

Editorial

Precurarization

John E. Cannon MD FRCPC

Shortly after the introduction of the depolarizing neuromuscular blocking agent succinylcholine (SCH), in 1951,¹ it became apparent that there were a number of problems associated with its use. Bourne *et al.*² described "diffuse uncoordinated contractions" after intravenous administration, noted it could "give rise to a feeling of muscular stiffness," and stated "In a conscious volunteer those contractions were painful." However, it was left to Churchill-Davidson³ to describe fully the syndrome of postoperative myalgias (POM) and to attempt to reduce the incidence of POM by abolishing the visible muscle fasciculations (with gallamine). In the more than 40 yr since those efforts, dozens of investigations have been published with the intent of finding ways of reducing the incidence of visible fasciculations and POM. It has become common clinical practice to administer a small dose of a non-depolarizing neuromuscular blocking agent (NNMBA) a few minutes before SCH, and the terms "defasciculating dose" and "precurarization" are used synonymously with efforts to minimize these complications of SCH use. In this issue of the *Journal*, Pinchak *et al.*⁴ present yet another study on the topic. They have helped to answer some questions, while others remain unanswered.

What are the questions that should be asked? Firstly, what complications of SCH are we trying to treat? What are the pathophysiological mechanisms which lead to these complications? What modalities or drugs will reduce the complications? What dosage? Is timing important? Are there drawbacks to treatment?

The common complications associated with SCH use include visible fasciculations, POM, elevations in intra-gastric, intraocular, and intracranial pressures, hyperkalaemia and the biochemical changes suggesting muscle damage (e.g., myoglobinuria).¹ Most preventative investigations have focused on the first two. Fasciculations are almost ubiquitous after SCH, while up to 89% of untreated patients suffer from POM.⁵ It is tempting to believe that these myalgias are due to muscle damage caused by fasciculations,⁶ and therefore assume that visible fasciculations cause POM. However, as noted by Churchill-Davidson,³ and informed by many others, there seems

to be *no* relationship between those patients who visibly fasciculate, and those who suffer from POM.

Paton⁷ suggested, and it was later elegantly demonstrated by Hartman, Fiamengo, and Riker,⁸ that fasciculations are caused by antidromically conducted axonal depolarizations initiated by the agonist action of SCH on pre-junctional nicotinic receptors at the neuromuscular junction, leading to the simultaneous contraction of all muscle fibres of individual motor units. Non-depolarizing relaxants which bind preferentially to pre-junctional nicotinic receptors (e.g., d-tubocurarine)⁹ would seem to be the best choice to block this effect of SCH, without antagonizing the post-junctional (paralyzing) action of SCH, or causing weakness themselves. (Phenytoin has been shown to be efficacious at blocking these pre-junctionally generated fasciculations *in vitro*,⁸ but not *in vivo*.¹⁰) These pre-junctional nicotinic receptors are not the same population of receptors thought to be responsible for the pre-junctional characteristics of non-depolarizing neuromuscular blockade,¹¹ such as fade of response to tetanus, or fade of train-of-four stimulation. If they are not the same receptors, then there is no guarantee that they will be blocked preferentially by certain drugs, as are the pre-junctional "fade" receptors. It should be noted that pre-junctional "fade" receptors are blocked by NNMBA relatively more slowly than post-junctional nicotinic receptors.¹¹ This suggests that any NNMBA given to block fasciculations will have to be given sufficient time to work. It should not be surprising that the ability of curare to defasciculate is improved by increasing the dosage.¹²

Many have noticed that the POMs described after SCH are similar in nature to myalgias experienced after strenuous exercise.^{13,14} Paton,¹⁵ and then Waters and Mappleson,⁶ hypothesized that a "shearing" trauma to fascial tissues connecting adjacent muscle fibres occurring during the uncoordinated contractions induced by SCH was the cause of myalgias. This would suggest that interventions that reduce post-exercise pain, such as previous consumption of vitamin C, or stretching exercises, might reduce POM, and this is the case.^{16,17} As well, drugs that reduce visible fasciculations should reduce POM. With drugs like d-tubocurarine, this is generally true,^{18,19} but in individual patients there is little correlation. Increasing the dose of d-tubocurarine seems to reduce POM.²⁰

From the Department of Anaesthesia, St. Boniface General Hospital, 409 Tache Avenue, Winnipeg, Manitoba.

