

Armand Dominik Škapin¹, Jurij Janež²

Odpornost na rokuronij pri pacientki s propionsko acidemijo – predstavitev primera in pregled literature

Resistance to Rocuronium in a Propionic Acidemia Patient – Case Report and Literature Review

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: propionska acidemija, nedepolarizirajoči mišični relaksanti, rokuronij, vnetje slepiča, anestezija, kirurgija

Propionska acidemija je redka presnovna bolezen, ki jo povzroča pomanjkanje mitohondrijskega encima propionil-koencim A karboksilaze. Ta encim katalizira razgradnjo številnih aminokislin, maščobnih kislin z lihim številom C-atomov in stranskih verig holesterola. Bolezen lahko prizadene različne organske sisteme, klinično pa se najpogosteje izrazi s presnovno ketoacidozo, zvišano koncentracijo amonijaka in laktata v krvi, nevrološko disfunkcijo in zaostankom v razvoju. Ključnega pomena pri zdravljenju propionske acidemije oz. pri preprečevanju akutnih poslabšanj sta nizkobeljakovinska dieta in izogibanje dejavnikom, ki povečujejo hitrost kataboličnih procesov, kataliziranih z manjkajočim encimom. V članku je predstavljen neobičajen primer bolnice s propionsko acidemijo, ki je bila med operacijo vnetega slepiča odporna na nedepolarizirajoč mišični relaksant (rokuronij). V literaturi so že poročali o več primerih odpornosti na rokuronij in kot vzrok navajali različna patološka stanja ali zdravila, vendar pa taka odpornost še ni bila opisana v povezavi s propionsko acidemijo. Pri predstavljeni bolnici je bila odpornost na rokuronij verjetno posledica vzporednega delovanja več potencialnih etioloških dejavnikov; to so okužba, uporaba natrijevega valproata in okvara zgornjega motoričnega nevrona kot posledica kronično napredovale propionske acidemije.

ABSTRACT

KEY WORDS: propionic academia, non-depolarizing muscle relaxants, rocuronium, appendicitis, anesthesia, surgery

Propionic acidemia is a rare metabolic disorder caused by a deficiency of the mitochondrial enzyme, propionyl coenzyme A carboxylase. This enzyme catalyzes the breakdown of several amino acids, odd-chain fatty acids and the side chains of cholesterol. Propionic acidemia can affect multiple organ systems and usually presents with metabolic ketoacidosis,

¹ Armand Dominik Škapin, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; armand.skapin@gmail.com

² Doc. dr. Jurij Janež, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

hyperammonemia, hyperlactatemia, neurological dysfunction and developmental delay. The basic principles of treatment and prevention of acute exacerbations are protein restricted diet and avoidance of factors that potentiate catabolic pathways, catalyzed by the missing enzyme. In the following article, we present an unusual case of a female patient with propionic acidemia who was resistant to a non-depolarizing muscle relaxant (rocuronium) during an appendectomy for an acute appendicitis. In literature, other authors have already reported some cases of resistance to rocuronium in association with various pathologic conditions or medications. However, such resistance has not yet been described in the context of propionic acidemia. Rocuronium resistance in the presented patient was probably the result of multiple potential etiologic factors summed together. Namely infection, the use of valproic acid, and upper motor neuron damage as a consequence of chronically progressed propionic acidemia.

UVOD

Propionska acidemija je dedna avtosomno recesivna bolezen, ki jo povzroča pomanjkanje mitohondrijskega encima propionil-CoA karboksilaze (angl. *propionyl coenzyme A carboxylase*, PCC). Pomanjkanje te privede do kopičenja različnih strupenih presnovkov, med drugim tudi propanojske kisline (angl. *propionic acid*) (1). Najpogosteje se izrazi s presnovno acidozo, zvišano koncentracijo amonijaka v krvi, podhranjenostjo, letargijo, bruhanjem, osteoporozo, nevrološko disfunkcijo, supresijo kostnega mozga, razvojnim zaostankom in kardiomiopatijo (2). Skupna svetovna prevalenca je ocenjena na 1/100.000 otrok, v določenih populacijah pa je pojavnost bistveno večja (npr. v Savdski Arabiji) (3). Bolnike s propionsko acidemijo, ki potrebujejo splošno anestezijo, moramo obravnavati v skladu s posebnim predoperativnim načrtom (4). Bolniki tako predstavljajo svojevrsten izziv za celotno kirurško ekipo, zlasti za anesteziologe. Priporočljivo je, da se vsi nenujni posegi pri njih izvajajo v terciarnih ustanovah z dostopom do multidisciplinarne ekipe in oddelka za intenzivno terapijo. V strokovni literaturi je objavljenih le nekaj prispevkov o propionski acidemiji, še manj pa o urgentnih operacijah pri bolnikih s to boleznijo. V prispevku predstavljamo primer 18-letne bolnice s propionsko acidemijo, ki je potre-

