

Pooperacyjne zmiany endokrynologiczne u psów i kotów.

Część II. Znieczulenie ogólne

Olga Gójska-Zygnier, Daria Orzeł, Katarzyna Jaworska

z Labros – Specjalistycznej Przychodni Weterynaryjnej w Warszawie

Post-operative endocrine changes in dogs and cats. Part II. General anaesthesia

Gójska-Zygnier O., Orzeł D., Jaworska K., Labros-Specialized Veterinary Surgery in Warsaw

Surgery in animals, like in humans, leads to endocrine changes. They result from both surgical stress and drugs used in anaesthesiology. The authors of this review presented metabolic disorders resulted from surgical stress, in the first part of the article. This second part presents changes in hormones' secretion caused by anaesthetic and analgetic drugs used in veterinary surgery practice.

Keywords: surgical stress, endocrine changes, anaesthetics, analgetics.

Jak wspomniano we wstępie do pierwszej części artykułu na temat pooperacyjnych zmian endokrynologicznych, interwencja chirurgiczna wpływa na rozwój zmian w metabolizmie spowodowanych stresem operacyjnym. Jednakże zmiany w wydzielaniu hormonów, a co za tym idzie również zmiany metaboliczne, mogą być spowodowane przez leki stosowane do znieczulenia (1). Poniżej omówiono wpływ najczęściej stosowanych leków w anestezjologii u psów i kotów na zmiany w stężeniu hormonów w okresie śródoperacyjnym i pooperacyjnym. Leki te mogą nasilać zmiany endokrynologiczne wywołane stresem chirurgicznym lub też niektóre z tych leków mogą te zmiany ograniczać. Zbiorcze zestawienie zmian w wydzielaniu hormonów spowodowanych przez omówione w niniejszym opracowaniu anestetyki i analgetyki przedstawiono w **tabeli 1**.

Agoniści receptorów GABA

Stosowane do indukcji znieczulenia leki będące agonistami receptorów GABA, takie jak propofol czy etomidat, ograniczają transport glukozy do wnętrza komórek (2). Wykazano też, że u szczurów propofol przyczynia się do hiperglikemii i rozwoju insulinoporności (3). Z kolei w przypadku etomidatu wyniki różnych badań są sprzeczne. W jednej z prac wykazano, że poziom glukozy był wyższy u ludzi, u których do indukcji znieczulenia stosowano etomidat w porównaniu do osób, u których zastosowano propofol (4). W innej pracy natomiast opisano obniżenie poziomu glukozy po zastosowaniu etomidatu (5). To obniżenie stężenia glukozy tłumaczone jest hamującym działaniem etomidatu na nadnercza, które prowadzi do zmniejszenia wydzielania kortyzolu i aldosteronu. Efekt ten spowodowany jest blokowaniem 11 β -hydroksylazy, enzymu biorącego udział

w nadnerczowej steroidogenezie (6). Ponadto, zarówno etomidat, jak i propofol mogą przyczynić się do rozwoju hiperkaliemii (6, 7). Tong i wsp. (7) opisali przypadek psa, u którego 2-krotnie podczas znieczulenia zastosowano propofol, midazolam, izofluran oraz atrakurium. Autorzy uznali, że propofol mógł spowodować rozwój hiperkaliemii, podobnie jak opisywano to u ludzi (8). U ludzi obserwowano hiperkaliemię po zakończeniu znieczulenia. Podczas ciągłego wlewu propofolu Kim i wsp. (9) stwierdzili hipokaliemię, natomiast po 3–6 godz. od zakończenia podawania propofolu – hiperkaliemię. Podobne wyniki uzyskano również stosując tiopental zamiast propofolu (9). Według Kim i wsp. (9) przyczyną hiperkaliemii może być rabdomioliza. Ponadto ci autorzy sugerują, że propofol może zmniejszać odpowiedź receptorów β -adrenergicznych ograniczając w ten sposób działanie β agonistów powodujących przeniesienie potasu do wnętrza komórki (9).

Hiperkaliemia po zastosowaniu propofolu może mieć również związek z rozwojem zespołu popropofolowego (propofol infusion syndrome; propofol-realted infusion syndrome), który jest rzadkim, lecz groźnym powikłaniem z bardzo wysoką śmiertelnością. Pierwsze przypadki opisano u dzieci, a później również u dorosłych w latach 90. XX wieku. Jego rozwój związany jest ze stosowaniem propofolu w wysokich dawkach (powyżej 4 mg/kg m.c./h) w stałym długotrwałym wlewie. Zespół popropofolowy charakteryzuje się kwasicą metaboliczną, rabdomiolizą, hiperkaliemią, mioglobinemią, mioglobinurią, zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej, powiększeniem wątroby, hiperlipidemią, ostrą niewydolnością nerek, gwałtownie postępującą niewydolnością mięśnia sercowego, bradykardią, arytmia, obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi oraz zmianami w EKG w postaci uniesienia odcinka ST i zaokrąglenia załamka T. Nie jest jednak ustalona jedna szeroko akceptowana definicja tego zespołu. Przypuszczalnie w rozwoju zespołu popropofolowego rolę odgrywają również katecholaminy oraz glikokortykosteroidy (8, 10, 11). Powikłania podobne do zespołu popropofolowego opisano również u królików, szczurów oraz u psa (8-letniej samicy chihuahua), u których stosowano długotrwały wlew propofolu (11, 12, 13). U kota natomiast, pomimo przypadkowego 10-krotnego przedawkowania propofolu, nie rozwinął się ten zespół, choć w tym przypadku wlew propofolu nie był długotrwały (14). U innego kota natomiast po wielokrotnym zastosowaniu propofolu do indukcji znieczulenia doszło do tlenowego uszkodzenia erytrocytów skutkującego niedokrwistością z ciałkami Heinza (15). Według wiedzy autorek niniejszego

Tabela 1. Wpływ leków stosowanych w znieczuleniu na wydzielanie hormonów

Leki	Zmiany hormonalne
Agoniści GABA (propofol)	<ul style="list-style-type: none"> hiperglikemia, insulinooporność hiperkaliemia ↓ ciśnienia tętniczego krwi – aktywacja RAAS ↓ ADH
Opioidy	<ul style="list-style-type: none"> hamowanie osi HPA (↓ kortyzolu) ↑ lub ↓ GH (sprzeczne wyniki badań) ↑ ADH (μ agoniści, np. fentanyl, tramadol) ↓ ADH (κ agoniści, np. butorfanol) ↑ PRL (część opioidów) hamowanie osi HPG hamowanie lub aktywacja osi HPT (sprzeczne wyniki badań)
α ₂ agoniści	<ul style="list-style-type: none"> ↓ insuliny, hiperglikemia hamowanie osi HPA (↓ kortyzolu) ↓ ADH hamowanie działania ADH w nerkach (↑ diurezy) ↑ ANP ↓ reniny ↑ GH (oznaczenie przydatne w teście karłowatości)
Ketamina	<ul style="list-style-type: none"> aktywacja osi HPA, ↑ kortyzolu, hiperglikemia ↑ FFA ↑ ANP ↑ lub ↓ ADH (różnice osobnicze w zależności od uwalnianych neuroprzekazników) hamowanie osi HPG
Etery halogenowe (izofluran)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ epinefryny i norepinefryny ↑ ADH aktywacja osi HPA, ↑ kortyzolu hiperglikemia (u noworodków hipoglikemia) ↓ glukagonu ↓ insuliny + insulinooporność ↑ FFA ↑ lub ↓ hormonów tarczycy (sprzeczne wyniki badań) ↓ FSH i testosteronu u samców ↑ FSH i LH u samic ↓ AMH u samic ↓ liczby dojrzewających pęcherzyków jajnikowych ↑ liczby pęcherzyków jajnikowych ulegających atrezji

Objaśnienia: RAAS – układ renina – angiotensyna – aldosteron, ADH – hormon antydiuretyczny, PRL – prolaktyna, HPA – oś podwzgórze – przysadka – nadnercza, HPG – oś podwzgórze – przysadka – gonady, HPT – oś podwzgórze – przysadka – tarczyca, GH – hormon wzrostu, FFA – wolne kwasy tłuszczowe, ANP – przedsińkowy peptyd natriuretyczny, FSH – hormon folikulotropowy, LH – hormon luteinizujący, AMH – hormon antimüllerowski

opracowania zespół popropofolowy prawdopodobnie nie został dotychczas opisany u kotów, jednakże przypuszczalnie w tlenowym uszkodzeniu erytrocytów mogą brać udział podobne mechanizmy mitochondrialne, jakie mają miejsce u ludzi z tym zespołem, zwłaszcza że okres półtrwania propofolu u kotów jest ok. 4-krotnie dłuższy niż u psów czy ludzi i wynosi 8,8 godz. (16). U wspomnianego wcześniej psa rasy chihuahua z zespołem podobnym do popropofolowego doszło do rhabdomyolizy z mioglobinemią i pigmenturią, arytmii, niedokrwistości, kwasicy metabolicznej, obniżenia ciśnienia tętniczego krwi oraz wzrostu aktywności enzymów takich jak kinaza kreatynowa, transaminazy alaninowa i asparaginianowa oraz fosfataza zasadowa. Co ciekawe, pomimo rozpadu mięśni szkieletowych nie rozpoznano hiperkaliemii. W leczeniu psa zastosowano dożylnie N-acetylocysteinę w początkowej dawce 140 mg/kg (kontynuowaną co 6 godz. w dawce 70 mg/kg m.c. i.v.) jako przeciwutleniacz odgrywający rolę ochronną

w zaburzeniach mitochondrialnych spowodowanych przez propofol (11).

Niezależnie od zespołu popropofolowego lek ten powoduje spowolnienie pracy serca i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (17, 18). To z kolei prowadzi do aktywacji układu renina – angiotensyna – aldosteron (19). Franzén i Frithiof (18) zaproponowali mechanizm, według którego obniżenie ciśnienia krwi aktywujące układ renina – angiotensyna prowadzi do zwężenia naczyń nerkowych zmniejszając w ten sposób dopływ krwi z tlenem do nerek, za co odpowiadać ma angiotensyna II. W swoim eksperymencie wykorzystali losartan, który jest blokerem receptora AT1 dla angiotensyny II. Autorzy ci wykazali, że zastosowanie losartanu przed znieczuleniem świń propofolem poprawia przepływ krwi przez nerki oraz umożliwia dostarczenie odpowiedniej ilości tlenu do tych narządów, co potwierdza aktywację układu renina – angiotensyna – aldosteron przez obniżone ciśnienie tętnicze krwi na skutek działania propofolu (18).

