

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 03.04.2021 • Zaakceptowano/Accepted: 18.04.2021

© Akademia Medycyny

Leki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane w anestezjologii, intensywnej terapii i medycynie ratunkowej z uwzględnieniem ostatnich doniesień dotyczących pacjentów zakażonych COVID-19

Muscle relaxants in anaesthesiology, intensive care and emergency medicine, including recent reports about patients with COVID-19 infection



Paweł Radkowski^{1,2,3}, Agnieszka Barańska^{1,2}, Marcin Mieszkowski^{1,2,3},
Justyna Dawidowska-Fidrych^{1,2}

¹ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

² Pro-Medica Sp. z o.o w Elku, Oddział Pediatrii

³ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Streszczenie

Leki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane są nieodłącznym elementem większości znieczuleń ogólnych. Głównym celem ich stosowania jest ułatwienie intubacji dotchawiczej i poprawa warunków operacyjnych. Aktualnie stosowane środki zwiotczające to rocuronium, miwakurium i cisatrakurium. Succynylocholina ma bardzo szybki początek działania, ale jej podanie wiąże się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych. Najczęściej stosowane jest dziś rocuronium, ponieważ ma najszybszy początek działania spośród środków niedepolaryzujących i można szybko odwrócić jego działanie przez podanie sugammadeksu. Rocuronium przy bardzo wysokiej dawce osiąga czas maksymalnego działania podobny do succynylocholiny. Miwakurium, ze względu na krótki czas działania, jest zalecany do krótkich operacji. Cisatrakurium i atrakurium, są szczególnie przydatne u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek. Cisatrakurium może wykazywać ewentualne działanie przeciwzapalne i jest stosowane na oddziałach Intensywnej Terapii u pacjentów z ARDS w przebiegu zakażenia COVID-19. W trakcie badań pozostają nowe środki zwiotczające: gantakurium, CW002 i CW011 oraz leki odwracające blok: calabadijon i cysteina. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 55-69. doi:10.53139/AIR.20211507*

Słowa kluczowe: anestezjologia, leki zwiotczające, intensywna terapia, nowości

Abstract

The main purpose of muscle relaxant administration in general anesthesia is to facilitate endotracheal intubation which is important for proper operating conditions. Muscle relaxants currently used in general anesthesia are rocuronium, mivacurium, cisatracurium. Succinylcholine has a rapid onset time, but its administration is associated with serious side effects. Rocuronium is the most widely used today because it has the fastest onset of action among non-depolarizing muscle relaxants and can be rapidly reversed by administration of sugammadex. At a very high dose, rocuronium achieves a peak onset time similar to that of succinylcholine. Due to its short duration of action, mivacurium is administered for short duration surgical procedures. Cisatracurium and atracurium are especially useful in patients with hepatic and renal failure. Cisatracurium may have an anti-inflammatory effect

and is used in intensive care units in patients with ARDS associated with COVID-19. There are several new muscle relaxants undergoing research, such as: gantacurium, CW002 and CW011, as well as non-depolarizing blocking agent antagonists: calabadiol and cysteine. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 55-69. doi:10.53139/AIR.20211507*

Keywords: anaesthesiology, muscle relaxants, intensive care, news

Wstęp

Leki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane są często stosowane w praktyce klinicznej. Głównym ich zastosowaniem jest ułatwienie intubacji dotchawiczej podczas rutynowego i szybkiego wprowadzania do znieczulenia ogólnego. Używane są także w celu poprawy warunków operacyjnych w czasie zabiegów chirurgicznych. Najstarszy środek zwiotczający mięśnie poprzecznie prążkowane – kurara – jest znany od stuleci, ale dopiero około 80 lat temu leki z tej grupy znalazły zastosowanie w praktyce anestezjologicznej. Zsyntetyzowany w 1935 roku alkaloid - tubokuraryna, po raz pierwszy został użyty w ramach znieczulenia ogólnego 23 stycznia 1942 roku przez Harolda Griffitha do przeprowadzenia intubacji i zabiegu chirurgicznego usunięcia wyrostka robaczkowego [1]. Niespełna 5 lat po „premierze” światowej i rok po publikacji europejskiej, dnia 1 grudnia 1947 r. kurara została po raz pierwszy podana podczas operacji w Polsce przez doktora Stanisława Pokrzywnickiego – pioniera polskiej anestezjologii [2]. W roku 1951 wprowadzono do codziennej praktyki sukcyńlocholinę. Od tego czasu coraz intensywniej zaczęto pracować nad wyodrębnieniem nowych środków zwiotczających (tabela I), a nawet określono cechy idealnego leku porażającego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (niedepolaryzujący, o szybkim początku działania, krótkim czasie działania, szybkim ustępowaniu działania, niekumulujący się, bez rozkładu na aktywne metabolity, bez niepożądanego działania na układ sercowo-naczyniowy, nieuwalniający histaminy, o znacznej sile działania, o efekcie możliwym do odwrócenia przez podanie inhibitorów cholinoesterazy). Wiele z dawniej zsyntetyzowanych środków nie ma aktualnie zastosowania klinicznego; trwają prace nad coraz to kolejnymi lekami, ale w dalszym ciągu nie udało się uzyskać idealnego preparatu [3].

Głównym miejscem działania leków zwiotczających mięśnie szkieletowe są receptory postsynaptyczne, odpowiedzialne za pobudzenie włókien mięśniowych. Przewodnictwo nerwowo-mięśniowe można zabloko-

wać w sposób odwracalny na dwa sposoby:

1. poprzez przedłużenie depolaryzacji chemicznie wrażliwych kanałów jonowych receptora postsynaptycznego płytki końcowej (blok depolaryzacyjny);
2. poprzez zablokowanie dostępu acetylocholino do receptora postsynaptycznego (blok niedepolaryzacyjny).

Tabela I. Daty wprowadzania środków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane

Table I. Dates of introduction of muscle relaxants

W trakcie badań:	trans-miwakurium
	gantakurium
	CW002
1996:	miwakurium
1996:	cisatrakurium
1995:	rokuronium
1993:	rapakuronium (wycofano)
1991:	doksakurium (wycofano)
1987:	atrakurium
1984:	wekuronium
1980:	pipekuronium
1967:	pankuronium
1961:	alkuronium (wycofano)
1951:	sukcyńlocholina
1942:	d-tubokuraryna (wycofano)

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane (NDMR) mają jedną lub więcej czwartorzędowych grup amoniowych i są substancjami silnie zjonizowanymi w fizjologicznym pH. Skutkuje to słabą rozpuszczalnością w lipidach, dlatego bariera krew-mózg i łożysko są w znacznym stopniu nieprzepuszczalne dla tych leków. Ze względu na swoją podstawową budowę chemiczną niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane można podzielić na substancje o budowie benzyloizocholino (atrakurium, cisatrakurium, miwakurium) oraz substancje o budowie steroidowej (wekuronium, rokuronium, pankuronium, pipekuronium). Nazwy izocholin benzylu kończą się na -urium, steroidów na

-uronium. Aminosteroidy działają silnie zwiotczająco, częściowo wagołitycznie i nie powodują uwalniania histaminy. Ich metabolizm odbywa się w wątrobie (z wyjątkiem rokuronium) i wszystkie są wydalane przez nerki. Z kolei pochodne benzyłowe izochinolinyl mają silne właściwości zwiotczające i tendencję do uwalniania histaminy (z wyjątkiem cisatrakurium). Nie wykazują natomiast właściwości wagołitycznych. Są wydalane przez nerki, a ich metabolizm odbywa się na drodze eliminacji Hofmanna (atrakurium, cisatrakurium) lub z udziałem pseudocholinesterazy osoczowej (miwakurium) [4]. Środki zwiotczające są odpowiedzialne za 63% natychmiastowych reakcji alergicznych występujących w czasie znieczulenia, a śmiertelność w takiej sytuacji wynosi 4,1%. Częstość jest również wrażliwość krzyżowa występująca między lekami z tej grupy. Obserwuje się ją u 60-70% pacjentów uczulonych na środki zwiotczające i częściej występuje ona w grupie aminosteroidów [5].

Leki zwiotczające mięśnie poprzeczne prężkowane można także sklasyfikować zgodnie z klinicznym czasem ich działania (DUR25) (tabela II).

Omawiając poniższy temat należy zapoznać się z pojęciami charakterystycznymi dla grupy leków zwiotczających mięśnie szkieletowe poprzeczne prężkowane. Najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli III.

Cel pracy

Celem poniższej pracy jest zwrócenie uwagi na odrębności w stosowaniu leków zwiotczających w anestezjologii dorosłych, dzieci, medycynie ratunkowej i oddziałach intensywnej terapii oraz na błędy popełniane podczas posługiwania się tymi środkami w praktyce klinicznej.

