

PARTICULARITÉS PHARMACOLOGIQUES LIÉES A L'OBÉSITÉ

Frédérique Servin

Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, Hôpital Bichat, 46 rue Henri Huchard, 75878 Paris Cedex 18, France

INTRODUCTION

L'obésité est un désordre métabolique fréquent dans les sociétés occidentales dont l'incidence est grande en termes de santé publique. Elle s'accompagne souvent de pathologies associées tant cardiovasculaires que respiratoires dont les interférences avec l'anesthésie ne sont plus à démontrer. Une bonne connaissance des modifications induites par le surpoids sur le devenir des agents anesthésiques permettra seule de choisir avec discernement le protocole anesthésique le mieux adapté et d'ajuster précisément les posologies. En effet, s'il est très important de maintenir pendant l'intervention un équilibre hémodynamique et une hématose satisfaisants, c'est au moment du réveil que la qualité du protocole anesthésique retenu va s'exprimer pleinement : ce réveil doit être rapide et calme, pour que le patient puisse aider à sa mobilisation et faciliter les soins de nursing. Pour minimiser les complications postopératoires en particulier respiratoires, les effets résiduels des agents anesthésiques doivent être réduits.

1. MODIFICATIONS INDUITES PAR L'OBÉSITÉ SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE DES AGENTS ANESTHÉSQUES

1.1. ABSORPTION

Le surpoids en lui-même ne modifie pas l'absorption digestive des agents. Cependant, certains traitements chirurgicaux de l'obésité (court-circuit iléal) tendent à induire des syndromes de malabsorption.

1.2. DISTRIBUTION

1.2.1. LA LIAISON AUX PROTÉINES DES AGENTS

Les concentrations d' α 1-glycoprotéine acide, peuvent doubler chez le sujet obèse par rapport à celles observées chez les sujets de poids normal [1]. Ceci entraîne une diminution de la fraction libre, active, des agents faiblement basiques qui se lient à cette protéine soit par exemple l'érythromycine, la lidocaïne, la

bupivacaïne, le propranolol, l'alfentanil, le fentanyl (en partie), le sufentanil ou le vérapamil.

1.2.2. LES VOLUMES DE DISTRIBUTION

Les modifications des volumes de distribution induites par l'obésité sont multifactorielles, l'un de ces facteurs étant bien entendu l'augmentation de la masse grasse. L'obésité s'accompagne également d'une augmentation du volume sanguin et de la taille des principaux organes qui peut être à l'origine d'une augmentation du volume du compartiment central. Ceci nécessite d'administrer une dose initiale plus grande pour obtenir le même effet pharmacologique. La masse maigre est également augmentée [2]. Chez les sujets obèses, l'augmentation des volumes de distribution à l'équilibre d'un composé donné dépend de l'affinité relative du composé pour les différents tissus. La distribution des agents hydrosolubles, dont les volumes de distribution sont souvent moins importants que ceux des agents liposolubles, n'est en règle que peu modifiée [3]. Cependant, l'étude des aminosides antibiotiques par exemple a révélé une nette augmentation du Vss (Volume de distribution à l'état stable) dans la population obèse [4]. Cette augmentation a été attribuée à la contribution relative des liquides extra-cellulaires dans le tissu adipeux, associée à l'augmentation de la masse maigre. L'étude de la distribution de l'antipyrine, utilisée comme marqueur de l'eau totale [5] montre que si le volume de distribution de l'antipyrine rapporté au poids corporel est significativement plus bas chez les obèses, ce même volume rapporté au poids idéal est statistiquement plus élevé, ce qui traduit bien une augmentation de l'eau totale, bien que cette augmentation ne soit pas exactement parallèle à l'augmentation du poids corporel. Par conséquent on doit s'attendre chez un sujet obèse à une augmentation de la distribution des agents hydrosolubles (curares par exemple) sans que l'on puisse cependant utiliser les schémas posologiques habituels rapportés au poids corporel [6].

