

Bláha J, Nosková P, Bláhová K. Anafylaxe a její léčba v těhotenství. Actual Gyn 2012; 4:46-52.

Bláha, J, Nosková P; Kolníková I, Bláhová K. Tromboprofylaxe a neuroaxiální anestezie v porodnictví. Anest. Intenziv. Med. 2012; 23(1): 42-49.

Štourač P, Bláha J, Nosková P, Klozová R, Seidlová D. Současné postupy v porodnické anestezii IV – anesteziologické komplikace u císařského řezu. Anest. intenziv. Med. 2014, 25 (2):123-134

#### 4. Ostatní publikace:

Nosková P, et al. Ovariální hyperstimulační syndrom in: Pařízek A. a kol. Kritické stavy v porodnictví. MCC Publishing, Galén Praha 2012: 71-3

Nosková P. Anesteziologický postup při placenta praevia centralis in: Jindrová B, Stříteský M, Kunstýř J a kol. Praktické postupy v anestezii. Grada 2011: 91-92

Nosková P. Postpunkční cefalea in: Jindrová B, Stříteský M, Kunstýř J a kol. Praktické postupy v anestezii. Grada 2011: 97-98

Nosková P. Vulvodynie in Mašata J. a kol. Infekce v gynekologii 2. vydání. Maxdorf 2014: 74-84

Nosková P. Jak vyžrát na bolest in: Karešová J. a kol. Praktické rady pro onkologické pacienty. Maxdorf 2010: 50-63

Nosková P. Léčba bolesti v těhotenství in: Pařízek A. a kol. Porodnická anestezie a analgezie. MCC Publishing, Galén Praha 2012: 126-129

Nosková P. Anestezie a šestinedělí in Pařízek A. a kol. Porodnická anestezie a analgezie. MCC Publishing, Galén Praha 2012:339-343

Nosková P. Pooperační analgezie v porodnictví in: Pařízek A. a kol. Porodnická anestezie a analgezie. MCC Publishing, Galén Praha 2012:333-336

Nosková P. Léčba bolesti v období laktace in. Pařízek A. a kol. Porodnická anestezie a analgezie. MCC Publishing, Galén Praha 2012:130-131

Nosková P. Analgezie v těhotenství in: Jindrová B, Stříteský M, Kunstýř J a kol. Praktické postupy v anestezii. Grada 2011: 68-69

Nosková P. Analgezie v období laktace in: Jindrová B, Stříteský M, Kunstýř J a kol. Praktické postupy v anestezii. Grada 2011:72.

## UNIVERZITA KARLOVA v PRAZE 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Autoreferát disertační práce



### VÝZNAM OPIOIDŮ V PROBLEMATICE CÍSAŘSKÉHO ŘEZU

OPIOIDS IN CAESAREAN SECTION

**MUDr. Pavlína Nosková**

Praha 2016

## Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze  
a  
Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště: KARIM VFN v Praze

Autor: MUDr. Pavlína Nosková

Školitel: MUDr. Jan Bláha, Ph.D.

Konzultant: doc. MUDr. Pavel Michálek Ph.D., DESA, MSc

Oponenti: .....

.....

.....

Obhajoba se koná dne ..... v ..... hod

Kde .....

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Nosková P, Bláha J, Klozová R, Seidlová D, Štourač P, Pařízek A. Postpunkční cefalea v porodnictví. Anest. intenziv. Med. 2014, 25 (3):194-202

Nosková P. Transmukózní fentanyl v léčbě průlomové bolesti-zkušenosti z praxe. Remedia 2014, 24(6):499-502

Nosková P, Klozová R, Bláha J, Seidlová D, Štourač P. Preeklampsie, eklampsie, HELLP syndrom z pohledu anesteziologa. Anest. intenziv. Med. 2013, 24(5): 350-356

Nosková P. Tramadol v orálně dispergovatelné formě. Remedia 2012; 22(4):302-304

Nosková P. Vulvodynie z pohledu algeziologa. Actual Gyn. 2012;4:88-93

Nosková P. Metody poop.í analgie po gynekologických operacích. Actual Gyn. 2013;5:18-24

Nosková P. Bolesti zubů z pohledu algeziologa. Prakt. lékáren. 2013; 9(6): 230-233

Nosková P. Léčba bolesti během gravidity a laktace. Medicína pro praxi 2011;8(9):370-73

Nosková P. Bolestivé syndromy v urologii a jejich léčba. Urologie pro praxi 2011;12(5):282-287

Nosková P. Jak zvládnout rychle bolest. Prak. lékařství 2011;7(6): 266-271

Nosková P. Bolest nenádorového původu v gynekologii a možnosti její léčby. Praktická gynekologie 2011;15(2):87-93

Nosková P. Chronická bolest, diagnostika a terapie. Interní medicína pro praxi 2010;12(4):200-4