As noted earlier, people who fasciculate after a SCH challenge often do not suffer from POM. Conversely, patients may suffer from debilitating pain who did not visibly twitch. Modalities which have been shown to reduce fasciculations may not reduce the incidence of POM,²¹ while therapies which reduce pain may not "defasciculate" patients.²² In an electromyographic study, Collier²³ could not find a relationship between the vigour or duration of visible fasciculations and POM, but discovered that patients whose fasciculation discharge frequency rates were >50 Hz had a very high rate of POM. The severity of pain was not directly related to the discharge rate but, as he stated, "the occurrence of symptoms was an 'all-or-none' response above a certain threshold frequency." He later demonstrated²⁴ that POM were associated with considerable decrease in serum calcium (Ca^{++}) concentrations and suggested that the pain was due to damage to muscle spindles susceptible to tetanic contracture after exposure to SCH, enhanced by the intracellular transfer of Ca^{++} in susceptible individuals. Drugs which impair SCH interaction with the intrafusal fibres of the muscle spindle, such as d-tubocurarine,^{2,5} or interfere with intracellular Ca^{++} release, such as dantrolene,²⁶ should decrease the incidence of POM, and this has been demonstrated.^{23,27}

Finally, McLoughlin *et al.*²⁸ have suggested that activation of the intracellular enzyme phospholipase A2 by uptake of Ca^{++} , leading to the production of prostaglandins, is a possible cause of POM. Both oral^{28,29} and parenteral²² acetalsalicylic acid preparations, as well as chlorpromazine,²⁹ which also inhibits the enzyme, reduce POM, though McLoughlin *et al.*²⁹ could not document any decrease in serum Ca^{++} . Confirming the work of others,^{30,31} these interventions, which reduce POM, did not necessarily reduce biochemical evidence of muscle damage, such as increases in serum myoglobin or creatine phosphokinase (CK) concentrations.²⁹ It seems that "muscle damage" and myalgias are not directly related.

Others drugs, such as lidocaine,^{32,33} and diazepam,^{34,35} have been found to be useful at reducing POM, though their mechanisms of action are not well developed. Interestingly, midazolam is not useful in this regard.^{36,37} Pace performed a "meta-analysis" on many of the studies published in the last 40 years, and concluded that six drug treatments could be shown to reduce POM, which included lidocaine, d-tubocurarine, pancuronium, atracurium, diazepam, and gallamine.^{38,39} "Self-taming" with SCH did not clearly reduce POM.

Rises in intraocular pressure (IGP) have been shown to be due to fasciculations,⁴⁰ and NNMBA, which reduce fasciculations, obtund the increase in IGP.^{41,42} It is thought that SCH causes contractures of the extraocular muscles of the eye,⁴³ though this is now in dispute,⁴⁴

and fear of extrusion of intraocular contents if SCH is used in the "open eye" patient has led some to suggest it is contra-indicated in this situation.⁴⁵ The increase in intraocular pressure after SCH^{46,47} is antagonized poorly by NNMBA, but SCH use in these patients is controversial.⁴⁸ Metocurine has been noted to blunt the rise in intracranial pressure (ICP) caused by SCH in patients at risk.⁴⁹ The mechanism of elevation of ICP in these patients does not seem to be related to fasciculations,⁵⁰ and avoidance of SCH in "at risk" neurosurgical patients is also controversial.⁵¹ Increases in serum potassium (K^{+}) concentration after SCH administration are trivial in normal patients,^{29,52} and it is generally accepted that SCH must be avoided in patients at risk for massive hyperkalaemia after SCH.⁵³

What information does the study by Pinchak *et al.*⁴ add? These authors studied four currently available NNMBA (d-tubocurarine, pancuronium, atracurium, vecuronium), and the timing of their administration, on the incidence of fasciculations following the use of SCH. The astute reader will note several shortcomings. The study was not randomized, and at least one of the individuals charged with evaluating the presence or absence of fasciculations was not blinded to treatments. As important, the doses of the four NNMBA were not equipotent, with d-tubocurarine given in the smallest relative dose, and there was no control group. Finally, and unfortunately, no assessment of POM was made.

There are, however, several compelling factors in this investigation. A large number of patients (442) were studied, and there are few papers which have studied the usefulness of vecuronium^{19,37,54} in this role. There have been no studies which have compared atracurium and vecuronium directly. Clearly, d-tubocurarine, the drug given in the smallest relative amount, was the most efficacious at reducing fasciculations. That d-tubocurarine is more effective than pancuronium,^{18,19,54} vecuronium,^{19,54} or atracurium⁵⁵ has been demonstrated before. All the relaxants studied were more effective if the interval between treatment and SCH administration was four or more minutes. Pinchak *et al.* concluded that "The data suggest that pretreatment with d-tubocurarine using a 3.5 to 4 min wait time interval is the optimal method to prevent fasciculations after succinylcholine,"⁴ and supports work previously performed by Takki *et al.*⁵⁷ who showed that d-tubocurarine's defasciculating ability was best at three minutes, and was not improved by waiting five minutes. As well, Horrow and Lambert⁵⁷ demonstrated that fasciculations were significantly reduced by d-tubocurarine when the interval before SCH was at least three minutes. Waiting five or seven minutes did not improve the defasciculating ability of d-tubocurarine.

