



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КОМПАРАТИВНА СТУДИЈА НА КОНТИНУИРАНА
НАСПРОТИ ПАЦИЕНТ-КОНТРОЛИРАНА ЕПИДУРАЛНА
АНАЛГЕЗИЈА ЗА ПОРОДУВАЊЕ

Маргарита Ловач-Чепујноска

Ментор:

Јордан Нојков

Скопје, 2016 година

На
мојот сопруг Драган
и
нашите деца, Ѓорѓи и Леонид

БЛАГОДАРНОСТИ

Пишувањето на оваа дисертација е еден од најзначајните академски предизвици со кој сум била соочена. Без поддршка, трпение и насоки од личностите од мојот професионален и приватен живот, оваа студија не би била завршена. Затоа чувствувам голема благодарност кон нив.

Прво, би сакала да ја изразам мојата длабока благодарност на мојот истражувачки водич, Проф. д-р Јордан Нојков, кој како ментор и супервизор, со огромно знаење, трпение, ентузијастички охрабрувања и корисни критики ме водеше низ истражувачката работа. Неговата постојана поддршка и насоки ми помогнаа во истражувањето и пишувањето на тезата. Благодарение на тоа, дисертацијата доби облик на научен труд, кој се надевам ќе даде академски придонес во акушерската анестезија.

Посебна благодарност изразувам на Проф. д-р Мирјана Шошолчева која има голема улога во моето професионално оформување. Нејзините напредни идеи и постојано следење на глобалните светски трендови придонесоа да овој научно-истражувачки труд биде завршен во форма која ги задоволува високите стандарди.

Би сакала да дадам акцент на научно-едукативното и стручно-апликативното влијание на Проф. д-р Зорка Николова-Тодорова. Благодарност до неа за нејзиното исклучително позитивно влијание во целиот тек на мојата истражувачка работа.

Благодарност на Проф. д-р Марјан Стојовски за неговите ставови и мислења за заедничките пациенти. Без негова улога во научните сознанија од областа на акушерството, дисертацијата не би била завршена.

Со огромно задоволство, искрена благодарност упатувам кон Проф. Љубица Георгиевска-Исмаил, за нејзината бесценета улога и исклучителна способност за конструктивни и корисни препораки во текот на создавањето на овој труд.

Браќајќи се повеќе години наназад, чувствувам долга почит и благодарност кон сите професори од катедрата за Анестезија, кои ме воведоа во основите на оваа прекрасна медицинска наука и ми ги отворија предизвиците кои ги нуди таа.

Исто така, особено би сакала да ја изразам благодарноста на целиот медицински персонал во Општата болница Ремедика, каде беше реализирана целата студија. Моите колеги анестезиолози и медицинските сестри-анестетичари, безрезервно го прифатија предизвикот за воведување на нов модел на епидурална аналгезија. Нивното 24-часовно ангажирање во собирање и селектирање на податоците за студијата, кај мене буди чувство на искрена почит.

Моите најблиски пријатели кои имаа доверба во мене и мојата истражувачка работа, беа главна поддршка во моментите на исцрпеност. Убавиот збор и испиеното кафе во пријатен амбиент, ми даваа сила да продолжам понатаму.

Семејството како главен двигател во животот, ми беше неисцрпен извор на позитивна енергија во сите моменти кога таа ми беше потребна. Од посебно значење ми беа долгите разговори, дискусии и совети од родителите на мојот сопруг, Виолета и Ѓорѓи Чепујноски.

На крај, нема зборови со кои може да се искаже благодарноста кон мојот покоен татко Леонид Ловач, мојата мајка Аспасија Ловач и мојата сестра Катерина, чии улоги во мојот животен пат се од непроценливо значење.

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ	11
ABSTRACT.....	13
СПИСОК НА КРАТЕНКИ.....	15
ВОВЕД	17
1. Акушерска аналгезија и анестезија - историјат	17
1.1. Историски развој на акушерската анестезија	17
1.2. Континуирана и пациент-контролирана епидурална аналгезија	22
2. Анатомски промени во тек на бременоста, значајни за изведување епидурална аналгезија	29
2.1. Анатомија во тек на бременост	29
2.2. Анатомија на вертебралните и перивертебралните структури.....	30
2.3. Анатомија на епидуралниот простор	31
2.4. Содржина на епидуралниот простор	32
2.5. Притисок во епидуралниот простор	35
2.6. Методи на идентификација на епидуралниот простор	36
3. Патишта на болка	37
4. Физиолошки промени во тек на бременоста значајни за изведување на епидуралната аналгезија	40
4.1. Утерина и умбиликална циркулација.....	40
4.2. Влијание на епидуралната аналгезија врз утериниот, интервилозниот и феталниот крвен проток.....	41
4.3. Хипотензија и аортокавална компресија	42
4.4. Превенција на хипотензија со вазопресори	43
4.5. Невроаксијални блокови и утроплацентарна циркулација	43
5. Ендокрини промени во тек на бременост	44
5.1. Стрес одговор во тек на породување	44
5.2. Ендокрин одговор на стрес во тек на бременост	46
5.3. Ендогени опиоиди	46
6. Смртност во тек на породување и ЕА.....	47
МОТИВ	49
ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА	51
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД	52
1. Материјал.....	52
1.1. Критериуми за вклучување	52
1.2. Критериуми за исклучување	53
1.3. Одобрувања и согласности	53

1.4.	Испитувани групи.....	53
2.	Метод	54
2.1.	Акушерски преглед и анамнеза	54
2.2.	Физикален преглед и антропометриски мерења	54
2.3.	Епидурална аналгезија	56
	РЕЗУЛТАТИ.....	65
1.	Карактеристики на вкупниот број испитаници.....	65
1.1.	Демографски и останати карактеристики на вкупниот број испитаници.....	65
1.2.	Акушерски карактеристики на вкупниот број испитаници	66
1.3.	Хемодинамски и лабораториски вредности кај вкупниот број испитаници.....	67
1.4.	Вредности на VAS кај вкупниот број испитаници	68
1.5.	Моторен блок кај вкупниот број испитаници	69
1.6.	Сензорен блок кај вкупниот број испитаници	71
1.7.	Вкупна потрошувачка на локален анестетик во тек на породувањето.....	72
1.8.	Акушерски исходи кај вкупниот број испитаници.....	73
1.9.	Неонатални исходи кај вкупниот број испитаници	74
1.10.	Серумско ниво на кортизол кај мајката и новороденото	75
2.	Споредба на испитуваните параметри во двете групи испитаници поделени според моделот на аналгезија	75
2.1.	Меѓугрупна анализа во однос на демографските и останатите карактеристики	75
2.2.	Меѓугрупна анализа во однос на акушерските карактеристики	76
2.3.	Меѓугрупна анализа во однос на хемодинамските карактеристики и лабораториските анализи	77
2.4.	Меѓугрупна анализа на вредностите на VAS.....	84
2.5.	Меѓугрупна анализа на моторниот блок.....	87
2.6.	Меѓугрупна анализа на сензорниот блок.....	89
2.7.	Меѓугрупна анализа на вкупната потрошувачка на локален анестетик во тек на породувањето.....	91
2.8.	Меѓугрупна анализа на акушерските исходи.....	91
2.9.	Меѓугрупна анализа на неонаталните исходи	93
2.10.	Меѓугрупна анализа на серумското ниво на кортизол кај мајката и новороденото	94
3.	Корелации на испитуваните параметри.....	94
3.1	Потрошувачка на локален анестетик	95
3.2	Ниво на кортизол во серум кај мајката по раѓање	96
3.3	Модел на епидурална аналгезија	97

3.4	Скор на сатисфакција.....	98
4.	Предиктивни варијабли за испитуваните параметри	99
4.1	Потрошувачка на локален анестетик.....	99
4.2	Ниво на кортизол во серум кај мајката по породување.....	101
4.3	Модел на епидурална анестезија	102
4.4	Скор на сатисфакција.....	104
4.5	Несакани збиднувања за време на породувањето	104
	СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	107
	ДИСКУСИЈА.....	109
1.	Болка.....	109
1.1.	Породилна болка	111
1.2.	Негативни ефекти на породилната болка.....	113
2.	Епидурална аналгезија.....	114
2.1.	Предности на епидуралната аналгезија	114
2.2.	Зошто епидурална аналгезија?	115
2.3.	Ран или доцен епидурал	117
2.4.	Епидурален катетер	120
2.5.	Тест доза.....	122
2.6.	Епидурален раствор	124
3.	Породилна болка и VAS	129
4.	Моторен блок.....	132
5.	Вкупна потрошувачка на локален анестетик	140
6.	Несакани ефекти од епидуралната аналгезија.....	143
6.1.	Постспинална главоболка (postdural puncture headache - PDPH)	143
6.2.	Хипотензија.....	145
6.3.	Фебрилност кај трудници асоцирана со епидурална аналгезија	147
6.4.	Останати несакани ефекти	148
7.	Породилна болка и кортизол	150
	ЗАКЛУЧОЦИ.....	153
	ПРЕПОРАКИ И КЛИНИЧКО ВЛИЈАНИЕ.....	155
	БИБЛИОГРАФИЈА	157
	ПРИЛОЗИ	173
	ПРИЛОГ 1 – Документ за информирана согласност.....	175
	ПРИЛОГ 2 – Листа за акушерска аналгезија.....	179
	ПРИЛОГ 3 – Тест листа	183
	ПРИЛОГ 4 – Распоред на следење	193

АПСТРАКТ

Вовед: породилната болка како една од најсилните која жената може да ја искуси во текот на животот, долго време е предмет на истражување на современата акушерска анестезија. Неврооксијалните блокови, односно епидуралната аналгезија (ЕА), сè уште остануваат на врвот во ефикасно и безбедно третирање на болката во тек на породувањето. Во последните три децении, пациент-контролираната епидурална аналгезија (PCEA patient-controlled epidural analgesia) почна да станува рутинска техника, со оглед на предностите во однос на континуираната епидурална аналгезија (CEA continuous epidural analgesia). Развојот и воведувањето најразлични модалитети на епидурално обезболување имаат цел среќна, обезболена и задоволна мајка со здраво новороденче.

Цел: да се спореди какво е влијанието на различните модели на епидурална аналгезија (CEA и PCEA) врз контрола на болката изразена преку визуелната аналогна скала (Visual analogue scale - VAS), степенот на предизвикан моторен блок на долните екстремитети, нивото на сензорен блок, да се евалуира количината на потрошен локален анестетик за време на породувањето, нивото на серумскиот кортизол кај мајката и новороденото непосредно по породувањето и сатисфакција на мајката од аналгезијата.

Материјал и методи: оваа студија се одвиваше во приватната општа болница Ремедика во периодот од јуни 2013 до јуни 2014 година, во која беа вклучени 120 трудници на возраст од 20 до 40 години кои ги исполнуваа критериумите за учество. Испитуваниците беа поделени во две групи. Првата група трудници (N=62) беа обезболувани со континуирана инфузија на епидурален раствор со брзина од 10 ml/h. Кај трудниците од втората група (N=58) беше применет моделот на PCEA без базална инфузија, болус од 5 ml и меѓуболусен интервал од 15 минути. Сите трудници беа прехидрирани со 500 ml Ringer lactat. По пласирање на епидурален катетер на ниво L₂-L₃ или L₃-L₄, иницијалната аналгезија се постигнуваше со болус доза од 9 до 12 ml во зависност од телесната висина на трудницата. Епидуралниот раствор беше ист во двете групи и се состоеше од bupivacaine 0,08% и од fentanyl 2 mcg/ml. Во тек на аналгезијата, сè до завршување на породувањето, на секој час беа следени VAS, степенот на моторен блок, мобилност на мајката и хемодинамските параметри. Неефикасна аналгезија во тек на породувањето, која беше дефинирана како VAS > 4, беше третирана со дополнителен мануелен болус 5 ml од истиот раствор даван од анестезиолог или од

анестетичар. По завршување на породувањето, се забележуваа параметрите од инфузијската пумпа за времетраењето на аналгезијата и потрошената количина на епидурален раствор. Во случај на оперативно завршување на породувањето со Sectio Caesarea, овие параметри се забележуваа во моментот на одлука за конверзија, односно по исклучување на пумпата. Непосредно по породувањето, кај сите мајки и новороденчиња се одредуваше серумското ниво на кортизол. Во тек на аналгезијата беше следена појава на несаканите збиднувања кои се третираа според протоколот на студијата. Неонаталните исходи како рН на крвта од папочната врвка и Аргаг скоровите во првата и во петтата минута, беа следени кај сите новородени деца. Сатисфакцијата на мајката од аналгезијата се одредуваше по завршување на породувањето, според однапред дизајнирана скала.

Резултати: во однос на хемодинамските параметри како систолниот и дијастолниот крвен притисок, не се најде значајна разлика помеѓу групите. Срцевата фреквенција беше значајно пониска во РСЕА споредена со СЕА групата од вториот до седмиот час по започнување на ЕА. Пациент-контролираната епидурална аналгезија покажа супериорност во контрола на болката изразена преку VAS скалата од третиот до шестиот час и моторниот блок кој беше статистички значајно поизразен во СЕА групата. Од анализата на податоците произлезе еден многу значаен резултат, а тоа е мобилноста на трудниците која беше поголема во РСЕА (67,2%) во однос на СЕА (29%) групата ($p=0,0001$). Вкупната потрошувачка на локален анестетик за време на ЕА изразена како mg/h беше 10,54 во СЕА, споредено со 9,41 во РСЕА ($p=0,0001$). Во однос на нивото на кортизол во крвта на мајката, резултатите покажаа дека беше значајно пониско во групата на испитаници со РСЕА $57,55 \pm 17,51$ mcg/dL во однос на оние со СЕА тип на анестезија ($p=0,004$) тип на анестезија. Кај новороденчињата од двете групи немаше сигнификантна разлика во однос на овој параметар. Не постоеше разлика во неонаталните исходи и сатисфакција на мајката од обезболувањето.

Заклучок: пациент-контролираната епидурална аналгезија е безбеден модел на породилно обезболување, кој резултира со добра контрола на болката, помала инциденца на моторен блок и поголема мобилност на трудницата, помала вкупна потрошувачка на локален анестетик и ефикасно супримирање на хормонскиот стрес одговор. Позитивните ефекти за мајката не ја загрозуваат благосостојбата на плодот и крајните неонатални исходи. Сатисфакција на мајката од обезболувањето е дополнителен фактор за фаворизирање на болус техниките на ЕА.

ABSTRACT

Introduction: Labour pain, being one of the strongest pain a woman can endure in her life, has been a subject of research in contemporary obstetric anaesthesia for a long time. The neuraxial blocks, epidural analgesia (EA) still remains the most effective and safest treatment of pain during labour. In the last three decades, patient-controlled epidural analgesia has become a routine technique, with respect to the advantages it has over continuous epidural analgesia (CEA). The advancement and implementation of various modalities of epidural pain relief have a purpose of obtaining a happy, satisfied, pain-relieved mother with a healthy newborn baby.

Aims: To compare the effect of different modalities of epidural analgesia (CEA and PCEA) on pain control, expressed through Visual analogue scale (VAS), the level of induced motor block of lower limbs, the level of sensory block, to evaluate the amount of local anaesthetic consumed during labour, the level of serum cortisol both in mother and newborn immediately after delivery, as well as mother's satisfaction from the analgesia.

Materials and methods: This randomized study was conducted in the Private General Hospital Remedika in the period between June 2013 and June 2014, involving 120 parturients at the age of 20-40, who fulfilled the requirements for participation in the study. The participants were divided in two groups. The first group, CEA (N=62) were pain-relieved using continuous infusion with epidural solution administered at rate of 10ml/h. The second group of parturients, PCEA (N=58) were treated using without background infusion model, 5ml bolus and a lockout bolus interval of 15 minutes. All parturients were prehydrated with 500ml of Ringer lactat. The epidural solution was the same in both groups and was consisted of bupivacaine 0,08% and fentanyl 2mcg/ml. After the insertion of the epidural catheter on L₂-L₃ or L₃-L₄ intervertebral space, the initial analgesia was reached using bolus 9-12ml of the same solution, depending on parturient's body height. The VAS, the level of motor block, mother's mobility and the hemodynamic parameters were measured every hour during the analgesia until the end of delivery. The inefficient analgesia during labour, defined as VAS > 4, was treated with an additional manual bolus of 5ml of the same solution administered by the anaesthesiologist or anaesthetist. After the delivery, the parameters of the infusion pump during the analgesia and the amount of consumed epidural solution were recorded. In case the delivery was performed using Sectio Caesarea, these parameters were recorded at the moment of deciding on conversion, i.e. after the pump had been switched off.

Immediately after the delivery, the serum level of cortisol was being determined both in mothers and newborns. During the analgesia, side effects were monitored and treated according to the protocol of the study. The neonatal outcomes, blood pH of the umbilical cord and the Apgar scores in the first and the fifth minute, were monitored in all newborn babies. Mother's satisfaction from the analgesia was determined right after delivery, according previously designed scale.

Results: With respect to the hemodynamic parameters, such as systolic and diastolic blood pressure, there was no significant difference between both groups of participants. The heart rate was significantly lower in the PCEA group than in the CEA group, measured from the second to the seventh hour of the beginning of EA. Patient-controlled epidural analgesia has shown superiority both in pain control, expressed through VAS, measured from the third to the sixth hour and in the motor block which was statistically more emphasised in the CEA group. The data analysis showed one very important result, and that is the parturient's mobility which was greater in the PCEA group than in the CEA group (67,2 % vs. 29 %, $p=0,0001$). The total consumption of local anaesthetic during EA expressed in mg/h was 10,54 in CEA compared to 9,41 in the PCEA group ($p=0,0001$). We found significant lower maternal cortisol level in the PCEA group $57,55 \pm 17,51$ mcg/dL compared with CEA group ($p = 0,004$), but the neonatal cortisol level was similar in both groups. There were no differences in the neonatal outcomes and in mother's satisfaction from the pain relief.

Conclusion: Patient-controlled epidural analgesia is a safe model of labour pain relief which results in a good control of pain, lower incidence of motor block and greater mobility of the parturient, lower consumption of local anaesthetic and efficient suppression of hormonal stress response. The positive effects on the mother do not jeopardise the foetus's wellbeing and the final neonatal outcomes.

СПИСОК НА КРАТЕНКИ

ACTH – adrenal corticotropin hormone
ASA – American Society of anesthesiologists
b-LPH - b - lipotrophine
CEA – Continuous epidural analgesia
CEI – Continuous epidural infusion
CI – Confidence interval
CI - Confidence intervals
CI-PIEB - Computer -intergrated programmed intermittent epidural boluses
COMET - Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial
CRF - corticotropin realizing factor
CSE - Combined spinal-epidural
EA – епидурална аналгезија
EVE - epidural volume expansion
FHR - Fetal heart rate
IASP - International Association for the Study of Pain
ЛА – локален анестетик
LOR - lost of resistance
MD – mean difference
MMLAC - motor blocking minimum local anesthetic concentration
NRS - Numeric rating scale
OPRM - Opioid Receptor, μ
PaCO₂ – парцијален притисок на CO₂ во крвта
PCEA – Patient-controlled epidural analgesia
PD - pupillary diameter
PDPH - postdural puncture headache
PEBP - prophylactic epidural blood patch
PIEB – Programmed intermittent epidural boluses
PIH - Pregnancy Induced Hypertension
PLRA - pupillary light reflex amplitude
RD - Risk difference
ROC – Receiving operating characteristic
RR – Relative risk
SC - Sectio Caesarea
ТМИ - телесен масен индекс
UtA-PI - uterine artery pulsatility index
VAS - Visual analogue scale
VAS - Визуелна аналогна скала
VRS - Verbal rating scale
WMD - weighted mean differences

ВОВЕД

1. АКУШЕРСКА АНАЛГЕЗИЈА И АНЕСТЕЗИЈА - ИСТОРИЈАТ

1.1. Историски развој на акушерската анестезија

Породувањето како еден од најважните моменти од животот на жената е мешавина на чувства на радост, болка, страв и неизвесност од исходот. На него влијаат многу фактори како социолошки, културолошки, религиозни, степен на образование, психолошка подготвеност за тој чин, индивидуална перцепција на болката. Женската популација е половина од вкупната, што значи некаде околу 3 милијарди жители, од кои најголем процент во тек на животот стануваат мајки. Гледајќи наназад низ историјата, чинот на породување минувал низ разни фази под влијание на религијата во која се верувало дека жената е осудена да пати заради гревот кој го направила. Ваквите верувања кои ги отсликуваат примитивните општества, се провлекувале сè до денешните современи цивилизирани начини на живеење, во кои донесувањето нов живот на овој свет треба да биде среќен, единствен момент во животот без пропратна болка. Денешната современа жена е добро едуцирана во врска со репродуктивната функција и можностите за обезболување во тек на породувањето, но на глобално ниво сè уште не постои подеднаква едукација и информираност за медицинска грижа во перинаталниот период. Развојот на науката во акушерската анестезија, аналгезија и неонатална медицина, особено во услови на комплицирана бременост има за цел намалување на



Слика. 1. Soranus of Ephesus

морбидитетот и морталитетот на мајката и на фетусот, односно новороденото.

Записите за третманот на породилната болка уште од почетокот на новиот век се многу оскудни. Во минатото се користеле најразлични предмети како алки, прстени и ортоми кои имале религиозно мистично значење. Еден од најраните записи на оваа тема, поврзан со породилната болка, најден е во гинеколошки текст од првиот век на нашата ера, од страна на грчкиот лекар Соранус од Ефес (Soranus of Ephesus) кој напишал: „намалување на болките со

допирот на топлиите дланки, кои потоа се менуваат со врела крпа натопена со слатко масло префрлена преку стомакот“.

Размислувањата за намалување на породилните болки датираат многу одамна. Во средниот век се користеле најразлични растителни екстракти од афион, мандрагора, буника, коноп, па дури и алкохол.

Во 1799 година англискиот хемичар Sir Humphry Davy (1778-1829) во тек на експериментите кои ги правел на себеси, случајно ги открил анестетичките карактеристики на азотниот оксидул (N_2O), кој дури по 45 години бил употребен како анестетик од страна на забарот Horace Wells. Иако неговите колеги не го препознавале неговиот потенцијал, младиот научник јавно ги демонстрирал анестетичките карактеристики на овој т.н. рајски гас, инхалирајќи 16 кварта (15,1416 литри) во тек на седум минути. Подоцна во март 1842-та година, американскиот физичар Crawford Long прв пат го употребил етерот како анестетички гас во тек на хируршка интервенција за отстранување на циста.



Слика. 2. Карикатура од James Gillray. Младиот Davy експериментира со N_2O (засмејувачки или рајски гас)

Со векови наназад лекарите користеле опиум како лек против болка. Во 1809 година германскиот лекар Wilhem Sertürner (1783-1841) успеал да изолира активни компоненти од опиумот и бил добиен морфиум. Медицинската историја избилува со епизоди во кои употребата на новите лекови биле со добронамерен но неоправдан ентузијазам. Во тек на осумнаесеттиот и почетокот на деветнаесеттиот век многу лекари имале резервиран став околу употребата на овие лекови во тек на породувањето. Тие сметале дека доведуваат до намалување на интензитетот на утерините контракции и депресија на новороденото, па според тоа нивната употреба би била апсолутно неприфатлив ризик за едно нормално породување. Воведувањето на анестезијата и обезболувањето при породување, кон крајот на деветнаесеттиот и почетокот на дваесеттиот век, земале голем замав, така што многу лекари заведени од моќните ефекти на новите лекови кои им биле достапни (етер, хлороформ, опиоиди), почнале да ги користат неоправдано и неселективно.¹

Ерата на обезболување за породување ја започнува англискиот акушер од Единбург, Sir James Young Simpson, кој на 19 јануари 1847 година во Америка со

администрација на диетил етер го обезболувал породувањето на Fanny Longfellow, сопруга на поетот Henry Wadsworth Longfellow. По раѓањето на нејзиниот втор син таа напишала: „*I did it for the good of women everywhere as no woman should have to suffer that much pain. I am very sorry you all thought me so rash and naughty in trying the ether. Henry's faith gave me courage and I had heard such a thing had succeeded in abroad where the surgeons extend this great blessing more boldly and universally than our timid doctors... This is certainly the greatest blessing of this age*“. Истата година во мартовското издание на списанието London and Edinburgh Monthly Journal of Medical Science,² Simpson го публицирал овој случај. Веќе наредната година, 1848, објавена е книгата на Walter Channing: „A treatise on etherization in childbirth. Illustrated by five hundred and eighty-one cases“,³ во која обемно се опфатени аспектите на етерот во акушерството со основна цел фаворизирање на неговата употреба.

Втората жена која се обидела да ги намали породилните болки, била сопругата на Charles Darwin, Emma Darwin, која во 1847 година користела хлороформ за нејзините последни две од вкупно осум породувања. Третата жена не само најпозната туку и највлијателна врз јавното мислење, била англиската кралица Victoria, која во 1853 година била охрабрена од свештенството и имала силна поддршка од сопругот принцот Albert, а во исто време била убедена во професионалната подготвеност на нејзиниот доктор Dr. John Snow. Таа се породила со своето осмо дете, принцот Leopold, користејќи хлороформ и ваквиот чин бил пропратен со голема популарност и фаворизирање на методите за обезболување во тек на породувањето. На истиот начин се породила и со своето деветто дете принцезата Beatrice.