Charakterystyka leków zwiotczających mięśnie poprzeczne prężkowane szkieletowe

1. Sukcynylocholina (Chlorsuccillin) – jest jedynym obecnie stosowanym depolaryzującym środkiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe. Głównymi zaletami sukcynylochliny są bardzo szybki początek działania i uzyskanie idealnego zwiotczenia do intubacji (60-90 s) oraz krótki czas działania (5-10 min). Z tego względu lek ten jest wciąż powszechnie stosowany do szybkiej intubacji oraz gdy przewidywane są trudności w jej przeprowadzeniu, ponieważ w razie niepowodzenia blok zazwyczaj szybko samoistnie ustępuje. U osób z atypową pseudocholinesterazą (PChE, 1:3000) lub z jej niedoborem (osoby starsze, późny okres ciąży, noworodki, ciężkie choroby wątroby, nowotwory, anoreksja, choroby nerek, oparzenia, niedoczynność

Tabela II. Kliniczny czas działania środków zwiotczających mięśnie

Table II. Clinical duration of action of muscle relaxants

Bardzo krótko działające (<10 min)	sukcynylocholina
Krótko działające (10-30 min)	miwakurium
Średnio długo działające (<90 min)	atrakurium, cisatrakurium, wekuronium, rokuronium
Długodziałające (>90 min)	pankuronium, pipekuronium

Tabela III. Parametry relaksometryczne

Table III. Relaxometric parameters

ED ₉₅	dawka wystarczająca do zablokowania 95% receptorów płytki motorycznej
Dawka intubacyjna	dawka wystarczająca do uzyskania warunków wystarczających do intubacji; zazwyczaj 2 x ED ₉₅ (z wyjątkiem leków stosowanych w RSI: sukcynylocholina 4xED ₉₅ oraz rokuronium 3-4xED ₉₅)
Czas wystąpienia blokady (onset time)	czas od początku iniekcji do uzyskania maksymalnej blokady (TOF 0%)
DUR25% (kliniczny czas działania)	czas od wstrzyknięcia środka do osłabienia blokady do 25% wartości wyjściowej
DUR95% (całkowity czas działania)	czas od iniekcji do osłabienia blokady do 95% wartości wyjściowej; zazwyczaj 2 x DUR2
Blok resztkowy	wartość TOF <90% na koniec operacji

TOF=Train of Four; ED=Effective Dose; RSI=Rapid Sequence Induction; DUR=Duration;

tarczycy) czas trwania bloku jest wydłużony. Jednak nawet przy aktywności <20% prawidłowej pseudocho-
linesterazy blokada wydłuża się tylko o kilka minut. Niestety stosowanie sukcyńlocholiny niesie za sobą wiele możliwych działań niepożądanych, takich jak: hipertermia złośliwa, hiperkaliemia, zaburzenia rytmu serca, bóle mięśniowe, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, wewnątrzbrzusznego i wewnątrzgałkowego, rądomioliza, reakcje alergiczne, skurcz oskrzeli, wzrost wydzielania śluzu. W przebiegu bloku depolaryzującego wywołanego sukcyńlocholiny występują drżenia pęczkowe. Z tkanki mięśniowej uwalniane są wtedy jony potasu, co może skutkować nagłym zwiększeniem stężenia potasu w surowicy. Jest to sytuacja szczególnie niebezpieczna u pacjentów z hiperkaliemią występującą w przebiegu rozległych oparzeń, urazów rdzenia kręgowego, neuropatii obwodowej, paraplegii, tężca i niewydolności nerek. Drżenia mięśniowe mogą również doprowadzić do powstania pooperacyjnych bólów mięśniowych (40-90% pacjentów). Według aktualnej wiedzy można im zapobiegać poprzez przedoperacyjne podanie doustnie gabapentyny (600 mg p.o.), pregabaliny (150 mg p.o.), diklofenaku (100 mg p.o.) lub dożylnie przy indukcji znieczulenia - magnezu (0,4 mg/kg i.v.) czy ketaminy (0,5 mg/kg m.c i.v.) [6]. U dzieci do 3 r.ż. mialgia występuje rzadko, ponieważ w tej grupie pacjentów drżenia mięśniowe po sukcyńlocholiny występują sporadycznie [7]. Aby zapobiec drżeniom włókienkowym można zastosować prekuryzację małą dawką leku niedepolaryzującego, jednak takie postępowanie osłabia działanie sukcyńlocholiny i nie jest aktualnie zalecane [4,8-11]. Z powodu wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i wewnątrzczaszkowego należy zachować ostrożność przy indukcji znieczulenia u pacjentów z jaskrą oraz po urazie czaszkowo-mózgowym. Skutkiem pobudzenia zwojów układu autonomicznego i cholinergicznym receptorów muskarynowych w węzle zatokowym przez sukcyńlocholiny są liczne działania niepożądane o charakterze wegetatywnym [12]. Mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca, takie jak bradykardia zatokowa (szczególnie u dzieci), rytmy węzłowe, a nawet komorowe zaburzenia rytmu. W dawkach klinicznych w bardzo małym stopniu przenika przez łożysko, ponieważ jest silnie zjonizowana i przez to słabo rozpuszczalna w tłuszczach. Sukcyńlocholina ma formę proszku, który trzeba przygotować do podania.

Sukcyńlocholina powinna być stosowana tylko w wyjątkowych przypadkach. Według piśmiennictwa

obejmuje to konieczność przeprowadzenia szybkiej intubacji u pacjentów z niedrożnością jelit, pełnym żołądkiem lub do cięcia cesarskiego, repozycję złamań, krótkie zabiegi endoskopowe, przeciwdziałanie kurczowi krtani oraz elektrowstrząsy. Jednak w praktyce nie używa się jej już do endoskopii, repozycji ani elektrowstrząsów. Istnieją doniesienia o nieodwracalnym NZK (nagle zatrzymanie krążenia) po podaniu sukcyńlocholiny oraz ujawnieniu dystrofii Duchenne'a, dlatego u pacjentów pediatrycznych nie należy stosować jej do RSI ani do przeprowadzania znieczulenia ogólnego. Istnieją różne doniesienia nt. hiperkaliemii po zastosowaniu sukcyńlocholiny w niewydolności nerek. Korzystna jest w tym przypadku eliminacja leku niezależna od nerek i prawdopodobnie nie istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z hiperkaliemią, dlatego uznaje się, że stosowanie jej w tym przypadku jest bezpieczne [4]. Należy zaznaczyć, że sukcyńlocholina ma największe ryzyko wywołania anafilaksji spośród wszystkich leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, głównie w grupie kobiet [13]. Podawanie sukcyńlocholiny wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pooperacyjnych powikłań płucnych. Jest to efekt zależny od dawki i częściej występujący po krótkich operacjach [14].

2. Pankuronium (Pancuronium Jelfa) – jest to najdłużej działający środek zwiotczający mięśnie szkieletowe i z tego względu stosowany jest bardzo rzadko. Eliminowany jest głównie przez nerki, a ich niewydolność znacznie wydłuża czas zwiotczenia mięśni szkieletowych. Ma działanie wagołityczne.

3. Pipekuronium (Arduan) – środek zwiotczający mięśnie szkieletowe o długim czasie działania. Wydalany jest głównie przez nerki (>90%), w niewielkim stopniu przez wątrobę (<10%). Rozkładany jest do aktywnego metabolitu - 3-hydroksypipekuronium, który ma 50% potencjału zwiotczającego substancji wyjściowej. Efekt zwiotczający obserwuje się po 3-5 minutach od podania. Nie powoduje uwalniania histaminy, nie wpływa na autonomiczny układ nerwowy ani nie wywołuje sercowo-naczyniowych efektów ubocznych, dlatego może być przydatny u pacjentów, u których wymagana jest stabilność hemodynamiczna. Ma większą objętość dystrybucji i klirens osoczowy niż pankuronium, nie powoduje też przyspieszenia pracy serca. Blok może być odwrócony przez podanie sugammadeksu [15].

4. Wekuronium (Norcuron) – środek zwiotczający o średnio długim czasie działania, eliminowany

z żółcią, niezależnie od funkcji nerek, dlatego może być stosowany przy ich niewydolności. Jest silniejszy od rokuronium, niestety ma dłuższy początek działania [16]. Tak jak Pankuronium, ma działanie wagolityczne. Nie uwalnia histaminy [17].

5. Atrakurium (Tracrium) – środek z grupy leków średnio długo działających. Jego metabolizm odbywa się w 2/3 z udziałem pseudocholinesterazy a w 1/3 przez eliminację Hofmanna. Uwalnia histaminę, a przy szybkim podaniu może spowodować spadek ciśnienia tętniczego. Opisywano także ciężki skurcz oskrzeli po podaniu atrakurium.

6. Rokuronium (Esmeron, Rocuronium B, Braun, Rocuronium Kabi, Roqurum) – jest to aktualnie najczęściej stosowany środek zwiotczający mięśnie szkieletowe. Cechuje go najszybszy początek działania wśród leków niedepolaryzujących – onset time wynosi jedynie 1-1,5 minuty a czas klinicznego działania od 40, do nawet 150 minut, w zależności od dawki intubacyjnej. Nie jest metabolizowany w wątrobie, wydalany jest w 70% z żółcią i w około 10-30% przez nerki. Jak inne preparaty z grupy aminosteroidów, ma słabe działanie wagolityczne. W ostatnim czasie pojawiło się wiele badań na temat zasadności używania rokuronium w RSI (Rapid Sequence Induction) zamiast dotychczas stosowanej sukcyńlocholiny [18]. Ich wyniki nie są jednak jednoznaczne. Test *in vitro* na linii komórkowej wykazał większą hepatotoksyczność rokuronium niż sukcyńlocholiny, która była zależna od dawki [19]. Do protokołu szybkiej intubacji zaleca się dawkę 0,9-1,2 mg/kg mc. Niezaprzeczną zaletą stosowania rokuronium jest możliwość odwrócenia bloku w dowolnym momencie przez podanie sugammadeksu, a bezpieczeństwo takiego postępowania potwierdza wiele publikacji [20]. Ciągły wlew rokuronium pozwala na uzyskanie głębokiej blokady nerwowo-mięśniowej [21]. Rokuronium zapewnia lepsze warunki operacyjne i pozwala na stosowanie mniejszych dawek remifentanilu w porównaniu z sukcyńlocholimą i cisatrakurium w mikrochirurgii krtani [22]. Donoszono, że rokuronium ma hamujący wpływ na czynność płytek krwi *in vitro* poprzez szlak receptora P2Y₁₂ (procesu tego nie odwraca sugammadeks), jednak nie wykazano ryzyka krwawienia śródoperacyjnego po zastosowaniu aminosteroidowych leków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane [23,24]. Stabilizuje układ krążenia.