Lindgren *et al.*⁵⁹ could not find an improvement by waiting three minutes when alcuronium was the precurarizing agent.

Finally, Pinchak *et al.* confirmed the work of Takki *et al.*⁵⁶ Wig and Bali,¹⁸ and Erkola *et al.*⁵⁴ demonstrating that the intubating conditions after pretreatment with d-tubocurarine were as good or better than other NNMBA. Others have recommended that precurarization be omitted, as it delays the onset of SCH paralysis, and worsens intubating conditions.⁵⁹ It is generally accepted⁶⁰ that increasing the dose of SCH returns the speed of onset and intubating conditions close to control conditions,⁵⁴ and d-tubocurarine,^{61,62} but not pancuronium,⁶¹ reduces the duration of action of SCH, which may be crucial in the "failed intubation" situation. It should be remembered that the occasional patient may be sensitive to a defasciculating dose of d-tubocurarine.⁶³

The literature concerned with reducing the complications of SCH is both voluminous and confusing, but many of the answers are now available. The above discussion has not considered the particular responses to SCH in the paediatric or obstetrical patient. It now seems clear that d-tubocurarine, lidocaine, and diazepam have roles to play clinically in reducing fasciculations and myalgias after succinylcholine. It may be that by combining two agents, as has been demonstrated by Melnick *et al.*⁶⁴ (d-tubocurarine, lidocaine), it will prove to be the most useful method currently available to anaesthetists when succinylcholine is used in adolescents and adults.

La précurarisation

Peu de temps après l'introduction de la succinylcholine (SCH) comme myorelaxant dépolarisant en 1951,¹ il devint apparent que son utilisation s'accompagnerait de quelques problèmes. Après l'administration intraveineuse de la SCH, Bourne *et al.*² constataient des contractions diffuses anarchiques, notaient qu'elle produisait de la rigidité musculaire et rapportaient que chez le volontaire conscient ces contractions étaient douloureuses. Cependant, ce fut Churchill-Davidson³ qui décrivit le premier le syndrome des myalgies postopératoires (MPO) et essaya d'en diminuer l'incidence en bloquant les contractions observables (les fasciculations) avec la gallamine. Après plus de 40 ans, des douzaines d'études ont été entreprises dans le but de trouver le moyen de réduire l'incidence des fasciculations et des MPO. Il est maintenant habituel d'administrer une petite dose de myorelaxant non dépolarisant (MRND) quelques minutes avant la

SCH. C'est ainsi que la précurarisation est devenue le symbole des efforts déployés pour minimiser les complications de l'administration *iv* de SCH. Dans ce numéro du Journal, Pinchak *et al.*⁴ présentent une autre étude sur le même sujet. Leur travail est informatif, mais plusieurs questions demeurent sans réponses.

Quelles questions faut-il poser? Quels effets secondaires faut-il d'abord traiter? Quels sont les mécanismes pathophysiologiques de ces complications? Quelles méthodes ou quelles drogues sont-elles aptes à les faire diminuer? A quelle posologie? La synchronisation a-t-elle son importance? Le traitement a-t-il ses inconvénients?

Les complications habituelles associées à la SCH comprennent les fasciculations, les MPO, les poussées de pression intragastrique, intraoculaire et intracrânienne, l'hyperkaliémie et les altérations biochimiques compatibles avec la lésion musculaire (ex. la myoglobulinurie).¹ Au regard de la prévention, la plupart des études sont axées sur les deux premières complications. Après la SCH, les fasciculations sont pratiquement omniprésentes, alors que 88% des patients souffrent de MPO.⁵ On est tenté de croire que ces myalgies sont dues aux lésions musculaires causées par les fasciculations⁶ et de là on assume que les fasciculations observables causent les MPO. Cependant, comme l'a noté Churchill-Davidson³ et ceci fut confirmé par plusieurs autres, il n'y a aucune relation entre les patients qui fasciculent et ceux qui souffrent de MPO.

