

Porównanie wpływu indukcji znieczulenia ogólnego, opartej na małej dawce opioidu, z wykorzystaniem deksmedetomidyny i indukcji znieczulenia ze standardową dawką opioidu na reakcję wywołaną intubacją tchawicy u osób otyłych

Dexmedetomidine for attenuating haemodynamic response to intubation stimuli in morbidly obese patients anaesthetised using low-opioid technique: comparison with fentanyl-based general anaesthesia

Tomasz Gaszyński, Klaudia Czarnik, Łukasz Łaziński, Wojciech Gaszyński

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Abstract

Background: Anaesthesiologists are facing the problem of an increasing population of morbidly obese patients. In order to minimize the risk of opioid-induced postoperative respiratory failure, the intraoperative administration of opioids should be reduced or replaced with other drugs. The purpose of this study was to compare haemodynamic response elicited by intubation in morbidly obese patients between two variants of anaesthesia induction: fentanyl-based or low-opioid using dexmedetomidine.

Methods: Forty-two morbidly obese patients scheduled for bariatric surgery were randomly assigned to two groups: low-opioid using dexmedetomidine (DEX) or fentanyl-based (FNT) anaesthesia. Patients were premedicated with 100 µg of fentanyl i.v. In the DEX group, a 10 minute infusion of a loading dose of 200 µg of dexmedetomidine was started. In the FNT group, 2 mg of intravenous midazolam was given. Thereafter, propofol was used in both groups. In the FNT group, patients received a dose of fentanyl up to 5 µg kg⁻¹ of ideal body weight. Following administration of rocuronium, laryngoscopy and tracheal intubation were performed. Haemodynamic parameters, including systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean arterial (MAP) blood pressure, as well as heart rate (HR), were recorded before and after intubation. Patients who were not intubated at first attempt were excluded from the study.

Results: Data from 33 patients were analysed. There were no statistically significant differences between the DEX and FNT groups regarding demographic data. Haemodynamic response to intubation was defined as mean change (d) in values of analysed parameters that occurred during intubation. The following differences were observed: dSBP FNT +11.6 mm Hg vs. DEX +0.4 mm Hg ($P = 0.15$); dDBP FNT +3.7 mm Hg vs. DEX +3.5 mm Hg ($P = 0.98$); dMAP FNT +8.6 mm Hg vs. DEX +1.4 mm Hg ($P = 0.36$); dHR FNT +2 beats min⁻¹ vs. DEX –1 beat min⁻¹ ($P = 0.30$). None of these comparisons yielded significant differences.

Conclusions: The study revealed no advantage of fentanyl over low opioid dexmedetomidine-based induction of general anaesthesia in attenuating cardiovascular response to intubation in morbidly obese patients.

Key words: dexmedetomidine, fentanyl, intubation, obesity

Słowa kluczowe: deksmedetomidyna, fentanyl, intubacja, otyłość

Anestezjologia Intensywna Terapia 2016, tom 48, nr 5, 289–294

Należy cytować anglojęzyczną wersję: Gaszyński T, Czarnik K, Łaziński Ł, Gaszyński W: Dexmedetomidine for attenuating haemodynamic response to intubation stimuli in morbidly obese patients anaesthetised using low-opioid technique: comparison with fentanyl-based general anaesthesia. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016; 48: 275–279. doi: 10.5603/AIT.a2016.0058.