La distribution des agents dans le tissu adipeux dépend de leur liposolubilité exprimée le plus souvent par le coefficient P de partage octanol/eau, bien que ce paramètre ne soit peut-être pas toujours un très bon reflet de la liposolubilité in vivo [7]. Certains agents ont un coefficient P qui traduit une bonne affinité pour les lipides et la capacité de franchir les barrières lipidiques, sans que ce coefficient leur permette une distribution extensive dans le tissu adipeux. C'est le cas par exemple du propofol [8] ou de l'alprazolam [7] dont le coefficient P est inférieur à 20. Le Vss de ces agents va être augmenté chez l'obèse, mais l'augmentation sera proportionnelle à celle du poids corporel. D'autres agents se distribuent de façon préférentielle dans le tissu adipeux : midazolam, P = 34 [7] ; thiopental, P = 89 [9] ; diazépam, P = 309 [7]. L'augmentation du Vss sera dans ce cas proportionnellement plus importante que celle du poids corporel.

1.3. ELIMINATION

1.3.1. MÉTABOLISME HÉPATIQUE

L'obésité s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque, du volume sanguin et du débit splanchnique [10], sans que l'on ne dispose d'aucune preuve directe en faveur d'une augmentation du débit sanguin hépatique dans cette population. Ainsi, la clairance de la lidocaïne, agent à coefficient d'extraction hépatique élevé dont la clairance systémique est proche du débit sanguin hépatique fonctionnel, n'est pas augmentée par l'obésité. De même, la clairance du midazolam n'est pas modifiée par l'obésité, que cet agent soit administré

par voie intraveineuse ou par voie orale, et sa biodisponibilité per os n'est pas altérée [11]. Le foie des sujets obèses est significativement plus gros que celui des sujets de poids normal du fait d'une augmentation du nombre et de la taille des cellules parenchymateuses [12]. Cependant l'obésité entraîne une infiltration graisseuse du foie voire une fibrose hépatique qui peuvent compromettre le fonctionnement de cet organe alors même que les tests usuels de fonction hépatique sont normaux [13].

La clairance de la plupart des agents qui subissent un métabolisme de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) est peu modifiée chez le sujet obèse, de même que celle des agents acétylés, malgré une activité accrue de certains cytochromes P450 [14]. Par contre, la clairance hépatique des agents conjugués s'accroît de façon étroitement corrélée à l'augmentation du poids du corps [15]. La participation de voies extra-hépatiques de conjugaison à la clairance de l'alprazolam [16] du propofol [8] ou de l'acétaminophène [17] par exemple, si elle est probable, demeure encore mal connue.

1.3.2. ELIMINATION RÉNALE

La taille des reins, comme celle de la plupart des autres organes, est augmentée chez l'obèse [12]. Le débit de filtration glomérulaire également [18], de même que la sécrétion tubulaire. Cette augmentation disparaît avec la cure de l'obésité [19]. En conséquence, la clairance des agents éliminés par filtration glomérulaire (vancomycine, aminosides) est augmentée chez l'obèse. De même, il semble que l'extraction tubulaire des agents soit accrue. Elle le serait même proportionnellement encore plus que la filtration glomérulaire [20].

2. CONSÉQUENCES PRATIQUES CONCERNANT L'USAGE DES AGENTS ANESTHÉSIIQUES ET DE LEURS ADJUVANTS

L'étude des modifications induites par l'obésité sur le devenir des agents anesthésiques montre bien qu'il est impossible d'avoir une attitude univoque tranchée, et que le schéma thérapeutique doit être élaboré au cas par cas en tenant compte des caractéristiques connues de l'agent lui-même et pas seulement de la classe pharmacologique à laquelle il appartient. Malheureusement, pour certains agents, les données de la littérature restent parcellaires. Il ne semble pas par ailleurs que l'obésité modifie les relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, et les concentrations d'agents hypnotiques au moment du réveil ne sont pas modifiées par cet état [8, 21].

2.1. LES AGENTS INTRAVEINEUX

2.1.1. LE THIOPIENTAL

Le thiopental est un agent très liposoluble, et cette propriété se traduit chez l'obèse par une augmentation du volume de distribution à l'équilibre supérieure de beaucoup à celle résultant simplement du surpoids [22]. En conséquence, et bien que la clairance d'élimination soit supérieure chez les sujets obèses, l'élimination du thiopental est retardée dans cette population ($T_{1/2 E} \approx 28$ heures, versus 6,3 heures chez les contrôles) [22]. Malheureusement, ce travail un peu ancien n'a pas calculé les paramètres initiaux de distribution, et en particulier le volume du compartiment central, alors que ces paramètres seraient particulièrement intéressants pour un agent utilisé seulement pour l'induction de l'anesthésie. Les seuls éléments dont nous disposons sont la liaison aux protéines plasmiques,

