Sugammadeks: rewolucja w anestezjologii

Mirosław Malec

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Mirosław Malec, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań, e-mail: miroslawmalec90@gmail.com

Wstęp

Środki zwiotczające mięśnie są stosowane rutynowo na całym świecie w ramach nowoczesnej koncepcji zrównoważonego znieczulenia. Głównym ich zastosowaniem w okresie śródoperacyjnym jest ułatwienie intubacji dotchawiczej podczas rutynowego i szybkiego wprowadzania do znieczulenia ogólnego. Używane są także w celu wywołania zwiócenia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych. Można je zaklasyfikować jako środki depolaryzujące (np. sukcynylocholina) i niedepolaryzujące środki zwiotczające (o budowie steroidowej i pochodnych benzyloizocholiny). Pomimo iż niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie mają bardzo mało działań niepożądanych (głównie reakcje alergiczne), znany jest problem resztkowego bloku nerwowo-mięśniowego po zakończeniu operacji (u 5-9% pacjentów), określanej również jako pooperacyjna resztkowa kuraryzacja. Może ona doprowadzić do niewydolności oddechowej, upośledzonej czynności górnych dróg oddechowych, a w konsekwencji do ryzyka pooperacyjnych powikłań płucnych [1, 2].

Anestezjolodzy przez lata mieli do dyspozycji kilka możliwości w celu uniknięcia pooperacyjnej resztkowej kuraryzacji i jej powikłań:

1. Rezygnacja z używania środków zwiotczających mięśnie, która jednak nie była stosowana ze względu na utrudnienie dotchawiczej intubacji, ryzyko jatrogennego urazu krtani i chrapania pooperacyjnego [3].
2. Odczekanie, aż środek zwiotczający mięśnie zostanie zmetabolizowany, a blokada nerwowo-mięśniowa i funkcja mięśni spontanicznie przywrócona. Problemem jest tutaj różny czas działania środków zwiotczających mięśnie, jak i istnienie ogromnych różnic międzysobniczych w szybkości metabolizmu tych leków [4].

Sugammadex: revolution in anesthesiology • Sugammadex is the first clinical representative of a new class of drugs that has revolutionized anesthesiology. Selectively binds non-depolarizing muscle relaxants, thus reversing their effects. Due to its binding to rocuronium in a ratio of 1:1 it is able to reverse any depth of the neuromuscular block. To date, it has been approved for use in adult patients and children aged 2 years. Since the approval in Europe, Japan, and Australia, further information is available on its use in different patient populations and diseases. Due to the pharmacodynamic profile, sugammadex in combination with rocuronium can potentially replace succinylcholine as the "golden standard" of muscle relaxant for the rapid induction of anesthesia. The use of rocuronium, with the possibility of reversing its action with sugammadex, appears to be safe in patients with neuromuscular disorders, e.g., *myasthenia gravis*.

Keywords: sugammadex, neuromuscular blockade, anesthesiology.

© Farm Pol, 2019, 75(6): 311-316

3. Wykorzystanie środków odwracających działanie leków zwiotczających za pomocą inhibitorów acetylocholinoesterazy, np. neostygminy. Antagonizm ten ma jednak pewne wady:
 - a. działają one pośrednio, podwyższając stężenie acetylocholiny w połączeniu nerwowo-mięśniowym, a to zwiększa szansę na usunięcie środka zwiotczającego mięśnie z receptora acetylocholiny. Inhibitory acetylocholinoesterazy można zatem stosować tylko wtedy, gdy funkcja nerwowo-mięśniowa została przywrócona do pewnego stopnia;
 - b. inhibitory acetylocholinoesterazy działają nie tylko w połączeniu nerwowo-mięśniowym, ale także w układzie przywspółczulnym, powodując liczne działania niepożądane, np. bradykardię. W związku z tym często łączy się je z lekami parasympatykolitycznymi (np. atropiną) [5].

