

Клынкин Д. О.

Гиперкалиемическая остановка кровообращения при применении суксаметония (сукцинилхолина) у пациентов с патологиями N-холинорецепторов. Рокуроний – препарат выбора для быстрой последовательной индукции анестезии у пациентов, которым противопоказан сукцинилхолин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Klynkin D.O

Cardiac arrest associated with hyperkalemia due to usage of suxamethonium (succinylcholine) to the patients with N-cholinoreceptors' pathologies. Rocuronium is a drug of choice for rapid sequence induction of anesthesia, if succinylcholine is contraindicated

Резюме

Суксаметоний (сукцинилхолин) является основным препаратом выбора в качестве миорелаксанта для интубации трахеи при быстрой последовательной индукции анестезии. Суксаметоний строго противопоказан пациентам с экспрессией фетальных и нейрональных форм

N-холинорецепторов на мембране миоцита. Альтернативным препаратом выбора для таких пациентов является рокуроний.

Ключевые слова: быстрая последовательная индукция анестезии, суксаметоний, сукцинилхолин, рокуроний, миорелаксанты, гиперкалиемия.

Summary

Suxamethonium (Succinylcholine) is a basic myorelaxant agent of choice for the tracheal intubation during the rapid sequence induction of anesthesia. Suxamethonium is strictly contraindicated to the patients with the expression of the fetal and neuronal forms of the N-cholinoreceptors on the myocyte's membrane. An alternative drug of choice for these patients is rocuronium.

Key words: rapid sequence induction of anesthesia, suxamethonium, succinylcholine, rocuronium, myorelaxant agents, hyperkalemia.

Суксаметоний (сукцинилхолин) – деполяризующий миорелаксант, представляющий собой две молекулы ацетилхолина, связанные между собой с помощью ацетильных групп. Сукцинилхолин был синтезирован в 1949 году и внедрен в 1951 г. в клиническую практику, в которой до сих пор остается препаратом выбора для быстрой последовательной индукции (БПИ) анестезии у пациентов с высоким риском аспирации и у пациентов с прогнозируемой трудной интубацией трахеи, так как является ультракоротким миорелаксантом, то есть, быстро начинает свое действие: идеальные условия для интубации наступают, в среднем, в течение минуты (от 30 до 66 с), и быстро прекращает: через 5-10 мин после введения полной инту-

бационной дозы (1 мг/кг).^{3,4,17} Уже к 1953 году, появились первые сообщения об остановках кровообращения при индукции анестезии у пациентов с обширными ожогами практически сразу после введения сукцинилхолина, однако причина этих остановок, гиперкалиемия, не была описана до 1967 года.¹⁷

Актуальность данной статьи заключается в том, что сукцинилхолин, являясь деполяризующим миорелаксантом, имеет ряд противопоказаний, часть которых сопряжена с преходящей гиперкалиемией, которой сопровождается введение суксаметония, что может привести к возникновению жизнеугрожающих нарушений ритма с последующей остановкой кровообращения. В то же вре-

мя, суксаметоний до сих пор не имеет среди препаратов, используемых в клинической практике, аналогов по сочетанию таких важных параметров, как обеспечение наилучших условий для интубации за минимальное время, что критически важно при БПИ.²⁶

Альтернативой сукцинилхолину является рокуроний. Однако необходимо сразу оговориться, что рокуроний может быть препаратом выбора только в том случае, если используется не в стандартной интубационной дозировке (0,6 мг/кг), а в максимальной (1-1,2 мг/кг) с потенциальной возможностью последующей реверсии блока препаратом сугаммадекс в экстренной ситуации (трудные дыхательные пути)^{15,26,28} И среди исследователей существуют разногласия касательно того, какой же все-таки из двух препаратов должен являться препаратом первой линии для БПИ. Так, Gaszynski TM et al. и Sørensen MK et al. рекомендуют рокуроний в связи с тем, что время наступления условий для интубаций (в дозировке 1-1,2 мг/кг) не отличается от такового при использовании сукцинилхолина, а реверсия наступает значительно раньше при использовании сугаммадекса. В то же время Petty JJ et al. считают более обоснованным использование суксаметония для интубации при БПИ, ссылаясь в своем метаанализе на данные исследований, свидетельствующих, что даже при отсутствии значимых различий во времени развития полного мышечного блока, необходимого для интубации трахеи, условия для ее проведения, создаваемые при использовании сукцинилхолина лучше, чем при использовании рокурония, и процент удачных интубаций при выборе суксаметония выше.²⁶ Естественно, подобные дискуссии справедливы по отношению к пациентам, у которых нет противопоказаний к применению одного из этих двух миорелаксантов. В любом случае, результаты исследований не оспаривают тот факт, что рокуроний вполне может считаться препаратом выбора для БПИ анестезии у пациентов, которым противопоказан сукцинилхолин.

