

Η Ενδορραχιαία και Επισκληρίδια Χορήγηση Οπιοειδών στην Μαιευτική Αναλγησία

ΑΧ. ΚΑΡΑΘΑΝΟΣ

Η ανακάλυψη των ενδογενών οπιοειδών και των αντίστοιχων υποδοχέων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα οδήγησαν στην προσδοκία ότι μια σημαντική νέα οδός για την αντιμετώπιση του πόνου του τοκετού είχε ανοίξει. Η κύρια αρχή αυτής της υπόθεσης βασίζεται στην χαρτογράφηση των υποδοχέων των οπιοειδών στα οπίσθια κέρατα της νωτιαίας φαιάς ουσίας και μάλιστα στην λεγόμενη ζελατινώδη ουσία τους (Albright, 1986).

Η χορήγηση επομένως ενδογενών οπιοειδών οδηγεί στην δέσμευση των υποδοχέων με τους αντίστοιχους αγωνιστές και την πρόκληση αναλγητικού αποτελέσματος.

Μετά την δημοσίευση από τον Wang το 1979 (Wang, 1979) της αναμφίβολης δράσης των ενδορραχιαίων και επισκληριδίων χορηγούμενων οπιοειδών η μέθοδος αυτή έγινε αντικείμενο εντατικής κλινικής μελέτης και δημοτικότητας μεταξύ των αναισθησιολόγων.

Η αιτία των μεγάλων προσδοκιών για την εφαρμογή της μεθόδου στην Μαιευτική Αναλγησία είναι προφανής: Η χορήγησή τους στην θέση των τοπικών αναισθητικών θα έκανε δυνατή την αποφυγή του κινητικού αποκλεισμού, της πτώσης αρτηριακής πίεσης εφ' όσον δεν θα υπήρχε συμπαθητικός αποκλεισμός, δεν θα επηρέαζαν την πορεία του τοκετού και η επίδραση στα νεογένα θα ήταν μικρή. (Shnider, 1989).

Τα κλινικά όμως αποτελέσματα από τις πρώτες εφαρμογές ήταν απογοητευτικά. Η ενδορραχιαία ή επισκληριδία χορήγησή τους συνοδεύονταν από μεγάλο ποσοστό αποτυχίας και σημαντικών παρενεργειών.

Η χορήγηση έτσι ακόμη και μεγάλων δόσεων επισκληριδίας μορφίνης, π.χ. 7,5 mg προκαλούσαν ικανοποιητική αναλγησία στο πρώτο στάδιο του τοκετού, όχι όμως και στο δεύτερο (Huplas et al 1984), η συχνότητα ναυτίας και εμέτου ήταν πολύ ψηλή, η δε βραδεία έναρξη της δράσης τους αποτελούσε επιπρόσθετο μειονέκτημα. Όπως είναι ευνόητο η ενδορραχιαία χορήγηση υπερτερεί της επισκληριδίου ενώ η μεγάλη διάρκεια της δράσης τους εξηγείται από τις μεγάλες ποσότητες του φαρμάκου που υπάρχουν κοντά στον χώρο δράσης, δηλαδή τον νωτιαίο μυελό.

Η διαφορά στην δράση των διαφόρων παραγόντων μπορεί να αποδοθεί στις διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες που απεικονίζονται στον πίνακα 1, ενώ στον πίνακα 2 αναγράφονται οι διάφοροι χρόνοι δράσης αυτών των φαρμάκων.

Μηχανισμός δράσεως

Όπως ήδη αναφέρθηκε η δράση αυτών των ουσιών εξαρτάται από τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Όσο

Πίνακας 1
Φυσικοχημικές Ιδιότητες Οπιοειδών

Ουσία	Μ. Βάρος	pKa	Συντελ. κατανομής οκτανόλης: νερού
Μορφίνη	285	7.9	1.4
Πεθιδίνη	247	8.5	39
Φεντανύλη	336	8.4	816
Αλφεντανύλη	417	6.5	89
Σουφεντανύλη	386	8.0	1.727
Βουτορφανόλη	477(270)	8.9	180
Βουπρενορφίνη	467	8.4	2.320

Shnider S.M.
ASA 1989

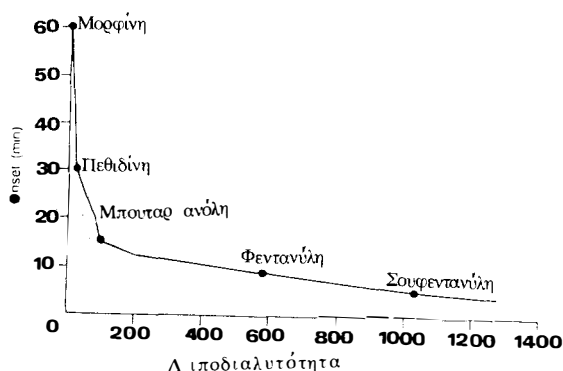
Πίνακας 2
Χρόνοι Δράσης Οπιοειδών

Οπιοειδές Επισκληριδίου	Δόση	Όγκος	Έναρξη Δράσης (min)	Διάρκεια (ώρες)
Μορφίνη	3-5 mg	8-10 mls	30-60	16-24
Πεθιδίνη	30-100 µg	10 mls	12-30	6-8
Φεντανύλη	50-100 µg	8 mls	4-10	3-5
Σουφεντανύλη	15-50 µg	8 mls	2-8	4-6
Βουτορφανόλη	2-4 µg	8 mls	10-15	6-12

μεγαλύτερη είναι η λιποδιαλυτότητα ενός οπιοειδούς τόσο ταχύτερη είναι η έναρξη δράσης του (σχήμα 1), και όσο χαμηλότερη η σταθερά διαχωρισμού του τόσο μακροχρόνια η δράση του. Αν ο συγκεκριμένος παράγων χορηγηθεί στον επισκληριδίο χώρο τότε ο ρυθμός εισόδου του στο Ε.Ν.Υ. εξαρτάται από τους ίδιους παράγοντες.

