

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 16.09.2009 • Poprawiono/Corrected: 13.10.2009 • Zaakceptowano/Accepted: 15.10.2009

© Akademia Medycyny

Individual study of the use of sugammadex employed to establish indications to restore neuromuscular transmission after general anaesthesia

Wykorzystanie doświadczeń własnych dla ustalenia wskazań do stosowania sugammadeksu



Waldemar Machała¹, Tomasz Gaszyński²

¹ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi

² I Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Summary

One of the elements of triad anesthesia is myorelaxation. It is induced by the muscle relaxing agents. In majority of cases of general anesthesia non-depolarizing block inducing agents are administered. The occurrence of the non-depolarizing block is caused by binding of the muscle relaxant to the nicotine receptors in postsynaptic membrane and competition with acetylcholine. Relaxants that belong to this group also bind to the presynaptic receptors. Even a small dose of muscle relaxant bound to presynaptic receptors inhibits acetylcholine release from the presynaptic part vesicle in response to the tetanus stimulation. Binding of nondepolarizing agents to presynaptic receptors plays a leading role in the occurrence of Post-Operative Residual Curarisation phenomenon (PORC), since administration of cholinesterase inhibitors (at the end of anesthesia) – does not affect these receptors at all, thus it does not prevent the PORC. The drug that can “extract” a nondepolarizing muscle relaxation agent (from the aminosteroid group) from the complex with both pre- and postsynaptic receptors, is cyclodextrin (Sugammadex). After its administration, neuromuscular transmission is fully restored. The dose of Sugammadex administered in order to stop the neuromuscular block depends on depth of the blockade. The authors have presented observations on administration of sugammadex in several patients undergoing urgent or elective surgical procedures – attempting to categorize indication for the administration of, needless to say, quite an expensive drug. Indications for elective administration of sugammadex would be: severe patient's general condition, extreme age bracket, morbid obesity, muscle relaxants overdose, too rapid end of the surgical procedure, neuromuscular diseases, prolonged time of anesthesia. Urgent indications for administering of sugammadex, the authors considered the lack of restoration of neuromuscular transmission in spite of going out of the timeframe of the muscle relaxant action and the need for immediate reversal of neuromuscular block. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 440-454.*

Keywords: neuromuscular blockade, pre-synaptic receptors, cholinesterase inhibitors, neostigmine, galantamine, sugammadex

Streszczenie

Jednym z elementów triady znieczulenia jest zwiotczenie mięśni. Jest ono wywoływane przez środki zwiotczające mięśnie. W większości znieczuleń ogólnych podawane są środki wywołujące blok niedepolaryzacyjny. Wystąpienie bloku niedepolaryzacyjnego spowodowane jest związaniem środka zwiotczającego z nikotynowymi receptorami w błonie postsynaptycznej i konkutowaniem z acetylocholiną. Środki zwiotczające z tej grupy wiążą się również z receptorami presynaptycznymi. Związanie nawet niewielkiej dawki środka zwiotczającego z receptorami presynaptycznymi - hamuje uwalnianie acetylocholinoz z pęcherzyków w części presynaptycznej, w odpowiedzi na stymulację tężcową. Wiązanie środków niedepolaryzujących z receptorami presynaptycznymi - odgrywa naczelną rolę w występowaniu bloku resztkowego, ponieważ podawanie inhibitorów esterazy cholinowej (pod koniec znieczulenia) - nie wywiera na te receptory żadnego wpływu. Lekiem będącym w stanie „wyciągnąć” niedepolaryzacyjny środek zwiotczający (z grupy aminosteroidów) zarówno z połączenia z receptorami presynaptycznymi, jak i postsynaptycznymi jest cyklodekstryna (Sugammadex). Po jego podaniu całkowicie powraca przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Dawka sugammadeksu podawana dla przzerwania bloku nerwowo-mięśniowego zależy od jego głębokości. Autorzy przedstawili spostrzeżenia z podawania sugammadeksu u kilkudziesięciu chorych, operowanych w trybie planowym i pilnym - starając się sklasyfikować wskazania do jego podania. Planowymi wskazaniami do podania sugammadeksu byłyby: ciężki stan ogólny, skrajny przedział wiekowy, otyłość, przedawkowanie środków zwiotczających mięśnie, zbyt szybkie zakończenie zabiegu operacyjnego, choroby nerwowo-mięśniowe, długi czas trwania znieczulenia. Za wskazania pilne do podania sugammadeksu autorzy uznali brak powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego pomimo upływu czasu, po którym blok nerwowo-mięśniowy powinien ustąpić oraz konieczność natychmiastowego przywrócenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 440-454.*

Słowa kluczowe: blokada nerwowo-mięśniowa, receptory presynaptyczne, inhibitory cholinoesterazy, neostygmina, galantamina, sugammadex

Quite a few surgical procedures are performed under general anesthesia. During anesthesia, muscle relaxants are administered. Muscle relaxation together with sleep and analgesia, form the state which can be defined as adequate anesthesia. Adequate anesthesia is also referred to as the triad of anesthesia.

In order to relax the muscles (e.g. during induction of anesthesia) both depolarizing [1,2] and nondepolarizing [3,4] block inducing agents are administered.

During conduction of anesthesia, mostly nondepolarizing block inducing agents are administered.

Muscle relaxants inducing nondepolarizing block bind to the post- and presynaptic membrane [5,6]. Binding of the relaxant to the postsynaptic receptors causes muscle relaxation [7].

Nondepolarizing block inducing agents bind also to presynaptic receptors composed of two subunits α_3 and β_2 (not five subunits as it is in the case of postsynaptic receptors). Binding even relatively small amount of muscle relaxing agent to the

Niemala grupa zabiegów operacyjnych wykonywana jest w znieczuleniu ogólnym. W trakcie znieczulenia podawane są środki zwiotczające mięśnie. Zwiotczenie mięśni wraz ze snem i analgezą składają się na znieczulenie zrównoważone. Znieczulenie zrównoważone bywa określane również, jako triada znieczulenia.

Dla wywołania zwiotczenia mięśni (np. w czasie indukcji znieczulenia) podawane są zarówno środki wywołujące blok depolaryzacyjny [1,2], jak i niedepolaryzacyjny [3,4].

W podtrzymaniu znieczulenia (kondukcji) najczęściej podawane są środki wywołujące blok niedepolaryzujący.

Środki zwiotczające mięśnie wywołujące blok niedepolaryzacyjny wiążą się z receptorami w błonie post- i presynaptycznej [5,6]. Wiązanie środka zwiotczającego z receptorami postsynaptycznymi powoduje wystąpienie zwiotczenia mięśni [7].

