

## ARTYKUŁ ORYGINALNY/ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 27.08.2014 • Poprawiono/Corrected: 17.09.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 22.09.2014

© Akademia Medycyny

**Zastosowanie oksykodonu w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów otyłych: porównanie z morfiną*****The comparison study of oxycodone and morphine for postoperative analgesia in morbidly obese patients*****Tomasz Gaszyński**

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Streszczenie**

**Wstęp.** Operacyjne leczenie jest coraz częstszą metodą leczenia otyłości. Zabiegi LRYGB i LSG są wykonywane metodą laparoskopową, ale oba związane są ze średnim uszkodzeniem tkanek przewodu pokarmowego. W związku z tym zachodzi potrzeba odpowiedniego postępowania w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego, zwykle wymagającego użycia opioidów. U pacjentów otyłych, ze względu na ryzyko powikłań oddechowych w okresie okołoperacyjnym, powinno się stosować opioidy minimalnie wywołujące sedację, jak np. oksykodon. **Materiał i metoda.** Badaniem obserwacyjnym objęto grupę 58 pacjentów z BMI > 40. U tych pacjentów do uśmierzania bólu pooperacyjnego stosowano morfinę (30 chorych) lub oksykodon (28 chorych) w systemie NCA. Podstawowe farmakologiczne uśmierzanie bólu było oparte na lekach nieopioidowych, a opioidy były podawane w bolusach w razie VAS > 4. Analizowano skuteczność uśmierzania bólu oraz wpływ na parametry krążeniowe i oddechowe oraz na wystąpienie PONV. **Wyniki.** Zarówno w grupie pacjentów leczonych morfiną, jak i oksykodonom uśmierzanie bólu pooperacyjnego było podobnie skuteczne. Nie było również różnic w parametrach krążeniowych i oddechowych. Natomiast w grupie pacjentów leczonych morfiną u 50% pacjentów, pomimo profilaktyki, wystąpiły PONV. W grupie pacjentów leczonych oksykodonom nie odnotowano powikłań w postaci PONV. **Wniosek.** Oksykodon wykazuje porównywalną z morfiną skuteczność w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów otyłych, powodując jednocześnie znacząco mniejsze nasilenie objawów niepożądanych pod postacią PONV. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 292-298.*

*Słowa kluczowe: otyłość, leczenie bólu pooperacyjnego, oksykodon, morfina, powikłania, nudności i wymioty*

**Abstract**

**Background.** Surgery treatment of obesity is more common nowadays. Procedures LRYGB and LSG are laparoscopic but both are connected with mild injury of digestive tract. Therefore there is a need for adequate postoperative pain treatment. Usually opioids are used. In morbidly obese patients because of possible risk of postoperative respiratory complications opioids should be used carefully. Opioids with minimal sedative effect like oxycodone, are preferable. **Materials and methods.** In observational study we evaluated 58 morbidly obese patients (BMI > 40): in 30 pts morphine and in 28 oxycodone was used for postoperative pain treatment. Basic pain management was non-opioid systemic, and opioids were administrated in case of VAS > 4. We evaluated efficacy of pain treatment and compared cardiovascular parameters and incidence of PONV. **Results.** In both groups pain management was similarly effective. There was no difference in cardiopulmonary parameters. PONV were observed in 50% of pts treated with morphine, but none patient treated with oxycodone had PONV. **Conclusion.**

Oxycodone is as effective as morphine in management of postoperative pain in morbidly obese patients, but gives significantly less complications – PONV. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 292-298.*

*Keywords: morbid obesity, postoperative pain treatment, oxycodone, morphine, complications, PONV*

