

**ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER**

Otrzymano/Submitted: 28.10.2010 • Poprawiono/Corrected: 10.11.2010 • Zaakceptowano/Accepted: 10.11.2010

© Akademia Medycyny

**Czy opioidy są prawdziwymi anestetykami?  
Historia i terażniejszość*****Are opioids the real anaesthetics?  
History and presence*****Marta Ząbek, Magdalena Fijałkowska, Krzysztof Przesmycki**

II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Streszczenie**

Wysokie stężenia anestetyków wziewnych mogą powodować hipotonię i bezpośrednią depresję układu krążenia. Opioidy zwykle nie wpływają na hemodynamikę. Często łączy się je z innymi lekami sedatywno-hipnotycznymi lub wziewnymi, w celu osiągnięcia bardziej stabilnych warunków hemodynamicznych. Różne leki używane w anestezjologii mogą wywoływać interakcje farmakokinetyczne czy farmakodynamiczne, np. zmniejszenie MAC (zwiększenie siły działania anestetyków wziewnych), czy też działania niekorzystne, jak obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (opioid z propofolem). Połączenie opioidu z anestetykiem wziewnym pozwala zmniejszyć stężenie stosowanego anestetyku i poprawić stabilność krążenia. Opioidy jako składowa anestezji zrównoważonej mogą zmniejszyć przedoperacyjny ból i niepokój, osłabić somatyczne i autonomiczne reakcje na stymulację dróg oddechowych, intubację tchawicy, poprawić stabilność hemodynamiczną i zapewnić natychmiastową analgezję pooperacyjną. W praktyce nalokson, jako specyficzny antagonist opioidów, pozwala sterować głębokością sedacji oraz przeciwdziała niepożądanym depresji oddechowej. Obecnie stosujemy różne techniki anestetyczne z wykorzystaniem opioidów, jak np. sedacja i analgezja, anestezja zrównoważona, neuroleptanalgezja, znieczulenie całkowicie dożylnie, znieczulenie wysokimi dawkami opioidów oraz inne. Pomimo tego, że wciąż jeszcze nie mamy idealnego opioidu, niektóre z nich, nowe - np. alfentanil, sufentanil i remifentanil - wydają się obiecujące w nowoczesnej anestezjologii, pomimo że nadal nie wiemy, czy są one prawdziwymi anestetykami. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 494-499.*

*Słowa kluczowe: opioidy, znieczulenie ogólne, sedacja, analgezja*

**Summary**

High concentrations of volatile anaesthetics may cause hypotonia and direct cardiac depression. Opioids usually do not influence the hemodynamics directly. They are often combined with other sedative-hypnotic or volatile agents to achieve more stable hemodynamic conditions. However the different drugs used in anaesthesia may cause pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions, like MAC reductions (increasing potency of the volatile anaesthetics), as well as adverse effects, like decreasing blood pressure (opioids with propofol). Combination of opioids with volatile anaesthetics allows to decrease the concentration of anaesthetics and to improve hemodynamic stability. Opioids as a component of balanced anaesthesia can reduce preoperative pain and anxiety, decrease somatic and autonomic reactions to airway manipulations, tracheal intubation, improve hemodynamic stability, and provide immediate postoperative analgesia. In practice, naloxone as a specific opioid antagonist, allows to control the depth of sedation, and prevents unwanted respiratory depression. Now various anaesthetic techniques with opioids are used, for example sedation and analgesia, balanced anaesthesia, neuroleptanalgesia, total intravenous

anaesthesia, opioid-based (high-dose) anaesthesia etc. Despite, that we do not have now the ideal opioid, some of new opioids e.g. alfentanil, sufentanil and remifentanil are promising in modern anaesthesiology, however we still don't know do they are the real anaesthetics. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 494-499.*

*Keywords: opioids, general anaesthesia, sedation, analgesia*

## Wstęp

Opiaty (alkaloidy opium) były stosowane w medycynie przez setki lat w celu zmniejszenia lęku i bólu w chirurgii. Należą do nich: morfina, kodeina, papaweryna i tebaina. Wiele opioidów było stosowanych nie tylko w celu premedykacji lub uśmierzania bólu po operacji, ale podejmowano próby stosowania ich jako anestetyki dożylnie.

