

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicíně

Studijní obor: Experimentální chirurgie



MUDr. Pavlína Nosková

Význam opioidů v problematice císařského řezu

Opioids in caesarean section

Disertační práce

Školitel: **MUDr. Jan Bláha, Ph.D.**

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

Praha 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 1. 1. 2016

MUDr. PAVLÍNA NOSKOVÁ

Identifikační záznam:

NOSKOVÁ, Pavlína. Význam opioidů v problematice císařského řezu. [*Opioids in caesarean section*]. Praha, 2016. Počet stran 100, počet příloh 2. Disertační práce (PhD). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Školitel Bláha Jan.

ABSTRAKT

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 práce podává nejdříve reálnou informaci o stavu podávání opioidů v porodnictví v České republice na podkladě projektu OBAAMA-CZ 2011. Tato národní studie, jako první a dosud jediná detailní sonda do anesteziologické praxe na českých porodních sálech ukázala, že ve srovnání s ostatními vyspělými státy je česká anesteziologická praxe významně odlišná. Hlavními rozdíly jsou vyšší podíl celkové anestezie u císařského řezu a nižší pod epidurální analgezie u spontánního porodu. Také užívání remifentanilu není na našich porodnicích rozšířené i přes dostatek informací v zahraniční literatuře o jeho podání v rámci porodnické analgezie či anestezie pro císařský řez.

Druhým cílem výzkumu bylo prokázat stabilizující vliv remifentanilu při úvodu do celkové anestezie na hemodynamické parametry matky včetně jeho vlivu na poporodní adaptaci novorozence. Současně byl zkoumán vliv genového polymorfismu μ - opioidního receptoru a transplacentárního P-glykoproteinu na tyto parametry. Studie na svou velikostí unikátním souboru 151 rodiček prokázala že bolusové podání remifentanilu v dávce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 sledováním BIS podáním remifentanilu prokázáno nebylo. Byl ale prokázán mírný vliv na hodnocení poporodní adaptace novorozence v první minutě. V minutě páté byly výsledky již srovnatelné s kontrolní skupinou. Z tohoto hlediska se zdá, že vliv remifentanilu na poporodní adaptaci novorozence dávce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nemá zásadní klinický význam.

Při hodnocení vlivu genového polymorfismu placentárního přenašečového systému glykoproteinu P jsme prokázali, že v případě polymorfismu genu OPRM1 se ukazuje lepší vliv na stabilizaci hemodynamických parametrů u homozygotů pro wild type alelu v porovnání s nosiči variantní alely. Stejně tak 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

Klíčová slova: opioidy, císařský řez, celková anestezie, remifentanil, poporodní adaptace novorozence, pooperační analgezie, genový polymorfismus, projekt OBAAMA-CZ

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. This national study is the first and the only detailed evidence of real difference in Czech anaesthesiology practice compared to other Western countries. The main differences consist of higher proportion of general anaesthesia during caesarean delivery and lower proportion of epidural analgesia in spontaneous labour. Also, the use of remifentanil is only sporadic in the Czech departments of obstetric anaesthesia despite its application has been already well described and published.

The second objective of the research was to demonstrate the stabilizing effect of remifentanil during induction of general anaesthesia on maternal hemodynamic parameters including its impact on postnatal adaptation of the newborns. At the same time the impacts of genetic polymorphism of μ -opioid receptor and transplacental P-glycoprotein on these parameters were explored. The study on a unique group of 151 parturients showed that bolus application of remifentanil at a dose of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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, we demonstrated that in the case of gene polymorphism OPRM1 shows better influence on stabilization of maternal hemodynamic parameters in homozygotes with the wild type allele compared to the carriers of the variant allele. Similarly the neonatal adaptation was worse in children of mothers homozygous for the wild allele of the gene OPRM1. For the polymorphism of an µ-opioid receptor we have shown significantly lower stabilizing effect of remifentanil on hemodynamic parameters in mothers having wild type allele of the gene ABCB1 in their genotype, while clinically worse postnatal adaptation of the newborns was observed in mothers carrying the variant allele.

Keywords: opioids, Caesarean delivery, general anaesthesia, remifentanil, neonatal effects, postoperative pain treatment , gene polymorphism, OBAAMA project

OBSAH

ABSTRAKT	4
SUMMARY	5
OBSAH	7
Seznam v textu použitých zkratek.....	9
1. CÍLE PRÁCE	10
2. ÚVOD	11
3. FARMAKOLOGIE OPIOIDŮ.....	13
3.1 Endogenní opioidy	17
4. OPIOIDY A TĚHOTENSTVÍ	18
4.1 Endogenní opioidy a těhotenství.....	21
5. OPIOIDY A LAKTACE	23
6. REMIFENTANIL.....	25
6.1 Farmakodynamika remifentanilu.....	25
6.2 Farmakokinetika remifentanilu.....	26
6.3 Terapeutická účinnost - užití remifentanilu při úvodu do celkové anestezie	27
6.4 Tolerance a dávkování remifentanilu	28
6.5 Přestup remifentanilu placentou.....	28
6.6 Obecné využití remifentanilu v porodnictví.....	29
7. ANESTEZIE U CÍSAŘSKÉHO ŘEZU.....	30
7.1 Celková anestezie u císařského řezu a opioidy	30
7.2 Neuroaxiální anestezie u císařského řezu a opioidy	31
7.3 Použití remifentanilu při úvodu do císařského řezu	32
8. POPORODNÍ ADAPTACE NOVOROZENCE A JEJÍ HODNOCENÍ.....	35
9. POOPERAČNÍ ANALGEZIE U CÍSAŘSKÉHO ŘEZU	38
9.1 Význam pooperační analgezie	38
9.2 Základní principy pooperační analgezie a její hodnocení	40
9.3 Systémově podané opioidy a pooperační analgezie u SC.....	42
9.4 Neuroaxiální analgezie a opioidy v pooperační analgezi	44
9.5 Opioidy v režimu PCA v pooperační analgezi.....	47
9.6 Význam multimodální analgezie ve vztahu k opioidům	47
10. UŽITÍ OPIOIDŮ V PORODNICTVÍ V ČESKÉ REPUBLICE	51
10.1 Úvod.....	51

10.2	Projekt OBAAMA-CZ	51
10.2.1	Cíle projektu.....	51
10.2.2	Metodika.....	52
10.2.3	Výsledky	53
10.2.3.1	Užití opioidů v rámci porodnické analgezie v ČR.....	54
10.2.3.2	Užití opioidů u císařského řezu v ČR.....	55
10.2.3.3	Užití opioidů v rámci managementu pooperační bolesti v ČR.....	57
10.2.4	Závěry projektu OBAAMA-CZ.....	58
11.	REMIFENTANIL A JEHO UŽITÍ PŘI ÚVODU DO CELKOVÉ ANESTEZIE.....	60
11.1	Úvod.....	60
11.2	Cíle práce, stanovení hypotéz.....	60
11.3	Metodika.....	62
11.4	Statistické metody	64
11.5	Vlastní výsledky.....	65
11.5.1	Charakteristika souboru.....	65
11.5.2	Hodnocení parametrů celkové anestezie	67
11.5.3	Hodnocení hemodynamických parametrů rodičky	70
11.5.4	Hodnocení poporodní adaptace novorozence	74
11.5.5	Hodnocení genového polymorfizmu	78
11.6	DISKUZE	81
11.7	Závěr	84
12.	SOUHRN.....	85
13.	LITERATURA.....	87
	PŘÍLOHA 1 - Seznam publikovaných článků se vztahem k tématu práce	100
	PŘÍLOHA 2 - Originální práce v časopisech s IF v plném znění.....	101

Seznam v textu použitých zkratk

ABR	acidobazická rovnováha
ACTH	adrenokortikotropní hormon
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	bispektrální index
CA	celková anestezie
CPAP	continuous positive airway pressure ventilation
FR	fyzilogický roztok
HEB	hematoencefalická bariéra
HELLP	syndrom Hemolysis – elevated liver enzymes – low platelets
KARIM	Klinika anestezologie, resuscitace a intenzivní medicíny
LIA	lokální infiltrační analgezie
LMWH	nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
MA	koncentrace léčiva v mateřské krvi
MDR	multidrug resistance
NAB	neuroaxiální blokáda
NPRS	numeric pain rating scale
OBAAMA	Obstetric Anesthesia and Analgesia Month Attributes
PCA	pacientem kontrolovaná analgezie
PCEA	pacientem kontrolovaná epidurální analgezie
pH	potential of hydrogen, vodíkový exponent
pCO ₂	parciální tlak oxidu uhličitého
pO ₂	parciální tlak kyslíku
POMC	proopiomelanokortin
RMF	remifentanil
SC	císařský řez
SOAP	Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology
SSLB	Společnost pro studium a léčbu bolesti
STH	somatotropní hormon
TAP	transversus abdominis plane block
TF	tepová frekvence
TK	krevní tlak
TK _S	systolický krevní tlak
TK _D	diastolický krevní tlak
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice

1. CÍLE PRÁCE

Tato práce se zaměřuje na problematiku aplikace opioidů u císařského řezu. Cílem teoretické části práce je podat celkový přehled možností užití opioidů, a to jak během celkové i regionální anestezie u císařského řezu, tak i v rámci následné pooperační analgezie, a vytvořit odpovídající kontext vlastního výzkumu, kterému je věnována druhá část textu.

Vlastní výzkum se soustřeďuje na 2 základní okruhy:

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

Práce se zabývá nejdříve obecným přehledem farmakologie opioidů včetně jejich vztahu k těhotenství a laktaci, se speciálním zaměřením na remifentanil. Ve své druhé části se pak práce již cíleně věnuje oboum výše uvedeným okruhům, u nichž je vždy nejdříve zpracován stručný kontext - rámec, do něhož jsou pak zasazena data vlastního výzkumu.

2. ÚVOD

Opioidy se standardně podávají během celkové a regionální anestezie k císařskému řezu a k zajištění pooperační analgezie. Problematika jejich podávání je oproti ostatním chirurgickým oborům specifická. Důvodem je lipofilie opioidů, která vede k jejich přestupu placentární bariérou před vybavením plodu. Opioidy svými nežádoucími účinky mohou negativně ovlivnit poporodní adaptaci novorozence. Lipofilní látky také snadno přecházejí do mateřského mléka, a tím může negativní vliv opioidů zasahovat až do období nastupující laktace a podílet se na problémech s kojením.

Aplikace opioidů je systémová nebo neuroaxiální, a to cestou epidurální nebo intrathékální. Při neuroaxiálním podávání se předpokládá přímý účinek opioidů na μ - opioidní receptory v míše, současně ale také nelze opominout jejich systémové vstřebávání, které je podstatné pro případné ovlivnění novorozence. Efekt epidurálně podaných opioidů závisí primárně na jejich liposolibilitě. Zatímco hydrofilní morfin proniká do likvoru k cílovým míšním receptorům a má převažující míšní efekt, lipofilní opioidy pronikají do likvoru minimálně a jejich efekt je především systémový [1, 2]. Jejich výsledná plazmatická koncentrace je nakonec stejná jako při systémovém podání, ale s pozvolnějším farmakokinetickým profilem, což nevede k významnému přestupu do oběhu plodu a ovlivnění jeho poporodní adaptace [3-5]. Naopak intravenózní podání opioidu během celkové anestezie je zatíženo díky liposolibilitě přímým transplacentárním přestupem a negativním ovlivněním poporodní adaptace novorozence. A tak hledání optimálního farmaka v indikaci před vybavením plodu zůstává stále předmětem zkoumání a hledání.

Císařský řez (SC) v celkové anestezii (CA) je i v dnešní době významně zatížen rizikem nedostatečné hloubky analgezie v době do vybavení plodu. Hlavním důvodem je, oproti jiným operačním výkonům, nepodání silných analgetik opioidní řady pro riziko časného útlumu dechu novorozence [6, 7].

Opioidy dobře pronikají placentou do oběhu plodu, kde mohou tlumivě ovlivnit dechové centrum, a výrazně tím zhoršit jeho poporodní adaptaci [8, 9]. U SC jsou proto opioidy dle současných doporučení podávány až po vybavení plodu a podvázání pupečníku. Průběh celkové anestezie je dále z obav útlumu novorozence komplikován i vynecháním jinak základní součásti anestezie - premedikace, jejímž hlavním cílem je potlačení stresové reakce a strachu před operačním výkonem. To vede k rozdílné hemodynamické situaci rodiček během úvodu do celkové anestezie. Zatímco u běžného chirurgického výkonu je začátek celkové anestezie provázen poklesem krevního tlaku a pulsů, tak u císařského řezu ve fázi do vybavení plodu (a podání plné anestezie včetně opioidů) se naopak v naprosté většině případů setkáváme s jejich výrazným vzestupem díky vyvolané stresové reakci matky [10].

Prokazatelně se nedostatečná hloubka anestezie (pacienti mají vzpomínku z doby anestezie) vyskytuje v necelém 1% případů, během celkové anestezie u SC pak ale tento výskyt stoupá až o polovinu. Nedostatečnost anestezie a zejména analgezie se však projevuje zejména vegetativní reakcí organismu na bolest a to především vzestupem krevního tlaku (TK) a tepové frekvence (TF) vlivem vyplavení stresových katecholaminů. U celkové anestezie u SC pak tato nedostatečnost dosahuje alarmujících 12 - 26%! [11]. Současný trend anestezie u SC jednoznačně preferuje použití regionální anestezie, celková anestezie tak bývá použita převážně v emergentních situacích, kdy již v tu chvíli přítomná stresová reakce matky na porodní komplikaci je vlivem případné nedostatečné anestezie matky dramaticky potencována [12]. Hlavním důvodem současné preference regionální anestezie u císařského řezu je zejména snížení rizika komplikací při zajištění dýchacích cest v rámci celkové anestezie [13].

Samostatnou, ale významnou kapitolou jsou těhotné s hypertenzí, chronickou či gestační, včetně preeklampsie. Již předoperačně většinou obtížně kontrolovaná hypertenze tak během první fáze SC sice přechodně, zato ale výrazně progreduje a významně tak zvyšuje intrakraniální tlak. V těchto případech jsou pacientky vystavovány vysokému riziku cévní mozkové příhody, která bezprostředně ohrožuje pacientky na životě, a která stále dominuje jako nejčastější příčina úmrtí rodiček s preeklampií. Ve světovém měřítku se preeklampsie podílí na 10 - 15% mateřské mortality [14]. Výrazný vzestup TK a TF u těchto pacientek má za následek i výskyt maligních arytmií (při výrazně zvýšené spotřebě O₂ myokardem), rozvoj plicního edému a především pokles uteroplacentárního průtoku s přímým ohrožením plodu akutní hypoxií [15]. Díky již předoperačně přítomné hypertenzi nelze u této skupiny rodiček navíc použít ani jediné, pro novorozence bezpečné, silné analgetikum/anestetikum - ketamin, který má vlastní sympatikomimetické účinky včetně zvýšení krevního, a hlavně intrakraniálního tlaku.

Je bohužel málo možností, jak bez zvýšeného rizika útlumu novorozence stresovou reakci matky na intubaci a následnou laparotomii lépe kontrolovat. Ideálním řešením je použití ultrakrátkých analgetik a anestetik, která by měla být eliminována z oběhu plodu do jeho vybavení z dělohy. Významnou úlohu by mohl sehrát remifentanil, agonista μ - receptorů s rychlým nástupem a ultrakrátkým trváním účinku (biologický poločas 3 - 10 min). Jeho hlavní výhodou, vedle rychlého nástupu účinku, je i rychlá, orgánově nezávislá eliminace. Remifentanil je odbouráván primárně cestou nespecifických esteráz v plazmě. Rychlá metabolizace remifentanilu určuje jeho výsadní postavení mezi opioidy pro užití v porodnické anestezii a analgezi. Tento fakt již potvrzuje několik studií zabývajících se podáváním remifentanilu při úvodu do císařského řezu v rámci celkové anestezie [16-23].

3. FARMAKOLOGIE OPIOIDŮ

Opioidy patří mezi základní analgetika, která se užívají během anestezie a k léčbě akutní pooperační bolesti. Jejich analgetický účinek je zprostředkován působením na opioidní receptory μ , κ , δ a podle stimulace nebo blokády příslušných receptorů se dělí na čisté agonisty, parciální agonisty, antagonisty a smíšené agonisty - antagonisty (Tabulka 1). V rámci anestezie a pooperační analgezie se používají zejména opioidy ze skupiny agonistů. Smíšené agonisté – antagonisté jsou v klinické praxi zastoupeni nalbufinem, který se u nás teprve postupně prosazuje jako součást managementu léčby pooperační bolesti.

Tabulka 1. Rozdělení opioidů ve vztahu k opioidním receptorům (dle Kršiak 2012 [24], upraveno)

		Receptory		
		μ	δ	κ
Účinky		Analgezie. Útlum dechu. Inhibice GIT. Sedace. Euforie.	Analgezie. Útlum dechu. Zácpa.	Analgezie. Sedace. Dysforie.
Agonisté	Slabé opioidy: tramadol, kodein	+	0/+	0/+
	Silné opioidy: sufentanil, fentanyl, alfentanil, remifentanil, morfin, diamorfin, pirtramid, pethidin, oxycodon, hydromorfon,	+++	0/+	0/+
Antagonisté	naloxon	–		
Smíšené agonisté- antagonisté	pentazocin butorfanol nalbuphin	–	+	++
Parciální agonisté	buprenorfin	+++	+	–

Analgezie je zprostředkována především stimulací μ -receptorů spinálně a supraspinálně. Je prokázána také přítomnost opioidních receptorů na periferních zakončeních C-vláken, což vysvětluje analgetický účinek morfinu aplikovaného intraartikulárně. Existují i několik podtypů těchto receptorů - μ_1/μ_2 , κ_1/κ_3 , δ_1/δ_3 . Různorodost receptorů a rozdílnost působení opioidů na ně jsou hlavními příčinami značných individuálních rozdílů v účinnosti a snášenlivosti jednotlivých opioidů a potřeby jejich rotace v algeziologii. Opioidní receptory patří do skupiny membránových receptorů spřažených s G-proteiny. Prostřednictvím G proteinu tlumí opioidy adenylátcyklázu a následně dochází k intracelulárnímu poklesu cAMP. G-regulační protein dále ovlivňuje i iontové kanály. Na presynaptických nervových zakončeních je stimulací receptoru vyvolána inhibice vstupu vápníku napětově závislými vápníkovými kanály, důsledkem je pak snížené uvolňování neurotransmiterů acetylcholinu, noradrenalinu, serotoninu, substance P a glutamátu do synapse. Na postsynaptickém neuronu je zvýšením propustnosti pro draslík vyvolána hyperpolarizace neuronu a tím inhibice přenosu vzruchu [25, 26]. Výjimečné postavení mezi opioidy má tramadol, který kromě účinku na opioidní receptory působí také inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Tím se řadí na pomezí mezi opioidy a antidepresiva [24].

Současně s užíváním opioidů je nutné znát jejich ostatní účinky na organismus a jejich vliv na jednotlivé systémy [24, 27]:

- Centrální nervový systém: tlumí vnímání bolesti, emocionální zklidnění, psychomotorický útlum, zmatenost, euforie, dysforie i halucinace
- Dýchací systém: útlum dýchacího centra (tlumí citlivost respiračního centra pro CO_2), bronchokonstrikce
- Kardiovaskulární systém: snížení žilního návratu a hypotenze, bradykardie
- Gastrointestinální trakt: obstipace (útlum peristaltiky, zvýšení svalového tonu, zahuštění obsahu střev), zesílení kontrakce sfinkterů, zpomalení vyprazdňování žaludku, suchost v dutině ústní)
- Urogenitální trakt: močová retence
- Ostatní: uvolnění histaminu (pruritus, kožní exantém, bronchokonstrikce), pocení

V μ -opioidním receptoru bylo s rozvojem genetiky identifikováno mnoho polymorfizmů. To je podstatou individuální variability odpovědi a různé míry tolerance na léčbu opioidy v klinické praxi. Funkční význam je popisován zejména u jednonukleotidového polymorfizmu 118AG, kde přítomnost 1 nebo 2 variantních alel genu vede ke snížení klinické účinnosti podávaných opioidů. Tento gen bývá také nazýván OPRM1. Alela G118 představuje substituci aminokyseliny asparaginu za aspartát na

pozici 40 [28-31]. Na základě tohoto objevu bylo provedeno několik klinických studií. Jedna z nich se zabývala senzitivitou bolesti se závěrem přítomnosti vyšší citlivosti na elektricky, mechanicky a chemicky stimulovanou bolest u nositelů alely 118G a také byla zjištěna snížená analgetická odpověď na terapii morfinem v rámci pooperační analgezie [32]. Byla publikována i studie, která prokázala zcela opačný efekt. V průběhu porodu pacientky homozygotní v alele 118G vyžadovaly epidurální podání sufentanilu v delších časových intervalech a v nižších dávkách. Tento jev je možné vysvětlit i hormonálními změnami během porodu [33].

Orální biologická dostupnost většiny opioidů je malá s výjimkou tramadolu, kodeinu a oxykodonu. V anestezii tato vlastnost nemá výrazný klinický dopad, jelikož jsou opioidy podávány cestou parenterální. Většina opioidů je metabolizována v játrech a rozhodujícím faktorem pro jejich metabolismus je průtok krve játry a jejich funkční stav. Velmi významný pro kliniku je geneticky podmíněný polymorfismus enzymů v cytochromech (CYP 2D6, CYP 3A4, uridinfosfát glukoronosyltransferaza), který je zodpovědný za variabilní účinky opioidů. Eliminace opioidů se děje cestou metabolickou v játrech tvorbou inaktivních metabolitů nebo exkrecí ledvinami. Při onemocnění jater nebo ledvin tak může být snížena eliminace opioidů a zvýšena jejich toxicita.

V současné době se používají pro anesteziologické účely a léčbu pooperační bolesti nejčastěji tyto opioidy: morfin, sufentanil, fentanyl, alfentanil, remifentanil, piritramid, tramadol a nalbufin. V zahraničí je navíc dostupný i hydromorfon a diamorfin.

Morfin je klasický a stále nejrozšířenější a nejlevnější představitel čistých agonistů. Chemicky se jedná o (5 α ,6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorfinan-3,6-diol. Nízká cena a největší klinické zkušenosti určují jeho rozšířené používání v tlumení bolesti. Na rozdíl od ostatních opioidů je hydrofilní a to vede k jeho relativně pomalému nástupu účinku nezávisle na cestě aplikace. Z nežádoucích účinků je třeba zmínit pozdní dechovou depresi po subarachnoidálním podání a častější výskyt pruritu. Morfin ve vyšších dávkách ovlivňuje i κ a δ receptory [11].

Fentanyl je chemicky příbuzný pethidinu (phenylethyl - propiony - anilinopiperidin) a vyznačuje se výraznou lipofilií. Klinicky je používán jako sufentanil.

Sufentanil je vysoce účinný thienylový derivát fentanylu, nejsilnější analgetikum používané v klinické praxi. Je výrazně lipofilnější než fentanyl a má také silnější vazbu na opioidní receptory při menší nespécifické vazbě na mozkovou tkáň. Je vysoce ionizován a velmi vázán na plazmatické bílkoviny. Klinicky je používán standardně jako součást celkové a regionální anestezie a k tlumení pooperační bolesti.

Alfentanil je tetrazolový derivát fentanylu s kratší dobou účinku, což je podmíněno menším distribučním objemem. Je používán ke krátkým, zejména ambulantním výkonům v celkové anestezii.

Remifentanil (4-anilinopiperidinový derivát fentanylu) má velmi rychlý nástup účinku a krátké trvání. Tyto vlastnosti ho určují k použití u krátkých celkových anestézií, především v ambulantní sféře, u kojících, v porodnictví a k léčbě bolesti v systému pacientem kontrolované anestezie (podrobně bude popsán v kapitole 5).

Nalbupin (N-cyklobutylmethyl-4,5 α -epoxymorfinon-3,6 α -14 triol) patří mezi smíšené agonisty κ a δ - receptorů a antagonisty receptorů μ . Díky této vlastnosti má specifické postavení v periporodní a pooperační analgezií. Jeho nevýhodou mohou být stavy dysforie.

Pethidin (ethyl 1-methyl-4-fenylpiperidin-4-karboxylát) byl v minulosti analgetikem volby u pooperační bolesti a součástí premedikace. V porodnictví se pro svůj příznivý vliv na děložní hrdlo používal běžně i během porodu. Dnes je již jeho podávání považováno za obsoletní z důvodu krátké doby trvání analgetického účinku (2 hodiny) a tvorby toxického metabolitu norpethidinu, který způsobuje křečové stavy. U novorozenců se podílí na dechové depresi, potlačuje sací reflex a může mít negativní vliv na poporodní adaptaci.

Piritramid (1-(3,3-difenyl-kyanpropyl)-4-(1-piperidyl)piperidin-4-karboxamid) se v současnosti používá především v rámci řešení pooperační bolesti a plně nahradil dřívější pethidin. Nejčastěji je podáván subkutánně ve formě bolusů.

Diamorfin (3,6-diacetylmorfin, heroin) se běžně užívá v porodnické neuroaxiální (epidurální, intrathékální) analgezií ve Velké Británii k řešení periporodní analgezie a pooperační bolesti po císařském řezu [34, 35]. Je rychle metabolizován na 6-monoacetylmorfin, který více lipofilní než morfin, proto se vyznačuje rychlejším nástupem účinku. Ve srovnání s morfinem navozuje také větší euforii a je pozorován menší výskyt nauzey a zvracení [11]. V České republice (ČR) není registrován.

Hydromorfon (4,5-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorfinan-6-on) je svou lipofilií podobný spíše morfinu než fentanylu, proto není svou rychlostí nástupu účinku ideálním opioidem pro periporodní analgezií a v této oblasti je ještě zapotřebí dalších studií [11]. Jeho praktické využití v porodnické anestezii je popisováno v rámci pooperační epidurální analgezie po císařském řezu. Ve srovnání s morfinem má rychlejší nástup účinku a kratší dobu trvání, celkově je ale prakticky srovnatelný s morfinem [36]. V České republice je hydromorfon dostupný pouze ve formě retardovaných tablet k léčbě chronické bolesti. Klinické srovnání uvedených opioidů (dostupných v ČR) vzhledem k morfinu uvádí Tabulka 2.

Tabulka 2. Analgetická potence a trvání účinku opioidů po i.v. bolusovém podání [27]

Opioid	Analgetická potence	Nástup maximálního účinku (min)	Minimální trvání účinku (min)	Relativní trvání účinku (min)
Morfin	1	30	90	200 - 250
Alfentanil	30 - 40	1	11	30 - 60
Remifentanil	125	1,5 - 2	10	20
Fentanyl	125	5 - 8	20 - 30	60 - 120
Sufentanil	1000	2 - 4	30	100 - 150

3.1 Endogenní opioidy

V roce 1973 byla Snyderem a Tereniusem prokázána existence endogenních opioidů, mezi které patří enkefaliny, endorfiny a dynorfiny [37]. Mezi jejich prekurzorové molekuly patří proopiomelanokortin (POMC), proenkefalin A a B a prodynorfin. Aktivaci POMC systému je možno pozorovat při psychickém a tělesném stresu, při bolestech a při vypjatých psychických stavech. POMC je společným prekurzorem také pro ACTH (adrenokortikotropní hormon), což potvrzuje společnou aktivaci stresové reakce a vnitřní analgezie pomocí endogenních opioidů. Endorfiny se nacházejí především v periaquedukálním traktu a nejvíce ovlivňují μ - receptory (zejména β - endorfiny). Enkefaliny, které působí zejména na δ - receptory mají své místo v bazálních gangliích a limbickém systému. Dynorfiny byly prokázány v substantia nigra a v zadním laloku hypofýzy a hlavním místem jejich působení jsou receptory κ . Všechny endogenní opioidy se dále vážou v menší míře na ostatní typy opioidních receptorů. Tento systém má svůj specifický význam především v periporodní době (viz kapitola Opioidy a těhotenství). Systémová aplikace endogenních opioidů je neúčinná, protože neprocházejí hematoencefalickou bariérou [37].

4. OPIOIDY A TĚHOTENSTVÍ

Užití opioidů v těhotenství se vztahuje ke střední a silné bolesti nezvládnutelné neopioidními analgetiky nebo se podávají během nezbytných chirurgických zákroků a při následné pooperační analgezií. Při parenterálním podání je třeba těhotnou monitorovat a vyhnout se nežádoucím účinkům jako jsou bradykardie, hypotenze či dechová deprese. Zejména hemodynamická nestabilita ovlivňuje negativně placentární perfuzi a může způsobit hypoxii plodu. Opioidy jsou silně lipofilní a procházejí placentou. Obecně ale lze považovat jejich krátkodobé podávání za bezpečné během celého těhotenství s výjimkou opioidů s delším poločasem v období těsně před porodem, kdy jejich účinek může přesáhnout do období již po porodu plodu a ovlivnit tak jeho poporodní adaptaci.

Při dlouhodobém podávání opioidů u těhotné se vystavujeme riziku syndromu z odnětí nejen u matky, ale i u novorozence. Navíc je plod ohrožen v průběhu těhotenství celou řadou komplikací. Jedná se zejména o intrauterinní růstovou retardaci (IUGR) v důsledku možné malnutrice matky a placentární insuficience a riziko předčasného porodu. Také se uvádí, že zejména novorozenci drogově závislých matek mají vyšší výskyt vrozených vývojových vad [38, 39].

Charakteristický komplex příznaků u novorozence se označuje jako novorozenecký abstinční syndrom (NAS) a vyskytuje se u 50 - 90% dětí matek užívajících v těhotenství dlouhodobě opioidy. Porod je třeba směřovat na specializované pracoviště, kde je důležitý individuální multidisciplinární přístup zahrnující spolupráci anesteziologa (algeziologa), porodníka a neonatologa. Základem terapie novorozence jsou režimová opatření, monitorace a v případě potřeby podání vodného roztoku morfinu nebo fenobarbitalu [40].

Při léčebném podávání opioidů v graviditě je nutné brát do úvahy přestup farmak přes placentární bariéru a jejich vliv na plod, v době periporodní je nejdůležitější potenciální vliv na poporodní adaptaci novorozence. Podkladem pro výběr vhodného farmaka jsou základní postuláty perinatální farmakologie [41]:

- Liposolubilita látky: liposolubilní substance (opioidy) procházejí snadno přes placentu
- pH vnitřního prostředí: změny pH během porodu (respirační alkalóza při hyperventilaci), z kyselého prostředí matky přechází do plodu více kyselin, ze zásaditého naopak více bazí (opioidy)
- Vazba na proteiny: například hypoproteinémie u preeklampsie a eklampsie (zvýšený podíl volného léčiva), sufentanil má vysokou vazbu na proteiny matky, nižší na proteiny plodu (u novorozence je prodloužený biologický poločas sufentanilu)

- Molekulární hmotnost: látky s molekulární hmotností do 600D (daltonů) procházejí placentou, nad 1000 D neprocházejí
- Uteroplacentární jednotka: nejrychleji procházejí látky skrz placentu během 1. a 3. trimestru, kdy je trofoblast ztenčen, 2. trimestr nejpomalejší přestup.
- Nezralost hepatálních mikrozomálních enzymů plodu: ve fetálním období je jaterní enzymová aktivita o 50-70% nižší než u dospělých, po porodu prudce stoupá (i tak je ale výrazně prodloužený poločas), až od 4. týdne postnatálně jsou jaterní enzymy vyzrálé
- Renální funkce plodu: 7. - 10. den po porodu je dokončena přestavba renální perfuze
- Nezralost hematoencefalické bariéry plodu: není „tight junctions“ (těsná spojení) až do 1 roku života, proto i kojenci jsou velmi citliví na opioidy, opatrnosti je třeba zejména u podávání analgezie nezralým novorozencům (operační výkony pro vrozené vývojové vady).

V otázce placentárního přestupu farmak a zejména opioidů není rozhodujícím faktorem jen metabolismus opioidů, ale významnou roli hraje také schopnost léčiva prostupovat přes biologické membrány a aktivní transport látek. Ve farmakologické placentární bariéře se popisuje řada aktivních přenašečových systémů, přičemž prozatím je nejvíce poznaným aktivní efluxní přenašeč P-glykoprotein. P-glykoprotein je jako ATP-dependentní efluxní pumpa kódován genem MDR1 (multidrug resistance gene 1), který je lokalizován na dlouhém raménku chromozómu 7q21-21.1. Celkem bylo popsáno okolo 50 různých bodových polymorfizmů tohoto genu [42, 43]. Mezi substráty glykoproteinu P patří také opioidy. Aktivita transportních proteinů a její genetická regulace tak rovněž ovlivňuje farmakokinetiku a distribuci opioidů. Gen MDR1 je v české populaci vysoce polymorfní [44]. Přibližně 25% populace je homozygotní pro genotyp 3435CC v genu MDR1 vedoucí k parciálnímu deficitu přenašeče glykoproteinu P. U této části populace můžeme tedy v případě uvažovaného remifentanilu očekávat vyšší prostup léčiva do fetálního oběhu, protože se jedná o látku dobře prostupující biologickými membránami. Nižší aktivita efluxního transportu glykoproteinem P může být tedy limitujícím faktorem funkce placentární bariéry. Kromě placentárních buněk se P-glykoprotein vyskytuje také v ostatních epiteliálních buňkách orgánů, které se podílejí na absorpci a distribuci látek, např. enterocyty, buňky hematoencefalické a testikulární bariéry ve tkáních s čistě exkretční funkcí, jako je kanalikulární membrána hepatocytů a renální proximální tubulus.

Další vliv na míru ovlivnění plodu při podávání opioidů může mít i polymorfismus μ -receptoru, který ovlivňuje následně farmakodynamiku opioidu. Hladina léčiva a senzitivita μ -receptoru jsou tak hlavními faktory klinického stavu novorozence.

Použití opioidů v těhotenství je vedeno s ohledem na možnou teratogenitu a fetotoxicitu a je třeba brát v úvahu i vliv farmak na poporodní adaptaci novorozence a kojence. Právními podklady jsou vypracované kategorizace léků dle FDA (Tabulka 3, Food and Drug Administration - USA), Rote Liste (Německo), UKMiCentral (Velká Británie) či ADEC (Australian Evaluation Drug Committee). V České republice je závazný Souhrn údajů o přípravku (SPC).

Tabulka 3. Kategorizace léčiv pro užití v těhotenství podle FDA [45]

A	Kontrolované studie u žen neprokázaly riziko pro plod v 1. trimestru (a není známo riziko ani v dalších trimestrech), poškození plodu se jeví jako nepravděpodobné.
B	Studie na zvířatech neprokázaly riziko pro plod, ale nejsou kontrolované studie u těhotných žen nebo studie na zvířatech ukázaly nepříznivý účinek, který nebyl potvrzen v kontrolovaných studiích u žen v 1. trimestru (a není známo ani riziko v dalších trimestrech).
C	Studie na zvířatech ukázaly nepříznivý účinek na plod (teratogenní nebo embryocidní nebo jiný) a nejsou kontrolované studie u žen nebo studie na ženách i zvířatech nejsou dostupné. Lék smí být podán jen tehdy, když potenciální prospěch převažuje nad potenciálním rizikem pro plod.
D	Existuje pozitivní evidence fetálního rizika u člověka, ale prospěch těhotné ženy činí jeho užití přijatelným i přes riziko pro plod (např, pokud je lék nutný v život zachraňujících situacích nebo u vážných chorob, kde je bezpečnější lék neúčinný).
X	Studie na zvířatech nebo lidech ukázaly fetální abnormality nebo jsou u člověka evidovány zkušenosti fetálního rizika nebo obojí a užití léku nepřináší těhotné významný prospěch. Lék je kontraindikován u žen, které jsou nebo mohou být těhotné.

Díky lipofilii a snadnému přestupu většiny opioidů přes placentární bariéru zůstává stále předmětem studií výběr vhodného opioidu v periporodní době před vaginálním porodem plodu nebo před vybavením novorozence v rámci císařského řezu.

Pethidin byl dříve spolu s morfinem nejrozšířenějším opioidem k řešení pooperační analgezie a v porodnictví se běžně používal pro svůj příznivý vliv na dilataci děložního hrdla. Spolu s promethazinem a chlorpromazinem tvoří tzv. lytickou směs, která se ještě i v současnosti podává v celé řadě porodnických zařízení i přes jeho negativní vedlejší účinky. Nepříznivý vliv na novorozence zahrnuje změny srdeční frekvence přímým kardiodepresivním účinkem, snížené Apgar skóre pro zpožděný nástup spontánní ventilace (deprese dechového centra), snížené pH a vzestup pCO₂ (deprese dechového centra matky), změny neurologických testů až 3 dny po porodu a změny EEG až 4 dny po podání (centrální útlum). U matky může způsobit norpethidin svým centrálním excitačním účinkem křeče, třes a myoklony. Doba jeho účinku je pouze 2 hodiny. Při porodu dosahují koncentrace v pupečnickové krvi hodnot 70 - 90% odpovídajících mateřských koncentrací, ale v některých případech (nižší pH krve plodu) mohou být hodnoty i vyšší. U novorozence je pethidin metabolizován N-demetylací na norpethidin a dále hydrolyzován na kyselinu norpethidinovou, ale tato biotransformace je pomalá. Stejně jako u morfinu, i u pethidinu byla zjištěna výrazná interindividuální variabilita základních farmakokinetických parametrů. Biologický poločas norpethidinu u novorozence dosahuje až 30 - 80 hodin, oproti 8 - 16 hodinám u dospělého [11].

V periporodní době je v dnešní době nejčastěji podávaným opioidem sufentanil a fentanyl v rámci epidurální analgezie. Negativní vliv podané epidurální analgezie při dodržení doporučených dávkovacích schémat na novorozeneckou poporodní adaptaci byl opakovaně vyvrácen [46], stejně tak nejnovější metaanalýza Cochranovy databáze nenachází zhoršení v kterémkoli parametru průběhu porodu ve vztahu k zahájení epidurální analgezie [47]. Pokud nelze aplikovat neuroaxiální blokády, je možné z opioidů v tomto období systémově podat pouze remifentanil a nalbufin, nejlépe systémem pacientem kontrolované analgezie (PCA) [11, 48].

4.1 Endogenní opiody a těhotenství

Koncentrace β - endorfinu v mateřské plazmě se během těhotenství mění. V průběhu gravidity je nižší a teprve těsně před porodem a při porodu dochází v důsledku stresové reakce k silné hypofyzární sekreci endogenních opioidů a zvýšení prahu bolesti. Nejvyšší hodnoty β - endorfinu byly registrovány ve druhé době porodní a k jejich významnému poklesu dochází bezprostředně po porodu. Bylo prokázáno, že endogenní opiody potlačují sekreci oxytocinu. To nabízí hypotézu, že

nadměrný porodní stres vede nepřímo k oslabování děložních kontrakcí a k prodloužení porodu, a podporuje kladný význam periporodní analgezie.

Porodní zátěž způsobuje zvýšení hladiny β -endorfinu nejen v krvi rodičky, ale také u plodu. Maternofetální přestup se díky velikosti molekuly považuje za nepravděpodobný. Hodnoty β -endorfinu v pupečnickové krvi se liší při různých způsobech porodu, ale společným znakem zůstává fakt, že k silné aktivaci POMC systému vede fetální distres. Je známo, že u předčasně narozených dětí nezávisle na způsobu vedení porodu (spontánní versus operační vedení) je koncentrace β - endorfinu v pupečnickové krvi mnohem vyšší než u zralých novorozenců [49, 50].

5. OPIOIDY A LAKTACE

Opioidy, stejně jako ostatní farmaka, mohou mít negativní vliv na tvorbu mléka a nežádoucí účinky na kojence. Důvodem je jejich přestup do mateřského mléka v různém množství, které je obecně dáno velikostí molekuly daného léku a jeho fyzikálně - chemickým vlastnostmi. Dalším faktorem jsou odlišné chemické vlastnosti kolostra a mateřského mléka [51]. Výběr analgetika pro potřeby řešení pooperační bolesti po císařském řezu (viz kapitola 8) by měl být vždy nastaven v souvislosti s fází laktace.

Kolostrum se tvoří 1. až 2. den, má převahu proteinů, pH 7,4 a snadno do něho přestupují látky kyselé povahy (nesteroidní analgetika - antiflogistika, NSAID).

Mateřské mléko vzniká od 3. dne, má převahu tuků, pH 7,0 a snadno přestupují látky zásadité a liposolubilní (opioidy). Míru přechodu léku do mateřského mléka (MM) udává milk plasma ratio M/P (poměr koncentrací léku v mléce a plazmě matky). Dle hodnot M/P rozlišujeme:

1. do 0,5 kyselá látka - málo přestupují do mateřského mléka: nesteroidní antiflogistika
2. nad 0,7 zásadité látky - snadný přestup do mateřského mléka opioidy, paracetamol

Složení mléka se v prvních dnech mění a vzájemný poměr tuků a proteinů určuje přestup analgetik i opioidů, který je stále předmětem otázek a potřeby dalších studií.

Nejvíce zkušeností a dat je v literatuře popsáno v souvislosti s podáváním morfinu. Dle American Academy of Pediatrics (2001) nejsou hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky při jeho aplikaci v období kojení. Také hladiny morfinu a jeho metabolitu morfin-6-glukuronidu v kolostru byly velmi nízké v rámci PCA u pooperační analgezie po císařském řezu [52].

Naopak je popsáno nebezpečí podávání kodeinu během laktace. V populaci se vyskytuje skupina obyvatel s genetickou vadou cytochromu P450 2D6 a UGT 2B7 (označují se jako „ultrarapid metabolizers“, jejich výskyt v populaci je 1-29%), která je zodpovědná za zvýšené množství morfinu vzniklého metabolizací kodeinu. Tím je kojenec vystaven toxickým dávkám a riziku život ohrožujícímu dechovému útlumu se somnolencí. Při podezření na tyto případy je nutné stanovit koncentraci morfinu v krvi matky i kojence (bezpečná hladina do 10 - 12 ng/l) a v mléce [53]. Kodein je používán samotný jako antitusikum a je součástí běžně užívaných kombinovaných analgetik s paracetamolem, tím tak může dojít snadno k nežádoucí události.

