



1---
2---
3---
4---
5---
6---
7---
8---
9---
10---
11---
12---
13---
14---
15---
16---
17---
18---
19---
20---
21---
22---
23---
24---
25---
26---
27---
28---
29---
30---
31---
32---
33---
34---
35---
36---
37---
38---
39---
40---
41---

Received January 14, 2019
Revised February 21, 2019
Accepted February 22, 2019

Corresponding author

Wonjin Lee, M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Busan Paik Hospital, Paik Institute for Clinical Research, Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea
Tel: 82-51-890-6520
Fax: 82-51-898-4216
E-mail: 2wonjin@naver.com
ORCID
<https://orcid.org/0000-0002-6240-7370>

슈가마덱스의 잠재적 위험성

이원진^{1,2}

인제대학교 의과대학¹부산백병원 마취통증의학교실, ²백인제기념 임상의학연구소

The potential risks of sugammadex

Wonjin Lee^{1,2}

¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Busan Paik Hospital, ²Paik Institute for Clinical Research, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Sugammadex provides fast and safe recovery from neuromuscular blockade without causing major adverse effects, and its clinical use is increasing. However, there are some reports on the potential risks of sugammadex, such as severe bradycardia, interactions with steroids, coagulopathy, and neuronal damage. Although these potential risks are not clearly proven, they are considered to be dose-dependent and occur more frequently with the free-form of sugammadex. Until further pieces of evidence are accumulated, it is prudent to be aware of these potential risks and avoid an overdose of sugammadex.

Keywords: Adverse effects; Blood coagulation disorders; Bradycardia; Drug interactions; Neurotoxicity syndromes; Sugammadex.

서론

슈가마덱스가 2008년 유럽에서 사용 승인된 이후 10년의 시간이 흘렀다. 슈가마덱스는 전통적인 신경근 차단 길항제에 비해 상대적으로 비싼 가격을 형성하고 있으나, 많은 연구에서 약품의 효과와 안정성이 입증되고[1-5] 그 사용이 증가하여 성공적으로 시장에 진입하였다. 최근 메타분석 결과에 의하면 슈가마덱스는 성인에서 네오스티그민보다 더 빠른 신경근 차단 회복을 보였으며, 술 후 잔여 신경근 차단 증상 및 기관내재삽관의 빈도를 낮추었을 뿐만 아니라 전반적인 약물 부작용의 빈도를 감소시키는 것으로 보고되었다[1-3]. 소아에서도 슈가마덱스는 네오스티그민보다 더 빠른 신경근 차단 회복을 보였으며, 전반적인 부작용 또한 네오스티그민과 차이가 없는 것으로 보고되었다[4,5]. 슈가마덱스는 큰 부작용 없이 빠르고 안전한 신경근 차단 역전을 제공하며, 따라서 그 사용 또한 증가하는 추세이다[6]. 슈가마덱스 출시 이후 많은 연구가 이루어졌고, 이 대부분의 연구는

슈가마덱스의 효과와 안전성을 보여주는 연구였다. 하지만 몇몇 연구는 슈가마덱스의 잠재적인 위험성을 경고하는 연구도 있었다. 특히 슈가마덱스 투여 후 심각한 서맥의 발생, 스테로이드 제제와의 상호작용에 대한 우려, 출혈 경향의 증가, 신경손상의 가능성 등에 관한 보고가 있었으나 아직 이에 대한 명확한 결론은 나지 않은 상태이다. 본 중설에서는 앞서 열거한 슈가마덱스의 잠재적 위험성에 대한 문헌 고찰을 하고자 한다.