Еще одним показанием к использованию суксаметония можно назвать необходимость повторной интубации трахеи в течение ближайших нескольких часов после реверсии блока сугаммадексом, если он был вызван рокуронием или векуронием. В этом случае, часть молекул сугаммадекса, не связавшая миорелаксант, остается активной и способна реверсировать блок при введении новой дозы этих релаксантов.^{9,11,23}

Таким образом, до сих пор не существует единого мнения, какой же препарат должен базовым для БПИ. Исторически сложилось, что «золотым стандартом» считается суксаметоний, который не утратил своей актуальности в связи с рядом преимуществ по отношению к рокуронию: наилучшие условия для интубации за минимальное время (от 30 с) и возможность использования сукцинилхолина для повторной интубации в течение нескольких часов после реверсии блока сугаммадексом. Однако использование суксаметония сопряжено с рядом противопоказаний, связанных, в том числе, и с потенциальным риском развития критической гиперкалиемии в течение нескольких минут, а иногда и полуминуты от момента введения, у пациентов с исходно нормальным

уровнем калия в крови при наличии состояний, сопряженных с патологией Н-холинорецепторов. Эти состояния будут перечислены в следующем разделе.^{3,10,17,21}

Механизм возникновения гиперкалиемии при введении суксаметония.

Введение интубационной дозы сукцинилхолина (1 мг/кг) пациентам без ожогов, миопатий и денервации сопровождается увеличением концентрации калия, в среднем, на 0,5-1,0 мэкв/л.^{1,2,10,20,21} Но при наличии в анамнезе таких неблагоприятных факторов, как миопатия (первичная: рабдомиолиз, миодистрофии Беккера, Дюшена, Эмери-Дрейфуса и пр. или вторичная: при утрате эфферентного звена иннервации, что сопровождается парезами и параличами крупных мышц: инсульты, опухоли ЦНС, спинальные травмы, невротизис крупных магистральных нервов, иннервирующих большой объем мышечной ткани), а также ожоги и длительная иммобилизация (например, в отделении интенсивной терапии), исходно нормальный уровень калия в плазме при введении суксаметония в течение 30 с способен вырасти до 10 мэкв/л и выше, что может спровоцировать жизнеугрожающие нарушения ритма, экстремальную брадикардию и/или асистолию, при том, что желудочковые нарушения ритма начинают появляться при уровне калия в крови выше 8-9 мэкв/л, а минимальные изменения на ЭКГ в виде заострения и увеличения зубца Т можно увидеть при уровне калия от 6-7 мэкв/л.^{2,3,5,7,10,17,21,24,25,27} При этом надо отметить, что прекураризация не всегда способна предотвратить это фатальное повышение уровня калия.^{1,17,21}

Причина возникновения подобных осложнений кроется в физиологии нервно-мышечного сокращения. Функциональной единицей скелетной мышцы является моторная единица: комплекс, состоящий из группы мышечных волокон и иннервирующего их мотонейрона. При этом передача сигнала с мотонейрона на мышечное волокно осуществляется через холинергический синапс, на постсинаптической мембране которого расположены никотинчувствительные холинорецепторы (Н-холинорецепторы), относящиеся к семейству лиганд-зависимых ионных каналов с цистеиновой петлей.²⁹ Соответственно при действии агонистов холинорецепторов, которыми являются как непосредственно сам ацетилхолин, так и суксаметоний, происходит открытие ионного канала и деполяризация мембраны миоцита, что сопровождается трансмембранным током ионов, формирующим потенциал действия. В результате, основной внутриклеточный ион, калий, выходит из клетки в межклеточное пространство, откуда попадает в кровь. Введение сукцинилхолина приводит к деполяризации всех постсинаптических мембран в моторных единицах по всему организму, практически, одновременно, что сопровождается единовременным выбросом такого количества калия во внеклеточное пространство, при котором его концентрация в плазме вследствие дальнейшей диффузии из тканевой жидкости в кровотоки становится значимой. Однако уровень сукцинилхолининдуцированной гиперкалиемии значительно выше у больных, чей анамнез отягощен упомянутыми в начале раздела заболеваниями. Причина