7. Cisatrakurium (Nimbex, Cisatracurium Accord, Cisatracurium Actavis) – to środek niedepolaryzujący, którego główną zaletą jest brak kumulacji

i metabolizm niezależny od wydolności narządów (eliminacja Hofmanna), dlatego jest szczególnie przydatny u pacjentów obciążonych chorobami przewlekłymi [25,26]. Jak inne preparaty z grupy pochodnych cholinowych izochinoliny, cisatrakurium nie ma tendencji do uwalniania histaminy, nie działa na zwoje układu współczulnego i nie blokuje nerwu błędnego [27]. Jego rozkład prowadzi do powstania mniejszej ilości laudanozyny niż rozkład atrakurium [28]. Po podaniu dawki 0,1 mg/kg można przeprowadzić intubację po 3-4 minutach, a blokada utrzymuje się minimum 60 minut. Należy unikać podawania cisatrakurium przez wkłucie razem z krwią lub osoczem ze względu na możliwość osłabienia jego działania zwiotczającego. Pacjenci z hipotermią mogą wymagać niższej dawki cisatrakurium, natomiast uporczywie gorączkujący pacjenci z ARDS (zespół ostrej niewydolności oddechowej) – większych dawek. Istnieją doniesienia o supresyjnym wpływie cisatrakurium na rozwój i wzrost nowotworu złośliwego jelita grubego i odbytnicy. Zastosowanie cisatrakurium na hodowlach komórkowych wykazało także znaczące zmiany w ekspresji białek, które odgrywają kluczową rolę w żywotności, proliferacji i powstawaniu przerzutów nowotworach u ludzi [29]. Inne badania wykazały, że cisatrakurium hamuje proliferację, inwazję, migrację i przemianę nabłonkowo-mezenchymalną w komórkach raka płaskonabłonkowego przełyku [30]. Cisatrakurium w badaniu na szczurach zwiększało syntezę testosteronu obniżoną wcześniej prenatalną ekspozycją na nikotynę [31]. Cisatrakurium hamuje proliferację, migrację i inwazję komórek raka piersi *in vitro* poprzez regulację ekspresji miR-3174 [32]. Może także stabilizować hemodynamikę podczas operacji radykalnego leczenia raka płuca i zmniejszać częstość występowania pooperacyjnych zaburzeń poznawczych (efekt ten nie ma ścisłego związku z dawką) [33]. Nie wykazano różnic u kobiet i mężczyzn w stosunku do działania cisatrakurium [34].

8. Miwakurium (Mivacron) – jest to najkrócej działający niedepolaryzujący środek zwiotczający mięśnie szkieletowe. Rozkładany jest przez pseudocholinesterazę, dlatego należy wziąć pod uwagę, że u osób z atypową pseudocholinesterazą działanie leku może wydłużyć się do kilku godzin, marskość wątroby przedłuża działanie 2-3 krotnie a krańcowa niewydolność nerek o 40% [35]. Miwakurium często powoduje uwalnianie histaminy (zwłaszcza przy szybkim wstrzyknięciu) objawiające się zazwyczaj jedynie jako

zaczerwienienie skóry, jednak dla bezpieczeństwa lek należy podawać powoli i stosować ostrożnie u astmatyków i chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Wadą miwakurium jest długi onset time wynoszący 3-5 minut, choć u dzieci jest on krótszy [36]. Badanie z 2020 roku wykazało, że miwakurium może być alternatywą dla sukcyliny przy wykonywaniu sztywnej bronchoskopii, która wymaga całkowitego zwiótkzenia mięśni. Zastosowanie miwakurium co prawda opóźniło rozpoczęcie bronchoskopii, lecz czas trwania badania nie wykazywał istotnej różnicy między badanymi grupami. Czas do ustąpienia blokady i uzyskanie spontanicznego oddechu był krótszy po podaniu sukcyliny, jednak po zastosowaniu miwakurium nie występowały skurcze mięśniowe, nie stwierdzano pogorszenia jakości badania bronchoskopowego, a warunki intubacji były dobre w obu grupach [37]. Miwakurium jest często używany w Europie, natomiast nie jest obecnie stosowany w Stanach Zjednoczonych ze względu na problemy z dystrybucją na rynku.

Charakterystykę poszczególnych leków zwiótkających przedstawiono w tabeli IV.

Ważnym aspektem w pracy klinicysty jest znajomość warunków wymaganych do przechowywania leków. Wśród leków zwiótkających atrakurium, cistrakurium, rokuronium oraz pankuronium należy przechowywać w lodówce w temperaturze 2-8 st. C.

Zaletą środków niedepolaryzujących jest możliwość odwrócenia ich działania za pomocą leków z grupy inhibitorów cholinesterazy lub sugammadeksu. Inhibitory cholinesterazy działają pośrednio, podwyższając stężenie acetylocholiny w złączu nerwowo-mięśniowym. Leki te mogą być stosowane wyłącznie, gdy

funkcja nerwowo-mięśniowa została przywrócona do pewnego stopnia, po uzyskaniu minimum 2, a najlepiej 3 odpowiedzi w stymulacji TOF (Train of Four). Najnowsze doniesienia mówią o stosowaniu neostygminy dopiero od wartości TOF-Ratio >0,4 w dawce 20-40 uq/kg m.c. [38]. Inhibitory cholinesterazy działają nie tylko w złączu nerwowo-mięśniowym, ale także w układzie przywspółczulnym, powodując liczne działania niepożądane (bradykardia, skurcz oskrzeli, ślinotok, łzawienie, nudności i wymioty), dlatego należy wcześniej lub razem z nimi podawać atropinę. Ponadto blok nerwowo-mięśniowy wywołany rokuronium i wekuronium można odwrócić przy użyciu sugammadeksu, który jest w Europie dostępny w praktyce klinicznej od 2008 roku, a w Stanach Zjednoczonych, ze względu na obawy dotyczące potencjalnych reakcji alergicznych, zatwierdzony dopiero w 2015 roku. Sugammadeks selektywnie wiąże cząsteczki środków zwiótkających w mechanizmie enkapsulacji (wolne cząsteczki rokuronium są związane i dezaktywowane wewnątrz hydrofobowego wnętrza cząsteczki sugammadeksu), co powoduje bardzo szybki powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Zaletą sugammadeksu jest brak poważnych działań niepożądanych (najczęstszym działaniem niepożądanym jest zaburzenie smaku po podaniu leku - smak metaliczny lub gorzki) oraz to, że można go bezpiecznie zastosować przy każdym stopniu zwiótkzenia mięśni szkieletowych [39]. Bardzo szybkie zniesienie głębokiej blokady wywołanej przez rokuronium można uzyskać stosując sugammadeks w dawce 16 mg/kg. m.c. (np. w sytuacji "can't ventilate, can't intubate"), natomiast do odwrócenia średniego stopnia blokady należy zasto-

Tabela IV. Charakterystyka stosowanych leków zwiótkających

Table IV. Characteristics of muscle relaxants

Środek zwiótkający	Dawka intubacyjna (mg/kg)	Dawka powtórna (mg/kg)	Onset time (min)	Kliniczny czas działania DUR25%(min)	Eliminacja
Sukcynylocholina	1-1,5	-	30-45s	5-10	PChE
Rokuronium	0,3-1,2	0,1	1-1,5	40-150	Wątroba, Nerki
Cistrakurium	0,1-0,15	0,02	3-5	50/65	Eliminacja Hofmanna
Miwakurium	0,15-0,25	0,05	3-5	15-25	PChE
Wekuronium	0,1	0,02	1-1,5	25-40	Wątroba, nerki
Atrakurium	0,5	0,1	3-4	20-35	Eliminacja Hofmanna, hydroliza estru
Pankuronium	0,05-0,1	0,015	3-4	60-200	Nerki, wątroba
Pipekuronium	0,05	0,01-0,02	1,5-5	40-50	Nerki

PChE=pseudocholinesteraza

sować dawkę 2 mg/kg, m.c. Dokładniejsze dane mówią o podaniu dawki 0,75 mg/kg przy TOF 0,2-0,5, a przy TOF 0,5-0,9 jedynie 0,25 mg/kg [40].

Zastosowanie leków zwiotczających w oddziale intensywnej terapii

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe nie są stosowane rutynowo w intensywnej terapii. Spowodowane jest to głównie częstszym występowaniem osłabienia mięśni, miopatii oraz polineuropatii po ich zastosowaniu. Dysfunkcja nerwowo-mięśniowa jest powszechna u pacjentów w stanie krytycznym, wiąże się z gorszymi wynikami krótkoterminowymi i jest wyznacznikiem długotrwałej niepełnosprawności u osób, które przeżyły oddział intensywnej terapii [41,42].