Fanny Longfellow



Emma Darwin



Queen Victoria

Слика 3. Жените кои имале влијание на почетоците на безболното породување

Што имаат заедничко овие три познати жени? Сите имале искуство со претходни породувања пропратени со силни болки, и оној момент кога имале можност за обезболување, биле доволно храбри и напредни во своите убедувања да го прифатат тоа со широко отворени раце. Денешните жени во ништо не се разликуваат од овие три храбри жени и обезболувањето во тек на породувањето не ја прави жената помалку „вредна“ или „виновна“, а со тоа и ништо полоша идна мајка.¹

Првата публикација за спинална анестезија датира од 1885 година, објавена во *The New York Medical Journal* од страна на америчкиот невролог James Leonard Corning (1855–1923).⁴ Четиринаесет години подоцна, August Karl Bier, германски хирург опишал шест случаи на успешни безболни хируршки интервенции на долни екстремитети со помош на т.н. „кокаинизација на ’рбетниот мозок“.⁵

Пионерските чекори во акушерската анестезија ги направил швајцарскиот акушер, Oscar Kreis,⁶ кој користел субарахноидална апликација на cocaine кај бремените жени во тек на породување. Тој вбригувал 0,01 g cocaine на ниво T4-5 меѓупростор и забележал целосно обезболување во тек на 5 до 10 минути. Исто како и Bier, во случаите на Kreis немало сериозни компликации, но многу честа била појавата на главоболка и повраќање. Овие два несакани ефекти ќе бидат едни од ограничувачките фактори за брзото идно напредување на акушерската аналгезија.

Во 1909 година, објавена студија од страна на германскиот акушер Walter Stoeckel, во која биле вклучени 141 трудница со каудална епидурална аналгезија на крај на првото и почеток на второто родилно време. Неговата стапка на успешност била 50%, меѓу кои во 16 случаи ја опишал болката како „многу слаба“.⁷

Епидуралната техника не подразбира пункција на дура, а со самото тоа не предизвикувала силни главоболки кај породените жени, за разлика од субарахноидалната техника која ја користел Kreis. Од друга страна, во 1905 година бил откриен локалниот анестетик procaine (novocaine), кој имал многу помалку токсични ефекти, за разлика од претходно користениот cocaine. Овие факти го отсликуваат бенефитот на оваа студија во прилог на безбедност на регионалната техника.

На табела 1, прикажани се најважните моменти во развојот на регионалната анестезија и невроксијалните блокови.

Техниката на пласирање епидурален катетер во каудалниот простор, првпат била опишана од Eugen Bogdan Aburel во 1931 година.⁸ Преку епидурална игла го

пласирал катетерот кој останувал *in situ*, а иглата ја отстранувал. Овој метод овозможувал додавање анестетик преку катетерот без потреба од повторување на процедурата. Развојот на акушерската епидурална аналгезија бил бавен од неколку причини. За многу лекари, епидуралната техника била слабо достапна, безбедноста на трудниците била загрозна, моторниот блок на долните екстремитети бил голем, особено ако биле користени поголеми дози на локален анестетик. Во раните 60-ти години, каудалната епидурална техника била речиси комплетно заменета со лумбална која имала неколку предности: полесна за изведување, помала количина анестетик, помал моторен блок и можност за продлабочување на аналгезијата во епидурална анестезија за *Sectio Caesarea*. Во овој период, бил синтетизиран и *bupivacaine*, кој бил локален анестетик од избор заради неговото долго дејство и отсуство на тахифилакса.

Табела 1. Развој на регионалната анестезија и невроаксијалните блокови

1900	Oscar Kreis	Спинална анестезија со <i>cocaine</i>
1901	Fernand Cathelin	Сакрална анестезија за уролошки пациенти
1905		Првпат синтетизиран <i>procaine</i>
1909	Walter Stoeckel	141 трудница со каудална епидурална аналгезија
1921	Fiedel Pages Mirave	Лумбална епидурална анестезија
1931	Eugen Bogdan Aburel	Континуиран каудален блок со мек катетер
1933	AM Dogliotti Alberto Gutierrez	Техника на губиток на резистенција Висечка капка за идентификација во просторот
1942	Hingson & Edwards	30 породувања со семифлексибилен катетер
1944	Hingson & Southwort	Континуирана лумбална аналгезија
1945	Tuohy	Континуирана спинална анестезија
1948		Првпат синтетизиран <i>Lidocaine</i>
1949	Curbelo Flowers Cleland	Континуиран епидурал за хируршки пациенти Континуиран епид. блок за породување и SC Епид. со Tuohy игла + катетер
1957		Првпат синтетизиран <i>Bupivacaine</i>
1962	Lee	Катетер со затворен врв и латерални отвори
1971	Goldstein	Откривање опиоидни рецептори
1979	Behar	Морфин во епидурален простор
1980		Опиоиди епидурално за породување
1988	Gambling	Patient – Controlled – Epidural - Analgesia
1993	Morgan	Combined – Spinal - Epidural

Употребата на епидуралните катетери во 70-тите години овозможила обезболување уште во раната фаза на првото родилно време. Во наредната декада, истражувањата биле насочени кон подобрување на епидуралната техника, видот на локалните анестетици, волуменот, концентрацијата на лекот, адјувантните лекови

кои ќе ги подобрат анестетичките својства и квалитетот на епидуралниот блок со најмалку несакани ефекти. До 80-тите години, концентрацијата на локален анестетик (ЛА) кој се користел била 0,5% до 0,25% bupivacaine, што резултирало со зголемен моторен блок на долните екстремитети и инструментално завршени породувања, хипотензија, зголемена инциденца на гадење и повраќање и поголема ангажираност на медицинскиот персонал. Во 1979 година, во списанието *Anesthesiology*, Vleyaert и сор.⁹ објавиле студија со 3.000 породувања кај кои бил користен 0,125% bupivacaine со задоволителен квалитет на аналгезијата. Оттогаш до денес, концентрацијата на лекот постепено се намалувала сè до денешната од 0,08% до 0,0625%.

Голем напредок во подобрување на епидуралниот аналгетски ефект е постигнат по откривање на опиоидните рецептори¹⁰ во спиналниот канал. Додавање опиоиди во анестетичкиот раствор овозможило намалување на концентрацијата на локалниот анестетик, а со тоа и намален ризик од неговите токсични ефекти, како и намален моторен блок на долните екстремитети.

1.2. Континуирана и пациент-контролирана епидурална аналгезија

Епидуралната аналгезија (ЕА) во тек на породувањето сè уште останува „златен стандард“.¹¹ Голем број техники еволуирале со цел да се одржи адекватно ниво на аналгезија. Историски гледано, уште од раните 80-ти години, ЕА почнала да се користи како континуирана инфузија (Continuous epidural infusion CEI)¹² на ЛА во епидуралниот простор. Но, набрзо се покажале негативните страни на овој модел на обезболување. Континуираната инфузија наметнувала потреба од дополнителни болуси додавани од анестезиолог или од анестетичар и ангажираноста на персоналот била голема, моторниот блок изразен, а бил зголемен и бројот на инструментално завршени породувања. Оваа техника имала неколку недостатоци, вклучувајќи неконзистентност на аналгезијата, потенцијална токсичност и грижа околу стерилноста при секое отворање на епидуралниот порт за додавање болус.¹³ Сите овие фактори биле причина за изнаоѓање нов модел кој би ги минимизирал негативните ефекти, а воедно не би ја заседал основната цел, а тоа е аналгезијата.

Пациент-контролираната епидурална аналгезија (Patient-controlled epidural analgesia PCEA) во акушерската аналгезија, за првпат ја опишал Gambling во 1988 година.¹⁴ Оваа техника ѝ овозможува на трудницата да ја контролира дозата на ЛА

даден епидурално, во зависност од потребите и од промените на интензитетот на болка во тек на породувањето. Исто така, нуди индивидуализација на аналгезијата за одредена цел како, на пример, терапевтски ефект (комплетно обезболување) или контрола на несаканите ефекти (на пример, моторен блок). Перцепцијата на болката е исклучиво индивидуално чувство, а, со други зборови, само пациентот знае колкав е интензитетот на болката која тој ја чувствува во актуелниот момент. Приспособувањето на дозата на ЛА и дизајнирањето на аналгезијата според потребите на трудницата е голем исчекор кон изнаоѓање техника со оптимални карактеристики. РСЕА моделот кој го вовел Gambling бил „demand-only“ (само на побарување на трудницата). Но, во подоцнежните истражувања некои автори почнале да размислуваат за евентуална мала доза на ЛА кој ќе се испорачува континуирано (базална инфузија),¹⁵ а болус дозите ќе бидат самоадминистрирани од трудницата само по потреба.

По промовирањето и по воведувањето на РСЕА во акушерската анестезија, многу автори почнале да прават компарации со СЕА,¹⁶⁻²² и во своите студии ги согледувале предностите и негативностите на двете техники, како за мајката така и за новороденото. Неколкугодишното искуство и практикување на РСЕА било мотив за Van der Vuyver и неговите соработници²³ да ја направат првата мета анализа на рандомизирани контролирани студии во кои се споредувани РСЕА и СЕА, објавени во периодот од јануари 1980 година до септември 2001 година (Medline и EMBase). Со цел да направат валидна компарација, тие анализираше вкупно 9 студии со 640 здрави трудници во кои бил користен ист ЛА и концентрација, со исти адјуванси кај контролната и испитуваната група, а РСЕА техниката била „demand-only“ без континуирана инфузија во основа. По обработката на податоците, заклучиле дека во РСЕА групата имало помал број дополнителни болус интервенции од персоналот, како резултат на неадекватна аналгезија во споредба со СЕА (RD 27%; 95% CI, 18-36%; $p < 0,00001$), помала потрошувачка на ЛА (WMD, -3,92; 95% CI, -5,38 to -2,42; $p < 0,00001$) и помала инциденца на моторен блок (RD, 18%; 95% CI, 6-31%; $p = 0,003$). Во сите студии обете техники се покажале како безбедни интервенции и за мајката и за новороденото.

Во почетоците на РСЕА, болусите биле давани од страна на анестезиолог или на анестетичар, но со развојот на софтверските системи на инфузиските пумпи почнала да се користи техниката на самоадминистрирање на болуси од страна на трудниците. Имено, РСЕА инфузиските пумпи се дизајнирани така што при

притисок на одредено копче пумпата го испорачува претходно програмираниот волумен на раствор. Но, истражувањата во третманот на акутна болка, каква што е и породилната, постојано биле во насока на откривање нови модалитети кои ќе бидат поефикасни. Уште пред многу години, регуларните интермитентно испорачувани болуси на епидуралниот раствор биле препознаени како поефикасни во обезбедување постоперативна аналгезија, во споредба со континуираната инфузија.²⁴ Првата компаративна студија на програмираните интермитентни епидурални болуси (Programmed intermittent epidural boluses PIEB) со СЕА е објавена во 1982 година од страна на Scott и сор.²⁴ за третман на акутна постоперативна болка кај гинеколошки пациентки. Всушност, станува збор за автоматски програмирана инфузиска пумпа која на одреден временски интервал испорачува зададен волумен на ЛА.²⁵ Во наредните три децении, овој вид аналгезија станал популарен и атрактивен за менаџирање на породилната болка и голем број автори почнале да објавуваат студии во кои ги споредувале ефектите на СЕИ со PIEB. Предностите на интермитентните болус техники се покажале супериорни во однос на вкупната потрошувачка на ЛА, помал моторен блок и помал број на екстра болуси,²⁶ без компромитирање на аналгетскиот ефект.²⁷

Најголем број студии се всушност компаративни студии на епидурални техники на обезболување кои може да бидат СЕА, РСЕА (со или без базална континуирана инфузија), програмирани интермитентни епидурални болуси (Programmed intermittent epidural boluses - PIEB)^{28, 29, 30, 31} или компјутерско-интегрирана програмски контролирана епидурална аналгезија (Computer-integrated programmed intermittent epidural boluses – CI-PIEB)³² како најсовремен метод на обезболување. Разликите помеѓу овие модалитети се во начинот на испорака на лекот. Компјутерски интегрираните техники се софистициран метод на испорака на епидуралниот раствор, кои се појавија како резултат на технолошкиот развој во дизајнирање на т.н. „smart“ (паметни) инфузиски пумпи. Станува збор за однапред програмирани интермитентни болуси на регуларен временски интервал, со дополнителна РСЕА. Секој час, софтверот прави анализа на вкупниот испорачан волумен од пумпата (кој е збир на интермитентните болуси +РСЕА) и во наредниот час ги менува параметрите (ги зголемува или ги намалува) во зависност од тоа дали волуменот е помал или поголем од претходно зададениот.

Инаку во остварување на тенденцијата за изнаоѓање „идеален епидурал“ постојат многу варијации, како во начинот на одржување на аналгезијата така и во

концентрацијата и волуменот на ЛА, интервалот помеѓу два болуси (lock-out intervals), додавањето адјуванси и иницијацијата на аналгезијата. Постојат двојбени ставови околу начинот на постигнување на иницијалната аналгезија, дали традиционалната чиста епидурална техника е доволно добра во однос на комбинираната спинална епидурална (Combined spinal-epidural – CSE) со која се постигнува побрз почеток на аналгезијата, помала уринарна ретенција и помала инциденца на пруритус.³³ Дали оние 15 минути побрз почеток на аналгезијата се доволно добра причина да се преземе зголемениот ризик за постспинална главоболка³⁴ кај CSE по перфорацијата на дурата со спиналната игла, сè уште останува прашање кое треба и понатаму да се разгледува. Интермитентните болуси, за разлика од континуираната инфузија, генерираат поголем притисок во епидуралниот катетер и го потенцираат EVE (epidural volume expansion) ефектот. Брзата администрација на физиолошки раствор во епидуралниот простор по субарахноидално даден ЛА, има поголемо влијание на цефаличната дистрибуција, ентитет на EVE.³⁵ Влијанието на поголем EVE ефект може да има улога во подобрувањето на сензорниот блок и квалитетот на аналгезијата.³⁶

Во 1999 година, една револуционерна *in vitro* студија на Kaupar и сор.,³⁷ објавена во *Anesthesia and Analgesia*, доведе до рапиден напредок во усовршувањето на моделите за епидурална аналгезија и даде голем придонес во разјаснување на механизмот зошто болус администрацијата има предности. Авторите покажале дека распределувањето и дистрибуцијата на ЛА даден во болус значително се разликува од онаа при континуирана инфузија. За да се постигне блокот на саканите сегменти, ЛА без разлика на неговата концентрација, мора да стигне до нив инаку не би можел да има ефект во спроведување на болните импулси. По вбригување метиленско сино, докажале дека истиот волумен од 10,5 ml испорачан за еден час (болус од 3,5 ml на секои 20 минути во интермитентната група - вкупно 10,5 ml или континуирана инфузија од 10,5 ml), покрива повеќе сегменти при болус администрација.

Потребата од грижа за два животи, мајка и фетус, ја наметнува неопходноста од ефикасна аналгезија без афекција на ниту еден од нив. Инцидентата и интензитетот на моторниот блок како еден од клучните фактори кои влијаат на инструментално завршување на породувањето, а со тоа и на крајниот неонатален исход, значително се поголеми кај континуираното обезболување, споредено со

администрација на болуси, дури и кога станува збор за ист волумен и концентрација на ЛА во единица време.^{27, 38, 39}

Надоврзувајќи се на потенцијално поголемиот моторен блок кај СЕА, развојот на акушерската аналгезија се движел во насока на откривање фактори кои би можеле да имаат влијание на ваквиот исход. Еден од нив е вкупната потрошувачка на ЛА во единица време, важен параметар кој ги навел некои автори да размислуваат дали помала доза на ЛА може да го постигне истиот аналгетски ефект, а воедно да има помала афекција на моторната функција. Во студијата на Cinthya Wong и нејзините сор.,³⁸ направена е споредба на РІЕВ и РСЕА со континуирана инфузија во позадина. Кај пациентките рандомизирани во РІЕВ групата, вкупната консумација на ЛА bupivacaine била помала, потребата од мануелни дополнителни дози (болуси) била помала, а сатисфакцијата на мајката од обезболувањето поголема. Степенот на болка според Визуелната аналогна скала за болка (visual analogue scale - VAS) не се разликувал, што значело дека и покрај помала доза на bupivacaine, аналгезијата била идентична.

Слични резултати се добиени и од Chua и Sia³⁶ кои покажале дека РІЕВ во однос на СЕІ (во студијата е користена ССЕ техника) има предност и во поглед на временскиот интервал од интратекално аплициран локален анестетик до потребата од првиот т.н. „спасувачки епидурален болус“, со иста концентрација на раствор од локалниот анестетик. Скоровите за болка биле помали во интермитентната група. Од студијата на Fettes и сор.²⁷ е произлезен уште еден доказ за намалената вкупна доза на конзумиран анестетик и помалку мануелни болуси кај интермитентната аналгезија во однос на континуираната инфузија со иста концентрација на ЛА ropivacaine.

Сатисфакцијата на мајката од обезболувањето во тек на породувањето, се должи пред сè на постигнатата аналгезија, но и на автономноста во одлучување за обезболувањето, која не ѝ е овозможена кај СЕІ. Во студијата на Lim²⁸, пациентките рандомизирани во групата на РІЕВ покажале поголема сатисфакција и подобра аналгезија споредено со оние во групата на СЕІ.

Ueda и сор.⁴⁰ ја испитувале постоперативната аналгезија кај гинеколошки пациентки анализирајќи го бројот на дерматомите со сензорен блок при администрација на ист волумен и концентрација на ЛА ropivacaine во единица време. Сегментниот блок бил поголем кај интермитентната група во однос на континуираната, каде распределувањето на анестетикот е поголемо во долните

сегменти. Ширењето и распределувањето на растворот во епидуралниот простор е многу попредвидливо кога е даден болус, отколку кога тече континуирана епидурална инфузија.³⁷ Имено, положбата на пациентката речиси и да нема влијание на распределување на анестетикот во епидуралниот простор ако се дава болус, но при континуирана администрација положбата има директно влијание на ширење на сензорниот блок (гравитациски ефект).⁴¹

Покрај тоа, липосолубилните опиоиди (fentanyl) кои најчесто се користат за епидурална аналгезија, дадени во болус, резултираат со сегментна спинална аналгезија, за разлика од континуираната опиоидна епидурална инфузија која дава системска опиоидна аналгезија, придружена со зголемена инциденца на сите несакани ефекти. Аналгетскиот ефект на овие две различни техники на администрација на опиоидот бил испитуван кај здрави волонтери во една двострано слепа пресечна студија.⁴² Испитуваниците добивале fentanyl епидурално (болус и континуирана инфузија), а потоа биле подложувани на болен стимулус на лумбален дерматом (натколеница) и кранијален дерматом (образ и уво). Fentanyl даден во болус епидурално, предизвикал сегментна спинална аналгезија (аналгезија на лумбалните дерматоми > аналгезија на кранијалните дерматоми), додека континуираната инфузија предизвикала несегментна аналгезија (лумбални = кранијални).

Програмираните интермитентни епидурални болуси како дел од компјутер интегрирана технологија, овозможуваат најголема адаптација на аналгезијата на побарувањата од пациентката, дизајнирање според промените кои се случуваат низ самиот тек на породувањето и приспособување на индивидуалното чувство за интензитетот на болката. Интериндивидуалниот карактер на перцепцијата на болен стимулус и варијабилноста на ефектите од опиоидите како најчесто користени лекови за третман на акутна и хронична болка, се факти кои одамна се предмет на истражување. μ -Опиоидниот рецептор, кој е кодиран со генетскиот локус OPRM1, бил во фокусот на многу генетски студии. Овој рецептор е примарното место на дејство за многу ендогени опиоидни пептиди, вклучувајќи ги ендорфините и енкефалините и е главен рецептор за опиоидните аналгетици како што се morphine, fentanyl, heroine и methadone. Опишани се голем број единечни нуклеотидни полиморфизми за OPRM1. Еден од најчестите кој се јавува во алелна фреквенција од 10% до 20% е супституцијата на аденин со гванин на позиција 118 (A118G) што резултира со промена на протеинската структура на μ -Опиоидниот

рецептор на позиција 40, каде аминокиселината аспаргин е заменета со аспартат (Asn40Asp). Се претпоставува дека овој SNP го зголемува афинитетот на β -ендорфинот за врзување за рецепторот, а со тоа и појава на хетерогеност во перцепцијата и прагот за болка. Генетски детерминираниите предиспозиции при постоење единечни нуклеотидни полиморфизми на опијатните рецепторни гени ги прави овие техники посупериорни во однос на континуираната инфузија.^{43, 44, 45}

Ако ги земеме предвид резултатите од досегашните студии, програмираните интермитентни епидурални болуси во тек на породувањето, можеби се оптималниот начин на постигнување баланс помеѓу квалитетот на аналгезијата, моторниот блок, несаканите ефекти и крајниот акушерски и неонатален исход. Идеалната техника би требало да обезбеди константна, безбедна аналгезија во тек на целото породување, минимални несакани ефекти, да не интерферира со текот на породувањето, работното ангажирање на медицинскиот персонал да биде минимално и да овозможи оптимална благосостојба на мајката и на новороденото.

Како и да е, мора да се каже дека сè уште постојат отворени прашања околу дефинирање на режимот на РІЕВ и одредување на сите параметри (концентрација, волумен, интервал, базална инфузија да или не, лимитирачка доза во одредено време), кои можат да бидат распределени во голем дијапазон. Од една страна, ако имаме протокол „краток интервал/мал волумен“, РІЕВ може да имитира СЕІ, но, од друга страна, пак, протокол „долг интервал/голем волумен“ може да ја доведе во прашање безбедноста на епидурално дадениот раствор од локален анестетик и опијатен аналгетик и можност од интраваскуларно даден раствор со системски токсичен ефект. Потребно е да се постигне задоволително обезболување во тек на породувањето, најмал моторен блок кој ќе ѝ овозможи подвижност на мајката и мала инциденца на инструментално завршени породувања, најмалку несакани ефекти, најголема безбедност и, секако, најголема сатисфакција на мајката. Варијациите во дефинирање на оптималните параметри се големи и би требало идните студии да помогнат во дизајнирање на протокол кој ќе ги задоволи горенаведените барања.

Тековната технологија произведува инфузиски пумпи со најразлични можности, но ваквите истражувања можат да придонесат и во развивање и поттикнување на индустријата во производство на нови модели на компјутерски интегрирани протоколи.

Епидуралната аналгезија за породување е актуелен рутински метод кој се користи во јавните и приватните породилишта во Република Македонија. Во болницата каде што се изведе ова истражување, ваквиот модел на аналгезија се користи уште од самиот почеток, односно од 2005 година. Во периодот од 2006 до 2012 година, поставени се 1.349 епидурални катетери само за безболно породување, што значи дека 62% (2006 година) до 87% (2011 година) од трудниците кои доаѓаат за спонтано породување побаруваат епидурално обезболување. ЈЗУУ Гинеколошко акушерска клиника во Скопје во истиот период, има 1.315 епидурални аналгезии за породување, што како процент во однос на вкупниот број на спонтани породувања е значително помал заради проблемите во набавка на материјал за работа и поставување епидурален катетер само по медицинска индикација, а не секогаш на барање на трудниците.

2. АНАТОМСКИ ПРОМЕНИ ВО ТЕК НА БРЕМЕНОСТА, ЗНАЧАЈНИ ЗА ИЗВЕДУВАЊЕ ЕПИДУРАЛНА АНАЛГЕЗИЈА

2.1. Анатомија во тек на бременост

Анатомските промени кај жената во тек на бременоста имаат влијание врз регионалните техники за обезболување. Имено, зголемувањето на утреусот и компресијата на *v. cava inferior*, ја нарушуваат нормалната морфологија на епидуралните вени во тек на бременоста. Епидуралните вени се набрекнати, зголемени и затоа кај трудниците многу почесто се случува ненамерна интраваскуларна пункција, отколку кај небремени жени. Од друга страна, зголемените вертебрални фораминални вени се интимно прилепени до епидуралните вени и претставуваат препрека во распределбата на анестетичкиот раствор во епидуралниот простор.

Хормонските промени во тек на бременоста ги афектираат перивертебралните лигаментарни структури, особено *ligmentum flavum*. Дензитетот на лигаментот се намалува и тој станува помек, така што точната идентификација на лигаментот може де биде отежната.⁴⁶

Најдобра позиција на пациентот за пласирање епидурален катетер е лумбална флексија, но трудниците потешко успеваат да ја заземат оваа положба заради големината на утерусот. Породилните болки го попречуваат одржувањето на позицијата, што дополнително го отежнува изведувањето на регионалната анестезија. Прогресивното потенцирање на лумбалната лордоза во тек на бременоста, доведува до нарушување на нормалните односи на карличните

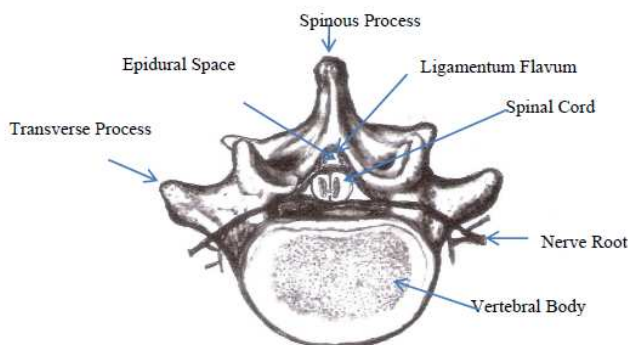
структури во однос на ’рбетниот столб. Во тој поглед, може да настанат три промени. Прво, ротацијата на карлицата ја поместува повисоко линијата која ги соединува crista iliaca од двете страни (Tuffer линија). Според тоа, кај трудниците оваа замислена линија минува на ниво на L3 – L4, наместо на ниво на L4 – L5. Второ, просторот помеѓу два соседни processus spinosus е помал, што ја отежнува идентификацијата на вистинското ниво за пункција, особено при централен пристап. Трето, апексот на лубалната лордоза е поместен каудално, а редуцирана е типичната торакална кифоза,⁴⁷ факти кои се докажани со магнетна резонанца.⁴⁸

2.2. Анатомија на вертебралните и перивертебралните структури

Во услови кога регионалната анестезија е дел од рутинската работа на секој анестезиолог, деталното познавање на вертебралните и перивертебралните анатомски структури е од есенцијално значење.⁴⁹

Епидуралниот простор е еден од најчесто истражуваните анатомски структури во човечкото тело. Според првиот опис во 1901 година од James Leonard Corning, епидуралниот простор претставува анатомски компартман помеѓу дуралната обвивка и спиналниот канал. На одредени места, тој е вистински анатомски простор, додека на други, тој е само потенцијален простор.