Izolacja morfiny, aktywnego składnika opium, przez Sertürnera na początku XIX wieku oraz wprowadzenie do praktyki lekarskiej strzykawek i igieł przez Wood'a w 1853 r. umożliwiło bardziej precyzyjne stosowanie opioidów [1]. Morfina najczęściej była stosowana domięśniowo (IM) w celu premedykacji lub jako lek dodatkowy dożylny (IV) w znieczuleniu eterem lub chloroformem a także po operacji w celu uśmierzania bólu. Pod koniec XIX wieku morfinę stosowano jako anestetyk, podając ją w dużych dawkach podzielonych (1-2 mg/kg m.c.) ze skopolaminą (1-3 mg/70 kg m.c.) IV lub IM [2]. Początkowo takie znieczulenia były popularne, jednak szybko z nich zrezygnowano ze względu na powikłania i zwiększoną śmiertelność [3]. Przez kolejne 30-40 lat anestezjodrzy rzadko stosowali śródoperacyjnie opioidy, ponieważ hamując częstość oddechów mogły utrudniać pogłębienie znieczulenia wziewnego.



Sertuerner-Apotheke w Everswinkel  
Źródło: [www.qype.pl/place/1520947](http://www.qype.pl/place/1520947)

W kolejnych latach (około połowy XX wieku) popularność zyskały różne techniki anestezji złożonej. Ich główną cechą było to, że różne leki były stosowane w celu osiągnięcia konkretnych celów: zniesienia bólu, świadomości, niepamięci, zwiótczenia mięśni szkieletowych czy zniesienia odruchów autonomicznych. Opioidy stały się ponownie dożylną składową anestezji wziewnej.

Wprowadzenie krótko działających barbituranów jako dożylnych anestetyków oraz idei znieczulenia zrównoważonego (złożonego) ponownie zwróciło uwagę na przydatność opioidów [4]. Synteza petydyny w 1939 r., wprowadzenie podtlenku azotu oraz d-tubokuraryny miały istotne znaczenie dla nowych form znieczulenia zrównoważonego [5]. Jednocześnie podejmowano próby stosowania IV dodatkowo innych leków, takich jak nasenne, uspokajające lub analgetyki. Wszystkie te techniki nazywano znieczuleniem zrównoważonym, ponieważ każdy lek podawany IV miał powodować specyficzny efekt: analgezję, utratę świadomości, amnezję, zwiótczenie mięśni oraz zniesienie odruchów autonomicznych.

W roku 1942 wprowadzono nalorfinę (N-allylnormorfinę), lek o mieszanym działaniu agonistycznym-antagonistycznym na receptory opioidowe, który wykorzystywano w leczeniu depresji oddechowej wywołanej morfiną [6]. Wkrótce potem wprowadzono nalokson, jako bardziej specyficzny antagonistę morfiny.

Odkrycia te spopularyzowały różne techniki znieczulenia złożonego, np. N<sub>2</sub>O + opioidy. Początkowo tiopental stosowano w celu wprowadzenia lub podtrzymania znieczulenia; jednocześnie d-tubokuraryna oraz opioidy, takie jak morfina lub petydyna, stały się bardziej popularne. Połączenie neuroleptoanalgezji (droperidol + fentanyl) z płytkim znieczuleniem wziewnym N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub> zyskało jeszcze większą popularność [7].

Opioidy, leki uspokajające i nasenne podawano IV, stosując jednocześnie anestetyki wziewne. Opioidy stosowane w małych dawkach analgetycznych zmniejszają MAC anestetyków wziewnych o 50%. Stosowanie większych dawek opioidów nie wywołuje dalszego

proporcjonalnego zmniejszenia MAC, co wskazuje na charakter pułapowy tej interakcji. Zmniejszenie MAC anestetyków wziewnych zależy również od siły działania analgetycznego. Fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil wywołują zmniejszenie MAC w następujących odpowiednio proporcjach 1:12:1/16:1,2 (porównanie względem fentanylu) [8].