Idealny środek odwracający blokadę nerwowo-mięśniową powinien mieć szybki początek działania, być skuteczny w dowolnym momencie operacji, zapewniać pełne odwrócenie bloku zarówno w przypadku lekkiej, jak i głębokiej blokady. Powinien mieć dłuższy okres półtrwania niż leki zwiotczające mięśnie, a także nie powinien mieć żadnych skutków ubocznych. Nie wynaleziono jeszcze idealnego środka odwracającego, ale sugammadeks jest bliski idealowi. W przeciwieństwie do inhibitorów acetylocholinoesterazy, odwraca blokadę nerwowo-mięśniową szybko i skutecznie. Ponadto, sugammadeks nie wywołuje niekorzystnych efektów muskarynowych (np. zwiększonej potliwości, ślinotoku, łzawienia, biegunki, nudności, spadku ciśnienia tętniczego, zwężenia źrenic). Z tego względu sugammadeks stosowany jest w wielu krajach jako nowy środek odwracający blok nerwowo-mięśniowy wywołany przez steroidowe środki zwiotczające. Sugammadeks został dopuszczony do użytku klinicznego w Europie w 2008 r., natomiast Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziło go w 2015 r. [6, 7].

Budowa chemiczna

Sugammadeks jest organicznym związkiem chemicznym, półsyntetyczną pochodną γ -cyklodekstryny (**rycina 1**). Jest on pierwszym związkiem z nowej grupy leków selektywnie wiążących środków rozluźniających (ang. *selective relaxant binding agent*, SRBA). Angielska nazwa *sugammadex* pochodzi ze złożenia fragmentów dwóch słów: *su-* – od *sugar*

(cukier), *-gammadex* – od *gamma-cyclodextrin* (γ -cyklodekstryna). Najczęściej spotykane są cyklodekstryny α -, β -, i γ . Są one cyklicznymi jednostkami merów D-glukozy połączonych wiązaniami 1,4-glikozydowymi. W porównaniu z α - i β -cyklodekstryną, γ -cyklodekstryna wykazuje korzystniejsze właściwości pod względem rozpuszczalności w wodzie i biodostępności. Wynika to z najmniejszych oddziaływań między grupami hydroksylowymi sąsiednich jednostek glukozowych [8].

W celu lepszego dopasowania sztywnych cząsteczek aminosteroidów zwiotczających mięśnie (np. rokuronium) do jamy γ -cyklodekstryny, została ona zmodyfikowana poprzez dodanie ośmiu łańcuchów bocznych prowadzących do jej wydłużenia. Ta modyfikacja umożliwiła lepsze umieszczenie czterech hydrofobowych pierścieni steroidowych rokuronium w hydrofobowej jamie. Ponadto, dodanie ujemnie naładowanych grup karboksylowych na końcu ośmiu łańcuchów bocznych służyło dwóm celom. Po pierwsze, siły odpychające ujemne ładunki chronią łańcuch boczny kwasu propionowego przed zdeformowaniem, co umożliwia pozostawienie otwartej przestrzeni wewnątrz cząsteczki i utrzymanie jej integralności strukturalnej. Po drugie, dodanie tych ujemnie naładowanych grup karboksylowych zwiększa siłę wiązania elektrostatycznego z dodatnio naładowanym czwartorzędowym azotem rokuronium. Trójwymiarowa struktura sugammadeksu przypomina wydrążony, skrócony stożek (**rycina 2**). Sugammadeks wykazuje największe powinowactwo do rokuronium, natomiast do wekuronium jest ono

Rycina 1. Sugammadeks – wzór strukturalny [9].
Figure 1. Sugammadex – structural formula [9].

Rycina 2. Trójwymiarowa struktura sugammadeksu [11].
Figure 2. Three-dimensional structure of sugammadex [11].

2,5 razy mniejsze. Jedna cząsteczka sugammadeksu wiąże niekowalencyjnie jedną cząsteczkę steroidowego środka zwiotczającego mięśnie. Nie wykazuje on powinowactwa do innych leków zwiotczających, takich jak suksynylocholina, atrakurium czy cisatrakurium [9, 10].

Farmakokinetyka

Po dożylnym podaniu, sugammadeks natychmiast wiąże wolne cząsteczki rokuronium w osoczu. Powoduje to wytworzenie gradientu stężeń, który przesuwając rokuronium z kompartmentu obwodowego (w tym z połączeń nerwowo-mięśniowych) w kierunku kompartmentu centralnego, gdzie w mechanizmie enkapsulacji jest wiązany przez sugammadeks. W wyniku tego następuje szybkie przywrócenie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i funkcjonowanie mięśni [9, 10].

