

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Use of neuromuscular blocking agents for patients with myasthenia gravis: a literature review

Martynas Zaremba¹, Valdonė Ališkevičiūtė¹, Vykinta Zeleckytė¹

¹*Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences*

Abstract

Myasthenia gravis is an autoimmune disease which affects neuromuscular junction and as a result leads to muscle weakness. The pathogenesis of this disease is the formation of antibodies against acetylcholine receptors which are located at the postsynaptic neuromuscular junction. Neuromuscular blocking agents, which are often used during anesthesia, act by similar mechanism, therefore it is very important to know, what medication and their doses to choose and what side effects should be expected. We analyzed medical publications using international databases like UpToDate, PubMed, Cochrane, MedScape. Certain keywords and their combinations were used to find specific medical articles.

Conclusions: 1. Myasthenia gravis is caused by antibodies which formed against postsynaptic nicotinic acetylcholine receptors or antibodies which formed against muscle-specific kinase (MuSK), which is essential for the development and maintenance of the acetylcholine receptors. 2. There are two types of neuromuscular blockers: depolarizing, which act as acetylcholine receptor agonists and non-depolarizing, acting as acetylcholine receptor antagonists. 3. Neuromuscular blocking agents should be avoided in patients with myasthenia gravis, but short- or moderate-acting non-depolarizing muscular blockers should be chosen if it is unavoidable. 4. To reverse neuromuscular blockade, sugammadex should be chosen over neostigmine to avoid possible side effects such as cholinergic crisis. 5. The main symptoms of a cholinergic crisis are cramps, increased salivation, tearing, muscle weakness, paralysis, muscle fasciculations, diarrhea and blurred vision, and the first-line treatment for it is atropine.

Keywords: neuromuscular blocking agents, neuromuscular, neuromuscular junction, myasthenia gravis, anesthesia.

Neuromuskulinių blokatorių naudojimas pacientams, sergantiems sunkiaja miastenija: literatūros apžvalga

Martynas Zaremba¹, Valdonė Ališkevičiūtė¹, Vykinta Zeleckytė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija

Santrauka: Myasthenia gravis yra autoimuninė liga, paveikianti neuroraumeninę jungtį ir taip sukianti griaučių raumenų silpnumą. Šios ligos patogenezė yra antikūnių susidarymas prieš acetilcholino receptorius, esančius postsinapsinėje nervo-raumens jungtyje. Panašiu mechanizmu veikia ir neuromuskulinės jungties blokatoriai, kurie dažnai naudojami anestezijos metu, todėl labai svarbu yra žinoti, kokius medikamentus bei jų dozes pasirinkti, kokių šalutinių reakcijų galima tikėtis. Tyrimo tikslas yra apžvelgti raumens susitraukimo mechanizmą, kas keičiasi, kai pacientas serga myasthenia gravis bei neuromuskulinių blokatorių veikimo mechanizmą, kokius medikamentus geriau rinktis, kokios jų dozės, ką geriau rinktis neuromuskulinės blokados atstatymui, jos komplikacijos ir kaip jų išvengti, atsižvelgiant į publikuotus mokslinius šaltinius. Buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba tarptautinėse medicinos duomenų bazėse UpToDate, PubMed, Medscape, Cochrane. Buvo naudojami tam tikri raktiniai žodžiai bei jų deriniai: neuromuscular blocking agents use for patients with myasthenia gravis, anesthesia for patient with myasthenia gravis, medications and anesthesia for patient with myasthenia gravis, complications and neuromuscular blocking agents for patient with myasthenia gravis, myasthenia gravis and neuromuscular blockade reversal. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

Raktažodžiai: neuromuskuliniai blokatoriai, neuroraumeniniai, neuromuskulinės jungties, myasthenia gravis, anestezija.

Įvadas

Myasthenia gravis (MG) yra autoimuninė liga, paveikianti neuroraumeninę jungtį ir taip sukianti griaučių raumenų silpnumą. Šios ligos patogenezė yra IgG antikūnių susidarymas prieš acetilcholino receptorius, esančius postsinapsinėje nervo-raumens jungtyje. Dėl to pacientams pasireiškia akių judesių silpnumas (dvejinimasis, pakritęs akies vokas), galūnių judesių susilpnėjimas, rijimo, kvėpavimo sutrikimai. MG ligos eiga yra banguojanti, jos simptomai pablogėja vartojant tam tikrus vaistus ar susidūrus su tam tikrais stresoriais, tokiais, kaip infekcijos, nėštumas bei operacijos. Taip pat MG eiga gali pabloginti bendrinėje neįtaroje naudojami neuromuskuliniai blokatoriai bei jų sąveika su kai kuriais paciento vartojamais vaistais (pvz. piridostigminu) [1].