## Czy opioidy są anestetykami?

Lowenstein i wsp. [9] oraz Stanley i Webster [10] ponownie zwrócili uwagę na stosowanie IV dużych dawek opioidów jako głównych anestetyków. Morfina podawana dożylnie (0,5-3 mg/kg m.c.) u pacjentów oddychających 100% tlenem nie powodowała zmian w dynamice układu krążenia, a nawet u pacjentów z wadami zastawkowymi serca poprawiała ich hemodynamikę [9]. Prace te spowodowały kolejne badania, oceniające morfinę i inne opioidy jako główne anestetyki stosowane u pacjentów z chorobami układu krążenia i poddawanych dużym operacjom [11-13]. Wykazano szereg objawów niekorzystnych, takich jak niekompletna amnezja [14], uwalnianie histaminy [15], przedłużona depresja oddechowa po operacji [16,17], konieczność stosowania większych objętości płynów IV, ze względu na poszerzenie łożyska żylnego [12] lub hipotonię tętniczą [11]. Obserwacje te spowodowały zmniejszenie popularności morfiny, stosowanej jako anestetyk [14]. Jednocześnie popularność zyskał fentanyl, który stosowany w dużych dawkach nie wpływał na hemodynamikę. Niestety, duże dawki fentanylu powodowały również istotną depresję oddechową po operacji.

Fentanyl stosowany w celu wywołania znieczulenia ogólnego był przedmiotem wielu badań [18-20]. Obserwacje dotyczące wybudzeń śródoperacyjnych w czasie stosowania dużych dawek fentanylu wskazywały na istotny problem [21,22]. Powrót świadomości podczas znieczulenia ogólnego był ciągle problemem, niezależnie od rodzaju technik anestezjologicznych. Kilka czynników, takich jak operacje położnicze, duże urazy czy chirurgia serca zwiększały odsetek pacjentów z powrotem świadomości nawet do 43%. Stosowanie zwiotczenia mięśni, mimo że pozwala zredukować dawki innych składowych znieczulenia, zmniejsza możliwość zauważenia motorycznych objawów powrotu świadomości. Natomiast użycie 0,3-0,6 stężeń MAC anestetyków wziewnych ogranicza to zjawisko. Dawki leków dożylnych nie dają się tak precyzyjnie ustalić.

Później wprowadzone opioidy: sufentanil, alfentanil i remifentanil uzyskały istotną klinicznie przewagę nad fentanylem oraz większy indeks terapeutyczny u zwierząt. Sufentanil ma największą siłę działania analgetycznego i jest bardziej skuteczny jako główny anestetyk w porównaniu z fentanylem. Sufentanil (1,3 µg/kg) zmniejszał również konieczną dawkę tiopentalu w czasie wprowadzenia do znieczulenia, w większym stopniu niż fentanyl, co obserwowano u 9/10 pacjentów [23]. Alfentanil charakteryzuje się szybkim działaniem, a remifentanil krótkim czasem działania. Przewidywalność dawkowania opioidów jest ich słabą stroną. Przy standardowej dawce (mg/kg masy ciała) stężenia osiągane w osoczu różnią się 5-krotnie. Podobnie terapeutyczne stężenia w osoczu, hamujące reakcje bólowe, różnią się 3- i 5-krotnie, co wymaga indywidualnego dawkowania, dostosowanego do potrzeb pacjenta.

## Zwiększenie napięcia mięśni szkieletowych

Opioidy zwiększają napięcie mięśni i mogą wywołać w większych dawkach sztywność mięśni szkieletowych (brzucha, klatki piersiowej, kończyn). Grell i wsp. [24] stwierdzili, że pojedyncza duża dawka fentanylu (0,5-0,8 mg IV) może wywołać zwiększoną sztywność klatki piersiowej w ciągu 60-90 s od podania. Efekt ten zależy od dawki, szybkości podania, stosowania N<sub>2</sub>O i wieku pacjenta [7,25-28]. Zwiększona sztywność mięśni wywołana opioidami może mieć charakter narastający w czasie, aż do poważnej, utrudniającej wentylację płuc. Zwykle występuje w okresie utraty przytomności i powoduje zmniejszenie podatności i czynnościowej pojemności zalegającej płuc, wywołując pogorszenie wentylacji spontanicznej i kontrolowanej z hiperkapnią i hipoksemią [29-32]. Obkurczenie strun głosowych może pierwotnie upośledzać wentylację płuc przez maskę twarzową [33]. Przeciwdziałać można przez właściwie stosowanie leków zwiotczających mięśnie.