Paton⁷ a suggéré, ce qui fut plus tard démontré de façon élégante par Hartman, Flamengo et Riker,⁸ que les fasciculations étaient causées par la dépolarisation axonale antidromique induite par l'activité agoniste de la SCH; cette activité s'exerce sur les récepteurs nicotiques présynaptiques de la jonction myoneurale, produisant ainsi une stimulation simultanée et individuelle de chacune des fibres musculaires des unités motrices. Les myorelaxants non dépolarisants qui s'attachent de préférence aux récepteurs nicotiques présynaptiques (ex. la d-tubocurarine)⁹ semblent constituer le meilleur choix pour bloquer cet effet de la SCH, sans antagoniser son action post-synaptique (paralysante) ou même causer de faiblesse musculaire. On a montré que la phénytoïne abolissait ces fasciculations d'origine présynaptique *in vitro*,⁸ mais non *in vivo*.⁹ Ces récepteurs nicotiques présynaptiques ne font pas partie du groupe des récepteurs qu'on croit responsables pour les caractéristiques présynaptiques du bloc neuromusculaire non dépolarisant,¹¹ comme l'affaiblissement de la réponse à la stimulation téτανique ou au train de quatre (*fade*). Si ce ne sont pas les mêmes récepteurs, il n'est pas évident qu'ils seront bloqués spécifiquement par certaines drogues, comme le sont les récepteurs présynaptiques du *fade*. Il faut noter que les récepteurs présynaptiques du

fade sont bloqués relativement plus lentement par les MRND que les récepteurs nicotiques post-synaptiques.¹¹ Ceci suggère qu'on doit donner à un MRND administré pour bloquer les fasciculations un temps suffisant pour agir. Il n'est pas surprenant de constater que l'aptitude d'un curare à prévenir les fasciculations s'améliore si on en augmente la dose.¹²

Plusieurs ont noté que les MPO survenant après la SCH sont de nature identique à celles qui suivent l'exercice violent.^{13,14} Paton,¹⁵ et plus tard Waters et Mapleson,⁶ ont émis l'hypothèse selon laquelle un traumatisme par mécanisme de cisaillement du tissu aponévrotique qui relie les fibres musculaires adjacentes survenant pendant les contractions anarchiques induites par la SCH, serait la cause des myalgies. Ceci permet de croire que les interventions qui diminuent la douleur post-exercice comme la prise préalable de vitamine C, ou les exercices d'étirement pourraient réduire les MPO et c'est bien le cas.^{16,17} De la même façon les drogues qui diminuent les fasciculations visibles devraient avoir le même effet. C'est en général ce qui arrive avec la d-tubocurarine^{18,19} mais chez un patient donné il peut ne pas y avoir de corrélation. L'augmentation de la dose de d-tubocurarine semble toutefois diminuer les fasciculations.²⁰

Comme on l'a déjà noté, les individus qui fasciculent après provocation à la SCH ne souffrent ordinairement pas de MPO. Par contre, certains patients souffrent de douleurs démoralisantes sans n'avoir jamais exhibé de fasciculations. Les méthodes reconnues pour diminuer les fasciculations peuvent ne pas réduire l'incidence des MPO,²¹ alors que des thérapies qui diminuent les douleurs peuvent ne pas empêcher de fasciculer.²² Lors d'une étude électromyographique, Collier²³ n'a pas trouvé de corrélation entre les MPO et l'intensité des fasciculations ou leur durée, mais il a constaté que les patients dont les fasciculations avaient une fréquence de décharge plus grande que 50 Hz avait un taux très élevé de MPO. L'intensité des douleurs n'avait pas de relation directe avec la vitesse de décharge mais comme il l'énonçait, l'apparition des symptômes était une réponse en tout ou rien au-delà d'un certain seuil de fréquence. Il a démontré plus tard²⁴ que les MPO étaient associées à une chute importante de la concentration du calcium sérique (Ca^{++}) et suggérait que la douleur était due aux lésions causées aux fuseaux musculaires sensibles à la contracture tétonique après exposition à la SCH et augmentées par le transfert intracellulaire de Ca^{++} chez les individus susceptibles. Les drogues qui altèrent l'interaction de la SCH avec les fibres intrafusoriales des fuseaux musculaires, comme le curare,²⁵ ou interfèrent avec la libération du Ca^{++} intracellulaire, comme le dantrolène,²⁶ devraient diminuer l'incidence de MPO, ce qui a été démontré.^{23,27}

Finalement, McLoughlin *et al.*²⁸ ont suggéré que l'ac-

tivation par capture du Ca^{++} de l'enzyme phospholipase A2 productrice de prostaglandines, serait une cause possible de MPO. Les préparations d'acide acétylsalicylique aussi bien orales^{28,29} que parentérales,²² ainsi que la chlorpromazine,²⁹ par inhibition enzymatique, diminuent les MPO bien que McLoughlin *et al.*²⁹ n'ont pu démontrer de baisse du Ca^{++} sérique. Tout en confirmant d'autres travaux antérieurs,^{30,31} les interventions qui réduisent les MPO n'ont pas nécessairement modifié les preuves biochimiques de la lésion musculaire, comme la montée de la myoglobine sérique ou de la créatinephosphokinase (CK).²⁹ Il semble donc que les lésions musculaires et les myalgies n'ont pas de relation directe entre elles.