qui n'est pas modifiée, et la dose choisie pour endormir les sept patients obèses de l'étude, soit 3,9 mg.kg⁻¹. Par ailleurs, une grande enquête prospective sur les incidents respiratoires significatifs en salle de réveil a identifié séparément l'obésité et l'usage de thiopental comme des facteurs de risque d'hypoxémie postopératoire [23]. Il n'est peut-être pas idéal dans ces conditions de proposer le thiopental comme agent d'induction de l'anesthésie chez l'obèse, surtout pour des actes de durée relativement brève.

2.1.2. LE PROPOFOL

Le coefficient de partition octanol/eau du propofol montre qu'il s'agit d'un agent liposoluble, mais pas suffisamment pour se concentrer préférentiellement dans le tissu adipeux. Son V_{ss} augmente donc proportionnellement au poids du corps. Le propofol est éliminé après avoir été conjugué : sa clairance d'élimination augmente également avec le poids du corps. Les influences contraires de ces deux modifications sur la demi-vie d'élimination s'annulent et ce paramètre n'est par conséquent pas prolongé chez l'obèse [8]. Le schéma posologique de l'usage du propofol pour l'entretien de l'anesthésie dans cette population est donc proche en mg.kg⁻¹ de celui proposé chez le sujet de poids normal, alors qu'une titration s'impose pour l'induction chez des patients souvent cardiopathes et hypertendus [8]. Le meilleur modèle pharmacocinétique pour l'AIVOC de propofol chez les sujets obèses est le modèle de Marsh, pondéré en fonction du poids corporel [24]. Le propofol chez l'obèse procure un réveil rapide et de bonne qualité, au prix d'une consommation importante de produit [25, 26].

2.2. LES BENZODIAZÉPINES

La distribution des benzodiazépines dans les tissus adipeux dépend de leur liposolubilité. Le midazolam [11] ou le diazépam [5] sont stockés préférentiellement dans les graisses et ont donc tendance à s'accumuler chez l'obèse. Par ailleurs, ils sont métabolisés par oxydation et leur clairance n'est pas augmentée chez les sujets obèses. Lorsque c'est possible, il vaut mieux choisir dans cette population des benzodiazépines relativement moins lipophiles et éliminées par conjugaison (oxazépam, lorazépam, alprazolam ...) [7, 15, 16].

2.3. LES AGENTS INHALÉS

Les anesthésiques halogénés liposolubles ont tendance à s'accumuler dans le tissu adipeux, et la quantité administrée augmente avec le poids du corps pour le même effet pharmacologique. En conséquence, la quantité de métabolites fabriquée augmente, faisant naître des inquiétudes sur leurs éventuels effets délétères [27-30]. Un autre mécanisme pourrait être l'augmentation de l'activité de certaines enzymes hépatiques [14, 31]. Le sévoflurane, moins liposoluble que l'isoflurane ou l'enflurane, ne se dégrade pas plus chez l'obèse que chez le sujet de poids normal pour certains [32]. Cependant, lorsque l'administration est plus prolongée, son usage s'accompagne d'une élévation de la concentration plasmatique de fluorures [33]. L'accumulation des halogénés liposolubles peut également se traduire dans cette population par des réveils retardés. L'utilisation du desflurane, le moins liposoluble et le moins métabolisé, semble ici une option logique [34-36].

2.4. LES MORPHINOMIMÉTIQUES

Les pharmacocinétiques du fentanyl et de l'alfentanil chez l'obèse sont mal connues. Seuls, des résultats parcellaires et peu interprétables ont été publiés