Niedepolaryzujące środki zwiotczające wiążą się również z receptorami presynaptycznymi, zbudowanymi z dwóch podjednostek: α_3 i β_2 (a nie z pięciu podjednostek - jak receptory postsynaptyczne). Związanie

presynaptic receptors disrupts acetylcholine release from the presynaptic part vesicle as a response to tetanus stimulation [8,9]. Binding of nondepolarizing agents to presynaptic receptors plays a leading role the occurrence of residual neuromuscular block (PORC) because administration of the cholinesterase inhibitors (at the end of anesthesia) – does not affect the receptors at all.

The beginning of anesthesia (induction) and its maintenance (conduction) does not generally pose problems with the establishing the first dose and the maintaining dose of the relaxant [4]. During induction, the patient receives a single dose after which relaxation of the muscles develops in the time according to the type of the agent (Table 1.) [1,4]. In order to maintain the muscle relaxation, the agents are administered either in single repeated doses or in the continuous flow.

Table 1. Onset time and restoration of neuromuscular transmission of selected muscle relaxing agents administration

Onset of action until reaching full relaxation (onset time)	
Ultrafast (< 1 min)	Succinylcholine
Fast (1 – 2 min)	Rocuronium
Medium (2 – 4 min)	Atracurium
	Vecuronium
	Pancuronium
Long (> 4 min)	Cis-atracurium
	Doxacurium
Time of action until the occurrence of 25% of the response to T1 (after that time the patient has proper breathing volume and minute ventilation)	
Ultrashort (< 8 min)	Succinylcholine
Medium (20 – 50 min)	Atracurium
	Cis-atracurium
	Rocuronium
	Vecuronium
Long (> 50 min)	Doxacurium
	Pancuronium

Muscle relaxation may reverse spontaneously or after administration of cholinesterase inhibitors [8].

Spontaneous reversal of neuromuscular block requires time (Diagram 1.).

nawet niewielkiej dawki środka zwiotczającego z receptorami presynaptycznymi - hamuje uwalnianie acetylocholino z pęcherzyków w części presynaptycznej, w odpowiedzi na stymulację tężcową [8,9]. Wiązanie środków niedepolaryzujących z receptorami presynaptycznymi – odgrywa naczelną rolę w występowaniu bloku resztkowego, ponieważ podawanie inhibitorów esterazy cholinowej (pod koniec znieczulenia) – nie wywiera na te receptory żadnego wpływu.

Początek znieczulenia (indukcja) i jego podtrzymanie (kondukcja) nie stwarzają generalnie problemów z ustaleniem dawki wstępnej i podtrzymującej środka zwiotczającego mięśnie [4]. W czasie indukcji chory otrzymuje dawkę pojedynczą, po której zwiotczenie mięśni rozwija się w czasie charakterystycznym dla konkretnego preparatu (Tabela 1.) [1,4]. Dla podtrzymania zwiotczenia mięśni środki zwiotczające podawane są, albo w powtarzanych dawkach pojedynczych, albo we wlewie ciągłym.

Tabela 1. Czas wystąpienia bloku nerwowo-mięśniowego po podaniu dożylnym (*onset time*) i powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wybranych środków zwiotczających mięśnie

Początek działania do osiągnięcia pełnego zwiotczenia (<i>onset time</i>)	
Ultra szybki (< 1 min)	Sukcynylocholina
Szybki (1-2 min)	Rokuronium
Pośredni (2-4 min)	Atrakurium
	Wekuronium
	Pankuronium
Długi (> 4 min)	Cis-atrakurium
	Doksakurium
Czas działania do powrotu 25% odpowiedzi na T1 (po tym czasie pacjent ma prawidłową objętość oddechową i wentylację minutową)	
Ultrakrótki (< 8 min)	Sukcynylocholina
Pośredni (20-50 min)	Atrakurium
	Cis-atrakurium
	Rokuronium
	Wekuronium
Długi (> 50 min)	Doksakurium
	Pankuronium

Zwiotczenie mięśni może ustąpić samoistnie, lub po podaniu inhibitorów esterazy cholinowej [8].

Samoistne ustąpienie bloku nerwowo-mięśniowego wymaga czasu (Wykres 1.).

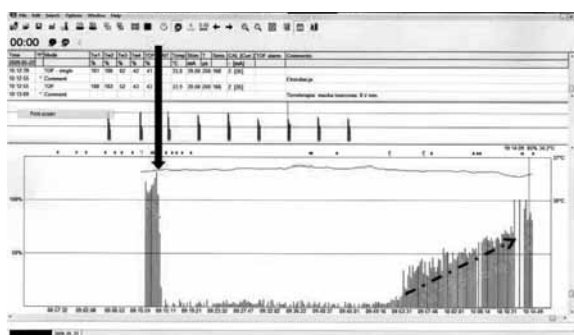


Diagram 1. Record of neuromuscular transmission during general anesthesia. The dark arrow marks the moment of muscle relaxant administration during anesthesia induction. The dashed arrow indicates the time of spontaneous subsidence of neuromuscular block.

Wykres 1. Zapis stanu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w czasie znieczulenia ogólnego. Ciemną strzałką zaznaczono moment podania środka zwiotczającego mięśnie w czasie indukcji znieczulenia. Przerywana strzałka oznacza czas spontanicznego ustępowania bloku nerwowo-mięśniowego.

Consent to extubate the patients with spontaneous subsidence of neuromuscular block is only possible with the patients whose neuromuscular function was monitored and the TOF ratio (train of four – the train of four impulses; TOFR) > 0.9. Individual observations seem to indicate that the patients are breathing sufficiently even with TOFR > 0.5; they manifest, however, symptoms of a residual block. Awaiting for spontaneous reversal of neuromuscular block is only possible with the procedures that do not require sustenance of deep neuromuscular block. Abdomen surgical procedures require, as a rule, deep relaxation [10] – hence the awaiting for spontaneous subsidence of neuromuscular block would mean considerable shift of extubation time.

Cholinesterase inhibitors are administered at the end of anesthesia. The reason of their administration is restoration of neuromuscular function. Due to this, muscle relaxants are pushed out of the postsynaptic membrane [11]. Cholinesterase inhibitors cannot reverse activity of the muscle relaxants bound to the receptors in the presynaptic membrane. This means that the patient, after the surgical procedure, may experience residual block [8,12-14]. Its importance is unfortunately underestimated because its intensity cannot be established by clinical examination [15,16]. It transpires that the residual block occurs in 75% of all anesthetic procedures in which conductivity was not objectified i.e. neuromuscular

Przyzwolenie na ekstubację chorych, u których blok nerwowo-mięśniowy ustąpił spontanicznie jest możliwe wyłącznie u tych pacjentów, u których monitorowano przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, a współczynnik TOF (*train of four* – ciąg czterech impulsów; TOFR – TOF ratio) > 0,9. Obserwacje własne przemawiają za tym, że chorzy oddychają wydolnie nawet przy TOFR > 0,5; ale wykazują jednocześnie objawy szczątkowego bloku nerwowo-mięśniowego. Oczekiwanie na spontaniczne ustąpienie blokady nerwowo-mięśniowej jest możliwe przy zabiegach, w których nie ma potrzeby utrzymywania głębokiego bloku nerwowo-mięśniowego. Operacje jamy brzusznej zazwyczaj wymagają głębokiego zwiotczenia [10] – przez co oczekiwanie na spontaniczne ustępowanie blokady znacznie przesunęłoby moment ekstubacji.