W zakresie dawek od 0,1 do 16 mg/kg farmakokinetyka sugammadeksu wykazuje zależność liniową zależną od dawki. Okres półtrwania sugammadeksu w fazie eliminacji wynosi około 100–150 minut. Nie jest on metabolizowany w organizmie i jest prawie w 100% wydalany drogą nerkową. Związek jest szybko wydalany z organizmu: badanie z użyciem sugammadeksu znakowanego radioaktywnie wykazało, że u zdrowych ochotników 70% dawki zostało wydalone w ciągu 6 godzin, a ponad 90% w ciągu 24 godzin [12]. Inne dane sugerują usunięcie leku w przedziale 59–80% w ciągu 24 godzin [10]. Warto zauważyć, że w obecności sugammadeksu, wątrobowa biotransformacja i końcowe wydalanie rokuronium z żółcią zmienia się na wydalanie drogą nerkową (niezależną od wątroby). Należy zatem zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z niewydolnością nerek. Pomimo iż sugammadeks u nich działa tak samo skutecznie jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (mechanizm działania sugammadeksu nie jest zależny od perfuzji nerkowej) [13], to tylko 29% cząsteczek kompleksu sugammadeks-rokuronium jest usuwanych w ciągu 72 godzin u osób z końcową niewydolnością nerek [14]. Nie zaleca się stosowania sugammadeksu u pacjentów z niewielkim klirensiem kreatyniny (<30 ml/min) lub wymagających dializy, ponieważ nie ma wystarczających badań potwierdzających bezpieczeństwo jego stosowania u tych osób [15].

Określone grupy pacjentów

Dzieci

W zależności od wieku, u dzieci wykazano dużą zmienność w odpowiedzi na środki zwiotczające mięśnie, a także na czas powrotu do pełnej funkcji mięśni po zablokowaniu nerwowo-mięśniowym.

Obecnie w literaturze dostępnych jest niewiele danych o stosowaniu sugammadeksu u niemowląt i dzieci. Wynika to głównie z trudności w uzyskaniu zgody rodziców dzieci na przeprowadzenie badań. Jak dotąd sugammadeks został zatwierdzony dla odwrócenia umiarkowanego bloku nerwowo-mięśniowego, tylko u dzieci w wieku powyżej 2 lat w dawce 2 mg/kg masy ciała [16, 17].

Starsi

W kilku badaniach podjęto próbę wyjaśnienia zmian w skuteczności i farmakokinetyce sugammadeksu u pacjentów w podeszłym wieku. Ogólnie rzecz biorąc, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat czas powrotu do pełnej funkcji mięśni został wydłużony z 2 do 4 minut. Jest to jednak nadal czas uważany za wystarczający. W związku z tym nie wydano nowych zaleceń dotyczących dawek u tych pacjentów. Trwa jednak dyskusja, czy wydłużony czas odwrócenia blokady wynika z mniejszej pojemności minutowej serca [18, 19].

Otyli

U pacjentów otyłych dawkę rokuronium oblicza się na idealną masę ciała, natomiast dawkowanie sugammadeksu zaleca się zgodnie z rzeczywistą masą ciała. Co ciekawe, dawka sugammadeksu obliczona zgodnie z idealną masą ciała wydaje się być niewystarczająca do odwrócenia głębokiej i umiarkowanej blokady nerwowo-mięśniowej u chorych otyłych. Natomiast dawka obliczona zgodnie z idealną masą ciała +40% okazała się skuteczna w badaniu klinicznym (średni czas odwrócenia 2 minuty). W chwili obecnej nie ma dokładnych wytycznych dotyczących optymalnego dawkowania sugammadeksu u pacjentów otyłych. Zalecane jest u nich monitorowanie blokady nerwowo-mięśniowej, ponieważ u pacjentów otyłych otrzymujących nieodpowiednie dawki sugammadeksu, ponowne jej wystąpienie jest możliwe [20–22].

Ciąża i karmienie piersią

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania sugammadeksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnych bezpośrednich ani pośrednich negatywnych skutków ubocznych dla płodu, porodu i rozwoju pourodzeniowego.

Nie wiadomo czy sugammadeks przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały pewien stopień przenikania, jednak doustne wchłanianie sugammadeksu jest małe i nie ma wpływu na dziecko. W związku z tym lek ten jest uważany za bezpieczny w stosowaniu u kobiet karmiących piersią [23].