Při nekomplikovaném pooperačním průběhu je tedy rozhodující pro výběr analgetik v pooperačním období v den operace přestup analgetik do kolostra, dále už je třeba brát v úvahu nastupující laktaci a

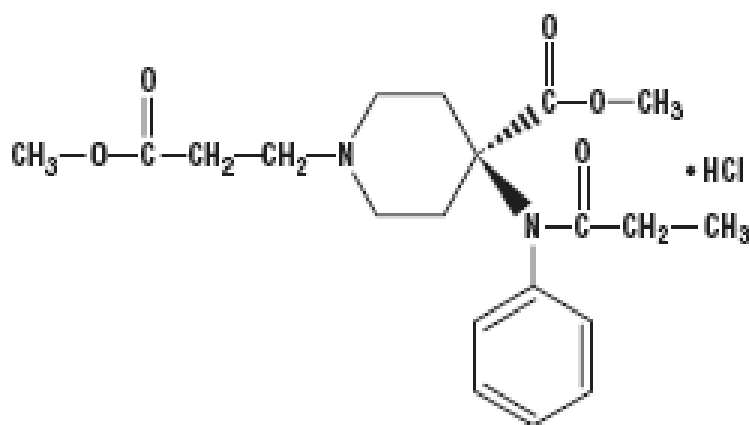
poločas užívaných opioidů. Důležité je z hlediska farmakokinetiky zabránit zejména kumulaci opioidů v závislosti na jejich kontext senzitivním poločasu. Problematika je podrobně zpracována v kapitole pooperační analgezie.

V případě léku kontraindikovaného v laktaci je nutné přerušení kojení v závislosti na vlastnostech podávaného léku (lipofilie, biologický poločas a přestup léku do mateřského mléka) na 24 - 72 hodin. Omezení množství léku, které dostane kojeneček v mateřském mléku lze docílit i tím, že matka asi 3 hodiny po podání léku nekojí a mateřské mléko odstříká a zlikviduje.

6. REMIFENTANIL

Remifentanil řadíme mezi čisté ultrakrátké μ - opioidní agonisty. Užívá se jako analgetikum při úvodu a vedení celkové anestezie. Podává se bolusově nebo v kontinuální infuzi s předvídatelným zotavením a příznivým tolerančním profilem. Chemicky se jedná o 4-anilinopiperidinový derivát fentanylu. Oproti jiným opioidům se liší strukturální zvláštností. Je to methylester kyseliny propionové jako substituent na dusíku piperidinu (Obrázek 1). Tato esterická vazba je přístupná hydrolýze nespecifickými esterázami v krvi a v tkáních, takže je remifentanil velmi rychle odbouráván na inaktivní metabolity. To také zabraňuje akumulaci po prodlouženém podávání nebo po užití vysokých dávek [54, 55].

Obrázek 1. Strukturální vzorec remifentanilu



6.1 Farmakodynamika remifentanilu

Selektivita remifentanilu k μ - opioidním receptorům je zodpovědná za jeho klinický účinek a tím je zejména analgezie, respirační deprese, supresivní vliv na hemodynamiku, útlum centrální nervové soustavy a interakce s hypnotiky. Tyto účinky jsou plně inhibovány čistým antagonistou μ - opioidních receptorů naloxonem [56-58]. Primární metabolit GR 90291 prokazuje oproti remifentanilu limitovanou farmakologickou aktivitu [59, 60]. Remifentanil má rychlý nástup účinku a krátkou dobu trvání [58, 59, 61-63]. Doba trvání účinku remifentanilu je 3-5 minut [63]. Vrchol analgetického efektu je po bolusovém podání během 1-3 minut [61, 64].

Remifentanil ukazuje typický opioidy indukovaný efekt na hemodynamiku, jako je pokles krevního tlaku a tepové frekvence u dospělých jedinců [65] a na animálních modelech [58, 59, 66]. Například u šesti dospělých dobrovolníků bolusová dávka 2-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ během celkové anestezie signifikantně snižuje systolický TK (o 25-40%), diastolický TK (o 27-39%), a srdeční frekvenci (o 25-31%) po 5 minutách od podání dávky [65]. Tento hemodynamický efekt neměl souvislost se zvýšenou hladinou histaminu, jako v případě podání morfinu [67]. Remifentanil nemá klinicky relevantní efekt na nitrooční [68] a nitrolební tlak [69], proto je vhodný i v oční chirurgii a v neurochirurgii. Dále nemá žádný vliv na mozkovou cirkulaci [69].

V kombinaci s intravenózně aplikovaným propofolem má synergický kardiorespirační a hypnotický efekt, který se projevuje na hodnotách BIS [67, 70]. Efekt remifentanilu na biochemické markery stresové odpovědi je podobný jako u ostatních opioidů [71, 72].

6.2 Farmakokinetika remifentanilu

Farmakokinetické vlastnosti intravenózně aplikovaného remifentanilu byly zkoumány u pacientů všech věkových skupin [73, 74] podstupujících chirurgické výkony i u zdravých dobrovolníků [61, 62, 75, 76] včetně pacientů s renální [76, 77] a hepatální insuficiencí [75] [78]. Farmakokinetický profil remifentanilu je lineární a na dávce závislý [64], popisovaný dvou nebo třikompartmentovým modelem [61, 75-77, 79]. Látka je velmi rychle distribuována v těle a je v 70% vázána na bílkoviny (vazba remifentanilu je oproti jiným opioidů nižší) krevní plazmy a rychle proniká hematoencefalickou bariérou (HEB). Poločas navození rovnovážného stavu mezi krví a mozkem je asi 1 - 1,5 min. Na základě vysoké clearance remifentanilu a rychlého stanovení rovnováhy mezi krví a mozkem vedou změny rychlosti infuze pohotově k odpovídajícím změnám jeho účinku. Z toho vyplývá srovnatelná říditelnost účinku remifentanilu s volatilními inhlačními anestetiky [79]. Velmi rychle také prochází placentární bariérou a při rychlosti infuze 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ rodiče byl remifentanil u novorozence velmi rychle redistribuován a metabolizován a nebyl pozorován klinicky významný dopad na poporodní adaptaci novorozence [73]. Za metabolismus remifentanilu jsou odpovědné nespecifické krevní a tkáňové esterázy, které vedou N- dealkylací ke vzniku neaktivního metabolitu karboxylové kyseliny GR90291 [60, 79]. Více než 88% metabolitu je dále vyloučeno močí [61] a zbytek stolicí [80].

Ani těžké funkční poruchy jater neprodlužují délku účinku remifentanilu, protože inaktivace se děje nezávisle na funkci jater nespecifickými esterázami. Také ledvinová insuficience zůstává bez vlivu na farmakokinetiku. Dochází však ke kumulaci ledvinami vylučovaného hlavního metabolitu GR90291 a

vylučování je podstatně zpožděno (poločas se prodlužuje z normálních 1,5 hodiny na více než 26 hodin). U anestezie však nehraje tento účinek žádnou roli [74-77].

Kontext - senzitivní poločas (to je doba, během níž plazmatická koncentrace látky po přerušení kontinuální infuze poklesne na 50%) je u remifentanilu se 3 - 4 minutami nejkratší ze všech opioidů. Pro srovnání sufentanil má 34 minut, alfentanil 59 minut, fentanyl 263 minut [79]. Zároveň představuje výjimku oproti ostatním farmakům, u kterých se kontext - senzitivní poločas prodlužuje úměrně době trvání infuze. Tomu odpovídá skutečnost, že dávkování remifentanilu můžeme rychle přizpůsobit různým požadavkům a i po dlouhodobé infuzi jsou veškeré μ - receptorem zprostředkované účinky, včetně dechové deprese, stejně tak rychle ukončeny, jako po krátkodobém podání [61, 62, 64, 79, 81].

S přibývajícím věkem klesá u zdravých osob distribuční objem o 25% a clearance o 33%. Z těchto důvodů by se měly starším pacientů podávat nižší dávky remifentanilu [82]. Naproti tomu pohlaví nemá žádný vliv a nemusí se proto při dávkování brát v úvahu [82]. Při více než 30% nadváze se snižuje pro remifentanil centrální clearance, je menší distribuční objem v rovnovážném stavu a menší distribuční objem pro centrální kompartment. Jestliže dávkujeme remifentanil podle skutečně zjištěné tělesné hmotnosti, musíme počítat s prodloužením účinku. Proto by se mělo u těchto pacientů zvolit dávkování podle ideální tělesné hmotnosti [83]. To má svůj význam zejména v porodnictví, kdy je aktuální váha zatížena hmotností plodu, plodové vody, edémy a nárůstem hmotnosti během gravidity.

6.3 Terapeutická účinnost - užití remifentanilu při úvodu do celkové anestezie

Účinnost intravenózně podaného remifentanilu během úvodu a vedení celkové anestezie byla hodnocena v několika prospektivních, randomizovaných studiích. V kombinaci s volatilními nebo intravenózními hypnotiky zajišťuje efektivní analgezii a vegetativní stabilitu na intubaci a chirurgické stimuly během celkové anestezie. Několik randomizovaných, dvojitě zaslepených studií hodnotilo bolusové podání remifentanilu při úvodu do celkové anestezie [84-90]. Jako hlavní parametry hemodynamické stability byly hodnoceny střední arteriální tlak (MAP) a srdeční frekvence, dalším hodnotícím parametrem byla přijatelnost intubačních podmínek. Ty byly určeny jako slabé, dobré nebo výborné na podkladě relaxace čelisti, otevření hlasové štěrbin, reakce kašle a pohybu končetin během a po intubaci. Ve studiích, které se zabývaly velikostí bolusové dávky remifentanilu, bylo dokázáno, že lepší intubační podmínky jsou zajištěny po podání vyšší dávky ($\geq 2 \mu\text{g}/\text{kg}$) než po podání dávky nižší [86, 89-91]. Dokladem toho je jedna z větších studií (n=80), kde bylo prokázáno, že dávky

1, 2, 3 nebo 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ zajišťovaly přijatelné intubační podmínky v 35%, 75%, 100% a 95%, tedy signifikantně ($p \leq 0,05$) lepší ve skupině 3 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ než 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [90]. Spontánní dýchání bylo obnoveno 5 minut po úvodu do celkové anestezie [90]. Bolusové podání 0,25 - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ remifentanilu v kombinaci s thiopentalem 5-7 mg/kg zajišťovalo přijatelné intubační podmínky v $\geq 90\%$ s nesignifikantními rozdíly mezi jednotlivými skupinami [88]. V jiné studii ve srovnání s ostatními opioidy (alfentanil, fentanyl) byly intubační podmínky stejné jako ve skupině s remifentanilem [92].

6.4 Tolerance a dávkování remifentanilu

Na podkladě klinických studií byla zjištěna velmi dobrá tolerance remifentanilu jako součást úvodu [86, 93, 94] i vedení [94-104] celkové anestezie u dospělých i dětí podstupujících chirurgické výkony. Nežádoucí účinky, které se při aplikaci remifentanilu objevily, jsou typické pro všechny agonisty μ -opioidních receptorů a zahrnují: bradykardii v 2 - 12% [94, 96-98, 101, 103, 104], svalovou rigiditu v 0 - 8% [94, 95, 97, 98, 100], nauzeu v 12 - 47% a zvracení v 3 - 33% [94, 95, 97-100, 102], hypotenzi v 6 - 30% [94, 96-100] a třes v 6 - 26% [94, 95, 97, 99].

Nežádoucí účinky se při úvodu do celkové anestezie vyskytovaly prakticky ve stejné míře jako u ostatních opioidů, avšak například ve srovnání s fentanylem byl výskyt hypotenze u remifentanilu větší [105].

Intravenózní remifentanil je možné použít jako analgetikum při úvodu a vedení celkové anestezie u dospělých [106]. U dětí ve věku 1-12 let je doporučován pouze jako součást vedení celkové anestezie, k úvodu do anestezie není v této věkové skupině doporučován. Látka není určena pro epidurální ani pro intrathékální podání.

6.5 Přestup remifentanilu placentou

Pro případné ovlivnění novorozence určitou látkou je rozhodující jeho placentární přestup. Remifentanil stejně jako ostatní lipofilní opioidy prochází placentou. Placentárním přestupem remifentanilu se zabývala i studie [73], která na podkladě poměru koncentrace remifentanilu ve venózní pupečnickové krvi a koncentrace remifentanilu v mateřské arteriální krvi ($0,9 \pm 0,8$) jasně prokázala placentární přestup remifentanilu. Následný poměr koncentrace remifentanilu v arteriální pupečnickové krvi a koncentrace remifentanilu ve venózní pupečnickové krvi ($0,3 \pm 0,1$) podporuje hypotézu rychlého metabolismu a redistribuce v plodu. Za příznivé farmakokinetické vlastnosti je

zodpovědný již zmiňovaný krátký kontext senzitivní poločas, kdy i při variabilních dávkách a rychlostech infuzního podávání remifentanilu je jeho metabolizace velmi rychlá. Významná je zejména minimální extravaskulární akumulace remifentanilu, což je potenciálně přínosné pro plod i matku [81]. Za rychlý metabolismus u těhotné populace zodpovídá i téměř dvojnásobně vyšší clearance remifentanilu oproti netěhotné populaci (93,1 ml/min/kg versus 41,2 ml/min/kg). Za příčinu tohoto rozdílu se považuje větší objem krve, zvýšený srdeční výdej a renální perfuze - fyziologické změny spojené s těhotenstvím. Jiným důvodem může být změněný distribuční objem, nízká plazmatická koncentrace proteinů nebo zvýšení aktivity nescifických esteráz [61, 73].

6.6 Obecné využití remifentanilu v porodnictví

Pro svůj farmakologický profil se v současnosti nabízí remifentanil jako nejvhodnější opioid pro použití v porodnické analgezií a při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu. Zcela běžně se ve světě již remifentanil používá k systémové porodnické analgezií v režimu PCA (patient controlled analgesia) v případech, kde není možno podat neuroaxiální analgezií. Při dodržení doporučených dávkovacích schémat nebyl popisován významný vliv na kardiokotografické sledování plodu během porodu a poporodní adaptaci novorozence a žádné studie nepopisovaly nutnost podání naloxonu novorozenci [48, 107-113]. Z toho vyplývá, že remifentanil byl při dodržení doporučených dávek adekvátně metabolizován [114]. Zajímavé kazuistiky jsou popsány také s použitím remifentanilu jako analgezií před podáním regionálních blokad prováděných pacientkám, které mají fobii z bolesti při zavádění spinálních a epidurálních jehel [115, 116]. Nabízí se i použití remifentanilu jako suplementace analgezie při diskomfortu během regionální anestezie v čase do vybavení plodu [73]. Použití remifentanilu při úvodu do celkové anestezie je popsáno dále v textu.

7. ANESTEZIE U CÍSAŘSKÉHO ŘEZU

V současné době je celosvětově preferována u císařského řezu regionální anestezie. V některých případech je však stále celková anestezie metodou první volby.

Indikace celkové anestezie zahrnují především emergentní situace: prolaps pupečníku a těžká hypoxie plodu, obtížně korigovatelná hypovolémie matky, masivní krvácení, významná koagulopatie matky, časově nevhodná aplikace heparinu a LMWH, alergie na lokální anestetika, infekce v místě vpichu, sepse, neléčená bakteriémie, zvýšený intrakraniální tlak, nesouhlas rodičky s regionální blokádou.

7.1 Celková anestezie u císařského řezu a opioidy

Laryngoskopie a tracheální intubace jsou příčinou kardiovaskulárních změn během úvodu do celkové anestezie, které vedou k hypertenzi a tachykardii [117-119]. Tyto změny jsou potencované zejména u rodiček s hypertenzí, u kterých se výrazně zvyšuje systémový krevní tlak a střední tlak v plicnici [120, 121]. Do této skupiny ohrožených pacientek lze zařadit nejen rodičky s primární a gestační hypertenzí, preeklampsií, ale i případy emergentních císařských řezů (akutní hypoxie plodu, prolaps pupečníku), kdy se na vzestupu krevního tlaku podílí výrazná stresová reakce matky na danou situaci. V těchto případech může tracheální intubace způsobit přechodnou, avšak závažnou hypertenzi se zvýšením intrakraniálního tlaku a následnou mozkovou příhodou. Další komplikací může být výskyt maligních arytmií (při výrazně zvýšené spotřebě kyslíku myokardem) a srdeční selhání s rozvojem plicního edému, které se podílí na zvýšení morbidity a mortality matky i novorozence [122]. Podkladem těchto změn je nadměrné vyplavení katecholaminů a zesílení stresové reakce při nedostatečné analgezií při úvodu do CA. Současně dochází i ke snížení placentární perfuze následkem vazokonstrikce a k negativnímu vlivu na plod [123-126], který je ohrožen akutní hypoxií. Ke stabilizaci hemodynamické odpovědi a zabránění nadměrného vyplavení katecholaminů se standardně u běžných operací používají ještě před zahájením intubace opioidy, nejčastěji sufentanil a fentanyl. V porodnictví jsou vzhledem k delšímu poločasu kontraindikovány při úvodu do SC a za jediný vhodný opioid je v této indikaci v současnosti považován remifentanil [127-131].

Primární vliv na poporodní adaptaci novorozence má samozřejmě intrauterinní vývoj a stav plodu před císařským řezem, průběh porodu a způsob vybavení porodníky během SC. Vliv celkové anestezie však také není zanedbatelný, je ovlivněn především způsobem zajištění oxygenace matky během úvodu do celkové anestezie hemodynamickou stabilitou matky před vybavením plodu a volbou a

velikostí dávek podávaných farmak. Standardně je jako hypnotikum užíván thiopental v dávce do 5mg/kg, v případě jeho kontraindikací lze podat propofol 2-2,5mg/kg [10]. Obě látky jsou lipofilní a procházejí placentou, pokud je však dodrženo dávkování a není nutno v případě delšího vybavení plodu přidávat další bolusy, nedochází k výraznějšímu ovlivnění poporodní adaptace zralých novorozenců. V případech nezralých novorozenců (pod 35. gestační týden) však mohou i běžné indukční dávky způsobit kardiopulmonální depresi plodu [11]. Standardně užívaná svalová relaxancia (sukcinylcholinjodid, atrakurium, rocuronium) neprocházejí placentou

7.2 Neuroaxiální anestezie u císařského řezu a opioidy

V současné době nejen ve světě, ale i u nás dominuje užití neuroaxiální anestezie k císařskému řezu (Obrázek 2).

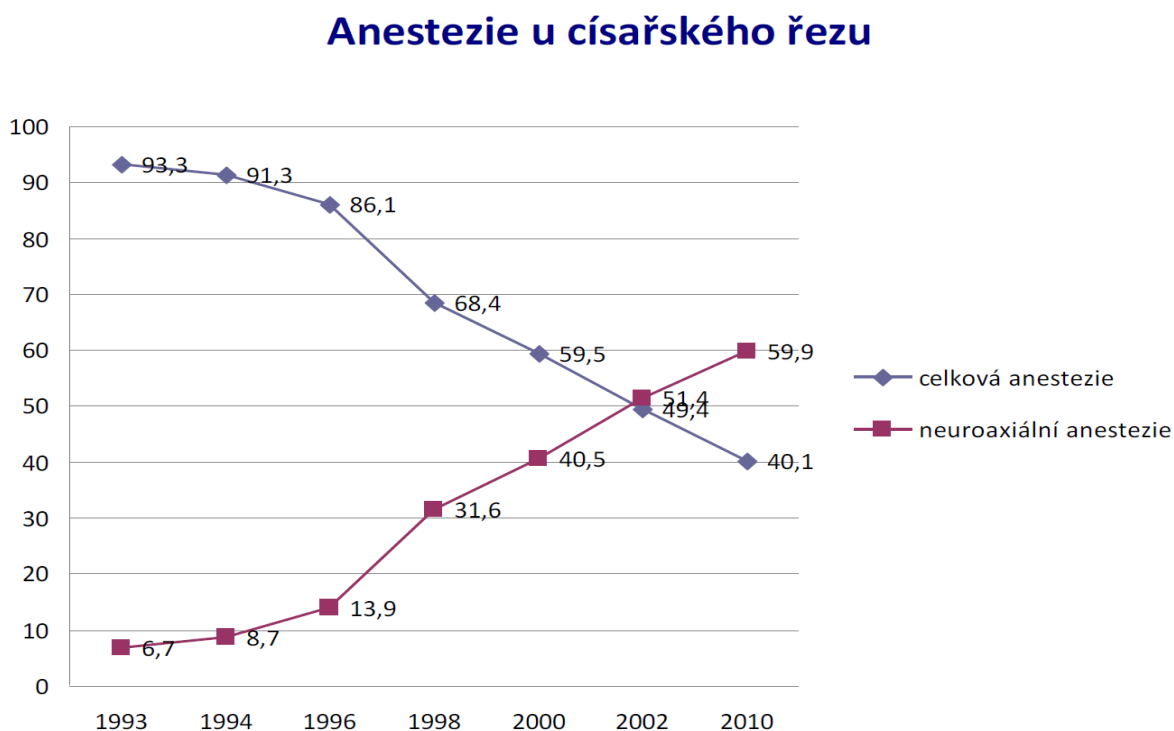
Výrazně vedoucí technikou je spinální (subarachnoidální) oproti epidurálnímu znecitlivění [132]. Hlavními důvody výrazné preference této techniky je její spolehlivost a především jednoduchost s nízkým výskytem komplikací způsobených vlastní punkcí. Kromě rychlejšího provedení a rychlejšího nástupu účinku blokády je další výhodou spinální anestezie nižší potřeba doplňující intravenózní peroperační analgezie i nižší riziko selhání blokády. Naopak výhodami epidurální anestezie jsou méně výrazný pokles krevního tlaku, možnost prodloužení blokády v případě komplikovaného výkonu a říditelnější pooperační analgezie použitím katetrové techniky [133].

Jako adjuvans k lokálnímu anestetiku u neuroaxiálních blokády je vždy přidáván opioid. V případě spinální anestezie je to purifikovaný morfin, který díky svému relativně dlouhému nástupu účinku (asi 60 min) nepotencuje analgezi k operačnímu výkonu, ale má své místo v tlumení pooperační bolesti. Sufentanil a fentanyl nejsou v Česku dle SPC určeny pro intrathékální aplikaci a u neuroaxiálních blokády jsou tak k dispozici pouze pro epidurální podání. Svým rychlým nástupem účinku řeší i analgetickou složku epidurálního znecitlivění. Morfin lze podat také epidurálně, ale je nutné počítat opět s delším nástupem účinku. Tato skutečnost je podmíněna lipofilitou sufentanilu a fentanylu, u morfinu za převažující míšň efekt zodpovídá jeho hydrofilie. Problematika neuroaxiálně podaných opioidů je více zpracována v kapitole 9.4. (Neuroaxiální analgezie a opioidy v pooperační analgezi), důvodem je přímá souvislost řešení managementu pooperační bolesti.

Stejně jako při intravenózním podání je antidotem neuroaxiálně podaných opioidů naloxon. Je ale nutno vždy vzít v úvahu, že účinek naloxonu trvá asi 90 minut, což znamená, že případný útlum dechového centra po podání morfinu může přetrvat dobu jejich antagonizace naloxonem. Důvodem

je hydrofilie morfinu a jeho dlouhodobý účinek. Je proto nutno podat další bolusové dávky nebo ho podávat kontinuálně [134].

Obrázek 2. Vývoj anestezie u císařského řezu v České republice (Pařízek 2012)[135]



7.3 Použití remifentanilu při úvodu do císařského řezu

Použití remifentanilu v bylo popsáno u celé řady jednotlivých případů, zejména tam, kde bylo nutné zajistit hemodynamickou stabilitu při úvodu do celkové anestezie. U většiny pacientek bylo přítomno kompromitující onemocnění kardiovaskulárního systému: insuficience mitrální chlopně [22], kardiomyopatie [20], koarktace aorty [19], implantabilní kardioverter pro syndrom dlouhého QT intervalu [18], srdeční selhávání [136], vrozená srdeční vada [137, 138], plicní edém a těžká mitrální stenosa [139], kritická aortální stenosa [21], akutní infarkt myokardu [140]. Dalšími popisovanými komorbiditami při užití RMF byly: neurinom akustiku [16], HELLP syndrom [141], Marfanův syndrom [142, 143], intrakraniální arteriovenosní malformace [144].

Hlavním předmětem zájmu klinických studií s užitím remifentanilu jako analgetika při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu je zejména vliv na hemodynamické parametry rodičky, volba způsobu podání remifentanilu (kontinuální vs bolusové podání), a zejména určení bezpečné dávky z hlediska vlivu na poporodní adaptaci novorozence. Samotná stresová reakce na intubaci během úvodu do celkové anestezie je také spjata s vzestupem katecholaminů v krvi matky a následným přechodem do krve plodu, což může vést ke snížené placentární perfuzi a zhoršenému outcome novorozence [123, 125, 126].

Kontinuální podávání remifentanilu jako doplňku k epidurální anestezii v dávce 0,1 µg/kg/min neprokázalo žádný vliv na poporodní adaptaci novorozence, ale byla prokázána sedace a mírný útlum dechu u matky [73].

Ve studii italských autorů [130] byl podáván bolus 0,5 µg/kg před úvodem císařského řezu, následovaný kontinuální infuzí 0,15 µg/kg /min do doby incize peritonea. Nebyl prokázán příznivý vliv na hemodynamiku matky (TK, TF), což autoři přisuzují nedostatečně zvolené dávce remifentanilu, ale byl prokázán příznivý vliv na stresovou hormonální odpověď (měření hladin adrenalinu, noradrenalinu, ACTH - adrenokortikotropního hormonu a STH - somatotropního hormonu) matky. 14,3% (3 z 21) dětí bylo nutné v remifentanilové skupině intubovat pro nízké Apgar skóre (2) v 1. minutě. Doba od úvodu do celkové anestezie do doby vybavení plodu byla $6,77 \pm 2,97$ min. Respirační deprese byla pouze přechodná bez vlivu na ABR pupečnickové krve a v 5. minutě bylo již Apgar skóre ≥ 8 . Autoři proto doporučují podání RMF pouze na pracovištích s nezbytným vybavením pro resuscitaci novorozence.

Další studie [129] sledovala vliv na matku a novorozence po podání bolusu remifentanilu v bolusové dávce 1 µg/kg před úvodem do SC. Tato dávka prokázala signifikantně pozitivní vliv na hemodynamiku matky v rámci reakce na intubaci a kožní incizi. 10 % (2 z 20) novorozenců vyžadovali podání antagonisty naloxonu pro dechový útlum, proto je opět podání doporučeno na pracovištích vybavených k resuscitaci novorozence, čímž se liší od závěru publikovaných jednotlivých kazuistik [21, 22]. Je nutné přitom zdůraznit, že doba do vybavení novorozence přitom byla průměrně 12,9 minut!

V dalším sledování menšího souboru [128] byl podán bolus 0,5 µg/kg následovaný kontinuální infuzí 0,2 µg/kg /min. 6 z 13 novorozenců vyžadovalo ventilační podporu, ale jelikož byl současně podáván propofol v kontinuální infuzi, nejsou výsledky tohoto sledování plně relevantní.

Stěžejní význam má stabilizace hemodynamiky zejména u pacientek s preeklampsií, kterými se zabývaly další 2 studie. V první [145] z nich byla podávána bolusově dávka 1 µg/kg 30 sekund před úvodem do celkové anestezie, v druhé stejných autorů byla aplikována bolusově dávka 1 µg/kg

nebo 0,5 µg/kg. Dávka 1 µg/kg efektivně stabilizovala hemodynamickou odpověď u pacientek s preeklampií, ale u 29% novorozenců byla nutná dechová podpora ventilací maskou. Při srovnání dávek remifentanilu 1 µg/kg vs. 0,5 µg/kg u pacientek s preeklampií obě dávky zajistily hemodynamickou stabilitu při úvodu do celkové anestezie s minimálním a přechodným vlivem na respirační depresi novorozence a nutnost intubace, avšak dávka remifentanilu 1 µg/kg vedla v 15% k hypotenzi matky. Z hlediska poporodní adaptaci novorozence nebyl ale shledán významný rozdíl. Vysoká účinnost remifentanilu u pacientek s preeklampií může souviset s nízkým objemem krve a redukovanou tkáňovou hmotou představující malý objem pro iniciální distribuci intravenózně podaného remifentanilu a malý cévní kompartment [146, 147].

Předmětem a hlavním cílem dalších studií je nastavení vhodného protokolu dávkování a způsobu podání remifentanilu při úvodu do celkové anestezie k zajištění minimálního vlivu na poporodní adaptaci novorozence. Jasno do této otázky nepřinesla ani meta-analýza [23] zmiňovaných předchozích studií. Potvrdila jednoznačný benefit z hemodynamické stability matky při úvodu do celkové anestezie se současně vyšším BE a pH v krvi matky, což je příznivé pro ABR novorozence.

8. POPORODNÍ ADAPTACE NOVOROZENCE A JEJÍ HODNOCENÍ

Zhodnocení novorozence bezprostředně po porodu spočívá v odhalení vážně deprimovaných novorozenců s potřebou resuscitace a v časně detekci rizikových pacientů vyžadujících zvláštní péči. Navazuje na prenatální sledování plodu, na jehož základě spolu s anamnestickými údaji o matce a průběhu porodu můžeme předpokládat průběh poporodní adaptace [148].

V současné době se standardně užívá k hodnocení poporodní adaptace novorozence skóre podle Apgarové (Apgar - skóre), které zavedla Virginia Apgarová do praxe již v roce 1952. Apgar - skóre (Tabulka 4) se provádí u všech novorozenců v 1., 5. a 10. minutě, v případě deprimovaného dítěte (hodnota pod 7 v 10. minutě) také v 15. a 20. minutě.

Tabulka 4. Hodnocení skóre podle Apgarové [148]

Hodnocení	0	1	2
Barva kůže	modrá, bledá	tělo růžové akra lividní	kompletně růžová
Akce srdeční	nepřítomna	pod 100/min	nad 100/min
Dechová aktivita	žádná	povrchní, nepravidelná	pravidelná, křik
Svalový tonus	atonie	hypotonie, malý odpor vůči extenzi	aktivní, silný odpor vůči extenzi
Reakce na podráždění	žádná	chabá (grimasa)	výrazná (křik, kýčání)

Přestože stejná hodnota skóre může znamenat zcela odlišný klinický stav i jiný patofyziologický podklad, můžeme na základě skóre stanoveného v 1. minutě rozdělit novorozence do tří skupin korelujících s potřebou resuscitace. Novorozenec se skóre 8 - 10 obvykle nevyžaduje žádnou ventilační podporu, u středně utlumeného novorozence (skóre 3 - 7) dochází často k rychlému zlepšení stavu po taktilní stimulaci či po zahájení ventilace pozitivním tlakem (CPAP – continuous positive airway pressure), vážně utlumený novorozenec (skóre 0 - 2) vyžaduje okamžitou intervenci včetně endotracheální intubace a nepřímé srdeční masáže. Hodnocení skóre v 5. minutě podává

informaci o možném rozsahu následné péče a o eventuální nutnosti umístění novorozence na jednotku intenzivní péče. V etiologii nízkého skóre se může uplatňovat perinatální asfyxie, farmakologický útlum, nezralost, vrozené vývojové vady, porodní traumatizmus, onemocnění plodu, určitou roli může hrát i subjektivita hodnocení. Nízké skóre zejména v 10., 15. a 20. minutě do určité míry koreluje s pravděpodobností výskytu neurologického poškození.

Druhou metodou je hodnocení krevních plynů z pupečnickové krve. Vyšetření krevních plynů z pupečnicku (Tabulka 5) je relativně přesným indikátorem perinatální asfyxie. U chronické asfyxie nacházíme metabolickou acidózu (nízké pH, normální nebo vysoké pCO₂ a vysoký deficit bází). Respirační acidóza (nízké pH, vysoké pCO₂, normální deficit báze) svědčí pro asfyxii akutní. Kombinovaná metabolická a respirační acidóza charakterizuje prolongovanou těžkou asfyxii plodu.

Tabulka 5. Vyšetření krevních plynů v pupečnickových cévách po porodu [148]

	Vena umbilicalis	Arteria umbilicalis
pO ₂	29,2 ± 5,9 mmHg (3,9 ± 0,8 kPa)	18,0 ± 6,2 mmHg (2,4 ± 0,9 kPa)
pCO ₂	38,2 ± 5,6 mmHg (5,1 ± 0,7 kPa)	49,2 ± 8,4 mmHg (6,5 ± 1,1 kPa)
pH	7,35 ± 0,05	7,28 ± 0,05
Bikarbonáty	20,4 ± 2,1 mmol/l	22,3 ± 2,5 mmol/l

K hodnocení novorozence patří i klinické vyšetření, které by mělo být, s přihlédnutím ke stavu novorozence, provedeno co nejdříve. Vyšetření musí být rychlé, pečlivé, šetrné a systematické. Zaměřuje se zejména na zhodnocení zralosti, rozpoznání vrozených vad či porodních traumat a opětovné hodnocení vitálních funkcí. Důležité je rozpoznat stavy, které vyžadují urgentní řešení, časný speciální přístup nebo další vyšetření.

Další z metod hodnocení poporodní adaptace novorozence je NACS (Neurologic and adaptive capacity score – neurobehaviorální metoda hodnocení poporodní adaptace novorozence), které bylo popsáno již v roce 1982 a v některých literárních zdrojích hodnotících negativní vliv periporodní farmakoterapie bývá stále uváděno. Jeho hlavní význam spočíval v neurologickém hodnocení centrálního nervového systému novorozence ve vztahu k intrapartálně užitým farmakům, především

analgetikům a anestetikům podávaných během spontánního porodu nebo císařského řezu. Hlavním klinickým přínosem mělo být odlišení vlivu farmak od změn způsobených porodním traumatem, perinatální asfyxií a vrozenými neurologickými a metabolickými chorobami. Skóre bylo vytvořeno na podkladě 20 vyšetřovacích manévrů s novorozencem, které testovaly pasivní tonus, aktivní tonus, reflexy a celkové neurologické vyšetření v časovém rozmezí 15 minut, 2 hodiny a v případě abnormalit 24 hodin po porodu i déle [149]. Užitím v praxi a pozdějším přehodnocením [150] bylo však toto hodnocení označeno za nespolehlivé u primárně zdravých a termínově donošených novorozenců a v současné době se nepoužívá.

Zlatým standardem hodnocení poporodní adaptace novorozence v současné perinatologické praxi zůstává skóre Apgarové, hodnocení ABR z pupečnickové krve a klinické hodnocení neonatologem.

9. POOPERAČNÍ ANALGEZIE U CÍSAŘSKÉHO ŘEZU

9.1 Význam pooperační analgezie

Absence kvalitní pooperační analgezie se negativně odráží na celkovém pooperačním průběhu. Císařský řez je většinou považován za výkon s malou pooperační bolestivostí, ve skutečnosti střední bolest, to je VAS (vizuální analogová škála) 4 - 7, zažije po výkonu až polovina žen [151].

Mezi hlavní příčiny bolestí v časném poporodním období po císařském řezu patří pooperační bolest, případné poranění porodních cest, stahování dělohy. Účelné tlumení bolesti po císařském řezu je nutné 1-2 dny, kdy pooperační bolest dosahuje maximální intenzity [152].

Neadekvátně tlumená akutní pooperační bolest vede k aktivaci sympatického nervového systému, zvýšené spotřebě kyslíku a podílí se na zvýšené morbiditě a mortalitě. Nejčastější komplikace jednotlivých systémů jsou (dle National Guidelines Clearinghouse):

1. kardiiovaskulární systém - hypertenze, tachykardie, ischemie myokardu, poruchy srdečního rytmu (zejména u preeklampsie přispívá bolest k obtížné korekci krevního tlaku)
2. respirační systém - hypoventilace, atelektázy, bronchopneumonie
3. trávicí systém a metabolismus - stresová hyperglykémie, opožděná enterální realimentace, ileus
4. imunitní systém - poruchy hojení rány, infekční komplikace
5. psychický stav - úzkost, deprese, nedůvěra ve zdravotnický personál, poruchy spánku, delirium
6. ostatní - snížená mobilizace, zvýšené riziko tromboembolické nemoci

Velmi obávané je zejména riziko přechodu netlumené akutní bolesti do chronického stavu a zhoršení kvality života. Chronická pooperační bolest se po císařském řezu vyskytuje až v 6 - 18%, přičemž častěji se objevuje právě po celkové anestezii a nedostatečné neuroaxiální blokádě. Její rozvoj naopak snižuje použití nesteroidních antiflogistik v pooperačním období v rámci principu multimodální analgezie [153-155]. Ženy s akutní neadekvátně řešenou poporodní bolestí mají až 2,5 krát zvýšené riziko chronické bolesti a 3 krát zvýšené riziko poporodní deprese. Nezanedbatelné je

také srovnání vlivu poporodní bolesti po spontánním a operačním porodu na běžné denní aktivity (Tabulka 6) [156]. Z uvedených dat vyplývá vliv bolesti, která je větší po operačním řešení porodu, na běžné denní aktivity. Významné je zejména omezení chůze a pohybu, což výrazně zhoršuje možnosti péče o novorozence v systému rooming (dítě s matkou na pokoji) a následně se negativně podepisuje především na psychice matky.

Tabulka 6. Poporodní bolest a její negativní vliv na denní aktivity prvních 24 hod po porodu [156]

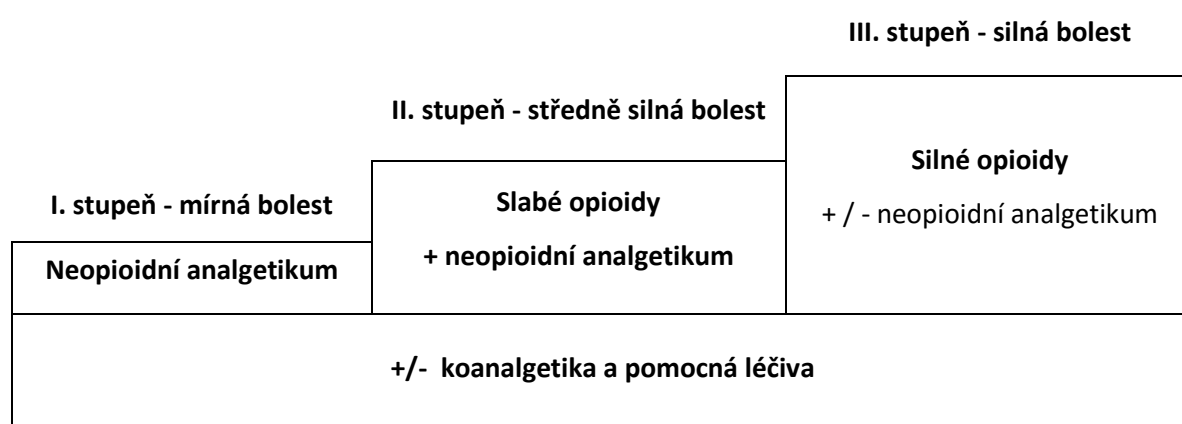
Aktivita	Vaginální porod	Císařský řez
Chůze	40%	72%
Nálada	19%	40%
Spánek	36%	57%
Komunikace s okolím	8%	20%
Schopnost koncentrace	13%	31%
Bolest (8 týdnů)	10%	9%
Deprese (8 týdnů)	11%	11%

Za pooperační bolest je zodpovědné tkáňové trauma způsobené chirurgickou incizí a elektrokoagulací se zánětlivou reakcí nebo přímé poranění nervových struktur [157]. Tkáňové trauma uvolňuje celou řadu mediátorů bolesti, které se následně podílí na patofyziologických mechanismech pooperační bolesti. Významnou roli zde hrají mechanismy hyperalgezie, alodynies, periferní a centrální senzitivace [158, 159]. Z hlediska etiopatogeneze se jedná o bolest nociceptivní (somatická a viscerální), neuropatickou a bolest smíšenou (kombinace nociceptivní a neuropatické). Z toho vyplývá, že racionálně vedená pooperační analgezie zahrnuje použití analgetik i koanalgetik, které působí na různých úrovních percepce a přenosu bolesti.

9.2 Základní principy pooperační analgezie a její hodnocení

Pooperační bolest je bolest akutní. Maximální intenzity dosahuje bezprostředně po výkonu a první a druhý pooperační den. Dle principu analgetického žebříčku WHO (World Health Organisation) postupujeme v léčbě systémem „step down“, tedy od nejsilnějších analgetik (silné opioidy) směrem dolů k neopioidním analgetikům (Obrázek 3).

Obrázek 3. Analgetický žebříček WHO (dle Metodických pokynů SSLB 2009)



U každého pacienta je třeba vytvořit individuální plán léčby dle povahy a rozsahu výkonu, věku, komorbidit a možnosti cesty podání analgetik. Snahou je, co nejdříve přejít na perorální příjem léků. Z důvodu minimalizace nežádoucích účinků opioidů je hlavním principem pooperační analgezie multimodální analgezie, to je kombinace analgetik různých skupin [160]. Hlavním cílem pooperační analgezie je: kombinací s neopioidními analgetiky snížit dávky opioidů [161] z důvodů eliminace nežádoucích účinků na matku (pruritus, močová retence, nauzea, zvracení) a novorozence (dechová deprese, bradykardie, somnolence). Vhodné a nevhodné vzájemné kombinace ukazuje Tabulka 7.

Často v praxi opomíjeným pravidlem je podávání analgetik v pravidelných časových intervalech „podle hodin“ („around the clock“). Tento princip udrží určitou základní hladinu analgezie a následné výkyvy v intenzitě bolesti nedosahují tak vysokých hodnot. Obecným trendem je zahájit pooperační léčbu bolesti již peroperačně s včasně navazující pooperační analgezií, aby se předešlo nežádoucím účinkům z nedostatečné analgezie zejména bezprostředně po probuzení z celkové anestezie.