Η φεντανύλη και η πεθιδίνη παραδείγματος χάριν διέρχονται την σκληρά μήνιγγα γρήγορα, δρουν για σύντομο χρονικό διάστημα και θα απομακρυνθούν από το Ε.Ν.Υ. σύντομα. Το αντίθετο παρατηρείται με τα υδατοδιαλυτά οπιοειδή, π.χ. την μορφίνη που παραμένει για περισσότερο χρόνο στο Ε.Ν.Υ. και επομένως χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη συχνότητα παρενεργειών λόγω της κεφαλικής επέκτασης. Ο χρόνος μετά τον οποίο τα επίπεδα του οπιοειδούς στον εγκέφαλο αυξάνονται σημαντικά ώστε να προκαλούν παρενέργειες υπολογίζεται στις 6-10 ώρες όπως αποδεικνύεται από την σύγχρονη εμφάνιση α-

Σχήμα 1: Σχέση λιποδιαλυτότητας και έναρξης δράσης οπιοειδών.



Τροποποιημένο από: NAULTY, 1986

ναπνευστικής καταστολής, αναλγησίας στην περιοχή του τριδύμου την ναυτία και τον έμετο. Ακόμη πάντως και πολύ μικρές δόσεις μορφίνης (π.χ. 0,25 mg) προκαλούν μεγάλη συγκέντρωση του φαρμάκου στο Ε.Ν.Υ. ενώ αντίθετα η ανάλογη απαιτούμενη επισκληρίδια δόση για την πρόκληση των ίδιων επιπέδων πρέπει να είναι 20 φορές μεγαλύτερη (Ramanathan 1988, Nordberg 1984).

Τα οπιοειδή επαναροφώνται και από τον υπαραχνοειδή και από τον επισκληρίδιο χώρο. Η απορρόφηση από τον επισκληρίδιο χώρο είναι ταχύτερη απ' ενός μεν διότι είναι αγγειοβριθέστερος από τον νωτιαίο μυελό και απ' ετέρου δε διότι οι ενδορραχιαίες δόσεις είναι μικρότερες των επισκληριδίων ιδίως αν πρόκειται για υδρόφιλα οπιοειδή με ελάχιστη πρόσληψη από τον λιπώδη επισκληρίδιο ιστό.

Η προσθήκη εξάλλου αδρεναλίνης ελαττώνει μεν την απορρόφηση λόγω αγγειοσυσπάσης αλλά ευνοεί έτσι την είσοδο αυξημένης ποσότητας στον νωτιαίο σωλήνα με αποτέλεσμα την επίταση των παρενεργειών (Bromage et al 1983).

Κλινικές εφαρμογές

Η χορήγηση των φαρμάκων αυτών στην μαιευτική μπορεί να γίνει στον τοκετό ή την καισαρική τομή ή στον επισκληρίδιο χώρο ή στον υπαραχνοειδή. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση των παραγόντων αυτών έχει μελετηθεί και μεμονωμένα και σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά.

Α) Χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών στον τοκετό

1) Χορήγηση στον υπαραχνοειδή χώρο.

Η χρήση των υπαραχνοειδών οπιοειδών είναι αμφιλεγόμενη όπως ήδη έχει προαναφερθεί. Η ενδορραχιαία χορήγηση με 1-2 mg μορφίνης στον υπαραχνοειδή χώρο προκαλεί ικανοποιητική αναλγησία για το πρώτο αλλά όχι και για το δεύτερο στάδιο του τοκετού (Brookshire 1983) ενώ η συχνότητα των παρενεργειών είναι πολύ υψηλή, π.χ. υπνηλία σε ποσοστό 60%. Η άμεση δράση της μορφίνης στον νωτιαίο μυελό αποδεικνύεται από τα επί-

πεδα στο μητρικό πλάσμα που είναι 6 ng/ml ενώ η εμφάνιση υπνηλίας που οφείλεται στην συστηματική κυκλοφορία εμφανίζεται μετά τα 30 ng/ml (Albight 1986). Τα ανωτέρω μειονεκτήματα, στα οποία πρέπει να προστεθεί και η βραδεία έναρξη της δράσης (Shnider 1989) οδήγησε στην εγκατάλειψη της μεθόδου. Θα μπορούσε ίσως να είναι χρήσιμη η εφαρμογή της σε επίτοκες στις οποίες η συνύπαρξη καρδιακής νόσου κάνει προβληματική την χρήση τοπικών αναισθητικών διότι η ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων προκαλεί επιδείνωση του δεξιού αριστερά shunt (π.χ. πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο Eisenmenger, τετραλογία Fallot). (Shider 1989).

2) Η χορήγηση των οπιοειδών στον επισκληρίδιο χώρο.