Pomimo wpływu propofolu na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi lek ten nie powoduje wzrostu wydzielania hormonu antydiuretycznego, a może wręcz je obniżyć. U ludzi opisano pojedyncze przypadki rozwoju moczówki prostej po zastosowaniu propofolu w znieczuleniu (20, 21, 22, 23). Tanabe i wsp. (24) wykazali hamujący wpływ propofolu na syntezę prostaglandyny I₂ stymulowanej wazopresyną w komórkach mięśni gładkich aorty. Badania na szczurach natomiast wykazały, że propofol negatywnie wpływa na uwalnianie hormonu antydiuretycznego przez jądro nadwzrostkowe podwzgórza, co wyjaśnia rozwój okołoperacyjnej moczówki prostej u niektórych pacjentów, u których zastosowano ten lek w znieczuleniu ogólnym (25). Wydaje się prawdopodobne, że wystąpienie tego efektu może być zależne od dawki. Wykazano, że propofol w standardowych dawkach nie powoduje zależnego od wazopresyny skurczu tętnicy żołądkowo-sięciowej, natomiast w wyższych dawkach lek ten zmniejszał wpływ hormonu antydiuretycznego na tę tętnicę (26).

Opioidy

Kolejną grupą leków są opioidy, które działają hamująco na oś podwzgórze – przysadka – nadnercza, ograniczając w ten sposób efekt stresu chirurgicznego (1). Hamowanie przez fentanyl wydzielania kortyzolu ogranicza niekorzystne zmiany w zakresie przemian glukozy powodujących hiperglikemię, choć nie dotyczy to wszystkich rodzajów operacji brzusznych (1). Hamowanie odbywa się na poziomie podwzgórza i przysadki za pośrednictwem receptorów κ , δ i μ . Opioidy działają również na poziomie samych nadnerczy, obniżając wydzielanie kortyzolu. Co ciekawe, długotrwałe stosowanie buprenorfiny drogą transdermalną nie hamuje osi podwzgórze – przysadka – nadnercza (27). Opisano natomiast przypadki u ludzi uzależnionych od heroiny (metabolizowanej do monoacetylmorfiny i dalej morfiny – silnego agonisty receptorów μ oraz słabego agonisty receptorów κ i δ) oraz stosujących metadon jako analgetyk, u których dochodziło do rozwoju niewydolności nadnerczy (28, 29, 30). Félix i wsp. (31) stwierdzili wyższe stężenia ACTH i kortykosteronu (prekursor adrenalonu; główny glikokortykosteroid u gryzoni) u szczurów, u których zastosowano buprenorfinę przed znieczuleniem izofluranem w porównaniu do szczurów, u których zastosowano jedynie izofluran.

Opioidy działające ośrodkowo wpływają również na wydzielanie hormonu wzrostu. Wpływ ten zależy od dawki, jednak wyniki różnych badań są sprzeczne (27). Jak podają Fountas i wsp. (27), morfina podawana u ludzi w wysokich dawkach stymuluje uwalnianie hormonu wzrostu, natomiast niskie dawki nie powodują tego efektu. Z drugiej strony stosowanie morfiny u szczurów obniżało ekspresję genu dla hormonu wzrostu w przysadce mózgowej, natomiast zastosowanie naloksonu (antagonista receptorów opioidowych) zapobiegało tej zmianie (32). Również w innych badaniach zaobserwowano, że u ludzi stosowanie fentanylu w wysokich dawkach hamowało wydzielanie hormonu wzrostu (33).

Ponadto opioidy w zależności od receptora, na który działają, powodują efekt antydiuretyczny (μ agonści) lub też zwiększają diurezę (κ agonści). Przykładowo fentanyl, buprenorfina, tramadol czy metadon działają agonistycznie na receptor μ , natomiast butorfanol jest agonistą receptora κ i według niektórych źródeł również receptora σ , przy czym receptor σ nie jest obecnie uważany za receptor opioidowy (17, 34). Wspomniana buprenorfina wykazuje działanie mieszane, tzn. działa agonistycznie względem receptora μ , ale antagonistycznie względem receptora κ (27). Agonści receptora κ zmniejszają wydzielanie wazopresyny, czego efektem jest zwiększona diureza (35). Opisano również przypadek 28-letniego mężczyzny, u którego po przedawkowaniu heroiny oprócz niewydolności nadnerczy rozwinęła się też moczówka prosta (36). Jak już wspomniano, morfina będąca metabolitem heroiny jest słabym agonistą receptora κ , a głównym jej receptorem jest receptor μ (37). Kramer i wsp. (38) wykazali natomiast, że asimadolina (EMD-6175, eksperymentalny wybiórczy κ agonista) jedynie w wysokich dawkach obniża wydzielanie wazopresyny. Jednakże nawet w niskich dawkach lek ten nasila diurezę, prawdopodobnie działając bezpośrednio w kanalikach nerkowych (38). Z kolei agonści receptora μ , zwiększając wydzielanie wazopresyny, zmniejszają produkcję moczu (34). Opisano nawet przypadek 43-letniej kobiety, u której zaledwie po dwóch dniach stosowania fentanylu w plastrach rozwinął się zespół Schwartz-Barttera (39).

Opioidy wykazują również wpływ na oś podwzgórze – przysadka – gonady, obniżając wydzielanie gonadoliberyny, hormonu luteinizującego, folikulotropiny, testosteronu i estradiolu, a długotrwałe stosowanie opioidów może prowadzić do hipogonadyzmu, co opisywano u ludzi leczonych opioidami z powodu różnych chorób oraz u osób uzależnionych od heroiny leczonych metadonem (27). Stosowanie opioidów zwiększa natomiast poziom prolaktyny (PRL). Jednak buprenorfina i metadon tego nie powodują. U kobiet uzależnionych od heroiny występować może również mlekokot. Co ciekawe, u samców szczurów morfina stymulowała wzrost wydzielania prolaktyny, ale jedynie u niekastrowanych zwierząt (27, 40, 41).

Wyniki badań nad wpływem opioidów na oś podwzgórze – przysadka – tarczyca są sprzeczne. U szczurów opioidy powodowały obniżenie stężenia TSH, jednak nie występowały zmiany w stężeniach T3 i T4 (42, 43). U ludzi natomiast szybkie dożylne podanie morfiny zwiększało stężenie TSH (27). Z kolei u szczurów, u których zastosowano buprenorfinę przed znieczuleniem izofluranem, występowało wyższe stężenie TSH, T3 i T4 w porównaniu do szczurów, u których zastosowano jedynie izofluran (31).

α_2 agonści

Stosowane w anestezjologii leki z grupy α_2 agonistów, takie jak medetomidyna, deksmedetomidyna czy stosowana wcześniej ksylazyna również wpływają na zmiany hormonalne. Jak wspomniano w pierwszej części artykułu, aktywacja receptorów

α_2 -adrenergicznych obniża wydzielanie insuliny, przyczyniając się w ten sposób do wzrostu stężenia glukozy we krwi. Ponadto, sedacja i hipotermia, będące efektem działania tych leków, poprzez obniżenie zużycia glukozy najprawdopodobniej również mają swój udział w rozwoju hiperglikemii (44). Zastosowanie u koni innego α_2 agonisty, klonidyny, leku obniżającego ciśnienie tętnicze krwi, wpływało na zmiany w wydzielaniu niektórych hormonów podwzgórza i przysadki. Klonidyna u koni spowodowała zmniejszenie wydzielania ACTH i hormonu antydiuretycznego. Ponadto, u zwierząt nastąpiło nieznaczne obniżenie wydzielania CRH (45). Również u ludzi doustne stosowanie klonidyny powoduje obniżenie wydzielania ACTH i w konsekwencji także kortyzolu. Nie stwierdzono natomiast wpływu klonidyny na wydzielanie FSH, LH czy PRL (46). Tucker i wsp. (47) opisali również przypadek rocznego dziecka, u którego po zastosowaniu długotrwałej infuzji deksmedetomidyny rozwinęła się przejściowa niewydolność nadnerczy. W innych badaniach wykazano natomiast, że połączenie deksmedetomidyny i etomidatu daje efekt addytywny w hamowaniu wydzielania kortyzolu (48).

Wspomniane wcześniej ograniczone działanie ADH spowodowane α_2 agonistami odbywa się też obwodowo, przyczyniając się do zwiększenia diurezy. Deksmetomidyna hamuje efekt antydiuretyczny wazopresyny w kanalikach zbiorczych kory nerki. Ponadto, deksmedetomidyna, prawdopodobnie poprzez ograniczenie uwalniania w nerkach norepinefryny, miejscowo obniża opór naczyniowy utrzymując prawidłowy przepływ krwi przez rdzeń nerki, chroniąc ją i dodatkowo zwiększając w ten sposób diurezę (49, 50). U ludzi wykazano, że efekt diuretyczny na skutek zastosowania deksmedetomidyny może być bardzo nasilony, prowadząc przejściowo do zwiększonej produkcji moczu, a nawet według niektórych autorów do rozwoju okołoooperacyjnej moczówki prostej (51, 52, 53, 54). Podobnie jak u ludzi, leki α_2 agonistyczne poprzez hamowanie działania wazopresyny nasilają diurezę u psów i kotów (55, 56). Talukder i Hikasa (57) zbadali wpływ ksylazyny i medetomidyny na diurezę u psów. Wykazali oni u tych zwierząt spadek wydzielania wazopresyny po zastosowaniu medetomidyny. Ponadto, stężenie ADH we krwi oraz całkowita ilość tego hormonu w moczu psów zależne były od dawki anestetyku. Zwiększona produkcja moczu również zależna była od dawki, w tym przypadku zarówno medetomidyny, jak i ksylazyny, i utrzymywała się do czterech godz. po iniekcji (57). Talukder i Hikasa (57) stwierdzili, że oba badane leki α_2 -agonistyczne powodują wzrost stężenia we krwi przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP), przy czym wzrost ten był większy po zastosowaniu medetomidyny. Według cytowanych w tym miejscu autorów również podwyższone stężenie ANP może częściowo odpowiadać za zwiększoną diurezę po zastosowaniu α_2 agonistów (57). W nasileniu działania diuretycznego rolę może również odgrywać hamowanie działania układu renina – angiotensyna, przez bezpośrednie zmniejszenie produkcji reniny oraz indukowane przez te leki (z wyjątkiem

klonidyny) przejściowe podniesienie ciśnienia tętniczego krwi (58, 59).