Nosková P. Průlomová bolest a její léčba. Onkologie 2010;4(2): 94-100 ISSN 18024475

Nosková P. Průlomová bolest a její léčba. Interní medicína pro praxi 2010;12(10): 482-486

Nosková P. Fentanyl v bukalní formě-nové řešení průlomové bolesti. Remedia 2010;20(3):201-3

Bláha J, Nosková P, Klozová R, Seidlová D, Štourač P, Pařízek A. Současné postupy v porodnické anestezii III. – peroperační péče u císařského řezu. Anest. intenziv. Med. 2014, 25 (1):29-39

Bláha J, Nosková P, Klozová R, Seidlová D, Štourač P, Pařízek A. Současné postupy v porodnické anestezii I. – peroperační péče u císařského řezu. Anest. intenziv. Med. 2013, 24 (2):91-101

## 9. Seznam publikací

### 1. Publikace s IF in extenso, které jsou podkladem disertace

Noskova P, Blaha J, Backhouche H et al. Neonatal effect of remifentanil in general anaesthesia for caesarean section: a randomized trial. **BMC Anesthesiol.** 2015 Mar 26;15:38. **IF 1,375**

Stourac P, Blaha J, Klozova R, Noskova P, et al.. Anesthesia for cesarean delivery in the Czech republic: a 2011 national survey. **Anesth Analg.** 2015 Jun;120(6):1303-8. **IF 3,47**

Bakhouch H, Noskova P, Svetlik S, et al. Maternal and neonatal effects of women undergoing cesarean section in relation to ABCB1 and OPRM1 polymorphisms. **Physiological Research.** 2015; 64(S4): 529-538. **IF 1,29**

### 2. Publikace bez IF in extenso, které jsou podkladem disertace

Bláha J, Nosková P, Klozová R, et al. Současné postupy v porodnické anestezii V – pooperační péče u císařského řezu. *Anest. intenziv. Med.* 2015, 26 (2): 87–98

Štourač P., Bláha J., Nosková P. et al.: Analgezie u porodu v České republice v roce 2011 z pohledu studie OBAAMA-CZ – prospektivní observační studie. *Česká gynekologie* 2015, 80 (2): 125-32.

Štourač P., Bláha J., Nosková P., et al.: Časná poporodní anestezie z pohledu studie OBAAMA-CZ – prospektivní observační studie. *Anest. Intenziv. Med* 2014, 25 (5): 341-7.

Bláha J, Nosková P, Klozová R, et al. Současné postupy v porodnické anestezii II – celková anestezie u císařského řezu. *Anest. intenziv. Med.* 2013, 24 (3):186-192

Pařízek A, Bláha J, Nosková P. Porodnická analgezie a anestezie v České republice v roce 2012. 20. výročí programu postgraduálního vzdělávání. *Česká gynekologie*, 2012; 77(4):246-249.

### 3. Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace:

Nosková P, Bláha J, Klozová R, Seidlová D, Štourač P, Pařízek A. Hypotonie děložní a přístup anesteziologa. *Anest. intenziv. Med.* 2015, 26(3):145–151

Nosková P. Průlomová bolest v onkogynekologii a možnosti její léčby. *Actual Gyn.* 2015;7:45-51

## OBSAH

|   |      |
|---|------|
| Souhrn .....  | 3 -  |
| Summary .....   | 4 -  |
| 1. CÍLE PRÁCE .....   | 5 -  |
| 2. ÚVOD.....  | 5 -  |
| 3. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE.....   | 6 -  |
| 3.1. Užití opioidů v porodnictví v České republice .....                              | 6 -  |
| 3.2. Remifentanil a jeho užití při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu ..... | 6 -  |
| 4. METODIKA.....  | 7 -  |
| 4.1. Projekt OBAAMA-CZ.....   | 7 -  |
| 4.2. Remifentanil a jeho užití při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu ..... | 7 -  |
| 4.3. Analýza polymorfizmů opioidního receptoru.....                                   | 8 -  |
| 5. VÝSLEDKY .....   | 8 -  |
| 5.1. Projekt OBAAMA-CZ.....   | 8 -  |
| 5.2. Remifentanil a jeho užití při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu ..... | 9 -  |
| 5.3. Analýza polymorfizmů opioidního receptoru.....                                   | 11 - |
| 6. DISKUSE.....   | 13 - |
| 7. ZÁVĚRY .....   | 15 - |
| 8. Použitá literatura.....  | 16 - |
| 9. Seznam publikací.....  | 17 - |

## Souhrn

Práce se zabývá problematikou perioperačního podávání opioidů u císařského řezu. V obecné části je zpracována farmakologie opioidů vzhledem k jejich praktickému užití během celkové a regionální anestezie a pooperační analgezie, se zvláštním zaměřením na remifentanil. Pozornost je věnována i transplacentárnímu přenosu opioidů a jejich přestupu do mateřského mléka, který hraje významnou roli v možném ovlivnění poporodní adaptace novorozence a kojení.