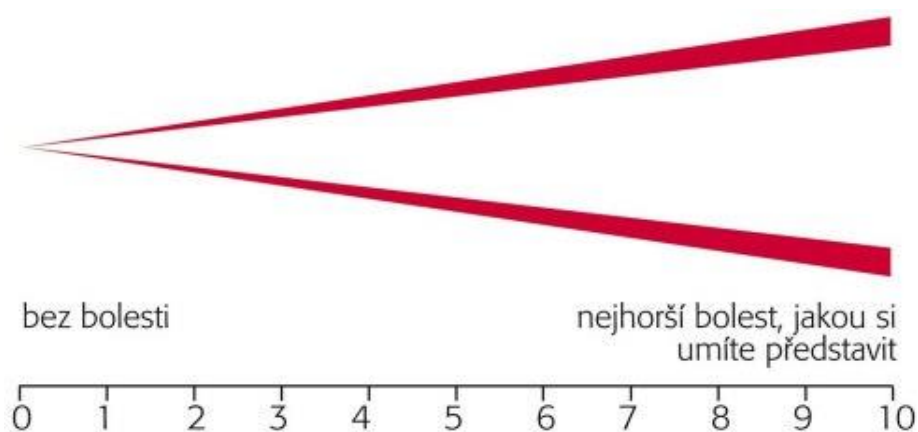
Z definice bolesti dle Mezinárodní společnosti pro studium a léčbu bolesti vyplývá, že bolest je subjektivní. Každý pacient popisuje a vnímá bolest jiným způsobem. Nejčastějším prostředníkem

mezi pacientem a jeho léčbou bolesti jsou zdravotní sestry na pooperačních odděleních a jednotkách intenzivní péče. Předpokladem správně vedené léčby pooperační bolesti je monitorace intenzity bolesti dle určeného časového plánu. K hodnocení intenzity bolesti se nejčastěji používá vizuální analogová škála (Obrázek 4) nebo škála numerická NPRS (numeric pain rating scale).

Tabulka 7. Kombinace analgetik - multimodální analgezie

Vhodné kombinace	Nevhodné kombinace
Paracetamol + NSA	NSA navzájem i různé cesty aplikace
Metamizol + NSA	Slabý a silný opioid
Paracetamol + metamizol	Opioidy různými cestami podání (<i>výjimka - chronické bolestivé stavy</i>)
Paracetamol + slabý opioid (+NSA)	Nalbufin a čistí μ agonisté
Paracetamol + silný opioid (+NSA)	
NSA + opioid (silný nebo slabý)	
Metamizol + opioid	
Ketamin + opioid (aplikuje anesteziolog)	
LA + opioid (při regionálních blokáдах)	

Obrázek 4. Vizuální analogová škála



V praxi to znamená: 0 - žádná bolest, 2 - 4 mírná bolest, 4 - 6 středně silná bolest, 6 - 8 velmi silná bolest a 8 - 10 nesnesitelná bolest. Nejčastějšími otázkami k hodnocení bolesti jsou: Jak moc to bolí (intenzita)?, Jak se dá popsat Vaše bolest? (charakter - ostrá, řezavá, vystřelující, bodavá), Jaké okolnosti vedou ke zhoršení, zmírnění bolesti? (převaz rány, peristaltika, rehabilitace). Za monitorování a pravidelné přehodnocování, sledování nežádoucích účinků a zápis v dokumentaci je zodpovědná ošetřující sestra, která jakoukoliv změnu konzultuje s ošetřujícím lékařem. Ten v případě potřeby řeší nedostatečnou analgezií s anesteziologem. Ideální stav představují zdravotnická zařízení s rozvinutým Specializovaným týmem pro léčbu akutní pooperační bolesti („Acute pain service“ - APS). APS lékař by měl být v ideálním případě anesteziolog se specializací v léčbě bolesti. Jeho kompetence jsou optimalizace a kontrola zavedené analgetické terapie, konzultační a edukační činnost ve spolupráci s APS sestrou. Již samotná institucionalizace APS po císařském řezu vede ke snížení intenzity pooperační bolesti [162].

9.3 Systémově podané opioidy a pooperační analgezie u SC

Opioidy jsou základními analgetiky k řešení akutní bolesti, a tou pooperační bolest je, proto je jejich systémové podání nutné prvních 24 hodin od císařského řezu v celkové anestezii. Díky genetické variabilitě opioidních receptorů se ale analgetický efekt může u jednotlivých pacientek výrazně lišit, a to až s 5násobným rozdílem potřebné účinné plazmatické hladiny opioidu [163, 164]. Neexistuje tak jediné správné dávkovací schéma a je zde třeba individualizovaný, multioborový a multimodální přístup. V režimu ovlivnění bolesti u potenciálně kojících pacientek je však nutné zabránit jejich nekontrolované kumulaci v organismu matky a tím negativně ovlivnit novorozence. Metabolismus opioidů je díky nezralosti jaterních enzymů u novorozence pomalejší než u dospělých. Bradykardie a respirační deprese patří mezi nejzávažnější komplikace v souvislosti s podáváním opioidů a je třeba dodržovat doporučené dávky. Při jejich překročení se zvyšuje i výskyt potíží s kojením a NACS v šestinedělí je nižší [165].

Z nežádoucích účinků u matek se setkáváme nejčastěji s pruritem, nauzeou a močovou retencí. Vyšší výskyt pruritu je zaznamenán u neuroaxiální aplikace opioidů. Účelná léčba svědění představuje intravenózní aplikaci naloxonu 0,1 mg/hodinu (riziko zvýšení intenzity bolesti) nebo nalbufinu 3 mg, což se jeví v současnosti jako nejefektivnější [166, 167]. Podávání droperidolu nebo malých dávek propofolu se jeví bez efektu [167].

Pethidin je vzhledem ke svému aktivnímu metabolitu norpethidinu s negativním vlivem na novorozence a matku již nevhodný.

Piritramid představuje vhodnou volbu silného opioidu tam, kde není nutná kontinuální intravenózní aplikace silných opioidů. Často se užívá již peroperačně, ideálně po vybavení plodu nebo u delších komplikovaných císařských řezů 30 minut před koncem výkonu. Bolusové podání 15 mg podaných subkutánně zajistí následně analgezii na 6 - 8 hodin bez rizika kumulace. V literatuře je popsáno i kontinuální dávkovací schéma 45 mg intravenózně pro die s dobrou účinností [168].

Tabulka 8. Možnosti systémové pooperační analgezie po císařském řezu v celkové anestezii [169]

Varianta 1	<p>piritramid 15 mg s.c. na OS po vybavení plodu, dále při průlomové bolesti nejdříve za 6 hod</p> <p>+ paracetamol 1 g i.v. po 6 hod</p> <p>+ diklofenak 50 mg supp á 8 hod nebo 75 mg i.v. po 12 hod</p>
Varianta 2	<p>morfin 10 mg s.c. na OS po vybavení plodu, dále při průlomové bolesti nejdříve za 6 hod</p> <p>+ paracetamol 1 g i.v. po 6 hod</p> <p>+ diklofenak 50 mg supp á 8 hod nebo 75 mg i.v. po 12 hod</p>
Varianta 3	<p>morfin 1% 0,5 mg.kg⁻¹/50 ml FR (max 50 mg) kontinuálně i.v. rychlostí 23 ml/hod</p> <p>+ diklofenak 50 mg supp á 8 hod nebo 75 mg i.v. po 12 hod</p> <p>+ paracetamol 1 g i.v. při NRS >3; max. 4 g/24 hod</p>
Varianta 4	<p>piritramid 45 mg/50 ml FR kontinuálně rychlostí 2-3 ml/hod</p> <p>+ diklofenak 50 mg supp á 8 hod nebo 75 mg i.v. po 12 hod</p> <p>+ paracetamol 1 g i.v. při NRS >3; max. 4 g/24 hod</p>
Varianta 5	<p>morfin 1% v režimu PCA (bolus 1-1,5 mg; lock-out interval 7 minut, max 10 mg/hod)</p> <p>+ diklofenak 50 mg supp á 8 hod nebo 75 mg i.v. po 12 hod</p> <p>+ paracetamol 1 g i.v. při NRS >3; max. 4 g/24 hod</p>

Morfin patří pro své dlouhodobé užívání a znalost farmakologie k celosvětově nejpoužívanějšímu opioidu k řešení pooperační bolesti. Obecně není intravenózní aplikace čistých μ - agonistů (sufentanil, fentanyl) v pooperačním období po císařském řezu doporučována s výjimkou právě morfinu, který je nejvíce prozkoumán a je v tomto případě lékem první volby. Díky své hydrofilii představuje bezpečný opioid, do mateřského mléka se dostává méně než 1% podané látky. Aplikace morfinu je ideálně v režimu PCA (Tabulka 8), která je z pohledu pacienta prokazatelně účinnější alternativou oproti sestrou řízené analgezií [170, 171].

Nalbufin svým ovlivněním kappa receptorů zajišťuje analgezií bez vlivu na dechové centrum. Tato vlastnost ho řadí mezi vhodná analgetika užívaná v porodnictví. Svým ovlivněním κ - receptorů zajišťuje analgezií bez vlivu na dechové centrum, ale limitující mohou být sedace a stavy dysforie, které s receptorem κ souvisí. Vzhledem k tomu, že je nalbufin antagonistou μ - receptorů, zdá se, že by jeho podávání mohlo snížit negativní vliv na motilitu GIT. K jednoznačným závěrům je však zapotřebí klinických studií. Intravenózní podání je možné bolusově: 10-20 mg/70 kg \approx 0,1-0,3/mg/kg nebo v kontinuální infuzi: 5- 10 mg/hod se startovací dávkou 5 mg. Nástup účinku: 2-3 min i.v., do 15 min s.c.,i.m., délka účinku je 3 - 6 hod. Je třeba zdůraznit nevhodné podání nalbufinu v kombinaci s μ -agonisty z důvodu antagonizace analgetického účinku.

9.4 Neuroaxiální analgezie a opioidy v pooperační analgezií

Většina císařských řezů je v současnosti prováděna v regionální anestezii (celosvětově i u nás s převahou spinální, subarachnoidální anestezie) a proto je pooperační analgezie závislá na výběru a aplikaci lokálních anestetik a opioidů již perioperačně. Preferujeme podání epidurální a intrathékální pro tyto výhody:

1. účinná analgezie
2. malé dávky opioidů a jejich minimální kumulace v kolostru
3. příznivý vliv epidurální blokády na peristaltiku

Nejúčinnější metodou pooperační analgezie po císařském řezu je epidurální analgezie pomocí katetru, navazující na epidurální anestezii nebo periporodní epidurální analgezií [168, 172]. Rozhodující výhodou této analgezie po císařském řezu je i současně minimální vliv na nastupující laktaci a kojení [173]. Po císařském řezu je proto tato metoda standardně v rámci regionální anestezie používána. Pokud se ale jedná o ostatní, neporodnické chirurgické operační výkony s mírou

předpokládané pooperační bolesti střední intenzity (stejně jako u císařského řezu) [174], není zavedení epidurální analgezie jen z důvodu tlumení pooperační bolesti tak jednoznačně indikováno. Důvodem jsou možné komplikace spojené s aplikací epidurální blokády, jako jsou riziko postpunkčního syndromu nebo totální subarachnoidální blokády [175].

Užití pooperační epidurální analgezie se s výhodou nabízí v případech, kdy byla aplikována epidurální analgezie během spontánního porodu, který vyústil v emergentní císařský řez. Zavedený epidurální katetr nelze užít k neuroaxiální anestezii, ale v rámci kombinované anestezie k analgezii. Již peroperačně se aplikuje analgetická dávka směsi lokálního anestetika s minimální dávkou opioidu (nejčastěji bupivakain a sufentanil). To vede k celkově nižší spotřebě systémově podaných opioidů během výkonu a k rychlejšímu zotavení z operace. V případě hemodynamicky nestabilní pacientky nebo při velkých krevních ztrátách je načasována první dávka až s koncem výkonu, aby byla zajištěna minimální intenzita bolesti při probuzení z celkové anestezie a hemodynamická stabilita. Peroperační epidurální analgezie tak plynule přechází i do období pooperačního. Výrazně redukuje spotřebu analgetik v pooperačním období [176] a tím opět vede ke sníženému výskytu nežádoucích účinků opioidů. Rozsah neuroaxiální analgezie určuje místo vpichu, koncentrace lokálního anestetika a velikost dávky. Výhodou tohoto způsobu analgezie je také z pozitivní vliv na činnost GIT, kdy blokádu sympatického nervového systému lokálním anestetikem dochází k podpoře střevní peristaltiky [177, 178].

Sufentanil je v našich podmínkách hlavním opioidem k epidurální aplikaci ve směsi s lokálním anestetikem. Díky své lipofilii se snadno vstřebává cévami v epidurálním prostoru do systémové cirkulace. Přestup do kolostra a mléka není znám, ale dá se v omezené předpokládat. Kontinuální epidurální aplikace je omezena maximálně na 32 - 36 hod jako prevence vzniku toxicity s rizikem dechové deprese novorozence. Bezpečná dávka při tomto podávání, která nevede ke klinicky významným hladinám v kolostru, se uvádí 5 $\mu\text{g}/\text{hod}$ [179]. Jako možné dávkovací schema v režimu PCEA (patient controlled epidural analgesia) lze uvést například následující pro 0. pooperační den: epidurálně směs 0,125% bupivakainu + sufentanil 0,75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ směsi; rychlost 5 ml/hod, bolus 2 ml „lock out“ interval 20 min. Toto schéma nemá negativní vliv na novorozence ani matku [180].

Na podkladě trvání analgetického účinku epidurálně podaných opioidů (Tab 9) vyplývá i vhodná kombinace sufentanilu a morfinu, která zajišťuje rychlý nástup a dlouhé trvání analgezie. Na podkladě studie [181] lze doporučit kombinaci morfinu 1,5 - 2 mg a sufentanilu 20 μg k lokálnímu anestetiku během epidurální blokády k císařskému řezu. Při porovnání dávek 1,5 a 3 mg morfinu podané epidurálně není významného rozdílu v pooperační analgezii, ale vyšší dávka vede k vyššímu výskytu nauzey a pruritu v prvních 24 hodinách po SC [182]. Jednorázové bolusové podání morfinu

epidurálně poskytuje účinnější analgezii než parenterálně podané opioidy, avšak efekt je limitován pouze dobou prvních 24 hodin po císařském řezu [183]. DepoDur, morfin v lipidových částicích s prodlouženým uvolňováním, který v dávce 10 mg epidurálně zajišťuje analgetický účinek na více než 48 hodin bez zvýšeného výskytu nežádoucích účinků, není zatím u nás k dispozici [184, 185].

Ve Spojených státech jsou dostupné i další opioidy vhodné pro epidurální podání - hydromorphon zajišťující v dávce 1,0 mg až 12ti hodinovou analgezii a methadon působící v bolusu 4 - 5 mg po dobu 5 - 6 hodin. Ve Velké Británii se subarachnoidálně i epidurálně se podává diamorfin.

Tabulka 9. Lokální anestetika a opioidy k epidurální analgezii - intermitentní podání (ČR) [11]

Analgetikum	Dávka	Nástup účinku	Trvání účinku
morfin	2,5 mg	30 - 60 min	12 - 24 hod
sufentanil	5 - 10 µg	5 - 10 min	1 - 3 hod
fentanyl	50 - 100 µg	5 - 10 min	1 - 2 hod
bupivakain, levobupivakain	0,0625 - 0,125% 5 - 12 ml	20 min	60 - 120 min

Jediný morfin, a to pouze purifikovaný (bez konzervačních přísad), je možné podat i intrathékálně. Ostatní opioidy (Tabulka 10) podané subarachnoidálně jsou zejména v porodnictví v ČR indikací „off label“. Purifikovaný morfin se běžně používá v kombinaci s lokálním anestetikem k subarachnoidální aplikaci v rámci neuroaxiální - spinální anestezie k císařskému řezu. Má pomalý nástup, ale zajišťuje díky své hydrofilii dlouhodobý účinek, ze kterého profitujeme v pooperačním období. Nevýhodou je nutná adekvátní monitorace pacientek z důvodu rizika respirační deprese. Vlastnost hydrofilie umožňuje morfinu rostrální postup v mozkomíšním moku. Analgezie je velmi účinná i ve srovnání s intravenózním podáním [186], ale trvání je velmi variabilní 12 - 24 hod [187]. Nevýhodou tohoto podání je častější výskyt pruritu. Dávka morfinu 0,2 mg ve srovnání s dávkou 0,1 mg vykazovala sice mírně účinnější analgezii (VAS během prvních 24 hodin $1,6 \pm 1,1$ oproti $2,0 \pm 1,1$), ale výrazněji vyšší incidenci nauzey a nutnosti užít antiemetickou terapii (52% oproti 24%) [188].

V praxi je možné využití intrathékální aplikace morfinu v rámci multimodální analgezie následovně: morfin 0,1 mg jako aditivum k lokálnímu anestetiku + diklofenak 50mg supp a 8 hod nebo 75 mg i.v. po 12 hod + paracetamol 1 g i.v. po 6 hod dle VAS.

Tabulka 10. Opioidy k intrathékálnímu podání [189]

Opioid	Dávka	Nástup účinku	Doba účinku
morfin	0,1 - 0,2 mg (purifikovaný, bez stabilizačních přísad!)	15 - 30 min	18 - 24 hod
sufentanil	do 5 µg (v ČR není registrován pro intrathékální podání)	5 min	3 - 4 hod
fentanyl	5 - 10 µg (v ČR není registrován pro intrathékální podání)	5 min	3 - 4 hod

9.5 Opioidy v režimu PCA v pooperační analgezi

Ve světě je rozšířená metoda PCA (pacientem kontrolovaná analgezie) k aplikaci intravenózní i epidurální (PCEA) analgezie. Pacient má přístrojem nastavenou bazální kontinuální dávku s možností aplikace bolusu při zvýšené intenzitě bolesti. Aby nedošlo k předávkování opioidem je na zařízení nastaven bezpečnostní interval (tzv. lock out interval) mezi jednotlivými bolusovými dávkami. Pacient si do určité míry sám ovládá tlumení bolesti, což má výrazný pozitivní psychický efekt. Celkově tak metoda vede ke snížené spotřebě analgetik včetně opioidů. V České republice je především z finančních důvodů zatím širší užití PCA limitováno. V režimu PCA se nejčastěji používá morfin, fentanyl, sufentanil, nalbuphin a remifentanil. V porodnictví je výhodné především užití remifentanilu, nalbufinu a morfinu.

9.6 Význam multimodální analgezie ve vztahu k opioidům

V současné době je celosvětově i v porodnictví uplatňován pro pooperační analgezi koncept multimodální analgezie. Principem tohoto přístupu je kombinace analgetik různých skupin vedoucí

k minimalizaci nežádoucích účinků opioidů, což má význam zejména u císařského řezu [161]. Zajímavý průzkum přinesl dotazník mezi členy SOAP (Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology) o zastoupení různých analgetik používaných v rámci analgezie po císařském řezu: intrathékální morfin 77%, epidurální analgezie 21%, rutinní použití PCA 12%, nesteroidní antiflogistika 81% (42% „podle hodin“, 51% na požádání), paracetamol 45% [190].

Lékem první volby v rámci kombinované pooperační analgezie z hlediska bezpečnosti pro matku i novorozence je paracetamol. Neovlivňuje hemokoagulaci a při dodržování dávkování je bezpečný i pro parenchymové orgány. Je dostupný ve formě čípků a roztoku, který je vhodný zejména u výkonů v celkové anestézii. Intravenózní paracetamol se podává v jednotlivé dávce 1 g po 6 hod v 15ti minutové infuzi, max 4 g/24 hod. Opatrnosti je třeba u pacientek s hmotností pod 50 kg, kde je jednotlivá dávka 500 mg a celková denní dávka 3 g. Důvodem je obava z hepatotoxicity. První dávku lze podat již během operace, po vybavení plodu, aby byla zajištěna analgetická potence s koncem císařského řezu.

Nesteroidní antiflogistika působí protizánětlivým účinkem příznivě v místě operační rány a redukuje bolesti spojené se stahováním dělohy po porodu. Z čípkových forem je u nás dostupný diklofenak. Doporučovaná dávka diklofenaku je do 150 mg/den (50 mg á 8 hod). Dle studií lze použít až 200 mg/den (100 mg á 12 hod) bez vlivu na pooperační krvácení [191]. Jinou možností je podání ibuprofenu v dávce 600 - 800 mg každých 8 hodin. Ibuprofen s diklofenakem patří také k bezpečným analgetikům v době kojení [192]. V případě císařského řezu komplikovaného poruchou koagulace a při větších krevních ztrátách NSA raději nepodáváme pro jejich reverzibilní antiagregační efekt. Zvážit jejich podání je dále nutné v případě HELLP (hemolysis - elevated liver enzymes - low platelets) syndromu. Kontraindikací jsou i rodičky se závažnou kardiologickou anamnézou. O intravenózním ketoprofenu jsou nejednotné informace a intravenózní parecoxib, který představuje velmi silné analgetikum v pooperačním managementu, není v této oblasti prozkoumán.

Klonidin po epidurálním podání snižuje dávku opioidů a příznivě ovlivňuje pooperační analgezi. Dávky do 150 µg podle studií nezpůsobují hypotenzi, bradykardii a sedaci matky a novorozence, přesto lék není FDA doporučován pro perioperační a pooperační analgezi v porodnictví.

Ketamin, inhibitor NMDA (N -methyl - D - aspartat) receptorů se účastní na centrální desenzitizaci, zabraňuje tzv. zprůvanění (wind - up fenomén). Podílí se také na redukcii hyperalgezie a prevenci tolerance opioidů, snižuje spotřebu morfinu a tím jeho nežádoucí účinky. Některé studie však ukazují protichůdná tvrzení [193-195]. Podání ketaminu v analgetických dávkách 0,25 - 0,5 mg/kg preemptivně před úvodem do celkové anestezie vede blokadou NMDA k analgezi a ke snížení dávek

opioidů v rámci pooperačního režimu. Při respektování kontraindikací (hypertenze, preeklampsie) může být běžnou součástí celkové anestezie při císařském řezu.

Velmi vhodnou moderní metodou k řešení pooperační analgezie v porodnictví se jeví lokální infiltrační analgezie (LIA), která je v současnosti rozšířena po celém světě. Princip spočívá v aplikaci lokálních anestetik do oblasti operační rány jednorázově nebo v systému PCA pomocí speciálních katetrů. Přes svůj analgetický potenciál není tato metoda v porodnictví zatím příliš rozšířena a její účinnost tak není jednoznačně podepřena recentně publikovanými pracemi, případně je i zpochybňována [196, 197]. Některé studie však ukazují, že kontinuální infuze 0,25% levobupivakainu subfasciálně v místě incize dokáže zajistit analgezi s účinností podobnou epidurálně podanému 0,125% levobupivakainu [198-200]. Hlavními výhodami LIA jsou: redukce analgetik a sedace, snížení výskytu průlomové bolesti, urychlení mobilizace a zkrácení doby hospitalizace. V literatuře se setkáme i s aplikací NSA do oblasti operační rány, kde zabráněním vzniku hyperalgezie dochází ke snížené potřebě opioidů v pooperačním období [198].

Rozvoj využití ultrazvuku u periferních nervových bloků přináší také další možnosti regionální analgezie u císařského řezu v celkové anestezii. Velmi aktuální je v současnosti TAP (transversus abdominis plane) blok, kdy se pod ultrazvukovou kontrolou aplikuje bilaterálně 15 - 20 ml lokálního anestetika mezi fascie musculus transversus abdominis a musculus obliquus abdominis internus. Možné komplikace metody zahrnují intravaskulární podání, perforaci střeva [201], toxickou reakci lokálního anestetika [202] a trauma jater [203]. I když některé práce užití TAP bloku zpochybňují [204, 205], jiné vyzdvihují jeho indikace: nahrazuje spinálně podaný morfin a redukuje potřebu opioidu v pooperačním 24 hodinovém období, rescue užití v případě selhání efektu multimodální analgezie [206-209]. Praktickou otázkou zůstává ideální načasování provedení TAP blokády.

Léčbu pooperační bolesti na základě principu multimodální analgezie respektující nástup laktace a možné ovlivnění novorozence na podkladě současných literárních závěrů a klinických zkušeností ukazuje protokol pooperační analgezie po císařském řezu Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (Obrázek 5). Zejména je kladen důraz na variabilní přístup zohledňující používané druhy anestezie k císařskému řezu (celková, spinální, epidurální).

Obrázek 5. Protokol pooperační péče po císařském řezu KARIM VFN Praha.

1. ANALGEZIE ZÁKLADNÍ po příjezdu z operačního sálu:

- Almiral inj. 75 mg /100 ml F1/1 kape 20 min iv., dále á 12 hod
Kontraindikace NSA = alergie, těžké astma, velká krevní ztráta, HELLP, těžká preeklampsie, trombocytopenie

2. ANALGEZIE ROZŠÍŘUJÍCÍ po příjezdu z operačního sálu:

Po epidurální anestezii s katetrem:

Epidurálně kontinuálně směs perfusorem 5-10 ml/h (udržovat NRS<3):
Marcaïn 0,5% inj 10 ml + Sufentanil inj 20 µg + F 1/1 ad 50 ml

Při pokračující bolesti Paracetamol Kabi/Perfalgan inj. 1 g (100 ml) i.v., kape 15 min; opakovat lze nejdříve za 4 hod; max. 4 g/24 h

Při stále trvající bolesti Dipidolor inj 15 mg s.c.; opakovat nejdříve za 6 h

Po spinální anestezii:

Paracetamol Kabi / Perfalgan inj. 1 g (100 ml) i.v. při nástupu bolesti, kape 15 min;
dále á 6 hod; max. 4 g/24 h

Při pokračující bolesti Dipidolor inj 15 mg s.c.; opakovat nejdříve za 6 h

Po celkové anestezii:

Dipidolor inj. 15 mg s.c. aplikován na OS v hod, dále při bolesti lze opakovat nejdříve za 6 hod

Paracetamol Kabi/Perfalgan inj. 1 g (100 ml) i.v. při bolesti; kape 15 min; opakovat lze nejdříve za 4 hod; max 4 g/24 h

3. ANALGEZIE DOPLŇUJÍCÍ:

- Nalbuphin inj. 20 mg s.c. v hod; lze opakovat za 3-6 hod

- Sufentanil inj. 50 µg/50 ml F1/1 perfusorem i.v. od hod dle bolesti (držet NRS <3);
startovací rychlost 5 ml/hod, max. 10 ml/h

- Novalgin inj. 1 g / F 1/1 100 ml i.v. v hod, kape 15 min; při bolesti lze opakovat za
4-6 hod, max. 5 g/24 h

- Epidurálně kont. směs 10 ml SPRINGFUSOREM 4 ml/hod
Marcaïn inj. 0,5% 2 ml + Sufentanil 2 ml/10 µg + F1/1 6 ml

- Paralen supp. 1 g p.r., dále á 6 hod **CAVE:** aplikace paracetamolu i.v.

-

POZOR: Při váze pac. <50 kg je max. dávka paracetamolu 500 mg á 3 g/24 hod.

10. UŽITÍ OPIOIDŮ V PORODNICTVÍ V ČESKÉ REPUBLICE

10.1 Úvod

Díky soustavnému více než 20ti letému úsilí týmu doc. Antonína Pařízka disponuje Česká republika poměrně realistickým obrazem rozvoje jednotlivých anesteziologických technik používaných v peripartálním období. Dotazníkové akce byly v této periodě realizovány opakovaně v nepravidelných intervalech, a to od roku 1993, tedy po roce 1989, kdy se porodnická anestezie a analgezie v České republice postupně stává srovnatelnou se západními zeměmi. Takto byla a jsou shromažďována základní data o množství a způsobech poskytované anesteziologické i porodnické péče, naposledy za rok 2013. Tyto retrospektivní dotazníkové studie poskytují určitý obraz o trendech v porodnické anestezii a analgezii v České republice v posledních dvou dekadách [135, 210]. Neposkytují však detailní vhled do reálné anesteziologické praxe na porodním sále. V roce 2011, s podporou výboru ČSARIM, zformovali vedoucí lékaři čtyř největších českých fakultních pracovišť porodnické anestezie – KARIM Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, KARIM a ARO 2. fakultní nemocnice Brno a KAR Fakultní nemocnice v Motole – pracovní skupinu, která se začala zabývat problematikou porodnické anestezie. Vznikla Expertní skupina porodnické anestezie a analgezie (ESPAA) s vizí vytvoření odborného fóra, které by se cíleně v rámci oboru anesteziologie a resuscitace věnovalo právě oblasti porodnické anestezie. V roce 2014 pak byla ESPAA transformována na Sekci porodnické anestezie a analgezie ČSARIM (SPAA ČSARIM).

10.2 Projekt OBAAMA-CZ

Jako svůj hlavní cíl si ESPAA vytyčila zlepšení anesteziologické praxe na porodním sále. Prvním krokem proto muselo být vůbec zmapování situace a praxe v českých porodnicích, a proto byl vytvořen projekt OBAAMA-CZ (Obstetric Anesthesia and Analgesia Month Attributes in the Czech Republic).

10.2.1 Cíle projektu

Cílem národní studie OBAAMA-CZ bylo zmapování aktuálního stavu anesteziologické praxe na českých porodních sálech a doplnění obrazu o české porodnické anestezii o detailní údaje [211-214]. V listopadu 2011 tak proběhl na anesteziologických pracovištích v rámci celé České republiky projekt měsíčního sledování anesteziologické praxe v peripartálním období. Bylo osloveno všech 97 porodnických pracovišť, projektu se nakonec zúčastnilo 50 center.

10.2.2 Metodika

Prospektivní observační studie OBAAMA-CZ byla schválena Etickou komisí pro multicentrické studie Fakultní nemocnice Brno. Z důvodu charakteru studie nebyl od pacientek vyžadován informovaný souhlas se zařazením do studie. Data byla sbírána v průběhu celého měsíce listopadu 2011 o všech anesteziologických výkonech u žen v peripartálním období.

Odbornou garanci projektu OBAAMA-CZ poskytla ESPAA, projekt byl podpořen a zaštitěn Českou společností anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM). ESPAA schválila použití dat z projektu OBAAMA-CZ pro potřebu této práce. Všechna anesteziologická pracoviště v ČR, která zajišťují porodnickou anestezii a analgezii, byla oslovena nejprve písemně a posléze telefonicky s nabídkou účasti na projektu členy ESPAA. Zapojená centra projevila zájem o účast v projektu vypsaním přihlašovacího formuláře na stránkách projektu. Zástupce každého centra stanovil svůj výzkumný tým s přístupem do studijní databáze.

Centra vstoupila do projektu prostřednictvím elektronické přihlášky na webových stránkách studie (obaama.registry.cz). Studijní databáze byla založena na strukturovaném dotazníku vytvořeném řídicím výborem studie OBAAMA-CZ (Steering Committee). On-line databáze byla vytvořena Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity (IBA MU) na základě standardizovaného software TrialDB (Yale University, USA) a je dostupná na adrese obaama.registry.cz. Elektronický studijní záznam (eCRF) se skládal ze dvou částí. První část byla tvořena demografickými a souhrnnými údaji pro každé ze zúčastněných porodnických pracovišť za rok 2010. Tyto položky byly následně porovnány s daty ze studijního měsíce listopadu 2011 pro kontrolu reprezentativnosti dat. Prospektivní část studie byla určena pro všechny konsekutivní případy podání porodnické anestezie a analgezie na zúčastněných pracovištích v listopadu 2011. Každý záznam anesteziologické péče v peripartálním období obsahoval následující části: demografické údaje, anamnézu rodičky, informace o způsobu porodu a případné poporodní anesteziologické péči (včetně indikace výkonu, času operace, typu anestezie a podrobných informací o způsobu provedení a případných komplikacích). Detailně je struktura Elektronického studijního záznamu dostupná na: https://trials.cba.muni.cz/trialdb2/interface_forms/login_obaama.asp.

Data byla sumarizována s použitím absolutní a relativní četnosti pro kategoriální proměnné (95% interval spolehlivosti [CI]) a mediánu (rozsah) pro spojité charakteristiky. Protože nebyly nalezeny rozdíly v distribuci anesteziologických technik mezi jednotlivými centry, byl aplikován na populace a druhy center vážený odhad incidence epidurální analgezie. Záznamy z různých druhů zúčastněných center (fakultní, krajské a regionální) byly váženy na základě populačních dat. Populační data byla

získána z databáze Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku České republiky (ÚZIS, (<http://uzis.cz/en>; získána dotazem na: uzis@uzis.cz). Dříve publikovaná data Pařízkem et al. [135] o incidenci epidurální analgezie byla srovnána s 95%CI populačně váženého odhadu k získání statistické významnosti rozdílu. Analýza byla počítána použitím software Statistica 10 (StatSoft, Praha, Česká republika) a SPSS 22 software (IBM Corporation, Armonk, NY).

10.2.3 Výsledky

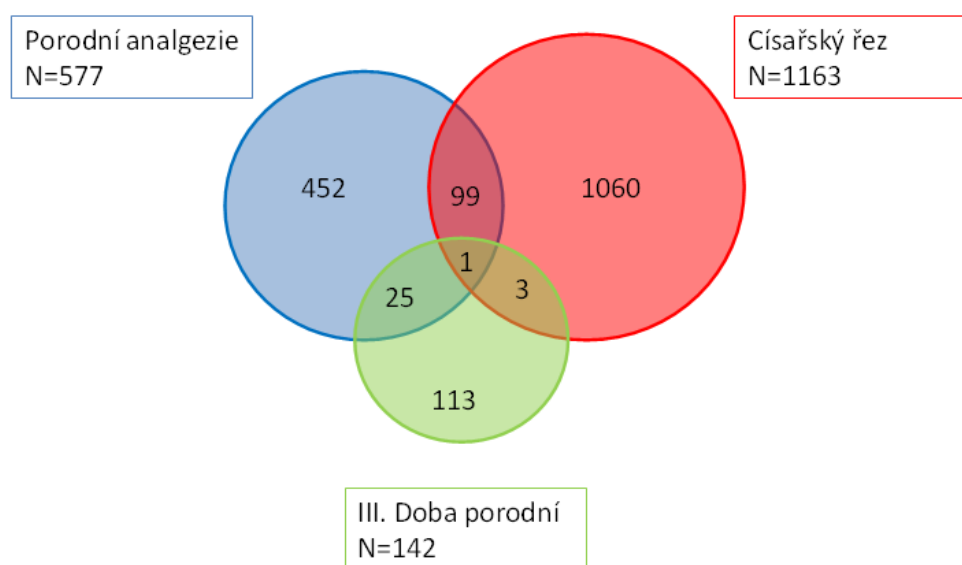
V rámci projektu OBAAMA-CZ bylo osloveno všech 97 oddělení poskytujících porodnickou anestezii v ČR, z nichž se zúčastnilo projektu 50 center, tedy více než polovina (Obrázek 6). Byla získána data od 1940 rodiček, z nichž splňovalo validační kritéria 1773 (91,4%). Pozitivním zjištěním bylo, že se do projektu zapojila jak perinatologická centra na straně jedné, tak porodnice s méně než 500 porody ročně na straně druhé. 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 ČR v listopadu 2011 to bylo 60% všech porodů (4 787 z 8 044 narozených).

Obrázek 6. Pracoviště zapojená do studie OBAAMA-CZ. (Fakultní ○, krajské ▲, oblastní ●).



V rámci studie OBAAMA-CZ bylo ve sledovaném měsíci listopadu 2011 v České republice nejvíce anesteziologické péče v peripartálním období poskytnuto u 1163 císařských řezů (Obrázek 7), v dalších 577 případech byla podána porodní analgezie a ve 113 případech anestezie u výkonů ve 3. době porodní.

Obrázek 7. Přítomnost anesteziologa u výkonů v peripartálním období.



10.2.3.1 Užití opioidů v rámci porodnické analgezie v ČR

Ačkoli aktuálně neexistuje odbornými společnostmi přijatý doporučený postup pro medikamentózní tlumení porodní bolesti v České republice, praxe dle dostupných informací využívá metody systémové analgetizace (oxid dusný, nalbufin, paracetamol, spasmolytika), či regionálních blokad (paracervikální, pudendální) v rukou porodníka, přes systémové opioidy (remifentanil) až po nejúčinnější analgezií v podobě neuroaxiální blokády v rukou anesteziologa (epidurální, kombinovaná epidurální/ subarachnoidální) [135, 210, 215, 216]. Za zlatý standard je pro svou nejvyšší účinnost považována epidurální analgezie [217]. Podstatnou výhodou epidurální analgezie je i možnost velmi rychlé konverze na epidurální anestezii k císařskému řezu, což v případě studie OBAAMA-CZ nastalo u 99 rodiček po podání porodní analgezie (Tabulka 11).

V případě nedostupnosti či kontraindikace epidurální analgezie je považován díky své unikátní farmakokinetice za účinnou alternativu u nás i ve světě remifentanil, opioidní čistý μ -agonista [216,

218]. V podmínkách ČR je nicméně jeho užití stále spíše raritní, a jeho podání nebylo v rámci projektu OBAAMA-CZ vůbec zaznamenáno.

Tabulka 11. Výkony následující po epidurální analgezií.

	N (%)
Epidurální analgezie	579 (100%)
Bez následného výkonu	453 (78,2%)
Konverze na císařský řez	99 (17,3%)
Časná poporodní revize	25 (4,3%)
Císařský řez a časná revize	1 (0,2%)

Alarmujícím zjištěním byla i skutečnost, že epidurální analgezie byla poskytnuta jen u 12,1% porodů (577 ze 4878) proběhlých na zapojených pracovištích. Výhradním lokálním anestetikem byl bupivakain s přidavkem sufentanilu. Podání bylo ve formě bolusů v 79,1%, kontinuální podání bylo zaznamenáno ve 20,7%. Jiné formy analgezie (systémově remifentanil, nalbufin) u porodu podávané anesteziologem prakticky nebyly zaznamenány. Požadavek výhradní aplikace analgezie anesteziologem ve studii může být důvodem zkreslené reálné situace systémové analgezie na českých porodních sálech. Nalbufin je právě často podáván přímo porodníky, nikoli anesteziology.

10.2.3.2 Užití opioidů u císařského řezu v ČR

Pro vedení celkové anestezie u císařského řezu je již 40 let dodržován celosvětově stejný doporučený postup k zajištění bezpečnosti matky a novorozence. Thiopental, suxamethonium k rychlému intubačnímu úvodu, následně volatilní anestetika (sevoflurane) a opioidy až po vybavení plodu a podvazu pupečnickových cév [219-221]. V současné době je celosvětově preferována regionální - neuroaxiální anestezie a celková anestezie je podávána pouze v případě emergentní nutnosti ukončení těhotenství a odmítnutí pacientkou. Situace v naší republice je ale alarmující, z výsledků studie vyplývá, že až 43% elektivních císařských řezů je prováděno v celkové anestezii, z toho ve 46,8% byla důvodem urgentnost výkonu ale ve 29,9% to bylo odmítnutí regionální anestezie rodičkou. Pro srovnání s ostatními vyspělými zeměmi užití celkové anestezie k plánovanému císařskému řezu je pod 15% ve Velké Británii, 4% v Belgii, 1% ve Francii, pod 30 % ve Španělsku, 34 % v Itálii a pod 10% v Německu [132, 222-225].

Z výsledků observační studie v naší republice vyplývá, že z akutní indikace bylo provedeno 57% zaznamenaných císařských řezů (Tabulka 12). Průměrná délka jejich trvání byla 48 minut. Neuroaxiální blokáda tvořila 52% anestezií, z nich tvořilo podání subarachnoidální anestezie 76%.

Tabulka 12. Volba anestezie a důvod celkové anestezie u císařského řezu.

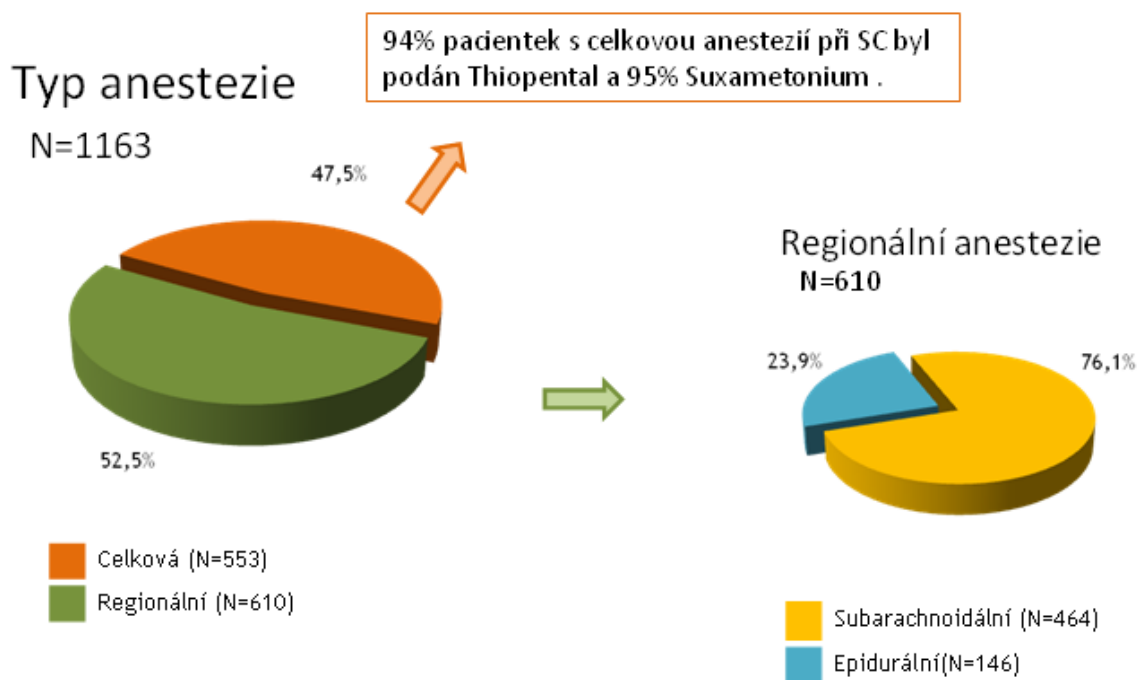
		Akutní SC 662 (57%)	Plánovaná SC 504 (43%)
Celková anestezie		383 (58%)	170 (34%)
Emergentní výkon		256 (67%)	-
Volba CA rodičkou		57 (15%)	109 (64%)
Selhání NAB		16 (4%)	16 (9%)
Velké krvácení	553 (47%)	8 (2%)	5 (3%)
Aplikace LMWH		11 (3%)	4 (2%)
Abnormální placentace		0	2 (1%)
Jiné důvody		35 (9%)	34 (21%)
Neuroaxiální anestezie	613 (53%)	279 (42%)	334 (66%)

U největších center byl patrný příklon k epidurální blokádě u císařského řezu. Nejčastěji podaným lokálním anestetikem u subarachnoidální blokady byl 0,5% bupivakain (91%), pouze v 15% byl aplikován purifikovaný morfin k zajištění pooperační analgezie. Ostatní u nás dostupné silné opioidy nejsou u nás určené k intrathékálnímu podávání, přesto ze studie vyplývá zajímavé zjištění, že jsou podávány, sufentanil byl zaznamenán v 8,7% případů a fentanyl u 1,5% rodiček.