## Wstęp

Otyłością nazywamy nadmierne gromadzenie energetycznych substancji zapasowych w organizmie. Obecnie otyłość opisuje się na podstawie wartości Wskaźnika Masy Ciała: Body Mass Index (BMI) – wyrażanego jako stosunek wagi rzeczywistej w kilogramach do powierzchni ciała, obliczanej jako wzrost badanego w metrach podniesiony do drugiej potęgi. Pacjenci, którzy ważą 20% powyżej wagi należnej (IBW, Ideal Body Weight) lub ich BMI ma wartość powyżej 28 są uważani za otyłych. Stanowią oni według szacunkowych danych WHO od 10% do 15% populacji światowej. Bardzo otyli, nazywani „obese”, ważą  $\geq 45$  kg powyżej IBW (Ideal Body Weight) lub ich BMI jest  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> lub  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> z towarzyszącymi otyłości chorobami [1]. Pacjenci tacy są kwalifikowani do leczenia operacyjnego otyłości. Obecnie stosowane są różne metody tego typu zabiegów. Dwie z nich to LRYGB – laparoscopic Roux-En-Y-Gastric Bypass (zespolenie omijające) lub LSG - laparoscopic sleeve gastrectomy (mankietowa resekcja żołądka). Zabieg LRYGB polega na przecięciu poprzecznym żołądka w górnej jego jednej trzeciej i wytworzeniu zespolenia omijającego – pętli Roux z początkowej części jelita cienkiego zespolonego z górnym, mniejszym zbiornikiem żołądka. Sleeve gastrectomy to rękawowa resekcja żołądka polegająca na odcięciu krzywizny większej żołądka wzdłuż umieszczonej w żołądku sondy kalibracyjnej. Oba zabiegi są związane z naruszeniem ciągłości przewodu pokarmowego. Zabiegi LRYGB i LSG są wykonywane metodą laparoskopową, ale oba związane są ze średniego stopnia uszkodzeniem tkanek przewodu pokarmowego. W związku z tym wymagają odpowiedniego postępowania w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego, często z zastosowaniem opioidów.

W okresie pooperacyjnym pacjenci otyli są bardziej narażeni na wystąpienie Critical Respiratory Events (hypoksemia, hipowentylacja, hiperkapnia, obturacja dróg oddechowych, zatrzymanie oddechu) [1]. Ponieważ w tej grupie pacjentów utrzymanie drożności dróg oddechowych w znacznym stopniu zależy od stanu świadomości, stosowanie opioidów w tym

przypadku powinno być bardzo ostrożne.

Pacjenci otyli mają zmniejszone zapotrzebowanie na leki p-bólowe [1]. U osób otyłych, u których stosowano PCA (Patient Controlled Analgesia), zapotrzebowanie na morfinę było o około 30% mniejsze w porównaniu do pacjentów nieotyłych, po podobnych pod względem nasilenia bólu pooperacyjnego, zabiegach chirurgicznych [2]. Stosowanie opioidów powinno być bardzo ostrożne w tej grupie pacjentów ze względu na zagrożenie hipowentylacją [3,4]. Rozwiązaniem może być stosowanie ciągłej analgezji zewnątrzoponowej lub analgezji multimodalnej. Nie ma twardych dowodów na to, że analgezja zewnątrzoponowa pooperacyjnie zmniejsza ilość powikłań oddechowych [5,6]. Dobre efekty uzyskiwano przy stosowaniu analgetyków podawanych systemowo w PCA [3,6,7]. Dlatego należy oczekiwać, że zastosowanie PCA wraz z analgezią multimodalną może być dobrą alternatywą analgezji zewnątrzoponowej u pacjentów otyłych, u których założenie cewnika zewnątrzoponowego może być trudne [7]. Wielu pacjentów otyłych choruje również na zespoły bezdechów sennych [1]. Dlatego w tej grupie pacjentów zalecane jest w okresie pooperacyjnym dokładne monitorowanie sedacji, zmniejszenie dawkowania opioidów i unikanie wszelkiej ciągłej infuzji opioidów [3]. Monitorowanie powinno być u chorych otyłych przedłużone; oprócz standardowych parametrów krążeniowych (ciśnienie krwi, częstość pracy serca) i oddechu (częstość oddechów, wysycenie tlenem krwi włosniczkowej – SpO<sub>2</sub>) również powinno się kontrolować dokładnie nasilenie nudności i wymiotów [3].

Podstawowe zabezpieczenie analgetyczne może opierać się na NLZP i innych nieopiodowych środkach, a w przypadku VAS > 4 podawane są „ratunkowe” dawki morfiny 1-2 mg lub 0,03 mg/kg/mc. oksykodonu z okresem refrakcji 10 minut w pompie PCA. [3]. Ze względu na ograniczenia sprzętowe możliwe jest stosowanie systemu NCA (Nurse Control Analgesia), jednak ten system uznawany jest za mniej efektywny niż PCA. W przypadku NCA zawsze mamy do czynienia z opóźnieniem podania analgetyku, wobec tego zwy-

kle odnotowuje się większe zróżnicowanie w zużyciu analgetyków [8].