## Neurotoksyczność opioidów

Opioidy, podobnie jak inne anestetyki (wziewne i dożylnie), mogą wywoływać objawy neurotoksyczne, od majaczenia i delirium do napadów padaczkowych typu *grand mal* (fentanyl, sufentanil), wymagających leczenia przeciwdrgawkowego [34-36]. Objawy te obserwowano po wszystkich opioidach i w większości

można je opanować stosując nalokson. Wyjątkiem jest petydyna, której działanie neurotoksyczne jest związane z jej metabolitem norpetydyną (czas połowicznej eliminacji 15-40 h), której neurotoksyczność jest 2 razy większa od samej petydyny i objawy nie są antagonizowane przez nalokson [37]. Z drugiej strony petydyna sama posiada działanie przeciwdrgawkowe, wykorzystywane np. w drgawkach po znieczuleniu zewnątrzoponowym.

### Depresja oddechowa wywołana opioidami

Opioidy powodują depresję ośrodków oddechowych w moście i rdzeniu przedłużonym CUN [38-40]. Dodatkowo hamują odruchy z dróg oddechowych. Podczas wybudzania z anestezji wziewnej pacjenci często kaszlą i poruszają się, natomiast dodatkowe podanie opioidów w czasie znieczulenia zwiększa tolerancję na rurkę intubacyjną, co ułatwia ekstubację tchawicy. Depresja oddechowa wywołana przez opioidy może być większa, gdy dodatkowo są stosowane inne środki tłumiące OUN, np. anestetyki wziewne [41]. Poważna depresja oddechowa zwykle występuje u pacjentów w stanie głębszej sedacji lub utraty przytomności i powoduje zwolnienie częstości oddechów <8/min. Nalokson pozwala zmniejszyć depresję oddechową. Pomimo że większe dawki naloksonu całkowicie ją eliminują, towarzyszyć temu może pełen powrót przytomności i odczuwanie przez pacjenta silnego bólu.

Obecnie stosujemy różne techniki anestetyczne z wykorzystaniem opioidów, należą do nich sedacja i analgeza, anestezja zrównoważona, neuroleptanalgeza, znieczulenie całkowicie dożylnie (TIVA), znieczulenie wysokimi dawkami opioidów oraz stosowanie innych niż dożylna dróg podania opioidów (przezskórna, przezśluzówkowa). W przeciwieństwie do anestetyków wziewnych, które blokują reakcje hemodynamiczne na bodźce chirurgiczne, dopiero w dużych, klinicznie nieakceptowanych stężeniach, opioidy zapewniają stabilną hemodynamikę. Opioidy, w przeciwieństwie do anestetyków wziewnych, nie wywierają bezpośredniego działania kardiodepresyjnego [42], również nieznacznie wpływają na obciążenia wstępne i następcze oraz opory w krążeniu systemowym. Wiadomo także, że stresowa, hormonalna reakcja ustroju na operację i znieczulenie jest najskuteczniej zmniejszana przez połączenie opioidu i anestetyku wziewnego. Ważnym zastosowaniem opioidów jest

indukcja znieczulenia w okulistyce, pozwalając uniknąć niepożądanego wzrostu ciśnienia śródgałkowego w czasie intubacji tchawicy. Pomimo że nadal jeszcze nie mamy idealnego opioidu oraz nie wiemy, czy są one prawdziwymi anestetykami, niektóre z nich, szczególnie te nowsze, np. alfentanil, sufentanil i remifentanil, wydają się być obiecujące w nowoczesnej anestezjologii.