Otyłość staje się coraz powszechniejszym zjawiskiem. Od 1980 roku populacja osób otyłych na świecie podwoiła się, osiągając w 2014 roku liczbę ponad 600 milionów. W Polsce, między 2010 a 2014 rokiem, liczba osób otyłych zwiększyła się o 9% [1]. Leczenie otyłości i jej powikłań jest dużym wyzwaniem dla współczesnej medycyny, w tym także dla anestezjologii. Do powikłań otyłości, poza standardowo wymienianymi insulinooopornością, cukrzycą typu 2, zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, hormonalnymi, glomerulopatiami i nowotworami, należą także istotne z punktu widzenia anestezjologa patologie związane z układem oddechowym: obturacyjny bezdech senny, zespół hipowentylacji czy niedodma pooperacyjna [2]. Chorzy otyli, szczególnie w okresie pooperacyjnym, po znieczuleniu ogólnym, są narażeni na wystąpienie zdarzeń krytycznych związane z układem oddechowym, określanym jako CRE (*critical respiratory events*) [3]. Z tych powodów, w celu zapewnienia im odpowiedniego bezpieczeństwa, dostrzeżono potrzebę dokonania zmian dotychczas stosowanych schematów prowadzenia znieczulenia ogólnego. W myśl aktualnie powstającej koncepcji, u osób szczególnie narażonych na powikłania ze strony układu oddechowego — otyłych, starszych oraz dzieci — w przebiegu znieczuleń ogólnych proponuje się zastąpienie leków opioidowych nieopiodowymi, na przykład klonidyną, ketaminą czy deksmedetomidyną [4].

Standardowy algorytm znieczulenia ogólnego obejmuje zastosowanie opioidów do analgezji śródoperacyjnej, gdyż zapewniają one dobrą kontrolę stabilności krążenia w odpowiedzi na silne bodźce bólowe. Jeden z najsilniejszych bodźców bólowych, porównywalnych z nacięciem otrzewnej, wynika z laryngoskopii i intubacji tchawicy. W dożylną indukcji znieczulenia złożonego najczęściej stosuje się propofol oraz opioid (np. fentanyl, sufentanyl lub remifentanyl) i benzodiazepinę — midazolam. Jedną z substancji potencjalnie mogących zastąpić przedstawicieli grupy opioidów jest deksmedetomidyna, będąca agonistą receptorów alfa-2, charakteryzująca się działaniem sedatywnym, nasennym, sympatykolytycznym i analgetycznym [5]. W Polsce lek ten jest zarejestrowany do prowadzenia płytkiej sedacji u chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii.

Celem prospektywnego randomizowanego badania było określenie, czy deksmedetomidyna zapewnia skuteczną analgezię w trakcie intubacji dotchawiczej i czy może stanowić alternatywę dla leków opioidowych.

METODY

Po uzyskaniu zgody Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr RNN/60/16/KE), 42 otyłych chorych z BMI (*body mass index*) > 40 kg m⁻² zakwalifikowanych do laparoskopowego zabiegu założenia opaski silikonowej na żołądek (*gastric banding*), zostało w sposób randomizowany podzielonych na dwie grupy — w jednej (FNT) do wpro-

wadzenia do znieczulenia ogólnego zastosowano opioid (fentanyl) w pełnej dawce analgetycznej, w drugiej (DEX) — deksmedetomidynę.

Wszyscy chorzy otrzymali w premedykacji dożylnie 100 µg fentanylu. Następnie w grupie FNT przyjęli dożylnie 2 mg midazolamu, a w grupie DEX deksmedetomidynę w dawce 200 µg w wlewie trwającym 10 minut [6]. Po preoksygenacji, w obu grupach zastosowano dożylnie propofol, miareczkując go tak, by uzyskać wartość indeksu bispektralnego (BIS) mniejszą niż 60. Następnie w grupie FNT podawano fentanyl do pełnej, liczonej sumarycznie z premedykacyjną, dawki analgetycznej 5 µg kg⁻¹ masy należnej (IBW, *ideal body weight*). W celu zwiódnienia mięśni poprzecznie-prążkowanych zastosowano rokuronium w dawce 0,6 mg kg⁻¹ IBW. Po uzyskaniu 100% supresji przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, ocenianego za pomocą stymulacji ciągiem czterech pobudzeń (TOF, *train-of-four*) z wykorzystaniem aparatu TOF-Watch, podejmowano próbę intubacji dotchawiczej.