Warto wspomnieć, że leki α_2 -agonistyczne wpływają pozytywnie na wydzielanie hormonu wzrostu (60), choć, jak podaje Sinclair (58), nie ma to dużego znaczenia klinicznego. Należy jednak dodać, że klonidyna, podobnie jak u ludzi, może być wykorzystywana u psów w diagnostyce karłowatości (17, 61). W teście tym stosowana jest klonidyna w dawce 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v., ewentualnie ksylazyna w dawce 100–300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c., i.v., natomiast poziom hormonu wzrostu oznaczany jest przed podaniem α_2 agonisty oraz 15, 30, 45, 60 i 120 min po jego zastosowaniu (17, 62).

Podsumowując zatem wpływ α_2 agonistów na wydzielanie hormonów, leki te powodują obniżenie wydzielania insuliny, a według niektórych źródeł hamują również wzrost wydzielania glukagonu, co prowadzi do hiperglikemii. Leki te ograniczają jednak wydzielanie kortyzolu oraz wazopresyny i hamują działanie układu renina – angiotensyna (58).

W kontekście α_2 agonistów warto wspomnieć o lekach działających przeciwnie (α_2 antagoniści) takich jak johimbina czy atipamezol. W praktyce klinicznej stosowany jest atipamezol, którego rolą jest odwrócenie efektu działania α_2 agonistów. U kóz wykazano, że atipamezol przywracał bazowe stężenie kortyzolu (63). U kóz i cieląt stwierdzono częściowe odwrócenie efektu hiperglikemii spowodowanej przez anestetyki α_2 agonistyczne (63, 64). Kasuya i wsp. (64) wykazali też ograniczenie wzrostu stężenia we krwi hormonu wzrostu stymulowanego ksylazyną. U psów wykazano, że atipamezol odwrócił efekt działania medetomidyny, która obniżała stężenie we krwi insuliny, epinefryny, norepinefryny oraz podwyższała stężenie glukozy we krwi (65). Ciekawe wyniki uzyskali natomiast Jager i wsp. (66) w badaniach in vitro na komórkach nadnerczy świni. Otóż badacze ci wykazali, że α_2 antagoniści (atipamezol), podobnie jak α_2 agoniści (detomidyna i medetomidyna), hamują wydzielanie aldosteronu przez komórki nadnerczy (66).

Ketamina

Powszechnie znanym lekiem stosowanym w znieczuleniu należącym do środków dysocjujących, czyli powodujących znieczulenie rozkojarzeniowe (hamowanie struktur czuciowych mózgu z równoczesnym pobudzeniem układu limbicznego), jest ketamina będąca antagonistą glutaminergicznych receptorów NMDA (receptor N-metylo-D-asparaginowy) i receptorów muskarynowych oraz agonistą receptorów opioidowych μ i receptorów σ wcześniej uznawanych za receptory opioidowe (17, 67, 68). Ketamina, podobnie jak inne leki do znieczulenia, powoduje zmiany w wydzielaniu hormonów. Wpływa na efekt stresu chirurgicznego, zwiększając stężenie kortykosteronu, kortyzolu, przedsionkowego peptydu natriuretycznego, glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych w okresie okołoooperacyjnym (69, 70, 71, 72). Illera i wsp. (73) podają jednak, że u królików ketamina z ksylazyną ma nieznaczny wpływ na poziom glikokortykosteroidów, choć zarówno w połączeniu z ksylazyną, jak i diazepamem powoduje u tych zwierząt

hiperglikemię. Z kolei według Fahringer i wsp. (69) ketamina u szczurów nawet w dawkach subanestetycznych stymuluje wydzielanie kortykosteronu w takim samym stopniu, jak ACTH stosowany w dawkach farmakologicznych.

Wpływ ketaminy na wydzielanie hormonu antydiuretycznego nie jest do końca poznany, może być zmienny i wykazywać działania przeciwstawne. Podobnie jak niektóre wymienione wcześniej leki stosowane w anestezjologii ketamina również może doprowadzić do rozwoju moczówki prostej w okresie okołoperacyjnym, co dotychczas opisano u ludzi (74, 75, 76). Według Nissen i wsp. (77) związane to jest z faktem, że neurosekrecyjne neurony jądra nadwzrokowego podwzgórza bogate są w glutaminergiczne receptory N-metylo-D-asparaginowe, a ketamina, jak już wspomniano, jest antagonistą tych receptorów. Początkowo wykazano, że działanie ketaminy na receptory NMDA w podwzgórzu zmniejsza uwalnianie przez neurony podwzgórza wazopresyny, a ograniczenie wydzielania hormonu antydiuretycznego zależne jest od dawki tego anestetyku (77). Co ciekawe, u ludzi opisano przypadki zespołu Shwartz-Barttera zarówno po zastosowaniu ketaminy jako anestetyku, jak i w przypadku ofiary przestępstwa, której podano ketaminę. A zatem w tych przypadkach ketamina spowodowała efekt odwrotny do wspomnianego wcześniej hamowania wydzielania wazopresyny (78, 79, 80). Okazuje się, że to kwas glutaminowy jako jeden z głównych pobudzających neurotransmiterów w ośrodkowym układzie nerwowym ma wpływ na wydzielanie hormonu antydiuretycznego. Glutaminian jest ligandem dla receptorów glutaminergicznych, w przypadku których podgrupa receptorów jonotropowych dzieli się na receptory glutaminergiczne NMDA, dla których ligandem jest kwas glutaminowy oraz kwas N-metylo-D-asparaginowy, oraz receptory glutaminergiczne non-NMDA, dla których ligandem również jest kwas glutaminowy, ale nie kwas N-metylo-D-asparaginowy (81, 82, 83). Ketamina natomiast zwiększa uwalnianie przez neurony kwasu glutaminowego, prawdopodobnie przez blokowanie receptorów NMDA w interneuronach GABA-ergicznych (84, 85, 86). Busnardo i wsp. (83) wykazali, że wydzielanie wazopresyny w jądrze nadwzrokowym podwzgórza (stymulowane przez kwas glutaminowy) hamowane jest przez antagonistę glutaminergicznych receptorów non-NMDA, natomiast nie jest hamowane przez antagonistę glutaminergicznych receptorów NMDA. A zatem według tych autorów w jądrze nadwzrokowym podwzgórza wpływ na wydzielanie wazopresyny mają glutaminergiczne receptory non-NMDA, nie zaś glutaminergiczne receptory NMDA. Z kolei w przykomorowym jądrze podwzgórza w regulacji wydzielania wazopresyny biorą udział receptory NMDA glutaminergiczne, których blokowanie stymuluje wydzielanie hormonu antydiuretycznego, natomiast receptory non-NMDA nie mają wpływu na wydzielanie wazopresyny (83). Wydaje się zatem możliwe, że efekt działania ketaminy w jądrze nadwzrokowym podwzgórza spowodowany może być raczej działaniem kwasu glutaminowego, powodującym wzrost wydzielania wazopresyny, a efekt działania tego anestetyku

w jądrze przykomorowym podwzgórza spowodowany jest prawdopodobnie blokowaniem receptorów NMDA przez sam lek, powodując w ten sposób hamowanie uwalniania hormonu antydiuretycznego. Jak podają jednak Gagne i wsp. (86), w hipokampie ketamina indukuje uwalnianie kwasu glutaminowego u samców, ale nie u samic, natomiast w korze przedczołowej lek ten indukuje uwalnianie kwasu asparaginowego u samic, lecz nie u samców. Te obserwacje wskazują na różne działanie ketaminy w zależności od płci na uwalnianie kwasu glutaminowego i asparaginowego (86). Zarówno moczówka prosta, jak i zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego opisano u ludzi w różnym wieku obu płci. Według autorów niniejszego artykułu wydaje się prawdopodobne, że różnice we wpływie receptorów glutaminergicznych (NMDA i non-NMDA) na wydzielanie wazopresyny pomiędzy jądrem nadwzrokowym i przykomorowym mogą częściowo wyjaśniać odmienne reakcje osobnicze po zastosowaniu ketaminy, wzrost lub obniżenie uwalniania ADH powodujące odpowiednio zespół Shwartz-Barttera lub moczówkę prostą. Ponadto, o czym już wcześniej wspomniano, działanie ketaminy na opioidowe receptory μ wpływa na wydzielanie wazopresyny. Przypuszczać można, że za wpływem ketaminy na uwalnianie wazopresyny stoją też inne niepoznane jeszcze mechanizmy, być może w jakimś stopniu związane także z płcią.

Ketamina, oprócz wpływu na uwalnianie w podwzgórzu wazopresyny, za pośrednictwem kwasu glutaminowego i prawdopodobnie innych mechanizmów, prowadzi również do aktywacji osi podwzgórza – przysadka – nadnercza, czego efektem jest wspomniany już wcześniej wzrost stężenia glikokortykosteroidów (87, 88, 89). Podobnie jak w przypadku ACTH, ketamina najprawdopodobniej za pośrednictwem kwasu glutaminowego stymuluje wzrost wydzielania prolaktyny, choć długotrwałe (6-tygodniowe) stosowanie ketaminy u samców szczurów powodowało obniżenie wydzielania PRL (90, 91, 92). Lek ten może powodować również obniżenie wydzielania FSH, LH, testosteronu, estradiolu i progesteronu, w tym również długotrwałe stosowanie tego anestetyku powoduje obniżenie wydzielania hormonów płciowych (92, 93, 94, 95). Według niektórych źródeł ketamina nie wpływa natomiast na wydzielanie LH (96).