Со цел да се истражи и да се даде детален опис на сите структури, внатрешниот распоред и содржина, користени се најразлични методи како епидуроскопија кај кадавери и пациенти, анатомски дисекции, магнетна резонанца, компјутеризирана томографија со контрастна епидурографија⁵⁰ и цитохромска дисекција кај кадавери.⁴⁶ Сè уште постојат контроверзии во однос на терминологијата на оваа анатомска структура. Дали е навистина „простор“ или е само потенцијален простор кој може да постои само ако артефицијално се дистендира.⁵¹



Слика 4. Трансверзален пресек на лумбален прешлен

’Рбетниот столб е составен од 24 посебни прешлени (7 цервикални, 12 торакални и 5 лумбални), сакралните прешлени се фузионирани, а кокцигеалните

постојат само во рудиментирана форма. Овие коскени структури, на некој начин, го опколуваат епидуралниот и субарахноидалниот простор.

Големината на епидуралниот простор не е подеднаква на сите нивоа. Имено, кај возрасен човек дебелината на просторот е 0,4 mm од C1-T1, 7,5 mm во сегментот на горните торкални прешлени, 4,1 mm на ниво T11-T12 и 4-7 mm во лумбалната регија.⁵² Епидуралниот простор е далеку поголем од субарахноидалниот на истото ниво. За постигнување блок на еден спинален сегмент, потребно е 1,5-2 ml локален анестетик даден епидурално, додека за постигнување на истиот блок, потребни се само 0,3 ml ако локалниот анестетик е даден субарахноидално.

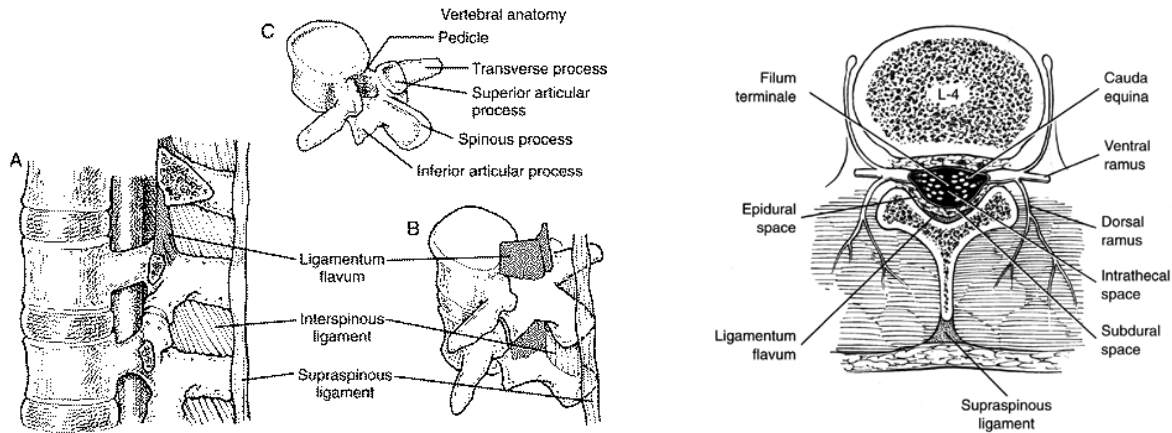
2.3. Анатомија на епидуралниот простор

Проксималната граница е дефинирана со спиналните и постериорните листови на *dura mater*, додека дисталната граница е претставена со сакрококцигеалната мембрана. Антериорно се граничи со задниот лонгитудинален лигамент, телото на прешленот и интервертебралниот диск, а латерално со *pedicles* и интервертебралните отвори. Постериорната граница на епидуралниот простор е *ligamentum flavum* кој се протега од *foramen magnum* до *hiatus sacralis*. Иако овој лигамент е дефиниран како единствен, во суштина, тој е составен од два лигаментата, десен и лев кои се спојуваат централно со антериорно ориентиран агол.^{53, 54} Понекогаш овие два лигаменти не се добро фузионирани или, пак, нивниот спој сосем изостанува. *Ligamentum flavum* не е униформна структура по целата своја должина. Тој се разликува и во рамките на еден интервертебрален простор.⁴⁹ Неговата дебелина, како и дистанцата од кожата до епидуралниот простор, варираат на различни вертебрални нивоа.⁵⁵ На табела 2, прикажани се различните растојанија од кожата до епидуралниот простор на ниво на лумбалните прешлени, добиени со мерења кои се направени кај 1.000 трудници во термин за породување.⁵⁵ Епидуралниот простор не е униформен цилиндричен простор⁵³ и по својата должина тој е сегментиран на соодветните прешленски нивоа.

Табела 2. Растојание од кожа до епидурален простор кај 1.000 трудници (преземено од Harrison GR Anesthesia 1985; 40:685-7).⁵⁵

Lumbar interspace	Distance from skin to epidural space		
	Median	Percentile	
		5th	95th
L1-2	4.23	3.12	6.33
L2-3	4.86	3.29	7.32
L3-4	4.93	3.57	7.44
L4-5	4.78	3.25	6.75

Постериорно од *ligamentum flavum* се наоѓаат *lamina* и *processus spinosus* на прешленското тело и *ligamentum interspinosus*. Непосредно зад овие структури лежи *ligamentum supraspinosus*, поткожно масно ткиво и кожа.



Слика 5. Лонгитудинален и трансверзален приказ на вертебрални и паравертебрални структури

2.4. Содржина на епидуралниот простор

Овој простор е исполнет со полутечно масно ткиво, лимфни садови, слободно сврзно ткиво, спинални нервни корени и венски плексуси. Сите овие елементи се насобрани во т.н. циркумферентни дисконтинуирани компартмани, меѓусебно сепарирани на местата каде дурата е во контакт со ѓрбетниот канал.⁵⁶

2.4.1. Масно ткиво

Масното ткиво во голем процент го исполнува епидуралниот простор. Тоа е обилно распространето по целата должина по предвидлив распоред во облик на тетраедар кој со врвот е во контакт со *ligamentum flavum*, а базата е ориентирана кон задната страна на дурата.⁵⁷ Масните клетки ги има во изобилие и во самата дура, каде формираат обвивки во облик на ракави околу спиналните нервни корени, но не се вметнати помеѓу листовите кои ги формира *dura mater*. Функцијата на масното ткиво, особено во регионите со висока мобилност, е протективна. Ги амортизира пулсатилните движења на дуралната кеса, ги заштитува нервните корени, формира резервоар на липофилни супстанции и го олеснува движењето на дуралната кеса при флексија и екстензија.

Масното ткиво во голема мера е распространето по должина на дорзалната граница на епидуралниот простор и е поврзано со централниот дел на *ligamentum flavum*. Ваквиот распоред има клиничко значење во фармакокинетиката на локалните анестетици дадени во овој простор и токму поради овој распоред при пласирање на епидуралниот катетер се чувствува лесен отпор.

Промените во распоредот и дистрибуцијата на масното ткиво кај некои патолошки состојби може да влијаат на апсорпција и дистрибуција на лековите дадени во епидуралниот простор.

Волуменот на постериорно поставените масни депозити се зголемува во каудална проекција. Должината на овие депозити се движи околу 21 mm (16–25 mm краниокаудален правец). Во истиот правец се зголемува и нивната дебелина од 6 до 13 mm.

Дистрибуцијата на масното ткиво се разликува во цервикалните, торакалните, лумбалните и во сакралните сегменти. За акушерската аналгезија од интерес е лумбалниот сегмент, каде масното ткиво од



Слика 6. Лумбосакрален сегмент: антериорно, масно ткиво позастапено на сакрално ниво (A*), постериорно позастапено на ниво L₃-L₅ (B**)

предната и од задната страна на епидуралниот простор формира две независни структури кои не комуницираат меѓу себе. Постериорниот дел на масното ткиво има најголем волумен во долните лумбални сегменти и зазема околу 32% од сагиталниот дијаметар на спиналниот канал кај возрасни луѓе. Лековите кои се дадени епидурално се апсорбираат и се депонираат во масното ткиво. Количината на апсорбираните лекови зависи од нивната липосолубилност. Според тоа, масното епидурално ткиво игра улога на депо за лекови, особено за липофилните, кои по ослободувањето се движат во соседните структури како дуралната кеса, нервните корени и дуралните ракави. Редистрибуцијата на лековите зависи од ткивната пермеабилност, локалниот крвоток и површината на апсорпција. Липофилните лекови кои се депонирани во масното ткиво побавно се ослободуваат, што е причина за потенцијално пролонгиран фармаколошки ефект. На пример, опијатните аналгетици како fentanyl и sufentanyl кои се високо липосолубилни, во масното ткиво се задржуваат 20 до 30 пати подолго од морфинот кој е хидросолубилен. Уште еден важен фактор инволвиран во редистрибуцијата на

лековите е и растојанието помеѓу масното ткиво и соседните структури како нервните корени, ’рбетниот мозок и крвните садови.

Во одредени сегменти, коскените структури и *ligamentum flavum* се интимно прилепени, така што може да се каже дека епидуралниот простор во тие зони речиси и не постои. За разлика од нив, постојат сегменти каде што епидуралниот простор е многу поголем и речиси комплетно исполнет со масно ткиво. Значителните варијации во распоредот на масното ткиво по должина на спиналниот канал може да влијае на апсорпцијата на лековите во епидуралниот простор на ниво на различни сегменти. Фактот дека масното ткиво е многу повеќе застапено во пределот на дуралните ракави околу нервните корени, ги детерминира локалните варијации на времето потребно за постигнување на нервниот блок, како и неговиот интензитет.⁵⁸

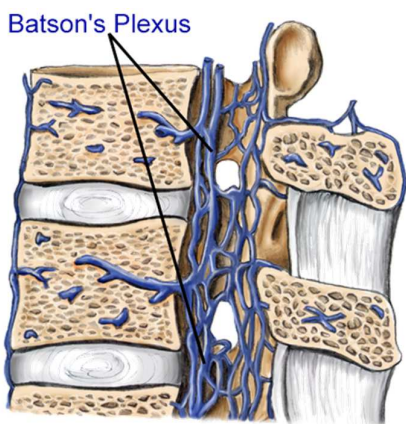
2.4.2. Лимфни садови

Лимфните садови во епидуралниот простор се сконцентрирани во пределот на корените, од каде ги отстрануваат непотребните супстанции, како и микроорганизмите од епидуралниот и од субарахноидалниот простор.

2.4.3. Вертебрални венски плексуси

Внатрешниот венски плексус во епидуралниот простор се состои од четири лонгитудинално поставени интерконекциски крвни садови, два предни и два задни.^{51, 59} Токму овие крвни садови се најизложени и најчесто повредувани во тек на пласирање на епидуралната игла.

Надворешниот венски плексус е составен од преден и од заден плексус.



Слика 7. Сооднос на крвни садови

Поставен е на предната страна на прешленското тело и е во комуникација со ламините, *processus spinosus*, *processus transversus* и со *processus articularis*. Овие вени комуницираат со сегментните вени на вратот, со интеркосталните, лумбалните вени и *v. azygos*. Внатрешните и надворешните вертебрални плексуси, заедно со вените од коскените елементи на ’рбетниот канал, го формираат Batson плексусот (слика 7).⁶⁰ Венскиот систем во епидуралниот простор предоминантно е поставен во anterolateralniот дел и ја деривира венската

крв во системот на v. azygos. Со оглед на фактот дека епидуралните вени немаат валвули, секое зголемување на интраторакалниот или интраабдоминалниот притисок (како асцит или бременост), доведува до венска конгестија и зголемување на венските крвни садови во 'рбетниот канал.

Предниот дел на епидуралниот простор е речиси целосно исполнет со богат венски плексус кој комуницира со базиларните венски синуси, базиларните вертебрални вени, окципиталните вени и со системот на v. azygos. Преку интервертебралните отвори, поврзани се со абдоминалните и торакалните вени и токму оваа конекција предизвикува трансмисија на зголемен притисок во услови на покачен интраторакален и интраабдоминален притисок. Компресија или опструкција на v. cava inferior, која се јавува во напредната бременост или во присуство на големи интраабдоминални тумори, доведува до дистензија на епидуралните венски плексуси, заради нивната поврзаност со v. iliaca преку сакралниот венски плексус. Тоа е уште една причина за зголемен ризик од венска траума при пласирање на епидуралната игла или катетер.

2.4.4. Епидурални артерии

Епидуралните артерии, локализирани во лумбалните сегменти, се гранки на a. iliaca. Локализирани се во латералниот дел на епидуралниот простор и според тоа не се засегнати од траума при влегување со епидуралната игла.

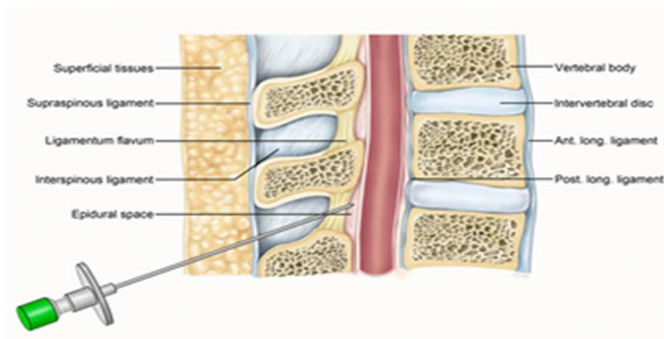
2.5. Притисок во епидуралниот простор

Притисокот во епидуралниот простор, со исклучок на сакралниот сегмент, е негативен. Се претпоставува дека иницијален, односно „вистински“ негативен притисок почнува да се појавува во моментот кога епидуралната игла предизвикува испачување на ligamentum flavum при влегувањето во него и како иглата напредува, со негова перфорација, тој се враќа во првобитната состојба и го предизвикува негативниот притисок.⁶¹ Негативниот притисок може да се потенцира или да се редуцира во зависност од положбата на 'рбетниот столб. Во комплетно исправена состојба, тој може да стане дури и позитивен. Во зависност од позицијата на епидуралната игла, се идентифицираат две вредности на негативниот притисок. При првото влегување во епидуралниот простор, базалните вредности на притисокот се од -1 до -7 cm H₂O, но со напредување на иглата кон дурата, притисокот стигнува до -30 cm H₂O.⁶² Идентификацијата на епидуралниот простор најчесто зависи токму од овој негативен притисок кој е поизразен во седечка позиција во однос на лежечка декубитална позиција, особено во

торакалната регија. Затоа, при поставување торакален епидурал, се преферира седечка позиција со користење на техниката на „висечка капка“.⁶³

2.6. Методи на идентификација на епидуралниот простор

Поставувањето на епидуралната игла и катетер е рутински метод кај кој просторот во кој треба да се постави катетерот не е визуализиран (освен при користење ултразвук за негова идентификација). Покрај доброто познавање на анатомијата и на промените на анатомските структури во тек на бременоста, од есенцијално значење е и добро познавање на техниката која ја користиме за изведување, како и добро обучениот персонал. Епидуралниот простор за првпат бил демонстриран во 1933 година од страна на Dogliotti. Прецизното локализирање на просторот е од круцијално значење за функционалноста на епидуралната аналгезија.



Слика 8. Локализација на епидурален простор

При пласирање на епидуралната игла со медијален пристап, структурите низ кои минува иглата се: кожа, поткожно масно ткиво, ligamentum supraspinosum, ligamentum intraspinosum, ligamentum flavum, по кој наидува епидуралниот простор (слика 8).

Длабочината на епидуралниот простор е дефинирана како растојание од кожата до врвот на иглата при првото влегување во просторот и неговата идентификација може да биде проблем, особено кај дебели пациенти. Во студијата на Ravi и соработниците од 2011 година, докажано е дека со зголемување на масниот телесен индекс, длабочината значително се зголемува.⁶⁴

Постојат неколку методи за идентификација, кои во основа се базираат на негативниот притисок кој се создава во моментот на пенетрација на иглата во епидуралниот простор. Која било техника да се користи треба да биде едноставна, безбедна, лесна за изведување и сè со цел да се минимизира ризикот од појава на компликации.

Еден од најсигурните методи за негова идентификација е методот на „загуба на резистенција (lost of resistance – LOR)“. Ова се изведува со шприц конектиран на епидуралната игла и со постојан притисок на клипот, и во моментот на влегување во епидуралниот простор, отпорот комплетно се губи. Овој метод многу добро

функционира заради големата густина на *ligamentum flavum* во кој шприцување на каква било содржина од шприцот е речиси невозможно. Содржината во шприцот може да биде течност (физиолошки раствор) или воздух. И кај двете техники принципот е ист, но постојат одредени специфики заради поголемата компресибилност на воздухот во однос на течноста. Користењето воздух овозможува полесна идентификација на епидуралниот простор, но и поголем ризик да настане т.н. аналгезија од географски тип (непотполна аналгезија во одредени делови), пункција на дура, пнеумоцефалус и параплегија.⁶⁵ Затоа, денес се користи речиси исклучиво течност или комбинација на воздух на почетокот на клипот, кој потоа се полни со течност. Недостигот на физиолошкиот раствор за идентификација на епидуралниот простор е тоа што доведува до дилуција на ЛА.

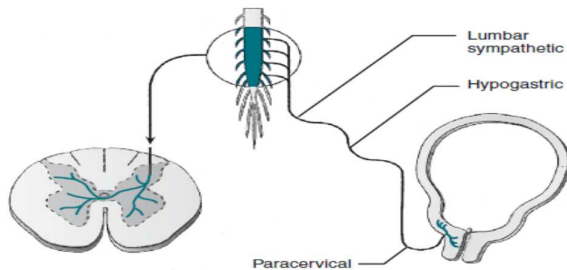
Друга техника на идентификација на епидуралниот простор е т.н. „висечка капка“, при која во епидуралната игла се шприцува физиолошки раствор, кој во облик на капка виси од отворот на иглата. Во моментот на влегување во епидуралниот простор, негативниот притисок ја вшмукува капката. Овој метод се препорачува за локализирање на епидуралниот простор во торакалните сегменти.

Многу други техники како модифициран метод на капка, Epidrum siringe, Erisure syringe, математичка анализа, континуирано мерење на притисокот во тек на спора инфузија преку компјутеризирана инфузиска пумпа, ултразвук и магнетна резонанца, биле користени за вистинска локализација на епидуралниот простор, но не се во рутинска употреба, туку повеќе имаат научно значење.

3. ПАТИШТА НА БОЛКА

Прво родилно време започнува со регуларните утерини контракции и завршува со комплетна цервикална дилатација. Како резултат на растегнување на долниот сегмент на утерусот и на цервиксот, стимулирани се механорецепторите одговорни за појава на болката. Болниот стимулус се пренесува преку А δ и С сензорните влакна, кои ги придружуваат симпатичките нервни завршетоци, патуваат низ парацервикалниот ганглион и хипогастричниот плексус до лумбалниот симпатички плексус кој влегува во спиналниот канал на ниво на T $_{10}$, T $_{11}$, T $_{12}$ и на L $_{1}$ сегментите. Во овој период, болката по природа е висцерална, со спора трансмисија, слабо локализирана, примарно во долниот дел на абдоменот, лумбалната, глутеалната регија и бутините. Во тек на првото родилно време, породилната болка примарно е резултат на утерините контракции и на цервикалната дилатација. Трансмисијата на болката е преку висцералните

аферентни нервни влакна од цервиксот и од долниот сегмент на утерусот, додека телото на утерусот речиси да нема, или има минимална улога во генезата на оваа болка, како што е докажано во некои анимални лабораториски студии.^{67, 68}



Слика 9. Патишта на родилната болка во првото родилно време. Утероцервикалните аферентни завршетоци патуваат преку парацервикалниот ганглион, хипогастричниот нерв и лумбалниот плексус и влегуваат во спиналниот канал на ниво од Th10-L1. Овие висцерални влакна завршуваат во дорзалните ганглиони од каде минуваат на контралатералната страна.

Во тек на нормална бременост, аферентните нервни влакна од телото на утерусот претрпуваат процес на регресија, за разлика од оние на долниот утерин сегмент и на цервиксот. Оваа денервација на миометриумот најверојатно има протективна улога со цел да се спречи предвремено породување, на тој начин што самата денервација ја лимитира α адренергичната стимулација на миометриумот предизвикана од локално ослободениот норадреналин.

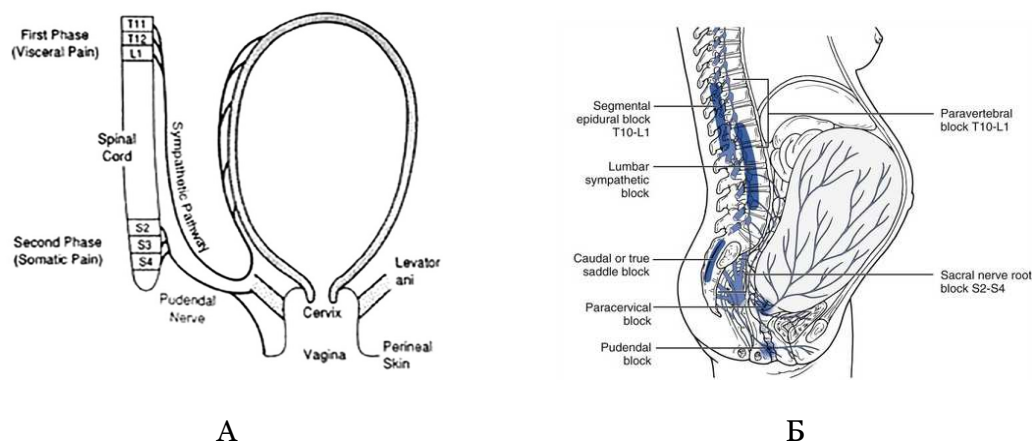
Аферентните симпатички влакна се всушност дел од нервните клетки кои ги формираат дорзалните ганглии на долниот тораколумбален сегмент. Оттука, невроните одговорни за трансмисија на болката со своите аксони одат на контралатералната страна и преку вентралниот спиноталамичен тракт го пренесуваат импулсот во таламичните неврони, со понатамошна проекција до соматосензорниот кортекс, каде се препознава болката. Истите спинални неврони испраќаат аксони преку спиноретикуларниот и спиномезенцефаличниот тракт до locus coeruleus, nucleus tractus solitarius и до ретикуларната формација. Активираниот таламус испраќа сигнали не само кон соматосензорниот кортекс туку и до: зоните за меморија - префронтален кортекс, моторната зона - M1 моторен кортекс и до емоционалната зона - insula и anterior cingulate cortex (слика 10).



Слика 10. Супраспинален пат на породилната болка во првото родилно време. Асцендентна проекција до понс и медула облонгата (A) и до таламус (B), од каде сигналот продолжува до соматосензорниот, моторниот кортекс, anterior cingulate и лимбичкиот регион (испрекинати линии).

Второ родилно време – започнува од моментот на комплетна цервикална дилатација и завршува со експулзија на плодот. На крај на првото и во тек на второто родилно време, болката е резултат на дистензијата на пелвичното дно, вагината и перинеумот. Во овој период, како резултат на спуштање на плодот, делот кој предводи прави дистензија на пелвичните структури и исхемија на перинеумот заради што се јавува болка која по природа е соматска. Аферентните соматски влакна ги пренесуваат импулсите преку пудендалниот нерв до дорзалните ганглии на ниво на S2, S3 и S4 сегментите. Во овој период, болката е остра и јасно локализирана.

Висцералната болка не престанува да егзистира со почеток на второто родилно време. Анатомската основа на трансмисијата на породилната болка (слика 11), односно нејзината природа и потекло, нè води до заклучок дека само современите епидурални техники можат да обезбедат аналгезија и во првото и во второто родилно време. Инаку, болката во првото родилно време може да се третира со билатерален парацервикален блок или лумбален симпатичен блок (слика 11), додека сакралната соматска болка во второто родилно време може да се третира со билатерален пудендален блок.



Слика 11. Висцерална и соматска болка во тек на породувањето (А) и можните блокови (В)

4. ФИЗИОЛОШКИ ПРОМЕНИ ВО ТЕК НА БРЕМЕНОСТА ЗНАЧАЈНИ ЗА ИЗВЕДУВАЊЕ НА ЕПИДУРАЛНАТА АНАЛГЕЗИЈА

4.1. Утерина и умбиликална циркулација

Во тек на бременоста, циркулаторната поврзаност на фетусот со мајката го прави фетусот зависен од хемодинамските параметри на мајката. Најважните фактори од кои зависи протокот на крв кај фетусот е состојбата на утерината и на фетоплацентарната циркулација.⁶⁹ Првите сознанија за циркулацијата и нејзината корелација со регионалните техники на анестезија, се добиени од студиите со радиоизотопи направени во периодот на 70-тите и на 80-тите години. Со денешните современи ехо доплер техники, анализата на циркулацијата е подетална и ни дава можност за дизајнирање безбедна аналгезија и анестезија во тек на породувањето.