Vlastní výzkumná část podává nejprve reálnou informaci o stavu podávání opioidů v porodnictví v ČR na podkladě národního projektu OBAAMA-CZ 2011.

Následující studie na unikátním souboru 151 rodiček prokázala, že bolusové podání remifentanilu v dávce 1 µg/kg v době 30 sekund před úvodem do celkové anestezie k císařskému řezu významně stabilizuje hemodynamické parametry (krevní tlak, puls) rodičky a snižuje tak stresovou odpověď na tracheální intubaci a kožní incizi. Naopak ovlivnění hloubky anestezie podáním remifentanilu prokázáno nebylo. Byl ale prokázán mírný vliv na hodnocení poporodní adaptace novorozence v první minutě. Protože v minutě páté byly výsledky již srovnatelné s kontrolní skupinou, zdá se, že vliv remifentanilu dávce 1 µg/kg nemá na poporodní adaptaci novorozence zásadní klinický význam.

Při hodnocení vlivu genového polymorfismu placentárního přenašečového systému glykoproteinu P jsme dále prokázali, že v případě polymorfismu genu OPRM1 se ukazuje lepší trend stabilizace hemodynamických parametrů u homozygotů pro wild type alelu v porovnání s nosiči variantní alely a novorozenecká adaptace byla horší u dětí matek homozygotních pro wild alelu genu OPRM1. U polymorfismu µ-opioidního receptoru byl prokázán významně nižší stabilizační efekt remifentanilu na hemodynamické parametry rodičky u pacientek majících ve svém genotypu wild type alelu genu ABCB1, zatímco klinicky horší postnatální adaptace novorozenců byla zaznamenána u matek nesoucích variantní alelu.

## 8. Použitá literatura

1. Yoo KY, Kang DH, Jeong H et al: A dose-response study of remifentanil for attenuation of the hypertensive response to laryngoscopy and tracheal intubation in severely preeclamptic women undergoing caesarean delivery under general anaesthesia. *International journal of obstetric anaesthesia* 2013, 22(1):10-18.
2. Heesen M, Klohr S, Hofmann T, et al: Maternal and foetal effects of remifentanil for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2013, 57(1):29-36.
3. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000, 97(7):3473-3478.
4. Pechandova K, Buzkova H, Slanar O, Perlik F: Polymorphisms of the MDR1 gene in the Czech population. *Folia biologica* 2006, 52(6):184-189.
5. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y et al: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesthesia and analgesia* 1993, 77(5):1031-1040.
6. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA et al: Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998, 88(6):1467-1474.
7. Draisci G, Valente A, Suppa E et al: Remifentanil for cesarean section under general anesthesia: effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: a randomized trial. *International journal of obstetric anaesthesia* 2008, 17(2):130-136.
8. Yoo KY, Jeong CW, Park BY et al: Effects of remifentanil on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe preeclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2009, 102(6):812-819.
9. Pařízek A: Porodnická analgezie a anestezie v České republice v roce 2002. *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2004, 6:291-293.
10. Park BY, Jeong CW, Jang EA et al: Dose-related attenuation of cardiovascular responses to tracheal intubation by intravenous remifentanil bolus in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery. *British journal of anaesthesia* 2011, 106(1):82-87.

## 7. ZÁVĚRY

Studie OBAAMA-CZ, jako první a dosud jediná detailní sonda do anesteziologické praxe na českých porodních sálech ukázala, že

- remifentanil, ačkoli je jeho podání v rámci porodnické analgezie či u anestezie pro císařský řez již dostatečně popsáno, je v Česku používán jen na několika málo porodnických pracovištích a i tam spíše výjimečně.

V rámci našich studií o vlivu remifentanilu v dávce 1 µg/kg na hemodynamiku matky a poporodní adaptaci plodu jsme prokázali:

- Bolus remifentanilu 1 µg/kg podaný před úvodem do celkové anestezie při císařském řezu významně stabilizuje hemodynamické parametry rodičky a snižuje stresovou odpověď na tracheální intubaci a incizi. Ovlivnění hloubky anestezie podáním remifentanilu prokázáno nebylo.
- Byl ale prokázán mírný vliv na poporodní adaptaci novorozence v 1. minutě. V minutě 5. jsou výsledky již srovnatelné s kontrolní skupinou. Z tohoto hlediska se zdá, že vliv remifentanilu nemá zásadní klinický význam.