Specyficzne wskazania

Sugammadeks jako środek w leczeniu reakcji alergicznej na rokuronium

Reakcja alergiczna na rokuronium jest jedną z najczęstszych przyczyn reakcji anafilaktycznych w znieczuleniu. Kliniczne objawy alergii obejmują zaczerwienienie skóry, a nawet zatrzymanie krążenia i potrzebę przeprowadzenia resuscytacji. Częściej występuje ona u kobiet (4:1) [24]. Ponieważ sugammadeks wiąże się z rokuronium, spekulowano, że może być stosowany w reakcji alergicznej na rokuronium, w celu złagodzenia kaskady reakcji alergicznej. W kilku badaniach udowodniono, że enkapsulacja rokuronium, poprzez tworzenie kompleksu sugammadeks-rokuronium, powoduje że epitop cząsteczki rokuronium, który wywołuje indukcję reakcji alergicznej jest ukryty i tym samym reakcja anafilaktyczna jest zatrzymywana [25]. Istnieją jednak wątpliwości, czy po aktywacji kaskady alergicznej i komórek tucznych odstawienie rokuronium może zatrzymać reakcję anafilaktyczną. Chociaż w modelu zwierzęcym sugammadeks zmniejszał degranulację i liczbę komórek tucznych, nie powstrzymywał on jednak reakcji alergicznej wywołanej przez rokuronium w modelu skórny. Taki sam efekt otrzymano w badaniu krwi trzech pacjentów, którzy byli uczuleni na rokuronium [26].

Dostępne są tylko opisy przypadków leczenia reakcji anafilaktycznej sugammadeksem, wywołanej przez rokuronium. Opublikowano sześć doniesień na temat pacjentów płci żeńskiej, u których wykazano natychmiastowy i pozytywny wpływ sugammadeksu na indukowaną przez rokuronium reakcję alergiczną. Istnieje również opis przypadku innej pacjentki, u której nastąpiła nagle poprawa bez zastosowania sugammadeksu [27]. Spekuluje się, że pozytywnym działaniem sugammadeksu może być nieimmunologiczny wpływ na obciążenie wstępne i następne serca, wtórnie prowadzące do wznowienia napięcia mięśniowego. W związku z tym, że pacjenci otrzymywali standardowe leczenie anafilaktyczne, trudno jest rozróżnić indywidualne działanie tych leków. Randomizowane badania nie są możliwe, dlatego dalsze opisy przypadków i badania przedkliniczne mogą być pomocne w wyjaśnieniu skutków i mechanizmów leżących u ich podstaw [28].

Podsumowując, jeśli sugammadeks miałby być uznany za opcję terapeutyczną w przypadku ciężkiej reakcji alergicznej na rokuronium, należy podać go wcześniej i w dużej dawce 16 mg/kg [29].

Szybka indukcja znieczulenia (RSI) i sytuacja „nie można intubować, nie można wentylować”

Do tej pory sukcynylocholina była „złotym standardem” zwiotczającym mięśnie, stosowanym do szybkiej indukcji znieczulenia, ze względu na szybki początek i krótki czas działania. Jednakże sukcynylocholina ma liczne przeciwwskazania i działania niepożądane, m.in. hiperkaliemia, bóle mięśni i rhabdomyoliza. Wykazano, że rokuronium może stanowić alternatywę do sukcynylocholiny, przy identycznych warunkach intubacji, gdy jest stosowany w odpowiednich dawkach (1,2 mg/kg). Wadą zastosowania trzy- do czterokrotnej efektywnej dawki (ED95) rokuronium jest długi czas działania, który mógłby potencjalnie zagrozić pacjentowi w sytuacji „nie można intubować, nie można wentylować”. W kilku badaniach wykazano, że połączenie rokuronium-sugammadeks działa tak szybko jak sukcynylocholina w odniesieniu do początku i powrotu do pełnej funkcji mięśni [30, 31].