bovala urgentno operacijo zaradi akutnega vnetja slepiča in je bila med operacijo odporna na nedepolarizirajoči mišični relaksant (rokuronij).

PREDSTAVITEV PRIMERA

Bolnica z diagnosticirano propionsko acidemijo in epilepsijo je bila napotena na Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana zaradi akutnega vnetja slepiča, ki je bil predhodno potrjen z UZ trebuha. Bolnica je zaostajala v razvoju, imela pa je tudi hipotirozo. V preteklosti je bila operirana le pri vstavitvi gastrostome, narejene za lažje hranjenje in lažji vnos zdravil. V redni terapiji je prejela L-karnitin, natrijev benzoat, metronidazol (po shemi: 2 tedna prejema, nato 3 tedne premora), natrijev valproat, levotiroksin in pantoprazol. Predpisano je imela tudi nizkobeljakovinsko dieto z dodatkom nepropionskih aminokislilin in koencimom Q10.

Ob prihodu v bolnišnico sta bili njeni glavni težavi krčevite bolečine v desnem spodnjem delu trebuha in bruhanje. Najprej je bila sprejeta na Pediatrično kliniko Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, kjer so jo zdravili konzervativno. Na dan sprejema je opravila CT-slikanje trebuha, ki ni pokazalo nobenih patoloških sprememb (premer slepiča je znašal 7 mm). Naslednji

dan se je klinična slika poslabšala, prišlo je do pomembnega zvišanja vrednosti C-reaktivnega proteina in levkocitov. Zato je bil opravljen urgentni UZ trebuha, ki je pokazal vnetje slepiča. Za nadaljnjo obravnavo so jo premestili na Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo.

Pred prihodom v operacijsko dvorano je bolnica prejela bolus L-karnitina. V operacijski dvorani je dobila iv. perioperativno antibiotično profilakso, med celotno operacijo pa je prejela 15-odstotno raztopino glukoze z majhno količino dodanega inzulina. Intubacija je bila otežena, a sčasoma je bila bolnica endotrahealno intubirana. Indukcija anestezije je bila izvedena s sevofluranom, propofolom in sufentanilom. Za mišično sprostitvev je anesteziolog uporabil rokuronij (skupno 70 mg; 30 mg na začetku in 40 mg v manjših odmerkih med operacijo). Ostala uporabljena anestetična zdravila so bila: midazolam, sugamadeks, metamizolat in droperidol.

Med operacijo je bolnica ležala na hrbtu. Operacijo smo začeli s prečnim rezom kože nad popkom. V trebušno votlino smo vstopili po odprti metodi po Hassonu in vanjo vstavili laparoskopski trokar (5). Poskus vzpostavitve pnevmoperitoneja ni bil uspešen; takoj po priključitvi plinovoda na trokar se je tlak v trebušni votlini dvignil nad 10 mmHg. Skozi trokar smo kljub temu vstavili kamero, a je bila vidljivost v trebušni votlini slaba. Čeprav je bolnica prejela začetni odmerek mišičnega relaksanta, rokuro-nija, je bila njena trebušna stena še vedno čvrsta in napeta. Anesteziolog je zato pacientki injiciral dodaten odmerek mišičnega relaksanta, a je njena trebušna stena ostala napeta. Ker je v takih pogojih operacijo nemogoče izvesti laparoskopsko, smo se odločili za konverzijo. Naredili smo spodnjo mediano laparotomijo in vstopili v trebušno votlino. Za prečni rez se nismo odločili, saj spodnja mediana laparotomija omogoča boljšo preglednost, po potrebi pa se lahko tudi podaljša. Pacientka še vedno ni

bila sproščena, zato so njene črevesne vijuge silile iz trebušne votline, preglednost pa je bila zelo slaba. S težavo smo našli retrocekalno ležč gangrenozen slepič in ga odstranili. Mezoapendiks in krn slepiča smo ligirali, vendar zaradi slabe vidljivosti krna nismo uspeli pogrezniti v cekum s tobačnim šivom. Malo medenico smo izprali s fiziološko raztopino in vanjo z desne strani vstavili abdominalni dren. Laparotomijo smo zaprli s posameznimi šivi, kožo pa s sponkami.