Οι κλινικές έρευνες περιέλαβαν τα περισσότερα γνωστά οπιοειδή αλλά η χορήγησή τους για αναλγησία στον τοκετό δεν δικαίωσε τις αρχικές προσδοκίες.

1) Η χορήγηση ακόμη και υψηλών δόσεων μορφίνης π.χ. 7,5 mg εξασφάλισε αναλγησία μόνο στο 66% των επιτόκων (Booker 1980, Hughes 1982), ενώ η έναρξη δράσης ήταν πολύ καθυστερημένη (Naulty 1986). 2) Η πεθιδίνη σε δόση 100 mg προκαλεί ικανοποιητική αλλά βραχείας διάρκειας αναλγησία της οποίας ένα μέρος δυνατόν να οφείλεται σε τοπική αναισθητική δράση λόγω μεγάλης δόσης (Reynolds 1989). 3) Η φεντανύλη σε δόση 100μg-200μg προκαλεί ικανοποιητική αλλά βραχείας διάρκειας αναλγησία. 4) Η φεντανύλη σε δόση κυμαινόμενη από 5-50 μg προκαλεί ικανοποιητική αναλγησία (Steinseg 1989). 5) Η αλφεντανύλη τέλος έχει χορηγηθεί σε δόση 30 μg/kg αλλά η προκαλούμενη αναλγησία είναι ανεπαρκής και παρουσιάζει αρνητικές επιδράσεις στην νευρολογική συμπεριφορά του νεογέννητου. Το φαινόμενο συμβαδίζει και με τα πειραματικά δεδομένα τα οποία προς το παρόν αποκλείουν την χρήση της αλφεντανύλης στην Μαιευτική Αναλγησία (Golub 1988, Heyman 1990). 7) Η μπουτορφανόλη τέλος σε δόση 2-4 mg προσφέρει επαρκή ανλγησία αλλά και σημαντική υπνηλία (Neulty 1986) που αποτελεί και την κυριότερη παρενέργεια της, ενώ η προσθήκη αδρεναλίνης στο διάλυμα του ναρκωτικού δεν έχει ουσιαστική κλινική επίδραση (Naulty 1990).

Σε όλες τις προαναφερθείσες έρευνες το κύριο μειονέκτημα είναι η ανεπαρκής αναλγησία στο δεύτερο και τρίτο στάδιο του τοκετού και η βραχεία διάρκεια δράσης. Τελείως όμως διαφορετικά αποτελέσματα επιτυγχάνονται αν χορηγηθεί μίγμα αραιού διαλύματος τοπικού αναισθητικού και οπιοειδούς στον επισκληρίδιο χώρο.

3) Μείγματα τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών στον επισκληρίδιο χώρο.

Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι οι χορηγούμενες δόσεις του τοπικού αναισθητικού είναι σημαντικά μικρότερες, ώστε αποφεύγονται οι πιθανές τοξικές παρενέργειες και ο κινητικός αποκλεισμός, η έναρξη δράσης είναι ταχύτερη και η προσθήκη του οπιοειδούς βελτιώνει σαφώς την ποιότητα και διάρκεια της αναλγησίας, αν και τα δεδομένα που έχουμε για την τελική έκβαση του τοκετού (π.χ. μεταβολή στην συχνότητα εμβρυουλκιών, καισαρικών τομών και λεπτομερείς μελέτες της νευρολογικής συμπεριφοράς) είναι ακόμα περιορισμένα.

Διάφορα σχήματα έχουν μελετηθεί και ο όγκος της βιβλιογραφίας αυξάνεται καθημερινά ώστε να γίνεται σαφές ότι βρίσκεται σε εξέλιξη μια σημαντική αλλαγή στις μεθόδους της Μαιευτικής Αναλγησίας (Jhuider 1989).

1) Η φεντανύλη είναι ο πρώτος οπιοειδής παράγων που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με τοπικό αναισθητικό (80 μg φεντανύλη με διάλυμα 0,5% μπουπιθακαΐνης) (Justins 1982). Διαπιστώθηκε ότι η έναρξη δράσης, η διάρκεια της αναισθησίας και η ποιότητά της ήταν καλύτερη, ενώ σύμφωνα με άλλους ερευνητές, που δεν μπόρεσαν να αναπαράγουν τα ίδια ακριβή αποτελέσματα, η δόση του τοπικού αναισθητικού μειώνεται σημαντικά (Cohen 1987) ενώ ο κινητικός αποκλεισμός είναι εξαιρετικά περιορισμένος.

Η ελάχιστη δραστική συγκέντρωση μπουπιθακαΐνης η οποία σε συνδυασμό με 2 μg/ml φεντανύλης και με συνεχή έγχυση 12,5 ml/ώρα είναι 0.0625% (Chestnut 1988 και 1990, Celeno και Carogna 1988), κι έτσι μπορεί να υποστηριχθεί ότι η προσθήκη φεντανύλης στο διάλυμα του τοπικού αναισθητικού διπλασιάζει την αναλγητική ισχύ του (Naulty 1990).

2) Το σχήμα σουφεντανύλη-μπουπιθακαΐνη προτάθηκε από τον Phillips το 1987 (Phillips 1987) σε δόσεις 0.25% ή 0.125% (Phillips 1988) μπουπιθακαΐνη και 20-30 μg σουφεντανύλης. Η προκαλούμενη αναλγησία είναι ταχεία, έντονη και παρατεταμένη ενώ οι συνολικές απαιτήσεις σε τοπικό αναισθητικό είναι μειωμένες.

