *Am J Respir Crit Med* 2006; 175: 9-15.
50. Eriksson LI, Sundman W, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylentierna R. Functional assessments of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans. *Anesthesiology* 1997; 87: 1035-43.
51. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg, Kuylentierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanism of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. *Anesthesiology* 2000; 92: 977-84.
52. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71.
53. Murphy GS, Szokol J, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005; 100:1840-5.
54. Murphy GS, Szokol JW, Vender JS, Marymont JH, Avram MJ. The use of neuromuscular blocking drugs in adult cardiac surgery: results of a national postal survey. *Anest Analg* 2002; 95: 1534-9.
55. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Vender JS, Avram MJ, Rosengart TK. Impact of shorter-acting neuromuscular blocking agents on fast-track recovery of the cardiac surgical patient. *Anesthesiology* 2002; 96: 600-6.drug.
56. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postoperative care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130-7.
57. Cammu G, de Baerdemaeker L, den Blauwen N, de Mey J-C, Struys M, Mortier E. Postoperative residual curarization with cisatracurium and rocuronium infusions. *Eur J Anaesth* 2002; 19: 129-34.
58. Cammu G, de Witte J, de Veylder J, Byttebier G, Vandepuit D, Foubert KL, Vandembroucke G, Deloof T. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006; 102: 426-9.
59. Aeschlimann JA, Reinert M. The pharmacological action of some analogues of physostigmine. *J Pharmacol Exp Ther* 1931; 43: 413-44.
60. Gray BW, Spradling FL, Fechner AH. Use of curare in modifying Metrazol therapy. *Psychiatr Quart* 1941; 15: 159-62.

61. Prescott F, Organe G, Rowbotham S. Tubocurarine chloride as adjunct to anaesthesia. *Lancet* 1946; 248: 80-4.
62. Gray TC, Wilson F. The development and use of muscle relaxants in the United Kingdom. *Anesthesiology* 1959; 20: 519-29.
63. McIntyre JWR. The place of neostigmine in the practice of anaesthesia. *Anesth Analg* 1964; 43: 662-8.
64. Macintosh RR. Death following injection of neostigmine. *Br Med J* 1949; 1: 852.
65. Edwards G, Morton HJV, Pask EA, Wylie WS. Deaths associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 1956; 11: 194-220.
66. Gray TC, Wilson F. The development and use of muscle relaxants in the United Kingdom. *Anesthesiology* 1959; 20: 519-29.
67. Chase HF, Bhattacharya HK, Glassco EM. Curarizing and anti-curarizing action of a group of neostigmine-like compounds. *J Pharmacol Exp Ther* 1949; 97: 409.
68. Payne JP, Hughes R, Al Azawi S. Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1980; 52: 69-76.
69. Hunter AR. Neostigmine resistant curarization. *Br M J* 1956; 2(4998): 1919-21.
70. Hershey WN, Wahrenbrock EA, De Jong RH. Residual curarization. *Anesthesiology* 1965; 26: 834.
71. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Heong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95: 1656-60.
72. Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Geldner G, Diefenbach C, Ulm K, Blobner M. The use of neuromuscular monitoring in Germany. *Der Anaesthesist* 2003; 55: 7-16.
73. Hasfurth DL, Bailey PL. Failure of neuromuscular blockade reversal after rocuronium in a patient who received oral neomycin. *Can J Anaesth* 1996; 43: 617-20.
74. Lee SB, Lee JH, Lee C, Lee JM, Lee JH. Calcium and neostigmine antagonize gentamicin, but augment clindamycin-induced titanic fade in rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations. *J Anesth* 2008; 22: 385-90.
75. Miller RD, van Nyhuis LS, Eger II EI, Way WL. The effect of acid-base balance on neostigmine antagonism of d-tubocurarine-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1975; 42: 377-83.
76. Booij LH, Crul JF, van der Pol F. The influence of halothane and enflurane on the reversibility of an Org NC45 neuromuscular blockade in cats. *Anaesth Intensivther Nottfallmed* 1982; 17: 78-80.
77. Morita T, Tsukagoshi H, Sugaya T, Saito S, Sato H, F. T. Inadequate antagonism of vecuronium-induced neuromuscular block by neostigmine during sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Anesth Analg* 1995; 870: 1175-80.
78. Reid JE, Breslin DS, Mirakhor RK, Hayes AH. Neostigmine antagonism of rocuronium block during anaesthesia with sevoflurane, isoflurane, or propofol. *Can J Anaesth* 2001; 48: 351-5.