sous forme de résumés [37, 38]. Shibutani et al [39] ont confronté des concentrations de fentanyl mesurées chez des obèses à des concentrations prédites chez les mêmes patients par des modèles pharmacocinétiques établis chez des sujets de poids normal. Ils ont ainsi pu confirmer que le calcul de dose de fentanyl chez l'obèse ne devait pas être établi à partir du poids réel, mais plutôt à partir d'une valeur intermédiaire entre poids réel et poids idéal qu'ils ont appelée « masse pharmacocinétique ». Des abaques incluses dans l'article permettent d'estimer les doses de fentanyl en fonction du poids du patient. Le devenir du sufentanil a été étudié plus en détail [40] : comme on pouvait s'y attendre avec un coefficient de partage octanol/eau à 1754, le volume de distribution du sufentanil est augmenté en cas d'obésité. Cette augmentation n'est cependant pas si considérable, puisqu'elle n'est plus significative si on la rapporte au kilo de poids corporel. Elle ralentit l'élimination du produit. De toute façon, l'administration de morphiniques et surtout de fentanyl doit rester modérée chez les sujets obèses particulièrement exposés à l'hypoxémie [23]. Les propriétés pharmacologiques du rémifentanil (petit volume de distribution, clairance élevée, absence d'effets résiduels) en font un agent de choix pour l'anesthésie de l'obèse morbide. Le petit volume de distribution du rémifentanil ne semble pas augmenter beaucoup chez l'obèse morbide [41]. L'absence de dépression respiratoire résiduelle peut être particulièrement intéressante en cas de syndrome d'apnée du sommeil. Les premières publications d'application clinique du rémifentanil à l'anesthésie de l'obèse sont des « cas cliniques » [42]. L'intérêt de cet agent a ensuite été démontré par des études prospectives [43, 44]. L'administration en AIVOC semble la plus logique dans cette population dans la mesure où le dispositif prend en compte la pharmacocinétique du produit. Cependant, une difficulté non encore résolue reste dans ce contexte l'estimation de la masse maigre, qui est une co-variable significative du modèle aujourd'hui implémenté dans les systèmes d'AIVOC pour le rémifentanil [45]. La formule la plus usitée pour le calcul de la masse maigre est extrapolée au-delà de 135 kg et donne des résultats à l'évidence faux pour les patients de poids supérieur. Par conséquent, les dispositifs d'AIVOC aujourd'hui disponibles ne permettent pas l'utilisation de cette formule, et donc de l'AIVOC avec ce modèle chez les patients dont l'index de masse corporelle est trop élevé. La résolution de ce problème est actuellement à l'étude.

2.5. LES CURARES

Les curares sont des agents hydrosolubles. Cependant, le secteur vasculaire et les compartiments extra-cellulaires sont augmentés chez les sujets obèses, même si cette augmentation ne rejoint pas celle du tissu adipeux (voir ci-dessus). Ceci explique les difficultés que l'on rencontre pour préciser les schémas posologiques d'utilisation de certains curares chez l'obèse [46, 47]. Lorsqu'on administre $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de vécuronium à des sujets obèses, on observe une décurarisation retardée par rapport à des sujets contrôles ayant reçu la même dose [48]. Ce retard de décurarisation est imputable au fait que le calcul de dose en mg.kg^{-1} induit un surdosage relatif chez l'obèse, alors que la cinétique est inchangée [49]. Les auteurs concluent que la posologie de vécuronium chez l'obèse doit être calculée par rapport au poids idéal. Les mêmes conclusions s'appliquent au rocuronium [50]. En fait, un tel usage induit des sous dosages [51], puisque la masse maigre de l'obèse ainsi que l'eau totale sont augmentées. Ces difficultés d'adaptation posologiques semblent moins marquées avec

l'atracurium qui peut apparaître comme un agent de maniement plus simple dans cette population [48, 52].

Par ailleurs, l'activité des pseudocholinestérasas plasmatiques augmente avec l'Index de Masse Corporelle [53]. Ceci a pour conséquence une augmentation des besoins en succinylcholine sans modification de la durée d'action de ce produit. La succinylcholine doit être administrée chez l'obèse sur la base du poids total [53]. Cette analyse peut probablement être étendue au mivacurium, en veillant cependant à minimiser les effets histaminolibérateurs par une injection lente.

La courbe concentration/réponse de la métocurine n'est pas modifiée par l'obésité [54]. Il semble donc que les variations observées dans la réponse clinique soient uniquement imputables aux modifications pharmacocinétiques.