такой разницы кроется в строении холинорецепторов и их расположении относительно мышечного волокна.

Постсинаптические холинорецепторы поперечно-полосатой скелетной мускулатуры не однородны по строению: они состоят из множества субъединиц, кодируемых разными генами. На сегодняшний день у позвоночных животных открыто 17 субъединиц: 10 альфа-субъединиц ($\alpha 1$ - $\alpha 10$), 4 бета-субъединицы ($\beta 1$ - $\beta 4$) и по одному типу γ -, δ - и ϵ - субъединиц, соответственно. В ходе онтогенеза холинорецептор претерпевает определенные изменения: незрелые фетальные формы заменяются на зрелые взрослые.^{6,7,9} В экспериментах на крысах было показано, что, в среднем, это происходит в промежуток времени от 3-4 до 14 дней после рождения.^{2,7} При этом зрелая форма рецептора называется также иннервируемой или ϵ -содержащей, так как она характерна для мышц, получающих эфферентную иннервацию, и в строении этого канала содержится ϵ -субъединица, а еще две $\alpha 1$ -субъединицы и по одной β - и δ - – итого 5 субъединиц. В то время как незрелая форма называется также фетальной или внесинаптической, так как она характерна для плода, и подобные рецепторы расположены не только на постсинаптической мембране, но и по всей мембране мышечного волокна. В строении канала фетального типа тоже присутствует 5 субъединиц, но вместо ϵ -субъединицы там содержится γ -субъединица. [рис. 1]

Кроме описанных выше двух групп в мышцах недавно была обнаружена ранее встречавшаяся только в тканях нервной системы третья группа, так называемых, нейрональных гомогенных $\alpha 7$ -холинорецепторов, содержащих все пять $\alpha 7$ -субъединиц, с каждой из которых может связаться ацетилхолин или сукцинилхолин.^{3,21,24} [рис. 1] Точное соотношение $\alpha 7$ - и γ -холинорецепторов при соответствующих патологических состояниях не известно, однако, оба типа рецепторов играют роль в развитии сукцинилхолининдуцированной гиперкалиемии. Несмотря на описанные выше изменения рецепторов в ходе онтогенеза, суксаметоний разрешен к применению у новорожденных согласно инструкции к препарату.

Функциональная же разница состоит в том, что фетальные и нейрональные АХР при их стимуляции агонистом остаются открытыми в 2-10 раз дольше, чем зрелые каналы, в результате чего большее количество калия успевает покинуть цитоплазму миоцита в ходе деполяризации мембраны [рис. 1].^{3,21,24}

Обзор литературы.

Основной целью данного обзора было обобщить информацию из нескольких источников, проанализировать некоторые статистические параметры и сделать соответствующие выводы относительно возможности использования суксаметония у пациентов, которым показана быстрая последовательная индукция анестезии. Так, Е. С. Горобец с соавт. считает, что с момента ожога или травмы, сопровождающейся денервацией, до введения суксаметония безопасный промежуток составляет 24 часа.¹ Miller RD сообщает, что у крыс значимое повышение калия отмечалось через 72 часа после ожога, что применимо и к обожженным людям, однако он не рекомендует использовать сукцинилхолин у пациентов через 24 ч после ожога или полной иммобилизации в ОПИТ.3 При этом автор со ссылкой на исследование Viby-Mogensen J et al. отмечает, что остановка кровообращения может произойти даже при ожогах небольшой площади: 8% поверхности тела (без указания их глубины).³⁰ Такую же площадь ожога, 8%, приводят в своей работе Martin JA et al.²⁴ Morgan JE & Mikhail MS тоже утверждают, что введение суксаметония может быть опасно даже при ожогах, по площади не превышающих 10% поверхности тела. При этом авторы считают безопасным использование сукцинилхолина в течение 48 ч после спинальной или термической травмы.⁴ Промежуток, равный 72 часам, можно найти еще в четырех подобных статьях: S. Bonner et al.; John DA et al.; Gronert GA et al. и Goy J.^{8,16,18,22} Но наиболее полный комментарий удается получить из работы Jeevendra Martyn JA & Richtsfeld M. Исследователи считают безопасным промежуток от 24 до 72 часов с момента иммобилизации или денервации, при этом отмечая, что в экспериментах с денервацией одной конечности гиперкалиемия регистрировалась уже через