Утерина циркулација. Кај нормална бременост во термин, протокот на крв низ утерусот е околу 500-700 ml/min. Плацентарниот проток е 400-600 ml/min., од кои 350-550 ml обезбедуваат перфузија на интервилозниот простор преку кој се одвива метаболната размена на феталната циркулација. Утерината артериска перфузија е директно зависна од мајчиниот артериски притисок и е примарен фактор за адекватен интервилозен крвен проток. Хипотензија кај мајката од која било причина, директно го афектира интервилозниот проток. Стимулација на α адренорецепторите како рефлексен одговор на хипотензијата или директна рецепторна стимулација, предизвикува интензивна вазоконстрикција и намалување на феталниот проток. При регионалните техники на аналгезија и на анестезија, заради симпатичката блокада постои инхибиција на симпатичкиот стимулус, што всушност претставува позитивен ефект врз протокот во феталната циркулација. Од друга страна, болката и физиолошкиот стрес во тек на породување, го зголемуваат нивото на ендогените катехоламини, и предизвикуваат последователна вазоконстрикција на утерините артерии и пад на интервилозниот крвен проток.⁷⁰

Умбиликална циркулација. Во тек на бременоста, умбиликалниот крвен проток следствено се зголемува со напредување на гестацијата, и во термин за породување изнесува околу 50% од cardiac output, што е околу 250 ml/min. Околу 20% од умбиликалната циркулација е шантирана, што значи дека нема размена со мајчината циркулација. Умбиликалните крвни садови немаат авторегулација, што значи дека се директно зависни од феталната срцева фреквенција и од cardiac

output. Тие поседуваат и α и β адренорецептори, и се силно сензитивни на сите хуморални промени. Во *in vitro* студии, докажано е дека ЛА имаат вазоактивен ефект и предизвикуваат промени во васкуларната резистенција.⁷¹ Така, на пример, bupivacaine доведува до контракција на умбиликалните артерии и вени.

Балансот помеѓу умбиликалната и утероплацентарната циркулација е од примарно значење за оптимален кислороден транспорт. Кислородното доставување до фетусот зависи од умбиликалниот проток, содржината на кислород и парцијалниот притисок на кислород во умбиликалната вена, и секоја промена во кој било од овие параметри може да доведе до асфиксија.

4.2. Влијание на епидуралната аналгезија врз утериниот, интервилозниот и феталниот крвен проток

Нивото на плазма катехоламините во тек на породувањето значително се зголемува како резултат на анксиозноста. Анималните студии покажаа дека администрација на катехоламини во тек на породувањето значително го намалуваат интервилозниот крвен проток и доведуваат до асфиксија на плодот.⁷² Хуманите студии покажуваат дека епидуралната аналгезија го намалува нивото и на адреналин и норадреналин, што најверојатно се должи на елимирање на болката како стрес фактор. Тоа значи дека обезболувањето во тек на породување и редукција на активноста на симпатичниот нервен систем, ќе доведе до зголемување на плацентарниот проток. Првите резултати на овие ефекти се добиени уште во 1982 година од Hollmén и сор., кои покажале дека интравенското полнење со 500-1000 ml Ringer lactat без епидурална аналгезија, не го зголемува значително интервилозниот проток и покрај значителното намалување на вискозноста на крвта и дошле до заклучок дека главна улога во подобрување на протокот при ЕА има блокадата на симпатикус при епидуралната аналгезија.⁷³

Дополнителен фактор е и екстензивноста на симпатичниот блок, кој доколку е до ниво на Th6, го блокира аферентниот спланхничен проток кон медулата на надбубрежната жлезда, го елиминира вазоконстрикторниот ефект кој влијае на ослободување катехоламини. Направени се повеќе студии во кои е користен Doppler, со цел да се утврди улогата на епидуралната аналгезија врз утериниот проток во тек на активно породување.

4.3. Хипотензија и аортокавална компресија

Појавата на хипотензија во тек на породувањето со ЕА е многу ретка, но епидуралната анестезија за оперативно завршување на раѓањето доведува до хипотензија кај 14% до 35% од трудниците.⁷⁴ Овој процент е уште повисок кај спиналната анестезија. За клинички сигнификантна хипотензија се смета ако падот е 20% до 30% од базалните вредности на крвниот притисок, или ако падот на систолниот притисок е под 100 mmHg. Симпатичкиот блок над Th4, или брзата интратекална администрација на локалниот анестетик и брзото постигнување на блокот, речиси секогаш предизвикува изразена хипотензија. Ослободувањето на аортокавалната компресија со лево бочно позиционирање на пациентката има голема улога во превенција на хипотензијата.

Значајност на хемодинамската стабилност на мајката. Акутната хипотензија кај мајката, (ситстолен притисок помал од 90 mmHg во период од 3 минути), сигнификантно го намалува интервилозниот проток што доведува до промени во феталната срцева фреквенција и умбиликална ацидоза.⁷⁵ За жал, сè уште рутинското мониторирање на крвниот притисок кај мајката е на горниот екстремитет, преку кој имаме само мал увид во состојбата на перфузија на утерусот. За состојбата на утериниот проток и перфузија може да добиеме повеќе информации преку притисокот во а. иііаса, односно преку мерење на крвен притисок на долниот екстремитет. Уште во 1974 година, Ekcstein и Marx,⁷⁶ покажале дека во супинација, брахијалната хипотензија се јавува кај 18%, додека феморалната дури кај 60% од трудниците со ЕА.

Супинација. Интервилозниот крвен проток значително се намалува дури за 20% до 30% во лежечка позиција на грб.⁷⁷ Покрај тоа, се зголемува и резистенцијата во умбиликалните крвни садови и се зголемува систолно/дијастолниот однос на крвниот притисок во а. uterina. Клинички значајно е дека овие промени во протоците може да се јават уште пред да има симптоми за хипотензија кај мајката. Сумираниот ефект на позицијата на супинација во тек на породувањето кај здрава трудница е зголемена резистенција во а. uterina, намален интервилозен крвен проток и зголемена резистенција во а. umbilicalis. Аортокавалната компресија и намалениот поврат на крв во десното срце, се превенира со лесна лева латерална позиција и лев диспласман на утерусот, со што се намалува притисокот врз v. cava superior.

4.4. Превенција на хипотензија со вазопресори

Ephedrine и *Phenylephrine* во превенција и третман на хипотензија. Доколку, и покрај прехидрирањето на трудницата, по започнување на ЕА настапи хипотензија, прв чекор е администрација на вазопресори. Најчесто користен лек е *ephedrine* кој е симпатомиметик со индиректно стимулативно дејство на α и β адренергичните рецептори. Селективните α адренергични симпатомиметици, како *phenylephrine* предизвикуваат вазоконстрикција без зголемување на срцевата фреквенција,⁷⁸ што е од големо значење особено кај трудници со срцеви болести.

Ефектите на вазопресорите се анализирани во многу клинички студии и евидентно е дека ниту еден од нив не предизвикува значајни промени во резистенцијата во умбиликалните крвни садови, и покрај зголемувањето на резистенцијата во утерините артерии. Фетус кој нема долготрајно интраутерино страдање, овие промени во протоците ги толерира без сигнификантно намалување на умбиликалната рН или Аргар скорот. Во услови на страдање на фетусот, особено кај РИН (Pregnancy Induced Hypertension), каде вредностите на интервилозниот крвен проток се гранични, се препорачува администрација на мали или дилуирани дози на *ephedrine*.⁷⁹

4.5. Неврооксијални блокови и утроплацентарна циркулација

Од сето претходно изнесено, може да се донесат кратки заклучоци во поглед на поврзаноста на ЕА и утероплацентарната циркулација. Податоците од клиничките студии за анализа на протоците во тек на породување, било со радионуклеотидни методи или доплер техники, покажуваат дека ЕА за спонтано породување доведува до намалување на отпорот во утероплацентарната циркулација и зголемување на интервилозниот крвен проток.

Во состојби на РИН кога фетусот има мали кислородни резерви и кога интервилозниот крвен проток е значително редуциран, епидуралната аналгезија има голем позитивен ефект преку намалување на отпорот во утерините артерии и подобрување на интервилозната перфузија. Доколку сме во состојба да го одржуваме перфузискиот притисок на мајката во стабилни граници (без сигнификантна хипотензија), ваквиот фетус кој има хроничен дистрес стимулус, може да има само бенефит од ЕА.

Кај здрави трудници, ЕА за спонтано породување или спинална анестезија за Sectio Caesarea, нема влијание на утерините и фетоплацентарните протоци доколку

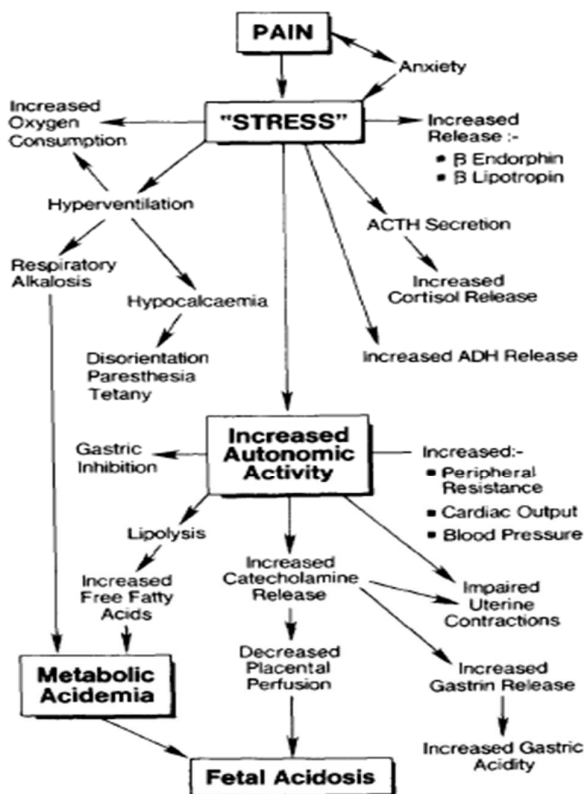
се избегне значајна хипотензија. Дали интравенското прехидрирање со течности има влијание на хемодинамската стабилност сè уште е тема на дискусија и понатамошни истражувања. Сепак, може да се прифати ставот дека мала доза на парентерални течности (20 ml/kg) дадени пред спиналната анестезија, придонесува за подобра кардициркулаторна стабилност на мајката во тек на SC.

Употребата на вазопресори во третман на хипотензијата, понекогаш е неопходна и преферирани модели за нивна употреба се континуираните инфузии. Во последно време, сè повеќе студии истражуваат можности за поголема хемодинамска стабилност на мајката, особено при SC преку користење low-dose single shot спинална анестезија, позиционирање на пациентката во Trendelenburg позиција или користење на комбинирани техники CSE.

5. ЕНДОКРИНИ ПРОМЕНИ ВО ТЕК НА БРЕМЕНОСТ

5.1. Стрес одговор во тек на породување

Тешко е да се дефинира уделот на болката во тек на породување во севкупниот стрес одговор на мајката.⁸¹ Во термин за породување, сите физиолошки промени кај мајката се во насока на подготовка за раѓање, се зголемува cardiac output, се зголемува кислородната побарувачка и потрошувачка како и целокупниот метаболизам.⁸²



Слика 12. Физиолошки одговор на стрес во првото родилно време. Преземено од Peter Brownridge „The nature and consequences of childbirth pain“

Доколку компензаторните механизми се загрозени од некоја веќе постоечка болест, можеме да очекуваме влошување на состојбата и на мајката и на фетусот. Особено во вакви случаи, избегнувањето на дополнителните фактори како на пример болката, имаат удел во механизмите на стрес и метаболните промени и се од големо значење за успешен исход на раѓањето.

Стрес одговорот кај мајката е поврзан со физиолошките реакции на болка и физичкиот напор во процесот на породувањето, кои доведуваат до значителни физиолошки промени.⁸⁴ Болката се јавува како резултат на контракциите на утерусот, дистензијата на родилниот канал и притисокот на вулвата и перинеумот. Во првата фаза на породувањето, болката е висцерална, додека со напредување на породувањето, веќе во втората фаза болката е соматска.

Ноцицептивниот стимулус по пат на трансдукција, трансмисија, модулација и дисперзија низ централниот нервен систем,⁸³ провоцира одговор во кој се вклучени низа невроендикрини механизми преку зголемување на концентрацијата на т.н. стрес хормони, пропратени со вазоконстрикција и инхибиција на реналната и гастричната функција. Улогата на аналгезијата во тек на породувањето е всушност елиминирање на негативниот удел на болката во невроендокриниот одговор на стрес кај мајката.

Прогресивниот пораст на cardiac output во тек на породувањето, се јавува како резултат на болката, симпатичката активност и дополнителното количество на крв од околу 250 до 350 ml, кое во тек на контракцијата се прераспределува од плацентата во циркулацијата на мајката. Крајните ефекти се зголемен систолен и дијастолен крвен притисок и сигнификантно зголемување на срцевата работа, кое кај здрава трудница е лесно толерабилно, но кај пациентки со срцеви заболувања, анемија или РИН може да има негативни реперкусии. Ефективното обезболување доведува до намалување на тахикардијата и срцевата работа. Епидуралната аналгезија преку блокирање на ноцицептивните стимулуси, значително ја намалува симпатичката активност индуцирана од болката и е адекватен третман за пациентки со веќе компромитиран кардиоциркулаторен систем. Хипотензијата која се јавува при ЕА може да носи одредени ризици кај трудници со хипертрофна кардиомиопатија, пулмонална хипертензија или Eisenmenger Sy., односно состојби со редуциран пулмонален проток каде што циркулаторниот систем е изразено сензитивен на промени. Во вакви случаи, ЕА може да доведе до кардиоциркулаторен колапс како резултат на хипотензијата. Сакајќи да се постигне позитивен ефект во однос на намалување на стрес одговорот, мора да се внимава на потенцијалните опасности кои можат да ја влошат основната патолошка состојба, а со тоа и безбедноста на мајката и плодот.

5.2. Ендокрин одговор на стрес во тек на бременост

Породувањето индуцира невроендокрин и метаболен одговор многу сличен на хируршка траума преку зголемување на нивото на катехоламини,⁸⁵ кортизол и адренортикотропен хормон (АСТН),⁸⁶ corticotropin realizing factor (CRF) и β ендорфини.⁸⁷ Во анимални студии на бремени мајмуни, акутниот стрес ја намалува утероплацентарната перфузија, што води кон фетална хипоксија, брадикардија и хипотензија.⁸² Стимулацијата на хипоталамус и егзацербација на акутниот стрес го модифицира метаболниот одговор кој е изразен преку зголемен катаболизам и зголемување на плазматското ниво на гликозата, слободните масни киселини, лактатите и кетоните, како и со негативен азотен баланс.^{88, 89} Степенот и интензитетот на овие промени е поврзан со времетраењето на породувањето и со ноцицептивните стимулуси, така што биохемиските промени во крвта може да траат со денови. Кај здрава мајка со некомплицирано породување, овие промени предизвикуваат лесен стрес одговор од кој заздравувањето е брзо.

Стресогените стимулуси во тек на породувањето иницираат хромонски одговор преку оската хипоталамус – хипофиза, за што сè уште се водат полемики колку е од корист или од штета. Ослободувањето кортизол и катехоламини предизвикува хипергликемија со липолиза и резистенција на инсулин. Плазма кортизолот постигнува максимално ниво во периодот на раѓањето и директно е поврзан со интензитетот на болката. Системската или епидуралната аналгезија во тек на породувањето го намалуваат нивото на кортизол во плазма. Првите 24 часа по породувањето има рапиден пад на кортизолот и враќање нормални вредности. Нивото на АСТН во плазма го има речиси истиот тренд како и кортизолот.

5.3. Ендогени опиоиди

Иако многу одамна се познати опијатните алкалоиди, нивната поврзаност со стресот сè уште останува енигма. Со откривањето на ендогените опиоиди, потврдена е меѓусебната поврзаност, но, сепак, дефинитивниот одговор на нивната улога во стресот е сè уште непозната.⁹⁰ До денес, откриени се повеќе опиоидни пептиди кои се ослободуваат заедно со АСТН. Од предниот резен на хипофизата се ослободува проопиомеланокортин, од кој се одвојува β - липотрофин (β -LPH) и се дели на γ -LPH и β -ендорфин. Во многу студии е докажано дека во состојба на стрес, заедно со АСТН се лачат и овие пептиди. Со современите биохемиски и хроматографски анализи лесно можат да се одредат стрес хормоните, но не и апсолутните вредности на β -ендорфините кои многу тешко се одредуваат заради вкрстената реактивност со β -LPH.

Интравентрикуларниот β -ендорфин е потентен аналгетик. Но, во студии во кои β -ендорфинот е даван интравенски, докажано е дека не може да дојде до експресија на неговата аналгетска активност заради големата молекулска маса која го оневозможува преминот во централниот нервен систем. Но, даден интратекално кај акушерски пациентки, доведува до долготрајна аналгезија.

Во услови на стрес, се активира уште една важна невроендокрина оска, а тоа е симпатоадреномедуларниот систем од кој се ослободуваат енкефалини, главно, одвоени од проенкефалинот А. Терминот енкефалини опфаќа неколку пентапептиди: метионин, енкефалин, леуцин енкефалин и динорфин кои се нестабилни заради брзата ензимска хидролиза од страна на специфични енкефалински ензими. β -Ендорфинот е, исто така, осетлив на овие ензими, но е многу постабилен од енкефалините. Функцијата на енкефалините е поврзана со нивната распространетост во дорзалните рогови на 'рбетниот мозок, преку кои се пренесува ноцицептивниот импулс, каде се врзуваат за специфичен рецептор инволвиран во инхибиција на трансмисијата на импулсот.

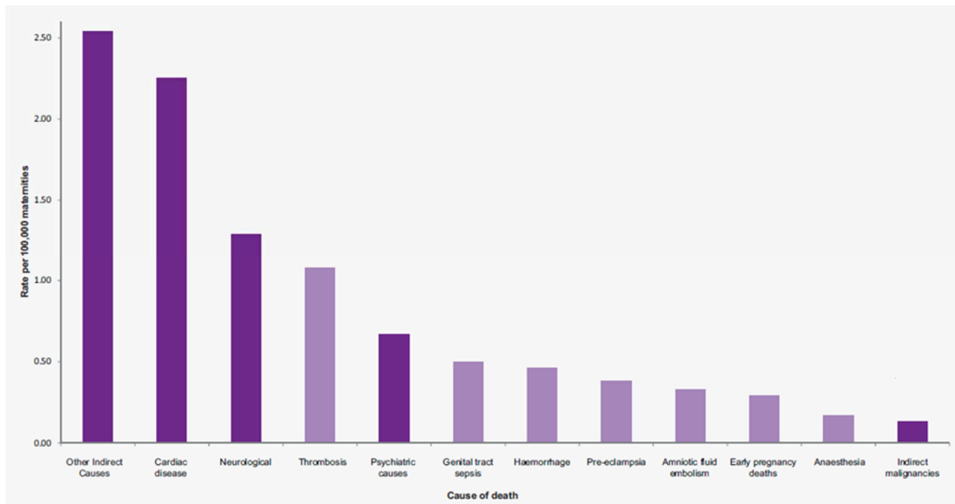
Во насока на размислување за безбедноста и благосостојбата на мајката и на новороденото, употребата на ЕА досега се покажа како исклучително позитивна медицинска интервенција во тек на породувањето. Грижата за два здрави животи наметнува потреба од екстремно внимателно инволвирање во природните текови како што е породувањето.

6. СМРТНОСТ ВО ТЕК НА ПОРОДУВАЊЕ И ЕА

Безбедноста на мајката како апсолутен приоритет за време или по бременоста е основен мотив за изготвување детална анализа и извештаи во кои се опфатени причините за морбидитет и морталитет. Во тој поглед, Обединетото Кралство на секои 3 години издава извештај во рамки на програмата за доверливи пребарувања на смртните случаи кај мајките (MBRRACE – Mothers and Babies: reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries across the UK).

Во декември 2014 година, беше објавен последниот извештај⁸⁰ на асоцијацијата на акушерски анестезиолози од Велика Британија за периодот од 2009 до 2012 година, под наслов „Saving Lives, Improving Mothers' Care. Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland. Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-2012“. Во деталната анализа на овој

извештај, на прво место како причина за смрт се кардиолошките заболувања кај трудниците. Овој тренд во последната деценија се должи на севкупното подобрување на медицинската грижа за срцевите болни и сè поголем број трудници со кардиолошки заболувања кои се охрабруваат да станат мајки. Анестезијата како директна причина за смрт е на претпоследното место, пред малигните заболувања.



Слика 13. Maternal mortality by cause 2009–12

Во периодот од 2009 до 2012 година, имало два смртни случаи поврзани со неврооксијални блокови, по акцидентална пункција на дура со епидурална игла. Во едниот случај бил применет prophylactic epidural blood patch – РЕВР, а другиот случај бил третиран конзервативно. И двете породени мајки имале искуство со главоболка во тек на неколку недели по породувањето, но немало ниту следење од болницата каде се породиле, ниту упатување од матичен лекар, сè до моментот кога состојбата станала ургентна. Потврдените причини за смрт биле субдурален хематом во едниот и церебрална венска тромбоза во другиот случај.

Ваквите случаи нè потсетуваат на сериозноста и на неопходноста на, пред сè, доброто познавање на техниките кои ги изведуваме и нивните можни компликации, како и постојаното следење и навремено третирање на сите состојби кои можат да го загорзат животот на мајката како исклучително фрагилна категорија на пациенти. Во таа насока се и извештаите кои се подготвуваат за морбидитеот и морталитетот во тек и непосредно по бременоста и породувањето, а наша должност е да бидеме постојано во тек со нив.

МОТИВ

Породилната болка и нејзината индивидуална перцепција како специфичен тип на болка искуствена само за женската популација, варира во голем дијапазон. Тоа е т.н. „позитивна болка“ во исчекување на нов живот, ритмична и со силен интензитет. Доживувањето и експресијата на оваа болка е исклучиво индивидуално „право“ на трудницата и зависи од многу фактори како етнички, социолошки, културални, верски, чувството на страв од болка, малпозиција на плодот, степенот на информираност, психолошката структура итн. Но, и покрај разликите во перцепција на породилната болка, најголем број од трудниците во Македонија побаруваат некаков начин на обезболување.

Во последниве десетина години во Македонија, епидуралната аналгезија се потврди како ефикасен метод кој се користи речиси во секоја добро екипирана и опремена болница. Најчесто се користи континуираниот начин на обезболување. Но, пациент-контролираната епидурална аналгезија (PCEA) сè уште не е прифатена како актуелна акушерска аналгезија и во Македонија нема објавени резултати и за употребата на PCEA или компарација на овој модел со некои од останатите модели на аналгезија во тек на породувањето. Во болницата каде се одвиваше нашето испитување, веќе три години се користеше како рутински метод од што произлезе идејата за изработка на студијата.

Главниот интерес беше да видиме дали трудниците вклучени во испитувањето ќе ги почувствуваат предностите од PCEA како подобра контрола на породилната болка, помал моторен блок и поголема сатисфакција. Од друга страна, очекуваните предности во мобилноста на трудницата може да бидат основа за воведување други посовремени методи како комбинираната спинална епидурална аналгезија продолжена со PCEA, позната како „walking epidurals“, или компјутерски-интегрираните системи на интермитентна аналгезија. Другите очекувани предности како намален број на инструментални породувања, намалено ниво на серумските вредности на стрес хормоните, може да бидат уште една мотивација за рутинско користење на PCEA.

ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

1. Да се утврди дали постои разлика во индивидуалната перцепција на породилната болка изразена преку Визуелната аналогна скала (VAS), помеѓу пациент-контролираната и континуираната епидурална аналгезија;
2. Да се утврди како овие два модели на епидурална аналгезија влијаат на распределување на локалниот анестетик во епидуралниот простор, изразено преку одредување на сензорниот блок, степенот на моторен блок и мобилност на мајката во тек на аналгезијата;
3. Да се утврди дали пациент-контролираната епидурална аналгезија во тек на породувањето ќе доведе до намалена потрошувачка на локален анестетик (bupivacaine), изразена во mg/h, споредена со континуираната епидурална аналгезија;
4. Да се евалуира сатисфакцијата на мајката од типот на обезболување;
5. Да се утврди како различните модели на епидурална аналгезија влијаат на серумското ниво на кортизол кај мајката и новороденото, 15 минути по породувањето.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Испитувањето се спроведе во приватната општа болница Ремедика – Скопје, во период од јуни 2013 до јуни 2014 година, и претставува проспективна контролирана пресечна студија.

1. МАТЕРИЈАЛ

Во нашата студија беа вклучени 120 трудници во термин за породување на возраст од 20 до 40 години, со започнато прво родилно време.

1.1. Критериуми за вклучување

- Трудници на возраст од 20 до 40 години со започнато прво родилно време;
- Уреден кардиотокографски наод при прием во болницата;
- ASA I – здрава трудница според класификацијата на American Society of Anesthesiologist одобрена од ASA House of Delegates на 15 октомври 2014 година;
- Единечна бременост;
- Гестациска старост ≥ 36 недели;
- Главична презентација на плодот;
- Некомплицирана бременост;
- Цервикална дилатација од 2 до 5 cm.