3) Αλφεντανύλη-μπουπιθακαΐνη. Η ταχεία διάρκεια της δράσης της αλφεντανύλης και η χαμηλή τοξικότητα που τη συνοδεύει θα την καθιστούσαν από τα πλέον κατάλληλα οπιοειδή για την επισκληρίδια χρήση. Το γεγονός αυτό όμως δεν επιβεβαιώθηκε από την κλινική εμπειρία και οι αναφορές των διαφόρων κλινικών μελετών είναι αμφιλεγόμενες (Huysens 1987). Αναφέρεται σημαντική κεφαλική διάχυση του φαρμάκου (Penon 1988) με τις συνοδές παρενέργειες ενώ υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η απομάκρυνση της αλφεντανύλης από το νεογνό καθυστερεί (Golub 1988) ώστε να παρατηρείται επηρεασμός της νευρολογικής συμπεριφοράς των νεογνών ακόμα και μετά τρεις μήνες, στα ανθρωποειδή τουλάχιστον. Επομένως παρά την επιτυχή εφαρμογή της αλφεντανύλης σε δόση 10 μg/kg σε συνδυασμό με μπουπιθακαΐνη 0.125% (Carp 1988) χρειάζεται ακόμη λεπτομερέστερος καθορισμός της ελάχιστης δόσης αλφεντανύλης που θα είναι αποδεκτή και θα στερείται παρενεργειών.

4) Μπουτορφανόλη-μπουπιθακαΐνη.

Η χρήση της μπουτορφανόλης βασίζεται στην ισχυρή K-αγωνιστική της δράσης στους υποδοχείς των οπιοειδών του νωτιαίου μυελού. Αναφέρεται ότι η προσθήκη 1-3 mg μπουτορφανόλης σε διάλυμα 0.25% μπουπιθακαΐνης προκαλεί ταχύτερη έναρξη της δράσης και διπλασιασμό στη διάρκειά της (Naulty 1986) αλλά και εμφάνιση υπνηλίας και δυσφορίας, των γνωστών δράσεων δηλαστή που ελέγχονται από τους υποδοχείς K. Ο περιορισμός της υπνηλίας μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση χαμηλών δόσεων μπουτορφανόλης εφ' όσον μάλιστα έχει διαπιστωθεί ότι οι αυξημένες δόσεις δεν αυξάνουν την διάρκεια ούτε την ποιότητα της αναλγησίας βελτιώνουν (Abboud 1989b), ενώ η προσθήκη αδρεναλίνης (1: 300.000) μπορεί να αυξήσει τη διάρκεια της αναλγησίας μέχρι 3

ώρες (Abboud 1989). Θα έπρεπε ίσως να αναφερθεί και το εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό εμφάνισης κνησμού (6.7%) (Ackerman W.E. 1989).

Όπως συνάγεται από τα ανωτέρω το τοπικό αναισθητικό εκλογής και με το οποίο έχει γίνει το μέγιστο μέρος των κλινικών ερευνών στην μαιευτική αναλγησία είναι η μπουπιθακαΐνη. Η χλωροπροκαΐνη αντίθετα φαίνεται ότι ανταγωνίζεται την δράση των οπιοειδών και μάλιστα αυξάνει την συχνότητα της ναυτίας και του εμέτου (Naulty 1986, Naulty 1990) και επομένως παρ' ότι η αιτία του ανταγωνισμού δεν είναι σαφής ο συνδυασμός των πάνω ουσιών δεν συνιστάται (Naulty 1990, Grice 1990).

Όσον αφορά τώρα τον τρόπο χορήγησης των διαφόρων μειγμάτων, η συνεχής έγχυσή τους στον επισκληρίδιο χώρο γίνεται με την πάροδο των χρόνων επικρατέστερη. Με την εφαρμογή της αποφεύγεται η ανεπαρκής διάρκεια της αναλγησίας, η εμφάνιση των παρενεργειών και γενικά η αυξομείωση της δράσης που χαρακτηρίζουν γενικά την διακεκομμένη χορήγηση των φαρμάκων (Reynolds, 1989). Τα πλεονεκτήματά της είναι: 1) Συνεχής αναλγησία. 2) ελάττωση των καρδιαγγειακών μεταβολών. 3) Άμβλυση των τοξικών αντιδράσεων εάν ο επισκληρίδιος καθετήρας εισέλθει λανθασμένα στον υπαραχνοειδή χώρο ή σε αγγείο.

Το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η σχετική δυσκολία της εύρεσης του κατάλληλου ρυθμού χορήγησης ώστε να χρειάζονται ενδιάμεσες συμπληρωματικές χορηγήσεις φαρμάκων ή να εγκαθίσταται κινητικός αποκλεισμός ή υπόταση μετά ορισμένο χρονικό διάστημα. Όπως πάντως έχει αναφερθεί οι κίνδυνοι αυτοί είναι ελαττωμένοι λόγω της σημαντικής συνολικά μείωσης των δόσεων (π.χ. μπουπιθακαΐνη σε μικρότερη των 20 mg αρχική δόση και κατόπιν σε συνεχή έγχυση 10-15 mg) που επιφέρει η προσθήκη οπιοειδούς.