CONCLUSION

Le comportement d'un organisme obèse vis-à-vis d'un agent pharmacologique donné n'est prévisible par référence à des produits de même nature que schématiquement. Si l'on ne connaît pas précisément les caractéristiques physico-chimiques et cinétiques de l'agent, il faut procéder par titration en mesurant l'effet pharmacologique chaque fois que c'est possible, et privilégier lorsqu'on les connaît, les agents dont la distribution dans les graisses est limitée et la durée d'action brève.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Zini R, Riant P, Barré J, Tillement J: Disease-induced variations in plasma protein levels. Implications for drug dosage regimens (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1990;19:218-229
- [2] Kjellberg J, Reizenstein P: Body composition in obesity. *Acta Med Scand* 1970;188:161-169
- [3] Abernethy D, Greenblatt D: Lidocaine disposition in obesity. *Am J Cardiol* 1984;53:1183-1186
- [4] Schwartz SN, Pazin GJ, Lyon JA: A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. *J Infect Dis* 1978; 138: 499-505
- [5] Abernethy D, Greenblatt D, Divoll M, Harmatz J, Shader R: Alteration in drug disposition and clearance due to obesity. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;217:681-685
- [6] Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A: The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2004; 99:1086-9
- [7] Greenblatt D, Arendt R, Abernethy D, Giles H, Sellers E, Shader R: In vitro quantitation of benzodiazepines lipophilicity: relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth* 1983; 55: 985-989
- [8] Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmots JM: Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993;78:657-65
- [9] Brand L, Mark L, Snell M, Vrindten P, Dayton P: Physiologic disposition of methohexital in man. *Anesthesiology* 1963; 24: 331-335
- [10] Alexander JK, Dennis AW, Smith WG, Amad KH, Duncan WC: Blood volume, cardiac output and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. *Cardiovasc. Res. Cent. Bull.* 1962-63;1:39-44
- [11] Greenblatt D, Abernethy D, Locniskar A, Harmatz J, Limjocco R, Shader R: Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984;61:27-35
- [12] Naeye R, Rood E: The size and number of cells in visceral organs in human obesity. *Am J Clin Pathol* 1970;54:215-253
- [13] Adler M, Schaffner F: Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-816

- [14] Salazar DE, Sorge CL, Corcoran GB: Obesity as a risk factor for drug induced organ injury. VI. Increased hepatic P450 concentration and microsomal ethanol oxidizing in the obese overfed rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157:315-350
- [15] Abernethy D, Greenblatt D, Divoll M, Shader R: Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam and acetaminophen. *J Lab Clin Med* 1983; 101:873-880
- [16] Abernethy D, Greenblatt D, Divoll M, Smith R, Shader R: The influence of obesity on the pharmacokinetics of oral alprazolam and triazolam. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9:177-183
- [17] Abernethy D, Divoll M, Greenblatt D, Ameer B: Obesity, sex and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31:783-790
- [18] Stockholm KH, Biochner-Mortensen J, Hoilund-Carlsen PF: Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women. *Int J Obes* 1980;4: 57-63
- [19] Stockholm KH, Biochner-Mortensen J, Hoilund-Carlsen PF: Glomerular filtration rate after jejunoileal bypass for obesity. *Int J Obes* 1981; 5: 77-88
- [20] Blouin R, Kolpek J, Mann H: Influence of obesity on drug disposition. *Clin Pharm* 1987;6:706-714
- [21] Tabo E, Ohkuma Y, Sakuragi Y, Arai T: [MAC-awake and wake-up time of isoflurane and sevoflurane with reference to the concentration of gas, duration of inhalation and patient's age and obesity]. *Masui* 1995;44:188-92
- [22] Jung D, Mayersohn M, Perrier D, Calkins J, Saunders R: Thiopental disposition in lean and obese patients undergoing surgery. *Anesthesiology* 1982;56:269-274
- [23] Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, De Boer DP: Critical respiratory events in the post-anesthesia care unit. Patient, surgical, and anesthetic factors. *Anesthesiology* 1994; 81:410-8
- [24] Albertin A, Poli D, La Colla L, Gonfalini M, Turi S, Pasculli N, La Colla G, Bergonzi PC, Dedola E, Fermo I: Predictive performance of 'Servin's formula' during BIS-guided propofol-remifentanyl target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Br J Anaesth* 2007;98:66-75
- [25] Helmers J, Kraaijenhagen R, Van Leeuwen L, Zuurmon W: Propofol infusions in morbidly obese patients. *Anæsthesia* 1988; 43 (suppl.): 120
- [26] Servin F, Pommereau R, Leresche M, Grenon D, Desmots J: Use of propofol to induce and maintain general anaesthesia in morbidly obese patients. *Eur J Anaesth* 1991;8:323-324
- [27] Bentley JB, Vaughan RW, Miller MS, al e: Serum inorganic fluoride levels in obese patients during and after enflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1979;58:409-412
- [28] Bentley JB, Vaughan RW, Gandolfi AJ, Cork RC: Halothane biotransformation in obese and nonobese patients. *Anesthesiology* 1982;57:94-97
- [29] Strube PJ, Hulands GH, Halsey MJ: Serum fluoride levels in morbidly obese patients: enflurane compared with isoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 1987;42:685-9
- [30] Young S, Stoeling R, Peterson C, Madura J: Anesthetic biotransformation and renal function in obese patients during and after methoxyflurane or halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1975;42:451-457
- [31] Miller MS, Gandolfi AJ, Vaughan RW, Bentley JB: Disposition of enflurane in obese patients. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:292-296
- [32] Frink EJ, Jr., Malan TP, Jr., Brown EA, Morgan S, Brown BR, Jr.: Plasma inorganic fluoride levels with sevoflurane anesthesia in morbidly obese and nonobese patients. *Anesth Analg* 1993;76:1333-7
- [33] Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R: Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:1018-21
- [34] Vallejo MC, Sah N, Phelps AL, O'Donnell J, Romeo RC: Desflurane versus sevoflurane for laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. *J Clin Anesth* 2007;19:3-8
- [35] Strum EM, Szenohradzki J, Kaufman WA, Anthone GJ, Manz IL, Lumb PD: Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg* 2004;99:1848-53
- [36] De Baerdemaeker LE, Struys MM, Jacobs S, Den Blauwen NM, Bossuyt GR, Pattyn P, Mortier EP: Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an 'inhalation bolus' technique. *Br J Anaesth* 2003;91:638-50
- [37] Bentley JB, Borel JD, Gillespie MS, Vaughan RW, Gandolfi AJ: Fentanyl pharmacokinetics in obese and non obese patients. *Anesthesiology* 1981; 55: A177
- [38] Bentley JB, Finley JH, Humphrey LR, Gandolfi AJ, Brown BR: Obesity and alfentanil pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1983;62:251