W obydwu grupach znieczulenie było kontynuowane zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Opieki Okołooperacyjnej nad Chorym Otyłym (*European Society for Perioperative Care of the Obese Patient*) — w celu jego podtrzymania używano desfluranu w mieszaninie powietrza i tlenu. W grupie DEX nie stosowano śródoperacyjnie opioidu.

Parametry hemodynamiczne — skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*), rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*), średnie ciśnienie tętnicze (MAP, *mean arterial pressure*) oraz częstość akcji serca (HR, *heart rate*) były mierzone i odnotowywane po przybyciu na salę operacyjną (T0), po podaniu premedykacji dożylną (T1), po uzyskaniu snu anestetycznego (BIS < 60) — T2, oraz po intubacji dotchawiczej — T3. Dla każdego parametru obliczono różnicę pomiędzy wartościami odnotowanymi przed i po intubacji. Przyjęto, że zwiększenie SBP i/lub HR > 20% oznaczało nieadekwatną analgezię podczas intubacji dotchawiczej.

Chorzy, u których nie udało się wprowadzić rurki intubacyjnej w pierwszej próbie, zostali wyłączeni z dalszej analizy. Ostatecznie analizie poddano wyniki uzyskane u 33 osób.

Do obliczeń statystycznych wykorzystano program Statistica 11 (StatSoft, Tulsa, USA). Do oceny rozkładu normalnego użyto testu W Shapiro Wilka. Dalsze porównania wykonano na podstawie testu *t*-Studenta. Za istotną przyjęto wartość *p* < 0,05.

WYNIKI

Badane grupy chorych nie różniły się pod względem danych demograficznych (tab. 1). W celu uzyskania założonej wartości BIS w grupie DEX podano średnio 211 mg propofolu (2 SD = 172), podczas gdy w grupie FNT: 194 mg propofolu (2 SD = 103) i 0,21 mg fentanylu (2 SD = 0,2).

Tabela 1. Dane demograficzne badanych grup (średnia \pm SD)

	Grupa DEX	Grupa FNT	Wartość p
Wiek (lata)	39,6 \pm 10,6	37,1 \pm 8,8	0,014
Wzrost (cm)	171,2 \pm 9,3	170,9 \pm 9,6	0,39
Masa ciała (kg)	129,1 \pm 19,8	128,9 \pm 22,7	0,34
BMI (kg m ⁻²)	44,0 \pm 5,7	44,0 \pm 3,6	0,188

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Wartości parametrów hemodynamicznych w ustalonych punktach czasowych przedstawiono w tabeli 2.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w odniesieniu do średniej różnicy pomiędzy wartościami analizowanych parametrów, odnotowanymi przed i po intubacji. Porównanie zmian wartości analizowanych parametrów przedstawiono na rycinach 1–4.

Średnia wartość żadnego z parametrów hemodynamicznych zmierzona po intubacji nie zwiększyła się o ponad 20% w stosunku do wartości sprzed niej. Analizując każdy przypadek oddzielnie stwierdzono jednak, że w grupie FNT u 3 osób SBP zwiększyło się po intubacji o 20% lub więcej, podczas gdy w grupie DEX dotyczyło to jednej osoby.

Pomimo braku różnic statystycznych pomiędzy grupami na uwagę zasługuje fakt, że w grupie DEX odnotowano mniejszą zmienność wartości analizowanych parametrów, tj. mniejsze wartości minimalne i maksymalne dla różnicy pomiędzy pomiarem przed i po intubacji, co sugeruje większą stabilność hemodynamiczną w grupie DEX w odpowiedzi na bodziec bólowy, jakim jest intubacja dotchawicza.

U żadnego chorego z obu grup wartość BIS po intubacji dotchawiczej nie przekroczyła 60.