D'autres drogues, comme la lidocaïne^{12,13} et le diazepam^{34,35} réduisent les MPO mais on en connaît mal le mécanisme d'action. Il est intéressant de noter que le midazolam n'a pas d'influence sur les MPO.^{36,37} Pace a effectué une méta-analyse de la littérature des 40 dernières années et a conclu que six drogues pouvaient diminuer les MPO: la lidocaïne, la d-tubocurarine, le pancuronium, l'atracurium, le diazepam et la gallamine.^{38,39} Une dose d'amorce de SCH ne diminue pas de façon évidente les MPO.

On a montré que l'augmentation de la tension intra-gastrique (PIG) était causée par les fasciculations;⁴⁰ les MRND, qui diminuent les fasciculations, atténuent l'élévation de la PIG.^{41,42} On a cru que la SCH causait une contracture des muscles extra-oculaires,⁴³ ce qui est maintenant contesté.⁴⁴ La crainte de voir le contenu du globe oculaire expulsé après l'administration de SCH dans les cas de traumatismes ouverts de l'oeil a fourni pour certains matière à contre-indication.⁴⁵ L'élévation de la tension intraoculaire après SCH serait mal antagonisée par les MRND^{46,47} et l'utilisation de SCH dans cette situation demeure controversée.⁴⁸ Chez les malades à risque, la métocurine atténuerait l'élévation de la pression intracrânienne (PIC) produite par la SCH.⁴⁹ Chez ces patients, le mécanisme d'élévation de la PIC ne semble pas relié aux fasciculations,⁵⁰ et la contre-indication de la SCH chez le patient neurochirurgical « à risque » est aussi sujette à controverse.⁵¹ Chez le patient bien portant, l'augmentation du potassium sérique (K^+) est négligeable,^{29,52} mais il est généralement admis qu'on doit éviter la SCH chez la malade à risque d'hyperkaliémie massive.⁵³

Qui a-t-il de nouveau dans l'étude de Pinchak *et al.*?⁴ Ces auteurs ont examiné quatre MRND (d-tubocurarine, pancuronium, atracurium, vécuronium), et l'influence du moment où on les administre après la SCH sur l'incidence des fasciculations. Le lecteur avisé trouvera dans la méthodologie de ce travail plusieurs faiblesses. L'étude n'est pas randomisée et, pour au moins un des observateurs chargé de l'évaluation de la présence ou de l'absence de fasciculations, l'évaluation du traitement ne s'est

pas faite à l'aveugle; il est aussi important de noter que les doses des quatre MRND n'étaient pas équipotentes, avec la d-tubocurarine administrée à la dose relativement la plus faible; il n'y avait pas de groupe contrôle; finalement, on n'a malheureusement pas évalué les MPO.

On trouve cependant dans ce travail de recherche plusieurs points forts: l'étude comprend un grand nombre de patients (442); jusque-là, peu de travaux avaient évalué l'utilité du vécuronium sous cet aspect;^{19,37,54} aucune autre étude ne compare directement l'atracurium au vécuronium; de toute évidence, la d-tubocurarine, administrée à très petite dose, est le produit anti-fasciculations le plus efficace. Le fait que la d-tubocurarine est plus efficace que le pancuronium,^{18,19,54} le vécuronium,^{19,54} ou l'atracurium⁵⁵ avait déjà été démontré. Tous les relaxants étudiés sont plus efficaces si l'intervalle entre le traitement et l'administration de SCH est de quatre minutes ou plus. Pinchak *et al.* concluent que le prétraitement à la d-tubocurarine avec un intervalle d'attente de 3,5 à 4 min est la méthode optimale de choix pour la prévention des fasciculations de la succinylcholine⁴ et confirment ainsi les travaux antérieurs de Takki *et al.*⁵⁷ qui ont montré que l'activité préventive de la d-tubocurarine était à son meilleur après trois minutes et ne s'améliorait pas après cinq minutes. Horrow et Lambert⁵⁷ ont aussi montré que les fasciculations étaient considérablement diminuées par la d-tubocurarine quand l'intervalle précédant la SCH était d'au moins trois minutes. Une attente de cinq ou sept minutes n'améliorait pas cet effet préventif. Avec l'alcuronium, Lindgren *et al.*⁵⁹ n'ont pas trouvé d'amélioration après une attente de trois minutes.