Inhibitory esterazy cholinowej podawane są pod koniec znieczulenia. Powodem ich podania jest przywrócenie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [8]. Ich podanie zwiększa stężenie acetylocholin w przestrzeni synaptycznej. Dzięki temu środki zwiotczające mięśnie są wypierane z receptorów w błonie postsynaptycznej [11]. Inhibitory esterazy cholinowej nie mogą odwrócić działania środków zwiotczających związanych z receptorami w błonie presynaptycznej. Oznacza to, że u chorego po zakończeniu operacji może występować blok resztkowy [8,12-14]. Jego znaczenie bywa lekceważone, ponieważ jego głębokości nie można ocenić badaniem klinicznym [15,16]. Okazuje się, że blok resztkowy występuje po 3/4 wszystkich znieczuleń, w których nie

function monitors were not used [17,18]. The intensity of cholinesterase inhibitors depends on many factors [8,19] (Table 2).

Table 2. Factors influencing effectiveness of cholinesterase inhibitors

Depth of neuromuscular block	
Type of muscle relaxant	
Patient's age	
Body temperature	
Acid-base balance	
Electrolyte concentration	
Interactions with other drugs:	Antibiotics. Conduction anesthesia and anti-arrhythmia drugs. Diuretic drugs. Magnesium sulfate

Cholinesterase inhibitors have an adverse effect connected with cholinergic activity. They include, among others [20-22]:

- bradycardia in heart rate,
- bronchospasm,
- increase of alimentary tract peristalsis (enterospasm),
- nausea and vomiting,
- increase of saliva secretion and secretion from lower airways,
- bladder spasms.

Monitoring of neuromuscular function objectification of neuromuscular block allows for observation that the use of cholinesterase inhibitors is not entirely effective. The activity of this type of agents is justified when the second and third response to TOF stimulation appears (Diagram 2.)

In the light of electrophysiological examinations – administration of galantamine at the end of anesthesia is not effective (Diagram 3.).

Recently, a new drug which restores neuromuscular function has become available. It is γ -cyclodextrin - Sugammadex (Bridion, Shering-Plough) [23,24]. Sugammadex coats the molecules of the muscle relaxant. Such activity occurs only in the presence of aminosteroid muscle relaxants (e.g. rocuronium, vecuronium, pancuronium). Its administration decreases the concentration of muscle relaxants in the organism thus unblocking the

objektywizowano przewodnictwa nerwowo-mięśniowego tj. nie monitorowano stopnia zwiotczenia [17,18].

Skuteczność inhibitorów esterazy cholinowej zależy od wielu czynników [8,19] (Tabela 2).

Tabela 2. Czynniki wpływające na skuteczność inhibitorów esterazy cholinowej

Głębokość blokady nerwowo-mięśniowej	
Rodzaju użytego środka zwiotczającego mięśnie	
Wiek pacjenta	
Temperatura ciała	
Równowaga kwasowo-zasadowa	
Stężenie elektrolitów	
Interakcje z innymi lekami:	Antybiotyki Leki znieczulenia przewodowego Leki antyarytmiczne Leki moczopędne Siarczan magnezu

Inhibitory esterazy cholinowej wywierają działania niepożądane związane z aktywnością cholinergiczną. Należą do nich [20-22]:

- zwolnienie czynności serca,
- skurcz oskrzeli,
- zwiększenie perystaltyki przewodu pokarmowego (skurcze jelit),
- nudności i wymioty,
- zwiększenie wydzielania śliny oraz śluzu w dolnych drogach oddechowych,
- skurcze pęcherza moczowego.

Monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (objektywizacja blokady nerwowo-mięśniowej) pozwalają zauważyć, że użycie inhibitorów esterazy cholinowej nie jest w pełni skuteczne. Działanie tej grupy preparatów jest zasadne przy pojawieniu się drugiej i trzeciej odpowiedzi na stymulację TOF (Wykres 2.).

W świetle badań elektrofizjologicznych – podawanie galantaminy pod koniec znieczulenia jest zbędne (Wykres 3.).

W ostatnim czasie dostępny stał się lek przywracający przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Jest nim cyklodekstyna γ - Sugammadex (Bridion, Shering-Plough) [23,24]. Sugammadex opłascza cząsteczki środka zwiotczającego mięśnie. Działanie takowe sugammadeks przejawia wyłącznie wobec środków zwiotczających mięśnie z grupy aminosteroidów (np. rokuronium, wekuronium, pankuronium). Jego

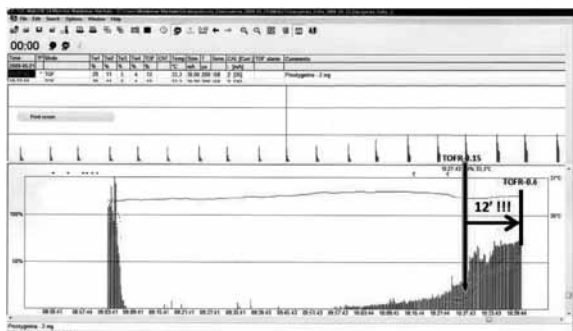


Diagram 2. Record of neuromuscular function during general anesthesia. At the end of anesthesia, prostigmine was administered. The moment of its administration is marked with a dark arrow. The muscle strength improved within 12 minutes from 15% before, to 60% after the prostigmine administration.

Wykres 2. Zapis stanu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w czasie znieczulenia ogólnego. Pod koniec znieczulenia podano prostygmę. Moment jej podania zaznaczono ciemną strzałką. Siła mięśniowa w ciągu 12 minut poprawiła się z 15% przed-, do 60% po podaniu prostygminy.

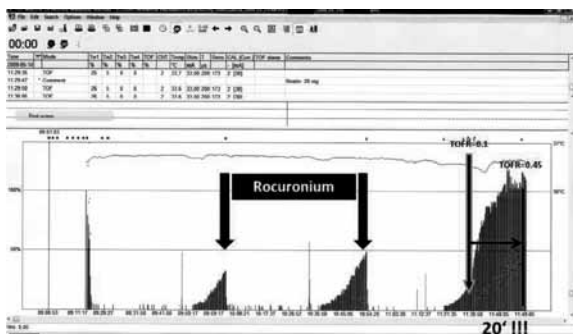


Diagram 3. Record of neuromuscular function during general anesthesia. The diagram shows spontaneous subsidence of neuromuscular block when additional (bolus) doses of rocuronium had to be administered. At the end of the procedure – with TOF ratio = 0.1, 20 mg of galantamine was administered (dark arrow). After approximately 20 minutes (!!!) the TOF ratio increased to 0.45. In such state of neuromuscular transmission intubation is not possible anyway.

