Editorial

Succinylcholine

David R. Bevan MB MRCP FRCA

Succinylcholine is one of the few drugs which has maintained its popularity for forty years. This has been achieved despite a long list of complications. Some of the side effects, such as malignant hyperthermia (MH), are dangerous. Others, such as myalgias, are distressing but not life-threatening. The depolarizing nature of the neuromuscular block is responsible for the initial fasciculations and uncoordinated contractions which cause fasciculations, potassium release and increases in intragastric and intraocular pressures. The reason for its popularity is that succinylcholine remains the only neuromuscular relaxant which has a very quick onset of action and, just as important, rapid recovery. Thus, it is ideally suited to facilitate rapid tracheal intubation, particularly in the emergency patient, but if intubation is not achieved spontaneous respiration is rapidly restored. Because of these unique properties anaesthetists will give it up only with great reluctance. Two articles in the current issue of the *Canadian Journal of Anaesthesia* are of particular interest in assessing the place of succinylcholine in clinical practice. In Toronto, Lazzell *et al.* attempted to determine the incidence of untoward effects, particularly masseter muscle rigidity (MMR), when succinylcholine was used to facilitate intubation in more than 5,000 children.¹ Also, Sullivan *et al.* report two further cases of cardiac arrest after succinylcholine in two children with undiagnosed myopathy in Newmarket, Ontario.²

In some children succinylcholine is followed not by relaxation but contraction of the masseter muscles making intubation difficult or impossible. Masseter muscle rigidity is an accompaniment of malignant hyperthermia. However, MMR is much less frequent than MH (1:100 vs 1:30,000 approx).³ Also, it is now recognised that some increase in masseter tone is a constant sequel of succinylcholine.⁴ The difficulty lies in separating this normal increase in tone from MMR with its sinister implications. It is not necessary to assume that any increase in masseter tone is interpreted as MMR and a prelude to MH. Littleford *et al.* showed that it was safe to take an expectant policy in children demonstrating isolated masseter spasm and to continue with anaesthesia and surgery whilst monitoring carefully for signs of generalised hypermetabo-

lism.⁵ The incidence of MMR in this study was 0.3%. In Toronto, the incidence was lower: MMR occurred in three of 5,064 children after succinylcholine¹ and none progressed to MH. The authors suggest that the incidence was less when succinylcholine was preceded by thiopentone than by halothane. However, the study was not randomised and only 12% of children were anaesthetized with halothane alone or followed by thiopentone. None of the patients in this study developed ventricular arrhythmias or cardiac arrest after succinylcholine. Thus, MMR is not always a harbinger for MH. Lazzell *et al.* counselled the parents of children who developed MMR but did not encourage the children to undergo muscle biopsy to test for MH susceptibility. When it occurs in isolation, it is appropriate to continue anaesthesia and watch carefully for systemic signs, particularly increase of PETCO₂. If some increase in masseter tone always accompanies the use of succinylcholine, one might ask how often optimal intubating conditions are achieved.

In October, 1993, Burroughs Wellcome Inc. sent a letter to all Canadian anaesthetists and US anesthesiologists stating that "Except when used for emergency tracheal intubation or in instances where immediate securing of the airway is necessary, succinylcholine is contraindicated in children and adolescent patients." This was met, particularly in Canada, by a storm of protest and the *Canadian Journal of Anaesthesia* received a large number of letters⁶ and telephone calls mainly from anaesthetists who were disturbed that the use of a drug with unique properties was being jeopardised. Consequently, the company called a meeting of expert paediatric anaesthetists to Toronto to review the Indications, Contraindication, Warnings and Precautions of the Prescribing Information for succinylcholine (ANECTINE*). This led to the elimination of the contra-indication which will be replaced in the new Prescribing Information approved by the Health Protection Branch, Ottawa, by "the addition of a Warning regarding the rare possibility of inducing life-threatening hyperkalaemia in undiagnosed myopathies in infants and children". There is now the intriguing possibility that the package inserts for succinylcholine (ANECTINE*) will be different in Canada from the USA.