### Opioidy w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego

Stosowanie opioidów, zwłaszcza w leczeniu silnego bólu przewlekłego pochodzenia nowotworowego, w ramach 3 stopnia drabiny analgetycznej wg zaleceń WHO z roku 1986, jest ogólnie akceptowane przez lekarzy. Natomiast stosowanie opioidów w leczeniu bólu przewlekłego pochodzenia nienowotworowego budzi nadal w wielu krajach liczne kontrowersje ze względu na istniejące uprzedzenia (opiofobia) oraz obawę przed wystąpieniem objawów niepożądanych (tolerancja, uzależnienie psychiczne, nudności, zaparcia).

Z drugiej strony, istnieje grupa pacjentów z bólem przewlekłym o znacznym natężeniu, u których, jeśli zawiodły wszystkie możliwości leczenia przyczynowego, długotrwałe stosowanie „silnych” opioidów może spowodować nie tylko zmniejszenie natężenia bólu, lecz także poprawę jakości życia i funkcjonowania w społeczeństwie. Dotyczy to zarówno bólu nocycceptorowego, najczęściej mięśniowo-szkieletowego, jak również chorych z bólem neuropatycznym [43].

Ostatnie badania wskazują, że stosowanie opioidów: morfiny, fentanyle, buprenorfiny czy oksykodonu (bez leków adiuwantowych) o powolnym uwalnianiu jest skuteczne w bólu nienowotworowym u ponad 60% chorych, dlatego autorzy zalecają stosowanie opioidów o powolnym uwalnianiu, w regularnych odstępach czasu (analogia do zaleceń WHO z roku 1986). Opioidy o powolnym uwalnianiu nie wywołują wysokiego stężenia ich we krwi oraz efektu euforii i zmniejszają ryzyko uzależnienia.

Szersze stosowanie opioidów, również w bólu nienowotworowym, powoduje pojawienie się wielu nowych problemów, między innymi takich jak:

- identyfikacja pacjentów uzależnionych i poszukujących dostępu do opioidu pod pozorem bólu przewlekłego,
- dyskwalifikacja pacjentów z bólem przewlekłym od terapii opioidami z powodu możliwości wystąpienia uzależnienia,

➤ konieczność nadzoru w czasie leczenia opioidami (regularne i częste wizyty w poradni). Kryteria włączenia do leczenia opioidami są następujące:

- ból stały, trwający >3 miesiące, o natężeniu >5 (w skali 0-10),
- kiedy inne metody farmakologiczne zawiodły i leczenie wielodyscyplinarne jest nieskuteczne (np. fizyko-, psychoterapia) oraz brak jest możliwości leczenia chirurgicznego.

Należy przedstawić pacjentowi potencjalną możliwość stosowania „silnych” opioidów ze szczególnym uwzględnieniem ich mechanizmu działania, zalet i wad terapii, oraz objawów niepożądanych. Zawsze, o ile to możliwe, należy precyzyjnie ustalić rozpoznanie choroby, która jest przyczyną bólu, chociaż nie zawsze jest to możliwe. Stosowanie opioidów jest jednak zalecane także bez postawienia rozpoznania przyczyny bólu o dużym natężeniu, jeżeli jest on wrażliwy na stosowane opioidy. Planowane leczenie musi być przedyskutowane z pacjentem, a decyzję podejmuje chory wspólnie z lekarzem. Pacjenta należy uprzedzić o możliwości stopniowego wycofania się z leczenia opioidami w przypadku ich nieskuteczności lub zagrożenia uzależnieniem [43].

Opioidy są również bardziej skuteczne w bólu przewlekłym o dużej intensywności, w porównaniu do leków z grupy NLPZ (niesteroidowych leków prze-

ciwzapalnych), stosowanych zgodnie z drabiną analgetyczną (3 stopnie drabiny analgetycznej wg zaleceń WHO z roku 1986). Ponadto długotrwałe stosowanie leków NLPZ jest związane z dużym zwiększeniem częstości powikłań. Jednak długotrwałe stosowanie opioidów może być również związane z wieloma problemami u niektórych pacjentów, do których należy m. in. ryzyko uzależnienia [43].