Jednym ze wskazań do zastosowania środka zwiotczającego mięśnie szkieletowe w OIT (oddział intensywnej terapii) jest zwiększone ciśnienie śródczaszkowe u pacjentów po urazach głowy lub z obrzękiem mózgu. Z analizy dokumentacji 514 pacjentów (z których 239 otrzymało środek zwiotczający) dokonanej przez Hsiang JK i wsp. wynikało, że u pacjentów zwiotczonych częściej dochodziło do pozaczaskowych komplikacji. U tych pacjentów częściej obserwowano także zapalenie płuc, a okres intensywnego leczenia szpitalnego był znacznie dłuższy niż u pacjentów, u których nie podawano środków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Dlatego u pacjentów z wysokim ciśnieniem śródczaszkowym zaleca się stosowanie leków zwiotczających tylko w krytycznych sytuacjach, celem zintensyfikowania leczenia [42].

Inne, rzadsze wskazania do zastosowania środków zwiotczających w OIT przedstawiono w tabeli V.

Od wielu lat prowadzone są badania nad zasadnością stosowania leków zwiotczających u pacjentów

z ARDS. Badanie ACURASYS z 2010 roku wykazało, że stosowanie cisatrakurium przez 48 godzin u pacjentów z wczesnym ciężkim ARDS poprawia przeżycie 90-dniowe i zwiększa liczbę dni bez respiratora [43]. W badaniu z 2019 stwierdzono, że 48-godzinna terapia NMBA (Neuromuscular Blocking Agents) u pacjentów z wczesnym ciężkim ARDS obniża śmiertelność, nie powodując dodatkowych szkód dla pacjentów [44]. W badaniu z 2020 roku wykazano istotną redukcję śmiertelności w przypadku stosowania NMBA w porównaniu z zastosowaniem głębokiej sedacji [45]. W badaniu z 2019 roku porównywano śmiertelność po 90 dniach wśród pacjentów z ARDS umiarkowanym lub ciężkim w grupie, która otrzymała wczesny ciągły wlew z cisatrakurium z pacjentami, u których nie zastosowano środków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Nie wykazano istotnej różnicy w śmiertelności po 90 dniach między obserwowanymi grupami [46]. Zasadność stosowania zwiotczenia w OIT u pacjentów z ARDS została podważona także w badaniu ROSE z 2019 roku, które wykazało brak różnicy w śmiertelności między grupą pacjentów poddawanych zwiotczeniu a drugą grupą, która poddawana była wyłącznie sedacji. W badaniu tym wykazano natomiast większą częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i mniejszą aktywność fizyczną pacjentów [47]. W pracy przeglądowej z 2020 roku wysunięto wnioski, że śmiertelność w grupie z NMBA w ARDS jest sprzeczna z danymi, które wskazują na potencjalnie poważne skutki uboczne i znaczące kontrowersje [48]. W ostatnim czasie, w dobie pandemii COVID-19, wzrosła ilość pacjentów z ciężkim ARDS. Według zaleceń Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii, w przypadku pacjentów z umiarkowanym i ciężkim ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 150$) nie należy rutynowo stosować leków zwiotczających

Tabela V. Wskazania do zastosowania leków zwiotczających w OIT [78]

Table V. Indications for the use of muscle relaxants in the ICU [78]

Wskazania do zastosowania leków zwiotczających w Oddziale Intensywnej Terapii

ARDS (brak synchronizacji z respiratorem pomimo sedacji, gdy nie można osiągnąć założonych objętości oddechowych, w przypadku nawracającej hipoksemii lub hiperkapnii)
 Pacjent źle wentylujący się (niecierujący rurki intubacyjnej, zła synchronizacja z respiratorem, wysokie ciśnienie płucne)
 Hiperwentylacja przy objawach wgłabiania
 Ułatwienie przeprowadzenia badań u pacjentów w OIT
 Tężec
 Stan padaczkowy
 W celu zmniejszenia zużycia tlenu (zniesienie drżeń w hipotermii, zmniejszenie wysiłku oddechowego)

ARDS=Acute Respiratory Distress Syndrome; OIT= Oddział Intensywnej Terapii

mięśnie szkieletowe w postaci ciągłego wlewu [49]. Ich przydatność ogranicza się do niektórych przypadków pacjentów z ARDS, gdy pomimo sedacji niemożliwe jest uzyskanie synchronizacji oddechu pacjenta z respiratorem, gdy nie można osiągnąć wyznaczonych objętości oddechowych oraz gdy u pacjenta nawraca hipoksemia czy hiperkapnia. U tych pacjentów stosuje się ciągłą blokadę nerwowo-mięśniową [49]. Jeśli istnieje konieczność zastosowania zwiotczenia, wskazane jest użycie niedepolaryzującego środka zwiotczającego mięśnie szkieletowe w ciągu pierwszych 48 godzin wentylacji mechanicznej u pacjentów z ARDS z PaO₂/FiO₂ <150 mmHg, co ma zmniejszyć śmiertelność oraz częstość ciśnieniowego uszkodzenia płuc u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim ARDS [45]. Metabolizm cisatrakurium nie jest zależny od czynności wątroby czy nerek, ponadto istnieją doniesienia o jego działaniu przeciwzapalnym, dlatego jest to najczęściej wykorzystywany środek zwiotczający mięśnie szkieletowe w oddziałach intensywnej terapii. Alternatywnym dla cisatrakurium lekiem może być rzadziej dziś stosowane atrakurium. Porównywano także cisatrakurium z wekuronium i wykazano, że dobór leku nie wpływa na śmiertelność pacjentów z ARDS, lecz zastosowanie cisatrakurium skraca czas do wypisu [50,51]. Zużycie środka zwiotczającego u pacjentów z ARDS można zmniejszyć bez istotnego wpływu na jakość bloku nerwowo-mięśniowego poprzez stosowanie obiektywnego monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [52].

Innym wskazaniem do zastosowania zwiotczenia u pacjentów w OIT jest przeprowadzanie drobnych interwencji diagnostycznych i terapeutycznych, takich jak reintubacja, bronchoskopia czy tracheotomia. Rzadkim wskazaniem do użycia środków zwiotczających w OIT jest leczenie tężca (w przypadku, gdy skurcz mięśni jest na tyle silny, że uniemożliwia prowadzenie wentylacji mechanicznej).

W ostatnich latach odchodzi się od stosowania sukcynylocholino do intubacji w OIT ze względu na jej liczne działania niepożądane, głównie ryzyko wystąpienia groźnej dla życia hiperkaliemii [3,53]. Jeśli istnieje konieczność zaintubowania pacjenta, powinno się stosować rokuronium w wyższej dawce.

Należy pamiętać, że podawanie leków we wlewie ciągłym u krytycznie chorych pacjentów w OIT obniża wydatek energetyczny o 6,6% [54]. Z drugiej strony sepsa i wysoka temperatura ciała powodują zwiększenie wydatków energetycznych. Biorąc to pod uwagę,

zaleca się dostosowanie ilości kalorii do danej sytuacji klinicznej pacjenta w OIT.

Zastosowanie leków zwiotczających we współczesnej anestezjologii dziecięcej

W zależności od wieku, dzieci wykazują dużą zmienność odpowiedzi na środki zwiotczające mięśnie szkieletowe a także zmienność w zakresie czasu powrotu do pełnej funkcji mięśni po zablokowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. W grupie najmłodszych pacjentów złącze nerwowo-mięśniowe jest jeszcze niedojrzałe. Receptory presynaptyczne u noworodków i niemowląt cechują się czynnościową niewydolnością, natomiast receptor postsynaptyczny działa odmiennie niż u dorosłych [55]. Leki zwiotczające mają u tych dzieci większą objętość dystrybucji. Większe kompartmenty niż u dorosłych powodują, że taka sama dawka leku niedepolaryzującego w przeliczeniu na kilogram masy ciała daje mniejsze stężenie leku we krwi dziecka. Ponadto, ze względu na krótszy cykl pracy serca, obserwujemy szybszy początek działania leku. Do 3 roku życia środki zwiotczające mięśnie szkieletowe są szybciej metabolizowane i wydalane niż u dorosłych, dlatego w tej grupie wiekowej potrzebne jest użycie większych dawek [55].

W przeciwieństwie do dorosłych, u dzieci do intubacji nie zawsze podawany jest lek zwiotczający mięśnie szkieletowe. Możliwe jest zaintubowanie dziecka wyłącznie po zastosowaniu anestetyku dożylnego bądź po głębokiej wziewnej indukcji. Należy jednak pamiętać, że najlepsze warunki intubacyjne i najmniejszy uraz występują po podaniu leku zwiotczającego. Noworodki mają słabo rozwinięte mięśnie brzucha, dlatego nawet duże zabiegi w obrębie jamy brzusznej są możliwe do przeprowadzenia bez zwiotczenia mięśni szkieletowych. Wcześniaki nie wymagają zwiotczenia ani głębokiej sedacji w czasie wentylacji, ponieważ dopasowują się do respiratora, powinny być jednak intubowane z użyciem leków zwiotczających.