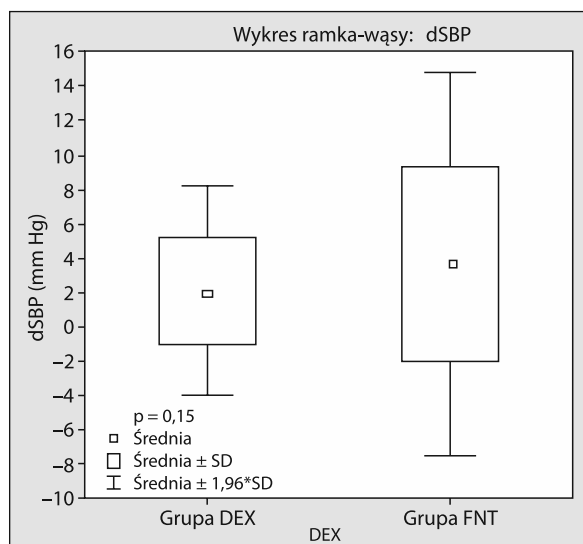
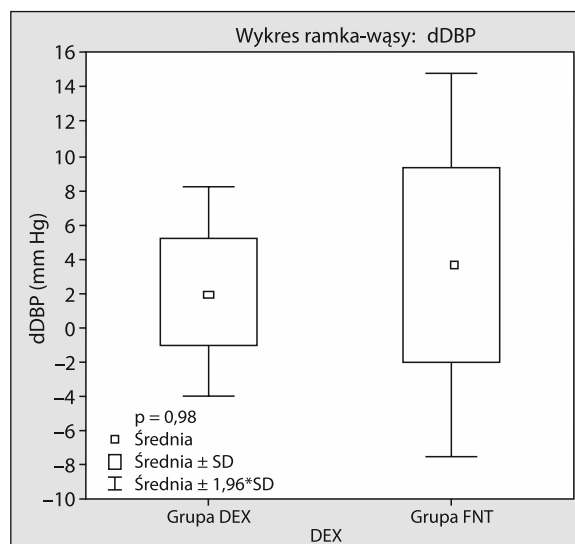
DYSKUSJA

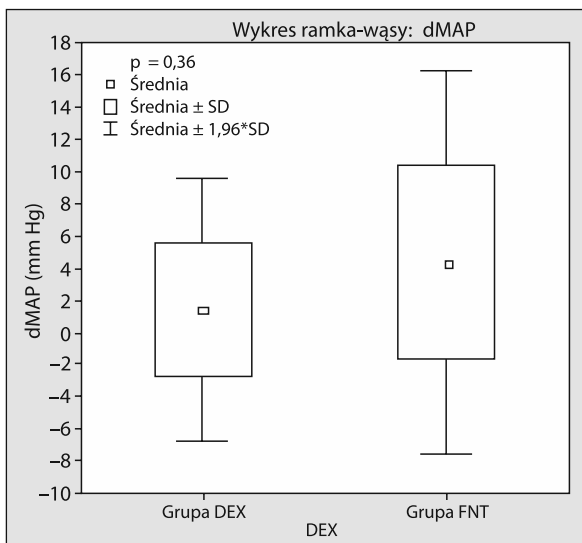
Chory poddany właściwie prowadzonemu znieczuleniu ogólnemu nie odczuwa bólu, ale jego organizm reaguje kaskadą reakcji neuroendokrynnych [7]. Są one przede wszystkim związane z pobudzeniem części współczulnej układu autonomicznego [8]. Efekt analgetyczny podawanych śródoperacyjnie opioidów uzyskuje się dzięki złożonemu ich działaniu na receptory opioidowe, między innymi poprzez tłumienie odpowiedzi układu współczulnego na bodźce bólowe, przy jednocześnie wyłączzonej za pomocą anestetyków świadomości [9]. Działanie to nie jest do końca poznane, ale

Tabela 2. Parametry hemodynamiczne w punktach pomiarowych: T0 — wyjściowe, T1 — po podaniu w premedykacji fentanyli i midazolamu (grupa FNT) lub fentanyli i deksmedetomidyny (grupa DEX), T2 — po indukcji do znieczulenia, T3 — po intubacji (średnia \pm SD)