79. Miller RD, Larson CP jr, Way WL. Comparative antagonism of d-tubocurarine, gallamine, and pancuronium-induced neuromuscular blockades by neostigmine. *Anesthesiology* 1972; 37: 503-9.
80. Suzuki T, Masaki G, Ogawa S. Neostigmine-induced reversal of vecuronium in normal weight, overweight and obese female patients. *Br J Anaesth* 2006; 97: 160-3.
81. Jones RM, Cashman JN, Casson WR, Broadbent MP. Verapamil potentiation of neuromuscular blockade: Failure of reversal with neostigmine but prompt reversal with edrophonium. *Anesth Analg* 1985; 64: 1021-5.
82. Bradskin EG, Maddison S. Neuromuscular blockade by neostigmine. *Br J Anaesth* 1978; 50: 866-7.
83. Payne JP, Hughes R, Al Azawi S. Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1989; 52: 69-76.
84. Christie TH, Churchill-Davidson HC. The St. Thomas's hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnea. *Lancet* 1958; 271: 776.
85. Ali HH, Utting JF, Gray TC. Quantitative assessment of residual anti-depolarizing block. Part I *Br J Anaesth* 1971; 43: 473-7.
86. Ali HH, Utting JF, Gray TC. Quantitative assessment of residual anti-depolarizing block. Part II. *Br J Anaesth* 1971; 43: 478-85.
87. Miller RD. Antagonism of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1976; 44: 318-28.
88. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen HK. Measurement of acceleration: A new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol* 1988; 32: 45-8.
89. Kopman AF. Atracurium associated with postoperative residual curarization. *Br J Anaesth* 2003; 90: 323.
90. Eriksson LI. Evidence-based practice and neuromuscular monitoring. *Anesthesiology* 2003; 98: 1037-9.
91. Osmer C, Vogege C, Zickmann B, Hempelmann G. Comparative use of muscle relaxants and their reversal in three European countries: a survey in France, Germany and Great Britain. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 389-99.
92. Kempen PM. Obligate acceleromyography and pharmacologic reversal of all neuromuscular blocking agents: Really, and where is the clinical outcome? *Anesthesiology* 2004; 100: 453-5.
93. Pinsky MC. Evidence-based practice and neuromuscular monitoring. *Anesthesiology* 2004; 100: 453-4.
94. Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P. French survey of neuromuscular relaxants use in anaesthetic practice in adults. *Ann Fr Anesth Réanim* 2008; 27: 483-9.
95. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia* 2007; 62: 806-9.
96. Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Geldner G, Diefenbach C, Ulm K, Blobner M. Einsatz des neuromuskulären Monitorings in Deutschland. *Anaesthesist* 2003; 52: 522-6.
97. Fuchs-Buder T, Fink H, Hofmockel R, Geldner G, Ulm K, Blobner M. Einsatz des neuromuskulären Monitorings in Deutschland.

- Anaesthesist 2008; 57: 908-14.
98. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbæk J, Ørding H, Skovgaard LT, Chræmmer-Jørgensen B. Tactile and visual evaluation of response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63: 440-3.
  99. Beemer GH, Rozental P. Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intensive Care* 1986; 14: 41-5.
  100. Hutton P, Buchett KR, Madden AP. Comparison of recovery after neuromuscular blockade by atracurium and pancuronium. *Br J Anaesth* 1988; 60: 36-42.
  101. Saddler JM, Bevan JC, Donati F, Bevan DR, Pinto MB. Comparison of double-burst and train-of-four stimulation to assess neuromuscular blockade in children. *Anesthesiology* 1990; 73: 401-3.
  102. Dupuis JY, Martin R, Tetrault JP. Clinical, electrical and mechanical correlations during recovery from neuromuscular blockade with vecuronium. *Can J Anaesth* 1990; 37: 192-6.
  103. Shorten GD, Mark H, Sieber T. Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anaesth* 1995; 42: 711-15.
  104. Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, El-Mahdy AM. Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but not eliminates, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1168-74.
  105. Naguib N, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization; a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98: 302-16.
  106. Mortensen CR, Berg H, El-Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 797-801.
  107. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice. A systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 2008; 108: 117-1140.
  108. Capron F, Fortier LP, Racine S, Donati F. Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-Hertz tetanus, 100-Hertz tetanus, and acceleromyography. *Anesth Analg* 2006; 102: 1578-84.
  109. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008; 109: 389-98.