Kadangi neuromuskuliniai (NM) blokatoriai veikia per acetilcholino receptorius, kaip ir myasthenia gravis patogenetinis faktorius, todėl pagrindiniai uždaviniai anesteziologijoje turint pacientą, sergantį šia liga yra žinoti, kaip vaistai veiks šį pacientą, kuriuos geriausia pasirinkti ir kokias dozes skirti. Sergantieji myasthenia gravis yra ypatingai jautrūs nedepoliarizuojantiems NM blokatoriams ir atsparūs

sukciniųcholinui, depoliarizuojančiam NM blokatoriui, todėl atitinkamai turi būti skiriamos mažesnės nedepoliarizuojančių ir didesnės depoliarizuojančių NM blokatorių dozės [2].

Tyrimo tikslas: apžvelgti raumens susitraukimo mechanizmą, kas keičiasi, kai pacientas serga myasthenia gravis bei neuromuskulinių blokatorių veikimo mechanizmą, kokius medikamentus geriau rinktis, kokios jų dozės, ką geriau rinktis neuromuskulinės blokados atstatymui, jos komplikacijos ir kaip jų išvengti, atsižvelgiant į publikuotus mokslinius šaltinius.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba tarptautinėse medicinos duomenų bazėse UpToDate, PubMed, Medscape, Cochrane. Buvo naudojami tam tikri raktiniai žodžiai bei jų deriniai: neuromuscular blocking agents use for patients with myasthenia gravis, anesthesia for patient with myasthenia gravis, medications for anesthesia for patient with myasthenia gravis, complications of neuromuscular blocking agents for patient with myasthenia gravis, myasthenia gravis and

neuromuscular blockade reversal. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

Rezultatai ir jų aptarimas

Raumens susitraukimo mechanizmas ir myasthenia gravis patogenezė

Neuromuskulinę jungtį sudaro presinapsinis motorinis neuronas, sinapsinis plyšys ir postsinapsinis miocitas. Kuomet elektrinis signalas motoriniame nerve pasiekia priešsinapsinę membraną, suaktyvinami Ca^{2+} kanalai ir Ca^{2+} jonai patenka į nervinę galūnę, atsiranda depoliarizacija ir būna išlaisvinamas acetilcholinai (ACh) per kalcio reguliuojamus kanalus į sinapsinį plyšį. ACh prisijungia prie postsinapsinių nikotininių acetilcholino receptorių, kurie yra miocite, ten atsidaro įtampai jautrūs Na^+ kanalai ir dėl to miocito membrana tampa pralaidesnė Na^+ jonams. Dėl to kinta membranos potencialas, miocitas depoliarizuojamas ir raumuo susitraukia. Sinapsiniame plyšyje yra acetilcholinesterazė – fermentas, kuris skaido ACh, tad likęs ACh sinapsėje greitai suskaidomas ir raumuo repoliarizuojasi [3]. Sergant myasthenia gravis, IgG atakuoja postsinapsinius neuromuskulinės jungties komponentus. Jie aktyvuoja komplementą, kuris sukelia postsinapsinių nikotininių ACh receptorių tiesioginę pažeidimą bei padidina receptorių regeneracijos procesus ir taip šie abu mechanizmai sukelia postsinapsinių ACh receptorių praradimą. Pacientams, kuriems nenustatomi ACh receptorių antikūniai, randami antikūniai prieš raumenims specifinę kinazę (MuSK), kuri yra būtina ACh receptorių grupės raidai ir veikimo palaikymui. Dėl šių mechanizmų yra sutrikdoma neuromuskulinė transmisija ir atsiranda raumenų silpnumo bei nuovargio simptomai [4].