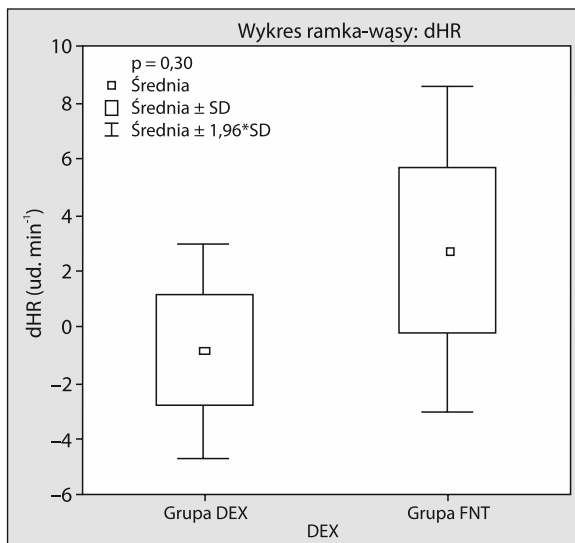
Punkt pomiarowy	T0		T1		T2		T3	
	DEX	FNT	DEX	FNT	DEX	FNT	DEX	FNT
SPB (mm Hg)	153,7 \pm 29,9	152,8 \pm 12,8	141,1 \pm 20,9	149,3 \pm 11,7	125,9 \pm 18,7	135,4 \pm 15,2	127,2 \pm 27,5	146,6 \pm 29,9
DBP (mm Hg)	84,7 \pm 16,6	85,7 \pm 5,5	77,8 \pm 7,1	85,4 \pm 11,0	68,6 \pm 12,8	79,5 \pm 13,9	71,3 \pm 13,0	83,1 \pm 17,1
MAP (mm Hg)	107,11 \pm 20,4	109,7 \pm 4,6	99,4 \pm 11,5	106,5 \pm 9,5	89,0 \pm 13,9	95,2 \pm 12,5	93,1 \pm 15,3	103,7 \pm 20,4
HR (1 min ⁻¹)	84,56 \pm 13,3	76,0 \pm 13,1	84,8 \pm 18,9	82,7 \pm 11,4	77,7 \pm 13,8	81,2 \pm 11,5	75,4 \pm 11,9	83,8 \pm 11,5

Objaśnienia skrótów w tekście

**Rycina 1.** Porównanie zmian wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (dSBP) po intubacji dotchawiczej**Rycina 2.** Porównanie zmian wartości rozskurczowego ciśnienia tętniczego (dDBP) po intubacji dotchawiczej



Rycina 3. Porównanie zmian wartości średniego ciśnienia tętniczego (dMAP) po intubacji dotchawiczej



Rycina 4. Porównanie zmian wartości częstości akcji serca (dHR) po intubacji dotchawiczej

prawdopodobnie bierze w tym udział podwzgórze, w którym fentanyl hamuje wydzielanie czynników wpływających na odpowiedź stresową organizmu na bodziec chirurgiczny [10]. Temu pozytywnemu efektowi towarzyszą niestety także działania niepożądane. Powszechnie znany jest wpływ stosowania śródoperacyjnego dużych dawek opioidów na pojawienie się pooperacyjnych nudności i wymiotów oraz na opóźnienie powrotu perystaltyki. Ponadto coraz więcej wiadomo na temat wpływu śródoperacyjnej podaży dużych dawek opioidów na wystąpienie zjawiska hiperalgezji pooperacyjnej [11].