Όσον αφορά την επίδραση στην νευρολογική συμπεριφορά του νεογέννητου των προστιθεμένων οπιοειδών είναι ακόμη σε μελέτη. Ούτως ή άλλως όμως η συνολική δόση που χορηγείται στην επίτοκο από την ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια οδό σε περίπτωση που δεν επιλεγεί η επισκληρίδια σαν δόση αναλγησίας είναι σημαντικά μεγαλύτερη και επομένως δεν πρέπει να αποτελεί αποτρεπτικό παράγοντα επιλογής της μεθόδου. (Namety 1990). Η δολογία και ο ρυθμός έγχυσης εμφανίζονται συνοπτικά στον πίνακα 3.

B) Χορήγηση οπιοειδών στην Καισαρική Τομή.

Η χορήγηση των οπιοειδών στην Καισαρική Τομή έχει σαν κύριο σκοπό την επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας. Και στην συγκεκριμένη περίπτωση η έγχυση των φαρμάκων αυτών μπορεί να γίνει ή στον υπαραχνοειδή ή στον επισκληρίδιο χώρο.

1) Υπαραχνοειδής χορήγηση.

Είναι αυτονόητο ότι η μέθοδος εφαρμόζεται κυρίως όταν σαν μέθοδος αναισθησίας έχει επιλεγεί η υπαραχνοειδής αναλγησία.

Έχουν χορηγηθεί υπαραχνοειδώς τα περισσότερα από γνωστά οπιοειδή και τα χρησιμοποιούμενα κυρίως

Πίνακας 3
 Διαλύματα συνεχούς έγχυσης οπιοειδών

Διαλύματα					
Δόση εφόδου	Μπουπ.	Μπουπ.+Φεντ.	Μπουπ.+Σουφ.	Μπουπ.+Αλφ.	Μπουπ.+Βουτορφ.
Μπουπιθακαΐνη	0.25%	0.125-0.25	0.0625-0.125	0.125	0.125-0.25
Οπιοειδές	—	50-100 μg	1-2 μg/κε	10μg/kg	0.2 mg/κε
Όγκος	10 κ.ε.	10 κ.ε.	10 κ.ε.	10 κ.ε.	10 κ.ε.
<i>Έγχυση</i>					
Μπουπιθακαΐνη	0.25%	0.0625-0.125	0.31-0.125	0.125	0.0625-0.125
Οπιοειδές	10.20 κ.ε./h	2 μg/κ.ε.	0.2-0.3 μg/κ.ε.	10 μg/κ.ε.	0.1 mg/κ.ε.
Ρυθμός έγχυσης.		8-12 κ.ε./h	6-10 κ.ε./h	10 κ.ε./h	8-12 κ.ε./h

Μπουπ. = Βουπιθακαΐνη
 Φεντ. = Φεντανύλη
 Σουφ. = Σουφεντανύλη
 Αλφ. = Αλφεντανύλη
 Βουτορφ. Βουτορφανόλη

Curran 1990, Naulty 1990

σήμερα είναι η μορφίνη, η φεντανύλη και η σουφεντανύλη.

α) Όπως είναι ευνόητο η μορφίνη είναι το φάρμακο που εμφανίζει την ισχυρότερη και πιο παρατεταμένη δράση αλλά και για τους λόγους αυτούς με την μεγαλύτερη πιθανότητα κεφαλικής επέκτασης με τις επακόλουθες παρενέργειες. Για τον λόγο αυτό η χρήση της φεντανύλης είναι πιο διαδεδομένη.

Φαίνεται όμως πως οι παλαιότερες κλινικές μελέτες χρησιμοποιούσαν σχετική υπερδοσολογία (μέχρι 2,5 mg μορφίνης) και επομένως οι σχετικοί κίνδυνοι πρέπει να μειωθούν αν η δοσολογία περιοριστεί στο εύρος των 0,1-0,3 mg. Φαίνεται ότι δόση μεγαλύτερη από αυτήν δεν προσφέρει αυξημένη αναλγησία (Chadwick 1988, Sullivan 1990) ενώ οι παρενέργειες ελαττώνονται όσο μικρότερη είναι η δόση της μορφίνης. Η διάρκεια της μετεγχειρητικής αναλγησίας μπορεί να φτάσει τις 18-27 ώρες (Shnider 1989).

β) Η φεντανύλη που αποτελεί και το φάρμακο εκλογής προσφέρει σε δόση μέχρι 6.25 μg αναλγησία διάρκειας 6 ωρών. Φαίνεται ότι μεγαλύτερη δόση δεν προκαλεί ούτε αύξηση του χρόνου αναλγησίας ούτε βελτίωση της ποιότητας της αναλγησίας. Οι παρενέργειες επίσης, λόγω των γνωστών φυσικοχημικών ιδιοτήτων της φεντανύλης είναι χαμηλές (Hunt 1989).

γ) Η σουφεντανύλη σε δόση 10 μg προκαλεί αναλγησία 4 ωρών και η σχετικά ψηλή λιποδιαλυτότητά της επιφέρει λίγες σχετικά παρενέργειες (Shnider 1989, Rosen 1988).

2) Επισκληρίδια χορήγηση οπιοειδών στην Καισαρική τομή.