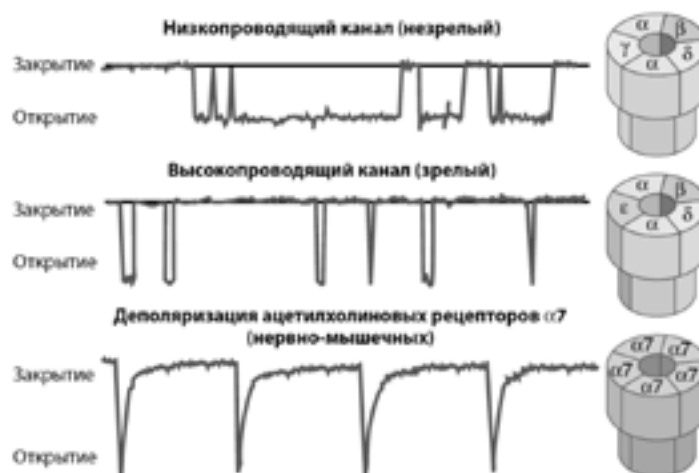


Рисунок 1. Схема каналов ацетилхолинового рецептора и потенциалы открытия и закрытия рецептора (из Миллер Р. Д., Анестезия, 7 изд., том 1, стр 373, рис. 14-4)

4 дня после травмы, однако не достигала смертельного уровня. В то же время, при наличии осложнений со стороны ЦНС гиперкалиемическая остановка кровообращения возможна уже через 5 дней после их развития. Сами авторы рекомендуют воздержаться от применения суксаметония через 48-72 часа после травмы.²¹

Что касается продолжительности периода, в течение которого специалисты советуют отказаться от использования сукцинилхолина после ожога или повреждения спинного мозга, то информация по этому поводу в источниках дается менее точная. Однако в некоторых статьях есть конкретные цифры. Так, Petsas A et al., John DA et al. и Gou J. в своих работах указывают срок в 6 месяцев с момента получения травмы.^{12,16,22} Fraser A et al приводят более длительный период – 9 месяцев, а Amzallag M. – 18 месяцев.^{6,14} Jeevendra Martyn JA & Richtsfeld M. описывают устойчивость к недеполяризующим миорелаксантам через год после полного заживления ожогов 35% тела и выписки пациента из стационара, предполагая, что эта устойчивость может коррелировать и с потенциальной сукцинилхолиндуцированной гиперкалиемией. Авторы утверждают, опираясь на свой опыт, что холинорецепторы приходят в норму тогда, когда полностью заживают раны, прекращается катаболизм белка, и пациент мобилизуется. У лиц с ожогами 80% поверхности тела на это может потребоваться свыше 1-2 лет.²¹ Fletcher SN & Kennedy DD утверждают, что восстановление мышечных функций может быть отложено на 1-5 лет при тяжелых заболеваниях, сопровождающихся длительным нахождением в ОРИТ.¹³ S. Bonner & S. Smith также указывают срок, равный приблизительно 6 месяцам с момента получения спинальной травмы пациентом⁸ Miller RD пишет, что обычный ответ у обожженных пациентов на депполяризующие миорелаксанты регистрируется через 3 года после заживления кожи. Он отмечает, что время,

в течение которого обожженные имеют риск гиперкалиемии, до конца не определено, и потому рекомендует воздержаться от использования сукцинилхолина у таких больных в течение, как минимум, 1-2 лет после заживления кожных покровов.³