Při hodnocení vlivu genového polymorfismu jsme dále prokázali, že

- v případě polymorfismu genu OPRM1 se ukazuje lepší trend stabilizace hemodynamických parametrů u homozygotů pro wild type alelu v porovnání s nosiči variantní alely.
- novorozenecká adaptace byla horší u dětí matek homozygotních pro wild type alelu genu OPRM1.
- byl prokázán významně nižší stabilizační efekt remifentanilu na hemodynamické parametry rodičky u pacientek majících ve svém genotypu wild type alelu genu ABCB1, zatímco klinicky horší postnatální adaptace novorozenců byla zaznamenána u matek nesoucích variantní alelu.

## Summary

The thesis is focused on perioperative use of opioids during caesarean section. The general part is concerned with pharmacology of opioids due to their practical use during general and regional anaesthesia and postoperative analgesia with particular focus on remifentanil. Emphasis is put on the placental transfer of opioids into breast milk which has the possible influence on postnatal adaptation of the newborns and breastfeeding/lactation.

The first part of the research describes current anaesthetic practice and opioid use in obstetrics in the Czech Republic according to the OBAAMA-CZ study in 2011.

The second study on a unique group of 151 parturients showed that bolus application of remifentanil at a dose of 1 µg/kg at the time of 30 seconds before induction of general anaesthesia for caesarean section significantly stabilizes maternal hemodynamic parameters (blood pressure, heart rate) and reduces the stress response to tracheal intubation and skin incision. On the contrary, no influence on depth of anaesthesia (monitored by BIS) was found. But we demonstrated a slight effect of remifentanil on the assessment of postnatal adaptation of newborns at first minute after delivery. However, this attenuation was very short and in the fifth minute the results were already fully comparable to the control group. From this perspective it seems that the influence of remifentanil at a dose of 1 µg/kg on postpartum adaptation has no significant clinical importance.

In assessing the impact of gene polymorphism of placental transport system glycoprotein P and µ-opioid receptor we demonstrated decreased stabilizing effect of remifentanil on maternal hemodynamics in ABCB1 wild type mothers, while the adaptation of the neonates was clinically worse in OPRM1 wild type and ABCB1 variant allele carriers.

## 1. CÍLE PRÁCE

Tato práce se zaměřuje na problematiku aplikace opioidů u císařského řezu. Cílem teoretické části je podat ucelený přehled možností užití opioidů, a to jak během celkové i regionální anestezie u císařského řezu, tak i v rámci následné pooperační analgezie, včetně jejich vztahu k těhotenství a laktaci a se speciálním zaměřením na remifentanil. Vlastní výzkum se potom soustřeďuje na dva základní okruhy:

- stav užívání opioidů v porodnictví v České republice
- užití remifentanilu při úvodu do celkové anestezie k císařskému řezu

## 2. ÚVOD

Opioidy se v souvislosti s císařským řezem standardně podávají během celkové i regionální anestezie a k zajištění pooperační analgezie. Problematika jejich podávání je ale oproti ostatním chirurgickým oborům specifická především pro jejich přestup placentární bariérou a riziko ovlivnění časné poporodní adaptace novorozence, ale i pro jejich přestup do mléka při podávání v rámci pooperační analgezie.

Při úvodu do celkové anestezie je v případě císařského řezu z důvodu dechového útlumu novorozence podávání opioidů vyloučeno až do vybavení plodu a podvázání pupečníku. Tato nedostatečná hloubka analgezie však vede k stresové hemodynamické odpovědi rodičky na intubaci a vybavování plodu, a ve fázi do vybavení plodu (a podání opioidů) se tak v naprosté většině případů setkáváme s výrazným vzestupem tlaku a srdeční frekvence. Závažná situace je to především u těhotných s hypertenzí, arteriální i gestační, kde progresse systémového tlaku významně zvyšuje intrakraniální tlak s vysokým rizikem cévních mozkových příhod a bezprostředního ohrožení života. Ve světovém měřítku se preeklampsie stále podílí na 10 - 15% mateřské mortality.

Je bohužel málo možností, jak bez zvýšeného rizika útlumu novorozence stresovou reakci matky na intubaci a následnou laparotomii lépe kontrolovat. Významnou

měrná doba byla v našem souboru 4,1 minuty. Stabilizující vliv remifentanilu na srdeční frekvenci byl pozorován až do 7,5. minuty. To souvisí s fyziologickou odpovědí na stresové stimuly, kdy stabilizace krevního tlaku po vymizení bolestivých stimulů je rychlejší než ústup tachykardie.

Na rozdíl od hemodynamických parametrů jsme neprokázali vliv remifentanilu na hloubku anestezie. Shodné výsledky byly publikovány již v předchozích studiích a potvrzuje se tak předpoklad, že hlavní hypnotický efekt při úvodu do celkové anestezie je přisuzován efektu iniciační dávky thiopentalu potencované inhalačním anestetikem.