Po operaciji je bolnica dva dneva ostala na opazovanju na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo. Zdravljena je bila v skladu s smemicami za zdravljenje propionske acidemije. Tri dni po operaciji smo z UZ trebuha našli 6 × 3 cm velik absces v desnem spodnjem delu trebuha. V naslednjih dveh tednih se je ob zdravljenju z antibiotiki abscesna kolekcija postopno manjšala. Bolnično postoperativno okrevanje na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo je minilo brez dodatnih resnejših zapletov, zato smo jo premestili nazaj na Pediatrično kliniko.

RAZPRAVA

Propionska acidemija je redka prirojena presnovna bolezen, ki se pojavi zaradi pomanjkanja mitohondrijskega encima PCC. Ta encim katalizira od biotina odvisno pretvorbo propionil-CoA v metilmalonil-CoA, ki preko nadaljnje pretvorbe v sukcinil-CoA vstopa v Krebsov cikel. Propionat (predstopnja propionil-CoA) nastaja pri razgradnji aminokislin z razvejano verigo (levcin, izolevcin, valin, treonin in metionin), maščobnih kislin z lihimi številom C-atomov in stranskih verig holesterola (3, 6). PCC je torej bistven encim za popoln katabolizem teh presnovkov. Pri ljudeh s pomanjkanjem PCC se v telesu kopiči propionil-CoA in posledično tudi 3-OH-propanojska kislina, metilcitrata, propionil-glicin in drugi presnovki (3, 6). Kopičenje teh potencialno škodljivih presnovkov v telesu lahko povzroči hudo klinično sliko in predstavlja glavno težavo propionske acidemije.

Za propionsko acidemijo so značilna ponavljajoča se poslabšanja, ki se pojavijo pri pospešenem katabolizmu (npr. ob okužbi, čezmernem uživanju beljakovin, zaprtju, telesni vadbi in jemanju nekaterih zdravil). Zaradi pomanjkanja presnovnega encima namreč pospešen katabolizem povzroči hitro nastajanje in kopičenje strupenih presnovkov. Poslabšanja se klinično izrazijo s presovno ketoacidozo in zvišanima koncentracijama amonijaka ter laktata v krvi (2–4, 7). Do ketoacidoze in zvišane koncentracije laktata v krvi pride, ker propionska kislina zavira delovanje encimov Krebsovega cikla, do zvišane koncentracije amonijaka pa, ker propanojska kislina zavira sintezo N-acetilglutamata, ki je eden izmed encimov ciklusa sečnine (2, 4, 7).

Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem encima PCC se klinična slika razvije v prvih dnevih do nekaj tednih življenja z akutnim poslabšanjem, zvišano koncentracijo amonijaka v krvi in presovno acidozo. Brez primernega zdravljenja vodi v komo in smrt. Ob delnem pomanjkanju encima PCC pa lahko pacienti zbolijo pri katerikoli starosti in z bolj raznoliko klinično sliko (1, 3, 7). Propionska acidemija lahko prizadene različne organske sisteme, njeni klinični znaki in simptomi pa so praviloma nespecifični. Akutna bolezen se kaže s klinično sliko podobno sepsi, temperaturno nestabilnostjo, dihalno stisko, bruhanjem, spremenjeno ravnjo zavesti, motnjami gibanja in pancitopenijo. Kronično napreduvala bolezen lahko povzroči zaostanek v razvoju, motnje gibanja, hipotonijo, epizode bruhanja s ketoacidozo, anoreksijo, pancitopenijo in kardiomiopatijo (3).