W czasie stosowania dużych dawek rokuronium w RSI i potrzebie natychmiastowego odwrócenia blokady za pomocą sugammadeksu, ważne jest, aby personel anestezjologiczny był odpowiednio przeszkolony w zakresie obliczania dawek sugammadeksu [32]. Ze względu na wysokie koszty, w niektórych instytucjach fiołki leku przechowywane są w niedostępnych miejscach, przez co nie możliwe jest natychmiastowe zniesienie blokady. Zostało to potwierdzone przez badanie symulujące sytuację „nie można intubować, nie można wentylować” na manekinie. Pokazało, że odpowiednia dawka sugammadeksu w sytuacjach zagrożenia była trudna do obliczenia dla zespołu anestezjologicznego i prowadziła do opóźnienia w podaniu leku średnio o 6,7 minuty. W takiej sytuacji czas jest bardzo ważny, gdyż bez sugammadeksu zniesienie blokady po zastosowaniu rokuronium nie następuje natychmiast [33–35]. Z powodu niedotlenienia i niemożności wentylowania znieczulonego pacjenta mogą wystąpić poważne skutki zagrażające życiu. Z klinicznego punktu widzenia należy zawsze pamiętać, że unikanie sytuacji „nie można intubować, nie można wentylować”, powinno być głównym celem każdego anestezjologa [36, 37].

Cesarskie cięcie

W przypadku znieczulenia pacjentów poddawanych cesarskiemu cięciu stosuje się RSI. Rokuronium zastosowane w dawce 1,2 mg/kg w celu ułatwienia intubacji jest równie skuteczne jak 1 mg/kg sukcynylocholiny. Rokuronium nie wykazuje negatywnego wpływu na noworodki. Sugammadeks wykorzystany do odwrócenia bloku

nerwowo-mięśniowego zostanie podany po urodzeniu dziecka, w związku z powyższym nie będzie oddziałował negatywnie na noworodka. Jak dotąd zostały opisane trzy przypadki cesarskiego cięcia z zastosowaniem kombinacji rocuronium-sugammadex zamiast sukcynylocholino. Wydaje się zatem, że jest to możliwa alternatywa, która powinna zostać dokładniej zbadana [38].

Terapia elektrowstrząsami

Terapia elektrowstrząsami (ECT) jest kolejnym wskazaniem do stosowania RSI. Znieczulenie ogólne z całkowitym rozluźnieniem mięśni jest obowiązujące w przypadku ECT, jednakże sesja terapeutyczna trwa tylko kilka minut. Sukcynylocholina jest korzystnym środkiem zwiotczającym mięśnie w przypadku ECT. Jednakże połączenie rocuronium i sugammadexu jest obiecującą alternatywą kliniczną. Jednośrodkowe badanie wykazało skuteczność zastosowania sugammadexu w dawce 8 mg/kg pod koniec sesji terapeutycznej i przyspieszyło czas powrotu do pełnej funkcji mięśni w porównaniu z sukcynylocholiną [39].

Myasthenia gravis i inne miopatie

Stosowanie leków zwiotczających mięśnie u pacjentów z chorobami mięśniowymi i nerwowo-mięśniowymi jest trudne ze względu na zmienioną wrażliwość na środki zwiotczające mięśnie i występujące osłabienie mięśni spowodowane miopatią. Utrudniona jest także możliwość zastosowania inhibitorów acetylocholinoesterazy jako leku odwracającego blok nerwowo-mięśniowy. Pomimo tego, nie należy unikać środków zwiotczających mięśnie u tych pacjentów, jeśli wymagają oni intubacji dotchawiczej. Nowa strategia odwrócenia działania leków zwiotczających mięśnie za pomocą sugammadexu wydaje się być bezpieczną i niezawodną opcją u tych pacjentów. Opisano sześć przypadków pacjentów cierpiących na *myasthenia gravis* dokumentujących skuteczne zastosowanie sugammadexu. W przypadku innych rzadkich chorób mięśni, takich jak zapalenie skórno-mięśniowe, dystrofia Duchenne'a, dystrofia miotoniczna, rdzeniowy zanik mięśniowy i stwardnienie zanikowe boczne, udokumentowano 90 przypadków pomyślnego odwrócenia działania rocuronium za pomocą sugammadexu, dzięki czemu funkcja mięśni została szybko przywrócona [40].