Neuromuskulinių blokatorių veikimo mechanizmas

Neuromuskulinių blokatorių (NMB) veikimo mechanizmas priklauso nuo to, ar tai yra depoliarizuojantys, ar nedepoliarizuojantys blokatoriai. Depoliarizuojantys blokatoriai veikia kaip nikotininių ACh receptorių agonistai (vienintelis kliniškai naudojamas depoliarizuojantis NMB yra sukcinilcholinai). Jie prisijungia prie ACh receptorių, atsiranda depoliarizacija, Na^+ kanalai atsidaro, paskui užsidaro ir tampa nebeaktyvūs. Kadangi depoliarizuojantys NMB nėra taip greitai skaidomi acetilcholinesterazės, kaip ACh, ilgiau išlieka aktyvuoti ACh receptoriai, dėl to Na^+ kanalai išlieka

neaktyvūs – transmisija jungtyje yra užblokuojama, raumuo lieka suglebęs. Nedepoliarizuojantys NMB veikia kaip nikotininių ACh konkurentai. Priešingai nei depoliarizuojantys NMB jie nesukelia konformacinių receptorių pokyčių. Taip pat, jei ACh koncentracija sinapsiniame plyšyje padidėja, jis turi didesnę tikimybę prisijungti prie receptorių, nei antagonistas. Pats neuromuskulinis blokas atsiranda tik tuomet, kai 70-80% receptorių yra užimti nedepoliarizuojančio NMB. Tam, kad atsirastų visiškas blokas, bent 92% receptorių turi būti užimti [5].

Depoliarizuojančių neuromuskulinių blokatorių parinkimas ir dozės apskaičiavimas pacientui, sergančiam myasthenia gravis

Pirmiausia, reiktų vengti NMB myasthenia gravis sergantiems pacientams. Myasthenia gravis sergantis pacientai, net ir tie, kurie yra ligos remisijoje, gali turėti įvairią, nenuspėjamą reakciją į NMB lyginant su sveikais pacientais, taip pat ir įvairų atsaką neuromuskulinės blokados atstatymui, įskaitant galimą cholinerginę krizę [2].

Depoliarizuojantys NMB – pacientai, sergantys myasthenia gravis yra atsparūs sukcinilcholinui greičiausiai todėl, nes jiems yra sumažėjęs ACh receptorių skaičius. Sukcinilcholino ED_{95} (95% efektyvi dozė – tiek sumažinamas raumenų trūkčiojimo aukštis) yra 2.5 karto didesnė myasthenia gravis sergantiems, negu sveikiems pacientams (0.8 mg/kg ir 0.3 mg/kg atitinkamai). Sukcinilcholino dozė greitai kvėpavimo takų kontrolei normaliems pacientams, 1.5 mg/kg, yra maždaug 5 kartus didesnė ED_{95} MG sergantiems. Greitų veiksmų intubacijai tinkama dozė sergantiems yra 1.5-2.0 mg/kg. Taip pat, MG sergantis turi didesnę tikimybę, kad jiems išsivystys 2 fazės blokas, ypač, jei skiriamos pakartotinės sukcinilcholino injekcijos. Cholinesterazės sumažėjimas dėl plazmaferezės ar inhibicija dėl piridostigmino, skirtų prieš operaciją gali paveikti sukcinilcholino ir mivakuriumo metabolizmą ir prailginti blokadą [6].

Nedepoliarizuojančių neuromuskulinių blokatorių parinkimas ir dozės apskaičiavimas pacientui, sergančiam myasthenia gravis

Nedepoliarizuojantys NMB – pacientai su MG yra ypač jautrūs nedepoliarizuojantiems NMB. Labai mažos dozės ir liekamasis vaisto poveikis gali sąlygoti kvėpavimo nepakankamumą net ir po anestezijos. Tačiau jei neišvengiamas NMB naudojimas operacijos metu, rekomenduojami naudoti būtent nedepoliarizuojantys NMB tokie, kaip rokuroniumas arba vekuroniumas ir paskui atstatymas sugammadex.

[2]. Yra pastebėta, kad kuo sunkesnė liga ir kuo didesnę piridostigmino dozę pacientas vartoja, tuo jis yra jautresnis nedepoliarizuojantiems NMB [10]. Todėl ilgai veikiančių raumenų relaksantų, tokių, kaip pankuroniumas ar pipekuroniumas, reikėtų vengti tokiems pacientams. Vidutinio ir trumpo veikimo NMB reikėtų naudoti kartu su neuromuskulinės transmisijos stebėseną – elektroneuromiograma ar mechanomiograma, kurios matuoja elektrinės simuliacijos periferiniame motoriniame motoneurone sužadintą elektrinį ar mechaninį atsaką. Stimuliacija gali būti sukurta vienkartinai (0.1 Hz ar vienas kas 10 sek.) arba „train-of-four“ (TOF) stimuliacija – 2 Hz 10 sek. intervalais [6]. Miastenija sergantiems pacientams nedepoliarizuojančių NMB dozės yra skiriamos titruojant pagal poveikį [2]. Pagal atliktas studijas ir atvejų analizes, trumpai veikiantis raumenų relaksantas mivakuriumas (sumažinta doze) užtikrina pakankamą raumenų relaksaciją ir saugią ekstubaciją [13] [14]. Vidutinio ilgumo veikimo NMB tokie, kaip vekuroniumas, rokuroniumas ar cis-atrakuriumas buvo naudojami įvairiomis, nuo 1/10 iki 1/2, standartinėmis dozėmis. Šis platus intervalas yra greičiausiai dėl miastenija sergančių pacientų heterogeniškumo [15]. Kai kuriais atvejais, tokiais, kaip greitos eigos intubacijos metu, reikėtų naudoti didesnę nedepoliarizuojančio NMB dozę [11]. Vienintelis rokuroniumo boliusas 0.5 mg/kg skirtas endotrachėinei intubacijai, buvo pakankamas visai operacijai ir nebuvo reikalingos papildomos jo dozės operacijos metu [12].