슈가마덱스의 구조적 특성

슈가마덱스는 원형의 γ -cyclodextrin 구조를 하고 있으며, 그 바깥쪽은 친수성(hydrophilic)이고 내부는 친지질성(lipophilic)이다[7]. 로큐로늄은 이 독특한 구조의 내부 빈 공간에 결합하고, 비활성화되어 체외로 배출된다(Fig. 1). 하지만 슈가마덱스의 내부 공간에는 로큐로늄 이외의 물질도 결합할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이론적으로 displacement interaction과 capturing interaction, 이 두 가지 상호작용이 일어나는 것으로

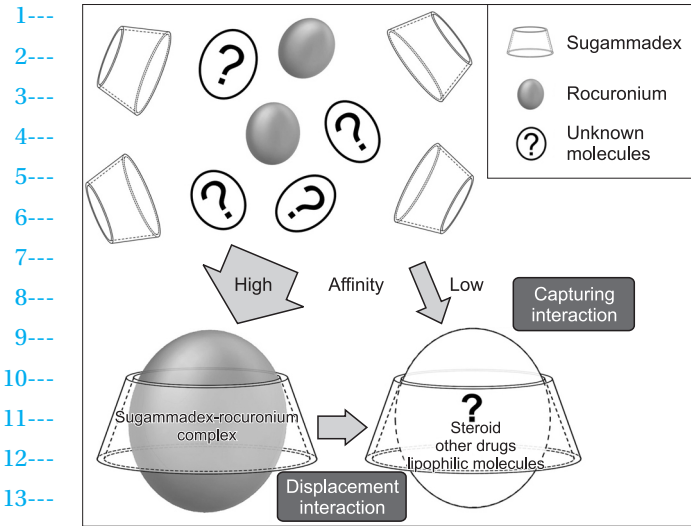


Fig. 1. Displacement and capturing interactions of sugammadex.

알려져 있다[8]. Displacement interaction은 다른 약물이 슈가마텍스와 결합한 로쿠로늄을 떼어내고 그 자리에 결합하는 것으로, 이로 인해 신경근 차단 회복이 느려지게 된다. Capturing interaction은 슈가마텍스의 내부에 로쿠로늄 이외의 다른 약물이 결합하는 것으로, 이로 인해 결합한 약물의 혈중농도와 효능이 저하된다[8].

하지만 다행스럽게도 슈가마텍스와 로쿠로늄의 결합친화도는 다른 약물들에 비해 매우 높아서, 로쿠로늄이 존재하는 경우 거의 대부분의 슈가마텍스는 로쿠로늄과 결합하게 된다[9]. 따라서 임상적으로 슈가마텍스와 다른 약물의 결합은 거의 일어나지 않으며 크게 걱정할 필요가 없다. 하지만 슈가마텍스가 과량 투여되어 자유형(free form) 슈가마텍스가 증가하는 상황이라면 다른 약물과의 결합이 일어날 수 있으므로 주의하여야 한다.

슈가마텍스의 잠재적 위험

심한 서맥

슈가마텍스 사용 후 몇 년이 지나면서 슈가마텍스 투여 후 심한 서맥과 심폐 허탈이 보고되기 시작하였다[10,11]. 이들 대부분은 슈가마텍스의 과민반응으로 생각되어 보고되었으나, 실제로 혈장 tryptase나 피부반응검사가 이루어진 경우는 거의 없었다. 또한, 슈가마텍스로 인한 아나필락시스의 빈도는 0.04%로 보고되나, 슈가마텍스 투여 후 서맥은 1-2%로 보고되어, 실제로 아나필락시스라고 의심되는 심한 서맥의 상당수가 아나필락시스로 인한 것이 아닐 가능성이 있다[12-14]. 실제로 슈가마텍스의 전임상 및 임상 시험에서 QT 연장, 저혈압, 심정지 등의 심혈관계 부작용에 관한 보고도 있었다[15-18].

최근 슈가마텍스의 사용이 증가하면서 슈가마텍스 투여 후 심혈관계 부작용의 보고 빈도도 늘고 있다. 특히 과민반응에 대한 혈청검사나 피부반응검사가 음성임에도 불구하고 심한 저혈압이 일어났다는 보고도 최근 있었다[15,19]. 아직 슈가마텍스 투여 후 심한 서맥의 발생 기전은 명확하지 않으나, 슈가마텍스에 용량 의존적으로 발생하며 기저 심질환이 있는 경우 발생할 가능성이 높다는 보고도 있다[13]. 따라서 더 많은 보고와 연구가 있기 전까지는 슈가마텍스의 과량 투여를 피하고, 슈가마텍스 투여 시에 혹시 모를 서맥 발생에 대비하는 것을 추천한다.