Podsumowanie

Sugammadex jest silnym, szybkim i bezpiecznym środkiem odwracającym działanie aminosteroidowych leków zwiotczających mięśnie. Zrewolucjonizował on sposób, w jaki anestezjologzy

myślą o odwracaniu działania leków zwiotczających. Dzięki niemu możliwe będzie kontrolowanie procesu znieczulenia w czasie zabiegów. Możliwa stanie się także eliminacja sukcynylocholino z praktyki klinicznej. Jednak cena leku na obecną chwilę powoduje ograniczone zastosowanie w znieczuleniu.

Otrzymano: 2019.06.14 · Zaakceptowano: 2019.06.19

Piśmiennictwo

- Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Greenberg S.B., Avram M.J., Vender J.S.: Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2008 Jul, 107(1): 130-137.
- Eikermann M., Blobner M., Groeben H., Rex C., Grote T., Neuhäuser M. et al.: Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg.* 2006 Mar, 102(3): 937-942.
- Combes X., Andriamifidy L., Dufresne E., Suen P., Sauvat S., Scherrer E. et al.: Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth.* 2007 Aug, 99(2): 276-281.
- Debaene B., Plaud B., Dilly M-P., Donati F.: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology.* 2003 May, 98(5): 1042-1048.
- Won Y.J., Lim B.G., Lee D.K., Kim H., Kong M.H., Lee I.O.: Sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in pediatric patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Aug 26 [cited 2018 Sep 8]; 95(34). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400339/>.
- de Boer H.D., van Egmond J., Driessen J.J., Booij L.H.D.: Update on the management of neuromuscular block: focus on sugammadex. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007, 3(5): 539-544.
- Herring W.J., Woo T., Assaid C.A., Lupinacci R.J., Blobner M. et al.: Sugammadex efficacy for reversal of rocuronium- and vecuronium-induced neuromuscular blockade: A pooled analysis of 26 studies. *J Clin Anesth.* 2017 Sep, 41: 84-91.
- Bom A., Hope F., Rutherford S., Thomson K.: Preclinical pharmacology of sugammadex. *J Crit Care.* 2009 Mar, 24(1): 29-35.
- Nag K., Singh D.R., Shetti A.N., Kumar H., Sivashanmugam T., Parthasarathy S.: Sugammadex: A revolutionary drug in neuromuscular pharmacology. *Anesth Essays Res.* 2013, 7(3): 302-306.
- Akha A.S., Rosa J., Jahr J.S., Li A., Kiai K.: Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents, pharmacology, clinical development, and future directions. *Anesthesiol Clin.* 2010 Dec, 28(4): 691-708.
- Sugammadex. In: Wikipedia, wolna encyklopedia [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 8]. Available from: <https://pl.wikipedia.org/w/index.php?title=Sugammadex&oldid=53200205>
- Peeters P., Passier P., Smeets J., Zwiers A., de Zwart M., van de Wetering-Krebbers S. et al.: Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharm Drug Dispos.* 2011 Apr, 32(3): 159-167.
- Staals L.M., de Boer H.D., van Egmond J., Hope F., van de Pol F., Bom A.H. et al.: Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by sugammadex is independent of renal perfusion in anesthetized cats. *J Anesth.* 2011 Apr, 25(2): 241-246.
- Staals L.M., Snoeck M.M.J., Driessen J.J., van Hamersvelt H.W., Flockton E.A., van den Heuvel M.W. et al.: Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth.* 2010 Jan, 104(1): 31-39.
- Cammu G., Van Vlem B., van den Heuvel M., Stet L., el Galta R., Eloot S. et al.: Dialysability of sugammadex and its complex with rocuronium in intensive care patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth.* 2012 Sep, 109(3): 382-390.
- Meretoja O.A.: Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Paediatr Anaesth.* 2010 Jul, 20(7): 591-604.
- Plaud B., Meretoja O., Hofmockel R., Raft J., Stoddart P.A., van Kuijk J.H.M. et al.: Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology.* 2009 Feb, 110(2): 284-294.