Za diagnosticiranje propionske acidemije najpogosteje uporabljamo teste za določanje organskih kislin v urinu in analizo profila acil-karnitina v krvi. Bolezen dokončno potrdimo z encimskim testom na gojenih kožnih fibroblastih ali z molekularno genetsko analizo (1, 3, 4).

Zdravljenje propionske acidemije lahko razdelimo na akutno in kronično zdravlje-

nje. Cilja akutnega zdravljenja sta odpraviti akutno nastalo presovno acidozo in znižati koncentracijo amonijaka v krvi. To dosežemo s prekinitvijo katabolizma in z odstranitvijo strupenih presnovkov iz telesa. Dekompenzirane bolnike najprej stabiliziramo, nato popolno omejimo vnos beljakovin in začnemo z iv. infuzijo raztopine glukoze. Priporočljivo je tudi dodajanje L-karnitina (konjugira se s propionatom in spodbuja njegovo izplavljanje iz celic ter posledično izločanje z urinom), natrijevega benzoata (lovilec dušika), natrijevega bikarbonata, peroralnega antibiotika, ki se ne absorbira v prebavilih (npr. metronidazola; veliko propionata namreč proizvedejo črevesne bakterije) in biotina (PCC je od biotina odvisen encim). Pri zdravljenju si lahko pomagamo tudi z inzulinom, L-argininom (spodbuja izločanje amonijaka skozi cikel sečnine), hemodializo in protimikrobnimi zdravili. Z omejitvijo vnosa beljakovin je priporočljivo prenehati v 24–36 urah po uvedbi nizkobeljakovinske diete (1, 3). Cilja kroničnega zdravljenja pa sta normalen razvoj bolnikov in preprečitev ponavljajočih se poslabšanj. Pri tem je ključna nizkobeljakovinska dieta z dodano nepropionsko aminokislinsko mešanico, ki jo lahko po potrebi vnašamo z nazogastrično sondo ali gastrostomo. Poleg ustrezne diete je priporočeno redno jemanje L-karnitina, natrijevega bikarbonata in peroralnega antibiotika, ki se ne absorbira v prebavilih (1, 3). Glavno mesto delovanja encima PCC so jetra, zato se pri zdravljenju bolnikov s pogostimi poslabšanji lahko odločimo tudi za presaditev jeter (2, 3, 8).

Uporaba splošne anestezije pri bolnikih s propionsko acidemijo zahteva dodatno previdnost. Med izvajanjem anestezije moramo paziti, da ne pride do stanj ali dogodkov, ki bi lahko povzročili presovno acidozo (izogibati se moramo pospešitvi katabolizma, hipoksiji, dehidraciji, hipotenziji in uporabi neprimernih anestetikov) (2, 4, 7). Za zaviranje katabolizma pred operacijo, ko

morajo biti bolniki teščči, uporabimo iv. infuzijo raztopine glukoze. Nekateri bolniki s propionsko acidemijo so lahko nagnjeni k bruhanju zaradi močnega žrelnega refleksa, zato je priporočena izvedba hitroskvenčne intubacije. Odsvetuje se uporaba Ringerjeve laktatne raztopine, saj lahko dodatno vnešeni laktat povzroči ali poslabša acidozo (2, 7). Prav tako se odsvetuje uporaba zdravil, ki se presnavljajo v maščobne kisline z lihim številom C-atomov, v alkohole z lihim številom C-atomov in v akrilno kislino. Te molekule se namreč nadalje presnavljajo v propanojsko kislino in lahko povzročijo presnovno acidozo. Med taka zdravila sodijo nekateri mišični relaksanti (sukcinilholin, atrakurium, cisatrakurium in mivakurij), propofolna emulzija, ki vsebuje sojino olje, bogato s polinenasičenimi maščobnimi kislinami, in nekateri analgetiki (ibuprofen, naproksen in ketoprofen) (2, 4).