V naší studii jsme ale rovněž pozorovali významnou incidenci středního až vyššího zhoršení poporodní adaptace novorozence (Apgar skóre 0 - 7) v 1. minutě ve skupině s remifentanilem ( $p = 0,017$ ). Avšak ve všech případech se jednalo bezprostředně o první minuty po vybavení. V 5. minutě, která je rozhodující pro další léčebná opatření a případné umístění novorozence na jednotku intenzivní péče, byly již hodnoty Apgar skóre v obou skupinách srovnatelné. Celkem 28% novorozenců z RMF skupiny potřebovalo ventilační podporu bezprostředně po narození, avšak byla zcela dostačující taktilní stimulace v 75%, pouze 25% vyžadovalo použití CPAP. Tato poměrně vyšší incidence dechového útlumu není zcela jasná. Nabízí se hypotéza právě existence genového polymorfismu placentárního přenašečového systému glykoproteinu P a polymorfismus  $\mu$  - receptoru. Další příčinou výskytu poměrně vyššího středního útlumu novorozence může být i průměrná kratší doba vybavení plodu (4,0 min od úvodu do CA do vybavení plodu) oproti jiným pracovištím. Zde se nabízí hypotéza, že v době vybavení nemusí být ještě RMF zcela metabolizován. Tuto hypotézu by mohl potvrdit i výsledek studie Yoo a kol, kde podávali dávku remifentanilu 1,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a nedocházelo k signifikantně významnému útlumu dechu, ale doba vybavení byla až 10 minut.

## 6. DISKUSE

Výsledky projektu OBAAMA ukazují, že tak jako jinde ve světě dominuje i v ČR u císařského řezu anestezie spinální. Avšak s tím rozdílem, že použití opioidů jako aditiva k lokálnímu anestetiku je spíše výjimečné, celorepublikově pak <15%. Možnou příčinou může být fakt, že fentanyl i sufentanil nejsou v ČR schváleny pro intratekální použití, a anesteziologové tak mohou váhat s jeho použitím bez schválení SÚKL. Jediným opioidem k intratekální aplikaci tak zůstává čistý morfin, dostupný pouze v několika českých centrech, jejichž nemocniční lékárna je schopna jej připravit jako magistraliter.

Při úvodu do celkové anestezie se anesteziologové v Česku nadále drží tradiční kombinace thiopental a sukcylnylcholin, užití remifentanilu nebylo v rámci měsíčního sledování zaznamenáno. Přitom zajištění kardiovaskulární stability matky u císařského řezu použitím vhodné analgezie, při současné bezpečnosti pro adaptaci novorozence, je při stoupající morbiditě matek důležitější. Naše studie nebyla první, která se zabývala vlivem remifentanilu na hemodynamickou stabilitu rodičky u císařského řezu. Na rozdíl od ostatních studií se ale více zabývala i vlivem remifentanilu na adaptaci novorozence. A především je zcela ojedinělá svou velikostí souboru se 151 subjekty, což je viditelné především při jejím srovnání s metaanalýzou z roku 2013, do které bylo v rámci hodnocení randomizovaných klinických studií zařazeno celkem 186 pacientek.

Dávka remifentanilu 1 µg/kg podaná 30 sekund před úvodem do celkové anestezie významně klinicky stabilizovala hemodynamické parametry rodiček, současně však nevedla k hypotenzii. Jak se předpokládalo, signifikantní rozdíl byl patrný v čase 2,5 minuty, v 5. minutě po podání RMF byly již hodnoty krevního tlaku v obou skupinách podobné. Krátkodobý efekt bolusového podání na krevní tlak trvá pouze 1-3 minuty, potom jeho účinek signifikantně klesá. Stabilizace krevního tlaku v 5. minutě již také souvisí s podáním bolusu sufentanilu po vybavení plodu, jehož prů-

úlohu by mohl sehrát remifentanil, agonista µ-receptorů s rychlým nástupem a ultrakrátkým trváním účinku (biologický poločas 3 - 10 min), která by mohl být eliminována z oběhu matky i plodu do jeho vybavení z dělohy. Z hlediska jeho placentárního přestupu není rozhodujícím faktorem jen jeho metabolismus, ale významnou roli hrají i genetické vlivy - schopnost léčiva ovlivňovat µ-opioidní receptor (gen OPRM1) a řada aktivních přenašečových systémů, z kterých je zatím nejvíce poznaným aktivní efluxní přenašeč P – glykoprotein, kódovaný genem ABCB1. Gen ABCB1 je v české populaci vysoce polymorfní. Tato polymorfie (asi 25% populace) vede k parciálnímu deficitu přenašeče glykoproteinu P. U této části populace se může tedy v případě uvažovaného remifentanilu očekávat vyšší přístup léčiva do fetálního oběhu.