Табела. 3. ASA систем на класификација

ASA класификација	Дефиниција
ASA I	Нормален здрав пациент
ASA II	Пациент со лесна системска болест
ASA III	Пациент со потешка системска болест
ASA IV	Пациент со тешка системска болест која може да биде животна загрозувачка
ASA V	Пациент на одумирање за кој не се очекува да преживее без операција
ASA VI	Дефинитивна мозочна смрт – потенцијален кадавер

*Додавката of „E“ подразбира итност „Emergency surgery“ и може да се додаде на секоја ASA класификација

1.2. Критериуми за исклучување

- Системска болест (дијабет, хипертензија, гестоза, прееклампсија, невролошки болести);
- Дилатација на цервикс од $\geq 6\text{cm}$;
- Хронична употреба на аналгетици;
- Коагулопатија или докажана хематолошка болест;
- Број на тромбоцити $\leq 90 \times 10^9$;
- Трудници кои во последните 12 часа пред невроксијалниот блок примиле нискомолекуларен хепарин;
- Системски аналгетици дадени во претходните 3 часа пред невроксијалниот блок;
- Диспропорција на плодот со карличните мерки на мајката;
- Инфект на местото на пункција.

1.3. Одобрувања и согласности

Студијата има одобрување од етичкиот одбор на приватната општа болница Ремедика и одобрување од етичкиот одбор на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. Сите трудници вклучени во испитувањето имаа потпишана писмена информирана согласност за влез во студијата (прилог 1) и потпишана согласност за анестезија.

Трудниците како посебна психолошка и фрагилна категорија на пациенти, кои не се во состојба да донесуваат одлуки во моментот на интензивни породилни болки, а во исчекување на нов живот, беа претходно информирани за можните начини на обезболување во тек на породувањето. Процесот на информирање за епидурална аналгезија и потенцијално учество во студијата, започнуваше уште во третиот триместар на бременоста, односно на редовните кардиотокографски прегледи во последните гестациски седмици. На секоја трудница заинтересирана за епидурално обезболување, ѝ беше давана пишана информација на леток за концептот на пациент-контролирана аналгезија, а воедно и вербално ѝ беше објаснуван од страна на анестезиолог.

1.4. Испитувани групи

Клиничкиот материјал на оваа студија се состоеше од 120 испитаници поделени во две групи:

Група 1: континуирана епидурална аналгезија - СЕА група. Во првата група беа вклучени 62 трудници кои го одбраа методот на обезболување со континуирана епидурална инфузија, кој рутински се користи во болницата изминатите 8 години.

Група 2: пациент-контролирана епидурална аналгезија - РСЕА група. Во втората група беа вклучени 58 трудници кои самостојано го одбраа моделот на аналгезија со самоконтрола, кој почна да се користи во болницата пред 3 години.

2. МЕТОД

2.1. Акушерски преглед и анамнеза

Пред започнување со анестезиолошките тестови и процедури, кај секоја трудница во приемната амбуланта беше правен акушерски преглед и анамнеза (гинеколог – акушер), како и кардиотокографски запис од најмалку 15 минути. Акушерката ги правеше основните мерења на карлицата, телесната тежина и телесната висина.

Сите трудници кои ги исполнуваа критериумите за учество во студијата и имаа потпишан документ за информирана согласност, пополнуваа анестезиолошки прашалник во кој беа вклучени демографски податоци, анамнеза за алергии на лекови и храна, претходни анестезии и постоење компликации од нив, анамнестички податоци по системи, фармаколошка анамнеза и користени лекови до приемот во болница, фамилијарна анамнеза за болести од интерес, како и акушерска анамнеза и историја.

2.2. Физикален преглед и антропометриски мерења

Физикален преглед по системи беше изведен кај сите трудници вклучени во студијата. Притоа, беа мерени и забележувани следниве параметри:

1. *Крвен притисок:* неинвазивно мерење на систолен и дијастолен притисок (mmHg) на десната рака (секоја трудница има венска линија на левата рака), изведено во полулежечка положба. Добиените вредности за крвен притисок се сметаа за базални вредности според кои се одредуваа отстапувањата во тек на аналгезијата.

2. *Пулс*: мерење на минутната срцева фреквенција (удари/минута). Добиените вредности на физиолошка тахикардија до 100 удари во минута не се сметаа за абнормални.

3. Мерење на телесна тежина (kg) и висина (cm) со цел одредување на *телесниот масен индекс – ТМИ* (BMI, body mass index kg/m²), одредуван според следнава формула:

$$\text{ТМИ} = \text{тежина (kg)} / \text{висина (m}^2\text{)}$$

4. *Mallampati скор* претставува визуелна проценка на соодносот на мекото непце, увулата и јазикот, кој во анестезиологијата се користи како предиктивен параметар на можноста за интубација во услови на ургентни состојби на пациентите.

5. *Интензитет на болка* во периодот на врв на контракцијата. Ние во нашето испитување ја користевме VAS скалата прикажана на слика 14 (Визуелна аналогна скала на болка - 100 милиметарска скала обележана од 0 до 10, каде 0 = нема болка, а 10 = најсилна можна замислива болка). Бидејќи болката е исклучиво индивидуална перцепција и не постои апаратура и технологија за нејзино мерење, дизајнирани се скали за квантифицирање на степенот на болка. На тој начин, секоја трудница можеше да го одреди интензитетот на болка, и според индивидуалната перцепција да ја дефинира за неа „прифатливата“ болка во периодот на аналгезија.

6. *Лабораториски анализи на крв*. Кај сите трудници беше земена венска крв за основните хематолошки анализи (хемоглобин - Hb, хематокрит - Htc, еритроцити - Eг, леукоцити - Le, тромбоцити – Tr), електролити: натриум - Na, калиум – K и хлориди – Cl и гликемија. Се одредуваше и крвната група и Rh факторот и се правеше инфективен скрининг тест за Hbs, Hcv и за HIV.



Слика 14. Визуелна аналогна скала

2.3. Епидурална аналгезија

Поставувањето епидурален катетер и започнувањето со аналгезијата беше на барање на трудницата, во моментот кога таа одлучуваше дека болката е со интензитет кој ја нарушува нејзината удобност. Пред пласирањето на епидуралниот катетер, се забележуваа параметрите за интензитетот на болката на VAS скалата, крвниот притисок, пулсот, кислородната сатурација, цервикалната дилатација и окситоцинската стимулација. Сите трудници беа прехидрирани со 500 ml Ringer lactat.

2.3.1 Поставување епидурален катетер

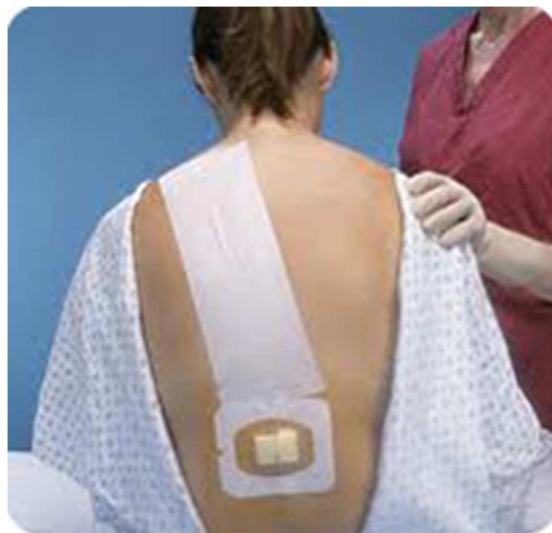
Кај сите испитаници епидуралниот катетер се пласираше во седечка положба во ниво на L2-3 или на L3-4 интервертебрален простор. По тактилна идентификација на еден од овие два простори се правеше дезинфекција на полето, еден простор над L2-3 и еден простор под L3-4 и избраното место се изолираше со стерилна прекривка со отвор (слика 15). Вообичаено, прифатен пристап за пласирање на епидуралниот катетер беше медијалниот пристап. За идентификација на епидуралниот простор се користеше техниката на загуба на резистенција со физиолошки раствор, со игла В. Braun Percan, Touhy bevel 18-g x 31/2. Постапката се и зведуваше само во период помеѓу две контракции. По добивање негативен притисок во епидуралниот простор, се вадеше мандренот и доколку не се добиеше ликвор (знак за перфорација на дура), се пласираше епидуралниот катетер (Perifix catheter 20-g x 1000 mm) во длабочина од 4 до 5 cm во епидурален простор. Тестирање на позицијата на катетерот се правеше со 3 ml, 2% ЛА lidocaine, 3 до 5 минути по негова



Слика 15. Поставување епидурален катетер

апликација преку епидуралниот катетер. За негативен тест (добра позиција на катетерот) се сметаше состојба на комплетна мобилност на долните екстремитети, односно според скалата на Bromage, скор 6. Во нашата студија ја користевме модифицираната скала на Bromage по Breen, во која моторниот блок е квантифициран од 1 до 6, каде 1 = комплетен блок (неможност на движење на стопала и на колена), 2 = речиси комплетен блок (пациентката ги движи само стопалата), 3 = делумен блок (свиткува, но не крева колена), 4 = свиткува и крева колена во кревет со слабост, 5 = свиткува и крева

колена без слабост и 6 = стои на нозе со делумно клекнување. Секоја трудница со степен на моторен блок 5 и 6 имаше можност да застане на нозе, да се движи околу кревет и да користи тоалет исклучиво во присуство на медицински персонал (анестезиолог, анестетичарка или акушерка). Доколку тестот со lidocaine покажеше комплетен моторен блок со неможност за движење на нозете (епидуралниот катетер ја перфорирал дурата и е пласиран интратекално), пациентката беше исклучена од истражувањето, а понатамошниот третман се спроведуваше според веќе дефиниран протокол на болницата. Откако тест дозата ќе се потврдеше како негативна, епидуралниот катетер се фиксираше на кожа со транспарентна лепенка (слика 16).



Слика 16. Фиксација на епидурален катетер на кожа

2.3.2. Епидурален раствор

Во нашето истражување, користевме епидурален раствор кој беше мешавина на ЛА bupivacaine во концентрација од 0,08% (0,8 mg/ml) и опијатен аналгетик fentanyl во концентрација од 0,0002% (2 µg/ml). Кај сите испитаници беше користен истиот раствор, и тоа за:

- Иницијална болус доза (loading dose) за исполнување на епидуралниот простор и постигнување почетна аналгезија;
- Доза за одржување на аналгезијата со инфузиска пумпа;
- Додавање мануелни болус дози на барање на трудницата кога аналгезијата не е задоволителна.

Концентрацијата на ЛА во растворот се менуваше доколку трудницата побара два мануелни болуси во тек на еден час како резултат на незадоволителна аналгезија. Во таков случај, концентрацијата на bupivacaine се зголемуваше од 0,08% на 0,1%, додека концентрацијата на fentanyl остануваше иста.

2.3.3. Започнување на епидуралната аналгезија

Сите трудници кај кои позицијата на епидуралниот катетер беше добра, продолжуваа со учество во студијата. Волуменот на иницијалниот болус од епи-

дуралниот раствор се одредуваше според телесната висина на трудницата и варираше од 9 до 12 ml (вредностите се зададени во постоечките листи за следење на акушерска аналгезија, прилог 2). Петнаесет минути по давање на болусот, се тестираше нивото на сензорниот блок со коцка мраз (се бараше загуба на чувството за ладен допир), се правеше проверка на моторниот блок и степенот на болка според VAS.

Предуслов за продолжување со учество во студијата, беше постоење симетричен блок од двете страни. Прифатлива разлика во нивото на блокот беше еден дерматом, а секоја трудница кај која имаше разлика во блокот поголема од еден дерматом, беше исклучена од студијата. По востановена билатерална симетрична аналгезија, секоја трудница го одбираше моделот на обезболување по сопствен избор. На тој начин, испитаниците во студијата беа поделени во двете веќе наведени групи, претставени на табела 4:

Табела 4. Испитувани групи според моделот на аналгезија

Група	Параметри на пумпата
Група 1 СЕА	10 ml/h
Група 2 РСЕА	Болус 5 ml Базална инфузија 0 ml Интервал 15 мин. Максимална доза за 4 h до 80 ml

2.3.4. Одржување на епидуралната аналгезија во тек на породувањето

Во двете групи се користеа исти инфузиски пумпи од типот В Braun Perfusor fm Type 871391, кои имаат можност за континуирана аналгезија со зададен волумен на испорака на лекот во тек на еден час, а воедно имаат опција за користење на пумпата за пациент-контролирана аналгезија. Имено, пумпата има дополнително копче кое на притисок се активира и го испорачува однапред зададениот волумен на раствор (слика 17).



Слика 17. Инфузиска пумпа користена во испитувањето (* РСЕА копче)

Група 1 СЕА

Во оваа група, инфузиската пумпа се програмираше со фиксна континуирана рата за испорака на епидуралниот раствор, изразена во ml/h. Тоа значеше дека по вклучување на пумпата, во тек на еден час се испорачуваше раствор во волумен од 10 ml во тек на секој час, сè до завршување на аналгезијата, односно спонтано породување или одлука за конверзија во царски рез.

Група 2 РСЕА

Инфузиската пумпа во групата 2 беше со зададени параметри за пациент-контролирана аналгезија. Трудниците во оваа група го користеа дополнителното копче на пумпата кое со притискање се активира и го испорачува лекот „on demand“ (на барање). Програмирањето на перфузиските пумпи за пациент-контролирана аналгезија, беше обврска на анестезиологот и сите параметри кај сите трудници беа исти:

1. *Базална инфузија* која означува дали во позадина континуирано се испорачува одредена количина на лек, а пациентот сам си додава болуси, или воопшто нема континуирана испорака на лек и аналгезијата е контролирана исклучиво од самоадминистрирани болуси од страна на пациентот. Во оваа студија немаше базална инфузија, односно на пумпата ѝ беше зададена вредност од 0 ml/h.
2. *Волумен на болусот* од лекот кој се испорачува со мануелно активирање на копчето од пумпата. Зададениот волумен во нашето истражување беше 5 ml.
3. *Временски лимитиран интервал помеѓу два болуса*. Ова е т.н. „lockout interval“ во кој пумпата е блокирана за испорака на лек (15 минути).
4. *Максимална доза* на испорачан лек за временски период од 4 часа (80 ml).

На секоја пумпа за пациент-контролирана аналгезија мораше да се дефинираат овие параметри. Кај сите трудници од РСЕА групата, параметрите беа исти и ги програмираше анестезиолог. Целта на овој модел на аналгезија е да се обезбеди безбеден волумен на испорачан лек во тек на еден час, кој, од една страна, треба да овозможи квалитетна аналгезија, но, од друга страна, да превенира појава на несакани ефекти од дадениот лек (голем моторен блок, чешање, гадење, повраќање, седација).

Трудниците од група 2 беа обучени за користење на РСЕА пумпата, односно да го притискаат копчето за испорака на болус, во услови кога болката се

интензивира $VAS \geq 4$) и кога ќе биде нарушена нивната удобност. Сите болуси во групата 2 (PCEA) беа испорачувани со иста брзина на пумпата од 200 ml/h.

2.3.5. Незадоволителна епидурална аналгезија во тек на породувањето

Во двете групи, доколку аналгезијата не ги задоволуваше потребите за обезболување на трудницата, се додаваа мануелни болуси од страна на член од истражувачкиот тим (анестезиолог или анестетичар), сè до постигнување добра аналгезија, односно $VAS \leq 2$. Волуменот на мануелниот болус беше секогаш ист и изнесуваше 5 ml од истиот епидурален раствор кој се користеше за одржување на аналгезијата. Секој мануелен болус даден од анестезиолог или анестетичар, беше забележуван во индивидуалните тест-листи (прилог 3).

2.3.6. Параметри кои беа следени во тек на аналгезијата

Кај секоја трудница вклучена во студијата во тек на целото породување и во тек на аналгезијата, на секој час беа следени и забележувани следниве параметри:

1. Степен на болка според VAS скалата;
2. Модифициран скор на Bromage по Vreem. Секоја трудница со скор од 5 и 6 имаше можност да се движи во присуство на медицински персонал. Воедно, се испитуваше можноста за парцијална флексија во колената (околу 45°). На тој начин се следеше мобилноста на трудниците;
3. Ниво на највисок сензорен блок, односно загуба на чувство за ладен допир кој се одредуваше со коцка мраз. Со цел систематско следење и споредување на нивото на сензорниот блок, торакалните дерматоми беа класифицирани во 5 групи:

1 = Th4 - Th6

2 = Th6 - Th8

3 = Th8 - Th10

4 = Th10 - Th12

5 = < Th12

4. Неинвазивен артериски притисок;
5. Срцева фреквенција;
6. Сатурација на крвта со кислород;
7. Скор на седација. Иако концентрацијата на опијатниот аналгетик во епидуралниот раствор е многу мала, со цел поголема безбедност на трудниците,

на секој час се проверуваше и се забележуваше степенот на седација според скалата:

- 0 = потполно будна;
- 1 = лесно одговара на вербален стимул;
- 2 = повремено поспана, лесно се буди;
- 3 = тешко одржува будна состојба, но се буди на вербален стимул;
- 4 = сомнолетна, тешко се буди на вербална дразба.

8. Појава на несакани ефекти. Несаканите ефекти кои не ја загрозуваа состојбата на трудницата и на плодот, а се решаваа само со регуларен третман пропишан со протоколот, беа класифицирани во групата на несериозни несакани ефекти (хипотензија, пруритус, поспаност, гадење и повраќање). Сериозни несакани ефекти беа дефинирани оние, кои бараа пролонгиран престој во болница, дополнителни процедури и медицински третман според протоколите во болницата (пункција на дура со Touhu игла и главоболка).

Известување за несаканите ефекти:

- Идентификацијата на појава на несакани ефекти беше одговорност на активниот истражувач (анестезиолог);
- Се запишуваше идентификацискиот број на пациентката;
- Дата и време на почеток на појава на симптомите;
- Моментален физикален статус на пациентката;
- Дали неговата појава е причина за прекин на учеството во студијата;
- Класификација на несаканиот ефект;
- Инструкции за начин и времетраење на следењето (според протоколот).

Третман на несаканите ефекти:

- Хипотензијата како најчест несакан ефект од епидуралната аналгезија, беше дефинирана како пад на систолниот крвен притисок $\geq 20\%$ од базалните вредности, и се третираше со титрирање на ephedrine до нормализирање на вредностите;
- Чешање како несакан ефект, се третираше со 4 mg дексаметазон iv;
- Според протоколот на студијата, ако скорот на седација е ≥ 3 , се даваше кислород на маска 6 L/min, naloxone 100 mcg i.v., со титрирање до 400 mcg до постигнување буден ефект;
- Гадење и повраќање беа третирани со ondansetron 4mg iv.

9. Број на мануелни болуси во тек на еден час;

10. Дилатација на цервикс;

11. Окситоцинска стимулација.

2.3.7. Завршување на епидуралната аналгезија

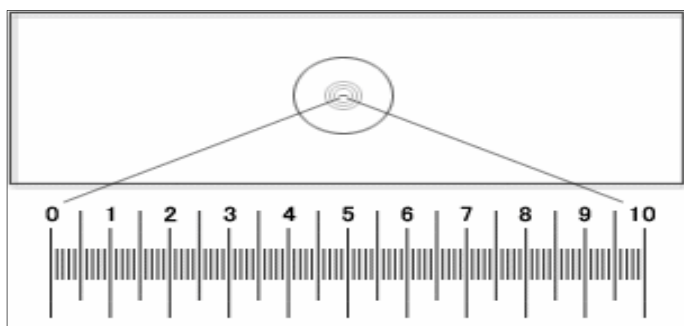
Во зависност од начинот на завршувањето на породувањето (спонтано или со Sectio Caesarea), се следеше соодветниот протокол:

1. Спонтано породување – по пресекување на папочната врвка, пумпата за епидурална аналгезија се исклучуваше, се забележуваше вкупниот волумен на потрошен раствор и времетраење на аналгезијата. Примероци од 1 ml венска крв од мајката и 1 ml крв од папочната врвка се земаа во првите 15 минути по раѓањето на новороденото во серумски епрувети. По центрифугирање и одвојување на серумот, биохемиската анализа за серумското ниво на кортизол се правеше со Immunoessay system, Siemens Immulite 1000. Потоа се забележуваа неонаталните параметри (Apgar score, pH на крвта од папочна врвка, родилна тежина и родилна должина на новороденото).

2. Sectio Caesarea – пумпата за епидурална аналгезија се исклучуваше во моментот на одлука за конверзија на спонтаното породување во Sectio Caesarea. Во индивидуалните тест-листи се забележуваа времетраењето на ЕА од почеток до одлука за Sectio Caesarea и вкупниот волумен на епидурален раствор потрошен до моментот на исклучување на пумпата. Епидуралната анестезија се постигнуваше со раствор кој содржи 5 mg/ml (0,5%) bupivacaine и 5 µg/ml (0,0005%) fentanyl. Овој волумен на раствор не влегуваше во крајното пресметување на потрошениот ЛА. Останатите постапки во однос на новороденото и неговите параметри, како и примероците за крвна анализа на кортизол, беа исти како и при спонтано породување.

2.3.8. Сатисфакција на мајката од аналгезијата

Со оглед на фактот дека епидуралната аналгезија се изведува исклучиво на барање на трудницата, важен параметар за успешност на процедурата беше индивидуалното чувство на задоволство од обезболувањето. За потребите на студијата беше изработена скала на сатисфакција од аналгезијата (слика 18), која породените мајки ја пополнуваа пред напуштање на родилната сала или одделот за постанестетичка грижа за трудниците породени со Sectio Caesarea.



0 – 20 mm = крајно незадоволна
20 – 40 mm = незадоволна
40 – 60 mm = делумно задоволна
60 – 80 mm = задоволна
80 – 100 mm = многу задоволна

Слика 18. Скала на сатисфакција

2.3.9. Прекин на учество во студијата

Критериуми за прекин на учество во студијата беа:

- Раѓање кое се завршуваше во рамки на 90 минути од пласирање на епидуралниот катетер. Времетраење на ЕА помалку од 90 минути, го дефиниравме како многу краток период кој би имал минимално влијание врз вкупната администрирана доза, параметар кој беше еден од нашите крајни испитувани исходи.
- Породување кое траеше подолго од 24 часа. Овие трудници беа исклучувани од понатамошна анализа, заради добивање резултати кои значително ќе отстапуваат од просечното времетраење на ЕА и со тоа не би влегувале во нормалната дистрибуција при статистичката анализа.
- Пункција на дура во тек на пласирање на епидуралната игла.
- Изразени несакани ефекти од локалниот анестетик и опијатот, кои и покрај третманот, ја нарушуваа удобноста на трудницата (потреба од прекин на ЕА). Прекинот на ЕА беше исклучиво на барање на трудницата.
- Следејќи ги принципите на добра клиничка практика, со потпишување на ИС, учесничките имаа право да го прекинат учеството во студијата во која било фаза, на сопствено барање.

Во постпарталниот период, сè до отпуштање од болница, породените мајки беа следени за евентуална појава на постспинална главоболка, чиј третман се спроведуваше според протоколот на болницата.

Со цел да се обезбеди систематско следење на добиените параметри во тек на испитувањето, беа изработени следните обрасци кои се дадени во прилог:

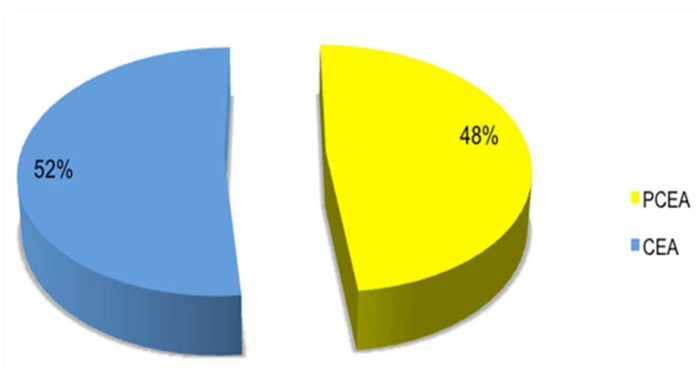
- Документ за информирана согласност (прилог 1);
- Анестезиолошка листа за трудници со епидурална аналгезија (прилог 2);
- Индивидуална тест-листа за секоја трудница (прилог 3);
- Распоред на посети и на прегледи во тек на аналгезијата и породувањето (прилог 4).

РЕЗУЛТАТИ

1. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ВКУПНИОТ БРОЈ ИСПИТАНИЦИ

Во студијата беа вклучени и статистички анализирани 120 здрави трудници примени во приватната општа болница Ремедика за спонтано породување, кои побаруваа епидурално обезболување. Сите испитаници ги исполнуваа критериумите за вклучување во студијата. По потпишување на документот за информирана согласност кај сите трудници беше поставуван епидурален катетер и давана иницијалната доза за постигнување на аналгезијата, приспособена според телесната висина на трудницата. Потоа трудниците беа поделени во две групи (слика 19):

- Континуирана епидурална аналгезија (Continuous Epidural analgesia–CEA). Оваа група ја чинат 62 трудници (51,7%) кај кои беше применет моделот на обезболување со континуирана инфузија на анестетички раствор;
- Пациент-контролирана епидурална аналгезија (Patient-Controlled Epidural Analgesia PCEA). Во оваа група беа вклучени 58 трудници (48,3%), обезболувани со моделот на контролирана аналгезија од страна на самата трудница.