18. Yoshida F., Suzuki T., Kashiwai A., Furuya T., Konishi J., Ogawa S.: Correlation between cardiac output and reversibility of rocuronium-induced moderate neuromuscular block with sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Jan, 56(1): 83–87.
19. Kadoi Y., Nishida A., Saito S.: Recovery time after sugammadex reversal of rocuronium-induced muscle relaxation for electroconvulsive therapy is independent of cardiac output in both young and elderly patients. *J ECT*. 2013 Mar, 29(1): 33–36.
20. Meyhoff C.S., Lund J., Jenstrup M.T., Claudius C., Sørensen A.M., Viby-Mogensen J. et al.: Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? *Anesth Analg*. 2009 Sep, 109(3): 787–792.
21. Llauradó S., Sabaté A., Ferreres E., Camprubí I., Cabrera A.: Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology*. 2012 Jul, 117(1): 93–98.
22. Schmartz D., Guerri P., Fuchs-Buder T.: Sugammadex dosing in bariatric patients. *Anesthesiology* 2013 Mar, 118(3): 754.
23. Schaller S.J., Fink H.: Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid*. 2013, 8: 57–67.
24. Baldo B.A., McDonnell N.J., Pham N.H.: Drug-specific cyclodextrins with emphasis on sugammadex, the neuromuscular blocker rocuronium and perioperative anaphylaxis: implications for drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2011 Dec, 41(12): 1663–1678.
25. Clarke R.C., Sadleir P.H.M., Platt P.R.: The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium: evidence from a cutaneous model. *Anaesthesia*. 2012 Mar, 67(3): 266–273.
26. Tomak Y., Yilmaz A., Bostan H., Tümkaya L., Altuner D., Kalkan Y. et al.: Effects of sugammadex and rocuronium mast cell number and degranulation in rat liver. *Anaesthesia*. 2012 Oct, 67(10): 1101–1104.
27. Barthel F., Stojeba N., Lyons G., Biermann C., Diemunsch P.: Sugammadex in rocuronium anaphylaxis: dose matters. *Br J Anaesth*. 2012 Oct, 109(4): 646–647.
28. Desgranges F.-P., Desebbe O.: Plethysmographic variability index: everywhere for everyone? *Anaesthesia* 2012 Oct, 67(10): 1175–1176; author reply 1176–1177.
29. McDonnell N.J., Pavy T.J.G., Green L.K., Platt P.R.: Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth*. 2011 Feb, 106(2): 199–201.
30. McCahon R.: Role of sugammadex in rapid sequence induction and intubation. *Br J Anaesth*. 2012 Jul, 109(1): 123; author reply 123–124.
31. Sørensen M.K., Bretlau C., Gätke M.R., Sørensen A.M., Rasmussen L.S.: Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2012 Apr, 108(4): 682–689.
32. Abrishami A., Ho J., Wong J., Yin L., Chung F.: Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7, (4): CD007362.
33. Bisschops M.M.A., Holleman C., Huitink J.M.: Can sugammadex save a patient in a simulated 'cannot intubate, cannot ventilate' situation? *Anaesthesia*. 2010 Sep, 65(9): 936–941.
34. Ackerman A.G., Russ S., Puttick N., Kessell G.: Availability and storage of sugammadex for emergency use. *Anaesthesia*. 2011 Feb, 66(2): 139–140.
35. Dada A., Dunsire F.: Can sugammadex save a patient in a simulated 'cannot intubate, cannot ventilate' scenario? *Anaesthesia* 2011 Feb, 66(2): 141–142.
36. Ezri T., Evron S.: Sugammadex and the cannot intubate/cannot ventilate scenario in patients with predicted difficult airway (1). Letter 1. *Br J Anaesth*. 2012 Sep, 109(3): 459; author reply 461–462.
37. Curtis R., Lomax S., Patel B.: Use of sugammadex in a 'can't intubate, can't ventilate' situation. *Br J Anaesth*. 2012 Apr, 108(4): 612–614.
38. Nauheimer D., Kollath C., Geldner G.: Modified rapid sequence induction for Caesarian sections: case series on the use of rocuronium and sugammadex. *Anaesthesist*. 2012 Aug, 61(8): 691–695.
39. Kadoi Y., Hoshi H., Nishida A., Saito S.: Comparison of recovery times from rocuronium-induced muscle relaxation after reversal with three different doses of sugammadex and succinylcholine during electroconvulsive therapy. *J Anesth*. 2011 Dec, 25(6): 855–859.
40. Garcia V., Diemunsch P., Boet S.: Use of rocuronium and sugammadex for caesarean delivery in a patient with myasthenia gravis. *Int J Obstet Anesth*. 2012 Jul, 21(3): 286–287.