Niektóre sytuacje kliniczne, takie jak dziecko z pełnym żołądkiem, zabieg, którego przeprowadzenie wymaga zwiotczenia (np. neurochirurgiczny), ciężki stan dziecka (zwłaszcza przy hipowolemii, kiedy głęboka narkoza może spotęgować hipoksję) lub długi zabieg operacyjny, wymagają podania środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Działanie leków zwiotczających, eliminowanych zależnie od wątroby czy nerek, przedłuża się u wcześniaków,

noworodków i małych dzieci [55]. Warto również zaznaczyć, że u dzieci wekuronium i rokuronium są lekami długodziałającymi.

Dzieci mają mniejszą masę mięśniową i do ok. 6 r.ż. drżenie mięśniowe i mialgia występują rzadko po podaniu sukcylinylocholiny w tej grupie pacjentów. Natomiast częściej występuje u nich wzrost stężenia mioglobiny i kinazy kreatynowej w osoczu. Sukcynylocholina, z powodu występujących po niej działań niepożądanych, praktycznie nie jest już stosowana w anestezji dziecięcej. Noworodki wymagają podania podwójnej dawki sukcylinylocholiny na kilogram masy ciała, co nie skutkuje jednak szybszym początkiem działania. Niektóre choroby układu nerwowo-mięśniowego (np. dystrofia Duchenne'a) dają pierwsze objawy dopiero w wieku przedszkolnym, dlatego stosując sukcylinylocholinę u mniejszych dzieci należy brać pod uwagę możliwość użycia jej u niezdiagnozowanego dziecka. Są to główne argumenty przemawiające za ograniczeniem stosowania leku depolaryzującego u dzieci jedynie do wyjątkowych sytuacjach. Np. w sytuacji krytycznej, przy braku wkłucia obwodowego, dopuszczalne jest podane sukcylinylocholiny domięśniowo, w dawce 4 mg/kg, co powoduje w szybkim czasie rozluźnienie mięśni krtani [56].

Podając rokuronium u dzieci należy unikać płytkiej anestezji, ponieważ wstrzykiwanie tego leku jest bolesne i może doprowadzić do wystąpienia odruchów obronnych. Należy również pamiętać, że rokuronium u dzieci działa bardzo długo.

Miwakurium jest chętnie stosowany w anestezji dziecięcej z powodu krótkiego czasu działania (działa dwa razy krócej niż atrakurium). Możliwe jest podawanie miwakurium we wlewie ciągłym (0,5-1mg/kg/h), choć jest to obecnie rzadko stosowana praktyka. Miwakurium uwalnia histaminę, co może doprowadzić do spadków ciśnienia tętniczego, dlatego dawka intubacyjna (0,25 mg/kg) powinna być podzielona – tzw. „Divided Dose” (0,15 mg/kg początkowo, a po

20 sek. 0,1 mg/kg), aby uniknąć tego efektu. Tak jak przy sukcylinylocholinie, z powodu rozkładu przez pseudocholinesterazę, powinno się odczekać, zanim poda się kolejną dawkę miwakurium, aby móc określić zdolność pseudocholinesterazy do rozkładu leku. Niektórzy klinicyści stosują u dzieci jedynie miwakurium i tylko w jednej dawce do indukcji, natomiast dalsze zwiotczenie uzyskują poprzez głęboką anestezję anestetykiem wziewnym. Dopuszczalne i skuteczne jest również stosowanie sewofluranu z atrakurium do intubacji noworodków [57].

Noworodki i niemowlęta są grupą pacjentów, w której niepełny powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest szczególnie niebezpieczny. Wynika to z następujących przyczyn: zwiększone zapotrzebowanie na tlen, wąskie drogi oddechowe, niestabilna klatka piersiowa, mała objętość zalegająca płuc, niepełny rozwój mięśni oddechowych. Noworodki i małe dzieci potrzebują również mniejszej dawki neostygminy do odwrócenia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego niż dorośli. Natomiast sugammadeks został dopuszczony do odwracania umiarkowanego bloku nerwowo-mięśniowego tylko u dzieci powyżej 2 roku życia (w dawce 2 mg na kg masy ciała).

Zastosowanie leków zwiotczających w medycynie ratunkowej

Środki zwiotczające mięśnie są stałym elementem indukcji znieczulenia w stanie zagrożenia życia. Zalety i wady miorelaksacji w medycynie ratunkowej przedstawiono w tabeli VI.

RSI jest to powszechnie stosowany protokół szybkiej indukcji/intubacji zalecany u pacjentów urazowych i w innych przypadkach, w których zakładamy, że pacjent ma pełny żołądek. Celem takiego postępowania jest szybkie zabezpieczenie dróg oddechowych oraz uniknięcie aspiracji treści pokarmowej. Najważniejszym kryterium doboru środka

Tabela VI. Wady i zalety zwiotczenia mięśni w RSI

Table VI. Advantages and disadvantages of muscle relaxation in RSI

Zalety i wady zwiotczenia mięśni w RSI	
Zalety	Wady
Znaczna poprawa warunków intubacji Zmniejszenie zapotrzebowania na anestetyki dożylnie Unikanie wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego	W przypadku niepowodzenia intubacji: brak oddechu własnego i zagrożenie życia pacjenta Może dojść do sytuacji Can't ventilate, Can't intubate Działania niepożądane sukcylinylocholiny Wymaga specjalistycznego przeszkolenia

RSI=Rapid Sequence Induction

zwiotczającego w medycynie ratunkowej jest czas do uzyskania pełnego zwiotczenia. Klasyczny protokół RSI zakładał połączenie etomidatu (który najmniej obciąża układ krążenia) i sukcyntylocholiny (która ma szybki początek działania). Coraz częściej w krajach niemieckojęzycznych zastępuje się etomidat ketaminą S, połączoną ewentualnie z małą dawką propofolu. Przyczyniło się do tego odkrycie, że nawet jednorazowa dawka etomidatu powoduje supresję kory nadnerczy.

W 2015 roku ukazała się praca porównująca klasyczne RSI z nowym schematem: ketamina z fentanylem i rokuronium. Poddano analizie 274 przypadki pacjentów urazowych i zaobserwowano, że intubacja była łatwiejsza po zastosowaniu nowego protokołu oraz że ma on bardziej korzystny wpływ na bezpieczeństwo i parametry hemodynamiczne pacjenta [58]. W badaniu z 2019 roku stwierdzono, że stosowanie rokuronium w większej dawce zamiast sukcyntylocholiny może być bardziej korzystne, chociaż droższe w wielu sytuacjach klinicznych [59]. W badaniu z 2018 roku stwierdzono, że jeśli nie ma przeciwwskazań, sukcyntylocholina może być również stosowana jako środek zwiotczający mięśnie w RSI [60]. Badanie z 2019 roku, porównujące powodzenie intubacji w warunkach pozaszpitalnych z użyciem rokuronium (1,2 mg/kg) i sukcyntylocholiny (1 mg/kg) wykazało przewagę sukcyntylocholiny (79,4% vs. 74,6% powodzenie pierwszej intubacji), chociaż w grupie z lekiem depolaryzującym częściej występowało niedociśnienie i hipoksemia [61]. W kolejnym badaniu z 2018 roku zaobserwowano podobne wyniki skuteczności intubacji po zastosowaniu dawek sukcyntylocholiny i rokuronium opartych na rzeczywistej masie ciała [62]. W ostatnim czasie przeprowadzano badania nad zastosowaniem małej dawki rokuronium do protokołu szybkiej intubacji. Wykazano, że zmniejszenie dawki skutkuje znacznie gorszymi warunkami intubacji w porównaniu z konwencjonalną dawką rokuronium stosowaną do RSI, aczkolwiek użycie wideolaryngoskopu znacznie ułatwia przeprowadzenie intubacji w takich warunkach. Ponadto przy takim postępowaniu istnieje mniejsze ryzyko wystąpienia bloku resztkowego [63].

Protokół szybkiej indukcji znajduje zastosowanie także w położnictwie, kiedy ze wskazań pilnych trzeba przeprowadzić cięcie cesarskie. W takiej sytuacji nie zawsze istnieje możliwość przeprowadzenia znieczulenia podpajęczynówkowego i niekiedy zachodzi konieczność zastosowania znieczulenia ogólnego. Badania dotyczące stosowania sukcyntylocholiny

i rokuronium w pilnym cięciu cesarskim wykazały, że rokuronium daje lepsze warunki chirurgowi, jednak wiąże się z uzyskaniem przez dziecko mniejszej liczby punktów w skali APGAR [64].

Przyczyny nieprawidłowej interpretacji stanu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, farmakologii leków zwiotczających i odwracających ich działanie

Jednym z najczęstszych błędów podczas prowadzenia znieczulenia ogólnego z użyciem środków zwiotczających mięśnie szkieletowe jest niestosowanie monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Leki zwiotczające wykazują bardzo dużą różnorodność czasu działania, często zależną od producenta oraz stanu zdrowia pacjenta. Według aktualnych zaleceń powinno się odchodzić od klinicznej oceny stopnia zwiotczenia na rzecz monitoringu obiektywnego przyrządowego. Tylko takie postępowanie daje pewność wykluczenia bloku resztkowego. Blok resztkowy sam w sobie także jest często bagatelizowany przez lekarzy [65]. Istnieje przekonanie, że jest on niegroźny i występuje rzadko. Jest to mylne założenie, a ekstubacja pacjenta z TOF <0,9 zagraża wystąpieniem powikłań pooperacyjnych, takich jak niedotlenienie czy zapalenie płuc [66]. Konieczne wydaje się zaznaczenie, że odzyskanie oddechu własnego przez pacjenta nie jest równoznaczne z całkowitym powrotem przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Dlatego, aby zwiększyć bezpieczeństwo pacjenta, należy prowadzić obiektywne przyrządowe monitorowanie zwiotczenia.