스테로이드와의 상호작용

슈가마텍스는 스테로이드성 신경근 차단제와 결합하여 신경근 차단을 역전시킨다. 따라서 스테로이드성 신경근 차단제와 스테로이드의 구조적 유사성 때문에 슈가마텍스와의 상호작용에 대한 우려가 있었다[20]. 2014년 Rezonja 등[20]은 신경근육 세포를 이용한 in vitro 연구에서 텍사메타손 사용이 슈가마텍스의 로쿠로늄 길항작용을 억제한다고 보고하였으며, 텍사메타손 용량 의존적으로 슈가마텍스의 길항작용이 억제된다고 보고하였다. 비록 in vitro 연구이기는 하나, 스테로이드가 슈가마텍스의 신경근 차단 길항효과를 억제할 수 있다는 가능성을 보여준 최초의 연구였다는 점에서 의미가 있다. 하지만 뒤이어 발표된 in vivo 연구에서는 다른 결과가 나왔다. Buonanno 등[21]은 대조군, 마취유도 후 텍사메타손을 투여한 군, 슈가마텍스 투여 직전 텍사메타손을 투여한 군의 세 군에서 슈가마텍스 투여 후 train-of-four (TOF) ratio 0.9까지의 회복시간을 측정하였는데 군 간 의미 있는 차이를 발견하지 못했다고 보고하였다. 또한, 유사한 다른 연구에서도 스테로이드의 투여가 슈가마텍스의 신경근 차단 길항을 연장시킨다는 증거는 찾을 수 없었다[22-24]. 하지만 슈가마텍스 투여 후 텍사메타손의 혈중농도가 감소하였다는 보고[23]가 있으므로 아직 약물 상호작용이 없다고 결론짓기는 이르다고 생각된다. 또한, Gunduz 등[25]은 슈가마텍스 혹은 네오스티그민 투여 후 혈중 스테로이드 호르몬의 농도를 측정하였는데, 혈중 코티솔과 프로게스테론의 농도는 유의한 차이가 없었으나, 알도스테론과 테스토스테론 농도는 슈가마텍스 투여 후 일시적으로 증가하였다고 보고하였다. 정리하자면 슈가마텍스 투여 후 스테로이드의 농도가 변화하기는 하나 아직 명확하게 어떻게 상호 작용한다고 결론 내리기는 힘들다고 생각된다. 그나마 다행인 것은 스테로이드가 슈가마텍스의 신경근 차단 역전을 임상적으로 연장시킨다는 보고는 아직 없다는 것이다.

혈액 응고장애

슈가마텍스 투여가 혈액응고 검사에 영향을 미친다는 보

1--- 고가 있다. Dirkmann 등[26]은 건강한 지원자의 혈액 샘플
 2--- 플에 슈가마덱스를 투여하여 혈액 응고검사를 시행하였다.
 3--- 그 결과 prothrombin time (PT, 9.1%), activated partial
 4--- thromboplastin time (aPTT, 13.1%), clotting time (CT;
 5--- INTEM, 22.4%; EXTEM, 33.1%)이 증가하였고 factor VIII
 6--- (7%), IX (7.8%), XI (6.9%), and XIII (4.3%)이 감소하였다. 다
 7--- 른 in vitro 연구에서는 슈가마덱스 투여 후 혈전탄성모사도
 8--- (thromboelastography)를 시행하였는데 반응 시간(reaction
 9--- time), 응고 시간(coagulation time), 혈전 형성 시간(time to
 10--- maximum rate of thrombus formation)이 증가하였고 α
 11--- angle, 최대 진폭(maximum amplitude), 혈전 형성 최대 속도
 12--- (maximum rate of thrombus formation)가 감소하였으며 이
 13--- 는 슈가마덱스 용량의존적으로 나타났다고 보고하였다[27]. In
 14--- vivo 연구에서도 슈가마덱스 투여 3분 후 CT 값의 증가가 보고
 15--- 되었으나, 그 증가폭이 10초 정도로 작았고 투여 30분 후에는
 16--- 원래 수준으로 회복되어 큰 의미는 없어 보인다고 보고하였다
 17--- [28]. 또한, 다른 in vivo 연구에서도 슈가마덱스 투여 후 PT 및
 18--- PTT의 증가를 보고하였으나 그 정도가 미미하여 임상적인 의미
 19--- 는 없다고 보고하였다[29,30]. Dirkmann 등[26]은 슈가마덱스
 20--- 투여 후 유독 in vitro 연구에서 혈액응고 검사가 현저하게 연장
 21--- 되는 현상을 'in vitro artifacts'라고 표현하였다. 이는 혈액응고
 22--- 검사 시약에 필수적으로 포함되는 phospholipid가 슈가마덱스
 23--- 의 친지질성 내부공간과 결합하여 혈액응고검사 결과가 연장되
 24--- 는 것이지, 실제 체내에서는 혈액응고 연장이 현저하게 나타나
 25--- 지 않는다고 설명하였다.