Oksykodon jest skuteczniejszy od morfiny w leczeniu bólu trzewnego, charakteryzuje go ponadto nieco odmienny profil tolerancji – mniejsze spadki ciśnienia krwi i mniejsze działanie sedacyjne vs. morfina, co jest pożądane zwłaszcza u pacjentów otyłych [9]. Podawanie oksykodonu może wiązać się również z rzadszym występowaniem PONV (Post Operative Nausea and Vomiting) [10]. Jest to szczególnie istotne u pacjentów poddawanych operacjom przewodu pokarmowego, z uwagi na fakt, że występujące po zabiegu nudności i wymioty mogą być powodem powikłań pooperacyjnych. Do takich operacji zaliczane są zabiegi leczenia otyłości – chirurgia bariatryczna.

## Materiał i metoda

W szpitalu USK nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi oksykodon stosowany jest w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów bariatrycznych od marca 2013 r.

Analizie retrospektywnej poddano karty leczenia bólu pooperacyjnego pacjentów bariatrycznych z okresu od marca 2012 r. do marca 2014 r. Wszyscy pacjenci w tym okresie byli znieczuleni wg tego samego schematu: indukcja dożylna z użyciem propofolu w dawce 1,5-2,0 mg/kg masy należnej (IBW), fentanyl j w dawce 0,05 mcg/kg IBW, rokuronium w dawce do intubacji 0,2 mg/kg IBW a następnie 0,06 mg/kg IBW w dawkach powtarzanych na podstawie monitorowania poziomu blokady nerwowo-mięśniowej za pomocą stymulacji aparatem TOF-Watch. Płuca pacjentów były wentylowane mieszaniną tlenu, powietrza i sewofluranu. Na zakończenie znieczulenia pacjenci otrzymywali 100 mg ketoprofenu i.v. Do odwrócenia blokady nerwowo-mięśniowej stosowano sugammadeks w dawce 2 mg/kg IBW.

Analgezja pooperacyjna u pacjentów była prowadzona w systemie NCA wg schematu: podstawowe leczenie z użyciem ketoprofenu i.v. w połączeniu z paracetamolem. W przypadku bólu powyżej VAS 4: morfina w dawce 2 mg w bolusie, powtarzanym po 10-15 minutach do uzyskania zniesienia bólu, nie więcej niż w sumie 8 mg. Oksykodon był podawany w dawce 2 mg i.v., powtarzanej w razie konieczności po 10-15 minutach.

W grupie pacjentów leczonych od marca 2012 do marca 2013 stosowano morfinę. U pacjentów leczonych od marca 2013 stosowano oksykodon. Do analizy wybrano pacjentów operowanych metodą

LRYGB - laparoscopic Roux-En-Y-Gastric Bypass lub LSG - laparoscopic sleeve gastrectomy.

Do grupy „morfiny” zakwalifikowano 30 pacjentów, a do grupy „oksykodonu” - 28 chorych. Okres obserwacji każdego z nich obejmował czas od zakończenia znieczulenia do zakończenia nocnego dyżuru pielęgniarskiego w tej samej dobie, średnio 16-20 godzin. U każdego pacjenta w okresie pooperacyjnym, zgodnie z procedurą wewnątrzszpitalną, co 4 godziny kontrolowane było uśmierzanie bólu pooperacyjnego, opierające się na 10-stopniowej (0-10) skali VAS (Visual Analog Scale), gdzie 0 to brak bólu, a 10 to ból najsilniejszy. Odnotowywane były również parametry krążeniowe oraz częstość oddechów i wystąpienie PONV. W postępowaniu profilaktycznym PONV stosowany jest ondansetron w dawce 4 mg i.v. podawany pod koniec znieczulenia oraz deksametazon w dawce 4 mg i.v. To postępowanie obejmowało wszystkich pacjentów. Do leczenia PONV stosowany jest ondansetron w dawce 4 mg i.v.