Neuromuskulinės blokados atstatymas

Sugammadex – tai modifikuotas γ -ciklodekstrinas, kuris panaikina steroidinių NMB (rokuroniumo, vekuroniumo) efektą. Po injekcijos, sugammadex iškart inkapsuliuoja ir inaktyvuoja nesurištą su receptoriais NMB, kuris cirkuliuoja plazmoje ir suformuoja 1:1 kompleksus, kurie pašalinami su šlapimu. Be to, sugammadex skatina NMB atsiskyrimą nuo neuromuskulinių jungčių į plazmą, sukurdamas koncentracijos gradientą ir taip atsiskyres NMB inkapsuliuojamas, inaktyvuojamas ir pašalinamas. Sugammadex neveikia acetilcholino išskyrimo ar skaidymo ir taip pat nesąveikauja su neuromuskulinės jungties morfologija ar fiziologija. Taigi, priešingai, nei cholinesterazės inhibitoriai, šis vaistas nedidina cholinerginės krizės rizikos [7]. Sugammadex dozė 2 mg/kg intraveniškai rekomenduojama, kai monitoruojant nervų veiklą, atsiranda antro trūkčiojimo atsakas į TOF stimuliaciją. 4 mg/kg intraveniškai rekomenduojama, jei nėra trūkčiojimo atsako į TOF stimuliaciją. 16 mg/kg dozė rekomenduojama jei atsiranda klinikinis poreikis atstatyti blokadą iškart po to, kai skiriama intubacijai reikalinga rokuroniumo dozė (1.2 mg/kg) [9]. Taip pat atstatymo nepaveikia paciento vartojami cholinesterazės inhibitoriai [8]. Yra nemažai atvejų analizių, kuomet buvo naudojamas rokuroniumas ir paskui atstatymas sugammadex [16 - 22](1 lentelė).

1 lentelė

Straipsnis	Blokados lygis	Sugammadex dozė (mg/kg)	Atsigavimo laikas (s) – laikas, kuomet TOF pasiekė >0.9
Unterbuchner C et al. [16]	Gili	2	210
Soyoral L et al. [17]	Gili	2	120
[18]	Gili	1.25	168
Dontukurthy S et al. [19]	Gili	4	600
Mitre C et al. [20]	Vidutinė	2	60
Komasawa N et al. [21]	Gili	2	30
Nakamori E et al. [22]	Gili	2	105

Tačiau literatūroje yra aprašomi atvejai, kuomet naudojant rokuroniumą ir paskui NMB atstatymą sugammadex, to nepavyko padaryti [23 - 24]. Viename iš šių atvejų, suleidus 2 mg/kg sugammadex standartinę dozę, TOF per 45 min pakilo tik iki 45%. Paskui buvo suleisti dar keli boliusai (suminė dozė 7.27 mg/kg), po kurių TOF buvo 60%, todėl buvo

nuspręsta skirti neostigminą 2 mg ir atropiną 0,5 mg, po kurių TOF pasiekė 100% [24]. Manoma, kad tai įvyko dėl piridostigmino (pacientė vartojo piridostigminą myasthenia gravis gydymui) koncentracijos kraujyje sumažėjimo ir todėl paskyrus piridostigminą NMB atstatymui, pacientė greitai atsigavo [24].