26--- 또한, 슈가마덱스가 임상적인 출혈경향을 일으키는지 연구한
 27--- 실험도 있는데 술 후 출혈량이 증가했다는 보고도 있고[29], 증
 28--- 가하지 않았다는 보고도 있으므로[30] 아직 결론을 내리기는 이
 29--- 르다고 생각된다. 정리하자면 슈가마덱스는 혈액응고검사에 영
 30--- 향을 미치나 체내에서 그 정도는 미미하다고 생각된다. 하지만
 31--- 아직 연구결과가 많지 않고 상반된 결과를 보고하고 있어 더 많
 32--- 은 보고가 있기 전까지는 주의를 기울이는 것이 추천된다.

34--- 신경 손상

36--- Palanca 등[31]의 백서의 대뇌 피질 뉴런 in vitro 배양 연구
 37--- 에서, 슈가마덱스 투여 군에서 신경세포 자멸사(apoptosis)를
 38--- 보고하였다. 일반적으로 슈가마덱스는 혈액-뇌장벽을 통과하지
 39--- 않기 때문에 큰 문제가 되지는 않으나, 뇌 손상 등으로 인해 혈
 40--- 액-뇌장벽에 문제가 있는 경우에는 슈가마덱스를 주의해서 사
 41--- 용해야 한다고 하였다. Aldasoro 등[32]이 이후 유사한 연구를
 42--- 시행하였는데 슈가마덱스와 로큐로늄을 같이 투여한 군에서는
 43--- 신경세포 자멸사가 미미하였으나 슈가마덱스 단독 투여한 군에
 44--- 서는 현저한 신경세포 자멸사가 일어나는 것을 보고하였다. 따

라서 자유형 슈가마덱스가 신경손상을 일으키므로 슈가마덱스
 를 최소량만 사용하는 것이 좋다고 주장하였다.

하지만 백서의 대뇌 허혈-재관류 모델을 이용한 in vivo 연구
 에서는 슈가마덱스 투여가 신경보호 효과가 있다는 연구결과도
 있다[33]. 현재까지 슈가마덱스가 in vitro 연구에서는 신경독성
 을 보이고 in vivo 연구에서는 신경보호 효과가 있다고 보고되었
 는데, 관련 연구가 너무 적어서, 명확한 결론을 내리기 위해서는
 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

슈가마덱스의 적정용량

앞서 얘기한 잠재적 위험성들은 슈가마덱스 용량의존적이며
 자유형 슈가마덱스에서 잘 발생한다는 공통점이 있다. 따라
 서 명확한 결론이 나기 전까지는 적정용량의 슈가마덱스를 사용
 하고 과량 투여를 피하는 것이 추천된다. 슈가마덱스 제조사인
 Merck & Co., Inc. (USA)에서는 신경근 차단 정도에 따라 슈
 가마덱스의 용량을 조절하는 것을 추천하고 있다(Table 1). 하
 지만 많은 마취과 의사들은 신경근 모니터링을 시행하지 않고
 [6], 신경근 차단 길항제 투여 시에도 신경근 차단 깊이를 고려하
 지 않고 경험적으로 길항제를 투여하고 있다[6,34]. 이렇게 슈가
 마덱스를 경험적으로 투여하면 과량 혹은 소량 투여될 가능성이
 높아진다.