Слика 19. Графички приказ на процентуална застапеност на моделите на аналгезија применети во студијата

1.1. Демографски и останати карактеристики на вкупниот број испитаници

Испитаниците беа на возраст од 21 до 40 години ($30,44 \pm 4,10$ години), доминантно од македонска националност и со високо образование (табела 5).

Просечниот индекс на телесна маса (BMI) беше лесно над нормалата ($27,02 \pm 3,10$ kg/m²) со минимална и максимална вредност што се движеа од 22 до 35,1 kg/m² (табела 5).

Со цел да се предвиди можноста за ендотрахеална интубација во услови на итна потреба од општа анестезија, кај сите трудници се испитуваше Malampati скор, рангиран од 1 до 4 и флексија на вратот. Резултатите покажаа дека испитаниците речиси подеднакво беа распределени во скор 1 (45/37,5%) и скор 2 (65/54,2%), додека само 10 испитаници припаѓаа на скор 3 (8,3%) (табела 5).

Табела 5. Демографски и останати карактеристики на целата група испитаници

Параметар	n=120
Возраст (години)	30,44 ± 4,10
Националност (n/%)	
Македонско	100/83,3%
Албанско	13/10,8%
Друго	1/0,8%
Образование (n/%)	
Високо	86/71,7%
Средно	33/27,5%
Основно	1/0,8%
ТМИ (kg/m²)	27.02±3.10
Malampati (n/%)	
1	45/37,5%
2	65/54,2%
3	10/8,3%

ТМИ – телесен масен индекс

1.2. Акушерски карактеристики на вкупниот број испитаници

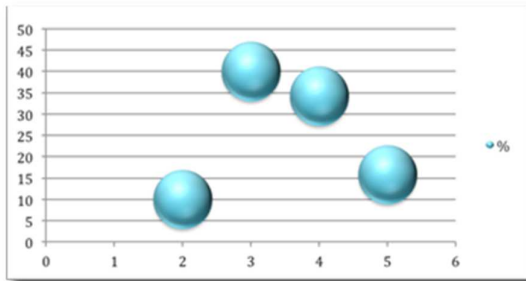
Средната гестациска старост беше 39 недели (36-40 недела), а кај испитаниците бројот на породувања беше во просек од 1,33 ± 0,55, односно кај 86 испитаници (71,7%) ова беше прво породување, кај 29 (24,2%) второ породување, а кај 5 (4,2%) испитаници беше трето породување (табела 6).

Дилатацијата на цервикс најчесто беше 3 и 4 cm (слика 20), во просек над 3 cm (3,56 ± 0,87) (табела 6).

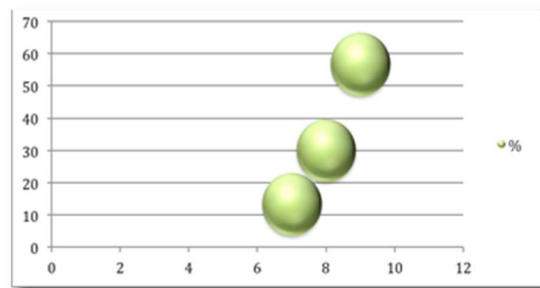
Табела 6. Акушерски карактеристики на целата група испитаници.

Параметар	n=120
Гестациска старост (недели)	39,03 ± 1,00
Број на породувања	1,33 ± 0,55
Дилатација на цервикс (cm)	3,56 ± 0,87
Bishop score	8,46 ± 0,71%
Скор 7 (n/%)	16/13,31%
Скор 8 (n/%)	36/30,0%
Скор 9 (n/%)	68/56,7%

Во однос, пак, на Bishop скорот, кој се движеше од 7 до 9, односно во просек од 8,43 ± 0,72 (табела 6), најчесто пациентите беа со скор 9 (56,7%), поретко со скор 8 (30,0%), а најретко со скор 7 (13,31%) (слика 21).



Слика 20. Процентуална застапеност на дилатацијата на цервикс



Слика 21. Процентуална застапеност на Bishop score

На табела 7, претставено е нивото на лумбална пункција, при што L2/L3 беше применето кај 73 (60,8%) од испитаниците, а L3/L4 кај 47 (39,2%) од испитаниците. Кај сите испитаници, епидуралниот катетер беше воведуван 4 – 5 cm во епидурален простор, со цел врвот на катетерот да биде кај сите во исто ниво.

Табела 7. Ниво на лумбална пункција

Ниво на пункција	n	%
L2/L3	73	60,8%
L3/L4	47	39,2%

L - лумбален прешлен

1.3. Хемодинамски и лабораториски вредности кај вкупниот број испитаници

Проценката на хемодинамските параметри кај сите трудници во нултото време пред почетокот на анестезија покажа уредни вредности на систолниот и на дијастолниот крвен притисок, уредна кислородна сатурација и лесно забрзана срцева акција (табела 8).

Лабораториските анализи покажаа уредни вредности на испитуваните параметри во крвта (табела 8), а сите испитанички беа HIV негативни и негативни за хепатит С, додека само една испитаничка беше позитивна за хепатит В.

Во однос на крвните групи, доминираа испитаниците со крвна група А (74/61,7%), додека застапеноста на останатите крвни групи беше помала: крвна група О со 20 испитаници или 16,7%, крвна група В со 14 испитаници или 11,7% и крвна група АВ со 12 испитаници или 10,0%. Rh-позитивен фактор имаа 108 испитаници (90%), додека Rh-негативен имаа 12 испитаници (10%).

Табела 8. Хемодинамиски и лабораториски карактеристики на целата група испитаници

Параметар	n=120
КПс (mmHg)	123,18 ± 8,53
КПд (mmHg)	73,61 ± 7,99
Пулс (удари/минута)	88,29 ± 1 0,05
SaO ₂ (%)	98,68 ± 1,13
Hb (g/L)	114,98 ± 11,98
Htc	33,42 ± 3,22
Er (X10 ¹² /L)	3,97 ± 0,32
Leu (X10 ⁹ /L)	11,20 ± 2,68
Tr (X10 ⁹ /L)	209,69 ± 47,19
Na (mmol/L)	140,84 ± 1,16
K (mmol/L)	4,03 ± 0,24
Cl (mmol/L)	106,57 ± 1,31

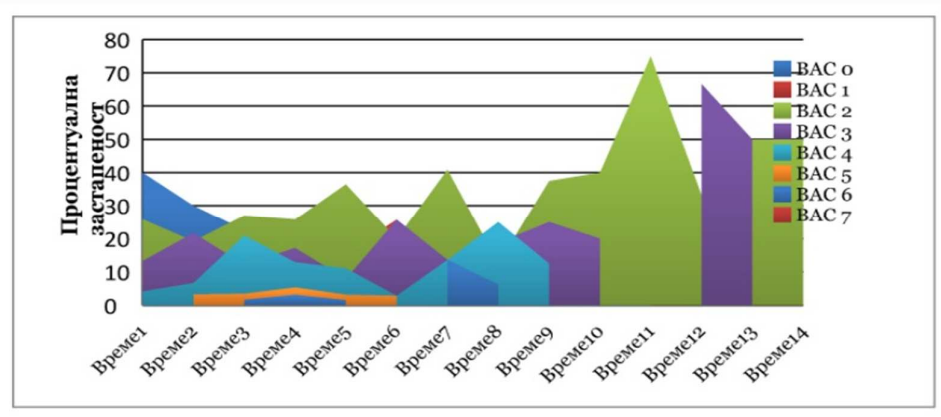
КПс=систолен крвен притисок; КПд=дијастолен крвен притисок; SaO₂ = сатурација на крвта со кислород

1.4. Вредности на VAS кај вкупниот број испитаници

Индивидуалната перцепција на болка кај двете групи испитаници (трудници со СЕА и РСЕА), рангирана е според VAS скалата, и тоа пред започнување со аналгезија (T₀), 15 минути по пласирање епидурален катетер и администрација на иницијалната болус доза (T₁) и потоа на секој нареден час, сè до завршување на раѓањето (T₂, T₃,... T₁₄). Средниот степен на болка од нултото (T₀) до 14-тото време (T₁₄) на раѓање (најдолго породување), прикажан е на табела 9, а процентуалната застапеност на секој од степените низ времето дадена е на слика 22.

Табела 9. Промена на просечниот степен на болка според VAS кај испитаниците дадена во часови во тек на породувањето

Време на раѓање	VAS
T ₀ (n=120)	6,99 ± 0,83
T ₁ (n=120)	1,25 ± 1,23
T ₂ (n=120)	1,66 ± 1,44
T ₃ (n=115)	2,14 ± 1,60
T ₄ (n=93)	2,22 ± 1,71
T ₅ (n=64)	1,83 ± 1,47
T ₆ (n=35)	1,69 ± 1,32
T ₇ (n=22)	2,05 ± 1,61
T ₈ (n=16)	2,38 ± 1,78
T ₉ (n=8)	2,00 ± 1,41
T ₁₀ (n=5)	1,60 ± 1,14
T ₁₁ (n=4)	2,25 ± 1,50
T ₁₂ (n=3)	2,67 ± 0,58
T ₁₃ (n=2)	2,50 ± 0,170
T ₁₄ (n=2)	3,0 ± 1,41



	Вре ме1	Вре ме2	Вре ме3	Вре ме4	Вре ме5	Вре ме6	Вре ме7	Вре ме8	Вре ме9	Вре ме10	Вре ме11	Вре ме12	Вре ме13	Вре ме14
ВАС 0	40	30	22,6	21,5	23,8	22,9	27,3	18,8	25	20	25			
ВАС 1	16,7	19,2	12,2	12,9	15,9	25,7		18,8		20				
ВАС 2	25,8	19,2	27	25,8	36,5	20	40,9	12,5	37,5	40	75	33,3	50	50
ВАС 3	13,3	21,7	12,2	17,2	7,9	25,7	13,6	18,8	25	20		66,7	50	
ВАС 4	4,2	6,7	20,9	12,9	11,1	2,9	13,6	25	12,5					50
ВАС 5		3,3	3,5	5,4	3,2	2,9								
ВАС 6			1,7	3,2	1,6		13,6	6,3						
ВАС 7				1,1										

Слика 22. Процентуалната застапеност на секој од степените на VAS (0-7) низ времињата на раѓање (1-14)

Проценката на степенот на болка според визуелната аналогна скала (VAS) од нултото време, со средна вредност од $6,99 \pm 0,83$ (пред апликацијата на анестетик) до 14-тото време на раѓање, покажа дека по апликацијата на анестетикот доаѓа до манифестно опаѓање на степенот на болка која доминантно кај повеќето испитаници и се движи од 0 до 3 (табела 9, слика 23).

1.5. Моторен блок кај вкупниот број испитаници

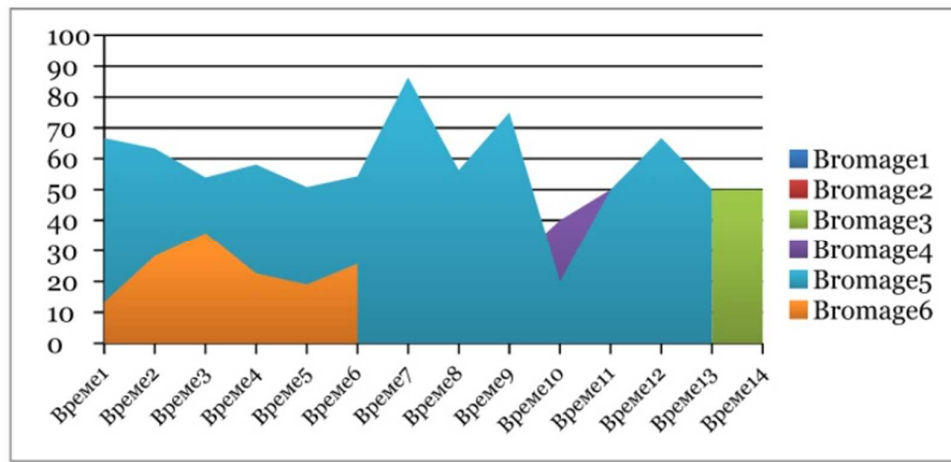
Кај сите трудници се правеше евалуација на степенот на моторен блок на секој час во тек на породувањето, со анализа на моторната функција користејќи ја модифицираната скала на Bromage по Vreep: 1 = комплетен блок (трудницата нема можност да ги движи стопалата и колената), 2 = речиси комплетен блок (ги движи само стопалата), 3 = делумен блок (свиткува, но не крева колена), 4 = свиткува и крева колена во кревет со слабост, 5 = свиткува и крева колена без слабост и 6 = стои на нозе со делумно клекнување.

Во однос на предизвиканиот степен на моторен блок, средните вредности на неговата изразеност се дадени на табела 10, додека процентуалната застапеност на изразеноста на предизвиканиот моторен блок низ времињата на раѓање, се дадени

на слика 23. Средната вредност на моторниот блок со тек на време опаѓаше, но со најголем процент во кое било време на раѓање беше проценета со 5 по скалата на Bromage (крева и свиткува колена во кревет без слабост).

Табела 10. Промена на среден степен на моторен блок според скалата на Bromage кај испитаниците според времето на раѓање

Време на раѓање	Bromage скала
T1 (n=120)	4,93 ± 0,57
T2 (n=120)	5,20 ± 0,57
T3 (n=115)	5,25 ± 0,63
T4 (n=93)	5,03 ± 0,65
T5 (n=64)	4,87 ± 0,73
T6 (n=35)	5,06 ± 0,68
T7 (n=22)	4,86 ± 0,35
T8 (n=16)	4,81 ± 0,65
T9 (n=8)	4,75 ± 0,46
T10 (n=5)	4,80 ± 0,84
T11 (n=4)	4,50 ± 0,57
T12 (n=3)	4,67 ± 0,57
T13 (n=2)	4,00 ± 1,41
T14 (n=2)	3,50 ± 0,70



	Вре ме1	Вре ме2	Вре ме3	Вре ме4	Вре ме5	Вре ме6	Вре ме7	Вре ме8	Вре ме9	Вре ме10	Вре ме11	Вре ме12	Вре ме13	Вре ме14
Bromage1														
Bromage2														
Bromage3					1,6					40			50	50
Bromage4	20	8,3	10,4	19,4	28,6	20	13,6	31,3	25	40	50	33,3		50
Bromage5	66,7	63,3	53,9	58,1	50,8	54,3	86,4	56,3	75	20	50	66,7	50	
Bromage6	13,3	28,3	35,7	22,6	19	25,7		12,5						

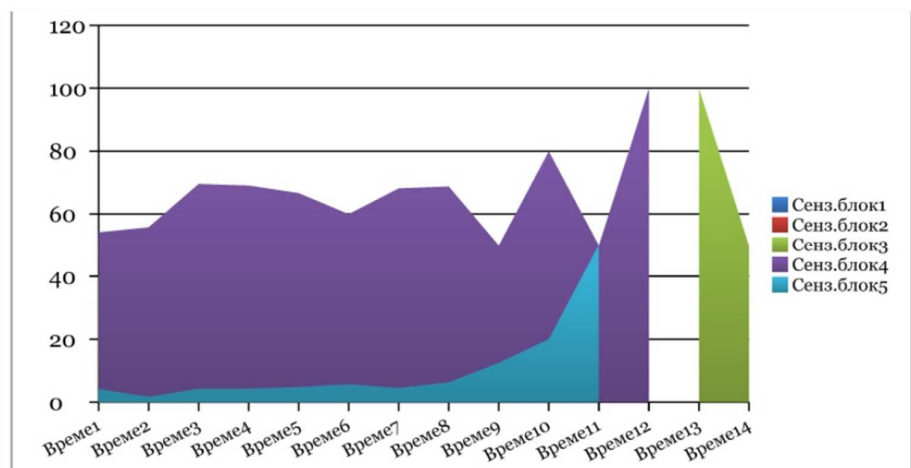
Слика 23. Процентуалната застапеност на секој од степените на моторен блок претставена со скалата на Bromage низ времињата на раѓање (1-14)

1.6. Сензорен блок кај вкупниот број испитаници

Сензорниот блок кој се јавува како резултат на блок на сензитивните нервни влакна, кај сите трудници беше тестиран со коцка мраз, изразен со градација од 1 до 5, односно губиток на чувство за ладен допир. Средните вредности на степенот на сензорен блок, низ времињата на раѓање, дадени се на табела 11, односно процентуалната застапеност на изразеноста на блокот низ времињата на раѓање, дадена е на слика 24.

Табела 11. Промена на просечното ниво на сензорен блок степенуван од 1 до 5 кај испитаниците според времето на раѓање

Време на раѓање	Степен на сензорен блок
T0 (n=120)	3,48 ± 0,62
T1 (n=120)	3,61 ± 0,59
T2 (n=120)	3,58 ± 0,54
T3 (n=115)	3,77 ± 0,55
T4 (n=93)	3,78 ± 0,51
T5 (n=64)	3,76 ± 0,53
T6 (n=35)	3,71 ± 0,57
T7 (n=22)	3,77 ± 0,52
T8 (n=16)	3,81 ± 0,54
T9 (n=8)	3,75 ± 0,70
T10 (n=5)	4,20 ± 0,44
T11 (n=4)	4,50 ± 0,57
T12 (n=3)	4,00 ± 0,0
T13 (n=2)	3,00 ± 0,0
T14 (n=2)	3,50 ± 0,71



	Време1	Време2	Време3	Време4	Време5	Време6	Време7	Време8	Време9	Време10	Време11	Време12	Време13	Време14
Сенз.блок1														
Сенз.блок2	1,7	0,8	1,7											
Сенз.блок3	40	41,7	24,3	26,9	28,6	34,3	27,3	25	37,5				100	50
Сенз.блок4	54,2	55,8	69,6	69,1	66,7	60	68,2	68,8	50	80	50	100		50
Сенз.блок5	4,2	1,7	4,3	4,3	4,8	5,7	4,5	6,3	12,5	20	50			

Слика 24. Процентуалната застапеност на секој од степените на сензорен блок изразен со градација од 1 до 5 низ времињата на раѓање (1-14)

1.7. Вкупна потрошувачка на локален анестетик во тек на породувањето

Вкупното количество на локален анестетик дадено во тек на целото породување, претставуваше збир на количината на ЛА во администрираниот раствор како основно обезболување (СЕА или РСЕА) и вкупниот број мануелни болуси дадени од страна на анестезиолог или на анестетичар. Количината на потрошен локален анестетик изразена во милилитри (ml), милиграми (mg), милиграми на час (mg/h), како и вкупниот број на мануелни болуси, прикажани се на табела 12.

Табела 12. Просечни вредности на вкупната потрошувачка на локален анестетик

Параметар	n=120
Вкупно количество анестетик (ml)	65,28 ± 28,14
Вкупно количество анестетик (mg)	52,46 ± 23,21
Вкупно количество анестетик (mg/h)	10,07 ± 1,04
Број на мануелни болуси	1,07 ± 1,45

1.8. Акушерски исходи кај вкупниот број испитаници

По завршување на породувањето, се направи анализа на акушерските исходи. На табела 13, прикажани се следните параметри:

- *Мобилност на мајката*, што подразбира скор на моторен блок по модифицираната скала на Bromage по Vreen 5 или 6 и можност да направи најмалку 5 до 6 самостојни чекори без помош;
- *Вкупно времетраење на породувањето* изразено во часови, сметано од поставување на епидуралниот катетер до раѓање на новороденото;
- *Појава на несакани збиднувања* во тек на породувањето кои се директно поврзани со аналгезијата. Кај целата група испитаници се појавија само два вида несакани збиднувања, хипотензија и пруритус. Хипотензијата беше дефинирана како пад на систолниот притисок за повеќе од 20 mmHg од базалните вредности, или систолен притисок под 100 mmHg. Пруритусот, кој се јавува како резултат на опијатниот аналгетик во епидуралниот раствор, беше дефиниран како појава која ја нарушува удобноста на трудницата и побарува медикаментозен третман;
- *Инструментално завршување на породувањето*;
- *Скор на сатисфакција* изразен преку 100 mm скала од 0 до 100, каде 0 значи крајно незадоволна, а 100 значи крајно задоволна трудница.

Добиените резултати покажаа дека 57 од вкупно 120 анализирани трудници биле во состојба самостојно да чекорат, односно 47,5% биле мобилни.

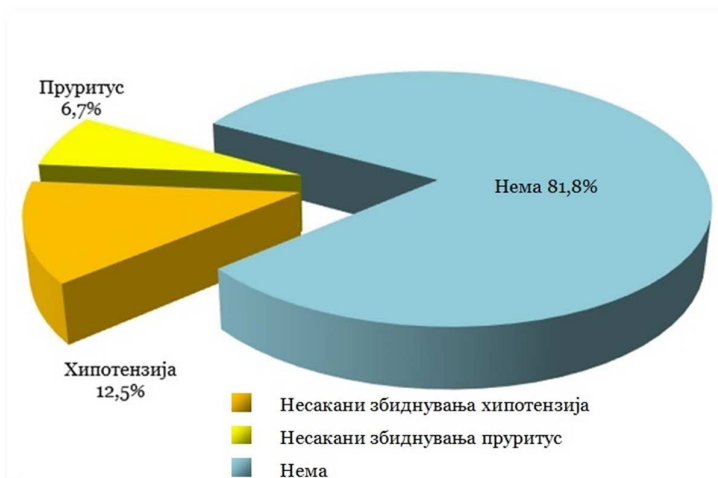
Времетраењето на породувањата кај сите трудници вклучени во испитувањето, пресметувано од моментот на поставување епидурален катетер до завршување на раѓањето (спонтано или одлука за SC) беше $5,24 \pm 2,29$ часови.

Инструментално завршување на раѓањето имаше кај 12 испитаници, што значи дека кај 10% од сите породувања беше употребен вакуум (табела 13).

Табела 13. Акушерски исходи - карактеристики на породувањето

Параметар	n=120
Мобилност (n/%)	57/47,5%
Вкупно време на породување (часови)	$5,24 \pm 2,29$
Несакани збиднувања (n/%)	23/19,2%
Хипотензија	15/12,5%
Пруритус	8/6,7%
Употреба на инструмент (n/%)	
Вакуум (n/%)	12/10%
Sectio cesarea (n/%)	27/22,5%
Скор на сатисфакција	$90,42 \pm 10,72$

Несакани збиднувања се појавија кај 23 (19,2%) од испитаниците (табела 13), а се манифестираа како хипотензија кај 15 (12,5%), односно пруритус кај 8 (6,7%) од испитаниците (слика 25).



Слика 25. Процентуална застапеност на несакани збиднувања кај испитуваната популација

Скорот на сатисфакција кај сите испитаници изнесуваше околу 90 (минимум 60 до максимум 100) (табела 13).

1.9. Неонатални исходи кај вкупниот број испитаници

Неопходноста од грижа за новороденото и негова благосостојба, ја наметнува потребата од анализа и на неонаталните исходи. Од неонаталните параметри (табела 14), беа анализирани следните:

- рН на крвта на новороденото земена од а. umbilicalis;
- APGAR скор во првата и во петтата минута по раѓањето;
- Телесна тежина и должина на новороденото.

Табела 14. Неонатални исходи - карактеристики на новороденото

Параметар	n=120
рН новородено	7,4 ± 0,60
APGAR ₁	8,48 ± 0,65
APGAR ₅	9,18 ± 0,66
Телесна тежина (kg)	3,36 ± 0,35
Телесна должина (cm)	50,62 ± 1,38

APGAR=индекс на виталност на детето во прва (1) и петта (5) минута; kg=килограми;
рН=мерка за киселост/базност на крвта.

Како што се гледа од табелата, рН на крвта на новороденчињата не покажаа ацидоза, односно добивме нормални вредности, што е индиректен индикатор дека ЕА нема негативно влијание на утероплацентарната циркулација и феталната

перфузија во тек на породувањето. APGAR скоровите се во рамките на вообичаените, а, исто така, и телесната должина и тежина на новороденчињата.

1.10. Серумско ниво на кортизол кај мајката и новороденото

Петнаесет минути по завршување на раѓањето (спонтано или Sectio Caesarea), на сите породени мајки им се земаше 1 ml венска крв и 1 ml крв од папочната врвка на сите новородени за серумска анализа на нивото на кортизол. Добиените вредности покажаа средно ниво на кортизол кај мајките од $52,98 \pm 16,73$ mcg/dL, додека кај новородените деца се доби вредност од $9,39 \pm 4,27$ mcg/dL (табела 15).

Табела 15. Ниво на кортизол кај мајката и новороденото

Параметар	кортизол (mcg/dL)
Ниво на кортизол кај мајка (mcg/dL)	$52,98 \pm 16,73$
Ниво на кортизол кај новородено (mcg/dL)	$9,39 \pm 4,27$

2. СПОРЕДБА НА ИСПИТУВАНИТЕ ПАРАМЕТРИ ВО ДВЕТЕ ГРУПИ ИСПИТАНИЦИ ПОДЕЛЕНИ СПОРЕД МОДЕЛОТ НА АНАЛГЕЗИЈА

Испитаниците поделени на две групи според моделот на епидурална аналгезија ги споредивме со цел да утврдиме евентуално постоење статистички значајни разлики во однос на испитуваните параметри.

2.1. Меѓугрупна анализа во однос на демографските и останатите карактеристики

Споредбата меѓу групите покажа отсуство на статистички значајни разлики меѓу двете групи испитаници на демографските карактеристики во однос на возраста, образованието и телесниот масен индекс ТМИ (табела 16).