U epidurální anestezie byl aplikován 1% lidokain s adrenalinem (55%) a sufentanilem, následovaný 0,5% bupivakainem (43%) ve směsi se sufentanilem.

V případě volby celkové anestezie u císařského řezu je při úvodu prakticky vždy užívána kombinace thiopental (94%) a suxametonium (95%) bez žádného opioidu (Obrázek 8).

Obrázek 8. Zastoupení jednotlivých typů anestezie u císařského řezu.



10.2.3.3 Užití opioidů v rámci managementu pooperační bolesti v ČR

Významný vliv na vedení managementu pooperační analgezie má již volba anestezie k císařskému řezu. Studie poukázala na zajímavé rozdíly mezi velkými a malými pracovišti a užíváním regionální anestezie (Tabulka 13).

Tabulka 13. Zastoupení regionální anestezie dle typu pracoviště.

Typ nemocnice	Počet zařazených pacientek	Neuroaxiální anestezie	Celková anestezie
Univerzitní	610	55,6%	44,4%
Krajská	331	32,4%	67,6%
Městská	225	60,7%	39,3%
Celkově	1166	52,6%	47,4%

Studie také sledovala typy pooperační analgezie na jednotlivých pracovištích. Zabývala se však pouze obecným rozdělením (Tabulka 14). V další prospektivní studii, která je naplánována na listopad 2015, by bylo přínosné blíže specifikovat jednotlivé techniky a používaná farmaka, zejména v oblasti systémově užívaných opioidů.

Tabulka 14. Druhy pooperační analgezie u císařského řezu.

Typ pooperační analgezie	
Epidurální analgezie	167 (14%)
Systémová opioidní analgezie	773 (66%)
Infiltrační analgezie	2 (1,4%)
Systémová neopoidní analgezie	711 (61%)

10.2.4 Závěry projektu OBAAMA-CZ

Z výsledků projektu plyne, že i přes svou relativně nízkou četnost podání (<15%) v rámci České republiky je epidurální analgezie tak jako jinde ve světě „zlatým standardem“ tlumení porodních bolestí. Užití ostatních, i alternativních farmakologických metod je zcela minimální, a to i přes aktuální dobrou dostupnost nalbuphinu, remifentanilu či oxidu dusného. Důvodem může být na jedné straně nezkušenost s jejími rutinními podáními, u nalbuphinu a oxidu dusného aplikace samotnými porodníky, a u remifentanilu nedostupnost infúzních pump pro aplikaci rodičkou řízené analgezie (PCA). Zejména u remifentanilu, který může přinést dobrou úlevu od porodní bolesti při absenci kontraindikací typických pro neuraxiální blokádu, lze očekávat v budoucnosti jeho větší rozšíření.

Z hlediska typu anestezie k císařskému řezu neuraxiální anestezie jen těsně převažuje nad anestezií celkovou. Zajímavou skutečností je preference epidurální anestezie ve velkých perinatologických center. Důvodem může být i dlouholetá tradice podávání epidurální analgezie k porodu na těchto pracovištích. V menších nemocničních zařízeních dominuje tak jako jinde ve světě 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 České republice schváleny pro intratekální použití, a anesteziologové tak mohou váhat s jeho použitím bez schválení SÚKL. Jediným opioidem k intratekální aplikaci tak zůstává čistý morfin. Komerčně vyráběné

morfin pro intratekální podání je ale poměrně drahý a purifikovaný morfin je k dispozici pouze v několika českých centrech, jejichž nemocniční lékárna je schopna jej připravit jako magistraliter. Tuto situaci je do budoucna třeba určitě zlepšit. Užití 1% lidokainu se sufentanilem pro epidurální anestezii u císařského řezu bylo motivováno nalezením rychle působící alternativy při nedostupnosti ropivakainu na našem trhu. Při úvodu do celkové anestezie se anesteziologové v České republice nadále drží osvědčené kombinace thiopental a suxametonium, jejíž užití v rámci bleskového úvodu je běžné od 70. let minulého století. Užití remifentanilu při úvodu do celkové anestezie nebylo v rámci měsíčního sledování zaznamenáno.

11. REMIFENTANIL A JEHO UŽITÍ PŘI ÚVODU DO CELKOVÉ ANESTEZIE

11.1 Úvod

Císařský řez v celkové anestezii je i v dnešní době rozvoje moderní medicíny zatížen stále významně rizikem nedostatečné hloubky anestezie a analgezie v době do vybavení plodu. Hlavní příčinou je, na rozdíl od ostatních chirurgických výkonů, nepodání silných opioidů během úvodu do celkové anestezie a vynechání standardní premedikace. Důvodem je obava z časného útlumu dechu novorozence a negativního vlivu na jeho poporodní adaptaci. Opioidy jsou silně lipofilní a procházejí placentou, proto jsou běžně podávány až po vybavení plodu a podvazu pupečníku. Následkem tohoto postupu se výrazně potencuje stresová odpověď rodičky na laryngoskopii a kožní incizi. To vede k tachykardii, vzestupu krevního tlaku a alteraci hloubky anestezie. K zamezení těchto výkyvů, pokud nelze podat neuroaxiální anestezii, se nabízí užití remifentanilu. Pro svůj farmakologický profil se v současnosti považuje remifentanil za nejvhodnější možný opioid pro úvod do celkové anestezie u císařského řezu. A to pro svoje výhodné účinky, především rychlý nástup účinku a současně ultrakrátký poločas s rychlou eliminací z oběhu matky i plodu. Dle dostupných farmakokinetických i klinických údajů by tento jinde běžně užívaný silný opioid měl být eliminován z oběhu plodu dříve, než dojde k jeho vybavení z dělohy [129]. V porodnictví je ale užití remifentanilu spíše jako systémová varianta jinak dominantní epidurální analgezie během porodu.

Cílem naší práce bylo prokázat stabilizující vliv remifentanilu na oběh a hloubku anestezie rodiček podstupujících císařský řez v celkové anestezii a současně sledovat jeho možný vliv na poporodní adaptaci novorozence. Příprava studie se opírala o předchozí příznivé výsledky při použití remifentanilu v případě jednotlivých kazuistik, na jejichž základě byla zvolena i velikost dávky remifentanilu 1 µg/kg [16-22].

11.2 Cíle práce, stanovení hypotéz

Primární cíle studie:

- porovnat poporodní adaptaci novorozence u rodiček podstupujících císařský řez v celkové anestezii s podáním bolusu remifentanilu 1 µg/kg před úvodem do celkové anestezie s rodičkami podstupujícími standardní celkovou anestezii bez podání remifentanilu

- sledovat požadavky na případnou ventilační podporu novorozence a sledovat rozdíly v acidobazické rovnováze pupečnickové krve
- prokázat stabilizující vliv remifentanilu na oběh a hloubku anestezie u rodiček v době do vybavení plodu u císařského řezu v celkové anestezii

Sekundární cíle studie ve spolupráci s farmakologickým ústavem:

- posoudit vliv individuální dědičné informace v genech MDR1 (multidrug resistance gene 1) a PXR (pregnane X receptor) placentárního přenašečového systému P- glykoproteinu (kódován ABCB1 genem) na účinky remifentanilu u matky
- posoudit vliv variability genu μ -opioidního receptoru (kódován OPRM1 genem) na farmakodynamiku léčiva u novorozence
- posoudit celkově vliv polymorfismů ABCB1 a OPRM1 na účinnost a bezpečnost remifentanilu u žen, resp. novorozenců podstupujících sectio caesarea
- Studium účinnosti remifentanilu u matek a bezpečnosti novorozenců v kontextu jednotlivých genotypů

Pracovní hypotéza

Bolusové podání ultrakrátce působícího opioidního agonisty μ - receptorů remifentanilu u pacientek před úvodem do celkové anestezie sníží vyplavení stresových katecholaminů a vegetativní stresovou odpověď na laryngoskopii, intubaci a následnou kožní incizi. Tím by mělo dojít k potlačení paroxysmu hypertenze a tachykardie, a to bez negativního ovlivnění stavu novorozence a jeho poporodní adaptace, především dýchání. Naopak zabráněním rozvoje utero-placentární insuficience při progresi hypertenze a tachykardie během úvodní fáze císařského řezu by mělo dojít ke zlepšení celkového adaptačního procesu novorozence.

Projekt by měl zároveň ve spolupráci s farmakologickým ústavem poskytnout pilotní data o tom, zda polymorfizmy v cílových genech teoreticky významných pro farmakokinetiku a farmakodynamiku remifentanilu ovlivňují v české populaci jeho účinnost nebo bezpečnost. Význam tohoto polymorfizmu pro farmakodynamiku remifentanilu není dosud specificky popsán, ale s ohledem na

mechanismus účinku lze předpokládat, že míra ovlivnění novorozence bude kromě hladiny léčiva záviset i na senzitivitě μ - receptoru.

11.3 Metodika

Prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná a dvojitě zaslepená studie byla prováděna na univerzitním pracovišti s průměrně 4 600 porody ročně v době od března 2011 do dubna 2014. Výzkumný projekt byl schválen Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (MZ 10- UK LF1-Slanař) a byl registrován na Clinical Trials.gov (NCT01550640). Studie proběhla plně v souladu s Helsinskou deklarací a byla podporována grantem MZ ČR IGA NT11324.

Každá pacientka byla nejdříve obeznámena s projektem zkoušejícím lékařem a teprve po podepsání informovaného souhlasu se studií byla zařazena do studie. Doba pro nábor potřebného počtu pacientek byla stanovena na 36 měsíců.

Zařazovací kritéria studie:

- císařský řez v celkové anestezii
- věk rodičky 18 - 40 let

Vylučovací kritéria studie:

- nesouhlas rodičky
- alergie na remifentanil
- multiparita
- stáří plodu pod 35. gestační týden
- hmotnostní odhad plodu pod 2 500 gramů
- hypoxie plodu
- obtížné vybavení plodu (interval incize dělohy - vybavení plodu nad 3 minuty)
- hypotenze matky
- jiná závažná komorbidita matky či plodu

Pacientky zařazené do studie byly následně randomizovány do studijní skupiny s podáním remifentanilu (Remifentanil skupina) nebo do skupiny kontrolní (Kontrolní skupina). Randomizace do obou skupin byla provedena ještě před příchodem pacientky na operační sál s použitím randomizačního generátoru náhodných čísel (www.randomization.com).

U obou skupin se postupovalo shodně podle standardního protokolu našeho pracoviště pro císařský řez v celkové anestezii pouze s tím rozdílem, že Remifentanil skupině byl 30 sekund před úvodem do celkové anestezie podán bolus remifentanilu 1 µg/kg. Pro výpočet velikosti dávky remifentanilu byla použita výchozí váha rodičky před otěhotněním.

Ostatní postupy, anesteziologické i porodnické, byly bez rozdílu pro obě skupiny. V rámci premedikace byl pacientkám podán metoklopramid a H₂-antihistaminikum k prevenci aspirace a k neutralizaci kyselosti žaludečních šťáv. Před začátkem úvodu do anestezie byla všem pacientkám zajištěna adekvátní preoxygenace lehkou obličejovou maskou (6 l/min).

Úvod do celkové anestezie proběhl standardním způsobem, thiopental 5 mg/kg + suxamethonium 1,5 mg/kg s následnou intubací v apnoické pauze a poté inhalací směsi oxidu dusného a kyslíku v poměru 1:1 se sevofluranem 0,5 - 0,7% do vybavení plodu. Po vybavení plodu a podvázání pupečníku byl podán sufentanil 0,5 µg/kg, relaxace zajištěna atrakuriem 0,35 mg/kg. Anestezie byla dále prohlubována inhalací směsi 40% kyslíku s oxidem dusným a sevofluranem 0,7 - 1%.

Z chirurgického hlediska byl výkon proveden ve všech případech supracervikální laparotomií dle Pfannestiela a uterotomií dle Gepperta. Po podvazu pupečníku byl podán intravenózně oxytocin 5 IU ve 20 ml fyziologického roztoku.

Peroperační sledování probíhalo na monitoru Datex Ohmeda S/5 TM Compact Anaesthesia Monitor (Datex - Ohmeda Inc., USA) dle obecných standardů sledování pacienta během celkové anestezie. Za čas 0 byla určena doba podání remifentanilu ve Remifentanil skupině a v Kontrolní skupině to byl čas 30 sekund před aplikací thiopentalu. Mezi monitorované údaje patřil neinvazivní krevní tlak systolický a diastolický (TK_{syst}, TK_{diast}), střední krevní tlak (MAP), srdeční frekvence (TF), končetinový EKG včetně analýzy segmentu ST končetinového svodu II, pulsní oxymetrie (SatO₂), kapnografie (EtCO₂), % kyslíku a volatilního anestetika a parametry ventilace (minutová ventilace, dechový objem, dechová frekvence a maximální inspirační tlak). Pro hodnocení hloubky anestezie byla použita kontinuální bispektrální analýza EEG (elektroencefalograf) BIS. Všechny hodnoty byly zaznamenávány v intervale 2,5 minuty a na závěr výkonu vytištěny z monitoru ke zpracování výsledků. Podstatná pro hodnocení byla zejména data do 15. minuty výkonu, po podvazu pupečníku je již standardně podána plná analgetická dávka sufentanilu a hemodynamické parametry pacientky se stabilizují.

Hodnocení stavu novorozence bylo provedeno na podkladě Apgar skóre v první, páté a v desáté minutě, acidobazické rovnováhy (ABR) arteriální a venózní pupečnickové krve a klinického hodnocení zkušeným neonatologem. Acidobazická rovnováha se hodnotila analyzátozem krevních plynů přístrojem ABL 90 Flex (Radiometer Medical, Dánsko) přímo na porodním sále.

Součástí sběru dat bylo také zaznamenání demografických dat (věk, výška, váha, BMI, stáří gravidity, komorbidity) a základní předoperační laboratorní vyšetření.

K analýze polymorfismů ABCB1 (rs2032582, rs1045642) a OPRM1 (rs1799971), která proběhla na farmakologickém ústavu, byly odebrány vzorky z periferní krve matky celkem u 54 žen. Krev matce byla odebrána v 2,5. a 10. minutě a dále byly odebrány vzorky pupečnickové arteriální a venózní krve. Vzorky periferní venózní krve pro DNA izolaci byly ihned po odběru sbírány do zkumavek s citrátem a při teplotě -20°C uchovávány před dalším zpracováním. 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 - Cyler (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.

Vzorky odebrané z periferní krve matky a pupečnickové krve stále zůstávají zmrazené při -80°C a připravené k analýze farmakokinetiky remifentanilu podávaného k úvodu do CA během SC. Limitujícím faktorem stanovení je PCR metoda a nedostupnost potřebného technického vybavení na Farmakologickém ústavu.

11.4 Statistické metody

K prokázání předpokládaného dvojnásobného rozdílu Apgar skóre 0-7 mezi oběma skupinami (primární cíl) na hladině významnosti 5% a se silou testu 80%, byla stanovena pro studii potřebná velikost souboru 150 rodiček. Tento výpočet byl proveden na základě dlouhodobých výsledků našeho pracoviště, kdy Apgar skóre 0 - 7 bylo pozorováno u 9,5% císařských řezů v celkové anestezii.

Statistická analýza byla provedena softwarem STATISTICA 10 (StatSoft, Česká republika). Všechna data byla před finální analýzou testována Kolmogorov - Smirnovovým testem na normalitu. Numerická data obou skupin byla srovnávána pomocí Studentova t – testu, jestliže se jednalo o data parametrická, nebo Mann - Whitney Rank Sum testem, když bylo rozdělení dat nenormální. Pro kategorická data byl použit Fischerův exaktní test nebo chí-kvadrát test. Všechny použité statistické testy byly oboustranné a hodnoty $p < 0,05$ byly považovány jako statisticky významné.

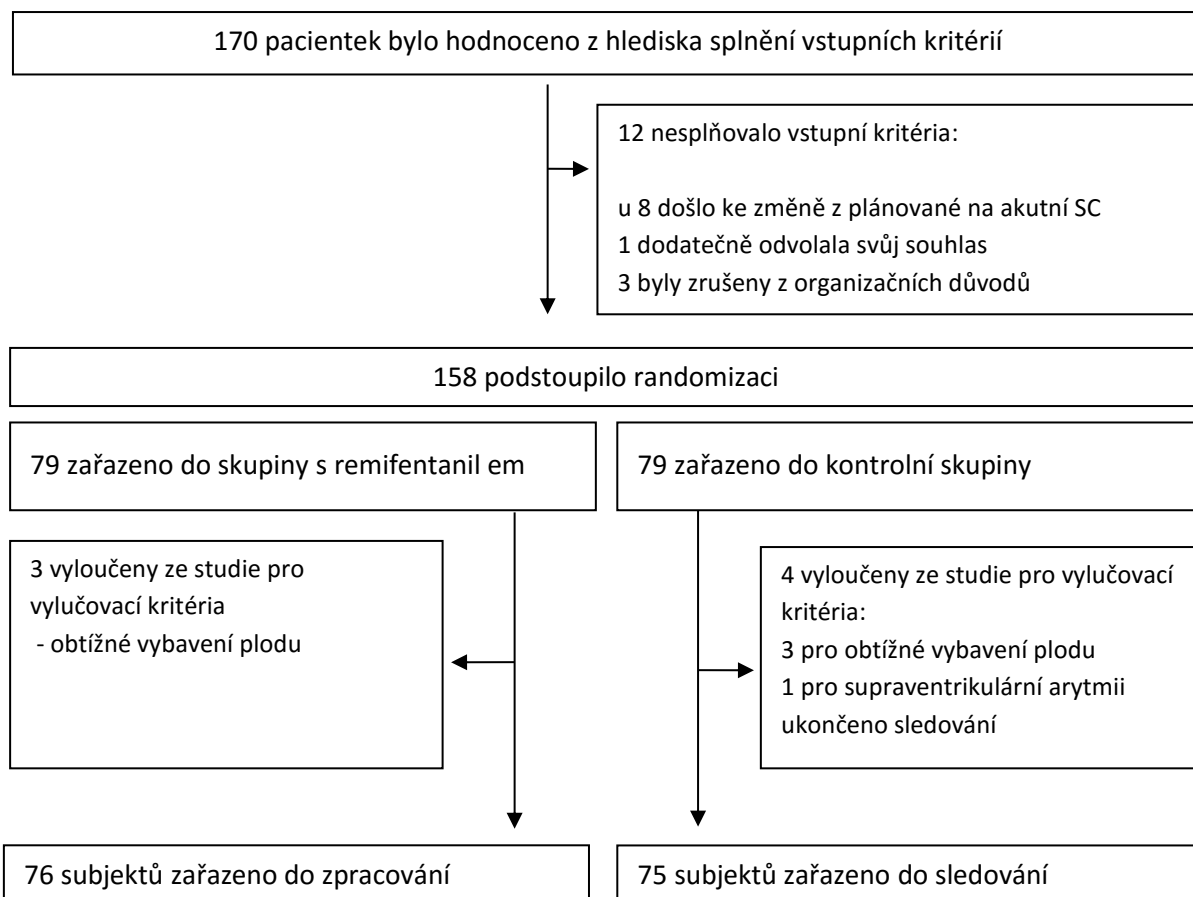
Pro statistické hodnocení rozdílů mezi genotypovými skupinami přenašečového systému byly použity testy jednocestná ANOVA, Kruskal - Wallis a Multiple range testy. Pro kategorizaci dat byl použit Pearson's χ^2 test, za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0.05$.

11.5 Vlastní výsledky

11.5.1 Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno celkem 151 rodiček, z toho 76 rodiček do skupiny s podáním remifentanilu (Remifentanil skupina) a 75 rodiček do kontrolní skupiny (Kontrolní skupina). Všechny pacientky byly hodnoceny jako ASA I - II dle klasifikace American Society of Anesthesiologists. Postup zařazování pacientek do studie dle plnění vstupních kritérií ukazuje Obrázek 9.

Obrázek 9. Randomizace pacientek.



Nejčastějším důvodem pro vedení císařského řezu v celkové anestezii bylo odmítnutí regionální anestezie rodičkou (67 resp. 68 pacientek). V ostatních případech to byla čistě medicínská indikace: trombocytopenie - 4 pacientky, placenta praevia centralis 6 pacientek, tokofobie - 2 pacientky, psychóza - 3 pacientky, stav po traumatu páteře - 1 pacientka a hypersenzitivní tetanie - 1 pacientka.

Nejčastějšími dalšími komorbiditami bylo astma bronchiale (4 resp. 3 pacientky), hypertenze (6 resp. 6 pacientek) a thyreopatie (3 resp. 2 pacientky). Obě skupiny se nelišily v oblasti demografických dat - věkem, výškou, aktuální hmotností a hmotností před otěhotněním, BMI, gestačním týdnem ani hmotností novorozence. Charakteristika souboru je zpracována v Tabulce 15.

Tabulka 15. Charakteristika rodiček a novorozců

Rodičky	Remifentanil skupina (n= 76)	Kontrolní skupina (n= 75)	p
Věk (roky)	33,1 ± 5,1	32,3 ± 5,3	0,362
Hmotnost před graviditou (kg)	68,1 ± 13,1	69,8 ± 13,4	0,473
Aktuální hmotnost (kg)	82,0 ± 13,4	81,4 ± 14,3	0,813
Výška (cm)	168,9 ± 6,8	167,6 ± 5,8	0,233
BMI (kg.m ⁻²)	24,0 ± 4,4	24,9 ± 5,0	0,254
Významné komorbidity			
Hypertenze	6 (8%)	6 (8%)	0,981
Asthma bronchiae	4 (5%)	3 (4%)	0,712
Thyreopathie	3 (4%)	3 (4%)	0,987
Diabetes mellitus	3 (4%)	2 (3%)	0,660
Placenta praevia centralis	3 (4%)	3 (4%)	0,987
Jiná onemocnění	11 (14%)	13 (17%)	0,796
Novorozenci			
Porodní hmotnost (g)	3162,9 ± 467	3122,5 ± 618	0,334
Gestační věk (týdny)	38,6 ± 1,1	38,9 ± 1,4	0,541

Data jsou udávána jako průměr ± standardní odchylka nebo n (%).

BMI = Body Mass Index

11.5.2 Hodnocení parametrů celkové anestezie

Mezi oběma skupinami nebyl zaznamenán rozdíl v hloubce anestezie (BIS), analýze ST úseku EKG ani v respiračně-ventilačních parametrech matky (SatO₂, EtCO₂). Všechny tyto sledované parametry jsou uvedeny v Tabulce 16.

Tabulka 16. Parametry hloubky anestezie, analýzy ST úseku na EKG a respiračně-ventilační data.

	čas	Remifentanil skupina (n= 76)	Kontrolní skupina (n= 75)	p
BIS	0	95,4 ± 4,3	96,2 ± 4,2	<i>n.s.</i>
	2,5	52,4 ± 16,9	52,2 ± 12,9	<i>n.s.</i>
	5	60,1 ± 13,7	55,7 ± 12,2	<i>n.s.</i>
	7,5	61,6 ± 11,3	58,1 ± 12,1	<i>n.s.</i>
	10	59,2 ± 10,7	55,8 ± 12,3	<i>n.s.</i>
	12,5	57,5 ± 11,0	55,7 ± 10,0	<i>n.s.</i>
	15	56,4 ± 11,2	59,1 ± 9,8	<i>n.s.</i>
	ST II	0	0,5 ± 0,9	0,2 ± 0,9
2,5		0,4 ± 0,8	0,0 ± 0,8	<i>n.s.</i>
5		0,4 ± 0,8	0,1 ± 0,8	<i>n.s.</i>
7,5		0,4 ± 0,8	0,2 ± 0,8	<i>n.s.</i>
10		0,5 ± 0,7	0,3 ± 0,7	<i>n.s.</i>
12,5		0,5 ± 0,7	0,3 ± 0,7	<i>n.s.</i>
15		0,5 ± 0,7	0,3 ± 0,7	<i>n.s.</i>
SatO₂		0	97,3 ± 1,5	99,0 ± 1,0
	2,5	97,9 ± 4,2	98,4 ± 2,3	<i>n.s.</i>
	5	98,4 ± 1,7	97,9 ± 2,3	<i>n.s.</i>
	7,5	98,2 ± 1,6	98,0 ± 2,0	<i>n.s.</i>
	10	98,0 ± 1,7	98,2 ± 1,0	<i>n.s.</i>
	12,5	98,0 ± 1,5	98,3 ± 0,9	<i>n.s.</i>
	15	98,0 ± 1,6	98,2 ± 0,9	<i>n.s.</i>

EtCO₂	2,5	4,0 ± 0,6	4,0 ± 0,5	<i>n.s.</i>
	5	4,3 ± 0,7	4,2 ± 0,6	<i>n.s.</i>
	7,5	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,4	<i>n.s.</i>
	10	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,3	<i>n.s.</i>
	12,5	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,3	<i>n.s.</i>
	15	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,3	<i>n.s.</i>

n.s. – bez statistické významnosti

Použité dávky sevofluranu a thiopentalu při úvodu do CA byly také srovnatelné v obou skupinách, což je podstatné zejména pro hodnocení hemodynamických parametrů rodiček a poporodní adaptace novorozence. Při významnějších rozdílech v dávkování by mohlo dojít centrálně tlumivým účinkem a kardiodepresivním účinkem ke zkreslení výsledků.

Důležitým sledovacím parameterem je i čas od incize dělohy do vybavení plodu, který si při prodloužení může vyžádat prohloubení celkové anestezie dalším bolusem thiopentalu nebo zvýšením koncentrace sevofluranu a tím může dojít k negativnímu vlivu na poporodní adaptaci novorozence. Tato doba, jako i dávka thiopentalu a koncentrace sevofluranu, byla v obou skupinách stejná. Celková doba výkonu a odhadovaná krevní ztráta byla také v obou skupinách stejná. Souhrnná data charakterizující významné parametry celkové anestezie ukazuje Tabulka 17.

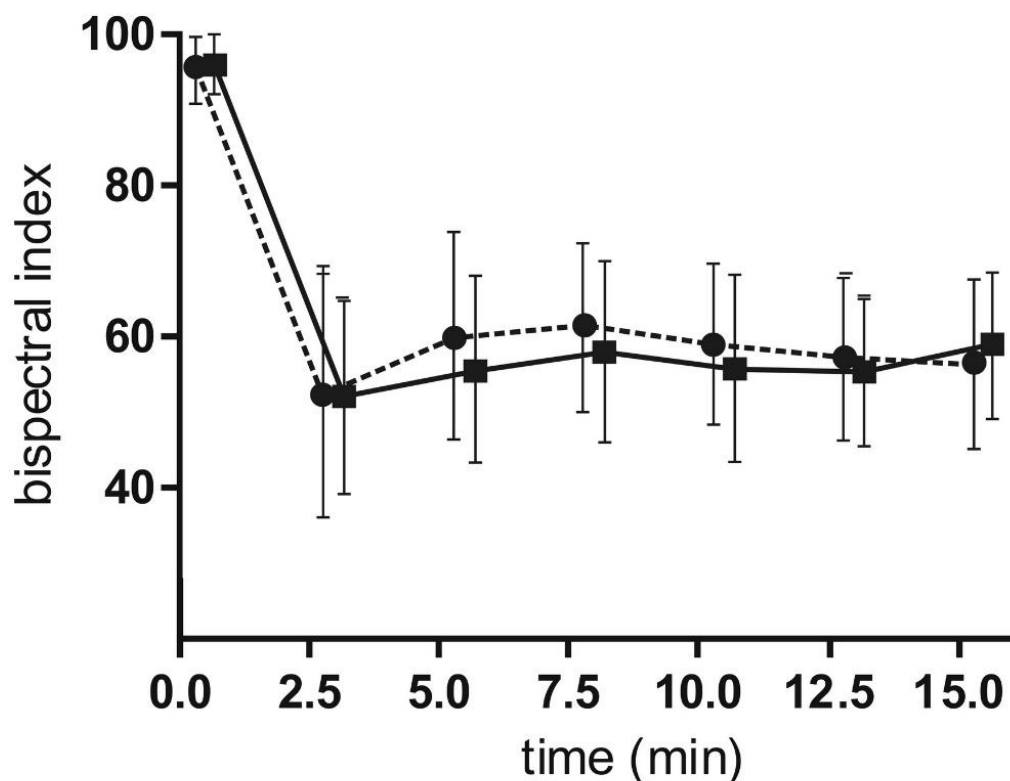
Zajímavé výsledky přináší hodnoty BIS, kde oproti původním předpokladům jsou výsledky v obou skupinách srovnatelné. Remifentanil nemá tedy vliv na hloubku anestezie, jak je znázorněno i na grafu 1.

Tabulka 17. Data charakterizující celkovou anestezii.

	Remifentanil skupina (n= 76)	Kontrolní skupina (n= 75)	p
Charakteristika celkové anestezie			
Thiopental bolus (mg)	398 ± 64	401 ± 68	0,745
Sevoflurane (%)	0,57 ± 0,2	0,58 ± 0,3	0,586
SatO ₂ (%)	98,4 ± 1,7	99,9 ± 2,3	0,219
ETCO ₂ (kPa)	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,4	0,529
Interval úvod do CA – vybavení plodu (min)	4,0 ± 1,4	3,9 ± 1,2	0,884
Trvání chirurgického výkonu (min)	43 ± 9,2	41 ± 9,4	0,724
Odhadovaná krevní ztráta (ml)	594 ± 196	576 ± 148	0,648
BIS (%)			
Před úvodem do CA	95,4 ±4,3	96,2 ±4,2	0,360
Tracheální intubace	52,4 ±16	52,2 ±12,9	0,930
Vybavení plodu	57,7 ±13,7	55,7 ±12,2	0,401
10 min po úvodu do CA	58,3 ±10,5	55,8 ±12,3	0,231

Data jsou prezentována jako průměr ± standardní odchylka. Sevoflurane = end expiratorní koncentrace sevofluranu od úvodu do CA po vybavení plodu; SatO₂ = hodnota pulzní oxymetrie od úvodu do CA po vybavení plodu; ETCO₂ = end tidal kapnografie od úvodu do CA; po vybavení plodu, BIS = bispektrální I indexová analýza.

Graf 1. Vliv remifentanilu na hloubku (BIS) anestezie



Bispectral index (BIS) během císařského řezu. Graf ukazuje průměrné hodnoty \pm SD (chybové úsečky) BIS během sledovací fáze. Přerušovaná čára reprezentuje Remifentanil skupinu; plná čára Kontrolní skupinu.

11.5.3 Hodnocení hemodynamických parametrů rodičky

K hodnocení hemodynamiky byly sledovány hodnoty TK_{syst} , TK_{diast} , MAP, P v čase 0, a dále v 2,5 minutových intervalech. V Tabulce 18 jsou data převedena na podstatné fáze císařského řezu, to je čas před úvodem do celkové anestezie, doba intubace a vybavení plodu, které jsou nejvíce stresovými fázemi před standardní aplikací analgezie podáním sufentanilu po podvazu pupečnickových cév. Kompletní hemodynamická data jsou uvedena v Tabulce 19.

Tabulka 18. Hemodynamický profil rodiček.

	Remifentanil skupina (n= 76)	Kontrolní skupina (n= 75)	<i>p</i>
Systolický krevní tlak (mmHg)			
Před úvodem do CA	140,8 ±16,2	140,6 ±18,0	0,948
V době intubace	145,4 ±23,5	164,1 ±26,4	<0,0001
V době vybavení plodu	146,6 ±22,5	149,9 ±25,4	0,444
10 min po úvodu do CA	125,7±17,3	122,5 ±17,0	0,283
Srdeční frekvence (tepů/min)			
Před úvodem do CA	89,4 ±12,8	93,1 ±16,9	0,187
V době intubace	91,8 ±16,6	109,7 ±17,2	<0,0001
V době vybavení plodu	88,9 ±13,7	101,3 ±20,1	<0,001
10 min po úvodu do CA	73,0 ±16,3	76,6 ±14,7	0,204

Data jsou prezentována jako průměr ± standardní odchylka. CA = celková anestezie.

Tabulka 19. Hemodynamická data rodičky.

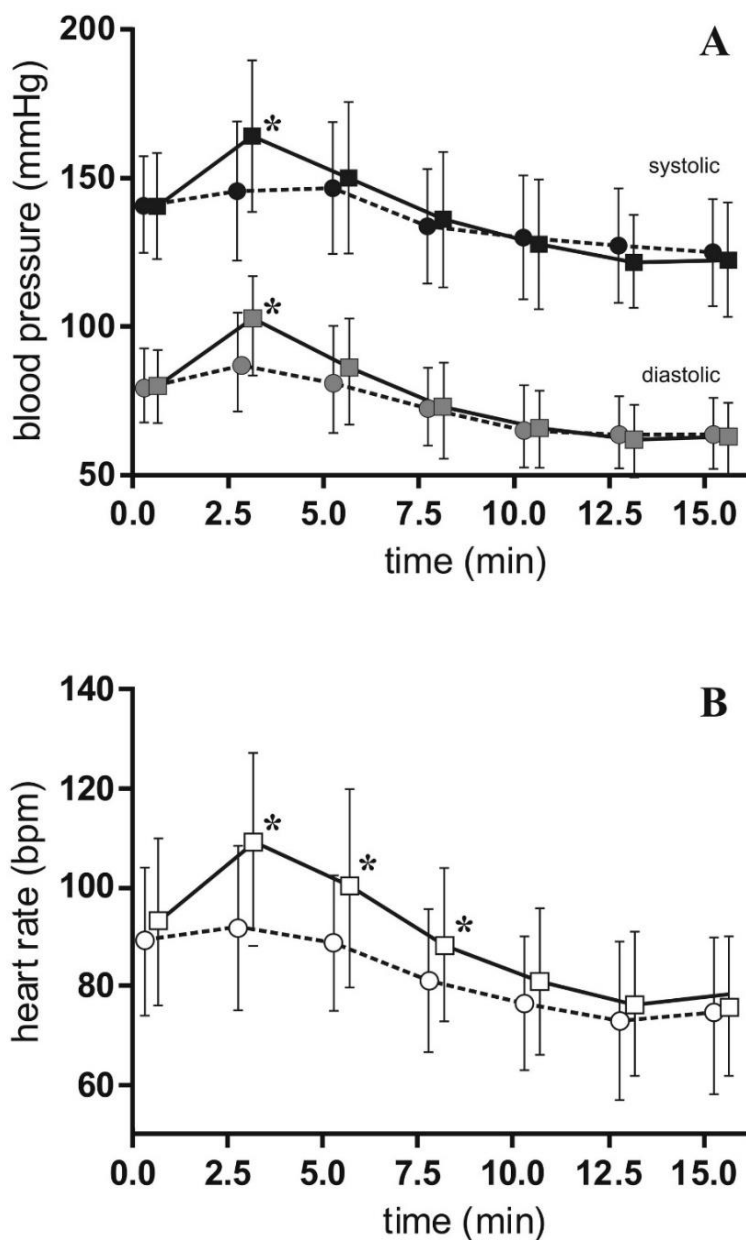
	čas	Remifentanil skupina (n= 76)	Kontrolní skupina (n= 75)	p
TK_{syst}	0	140,8 ± 16,2	140,6 ± 18,0	<i>n.s.</i>
	2,5	145,4 ± 23,5	164,1 ± 26,4	<i>0,00004</i>
	5	146,6 ± 22,5	149,9 ± 25,4	<i>n.s.</i>
	7,5	133,8 ± 19,9	136,0 ± 23,6	<i>n.s.</i>
	10	129,8 ± 20,9	127,5 ± 21,9	<i>n.s.</i>
	12,5	127,2 ± 19,9	121,7 ± 15,8	<i>n.s.</i>
	15	124,8 ± 18,3	122,3 ± 19,1	<i>n.s.</i>
TK_{diast}	0	82,0 ± 12,6	81,5 ± 12,2	<i>n.s.</i>
	2,5	89,9 ± 16,5	102,2 ± 17,1	<i>0,00005</i>
	5	83,9 ± 17,8	86,8 ± 17,9	<i>n.s.</i>
	7,5	75,1 ± 13,1	73,6 ± 16,2	<i>n.s.</i>
	10	68,4 ± 14,0	67,7 ± 13,1	<i>n.s.</i>
	12,5	66,7 ± 12,5	63,3 ± 12,4	<i>n.s.</i>
	15	66,2 ± 11,9	64,2 ± 12,0	<i>n.s.</i>
MAP	0	104,0 ± 13,1	103,3 ± 14,2	<i>n.s.</i>
	2,5	111,4 ± 16,9	124,5 ± 18,5	<i>0,00006</i>
	5	108,7 ± 14,5	110,7 ± 17,9	<i>n.s.</i>
	7,5	97,6 ± 14,1	97,3 ± 17,9	<i>n.s.</i>
	10	93,9 ± 14,2	91,7 ± 14,4	<i>n.s.</i>
	12,5	91,3 ± 12,8	87,4 ± 11,8	<i>n.s.</i>
	15	90,5 ± 12,8	87,3 ± 12,7	<i>n.s.</i>

TF	0	89,4 ± 15,3	93,1 ± 16,9	<i>n.s.</i>
	2,5	91,8 ± 16,6	109,3 ± 17,8	<i>0,000000</i> <i>01</i>
	5	88,9 ± 13,7	100,3 ± 20,1	<i>0,0004</i>
	7,5	81,1 ± 14,4	88,3 ± 15,7	<i>0,008</i>
	10	76,5 ± 13,6	81,2 ± 15,0	<i>0,07</i>
	12,5	73,0 ± 16,3	76,6 ± 14,7	<i>n.s.</i>
	15	74,2 ± 16,0	76,0 ± 14,1	<i>n.s.</i>

Data jsou prezentována jako průměr ± standardní odchylka. TK_{sys} = systolický krevní tlak, TK_{diast} = diastolický krevní tlak, MAP = středná krevní tlak, TF = srdeční frekvence.

Výsledky ukazují u obou skupin stejné vstupní hemodynamické parametry před úvodem do celkové anestezie. V čase intubace byly ale již statisticky signifikantně prokázány rozdíly v hodnotách systolického a diastolického krevního tlaku a srdeční frekvence, v době vybavení plodu pak již jen srdeční frekvence. V kontrolní skupině bez remifentanilu byly tyto hodnoty vyšší, což prokazuje příznivý efekt podání remifentanilu při úvodu do císařského řezu na stabilizaci hemodynamických parametrů rodiček. Efekt je znázorněn také graficky (Graf 2).

Graf 2. Hemodynamické parametry rodičky během císařského řezu.



Graf A ukazuje systolický a diastolický krevní tlak, graf B ukazuje srdeční frekvenci v závislosti na čase. Přerušovaná čára reprezentuje Remifentanil skupinu; plná čára Kontrolní skupinu; * $P < 0,01$

11.5.4 Hodnocení poporodní adaptace novorozence

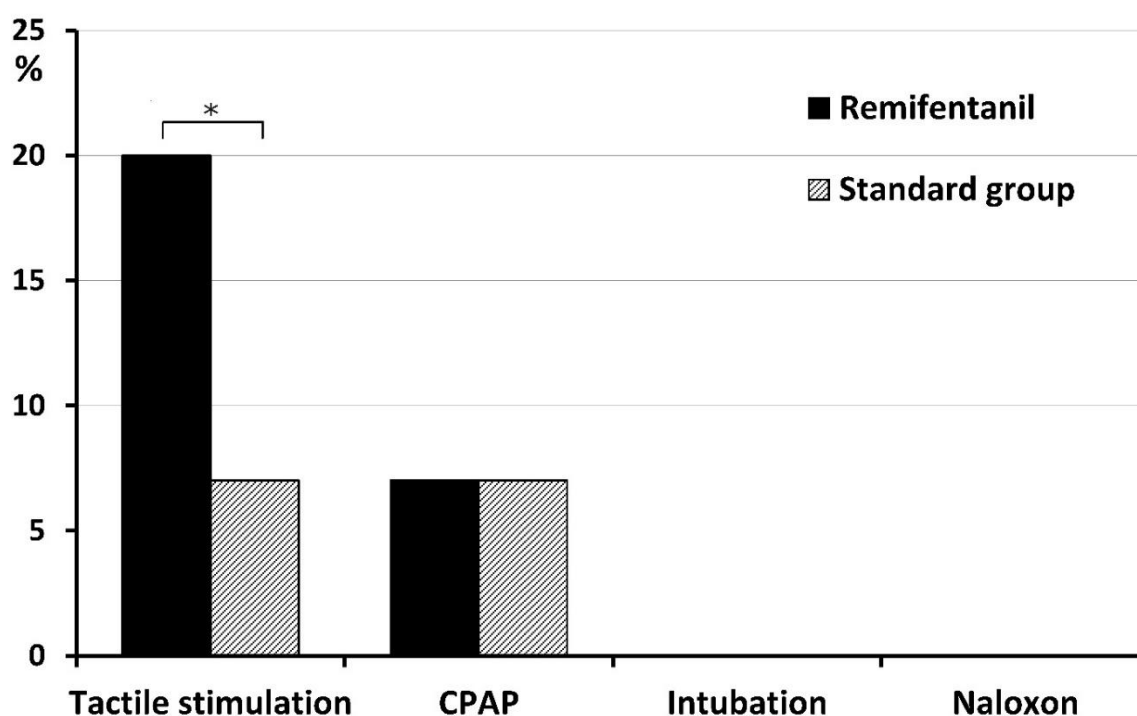
K hodnocení poporodní adaptace novorozence byla použita analýza acidobazické rovnováhy pupečnickové krve po vybavení plodu a klinické hodnocení neonatologem. Klinické vyšetření bylo prováděno vždy zkušeným neonatologem a bylo hodnoceno pomocí skóre Apgarové. Dalším předmětem našeho zkoumání bylo sledování nutnosti dechové podpory a to taktilní stimulací, dále

použití dechové podpory pomocí CPAP, případně nutnost mechanické ventilace a použití naloxonu jako přímého antidota μ -opioidů. Byla zaznamenána vyšší incidence nižšího Apgar skóre mezi 0 - 7 v Remifentanil skupině v 1. minutě (19 vs 7; $p = 0,017$), ale v 5. minutě již nebyly žádné rozdíly mezi oběma skupinami v hodnotách Apgar skóre pozorovány (Tabulka 20).