Omawiając wpływ ketaminy na zmiany hormonalne, warto również dodać, że u zwierząt, u których stosowane są w leczeniu egzogenne hormony tarczycy, ketamina może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi (17). Według Plumb (17) w tej sytuacji wskazane jest zastosowanie β -blokerów celem ograniczenia lub odwrócenia tego efektu.

Etery halogenowe (izofluran)

Izofluran jest kolejnym lekiem wymagającym omówienia w kontekście zmian hormonalnych na skutek znieczulenia. Lek ten należy do eterów halogenowych stosowanych w anestezjologii jako anestetyki wziewne. Opracowano również iniekcyjną formułę tego anestetyku w postaci emulsji stosowanej do znieczulenia

dożylnego, a nawet zewnątrzoponowego (97, 98, 99). Izofluran jest powszechnie stosowany w znieczuleniu ogólnym ludzi oraz zwierząt i podobnie jak wcześniej omówione leki wpływa na zmiany hormonalne podczas operacji oraz w okresie pooperacyjnym. Wyniki niektórych badań są jednak sprzeczne.

U ludzi podczas długotrwałych operacji (ponad 10-godzinnych) zastosowanie w znieczuleniu ogólnym mieszanki izofluranu z podtlenkiem azotu prowadziło do wzrostu stężenia we krwi epinefryny i norepinefryny zarówno podczas operacji, jak i w okresie pooperacyjnym. Ponadto, podczas operacji wzrastało stężenie ACTH, natomiast stymulowany przez ten hormon wzrost poziomu kortyzolu obserwowano podczas operacji i po jej zakończeniu (100). Towarzyszący stresowi chirurgicznemu wzrost stężenia glukozy obserwowany był w całym okresie okołoperacyjnym, a zwiększenie wydzielania insuliny stwierdzano jedynie po operacji (100). Nishiyama i wsp. (100) stwierdzili podczas operacji wzrost stężenia we krwi hormonu antydiuretycznego oraz obniżenie stężenia glukagonu. Autorzy ci zaobserwowali, że stężenia epinefryny, norepinefryny oraz wazopresyny były wyższe u pacjentów znieczulanych mieszanką izofluranu z podtlenkiem azotu w porównaniu do pacjentów znieczulanych mieszanką podtlenku azotu i sewofluranu, innego anestetyku wziewnego należącego do eterów halogenowych (100). Część obserwowanych zmian wynikać może z wpływu zarówno izofluranu, jak i sewofluranu na zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego prowadzącego do obniżenia tętniczego ciśnienia krwi (101, 102). Matson i wsp. (103) nie obserwowali jednak wzrostu stężenia we krwi wazopresyny, ACTH i kortyzolu u ludzi z hipotensją wywołaną izofluranem. Autorzy ci stwierdzili wzrost stężenia we krwi aldosteronu po zastosowaniu do znieczulenia izofluranu (103). Z kolei Martín i wsp. (104) po użyciu sewofluranu u 55-dniowych jagniąt obserwowali wzrost stężenia we krwi ACTH i kortyzolu, nie stwierdzili natomiast zmian w stężeniu glukozy. U szczurów po zastosowaniu różnych anestetyków obserwowano jednak, podobnie jak u ludzi, hiperglikemię zarówno po zastosowaniu izofluranu jak i sewofluranu (105). Według Lattermann i wsp. (106) wzrost stężenia glukozy po podaniu izofluranu, spowodowany jest zarówno jej upośledzonym zużyciem, jak i zwiększoną produkcją. Obserwacje te potwierdzono w kolejnych badaniach w odniesieniu do sewofluranu (107). Ponadto, Geisser i wsp. (107) nie stwierdzili zmian w stężeniu insuliny zarówno u pacjentów, u których zastosowano izofluran, jak i sewofluran. Kortyzol, podobnie jak w wyżej omówionych badaniach Nishiyama i wsp. (100), wzrósł w przypadku zastosowania obu anestetyków (107). Interesujące wyniki badań u szczurów uzyskali natomiast Zardooz i wsp. (108), choć badania przeprowadzono na niewielkiej liczbie zwierząt. Autorzy ci zauważyli, że w grupie szczurów niebędących na czczo zastosowanie izofluranu nie zmienia stężenia insuliny, natomiast w grupie szczurów głodzonych przez 16 godz. przed znieczuleniem izofluranem użycie tego anestetyku powodowało obniżenie

stężenia insuliny we krwi (108). U psów z kolei izofluran powodował wzrost stężenia insuliny, obniżenie stężenia glukagonu oraz hiperglikemię (109). W cytowanej pracy stosowano wprawdzie do indukcji znieczulenia propofol, jednak autorzy tych badań w innej grupie badanych psów do indukcji znieczulenia zastosowali izofluran w postaci emulsji dożylniej, a następnie prowadzono znieczulenie ogólne również stosując dożylnie ten anestetyk. U psów, u których zastosowano izofluran w postaci emulsji dożylniej, wystąpiły podobne zmiany, co w grupie z psów znieczulonych izofluranem wziewnym po indukcji propofolem, jednak wzrost stężenia we krwi insuliny i glukozy był u nich niższy (109).

W niedawno opublikowanych wynikach badań Yu i wsp. (110) zauważyli, że stosowanie izofluranu bądź sewofluranu u 7- i 8-dniowych myszy powoduje ciężką hipoglikemię, choć te same anestetyki u myszy w wieku 2–3 miesięcy prowadzą do rozwoju hiperglikemii. Według tych autorów u kilkudniowych myszy możliwe jest uszkodzenie błon komórkowych na skutek anestetyków wziewnych, co powodować może zwiększenie napływu glukozy do wnętrza komórek, prowadząc w ten sposób do rozwoju hipoglikemii (110).

Wydaje się, że pewnym wyjaśnieniem dla sprzecznych wyników w stężeniu glukozy we krwi po użyciu sewofluranu lub izofluranu mogą być badania Høyer i wsp. (111), w których autorzy stwierdzili u myszy znieczulonych sewofluranem rozwój insulinooporności równocześnie z obniżeniem wydzielania insuliny przez komórki β trzustki. Podobne wyniki uzyskano u świń znieczulonych sewofluranem, który u tych zwierząt hamował bazowe i stymulowane glukozą wydzielanie insuliny, a wartość stosunku insuliny do glukozy wskazywała na rozwój insulinooporności indukowany tym lekiem, która według autorów tych badań spowodowana była najprawdopodobniej zwiększonym wydzielaniem kortyzolu (112). Kim i wsp. (113) rozwój obwodowej insulinooporności oraz ciężkiej wątrobowej insulinooporności rozpoznali u psów, stosując u tych zwierząt zarówno sewofluran, jak i izofluran. Høyer i wsp. (111) zaobserwowali w swoich badaniach również zmniejszenie wychwytu glukozy w mózgu, gdzie wychwyty ten jest niezależny od insuliny, a równocześnie stwierdzono wzrost stężenia we krwi wolnych kwasów tłuszczowych, które – jak wspomniano w pierwszej części niniejszego opracowania – biorą udział w rozwoju insulinooporności poprzez blokowanie białka IRS-1 przekazującego sygnał z receptora insulinowego do wnętrza komórki (111, 114). Według Høyer i wsp. (111) to właśnie sprzyjające insulinooporności zwiększone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych indukowane sewofluranem może być kluczowe dla zmian w stężeniu glukozy spowodowanych tym anestetykiem. Wei i wsp. (115) wykazali, że sewofluran u ludzi podczas operacji brzusznych wpływa na główne szlaki metaboliczne takie jak cykl kwasów trikarboksylowych, metabolizm glukozy oraz metabolizm kwasu glutaminowego.

Tanaka i wsp. (116) zwracają uwagę, że po zastosowaniu izofluranu obniżone wydzielanie insuliny

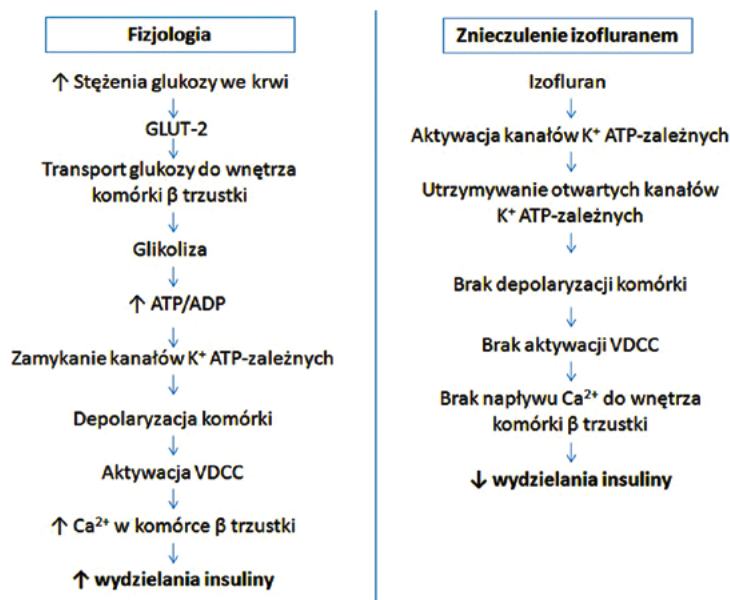
i mniejsze zużycie glukozy mogą wynikać ze spadku indukowanego glukozą blokowania ATP-zależnych kanałów potasowych w komórkach β trzustki (ryc. 1). Kanały te w normalnych warunkach zamknięte są, gdy w komórce wzrasta stosunek ATP do ADP, a to z kolei następuje w wyniku nasilenia glikolizy w komórce β trzustki spowodowanego wzrostem poziomu glukozy we krwi. W efekcie zamknięcia ATP-zależnych kanałów potasowych jony K^+ nie mogą opuścić komórki tymi kanałami, co prowadzi do depolaryzacji komórki. Depolaryzacja powoduje aktywację napięciowo-zależnych kanałów wapniowych, za pośrednictwem których do wnętrza komórki dostają się jony Ca^{2+} , a ich zwiększone stężenie wewnątrz komórki stymuluje uwalnianie z jej wnętrza insuliny na drodze egzocytozy. Izofluran natomiast, aktywując ATP-zależne kanały potasowe w komórce β trzustki, uniemożliwia jej depolaryzację, a w konsekwencji dochodzi do obniżenia wydzielania insuliny (116).