Finalement, Pinchak *et al.*⁴ confirment les travaux de Takki *et al.*, Wigg et Bali¹⁸ et Erkola *et al.*⁵⁴ qui ont montré que les conditions d'intubation après prétraitement à la d-tubocurarine étaient aussi bonnes sinon meilleures qu'avec tout autre MRND. En effet, certains avaient recommandé d'omettre la précurarisation prétextant qu'elle retardait la paralysie de la SCH, et détériorait les conditions d'intubation.⁵⁹ On accepte généralement⁵⁰ que l'augmentation de la dose de SCH ramène aux valeurs de contrôle la période de latence et les conditions d'intubation.⁵⁴ De plus, la d-tubocurarine, contrairement au pancuronium⁶¹ diminue la durée d'action de la SCH, ce qui peut être capital après d'une intubation ratée. Il faut aussi toujours se rappeler qu'à l'occasion, un patient peut être sensible aux doses de précurarisation de la d-tubocurarine.

La littérature concernant la réduction des complications de la SCH est volumineuse et prête à confusion, mais plusieurs questions ont trouvé leur réponse. Cette discussion ne traite toutefois pas des réactions particulières de l'enfant et de la parturiente. Il semble maintenant clair que la d-tubocurarine, la lidocaïne et le diazepam

ont un rôle à jouer dans la réduction des fasciculations et des myalgies après la succinylcholine. C'est peut-être en combinant deux agents comme l'ont démontré Melnick *et al.*⁶² (d-tubocurarine et lidocaïne) qu'on arrivera à la méthode préventive la plus efficace lorsqu'on utilise la succinylcholine chez des adultes et des adolescents.

References

- 1 Bevan DR, Bevan JC, Donati F. Muscle Relaxants in Clinical Anesthesia. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1988.
- 2 Bourne JG, Collier JOH, Somers GF. Suxamethonium (succinylcholine): muscle-relaxant of short action. *Lancet* 1952; 1: 1225-9.
- 3 Churchill-Davidson IIC. Suxamethonium (succinylcholine) chloride and muscle pains. *BMJ* 1954; 1: 7-5.
- 4 Pinchak AC, Smith CE, Shepard LS, Patterson L. Effect of nondepolarizing muscle relaxants and waiting time on muscle fasciculations after succinylcholine in adult patients. *Can J Anaesth* 1994; 41: 206-12.
- 5 Dottori O, Löf BA, Ygge H. Muscle pains after suxamethonium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1965; 9: 247-56.
- 6 Waters DJ, Mapleson WW. Suxamethonium pains: hypnosis and observation. *Anaesthesia* 1971; 26: 127-41.
- 7 Paton WDM. Section of anaesthetics. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1951; 45: 185-6.
- 8 Hartman GS, Fiamengo SA, Riker WF Jr. Succinylcholine: mechanism of fasciculations and their prevention by d-tubocurarine or diphenylhydantoin. *Anesthesiology* 1986; 65: 405-13.
- 9 Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980; 59: 935-43.
- 10 Hatta V, Saxena A, Kaul HL. Phenytoin reduces suxamethonium-induced myalgia. *Anaesthesia* 1992; 47: 664-7.
- 11 Bowman WC, Gibb AJ, Harvey AL, Marshall IG. Prejunctional actions of cholinergic agonists and antagonists, and of anticholinesterase drugs. In: Kharkevich DA (Ed.). *New Neuromuscular Blocking Agents: Basic and Applied Aspects*, Berlin: Springer-Verlag, 1986, 141-70.
- 12 Pauca AL, Reynolds RC, Strobel GE. Inhibition of suxamethonium relaxation by tubocurarine and gallamine pretreatment during induction of anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 1975; 47: 1067-73.
- 13 Lamoreaux LF, Urbach KF. Incidence and prevention of muscle pain following the administration of succinylcholine. *Anesthesiology* 1960; 21: 394-6.
- 14 White DC. Observations on the prevention of muscle pains after suxamethonium. *Br J Anaesth* 1962; 34: 332-5.
- 15 Paton WDM. The effects of muscle relaxants other than muscle relaxation. *Anesthesiology* 1959; 20: 453-63.