Neostigminas – neuromuskulinės blokados atstatymas neostigminu turi nenuspėjamų efektų, ypač pacientams, kurie vartoja cholinesterazės inhibitorius ligos gydymui [2]. Kai kuriose studijose buvo pastebėta, kad pasirinkimas neuromuskulinę blokadą atstatyti sugammadex, o ne neostigminu 20% sumažino hospitalizacijos trukmę ir 34% sumažino pakartotinių hospitalizacijų skaičių [7]. Jei vis tik ligoninė neturi sugammadex, neostigminą, norint atstatyti neuromuskulinę blokadą, reiktų skirti titruojant, tam, kad išvengtų cholinerginės krizės.

Cholinerginė krizė

Cholinerginė krizė yra klinikinė būklė, kuri atsiranda dėl per didelės nikotininių ir muskarininių receptorių, kurie yra neuromuskulinėje jungtyje, stimuliacijos. Klinikinėje praktikoje ši būklė dažniausiai stebima tiems pacientams, kurie myasthenia gravis gydymui gauna dideles acetilcholinesterazės inhibitorių dozes, dėl sąlyčio su cheminiais junginiais, kurie inaktyvuoja acetilcholinesterazę (pesticidai, insekticidai), taip pat pacientams, kurie po bendrinės anestezijos gavo dideles neostigmino dozes NMB atstatymui. Pagrindiniai cholinerginės krizės simptomai yra mėšlungis, padidėjęs seilėtekis, ašarojimas, raumenų silpnumas, paralyžius, raumenų fascikuliacijos, viduriavimas ir neryškus matymas [25]. Cholinerginės krizės diagnostikoje sunkiausia dalis – tai atskirti ją nuo miasteninės krizės, nes abiejų galimas simptomas yra kvėpavimo nepakankamumas ir cholinerginės krizės metu jis gali pasireikšti be kitų jau išvardintų jai būdingų simptomų [26]. Kai kuriuose straipsniuose diferenciacijai siūlomas Tensilon (edrofoniumo) testas [6] [27]. Pagrindinis cholinerginės krizės antidotas yra atropinas. Jis veikia muskarininius receptorių, jo rekomenduojama skirti 0.03-0.05 mg/kg vaikams ir 2 mg suaugusiems iki kol pasireiškia atropinizacijos simptomai – tachikardija, šilta, sausa oda ir midriazė [25]. Tokiu atveju, kai vis tik neįmanoma diferencijuoti tarp cholinerginės ir miasteninės krizės, svarbu monitoruoti paciento kvėpavimo būklę ir vengti acetilcholinesterazės inhibitorių naudojimo arba mažinti dozes [26].

Išvados

1. Myasthenia gravis sukelia antikūnai, susidarę prieš postsinapsinius nikotininius acetilcholino receptorių arba antikūnai prieš raumenims specifinę kinazę (MuSK), kuri yra būtina ACh receptorių grupės raidai ir veikimo palaikymui.
2. Yra dviejų rūšių neuromuskuliniai blokatoriai – depoliarizuojantys, kurie veikia kaip acetilcholino

receptorių agonistai ir nedepoliarizuojantys, kurie veikia, kaip acetilcholino receptorių antagonistai.

3. Myasthenia gravis sergančiam pacientui reiktų vengti skirti neuromuskulinius blokatorius, tačiau, jei tai neišvengiama, reiktų rinktis trumpo ar vidutinio veikimo nedepoliarizuojančius muskulinius blokatorius.
4. Neuromuskulinės blokados atstatymui reiktų rinktis sugammadex, o ne neostigminą tam, kad išvengtų galimų šalutinių reakcijų, tokių, kaip cholinerginė krizė.
5. Pagrindiniai cholinerginės krizės simptomai yra mėšlungis, padidėjęs seilėtekis, ašarojimas, raumenų silpnumas, paralyžius, raumenų fascikuliacijos, viduriavimas ir neryškus matymas, o pirmo pasirinkimo vaistas jai gydyti – atropinas

Literatūra

1. Blichfeldt-Lauridsen L, et al. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 17–22
2. Kveraga R, MD, Pawlowski J, MD, PhD. Anesthesia for the patient with myasthenia gravis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2019.
3. Jimshelishvili S, Marwaha K, Sherman Al. Physiology, Neuromuscular Transmission. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
4. Phillips WD and Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2016, 5(F1000 Faculty Rev):1513
5. Appiah-Ankam, Jonas & Hunter, Jennifer. (2004). Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 4. 10.1093/bjaceaccp/mkh002.
6. Abel M, MD, Eisenkraft J, MD. Anesthetic Implications of Myasthenia Gravis. *The Mountsinai Journal of Medicine* January/March 2002; Vol. 69 Nos. 1&2; 31-37.
7. Carron M, De Cassai A, Linassi F. Sugammadex in the management of myasthenic patients undergoing surgery: beyond expectations. *Ann Transl Med.* 2019;7(Suppl 8):S307. doi:10.21037/atm.2019.10.35
8. Vymazal T, Krecmerova M, Bicek V, Lischke R. Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patients undergoing surgery - a