Wykres 3. Zapis stanu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w czasie znieczulenia ogólnego. Na wykresie widoczne jest spontaniczne ustępowanie bloku nerwowo-mięśniowego, kiedy konieczne było podawanie dodatkowych dawek (bolus) rokuronium. Pod koniec znieczulenia przy współczynniku TOF = 0,1, podano 20 mg galantaminy (ciemna strzałka). Po ok. 20 minutach!!! współczynnik TOF uległ podwyższeniu do 0,45. Przy takim stanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego nie można ekstubować pacjenta.

receptors both in post- and presynaptic membrane. After 60-120 seconds following its administration, sugammadex causes complete subsidence of neuromuscular block.

In order to fully restore neuromuscular block, sugammadex must be administered in appropriate dose (in mg/kg of body mass). The volume of the dose should be assessed according to the state of neuromuscular function and the body mass of the patient. In order to fully restore neuromuscular block, it is necessary to administer:

- 16 mg/kg – immediately after administration of full intubation dose inducing muscle relaxation [25];
- 4 mg/kg - with two PTC stimulation responses (deep block) [26];
- 2 mg/kg - with two TOF stimulation responses (medium block) [27].

If the neuromuscular function was not monitored during anesthesia, establishing of the proper dose of sugammadex might be more difficult. Experience is very helpful in this case (knowledge of clinical symptoms of neuromuscular block subsidence) and the time that elapsed from the moment of the last relaxant administration. Sugammadex dose in such instances should be slightly increased as compared to the dose administered in the situation when the state of neuromuscular function is recognized. Administration of too small a dose of sugammadex and the lack of neuromuscular function restoration, forces the anesthesiologist to administer the second, full dose of sugammadex (not the difference between the full dose and the dose administered the first time).

A question may be asked why sugammadex is not administered on a regular basis if the subsidence of neuromuscular block is total and irreversible? In the view of the authors, what hinders the elective administration of sugammadex is its high price. The cost of sugammadex (a 200 mg vial = PLN 447) exceeds the cost of two-hour general MFA anesthesia by two times with the use of sevoflurane, rocuronium and remifentanyl during which BIS or Entropia depth of sleep monitoring is used (the authors did not provide for the cost of labor and equipment amortization). High price of the drug limited its use only to the situations when benefits of complete subsidence of neuromuscular block prevents complications connected with intubation,

podanie zmniejsza stężenie środków zwiotczających w organizmie, powodując odblokowanie receptorów zarówno w błonie post-, jak i presynaptycznej. Po 60-120 sekundach od podania, sugammadeks całkowicie przywraca przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Dla całkowitego odwrócenia bloku nerwowo-mięśniowego konieczne jest podanie sugammadeksu w odpowiedniej dawce (w mg/kg masy ciała). Wielkość dawki należy określić kierując się stanem przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz masą ciała chorego. Dla całkowitego odwrócenia nerwowo-mięśniowego należy podać:

- 16 mg/kg – bezpośrednio po podaniu pełnej dawki środka zwiotczającego, służącej intubacji [25];
- 4 mg/kg - przy dwóch odpowiedziach na stymulację PTC (blok głęboki) [26];
- 2 mg/kg - przy dwóch odpowiedziach na stymulację TOF (blok umiarkowany) [27].

Jeżeli w czasie znieczulenia nie monitorowano przewodnictwa nerwowo-mięśniowego – ustalenie właściwej dawki sugammadeksu może być trudniejsze. Pomocne wówczas bywa doświadczenie (znajomość klinicznych objawów ustępowania bloku nerwowo-mięśniowego) oraz czas, który upłynął od podania ostatniej dawki środka zwiotczającego. Dawka sugammadeksu w tych razach powinna być nieco większa od podawanej w okolicznościach znanego stanu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Podanie za małej dawki sugammadeksu i brak powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego obliuguje anestezjologa do podania drugiej, ale pełnej dawki sugammadeksu (a nie różnicy pomiędzy pełną dawką, a dawką podaną za pierwszym razem).

Można zadać pytanie – dlaczego sugammadeks nie jest podawany rutynowo, skoro ustąpienie bloku nerwowo-mięśniowego jest pewne, całkowite i nieodwracalne? W odczuciu autorów na drodze do rutynowego stosowania sugammadeksu stoi wysoka cena preparatu. Koszt sugammadeksu (fiol. 200 mg = 447 PLN) przekracza dwukrotnie cenę dwugodzinnej anestezji ogólnej w systemie minimalnego dopływu świeżych gazów (MFA – minimal flow anaesthesia) z użyciem sewofluranu, rokuronium i remifentanylu, w trakcie której monitorowana jest głębokość snu przy pomocy BIS lub Entropii (autorzy nie uwzględnili w kosztach: pracy i amortyzacji sprzętu). Wysoka cena preparatu spowodowała, że środek ten jest podawany wyłącznie w sytuacji, kiedy korzyści płynące z pełnego ustąpienia bloku nerwowo-mięśniowego mogą zapobiec wystąpieniu powikłań związanych z przedłużoną

weakening of the muscle strength and unnecessary mechanical ventilation connected with the occurrence of residual block.

The use of sugammadex in 60 patients (as of December 02, 2009) allowed for initial (temporary) – definition of indication for its administration. The indications were divided into elective and urgent. The elective indications would be:

1. Severe general condition resulting from the base disease and accompanying diseases (chronic obstructive pulmonary disorder, asthma, circulatory insufficiency).
2. Extreme age bracket (age > 80 years of age). Currently, there is no sufficient evidence to use sugammadex with neonates and infants although this drug has been successfully applied to this group of patients [28].
3. Obesity.
4. Mental deficiency which prevents balanced logical contact with the patient.
5. Overdose of aminosteroid muscle relaxants.
6. Too rapid end of the surgical procedure.
7. Neuromuscular diseases.
8. Prolonged time of anesthesia.

Prolonged time of anesthesia refers to two groups of patients. The first constitute the patients who, due to prolonged anesthesia, suffered hypothermia and considerable hypovolemia despite proper isothermia and proper perioperative fluid management. The second group – are the patients characterized by large body mass and, similarly to the first group, were anesthetized by prolonged inhalation (over 3 hours). The analysis of the volatile anesthetic (e.g. sevoflurane) in the respiratory system, arteries, veins, brain, fat and muscles revealed that, after the prolonged anesthesia was finished, the muscles (not the fat) becomes the biggest reservoir of sevoflurane (Diagram 4.). The observations were made in real-time with 44 patients with the use of GasMan 4,0 software [29]. Elimination of sevoflurane from the muscles takes, dependently on the time of anesthesia and the concentration of volatile anesthetics used in anesthesia, between 3 and 8 hours following the extubation. Myorelaxing activity of volatile anesthetics may, therefore, increase residual block which, in turn, may be reversed with sugammadex.

intubacją, osłabieniem siły mięśniowej i niepotrzebnym prowadzeniem wentylacji zastępczej związanej z występowaniem bloku resztkowego.

