

Editorial

The priming saga: where do we stand now?

François Donati PH D MD FRCP

The theoretical basis for the principle appeared simple. A large proportion of acetylcholine receptors must be occupied by a non-depolarizing neuromuscular blocking drug before blockade can be detected.¹ Thus, the onset of neuromuscular blockade consists of two steps: (1) binding of the "spare" receptors during which no effect is observed and (2) deepening of the block. It follows that onset time of non-depolarizing blockade should be reduced if the first of these processes were completed before induction of anaesthesia by a small "priming" dose. Several studies²⁻⁶ demonstrated the ability of the priming technique to decrease the onset time of neuromuscular blockade at the adductor pollicis muscle, and anaesthetists were presented with a technique which had potential clinical applications.

Unfortunately, demonstrating the validity of a principle does not answer all the questions. The practicing anaesthetist wants to know (1) the most appropriate drug; (2) the optimal priming dose; (3) the best priming interval; (4) the intubating dose; (5) the time delay between administration of the intubating dose and tracheal intubation; and (6) the intubating conditions compared with those after succinylcholine. The article by Baumgarten *et al.* in this issue of the Journal⁷ together with other recent studies attempt to answer these questions.

Some studies have demonstrated a decrease in the onset time of neuromuscular block when priming was applied to long-acting drugs.^{3,5} However, atracurium and vecuronium appear to be logical choices when the technique is used, because of their shorter duration of action and minimal cardiovascular effects.

Priming doses ranging between 0.005 and 0.02 mg·kg⁻¹ vecuronium,^{4,6,7} and 0.04 and 0.09 mg·kg⁻¹ atracurium⁸⁻¹⁰ have been found to reduce the onset time of 100 per cent neuromuscular blockade. However, the size of the priming dose is limited by its effect on the awake patient. Several authors have reported that small doses of d-tubocurarine (0.05 mg·kg⁻¹),¹¹ pancuronium (0.01-0.015 mg·kg⁻¹),¹²⁻¹⁴ vecuronium (0.005-0.01 mg·kg⁻¹),¹⁴

and atracurium (0.06 mg·kg⁻¹)¹⁰ can cause distressing symptoms in a large proportion of patients, with a measurable degree of respiratory impairment in a significant number of them. The risk of pulmonary aspiration of gastric contents may be increased.¹⁵ Doses equal to 10 per cent the ED₉₅ of d-tubocurarine (0.04 mg·kg⁻¹), pancuronium (0.007 mg·kg⁻¹), vecuronium (0.005 mg·kg⁻¹), and atracurium (0.025 mg·kg⁻¹) may still cause symptoms in awake patients. Larger doses are more effective in accelerating the onset of blockade,^{6,9} but their use is not recommended. It should be emphasized that although the priming dose may equal ten per cent of the ED₉₅, giving ten per cent of the intended intubating dose may be dangerous, especially if as much as two to five times the ED₉₅ is used for intubation.

It is expected that the priming interval should be adjusted so that the maximal effect of the priming dose coincides with the time of intubation. If one considers that time to achieve maximum neuromuscular blockade is 5-7 min for most non-depolarizing blockers and that laryngoscopy and intubation may be attempted about 2 min after the injection of the paralyzing dose, a delay of 3-5 min between the priming and the paralyzing dose would appear optimal. Not surprisingly, most studies have found 4 min at least as good if not better than other intervals tested.⁶⁻⁸

The major factor in obtaining good intubating conditions is the administration of a proper dose. Priming notwithstanding, there are three reasons why an ED₉₅ dose (i.e. the dose producing a 95 per cent block of the adductor pollicis) is insufficient for intubation: some otherwise normal patients are resistant to the action of neuromuscular blockers.¹⁶ The respiratory and upper airway muscles which must be relaxed for intubation are more resistant to neuromuscular blockers than the adductor pollicis;¹⁷ and a large dose must be given to shorten the onset time. The same considerations apply to the priming technique. The ED₉₅ vecuronium is approximately 0.043 mg·kg⁻¹ and that of atracurium is 0.22 mg·kg⁻¹,¹⁸ but total doses as large as three times the ED₉₅, with or without priming, may not produce excellent intubating conditions in all patients.