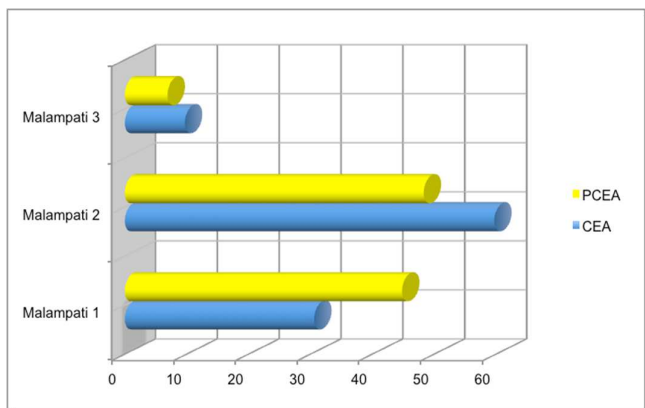
Испитаниците кои се одлучија за пациент-контролирана епидурална анестезија (РСЕА), беа незначајно почесто од македонска националност и со високо образование (табела 16).

Предиктивниот индикатор за интубација претставен како Mallampati скор, покажа дека испитаниците кои се одлучија за пациент-контролирана аналгезија припаѓаа незначајно повеќе на скорот 1, односно помалку на скоровите 2 и 3 (табела 16, слика 26).

Табела 16. Споредба на демографските карактеристики на испитаниците поделени според моделот на аналгезија

Параметар	СЕА (n=62)	РСЕА (n=58)	p
Возраст (години)	30,10 ± 4,18	30,81 ± 4,02	0,331
Националност (%)			
Македонско	85,5	91,4	0,338
Албанско	14,5	6,9	
Друго	0	0,8	
Образование (%)			
Високо	71,0	72,4	0,819
Средно	27,4	27,6	
Основно	1,6	0	
ТМИ (kg/m²)	26,82 ± 2,99	27,24 ± 3,24	0,558
Malampatti (%)			
1	30,6	44,8	0,117
2	59,7	48,3	
3	9,7	6,9	

ТМИ – телесен масен индекс



Слика 26. Процентуална застапеност на Mallampati скорот во двете групи на испитаници

2.2. Меѓугрупна анализа во однос на акушерските карактеристики

Споредбата меѓу групите покажа отсуство на статистички значајни разлики меѓу двете групи испитаници во однос на гестациската старост и бројот на породувања ($p = 0,749$, односно $p = 0,579$) (табела 17).

Дилатацијата на цервиксот најчесто беше 3 и 4 cm во обете групи на испитаници и не постоеше статистички значајна разлика меѓу групите (табела 17). Во СЕА групата, 40,3% од трудниците и 39,7% во РСЕА групата, побарувале епидурално обезболување при дилатација на цервиксот од 3 cm (табела 17).

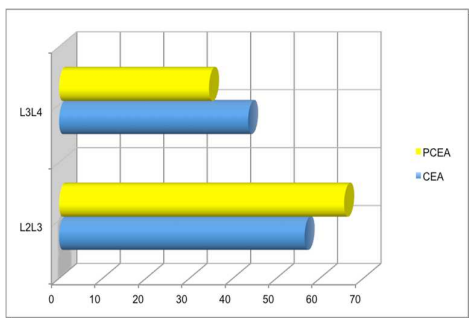
Кај испитаниците кои се одлучија за пациент-контролирана епидурална аналгезија (РСЕА) незначајно почесто беше применето меѓупрешленското ниво на пункција L2-L3 (табела 18, слика 27).

Табела 17. Споредба на акушерските карактеристики на испитаниците поделени според моделот на аналгезија

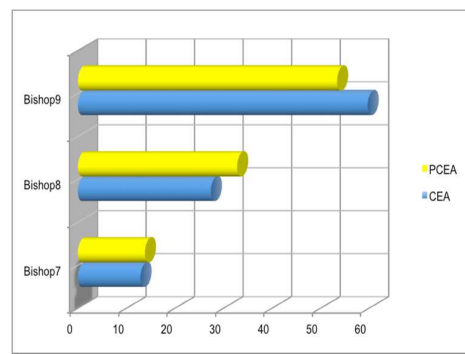
Параметар	CEA (n=62)	PCEA (n=58)	p
Гестациска старост (недели)	39,00 ± 1,13	39,05 ± 0,85	0,749
Број на породувања	1,31 ± 0,56	1,34 ± 0,55	0,579
Дилатација на цервикс (cm)	3,61 ± 0,88	3,50 ± 0,88	
Дилатација на цервикс (cm во %)			
2	8,1%	12,1%	0,519
3	40,3%	39,7%	
4	33,9%	34,5%	
5	17,7%	13,8%	
Bishop score	8,47 ± 0,72	8,40 ± 0,72	
Bishop score (%)			
7	12,9	13,8	0,539
8	27,4	32,8	
9	59,7	53,4	

Табела 18. Ниво на епидурална пункција

Параметар	CEA (n=62)	PCEA (n=58)	p
Ниво на пункција (%)			
L2-L3	56,5	65,5	0,311
L3-L4	43,5	34,5	



Слика 27. Процентуална застапеност на ниво на пункција во двете групи на испитаници



Слика 28. Процентуална застапеност на Bishop скорот во двете групи на испитаници

Во однос, пак, на Bishop скорот кој се движеше од 7-9, споредбата меѓу групите покажа отсуство на значајни разлики меѓу нив (табела 17, слика 28).

2.3. Меѓугрупна анализа во однос на хемодинамските карактеристики и лабораториските анализи

Процентката на кардиоваскуларниот статус во нултото време пред почетокот на анестезија покажа отсуство на статистички значајни разлики меѓу двете групи

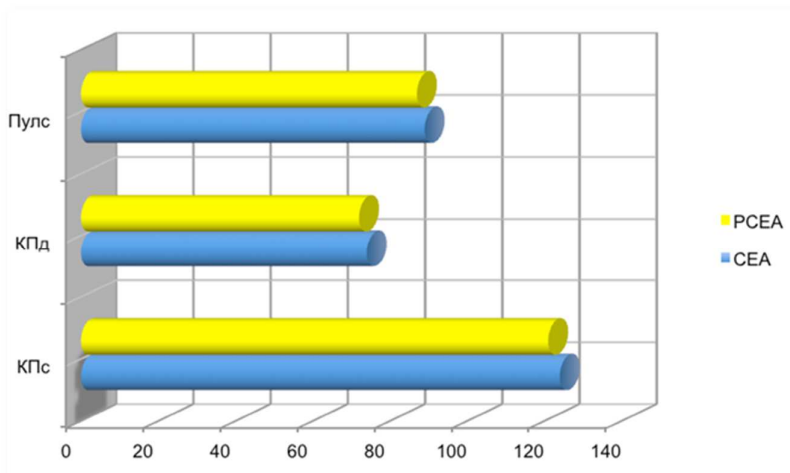
на испитаници, но оние кои се одлучија за пациент-контролирана епидурална анестезија (PCEA) имаа со гранична значајност пониски вредности на систолниот крвен притисок ($p=0,051$) и незначајно пониски вредности на дијастолниот крвен притисок ($p=0,110$), како и на срцевата фреквенција ($p=0,430$) (табела 19, слика 29).

Споредбата на типот на крвна група и Rh факторот не покажа постоење значајна разлика меѓу двете групи.

Табела 19. Споредба на просечните вредности на хемодинамските и лабораториски карактеристики на испитаниците поделени според моделот на аналгезија.

Параметар	CEA (n=62)	PCEA (n=58)	p
КПс (mmHg)	124,35 ± 9,54	121,93 ± 7,16	0,051
КПд (mmHg)	74,71 ± 8,14	72,43 ± 7,71	0,110
Пулс (удари/минута)	89,15 ± 9,63	87,38 ± 10,47	0,430
SaO ₂ (%)	98,69 ± 1,07	98,67 ± 1,20	0,879
Hb (g/L)	115,34 ± 13,13	114,59 ± 10,72	0,651
Htc	33,61 ± 3,39	33,21 ± 3,03	0,429
Er (X10 ¹² /L)	4,00 ± 0,29	3,95 ± 0,33	0,396
Leu (X10 ⁹ /L)	11,40 ± 2,88	10,99 ± 2,46	0,510
Tr (X10 ⁹ /L)	211,37 ± 51,43	207,90 ± 42,58	0,973
Na (mmol/L)	140,92 ± 1,18	140,75 ± 1,16	0,250
K (mmol/L)	4,01 ± 0,23	4,05 ± 0,24	0,522
Cl (mmol/L)	106,65 ± 1,45	106,49 ± 1,15	0,912
Крвна група (%)			
o	14,5	19,0	0,664
A	62,9	60,3	
B	14,5	8,6	
AB	8,1	12,1	
Rh фактор (%)			
Негативен	11,3	8,6	0,628
Позитивен	88,7	91,4	

КПд=дијастолен крвен притисок; КПс=систолен крвен притисок;



Слика 29. Ниво на систолен и дијастолен крвен притисок и срцева фреквенција кај обете групи на испитаници.

Споредбата на следените хемодинамски параметри (систолен и дијастолен крвен притисок, пулс и кислородна сатурација) во групите на испитаници со различен модел на аналгезија, дадени се на табелите 20 до 22, односно на сликите 31 и 32.

Табела 20. Промена на систолен и дијастолен крвен притисок од 0 до 14-тото време на раѓање кај испитаниците поделени според моделот на епидурална аналгезија

Mode	N	Mean	Std. Deviation	Mode	N	Mean	Std. Deviation
KPd0 CEA	62	74,71	8,149	KPs0 CEA	62	124,35	9,542
PCEA	58	72,43	7,710	PCEA	58	121,93	7,169
KPd0001 CEA	62	69,79	10,766	KPs0001 CEA	62	114,79	13,787
PCEA	58	68,97	7,353	PCEA	58	111,16	8,910
KPd0002 CEA	62	69,50	7,711	KPs0002 CEA	62	118,31	9,408
PCEA	58	70,81	14,091	PCEA	58	114,60	6,777
KPd0003 CEA	59	70,51	8,625	KPs0003 CEA	59	118,47	12,431
PCEA	56	67,38	7,409	PCEA	56	114,84	9,833
KPd0004 CEA	46	72,28	9,220	KPs0004 CEA	46	120,15	13,327
PCEA	47	67,43	7,652	PCEA	47	119,53	9,625
KPd0005 CEA	27	74,04	8,519	KPs0005 CEA	27	121,26	10,755
PCEA	36	70,42	8,791	PCEA	36	120,58	8,439
KPd0006 CEA	13	68,31	11,477	KPs0006 CEA	13	116,69	12,592
PCEA	22	69,68	9,126	PCEA	22	117,64	9,194
KPd0007 CEA	8	75,75	11,634	KPs0007 CEA	8	118,88	15,905
PCEA	14	69,07	10,795	PCEA	14	116,14	8,056
KPd0008 CEA	7	80,14	7,290	KPs0008 CEA	7	130,29	12,685
PCEA	9	70,89	13,224	PCEA	9	119,89	13,233
KPd0009 CEA	2	86,00	,000	KPs0009 CEA	2	144,00	2,828
PCEA	6	70,83	9,988	PCEA	6	122,17	13,963
KPd0010 CEA	2	77,00	1,414	KPs0010 CEA	2	131,00	2,828
PCEA	3	69,67	9,504	PCEA	3	117,33	12,220
KPd0011 CEA	2	60,00	2,828	KPs0011 CEA	2	107,50	,707
PCEA	2	66,00	5,657	PCEA	2	113,00	4,243
KPd0012 CEA	2	76,00	,000	KPs0012 CEA	2	113,00	,000
PCEA	1	70,00	.	PCEA	1	120,00	.
KPd0013 CEA	2	78,00	,000	KPs0013 CEA	2	122,50	,707
PCEA	0 ^a	.	.	PCEA	0 ^a	.	.
KPd0014 CEA	2	87,50	2,121	KPs0014 CEA	2	138,50	7,778
PCEA	0 ^a	.	.	PCEA	0 ^a	.	.

KPd=дијастолен крвен притисок; KPs=систолен крвен притисок;
PCEA = пациент-контролирана епидурална аналгезија; CEA = континуирана епидурална аналгезија.

Табела 21. Приказ на резултати од статистичка споредба на промената на систолниот (КПС) и дијастолен (КПд) крвен притисок во различните времиња на раѓање (1-13) на двете групи испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of KPs0 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,051	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of KPs0001 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,084	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of KPs0002 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,071	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of KPs0003 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,153	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of KPs0004 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,926	Retain the null hypothesis.
6	The distribution of KPs0005 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,797	Retain the null hypothesis.
7	The distribution of KPs0006 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,649 ₁	Retain the null hypothesis.
8	The distribution of KPs0007 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,973 ₁	Retain the null hypothesis.
9	The distribution of KPs0008 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,210 ₁	Retain the null hypothesis.
10	The distribution of KPs0009 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,143 ₁	Retain the null hypothesis.
11	The distribution of KPs0010 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,800 ₁	Retain the null hypothesis.
12	The distribution of KPs0011 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,333 ₁	Retain the null hypothesis.
13	The distribution of KPs0012 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,667 ₁	Retain the null hypothesis.
14	The distribution of KPs0013 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.
15	The distribution of KPs0014 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.

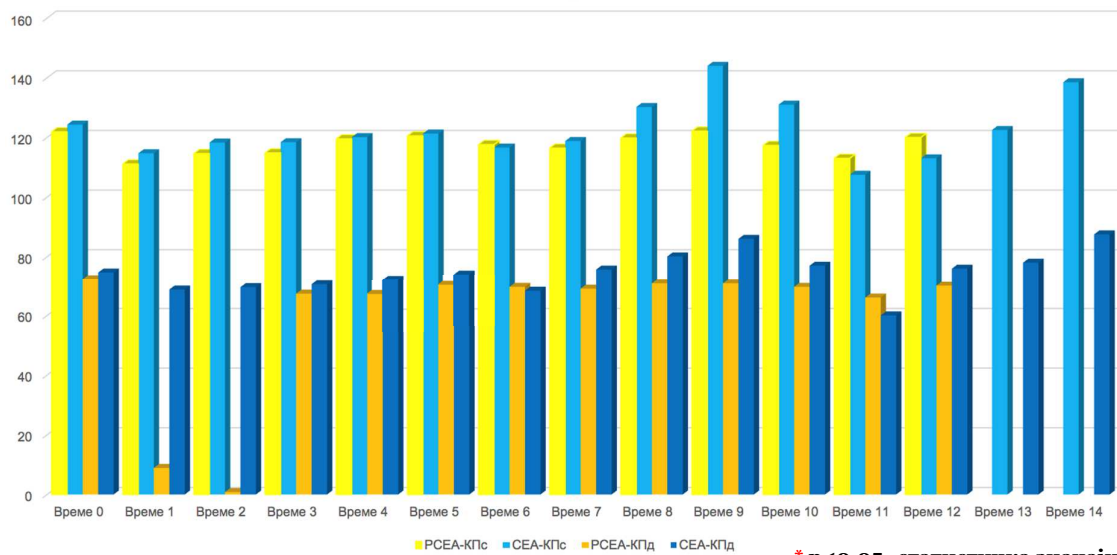
Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

₁ Exact significance is displayed for this test.

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of KPd0 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,110	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of KPd0001 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,738	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of KPd0002 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,760	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of KPd0003 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,018	Reject the null hypothesis.
5	The distribution of KPd0004 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,017	Reject the null hypothesis.
6	The distribution of KPd0005 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,055	Retain the null hypothesis.
7	The distribution of KPd0006 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,533 ₁	Retain the null hypothesis.
8	The distribution of KPd0007 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,238 ₁	Retain the null hypothesis.
9	The distribution of KPs0008 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,114 ₁	Retain the null hypothesis.
10	The distribution of KPs0009 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,071 ₁	Retain the null hypothesis.
11	The distribution of KPs0010 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,200 ₁	Retain the null hypothesis.
12	The distribution of KPs0011 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,333 ₁	Retain the null hypothesis.
13	The distribution of KPs0012 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	1,000 ₁	Retain the null hypothesis.
14	The distribution of KPs0013 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.
15	The distribution of KPs0014 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

₁ Exact significance is displayed for this test.



КПд=дијастолен крвен притисок; КПс=систолен крвен притисок;
 PCEA = пациент-контролирана епидурална аналгезија; CEА= континуирана епидурална аналгезија.

Слика 30. Приказ на промена на систолниот (КПс) и дијастолен (КПд) крвен притисок во различните времиња на раѓање (1-12) на двете групи испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија

Систолниот крвен притисок (КПс) следен секој час во 14 времиња на породување беше статистички незначајно и/или гранично значајно понизок (прво до трето време и десетто време на раѓање: $p=0,051$, $p=0,084$, $p=0,071$, $p=0,071$; последователно) кај испитаниците кај кои беше применета пациент-контролирана (PCEA) епидурална анестезија во однос на оние со CEА (табели 20 и 21, слика 30). Незначајно повисок КПс во групата на CEА во однос на оние со PCEA се појави во шестото и единаесеттото време. И дијастолниот крвен притисок (КПд) следен во 14 времиња на раѓање беше понизок кај испитаниците кај кои беше применета PCEA во однос на оние со CEА, а разликите се покажаа статистички значајни во четвртото ($p=0.018$) и петтото време ($p=0.017$), односно гранично значајни во шестото време ($p=0.055$) (Табели 20 и 21, Слика 30). Незначајно повисок КПд во групата на CEА *vs.* PCEA се појави во второто, шестото и единаесеттото време, речиси идентично како и за КПс.

Споредбата на вредностите на пулсот во тек на време (0-14 време на раѓање) меѓу испитаниците поделени според типот на епидурална анестезија (CEА *vs.* PCEA), покажа дека пациентите со PCEA во однос на оние со CEА тип на анестезија **имаат понизок пулс за целокупното време на раѓање**, а со статистичка значајност пулсот беше понизок во второто ($p=0,027$), третото ($p=0,043$), четвртото ($p=0,003$), петтото ($p=0,003$), шестото ($p=0,009$) и седмото време на раѓање (табели 22 и 23, слика 31).

Од друга страна, пак, споредбата на кислородната сатурацијата меѓу двете групи на испитаници поделени според типот на анестезија покажа речиси идентични вредности во обете групи (табели 22 и 23).

Табела 22. Промена на срцева фреквенција и кислородна сатурација од 0 време до 14-тото време на раѓање кај испитаниците поделени според моделот на епидурална аналгезија

	Mode	N	Mean	Std. Deviation
puls0	CEA	62	89,15	9,636
	PCEA	58	87,38	10,478
puls0001	CEA	62	82,69	11,071
	PCEA	58	80,43	11,939
puls0002	CEA	62	81,85	12,715
	PCEA	58	77,33	10,088
puls0003	CEA	59	82,81	11,615
	PCEA	56	79,41	11,231
puls0004	CEA	46	84,74	10,182
	PCEA	47	78,51	9,950
puls0005	CEA	27	87,93	10,608
	PCEA	36	79,11	9,313
puls0006	CEA	13	90,92	11,558
	PCEA	22	80,27	10,824
puls0007	CEA	8	86,25	4,713
	PCEA	14	78,21	10,998
puls0008	CEA	7	86,14	8,050
	PCEA	9	78,44	9,838
puls0009	CEA	2	101,50	7,778
	PCEA	6	78,33	7,174
puls0010	CEA	2	111,50	2,121
	PCEA	3	79,33	1,155
puls0011	CEA	2	92,00	,000
	PCEA	2	81,50	2,121
puls0012	CEA	2	91,00	,000
	PCEA	1	88,00	.
puls0013	CEA	2	92,00	,000
	PCEA	0 ^a	.	.
puls0014	CEA	2	94,00	2,828
	PCEA	0 ^a	.	.

	Mode	N	Mean	Std. Deviation
SO20	CEA	61	98,69	1,073
	PCEA	58	98,67	1,205
SO20001	CEA	61	98,25	,869
	PCEA	58	98,52	,682
SO20002	CEA	61	98,25	,888
	PCEA	58	98,22	,918
SO20003	CEA	58	98,40	,793
	PCEA	56	98,32	,936
SO20004	CEA	46	98,30	,813
	PCEA	47	98,11	,866
SO20005	CEA	27	98,15	,818
	PCEA	36	98,31	,822
SO20006	CEA	13	98,15	,899
	PCEA	22	97,68	,780
SO20007	CEA	8	98,38	,518
	PCEA	14	98,00	,679
SO20008	CEA	7	98,29	,488
	PCEA	9	97,67	1,000
SO20009	CEA	2	97,00	,000
	PCEA	6	98,17	1,169
SO20010	CEA	2	98,00	,000 ^a
	PCEA	3	99,00	,000 ^a
SO20011	CEA	2	98,00	,000
	PCEA	2	98,00	1,414
SO20012	CEA	2	98,00	,000
	PCEA	1	99,00	.
SO20013	CEA	2	98,00	,000
	PCEA	0 ^b	.	.
SO20014	CEA	2	97,00	,000
	PCEA	0 ^b	.	.

Табела 23. Приказ на резултати од статистичка споредба на промената на пулсот и сатурацијата во различните времиња на раѓање (1-13) на двете групи испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of puls0 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,430	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of puls0001 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,203	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of puls0002 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,027	Reject the null hypothesis.
4	The distribution of puls0003 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,043	Reject the null hypothesis.
5	The distribution of puls0004 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,003	Reject the null hypothesis.
6	The distribution of puls0005 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,001	Reject the null hypothesis.
7	The distribution of puls0006 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,009 ₁	Reject the null hypothesis.
8	The distribution of puls0007 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,016 ₁	Reject the null hypothesis.
9	The distribution of puls0008 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,174 ₁	Retain the null hypothesis.
10	The distribution of puls0009 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,071 ₁	Retain the null hypothesis.
11	The distribution of puls0010 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,200 ₁	Retain the null hypothesis.
12	The distribution of puls0011 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,333 ₁	Retain the null hypothesis.
13	The distribution of puls0012 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,667 ₁	Retain the null hypothesis.
14	The distribution of puls0013 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.
15	The distribution of puls0014 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.

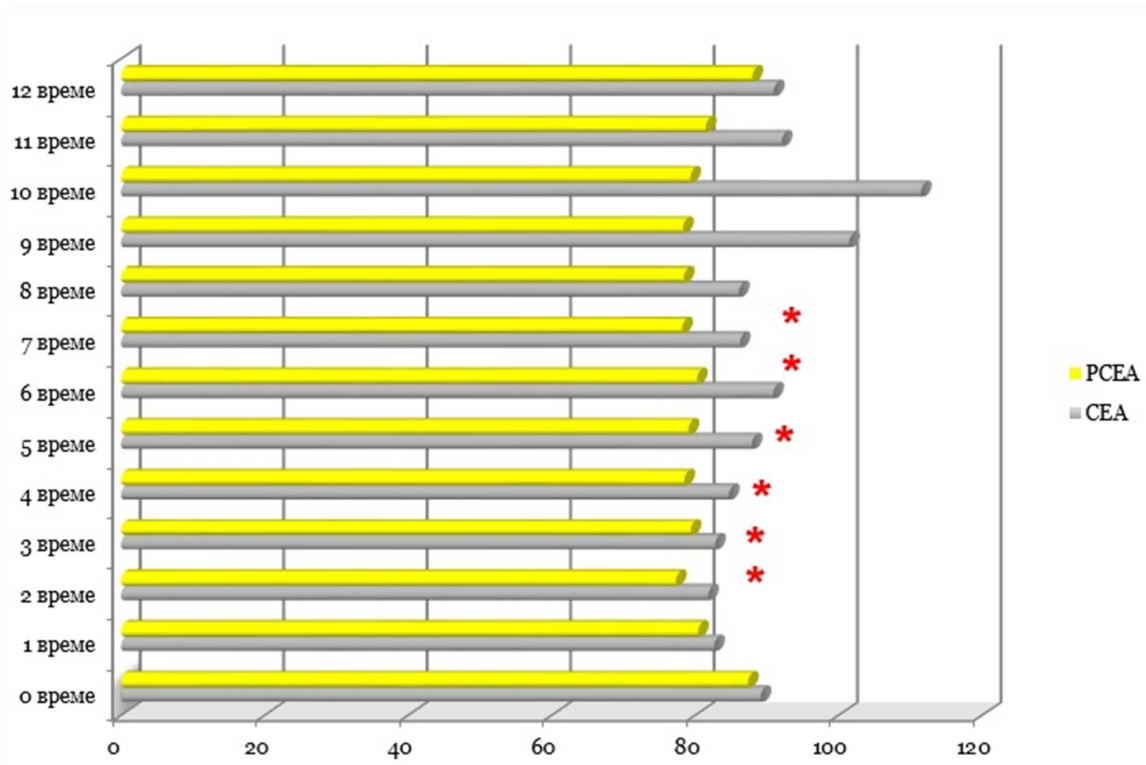
Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

₁ Exact significance is displayed for this test.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of SO20 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,879	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of SO20001 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,064	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of SO20002 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,831	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of SO20003 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,590	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of SO20004 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,244	Retain the null hypothesis.
6	The distribution of SO20005 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,395	Retain the null hypothesis.
7	The distribution of SO20006 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,149 ₁	Retain the null hypothesis.
8	The distribution of SO20007 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,267 ₁	Retain the null hypothesis.
9	The distribution of SO20008 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,210 ₁	Retain the null hypothesis.
10	The distribution of SO20009 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,286 ₁	Retain the null hypothesis.
11	The distribution of SO20010 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,200 ₁	Retain the null hypothesis.
12	The distribution of SO20011 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	1,000 ₁	Retain the null hypothesis.
13	The distribution of SO20012 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	1,000 ₁	Retain the null hypothesis.
14	The distribution of SO20013 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.
15	The distribution of SO20014 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

₁ Exact significance is displayed for this test.