Mezi remifentanilovou a kontrolní skupinou nebyly zaznamenány žádné rozdíly v nutnosti užití ventilační podpory ($p = 0,983$). Použití podpory CPAP bylo užit u 10 novorozenců (po 5 v každé skupině), ale u žádného novorozence nebylo nutné zajištění dýchacích cest intubací nebo umístění na jednotku intenzivní péče. Co bylo ale prokázáno, bylo signifikantně významné vyšší užití taktilní stimulace během prvních pěti minut v Remifentanil skupině (16 vs 5; $p = 0,017$), což je znázorněno i graficky (Graf 3).

Hodnoty vyšetření acidobazické rovnováhy pupečnickové krve, tj. hodnocení stavu oxygenace plodu v době jeho vybavení, byly u obou skupin bez významného rozdílu (Tabulka 21). Hodnocení adaptace novorozence, respektive možného vlivu remifentanilu, tak nebylo ovlivněno případnou intrauterinní hypoxií, a to ani při individuálním porovnání případů s nižším Apgar skóre.

Graf 3. Management řešení dechové deprese novorozence.



Výsledky vyjádřeny v %. Graf vyznačuje procento novorozenců v každé skupině vyžadujících daný způsob ventilační podpory ($n = 76$ v remifentanil skupině a $n = 75$ v kontrolní skupině). Černý sloupec představuje Remifentanil skupinu; šrafovaný sloupec je Kontrolní skupina. $*P = 0.017$. CPAP = continuous positive airway pressure ventilation.

Tabulka 20. Hodnocení poporodní adaptace novorozence

	Remifentanil skupina (n= 76)	Kontrolní skupina (n= 75)	p
Apgar skóre			
1.minuta	8,1 ± 2,0	8,9 ± 1,4	0,005
5. minuta	9,2 ± 1,1	9,6 ± 0,8	0,022
10. minuta	9,8 ± 0,5	9,8 ± 0,4	0,198
Apgar skóre 0 -7			
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%)	-
Nutnost dechové podpory			
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 prezentována jako průměr ± standardní odchylka nebo n (%). CPAP = continuous positive airway pressure ventilation.

Tabulka 21. Vyšetření acidobazické rovnováhy pupečnickové krve.

	Skupina Remifentanil (n= 76)	Kontrolní skupina (n= 75)	p
Arteriální pupečnicková krev			
pH	7,3 ± 0,0	7,3 ± 0,0	0,210
pCO ₂ (kPa)	6,7 ± 0,7	6,6 ± 0,7	0,450
HCO ₃ -akt (mmol/l)	25,0 ± 1,9	24,9 ± 1,9	0,786
HCO ₃ -std (mmol/l)	22,2 ± 1,9	22,0 ± 1,3	0,567
BE (mmol/l)	-1,4 ± 1,7	-1,2 ± 1,7	0,645
pO ₂ (kPa)	2,8 ± 0,6	2,6 ± 0,6	0,189
satO ₂ (%)	41,9 ± 14,6	38,0 ± 13,6	0,137
Venózní pupečnicková krev			
pH	7,4 ± 0,0	7,3 ± 0,0	0,203
pCO ₂ (kPa)	5,8 ± 0,5	5,8 ± 0,6	0,721
HCO ₃ -akt (mmol/l)	23,5 ± 1,6	23,4 ± 1,9	0,848
HCO ₃ -std (mmol/l)	22,4 ± 1,1	22,2 ± 1,4	0,421
BE (mmol/l)	-1,7 ± 1,7	-1,8 ± 1,7	0,801
pO ₂ (kPa)	4,6 ± 0,8	4,3 ± 1,1	0,157
satO ₂ (%)	72,6 ± 10,4	68,3 ± 14,4	0,069

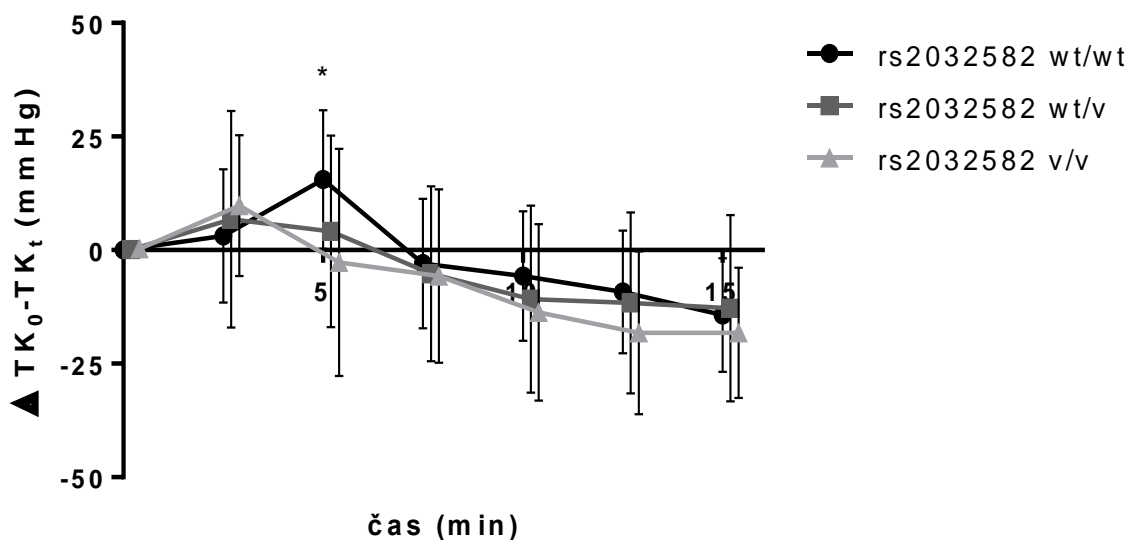
Data jsou prezentována jako průměr ± standardní odchylka.

11.5.5 Hodnocení genového polymorfizmu

Ve spolupráci s Farmakologickým ústavem jsme v rámci studie analyzovali vztah genového polymorfizmu přenašečového systému P - glykoproteinu (gen ABCB1) a μ - opioidního receptoru (gen OPRM1). Bylo zjištěno, že mezi jednotlivými skupinami genotypů nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v základních demografických datech. Distribuce variantních alel v souboru pacientů se významně neodlišovala od normální distribuce [226].

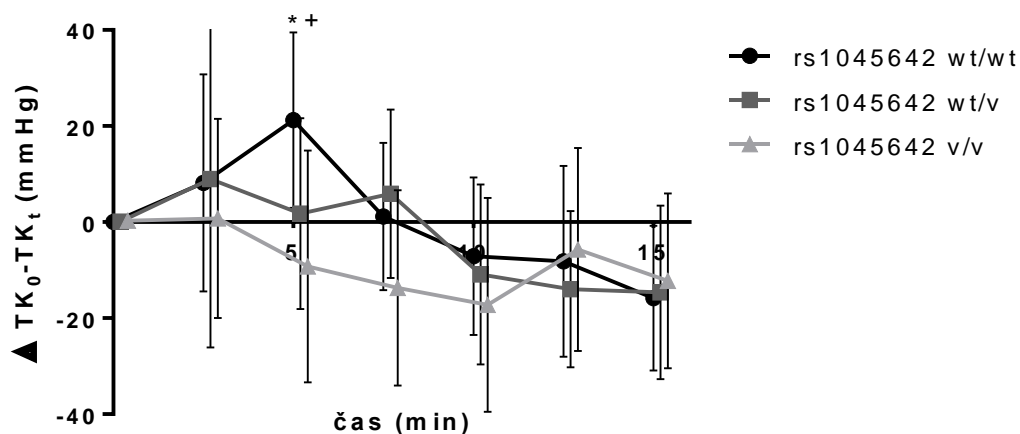
Byla sledována 2 místa v genu ABCB1 přenašečového systému (locus rs 1045642 a locus rs 2032682) a rozdíly mezi nosiči wild a variantních alel vzhledem ke změnám krevního tlaku u matky. V 5. minutě byl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi homozygoty variantních alel v porovnání s nosiči wild typ alel. Pro locus rs 2032582 výsledky znázorňuje Graf 4 a pro locus rs 1045642 Graf 5. U polymorfizmu OPRM1 μ - opioidního receptoru u matky bylo zjištěno, že nemá statisticky významný vliv na hemodynamické parametry u matky.

Graf 4. Vliv remifentanilu na krevní tlak v závislosti na polymorfizmu přenašečového systému.



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

Graf 5. Vliv remifentanilu na krevní tlak v závislosti na polymorfizmu přenašečového systému II



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

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. Výsledky byly vyhodnoceny jako procentuální vyjádření počtu novorozenců vyžadující dechovou podporu. Klinicky horší poporodní adaptace novorozenců byla zaznamenána u matek nesoucích variantní alelu (v/v; v/wt) pro gen ABCB1 opioidního přenašečového systému (Tabulka 22).

Tabulka 22. Nutnost dechové podpory u novorozenců v závislosti na genové mutaci pro přenašečový systém

Genotyp	ABCB1 (rs2032582)	ABCB1 (rs1045642)
Wt/wt	0 %	0 %
v/v, v/wt	11,1 %	12,5 %

Nutnost dechové podpory v rámci hodnocení genu μ -opioidního receptoru OPRM1 byla naopak vyšší (10,5%) u dětí matek homozygotních pro wild typ alelu (Tabulka 23).

Tabulka 23. Nutnost dechové podpory u novorozenců v závislosti na genové mutaci pro μ -opioidní receptor

Genotyp	OPRM1 (rs179997)
Wt/wt	10,5 %
v/v, v/wt	0 %

11.6 DISKUZE

Zajištění kardiovaskulární stability matky během úvodu do celkové anestezie u císařského řezu použitím vhodné analgezie, při současné bezpečnosti pro adaptaci novorozence, je stále předmětem řady studií. Naše studie nebyla první, která se zabývala podáváním remifentanilu při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu a zkoumala vliv na hemodynamickou stabilitu rodičky a poporodní adaptaci novorozence. Na rozdíl od ostatních studií se ale více zabývala i vlivem remifentanilu na 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 5 randomizovaných klinických studií zařazeno celkem 186 pacientek [23]. Původním záměrem studie bylo vytvoření skupiny rodiček pouze s preeklampsií, ale z důvodu preference neuroaxiálních blokad u těchto pacientek bylo od tohoto cíle upuštěno. Pacientek s preeklampsií a hypertenzí bylo pouze 6 v Remifentanil skupině a 6 v Kontrolní skupině. Proto byly zařazeny i pacientky s ostatními indikacemi císařského řezu v celkové anestezii.

Otázkou zkoumání v dostupných klinických studiích zůstává nalezení vhodné dávky, preference bolusového nebo kontinuálního podávání a správné načasování aplikace analgetika. Draisci a kol [130] podávali bolus 0,5 µg/kg následovaný infuzí 0,15 µg/kg do peritoneální incize a zjišťovali plazmatickou koncentraci katecholaminů rodičky. Bylo dosaženo redukce stresové odpovědi, ale nebyl prokázán vliv na hemodynamické parametry. 3 (14%) novorozenci vyžadovali přechodně (5 min) intubaci. Studie tedy prokázala, že bolusové podání dávky 0,5 µg/kg je klinicky nevýznamné. Návaznost kontinuálního podání RMF do doby vybavení plodu je pro naše pracoviště zbytečná, jelikož námi sledovaná průměrná doba vybavení plodu od úvodu do CA je $4 \pm 1,4$ vs $3,9 \pm 1,2$ oproti $6,7 \pm 1,8$ - $2,97$ min v uváděné studii. I v ostatních citovaných literárních zdrojích je tato doba významně delší. Park a kol [227] porovnávali bolusové podání RMF 0,5 µg/kg a 1 µg/kg u pacientek s preeklampsií a prokázali hemodynamicky stabilizující efekt obou dávek. Účinnost i nižší dávky vysvětlují menším distribučním objemem cévního kompartmentu u preeklampsie. Bouattour [228] s dávkou 0,5 µg/kg nepozoroval žádný vliv na poporodní adaptaci novorozence. Studie Yoo a kol [145] a Ngan Kee a kol [129] s dávkou RMF 1 µg/kg v jednorázovém bolusovém podání také prokázaly redukcii stresové odpovědi, ale docházelo k přechodné (max 5 min) dechové depresi novorozence.

V našem sledování jsme upřednostnili bolusové podání RMF k intubaci a kožní incizi s cílem ovlivnit stresovou reakci na tyto dva významné podněty. Maximální efekt RMF trvá 1-3 minuty, což by mělo být v našich podmínkách zcela dostačující doba k pokrytí výše zmiňovaných stimulů.

V žádné práci není uváděno, k jaké váze rodičky byla dávka RMF počítána, což je podstatné k nalezení optimálního protokolu dávkování i z hlediska negativního vlivu na dechové centrum novorozence. Jelikož nejsme přesně schopni odhadnout předem váhu novorozence, plodové vody, placenty a často neznáme ani přesnou aktuální váhu rodičky, naše podávaná studijní dávka byla vypočítána k výchozí hmotnosti pacientky na počátku gravidity. Současně není ani dostatek informací a studií na téma změny distribučního prostoru v souvislosti s graviditou a stavu těsně před porodem. Pokud bychom dávku vztahovali k aktuální váze rodičky, mohlo by tak dojít vlivem vyšší dávky dojít k negativnímu ovlivnění poporodní adaptace novorozence. Dávka opioidu tak byla průměrně o 18% nižší než by byla dávka RMF počítaná na aktuální váhu rodičky v době porodu. Z našich výsledků vyplývá, že tato dávka má pozitivní efekt na hemodynamické parametry.

Dávka RMF 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podaná 30 sekund před úvodem do celkové anestezie stabilizovala klinicky významně hemodynamické parametry rodiček, současně však nevedla k výrazné 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 [61]. Stabilizace krevního tlaku v 5. minutě již také souvisí s podáním bolusu sufentanilu po vybavení plodu, jehož průměrná 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 dávky 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ RMF na hloubku anestezie. Hodnoty BIS byly v obou skupinách identické pod 60, což je již považováno za hodnotu, která snižuje riziko probuzení z celkové anestezie [229, 230]. Podobné výsledky byly publikovány i v předchozích studiích [145]. To potvrzuje fakt, že hlavní hypnotický efekt při úvodu do celkové anestezie je přisuzován hypnotickému efektu iniciační dávky thiopentalu potencované inhalačním anestetikem sevofluranem, který v používaných koncentracích neovlivňuje poporodní adaptaci novorozence.

V naší studii jsme pozorovali signifikantně 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 Remifentanil skupiny potřebovalo ventilační podporu bezprostředně po narození, avšak byla zcela dostačující taktilní stimulace v 75%, pouze 25% vyžadovalo použití CPAP.

vybavy

Tato poměrně vyšší incidence dechového útlumu není zcela jasná. Nabízí se hypotéza existence genového polymorfizmu placentárního přenašečového systému glykoproteinu P (multidrug rezistence gene 1, MDR1) a polymorfizmus μ - receptorů. Gen MDR 1 je v české populaci vysoce polymorfní a v případě homozygotní populace lze očekávat vyšší prostupnost RMF do fetálního oběhu [44, 231].

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 [15, 130, 232]. 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 [15].

V obou případech vážného útlumu novorozence byla omylem podána vyšší dávka thiopentalu a došlo k potenciaci farmakologického útlumu na dechové funkce plodu.

Je samozřejmé, že na postnatální adaptaci novorozence má vliv celá řada faktorů jako jsou intrauterinní stav plodu, stav placenty, celková dávka anestetika při úvodu, doba vybavení a operační technika císařského řezu. Tyto důvody vedla k tomu, že jsme ze studie vyřadili intrauterinní patologie, vícečetná těhotenství (nižší porodní hmotnost) a porody, kde byla doba od děložní incize do vybavení plodu delší než 3 minuty [233-235]. Nicméně jsme pozorovali i 14% výskyt středního dechového útlumu i v kontrolní skupině spotřebou CPAP v 5 případech. Žádné jasné příčiny toho útlumu nebyly ani po důkladné analýze (doba vybavení, gestační věk a váha, acidobazická analýza, demografická data matky, dechové a hemodynamické parametry matky) zjištěny.

Na rozdíl od ostatních studií na podkladě Heesenovy metaanalýzy [23] jsme neshledali žádné rozdíly v hodnocení acidobazické rovnováhy pupečnickové krve. Hodnoty analýzy pupečnickové krve odpovídaly stavu oxygenace plodu po vybavení. Zaznamenali jsme pouze jednoho novorozence v remifentanilové skupině s pH pod 7,2, což může být spojeno se zvýšenou novorozeneckou morbiditou [236]. Proto by naše hodnocení remifentanilu na poporodní adaptaci by nemělo být ovlivněno souběžnou intrauterinní hypoxií plodu.

Naše studie má určitá omezení. I když poporodní adaptace novorozence byla hodnocena vždy zkušenými neonatology, bylo jich 7 a potřeba taktilní stimulace dýchání může být u každého z nich individuální. Dalším omezením může být vyřazení císařských řezů, které jsou indikovány z důvodu

akutní hypoxie plodu. V těchto případech je celková anestezie všeobecně užívána a potlačení stresové odpovědi je v těchto případech více než žádoucí.

Určitou limitací je i získávání dat pomocí neinvazivního krevního tlaku, jelikož nafukování měřicí manžety nedovoluje častější interval měření než 2,5 min. Použití přímého měření krevního tlaku by bylo výhodnější pro získávání dat, avšak provedení arteriální kanylace před celkovou anestezí by se mohlo podílet na větším předoperačním stresu.

Původní záměr studie přinést nové informace o možnosti použití remifentanilu při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu byl ovlivněn také dobou přípravy projektu. Původní záměr vznikl již v roce 2009, dva roky trvala příprava a studie byla ukončena koncem roku 2013. Mezitím se objevily v zahraniční literatuře studie zabývající se podobnou problematikou.

11.7 Závěr

Naše studie prokázala, že 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 kožní incizi. Současně byl ale prokázán mírný vliv na hodnocení poporodní adaptace novorozence v první minutě. V minutě páté jsou výsledky již srovnatelné s kontrolní skupinou. Z tohoto hlediska se zdá, že vliv remifentanilu v dávce 1 µg/kg nemá zásadní klinický význam. Ovlivnění BIS a tedy vědomí podáním remifentanilu oproti původnímu očekávání prokázáno nebylo.

Remifentanil se zdá být vhodnou volbou k zajištění hemodynamické stability při úvodu do celkové anestezie u císařského řezu u rizikových pacientek s hypertenzí, kardiální a neurologickou anamnézou, avšak s nutností sledování poporodní adaptace novorozence minimálně do páté minuty.

12. SOUHRN

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

- ve srovnání s ostatními vyspělými státy je česká anesteziologická praxe významně rozdílná, a to jak ve smyslu vysokého podílu celkové anestezie u císařského řezu, tak i naopak nízkého podílu epidurální analgezie u spontánního porodu.
- remifentanil, ačkoli je jeho podání v rámci porodnické analgezie či u anestezie pro císařský řez již dostatečně popsáno, je v České republice používán jen na několika málo porodnických pracovištích a i na nich spíše výjimečně.

V rámci našich studií o vlivu remifentanilu na poporodní adaptaci plodu a hemodynamiku matky jsme prokázali:

- Bolus remifentanilu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podaný před úvodem do celkové anestezie při císařském řezu významně stabilizuje hemodynamické parametry (krevní tlak, puls) rodičky a snižuje stresovou odpověď na tracheální intubaci a kožní incizi.
- Byl ale prokázán mírný vliv na hodnocení poporodní adaptace novorozence v první minutě. V minutě páté jsou výsledky již srovnatelné s kontrolní skupinou. Z tohoto hlediska se zdá, že vliv remifentanilu v dávce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nemá zásadní klinický význam.
- Ovlivnění BIS podáním remifentanilu prokázáno nebylo.

Vzhledem k prokázanému vlivu dávky remifentanilu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na postnatální adaptaci novorozence se do budoucna jistě nabízí srovnání dávek remifentanilu 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ versus 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a sledování jejich efektu na hemodynamiku a vlivu na poporodní adaptaci novorozence.

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

13. LITERATURA

1. Coda BA, Brown MC, Schaffer RL, Donaldson G, Shen DD: **A pharmacokinetic approach to resolving spinal and systemic contributions to epidural alfentanil analgesia and side-effects.** *Pain* 1995, **62**(3):329-337.
2. Miguel R, Barlow I, Morrell M, Scharf J, Sanusi D, Fu E: **A prospective, randomized, double-blind comparison of epidural and intravenous sufentanil infusions.** *Anesthesiology* 1994, **81**(2):346-352; discussion 325A-326A.
3. Helbo-Hansen HS, Bang U, Lindholm P, Klitgaard NA: **Neonatal effects of adding epidural fentanyl to 0.5% bupivacaine for caesarean section.** *International journal of obstetric anaesthesia* 1993, **2**(1):27-33.
4. Helbo-Hansen HS, Bang U, Lindholm P, Klitgaard NA: **Maternal effects of adding epidural fentanyl to 0.5% bupivacaine for caesarean section.** *International journal of obstetric anaesthesia* 1993, **2**(1):21-26.
5. Grass JA, Sakima NT, Schmidt R, Michitsch R, Zuckerman RL, Harris AP: **A randomized, double-blind, dose-response comparison of epidural fentanyl versus sufentanil analgesia after cesarean section.** *Anesthesia and analgesia* 1997, **85**(2):365-371.
6. Tsen L: **Anesthesia for cesarean delivery.** In: *Obstetric anesthesia*. Edited by Chestnut D, Polley L, Tsen L, Wong C, 4th edn. Philadelphia, PA: Mosby-Elsevier; 2009: 521-574.
7. Lyons G, Akerman N: **Problems with general anaesthesia for Caesarean section.** *Minerva anesthesiologica* 2005, **71**(1-2):27-38.
8. Morishima HO, Pedersen H, Finster M: **The influence of maternal psychological stress on the fetus.** *American journal of obstetrics and gynecology* 1978, **131**(3):286-290.
9. Vogl SE, Worda C, Egarter C, Bieglmayer C, Szekeres T, Huber J, Husslein P: **Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response.** *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2006, **113**(4):441-445.
10. Bláha J, Nosková P, Klozová R, Seidlová D, Štourač P, Pařízek A: **Současné postupy v porodnické anestezii II. - celková anestezie u císařského řezu.** *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2013, **24**(3):186-192.
11. Chestnut DH, al. E: **Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practise, Fifth Ed.:** Elsevier; 2014.
12. Blaha J, Noskova P, Klozova R, Seidlova D, Štourač P, Pařízek A: **Současné postupy v porodnické anestezii III. - regionální anestezie u císařského řezu.** *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2014, **25**(1):29-39.
13. Kinsella SM: **Anaesthetic deaths in the CMACE (Centre for Maternal and Child Enquiries) Saving Mothers' Lives report 2006-08.** *Anaesthesia* 2011, **66**(4):243-246.
14. Duley L: **The global impact of pre-eclampsia and eclampsia.** *Seminars in perinatology* 2009, **33**(3):130-137.
15. Yoo KY, Kang DH, Jeong H, Jeong CW, Choi YY, Lee J: **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.
16. Bedard JM, Richardson MG, Wissler RN: **General anesthesia with remifentanil for Cesarean section in a parturient with an acoustic neuroma.** *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 1999, **46**(6):576-580.
17. Johannsen EK, Munro AJ: **Remifentanil in emergency caesarean section in pre-eclampsia complicated by thrombocytopenia and abnormal liver function.** *Anaesthesia and intensive care* 1999, **27**(5):527-529.
18. Johnston AJ, Hall JM, Levy DM: **Anaesthesia with remifentanil and rocuronium for caesarean section in a patient with long-QT syndrome and an automatic implantable cardioverter-defibrillator.** *International journal of obstetric anaesthesia* 2000, **9**(2):133-136.

19. Manullang TR, Chun K, Egan TD: **The use of remifentanil for Cesarean section in a parturient with recurrent aortic coarctation.** *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2000, **47**(5):454-459.
20. McCarroll CP, Paxton LD, Elliott P, Wilson DB: **Use of remifentanil in a patient with peripartum cardiomyopathy requiring Caesarean section.** *British journal of anaesthesia* 2001, **86**(1):135-138.
21. Orme RM, Grange CS, Ainsworth QP, Grebenik CR: **General anaesthesia using remifentanil for caesarean section in parturients with critical aortic stenosis: a series of four cases.** *International journal of obstetric anesthesia* 2004, **13**(3):183-187.
22. Scott H, Bateman C, Price M: **The use of remifentanil in general anaesthesia for caesarean section in a patient with mitral valve disease.** *Anaesthesia* 1998, **53**(7):695-697.
23. Heesen M, Klohr S, Hofmann T, Rossaint R, Devroe S, Straube S, Van de Velde M: **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.
24. Kršiak M: **Opioidní analgetika.** In: *Bolest*. Edited by Rokyta R, Kršiak M, Kozák J. Praha: Tigris; 2012: 129-145.
25. Al-Hasani R, Bruchas MR: **Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior.** *Anesthesiology* 2011, **115**(6):1363-1381.
26. Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, Lazarus LH, Xia Y: **Current research on opioid receptor function.** *Current drug targets* 2012, **13**(2):230-246.
27. Larsen R: **Opioidy.** In: *Anestezie*. Edited by Larsen R. Praha: Grada Publishing; 2004: 101.
28. Romberg RR, Olofsen E, Bijl H, Taschner PE, Teppema LJ, Sarton EY, van Kleef JW, Dahan A: **Polymorphism of mu-opioid receptor gene (OPRM1:c.118A>G) does not protect against opioid-induced respiratory depression despite reduced analgesic response.** *Anesthesiology* 2005, **102**(3):522-530.
29. Lotsch J, Skarke C, Grosch S, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G: **The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine.** *Pharmacogenetics* 2002, **12**(1):3-9.
30. Chou WY, Wang CH, Liu PH, Liu CC, Tseng CC, Jawan B: **Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy.** *Anesthesiology* 2006, **105**(2):334-337.
31. Chou WY, Yang LC, Lu HF, Ko JY, Wang CH, Lin SH, Lee TH, Concejero A, Hsu CJ: **Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2006, **50**(7):787-792.
32. Tan EC, Lim EC, Teo YY, Lim Y, Law HY, Sia AT: **Ethnicity and OPRM variant independently predict pain perception and patient-controlled analgesia usage for post-operative pain.** *Molecular pain* 2009, **5**:32.
33. Camorcia M, Capogna G, Stirparo S, Berritta C, Blouin JL, Landau R: **Effect of mu-opioid receptor A118G polymorphism on the ED50 of epidural sufentanil for labor analgesia.** *International journal of obstetric anesthesia* 2012, **21**(1):40-44.
34. Dalchow S, Lubeigt O, Peters G, Harvey A, Duggan T, Binning A: **Transcutaneous carbon dioxide levels and oxygen saturation following caesarean section performed under spinal anaesthesia with intrathecal opioids.** *International journal of obstetric anesthesia* 2013, **22**(3):217-222.
35. Wrench IJ, Sanghera S, Pinder A, Power L, Adams MG: **Dose response to intrathecal diamorphine for elective caesarean section and compliance with a national audit standard.** *International journal of obstetric anesthesia* 2007, **16**(1):17-21.
36. Quigley C: **Hydromorphone for acute and chronic pain.** *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1):CD003447.

37. Pařízek A, Živný J, Muhlbachová E: **Endogenní opioidy a modulace porodní bolesti**. In: *Porodnická analgezie a anestezie*. Edited by Pařízek A. Praha: Grada Publishing; 2002.
38. Bishai R, Koren G: **Maternal and obstetric effects of prenatal drug exposure**. *Clinics in perinatology* 1999, **26**(1):75-86, vii.
39. Forrester MB, Merz RD: **Risk of selected birth defects with prenatal illicit drug use, Hawaii, 1986-2002**. *Journal of toxicology and environmental health Part A* 2007, **70**(1):7-18.
40. Oei J, Lui K: **Management of the newborn infant affected by maternal opiates and other drugs of dependency**. *Journal of paediatrics and child health* 2007, **43**(1-2):9-18.
41. Švihovec P: **Perinatální farmakologie**. In: *Porodnická anestezie a analgezie*. Edited by Pařízek A. Praha: Grada Publishing; 2002: 368-372.
42. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, Johné A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M *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.
43. Johné A, Kopke K, Gerloff T, Mai I, Rietbrock S, Meisel C, Hoffmeyer S, Kerb R, Fromm MF, Brinkmann U *et al*: **Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene**. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2002, **72**(5):584-594.
44. Pechandova K, Buzkova H, Slanar O, Perlik F: **Polymorphisms of the MDR1 gene in the Czech population**. *Folia biologica* 2006, **52**(6):184-189.
45. .
46. Shrestha B, Devgan A, Sharma M: **Effects of maternal epidural analgesia on the neonate--a prospective cohort study**. *Italian journal of pediatrics* 2014, **40**:99.
47. Sng BL, Leong WL, Zeng Y, Siddiqui FJ, Assam PN, Lim Y, Chan ES, Sia AT: **Early versus late initiation of epidural analgesia for labour**. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, **10**:CD007238.
48. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, Fleming A, Nicholson G: **Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient-controlled analgesia in labour**. *British journal of anaesthesia* 2005, **95**(4):504-509.
49. Živný J, Kobilková J, Zapadlo M, Vorlicek F, Bendl J: **[Immunoreactive endorphin in the plasma of the mother and neonate]**. *Ceskoslovenska pediatrie* 1986, **41**(3):144-148.
50. Živný J, Kobilková J: **Imunoreaktivní endorfin v plazmě matky a novorozence**. *Česká pediatrie* 1986, **41**(3):144-148.
51. Suchopár J: **Léky v těhotenství a při kojení**. Praha: Panax; 2000.
52. Schaefer C, Peters P, Miller RK: **Drugs during pregnancy and lactation, 2nd edition**. London: Elsevier; 2007.
53. Madadi P, Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder JS, Teitelbaum R, Karaskov T, Aleksa K: **Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine**. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2007, **53**(1):33-35.
54. Dodds C: **General anaesthesia: practical recommendations and recent advances**. *Drugs* 1999, **58**(3):453-467.
55. Cohen J, Royston D: **Remifentanil**. *Current opinion in critical care* 2001, **7**(4):227-231.
56. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM: **Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil**. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1995, **274**(1):34-39.
57. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ: **Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues**. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1991, **259**(2):712-718.
58. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE: **Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs**. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1992, **263**(1):84-91.

59. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF: **Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide.** *Anesthesiology* 1993, **79**(1):107-113; discussion 126A.
60. Egan TD: **Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal.** *Clinical pharmacokinetics* 1995, **29**(2):80-94.
61. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D: **Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B).** *Anesthesia and analgesia* 1993, **77**(5):1031-1040.
62. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL: **Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers.** *Anesthesiology* 1996, **84**(4):821-833.
63. Mason P: **Remifentanil.** *Intensive & critical care nursing : the official journal of the British Association of Critical Care Nurses* 2002, **18**(6):355-357.
64. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL: **The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers.** *Anesthesiology* 1993, **79**(5):881-892.
65. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Jr., Muir KT, Szlam F: **Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil.** *Anesthesia and analgesia* 1995, **80**(5):990-993.
66. Shinohara K, Aono H, Unruh GK, Kindscher JD, Goto H: **Suppressive effects of remifentanil on hemodynamics in baro-denervated rabbits.** *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2000, **47**(4):361-366.
67. Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS: **Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia.** *Anesthesia and analgesia* 2002, **94**(6):1530-1533, table of contents.
68. Alexander R, Hill R, Lipham WJ, Weatherwax KJ, el-Moalem HE: **Remifentanil prevents an increase in intraocular pressure after succinylcholine and tracheal intubation.** *British journal of anaesthesia* 1998, **81**(4):606-607.
69. Engelhard K, Reeker W, Kochs E, Werner C: **Effect of remifentanil on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2004, **48**(4):396-399.
70. Nieuwenhuis DJ, Olofsen E, Romberg RR, Sarton E, Ward D, Engbers F, Vuyk J, Mooren R, Teppema LJ, Dahan A: **Response surface modeling of remifentanil-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index.** *Anesthesiology* 2003, **98**(2):312-322.
71. Demirbilek S, Ganidagli S, Aksoy N, Becerik C, Baysal Z: **The effects of remifentanil and alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA) on the endocrine response to abdominal hysterectomy.** *Journal of clinical anesthesia* 2004, **16**(5):358-363.
72. Bell G, Dickson U, Arana A, Robinson D, Marshall C, Morton N: **Remifentanil vs fentanyl/morphine for pain and stress control during pediatric cardiac surgery.** *Paediatric anaesthesia* 2004, **14**(10):856-860.
73. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP: **Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects.** *Anesthesiology* 1998, **88**(6):1467-1474.
74. Dahaba AA, Oettl K, von Klobucar F, Reibnegger G, List WF: **End-stage renal failure reduces central clearance and prolongs the elimination half life of remifentanil.** *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2002, **49**(4):369-374.
75. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Muir KT, Dienstag JL: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease.** *Anesthesiology* 1996, **84**(4):812-820.
76. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, Martel D, Rosow CE, Muir KT, Rubin N *et al*: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of**

- remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997, **87**(3):533-541.
77. Dershwitz M, Rosow CE: **The pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteers with severe hepatic or renal dysfunction.** *Journal of clinical anesthesia* 1996, **8**(3 Suppl):88S-90S.
 78. Egan TD: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000.** *Current opinion in anaesthesiology* 2000, **13**(4):449-455.
 79. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Jr., Muir KT: **Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery.** *Anesthesiology* 1993, **79**(5):893-903.
 80. Michelsen LG, Hug CC, Jr.: **The pharmacokinetics of remifentanil.** *Journal of clinical anesthesia* 1996, **8**(8):679-682.
 81. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, Smith RL: **Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil.** *Anesthesiology* 1995, **83**(5):968-975.
 82. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ *et al*: **Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development.** *Anesthesiology* 1997, **86**(1):10-23.
 83. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, Muir KT: **Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients.** *Anesthesiology* 1998, **89**(3):562-573.
 84. Klemola UM, Mennander S, Saarnivaara L: **Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2000, **44**(4):465-469.
 85. Alexander R, Booth J, Olufolabi AJ, El-Moalem HE, Glass PS: **Comparison of remifentanil with alfentanil or suxamethonium following propofol anaesthesia for tracheal intubation.** *Anaesthesia* 1999, **54**(11):1032-1036.
 86. Alexander R, Olufolabi AJ, Booth J, El-Moalem HE, Glass PS: **Dosing study of remifentanil and propofol for tracheal intubation without the use of muscle relaxants.** *Anaesthesia* 1999, **54**(11):1037-1040.
 87. Alexander R, Fardell S: **Use of remifentanil for tracheal intubation for caesarean section in a patient with suxamethonium apnoea.** *Anaesthesia* 2005, **60**(10):1036-1038.
 88. McAtamney D, O'Hare R, Hughes D, Carabine U, Mirakhur R: **Evaluation of remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation.** *Anaesthesia* 1998, **53**(12):1223-1227.
 89. Grant S, Noble S, Woods A, Murdoch J, Davidson A: **Assessment of intubating conditions in adults after induction with propofol and varying doses of remifentanil.** *British journal of anaesthesia* 1998, **81**(4):540-543.
 90. Stevens JB, Wheatley L: **Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants.** *Anesthesia and analgesia* 1998, **86**(1):45-49.
 91. Woods AW, Grant S, Harten J, Noble JS, Davidson JA: **Tracheal intubating conditions after induction with propofol, remifentanil and lignocaine.** *European journal of anaesthesiology* 1998, **15**(6):714-718.
 92. Salihoglu Z, Demiroglu S, Demirkiran, Kose Y: **Comparison of effects of remifentanil, alfentanil and fentanyl on cardiovascular responses to tracheal intubation in morbidly obese patients.** *European journal of anaesthesiology* 2002, **19**(2):125-128.
 93. Lee MP, Kua JS, Chiu WK: **The use of remifentanil to facilitate the insertion of the laryngeal mask airway.** *Anesthesia and analgesia* 2001, **93**(2):359-362 , 353rd contents page.
 94. Chung F, Mulier JP, Scholz J, Breivik H, Araujo M, Hjelle K, Upadhyaya B, Haigh C: **A comparison of anaesthesia using remifentanil combined with either isoflurane, enflurane**

- or propofol in patients undergoing gynaecological laparoscopy, varicose vein or arthroscopic surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2000, **44**(7):790-798.
95. Wilhelm W, Grundmann U, Van Aken H, Haus EM, Larsen R: **A multicenter comparison of isoflurane and propofol as adjuncts to remifentanil-based anesthesia.** *Journal of clinical anesthesia* 2000, **12**(2):129-135.
 96. Hogue CW, Jr., Bowdle TA, O'Leary C, Duncalf D, Miguel R, Pitts M, Streisand J, Kirvassilis G, Jamerson B, McNeal S *et al*: **A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery.** *Anesthesia and analgesia* 1996, **83**(2):279-285.
 97. Schuttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, Prys-Roberts C, Holder K, Chauvin M, Viby-Mogensen J, Mogensen T, Gustafson I *et al*: **A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery.** *Anaesthesia* 1997, **52**(4):307-317.
 98. Cheng DC, Newman MF, Duke P, Wong DT, Finegan B, Howie M, Fitch J, Bowdle TA, Hogue C, Hillel Z *et al*: **The efficacy and resource utilization of remifentanil and fentanyl in fast-track coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized, double-blinded controlled, multi-center trial.** *Anesthesia and analgesia* 2001, **92**(5):1094-1102.
 99. Mollhoff T, Herregods L, Moerman A, Blake D, MacAdams C, Demeyere R, Kirno K, Dybvik T, Shaikh S, Remifentanil Study G: **Comparative efficacy and safety of remifentanil and fentanyl in 'fast track' coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind study.** *British journal of anaesthesia* 2001, **87**(5):718-726.
 100. Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK, Song K, Boening JA, Bosek V, Jamerson BD, Warner DS: **A comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions.** *Anesthesia and analgesia* 2000, **91**(1):163-169.
 101. Grundmann U, Uth M, Eichner A, Wilhelm W, Larsen R: **Total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil in paediatric patients: a comparison with a desflurane-nitrous oxide inhalation anaesthesia.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1998, **42**(7):845-850.
 102. Davis PJ, Finkel JC, Orr RJ, Fazi L, Mulroy JJ, Woelfel SK, Hannallah RS, Lynn AM, Kurth CD, Moro M *et al*: **A randomized, double-blinded study of remifentanil versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients.** *Anesthesia and analgesia* 2000, **90**(4):863-871.
 103. Ganidagli S, Cengiz M, Baysal Z: **Remifentanil vs alfentanil in the total intravenous anaesthesia for paediatric abdominal surgery.** *Paediatric anaesthesia* 2003, **13**(8):695-700.
 104. Davis PJ, Lerman J, Suresh S, McGowan FX, Cote CJ, Landsman I, Henson LG: **A randomized multicenter study of remifentanil compared with alfentanil, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery.** *Anesthesia and analgesia* 1997, **84**(5):982-989.
 105. Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, Fleisher LA: **A comparison of the remifentanil and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study.** *Journal of clinical anesthesia* 2002, **14**(7):494-499.
 106. **Ultiva** [<http://www.sukl.cz/download/pil/PI9071.pdf>]
 107. Hill D: **Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour.** *International journal of obstetric anesthesia* 2008, **17**(4):336-339.
 108. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Ohtonen P, Alahuhta S: **Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2005, **49**(4):453-458.
 109. Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, Alahuhta S: **Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study.** *Anesthesia and analgesia* 2002, **94**(4):913-917, table of contents.
 110. Volikas I, Male D: **A comparison of pethidine and remifentanil patient-controlled analgesia in labour.** *International journal of obstetric anesthesia* 2001, **10**(2):86-90.
 111. Evron S, Glezerman M, Sadan O, Boaz M, Ezri T: **Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain.** *Anesthesia and analgesia* 2005, **100**(1):233-238.