- series of 117 cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1593. Epub 2015 Oct 15.
9. Yellott E, Badeaux J, Martin J, Schiavo JH. Effectiveness of sugammadex versus neostigmine on restoration of neuromuscular function in surgical patients with myasthenia gravis undergoing rocuronium-induced neuromuscular blockade: a systematic review protocol. *JBISRIR-2017-003624.* PMID: 30335038.
 10. Nilsson E, Meretoja OA. Vecuronium dose response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1990;73:28-32.
 11. Tae Jung K , Young So K , Song H, Hun Kim S. Successful Use of Rocuronium and Sugammadex in a Patient with Myasthenia Gravis Undergoing Cervical Anterior Fusion: A Case Report. *ARC Journal of Anesthesiology* Volume 2, Issue 4, 2017, PP 32-35.
 12. Argiriadou H, Anastasiadis K, Thomaidou E, Vasilakos D. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in an obese myasthenic patient undergoing thymectomy. *J Anesth* 2011;25:316-7.
 13. Sungur Ülke Z, Şentürk M. Mivacurium in patients with myasthenia gravis undergoing video-assisted thoracoscopic thymectomy. *Br J Anaesth* 2009; **103**: 310– 311.
 14. Seigne RD, Scott RP. Mivacurium chloride and myasthenia gravis. *Br J Anesth* 1994; **72**: 468– 469.
 15. Sungur Ulke, Z., Yavru, A., Camci, E., Ozkan, B., Toker, A. and Senturk, M. (2013), Rocuronium-sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand*, 57: 745-748.
 16. Unterbuchner, C., Fink, H. and Blobner, M. (2010), The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia*, 65: 302-305.
 17. Soyoral, Lokman, Goktas, Ugur, Cegin, Muhammed Bilal, & Baydi, Volkan. (2017). Successful use of sugammadex for caesarean section in a patient with myasthenia gravis. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 67(2), 221-222
 18. Neuromuscular block reversal with sugammadex in a morbidly obese patient with myasthenia gravis. *Anaesthesiology Intensive Therapy.* 2012;44(1):28-30.
 19. Dontukurthy S, Wisler C, Raman V, Tobias JD. Myasthenia gravis and sugammadex: A case report and review of the literature. *Saudi J Anaesth.* 2020;14(2):244-248. doi:10.4103/sja.SJA_721_19
 20. Mitre C, Roucaci A, Acalovschi I. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Jurnalul Român de Anestezie Terapie Intensivă* 2011 Vol.18 Nr.2, 145-148
 21. Komasa N, Noma H, Sugi T, Sukenaga N, Kakiuchi H. Effective reversal of muscle relaxation by rocuronium using sugammadex in a patient with myasthenia gravis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Masui* 2011; **60**: 476– 479.
 22. Nakamori E, Nitahara K, Sugi Y, et al. [Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex in a patient with myasthenia gravis]. *Masui. The Japanese Journal of Anesthesiology.* 2013 Aug;62(8):972-974.
 23. Sugi Y, Nitahara K, Shiroshita T, Higa K. Restoration of train-of-four ratio with neostigmine after insufficient recovery with Sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *A A Case Rep.* 2013;1(3):43–5.
 24. Fernandes H, Ximenes J, Nunes D, Ashmawi H, Vieira J. Failure of reversion of neuromuscular block with sugammadex in patient with myasthenia gravis: case report and brief review of literature. *BMC Anesthesiology.* 2019 Aug; 19:160 <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0829-0>
 25. Adeyinka A, Kondamudi NP. Cholinergic Crisis. [Updated 2020 Sep 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
 26. Harjana L, Hardiono H. Myasthenia crisis vs cholinergic crisis: challenges in crisis management without plasmapheresis or intravenous immunoglobulin (IVIG). *Indonesian Journal of Anesthesiology and Reanimation.* 2020 Vol 2 Nr. 2, 53-58.
 27. Chernecky CC, Berger BJ. Tensilon test - diagnostic. In: Chernecky CC, Berger BJ, eds. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures.* 6th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 2013:1057-1058.