К сожалению, в литературе не удалось найти указания на статистические данные, которые бы демонстрировали частоту остановок кровообращения при использовании суксаметония у пациентов из соответствующей группы риска, но Gronert GA приводит статистику по смертности среди пациентов, перенесших остановки кровообращения с последующей сердечно-легочной реанимацией, обращая свое внимание на тот факт, что некоторые пациенты пережили несколько клинических смертей.¹⁷ В упомянутом выше исследовании Jeevendra Martyn JA & Richtsfeld M. содержится статистика возникновения изменений на ЭКГ, характерных для гиперкалиемии различной степени тяжести через 2-5 мин после введения интубационной дозы суксаметония. Изменения включали высокие зубцы Т, исчезновение зубцов Р с одновременным расширением комплекса QRS, синусоидальный QRST, АВ-диссоциация, желудочковая тахикардия и, в конечном итоге, фибрилляция желудочков (то есть, фактически, остановка кровообращения). Общая частота изменений, возникающих на кардиограмме после введения суксаметония составила 64% (без разделения на пациентов из группы риска и здоровых).²¹ Благодаря обзору Gronert GA можно проанализировать статистику случаев, сопряженных с прекращением сердечной деятельности. [табл. 1]

Главный вывод, который по итогам своего обзора делает сам автор заключается в том, что состояния, приводящие к массивному рабдомиолизу, в частности, генетически обусловленные миопатии, являются гораздо более опасными, чем состояния, при которых наблюдается чрезмерная активация холинорецепторов. При этом

Таблица 1. Пациенты, остановки, смерти и смертность

(адапт. из Gronert GA Cardiac Arrest after Succinylcholine: Mortality Greater with Rhabdomyolysis Than Receptor Upregulation. Anesthesiology 2001. 94:523–9)

	Пациенты (n)	Остановки (n)	Смерти (n)
Активация рецепторов			
Термическая травма	20	28	1
Мышечная травма	4	4	0
Денервация	17	17	2
Пребывание в ОРИТ	16	16	3
Смешанные факторы	7	7	2
Всего	64	72	8
Рабдомиолиз			
Дюшен	23	23	2
Беккер	4	4	2
Прочие миопатии	10	10	7
Неизвестный диагноз	20	20	6
Всего	57	57	17
	Смертность (смерти/остановки × 100%)		
Активация рецепторов		11,1%	
Рабдомиолиз		29,8%	

стоит отметить, что даже среди пациентов, перенесших остановку кровообращения, подавляющее большинство было успешно реанимировано, причем, некоторые пациенты – неоднократно.¹⁷ Этот факт дал основание для рождения новой точки зрения касательно использования суксаметония для БПИ у пациентов из группы риска. Hambly PR & Martin B. в своей статье, посвященной анестезии у пациентов с хроническим поражением спинного мозга, считают необходимым использование сукцинилхолина при БПИ анестезии, в любом случае, если таковые показания имеются, аргументируя свою точку зрения тем, что почти все больные, у которых случалась клиническая смерть от применения сукцинилхолина, были успешно реанимированы и, следовательно, анестезиолог не должен «позволить пациенту умереть от обструкции дыхательных путей из-за страха вызвать гиперкалиемическую остановку сердца»¹⁹ Тем не менее, большинство исследователей их точку зрения не разделяют, считая потенциальную гиперкалиемию абсолютным противопоказанием к использованию суксаметония. Warner MA et al. в большом исследовании, посвященном частоте аспирации при индукции анестезии, как в плановой, так и в неотложной хирургии, описывает частоту аспираций 1:895 среди пациентов экстренного операционного блока (15 аспираций на 13427 наркозов) – 0,11%. В то время, как частота электрокардиографических изменений (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию) при использовании сукцинилхолина составляет 64%, как было уже сказано выше, что почти в 582 раза чаще. Таким образом, риск аспирации при быстрой последовательной индукции представляется существенно более низким, чем риск возникновения жизнеугрожающей аритмии вследствие использования суксаметония у пациентов группы риска.³¹