Często spotyka się mylną interpretację klinicznego czasu działania leku zwiotczającego - DUR 25. Należy pamiętać, że jest to czas od podania środka zwiotczającego do ustąpienia wystarczającej blokady chirurgicznej, czyli do uzyskania TOF 0,25. Dla rokuronium i cisatrakurium wynosi on około 40 minut. Zdarza się natomiast, że czas klinicznego działania jest niepoprawnie utożsamiany z uzyskaniem TOF 0,9, co w rzeczywistości może nastąpić nawet po kilkudziesięciu minutach od zakończenia blokady chirurgicznej.

Innym błędem jest złe dopasowanie leku zwiotczającego do stopnia wydolności pacjenta. U pacjentów z niewydolnością nerek czy wątroby najlepszym środkiem zwiotczającym jest cisatrakurium, ponieważ jego metabolizm jest niezależny od wydolności narządów (eliminacja Hofmanna). Wbrew tej wiedzy, statystycz-

nie cisatrakurium jest zbyt rzadko stosowane w tej grupie pacjentów.

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe takie jak rokuronium, miwakurium, wekuronium, czy cisatrakurium, należy dawkować na idealną masę ciała (nawet u pacjentów bardzo otyłych), natomiast sukcynylocholina powinna być przeliczana na rzeczywistą masę ciała [67]. W przypadku rokuronium i wekuronium skuteczna dawka intubacyjna u kobiet jest mniejsza niż u mężczyzn z powodu względnie mniejszej masy mięśniowej [34,68]. Interesujące jest natomiast, że dawka sugammadeksu odwracająca przewodnictwo nerwowo-mięśniowe wyliczona zgodnie z idealną masą ciała u osób otyłych wydaje się być niewystarczająca do odwrócenia głębokiej i umiarkowanej blokady, natomiast obliczona zgodnie z idealną masą ciała plus 40% okazała się skuteczna w badaniu klinicznym [69].

Problematiczne może być także posługiwanie się miwakurium. Pomimo, że jest to najkrócej działający środek niedepolaryzujący, ma długi i nieprzewidywalny onset time, dlatego przy jego podawaniu należy brać pod uwagę możliwą konieczność długiego prowadzenia wentylacji ręcznej za pomocą maski twarzowej i worka. Tak jak przy sukcynylocholinie, po podaniu miwakurium przy niedoborze pseudocholinesterazy obserwuje się wydłużony czas działania leku.

Zdarza się, że lekarze w nieprawidłowy sposób stosują leki odwracające blokadę nerwowo-mięśniową. Istnieje zbyt mocne przekonanie o szybkim działaniu neostygminy, nie docenia się jednocześnie działań niepożądanych związanych z jej stosowaniem. Neostygmina bywa podawana za wcześnie, zwłaszcza przy krótkich zabiegach. Takie zbyt wczesne podanie leku może paradoksalnie przedłużyć blok. Prawidłowo neostygminę powinno podawać się przy TOF-Ratio>0,2, gdy pacjent zacznie oddychać lub gdy uzyskamy minimum 2 odpowiedzi w stymulacji TOF, a według innych źródeł najlepiej 3 [70]. Stosowanie neostygminy obarczone jest wieloma działaniami niepożądanymi, a podawanie dawki większej niż 60 ug/kg masy ciała powoduje znaczne zwiększenie efektów ubocznych i ze względu na efekt pułapowy mija się z celem. Jeżeli jest to możliwe, należy podawać sugammadeks, ponieważ odwraca on blok szybko, kompletnie i na każdym etapie zwiotczenia, a przy tym nie ma działania cholinergicznego [70].

Często spotyka się praktykę, w której po zastosowaniu sukcynylocholina podawane są duże dawki niedepolaryzującego środka zwiotczającego mięśnie

szkieletowe. Takie postępowanie powoduje znaczne wydłużenie blokady. Do takiego schematu wystarcza podanie 1/3 dawki intubacyjnej leku niedepolaryzującego, ponieważ wcześniejsze zastosowanie sukcynylocholina powoduje uwrażliwienie receptorów acetylocholinowych [71]. Należy również pamiętać, że lek niedepolaryzujący podaje się dopiero gdy uzyskamy pewność, że zwiotczenie wywołane sukcynylocholiną zaczyna ustępować.

W przypadku przedłużającego się działania środków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane w trakcie znieczulenia ogólnego, należy zawsze wziąć pod uwagę sytuacje kliniczne, które prowadzą do nasilenia zwiotczenia. Największe znaczenie mają tutaj anestetyki wziewne (z wyjątkiem podtlenku azotu), hipermagnezemia oraz hipotermia [72-74]. Inne czynniki, takie jak antybiotyki (aminoglikozydy, polimyksyny, polipeptydy, linkozaminy, metronidazol), leki znieczulenia przewodowego, antyarytmiki, antagoniści wapnia, diuretyki, lit, hypokaliemia, hypokalcemia oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej mają mniejsze znaczenie.

Do niedawna uznawano za zasadne stosowanie technik ułatwiających uzyskanie pożądanego stopnia zwiotczenia mięśni szkieletowych. Pierwszą techniką był priming, czyli podawanie małej dawki leku zwiotczającego przed podaniem reszty leku celem przyspieszenia efektu zwiotczenia. Zyskanie na czasie było jednak nieznaczne, a pacjenci po dawce początkowej odczuwali duszność, dlatego nie zaleca się już stosowania tej techniki [4,10]. W 2020 roku ukazała się praca odnosząca się do tematu zastosowania primingu celem zmniejszenia czasu bezdechu oraz ograniczenia wytwarzania aerozolu u pacjentów zakażonych COVID-19. Według obserwacji autorów, pomimo odpowiedniej preoksygenacji, po podaniu dawki początkowej 2 mg rokuronium u pacjentów obserwowano nagły, nieoczekiwany spadek saturacji krwi tętniczej tlenem [75]. Timing z kolei to podanie całej dawki miorelaksantu pacjentowi świadomemu, a dopiero później podanie anestetyku, co także ma skrócić okres oczekiwania na pełne zwiotczenie. Jednak i w tym przypadku pacjent, w pełni przytomny, odczuwa dyskomfort oraz duszność, dlatego należy odstąpić od praktykowania tej metody. Trzecią techniką była prekuraryzacja, czyli podanie małej dawki środka niedepolaryzującego przed podaniem sukcynylocholina celem zmniejszenia drżeń mięśniowych. Według ostatnich doniesień takie postępowanie jest

bezasadne, ponieważ wcześniejsze podanie leku nie-depolaryzującego osłabia działanie sukcylinylocholiny, wydłuża jej onset time, co wiąże się z koniecznością zwiększenia dawki środka depolaryzującego, dlatego powinno się odstąpić od stosowania tej techniki.

Pisząc o problemach, jakie występują przy stosowaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, należy wspomnieć o potencjalnych sytuacjach krytycznych i ich aspekcie klinicznym. Rzadką, ale bardzo groźną sytuacją mogącą wystąpić po podaniu środka zwiotczającego mięśnie szkieletowe jest niemożność prowadzenia wentylacji ani intubacji (can't ventilate, can't intubate). W przypadku zastosowania sukcylinylocholiny można w krótkim czasie spodziewać się samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. W przypadku użycia rokuronium sytuacja jest bardziej niebezpieczna, ponieważ podanie dawki intubacyjnej potrzebnej do RSI wiąże się ze znacznym wydłużeniem czasu działania blokady. W takiej sytuacji konieczne jest podanie dużej dawki sugammadeksu (16 mg/kg m.c.). Jednak większość lekarzy, nawet znających dawkowanie sugammadeksu w sytuacji can't ventilate, can't intubate, nie zdaje sobie sprawy z ilości czasu potrzebnego na przygotowanie takiej ilości leku. Np. dla dorosłego mężczyzny o średniej masie ciała (75 kg) należałoby przygotować 1200 mg sugammadeksu, czyli aż 6 ampulek. Z badań symulujących sytuację wyliczono, że średni czas od zaistnienia sytuacji krytycznej do podania sugammadeksu wynosił 6,7 minuty. Dodając do tego czas konieczny do zadziałania leku otrzymujemy opóźnienie mogące spowodować poważne następstwa [76]. Należy pamiętać o doniesieniach mówiących o tym, że zastosowanie sugammadeksu u kobiet w wieku prokreacyjnym może zmniejszyć skuteczność antykoncepcji hormonalnej, w związku z czym zaleca się stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych przez 7 dni po znieczuleniu ogólnym z zastosowaniem sugammadeksu [77]. Na podstawie doniesień z 2021 roku, u kobiet karmiących piersią, ciężarnych, w czasie cięć cesarskich wykonywanych w znieczuleniu ogólnym stosowanie sugammadeksu jest bezpieczne [77].