Oprócz istotnego wpływu izofluranu i sewofluranu na metabolizm glukozy, warto również wspomnieć o wpływie tych anestetyków na funkcjonowanie tarczycy. U ludzi znieczulonych do operacji izofluranem stwierdzono przed i podczas interwencji chirurgicznej wzrost stężenia całkowitej tyroksyny (T4) we krwi oraz wzrost wartości testu wychwytu trójjodotyroniny (T3) na żywicy (T3 resin uptake test) wskazującego procentowo ilość tyreoglobuliny związanej z hormonami tarczycy (117). Wyniki te sugerowały stymulację tarczycy spowodowaną izofluranem i operacją. W kolejnych badaniach u ludzi znieczulonych należącym do eterów halogenowych enfluranem nie stwierdzono zmian w stężeniu T4 w surowicy, a stężenie T3 było obniżone zarówno na skutek samego znieczulenia, jak i w wyniku zabiegu chirurgicznego przeprowadzonego w znieczuleniu wziewnym z enfluranem (118). Wyniki te wskazywały na wystąpienie zepołu niskiej T3 spowodowanego znieczuleniem

i operacją. Oyama i wsp. (119) nie stwierdzili istotnego wpływu zarówno znieczulenia enfluranem, jak i samego zabiegu chirurgicznego na stężenie hormonów tarczycy u operowanych ludzi. Autorzy ci tłumaczyli obserwowane rozbieżności różnymi metodami laboratoryjnymi stosowanymi w oznaczaniu stężenia hormonów tarczycy. Wydawać się mogło, że pewne wyjaśnienie tych rozbieżności przyniosły badania Chikenji i wsp. (120), którzy stwierdzili, że samo znieczulenie enfluranem bądź halotanem powodują wzrost stężenia T4 i odwrotnej T3 (rT3), natomiast interwencja chirurgiczna powoduje obniżenie stężenia hormonów tarczycy. Obserwacje te potwierdzać miały badania Jiang i wsp. (109), którzy obserwowali wzrost stężenia całkowitej T3 i T4 u psów zarówno po znieczuleniu izofluranem wziewnym po indukcji propofolem, jak i po zastosowaniu izofluranu w postaci emulsji dożyłnej użytej do indukcji znieczulenia i samego znieczulenia ogólnego. Börner i wsp. (121) stwierdzili u ludzi znieczulonych enfluranem, a następnie operowanych, śródoperacyjny wzrost stężenia w surowicy całkowitej i wolnej tyroksyny, a następnie powrót do wartości wyjściowych po zabiegu chirurgicznym. Stężenie TSH we krwi natomiast nie ulegało podniesieniu (121).

Odmienne wyniki od tych obserwowanych przez Jiang i wsp. (109) uzyskali Wood i wsp. (122) u psów znieczulonych izofluranem wraz z innymi lekami do premedykacji i indukcji znieczulenia oraz Eshar i wsp. (123) u psów preriowych nazywanych obecnie nieświszczukami czarnoogonowymi, u których znieczulenie oparto wyłącznie na izofluranie. Wood i wsp. (122) badane psy podzielili na trzy grupy: psy poddane jedynie znieczuleniu; psy poddane znieczuleniu, u których przeprowadzono laparotomię zwiadowczą trwającą 60 min; grupę kontrolną zwierząt. Psy znieczulone były przez 100 minut. Do premedykacji autorzy użyli aceproamazyny z morfiną, do indukcji znieczulenia propofolu, a samo znieczulenie prowadzono przy użyciu izofluranu wziewnego. Stężenie całkowitej T4 w surowicy obniżyło się po 20 minutach i było obniżone po 1, 2 i 4 godz. zarówno w grupie psów operowanych, jak i grupie psów poddanych jedynie znieczuleniu. Jednak w grupie psów operowanych stężenie to wzrosło po 24 godz. Stężenie całkowitej T3 w surowicy uległo istotnemu obniżeniu jedynie u psów poddanych tylko znieczuleniu po upływie godziny, natomiast stężenie w surowicy rT3 istotnie wzrosło jedynie w grupie operowanych psów i utrzymywało się podniesione nawet po 24 godz. Z kolei stężenie wolnej tyroksyny (fT4) wzrosło w grupie psów operowanych i było podwyższone nawet po 7 dniach (122). U psów preriowych badacze stosowali, jak już wcześniej wspomniano, jedynie izofluran wziewny, w tym również do indukcji znieczulenia prowadzonego w przewodniczących do tego komorach. U tych zwierząt oznaczano tylko stężenie we krwi całkowitej T4, które było obniżone po 30 i 60 minutach od początku znieczulenia (123).

W związku z rozbieżnościami obserwowanymi zarówno u ludzi, jak i u zwierząt można przyjąć, że wpływ izofluranu na funkcjonowanie tarczycy wciąż



Ryc. 1. Wpływ glukozy i izofluranu na wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki (GLUT-2 – regulowany insuliną transporter glukozy typu 2, ATP – adenylozotrifosforan, ADP – adenylozodifosforan, VDCC – napięciowo-zależny kanał wapniowy)

nie jest jednoznacznie ustalony i prawdopodobnie inne nieuwzględnione dotychczas czynniki wpływają na uzyskiwanie odmiennych wyników badań. Ponadto, w wielu badaniach autorzy stosują nieco odmiennie protokoły znieczulenia oraz czas prowadzonych pomiarów, co również może wpływać na uzyskiwane wyniki.

Omawiając wpływ izofluranu i innych eterów halogenowych na zmiany hormonalne, warto również wspomnieć o hormonach płciowych. W jednej z prac wykazano u samców szczurów, że ekspozycja na izofluran w wyższych dawkach powoduje obniżenie stężenia testosteronu i FSH w surowicy oraz zmniejszoną produkcję nasienia (124). U królików poddanych przewlekłej ekspozycji na izofluran i sewofluran obniżona była ruchliwość plemników (125). W innych badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu izofluranu na stężenie testosteronu i estradiolu we krwi zwierząt (126). W niedawno przeprowadzonych badaniach na dużej grupie dorosłych samic myszy Tang i wsp. (127) wykazali wpływ izofluranu na płodność. Myszy poddano przewlekłemu działaniu izofluranu (15 kolejnych dni). Po tym czasie wykryto u nich wzrost stężenia we krwi FSH i LH oraz obniżenie stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH; glikoproteinowy czynnik hamujący rozwój przewodów Müllera). W badaniach histologicznych jajników badacze stwierdzili obniżenie liczby dojrzewających pęcherzyków oraz zwiększoną liczbę pęcherzyków ulegających atrezji (127).

Miejscowe amidowe anestetyki

Amidowe anestetyki, takie jak bupiwakaina czy mepiwakaina, działając miejscowo, nie powodują zmian hormonalnych, choć należy pamiętać o toksyczności tych leków, gdy dostaną się do krążenia ogólnego powodując objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz mięśnia sercowego, a w przypadku ciąży mogą działać toksycznie również na płód. Najgroźniejsze ostre powikłania to zatrzymanie oddychania oraz zatrzymanie pracy mięśnia sercowego (17, 128). Wykazano, że u ludzi, jak i zwierząt zastosowanie bupiwakainy w połączeniu ze znieczuleniem ogólnym ogranicza efekt stresu chirurgicznego. Dotyczy to w szczególności zastosowania leków z tej grupy zewnątrzoponowo w połączeniu ze znieczuleniem ogólnym np. w operacjach torakochirurgicznych (129, 130, 131, 132). Ponadto, połączenie znieczulenia ogólnego ze znieczuleniem zewnątrzoponowym może chronić organizm przed nadmierną produkcją cytokin prozapalnych takich jak IL-6 czy TNF- α (133).

Podsumowanie

Omówione w tym artykule leki stosowane w znieczuleniu psów i kotów, podobnie jak sama interwencja chirurgiczna, powodują zmiany w wydzielaniu hormonów. Jak zaznaczono we wstępie, leki te mogą nasilać bądź ograniczać zmiany spowodowane

RTGi^{erth}

jak w nazwie...

**ULTRAKRÓTKIE CZASY EKSPOZYCJI
NAJWYŻSZE BEZPIECZEŃSTWO
BEZAWARYJNOŚĆ 20 lat < 1%**

**NIEMIECKA TECHNOLOGIA
JAPŃSKA PRODUKCJA**

**PONAD 800 LECZNIC W POLSCE
5 LAT GWARANCJI**

APARATY RTG + WYPOSAŻENIE PRACOWNI



GIERTH POLSKA Sp. z o.o.
50-264 Wrocław | ul. Kilińskiego 24
Hotline 601 842 333 | E-mail: kontakt@gierth.pl | www.gierth.pl



DIAGNOSTIC X-RAY SYSTEM X-RAY READY ERROR

FFD cm THICKNESS cm kV sec

BIRD S M L GRID CON sec

DOGS CAT

SKULL CERVICAL VERTEBRAL VERTEBRAL LUMBAR PELVIS HIP JOINT

MATILLA

DV HUMERAL THORAX LOWER ABDOMEN PG

LAT ELBOW UPPER ABDOMEN FEMUR KNEE TARSUS

F1 F2 F3 FILM1 FILM2 FILM3

400 200 100

SID 100 75

stresem chirurgicznym. W związku z tym w praktyce klinicznej należy zwracać szczególną uwagę na markery stresu chirurgicznego, a zwłaszcza hiper-glikemię, która związana jest z powikłaniami pooperacyjnymi, oraz uwzględnić fakt, że niektóre z leków stosowanych w znieczuleniu mogą przyczynić się do dalszego wzrostu stężenia glukozy. Należy monitorować stężenie elektrolitów, a w kontekście anestetyków w szczególności jonów sodu i potasu, które wskazywać mogą na rozwój powikłań spowodowanych przez niektóre z wyżej omówionych leków. Niezmiernie istotna jest obserwacja produkcji moczu, co ma znaczenie w odniesieniu do samych anestetyków i do stosowania płynów nawadniających, co omówiono w pierwszej części artykułu.