- 16 *Gupte SR, Savant NS.* Post suxamethonium pains and vitamin C. *Anaesthesia* 1971; 26: 436-40.
- 17 *Magee DA, Robinson RJS.* Effect of stretch exercises on suxamethonium induced fasciculations and myalgia. *Br J Anaesth* 1987; 59: 596-601.
- 18 *Wig J, Bali IM.* Relation of precurarization to suxamethonium to provide ease of intubation and to prevent post-suxamethonium muscle pains. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 94-8.
- 19 *Ferres CJ, Mirakhur RK, Craig HJL, Browne ES, Clarke RSI.* Pretreatment with vecuronium as a prophylactic against post-suxamethonium muscle pain: comparison with other non-depolarizing neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1983; 55: 735-41.
- 20 *Bennetts FE, Khalil KI.* Reduction of post-suxamethonium pain by pretreatment with four non-depolarizing agents. *Br J Anaesth* 1981; 53: 531-6.
- 21 *Brodsky JB, Brock-Utne JG.* Does "self-tanning" with succinylcholine prevent postoperative myalgia? *Anesthesiology* 1979; 50: 265-7.
- 22 *Naguib M, Farag H, Magbagbeola JAO.* Effect of pretreatment with lysine acetyl salicylate on suxamethonium-induced myalgia. *Br J Anaesth* 1987; 59: 606-10.
- 23 *Collier C.* Suxamethonium pains and fasciculations. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1975; 68: 105-8.
- 24 *Collier CB.* Suxamethonium pains and early electrolyte changes. *Anaesthesia* 1978; 33: 454-61.
- 25 *Granit R, Skoglund S, Thesleff S.* Activation of muscle spindles by succinylcholine and decamethonium. The effects of curare. *Acta Physiol Scand* 1953; 28: 134-51.
- 26 *Bowman WC.* *Pharmacology of Neuromuscular Function*, 2nd ed. London: Wright, 1990.
- 27 *Collier CB.* Dantrolene and suxamethonium. The effect of pre-operative dantrolene on the action of suxamethonium. *Anaesthesia* 1979; 34: 152-8.
- 28 *McLoughlin C, Nesbitt GA, Howe JP.* Suxamethonium induced myalgia and the effect of pre-operative administration of oral aspirin. A comparison with a standard treatment and an untreated group. *Anaesthesia* 1988; 43: 565-7.
- 29 *McLoughlin C, Elliott P, McCarthy G, Mirakhur RK.* Muscle pains and biochemical changes following suxamethonium administration after six pretreatment regimens. *Anaesthesia* 1992; 47: 202-6.
- 30 *Eisenberg M, Balsley S, Katz RL.* Effects of diazepam on succinylcholine-induced myalgia, potassium increase, creatine phosphokinase elevation, and relaxation. *Anesth Analg* 1979; 58: 314-7.
- 31 *Laurence AS.* Myalgia and biochemical changes following intermittent suxamethonium administration: effects of alcuronium, lignocaine, midazolam and suxamethonium pretreatments on serum myoglobin, creatinine kinase and myalgia. *Anaesthesia* 1987; 42: 503-10.
- 32 *Usubiaga JE, Wikinski JA, Usubiaga LE, Molina F.* Intravenous lidocaine in the prevention of postoperative muscle pain caused by succinylcholine administration. *Anesth Analg* 1967; 46: 225-30.
- 33 *Chatterji S, Thind SS, Dada SR.* Lignocaine pretreatment for suxamethonium. A clinicobiochemical study. *Anaesthesia* 1983; 38: 867-70.
- 34 *Verma RS, Chatterji S, Mathur N.* Diazepam and succinylcholine-induced muscle pains. *Anesth Analg* 1978; 57: 295-7.
- 35 *Fahmy NR, Malek NS, Lappas DG.* Diazepam prevents some adverse effects of succinylcholine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 395-8.
- 36 *Chestnutt WN, Lowry KG, Dundee JW, Pandit SK, Mirakhur RK.* Failure of two benzodiazepines to prevent suxamethonium-induced muscle pain. *Anaesthesia* 1985; 40: 263-9.
- 37 *Mingus ML, Herlich A, Eisenkraft JB.* Attenuation of suxamethonium myalgias: effect of midazolam and vecuronium. *Anaesthesia* 1990; 45: 834-7.
- 38 *Pace NL.* Prevention of succinylcholine myalgias: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1990; 70: 477-83.
- 39 *Pace NL.* The best prophylaxis for succinylcholine myalgias: extension of a previous meta-analysis (Letter). *Anesth Analg* 1993; 77: 1080-1.
- 40 *la Cour D.* Rise in intragastric pressure caused by suxamethonium fasciculations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1969; 13: 255-61.
- 41 *la Cour D.* Prevention of rise in intragastric pressure due to suxamethonium fasciculations by prior dose of d-tubocurarine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1970; 14: 5-15.
- 42 *Miller RD, Way WL.* Inhibition of succinylcholine-induced increased intragastric pressure by nondepolarizing muscle relaxants and lidocaine. *Anesthesiology* 1971; 34: 185-8.
- 43 *Dillon JB, Sabawala P, Taylor DB, Gunter R.* Action of succinylcholine on extraocular muscles and intraocular pressure. *Anesthesiology* 1957; 18: 44-9.
- 44 *Kelly RE, Dinner M, Turner LS, Haik B, Abramson DH, Daines P.* Succinylcholine increases intraocular pressure in the human eye with the extraocular muscles detached. *Anesthesiology* 1993; 79: 948-52.
- 45 *Meyers EF, Krupin T, Johnson M, Zink H.* Failure of nondepolarizing neuromuscular blockers to inhibit succinylcholine-induced increased intraocular pressure, a controlled study. *Anesthesiology* 1978; 48: 149-51.
- 46 *Miller RD, Way WL, Hickey RF.* Inhibition of succinylcholine-induced increased intraocular pressure by non-depolarizing muscle relaxants. *Anesthesiology* 1968; 29: 123-6.
- 47 *Bowen DJ, McGrand JC, Hamilton AG.* Intraocular pressure after suxamethonium and endotracheal intubation. The effect of pre-treatment with tubocurarine or gallamine. *Anaesthesia* 1978; 33: 518-22.