Nowości

W ostatnim czasie zsyntetyzowano nową grupę środków zwiotczających - chlorofumarany, do których należą: gantakurium, CW002 i CW011. Leki te charakteryzują się szybkim początkiem oraz średnim

lub krótkim czasem działania. Dodatkową ich zaletą jest możliwość szybkiego odwrócenia bloku poprzez podanie L-cysteiny, co nie jest obciążone skutkami ubocznymi jak po zastosowaniu inhibitorów cholinesterazy.

Gantakurium działa bardzo krótko i szybko, odznacza się szerokim marginesem bezpieczeństwa. Metabolizm tego nowego związku polega na chemicznej przemianie poprzez przyłączenie cysteiny w procesie szybkim oraz hydrolizę wrażliwą na pH w procesie wolnym. Jest to proces niezależny od stopnia wydolności narządów. Środek ten ma mniejszy potencjał uwalniania histaminy w porównaniu z miwakurium, natomiast właściwości nerwowo-mięśniowe są porównywalne z blokiem wywołanym sukcylinylocholimą, lecz bez charakterystycznych dla niej działań niepożądanych. Blok wywołany gantakurium szybko ustępuje samoistnie. Można także odwrócić go przez podanie cysteiny lub inhibitorów cholinesterazy. Co ważne, nie stwierdzono, aby L-cysteina wykazywała jakąkolwiek toksyczność.

CW002 działa średnio długo i ma strukturę podobną do gantakurium, a podanie go w bolusie nie powoduje znaczących działań niepożądanych. Działanie tego leku można szybko odwrócić podając L-cysteinę (choć brakuje badań na ludziach) lub inhibitor cholinesterazy, na przykład neostygmienę. Z kolei CW011 wolniej przyłącza cysteinę, zatem prawdopodobnie działa dłużej niż gantakurium. Jak dotąd brakuje jednak badań z zastosowaniem CW011 na ludziach. Blok nerwowo-mięśniowy wywołany podaniem CW011 można odwracać przez podanie L-cysteiny, co w badaniach na zwierzętach było bardziej skuteczne niż podanie inhibitora cholinesterazy.

W trakcie badań jest także nowy związek odwracający blok nerwowo-mięśniowy – calabadion [68]. Badania nad calabadionem 1 wykazały szybkie i zależne od dawki odwrócenie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego atrakurium i rokuronium bez wpływu na pracę serca, ciśnienie tętnicze czy pH. Calabadion 1 jest szybko eliminowany przez nerki. Calabadion 2 nieznacznie różni się od calabadionu 1 i wykazuje niemal 90-krotnie silniejsze powinowactwo do rokuronium niż sugammadeks. Struktura calabadionów pozwala na odwrócenie działania zwiotczającego nie tylko sterydowych, ale także benzyloizochinolinowych środków niedepolaryzujących [78].

Wnioski

- Środki zwiotczające odznaczają się dużą zmiennością osobniczą w zakresie działania, dlatego ich używanie zawsze powinno być monitorowane;
- kliniczny czas działania leku zwiotczającego DUR 25 jest to czas od podania środka zwiotczającego do ustąpienia wystarczającej blokady chirurgicznej, czyli do uzyskania TOF 25%;
- sukcyntylocholina - najszybszy czas działania, najlepsze warunki intubacyjne, najwięcej działań niepożądanych;
- rocuronium - szybki czas działania, alternatywa do szybkiej indukcji;
- miwakurium – lek niedepolaryzujący o najkrótszym czasie działania, długi onset time;
- atrakurium/cisatratrakurium - metabolizm organo-niezależny;
- nie zaleca się stosowania prekuraryzacji, primingu ani timingu;
- dzieci i dorośli w OIT powinni być poddawani zwiotczeniu jedynie w szczególnych, uzasadnio-

nych przypadkach;

- neostygmina może być zastosowana do odwrócenia blokady dopiero po uzyskaniu 2, a najlepiej 3 odpowiedzi skurczowych po stymulacji TOF;
- sugammadeks odwraca blokadę wywołaną rocuronium i wekuronium szybko i skutecznie na każdym etapie działania;
- w trakcie badań znajdują się nowe leki zwiotczające: gantakurium, CW002 i CW011 oraz leki odwracające blok: calabadiol i cysteina.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak / None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Paweł Radkowski

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Olsztynie
ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn

☎ (+48) 882 815 714

✉ pawelradkowski@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*, 1942;3:418-20.
2. Sokół-Kobielska E. Od kurary do esmeronu – czy to przepaść, czy tylko różnica? *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2/2005, s. 130-36
3. Miller R. Will succinylcholine ever disappear? *Anesth Analg*, 2004;98:1674-5.
4. Larsen R. *Anestezjologia* tom 1. Wyd. 11, red. A. Kübler. Edra Urban & Partner. 2020.
5. Linauskienė K, Grincevičienė G, Malinauskienė L, Blažienė A, Chomičienė A. Severe anaphylactic reaction to cisatracurium during anesthesia with cross-reactivity to atracurium. *Open Med (Wars)*. 2020; 5(1):384–6.
6. Nasser K, Arvin S. Effects of low-dose ketamine on succinylcholine-induced postoperative myalgia in outpatient surgeries: a randomized, double-blind study. *J Pain Res*. 2016;9:503-8.
7. Jahr M. *Kinderanesthesie*. München: Urban&Fisher; 2001.
8. Kyu Nam Kim, Kyo Sang Kim, Hoon Il Choi, Ji Seon Jeong, Hee-Jong Lee. Optimal precurarizing dose of rocuronium to decrease fasciculation and myalgia following succinylcholine administration. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66(6):451-6.
9. Kopman AF, Khan NA, Neuman GG. Precurarization and priming: a theoretical analysis of safety and timing. *Anesth Analg*. 2001;93(5):1253-6.
10. Mak PHK, Irwin MG. The effect of cisatracurium and rocuronium on cisatracurium precurarization and the priming principle. *J Clin Anesth*. 2004;16(2):83-7.
11. Milde AS, Motsch J. Medikamenteninteraktionen für den Anästhesisten. *Anaesthesist* 2003;52:839-59.
12. Kleinschmidt S, Ziegler S, Bauer C. Cholinesterasehemmer. Stellenwert in Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. *Anaesthesist* 2005;54:791-7.
13. Ciobotaru OR, Stoleriu G, Ciobotaru OC, Grigorovici A, Voinescu DC, Matei MN, Cobzaru RG, Manolache N, Lupu MN. Postanesthetic skin erythema due to succinylcholine versus atracurium. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020: 2368-2372.
14. Schaefer MS, Hammer M, Santer P, Grabitz SD, Patrocínio M, Althoff FC, Houle TT, Eikermann M, Kienbaum P. Succinylcholine and postoperative pulmonary complications: a retrospective cohort study using registry data from two hospital. *Br J Anaesth*. 2020; 125 (4): 629-636.
15. Tassonyi E, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Nemes R, Pongrácz A, Lengyel S, Fülesdi B. Reversal of Deep Pipecuronium-Induced Neuromuscular Block With Moderate Versus Standard Dose of Sugammadex: A Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. *Anesth Analg*.