The reason for the initial contra-indication was repeated reports of a hyperkalaemic cardiac arrest following suc-

From the Department of Anaesthesia, University of British Columbia, Vancouver, B.C.

cinyllcholine given inadvertently to paediatric patients in whom myopathy, usually Duchenne muscular dystrophy, was subsequently diagnosed. The Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) continued to report patients who developed the syndrome, and it has been estimated that six cases would be expected in the United States each year with an approximate mortality of 60%.⁷ The article by Sullivan *et al.* in this issue, reports two further cases in two boys, one aged three years and the other three months, who developed complex tachyarrhythmia or asystole after succinylcholine. Both were resuscitated successfully with sodium bicarbonate, calcium and controlled ventilation. In one, anaesthesia had been induced with thiopentone and in the other with halothane. There are now several reports of the syndrome in the international literature.⁸⁻¹⁰ The syndrome is rare – anaesthetists in Toronto's Sick Children's Hospital state that they "have established neuromuscular blockade with succinylcholine in hundreds of thousands of infants, children and adolescents without a single death attributable to succinylcholine." Clearly, it is premature to abandon the use of succinylcholine. Nevertheless, if there were an acceptable alternative, it would be accepted rapidly by anaesthetists.

Since the introduction of the intermediate acting neuromuscular blocking drugs, atracurium and vecuronium, they have been used increasingly in place of succinylcholine to facilitate tracheal intubation. The onset of block is slower than with succinylcholine and, perhaps more important, recovery is also slower. A new intermediate acting aminosteroid relaxant, rocuronium, is currently under investigation. In duration of action, rate of recovery, and lack of cardiovascular effects it resembles vecuronium but it has a much more rapid onset of block.^{11,12} Recent studies have shown that tracheal intubation can be achieved after rocuronium under good to excellent conditions within two minutes, only slightly more slowly than with succinylcholine.¹³ Mivacurium, is a short duration benzyisoquinolinium compound which, probably, will be available in Canada in 1994. Metabolism by plasma cholinesterase to inactive metabolites ensures a recovery which is twice as rapid as atracurium or vecuronium.¹⁴ However, onset is no more rapid and the haemodynamic effects are similar to atracurium.¹⁵ When used to facilitate intubation, conditions are inferior to those produced by succinylcholine unless it is given in large doses, $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, and sufficient time is allowed for the block to develop. However, there are other advantages in using a non-depolarizing relaxant with a rapid rate of spontaneous recovery. It may not be necessary to reverse any residual block and Ding *et al.* have shown that this reduces the incidence of nausea and vomiting in patients after ambulatory anaesthesia.¹⁷

It seems inevitable that the use of succinylcholine during anaesthesia will continue to decline as new drugs gradually provide more of the characteristics that are required to provide ideal intubating conditions safely. The question remains whether a shift from succinylcholine to non-depolarizing relaxants will affect patient safety. It might be argued that changing to the currently available drugs might replace the very rare occurrence of severe reactions with the common accompaniments of slowly recovering neuromuscular block – postoperative residual block and ventilatory inadequacy.¹⁸ It is too soon to abandon succinylcholine, particularly in the emergency situation when rapid isolation of the trachea is essential. Elsewhere, the newer agents will continue to encroach on succinylcholine. One hopes that the current obsession with cost control will not prevent the development of new agents with unique properties. It is inappropriate to use the cheapest drug in all situations, particularly when the savings are small and the cost may be large.