Е. С. Горобец с соавт. считает, что при наличии возможности использовать препарат сугаммадекс, антагонист рокурония и векурония, позволяющий необратимо реверсировать мышечный блок, вызванный этими релаксантами, при любой глубине блока в любой момент времени, можно полностью отказаться от использования суксаметония в качестве препарата для быстрой последовательной индукции, так как рокуроний в дозировке 1-1,2 мг/кг, позволяет добиться такой же скорости эффекта, что и сукцинилхолин, обеспечивая оптимальные условия для интубации через 45-60 с после введения препарата, Gaszynski TM & Szewczyk T. в своем исследовании пишут об успехе использования рокурония в качестве препарата для БПИ в дозировке 1,2 мг/кг даже у пациентов с морбидным ожирением¹⁵ Sørensen MK et al. рекомендуют

использовать рокуроний с последующей реверсией блока сугаммадексом в качестве препарата выбора для БПИ анестезии, мотивируя это тем, что преимуществом такой комбинации является возможность добиться восстановления спонтанного дыхания у пациента, в среднем, в 2 раза быстрее, чем при изолированном использовании суксаметония, не имеющего антагониста.²⁸

Таким образом, можно сделать вывод о нежелательности использования суксаметония в качестве миорелаксанта для быстрой последовательной индукции в период от 24-72 часов после получения соответствующих повреждений и до 6-24 месяцев после полного выздоровления (если таковое возможно и наступает) у пациентов из группы риска, включающей в себя больных с ожогами от 8% поверхности тела, пациентов с парезами и параличами вследствие инсультов, опухолей ЦНС, повреждений спинного мозга, невропатий крупных магистральных нервов, иннервирующих большие объемы мышц, а также у длительно иммобилизованных пациентов, у пациентов с рабдомиолизом и миопатиями, так как все эти состояния провоцируют появление незрелых и нейрональных форм N-холинорецепторов, способных реагировать на более низкие дозы суксаметония, дольше без признаков десенситизации при этом оставаясь открытыми и выпуская ионы калия из клетки. К тому же эти рецепторы распространяются за пределы синапса по всей мембране мышечного волокна, деполаризуясь разом при введении сукцинилхолина, что ведет к массивному выходу калия в больших концентрациях из цитоплазмы миоцита в межклеточное пространство и, следом, в кровь с повышением концентрации в плазме крови в кратчайшее время (0,5 – 5 мин) до потенциально критических значений, способных вызвать остановку кровообращения. При этом прекураризация далеко не всегда способна предотвратить фатальную гиперкалиемию. На сегодняшний день суксаметоний остается препаратом выбора для быстрой последовательной индукции анестезии, однако при наличии противопоказаний, способных привести к потенциально летальному исходу есть возможность отказаться от использования данного миорелаксанта в пользу рокурония, который может использоваться в дозировках 1-1,2 мг/кг при потенциальной возможности реверсировать блок сугаммадексом так же в качестве препарата для быстрой последовательной индукции. ■

Клычкин Денис Олегович - студент института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Литература:

1. Горобец Е.С., Управление нейромышечным блоком в анестезиологии. Клинические рекомендации ФАР [Электронный ресурс] / под ред. Е.С. Горобца, В.М. Мизикова, Э.М. Николаенко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 64 с. - ISBN 978-5-9704-3025-5.
2. МакДональд К. и Милнер К. Анестезия при хронической почечной недостаточности. Update In Anaesthesia 2004; 11:81-85.
3. Миллер Р. Д. Анестезия Рональда Миллера : Руководство в 4-х томах. / Изд. 7-е, Ч. 1. Том 1-2 – Пер.