112. Blair JM, Dobson GT, Hill DA, McCracken GR, Fee JP: **Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanil with pethidine.** *Anaesthesia* 2005, **60**(1):22-27.
113. Blair JM, Hill DA, Fee JP: **Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study.** *British journal of anaesthesia* 2001, **87**(3):415-420.
114. Hill D: **Remifentanil in obstetrics.** *Current opinion in anaesthesiology* 2008, **21**(3):270-274.
115. Mastan M, Mukherjee S, Sirag A: **Role of remifentanil for elective caesarean section in a morbidly obese, needle-phobic parturient.** *International journal of obstetric anaesthesia* 2006, **15**(2):177.
116. Brada SA, Egan TD, Viscomi CM: **The use of remifentanil infusion to facilitate epidural catheter placement in a parturient: a case report with pharmacokinetic simulations.** *International journal of obstetric anaesthesia* 1998, **7**(2):124-127.
117. Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foex P: **Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation.** *British journal of anaesthesia* 1971, **43**(6):531-547.
118. Prys-Roberts C, Meloche R, Foex P: **Studies of anaesthesia in relation to hypertension. I. Cardiovascular responses of treated and untreated patients.** *British journal of anaesthesia* 1971, **43**(2):122-137.
119. Wilder-Smith OH, Hagon O, Tassonyi E: **EEG arousal during laryngoscopy and intubation: comparison of thiopentone or propofol supplemented with nitrous oxide.** *British journal of anaesthesia* 1995, **75**(4):441-446.
120. Hodgkinson R, Husain FJ, Hayashi RH: **Systemic and pulmonary blood pressure during caesarean section in parturients with gestational hypertension.** *Canadian Anaesthetists' Society journal* 1980, **27**(4):389-394.
121. Connell H, Dalgleish JG, Downing JW: **General anaesthesia in mothers with severe pre-eclampsia/eclampsia.** *British journal of anaesthesia* 1987, **59**(11):1375-1380.
122. Lawes EG, Downing JW, Duncan PW, Bland B, Lavies N, Gane GA: **Fentanyl-droperidol supplementation of rapid sequence induction in the presence of severe pregnancy-induced and pregnancy-aggravated hypertension.** *British journal of anaesthesia* 1987, **59**(11):1381-1391.
123. Loughran PG, Moore J, Dundee JW: **Maternal stress response associated with caesarean delivery under general and epidural anaesthesia.** *British journal of obstetrics and gynaecology* 1986, **93**(9):943-949.
124. Gin T, O'Meara ME, Kan AF, Leung RK, Tan P, Yau G: **Plasma catecholamines and neonatal condition after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone at caesarean section.** *British journal of anaesthesia* 1993, **70**(3):311-316.
125. Shnider SM, Wright RG, Levinson G, Roizen MF, Wallis KL, Rolbin SH, Craft JB: **Uterine blood flow and plasma norepinephrine changes during maternal stress in the pregnant ewe.** *Anesthesiology* 1979, **50**(6):524-527.
126. Jouppila P, Kuikka J, Jouppila R, Hollmen A: **Effect of induction of general anaesthesia for cesarean section on intervillous blood flow.** *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1979, **58**(3):249-253.
127. Gin T, Ngan-Kee WD, Siu YK, Stuart JC, Tan PE, Lam KK: **Alfentanil given immediately before the induction of anaesthesia for elective cesarean delivery.** *Anesthesia and analgesia* 2000, **90**(5):1167-1172.
128. Van de Velde M, Teunkens A, Kuypers M, Dewinter T, Vandermeersch E: **General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: maternal and neonatal effects of a remifentanil-based technique.** *International journal of obstetric anaesthesia* 2004, **13**(3):153-158.
129. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong AS, Lee BB, Ng FF: **Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anaesthesia for cesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial.** *Anesthesiology* 2006, **104**(1):14-20.

130. Draisci G, Valente A, Suppa E, Frassanito L, Pinto R, Meo F, De Sole P, Bossu E, Zanfini BA: **Remifentanil for cesarean section under general anesthesia: effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: a randomized trial.** *International journal of obstetric anesthesia* 2008, **17**(2):130-136.
131. O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur RK, Hughes D, Carabine U: **Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia.** *British journal of anaesthesia* 1999, **82**(2):283-285.
132. Bucklin BA, Hawkins JL, Anderson JR, Ullrich FA: **Obstetric anesthesia workforce survey: twenty-year update.** *Anesthesiology* 2005, **103**(3):645-653.
133. Ng K, Parsons J, Cyna AM, Middleton P: **Spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD003765.
134. Kaufman RD, Gabathuler ML, Bellville JW: **Potency, duration of action and pA2 in man of intravenous naloxone measured by reversal of morphine-depressed respiration.** *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1981, **219**(1):156-162.
135. Pařízek A, Bláha J, Nosková P: **Porodnická analgezie a anestezie v České republice v roce 2012.** *Česká gynekologie* 2012, **77**:346-349.
136. Wadsworth R, Greer R, MacDonald JM, Vohra A: **The use of remifentanil during general anaesthesia for caesarean delivery in two patients with severe heart dysfunction.** *International journal of obstetric anesthesia* 2002, **11**(1):38-43.
137. Gavand Y, Krausz-Grignard M, Barrucand B, Courtois L, Samain E: **[Anaesthesia for caesarean section in a pregnant woman with cor triatriatum].** *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2011, **30**(9):688-691.
138. Mertens E, Saldien V, Coppejans H, Bettens K, Vercauteren M: **Target controlled infusion of remifentanil and propofol for cesarean section in a patient with multivalvular disease and severe pulmonary hypertension.** *Acta anaesthesiologica Belgica* 2001, **52**(2):207-209.
139. Amini S, Yaghmaei M: **The use of remifentanil in general anesthesia for cesarean section in a parturient with severe mitral stenosis and pulmonary edema.** *Middle East journal of anesthesiology* 2010, **20**(4):585-588.
140. Frassanito L, Vagnoni S, Zanfini BA, Catarci S, Maggiore S, Draisci G: **General anesthesia for caesarean delivery in a pregnant woman affected by acute myocardial infarction.** *European review for medical and pharmacological sciences* 2012, **16**(8):1123-1126.
141. Richa F, Yazigi A, Nasser E, Dagher C, Antakly MC: **General anesthesia with remifentanil for Cesarean section in a patient with HELLP syndrome.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2005, **49**(3):418-420.
142. Singh SI, Brooks C, Dobkowski W: **General anesthesia using remifentanil for Cesarean delivery in a parturient with Marfan's syndrome.** *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2008, **55**(8):526-531.
143. Miyawaki Y, Yumiba T, Asaga T, Taie S, Shirakami G: **[Remifentanil is useful for cardiovascular stability during cesarean delivery in a parturient with Marfan's syndrome].** *Masui The Japanese journal of anesthesiology* 2010, **59**(10):1305-1307.
144. Onishi E, Kojima A, Saishu T, Kurosawa S: **Remifentanil use for cesarean section in a patient with intracranial re-ruptured arteriovenous malformation.** *Journal of anesthesia* 2012, **26**(2):275-279.
145. Yoo KY, Jeong CW, Park BY, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, Lee J: **Effects of remifentanil on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia.** *British journal of anaesthesia* 2009, **102**(6):812-819.
146. Salas SP, Marshall G, Gutierrez BL, Rosso P: **Time course of maternal plasma volume and hormonal changes in women with preeclampsia or fetal growth restriction.** *Hypertension* 2006, **47**(2):203-208.
147. Levario-Carrillo M, Avitia M, Tufino-Olivares E, Trevizo E, Corral-Terrazas M, Reza-Lopez S: **Body composition of patients with hypertensive complications during pregnancy.**

- Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 2006, **25**(3):259-269.
148. Burkertová J, Harant Š, Plavka R: **Hodnocení novorozence**. In: *Porodnická analgezie a anestezie*. Edited by Pařízek A. Praha: Grada Publishing; 2002: 408-414.
 149. Amiel-Tison C, Barrier G, Shnider SM, Levinson G, Hughes SC, Stefani SJ: **A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns**. *Anesthesiology* 1982, **56**(5):340-350.
 150. Halpern SH, Littleford JA, Brockhurst NJ, Youngs PJ, Malik N, Owen HC: **The neurologic and adaptive capacity score is not a reliable method of newborn evaluation**. *Anesthesiology* 2001, **94**(6):958-962.
 151. Bush DJ, Lyons G, MacDonald R: **Diclofenac for analgesia after caesarean section**. *Anaesthesia* 1992, **47**(12):1075-1077.
 152. Jakobi P, Solt I, Tamir A, Zimmer EZ: **Over-the-counter oral analgesia for postcesarean pain**. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002, **187**(4):1066-1069.
 153. Belci D, Di Renzo GC, Stark M, Duric J, Zoricic D, Belci M, Peteh LL: **Morbidity and chronic pain following different techniques of caesarean section: A comparative study**. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2014:1-5.
 154. Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS, Kehlet H: **Chronic pain following Caesarean section**. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2004, **48**(1):111-116.
 155. de Brito Cancado TO, Omais M, Ashmawi HA, Torres ML: **Chronic pain after cesarean section. Influence of anesthetic/surgical technique and postoperative analgesia**. *Revista brasileira de anesthesiologia* 2012, **62**(6):762-774.
 156. Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT: **Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression**. *Pain* 2008, **140**(1):87-94.
 157. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ: **Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities**. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2001, **48**(10):1000-1010.
 158. Woolf CJ, Chong MS: **Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization**. *Anesthesia and analgesia* 1993, **77**(2):362-379.
 159. Suzuki H: **Recent topics in the management of pain: development of the concept of preemptive analgesia**. *Cell transplantation* 1995, **4** Suppl 1:S3-6.
 160. **Léčba akutní pooperační bolesti. Doporučený postup ČSARIM** [http://www.csarim.cz/Public/csarim/doc/postupy/Guid_CSARIM_defin080609.pdf]
 161. Munishankar B, Fettes P, Moore C, McLeod GA: **A double-blind randomised controlled trial of paracetamol, diclofenac or the combination for pain relief after caesarean section**. *International journal of obstetric anaesthesia* 2008, **17**(1):9-14.
 162. Stourac P, Kucharova E, Krikava I, Maly R, Kosinova M, al. E: **Establishment and evaluation of a postcaesarean acute pain service in a perinatological center: retrospective observational study**. *Česká gynekologie* 2014, **79**(5):409-423.
 163. Owen H, Brose WG, Plummer JL, Mather LE: **Variables of patient-controlled analgesia. 3: Test of an infusion-demand system using alfentanil**. *Anaesthesia* 1990, **45**(6):452-455.
 164. Landau R: **Pharmacogenetic influences in obstetric anaesthesia**. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2010, **24**(3):277-287.
 165. Beilin Y, Bodian CA, Weiser J, Hossain S, Arnold I, Feierman DE, Martin G, Holzman I: **Effect of labor epidural analgesia with and without fentanyl on infant breast-feeding: a prospective, randomized, double-blind study**. *Anesthesiology* 2005, **103**(6):1211-1217.
 166. Somrat C, Oranuch K, Ketchada U, Siriprapa S, Thipawan R: **Optimal dose of nalbuphine for treatment of intrathecal-morphine induced pruritus after caesarean section**. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 1999, **25**(3):209-213.

167. Slappendel R, Weber EW, Benraad B, van Limbeek J, Dirksen R: **Itching after intrathecal morphine. Incidence and treatment.** *European journal of anaesthesiology* 2000, **17**(10):616-621.
168. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, Lin EE, Liu SS: **Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis.** *Anesthesiology* 2005, **103**(5):1079-1088; quiz 1109-1010.
169. Bláha J, Kložová R, Nosková P, Seidlová D, Štourač P, Pařízek A: **Současné postupy v porodnické anestezii V - pooperační péče po císařském řezu.** *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2015, **26**(2):87-98.
170. Ebneshahidi A, Akbari M, Heshmati B: **Patient-controlled versus nurse-controlled postoperative analgesia after caesarean section.** *Advanced biomedical research* 2012, **1**:6.
171. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB: **Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD003348.
172. Rosaeg OP, Lui AC, Cicutti NJ, Bragg PR, Crossan ML, Krepski B: **Peri-operative multimodal pain therapy for caesarean section: analgesia and fitness for discharge.** *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 1997, **44**(8):803-809.
173. Chang ZM, Heaman MI: **Epidural analgesia during labor and delivery: effects on the initiation and continuation of effective breastfeeding.** *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association* 2005, **21**(3):305-314; quiz 315-309, 326.
174. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM: **Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data.** *British journal of anaesthesia* 2002, **89**(3):409-423.
175. Royakkers AA, Willigers H, van der Ven AJ, Wilmink J, Durieux M, van Kleef M: **Catheter-related epidural abscesses -- don't wait for neurological deficits.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2002, **46**(5):611-615.
176. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F: **Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery.** *The British journal of surgery* 2008, **95**(11):1331-1338.
177. Jorgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J, Wetterslev J, Andreasson B, Dahl JB: **Effect of epidural bupivacaine vs combined epidural bupivacaine and morphine on gastrointestinal function and pain after major gynaecological surgery.** *British journal of anaesthesia* 2001, **87**(5):727-732.
178. Jorgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J, Wetterslev J, Dahl JB: **Effect of continuous epidural 0.2% ropivacaine vs 0.2% bupivacaine on postoperative pain, motor block and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy.** *British journal of anaesthesia* 2000, **84**(2):144-150.
179. Vertommen JD, Van Aken H, Vandermeulen E, Vangerven M, Devlieger H, Van Assche AF, Shnider SM: **Maternal and neonatal effects of adding epidural sufentanil to 0.5% bupivacaine for cesarean delivery.** *Journal of clinical anaesthesia* 1991, **3**(5):371-376.
180. Wielback A: **Epidural sufentanil for postoperative pain.** *Anesthesiology* 1991, **74**:809-814.
181. Dottrens M, al. E: **Comparison of extradural administration of sufentanil, morphine and sufentanil-morphine combination after caesarean section.** *British journal of anaesthesia* 1992, **69**(1):9-12.
182. Singh SI, Rehou S, Marmai KL, Jones PM: **The efficacy of 2 doses of epidural morphine for postcesarean delivery analgesia: a randomized noninferiority trial.** *Anesthesia and analgesia* 2013, **117**(3):677-685.
183. Bonnet MP, Mignon A, Mazoit JX, Ozier Y, Marret E: **Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review.** *European journal of pain* 2010, **14**(9):894 e891-899.
184. Carvalho B, Riley E, Cohen SE, Gambling D, Palmer C, Huffnagle HJ, Polley L, Muir H, Segal S, Lihou C *et al*: **Single-dose, sustained-release epidural morphine in the management of**

- postoperative pain after elective cesarean delivery: results of a multicenter randomized controlled study.** *Anesthesia and analgesia* 2005, **100**(4):1150-1158.
185. Carvalho B, Roland LM, Chu LF, Campitelli VA, 3rd, Riley ET: **Single-dose, extended-release epidural morphine (DepoDur) compared to conventional epidural morphine for post-cesarean pain.** *Anesthesia and analgesia* 2007, **105**(1):176-183.
 186. Lim Y, Jha S, Sia AT, Rawal N: **Morphine for post-caesarean section analgesia: intrathecal, epidural or intravenous?** *Singapore medical journal* 2005, **46**(8):392-396.
 187. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S: **Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials.** *Anesthesiology* 1999, **91**(6):1919-1927.
 188. Wong JY, Carvalho B, Riley ET: **Intrathecal morphine 100 and 200 mug for post-cesarean delivery analgesia: a trade-off between analgesic efficacy and side effects.** *International journal of obstetric anesthesia* 2013, **22**(1):36-41.
 189. Palmer CM, Emerson S, Volgoropolous D, Alves D: **Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia.** *Anesthesiology* 1999, **90**(2):437-444.
 190. Aiono-Le Tagaloa L, Butwick AJ, Carvalho B: **A survey of perioperative and postoperative anesthetic practices for cesarean delivery.** *Anesthesiology research and practice* 2009, **2009**:510642.
 191. Dahl V, Hagen IE, Sveen AM, Norseng H, Koss KS, Steen T: **High-dose diclofenac for postoperative analgesia after elective caesarean section in regional anaesthesia.** *International journal of obstetric anesthesia* 2002, **11**(2):91-94.
 192. Lavoie A, Toledo P: **Multimodal postcesarean delivery analgesia.** *Clinics in perinatology* 2013, **40**(3):443-455.
 193. Schmid RL, Sandler AN, Katz J: **Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes.** *Pain* 1999, **82**(2):111-125.
 194. Elia N, Tramer MR: **Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials.** *Pain* 2005, **113**(1-2):61-70.
 195. Carstensen M, Moller AM: **Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials.** *British journal of anaesthesia* 2010, **104**(4):401-406.
 196. Moiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB: **A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations.** *British journal of anaesthesia* 1998, **81**(3):377-383.
 197. Kainu JP, Sarvela J, Halonen P, Puro H, Toivonen HJ, Halmesmaki E, Korttila KT: **Continuous wound infusion with ropivacaine fails to provide adequate analgesia after caesarean section.** *International journal of obstetric anesthesia* 2012, **21**(2):119-124.
 198. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, De Kock MF: **Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery.** *Anesthesiology* 2007, **106**(6):1220-1225.
 199. Givens VA, Lipscomb GH, Meyer NL: **A randomized trial of postoperative wound irrigation with local anesthetic for pain after cesarean delivery.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2002, **186**(6):1188-1191.
 200. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ: **Caesarean section wound infiltration with local anaesthesia for postoperative pain relief - any benefit?** *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 2010, **100**(5):313-319.
 201. McDonnell JG, Curley G, Carney J, Benton A, Costello J, Maharaj CH, Laffey JG: **The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial.** *Anesthesia and analgesia* 2008, **106**(1):186-191, table of contents.

202. Naidu RK, Richebe P: **Probable local anesthetic systemic toxicity in a postpartum patient with acute Fatty liver of pregnancy after a transversus abdominis plane block.** *A & A case reports* 2013, **1**(5):72-74.
203. Lancaster P, Chadwick M: **Liver trauma secondary to ultrasound-guided transversus abdominis plane block.** *British journal of anaesthesia* 2010, **104**(4):509-510.
204. McKeen DM, George RB, Boyd JC, Allen VM, Pink A: **Transversus abdominis plane block does not improve early or late pain outcomes after Cesarean delivery: a randomized controlled trial.** *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2014, **61**(7):631-640.
205. Fusco P, Scimia P, Paladini G, Fiorenzi M, Petrucci E, Pozzone T, Vacca F, Behr A, Micaglio M, Danelli G *et al*: **Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery. A systematic review.** *Minerva anesthesiologica* 2015, **81**(2):195-204.
206. Abdallah FW, Halpern SH, Margarido CB: **Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after Caesarean delivery performed under spinal anaesthesia? A systematic review and meta-analysis.** *British journal of anaesthesia* 2012, **109**(5):679-687.
207. Loane H, Preston R, Douglas MJ, Massey S, Papsdorf M, Tyler J: **A randomized controlled trial comparing intrathecal morphine with transversus abdominis plane block for post-cesarean delivery analgesia.** *International journal of obstetric anaesthesia* 2012, **21**(2):112-118.
208. Mishriky BM, George RB, Habib AS: **Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis.** *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2012, **59**(8):766-778.
209. Onishi Y, Kato R, Okutomi T, Tabata K, Amano K, Unno N: **Transversus abdominis plane block provides postoperative analgesic effects after cesarean section: additional analgesia to epidural morphine alone.** *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2013, **39**(9):1397-1405.
210. Pařízek A: **Porodnická analgezie a anestezie v České republice v roce 2002.** *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2004, **6**:291-293.
211. Stourac P, Blaha J, Klozova R, Noskova P, Seidlova D, Brozova L, Jarkovsky J: **Anesthesia for cesarean delivery in the Czech Republic: a 2011 national survey.** *Anesthesia and analgesia* 2015, **120**(6):1303-1308.
212. Štourač P: **Obstetric Anaesthesia and Analgesia Month Attributes- reálná zpráva o anesteziologické praxi na českých porodních odděleních.** *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2013, **24**(2):81-82.
213. Štourač P, Bláha J, Nosková P, Klozová R, Seidlová D, Jarkovský J, Zelinková H: **Časná poporodní anestezie z pohledu studie OBAAMA-CZ – prospektivní observační studie.** *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2014, **25**(5):341-347.
214. Štourač P, Bláha J, Nosková P, Klozová R, Seidlová D, Jarkovský J, Zelinková H: **Analgezie u porodu v České republice v roce 2011 z pohledu studie OBAAMA-CZ – prospektivní observační studie.** *Česká gynekologie* 2015, **80**(2):125-132.
215. Vavřínková B, Binder T, Horák J: **Využití nalbuphinu v porodnické analgezi.** *Česká gynekologie* 2010, **75**(6):564-568.
216. Liu ZQ, Chen XB, Li HB, al. E: **A comparison of remifentanil parturient-controlled intravenous analgesia with epidural analgesia: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Anaesthesia and Analgesia* 2014, **118**(3):598-603.
217. Heesen M, Van de Velde M, Klohr S, al. E: **Meta-analysis of the success of block following combined spinal-epidural vs epidural analgesia during labour.** *Anaesthesia* 2014, **69**(1):64-71.
218. Shrestha B, Devgan A, Sharma M: **Obstetric analgesia in German clinic. Remifentanil as alternative to regional analgesia.** *Anaesthesist* 2011, **60**(11):995-1001.
219. Murdoch H, Scrutton M, Laxton CH: **Choice of anaesthetic agents for caesarean section: a UK survey of current practice.** *International journal of obstetric anaesthesia* 2013, **22**(1):31-35.

220. Stept WJ, Safar P: **Rapid induction-intubation for prevention of gastric-content aspiration.** *Anesthesia and analgesia* 1970, **49**(4):633-636.
221. Sellick BA: **Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia.** *Lancet* 1961, **2**(7199):404-406.
222. Marcus HE, Behrend A, Schier R, Dagtekin O, Teschendorf P, Bottiger BW, Spohr F: **[Anesthesiological management of Caesarean sections : nationwide survey in Germany].** *Der Anaesthetist* 2011, **60**(10):916-928.
223. Wilkins KK, Greenfield ML, Polley LS, Mhyre JM: **A survey of obstetric perianesthesia care unit standards.** *Anesthesia and analgesia* 2009, **108**(6):1869-1875.
224. Tsai PS, Hsu CS, Fan YC, Huang CJ: **General anaesthesia is associated with increased risk of surgical site infection after Caesarean delivery compared with neuraxial anaesthesia: a population-based study.** *British journal of anaesthesia* 2011, **107**(5):757-761.
225. Jenkins JG, Khan MM: **Anaesthesia for Caesarean section: a survey in a UK region from 1992 to 2002.** *Anaesthesia* 2003, **58**(11):1114-1118.
226. Bakhouché H, Nosková P, Svetlík S, Bartosová O, Ulrichová J, Kubátová J, Marusičová P, Pařízek A, Bláha J, Slanař O: **Maternal and neonatal effects of remifentanil in women undergoing cesarean section in relation to ABCB1 and OPRM1 polymorphisms.** *Physiological Research, in press* 2015.
227. Park BY, Jeong CW, Jang EA, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, Lee J, Yoo KY: **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.
228. Bouattour L, Ben Amar H, Bouali Y, Kolsi K, Gargouri A, Khemakhem K, Kallel N, Trabelsi K, Guerhazi M, Rekik A *et al*: **[Maternal and neonatal effects of remifentanil for general anaesthesia for Caesarean delivery].** *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2007, **26**(4):299-304.
229. Chin KJ, Yeo SW: **A BIS-guided study of sevoflurane requirements for adequate depth of anaesthesia in Caesarean section.** *Anaesthesia* 2004, **59**(11):1064-1068.
230. Yeo SN, Lo WK: **Bispectral index in assessment of adequacy of general anaesthesia for lower segment caesarean section.** *Anaesthesia and intensive care* 2002, **30**(1):36-40.
231. Smith HS: **Variations in opioid responsiveness.** *Pain physician* 2008, **11**(2):237-248.
232. Rossouw JN, Hall D, Harvey J: **Time between skin incision and delivery during cesarean.** *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2013, **121**(1):82-85.
233. Bader AM, Datta S, Arthur GR, Benvenuti E, Courtney M, Hauch M: **Maternal and fetal catecholamines and uterine incision-to-delivery interval during elective cesarean.** *Obstetrics and gynecology* 1990, **75**(4):600-603.
234. Luthra G, Gawade P, Starikov R, Markenson G: **Uterine incision-to-delivery interval and perinatal outcomes in transverse versus vertical incisions in preterm cesarean deliveries.** *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2013, **26**(18):1788-1791.
235. Doherty DA, Magann EF, Chauhan SP, O'Boyle AL, Busch JM, Morrison JC: **Factors affecting caesarean operative time and the effect of operative time on pregnancy outcomes.** *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2008, **48**(3):286-291.
236. Malin GL, Morris RK, Khan KS: **Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis.** *Bmj* 2010, **340**:c1471.

PŘÍLOHA 1 - Seznam publikovaných článků se vztahem k tématu práce

Originální práce v časopisech s IF, které jsou podkladem disertační práce:

1. Stourac P, Blaha J, Klozova R, Noskova P, Seidlova D, Brozova L, Jarkovsky J.
Anesthesia for Cesarean Delivery in the Czech Republic: A 2011 National Survey.
Anesth Analg. 2015 Jun;120(6):1303-8. **IF 3,472**
2. Noskova P, Blaha J, Backhouche H, Kubatova J, Ulrichova J, Marusicova J, Smisek J, Slanar O, Parizek A, Michalek P.
Neonatal effect of remifentanyl in general anaesthesia for caesarean section: a randomized trial.
BMC Anesthesiol. 2015 Mar 26;15:38 **IF 1,375**
3. Bakhouch H, Noskova P, Svetlik S, Bartosova O, Ulrichova J, Kubatova J, Marusicova P, Parizek A, Blaha J, Slanar O.
Maternal and neonatal effects of remifentanyl in women undergoing cesarean section in relation to ABCB1 and OPRM1 polymorphisms.
Physiol Res. 2015;64 Suppl 4:S529-38. **IF 1.487**

Ostatní publikované práce v recenzovaných časopisech/monografiích s přímým vztahem k tématu:

1. Nosková P. Léčba bolesti v těhotenství *in: Pařízek A. a kol. Porodnická anestezie a analgezie. MCC Publishing, Galén Praha 2012: 126-129*
2. Nosková P. Anestezie a šestinedělí *in Pařízek A. a kol. Porodnická anestezie a analgezie. MCC Publishing, Galén Praha 2012:339-343*
3. Nosková P. Pooperační analgezie v porodnictví *in: Pařízek A. a kol. Porodnická anestezie a analgezie. MCC Publishing, Galén Praha 2012:333-336*
4. Nosková P. Léčba bolesti v období laktace *in: Pařízek A. a kol. Porodnická anestezie a analgezie. MCC Publishing, Galén Praha 2012:130-131*
5. Nosková P. Anestezie a šestinedělí *in Pařízek A. a kol. Porodnická anestezie a analgezie. MCC Publishing, Galén Praha 2012:339-343*
6. Nosková P. Analgezie v těhotenství *in: Jindrová B, Stříteský M, Kunstýř J a kol. Praktické postupy v anestezií. Grada 2011: 68-69*
7. Nosková P. Analgezie v období laktace *in: Jindrová B, Stříteský M, Kunstýř J a kol. Praktické postupy v anestezií. Grada 2011:72*
8. Bláha J., Nosková P., Klozová R., Seidlová D., Štourač P., Pařízek A.
Současné postupy v porodnické anestezií I. – peroperační péče u císařského řezu.
Anesteziologie a intenzivní medicína 2013; 24(2): 91-101.

9. Bláha J., Nosková P., Klozová R., Seidlová D., Štourač P., Pařízek A.
Současné postupy v porodnické anestezii II. – celková anestezie u císařského řezu
Anesteziologie a intenzivní medicína 2013; 24(3): 186-192
10. Bláha J., Nosková P., Klozová R., Seidlová D., Štourač P., Pařízek A.
Současné postupy v porodnické anestezii III. – regionální anestezie u císařského řezu
Anesteziologie a intenzivní medicína 2014; 25(1): 29-39
11. Bláha J., Klozová R., Nosková P., Seidlová D., Štourač P., Pařízek A.
Současné postupy v porodnické anestezii V. – pooperační péče po císařském řezu.
Anesteziologie a intenzivní medicína 2015; 26(2): 87-98
12. P Štourač, J Bláha, P Nosková, R Klozová, D Seidlová, J Jarkovský, H Zelinková, OBAAMA-CZ
Analgezie u porodu v české republice v roce 2011 z pohledu studie OBAAMA-CZ– prospektivní
observační studie. *Česká gynekologie 01/2015; 80(2):127-34.*
13. Štourač Petr, Bláha Jan, Nosková Pavlína, Klozová Radka, Seidlová Dagmar, Jarkovský Jiří,
Zelinková Hana, OBAAMA-CZ studijní skupina.
Časná poporodní anestezie z pohledu studie OBAAMA-CZ - prospektivní observační studie
Anesteziologie a intenzivní medicína 2014; 25(5): 341-347

PŘÍLOHA 2 - Originální práce v časopisech s IF v plném znění

Anesthesia for Cesarean Delivery in the Czech Republic: A 2011 National Survey

Petr Stourac, MD, PhD,* Jan Blaha, MD, PhD,† Radka Klozova, MD,‡ Pavlina Noskova, MD,† Dagmar Seidlova, MD, PhD,§ Lucie Brozova, Bc,|| and Jiri Jarkovsky, MSc, PhD||

BACKGROUND: The purpose of this national survey was to determine current anesthesia practices for cesarean delivery in the Czech Republic.

METHODS: In November 2011, we invited all departments of obstetric anesthesia in the Czech Republic to participate in a prospective study to monitor consecutive peripartum obstetric anesthesia procedures. Data were recorded online in the TrialDB database (Yale University, New Haven, CT).

RESULTS: The response rate was 51% (49 of 97 departments); participating centers represented 60% of all births in the country during the study period. There were 1943 cases of peripartum anesthesia care, of which 1166 cases (60%) were anesthesia for cesarean delivery. Estimates were weighted based on population distribution of cesarean delivery among types of participating centers. Neuraxial anesthesia was used in 55.6% (95% confidence interval [CI], 52.8%–58.5%); the distribution of anesthesia techniques differed among type of participating center. The rate of neuraxial anesthesia in university hospitals was 55.6% (95% CI, 51.5%–59.6%), 32.4% (95% CI, 26.4%–39.0%) in regional hospitals, and 60.7% (95% CI, 55.2%–66.0%) in local hospitals. The reasons for cesarean delivery under general anesthesia were emergency procedure (67%), refusal of neuraxial blockade by parturient (30%), failure of neuraxial anesthesia (6%), and preoperative administration of low-molecular-weight heparin (3%). Postcesarean analgesia was primarily provided by systemic opioid (66%) and nonopioid analgesics (61%), solely or in combination. Epidural postoperative analgesia was used in 14% of cases. Compared with national neuraxial anesthesia rate data published in the 1990s (6.7% in 1993), there has been an upward trend in the use of neuraxial anesthesia for cesarean delivery during the 21st century (40.5% in 2000) in the Czech Republic.

CONCLUSIONS: The rate of neuraxial anesthesia use for cesarean delivery has increased in the Czech Republic in the last 2 decades. However, the current rate of general anesthesia is high compared with other Western countries. (Anesth Analg 2015;120:1303–8)

Until 2010, when leading obstetric anesthesiologists at 4 major Czech university hospitals formed the Expert Committee of Labor Anesthesia and

From the *Medical Faculty of Masaryk University and University Hospital Brno, Brno, Czech Republic; Expert Committee of Labor Anesthesia and Analgesia of the Czech Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Prague, Czech Republic; †1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic; Expert Committee of Labor Anesthesia and Analgesia of the Czech Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Prague, Czech Republic; ‡2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic; §Expert Committee of Labor Anesthesia and Analgesia of the Czech Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Prague, Czech Republic; ¶University Hospital Brno, Brno, Czech Republic; Expert Committee of Labor Anesthesia and Analgesia of the Czech Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Prague, Czech Republic; and ||Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic.

Accepted for publication October 17, 2014.

Funding: Financial support from the Czech Ministry of Health Internal Grant Agency (NT 13906-4/2012).

The authors declare no conflicts of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.anesthesia-analgia.org).

This report was previously presented, in part, at Euroanaesthesia 2013, Barcelona, Spain.

Drs. Stourac and Blaha contributed equally to this manuscript.

Reprints will not be available from the authors.

Address correspondence to Jan Blaha, MD, PhD, Department of Anesthesiology and Intensive Care, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic. Address e-mail to jan.blaha@lf1.cuni.cz.

Copyright © 2014 International Anesthesia Research Society
DOI: 10.1213/ANE.0000000000000572

Analgesia (ESPAA), there was no regular monitoring of obstetric anesthesia and analgesia care. Some data were available from Dr. Antonin Parizek, an obstetrician who had been trying, at irregular intervals, to retrospectively collect data on the availability of epidural analgesia in maternity units and anesthetic techniques for cesarean delivery since 1993. Thanks to these observations, we can create a realistic picture of the trends in obstetric anesthesia in the Czech Republic during the last 2 decades.¹

Because the main goal of the ESPAA was to improve obstetric anesthesia care in the Czech Republic, the nationwide project "Obstetric Anesthesia and Analgesia Month Attributes in the Czech Republic (OBAAMA-CZ)" was created in 2011. The main objective of the project was to describe in detail the current practices and techniques in obstetric anesthesia care. The current article summarizes the findings on anesthesia practices for cesarean delivery only. Other data will be summarized at a later date.

METHODS

The project was approved by the ethics committee for multicenter studies of the University Hospital Brno; informed patient consent was not required. The outcome of the cross-sectional nationwide survey was to describe current practices in obstetric anesthesia in the Czech Republic, mainly for cesarean delivery. All 97 departments of anesthesia that provide obstetric anesthesia were contacted (10 university, 8 regional, and 79 local hospitals), first by mail and then personally by telephone, with a request to participate in the 1-month project that monitored anesthetic practices in the peripartum period (OBAAMA-CZ).

The centers participated in the project via an electronic application form on the study website (obaama.registry.cz). The project had the endorsement of the Czech Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine and was conducted in November 2011.

The OBAAMA-CZ database was based on a structured questionnaire created by the OBAAMA-CZ Steering Committee. The online database was created by the Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, through standardized software TrialDB (Yale University, New Haven, CT). A test operation of the database was launched in 4 university hospitals for 1 week in September 2011. The structure of the Electronic Case Report Form consisted of 2 parts. The first part included demographic and summary data for each participating obstetric facility for 2010. These entries were compared with the data from the reference month, November 2011, to check the representativeness of the data. The prospective part of the study followed consecutive cases of obstetric anesthesia and analgesia at all participating sites in November 2011; each case at each participating institution was entered into the study database. Each record was related to an individual parturient and contained the following sections: demographic data, medical history, information on mode of delivery (including cesarean delivery indication, time of surgery, type of anesthesia, and detailed information on its performance). Consecutive cesarean deliveries performed in participating centers are reported in this study.

Statistical Analysis

The data were summarized using absolute and relative frequencies for categorical variables (95% confidence intervals [CIs]) and median (range) for continuous variables. Because of the differences in distribution of anesthesia techniques among the type of participating hospitals, the weighted estimate was adopted for the computation of estimated overall prevalence of anesthesia techniques. The records from the different types of participating centers (university, regional, and local) were weighted based on population data, so their proportion (weight) in the computation of anesthesia type proportions (simple percentages based on weighted dataset) reflected the population structure of types of centers; the total sum of weighted records influencing the width of the

provided asymptotic CIs remained the same as before weighting ($N = 1166$). The population data were obtained from the database of the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (<http://uzis.cz/en>; data provided on request: uzis@uzis.cz). Previously published data, by Parizek et al.,¹ of neuraxial anesthesia population estimates were compared with the CIs of our current estimate to identify statistically significant differences; the comparison with 95% CI is equivalent to 1-sample binomial test with $\alpha = 0.05$.

The analyses were computed using Statistica 10 (StatSoft, Prague, Czech Republic) and SPSS 22 software (IBM Corporation, Armonk, NY).

RESULTS

Forty-nine obstetric facilities of 97 obstetric centers or departments responded to the survey (51%) (Fig. 1). Eight centers were university (16%; 80% of 10 university hospital obstetric departments), 8 were regional (16%; 100% of 8 regional obstetric departments), and 33 were local (68%; 41.8% of 79 local obstetric departments). Stratification of centers by deliveries per year is shown in Table 1. During the study period, there were 4787 births registered in the OBAAMA-CZ database in participating centers, which was 60% of all deliveries in the Czech Republic during November 2011.²

Anesthesia services were used in 1943 (40.5%) deliveries. The most common reason was cesarean delivery (1166; 60.0%). The overall cesarean delivery rate was 24.4%; 56.8% of these were intrapartum cesarean deliveries and 43.2% were elective. Forty-one (83.7%) centers reported availability of continuous anesthetic service (24 hours/7 days) for the delivery room. Teams dedicated solely to delivery room requirements were available in 22 departments (44.9%).

The demographic characteristics of the parturients are shown in Supplemental Digital Content Table 1 (<http://links.lww.com/AA/B49>). The average age of mothers at the time of delivery was 30.8 ± 5.2 years, and 1087 cases (93.2%) were ASA physical status I or II.

Anesthesia for Cesarean Delivery

A general overview of the types of anesthesia administered for cesarean delivery is shown in Table 2. Table 3 shows the type



Figure 1. Participating centers. University (circle), regional (triangle), and local (dot).

of anesthesia according to type of center. Administration of epidural analgesia for labor, before the decision for cesarean delivery, was recorded in 100 cases, but only in 44 cases the epidural analgesia was extended to anesthesia for cesarean delivery. Combined spinal-epidural (CSE) anesthesia was not administered for any cesarean delivery. Detailed characteristics of general and neuraxial anesthesia for cesarean delivery are shown in Supplemental Digital Content Tables 2–4 (<http://links.lww.com/AA/B50>; <http://links.lww.com/AA/B51>; <http://links.lww.com/AA/B52>). Details on preoperative management, Mallampati scores, indications for cesarean delivery, and neonatal outcome characteristics are shown in Supplemental Digital Content Tables 5–8 (<http://links.lww.com/AA/B53>; <http://links.lww.com/AA/B54>; <http://links.lww.com/AA/B55>; <http://links.lww.com/AA/B56>). The main characteristics of perioperative and postoperative care are shown in Table 4.

lww.com/AA/B56). The main characteristics of perioperative and postoperative care are shown in Table 4.

Compared with previously published national data during the 1990s by Parizek et al.¹ shown in Figure 2 (1993, 6.7%; 1994, 8.7%; 1996, 13.9%; and 1998, 31.6%), there is an upward trend in the use of neuraxial anesthesia for cesarean delivery during 21st century (2000, 40.5%; 2002, 50.6%; and 2011, 55.6%).¹

DISCUSSION

The purpose of this national survey was to identify current obstetric anesthesia practices in the Czech Republic. More than 50% of obstetric centers and departments participated in the month-long study, and we collected data on 60% of all deliveries in the country. The response rate was comparable with that in other published studies for the Czech Republic and other countries (Poland, Germany, and Great Britain).^{3–6} The response rate for regional centers (100% response rate) and for university centers (80% response rate) was high, but the response rate of local centers was poor (<45%).

The traditional and recommended approach for obstetric general anesthesia for cesarean delivery is to use thiopental and succinylcholine for rapid sequence induction of anesthesia, nitrous oxide, and a volatile drug for anesthesia maintenance until delivery and opioid administration after umbilical cord clamping. This technique has a robust safety record and has changed very little during the last 4 decades.^{6–8} This traditional approach also was confirmed in our observation with predominant use of thiopental and succinylcholine for rapid sequence induction. The majority of anesthesiologists chose general anesthesia mainly because of urgency or when neuraxial blockade was rejected by the patient. These results are similar to those of McGlennan and Mustafa⁹ and British (2011) and Polish (2009) national surveys.^{4,6} Compared with other countries, however, the high rate of general anesthesia for cesarean delivery in the Czech Republic (44.4%) is quite surprising. This figure is high compared with data from other Western countries and cannot be explained by the urgency of cesarean delivery and lack of time for administration of neuraxial anesthesia. If we extract only elective cesarean delivery from the overall data, the ratio between neuraxial and general anesthesia in the Czech Republic is an alarming 66:34! For example, in the United States, the use of general anesthesia for elective cesarean delivery was reported at the level of 5% of cases,^{10–12} in Great Britain <15%, Belgium 4%, France 1%, Spain <30%, Italy 34%, and Germany <10%.^{3,5,13} Of interest, the cesarean delivery rate has almost tripled in the last 2 decades (Fig. 3).

Table 1. Participating Centers Stratified by Deliveries per Year

Annual delivery rate	N (%)
<1000	19 (39)
1001–2000	16 (33)
2001–3000	7 (14)
>3001	4 (8)
Did not provide this information	3 (6)

Forty-nine centers participated in the survey.

Table 2. Choice of Anesthesia for Cesarean Delivery

		Emergency 662 (57)	Elective 504 (43)
General anesthesia	553 (47)	383 (58)	170 (34)
Indication for general anesthesia			
Urgency		256 (67)	NA
Refusal of neuraxial anesthesia by parturient		57 (15)	109 (64)
Failure of neuraxial anesthesia		16 (4)	16 (9)
Bleeding		8 (2)	5 (3)
Low-molecular-weight heparin ^a		11 (3)	4 (2)
Abnormal placentation		0	2 (1)
Other		35 (9)	34 (21)
Neuraxial anesthesia	613 (53)	279 (42)	334 (66)
Spinal anesthesia	467 (76)	198 (71)	269 (81)
Epidural de novo anesthesia	102 (17)	37 (13)	65 (19)
Epidural top-up ^b anesthesia	44 (7)	44 (16)	0

Data are presented as n (%).

NA = not available.

^aPreoperative administration of low-molecular-weight heparin <10–12 hours before cesarean delivery.

^bEpidural top-up anesthesia is extending labor epidural analgesia to anesthesia for intrapartum cesarean delivery.

Table 3. Anesthesia Technique for Cesarean Delivery by Type of Center

	N	Anesthesia technique	
		Neuraxial	General
University hospitals	610	55.6% (51.5%–59.6%)	44.4% (40.4%–48.5%)
Regional hospitals	331	32.4% (26.4%–39.0%)	67.6% (61.0%–73.6%)
Local hospitals	225	60.7% (55.2%–66.0%)	39.3% (34.0%–44.8%)
Total	1166	52.6% (49.7%–55.5%)	47.4% (44.5%–50.3%)
Total (weighted estimate) ^a	1166	55.6% (52.8%–58.5%)	44.4% (41.5%–47.2%)

Data are presented as % (95% CI).

CI = confidence interval.

^aWeighted on population distribution of cesarean delivery among types of participating centers.

Table 4. Perioperative Management and Postoperative Care

Perioperative care (n = 1166)	
Estimated blood loss (mL)	400 (100–3500)
Antibiotic prophylaxis	
Yes	998 (86)
No	168 (14)
Timing of antibiotic prophylaxis	
After umbilical cord clamp ^a	867 (74)
Immediately before skin incision	131 (11)
Uterotonics administration	
Yes	1158 (99)
No	8 (1)
Uterotonics (solely or in combination)	
Oxytocin	1053 (90)
Carbetocin	79 (7)
Methylergometrine	501 (43)
Prostaglandins	10 (1)
After postoperative care	
Postoperative/postdelivery ward	276 (24)
Critical care unit	16 (1)
Postanesthesia care unit	103 (9)
Obstetric intensive care unit	771 (66)
Postoperative analgesia (solely or in combination)	
Epidural analgesia	167 (14)
Systemic opioid analgesia	773 (66)
Systemic nonopioid analgesia	711 (61)

Data are presented as n (%) or median (range).