## 3. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

### 3.1. Užití opioidů v porodnictví v České republice

Detailní zmapování aktuálního stavu porodnické anestezie a analgezie na českých porodních sálech nebylo doposud nikdy provedeno. Cílem národní studie OBAAMA-CZ proto bylo měsíční sledování veškeré anesteziologické praxe v peripartálním období, včetně aplikace opioidů, na porodnických pracovištích v rámci celé České republiky.

### 3.2. Remifentanil a jeho užití při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu

Předpokládáme, že bolusové podání ultrakrátce působícího opioidního agonisty µ-receptorů remifentanilu u rodiček před úvodem do celkové anestezie sníží vegetativní stresovou odpověď na laryngoskopii, intubaci a incizi. A to bez negativního na poporodní adaptaci novorozence, především dýchání. Projekt by měl zároveň poskytnout pilotní data o tom, zda polymorfizmy v genech významných pro farmakokinetiku a farmakodynamiku remifentanilu ovlivňují v české populaci jeho

účinnost nebo bezpečnost. Lze předpokládat, že míra ovlivnění novorozence bude kromě hladiny léčiva záviset i na senzitivitě  $\mu$ -receptoru.

Primární cíle studie:

- prokázat stabilizující vliv remifentanilu na oběh u rodiček podstupujících císařský řez v celkové anestezii
- zhodnotit poporodní adaptaci novorozence u rodičky podstupujících císařský řez v celkové anestezii s podáním bolusu remifentanilu 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$

Sekundární cíl studie, ve spolupráci s farmakologickým ústavem:

- posoudit celkově vliv polymorfismů ABCB1 a OPRM1 na účinnost a bezpečnost remifentanilu u žen, resp. novorozenců, podstupujících SC

#### 4. METODIKA

##### 4.1. Projekt OBAAMA-CZ

Projekt OBAAMA-CZ je prospektivní observační studie, podrobně sledující údaje o všech anesteziologických výkonech u žen v peripartálním období v průběhu celého měsíce listopadu 2011 na všech zúčastněných pracovištích. Centra vstoupila do projektu prostřednictvím elektronické studijní databáze, založené na strukturovaném dotazníku (TrialDB, Yale University, USA) na adrese obaama.registry.cz. Elektronický studijní záznam (eCRF) se skládal ze dvou částí – retrospektivní, tvořené demografickými a souhrnnými údaji všech porodnických pracovišť za rok 2010, a prospektivní části studie, sledující všechny konsektivní případy podání porodnické anestezie/analgezie ve sledovaném období. Záznamy z různých typů zúčastněných center (fakultní, krajské a regionální) byly váženy na základě populačních dat, získaných z databáze Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku ČR.

##### 4.2. Remifentanil a jeho užití při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu

Prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná a dvojitě zaslepená studie proběhla na našem pracovišti v době od března 2011 do dubna 2014. Pacientky zařazené do

U polymorfizmu OPRM1  $\mu$ -opioidního receptoru u matky bylo zjištěno, že nemá významný vliv na hemodynamické parametry u matky. Další oblastí zkoumání bylo zjistit vliv remifentanilu na poporodní adaptaci novorozence v závislosti na přítomnosti mutace (variantní alela) u matky pro glykoproteinový přenašeč a opioidní receptor. Klinicky horší poporodní adaptace novorozenců byla zaznamenána u matek nesoucích variantní alelu (v/v; v/wt) pro gen ABCB1 opioidního přenašečového systému. Nutnost dechové podpory v rámci hodnocení genu  $\mu$ -opioidního receptoru OPRM1 byla naopak vyšší (10,5%) u dětí matek homozygotních pro wild typ alelu (Tabulka 2).

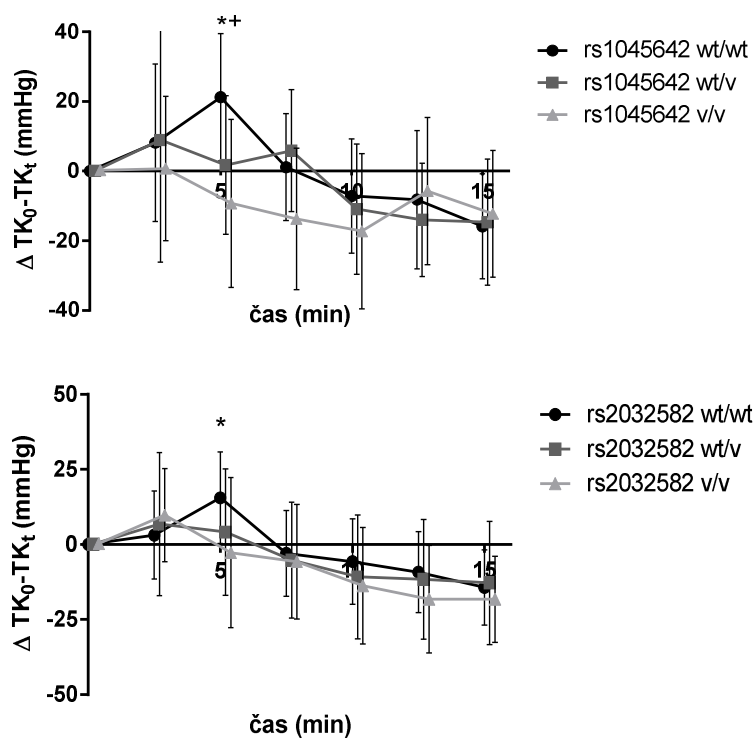
| Genotyp   | ABCB1 (rs2032582) | ABCB1 (rs1045642) | OPRM1 (rs179997) |
|-----------|-------------------|-------------------|------------------|
| Wt/wt     | 0%                | 0%                | 10,5%            |
| v/v, v/wt | 11,1%             | 12,5%             | 0%               |