## Wyniki

Dane demograficzne grup badanych są przedstawione w Tabeli 1. Grupy nie różniły się pod względem parametrów demograficznych. Średnie parametry układu krążeniowego odnotowywane w przedziałach oceny nasilenia bólu pooperacyjnego są przedstawione na wykresach 1-2. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w parametrach krążeniowych. Na wykresie 3 przedstawiono średnią częstość oddechów mierzoną w przedziałach oceny nasilenia bólu pooperacyjnego. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości oddechów. Na wykresie 4 przedstawiono średnie wartości nasilenia bólu pooperacyjnego w skali VAS. Pacjenci w grupie oksykodonu mieli wyjściowo większe nasilenie bólu pooperacyjnego.

Tabela 1. Dane demograficzne grup

Table 1. Demographic data of studied groups

	Morfina	Oksykodon
Wiek [lata]	39.59 ± 10.6	37.06 ± 8.8
Masa [kg]	129.06 ± 19.8	128.9 ± 22.8
Wzrost [cm]	171.24 ± 9.3	170.88 ± 9.6
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	43.98 ± 5.7	43.99 ± 3.6
Płeć [K/M]	20/10	18/12

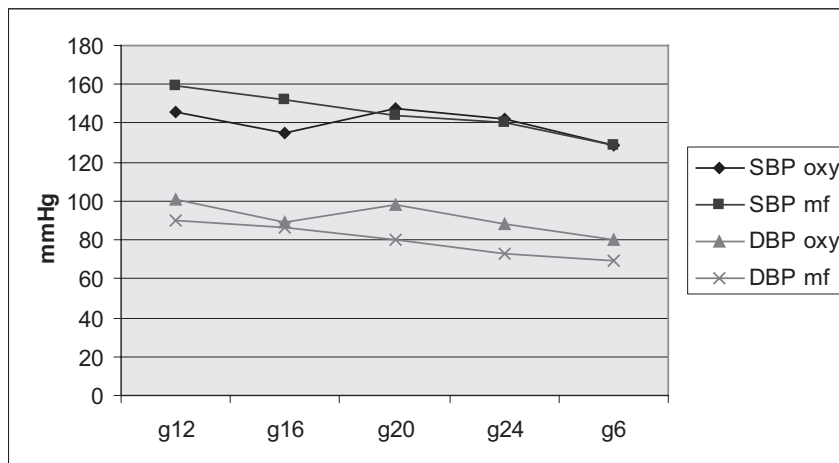
W toku uśmierzania bólu pooperacyjnego wartości VAS wyrównały się między grupami.

W grupie pacjentów, u których stosowana była morfina, aż 50%, pomimo profilaktyki i leczenia, miało PONV, ze średnią liczbą wymiotów 4 w okresie od operacji do godziny 6 rano następnego dnia. W grupie pacjentów, u których do uśmierzania bólu pooperacyjnego stosowano oksykodon, żaden pacjent nie zgłaszał nudności ani nie wymiotował. W obu obserwowanych

grupach nie stwierdzono żadnych powikłań krążeniowych i oddechowych wynikających ze stosowanych środków do uśmierzania bólu pooperacyjnego. Nie stwierdzono również żadnych innych powikłań.

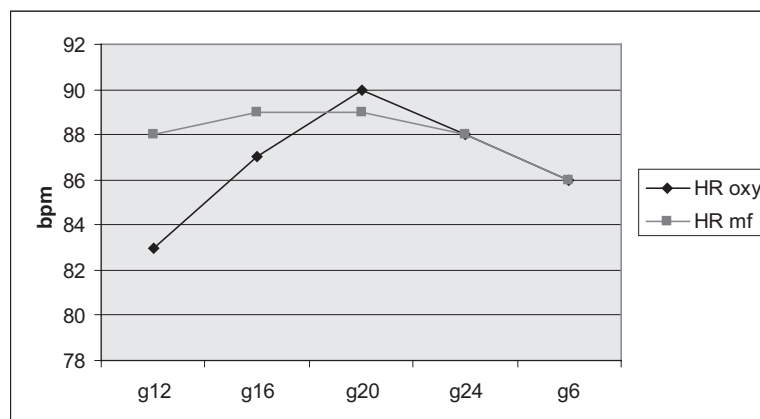
## Dyskusja

Stosowanie leków z grupy silnych opioidów (morfina, oksykodon, fentanyl) w leczeniu bólu pooperacyjnego winno być brane pod uwagę w przypadku