- 2018;127(6):1344-50.
16. Abu Yazed MM, Ahmed SA, ORCID Icon. Comparison of vecuronium or rocuronium for rapid sequence induction in morbidly obese patients: a randomized study. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2020;36,Issue:105-11.
 17. Ramzy M, McAllister RK. Vecuronium. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Feb 7.
 18. Swaminathan AK, Mallemat H. Rocuronium Should Be the Default Paralytic in Rapid Sequence Intubation. *Ann Emerg Med* . 2018;71(3):397-8.
 19. Sauer M, Piel I, Haubner C, Richter G, Mann M, Nöldge-Schomburg G, Mencke T. Rocuronium is more hepatotoxic than succinylcholine in vitro. *Eur J Anaesthesiol* . 2017;34(9):623-7.
 20. Matsui M, Konishi J, Suzuki T, Sekijima C, Miyazawa N, Yamamoto S. Reversibility of Rocuronium-Induced Deep Neuromuscular Block with Sugammadex in Infants and Children—A Randomized Study. *Biol Pharm Bull* . 2019;1;42(10):1637-40.
 21. Couto M, Nunes C, Vide S, Amorim P, Mendes J. Rocuronium Continuous Infusion for Profound Neuromuscular Blockade: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Neuropharmacol* . Nov/Dec 2019;42(6):203-10.
 22. Aragón-Benedí C, Visiedo-Sánchez S, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Fernández-Liesia R, Martínez-Ubieto J. Study of Rocuronium-Sugammadex as an Alternative to Succinylcholine-Cisatracurium in Microlaryngeal Surgery. *Laryngoscope*. 2021;131(1):E212-18.
 23. Cavalcanti IL, Carvalho Braga EL, Verçosa N, Schanaider A, Barrucand L, de Boer HD, Vane L. Wpływ rokuronium, sugammadeksu i kompleksu rokuronium-sugammadeks na krzepnięcie u szczurów [Artykuł w języku portugalskim]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2020;70(6):635-41.
 24. Murata Y, Kawamoto S, Fukuda K. Rocuronium has a Suppressive Effect on Platelet Function via the P2Y12 Receptor Pathway In Vitro That Is Not Reversed by Sugammadex. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6399.
 25. Soukup J, Czeslick E, Bunk S, Clausen T, Menzel M, Radke J. Cisatracurium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. *Pharmakodynamik und Intubationsbedingungen unter Isofluranlächgas-Anaesthesie*. *Anaesthesist*, 1998;47:669-76.
 26. Kisor DF, Schmith VD. Clinical pharmacokinetics of cisatracurium besilate. *Clin Pharmacokinet*, 1999;36:27-40.
 27. Mellinghoff H, Diefenbach C. Die klinische Pharmakologie von Cisatracurium. *Anästhesist*, 1997;46:481-5.
 28. Strawbridge AD, Khanna NR, Hauser JM. Cisatracurium. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2020 Jul 10.
 29. Yabasin IB, Sanches JGP, Ibrahim MM, Huidan J, Williams W, Lu ZL, Wen Q. Cisatracurium Retards Cell Migration and Invasion Upon Upregulation of p53 and Inhibits the Aggressiveness of Colorectal Cancer. *Front Physiol* . 2018;9:941
 30. Lv W, Wang J, Zhang S. Effects of cisatracurium on epithelial-to-mesenchymal transition in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2019;18(5): 5325-31.
 31. Ni C, Li Y, Li Z, Tian L, Fu J, Wu K, Wang Y, Yao M. Cisatracurium stimulates testosterone synthesis in rat and mouse Leydig cells via nicotinic acetylcholine receptor. *J Cell Mol Med*. 2020 Dec;24(24):14184-94.
 32. Yang X, Ma W. Cisatracurium inhibits the proliferation, migration and invasion of breast cancer cells by regulating the expression of miR-3174. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2020;30;66(6):1-7.
 33. Cao Q, Tian X, Dong C, Bu H, Cheng Y. Effects of different doses of cisatracurium besilate on hemodynamics and postoperative cognitive function in patients undergoing radical resection of lung cancer. *Oncol Lett*. 2019;18(2):1761-6
 34. Adamus M, Gebrhelik T, Marek O. Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium. *Eur J Anaesthesiol*, 2008;25:589-95.
 35. Zhang C, Cao H, Wan ZG, Wang J. Prolonged neuromuscular block associated with cholinesterase deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13714.
 36. Zeng R et al. The efficacy and safety of mivacurium in pediatric patients. *BMC Anesthesiol*. 2017;17:58.
 37. Groseanu SA. Muskelrelaxation mit Mivacurium bei starren Bronchoskopien - Eine Alternative zu Succinylcholin? https://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/27700/1/Muskelrelaxation%20mit%20Mivacurium%20bei%20starren%20BRSK-Eine%20Alternative%20zu%20Succinylcholin_%20Groseanu.pdf
 38. Choi ES, Oh AY, Seo KS, Hwang JW, Ryu JH, Koo BW, Kim BG. Optimum dose of neostigmine to reverse shallow neuromuscular blockade with rocuronium and Cisatracurium. *Anaesthesia*. 2016 Apr;71(4):443-9.
 39. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth*, 2008;101:492-7.
 40. Kaufhold N, Schaller SJ, Stäuble CG, Baumüller E, Ulm K, Blobner M, Fink H. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.2. (SUNDRO20)†. *Br J Anaesth* . 2016;116(2):233-40.
 41. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, Ali NA, Sharshar T. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009;S299-S308.
 42. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08-abgelaufen.pdf
 43. Papazian L et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* . 2010;363(12):1107-16.
 44. Torbic H, Duggal A. Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome. *Review J Crit Care* 2019;49:179-84.
 45. Tarazan N et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: updated systematic review and meta-analysis

- of randomized trials. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8:61.
46. The National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;380(21):1997–2008.
 47. Moss M et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1997-2008
 48. Mefford B, Donaldson JC, Bissell BD. To Block or Not: Updates in Neuromuscular Blockade in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Review Ann Pharmacother.* 2020;54(9):899-906.
 49. Stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii w sprawie postępowania terapeutycznego u chorych z zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2 ftp://ftp.nfz-lodz.pl/Inne/zaproszenia/RO_stanowisko_COVID_19.pdf
 50. Sottile PD et al. An Observational Study of the Efficacy of Cisatracurium Compared with Vecuronium in Patients with or at Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(7):897–904.
 51. Griffiths MJD et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Resp Res.* 2019;6:e000420.
 52. Hraiech S et al. How to reduce cisatracurium consumption in ARDS patients: the TOF-ARDS study. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):79.
 53. Strachan J, Frise M. Life-threatening hyperkalaemia after succinylcholine. *Lancet.* 2020;395(10219):e9.
 54. Koekkoek WAC, Menger YA, van Zanten FJL, van Dijk D, van Zanten ARH. The effect of cisatracurium infusion on the energy expenditure of critically ill patients: an observational cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):32.
 55. Szreter T. Anestezjologia dziecięca. PZWL 1999; Warszawa. Farmakologia leków dożylnych.
 56. Warner DO. Intramuscular Succinylcholine and Laryngospasm. *Anesthesiology.* 2001;95(4):1039-40.
 57. Zhang B, Wang J, Li M, Qi F. Minimum Alveolar Concentration of Sevoflurane with Cisatracurium for Endotracheal Intubation in Neonates. *Med Sci Monit.* 2019;25:7982-8.
 58. Lyon RM et al. Significant modification of traditional rapid sequence induction improves safety and effectiveness of pre-hospital trauma. *Crit Care.* 2015;19(1):134.
 59. Fawcett WJ. Suxamethonium or rocuronium for rapid sequence induction of anaesthesia? *BJA Educ.* 2019;19(12): 80-2.
 60. Eichelsbacher C, Ilper H, Noppens R, Hinkelbein J, Loop T. Rapid sequence induction and intubation in patients with risk of aspiration: Recommendations for action for practical management of anaesthesia. *Anaesthesist.* 2018;67(8):568-83.
 61. Guihard B et al. Effect of Rocuronium vs Succinylcholine on Endotracheal Intubation Success Rate Among Patients Undergoing Out-of-Hospital Rapid Sequence Intubation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(23):2303-12.
 62. April MD, Arana A, Pallin DJ, Schauer SG, Fantegrossi A, Fernandez J, Maddry JK, Summers SM, Antonacci MA, Brown CA, NEAR Investigators. Emergency Department Intubation Success With Succinylcholine Versus Rocuronium: A National Emergency Airway Registry Study. *Ann Emerg Med.* 2018;72(6):645-53.
 63. Sung-Mi Ji, Jeong-Gug Lee, Seok Won Kim, Hyungseok Seo, Bong-Jae Lee. The effect of low-dose rocuronium on rapid tracheal intubation using a video laryngoscope A randomized double blind controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 7(22):e10921.
 64. Bláha J, Nosková P, Hlinecká K, Krakovská V, Fundová V, Bartošová T, Michálek P, Strítěský M. Surgical conditions with rocuronium versus suxamethonium in cesarean section: a randomized trial. *Int J Obstet Anesth* 2020;41:14-21.
 65. STEWART PA et al. The Impact of Residual Neuromuscular Blockade, Oversedation and Hypothermia on Adverse Respiratory Events in a Postanesthetic Care Unit: A prospective Study of Prevalence, Predictors, and Outcomes. *Anesth Analg* 2016;4:859-68.
 66. Bulka CM, Terekhov MA, Matin BJ, Dmochowski RR, Hayes RM, Ehrenfeld JM. Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents, Reversal and Risk of Postoperative Pneumonia. *Anesthesiology* 2016;125:647-55.
 67. Gaszyński T, Możański M. Zalecenia dotyczące opieki okołoperacyjnej i znieczulenia (w tym znieczulenia nisko i bezopioiowego) u pacjenta otęłego. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2016;10:67-77
 68. Zoremba N, Schälte G, Bruells C, Pühringer FK. Update Muskelrelaxation. Was kommt nach Succinylcholin, Rocuronium und Sugammadex? *Anaesthesist* 2017;66:353-9.
 69. Schmartz D, Guerci P, Fuchs-Buder T. Sugammadex dosing in bariatric patients. *Anesthesiology* 2013;118(3):754.
 70. Fuchs-Buder T. Neostigmine: Timing and dosing in 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35(4):245-7.
 71. Cammu G. Interactions of neuromuscular blocking drugs. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2001;52(4):357-63.
 72. Heier T, Caldwell JE. Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesiology* 2006;104:1070-80.
 73. Ortiz-Gomez J, Peraz-Bados J. The effect of anesthetic technique on recovery from neuromuscular blockade with cisatracurium. *Rev Esp Anaesthesiol Reanim* 2001;48:117-21.
 74. Ghoneim MM, Long JP. The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1970;32:23-6.
 75. Hoshijima H, Nagasaka H, Ozaki M, Komiyama K, Mieda T, Nakamura C, Doi K. Rocuronium priming for tracheal intubation in COVID-19 patients. *Anaesth Rep.* 2020;3(2):98-100.
 76. Malec M. Sugammadex: rewolucja w anestezjologii. *Farm Pol,* 2019;75(6):311-6
 77. Richardson MG et al. Sugammadex bei Schwangeren und bei Frauen im gebärfähigen Alter - ein Review. *Anesth Analg* 2020;130:1628-37
 78. de Boer HD, Carlos RV. New Drug Developments for Neuromuscular Blockade and Reversal: Gantacurium, CW002, CW011, and Calabadiol. *Curr Anesthesiol Rep.* 2018;8(2):119-24.