Η μορφίνη, η φεντανύλη, η σουφεντανύλη, η μπουτορφανόλη και η υδρομορφόνη είναι τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα για μετεγχειρητική επισκληρίδιο αναλγησία στην καισαρική τομή.

α) Η μορφίνη είναι το φάρμακο εκλογής λόγω της παρατεταμένης δράσης του. Χορηγείται σε δόση 5 mg και είναι πιθανό ότι δόσεις μεγαλύτερες των 7,5 mg δεν προ-

καλούσαν αύξηση χρονική ή ποιοτική της αναλγησίας (Sullivan 1990) και η αναλγητική δράση διαρκεί 16-24 ώρες.

β) Η φεντανύλη χορηγείται σε δόση 50-100 μg King 1990) η αναλγητική δράση αιρείται σε 7 λεπτά και διαρκεί 5 ώρες. Όπως έχει επανειλημμένα τονιστεί η συχνότητα παρενεργειών είναι χαμηλότερη από εκείνης της μορφίνης, ενώ η νευρολογική συμπεριφορά του νεογνού δεν επηρεάζεται σημαντικά ακόμη και αν χορηγείται πριν την απολίνωση του ομφάλιου λώρου. Το ίδιο ισχύει και για την αναπνευστική λειτουργία του νεογνού.

γ) Η σουφεντανύλη χορηγείται σε δόση όχι μεγαλύτερη των 20-30 μg. Η διάρκεια δράσης της είναι σχετικά σύντομη (3-5 ώρες) και αύξηση της δόσης ή προσθήκη αδρεναλίνης (McMorland 1990) δεν προκαλεί παράταση της αναλγησίας. Εξ' άλλου αύξηση της δόσης στα 50-60-75 μg προκαλεί σημαντική υπνηλία, κνησμό, έμετο και πιθανόν αναπνευστική καταστολή (Cohen 1988, Rosen 1988).

δ) Η μπουτορφανόλη δρα σε δόσεις από 6-10 mg και διαρκεί 5-11 ώρες. Η υπνηλία είναι η σημαντικότερη παρενέργειά της και οι ασθενείς που βρίσκονται υπό την επίβλεψή της πρέπει να παρακολουθούνται για αρκετές ώρες λόγω της πιθανής αναπνευστικής καταστολής (Jhnrir 1989).

ε) Η υδρομορφόνη είναι ίσως προτιμότερη από τα άλλα οπιοειδή διότι έχει μεγάλο χρόνο δράσης. Η δόση της είναι 1-1,5 mg και διαρκεί 13-19 ώρες και σε αντίθεση με άλλα οπιοειδή η δράση της παρατείνεται με την χρήση της αδρεναλίνης μέχρι τις 24 ώρες (Henderson 1987). Τα περιγραφέντα γνωρίσματα περιλαμβάνονται στον πίνακα 4.

Παρενέργειες των ενδορραχιαίων και επισκληριδίων οπιοειδών.

Οι παρενέργειες αυτές είναι: 1) αναπνευστική καταστολή, 2) κνησμός, 3) ναυτία και έμετος, 4) κατακράτηση ούρων, 5) ψυχοσωματικές διαταραχές.

1) Η αναπνευστική καταστολή είναι η επικινδυνότερη επιπλοκή των οπιοειδών. Διακρίνεται σε δύο μορφές: 1) την πρώιμη και 2) την όψιμη.

Πίνακας 4
Επισκληρίδια μετεγχειρητική αναλγησία

Οπιοειδές	Δόση	Διάρκεια
Μορφίνη	5 mg	16-24 h
Φεντανύλη	50-100 µg	5 h
Σουφεντανύλη	20-30 µg	3-5 h
Μπουτορφανόλη	6-10 µg	5-11 h
Υδρομορφόνη	1-1.5 mg	13-19 h

Η πρώτη δυνατόν να συμβεί μέσα σε 10-15 λεπτά και οφείλεται στην ταχεία αγγειακή απορρόφηση του οπιοειδούς και την δημιουργία ψηλών επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα. Διαγιγνώσκεται εύκολα και ουσιαστικά δεν διαφέρει από την καταστολή που προκαλείται από την ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση του συγκεκριμένου οπιοειδούς.

Η όψιμη καταστολή δυνατόν να εμφανισθεί μετά 90 λεπτά και μέχρι 8-10 ώρες μετά την έγχυση. Αποτελεί γνώρισμα των υδροδιαλυτών οπιοειδών που χαρακτηρίζονται για παρατεταμένο χρόνο δράσης όπως η μορφίνη. Υπολογίζεται ότι η δόση της υπαραχνοειδούς μορφίνης (1 mp) είναι 10 φορές μεγαλύτερη από εκείνη που βρίσκεται στον εγκέφαλο σε αναπνευστική ανακοπή.

Ο χρόνος μετά τον οποίο το οπιοειδές φθάνει στον εγκέφαλο εξαρτάται από την δόση και το ύψος της έγχυσης. Στην αρχή η επέκταση γίνεται με βραδύτητα η οποία μπορεί να παρακολουθηθεί με την βαθμιαία επέκταση προς τα άνω της αναλγησίας περίπου για 5 ώρες και αιφνίδια το οπιοειδές διαχέεται στο ενδοκράνιο Ε.Ν.Υ. σε 5 λεπτά με αποτέλεσμα την αναπνευστική καταστολή. Συνήθως η καταστολή συμβαίνει την ώρα που η αναλγησία αρχίζει και ελαττώνεται με αποτέλεσμα ο ασθενής να λαμβάνει και άλλη δόση του φαρμάκου με αποτέλεσμα την άθροιση των δύο δόσεων ενώ τον κίνδυνο αυξάνει έλλειψη επαγρύπνησης από το νοσηλευτικό προσωπικό λόγω του μεγάλου χρόνου που πέρασε από την αρχική έγχυση του οπιοειδούς. Η συχνότητα της επιπλοκής ανέρχεται για την επισκληρίδια μορφίνη στο 0.25%-0.4% και για την ενδορραχιαία στο 4-7%.