Succinylcholine

Exceptionnellement et malgré ses inconvénients, la succinylcholine a maintenu sa popularité pendant 40 ans. Ses effets indésirables, comme l'hyperthermie maligne, sont toujours aussi craints. D'autres comme les myalgies sont incommodants sans être dangereux. La dépolarisation est responsable des fasciculations et des mouvements incoordonnés qui les provoquent, de la libération de potassium et de l'augmentation des pressions intragastrique et intraoculaire. Mais cette popularité vient du fait que la succinylcholine est le seul myorelaxant qui agit et dont on récupère aussi rapidement. La succinylcholine représente donc l'agent idéal pour l'intubation immédiate, spécialement en urgence; si on ne réussit pas l'intubation, on peut alors compter sur un retour à une respiration spontanée quasi immédiate. A cause de ces qualités, il est difficile pour les anesthésistes de la mettre de côté. Le Journal Canadien d'Anesthésie publie ce mois-ci deux articles fort intéressants sur la place occupée par la succinylcholine en clinique. De Toronto, Lazzell *et al.* tentent de déterminer l'incidence des effets défavorables, particulièrement, la rigidité du muscle masséter (RMM) chez 5000 enfants intubés sous succinylcholine.¹ De Newmarket en Ontario, Sullivan *et al.* rapportent deux arrêts cardiaques survenus chez deux patients pédiatriques porteurs d'une myopathie insoupçonnée.²

Chez certains enfants, la contraction du muscle masséter provoquée par l'administration de succinylcholine rend l'intubation difficile ou même impossible. La rigidité du muscle masséter (RMM) précède généralement l'hyperthermie maligne (HM). Cependant la RMM est moins fréquente que l'HM (1:100 vs 1:30,000 environ).³ De plus, on reconnaît maintenant qu'une certaine hausse du tonus massétérier accompagne souvent la succinylcholine.⁴ Il est difficile de départager cette augmentation normale de tonus de sa connotation catastrophique. On ne peut présumer que l'augmentation du tonus massétérier signifie nécessairement une RMM et qu'elle constitue un signe avant-coureur de l'HM. Littleford *et al.* ont déjà énoncé que chez l'enfant, après un spasme isolé du masséter, on peut rester sur l'expectative et continuer l'anesthésie et la chirurgie tout en portant son attention sur toute manifestation éventuelle d'un hypermétabolisme généralisé.⁵ Dans cette étude, l'incidence de RMM était de 0,3%. A Toronto, l'incidence est encore plus faible. La RMM après succinylcholine survient en effet chez trois des 5,064 enfants et ne progresse jamais vers l'HM. Les auteurs suggèrent que son incidence est moindre quand le thiopentone précède la succinylcholine au lieu de l'halothane. Cependant, l'étude n'est pas randomisée et seulement 12% des enfants ont été anesthésiés avec l'halothane seul ou suivi de thiopentone. Aucun des patients de cette étude n'a présenté d'arythmies ou d'arrêt cardiaque après la succinylcholine. La RMM n'est donc pas toujours un signe avant-coureur d'HM. Lazzell *et al.* ont conseillé les parents des enfants qui ont exhibé une RMM mais ils les ont pas incités à rechercher la susceptibilité à l'HM par biopsie musculaire. Quand la RMM survient seule, il est justifié de continuer l'anesthésie et de surveiller avec soin les signes vitaux et spécialement l'augmentation de la PETCO₂. Si l'augmentation du tonus du masséter est la règle, il est permis de se demander combien de fois les conditions d'intubation seront optimales.

En octobre 1993, la compagnie Burroughs Wellcome expédiait une lettre à tous les anesthésistes canadiens et américains; celle-ci affirmait qu'à l'exception de l'intubation trachéale urgente ou du contrôle immédiat des voies aériennes en situation critique, l'administration de succinylcholine était contreindiquée chez les enfants et les adolescents. Au Canada, plus particulièrement, cette consigne a été accueillie avec un tollé général et le Journal Canadien d'Anesthésie a reçu un grand nombre de lettres⁶ et d'appels téléphoniques d'anesthésistes qui s'inquiétaient de devoir abandonner une drogue aux propriétés uniques. Par la suite, la compagnie a réuni à Toronto un comité d'experts en anesthésie pédiatrique pour revoir les indications, contreindications, mises en garde, précautions et directives cliniques de la succinylcholine (ANECTINE*). Ceci a conduit à l'abandon des contreindications

qui seront remplacées par de nouvelles directives d'utilisation approuvées par la Direction générale de la protection de la santé d'Ottawa avec l'ajout d'une mise en garde sur la possibilité éloignée de provoquer une hyperkaliémie potentiellement létale dans les myopathies infantiles non diagnostiquées. Curieusement, il est possible qu'au Canada le feuillet inséré dans l'emballage de la succinylcholine (ANECTINE*) soit maintenant différent de celui des Etats-Unis.