^aThere is no guideline for timing of antibiotic prophylaxis in Czech Republic.

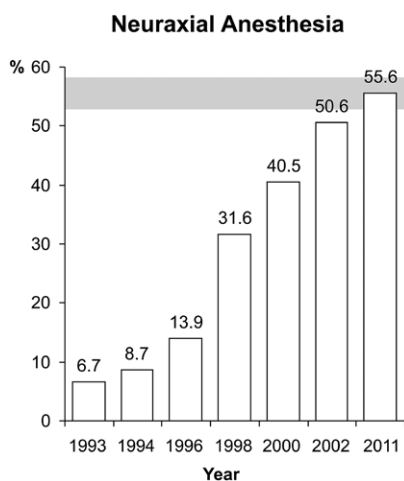


Figure 2. Neuraxial anesthesia for cesarean delivery in Czech Republic between years 1993 and 2011. Data are presented as percentage of all anesthetics for cesarean delivery (adapted from Parizek et al., 2012).¹ Gray area represents 95% confidence interval for the Obstetric Anesthesia and Analgesia Month Attributes in the Czech Republic (OBAAMA-CZ 2011) study (values outside this interval are statistically significantly different from OBAAMA-CZ; this is equivalent to 1-sample binomial test with $\alpha = 0.05$).

A surprising finding in our survey was that the use of neuraxial anesthesia was more frequent in small local hospitals than in large academic medical centers. Widely considered the “state-of-the-art” technique for cesarean delivery anesthesia, one would think that the widespread use of neuraxial anesthesia would begin first at the central teaching hospitals and be disseminated slowly to smaller regional and local hospitals as more and more providers are trained using the technique. We can only hypothesize

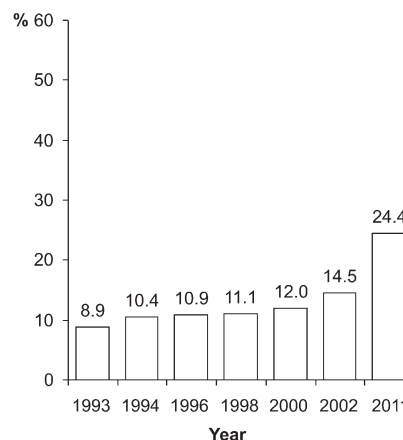
Cesarean Delivery

Figure 3. Cesarean delivery rate in Czech Republic between years 1993 and 2011. Data are presented as percentage of all deliveries. Adapted from Parizek et al., 2012.¹

as to the reasons for this finding. In local hospitals, only a small team of anesthesiologists is available, and operationally the team may be under greater time pressure than in larger hospitals. Thus, they have to choose the most practical, easy, and safe approach. Moreover, it may be easier to enforce practice changes in smaller teams of both anesthesiologists and obstetricians than in large centers. Another reason may be the high percentage of maternal refusal of neuraxial anesthesia. Parturients generally are well informed about the care provided in “their” hospital, including the possibilities and the quality of obstetric anesthesia services. It can therefore be assumed that in hospitals where the use of neuraxial anesthesia is not routine, parturients have a tendency to refuse it.

An interesting finding was an extremely low incidence of Mallampati class IV airway examinations (0.20%, weighted estimate 0.43% [95% CI, 0.04%–1.06%]). This rate was surprisingly low compared with other studies¹⁴; a possible reason for this difference may be insufficient attention to this examination. Of concern, only 37.5% (437) of parturients were evaluated for Mallampati score.

Similar to other settings worldwide, spinal anesthesia was much more common than epidural for cesarean delivery in the Czech Republic.^{4,10} This is likely because of its safety, efficacy, and simplicity of administration, which in our study did not differ substantially from the techniques and anesthetics used in the rest of the world. An exception is the infrequent use of opioids as an additive to plain bupivacaine (used <15% of the time). A possible reason is that fentanyl and sufentanil are not approved for intrathecal use in the Czech Republic, and anesthesiologists may be hesitant to use them without regulatory approval. Preservative-free morphine is the only opioid available for intrathecal injection. Commercially produced morphine for intrathecal administration is quite expensive in the Czech Republic; hence, morphine for spinal blockade is available only in a few centers where the hospital pharmacy is able to prepare it as a magistral preparation. This is another area for possible future improvement.

Epidural anesthesia during the study period was performed in 5 centers only. Of 146 epidural anesthetics, 85

(59%) were administered in 1 large university center. This center was the only one using lidocaine 2%; because of the large number of epidural anesthetics performed in this center, this was the most commonly used local anesthetic for epidural anesthesia. Bupivacaine, however, despite potentially greater cardiotoxicity¹⁵ and longer latency, remains the local anesthetic drug of choice for epidural anesthesia in most centers (similar to that used in Poland⁴ and Germany⁵), primarily because of its economic advantages compared with levobupivacaine. Because of corporate decisions, since 2010 ropivacaine is no longer available in the Czech Republic. Chloroprocaine is also not available in the Czech Republic. It is astonishing that only 1 participating center was using lidocaine 2% (a local anesthetic with substantially faster onset time and less cardiotoxicity than bupivacaine) for epidural blockade for cesarean delivery, and this was the only center that converted epidural labor analgesia to epidural anesthesia by “topping up” for cesarean delivery anesthesia. A possible reason for this practice pattern is the lack of locally published obstetric anesthesia guidelines written in Czech. Publication of “local” experiences has been recognized by ESPAA as one of the most important aims for the near future.¹⁶

Neuraxial blockade failure (defined as need for conversion to general anesthesia) was recorded in 1% of spinal and 8% of epidural anesthetics. We recorded a high incidence, however, of supplementary sedation during neuraxial anesthesia (19% for epidural and 22% for spinal anesthesia). Because the degree of sedation was not investigated in detail, the reasons for the sedation can only be surmised. Given that the question of the neuraxial blockade failure was investigated separately within the study, it is likely that the reason for intraoperative sedation was most commonly anxiety or mild discomfort.

It is interesting that the CSE blockade was not used in any case. The most likely explanation is the cost of a CSE kit, especially compared with a spinal needle. Although practice outside the Czech Republic differs regarding the use of CSE anesthesia for elective cesarean deliveries, the technique is useful for patients with anticipated long procedures or other comorbidities such as morbid obesity or heart disease.¹⁷

The study has some limitations. The main limitation is the uneven representation of large (university and regional) and small (local) obstetric departments. Although the study involved most university and regional departments, <45% of small hospitals participated in the study. However, smaller centers made up 68% of the hospitals participating in the study, and thus the study should represent a fair sample. Another weakness was insufficiently detailed monitoring of some important variables (e.g., supplemental sedation during neuraxial anesthesia). We also noted unnecessarily detailed monitoring of other variables, such as some personal data, which will help inform future survey design. It would also be useful to have a better understanding of the obstacles faced in the use of different anesthetic techniques in individual departments. These and other issues will be addressed in the next national survey OBAAMA-CZ 2, which is planned by ESPAA for autumn 2015.

In conclusion, in this prospective national survey, we obtained important data on current anesthesia practices for cesarean delivery in the Czech Republic. Compared with

previously published national data obtained during the 1990s, there is a confirmed upward trend in the use of neuraxial anesthesia for cesarean delivery during 21st century.¹ Compared with other Western countries, the high rate of general anesthesia (44%) is unfavorable. ■■

DISCLOSURES

Name: Petr Stourac, MD, PhD.

Contribution: This author was responsible for designing the study, conducting it, analyzing the data, and writing the manuscript.

Attestation: Petr Stourac has seen the original study data, reviewed the analysis, approved the final manuscript, and is the author responsible for archiving the study files.

Name: Jan Blaha, MD, PhD.

Contribution: This author designed the study, conducted it, analyzed the data, wrote the manuscript, and created the figures.

Attestation: Jan Blaha has seen the original study data, reviewed the data analysis, and approved the final manuscript.

Name: Radka Klozova, MD.

Contribution: This author helped design the study, conduct it, analyze the data, and review the manuscript.

Attestation: Radka Klozova has seen the original study data, reviewed the data analysis, and approved the final manuscript.

Name: Pavlina Noskova, MD.

Contribution: This author helped design the study, conduct it, analyze the data, and review the manuscript.

Attestation: Pavlina Noskova has seen the original study data, reviewed the data analysis, and approved the final manuscript.

Name: Dagmar Seidlova, MD, PhD.

Contribution: This author helped design the study, conduct it, analyze the data, and review the manuscript.

Attestation: Dagmar Seidlova has seen the original study data, reviewed the analysis, and approved the final manuscript.

Name: Lucie Brozova, Bc.

Contribution: This author helped design the study and analyze the data.

Attestation: Lucie Brozova has seen the original study data, reviewed the data analysis, and approved the final manuscript.

Name: Jiri Jarkovsky, MSc, PhD.

Contribution: This author helped design the study and analyze the data.

Attestation: Jiri Jarkovsky has seen the original study data, reviewed the data analysis, and approved the final manuscript.

This manuscript was handled by: Cynthia A. Wong, MD.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all the members of OBAAMA-CZ study group and all other investigators from participating centers for their extraordinary work on this national survey. The members of OBAAMA-CZ study group are listed in Appendix 1 (Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/AA/B57>). In addition to the authors, Daniel Schwarz, MSc, PhD, and Hana Zelinkova, MSc, Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic, contributed to the preparation of the OBAAMA-CZ database and statistical processing of the results.

REFERENCES

1. Parizek A, Blaha J, Noskova P. Childbirth analgesia and anesthesia in the Czech Republic in 2012. The 20th anniversary of post-graduate education [article in Czech]. *Ceska Gynekol* 2012;77:346–9

2. Czech Statistical Office. Czech Demographic Handbook 2012. Praha: Cesky statisticky urad, 2013: e-4032-13
3. Marusicova P. Obstetric analgesia and anesthesia abroad [in Czech]. In: Parizek A, ed. Analgezie a anestezie v porodnictví. 2nd ed. Praha: Galen, 2012:391-7
4. Furmanik J. A survey of anaesthesia for Cesarean section in Poland [article in Polish]. *Anestezjol Intens Ter* 2010;42:65-9
5. Marcus HE, Behrend A, Schier R, Dagtekin O, Teschendorf P, Böttiger BW, Spöhr F. Anesthesiological management of Cesarean sections: nationwide survey in Germany [in German]. *Anaesthesist* 2011;60:916-28
6. Murdoch H, Scrutton M, Laxton CH. Choice of anaesthetic agents for caesarean section: a UK survey of current practice. *Int J Obstet Anesth* 2013;22:31-5
7. Stept WJ, Safar P. Rapid induction-intubation for prevention of gastric-content aspiration. *Anesth Analg* 1970;49:633-6
8. Sellick BA. Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. *Lancet* 1961;2:404-6
9. McGlennan A, Mustafa A. General anaesthesia for Cesarean section. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2009;9:148-151
10. Bucklin BA, Hawkins JL, Anderson JR, Ullrich FA. Obstetric anesthesia workforce survey: twenty-year update. *Anesthesiology* 2005;103:645-53
11. Wilkins KK, Greenfield ML, Polley LS, Mhyre JM. A survey of obstetric perianesthesia care unit standards. *Anesth Analg* 2009;108:1869-75
12. Tsai PS, Hsu CS, Fan YC, Huang CJ. General anaesthesia is associated with increased risk of surgical site infection after Caesarean delivery compared with neuraxial anaesthesia: a population-based study. *Br J Anaesth* 2011;107:757-61
13. Jenkins JG, Khan MM. Anaesthesia for Caesarean section: a survey in a UK region from 1992 to 2002. *Anaesthesia* 2003;58:1114-8
14. Boutonnet M, Faitot V, Katz A, Salomon L, Keita H. Mallampati class changes during pregnancy, labour, and after delivery: can these be predicted? *Br J Anaesth* 2010;104:67-70
15. Krikava I, Jarkovský J, Stourac P, Nováková M, Sevcík P. The effects of lidocaine on bupivacaine-induced cardiotoxicity in the isolated rat heart. *Physiol Res* 2010;59 Suppl 1:S65-9
16. Blaha J, Noskova P, Klozova R, Seidlova D, Stourac P, Parizek A. Current practices in obstetric anesthesia I—perioperative care for caesarean section [article in Czech]. *Anest Intenziv Med* 2013;24:91-101
17. Ross VH, Dean LS, Thomas JA, Harris LC, Pan PH. A randomized controlled comparison between combined spinal-epidural and single-shot spinal techniques in morbidly obese parturients undergoing cesarean delivery: time for initiation of anesthesia. *Anesth Analg* 2014;118:168-72

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Neonatal effect of remifentanyl in general anaesthesia for caesarean section: a randomized trial

Pavlina Noskova^{1†}, Jan Blaha^{1*†}, Hana Bakhouché², Jana Kubatova¹, Jitka Ulrichova¹, Patricia Marusicova¹, Jan Smisek³, Antonin Parizek⁴, Ondrej Slanar² and Pavel Michalek¹

Abstract

Background: Remifentanyl has been suggested for its short duration of action to replace standard opioids for induction of general anaesthesia in caesarean section. While the stabilizing effect of remifentanyl on maternal circulation has been confirmed, its effect on postnatal adaptation remains unclear, as currently published studies are not powered sufficiently to detect any clinical effect of remifentanyl on the newborn.

Methods: Using a double-blinded randomized design, a total of 151 parturients undergoing caesarean delivery under general anaesthesia were randomized into two groups – 76 patients received a bolus of remifentanyl prior to induction, while 75 patients were assigned to the control group. Remifentanyl 1 µg/kg was administered 30 seconds before the standard induction of general anaesthesia. The primary outcome measure was an assessment of neonatal adaptation using the Apgar score, while secondary outcomes included the need for respiratory support after delivery and differences in umbilical blood gas analysis (Astrup).

Results: The incidence of lower Apgar scores between 0 and 7 was significantly higher in the remifentanyl group at one minute (25% vs. 9.3% of newborns, $p = 0.017$); whilst at five minutes and later no Apgar score differences were observed. There was no difference in the need for moderate (nasal CPAP) or intensive (intubation) respiratory support, but significantly more neonates in the remifentanyl group required tactile stimulation for breathing support (21% vs. 7% of newborns, $p = 0.017$). There was no difference in the parameters from umbilical cord blood gas analysis between the groups.

Conclusion: At a dose of 1 µg/kg, remifentanyl prior to induction of general anaesthesia increases the risk of neonatal respiratory depression during first minutes after caesarean delivery but duration of clinical symptoms is short.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: NCT01550640.

Keywords: Remifentanyl, Neonatal effect, General anaesthesia, Caesarean delivery

Background

Opioids are routinely avoided during induction to general anaesthesia for caesarean section because of the potential for respiratory depression in the neonate [1,2]. On the other hand, insufficient depth of analgesia in parturients until foetal delivery remains a concern for

obstetric anaesthetists [3,4]. Therefore, the ultra short-acting µ1-receptor agonist remifentanyl has been suggested as a replacement for longer acting opioids in parturients undergoing caesarean delivery [5-11]. Remifentanyl rapidly crosses the placenta but simultaneously is quickly eliminated from the neonatal circulation by degradation with nonspecific esterases in plasma and/or redistribution [12-14]. With a half-life of 3–10 minutes, remifentanyl should be almost entirely eliminated from foetal circulation by the time of delivery [15]. However, in obstetrics, despite promising pharmacokinetics and pharmacodynamics, remifentanyl is currently

* Correspondence: jan.blaha@lf1.cuni.cz

†Equal contributors

¹Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Czech Republic
Full list of author information is available at the end of the article

more frequently used as a systemic alternative to epidural labour analgesia rather than for general anaesthesia for caesarean delivery [16].

While the stabilizing effect of remifentanyl on maternal circulation has been clearly and consistently described in several studies, including the systematic review and meta-analysis published by Heesen and colleagues [17], the effect on postnatal adaptation remains unclear, as these studies have not been sufficiently powered. We therefore aimed our study primarily as a comparison of postnatal adaptation of neonates after caesarean delivery in parturients receiving remifentanyl bolus of 1 µg/kg prior to induction of general anaesthesia with those having standard opioid-free induction.

Methods

Study design

This prospective, randomized, controlled, and double-blinded study was conducted at a tertiary care university hospital with an average of 4,600 births per year, in the period between March 2011 and April 2014. The study was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital in Prague (MZ10-UK1LF-Slanar) and registered at the Clinical Trials Database (ClinicalTrials.gov NCT01550640). Study was conducted in accordance with Helsinki Declaration principles. Signed informed consent was obtained from each participant.

Primary objective of the study was to compare newborn postnatal adaptation in parturients undergoing caesarean delivery under general anaesthesia with a remifentanyl bolus 1 µg/kg administered prior to the induction of general anaesthesia with those undergoing standard induction. Secondary outcomes were requirements for postoperative respiratory support of neonates and differences in umbilical cord blood gas analysis.

Study population

Eligible patients were parturients undergoing caesarean delivery under general anaesthesia. Patients were screened and enrolled in the study by an anaesthetist during the pre-anaesthesia visit before caesarean delivery. Inclusion criteria were: age of 18 – 45 years. Exclusion criteria included known allergy to remifentanyl, multiple pregnancy, gestational age below the 35th week, estimated weight of foetus below 2500 grams, severe foetal hypoxia, severe maternal hypotension, and other serious foetal or maternal conditions. Discontinuation criterion was difficult foetal delivery defined as uterine incision-to-delivery interval >3 min.

Study interventions

Parturients were randomly assigned to two study groups - remifentanyl (RMF) or standard (STD). Treatment allocation was performed using online randomization generator

(www.randomization.com). Each patient was allocated before entering the operating room. The randomization was kept blinded for the patient, surgeon, and neonatologist. Patients in the RMF group received a bolus of remifentanyl 1 µg/kg 30 seconds prior to induction with thiopentone; while all other preoperative, anaesthetic, obstetric and postoperative procedures, were identical for both groups.

General anaesthesia

Standard departmental protocol for caesarean delivery under general anaesthesia was used with metoclopramide and ranitidine administered orally for aspiration prevention. After preoxygenation, general anaesthesia was induced using i.v. thiopentone 5 mg/kg followed by succinylcholine 1.25 mg/kg, and, until delivery, maintained with sevoflurane at an expired concentration of 0.5-0.7% in a 50% gas mixture of nitrous oxide/oxygen. After ligation of the umbilical cord, sufentanyl 0.5 µg/kg and atracurium 0.35 mg/kg were administered for analgesia and muscle relaxation and sevoflurane was increased to 1%.

Obstetric management

Pfannenstiel supra-cervical laparotomy and Geppert uterotomy were used in all cases. Oxytocin 5 IU as a bolus was administered intravenously, diluted in 20 ml of saline after removal of the placenta.

Monitoring and evaluation

Intraoperative monitoring was performed using Datex Ohmeda S/5 TM Compact Anaesthesia Monitor (Datex-Ohmeda Inc., USA) according to general standards for patient monitoring during general anaesthesia. Time 0 was determined as the time of remifentanyl administration in the RMF group or time 30 sec prior to thiopentone administration in the STD group. The following parameters were monitored; systolic and diastolic non-invasive blood pressure (NIBPsyst; NIBPdiast), mean blood pressure (MAP), heart rate (HR), electrocardiography (ECG) with ST segment analysis (lead II), pulse oximetry (SpO₂), capnography (EtCO₂), % of oxygen and volatile anaesthetic, and ventilation parameters (minute ventilation, tidal volume, respiratory rate and maximal inspiratory pressure). To evaluate the depth of anaesthesia, continuous bispectral index analysis (BIS) was used.

Evaluation of newborn adaptation was performed using Apgar scores at 1, 5 and 10 minutes, simultaneously with arterial and venous umbilical cord blood gas analysis and clinical examination. Clinical assessment was undertaken by an experienced neonatologist and acid/base balance status was evaluated directly in the delivery room with ABL 90 Flex (Radiometer Medical, Denmark) blood gas analyser.

Statistical analysis

The sample size of 150 parturients was calculated to detect an overall twofold difference between the groups in the primary outcome (Apgar scores 0–7) with a two-sided 5% significance level and a power of 80%. For sample size calculation, we used data from long term departmental baseline statistics, where Apgar score of 0–7 was observed in 9.5% of caesarean sections under general anaesthesia. A 36-month inclusion period was anticipated to recruit this number of patients.

Statistical analysis was performed with the STATISTICA 10 software (StatSoft, Czech Republic). All data was tested for normality using Kolmogorov-Smirnov test prior to final analysis. Numerical data from both groups was compared using Student's t-test or Mann-Whitney Rank Sum Test, as appropriate. For categorical variables the Fisher's exact test and chi-square test were used. All statistical tests were performed two-tailed and values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

A total of 151 parturients were included in the study, 76 patients were allocated to the remifentanyl group while another 75 were assigned to the standard group. All participants were in physical status class I-II according to the American Society of Anesthesiologists. Demographic characteristics of parturients are expressed in Table 1. Figure 1 represents study flow diagram.

The most frequent reason for employment of general anaesthesia in this study was refusal of regional

anaesthesia by the parturient (67 vs. 68 patients). In only 9 (RMF group) and 7 (STD group) cases, respectively, the choice of general anaesthesia was based on medical considerations - placenta praevia centralis (6 pts.), thrombocytopenia (3 pts.), psychosis (3 pts.), tokophobia (2 pts.), history of spinal trauma (1 pt.) and hypersensitive tetany (1 pt.).

Anaesthesia and surgical baseline management characteristics including delivery time (induction to delivery interval) are shown in Table 2. No intra- or postoperative major complications were recorded during the study.

Neonatal outcome

Table 3 and Figure 2 show the characteristics of neonatal postnatal adaptation - Apgar scores and the need for respiratory support. We noted a higher incidence of low Apgar scores between 0 and 7 in the remifentanyl group at the first minute (19 vs. 7 newborns, $p = 0.017$), but after the fifth minute no difference between the groups was observed. No difference between the study groups was found in requirement for moderate or intensive respiratory support following delivery ($p = 0.983$). Temporary CPAP (continuous positive airway pressure) ventilation was employed in 10 newborns (5 in each group), but none required intubation or admission to a neonatal intensive care unit. There was however, a significant difference in the need for mild breathing support using tactile stimulation during the first 5 minutes (16 vs. 5 newborns, $p = 0.017$) (Table 3). No newborn required administration of an $\mu 1$ -opioid receptor antagonist.

Table 4 shows umbilical cord arterial and venous blood gas analysis. No difference was observed for any parameter including number of pH values < 7.2 ; such a value was recorded only once (7.18, in the remifentanyl group).

Maternal haemodynamics

The study groups were equal in basal haemodynamic parameters (blood pressure and heart rate at time 0), but they varied significantly at the time of intubation (both blood pressure and heart rate) and delivery (heart rate). The basal haemodynamic profiles are shown in Table 5.

Depth of anaesthesia

No difference was found between the groups after induction of general anaesthesia in depth of anaesthesia (BIS), ST-analysis, or respiratory-ventilation parameters (SatO₂, EtCO₂). The profiles of BIS values are shown in Table 2.

Discussion

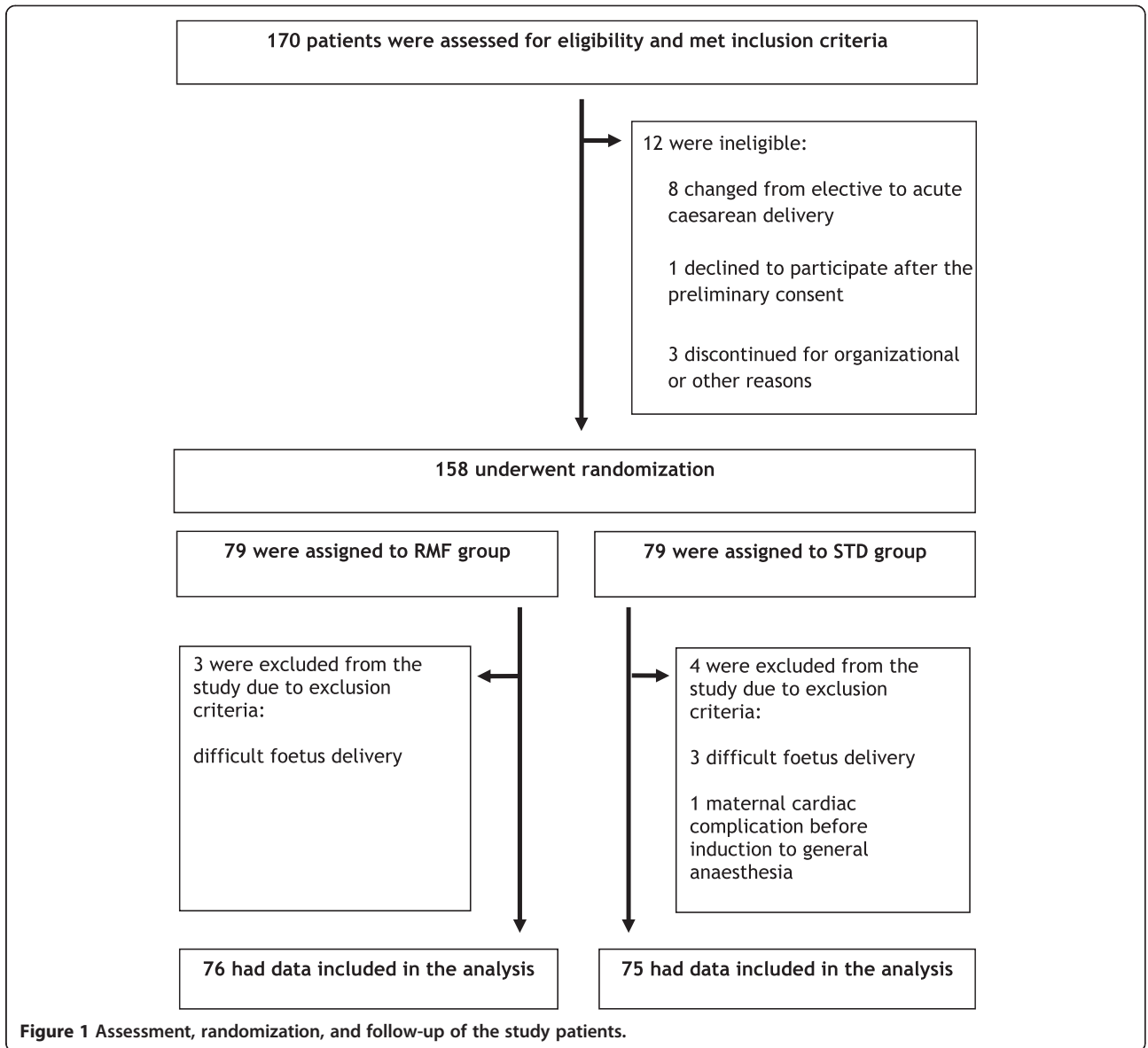
Our study is not the first one to evaluate the effect of remifentanyl in parturients undergoing caesarean

Table 1 Characteristics of parturients and newborns

	Remifentanyl group (n = 76)	Standard group (n = 75)	P
Age (years)	33.1 ± 5.1	32.3 ± 5.3	0.362
Weight prior to pregnancy (kg)	68.1 ± 13.1	69.8 ± 13.4	0.473
Actual weight (kg)	82.0 ± 13.4	81.4 ± 14.3	0.813
Height (cm)	168.9 ± 6.8	167.6 ± 5.8	0.233
BMI (kg.m ⁻²)	24.0 ± 4.4	24.9 ± 5.0	0.254
Medical concomitant diseases			
Hypertension	6 (8%)	6 (8%)	0.981
Asthma	4 (5%)	3 (4%)	0.712
Thyreopathy	3 (4%)	3 (4%)	0.987
Diabetes	3 (4%)	2 (3%)	0.660
Placenta praevia centralis	3 (4%)	3 (4%)	0.987
Other	11 (14%)	13 (17%)	0.796
Newborns			
Weight of newborns (g)	3162.9 ± 467	3122.5 ± 618	0.334
Gestational age (weeks)	38.6 ± 1.1	38.9 ± 1.4	0.541

Data are presented as mean ± standard deviation or n (%).

BMI = Body Mass Index.



delivery under general anaesthesia. However, to our knowledge, it is the only one adequately powered to assess the effect on the incidence of respiratory depression during postnatal adaptation of newborns. Moreover, the other important aspect of our study is its sample size. With 151 patients participating in the study and 76 in the remifentanyl group, this is the largest remifentanyl assessment in obstetric patients undergoing caesarean delivery. The size of our homogenous study group should be highlighted especially in comparison to the meta-analysis conducted and published in 2013 by a German-Belgian team with the inclusion of 186 patients from 5 randomized clinical trials [17].

While published studies agree on the positive effect of remifentanyl on reducing adverse haemodynamic

response to intubation and surgery during caesarean delivery, they vary in terms of its effect on neonatal adaptation. Yoo [18] and Ngan Kee [15] used an identical bolus of remifentanyl - 1 µg/kg. They highlighted, similarly to our study, a risk of transient, neonatal respiratory depression. In contrast, Bouattour and colleagues did not demonstrate any attenuation of neonatal adaptation after administration of 0.5 µg/kg of remifentanyl [19]. More worryingly, 14.3% of newborns in another study had to be intubated for respiratory support, following a pre-induction dose of remifentanyl 0.5 µg/kg [20]. The determination of a remifentanyl “safe dose”, not causing adverse effect on neonate, was not even unravelled by the aforementioned meta-analysis performed by Heesen et al. [17].

Table 2 Data related to general anaesthesia

	Remifentanil group (n = 76)	Standard group (n = 75)	P
Anaesthesia prior foetal delivery			
Thiopentone bolus (mg)	398 ± 64	401 ± 68	0.745
Sevoflurane (%)	0.57 ± 0.2	0.58 ± 0.3	0.586
SatO ₂ (%)	98.4 ± 1.7	97.9 ± 2.3	0.219
ETCO ₂ (kPa)	4.5 ± 0.5	4.4 ± 0.4	0.529
Induction-to-delivery interval (min)	4.0 ± 1.4	3.9 ± 1.2	0.884
Duration of surgery (min)	43 ± 9.2	41 ± 9.4	0.724
Estimated blood loss (ml)	594 ± 196	576 ± 148	0.648
BIS (%)			
Baseline	95.4 ± 4.3	96.2 ± 4.2	0.360
Tracheal intubation	52.4 ± 16	52.2 ± 12.9	0.930
Delivery	57.7 ± 13.7	55.7 ± 12.2	0.401
At 10 min after induction	58.3 ± 10.5	55.8 ± 12.3	0.231

Data are presented as mean ± standard deviation. Sevoflurane = mean end expiratory concentration of sevoflurane from induction to delivery; SatO₂ = mean oxygen saturation from induction to delivery; ETCO₂ = mean end tidal capnography from induction to delivery; BIS = bispectral index analysis. Baseline means time before induction to general anaesthesia.

In our study, we observed a significantly higher incidence of moderate to severe aggravation of neonatal adaptation (Apgar scores 0–7) after remifentanil administration ($p = 0.017$). However, in all cases, neonatal respiratory depression lasted only for several minutes because lower Apgar scores were observed at the 1st minute only. The Apgar scores were similar at 5 minutes, which is a more crucial time for subsequent neonatal care and/or eventual transfer to neonatal intensive care unit. In total, 28% of neonates in the remifentanil

Table 3 Neonatal outcome

	Remifentanil group (n = 76)	Standard group (n = 75)	P value
Apgar score			
1-minute	8.1 ± 2.0	8.9 ± 1.4	0.005
5-minute	9.2 ± 1.1	9.6 ± 0.8	0.022
10-minute	9.8 ± 0.5	9.8 ± 0.4	0.198
Apgar score 0 -7			
1-minute	19 (25.0%)	7 (9.3%)	0.017
5-minute	5 (6.6%)	2 (2.7%)	0.442
10-minute	0 (0%)	0 (0%)	-
Need for respiratory support			
Tactile stimulation	16 (21.1%)	5 (6.7%)	0.017
CPAP	5 (6.6%)	5 (6.7%)	0.983
Mechanical ventilation	0 (0%)	0 (0%)	-
Administration of naloxone	0 (0%)	0 (0%)	-

Data are presented as mean ± standard deviation or n (%). CPAP = continuous positive airway pressure ventilation.

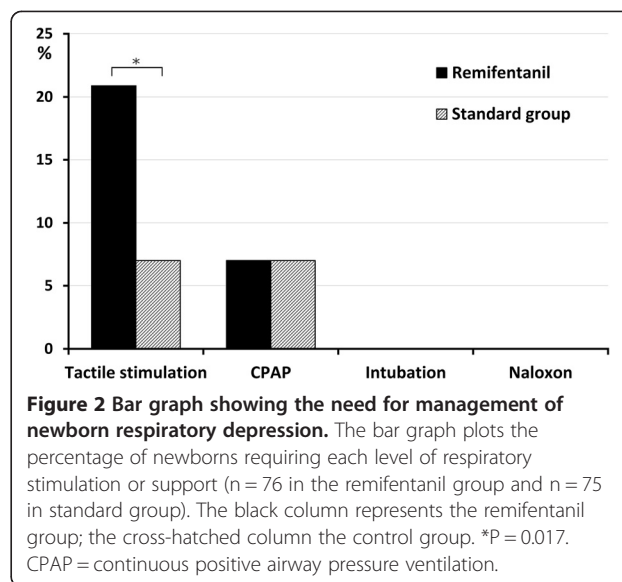


Figure 2 Bar graph showing the need for management of newborn respiratory depression. The bar graph plots the percentage of newborns requiring each level of respiratory stimulation or support (n = 76 in the remifentanil group and n = 75 in standard group). The black column represents the remifentanil group; the cross-hatched column the control group. *P = 0.017. CPAP = continuous positive airway pressure ventilation.

group required some form of respiratory support after delivery, however they mostly responded only to tactile stimulation.

The observed incidence of short-time lasting, deteriorated postpartum neonatal adaptation was quite high in the remifentanil group, although its clinical significance and severity are not clear. A hypothetical explanation of different results in published studies could be the existence of genetic polymorphism of the placenta transporting system glycoprotein P (multidrug resistance gene 1,

Table 4 Umbilical cord blood gas analysis

	Remifentanil group (n = 76)	Standard group (n = 75)	P value
Arterial			
pH	7.3 ± 0.0	7.3 ± 0.0	0.210
pCO ₂ (kPa)	6.7 ± 0.7	6.6 ± 0.7	0.450
HCO ₃ -act (mmol/l)	25.0 ± 1.9	24.9 ± 1.9	0.786
HCO ₃ -std (mmol/l)	22.2 ± 1.9	22.0 ± 1.3	0.567
BE (mmol/l)	-1.4 ± 1.7	-1.2 ± 1.7	0.645
pO ₂ (kPa)	2.8 ± 0.6	2.6 ± 0.6	0.189
satO ₂ (%)	41.9 ± 14.6	38.0 ± 13.6	0.137
Venous			
pH	7.4 ± 0.0	7.3 ± 0.0	0.203
pCO ₂ (kPa)	5.8 ± 0.5	5.8 ± 0.6	0.721
HCO ₃ -act (mmol/l)	23.5 ± 1.6	23.4 ± 1.9	0.848
HCO ₃ -std (mmol/l)	22.4 ± 1.1	22.2 ± 1.4	0.421
BE (mmol/l)	-1.7 ± 1.7	-1.8 ± 1.7	0.801
pO ₂ (kPa)	4.6 ± 0.8	4.3 ± 1.1	0.157
satO ₂ (%)	72.6 ± 10.4	68.3 ± 14.4	0.069

Data are presented as mean ± standard deviation.

Table 5 Maternal haemodynamic profiles

	Remifentanil group (n = 76)	Standard group (n = 75)	P
Systolic blood pressure (mmHg)			
Baseline	140.8 ± 16.2	140.6 ± 18.0	0.948
At intubation	145.4 ± 23.5	164.1 ± 26.4	<0.0001
At delivery	146.6 ± 22.5	149.9 ± 25.4	0.444
At 10 min after induction	125.7 ± 17.3	122.5 ± 17.0	0.283
Heart rate (bpm)			
Baseline	89.4 ± 12.8	93.1 ± 16.9	0.187
At intubation	91.8 ± 16.6	109.7 ± 17.2	<0.0001
At delivery	88.9 ± 13.7	101.3 ± 20.1	<0.001
At 10 min after induction	73.0 ± 16.3	76.6 ± 14.7	0.204

Data are presented as mean ± standard deviation. Baseline means time before induction to general anaesthesia.

MDR1) and polymorphism of μ -receptors and then divergent transfer of remifentanil into the foetal circulation [21,22]. Another reason for relatively higher incidence of respiratory depression in our study may also be shorter time of foetal delivery (4.0 min induction-to-delivery time) compared to some other centres [20,23,24]. We may hypothesize that remifentanil with its half-life of 3–10 minutes was not completely eliminated at the time of delivery. This could explain why Yoo et al. [24] found no significantly higher depression rate, even with a dose of 1.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$. It should be noted that they reported interval to delivery approximately 10 minutes, which is potentially longer than expected effect of remifentanil.

It should be also highlighted that postnatal adaptation of the newborn is affected by previous intrauterine foetal condition, concurrent administration of thiopentone and volatile anaesthetics, as well as by induction-to-delivery interval and technique of caesarean section. Therefore we excluded parturients with expected alteration of neonatal respiratory function (immaturity of foetus or in utero pathologies). In order to decrease bias of the study, we also excluded females with multiple pregnancy (risk of low birth weight and prematurity) and newborns following difficult delivery with uterine incision-to-delivery interval more than 3 min [25–27]. Nevertheless, we observed 14% incidence of moderate respiratory depression even in the standard group, with 5 newborns requiring the use of CPAP. Specific reasons for this depression remain unclear even after detailed analysis of individual cases (with no noted significant differences in delivery interval, gestational age or weight, blood gas analysis results or maternal demographic, respiratory or haemodynamic parameters).

In contrast to other studies, we did not find any difference in the umbilical cord blood gas analysis parameters, including Base Excess reported in Heesen's meta-analysis

[17]. Acid/base balance parameters in umbilical cord blood correspond with the status of foetal oxygenation at the time of delivery. We detected only one newborn in the remifentanil group presenting with pH <7.2, which may be associated with increased neonatal morbidity [28]. Therefore, our assessment of remifentanil effect on neonatal adaptation should not have been affected by concurrent foetal intrauterine hypoxia.

We are aware of limitations of our study. Although the adaptation of each newborn was evaluated by experienced neonatologist, requirements to stimulate their breathing by tactile stimulation might still be biased by inter-individual differences. Another limitation may be exclusion of deliveries indicated for acute foetal hypoxia. General anaesthesia is most commonly administered in such cases, where suppression of stress response to tracheal intubation and surgical stimuli would be theoretically desirable.

Forming a consensus with other published trials, we also recorded the positive effect of remifentanil on the suppression of cardiovascular stress response to tracheal intubation and surgery. A dose of remifentanil 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ given 30 seconds prior to induction of general anaesthesia effectively reduced a rise in both blood pressure and heart rate until delivery of foetus. Whereas the haemodynamic monitoring wasn't the main aim of this study, it was not blinded for anaesthesiologist. Therefore its assessment might be burdened by a potential bias, albeit most likely only an insignificant. The haemodynamic profile herein is given primarily within an overall description of intraoperative course of our study.

Unlike its stabilizing effect on the cardiovascular system, the dose of remifentanil 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ did not affect the depth of anaesthesia. BIS values were below 60 in both groups throughout the study. This value has been accepted as a threshold which should decrease the incidence of awareness [29,30]. Similar results have been reported in other studies [18]. It is assumed that the majority of hypnotic effect during induction is achieved by the initial dose of thiopentone potentiated by anaesthetic gases, while remifentanil in this dose has only small effect on depth of anaesthesia [31].

Conclusion

We demonstrated that a pre-induction dose of remifentanil 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ is associated with a relatively high risk of neonatal respiratory depression. However, this attenuation was present only in the first five minutes after delivery and its clinical significance seems to be rather mild. Remifentanil is a suitable choice of co-induction agent in parturients who could be prone to excessive hypertension and tachycardia during induction to anaesthesia. In these cases, careful postnatal care must be applied if respiratory depression is observed.

Abbreviations

BIS: Bispectral index analysis; BMI: Body Mass Index; BP: Blood pressure; CPAP: Continuous positive airway pressure; ECG: Electrocardiography; EtCO₂: End-tidal capnography; IU: International unit; HR: Heart rate; MAP: Mean blood pressure; NIBPsyst: Systolic non-invasive blood pressure; NIBPdiast: Diastolic non-invasive blood pressure; Sat O₂: Saturation; SD: Standard deviation.

Competing interests

PN, JB, HB, JK, JU, JS, AP, OS and PM declare no competing interests.

Authors' contributions

PN and JB contributed equally to this work. All authors have made substantive intellectual contributions to the manuscript. JB and OS designed the study. PN, JB and HB were responsible for conducting the study and analysing the data. PN and JB wrote the manuscript. PM revised the manuscript. JK, JU, PM, JS and AP conducted the study and helped analyse the data. All authors have seen the original study data, reviewed the data analysis, and approved the final manuscript.

Acknowledgment

The study was supported by IGA MZCR grants no. NT11324 and NT12211.

Notes

This report was previously presented, in part, at the 6th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care, Vilnius, Lithuania.

Author details

¹Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Czech Republic.

²Institute of Pharmacology, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Albertov 4, 128 00 Praha 2, Czech Republic. ³Neonatology, Department of Gynaecology and Obstetrics, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Apolinarska 18, 128 51 Praha 2, Czech Republic. ⁴Department of Gynaecology and Obstetrics, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Apolinarska 18, 128 51 Praha 2, Czech Republic.