- [39] Shibutani K, Inchiosa MA, Jr., Sawada K, Bairamian M: Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight («pharmacokinetic mass»). *Anesthesiology* 2004;101:603-13
- [40] Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ: Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991;73:790-793
- [41] Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, Muir KT: Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998;89:562-73
- [42] Gaszynski T, Gaszynski W, Strzelczyk J: General anaesthesia with remifentanil and cisatracurium for a superobese patient. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:77-8
- [43] De Baerdemaeker LE, Jacobs S, Den Blauwen NM, Pattyn P, Herregods LL, Mortier EP, Struys MM: Postoperative results after desflurane or sevoflurane combined with remifentanil in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2006;16:728-33
- [44] Gaszynski TM, Strzelczyk JM, Gaszynski WP: Post-anesthesia recovery after infusion of propofol with remifentanil or alfentanil or fentanyl in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14:498-504
- [45] Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Young E, Lemmens HJM, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KHP, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997;86:10-23
- [46] Feingold A: Pancuronium requirement of the morbidly obese. *Anesthesiology* 1979;50:269-270
- [47] Tsueda K, Warren JE, McCafferty LA, Nagle JP: Pancuronium requirements during anesthesia for the morbidly obese. *Anesthesiology* 1978;48:438-439
- [48] Weinstein JA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Goldstoft M, Thal G: Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 1988;67:1149-1153
- [49] Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Halevy JD, Diaz J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 1992;74:515-8
- [50] Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A: The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2004;99:1086-9
- [51] Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A: The effects of cisatracurium on morbidly obese women. *Anesth Analg* 2004; 99:1090-4
- [52] Varin F, Ducharme J, Théorêt Y, Besner JG, Bevan DR, Donati F: Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:18-25
- [53] Bentley JB, Borel JD, Vaughan RW, Gandolfi AJ: Weight, pseudocholinestérase activity and succinylcholine requirement. *Anesthesiology* 1982;57:48-49
- [54] Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Chow FT, Diaz J: Pharmacokinetics and dynamics of metocurine in the obese. *Anesthesiology* 1986;65:295A