Zastosowanie przez autorów sugamadeksu u 60 chorych (stan na dn. 02 grudnia 2009 r.) pozwoliło na wstępne (robocze) zdefiniowanie wskazań do jego podania. Wskazania zostały podzielone na planowe i pilne. I tak wskazaniami planowymi byłyby:

1. Ciężki stan ogólny, wynikający z choroby podstawowej i chorób współistniejących (przewlekła zaporowa choroba płuc, astma oskrzelowa, niewydolność krążenia).
2. Skrajny przedział wiekowy (wiek > 80 rż). Obecnie nie ma wystarczających dowodów na zastosowanie sugamadeksu u noworodków i niemowląt; choć preparat ten został już z dobrym skutkiem zastosowany w tej grupie chorych [28].
3. Otyłość.
4. Niedorozwój umysłowy, uniemożliwiający nawiązanie zrównoważonego kontaktu logicznego z pacjentem.
5. Przedawkowanie środków zwiotczających mięśnie (z grupy aminosteroidów).
6. Zbyt szybkie zakończenie zabiegu operacyjnego.
7. Choroby nerwowo-mięśniowe.
8. Długi czas znieczulenia.

Długi czas znieczulenia odnosi się do dwóch grup chorych. Pierwszą - stanowią pacjenci, u których w czasie długiego znieczulenia doszło do wychłodzenia i znacznej utraty płynów, pomimo należytej dbałości o izotermię i należytego śródoperacyjnego uzupełniania płynów. Druga grupa - to chorzy charakteryzujący się dużą masą mięśniową, którzy byli znieczulani wziewnie przez długi czas (powyżej 3 godz.). Analiza stężenia anestetyku wziewnego (np. sewofluranu) w układzie oddechowym, tętnicach, żyłach, mózgu, tłuszczu i mięśniach wykazała, że po zakończeniu długiego znieczulenia wziewnego – to mięśnie (a nie tłuszcz) stają się głównym rezerwuarem sewofluranu (Wykres 4.). Obserwacje dokonane zostały u 44 pacjentów w czasie rzeczywistym, przy pomocy programu GasMan 4,0 [29]. Eliminacja sewofluranu z mięśni trwa w zależności od czasu znieczulenia i stężenia anestetyków wziewnych użytych w anestezji od 3-8 godz. po ekstubacji. Miorelaksacyjne działanie anestetyków wziewnych może zatem potęgować blok resztkowy. Ten z kolei można wyeliminować podaniem sugamadeksu.

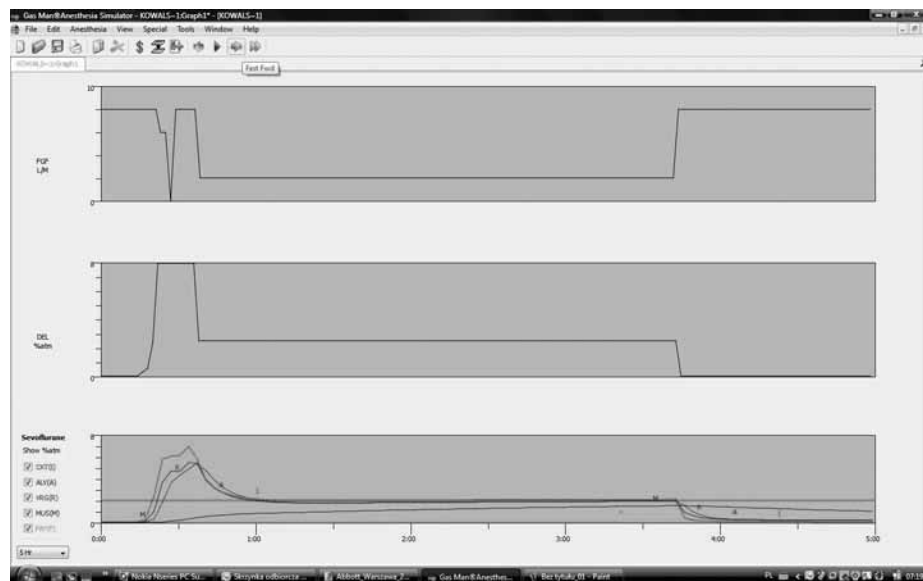


Diagram 4. The course of general anesthesia with the 34-year-old patient with difficult airways. The induction was volatile. During conduction of anesthesia, fresh gas flow (FGF) was set to 2l/min. (low flow anesthesia: LFA) and the concentration of sevoflurane was set to 2.7 %/vol.

Upper diagram: FGF – fresh gas flow to the respiratory system.

Middle diagram: concentration of sevoflurane in %/vol.

Lower diagram: CKT – concentration of sevoflurane in the circuit system; ALV – concentration of sevoflurane in the alveoli; VRG – concentration of sevoflurane in the brain; MUS – concentration of sevoflurane in the muscles; FAT – concentration of sevoflurane in the fat.

Wykres 4. Przebieg znieczulenia ogólnego dotchawiczego u 34-letniej chorej z tzw. trudnymi drogami oddechowymi. Pacjentka była indukowana wziewnie. W czasie kondukcji dopływ świeżych gazów (FGF) ustalono na 2 l/min (mały dopływ świeżych gazów: LFA), a stężenie sewofluranu ustalono na 2,7%/ obj. Wykres górny: FGF – dopływ świeżych gazów do układu oddechowego.

Wykres środkowy: stężenie sewofluranu w %/obj.

Wykres dolny: CKT – stężenie sewofluranu w układzie okężnym; ALV – stężenie sewofluranu w pęcherzykach płucnych; VRG – stężenie sewofluranu w mózgu; MUS – stężenie sewofluranu w mięśniach; FAT – stężenie sewofluranu w tłuszczu

The only one urgent indication for administration of sugammadex were considered:

1. The lack of restoration of neuromuscular function in spite of going out of the timeframe of the muscle relaxant action.
2. Rapid necessity to reverse neuromuscular block. The example may be the presence of the following situation during induction of anesthesia: impossible intubation/ impossible ventilation, in the case when preoperative examination of the patient did not indicate difficult airways and did

Za wskazania pilne do podania sugammadeksu uznano:

1. Brak powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego pomimo upływu czasu, po którym środek zwiotczający powinien przestać działać.
2. Konieczność szybkiego odwrócenia bloku nerwowo-mięśniowego. Przykładem może być wystąpienie w czasie indukcji znieczulenia sytuacji: niemożliwa intubacja/ niemożliwa wentylacja, w okolicznościach, w których przedoperacyjne badanie pacjenta nie wskazywało na trudne drogi

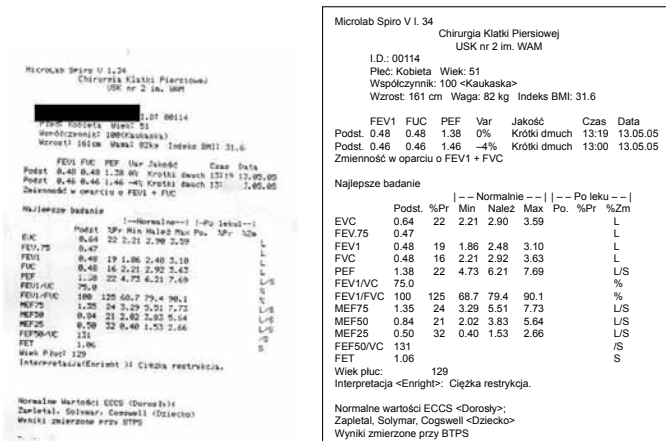


Photo 1. Spirometric examination

Zdjęcie 1. Badanie spirometryczne

not force the operating team to implement difficult intubation procedures.