Για την προστασία των επιτόκων πρέπει να ακολουθούνται οι ακόλουθοι κανόνες: 1) Η δόση των οπιοειδών πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή. 2) Οι ασθενείς πρέπει

να παρακολουθούνται για 12-24 ώρες σε ειδική μονάδα και όχι στον θάλαμο τους (Naulty 1986). 3) Τα διάφορα κατασταλτικά που χρησιμοποιούνται επιβοηθητικά στην περιοχική αναλγησία πρέπει να δίνονται με φειδώ. 4) Περιορισμός των χορηγούμενων οπιοειδών στην μετεγχειρητική περίοδο. 5) Παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας με παλμικό οξύμετρο ή συναγερό άπνοιας όπου είναι εφικτό. 6) Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη συνέργεια με άλλα φάρμακα π.χ. MgSO₄ στην προεκλαμψία (Ramanathan 1988).

2) Ο κνησμός είναι εξαιρετικά συνηθισμένη επιπλοκή και ανέρχεται σε ποσοστό 60% των ασθενών που λαμβάνουν επισκληρίδια μορφίνη, 45% φεντανύλη, 6.7% μπουτορφανόλη και 0% σε αυτούς που παίρνουν μπουπρενορφίνη (Ackeman 1989). Αρχίζει μετά 3 ώρες από το πρόσωπο και κατόπιν επεκτείνεται στον λαιμό και τον θώρακα, δεν φαίνεται να έχει δερματομικό χαρακτήρα και η συχνότητά του είναι διπλάσια στις έγκυες γυναίκες από ότι στις μη έγκυες.

3) Ναυτία και έμετος εμφανίζονται σε ποσοστό 29-60% των περιπτώσεων χορήγησης υπαραχνοειδών και επισκληρίδιων οπιοειδών. Προέρχονται από την διέγερση των χημειούποδοχών του προμήκου αλλά και από ερεθισμό του λαβύρινθου.

4) Δυσφορία είναι δυνατόν να συνδεύουν τη χρήση των οπιοειδών που οφείλεται πιθανόν στην δράση τους στην υποδοχή δ.

5) Εμφάνιση έρπητα έχει αναφερθεί μετά επισκληρίδιο χορήγηση μορφίνης. Η αιτία είναι ασαφής και πιθανόν να οφείλεται ή στον μηχανικό ερεθισμό λόγω του κνησμού ή σε ενεργοποίηση του λαβύρινθου ιού μέσω της δράσης των οπιοειδών στο τρίδυμο γάγγλιο.

Η αντιμετώπιση των παρενεργιών αυτών μπορεί να γίνει με την χορήγηση ναλοξόνης, ναλτρεξόνης ή ναλμπουφίνης. Η εφ' άπαξ δόση της ναλοξόνης είναι 0.08 mg αλλά η δράση της είναι σύντομη μπορεί να δοθεί και με συνεχή έγχυση με ρυθμό 0.4-0.6 mg/ώρα αν η χορήγηση έγινε επισκληρίδια.

Συνοψίζοντας μπορούμε να πούμε ότι ο συνδυασμός των τοπικών αναισθητικών και των οπιοειδών έχει αρχίσει να αλλάζει την μέχρι τώρα αναισθητική στρατηγική. Είναι βέβαιο ότι η έρευνα θα συνεχισθεί εντατικά και ότι η μέθοδος θα εφαρμόζεται σε ολοένα μεγαλύτερη συχνότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abboud T.K., Affrasiabi A., Zhu J., Mantilla M. et al: Bupivacain-Butorphanol-Epinephrine for Epidural Anesthesia in Obstetrics: Maternal and Neonatal Effects Regional Anesthesia September-October 1989, 219-224.
- Abboud T.K., Affrasiabi A., Zhu J., Mantilla M. et al: Epidural morphine or butorphanol augments bupivacaine analgesia during labor. Regional Anesthesia May-June 1989, 115-113.
- Ackerman W.E., Mushtaqhe M.J., Kaczorowski D., Coclogh G.W.: A comparison of the incidence of pruritus following epidural opioid administration in the parturient. Can J. Anaesth. 1989, 36: 4, 388-91.
- Albright G.: Spinal Opiates. In Albright G., Ferguson II J., Joyce III T., Stevenson D.: Anesthesia in Obstetrics. Maternal, Fetal and Neonatal Aspects. Butterworths. 1986.
- Booker, P.D., Wilkes R.G., Bryson THC, Beddard J.: Obstetric pain relief using epidural morphine. Anaesthesia 1980, 35: 377-379.
- Bromage PR., Camporesi EM., Durant PA, Nielsen CH: Influence of epinephrine as an adjuvant to epidural morphine. Anesthesiology 1983, 257-262.
- Brookshire GL, Shnider SM., Abboud TK: Effects of naloxone on the mother and neonate after intrathecal morphine for labor analgesia. Anesthesiology 1983, 59, 413-418.
- Carp H., Johnston MD., Baker AM: Continuous e-