Moreover, the time to maximal blockade may be

Department of Anaesthesia, Royal Victoria Hospital and McGill University, 687 Pine Ave. West, Montreal, Quebec H3A 1A1.

different in peripheral and respiratory muscles, probably because of differences in blood flow. For example, onset times measured at the adductor pollicis may be longer than at the diaphragm.^{19,20} Thus, the observation of intubating conditions constitutes a more clinically relevant end-point than the measurement of adductor pollicis response. Unfortunately, intubating conditions also depend on the depth of anaesthesia, on the skill of the laryngoscopist, on the body characteristics of the patient and on the subjective evaluation of the observer. As a result, it is difficult to formulate strict recommendations for the interval between injection of the paralyzing dose and intubation. However, one can speculate that if a proper dose has been given, i.e., a dose which will block all respiratory and upper airway muscles, the onset of neuromuscular blockade in these muscles should be more rapid than at the adductor pollicis. Under these conditions, intervals between the paralyzing dose and intubation of 2 min or perhaps less should be adequate.

Few comparisons have been made between the effect of succinylcholine and that of non-depolarizing relaxants given in divided doses. Adductor pollicis twitch height was depressed more rapidly with 1 mg·kg⁻¹ succinylcholine than with pancuronium, atracurium or vecuronium given in divided doses.²¹ Although succinylcholine did not yield statistically different intubating conditions from any of the other combinations tested in the study by Baumgarten *et al.* published in this issue,⁷ it was the only method which was associated with excellent conditions in all patients. In the absence of more data, one suspects that succinylcholine is superior to any of the priming combinations.

On balance, intubating conditions may be only marginally improved by the priming technique. Using vecuronium, Baumgarten *et al.*⁷ report an improvement in intubating conditions with 0.01 mg·kg⁻¹ followed by 0.09 mg·kg⁻¹ when compared with 0.1 mg·kg⁻¹, but two studies have failed to confirm this benefit for comparable doses of atracurium.^{9,10} As mentioned above, the priming doses used in these studies were probably unacceptably high. However, if one elects *not* to choose succinylcholine for tracheal intubation, it can be argued that little is lost and something can be gained by using the priming technique. If so, the following precautions should be taken:

- 1 All airway equipment and drugs should be ready *before* the priming dose is administered.
- 2 Irrespective of the intubating dose, the priming dose should not exceed 0.005 mg·kg⁻¹ vecuronium or 0.025 mg·kg⁻¹ atracurium, or equivalent.
- 3 Oxygen should be administered by mask before induction of anaesthesia to prevent hypoxaemia.
- 4 An adequate paralyzing dose should be administered,

usually at least 0.12 mg·kg⁻¹ vecuronium or 0.6 mg·kg⁻¹ atracurium. The duration of action of these doses is approximately one hour. If smaller doses are administered for shorter procedures, inadequate intubating conditions should be expected in many patients.

- 5 Depending on the dose given and the patient's circulation time, 2–3 min are required before laryngoscopy and intubation. At this time, the effect of the induction agent might have decreased and supplementation of anaesthesia might be required.
- 6 The technique is contraindicated in patients
 - (a) with an abnormal airway,
 - (b) in whom a difficult intubation is anticipated,
 - (c) with increased sensitivity to neuromuscular blockers, such as patients with myasthenia gravis, myasthenic syndrome or those taking magnesium.

The clinician's expectations should be realistic. Under the best circumstances, the priming technique might improve onset times and intubating conditions slightly compared with single doses of nondepolarizing drugs. However, current evidence suggests that priming has not converted atracurium and vecuronium into non-depolarizing versions of succinylcholine.

L'épopée du principe de l'amorce: où en est-on maintenant?

La théorie sur laquelle reposait le principe était relativement simple. S'il fallait bloquer une grande partie des récepteurs cholinergiques à la plaque motrice avant de pouvoir observer un bloc neuromusculaire,¹ le processus de curarisation était donc décomposable en deux parties: l'occupation des récepteurs en surplus, et ensuite l'intensification du bloc. Il suffirait donc de compléter la première de ces deux étapes avant l'induction de l'anesthésie en administrant une petite dose d'amorce ("priming"), pour accélérer la curarisation. Plusieurs travaux²⁻⁶ démontrèrent l'installation plus rapide du bloc de l'adducteur du pouce avec l'utilisation d'une dose d'amorce, et la technique s'avérait prometteuse au niveau clinique.