Received: 14 November 2014 Accepted: 9 March 2015

Published online: 26 March 2015

References

- Morishima HO, Pedersen H, Finster M. The influence of maternal psychological stress on the fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(3):286–90.
- Vogl SE, Worda C, Egarter C, Bieglmayer C, Szekeres T, Huber J, et al. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. *BJOG*. 2006;113(4):441–5.
- Tsen L. Anesthesia for cesarean delivery. In: Chestnut D, Polley L, Tsen L, Wong C, editors. *Obstetric anesthesia*. 4th ed. Philadelphia, PA: Mosby-Elsevier; 2009. p. 521–74.
- Lyons G, Akerman N. Problems with general anaesthesia for caesarean section. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71(1–2):27–38.
- Bedard JM, Richardson MG, Wissler RN. General anesthesia with remifentanyl for caesarean section in a parturient with an acoustic neuroma. *Can J Anaesth*. 1999;46(6):576–80.
- Johannsen EK, Munro AJ. Remifentanyl in emergency caesarean section in pre-eclampsia complicated by thrombocytopenia and abnormal liver function. *Anaesth Intensive Care*. 1999;27(5):527–9.
- Johnston AJ, Hall JM, Levy DM. Anaesthesia with remifentanyl and rocuronium for caesarean section in a patient with long-QT syndrome and an automatic implantable cardioverter-defibrillator. *Int J Obstet Anesth*. 2000;9(2):133–6.
- Manullang TR, Chun K, Egan TD. The use of remifentanyl for caesarean section in a parturient with recurrent aortic coarctation. *Can J Anaesth*. 2000;47(5):454–9.
- McCarroll CP, Paxton LD, Elliott P, Wilson DB. Use of remifentanyl in a patient with peripartum cardiomyopathy requiring caesarean section. *Br J Anaesth*. 2001;86(1):135–8.
- Orme RM, Grange CS, Ainsworth QP, Grebenik CR. General anaesthesia using remifentanyl for caesarean section in parturients with critical aortic stenosis: a series of four cases. *Int J Obstet Anesth*. 2004;13(3):183–7.
- Scott H, Bateman C, Price M. The use of remifentanyl in general anaesthesia for caesarean section in a patient with mitral valve disease. *Anaesthesia*. 1998;53(7):695–7.
- Ltd. GG. ULTIVA 1 MG. SPC - Summary of product characteristics. <http://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?kod=0017711&tab=texts&lang=2>: SUKL State Institute for Drug Control; 2011.
- Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000;13(4):449–55.
- Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*. 1998;88(6):1467–74.
- Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong AS, Lee BB, Ng FF. Maternal and neonatal effects of remifentanyl at induction of general anesthesia for caesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology*. 2006;104(1):14–20.
- Stourac P, Suchomelova H, Stodulkova M, Huser M, Krikava I, Janku P, et al. Comparison of parturient - controlled remifentanyl with epidural bupivacain and sufentanil for labour analgesia: randomised controlled trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(2):227–32.
- Heesen M, Klohr S, Hofmann T, Rossaint R, Devroe S, Straube S, et al. Maternal and foetal effects of remifentanyl for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(1):29–36.
- Yoo KY, Jeong CW, Park BY, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, et al. Effects of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing caesarean delivery under general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009;102(6):812–9.
- Bouattour L, Ben Amar H, Bouali Y, Kolsi K, Gargouri A, Khemakhem K, et al. Maternal and neonatal effects of remifentanyl for general anaesthesia for caesarean delivery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26(4):299–304.
- Draisci G, Valente A, Suppa E, Frassanito L, Pinto R, Meo F, et al. Remifentanyl for caesarean section under general anaesthesia: effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: a randomized trial. *Int J Obstet Anesth*. 2008;17(2):130–6.
- Pechandova K, Buzkova H, Slanar O, Perlik F. Polymorphisms of the MDR1 gene in the Czech population. *Folia Biol*. 2006;52(6):184–9.
- Smith HS. Variations in opioid responsiveness. *Pain Physician*. 2008;11(2):237–48.
- Rossouw JN, Hall D, Harvey J. Time between skin incision and delivery during caesarean. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;121(1):82–5.
- Yoo KY, Kang DH, Jeong H, Jeong CW, Choi YY, Lee J. A dose–response study of remifentanyl for attenuation of the hypertensive response to laryngoscopy and tracheal intubation in severely preeclamptic women undergoing caesarean delivery under general anaesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22(1):10–8.
- Bader AM, Datta S, Arthur GR, Benvenuti E, Courtney M, Hauch M. Maternal and fetal catecholamines and uterine incision-to-delivery interval during elective cesarean. *Obstet Gynecol*. 1990;75(4):600–3.
- Luthra G, Gawade P, Starikov R, Markenson G. Uterine incision-to-delivery interval and perinatal outcomes in transverse versus vertical incisions in preterm cesarean deliveries. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(18):1788–91.
- Doherty DA, Magann EF, Chauhan SP, O'Boyle AL, Busch JM, Morrison JC. Factors affecting caesarean operative time and the effect of operative time on pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48(3):286–91.
- Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c1471.
- Chin KJ, Yeo SW. A BIS-guided study of sevoflurane requirements for adequate depth of anaesthesia in Caesarean section. *Anaesthesia*. 2004;59(11):1064–8.
- Yeo SN, Lo WK. Bispectral index in assessment of adequacy of general anaesthesia for lower segment caesarean section. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(1):36–40.
- Dyer RA. Update on general anaesthesia for caesarean section. *South Afr J Anaesth Analg*. 2011;17(1):110–2.

Maternal and Neonatal Effects of Remifentanil in Women Undergoing Cesarean Section in Relation to *ABCB1* and *OPRM1* Polymorphisms

H. BAKHOUCHE¹, P. NOSKOVA², S. SVETLIK¹, O. BARTOSOVA¹, J. ULRICHOVA², J. KUBATOVA¹, P. MARUSICOVA¹, A. PARIZEK³, J. BLAHA², O. SLANAR¹

¹Institute of Pharmacology, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic, ²Department of Anesthesia, Resuscitation and Intensive Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic, ³Department of Gynecology and Obstetrics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

Received September 16, 2015

Accepted October 12, 2015

Summary

The aim of our study was to evaluate possible effect of *ABCB1*, and *OPRM1* polymorphisms on the efficacy and safety of remifentanil in women undergoing elective cesarean section under general anesthesia. Women received remifentanil (1 µg/kg i.v.) 30 s prior to the induction to standardized general anesthesia. The *ABCB1* (rs2032582, rs1045642) and *OPRM1* (rs1799971) polymorphisms were analyzed from maternal peripheral blood. The basal hemodynamic and demographic parameters in the study population (n=54) were similar in all the subgroups. The median ± SD increase of systolic blood pressure at 5 min from the baseline was practically completely abolished in homozygous carriers of *ABCB1* variants in comparison with wild-type subjects -2.67±25.0 vs. 16.57±15.7 mm Hg, p<0.05 for rs2032582, and 2.00±23.9 vs. 22.13±16.8 mm Hg, p<0.05, for rs1045642, respectively. While no neonate belonging to *ABCB1* wild-type homozygous or *OPRM1* variant carrying mothers needed any resuscitative measure, 10.5 % of the neonates belonging to *OPRM1* wild-type homozygous mothers received resuscitative support similarly as 11.1 %, and 12.5 % of neonates of mothers carrying variants of rs2032582, and rs1045642, respectively. Decreased stabilizing effects of remifentanil on maternal hemodynamics has been observed in *ABCB1* wild type mothers, while the adaptation of the neonates was clinically worse in *OPRM1* wild type, and *ABCB1* variant allele carriers.

Key words

Pharmacogenetics • Remifentanil • Opioids • Polymorphism

Corresponding author

H. Bakhouché, Institute of Pharmacology, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Charles University in Prague, Albertov 4, 128 00 Prague 2, Czech Republic. Fax: 00420 224967015. E-mail: hana.vondrackova@centrum.cz

Introduction

Suboptimal analgesia during surgery may lead to sympathetic stress response resulting in increased risk of cardiovascular complications. Opioids are considered as a gold standard for achieving good analgesic action. However, opioids are usually avoided during the general anesthesia for cesarean delivery until the delivery of newborn because of possible risk of placental transfer and neonatal respiratory depression that is well described side effect of the opioid class (Chestnut 2008, Bouattour *et al.* 2007). The avoidance of opioids can on the other hand lead to insufficient level of analgesia (Amin *et al.* 2011). Since approximately 15-26 % of patients undergoing surgery under insufficient analgesia react to painful stimuli by an exaggerated sympathetic response with pronounced release of endogenous catecholamines into the circulation resulting in increased blood pressure, heart rate, intracranial pressure and decreased uteroplacental blood flow (Yeo *et al.* 2002). The stress response to pain may be particularly risky for pregnant women with chronic or gestational hypertension, including preeclampsia or HELLP syndrome in whose marked

increase of blood pressure in the initial phase of CS may lead to increased intracranial pressure with a high risk of cerebrovascular accident. Moreover, other severe complications as malignant arrhythmia, pulmonary edema and hypoxia of the newborn are also recognized (Lanska *et al.* 2000, Langesaeter *et al.* 2011). Pre-eclampsia complicates about 3 % of pregnancies and all hypertensive disorders affect about 5 to 10 % of pregnancies (Hutcheon *et al.* 2011). The reported rate of inadequate anesthesia during CS is approximately 2 %.

One of the best options among opioids for providing labor analgesia could be remifentanyl (Hill 2008). Remifentanyl is a 4-anilido-piperidine with a small volume of distribution of 0.39 l/kg with a rapid redistribution phase of 0.94 min, and a short elimination half-life of 9.5 min. Remifentanyl quickly transfers across the placenta with a mean umbilical vein to maternal artery concentration ratio of 0.88, but it is metabolized rapidly by nonspecific plasma and tissue esterases in the fetus. The mean umbilical artery to umbilical vein concentration ratio is 0.29. The rapid onset of action is approximately 30-60 s, within one minute following intravenous injection. This unique pharmacokinetic profile of the compound should substantially reduce the risk of neonatal side effects and minimize the effects on early neonatal adaptation (Hinova and Fernadez 2009, Kan *et al.* 1998). However, in a recent double-blind, randomized study enrolling 151 parturients undergoing cesarean delivery under general anesthesia remifentanyl prior to induction of general anesthesia significantly increased the risk of neonatal respiratory depression during first minutes after cesarean delivery, although the negative effects on neonatal adaptation were transient when appropriate resuscitative measures have been applied (Noskova *et al.* 2015).

ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1), an important efflux transport protein is highly expressed in many tissues. Its activity contributes to functions of placental barrier, blood-brain barrier, reduces bioavailability of drugs from the intestine and increases drug excretion into urine, bile, and the intestinal lumen. ABCB1 in the maternal-facing apical membrane of the syncytiotrophoblast was shown to play an important role in efflux transfer across the placental barrier for opioids (Kosarac *et al.* 2009). Variability in ABCB1 expression in human tissues has been reported while genetic polymorphisms are believed to significantly contribute to the inter-individual variation. More than 50 single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been reported in

the *ABCB1* gene (Ni *et al.* 2011), but only a few of them with potential clinical relevance, namely rs2032582, rs1045642 and rs1128503 (Ni *et al.* 2011, Pechandova *et al.* 2006, Sadhasivam *et al.* 2012). SNP rs1045642 was associated with pain relief in patients treated with morphine (Campa *et al.* 2008). Fujita *et al.* (2010) described association between significantly lower fatigue and frequency of vomiting and T/T genotype at rs1128503 or TT/TT diplotype at rs2032582 and rs1045642 (Fujita *et al.* 2010). Polymorphisms within *OPRM1* gene coding for μ 1-opioid receptor represent another candidate source of interindividual variability in the reaction to opioids including remifentanyl. A common polymorphism of *OPRM1*, rs1799971 has been shown to result in the substitution of amino acid Asparagine with Aspartate at position 40 (Camorca *et al.* 2011), which is subsequently associated with higher pain scores, higher morphine usage, and lower nausea score in some clinical trials (Klepstad *et al.* 2004). The clinical impact of *OPRM1* (rs1799971) variant was recently evaluated in a meta-analysis involving 18 studies and more than 4.600 subjects (Hwang *et al.* 2014). Patients, carriers of the variant allele needed higher doses of opioids to achieve sufficient analgesia. These genetic variations were clinically most important in Asian patients, morphine users, and those undergoing visceral organ surgery. In addition, polymorphisms in other genes coding for drug metabolizing enzymes can influence the response of opioids in a population-specific manner through the changes of blood levels. Other pathophysiological studies have further described that carriers of rs1799971 G allele were more sensitive to electrical stimuli, chemically induced pain, and also pressure pain (Fillingim *et al.* 2005).

The aim of our study was to evaluate, if the genetic polymorphisms in the *ABCB1* and *OPRM1* genes influence the therapeutic efficacy and safety of remifentanyl in women undergoing elective cesarean section under general anesthesia.

Materials and Methods

After obtaining written informed consent, women undergoing elective CS were enrolled in a prospective study (ACTRN12612001165875) conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was conducted at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, General Teaching Hospital in Prague and the responsible Ethics Committee approval was obtained before the study start up. Patients

received a bolus of remifentanyl ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$) 30 s before the introduction into the general anesthesia. Induction of anesthesia was performed with thiopental 5 mg kg^{-1} . Trachea was intubated after muscle paralysis with suxamethonium 75-125 mg, and atracurium 0.35 mg kg^{-1} was administered to achieve further muscle relaxation. Anesthesia was maintained with sevoflurane 0.7 vol % in combination with 50 % nitrous oxide in oxygen, until the time of delivery. After delivery and umbilical cord ligation sufentanil $0.3\text{-}0.5 \text{ mg kg}^{-1}$, as required, nitrous oxide in oxygen (50/50 %, v/v) and sevoflurane (0.7-1 %) were administered to achieve adequate sedation and analgesia till the end of surgery. Standard monitoring included non-invasive blood pressure measurement, pulse oximetry (SpO_2), capnography, inspired oxygen fraction, electrocardiography (heart rate, ST segment trending), inspired and expired gas fraction. The bispectral index (BIS) values were also monitored. All clinical parameters were recorded at 0, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, and 15 min. Time note was taken of the following events: transfer to delivery room, administration of remifentanyl, laryngoscopy and endotracheal intubation, skin incision, uterine incision, delivery, the end of the operation and extubation. Primary time points for clinical evaluation were set at 5 and 12.5 min. Neonates were assessed using Apgar scores and clinical examination was done by an experienced neonatologist. Umbilical blood gases were checked at the delivery room using ABL90 FLEX blood gas analyzer (Radiometer, Brønshøj, Denmark). Exclusion criterias were multiparity, gestational age < 35 weeks, estimated fetal weight < 2500 g, hypoxia or signs of fetal stress and mother's hypotension.

Genotyping

Samples of peripheral venous blood for DNA isolation were collected in tubes containing citric acid during delivery and immediately frozen and stored at -20°C until further processing (Selinger *et al.* 1994, Bender *et al.* 1999). DNA was subsequently isolated using QIAamp DNA Blood Mini Kit (Quiagen Ltd.). The genotypes of MDR1 (rs1045642 and rs2032582 SNPs) were determined as described previously (Pechandova *et al.* 2006).

Polymorphisms OPRM rs1799971 was determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis by using a modification of a published method (Ginosar *et al.* 2009). The primer sequences were 5'-AAC ACATACATGACCAGGAAGT and 5'-GGTCAACTT

GTCCCACTTAGATC. The amplification of the DNA was made in the thermocycler My-Cycler (Bio-Rad, USA). The PCR amplification were conducted in $27 \mu\text{l}$ reaction volume, containing 60 ng of genomic DNA, $3 \mu\text{l}$ of MgCl_2 25 mM (Fermentas, Lithuania), $0.5 \mu\text{l}$ of 10 mM primer solutions, $2.5 \mu\text{l}$ of dNTP 2 mM (Fermentas, Lithuania), $2.5 \mu\text{l}$ of $10 \times$ Biotherm Puffer (Fermentas, Lithuania), $0.15 \mu\text{l}$ of Tag DNA polymerase (Fermentas, Lithuania) and $15.85 \mu\text{l}$ of sterile PCR water. The amplification started with an initial denaturation at 94°C for 2 min followed by 35 cycles of denaturation at 94°C for 30 s, annealing at 61°C for 1 min and extension at 72°C for 1 min, followed by 7-min terminal extension at 72°C . The amplification product was subsequently digested by Bsh1236 I (New England Biolabs, USA) overnight at 37°C . The fragments were analyzed in a 3.5 % agarose gel dyed by $0.5 \mu\text{g/ml}$ of ethidium bromide for 5 to 10 min. The DNA fragments were identified using GelDocum 2000 imaging system (Bio-Rad, USA).

Statistical analysis

Descriptive statistics was used for demographic and medical history records. One-way ANOVA, Kruskal-Wallis and Multiple range tests were used for statistical evaluation of differences between the genotype groups. A Pearson's χ^2 test was used for categorical data. Differences were considered statistically significant for $p < 0.05$.

Results

Totally 54 patients have been enrolled into the study. There were no significant differences between subgroups of patients according to weight and comorbidities (Table 1). Polymorphism rs1045642 could not be analyzed in one patient. The allelic frequencies for SNPs ABCB1 rs1045642, rs2032582, and OPRM1 rs1799971 were 79.4, 71.9, and 27.7 %, respectively. The distribution of the variant alleles in our study population did not substantially differ from normal distribution. There was an initial increase in SBP, MAP, and heart rate followed by subsequent decline in all these hemodynamic parameters in the whole study population as well as in all genotype subgroups. Figure 1 shows the blood pressure, mean arterial pressure and heart rate variability during the time in relation to ABCB1 polymorphisms rs1045642 and rs2032582. Homozygous carriers of ABCB1 variant alleles in both polymorphisms studied displayed trend

towards lower increase/larger decline in SBP, MAP, and heart rate as compared with wild type homozygotes. However, this difference has been statistically significant

only at 5 min for change of SBP and MAP from the baseline, and at 7.5 min or later for change of heart rate from the baseline value.

Table 1. Demographic data of patients in MDR1 and OPRM genotype subgroups.

SNP	Genotype	Age (years)	Height (cm)	Initial weight (kg)	Active weight (kg)
<i>MDR1</i> <i>rs1045642</i>	wt/wt (n=8)	32.5 ± 6.0	164.5 ± 9.2	67.5 ± 10.1	79.0 ± 11.6
	wt/v (n=28)	35.0 ± 4.4	168.0 ± 7.1	64.0 ± 13.9	79.0 ± 13.7
	v/v (n=17)	34.0 ± 5.9	170.0 ± 5.2	73.0 ± 13.4	82.0 ± 15.2
<i>MDR1</i> <i>Rs2032582</i>	wt/wt (n=14)	31.0 ± 5.0	169.0 ± 9.1	66.5 ± 10.3	79.0 ± 12.6
	wt/v (n=27)	36.0 ± 4.2	168.0 ± 6.8	67.0 ± 14.3	80.0 ± 13.9
	v/v (n=13)	35.0 ± 6.3	168.0 ± 5.0	69.0 ± 14.3	81.0 ± 15.9
<i>OPRM</i> <i>rs1799971</i>	wt/wt (n=38)	35.5 ± 5.3	168.0 ± 6.4	67.5 ± 14.0	80.0 ± 15.8

Data are mean ± SD; number of subjects.

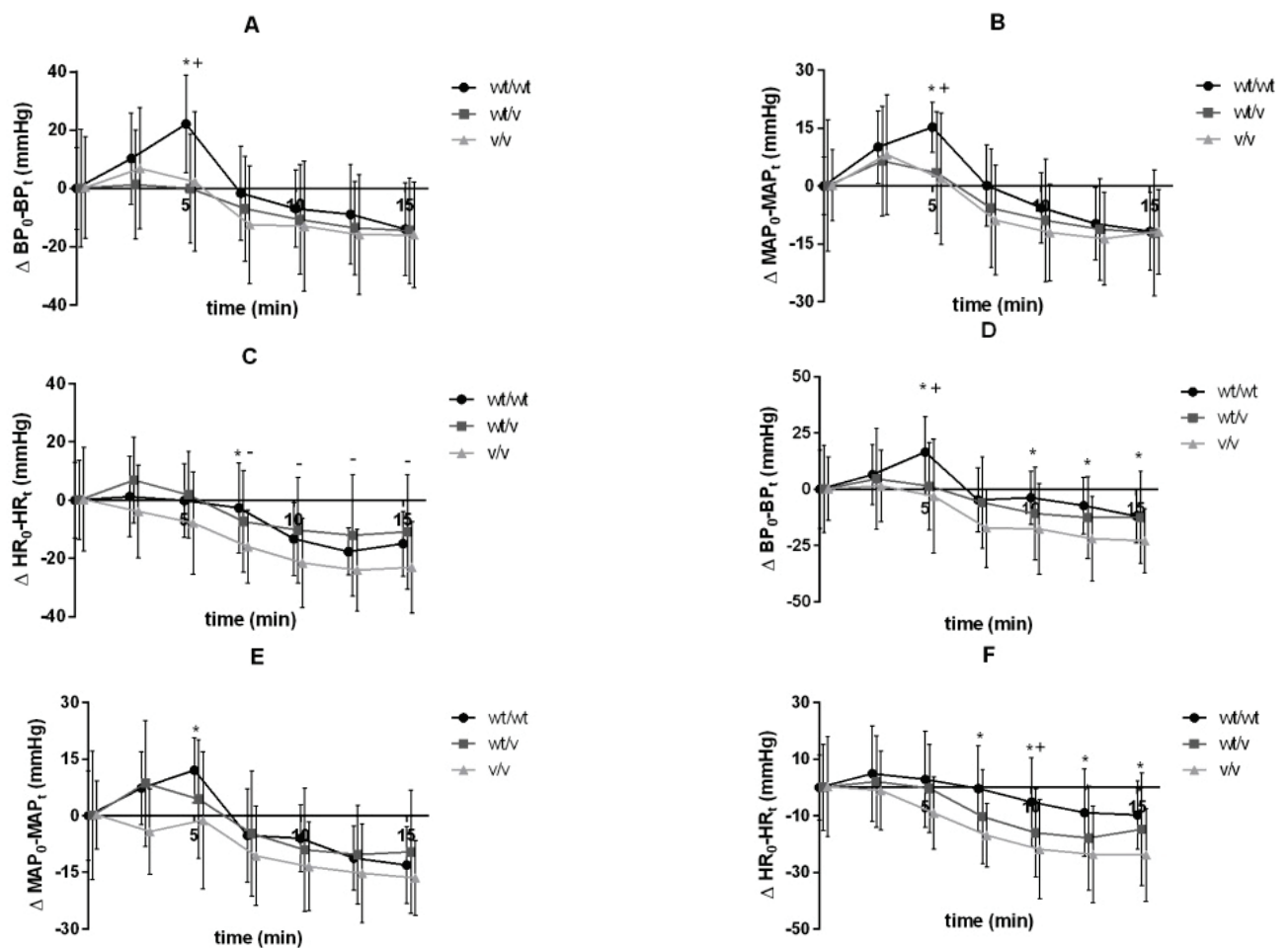


Fig. 1. Serial changes in: **A)** systolic arterial pressure (BP) in MDR1 rs1045642 subgroups; **B)** mean arterial pressure (MAP) in MDR1 rs1045642 subgroups; **C)** heart rate (HR) in MDR1 rs1045642 subgroups; **D)** systolic arterial pressure (BP) in MDR1 rs2032582 subgroups; **E)** mean arterial pressure (MAP) in MDR1 rs2032582 subgroups; **F)** heart rate (HR) in MDR1 rs2032582 subgroups. * $p < 0.05$ for v/v vs. wt/wt, + $p < 0.05$ for wt/v vs. wt/wt, - $p < 0.05$ for v/v vs. wt/v.

Table 2. Systolic blood pressure changes at primary time points according to genotype subgroups.

SNP	Genotype	Δ systolic blood pressure t_0-t_t at 5 min	Δ systolic blood pressure t_0-t_t at 12.5 min
MDR1 rs1045642	wt/wt (n=8)	22.13 \pm 16.8	-8.88 \pm 17.1
	wt/v (n=28)	-0.14 \pm 18.7*	-13.64 \pm 16.1
	v/v (n=17)	2.00 \pm 23.9*	-16.18 \pm 20.6
MDR1 rs2032582	wt/wt (n=14)	16.57 \pm 15.7	-7.21 \pm 12.5
	wt/v (n=27)	1.36 \pm 19.26*	-12.67 \pm 18.1
	v/v (n=13)	-2.67 \pm 25.0*	-23.92 \pm 17.0
OPRM rs1799971	wt/wt (n=38)	3.21 \pm 22.9	-13.25 \pm 21.5
	wt/v (n=16)	6.50 \pm 17.4	-18.25 \pm 14.8
OPRM rs1799971+ MDR1 rs1045642	wt/wt + wt/wt (n=46)	6.5 \pm 23.06	-11.11 \pm 18.40
OPRM rs1799971 + MDR1 rs1045642	wt/wt + v/v (n=55)	2.84 \pm 23.20	-13.00 \pm 19.38
OPRM rs1799971 + MDR1 rs1045642	wt/v + wt/wt (n=24)	11.71 \pm 19.06	-15.13 \pm 16.24
OPRM rs1799971 + MDR1 rs1045642	wt/v + v/v (n=33)	4.18 \pm 21.37	-17.18 \pm 18.08

Data are mean \pm SD; number of subjects; $p < 0.05$ vs. wt/wt.

The OPRM1 polymorphism did not affect the hemodynamic parameters significantly. Table 2 shows the declines of systolic blood pressure in genotypes subgroups and ABCB1, OPRM1, and ABCB1-OPRM1 haplotype groups. The SBP increase at 5 min was twice as high in OPRM1 rs1799971 heterozygous group as compared with wild-type homozygotes when analyzed in ABCB1 homogenous subgroups. The mean heart rate increase at 5 min ranged between 3.5 \pm 15.5 to 9.0 \pm 13.6 beats per minute in all haplotype groups without reaching statistical significance of the differences.

Although there were no statistically significant differences between infant outcome variables (Table 3), a numerical difference in the need for resuscitative measures was noted. While no neonate belonging to ABCB1 wild-type homozygous or OPRM1 variant allele carrying mothers needed any resuscitative measure, 10.5 % of the neonates belonging to OPRM1 wild-type homozygous mothers received early resuscitative support similarly as 11.1 %, and 12.5 % of neonates belonging to mothers carrying variants of rs2032582, and rs1045642, respectively.

Discussion

In agreement with previously published studies, remifentanyl administration lead in our study to an attenuation of the hemodynamic stress response of the patients at the beginning of the anesthesia (Twersky *et al.* 2001, Penido *et al.* 2010), when compared with a historical control group formed from literature data (Heesen *et al.* 2013). Since the aim of this study was not to evaluate the effects of remifentanyl *per se*, but to compare between genotype subpopulations, no placebo group was used for comparison in this study. The protocol of this study specified 5 min interval for clinical parameters as primary as this was the expected mean time of fetus expulsion representing the last time point before sufentanyl administration. The 12.5 min interval was considered to reflect more effect of sufentanyl on the stabilization of hemodynamic parameters.

Mean systolic blood pressure increase that was observed until delivery was almost completely diminished in groups of patients homozygous or heterozygous for variant alleles in MDR1 polymorphisms rs1045642 and rs2032582. This finding compares well

Table 3. Neonatal characteristics and outcome in MDR1 and OPRM genotype subgroups.

Gene	Genotype	Fetal weight (g)	Time from induction to delivery (min)	Oxygen saturation (arterial, %)	Apgar scores at			Apgar scores at 8-10 min n (%)	Resuscitative measures			
					1 min n (%)	4-7	0-3		5 min n (%)	8-10	BVM n (%)	Tactile stimulation
MDR1 <i>rs2032582</i>	wt/wt (n=8)	3150 ± 200.9	4 ± 1.4	41.5 ± 10.1	6 (75.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	wt/v (n=28)	3160 ± 492.2	5 ± 1.3	38.3 ± 15.2	22 (78.6)	6 (21.4)	0 (0.0)	27 (96.4)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (10.7)
	v/v (n=17)	3260 ± 414.1	5 ± 1.1	39.4 ± 8.6	13 (76.5)	3 (17.6)	2 (11.8)	15 (88.2)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (11.8)
MDR1 <i>rs2032582</i>	wt/wt (n=14)	3160 ± 290.9	4 ± 1.6	41.5 ± 10.6	10 (71.4)	4 (28.6)	0 (0.0)	14 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	wt/v (n=27)	3170 ± 513.0	5 ± 1.3	37.8 ± 15.5	20 (74.1)	6 (22.2)	1 (4.0)	26 (96.3)	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (12.0)
	v/v (n=13)	3140 ± 309.9	5 ± 1.1	43.6 ± 9.8	10 (76.7)	2 (15.4)	1 (6.7)	10 (76.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
OPRM <i>rs1799971</i>	wt/wt (n=38)	3145 ± 390.6	5 ± 1.2	33.7 ± 14.5	27 (71.1)	9 (23.7)	2 (5.3)	36 (94.7)	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (10.5)
	v/v (n=16)	3180 ± 515.3	4.5 ± 1.7	41.5 ± 13.3	13 (81.3)	3 (18.9)	0 (0.0)	15 (93.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Data are mean ± SD; number of subjects.

with previous *in vitro*, and non-clinical data. The variant rs1045642 genotype has been previously reported to lead to the lowest P-glycoprotein expression in target tissues (Song *et al.* 2006). Further, *in vivo* models with P-gp knockout mice indicated that functional impairment of P-gp transport results in increased brain concentrations of its substrates (King *et al.* 2001). Finally, haplotype consisting of variant alleles at three positions in the ABCB1 gene (rs1128503(T), rs2032582(T), and rs1045642(T)) was found to be associated with increased susceptibility to clinical effects of fentanyl (Park *et al.* 2007). Although the ABCB1 polymorphisms are not recognized as an important predictive factor for the efficacy of opioids in pain treatment, it needs to be emphasized that the clinical situation of cesarean section delivery is incomparable with any of the commonly used acute pain model situations either on clinical or pre-clinical level. The principal difference is caused by the very short timeframe of approximately 5 min, over which the drug efficacy and safety needs to be maintained only, but the safety for the newborn may be critical for the clinical usefulness of the drug.

The genotype-specific differences in BP and MAP among MDR1 genotype groups were diminished at 7.5 min or later, which indicates that MDR1 polymorphisms rs1045642 and rs2032582 did not affect hemodynamic stabilization achieved with sufentanil administered after delivery. This finding, however, goes in line with previous observations. Contrary to some other opioids, sufentanil did not behave as P-glycoprotein substrate in an *in vitro* study (Wandel *et al.* 2002) and thus substantial importance of MDR1 polymorphisms on sufentanil efficacy were not anticipated.

Although statistically non-significant, the subgroup analysis for OPRM1 polymorphism and the BP suggests better attenuation of BP increase at 5 min in the rs1799971(A) homozygotes as compared with heterozygotes. The pre-clinical findings indicate that the variant rs1799971(G) allele is associated with decreased activity of post-receptor signal transduction pathways (Oertel *et al.* 2009), while the affinity of the receptor towards both endogenous and exogenous opioids is not affected by this polymorphism (Bond *et al.* 1998). These pre-clinical data should result in decreased analgesic action of opioids in subjects carrying variant rs1799971(G) allele, which is indeed indicated in clinical studies. Although there was a small study in labor pain suggesting that women carrying the rs1799971(G) allele were more sensitive to analgesic effects of intrathecal

fentanyl (Landau *et al.* 2008), majority of clinical data, similarly to our findings, indicate for this polymorphism in acute pain the opposite effect. Previous studies have shown that rs1799971(G) carriers require higher amount of morphine to manage cancer pain (Klepstad *et al.* 2004), total hysterectomy (Chou *et al.* 2006a, Kolesnikov *et al.* 2011), total knee arthroplasty (Chou *et al.* 2006b) and major abdominal surgery (Hayashida *et al.* 2008). Another study on cancer patients also found that those carrying at least one copy of rs1799971(G) were poorer responders to morphine and fentanyl (Reyes-Gibby *et al.* 2007, Campa *et al.* 2008). In agreement, a meta-analysis involving 18 studies and more than 4.600 subjects patients showed that patients carrying the variant allele needed higher doses of opioids to achieve sufficient analgesia (Hwang *et al.* 2014).

The safety for a newborn is a critical property for any medicine to be used during the cesarean section delivery. The non-significant tendency towards unequal risk for worsened early neonatal adaptation, which was reflected by worsened Apgar scores (1st and 5th minute) and trend to unequal distribution of resuscitation measures used in the different genotype subgroups, is thus of potential clinical relevance.

We are aware of limitations of our study that need to be taken into account while interpreting the results. Firstly, the study population is rather limited for genotype subgroup comparisons. Secondly, the tendency towards unequal neonatal adaptation could be related to the time to delivery. Indeed the mean times in the patients groups, in which some newborns required resuscitative measures, were insignificantly longer as compared with the no-need for resuscitative measures groups. However, the mean difference is very small (5 vs. 4 min). The individual time to delivery in newborns requiring resuscitative procedures was between 4-5 min for all the newborns except one whose time to delivery was approximately 6 min. Thus the worsened neonatal adaptation shall not be due to longer surgery duration in these genotype subgroups.

Significantly decreased stabilizing effects of remifentanyl on maternal hemodynamics have been observed in ABCB1 wild type mothers, while the adaptation of the neonates was clinically worse in ABCB1 variant allele carriers.

Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

Acknowledgements

This study has been supported by IGA MZ CR grant No. NT11324-3/2010 and Charles University project PRVOUK P25/LF1/2.

Abbreviations

BIS, bispectral index; BP, arterial blood pressure; BVM,

bag-mask ventilation; CPAP, continual positive airway pressure; CS, cesarean section; HET, heterozygous; HOM, homozygous; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; P-gp, P-glycoprotein; PCR, polymerase chain reaction; RFLP, restriction fragment length polymorphism; SNPs, single nucleotide polymorphisms.

References

- AMIN SM, AMR YM, FATHY SM, ALZEFTAWY AE: Maternal and neonatal effects of nalbuphine given immediately before induction of general anesthesia for elective cesarean section. *Saudi J Anaesth* **5**: 371-375, 2011.
- BENDER J, VAN DEN ELSHOUT J, SELINGER K, BROEDERS G, DANKERS J, VAN DER HEIDEN C: Determination of remifentanyl in human heparinised whole blood by tandem mass spectrometry with short-column separation. *J Pharm Biomed Anal* **21**: 559-567, 1999.
- BOND C, LAFORGE KS, TIAN M, MELIA D, ZHANG S, BORG L, GONG J, SCHLUGER J, STRONG JA, LEAL SM, TISCHFIELD JA, KREEK MJ, YU L: Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**: 9608-9613, 1998.
- BOUATTOUR L, BEN AMAR H, BOUALI Y, KOLSI K, GARGOURI A, KHEMAKHEM K, KALLEL N, TRABELSI K, GUERMAZI M, REKIK A, KAROUI A: Maternal and neonatal effects of remifentanyl for general anaesthesia for Caesarean delivery (in French). *Ann Fr Anesth Reanim* **26**: 299-304, 2007.
- CAMORCIA M, CAPOGNA G, STIRPARO S, BERRITTA C: Effect of mu-opioid receptor A118G polymorphism on the ED50 of epidural sufentanil for labor analgesia. *Int J Obstet Anesth* **21**: 40-44, 2011.
- CAMPA D, GIOIA A, TOMEI A, POLI P, BARALE R: Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther* **83**: 559-566, 2008.
- CHESTNUT D: The Fred Hehre Lecture 2006. Lessons learned from obstetric anesthesia. *Int J Obstet Anesth* **17**: 137-145, 2008.
- CHOU WY, WANG CH, LIU PH, LIU CC, TSENG CC, JAWAN B: Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* **105**: 334-337, 2006a.
- CHOU WY, YANG LC, LU HF, KO JY, WANG CH, LIN SH, LEE TH, CONCEREJO A, HSU CJ: Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* **50**: 787-792, 2006b.
- FILLINGIM RB, KAPLAN L, STAUD R, NESS TJ, GLOVER TL, CAMPBELL CM, MOGIL JS, WALLACE MR: The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J Pain* **6**: 159-167, 2005.
- FUJITA K, ANDO Y, YAMAMOTO W, MIYA T, ENDO H, SUNAKAWA Y, ARAKI K, KODAMA K, NAGASHIMA F, ICHIKAWA W, NARABAYASHI M, AKIYAMA Y, KAWARA K, SHIOMI M, OGATA H, IWASA H, OKAZAKI Y, HIROSE T, SASAKI Y: Association of UGT2B7 and ABCB1 genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **65**: 251-258, 2010.
- GINOSAR Y, DAVIDSON EM, MEROZ Y, BLOTNICK S, SHACHAM M, CARACO Y: Mu-opioid receptor (A118G) single-nucleotide polymorphism affects alfentanil requirements for extracorporeal shock wave lithotripsy: a pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Anaesth* **103**: 420-427, 2009.
- HAYASHIDA M, NAGASHIMA M, SATOH Y, KATO R, TAGAMI M, IDE S, KASAI S, NISHIZAWA D, OGAI Y, HASEGAWA J, KOMATSU H, SORA I, FUKUDA K, KOGA H, HANAOKA K, IKEDA K: Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics* **9**: 1605-1615, 2008.

- HEESEN M, KLOHR S, HOFMANN T, ROSSAINT R, DEVROE S, STRAUBE S, VAN DE VELDE M: Maternal and foetal effects of remifentanil for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* **57**: 29-36, 2013.
- HILL D: Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour. *Int J Obstet Anesth* **17**: 336-339, 2008.
- HINOVA A, FERNANDO R: Systemic remifentanil for labor analgesia. *Anesth Analg* **109**: 1925-1929, 2009.
- HUTCHEON JA, LISONKOVA S, JOSEPH KS: Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **25**: 391-403, 2011.
- HWANG IC, PARK JY, MYUNG SK, AHN HY, FUKUDA K, LIAO Q: OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* **121**: 825-834, 2014.
- KAN R, HUGHES S, ROSEN M, KESSIN C, PRESTON P, LOBO E: Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* **88**: 1467-1474, 1998.
- KING M, SU W, CHANG A, ZUCKERMAN A, PASTERNAK GW: Transport of opioids from the brain to the periphery by P-glycoprotein: peripheral actions of central drugs. *Nat Neurosci* **4**: 268-274, 2001.
- KLEPSTAD P, RAKVAG TT, KAASA S, HOLTHE M, DALE O, BORCHGREVINK PC, BAAR C, VIKAN T, KROKAN HE, SKORPEN F: The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand* **48**: 1232-1239, 2004.
- KOLESNIKOV Y, GABOVITS B, LEVIN A, VOIKO E, VESKE A: Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth Analg* **112**: 448-453, 2011.
- KOSARAC B, FOX AA, COLLARD CD: Effect of genetic factors on opioid action. *Curr Opin Anaesthesiol* **22**: 476-482, 2009.
- LANDAU R, KERN C, COLUMB MO, SMILEY RM, BLOUIN JL: Genetic variability of the mu-opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. *Pain* **139**: 5-14, 2008.
- LANGESAETER E, DYER RA: Maternal haemodynamic changes during spinal anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* **24**: 242-248, 2011.
- LANSKA DJ, KRYSCIO RJ: Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* **31**: 1274-1282, 2010.
- NI Z, MAO Q: ATP-binding cassette efflux transporters in human placenta. *Curr Pharm Biotechnol* **12**: 674-685, 2011.
- NOSKOVA P, BLAHA J, BAKHOUCHE H, KUBATOVA J, ULRICHOVA J, MARUSICOVA P, SMISEK J, PARIZEK A, SLANAR O, MICHALEK P: Neonatal effect of remifentanil in general anaesthesia for caesarean section: a randomized trial. *BMC Anesthesiol* **15**: 38, 2015.
- OERTEL BG, KETTNER M, SCHOLICH K, RENNE C, ROSKAM B, GEISSLINGER G, SCHMIDT PH, LOTSCH J: A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J Biol Chem* **284**: 6530-6535, 2009.
- PARK JJ, LEE J, KIM MA, BACK SK, HONG SK, NA HS: Induction of total insensitivity to capsaicin and hypersensitivity to garlic extract in human by decreased expression of TRPV1. *Neurosci Lett* **411**: 87-91, 2007.
- PECHANDOVA K, BUZKOVA H, SLANAR O, PERLIK F: Polymorphisms of the MDR1 gene in the Czech population. *Folia Biol (Praha)* **52**: 184-189, 2006.
- PENIDO MG, GARRA R, SAMMARTINO M, PEREIRA E SILVA Y: Remifentanil in neonatal intensive care and anaesthesia practice. *Acta Paediatr* **99**: 1454-1463, 2010.
- REYES-GIBBY CC, SHETE S, RAKVAG T, BHAT SV, SKORPEN F, BRUERA E, KAASA S, KLEPSTAD P: Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain* **130**: 25-30, 2007.
- SADHASIVAM S, CHIDAMBARAN V: Pharmacogenomics of opioids and perioperative pain management. *Pharmacogenomics* **13**: 1719-1740, 2012.
- SELINGER K, LANZO C, SEKUT A: Determination of remifentanil in human and dog blood by HPLC with UV detection. *J Pharm Biomed Anal* **12**: 243-248, 1994.

-
- SONG P, LAMBA JK, ZHANG L, SCHUETZ E, SHUKLA N, MEIBOHM B, YATES CR: G2677T and C3435T genotype and haplotype are associated with hepatic ABCB1 (MDR1) expression. *J Clin Pharmacol* **46**: 373-379, 2006.
- TWERSKY RS, JAMERSON B, WARNER DS, FLEISHER LA, HOGUE S: Hemodynamics and emergence profile of remifentanyl versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. *J Clin Anesth* **13**: 407-416, 2001.
- WANDEL C, KIM R, WOOD M, WOOD A: Interaction of morphine, fentanyl, sufentanyl, alfentanil, and loperamide with the efflux drug transporter P-glycoprotein. *Anesthesiology* **96**: 913-920, 2002.
- YEO SN, LO WK: Bispectral index in assessment of adequacy of general anaesthesia for lower segment caesarean section. *Anaesth Intensive Care* **30**: 36-40, 2002.
-