- 48 *McGoldrick KE*. The open globe: is an alternative to succinylcholine necessary? (Editorial). *J Clin Anesth* 1993; 5: 1-4.
- 49 *Stirt JA, Grosslight KR, Bedford RF, Vollmer D*. "Defasciculation" with metocurine prevents succinylcholine-induced increases in intracranial pressure. *Anesthesiology* 1987; 67: 50-3.
- 50 *Minton MD, Grosslight K, Stirt JA, Bedford RF*. Increases in intracranial pressure from succinylcholine: prevention by prior nondepolarizing blockade. *Anesthesiology* 1986; 65: 165-9.
- 51 *Miller RD, Savarese JJ*. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD (Ed.). *Anesthesia*, 3rd ed., New York: Churchill Livingstone Inc., 1990; 389-435.
- 52 *Stoelting RK, Peterson C*. Adverse effects of increased succinylcholine dose following d-tubocurarine pretreatment. *Anesth Analg* 1975; 54: 282-8.
- 53 *Gronert GA, Theye RA*. Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology* 1975; 43: 89-99.
- 54 *Erkola O, Salmenperä A, Kuoppamäki R*. Five nondepolarizing muscle relaxants in precurarization. *Acta Anaesth Scand* 1983; 27: 427-32.
- 55 *Sosis M, Broad T, Larijani GE, Marr AT*. Comparison of atracurium and d-tubocurarine for prevention of succinylcholine myalgia. *Anesth Analg* 1987; 66: 657-9.
- 56 *Takki S, Kauste A, Kjellberg M*. Prevention of suxamethonium-induced fasciculations by prior dose of d-tubocurarine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1972; 16: 230-4.
- 57 *Horrow JC, Lambert DH*. The search for an optimal interval between pretreatment dose of d-tubocurarine and succinylcholine. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 528-33.
- 58 *Lindgren L, Klemola U-M, Saarnivaara L*. Optimal time interval between pretreatment with alcuronium and suxamethonium during anaesthetic induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 244-7.
- 59 *Brodsky JB*. Why routinely pretreat? (Letter). *Anesthesiology* 1982; 56: 488-9.
- 60 *Miller RD*. The advantages of giving d-tubocurarine before succinylcholine (Letter). *Anesthesiology* 1972; 37: 568-9.
- 61 *Ivankovich AD, Sidell N, Cairolì VJ, Dietz AA, Albrecht RF*. Dual action of pancuronium on succinylcholine block. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 228-42.
- 62 *McLoughlin CC, Mirakhur RK, McCarthy GJ*. Neuromuscular effects of succinylcholine following different pretreatments. *J Clin Anesth* 1993; 5: 50-3.
- 63 *Rogoff RC, Lippman M, Walis LF*. An unusual sensitivity to d-tubocurarine. *Anesthesiology* 1974; 41: 397-8.
- 64 *Melnick B, Chalasani J, Lim Uy NT, Phitayakorn P, Mallett SV, Rudy TE*. Decreasing post-succinylcholine myalgia in outpatients. *Can J Anaesth* 1987; 34: 238-41.