Środki mogące wpływać bardziej selektywnie na układ autonomiczny powinny zatem równie skutecznie tłumić niekorzystną reakcję organizmu na bodźce bólowe w przypadku znieczulonego, a więc z założenia nieodczuwającego bólu chorego. Zgodnie z tą teorią, kilka lat temu zaproponowano prowadzenie znieczulenia ogólnego opartego nie na analgezji opioidowej, lecz na wykorzystaniu innych środków, które, działając na odmiennie receptory niż opioidowe, równie skutecznie powinny zapewnić efekt zniesienia bólu. Wkrótce rzeczywiście okazało się, że podanie śródoperacyjnie leków działających na układ współczulny, na przykład beta-adrenolityków, hamuje odpowiedź neuroendokrynną na bodziec bólowy [12]. Dodatkowo zastosowanie znalazły inne środki o znanym działaniu modulującym przewodnictwo bodźców bólowych, jak na przykład lidokaina i ketamina [6, 13].

Analgetyczne własności alfa-2-agonistów zostały opisane po raz pierwszy w 1974 roku. W podobnym czasie pojawiły się również doniesienia o braku depresyjnego wpływu klonidyny na ośrodek oddechowy. Deksmetomidyna charakteryzuje się osmiokrotnie większym powinowactwem

do receptorów alfa-2 w porównaniu z klonidyną. W USA deksmedetomidyna może być stosowana w celu sedacji chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii oraz do sedacji w trakcie procedur zabiegowych, podczas gdy preparat zarejestrowany w Polsce posiada rejestrację do prowadzenia płytkiej sedacji u chorych z oddziałów intensywnej terapii. Zauważono, że zastosowanie tego środka pozwala na znaczną redukcję zapotrzebowania chorych na leki analgetyczne. Opioidy wykazują działanie depresyjne na układ oddechowy. Z tego powodu uzasadnione jest, szczególnie u osób narażonych na powikłania oddechowe, zastąpienie ich lekami uśmierzającymi ból, ale jednocześnie pozbawionymi znaczącego lub długotrwałego wpływu na czynność układu oddechowego.

Deksmetomidyna w takim ujęciu może być stosowana jako zamiennik opioidów w znieczuleniu ogólnym i, w odpowiednio dobranych dawkach, jest równie skuteczna w wywoływaniu analgezji śródoperacyjnej. Jej profil działań niepożądanych, a przede wszystkim brak działania depresyjnego na układ oddechowy, jest szczególnie korzystny w odniesieniu do chorych otyłych, którzy są bardziej narażeni na CRE [14]. Ze względu na mechanizm działania pomijający receptory opioidowe i tym samym odmienny profil skutków ubocznych, deksmedetomidyna zdaje się być doskonałym uzupełnieniem schematu analgezji u chorych należących do grup zwiększonego ryzyka. Dane obserwacyjne sugerują też mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych w okresie pooperacyjnym w grupie, w której w czasie znieczulenia zastosowano deksmedetomidynę [15, 16].

Według dostępnych danych dawki deksmedetomidyny stosowane w znieczuleniu opartym na małych dawkach

opiodów lub bezopiodowym u chorych otyłych mogą być różne. Propozycje obejmują dawkę nasycająca $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ podawaną we wlewie dożylnym przez 10 minut, a następnie kontynuację w dawce $0,1\text{--}0,4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{godz}^{-1}$ [17, 18] lub wlew $0,2\text{--}0,8 \mu\text{g kg}^{-1} \text{godz}^{-1}$ rozpoczęty 3–5 minut przed indukcją znieczulenia [16]. W niniejszym badaniu oparto się na polskich wytycznych uśmierzenia bólu pooperacyjnego, w których zaleca się podanie deksmedetomidyny, jako składowej terapii multimodalnej, w jednorazowej dawce $200 \mu\text{g}$ w powolnym wlewie przed indukcją do znieczulenia ogólnego [6].