- pidural infusion of alfentanil and bupivacaine for labor and delivery. *Anesthesiology* 1988, 69, 685-689.
9. Capoga G., Celleno D., Tomassetti M.: Maternal Analgesia and Neonatal effects of epidural sufentanil for cesarean section. *Regional Anesthesia*, November-December 1989, 282-287.
 10. Chadwick HS, Ready LB: Intrathecal and epidural morphine sulfate for postcesarean analgesia – a clinical comparison. *Anesthesiology* 1988, 68, 925-929.
 11. Chestnut DH, Owen CL, Bates JN: Continuous inferior epidural analgesia during labor. A randomised double-blind comparison of 0.0625% bupivacaine-0.0002% fentanyl versus 0.25% Bupivacaine. *Anesthesiology* 1988, 68, 754-759.
 12. Chestnut DH, Laszewski L., Pollack K., Bates J., Manago N., Choi W.: Continuous epidural infusion of 0.0625% Bupivacaine-0.0002% fentanyl during the second stage of labor. *Anesthesiology* 1990, 72, 613-618.
 13. Cohen SE, Tan S., Albricht G.: Epidural Fentanyl-bupivacaine mixtures for obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1987, 67, 403-407.
 14. Golub MS., Eisele JH, Donald JM: Obstetric analgesia and infant outcome in monkeys: Infant development after intrapartum exposure to meprenidine or alfentanil. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988, 159, 1280-1286.
 15. Grice S., Eisenach J., Dewan D: Labor Analgesia with epidural bupivacaine plus fentanyl: Enhancement with epinephrine and inhibition with 2-chloroprocaine. *Anesthesiology* 1990, 72, 623-628.
 16. Heyman, H: Systematic Analgesia in labor. *Anesthesiology Clinics of North America* March 1990, pp. 43-54.
 17. Huples SC, Rosen M.A., Shnider SM., Norton M., Curtis SD: Epidural morphine for the relief of postoperative pain after cesarean section. *Anaesthesia Analgesia* 1982, 61, 190-193.
 18. Hughes SC, Rosen MA, Shnider SM: Maternal and neonatal effects of epidural morphine for labor and delivery. *Anesthesia Analgesia* 1984, 63, 319-324.
 19. Heytens L., Cammu F., Cammu H: Extradural analgesia during labor using alfentanil. *British Journal of Anaesthesia* 1987, 59, 331-337.
 20. Hunt C, Naulty S., Bader A., Hauch M. et al: Perioperative analgesia with and arachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1989, 71, 535-540.
 21. Justins, DM., Francis D., Houlton P.G., Reynolds FA: A controlled trial of extradural fentanyl in labor. *British Journal of Anaesthesia* 1982, 54, 937-942.
 22. King K.J., Bowden M.I., Cooper G.M.: Epidural fentanyl and 0,5% bupivacaine for elective cesarean section. *Anaesthesia* 1990, 45, 285-288.
 23. McMorland HG., Douglas MJ., Kamani AA., Bekowitz J., Palmer L. Epidural fentanyl for post cesarean section analgesia. *Lact of bencil of epinephrine. Canadian Journal of Anaesthesia* 1990, 37: 4, 432-437.
 24. Naulty S.J.: Intraplinal narcotics. Στο: *Clinics in Anaesthesiology. Obstetrics Analgesia and Anaesthesia I.* January 1986 London W.B. Saunders company.
 25. Naulty SJ.: Continuous infusions of local anesthetics and narcotics for epidural analgesia in the management of labor. *International Anesthesiology Clinics* 28, Winter 1990.
 26. Nordberg G.: Pharmacokinetic Aspects of spinal morphine analgesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1984, Supplement 28, 79: 1.
 27. Penon C., Negre I, Ecoffey C.: Analgesia and ventilatory response to carbon dioxide after intramuscular and epidural alfentanil. *Anaesthesia and Analgesia* 1988, 67, 313-317.
 28. Phillips G.: Epidural sufentanil in labor. *Anaesthesia and Analgesia* 1987, 66, 5, 140.
 29. Reynolds, F.A.: Extradural opioids in Labour Editorial στο *British Journal of Anaesthesia* 1989, 63, 3, 251-252.
 30. Ramanathan S: Στο: *Spinal Opioids. Obstetric Anaesthesia.* pp. 80-91, 1988. Lea and Febiger, Philadelphia.
 31. Rosen M.A., Dailey PA., Hughes SC: Epidural fentanyl for postoperative analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1988, 68, 448-454.
 32. Steinderg R., Powell G., Hu X., Dunn S.: Epidural sufentanil for Analgesia for labor and delivery. *Regional Anesthesia* September-October 1989, pp. 225-228.
 33. Sullivan B.J.: Postcesarean section pain prevention and relief. *Anesthesiology Clinics of North America. Obstetric Anesthesia.* March 1990, pp. 157-172.
 34. Shnider M.S.: Epidural and subarachnoid opiates in obstetrics. *ASA volume 17, 1989, 5, 235, pp. 1-6.*
 35. Wang JK., Nauss LA., Thomas JE: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979, 50, 149-155.
-