- с англ. – СПб.: Человек, 2015. – 1666 с. – ISBN: 978-5-93339-283-5.
4. Морган-мл. Дж.Э., Михаил М.С., Марри М.Дж. М79 Клиническая анестезиология / Изд. 4-е, испр.— Пер. с англ. — М.: Издательский дом БИНОМ, 2017.- 1216 с., ил. ISBN 978-5-9518-0594-2. ISBN 0-07-142358-3 (англ.).
 5. Aldwinckle RJ, Carr AS. The anesthetic management of a patient with Emery-Dreifuss muscular dystrophy for orthopedic surgery. *Can. J. Anesth.* 2002; 49(5):467-470.
 6. Amzallag M. Autonomic hyperreflexia. *International Anesthesiology Clinics* 1993; 31:87–102.
 7. Bissonnette B, Luginbuehl I. et al. Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Implications. New York: McGraw-Hill, 2006. 852 pages. ISBN 0-07-135455-7.
 8. Bonner S., Smith C. Initial management of acute spinal cord injury. *Continuing Education in Anaesth., Critical Care & Pain* 2013; 13:224-231.
 9. Cammu G, de Kam PJ, De Graeve K et al. Repeat dosing of rocuronium 1.2 mg kg⁻¹ after reversal of neuromuscular block by sugammadex 4.0 mg kg⁻¹ in anaesthetized healthy volunteers: a modelling-based pilot study. *BJA* 2010; 105(4):487-92.
 10. Cooperman LH. Succinylcholine-Induced Hyperkalemia in Neuromuscular Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1970; 213(11):1867-5.
 11. De Boer HD, Driessen JJ et al. Non-steroidal neuromuscular blocking agents to re-establish paralysis after reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex. *Can J Anaesth.* 2008; 55(2):124-5.
 12. Drake J., Petsas A. Perioperative management for patients with a chronic spinal cord injury. *BJA Education* 2015; 15(3):123–130.
 13. Fletcher SN, Kennedy DD et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31:1012–6.
 14. Fraser A, Edmonds-Seal J. Spinal cord injuries: a review of the problems facing the anaesthetist. *Anaesthesia* 1982; 37:1084–98.
 15. Gaszynski TM, Szewczyk T. Rocuronium for rapid sequence induction in morbidly obese patients: A prospective study for evaluation of intubation conditions after administration 1.2mg kg⁻¹ ideal body weight of rocuronium. *European Journal of Anaesthesiology* 2011; 28(8):609-10.
 16. Goy J. Spinal injuries. In: Loach A, ed. *Orthopaedic Anaesthesia*. Edward Arnold: London, 1994; 145–57.
 17. Gronert GA. Cardiac Arrest after Succinylcholine: Mortality Greater with Rhabdomyolysis Than Receptor Upregulation. *Anesth.* 2001; 94:523–9.
 18. Gronert GA, Theye RA. Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology* 1975; 43:89–99.
 19. Hambley PR, Martin B. Anaesthesia for chronic spinal cord lesions. *Anaesthesia* 1998, 53:273–289.
 20. Huggins RM, Klugh Kennedy W. et al. Cardiac Arrest From Succinylcholine-Induced Hyperkalemia. *Am J Health-Syst Pharm.* 2003 60(7):694-7.
 21. Jeevendra Martyn J. A. Richtsfeld M. Succinylcholine-induced Hyperkalemia in Acquired Pathologic States: Etiologic Factors and Molecular Mechanisms *Anesthesiology* 2006; 104:158–69.
 22. John DA, Tobey RE et al. Onset of succinylcholine induced hyperkalemia following denervation. *Anesthesiology* 1976; 45:294–9.
 23. Kim YH. Repeat dosing of rocuronium-sugammadex: unpredictable. *Korean Journal of Anesthesiology* 2014; 67(1):1-3.
 24. Martin JA, White DA, Gronert GA. et al. Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology* 1992; 76:822-843.
 25. Minton MD, Stirt JA, Bedford RF. Serum potassium following succinylcholine in patients with brain tumours. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 1986; 33(3):328–331.
 26. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VAH, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD002788
 27. Slovis C, Jenkins R. ABC of clinical electrocardiography: Conditions not primarily affecting the heart. *BMJ* 2002 324(7349):1320-1323.
 28. Sørensen MK, Bretlau C. et al. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial. *Br J Anaesth.* 2012; 108(4):682-9.
 29. Van Arnem EB; Dougherty DA. Functional probes of drug-receptor interactions implicated by structural studies: cys-loop receptors provide a fertile testing ground. *J. of Medicinal Chemistry* 2014; 57(15):6289–6300.
 30. Viby-Mogensen J, Hanel H. K., Hansen E. et al: Serum cholinesterase activity in burned patients. II: Anaesthesia, suxametonium and hyperkaliemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1975; 19:169-179.
 31. Warner MA, Warner ME, Weber JG. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesth.* 1993; 78(1):56-62.