Il fallait alors répondre à nombre de questions d'ordre pratique. Le clinicien veut savoir 1) quel curare utiliser, 2) quelle dose d'amorce choisir, 3) combien de temps attendre, 4) quelle dose d'intubation administrer, 5) quel intervalle allouer entre la dose d'intubation et l'intubation trachéale, et 6) quelles seront les conditions d'intubation

comparativement à celles que donne la succinylcholine. L'article de Baumgarten et coll⁷ publiée dans ce numéro du Journal ainsi que quelques autres articles récents essaient de répondre à ces questions.

Le délai d'installation de la curarisation des agents non-dépolarisants à action longue peut être réduit par la technique de l'amorce.^{3,5} Toutefois, il convient de choisir surtout l'atracurium ou le vécuronium, à cause de leur durée d'action relativement courte et de leurs effets cardiovasculaires minimes.

Quant à la dose d'amorce, on a essayé, avec succès, de 0.005 à 0.02 mg·kg⁻¹ de vécuronium^{4,6,7} et de 0.04 à 0.09 mg·kg⁻¹ d'atracurium.⁸⁻¹⁰ Toutefois, la dose doit être réduite à cause de son effet chez le patient éveillé. Plusieurs auteurs ont remarqué la survenue de symptômes désagréables chez un grand nombre de patients ayant reçu de petites doses de d-tubocurarine (0.05 mg·kg⁻¹),¹¹ de pancuronium (0.01-0.015 mg·kg⁻¹),¹²⁻¹⁴ de vécuronium (0.005-0.01 mg·kg⁻¹)¹⁴ ou d'atracurium (0.06 mg·kg⁻¹).¹⁰ Quelques individus ont même subi une diminution mesurable de leur fonction respiratoire. Le risque d'inhalation de liquide gastrique pourrait aussi être augmenté.¹⁵ Une dose égale à dix pour cent de celle qui produit un bloc de 95 pour cent (DA₉₅), équivalente à 0.04 mg·kg⁻¹ de d-tubocurarine, 0.007 mg·kg⁻¹ de pancuronium, 0.025 mg·kg⁻¹ d'atracurium, ou 0.005 mg·kg⁻¹ de vécuronium, peut encore produire certains symptômes chez le sujet éveillé. Des doses plus fortes peuvent accélérer l'installation de la curarisation,^{6,9} mais ne sont pas recommandées. Il est important de noter que la dose d'amorce peut être dix pour cent de la DA₉₅, mais qu'il est dangereux de donner dix pour cent de la dose d'intubation, surtout si celle-ci représente de deux à cinq fois la DA₉₅.

L'intervalle entre la dose d'amorce et la dose d'intubation devrait être choisi de telle sorte que l'effet maximal de la première coïncide avec le moment choisi pour l'intubation. Pour la plupart des curares non-dépolarisants, cet effet prend de cinq à sept minutes à se manifester. Si on effectue la laryngoscopie deux minutes après l'injection de la dose d'intubation, il s'ensuit que cette dernière doit être administrée de trois à cinq minutes après la dose d'amorce. La plupart des études confirment en effet qu'un intervalle de quatre minutes est au moins aussi efficace sinon plus que des intervalles plus courts ou plus longs.⁶⁻⁸

On ne peut obtenir de bonnes conditions d'intubation que si on administre une dose suffisante. Si on fait abstraction de la technique de l'amorce, il existe trois raisons pour lesquelles une dose qui produit un bloc de 95 pour cent de l'adducteur du pouce (DA₉₅) produit souvent des conditions d'intubation déplorables. Tout d'abord, certains patients normaux sont résistants aux curares.¹⁶ Ensuite, les muscles de la respiration et des voies

aériennes supérieures sont plus résistants à l'action des curares que l'adducteur de pouce.¹⁷ Finalement, on doit donner une forte dose pour raccourcir le délai d'action. La DA₉₅ du vécuronium est de 0.043 mg·kg⁻¹, et celle de l'atracurium de 0.22 mg·kg⁻¹,¹⁸ mais des doses trois fois supérieures, avec ou sans amorce, ne produisent pas des conditions d'intubation parfaites chez tous les patients.