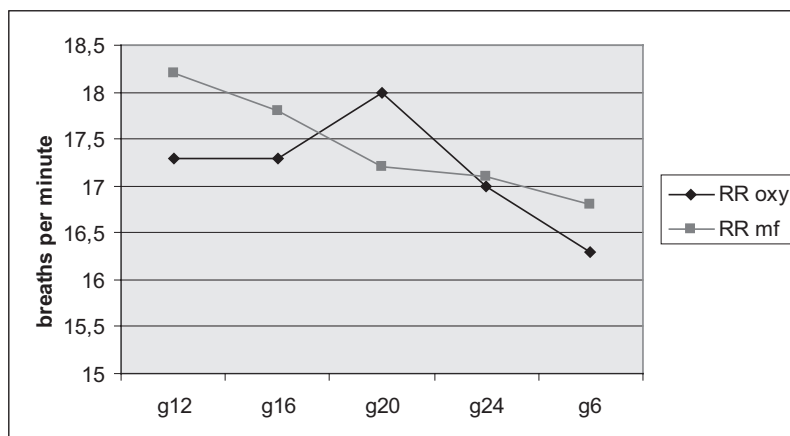
Wykres 1. Ciśnienie skurczowe (SBP) i rozkurczowe (DBP) w przedziałach czasowych: oxy – grupa oksykodonu, mf – grupa morfiny

Graph 1. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in time intervals: oxy – oxycodone group, mf – morphine group

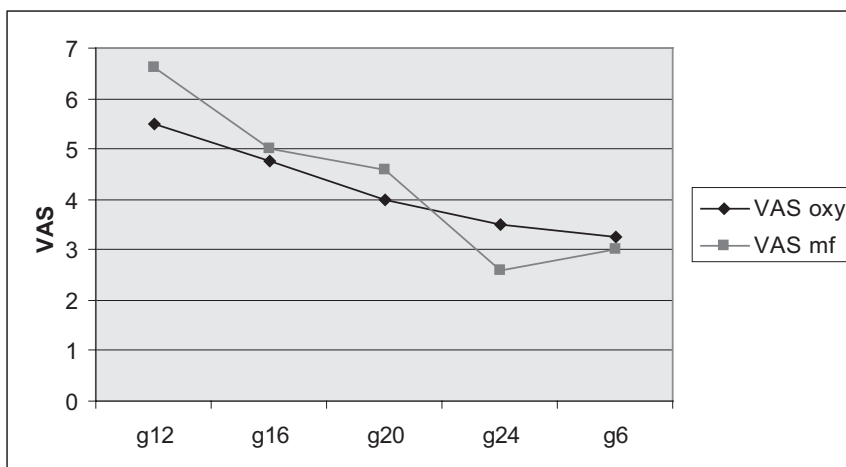


Wykres 2. Częstość pracy serca (HR) w przedziałach czasowych: oxy – grupa oksykodonu, mf – grupa morfiny

Graph 2. Heart rate (HR) in time intervals: oxy – oxycodone group, mf – morphine group



Wykres 3. Częstość oddechów (RR) w przedziałach czasowych: oxy – grupa oksykodonu, mf – grupa morfiny  
Graph 3. Respiratory rate (RR) in time intervals: oxy – oxycodone group, mf – morphine group



Wykres 4. Ocena nasilenia bólu pooperacyjnego w skali VAS w przedziałach czasowych: oxy – grupa oksykodonu, mf – grupa morfiny  
Graph 4. Pain score in VAS in time intervals: oxy – oxycodone group, mf – morphine group

występowania bólu o natężeniu od umiarkowanego do silnego [11]. Operacje leczenia otyłości typu LRYGB i LSG są zaliczane do grupy zabiegów z miernym uszkodzeniem tkanek, pomimo naruszania ciągłości przewodu pokarmowego. Oksykodon jest obecnie często i chętnie wykorzystywanym opioidowym lekiem przeciwbólowym (OLP), i to zarówno w odniesieniu do jego profilu działania analgetycznego, jak i niskiej częstości występowania działań niepożądanych w porów-

naniu do innych OLP [11]. Oksykodon w leczeniu bólu pooperacyjnego charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym ( $T_{max}$  - 20 min) [11], dystrybucja przez barierę krew-mózg - 11 min [12]. Oksykodon wykazuje szczególnie wysoką skuteczność w leczeniu bólu trzewnego. Ten typ bólu trudno leczy się czystymi agonistami receptora opioidowego typu mi. Oksykodon, który jest agonistą receptorów  $\kappa$  i  $\delta$ , w tych przypadkach powinien być OLP z wyboru [11].