또 하나 고려하여야 할 것은 많은 마취과 의사들이 신경근 차
 단제의 위험성 때문에 최소량의 차단제만 사용하는 경향이 있기
 때문에, 신경근 차단 길항제 투여 시점의 신경근 차단 깊이가 얇
 은 경우가 많다는 것이다[34]. 하지만 제조사에서는 얇은 신경근
 차단에서도 중등도의 신경근 차단에서 사용하는 용량의 슈가마
 텍스를 권유하고 있다. 이는 과량 투여라 생각되며, TOF의 T4
 가 측정되는 경우에는 슈가마덱스 1 mg/kg으로도 빠르고 안전
 한 신경근 차단 역전이 가능했다는 보고도 있다[35].

또한, 많은 연구의 비만 환자에서 슈가마덱스 용량 계산을
 ideal body weight를 기준으로 하여 그 용량을 줄일 것을 권고
 하고 있다[36-38]. 비록 비만 환자에서 슈가마덱스의 용량을 줄

Table 1. Recommended Dose of Sugammadex

Level of neuromuscular block	Dose of sugammadex
Light block: Reappearance of fourth twitch (T4) in response to TOF stimulation	1 mg/kg*
Moderate block: Reappearance of second twitch (T2) in response to TOF stimulation	2 mg/kg [†]
Deep block: 1-2 PTCs and no twitch responses to TOF stimulation	4 mg/kg [†]

TOF: train-of-four, PTC: post-tetanic counts. *Dose obtained from the reference [35], [†]doses obtained from package insert recommendations.

1--- 이는 것을 위험한 행위라며 걱정하는 의견도 있으나[39,40], 그
 2--- 임상적 근거는 아직 부족하다. 하지만 많은 마취과 의사들이 안
 3--- 전상의 이유로 신경근 차단 길항제의 용량을 줄이는 것에 거부
 4--- 감을 가지고 있으므로, 슈가마텍스를 사용할 때에는 신경근 모
 5--- 니터링을 필수적으로 시행하여 적정용량의 슈가마텍스를 안전
 6--- 하게 투여해야겠다.

7--- 8--- 결론 9---

10--- 본 총설에서 다른 슈가마텍스의 잠재적 위험성에는 몇 가지
 11--- 공통점이 있다. 첫째, 슈가마텍스 용량의존적이며 자유형 슈가
 12--- 마텍스에서 많이 발생한다. 따라서 슈가마텍스 사용시에는 과량
 13--- 투여를 조심하여야 한다. 둘째, in vivo보다는 in vitro에서 저명
 14--- 하게 보고된다. 이는 in vitro 실험 조건은 통제된 환경이기 때문
 15--- 에 슈가마텍스의 capturing interaction이 과장되게 나타나는
 16--- 것에 기인한다고 생각된다.

17--- 슈가마텍스가 효능이 좋고 안전한 약인 것은 분명하다. 하지
 18--- 만 더 많은 연구결과가 축적되기 전까지는 잠재적인 위험성을
 19--- 주의하는 것이 좋겠다.

20--- 21--- CONFLICTS OF INTEREST

22---
23--- No potential conflict of interest relevant to this article
 24--- was reported.

25--- 26--- REFERENCES

27---
28--- 1. Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, Ori C. Efficacy and safety
 29--- of sugammadex compared to neostigmine for reversal of neuro-
 30--- muscular blockade: a meta-analysis of randomized controlled
 31--- trials. *J Clin Anesth* 2016; 35: 1-12.
 32--- 2. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. The compara-
 33--- tive efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in
 34--- reversing neuromuscular blockade in adults. *A Cochrane sys-
 35--- tematic review with meta-analysis and trial sequential analysis.*
 36--- *Anaesthesia* 2018; 73: 631-41.
 37--- 3. Abad-Gurumeta A, Ripollés-Melchor J, Casans-Francés R,
 38--- Espinosa A, Martínez-Hurtado E, Fernández-Pérez C, et al. A
 39--- systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of
 40--- neuromuscular blockade. *Anaesthesia* 2015; 70: 1441-52.
 41--- 4. Won YJ, Lim BG, Lee DK, Kim H, Kong MH, Lee IO. Sugamma-
 42--- dex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular block-
 43--- ade in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis.
 44--- *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4678.
 5. Liu G, Wang R, Yan Y, Fan L, Xue J, Wang T. The efficacy and