Reasumując - zaletą opioidów, stanowiącą o ich niezastąpionej pozycji we współczesnej anestezjologii, są: silne działanie przeciwbólowe, umożliwiające stosowanie mniejszych stężeń anestetyków wziewnych, minimalne lub niewielkie upośledzenie funkcji układu krążenia, brak uwrażliwienia mięśnia sercowego na aminy katecholowe, ułatwienie kontrolowanego oddychania dzięki sedacji, hamowanie reakcji na sztuczne drogi oddechowe i hamowanie kaszlu, zwiększenie tolerancji na intubację tchawicy, analgezja utrzymująca się też we wczesnej fazie pooperacyjnej oraz możliwość pełnego odwrócenia ich działania (naloksonem).

Adres do korespondencji:

Marta Ząbek

II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii,  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Staszica 16; 20-081 Lublin

Phone: (+48 81) 5322713

E-mail: anest2@am.lublin.pl

## Piśmiennictwo

1. Folds FF, Swerdlow M, Siker ES. Narcotics and narcotic antagonists. Springfield, Ill, Charles C Thomas; 1964.
2. Smith RR. Scopolamine-morphine anesthesia, with report of two hundred and twenty-nine cases. *Surge Gynecol Obstet* 1908;7:414.
3. Sexton JC. Death following scopolamine-morphine injection. *Lancet Clin* 1905;55:582.
4. Lundy JS. Balanced anesthesia. *Minn Med* 1926;9:399.
5. Neff W, Mayer EC, de la Luz Perales M. Nitrous oxide and oxygen anesthesia with curare relaxation. *Calif Med* 1947;66:67-9.
6. Browstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5391-3.
7. Holderness MC, Chase PE, Dripps RD. A narcotic analgesic and a butyrophenone with nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology* 1969;24:336-9.
8. Glass PSA, Gan TJ, Howell S, Ginsberg B. Drug interactions: Volatile anesthetics and opioids. *J Clin Anesth* 1997;9(6 Suppl):18S-22S.
9. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, Daggett WM, Austen WG, Laver MB. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med* 1969;281:1389-93.
10. Stanley TH, Webster LR. Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anaesthesia in man. *Anesth Analg* 1978;57:411-16.
11. Arens JF, Benbow BP, Ochsner JL, Theard R. Morphine anesthesia for aorto-coronary bypass procedures. *Anesth Analg* 1972;51:901-9.
12. Stanley TH, Gray NJ, Staford W, Armstrong R. The effects of high-dose morphine on fluid and blood requirements in open heart operations. *Anesthesiology* 1973;38:536-41.
13. Stoelting RK, Gibbs PS, Creasser CW, Peterson C. Hemodynamic and ventilatory response to fentanyl, fentanyl-droperidol, and nitrous oxide in patients with acquired valvular heart disease. *Anesthesiology* 1975;42: 319-24.