La curarisation ne s'installe pas simultanément dans les muscles respiratoires et les muscles périphériques, probablement à cause de différences de perfusion. Par exemple, le diaphragme se curarise plus rapidement que l'adducteur du pouce.^{19,20} Ainsi, pour évaluer l'efficacité de la technique de l'amorce, il paraît logique d'observer les conditions d'intubation plutôt que de mesurer la contraction de l'adducteur du pouce. Malheureusement, les conditions d'intubation dépendent aussi de la profondeur de l'anesthésie, de l'habileté de l'anesthésiste, des caractéristiques physiques du malade et de l'évaluation subjective de l'observateur. Il est donc difficile de formuler des recommandations strictes au sujet de l'intervalle entre la dose d'intubation et la laryngoscopie. Par contre, si on administre une dose suffisante qui peut agir sur les muscles respiratoires, le délai d'installation de la curarisation devrait être plus rapide que celui qui prévaut à l'adducteur du pouce. Alors, un intervalle de deux minutes, et peut être moins, devrait probablement suffire.

On a peu comparé l'effet de la succinylcholine à celui des curares non-dépolarisants administrés avec une dose d'amorce. Dans une étude, le bloc de l'adducteur du pouce s'installait plus rapidement avec 1 mg·kg⁻¹ de succinylcholine qu'avec du pancuronium, de l'atracurium ou du vécuronium donnés avec une dose d'amorce.²¹ Dans l'étude publiée ici,⁷ la succinylcholine n'a pas donné de résultats statistiquement supérieurs à ceux du vécuronium. Toutefois, la succinylcholine était le seul curare qui produisait des conditions d'intubation parfaites dans tous les cas. En l'absence de données plus précises, il convient de la considérer comme plus efficace que n'importe quelle combinaison de curare non-dépolarisant.

Dans les meilleures conditions, la technique de l'amorce n'améliore que peu les conditions d'intubation. Baumgarten et coll⁷ ont décrit une telle amélioration en utilisant une dose d'amorce de 0.01 mg·kg⁻¹ suivie de 0.09 mg·kg⁻¹ de vécuronium, au lieu d'une dose unique de 0.1 mg·kg⁻¹. Toutefois, un tel avantage n'a pas été observé avec des doses comparables d'atracurium au cours de deux autres études.^{9,10} De plus, les doses d'amorce utilisées étaient trop fortes, pour des raisons énumérées plus haut. Toutefois, si l'on choisit de ne pas utiliser de succinylcholine pour l'intubation trachéale, on peut penser ne rien avoir à perdre et un petit peu à gagner en utilisant la technique de l'amorce. Dans ce cas, on doit prendre les précautions suivantes:

- 1 L'équipement et les produits nécessaires à la conduite de l'anesthésie doivent être préparés *avant* l'administration de la dose d'amorce.
- 2 Peu importe la dose d'intubation, la dose d'amorce ne doit pas être supérieure à 0.005 mg·kg⁻¹ de vécuronium, 0.025 mg·kg⁻¹ d'atracurium, ou l'équivalent.
- 3 Il convient d'administrer de l'oxygène avant l'induction de l'anesthésie pour éviter l'hypoxémié.
- 4 On doit donner une dose d'intubation suffisante, normalement 0.12 mg·kg⁻¹ de vécuronium ou 0.6 mg·kg⁻¹ d'atracurium. Leur durée d'action est d'à peu près une heure. Une dose plus faible administrée pour des interventions plus courtes pourrait donner des conditions d'intubation moins que parfaites chez bon nombre de sujets.
- 5 Selon la dose et le temps de circulation du patient, on doit attendre de deux à trois minutes avant l'intubation. L'effet de l'agent d'induction peut s'être alors dissipé, de telle sorte qu'une dose additionnelle peut s'avérer nécessaire.
- 6 La technique est contre-indiquée chez les sujets
 - a) avec des voies aériennes supérieures anormales,
 - b) chez qui on craint une intubation difficile,
 - c) qui ont une sensibilité anormale aux curares, tels les ceux atteints de myasthénie grave, de syndrome myasthénique ou ceux qui sont traités au magnésium.