The efficiency of sugammadex and subsidence of neuromuscular block illustrate two most representative examples of the practice of the authors so far.

The course of the 1st anesthesia

51-year-old obese woman (body mass: 90 kg, height: 162 cm) was qualified for urgent procedure in the 4th class in the ASA score. The indication for this procedure was necessity to evacuate suprahepatic abscess and decortication of the right atelectatic lung (pulmonary shunt: 52%). A year before the patient underwent panhysterectomy (due to uterus carcinoma) followed by radiotherapy. The patient exhibited respiratory insufficiency documented by spirometric examination (Picture 1). Anesthesia was volatile-induced with sevoflurane. Analgesia was conducted with remifentanyl and muscle relaxation – with rocuronium. Before the operation, a catheter was introduced into epidural space of the patient – for the post-operative pain treatment. Considering severe general condition, obesity, invasion into two body cavities and possible postoperative general condition – at the end of the procedure, 2 mg/kg of sugammadex was administered to restore muscle strength. Such dose was administered due to the fact that two TOF stimulation responses occurred (Diagram 5.). The patient was extubated after approx. 90 seconds following administration of sugammadex and referred to the postoperative unit –

oddechowe i nie zobligowało zespołu do wdrożenia procedur trudnej intubacji.

Skuteczność sugammadeksu i ustępowanie blokady nerwowo-mięśniowej ilustrują dwa najbardziej reprezentatywne przykłady z dotychczasowej praktyki autorów.

Przebieg I znieczulenia

51-letnia otyła chora (masa: 90 kg, wzrost: 162 cm) została zakwalifikowana do operacji w trybie pilnym w IV stopniu stanu fizycznego wg ASA. Wskazaniem do zabiegu była konieczność ewakuacji ropnia nadwątrobowego i dekortykacja płuca prawego z powodu niedodmy (żylny przeciek śródplucny: 52%). Rok wcześniej u pacjentki wykonano panhisterektomię (z powodu raka macicy), po której zastosowano radioterapię. U chorej dominowała niewydolność oddechowa, udokumentowana w badaniu spirometrycznym (Zdjęcie 1.). Znieczulenie zostało indukowane wziewnie sewofluranem, analgezja była prowadzona remifentanylem, a zwiotczenie mięśni – rokuronium. Pacjentce przed operacją wprowadzono cewnik do przestrzeni zewnątrzoponowej – dla leczenia bólu w okresie pooperacyjnym. Mając na względzie ciężki stan ogólny, otyłość, operację w dwóch jamach ciała oraz możliwy ciężki przebieg pooperacyjny - dla przywrócenia pełnej siły mięśniowej pod koniec znieczulenia podano 2 mg/kg sugammadeksu. Sugammadex w tej dawce podano kierując tym, że wystąpiły dwie odpowiedzi na stymulację TOF (Wykres 5.). Chora została ekstubowana po ok. 90 sekundach od zakończenia podawania sugammadeksu i skierowana do sali pooperacyjnej – przytomna,

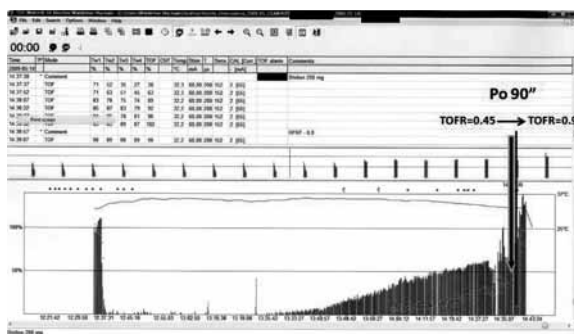


Diagram 5. Record of neuromuscular function during general anesthesia. The TOF ratio increased from 0.45 to 0.9 within 90 seconds following administration of sugammadex (dark arrow).

Wykres 5. Zapis stanu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w czasie znieczulenia ogólnego. Wartość współczynnika TOF po podaniu sugammadeksu (ciemna strzałka) uległa podwyższeniu w ciągu 90 sekund z 0,45 do 0,9.

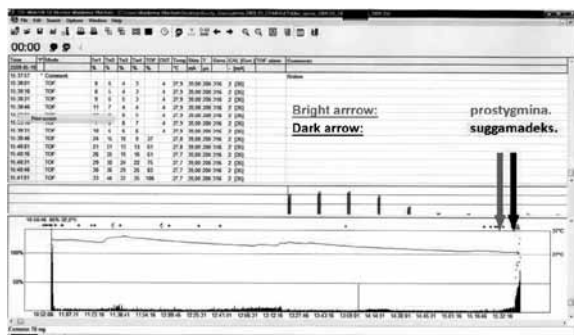


Diagram 6. Record of neuromuscular function during general anesthesia. Prostigmine administration, which was ineffective, is marked with a bright arrow. Administration of sugammadex (dark arrow) – quickly restored neuromuscular function.

Wykres 6. Zapis stanu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w czasie znieczulenia ogólnego. Podanie prostygminy, które nie przyniosło efektu zaznaczono jasną strzałką. Podanie sugammadeksu (ciemna strzałka) – szybko przywróciło przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

conscious, with respiratory and circulatory efficiency and without pain. Respiratory sufficiency was restored due to decortication of the lung, evacuation of suprahepatic abscess and full reverse of neuromuscular block.

The course of 2nd anesthesia

Another patient was an 81-year-old woman with regular body built, who suffered from alimentary tract hemorrhage due to the tumor of Vater's ampulla. The patient was qualified for anesthesia in the 4th class

wydolna oddechowo i krążeniowo, bez dolegliwości bólowych. Wydolność oddechową pacjentka odzyskała dzięki dekortykacji płuca, ewakuacji ropnia nadwątrobowego i całkowitego ustąpienia blokady nerwowo-mięśniowej.