safety of sugammadex for reversing postoperative residual neu-
 romuscular blockade in pediatric patients: a systematic review.
Sci Rep 2017; 7: 5724.
 6. Choi S, Jung M, Kim KM, Lee S, Yang HS, Lee J. A survey of cur-
 rent concepts and practices related to use of neuromuscular
 blockers with antagonists and neuromuscular monitoring
 among Korean anesthesiologists. *Anesth Pain Med* 2018; 13: 47-
 52.
 7. Karalapillai D, Kaufman M, Weinberg L. Sugammadex. *Crit Care*
Resusc 2013; 15: 57-62.
 8. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia*
 2009; 64 Suppl 1: 45-54.
 9. Zwiers A, van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment
 of the potential for displacement interactions with sugammadex:
 a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach.
Clin Drug Investig 2011; 31: 101-11.
 10. Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, Kakoi T, Ikoma K,
 Isowaki S, et al. Three cases of suspected sugammadex-induced
 hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2012; 109: 216-8.
 11. Menéndez-Ozcoidi L, Ortiz-Gómez JR, Olaguibel-Ribero JM,
 Salvador-Bravo MJ. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthe-
 sia* 2011; 66: 217-9.
 12. Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blob-
 ner M. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of
 rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac pa-
 tients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009;
 26: 874-84.
 13. Hunter JM, Naguib M. Sugammadex-induced bradycardia and
 asystole: how great is the risk? *Br J Anaesth* 2018; 121: 8-12.
 14. Miyazaki Y, Sunaga H, Kida K, Hobo S, Inoue N, Muto M, et al.
 Incidence of anaphylaxis associated with sugammadex. *Anesth*
Analg 2018; 126: 1505-8.
 15. Bhavani SS. Severe bradycardia and asystole after sugammadex.
Br J Anaesth 2018; 121: 95-6.
 16. Cammu G, De Kam PJ, Demeyer I, Decoopman M, Peeters PA,
 Smeets JM, et al. Safety and tolerability of single intravenous
 doses of sugammadex administered simultaneously with ro-
 curonium or vecuronium in healthy volunteers. *Br J Anaesth*
 2008; 100: 373-9.
 17. Kokki M, Ali M, Turunen M, Kokki H. Suspected unexpected ad-
 verse effect of sugammadex: hypotension. *Eur J Clin Pharmacol*
 2012; 68: 899-900.
 18. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Larsen PB,
 Prins ME, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-in-
 duced neuromuscular blockade by sugammadex at two different
 time points: an international, multicenter, randomized, dose-
 finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology*