Le clinicien doit être réaliste. Dans les meilleures conditions, la technique de l'amorce peut améliorer quelque peu la rapidité de la curarisation et les conditions d'intubation lorsqu'on la compare à l'injection d'une dose unique de curare non-dépolarisant. Il ne semble pas toutefois que la technique a réussi à faire de l'atracurium et du vécuronium un genre de succinylcholine de type non-dépolarisant.

References

- 1 Paton WDM, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 1967; 191: 59-90.
- 2 Gergis SD, Sokoll MD, Mehta M, Kemmotsu O, Rudd GD. Intubation conditions after atracurium and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1983; 55: 83S-6S.
- 3 Doherty WG, Breen PJ, Donati F, Bevan DR. Accelerated onset of pancuronium with divided doses. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 1-4.
- 4 Schwarz S, Ilias W, Lackner F, Mayrhofer O, Foldes FF. Rapid tracheal intubation with vecuronium: The priming principle. *Anesthesiology* 1985; 62: 388-91.
- 5 Mehta MP, Choi WW, Gergis SD, Sokoll MD, Adolphson AJ. Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 1985; 62: 392-5.
- 6 Taboada JA, Rupp SM, Miller RD. Refining the priming principle for vecuronium during rapid-sequence induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1986; 64: 243-7.
- 7 Baumgarten RK, Carter CE, Reynolds WJ, Brown JL, DeVera HV. Priming with nondepolarizing relaxants for rapid tracheal intubation: a double-blind evaluation. *Can J Anaesth* 1988; 35: 5-11.
- 8 Naguib M, Gyasi HK, Abdulatif M, Absood GH. Rapid tracheal intubation with atracurium - a comparison of priming intervals. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 150-5.
- 9 Naguib M, Abdulatif M, Absood GH. The optimal priming dose for atracurium. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 453-7.
- 10 Sosis M, Larijani GE, Marr AT. Priming with atracurium. *Anesth Analg* 1987; 66: 329-32.
- 11 Bruce DL, Downs JB, Kulkarni PS, Capan LM. Precurarization inhibits maximal ventilatory effort. *Anesthesiology* 1984; 61: 618-21.
- 12 Roa TLK, Jacobs HK. Pulmonary function following "pretreatment" dose of pancuronium in volunteers. *Anesth Analg* 1980; 59: 659-61.
- 13 Howardy-Hansen P, Chraemmer Jorgensen B, Ordning H, Viby-Mogensen J. Pretreatment with non-depolarizing muscle relaxants: The influence of neuromuscular transmission and pulmonary function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 419-22.
- 14 Engbaek J, Howardy-Hansen P, Ordning H, Viby-Mogensen J. Precurarization with vecuronium and pancuronium in awake, healthy volunteers: The influence on neuromuscular transmission and pulmonary function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 117-20.
- 15 Musich J, Walts LF. Pulmonary aspiration after a priming dose of vecuronium. *Anesthesiology* 1986; 64: 517-9.
- 16 Katz RL. Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. *Anesthesiology* 1967; 28: 327-36.
- 17 Donati F, Antzaka C, Bevan DR. Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 1986; 65: 1-5.
- 18 Shanks CA. Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to the calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology* 1986; 64: 72-86.
- 19 Chauvin M, Lebreault C, Duvaldestin P. The neuromuscular blocking effect of vecuronium on the human diaphragm. *Anesth Analg* 1987; 66: 117-22.
- 20 Pansard JL, Chauvin M, Lebreault C, Gauneau P, Duvaldestin P. Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and the adductor pollicis in humans. *Anesthesiology* 1987; 67: 362-30.
- 21 Mehta MP, Gergis SD, Sokoll MD. Accelerated onset of pancuronium, atracurium, and vecuronium. A comparison to succinylcholine. (Abstract) *Anesth Analg* 1986; 65: S97.