Piśmiennictwo

- Desborough J.P.: The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 2000, **85**, 109–117.
- Stephenson K.N., Croxen R.L., El-Barbary A., Fenstermacher J.D., Haspel H.C.: Inhibition of glucose transport and direct interactions with type 1 facilitative glucose transporter (GLUT-1) by etomidate, ketamine, and propofol: A comparison with barbiturates. *Biochemical Pharmacology*, 2000, **60**, 651–659.
- Yasuda Y., Fukushima Y., Kaneki M., Martyn J.A.: Anesthesia with propofol induces insulin resistance systemically in skeletal and cardiac muscles and liver of rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, **43**, 81–85.
- Sümer C., Erhan Ö.L., Özer A.B., Yildiz F.: Effects of etomidate on blood cortisol, insulin, and glucose levels and PONV rates in smokers. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2012, **42**, 810–815.
- Alok K.S., Indraprava M., Kalpana M.: Clinical evaluation of effects of Intravenous Induction agents: propofol, ketamine and etomidate on blood sugar level. *Journal of Medical Science and Clinical Research*, 2018, **6**, 32363–32369.
- Malapero R.J., Zaccagnino M.P., Brovman E.Y., Kaye A.D., Urman R.D.: Etomidate derivatives: Novel pharmaceutical agents in anesthesia. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 2017, **33**, 429–431.
- Tong C.W., Balakrishnan A., Wynne R.M.: Recurrent Hyperkalemia During General Anesthesia in a Dog. *Frontiers in Veterinary Science*, 2020, **24**, 210. Doi: 10.3389/fvets.2020.00210.
- Hemphill S., McMenamin L., Bellamy M.C., Hopkins P.M.: Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *British Journal of Anaesthesia*, 2019, **122**, 448–459.
- Kim T.K., Lim Y.J., Ju J.W., Kim J.W., Park H.P.: The Effects of Propofol and Thiopental Continuous Infusion on Serum Potassium Disturbances in Neurosurgical Patients. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 2015, **57**, 197–203.
- Krajčová A., Waldauf P., Anděl M., Duška F.: Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Critical Care*, 2015, **19**, 398. Doi: 10.1186/s13054-015-1112-5.
- Mallard J.M., Rieser T.M., Peterson N.W.: Propofol infusion-like syndrome in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, 2018, **59**, 1216–1222.
- Ypsilantis P., Politou M., Mikroulis D., Pitiakoudis M., Lambropoulou M., Tsigalou C., Didilis V., Bougioukas G., Papadopoulos N., Manolas C., Simopoulos C.: Organ Toxicity and Mortality in Propofol-Sedated Rabbits Under Prolonged Mechanical Ventilation. *Anesthesia and Analgesia*, 2007, **105**, 155–166.
- Tezcan A.H., Ozturk O., Adali Y., Erdem E., Yagmurdu H.: The Effects of N-Acetylcysteine in A Propofol Infusion Syndrome Model in Rats. *Anesthesia and Analgesia*, 2016, **123**(3S), 586–586.
- Klonner M.E., Rocchi A.: Accidental 10-fold propofol overdose in a cat undergoing general anaesthesia for diagnostic imaging. *Veterinary Records Case Reports*, 2022, **10**(2), e276. Doi: 10.1002/vrc.2.276.
- Baetge C.L., Smith L.C., Azevedo C.P.: Clinical Heinz Body Anemia in a Cat After Repeat Propofol Administration Case Report. *Frontiers in Veterinary Science*, 2020, **7**, 591556. Doi: 10.3389/fvets.2020.591556.
- Court M.H.: Feline Drug Metabolism and Disposition: Pharmacokinetic Evidence for Species Differences and Molecular Mechanisms. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2013, **43**, 1039–1054.
- Plumb D.C.: *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 9th ed. Wiley Blackwell, Pharma Vet Inc., Stockholm, Wisconsin, 2018.
- Franzén S., Frithiof R.: Pre-treatment with the angiotensin receptor 1 blocker losartan protects renal blood flow and oxygen delivery after propofol-induced hypotension in pigs. *Scientific Reports*, 2020, **10**, 17924. Doi: 10.1038/s41598-020-74640-6.
- Gójska-Zygner O., Zygnier W.: Hiperaldosteronizm u psów z babe-szjozą. *Życie Weterynaryjne*, 2019, **94**, 134–141.
- Shaikh N., Labathkhan M.Z., Zeeshan Q., Marcus L., Nashwan A.J.: Perioperative diabetes insipidus: Report of two unusual cases. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports*, 2022, **25**, 100121. Doi: 10.1016/j.jecr.2022.100121.
- Kassebaum N., Hairr J., Goldsmith W., Barwise J., Pandharipande P.: Diabetes insipidus associated with propofol anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2008, **20**, 466–468.
- Soo J., Gray J., Manecke G.: Propofol and diabetes insipidus. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2014, **26**, 679–683.
- Collins A., White N.A.: Polyuria following an overdose. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 2013, **3**, 159–160.
- Tanabe K., Kozawa O., Matsuno H., Niwa M., Dohi S., Uematsu T.: Effect of Propofol on Arachidonate Cascade by Vasopressin in Aortic Smooth Muscle Cells: Inhibition of PGI₂ Synthesis. *Anesthesiology*, 1999, **90**, 215–224.
- Inoue Y., Shibuya I., Kabashima N., Noguchi J., Harayama N., Ueta Y., Sata T., Shigematsu A., Yamashita H.: The Mechanism of Inhibitory Actions of Propofol on Rat Supraoptic Neurons. *Anesthesiology*, 1999, **91**, 167–178.
- Lee S.J., Baik S.W., Cho H.R., Kim W.S., Baek S.H.: Effects of Propofol on Arginine Vasopressin-induced Contraction in Isolated Human Gastroepiploic Artery. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2008, **54**, 662–668.
- Fountas A., Chai S.T., Kourkouti C., Karavitaki N.: Mechanisms of Endocrinology: Endocrinology of opioids. *European Journal of Endocrinology*, 2018, **179**, R183–R196.
- Das G.: Chronic Heroin Dependence Leading to Adrenal Insufficiency. *Case Reports in Endocrinology*, 2014, 61816. Doi: 10.1155/2014/461816.
- Lee A.S., Twigg S.M.: Opioid-induced secondary adrenal insufficiency presenting as hypercalcaemia. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*, 2015, 150035. Doi: 10.1530/EDM-15-0035.
- Kamendulis L.M., Brzezinski M.R., Pindel E.V., Bosron W.F., Dean R.A.: Metabolism of Cocaine and Heroin Is Catalyzed by the Same Human Liver Carboxylesterases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1996, **279**, 713–717.
- Félix N.M., Leal R.O., Goy-Thollot I., Walton R.S., Gil S.A., Mateus L.M., Matos A.S., Niza M.M.R.E.: Effects of buprenorphine in the adrenal, thyroid, and cytokine intra-operative responses in a rat model (*Rattus norvegicus*): a preliminary study. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2017, **20**, 368–379.
- Dobado-Berrios P.M., Li S., Garcia de Yebenes E., Pelletier G.: Effects of Morphine and Naloxone on Prolactin and Growth Hormone Gene Expression in the Male Rat Pituitary Gland. *Journal of Neuroendocrinology*, 1993, **5**, 553–556.
- Hall G.M., Young C., Holdcroft A., Alaghand-Zadeh J.: Substrate mobilisation during surgery. A comparison between halothane and fentanyl anaesthesia. *Anaesthesia*, 1978, **33**, 924–930.
- Pascoe P.J., Perioperative Management of Fluid Therapy. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2006, s. 391–419.
- Hamon G., Jouquey S.: Kappa Agonists and Vasopressin Secretion. *Hormone Research*, 1990, **34**, 129–132.
- Iftikhar H., Zhang C., Hehar J., Nair G.: An Unusual Case of Heroin Induced Central Diabetes Insipidus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018, **197**, A3354.
- Trescot A.M., Datta S., Lee M., Hansen H.: Opioid Pharmacology. *Pain Physician*, 2008, **11**(2 Suppl), S133–S153.
- Kramer H.J., Uhl W., Ladstetter B., Bäcker A.: Influence of asimadoline, a new κ -opioid receptor agonist, on tubular water absorption and vasopressin secretion in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, **50**, 227–235.
- Kokko H., Hall P.D., Afrin L.B.: Fentanyl-Associated Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Pharmacotherapy*, 2002, **22**, 1188–1192.
- Limonta P., Piva F., Maggi R., Dondi D., Motta M., Martini L.: Morphine stimulates prolactin release in normal but not in castrated male rats. *Journal of Reproduction and Fertility*, 1986, **76**, 745–750.
- Soliman T., Shafer H., Mohey A., El-Shaer W., Sebaey A.: Gonadotoxic effect of tramadol administration: A prospective controlled study. *Arab Journal of Urology*, 2022, **20**, 54–60.
- Judd A.M., Hedge G.A.: The roles of opioid peptides in controlling thyroid stimulating hormone release. *Life Sciences*, 1982, **31**, 2529–2536.
- del Valle-Soto M.E., Iglesias L., Calzada B., Vega J.A., Hernandez L.C., Pérez-Casas A.: Effects of morphine on the pituitary-thyroid axis: morphological and analytical studies. *Functional and Developmental Morphology*, 1991, **1**(4), 3–6.
- Fagerholm V., Haaparanta M., Scheinin M.: α 2-Adrenoceptor Regulation of Blood Glucose Homeostasis. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2011, **108**, 365–370.