W chirurgii jamy brzusznej skuteczność przeciwbólowa oksykodonu jest wyższa w porównaniu z morfiną oraz fentanylem w ciągu pierwszych godzin po operacji [11]. W przypadku oksykodonu, w porównaniu do innych opioidów, znacznie rzadziej obserwujemy działania niepożądane, a w szczególności objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, nudności i wymioty [5,11]. Te zalety oksykodonu są szczególnie przydatne u pacjentów poddawanych zabiegom na przewodzie pokarmowym, gdzie nasilone nudności i wymioty mogą negatywnie wpływać na wyniki leczenia operacyjnego. Ponadto u pacjentów otyłych bardzo wskazane jest unikanie działania sedacyjnego przy leczeniu OLP [3,9]. U tych pacjentów utrzymywanie drożności dróg oddechowych i czynność oddechowa są bardzo związane ze świadomością i nadmierna sedacja może prowadzić do powikłań ze strony układu oddechowego [13]. Zapotrzebowanie na opioidy w okresie pooperacyjnym jest bardzo zmienne u pacjentów otyłych [14,15]. Czynniki wpływające na zużycie opioidów to, oprócz rozległości zabiegu, również wiek pacjenta, płeć a nawet wykształcenie [14]. Ostrożne stosowanie morfiny nie zapobiega występowaniu hipoksji pooperacyjnej u chorych otyłych [16]. Dlatego opioid mający mniejszy wpływ na układ nerwowy - oksykodon jest w tej grupie pacjentów pożądanym.

W opisywanym badaniu wykazaliśmy skuteczność oksykodonu w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego porównywalną ze skutecznością morfiny, bez wywołania PONV. Nieco odmiennie rezultaty zaobserwował zespół z Warszawy, Pani dr Rupniewska-Ładyko i wsp. [17]. Poddali oni analizie retrospektywnej metody leczenia bólu u 62 pacjentów poddawanych rękawowej resekcji żołądka (ang. sleeve gastrectomy). Pierwsza grupa leczona była wg schematu: tramadol 100 mg i.v. co 4 godz. oraz metamizol 1 g i.v. co 6 godz. (37 chorych); druga grupa – morfina 10 mg s.c. co 4 godz. oraz metamizol 1 g i.v. co 6 godz. (11 chorych); trzecia grupa – oksykodon 5 mg i.v. co 4 godz. z metamizolem 1 g i.v. co 6 godz. (14 chorych). Nasilenie bólu pooperacyjnego było oceniane wg skali NRS (Numeric Rating Scale). W pierwszej grupie 16,2% pacjentów wartość NRS wynosiła > 3, w grupie drugiej 36,6%. Natomiast w grupie trzeciej 100% pacjentów miało NRS w zakresie 0-3. Częstość pooperacyjnych nudności i wymiotów była porównywalna między grupami, ale natężenie nie było znaczące. Nie odnotowano innych istotnych objawów

niepożądanych. W naszym badaniu oksykodon był tak samo skuteczny jak morfina w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego, przy jednoczesnym braku wywołania PONV. Różnica w wynikach pomiędzy oboma badaniami może wynikać ze sposobu podawania morfiny. W badaniu Rupniewskiej-Ładyko i wsp. morfina była podawana podskórnie, a w naszym dożylnie. Stąd zapewne mniejsza skuteczność uśmierzania bólu, ale jednocześnie mniejsze nasilenie objawów niepożądanych – PONV przy podaży podskórnej. W przypadku podaży dożylnej morfiny skuteczność uśmierzania bólu jest większa, ale także nasilenie objawów niepożądanych jest większe. Również tych ciężkich, pod postacią zaburzeń oddechowych [13]. Podsumowując należy zauważyć, że w stosunku do morfiny, która jest nadal uważana przez niektórych za złoty standard w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego, oksykodon charakteryzuje się wysoką skutecznością w bólach pochodzenia trzewnego, przy jednoczesnym powodowaniu znacząco mniejszego nasilenia PONV. W grupie pacjentów otyłych oksykodon jest cenną nową alternatywą w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego w stosunku do innych opioidowych leków przeciwbólowych [18].