Znieczulenie bezopiodowe lub wykorzystujące małe dawki opiodów może być stosowane w różnych grupach chorych, nie tylko otyłych. Wskazaniem do takiego znieczulenia są więc także takie schorzenia, jak zespół bezdechów sennych, przewlekła obturacyjna choroba płuc, nadwrażliwość na opioidy i uzależnienie od narkotyków oraz choroba nowotworowa [19]. Przeciwwskazania stanowią zaś niewydolność krążenia, bradyarytmie i hipowolemia [19].

Korzyści wynikające z tego typu znieczulenia to unikanie nadwrażliwości na ból pooperacyjny, duża stabilność układu krążenia i brak negatywnych skutków podawania w czasie operacji i w okresie pooperacyjnym dużych dawek opiodów — w szczególności depresji oddechowej, co jest szczególnie istotne w populacji ludzi otyłych [17]. Prowadzenie analgezji multimodalnej zmniejsza ryzyko wystąpienia bólów przetrwałych [6]. Potencjalnie omawiane znieczulenie zwiększa bezpieczeństwo znieczulanych chorych oraz ich komfort pooperacyjny, gdyż obserwuje się wówczas mniej objawów niepożądanych powszechnie związanych z opiodami, takich jak senność, splątanie, pooperacyjne nudności i wymioty czy też zaparcia [18].

Znieczulenie bez użycia opiodów lub oparte na ich małych dawkach, można prowadzić z wykorzystaniem, przedstawionych poniżej, protokołów.

Klonidyna w dawce $150 \mu\text{g}$ podana w powolnej iniekcji dożylny przed indukcją [6] i/lub deksmedetomidyna w dawce $200 \mu\text{g}$ w powolnej iniekcji dożylny [6] lub deksmedetomidyna $0,5\text{--}1,0 \mu\text{g kg}^{-1}$ IBW we wlewie trwającym 10 minut [20] i/lub 50 mg ketaminy w pojedynczym dożylnym bolusie przed indukcją [6] lub $0,125\text{--}0,25 \text{ mg kg}^{-1}$ [20] i/lub lidokaina $1\text{--}1,5 \text{ mg kg}^{-1}$ IBW w powolnym wlewie kroplowym [6, 20].

W ramach znieczulenia z małymi dawkami opiodów podaje się dożylnie fentanyl $100 \mu\text{g}$ lub sufentanyl $10 \mu\text{g}$ w premedykacji dożylny [20], a podczas znieczulenia zastosowanie znajdują ketamina we wlewie dożylny w dawce $0,125\text{--}0,25 \text{ mg kg}^{-1}$ IBW godz^{-1} [4, 20] i lidokaina podawana w dawce $1,5\text{--}3 \text{ mg kg}^{-1}$ IBW godz^{-1} [6, 20].

W dostępnej literaturze brakuje prac porównujących efekt podania deksmedetomidyny na skuteczność analgezji śródoperacyjnej u chorych otyłych. Tufanogullari i wsp. [16] podają, że w grupie chorych, którzy otrzymywali

deksmedetomidynę, uzyskano mniejsze wartości MAP po nacięciu skóry. Zwrócili oni też uwagę na dużą stabilność układu krążenia w trakcie znieczulenia z wykorzystaniem deksmedetomidyny. Feld i wsp. [17], porównując przebieg znieczulenia z zastosowaniem deksmedetomidyny z przebiegiem znieczulenia z użyciem fentanylu, zauważają, że wartości średniego ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca były mniejsze w grupie deksmedetomidyny w trakcie całego znieczulenia.

W niniejszym badaniu również zanotowano mniejsze wartości badanych parametrów hemodynamicznych w grupie deksmedetomidyny już po podaniu premedykacji, a następnie po indukcji i po intubacji. Uzyskane przez autorów tej pracy wyniki sugerują mniejsze zakresy zmian wartości parametrów hemodynamicznych w trakcie indukcji znieczulenia u chorych znieczulanych deksmedetomidyną w porównaniu z tymi, u których zastosowano standardową indukcję z wykorzystaniem fentanylu.