14. Lowenstein E. Morphine "anesthesia": A perspective. *Anesthesiology* 1971;35:563-5.
15. Thompson WL, Walton RP. Elevation of plasma histamine levels in the dog following administration of muscle relaxants, opiates and macromolecular polymers. *J Pharmacol Exp Ther* 1964;143:131-5.
16. Bedford RF, Wollman H. Postoperative respiratory effects of morphine and halothane anesthesia: A study in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1975;43:1-9.
17. Stanley TH, Lathrop GD. Urinary excretion of morphine during and after valvular and coronary-artery surgery. *Anesthesiology* 1977;46:166-9.
18. Lowenstein E, Philbin D. Narcotic "anesthesia" in the eighties. *Anesthesiology* 1981;55:195-7.
19. Hug CC Jr. Does opioid "anesthesia" exist? *Anesthesiology* 1990;73:1-4.
20. Philbin DM, Rosow CE, Schneider RC, Koski G, D'Ambra MN. Fentanyl and sufentanil anesthesia revisited: How much is enough? *Anesthesiology* 1990;73:5-11.
21. Hilgenberg JC. Intraoperative awareness during high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 1981;54:341-3.
22. Mummaneni N, Rao T, Montoya A. Awareness and recall with high-dose fentanyl oxygen anesthesia. *Anesth Analg* 1980;59:948-9.
23. Bowdle TA, Ward RJ. Induction of anesthesia with small doses of sufentanil or fentanyl: Dose versus EEG response, speed of onset and thiopental requirement. *Anesthesiology* 1989;70:26-30.
24. Grell FL, Koons DA, Denson JS. Fentanyl in anesthesia: A report 500 cases. *Anesth Analg* 1970;49:523-32.
25. Bailey PL, Wilbrink J, Zwanikken P, Pace N, Stanley TH. Anesthetic induction with fentanyl. *Anesth Analg* 1985;64:48-53.
26. Gergis SD, Hoyt JL, Sokoll MD. Effects of Innovar and Innovar plus nitrous oxide on muscle tone and "H" reflex. *Anesth Analg* 1971;50:743-7.
27. Sokoll MD, Hoyt JL, Gergis SD. Studies in muscle rigidity, nitrous oxide, and narcotic analgesic agents. *Anesth Analg* 1972;51:16-20.
28. Freund FG, Martin WE, Wong KC, Hornbein TF. Abdominal muscle rigidity induced by morphine and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1973;38:358-62.
29. Benthuyzen JL, Kien ND, Quam DD. Intracranial pressure increases during alfentanil-induced rigidity. *Anesthesiology* 1988;68:438-40.
30. Pokela ML, Ryhänen P, Koivisto ME, Olkkola KT, Saukkonen AL. Alfentanil-induced rigidity in newborn infants. *Anesth Analg* 1992;75:252-7.
31. Blasco TA, Lee D, Amalric M, Swerdlow NR, Smith NT, Koob GF. The role of the nucleus raphe pontis and the caudate nucleus in alfentanil rigidity in the rat. *Brain Res* 1986;386:280-6.
32. Kallos T, Wyche MQ, Garman JK. The effects of Innovar on functional residual capacity and total chest compliance in man. *Anesthesiology* 1975;39:358-60.
33. Bennett JA, Abrams JT, Van Riper DF, Horrow JC. Difficult or impossible ventilation after sufentanil-induced anesthesia is caused primarily by vocal cord closure. *Anesthesiology* 1997;87:1070-4.
34. Crawford RD, Bashoff JD. Fentanyl associated delirium in man. *Anesthesiology* 1980;53:168-9.
35. Rao TLK, Mummaneni N, El-Etr AA. Convulsions: An unusual response to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg* 1982;61:1020-1.
36. Sawfat AM, Daniel D. Grand-mal seizure after fentanyl administration. *Anesthesiology* 1983;59:78.
37. Armstrong PJ, Bersten A. Normeperidine toxicity. *Anesth Analg* 1986;65:536-8.
38. Hickey RF, Severinghaus JW. Regulation of breathing; Drug effects. *Lung Biology in Health and Disease*. Hornbein T (ed): New York: Marcel Dekker; 1981. p. 1251.
39. Ngai SH. Effects of morphine and meperidine on the central respiratory mechanisms in the cat, the action of levallorphan in antagonizing these effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1961;131:91-4.
40. Tabatabai M, Kitahata LM, Collins JG. Disruption of the rhythmic activity of the medullary inspiratory neurons and phrenic nerve by fentanyl and reversal by nalbuphine. *Anesthesiology* 1989;70:489-95.
41. Eckenhoff JE, Oech SR. The effects of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man. *Clin Pharmacol Ther* 1960;1:483-6.
42. Miller DR, Wellwood M, Teasdale SJ, Laidley D, Ivanov J, Young P, et al. Effects of anesthetic induction on myocardial function and metabolism: A comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil. *Can J Anaesth* 1988;35:219-33.
43. Dobrogowski J, Wordliczek J. Zastosowanie silnie działających opioidów u pacjentów z bólem nienowotworowym. W: *Leczenie bólu*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007. pp. 385-92.