La contreindication initiale a été motivée par le rapport d'arrêts cardiaques hyperkaliémiques consécutifs à l'administration inadvertante de succinylcholine chez des enfants porteurs d'une myopathie (ordinairement une maladie de Duchenne) diagnostiquée subséquentement. L'association américaine de l'hyperthermie maligne (MHAUS) continue de signaler les cas de patients qui développent le syndrome d'HM; elle estime à six le nombre de patients qui développeront chaque année le syndrome d'HM aux Etats-Unis avec un taux de mortalité approximatif de 60%.⁷ L'article publié ce mois-ci par Sullivan *et al.* concerne deux nouveaux cas de dysrythmies: deux garçons, un de trois ans, l'autre de trois mois, ont présenté des tachyarythmies complexes et une asystolie après la succinylcholine. Les deux enfants ont été réanimés avec succès avec du bicarbonate de soude, du calcium et de la ventilation contrôlée. La littérature internationale a rapporté jusqu'à maintenant plusieurs cas de ce syndrome.⁸⁻¹⁰ Il est toutefois inusité: en effet, les anesthésistes du Sick Children's Hospital de Toronto affirment qu'ils ont produit le bloc neuromusculaire avec de la succinylcholine chez des centaines de milliers de nouveau-nés, d'enfants et d'adolescents sans qu'ils ne puissent rendre responsable la succinylcholine d'une seule mortalité. Il est évident qu'il serait prématuré d'abandonner la succinylcholine. Cependant, si une alternative valable devenait disponible, elle serait certainement adoptée sans tarder par les anesthésistes.

Depuis leur introduction, on utilise de plus en plus les myorelaxants intermédiaires, atracurium et vécuronium, à la place de la succinylcholine pour l'intubation. Le bloc débute plus lentement qu'avec la succinylcholine, et ce qui est peut-être encore plus important, la récupération se produit aussi plus lentement. Un nouveau myorelaxant amino-stéroïdien d'action intermédiaire, le rocuronium est présentement à l'étude. Au regard de la durée d'action, de la vitesse de récupération et de l'absence d'effets cardiovasculaires, il s'apparente au vécuronium mais son début d'action est beaucoup plus rapide.^{11,12} Des études récentes montrent que l'intubation est réalisée avec le rocuronium dans des conditions jugées de bonnes à excellentes en deçà de deux minutes, soit un peu plus lentement qu'avec la succinylcholine.¹³ Le mivacurium est un produit à courte durée d'action dérivé du benzylo-

quinolium qui selon toutes probabilités deviendra disponible en 1994 au Canada. Le métabolisme par la cholinestérase plasmatique en métabolites inactifs permet une récupération deux fois plus rapide que l'atracurium ou le vécuronium.¹⁴ Cependant, son début d'action n'est pas plus court que celui de l'atracurium et ses effets hémodynamiques sont semblables.¹⁵ Lorsqu'on l'utilise pour faciliter l'intubation, les conditions sont inférieures à celles de la succinylcholine à moins d'administrer des doses de l'ordre de 200 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ et à condition qu'on attende assez longtemps pour permettre au bloc de s'établir. La récupération spontanée rapide que procure ce non dépolarisant offre toutefois d'autres avantages. Il peut ne pas être nécessaire de renverser le bloc résiduel et selon Ding *et al.*, il réduirait l'incidence des nausées et des vomissements en chirurgie ambulatoire.¹⁷