Dosedanje zdravljenje predstavljene bolnice je bilo dokaj uspešno z redkimi poslabšanji. Njena glavna zapleta kronično napredovale propionske acidemije sta bila razvojni zaostanek in epilepsija, oba zapleta se pri tej bolezni pojavljata pogosto (3). Bolničina terapija je bila v skladu s standardnimi priporočili in je vključevala nizkobeljakovinsko dieto, ki jo je večinoma prejemala skozi gastrostomo. Poleg standardne terapije za propionsko acidemijo je prejemala tudi natrijev valproat za zdravljenje epilepsije in levotiroksin za zdravljenje hipotiroidizma. Natrijev valproat je sicer kontraindiciran pri bolnikih s propionsko acidemijo, saj niža plazemsko koncentracijo L-karnitina, zato ga pri teh bolnikih uporabljamo le, kadar ni primerenih alternativnih antiepileptičnih zdravil (3).

V obravnavanem primeru je bilo težko postaviti pravilno diagnozo, saj bolnični simptomi niso bili specifični in bi lahko bili posledica poslabšanja primarne bolezni. Poleg tega prvo diagnostično slikanje (CT trebuha) ni pokazalo patoloških sprememb. Pacientka je kmalu po sprejemu v bolniš-

nico začela prejemati iv. infuzijo raztopine glukoze in tudi infuzijo inzulina kot preventivni ukrep, da ne bi prišlo do poslabšanja primarne bolezni. Anesteziolog je za indukcijo anestezije uporabil propofol, ki je sicer zelo pogosto uporabljen anestetik, a se ga pri bolnikih s propionsko acidemijo ne priporoča. Propofol v raztopini namreč vsebuje tudi sojino olje, ki je bogato s polinenasičenimi maščobnimi kislinami, del teh pa se lahko presnovi v propanojsko kislino (2, 4). Zaradi njegove uporabe nismo opazili hujših posledic, kar pripisujemo aplikaciji L-karnitina pacientki že pred operacijo in ker se le majhna količina polinenasičenih maščobnih kislin presnavlja v propanojsko kislino. Ostala zdravila, ki so bila uporabljena med anestezijo, niso kontraindicirana pri propionski acidemiji in so varna za uporabo. Intubacija pacientke je bila otežena zaradi nenormalnega žrelnega refleksa, ki se pogosto pojavlja pri tej bolezni (3, 7). Nenormalni žrelni refleks bi lahko bil tudi posledica neučinkovanja mišičnega relaksanta.

Pri predstavitvi tega primera bi radi izpostavili pridruženo odpornost na rokuronij. To zdravilo spada med aminosteroidne nedepolarizirajoče mišične relaksante in je sicer varno za uporabo pri bolnikih s propionsko acidemijo (2, 7). Anesteziolog je med indukcijo anestezije uporabil 30 mg rokuronija, v nadaljnjem poteku operacije pa še dodatnih 40 mg v več manjših odmerkih. Priporočen indukcijski odmerek rokuronija za predstavljeno 62 kg težko bolnico je 37 mg (0,6 mg/kg). Med indukcijo anestezije je prejela nekoliko manjši odmerek od priporočenega, vendar bi moral tudi nekoliko manjši odmerek imeti zadovoljiv učinek (9). Vzdrževalno odmerjanje rokuronija temelji predvsem na času trajanja kliničnega učinka prejšnjega odmerka (indukcijski ali predhodni vzdrževalni odmerek) in ga ne dajemo, dokler ne pride do jasne povrnitve živčno-mišične funkcije. Frekvenca vzdrževalnih odmerkov je torej individualna.

Količina vzdrževalnega odmerka se giblje med 0,1 in 0,2 mg/kg, kar pomeni 6–12 mg za obravnavano pacientko. Dodatnih 40 mg vzdrževalnih odmerkov bi moralo zadostovati za 70-minutno operacijo. Sklepamo lahko, da je bila uporabljena količina mišičnega relaksanta ustrezna in da je bila bolnica odporna na to zdravilo.

Predvidevamo, da je bila odpornost na mišični relaksant pri predstavljeni bolnici lahko posledica primarne bolezni – propionske acidemije. Poškodba zgornjih motoričnih nevronov s posledično spastičnostjo je eden izmed redkih zapletov propionske acidemije, s tem pa bi lahko pojasnili opaženo odpornost (3). Poškodba zgornjih motoričnih nevronov namreč vodi do nižje inhibicije spodnjih motoričnih nevronov s posledično hiperaktivnostjo. Bolniki s tako okvaro imajo povečano odpornost na učinke nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov (vključno z rokuronijem) (10). Iz tega sledi, da standardni odmerek mišičnega relaksanta pri bolnikih z okvaro zgornjih motoričnih nevronov ni nujno zadosten, da izniči povečano aktivnost spodnjih motoričnih nevronov. Stanje predstavljene bolnice je povezano s povečanim tveganjem za okvaro zgornjega motoričnega nevrona, ki je bila verjetno prisotna, čeprav ni bila klinično očitna. Takšna subklinična okvara lahko zmanjša moč delovanja mišičnega relaksanta. Dodaten dejavnik, ki je bil prisoten pri predstavljeni bolnici in prav tako zmanjšuje moč delovanja mišičnega relak-