Przebieg II znieczulenia

Kolejną chorą była 81 letnia kobieta o prawidłowej budowie ciała, u której doszło do krwawienia do przewodu pokarmowego w przebiegu nowotworu brodawki Vatera. Pacjentka została zakwalifikowana do znieczu-

in the ASA score (due to hypovolemia and a shock). A 245-minute anesthesia was induced with propofol (administered for approx. 90 seconds) and rocuronium. During the procedure, thermal comfort was assured, fluids, electrolytes and blood were complemented. In order to reverse the neuromuscular block, prostigmine was initially administered (marked with a bright arrow). The lack of effect persuaded the anesthesiologist to administer sugammadex (dark arrow). Its administration quickly restored neuromuscular function (Diagram 6.).

One of the significant problems in anesthesiologist practice is restoration of airway patency in the case of so-called difficult airways. The authors are well aware of the existence of numerous methods of anesthesia induction in the patients with so-called difficult airways. The below mentioned example shows one of them.

The patient who is suspected of “difficult airways” MUST be introduced to anesthesia very carefully. Passive oxygenation is recommended (even for as long as 10 minutes with the tightly secured facemask), volatile induction with sevoflurane (increasing concentration technique), not administering of opioids (muscle rigidity) and glottis visualization in deep volatile anesthesia (Diagram 7.).

If, in such a condition, glottis is visualized, you may:

- Either administer muscle relaxants and intubate the patient or,
- the patient should be intubated first and then relaxants may be given.

Conduction of anesthesia does not differ considerably from the anesthesia conduction in elective surgical procedures. During the waking phase, ventilation with 100% oxygen is recommended, careful administration of opioids and administration of sugammadex in order to fully restore neuromuscular function.

The interest of the authors in *difficult airways*, practical application of neuromuscular function monitoring and first experiences with sugammadex allow for the following conclusions to be drawn:

1. Sugammadex should be available in cases of difficult intubation in the amount of 10 vials (a 0.2). Administered in the amount of 16 mg/kg, it restores neuromuscular function directly after administration of the muscle relaxant in the intubation dose (definitely rocuronium; clinical

lenia w IV stopniu stanu fizycznego wg ASA (z powodu hipowolemii i wstrząsu). Znieczulenie, trwające 245 minut indukowano propofolem (podawanym przez ok. 90 sekund) i rocuronium. W czasie kondukcji podawano remifentanyl, sewofluran i frakcjonowane dawki rokuronium. W czasie zabiegu zapewniono komfort termiczny i uzupełniano niedobory płynów, elektrolitów i krwi. Dla spowodowania ustąpienia bloku nerwowo-mięśniowego podano prostygminę (jasna strzałka). Brak efektu skłonił anestezjologa do podania sugamadeksu (ciemna strzałka). Jego podanie w krótkim czasie przywróciło przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (Wykres 6.).

Jednym z istotnych problemów w praktyce anestezjologicznej jest zapewnienie drożności dróg oddechowych u chorych z tzw. trudnymi drogami oddechowymi. Autorzy mają świadomość istnienia wielu metod indukcji znieczulenia u chorych z tzw. trudnymi drogami oddechowymi. Poniżej przedstawiona została jedna z nich.

Pacjent, u którego istnieje podejrzenie „trudnych dróg oddechowych” MUSI być wprowadzany do znieczulenia bardzo ostrożnie. Zaleca się długie natlenienie bierne (nawet 10 min przez szczelnie przyłożoną maskę twarzową), wziewną indukcję sewofluranem (techniką wzrastającego stężenia), odstąpienie od podania opioidów (sztywność mięśni) oraz uwidocznienie głośni w głębokim znieczuleniu wziewnym (Wykres 7.).

Jeżeli w takim stanie - głośnia zostanie uwidoczniona można:

- albo podać środki zwiotczające mięśnie i pacjenta zaintubować,
- bądź też - najpierw zaintubować pacjenta a później podać zwiotczenie.

Kondukcja znieczulenia nie różni się od podtrzymania znieczulenia w rutynowo wykonywanych zabiegach. Natomiast w czasie wybudzenia zalecana jest wentylacja 100% tlenem, ostrożne dawkowanie opioidów i zastosowanie sugamadeksu – dla pełnego przywrócenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Zainteresowanie autorów *trudnymi drogami oddechowymi*, praktyka w monitorowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz pierwsze doświadczenia z sugamadeksem pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Sugamadeks powinien być dostępny w przypadkach trudnej intubacji w ilości 10 fiolek. (a 0,2). Sugamadeks podany w dawce 16 mg/kg przywraca przewodnictwo nerwowe – mięśniowe bezpośrednio po zastosowaniu środka zwiotczającego w dawce intubacyjnej (na pewno rokuronium;

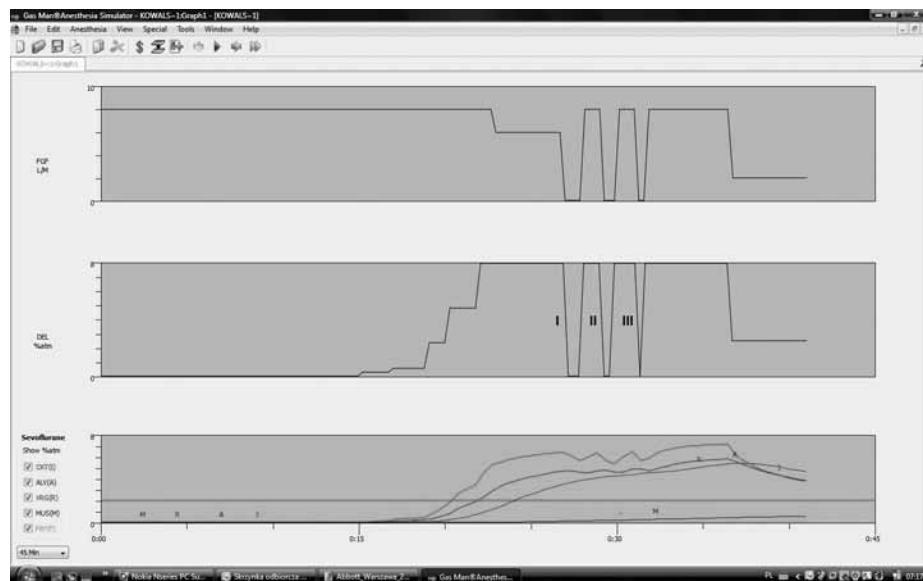


Diagram 7. The course of volatile induction of general anesthesia (increasing concentration of sevoflurane) with the 34-year-old patient with difficult airways. The patient was oxygenated for 14 minutes with the oxygen flow (FGF) set to 8l/min. Afterwards, volatile induction was commenced by opening the sevoflurane vaporizer at the volume of 0.3 %/vol. The concentration was increased by 100% with every 8-10 breaths (approx. every 1 min.) reaching the sevoflurane concentration of 8 %/vol. During the induction of anesthesia, no opioids, benzodiazepines or muscle relaxants were administered. With the sevoflurane concentration of 2.4 %/vol., assisted breathing, and, with the concentration of 4.8 %/vol. – replacement of the ventilation became necessary. Two intubation attempts are showed (I, II). The patient was successfully intubated by the third attempt (III). After verifying the position of the intubation tube – rocuronium was administered, remifentanyl continuous infusion was introduced and the concentration of sevoflurane and FGF was decreased to the value corresponding to the LFA (2l/min.) Volatile induction took 37 minutes. Upper diagram: FGF – fresh gas flow to the respiratory system; Middle diagram: concentration of sevoflurane in %/vol.; Lower diagram: CKT – concentration of sevoflurane in the circuit system; ALV – concentration of sevoflurane in the alveoli; VRG – concentration of sevoflurane in the brain; MUS – concentration of sevoflurane in the muscles; FAT – concentration of sevoflurane in the fat.