### 5.3. Analýza polymorfizmů opioidního receptoru

Analýzovali i vztah genového polymorfismu přenašečového systému P-glykoproteinu (gen ABCB1) a  $\mu$ -opioidního receptoru (gen OPRM1). Bylo zjištěno, že distribuce variantních alel v souboru pacientů se významně neodlišovala od normální distribuce. Byl sledován vliv 2 míst v genu ABCB1 přenašečového systému (locus rs 1045642 a locus rs 2032682) a rozdíly mezi nosiči wild a variantních alel vzhledem ke změnám krevního tlaku u matky. V 5. minutě byl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi homozygoty variantních alel v porovnání s nosiči wild typ alel. Pro locus rs 2032582 výsledky znázorňuje Graf 2.

**Graf 2. Vliv remifentanilu na krevní tlak v závislosti na polymorfismu přenašečového systému**



TK - změny krevního tlaku u matky, rs 2032582 = locus genu ABCB1, rs 1045642 = locus genu ABCB1, wt/wt = homozygotní wild alela, wt/vt = heterozygotní wild

studie byly randomizovány do studijní skupiny s podáním bolusu remifentanilu 1  $\mu$ g/kg 30 vteřin před úvodem do celkové anestezie (RMF) nebo do skupiny kontrolní (STD). V dalším se u obou skupin postupovalo shodně podle standardních protokolů a postupů pracoviště pro císařský řez v celkové anestezii. Monitorovány byly standardní hemodynamické, ventilační a anesteziologické parametry, hloubka anestezie (bispektrální analýza EEG). Hodnocení stavu novorozence bylo provedeno na podkladě Apgar skóre, acidobazické rovnováhy arteriální a venózní pupečnickové krve a klinického hodnocení zkušeným neonatologem.

### 4.3. Analýza polymorfizmů opioidního receptoru

K analýze polymorfismů ABCB1 (rs2032582, rs1045642) a OPRM1 (rs1799971) byly odebrány vzorky z periferní krve matky. Krev matce byla odebrána v 2,5. a 10. minutě a dále byly odebrány vzorky pupečnickové arteriální a venózní krve. DNA byla následně izolována použitím QIAamp DNA Blood Mini Kit (Quiagen Ltd.). Genotyp of MDR1 (C3435T and G2677T/A SNPs) byl určen metodou podle Pechandové pomocí PCR-RLFP analýzy. Amplifikace DNA byla prováděna v termocykleru My-Cycler (BioRad, USA). Použitím PCR metod byly následně separovány DNA fragmenty na 3,5% agarovém gelu, který byl následně obarven ethidiumbromidem a detekován pod UV lampou.

## 5. VÝSLEDKY

### 5.1. Projekt OBAAMA-CZ

V rámci projektu OBAAMA-CZ bylo osloveno všech 97 oddělení poskytujících porodnickou anestezii v ČR, z nichž se zúčastnilo projektu 50 center. Osm center bylo univerzitních (16,3 %; 80,0% z 10), osm krajských (16,3 %; 100% z 8) a 33 lokálních (67,3 %; 41,8% z 33). Ačkoli z hlediska počtu zúčastněných center bylo ve studii zařazeno jen něco málo přes 50 % pracovišť, z pohledu podílu narozených dětí v těchto centrech a v ČR v listopadu 2011 to bylo 60% všech.

Za zlatý standard porodní analgezie je pro svou účinnost považována epidurální analgezie. V případě její nedostupnosti či kontraindikace je díky své unikátní farmakokinetice účinnou alternativou remifentanil, opioidní čistý  $\mu$ -agonista. V podmínkách ČR je nicméně jeho užití stále spíše raritní, a jeho podání nebylo v rámci projektu OBAAMA-CZ vůbec zaznamenáno.