santa, je okužba (11). Poleg tega je bolnica v svoji redni terapiji prejemala natrijev valproat, ki zaradi interakcije z rokuronijem zmanjšuje njegove učinke (12). Z ozirom na zgornje ugotovitve smo sklepali, da je bila neučinkovitost mišičnega relaksanta pri predstavljeni bolnici najverjetneje posledica skupnega učinka več dejavnikov, ki zmanjšujejo njegove farmakodinamične učinke. Glede na to, da je bila to bolnična prva operacijo pod splošno anestezijo, nimamo predhodnih podatkov o učinkovitosti mišičnih relaksantov v drugačnih kliničnih okoliščinah.

ZAKLJUČEK

Propionska acidemija povzroča različne zaplete in potrebuje specifično akutno in kronično zdravljenje. Zaradi njene redkosti je številni zdravniki v kliničnem okolju ne prepoznajo in niso seznanjeni s pravilnim vodenjem takšnih pacientov. Priporočljivo je, da so zdravniki, še posebej pa anesteziologi, čim bolj seznanjeni s to boleznijo in posledično bolj pazljivi pri zdravljenju pacientov. Predstavljen primer je bil edinstven za našo ekipo, po pregledu literature pa ugotavljamo, da gre verjetno za prvi opisan primer odpornosti na nedepolarizirajoč mišični relaksant pri bolniku s propionsko acidemijo. Predvidevamo, da je bila odpornost najverjetneje posledica skupnega učinka več različnih dejavnikov, med katerimi je bil tudi zaplet kronično napredovale propionske acidemije.

LITERATURA

1. Rafique M. Emerging trends in management of propionic acidemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58 (3): 237–42.
2. Ryu J, Shin YH, Ko JS, et al. Intractable metabolic acidosis in a child with propionic acidemia undergoing liver transplantation – a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2013; 65 (3): 257–61.
3. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 130.
4. Harker HE, Emhardt JD, Hainline BE. Propionic acidemia in a four-month-old male: a case study and anesthetic implications. *Anesth Analg.* 2000; 91 (2): 309–11.
5. Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, et al. No. 193-laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017; 39 (7): e69–e84.
6. Soberón JR, Elliott CE, Bland KS, et al. Peripheral nerve block in a patient with propionic acidemia. *Reg Anesth Pain Med.* 2014; 39 (6): 560–1.
7. Sebels EL. A child with propionic acidemia undergoing dental restorations: a case report. *AANA J* 2011; 79 (4): 295–99.
8. Silva HM, Nassogne MC, Smets F, et al. Liver transplantation for propionic acidemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64 (3): e73–e76.
9. Fuchs-Buder T, Schlaich N, Ziegenfuss T. Rocuronium for anesthesia induction in elective procedures. Time course of muscular blockade and intubation after administration of 2-compartment ED95 (0.6mg/kg) and dose reduction (0.4 mg/kg). *Anaesthesist.* 1999; 48 (3): 164–8.
10. Capuano A, Sullo MG, Rafaniello C, et al. Complete resistance after maximal dose of rocuronium. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015; 6 (3): 175–8.
11. Mørk EL, Kristensen ML, Stokholm JB, et al. Resistance towards nondepolarising muscle relaxants: prolonged onset time: a systematic review. *Eur J Anaesthesiol.* 2019; 36 (7): 477–85.
12. Kim MH, Hwang JW, Jeon YT, et al. Effects of valproic acid and magnesium sulphate on rocuronium requirement in patients undergoing craniotomy for cerebrovascular surgery. *Br J Anaesth.* 2012; 109 (3): 407–12.

Prispelo 25. 3. 2020