Podsumowując, w prezentowanym badaniu wykazano, że podaż deksmedetomidyny jako środka zastępującego opiodów zapewnia równie skuteczne działanie przeciwbólowe w trakcie intubacji dotchawiczej, jak standardowe podanie pełnej dawki analgetycznej fentanylu podczas indukcji znieczulenia ogólnego u chorych otyłych.

PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania — brak.
2. Konflikt interesów — brak.

Piśmiennictwo:

1. Health Topics — Obesity. World Health Organisation. Accessed on January 2nd 2016: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
2. Gaszyński T, Gaszyński W: Postępowanie anesteziologiczne u pacjentów z otyłością znacznego stopnia. *Anestezjol Intens Ter* 2002; 34: 291–296.
3. Gaszyński T, Gaszyński W, Strzelczyk J: Ostra niewydolność oddechowa u pacjentów otyłych. *Twój Magazyn Medyczny — Chirurgia* 2003; 3: 55–58.
4. Mansour MA, Mahmoud AA, Geddawy M: Nonopioid versus opioid based general anesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study. *Saudi J Anaesth* 2013; 7: 387–391. doi: 10.4103/1658-354X.121045.
5. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel DJ: Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anaesth* 2005; 52: 176–180.
6. Misiołek H, Mayzner-Zawadzka E, Dobrogowski J, Wordliczek J: The 2014 guidelines for post-operative pain management. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 4: 235–260. doi: 10.5603/AIT.2014.0041.
7. Rasmus A, Gaszyński W, Piotrowski D, Wachowicz N: Porównanie wpływu anestezji ogólnej uzupełnionej fentanylem z anestezją z użyciem izofluranu na odpowiedź neuro-metaboliczną powodowaną operacją wycięcia pęcherzyka żółciowego. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 1994; 26: 145–150.
8. Laoucoumenta S, Leo T, Burrin J: Fentanyl and beta-endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59: 713–720.
9. Cambell B, Parkih R, Naismith A, Sewnauth D, Reid J: Comparison of fentanyl and halothane supplementation to general anaesthesia on stress response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 257–260.
10. Bovil JG, Sebel PS, Stanley TH: Opioid analgesics in anaesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anaesthesia. *Anesthesiology* 1984; 61: 731–735.

11. *Angst MS*: Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570–587.
12. *Weinbroum AA*: Role of anaesthetics and opioids in perioperative Hyperalgesia One step towards familiarisation. *Eur J Anaesthesiol* 2015, 32: 230–231. doi: 10.1097/EJA.0000000000000231.
13. *Lee MH, Chung MH, Han CS et al.*: Comparison of effects of intraoperative esmolol and ketamine infusion on acute postoperative pain after remifentanyl-based anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Anesthesiol* 2014; 66: 222–229. doi: 10.4097/kjae.2014.66.3.222.
14. *Naranjo-González M*: Opioid free anesthesia in outpatient surgery. *Rev Mex Anest* 2015; 38.
15. *Bakhamees HS, El-Halafawy YM, El-Kerdawy HM, Gouda NM, Altemyatt S*: Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Middle East J Anesthesiol* 2007; 19: 537–551.
16. *Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP et al.*: Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg* 2008; 106: 1741–1748.
17. *Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC*: Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18: 24–28.
18. *Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT*: Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth* 2014; 112: 906–911. doi: 10.1093/bja/aet551.
19. *Bakan M*: Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anestesiol* 2015; 65: 191–199. doi: 10.1016/j.bjan.2014.05.006.
20. *Mulier JP*: Opioid free anaesthesia protocol for laparoscopic bariatric surgery. <http://publicationslist.org/data/jan.mulier/ref-409/Opioid%20free%20ISO%202013%20Istanbul.pdf>.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Tomasz Gaszyński
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Al. Kościuszki 4, 90–419 Łódź
e-mail: tomasz.gaszynski@umed.lodz.pl

Otrzymano: 4.04.2016 r.
Zaakceptowano: 26.07.2016 r.