## Wniosek

Oksykodon wykazuje porównywalną z morfiną skuteczność w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów otyłych, powodując jednocześnie znacząco mniejsze nasilenie objawów niepożądanych pod postacią PONV.

## Konflikt interesów/Conflict of interest

Praca, w ramach współpracy z firmą Mundipharma, została przedstawiona na XXIX Międzynarodowej Konferencji „Postępy w anestezjologii i intensywnej terapii” oraz V Symposium „Sepsa w Zamku Książ” - Książ, 12-14 czerwca 2014.

Adres do korespondencji:

✉ Tomasz Gaszyński  
Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Kopcińskiego 22; 90-153 Łódź  
☎ (+48 42) 678 37 48  
✉ tomgaszyn@poczta.onet.p

## Piśmiennictwo

1. Gaszyński T, Gaszyński W. Postępowanie anestezjologiczne u pacjentów z otyłością znacznego stopnia. *Anest Intens Ter* 2002;34:291-6.
2. Weingarten TN, Sprung J, Flores A, Baena AM, Schroeder DR, Warner DO. opioid requirements after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg* 2011;21:1407-12.
3. Misiólek H, Mayzner-Zawadzka E, Dobrogowski J, Wordliczek J. Zalecenia 2011 postępowania w bólu ostrym i pooperacyjnym. *Ból* 2011;12(1):9-33.
4. Schumann R, Jones SB, Ortiz V, Connor K, Pulai I, Ozawa ET, et al. Best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery. *Obes Res* 2005;13:254-66.
5. Charghi R, Backman S, Christou N, Rouah F, Schricker T. Patient controlled iv analgesia is an acceptable pain management strategy in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. A retrospective comparison with epidural analgesia. *Can J Anesth* 2003;50(7):672-8.
6. Schumann R, Shikora S, Weiss JM, Wurm H, Strassels S, Carr DB. A comparison of multimodal perioperative analgesia to epidural pain management after gastric bypass surgery. *Anesth Analg* 2003;96:469-74.
7. Gimenez I, Montero F, Ferrer A, Esteve N, Aguilar J. Acute postoperative pain in laparoscopic bariatric surgery: 14AP3-3. *Eur J Anaesth* 2008;25:199. Abstracts and Programme, EUROANAESTHESIA 2008: Acute and Chronic Pain Management.
8. Bashford T, Nagpaul S, Holding J, Breen P, Hasan M. Analgesia requirement in enhanced recovery for laparoscopic bariatric surgery. *Proceedings of the 2010 Annual Meeting of the American Society Anesthesiologists: A1182.*
9. Schug SA, Raymann A. Postoperative pain management of the obese patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011;25(1):73-81.
10. Szałek E, Grześkowiak E. Oksykodon - efektywne leczenie bólu. *Anest Ratow* 2012;6:350-4.
11. Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J. Oksykodon w leczeniu bólu pooperacyjnego. *Anest Ratow* 2011;5:246-249.
12. Lötsch J, Dudziak R, Freynhagen R, Marschner J, Geisslinger G. Fatal respiratory depression after multiple intravenous morphine injections. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1051-60.
13. Gaszyński T. Ostra niewydolność oddechowa u pacjentów otyłych. *Twój Mag Med – Chirurgia* 2003;3:55-8.
14. Weingarten TN, Sprung J, Flores A, Baena OA, Schroeder D, Warner D. Opioid Requirements after Laparoscopic Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2011;21:1407-12.
15. Madan AK, Ternovits CA, Speck KE, Tichansky DS. Inpatient pain medication requirements after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:778-81.
16. Karloski RA, Sprenger C, Puri S, Chen R, Mangar D, Murr MM, et al. Reduced postoperative pain and complications after a modified multidisciplinary approach for bariatric surgery. *Open Obes J* 2013;5:60-4.
17. Rupniewska-Ładyko A, Napiórkowska M, Borelowska K, Malec-Milewska M. Porównanie różnych metod łagodzenia bólu pooperacyjnego u osób otyłych poddawanych operacji rękawowej resekcji żołądka metodą laparoskopową. *Postępy Nauk Med* 2014;5:313-6.
18. Lloret-Linares C, Lopes A, Declèves X, Serrie A, Mouly S, Bergmann JF, et al. Challenges in the optimisation of post-operative pain management with opioids in obese patients: a literature review. *Obes Surg* 2013;23(9):1458-75.