Il est inévitable que l'utilisation de la succinylcholine pendant l'anesthésie continuera à décliner à mesure qu'on mettra à notre disposition de nouvelles drogues capables de produire en toute sécurité des conditions idéales pour l'intubation. Il faut toutefois se demander si en changeant la succinylcholine pour un non dépolarisant, on affecte la sécurité du patient. Il est permis de penser que changer pour une des drogues présentement disponibles aura pour effet de substituer les réactions graves exceptionnelles aux inconvénients plus fréquents du blocage neuromusculaire à récupération lente, dont le bloc résiduel et l'hypoventilation postopératoires.¹⁸ Il est trop tôt pour abandonner la succinylcholine surtout en situation d'urgence là où l'intubation rapide est essentielle. Ailleurs, les nouveaux myorésolutifs vont continuer d'empiéter sur la succinylcholine. Espérons que la hantise du contrôle des coûts actuelle n'empêchera pas le développement de nouveaux agents à propriétés spéciales. Il est malvenu d'utiliser les drogues les moins chères dans toutes les situations, spécialement quand l'économie réalisée est minime et que les coûts engendrés peuvent devenir énormes.

References

- 1 Lazzell VA, Carr AS, Lerman J, Burrows FA, Creighton RE. The incidence of masseter muscle rigidity after succinylcholine in infants and children. *Can J Anaesth* 1994; 41: 475-9.
- 2 Sullivan M, Thompson WK, Hill GD. Succinylcholine-induced cardiac arrest in children with undiagnosed myopathy. *Can J Anaesth* 1994; 41: 497-501.
- 3 Bevan DR, Bevan JC, Donati F. *Muscle Relaxants in Clinical Anesthesia*. Chicago, London, Boca Raton: Year Book Medical Publishers, 1988, 278.
- 4 Saddler JM, Bevan JC, Plumley MH, Polomeno RC, Donati F, Bevan DR. Jaw tension after succinylcholine in children undergoing strabismus surgery. *Can J Anaesth* 1990; 37: 21-5.
- 5 Littleford JA, Patel LR, Bose D, Cameron CB, McKillop C. Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesth Analg* 1991; 72: 151-60.
- 6 Lerman J, Berdack SE, Bissonnette B *et al.* Succinylcholine warning (Letter). *Can J Anaesth* 1994; 41: 165.
- 7 Rosenberg H, Gronert GA. Intractable cardiac arrest in children given succinylcholine (Letter). *Anesthesiology* 1992; 77: 1054.
- 8 Genever EE. Suxamethonium-induced cardiac arrest in unsuspected pseudohypertrophic muscular dystrophy. *Br J Anaesth* 1971; 43: 984-6.
- 9 Larsen UT, Juhl B, Hein-Sørensen, de Fine Olivarius B. Complications during anaesthesia in patients with Duchenne's muscular dystrophy (a retrospective study). *Can J Anaesth* 1989; 36: 418-22.
- 10 Schulte-Sasse U, Eberlein HJ, Schmücker I, Underwood D, Wolbert R. Should the use of succinylcholine during pediatric anesthesia be reevaluated? *Anesthesiol Reanim* 1993; 18: 13-9.
- 11 Wierda JMKH, Kleef UW, Lambalk LM, Kloppenburg WD, Agoston S. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 38: 430-5.
- 12 Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaesth* 1992; 38: 665-9.
- 13 Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 913-8.
- 14 Cook DR, Freeman JA, Lai AA *et al.* Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992; 69: 580-5.
- 15 Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ *et al.* The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 70: 386-94.
- 16 Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP, Fee JP, Clarke RS. Neuromuscular effects and intubating conditions following mivacurium: a comparison with suxamethonium. *Anaesthesia* 1993; 48: 940-5.
- 17 Ding Y, Fredman B, White PF. Use of mivacurium during laparoscopic surgery: effect of reversal drugs on postoperative recovery. *Anesth Analg* 1994; 78: 450-4.
- 18 Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ørding H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979; 50: 539-41.