U císařského řezu byl v případě spinální anestezie opioid aplikován k zajištění pooperační analgezie pouze u 15% blokad, ve většině případů purifikovaný morfin. I když ostatní u nás dostupné silné opioidy nejsou určeny k intrathékalnímu podávání, přesto byly aplikovány (sufentanil v 8,7% případů a fentanyl u 1,5% rodiček). U epidurální anestezie byl aplikován sufentanil jako aditivum v naprosté většině případů. V případě volby celkové anestezie u císařského řezu byla při úvodu prakticky vždy užívána kombinace thiopental (94%) a suxametonium (95%) bez jakéhokoliv opioidu. Studie rovněž sledovala typy pooperační analgezie na jednotlivých pracovištích: epidurální 14%, systémová opioidní 66%, infiltrační 1,4%, systémová neopiooidní 61%.

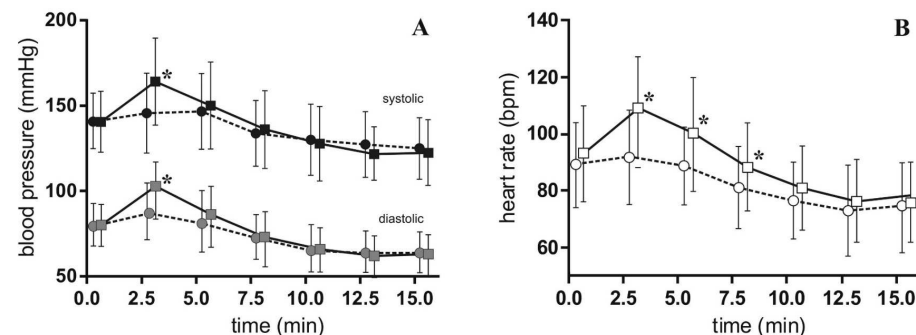
## 5.2. Remifentanil a jeho užití při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu

Do studie bylo zařazeno celkem 151 rodiček, z toho 76 rodiček do skupiny s podáním remifentanilu a 75 rodiček do kontrolní skupiny. Obě skupiny měly shodné vstupní hemodynamické parametry před úvodem do celkové anestezie, v čase intubace byly ale již prokázány významné rozdíly v hodnotách krevního tlaku a srdeční frekvence, v době vybavení plodu pak již jen srdeční frekvence (Graf 1). Remifentanil prokázal svůj příznivý efekt při úvodu do císařského řezu na stabilizaci hemodynamických parametrů rodiček.

K hodnocení poporodní adaptace novorozence byla použita analýza acidobazické rovnováhy pupečnickové krve, Apgar skóre, klinické hodnocení neonatologem a nutnost dechové podpory, případně použití naloxonu jako antidota  $\mu$ -opioidů. V RMF skupině byla zaznamenána vyšší incidence nižšího Apgar skóre 0 - 7 (19 vs 7;  $p = 0,017$ ) a vyšší nutnost taktilní dechové stimulace (16 vs 5;  $p = 0,017$ ) v 1. minu-

tě. V 5. minutě již ale nebyly žádné rozdíly pozorovány (Tabulka 1). U žádného novorozence nebylo nutné zajištění dýchacích cest intubací nebo umístění na JIP.

**Graf 1. Hemodynamické parametry rodičky během císařského řezu.**



**Tabulka 1: HODNOCENÍ POPORODNÍ ADAPTACE NOVOROZENCŮ.**

|                                | RMF (n= 76 ) | STD (n= 75) | p     |
|--------------------------------|--------------|-------------|-------|
| <b>APGAR skóre 0 -7</b>        |              |             |       |
| 1. minuta                      | 19 (25,0%)   | 7 (9,3%)    | 0,017 |
| 5. minuta                      | 5 (6,6%)     | 2 (2,7%)    | 0,442 |
| 10. minuta                     | 0 (0%)       | 0 (0%)      | -     |
| <b>NUTNOST DECHOVÉ PODPORY</b> |              |             |       |
| Taktilní stimulace             | 16 (21,1%)   | 5 (6,7%)    | 0,017 |
| CPAP                           | 5 (6,6%)     | 5 (6,7%)    | 0,983 |
| Mechanická ventilace           | 0 (0%)       | 0 (0%)      | -     |
| Užití naloxonu                 | 0 (0%)       | 0 (0%)      | -     |

Data jsou uvedena jako průměr  $\pm$  STD nebo n (%). CPAP = continuous positive airway pressure ventilation.

Hodnoty acidobazické rovnováhy pupečnickové krve, tj. hodnocení stavu oxygenace plodu v době jeho vybavení, byly u obou skupin bez významného rozdílu. Hodnocení adaptace novorozence, respektive možného vlivu remifentanilu, tak nebylo ovlivněno případnou intrauterinní hypoxií.