45. Alexander S.L., Irvine C.H.G.: The Effect of the Alpha-2-Adrenergic Agonist, Clonidine, on Secretion Patterns and Rates of Adrenocorticotropic Hormone and its Secretagogues in the Horse. *Journal of Neuroendocrinology*, 2000, 12, 874–880.
46. Lanes R., Herrera A., Palacios A., Moncada G.: Decreased secretion of cortisol and ACTH after oral clonidine administration in normal adults. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 1983, 32, 568–570.
47. Tucker E.W., Cooke D.W., Kudchadkar S.R., Klaus S.A.: Dexmedetomidine infusion associated with transient adrenal insufficiency in a pediatric patient: a case report. *Case Reports in Pediatrics*, 2013, 207907. Doi: 10.1155/2013/207907.
48. Gu H., Zhang M., Cai M., Liu J.: Combined Use of Etomidate and Dexmedetomidine Produces an Additive Effect in Inhibiting the Secretion of Human Adrenocortical Hormones. *Medical Science Monitor*, 2015, 21, 3528–3535.
49. Lee S.: Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2019, 72, 323–330.
50. Billings F.T. 4th, Chen S.W., Kim M., Park S.W., Song J.H., Wang S., Herman J., D'Agati V., Lee H.T.: α_2 -Adrenergic agonists protect against radioccontrast-induced nephropathy in mice. *American Journal of Physiology, Renal Physiology*, 2008, 295(3), F741–F748.
51. Chen Z., Chen T., Ye H., Chen J., Lu B.: Intraoperative dexmedetomidine-induced polyuria from a loading dose: a case report. *Journal of International Medical Research*, 2020, 48, 300060520910643. Doi: 10.1177/0300060520910643.
52. McGuire J.A., Niazi S.A., Sizemore D.C.: Transient Dexmedetomidine Bolus-Induced Excessive Urination Intraoperatively in a 68-Year-Old Male. *Case Reports in Anesthesiology*, 2020, 6660611. Doi: 10.1155/2020/6660611.
53. Uddin M.M., Sebastian J., Usama M., Raziq F.I., Saydin G., Rossi N.F.: Dexmedetomidine Induced Polyuria in the Intensive Care Unit. *Case Reports in Critical Care*, 2021, 8850116. Doi: 10.1155/2021/8850116.
54. Ji F., Liu H.: Intraoperative hypernatremia and polyuric syndrome induced by dexmedetomidine. *Journal of Anesthesia*, 2013, 27, 599–603.
55. Villela N.R., do Nascimento Júnior P., de Carvalho L.R., Teixeira A.: Effects of dexmedetomidine on renal system and on vasopressin plasma levels. Experimental study in dogs. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2005, 55, 429–440.
56. Murahata Y., Hikasa Y.: Comparison of the diuretic effects of medetomidine hydrochloride and xylazine hydrochloride in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, 2012, 73, 1871–1880.
57. Talukder M.H., Hikasa Y.: Diuretic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 2009, 73, 224–236.
58. Sinclair M.D.: A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Canadian Veterinary Journal*, 2003, 44, 885–897.
59. Jordan V.S.B., Tung A.: Dexmedetomidine: Clinical update. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 2002, 21, 265–274.
60. Hayashi Y., Maze M.: Alpha₂ Adrenoceptor Agonists and Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 1993, 71, 108–118.
61. Ibbá A., Guzzetti C., Casula L., Salerno M., Di Iorgi N., Allegri A.M.E., Cappa M., Maghnie M., Loché S.: Reliability of clonidine testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents. *Clinical Endocrinology*, 2018, 89, 765–770.
62. Feldman E.C., Nelson R.W.: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2004.
63. Carroll G.L., Hartsfield S.M., Champney T.H., Geller S.C., Martinez E.A., Haley E.L.: Effect of medetomidine and its antagonism with atipamezole on stress-related hormones, metabolites, physiologic responses, sedation, and mechanical threshold in goats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2005, 32, 147–157.
64. Kasuya E., Hodate K., Matsumoto M., Sakaguchi M., Hashizume T., Kanematsu S.: Effects of Atipamezole, an α_2 -Adrenergic Antagonist, and Somatostatin on Xylazine-Induced Growth Hormone Release in Calves. *Endocrine Journal*, 1996, 43, 551–556.
65. Ambrisko T.D., Hikasa Y.: The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic responses induced by medetomidine in dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 2003, 67, 64–67.
66. Jager L.P., De Graaf G.J., Widjaja-Greefkes H.C.: Effects of atipamezole, detomidine and medetomidine on release of steroid hormones by porcine adrenocortical cells in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 1998, 346, 71–76.
67. Błachut M., Sołowiów K., Janus A., Ruman J., Cekus A., Matysiakiewicz J., Hese R.T.: Przypadek pacjenta uzależnionego od ketaminy. *Psychiatria Polska*, 2009, 43, 593–599.
68. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A.: *Leki współczesnej terapii*. Wyd. XVII, Split Trading Sp. z o.o., Warszawa, 2005.
69. Fahringer E.E., Foley E.L., Redgate E.S.: Pituitary Adrenal Response to Ketamine and the Inhibition of the Response by Catecholaminergic Blockade. *Neuroendocrinology*, 1974, 14, 151–164.
70. Lacoumenta S., Walsh E.S., Waterman A.E., Ward I., Paterson J.L., Hall G.M.: Effects of ketamine anaesthesia on the metabolic response to pelvic surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 1984, 56, 493–497.
71. Saranteas T., Zotos N., Chantzi C., Mourouzis C., Rallis G., Anagnostopoulou S., Tesseromatis C.: Ketamine-induced changes in metabolic and endocrine parameters of normal and 2-kidney 1-clip rats. *European Journal of Anaesthesiology*, 2005, 22, 875–878.
72. Radford C.K.D., Park T.Y., Osborne-Smith L., Choi K.H.: Effects of Subanesthetic Intravenous Ketamine Infusion on Corticosterone and Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Plasma of Male Sprague-Dawley Rats. *AAANA Journal*, 2018, 86, 393–400.
73. Illera J.C., González Gil A., Silván G., Illera M.: The effects of different anaesthetic treatments on the adreno-cortical functions and glucose levels in NZW rabbits. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2000, 56, 329–336.
74. Kataria V., Kang T., Bradley K.M.: Ketamine-Induced Diabetes Insipidus. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 2018, 32, 165–169.
75. Hatab S.Z., Singh A., Felner E.I., Kamat P.: Transient central diabetes insipidus induced by ketamine infusion. *Annals of Pharmacotherapy*, 2014, 48, 1642–1645.
76. Gaffar S., Eskander J.P., Beakley B.D., McClure B.P., Amenta P., Pierre N.: A case of central diabetes insipidus after ketamine infusion during an external to internal carotid artery bypass. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2017, 36, 72–75.
77. Nissen R., Hu B., Renaud L.P.: N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine selectively attenuates spontaneous phasic activity of supraoptic vasopressin neurons in vivo. *Neuroscience*, 1994, 59, 115–120.
78. Shenoda B.B., Krevolin L.E., Sherman M.: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Release During Ketamine Infusion in Complex Regional Syndrome Patient Receiving Intrathecal Baclofen: A Case Report. *A&A Practice*, 2019, 13, 386–388.
79. Kumar K., Poonam F., Rani T., Prinka F., Ibeson C.E., Nwosu I., Shetty V., Kallou A.N.: Ketamine-Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Hyponatremia. *Cureus*, 2022, 14, e25931. Doi: 10.7759/cureus.25931.
80. van Bockxmeer J.J., Lau A., Varshney V.: Ketamine-precipitated syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with persistent lumbar pain: a case report. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2022, 69, 624–629.
81. van den Pol A.N., Wuarin J.P., Dudek F.E.: Glutamate, the Dominant Excitatory Transmitter in Neuroendocrine Regulation. *Science*, 1990, 250(4985), 1276–1278.
82. Kania B.F., Cieciera M.: Aktualne poglądy na budowę, funkcjonowanie i znaczenie receptorów glutaminergicznego typu NMDA. *Medycyna Weterynaryjna*, 2007, 63, 896–899.
83. Busnardo C., Crestani C.C., Resstel L.B., Tavares R.F., Antunes-Rodrigues J., Corrêa F.M.: Ionotropic Glutamate Receptors in Hypothalamic Paraventricular and Supraoptic Nuclei Mediate Vasopressin and Oxytocin Release in Unanesthetized Rat. *Endocrinology*, 2012, 153, 2323–2331.
84. Stone J.M., Dietrich C., Edden R., Mehta M.A., De Simoni S., Reed L.J., Krystal J.H., Nutt D., Barker G.J.: Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: relationship to ketamine-induced psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 2012, 17, 664–665.
85. Wu Q., Tang J., Qi C., Xie A., Liu J., O'Neill J., Liu T., Hao W., Liao Y.: Higher glutamatergic activity in the medial prefrontal cortex in chronic ketamine users. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2022, 47, E263–E271.
86. Gagne C., Piot A., Brake W.G.: Depression, Estrogens, and Neuroinflammation: A Preclinical Review of Ketamine Treatment for Mood Disorders in Women. *Frontiers in Psychiatry*, 2022, 12, 797577. Doi: 10.3389/fpsy.2021.797577.
87. Zelena D., Mergl Z., Makara G.B.: Glutamate agonists activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis through hypothalamic paraventricular nucleus but not through vasopressinergic neurons. *Brain Research*, 2005, 1031, 185–193.
88. Jezova D.: Control of ACTH secretion by excitatory amino acids: functional significance and clinical implications. *Endocrine*, 2005, 28, 287–294.
89. Khalili-Mahani N., Martini C.H., Olofsen E., Dahan A., Niesters M.: Effect of subanaesthetic ketamine on plasma and saliva cortisol secretion. *British Journal of Anaesthesia*, 2015, 115, 68–75.
90. Hergovich N., Singer E., Agneter E., Eichler H.G., Grasel U., Simhandl C., Jilka B.: Comparison of the Effects of Ketamine and Meprobamate on Prolactin and Cortisol Release in Men: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24, 590–593.
91. Rizvi S.S., Altaf S., Naseem A.A., Asif M., Rasul Z., Qayyum M.: The effect of ketamine hydrochloride anesthesia on basal and N-methyl-D,L-aspartate induced plasma prolactin secretion in the adult male rhesus monkey. *Life Sciences*, 2001, 68, 1083–1093.