- 2008; 109: 188-97.
19. Sanoja IA, Toth KS. Profound bradycardia and cardiac arrest after sugammadex administration in a previously healthy patient: a case report. *AA Pract* 2019; 12: 22-4.
 20. Rezonja K, Sostaric M, Vidmar G, Mars T. Dexamethasone produces dose-dependent inhibition of sugammadex reversal in vitro innervated primary human muscle cells. *Anesth Analg* 2014; 118: 755-63.
 21. Buonanno P, Laiola A, Palumbo C, Spinelli G, Servillo G, Di Minno RM, et al. Dexamethasone does not inhibit sugammadex reversal after rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2016; 122: 1826-30.
 22. Gulec E, Biricik E, Turktan M, Hatipoglu Z, Unlugenc H. The effect of intravenous dexamethasone on sugammadex reversal time in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 2016; 122: 1147-52.
 23. Rezonja K, Mars T, Jerin A, Kozelj G, Pozar-Lukanovic N, Sostaric M. Dexamethasone does not diminish sugammadex reversal of neuromuscular block - clinical study in surgical patients undergoing general anesthesia. *BMC Anesthesiol* 2016; 16: 101.
 24. Ozer AB, Bolat E, Erhan OL, Kilinc M, Demirel I, Toprak GC. Sugammadex improves neuromuscular function in patients receiving perioperative steroids. *Niger J Clin Pract* 2018; 21: 139-42.
 25. Gunduz Gul G, Ozer AB, Demirel I, Aksu A, Erhan OL. The effect of sugammadex on steroid hormones: a randomized clinical study. *J Clin Anesth* 2016; 34: 62-7.
 26. Dirkmann D, Britten MW, Pauling H, Weidle J, Volbracht L, Görlinger K, et al. Anticoagulant effect of sugammadex: just an in vitro artifact. *Anesthesiology* 2016; 124: 1277-85.
 27. Lee IO, Kim YS, Chang HW, Kim H, Lim BG, Lee M. In vitro investigation of the effects of exogenous sugammadex on coagulation in orthopedic surgical patients. *BMC Anesthesiol* 2018; 18: 56.
 28. Carron M, Bertini D, Prandini T, Fanton F, Foletto M, Ori C, et al. Effect of sugammadex on coagulation as detected by rotational thromboelastometry in morbidly obese patients. *Minerva Anesthesiol* 2018; 84: 178-88.
 29. Taş N, Korkmaz H, Yağan Ö, Korkmaz M. Effect of sugammadex on postoperative bleeding and coagulation parameters after septoplasty: a randomized prospective study. *Med Sci Monit* 2015; 21: 2382-6.
 30. Moon YJ, Kim SH, Kim JW, Lee YK, Jun IG, Hwang GS. Comparison of postoperative coagulation profiles and outcome for sugammadex versus pyridostigmine in 992 living donors after living-donor hepatectomy. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0129.
 31. Palanca JM, Aguirre-Rueda D, Granell MV, Aldasoro M, Garcia A, Iradi A, et al. Sugammadex, a neuromuscular blockade reversal agent, causes neuronal apoptosis in primary cultures. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1278-85.
 32. Aldasoro M, Jorda A, Aldasoro C, Marchio P, Guerra-Ojeda S, Gimeno-Raga M, et al. Neuronal effects of sugammadex in combination with rocuronium or vecuronium. *Int J Med Sci* 2017; 14: 224-30.
 33. Ozbilgin S, Yilmaz O, Ergur BU, Hanci V, Ozbal S, Yurtlu S, et al. Effectiveness of sugammadex for cerebral ischemia/reperfusion injury. *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32: 292-301.
 34. Batistaki C, Tentes P, Deligiannidi P, Karakosta A, Florou P, Kostopanagiotou G. Residual neuromuscular blockade in a real life clinical setting: correlation with sugammadex or neostigmine administration. *Minerva Anesthesiol* 2016; 82: 550-8.
 35. Pongrácz A, Szatmári S, Nemes R, Fülesdi B, Tassonyi E. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology* 2013; 119: 36-42.
 36. Loupec T, Frasca D, Rousseau N, Faure JP, Mimoz O, Debaene B. Appropriate dosing of sugammadex to reverse deep rocuronium-induced neuromuscular blockade in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2016; 71: 265-72.
 37. Abd El-Rahman AM, Othman AH, El Sherif FA, Mostafa MF, Taha O. Comparison of three different doses sugammadex based on ideal body weight for reversal of moderate rocuronium-induced neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. *Minerva Anesthesiol* 2017; 83: 138-44.
 38. Badaoui R, Cabaret A, Alami Y, Zogheib E, Popov I, Lorne E, et al. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex in laparoscopic bariatric surgery: in support of dose reduction. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016; 35: 25-9.
 39. Monk TG, Rietbergen H, Woo T, Fennema H. Use of sugammadex in patients with obesity: a pooled analysis. *Am J Ther* 2017; 24: e507-16.
 40. Carron M, Zarantonello F, Ori C. Dose of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2016; 71: 730-1.