Wykres 7. Przebieg wziewnej indukcji znieczulenia ogólnego dotchawiczego techn. wzrastającego stężenia sewofluranu u 34-letniej chorej z tzw. trudnymi drogami oddechowymi. Pacjentka przez 14 minut była natleniana biernie z przepływem tlenu (FGF) 8 l/min. Po tym czasie rozpoczęto indukcję wziewną, odkręcając parownik sewofluranu na 0,3%/ obj. Zwiększano stężenie o 100%, co 8-10 oddechów (co ok. 1 min.), dochodząc do stężenia sewofluranu 8%/ obj. W indukcji znieczulenia nie podano opioidów, benzodwiazepin, czy środków zwiotczających mięśnie. Przy stężeniu sewofluranu = 2,4%/ obj. zaszła konieczność wspomaganie, a przy stężeniu 4,8%/ obj. – zastąpienia oddechu. Widoczne są dwie próby intubacji (I, II). W trzeciej próbie pacjentkę udało się zaintubować (III). Po weryfikacji położenia rurki intubacyjnej – podano rokuronium, włączono wlew ciągły remifentanylu i zmniejszono stężenie sewofluranu oraz FGF do wartości odpowiadających LFA (2 l/min). Indukcja wziewna trwała 37 minut. Wykres górny: FGF – dopływ świeżych gazów do układu oddechowego; Wykres środkowy: stężenie sewofluranu w %/obj.; Wykres dolny: CKT – stężenie sewofluranu w układzie okrężnym; ALV – stężenie sewofluranu w pęcherzykach płucnych; VRG – stężenie sewofluranu w mózgu; MUS – stężenie sewofluranu w mięśniach; FAT – stężenie sewofluranu w tłuszczu.

- experience indicates the effectiveness with regard to vecuronium).
2. In order to relax the muscles in the patients with *difficult airways* and the patients from the high risk group – the recommended muscle relaxing agents are nondepolarizing aminosteroids (since they have their “antidote”?, coater? – simply sugammadex) and succinylcholine.
 3. In patients who were administered nondepolarizing muscle relaxing agent during anesthesia and the neuromuscular function was not monitored, at the end of anesthesia, elective administration of cholinesterase inhibitor (prostygmine) is recommended, independently of clinical exponent of neuromuscular block reversal.
- a doświadczenia kliniczne wskazują na efektywność w stosunku do wekuronium).
2. Dla zwiotczenia mięśni u pacjentów z *trudnymi drogami oddechowymi* oraz u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka – polecanymi środkami zwiotczającymi mięśnie są preparaty z grupy amidosteroidowych środków niedepolaryzujących (gdyż mają swoją „odtrutkę”?, „opłaszczacz”? – po prostu sugammadeks) oraz sukcynylocholina.
 3. U pacjentów, u których podawano w czasie znieczulenia niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie, a nie monitorowano przewodnictwa nerwowo-mięśniowego – pod koniec znieczulenia zalecane jest rutynowe podanie inhibitora esterazy cholinowej (prostygminy), niezależnie od klinicznych wykładników ustąpienia bloku nerwowo-mięśniowego.

Adres do korespondencji:

Waldemar Machała
 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny
 im. Wojskowej Akademii Medycznej
 ul. Żeromskiego 113, 90-569 Łódź
 Tel.: (+48 42) 639 35 01
 E-mail: waldemar.machala@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo / References

1. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:59-74.
2. Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramèr MR. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:877-84.
3. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003;98:1049-56.
4. Donati F. Neuromuscular blocking drugs for the new millennium: current practice, future trends - comparative pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Anesth Analg* 2000;90:S2-6.
5. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;96:202-31.
6. Rotundo RL. Expression and localization of acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. *J Neurocytol* 2003;32:743-766.
7. Baurain MJ, Hennart DA, Godschaalx A, Huybrechts I, Nasrallah G, d'Hollander AA, et al. Visual evaluation of residual curarization in anesthetized patients using one hundred-hertz, five-second tetanic stimulation at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg* 1998;87:185-9.
8. Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, Larsson O, Johnson EC, Eriksson LI. Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a possible explanation for the train-of-four fade. *Anesthesiology* 2006;105:521-33.
9. Jonsson M, Dabrowski M, Gurley DA, Larsson O, Johnson EC, Fredholm BB, et al. Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. *Anesthesiology* 2006;104:724-33.

10. King M, Sujirattanawimol N, Danielson DR, Hall BA, Schroeder DR, Warner DO. Requirements for muscle relaxants during radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology* 2000;93:1392-7.
11. Fiekers JF. Concentration-dependent effects of neostigmine on the endplate acetylcholine receptor channel complex. *J Neurosci* 1985;5:502-14.
12. Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979;50:539-41.
13. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1095-103.
14. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005;95:622-6.
15. Capron F, Fortier LP, Racine S, François Donati. 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.
16. O'Hara DA, Fragen RJ, Shanks CA. Comparison of visual and measured train-of-four recovery after vecuronium-induced neuromuscular blockade using two anaesthetic techniques. *Br J Anaesth* 1986;58:1300-2.
17. Bartkowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg* 1987;66:594-8.
18. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia* 2007;62:806-9.
19. Bevan JC, Collins L, Fowler C, Kahwaji R, Rosen HD, Smith MF, et al. Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. *Anesth Analg* 1999;89:333-9.
20. Cronnelly R, Morris RB, Miller RD. Edrophonium: duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1982;57:261-6.
21. Tramer MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999;82:379-86.
22. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC. Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2005;101:1349-55.
23. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007;104:575-81.
24. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005;103:695-703.
25. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007;106:935-43.
26. Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007;104:555-62.
27. Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duijnhoven WG, Heeringa M, et al. Effective reversal of moderate rocuronium - or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007;106:283-8.
28. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JH, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009;110:284-94.
29. Piśmiennictwo rekomendowane przez autora programu GasMan – dr James'a H. Philip'a: http://www.gasmanweb.com/reviews_etc.html
Literature recommended by the author of the GasMan software – dr James H. Philip: http://www.gasmanweb.com/reviews_etc.html