92. Paulis M.G., Hafez E.M., El-Tahawy N.F.: Toxicity and postwithdrawal effects of ketamine on the reproductive function of male albino rats: Hormonal, histological, and immunohistochemical study. *Human & Experimental Toxicology*, 2020, **39**, 1054–1065.
93. Lee C.J., Do B.R., Kim J.K., Yoon Y.D.: Pentobarbital and ketamine suppress serum concentrations of sex hormones in the female rat. *Journal of Anesthesia*, 2000, **14**, 187–190.
94. Qi L., Liu J.Y., Zhu Y.L., Liu W., Zhang S.D., Liu W.B., Jiang J.J.: Toxic effects of ketamine on reproductive system via disrupting hypothalamic-pituitary-testicular axis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2017, **21**, 1967–1973.
95. Irama M., Nelson D.L.: Ketamine decreases the level of luteinizing hormone in dairy cows. *Zootecnia Tropical*, 2009, **27**, 271–276.
96. Puri C.P., Puri V., Anand Kumar T.C.: Serum levels of testosterone, cortisol, prolactin and bioactive luteinizing hormone in adult male rhesus monkeys following cage-restraint or anaesthetizing with ketamine hydrochloride. *Acta Endocrinologica*, 1981, **97**, 118–124.
97. Kamiński B.: Premedykacja i znieczulenie ogólne. W: Kostowski W., Herman Z.S.: *Farmakologia, Podstawy farmakoterapii*, tom 2, wyd. III, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005, s. 44–59.
98. Zhou C., Liu J.: A novel intravenous general anesthetic — emulsified isoflurane: from bench to bedside. *Frontiers of Medicine*, 2012, **6**, 381–387.
99. Chai Y.F., Yang J., Liu J., Song H.B., Yang J.W., Liu S.L., Zhang W.S., Wang Q.W.: Epidural anaesthetic effect of the 8% emulsified isoflurane: a study in rabbits. *British Journal of Anaesthesia*, 2008, **100**, 109–115.
100. Nishiyama T., Yamashita K., Yokoyama T.: Stress hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane-nitrous oxide vs sevoflurane-nitrous oxide anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2005, **17**, 586–591.
101. Yang C.F., Chen M.Y.C., Chen T.I., Cheng C.F.: Dose-dependent effects of isoflurane on cardiovascular function in rats. *Tzu Chi Medical Journal*, 2014, **26**, 119–122.
102. Fukusaki M., Kanaide M., Inadomi C., Takada M., Terao Y., Sumikawa K.: The effect of sevoflurane-induced hypotension in combination with acute hypervolaemic haemodilution on middle cerebral artery flow velocity in surgical patients. *European Journal of Anaesthesiology*, 2008, **25**, 657–661.
103. Matson A.M., Shaw M., Loughnan B.A., Burrin J.M., Hall G.M.: Pituitary-adrenal, hormonal changes during induced hypotension with labetalol or isoflurane for middle-ear surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1998, **42**, 17–22.
104. Martín M.F., Carrasco M.S., Usón-Gargallo J., Lima J.R., Ezquerro L.J.: Endocrine, haematological and metabolic responses to sevoflurane anaesthesia in lambs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2001, **28**, 132–139.
105. Zuurbier C.J., Keijzers P.J., Koeman A., Van Wezel H.B., Hollmann M.W.: Anesthesia's Effects on Plasma Glucose and Insulin and Cardiac Hexokinase at Similar Hemodynamics and Without Major Surgical Stress in Fed Rats. *Anesthesia & Analgesia*, 2008, **106**, 135–142.
106. Lattermann R., Schricker T., Wachter U., Georgieff M., Goertz A.: Understanding the Mechanisms by Which Isoflurane Modifies the Hyperglycemic Response to Surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 2001, **93**, 121–127.
107. Geisser W., Schreiber M., Hofbauer H., Lattermann R., Füssel S., Wachter U., Georgieff M., Schricker T.: Sevoflurane versus isoflurane – anaesthesia for lower abdominal surgery. Effects on perioperative glucose metabolism. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2003, **47**, 174–179.
108. Zardooz H., Rostamkhani F., Zaringhalam J., Faraji Shahriver F.: Plasma Corticosterone, Insulin and Glucose Changes Induced by Brief Exposure to Isoflurane, Diethyl Ether and CO₂ in Male Rats. *Physiological Research*, 2010, **59**, 973–978.
109. Jiang S., Lin D.Q., Hu K., Lu D.Z., Li L., Guo F.M., Fan H.G.: Comparison between emulsified isoflurane and propofol/isoflurane combination on plasma thyroid hormones, insulin, glucose, and glucagon in dogs. *Acta Veterinaria Brno*, 2014, **83**, 249–254.
110. Yu Q., Li J., Dai C.L., Li H., Iqbal K., Liu F., Gong C.X.: Anesthesia with sevoflurane or isoflurane induces severe hypoglycemia in neonatal mice. *PLoS One*, 2020, **15**, e0231090. Doi: 10.1371/journal.pone.0231090.
111. Hoyer K.F., Nielsen T.S., Risis S., Treebak J.T., Jessen N.: Sevoflurane Impairs Insulin Secretion and Tissue-Specific Glucose Uptake In Vivo. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2018, **123**, 732–738.
112. Saho S., Kadota Y., Sameshima T., Miyao J., Tsurumaru T., Yoshimura N.: The Effects of Sevoflurane Anesthesia on Insulin Secretion and Glucose Metabolism in Pigs. *Anesthesia and Analgesia*, 1997, **84**, 1359–1365.
113. Kim S.P., Broussard J.L., Kolka C.M.: Isoflurane and Sevoflurane Induce Severe Hepatic Insulin Resistance in a Canine Model. *PLoS One*, 2016, **11**, e0163275. Doi: 10.1371/journal.pone.0163275.
114. Blázquez E., Velázquez E., Hurtado-Carneiro V., Ruiz-Albusac J.M.: Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology*, 2014, **5**, 161. Doi: 10.3389/fendo.2014.00161.
115. Wei Y., Zhang D., Liu J., Ou M., Liang P., Zuo Y., Zhou C.: Effects of sevoflurane anesthesia and abdominal surgery on the systemic metabolome: a prospective observational study. *BMC Anesthesiology*, 2021, **21**, 80. Doi: 10.1186/s12871-021-01301-0.
116. Tanaka K., Kawano T., Tomino T., Kawano H., Okada T., Oshita S., Takahashi A., Nakaya Y.: Mechanisms of Impaired Glucose Tolerance and Insulin Secretion during Isoflurane Anesthesia. *Anesthesiology*, 2009, **111**, 1044–1051.
117. Oyama T., Latto P., Holaday D.A., Chang H.: Effect on isoflurane anesthesia and surgery on thyroid function in man. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 1975, **22**, 474–477.
118. Park D.S., Kim S.S., Chung J.D., Kim S.D., Park J.H.: Effects of Enflurane Anesthesia and Surgery on Thyroid Function. *Korean Journal of Anesthesiology*, 1982, **15**, 144–149.
119. Oyama T., Taniguchi K., Ishihara H., Matsuki A., Maeda A., Murakawa T., Kudo T.: Effects of enflurane anaesthesia and surgery on endocrine function in man. *British Journal of Anaesthesia*, 1979, **51**, 141–148.
120. Chikenji T., Mizutani M., Kitsukawa Y.: Anaesthesia, not surgical stress, induces increases in serum concentrations of reverse triiodothyronine and thyroxine during surgery. *Experimental and Clinical Endocrinology*, 1990, **95**(2), 217–223.
121. Börner U., Klimek M., Schoengen H., Lynch J., Peschau C., Schicha H.: The Influence of Various Anesthetics on the Release and Metabolism of Thyroid Hormones: Results of Two Clinical Studies. *Anesthesia and Analgesia*, 1995, **81**, 612–618.
122. Wood M.A., Panciera D.L., Berry S.H., Monroe W.E., Refsal K.R.: Influence of Isoflurane General Anesthesia or Anesthesia and Surgery on Thyroid Function Tests in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2009, **23**, 7–15.
123. Eshar D., Gardhouse S.M., Beaufriere H.: Influence of Isoflurane Anesthesia on Plasma Thyroxine Concentrations in Black-tailed Prairie Dogs (*Cynomys ludovicianus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2018, **57**, 291–294.
124. Xu X.L., Pan C., Hu J.X., Liu X.T., Li Y.F., Wang H., Chen Y.B., Dong H.Y., Dai T.J., Xu L.C.: Effects of isoflurane inhalation on the male reproductive system in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2012, **34**, 688–693.
125. Ceyhan A., Cincik M., Bedir S., Ustun H., Dagli G., Kalender H.: Effects of exposure to new inhalational anesthetics on spermatogenesis and sperm morphology in rabbits. *Archives of Andrology*, 2005, **51**, 305–315.
126. Wu X.Y., Hu Y.T., Guo L., Lu J., Zhu Q.B., Yu E., Wu J.L., Shi L.G., Huang M.L., Bao A.M.: Effect of pentobarbital and isoflurane on acute stress response in rat. *Physiology & Behavior*, 2015, **145**, 118–121.
127. Tang X.N., Yao W., Yao H.X., Zhang Y., Yue J.: Influence of Isoflurane Exposure for 15 Consecutive Days on Ovarian Function in Adult Female Mice. *Current Medical Science*, 2020, **40**(6), 1177–1181.
128. Balcerkiewicz M., Domzalska M.: Porównanie toksyczności i skuteczności terapeutycznej bupri-, lewobupri- i ropiwakainy. *Terapia i Leki*, 2010, **66**, 106–111.
129. Sibanda S., Hughes J.M., Pawson P.E., Kelly G., Bellenger C.R.: The effects of preoperative extradural bupivacaine and morphine on the stress response in dogs undergoing femoro-tibial joint surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2006, **33**, 246–257.
130. Misiółek H., Werner M., Kucia H., Karpe J., Budziński D.: Porównanie ropiwakainy i bupiwakainy w łączonym znieczuleniu zewnątrzoponowym i ogólnym do operacji resekcji mięższu płucnego. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska*, 2007, **4**, 402–407.
131. Teyin E., Derbent A., Balcioglu T., Cokmez B.: The efficacy of caudal morphine or bupivacaine combined with general anesthesia on postoperative pain and neuroendocrine stress response in children. *Paediatric Anaesthesia*, 2006, **16**, 290–296.
132. Chae B.K., Lee H.W., Sun K., Choi Y.H., Kim H.M.: The effect of combined epidural and light general anesthesia on stress hormones in open heart surgery patients. *Surgery Today*, 1998, **28**, 727–731.
133. Hou B.J., Du Y., Gu S.X., Fan J., Wang R., Deng H., Guo D.X., Wang L., Wang Y.Y.: General anesthesia combined with epidural anesthesia maintaining appropriate anesthesia depth may protect excessive production of inflammatory cytokines and stress hormones in colon cancer patients during and after surgery. *Medicine*, 2019, **98**, e16610. Doi: 10.1097/MD.00000000000016610.