PCEA = пациент-контролирана епидурална аналгезија; CEA = континуирана епидурална аналгезија.
 * $p < 0,05$ = статистичка значајност.

Слика 31. Приказ на промена на пулсот во различните времиња на раѓање (1-12) на двете групи испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија.

2.4. Меѓугрупна анализа на вредностите на VAS

Средниот степен на болка според визуелната аналогна скала за болка (VAS) од нултото време (пред апликацијата на анестетик) до 14-ото време на раѓање (најдолго породување) кај двете групи на испитаници покажа **пониски средни вредности кај испитаниците кои се одлучија за пациент-контролирана аналгезија** (табела 24).

Иако споредбата на двете групи испитаници не покажа значајни разлики меѓу нив во нултото време ($p=0,659$), споредбата на двете групи испитаници покажа постоење на статистички значајно помали вредности на во третото ($p=0,001$), четвртото ($p=0,013$), петтото ($p=0,0001$) и шестото ($p=0,004$) време на раѓање кај испитаниците кои се одлучија за пациент-контролирана аналгезија (табела 24 и 25, слика 33). Разлики со гранична значајност, односно статистички гранично помали вредности на беа забележани во осмото ($p=0,095$), деветтото ($p=0,095$) и десеттото

($p=0,078$) време на раѓање кај испитаниците кои се одлучија за пациент-контролирана аналгезија (табела 25, слика 32). Во другите времиња не постоеше статистички значајна разлика меѓу групите испитаници.

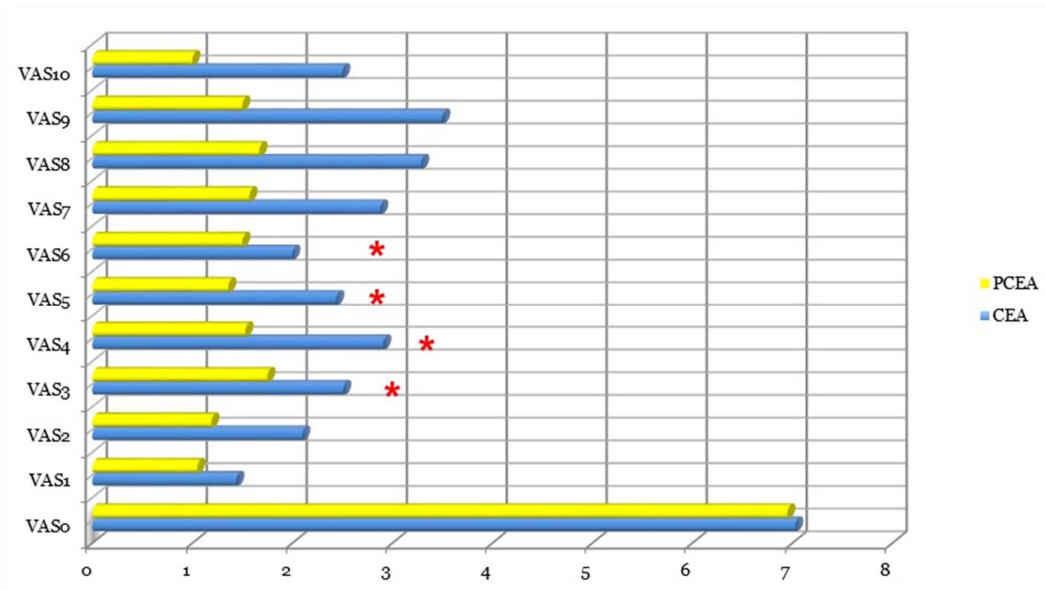
Табела 24. Промена на Визуелната аналогна скала за болка (VAS) од нулто време (0) до 14-тото време на раѓање кај испитаниците поделени според моделот на епидурална аналгезија

	Mode	N	Mean	Std. Deviation
VAS0	CEA	62	7,03	,868
	PCEA	58	6,95	,804
VAS1	CEA	62	1,44	1,313
	PCEA	58	1,05	1,115
VAS2	CEA	62	2,10	1,468
	PCEA	58	1,19	1,263
VAS3	CEA	59	2,51	1,569
	PCEA	56	1,75	1,564
VAS4	CEA	46	2,91	1,658
	PCEA	47	1,53	1,487
VAS5	CEA	27	2,44	1,625
	PCEA	36	1,36	1,175
VAS6	CEA	13	2,00	1,414
	PCEA	22	1,50	1,263
VAS7	CEA	8	2,88	2,100
	PCEA	14	1,57	1,089
VAS8	CEA	7	3,29	1,890
	PCEA	9	1,67	1,414
VAS9	CEA	2	3,50	,707
	PCEA	6	1,50	1,225
VAS10	CEA	2	2,50	,707
	PCEA	3	1,00	1,000
VAS11	CEA	2	3,00	,000
	PCEA	2	1,50	2,121
VAS12	CEA	2	2,50	,707
	PCEA	1	3,00	.
VAS13	CEA	2	2,50	,707
	PCEA	0 ^a	.	.
VAS14	CEA	2	3,00	1,414
	PCEA	0 ^a	.	.

Табела 25. Приказ на резултати од статистичката споредба на промената на Визуелната аналогна скала за болка (VAS) во различните времиња на раѓање (0-12) на двете групи испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of VAS0 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,659	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of VAS1 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,114	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of VAS2 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,001	Reject the null hypothesis.
4	The distribution of VAS3 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,013	Reject the null hypothesis.
5	The distribution of VAS4 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,000	Reject the null hypothesis.
6	The distribution of VAS5 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,004	Reject the null hypothesis.
7	The distribution of VAS6 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,353 ₁	Retain the null hypothesis.
8	The distribution of VAS7 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,095 ₁	Retain the null hypothesis.
9	The distribution of VAS8 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,091 ₁	Retain the null hypothesis.
10	The distribution of VAS9 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,071 ₁	Retain the null hypothesis.
11	The distribution of VAS10 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,200 ₁	Retain the null hypothesis.
12	The distribution of VAS11 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,667 ₁	Retain the null hypothesis.
13	The distribution of VAS12 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	1,000 ₁	Retain the null hypothesis.
14	The distribution of VAS13 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.
15	The distribution of VAS14 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.
₁ Exact significance is displayed for this test.



* $p < 0,05$ = статистичка значајност.

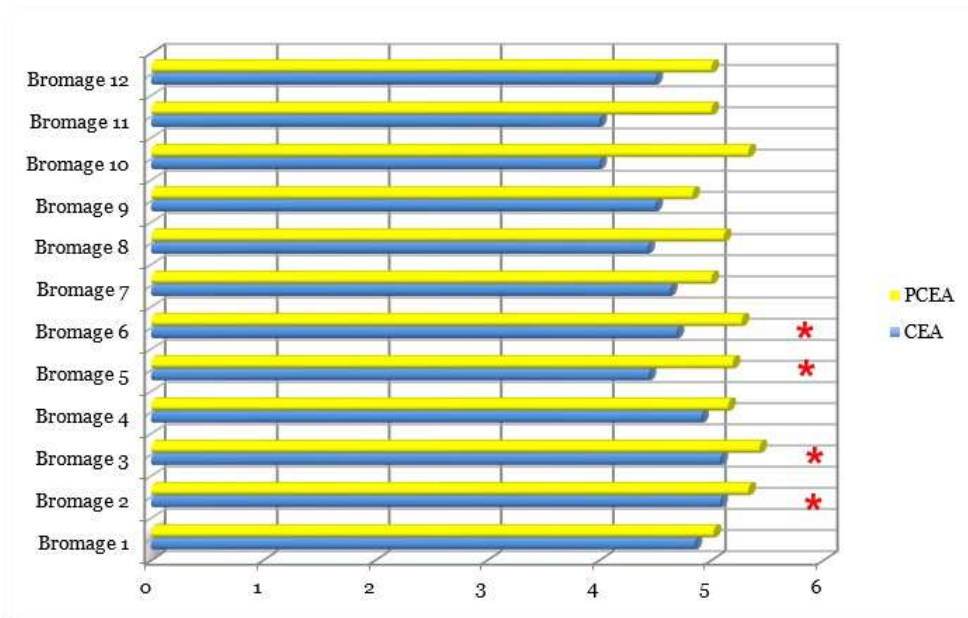
Слика 32. Приказ на промена на Визуелна аналогна скала за болка (VAS) во време (0-10) кај испитаниците поделени според моделот на епидурална аналгезија.

2.5. Меѓугрупна анализа на моторниот блок

Во однос на предизвиканиот степен на моторен блок проценуван според скалата на Bromage (од 1 до 6), споредбата на средните вредности на неговата изразеност во двете групи на испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија, дадени се на табела 26, односно на слика 33. Анализата покажа постоење статистички значајно повисоки вредности по модифицираната скала на Bromage по Vreen во второто ($p=0,017$), третото ($p=0,005$), петтото ($p=0,0001$) и во шестото ($p=0,029$) време на раѓање кај испитаниците кои се одлучија за пациент-контролирана аналгезија (табела 26, слика 33), што значи **статистички значајно помал моторен блок кај трудниците од PCEA групата** (напомена: повисока вредност по скалата значи помал моторен блок). Разлики со гранична значајност, односно статистички гранично повисоки вредности на моторниот блок по скалата на Bromage, беа забележани во четвртото ($p=0,084$) и во осмото време на раѓање ($p=0,071$) кај испитаниците кои се одлучија за пациент-контролирана аналгезија (табела 25, слика 34). Разлики меѓу групите не постоеја во однос на останатите времиња или тие не можеа да се пресметуваат поради мал или единечен примерок (табели 26 и 27).

Табела 26. Промена на степенот на моторен блок проценуван според скалата на Bromage од време 1 до 14-тото време на раѓање кај испитаниците поделени според моделот на епидурална аналгезија.

	Mode	N	Mean	Std. Deviation
Motorbl1	CEA	62	4,85	,539
	PCEA	58	5,02	,607
Motorbl2	CEA	62	5,08	,552
	PCEA	58	5,33	,574
Motorbl3	CEA	59	5,08	,651
	PCEA	56	5,43	,568
Motorbl4	CEA	46	4,91	,694
	PCEA	47	5,15	,589
Motorbl5	CEA	27	4,44	,698
	PCEA	36	5,19	,577
Motorbl6	CEA	13	4,69	,630
	PCEA	22	5,27	,631
Motorbl7	CEA	8	4,63	,518
	PCEA	14	5,00	,000
Motorbl8	CEA	7	4,43	,535
	PCEA	9	5,11	,601
Motorbl9	CEA	2	4,50	,707
	PCEA	6	4,83	,408
Motorbl10	CEA	2	4,00	,000
	PCEA	3	5,33	,577
Motorbl11	CEA	2	4,00	,000 ^a
	PCEA	2	5,00	,000 ^a
Motorbl12	CEA	2	4,50	,707
	PCEA	1	5,00	.
Motorbl13	CEA	2	4,00	1,414
	PCEA	0 ^b	.	.
Motorbl14	CEA	2	3,50	,707
	PCEA	0 ^b	.	.



* $p < 0,05$ = статистичка значајност

Слика 33. Приказ на промена на степен на моторен блок проценуван според скалата на Bromage во различните времиња на раѓање (1-12) на двете групи испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија.

Табела 27. Приказ на резултати од статистичката споредба на промената на степенот на моторен блок проценуван според скалата на Bromage во различните времиња на раѓање (1-14) на двете групи испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија.

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Motorbl1 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,130	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of Motorbl2 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,017	Reject the null hypothesis.
3	The distribution of Motorbl3 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,005	Reject the null hypothesis.
4	The distribution of Motorbl4 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,084	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of Motorbl5 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,000	Reject the null hypothesis.
6	The distribution of Motorbl6 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,029 ₁	Reject the null hypothesis.
7	The distribution of Motorbl7 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,165 ₁	Retain the null hypothesis.
8	The distribution of Motorbl8 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,071 ₁	Retain the null hypothesis.
9	The distribution of Motorbl9 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,643 ₁	Retain the null hypothesis.
10	The distribution of Motorbl10 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,200 ₁	Retain the null hypothesis.
11	The distribution of Motorbl11 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,333 ₁	Retain the null hypothesis.
12	The distribution of Motorbl12 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	1,000 ₁	Retain the null hypothesis.
13	The distribution of Motorbl13 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.
14	The distribution of Motorbl14 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.

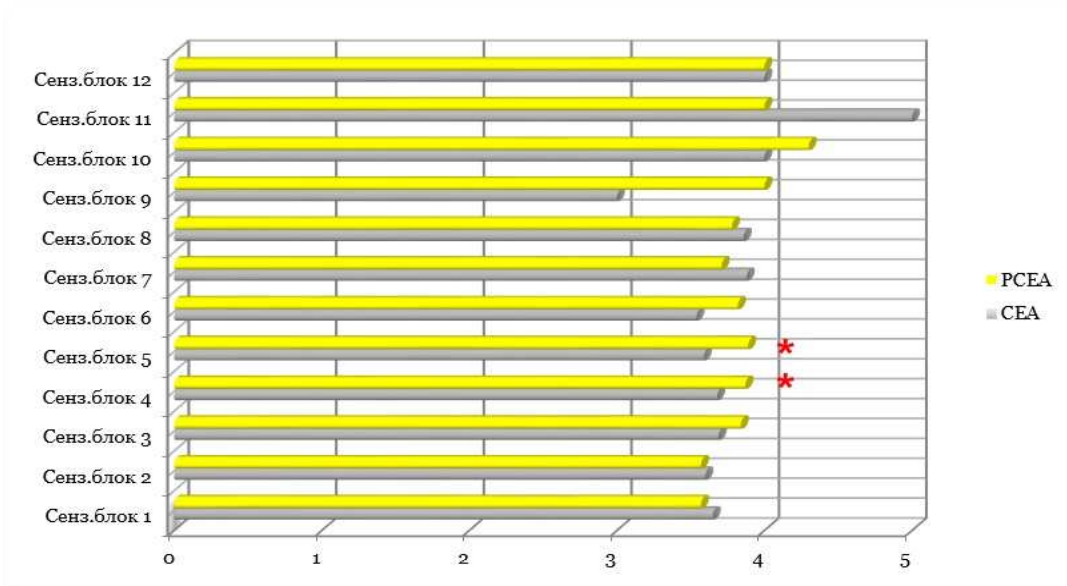
Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.
₁ Exact significance is displayed for this test.

2.6. Меѓугрупна анализа на сензорниот блок

Споредбата на средните вредности на степенот на сензорен блок изразен со градација од 1 до 5 низ времињата на раѓање кај испитаниците поделени според моделот на епидурална аналгезија, дадени на табела 28, односно на слика 34, покажа постоење статистички **значајно повисоки вредности на степенот на сензорен блок само во четвртото ($p=0,046$) и петтото време на раѓање ($p=0,027$) кај испитаниците кои се одлучија за пациент-контролирана аналгезија** (табели 28 и 29). Во останатите времиња на раѓање не постоеја значајни разлики меѓу двете групи испитаници (табели 28 и 29).

Табела 28. Промена на степенот на сензорен блок (1-5) од време 1 до 14-тото време на раѓање кај испитаниците поделени според моделот на епидурална аналгезија

	Mode	N	Mean	Std. Deviation
sen0001	CEA	62	3,65	,603
	PCEA	58	3,57	,596
sen0002	CEA	62	3,60	,586
	PCEA	58	3,57	,500
sen0003	CEA	59	3,69	,650
	PCEA	56	3,84	,417
sen0004	CEA	47	3,68	,594
	PCEA	47	3,87	,397
sen0005	CEA	27	3,59	,636
	PCEA	36	3,89	,398
sen0006	CEA	13	3,54	,660
	PCEA	22	3,82	,501
sen0007	CEA	8	3,88	,641
	PCEA	14	3,71	,469
sen0008	CEA	7	3,86	,690
	PCEA	9	3,78	,441
sen0009	CEA	2	3,00	,000
	PCEA	6	4,00	,632
sen0010	CEA	2	4,00	,000
	PCEA	3	4,33	,577
sen0011	CEA	2	5,00	,000 ^a
	PCEA	2	4,00	,000 ^a
sen0012	CEA	2	4,00	,000
	PCEA	1	4,00	.
sen0013	CEA	2	3,00	,000
	PCEA	0 ^b	.	.
sen0014	CEA	2	3,50	,707
	PCEA	0 ^b	.	.



* $p < 0,05$ = статистичка значајност

Слика 34. Приказ на промена на степен на сензорен блок во различните времиња на раѓање (1-12) на двете групи испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија.

Табела 29. Приказ на резултати од статистичката споредба на промената на степенот на сензорен блок во различните времиња на раѓање (1-12) на двете групи испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија.

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of sen0001 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,478	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of sen0002 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,802	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of sen0003 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,160	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of sen0004 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,046	Reject the null hypothesis.
5	The distribution of sen0005 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,016	Reject the null hypothesis.
6	The distribution of sen0006 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,191 ₁	Retain the null hypothesis.
7	The distribution of sen0007 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,664 ₁	Retain the null hypothesis.
8	The distribution of sen0008 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,918 ₁	Retain the null hypothesis.
9	The distribution of sen0009 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,143 ₁	Retain the null hypothesis.
10	The distribution of sen0010 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	1,000 ₁	Retain the null hypothesis.
11	The distribution of sen0011 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,333 ₁	Retain the null hypothesis.
12	The distribution of sen0012 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	1,000 ₁	Retain the null hypothesis.
13	The distribution of sen0013 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.
14	The distribution of sen0014 is the same across categories of Mode.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.	Unable to compute.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.
₁ Exact significance is displayed for this test.

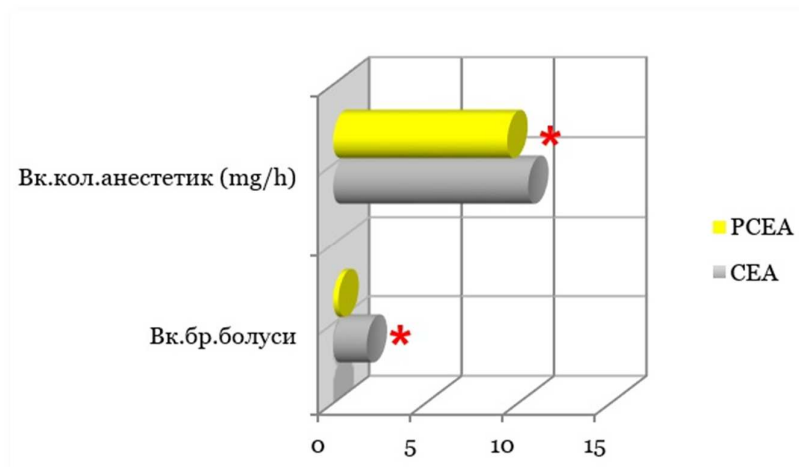
2.7. Меѓугрупна анализа на вкупната потрошувачка на локален анестетик во тек на породувањето

Споредбата меѓу групите со различен модел на епидурална анестезија во однос на примената на анестетикот покажа дека кај **испитаниците кои користеа РСЕА, бројот на мануелни болуси беше статистички значајно помал** во споредба со оние со СЕА ($p=0,0001$, табела 30, слика 35). Натаму, кај испитаниците со РСЕА тип на анестезија во однос на оние со СЕА тип на анестезија, вкупното **количество на локален анестетик, прикажано како mg/h , беше значајно пониско** ($p=0,0001$, табела 30, слика 35).

Табела 30. Вкупна потрошувачка на локален анестетик и број на мануелно администрирани болуси

Параметар	СЕА (n=62)	РСЕА (n=58)	p
Број на мануелни болуси	1,81 ± 1,63	0,28 ± 0,58	0,0001
Вкупно кол. на анестетик (ml)	64,71 ± 31,38	65,90 ± 24,47	0,819
Вкупно кол. на анестетик (mg)	52,15 ± 26,31	52,79 ± 19,59	0,881
Вкупно кол. на анестетик (mg/h)	10,54 ± 0,76	9,41 ± 0,95	0,0001

*Вкупното количество на администриран ЛА е збир на ЛА од основното обезболување (СЕА или РСЕА) и количеството на ЛА од мануелно администрираните болуси.



Слика 35. Вкупен број на болуси и вкупна количина на потрошен анестетик изразен како mg/h кај испитаниците поделени според моделот на анестезија.

2.8. Меѓугрупна анализа на акушерските исходи

Трудниците од СЕА и РСЕА групата беа статистички споредувани во однос на мобилноста, времетраење на породувањето, појава на несакани збиднувања, инструментално или оперативно завршување на породувањето и скор на сатисфакција од обезболувањето.

Времетраењето на породувањето кај испитаниците беше **значајно подолго кај трудниците со PCEA во однос на оние со CEА** тип на анестезија ($p=0,019$, табела 31).

Споредбата на двете групи испитаници поделени според моделот на епидурална анестезија покажа процентуално **значајно поголема мобилност на пациентките (шетање) со пациент-водена аналгезија** во однос на оние со CEА тип на анестезија ($p=0,0001$, табела 31, слики 36 и 37).

Иако честотата на несаканите збиднувања, употребата на вакуум и завршување на раѓањето со *sectio cesarea*, беа процентуално почесто застапени кај испитаниците со CEА тип на анестезија во однос на оние со тип на анестезија, статистичка значајност во споредбата отсутствуваше (табела 31). Останатите параметри не покажаа значајни разлики меѓу групите (табела 31).

Табела 31. Акушерски исходи кај испитаниците поделени според моделот на аналгезија

Параметар	CEA (n=62)	PCEA (n=58)	p
Мобилност (n/%)	18/29%	39/67,2%	0,0001
Вкупно време на раѓање (часови)	4,89 ± 2,25	5,62 ± 2,28	0,019
Несакани збиднувања (n/%)	13/21,0%	10/17,2%	0,606
Хипотензија	10/16,1%	5/8,6%	
Пруритус	3/4,8%	5/8,6%	0,704
Употреба на вакуум (n/%)	9/14,5%	3/5,2%	0,090
<i>Sectio cesarea</i> (n/%)	14/22,6%	13/22,4%	0,983
Скор на сатисфакција	88,39 ± 12,44	92,59 ± 8,07	0,127

PCEA = пациент-контролирана епидурална аналгезија; CEА= континуирана епидурална аналгезија.



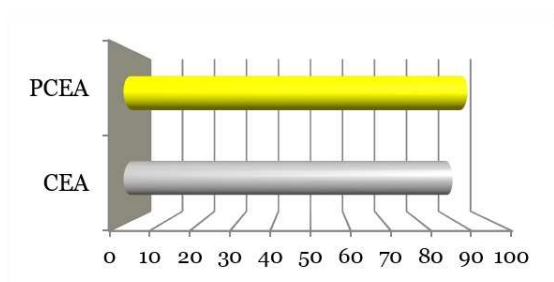
Слика 36. Процентуална застапеност на мобилност во двете групи на испитаници поделени според моделот на епидурална анестезија.



p=0,0001

Слика 37. Споредба на мобилноста на трудниците поделени според моделот на анестезија

Скорот на сатисфакција беше незначајно понизок кај испитаниците со PCEA тип на анестезија во однос на оние со SEGA тип на анестезија ($p=0,127$) (слика 38).



Слика 38. Скор на сатисфакција во двете групи на испитаници поделени според моделот на епидурална анестезија

2.9. Меѓугрупна анализа на неонаталните исходи

Сите новородени деца беа споредувани помеѓу двете групи во однос на родилната телесна тежина, родилната телесна должина, APGAR score во првата и во петтата минута по раѓањето и pH на крвта од a. umbilicalis. Резултатите кои ги добивме во нашето истражување **не покажаа статистички значајни разлики** помеѓу двете испитувани групи (табела 32).

Табела 32. Неонатални исходи во двете групи испитаници

Карактеристики на новородено	СЕА	РСЕА	p
Телесна тежина (kg)	3,37 ± 0,35	3,34 ± 0,35	0,636
Телесна должина (cm)	50,56 ± 1,41	50,67 ± 1,36	0,636
APGAR1	8,42 ± 0,64	8,53 ± 0,65	0,250
APGAR5	9,13 ± 0,58	9,22 ± 0,73	0,283
pH новородено	7,40 ± 0,71	7,40 ± 0,05	0,557

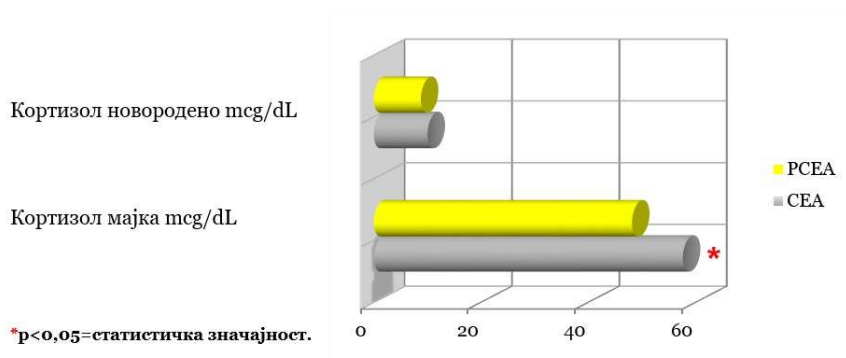
APGAR=индекс на виталност на детето во прва (1) и во петта (5) минута; pH=мерка за киселост/базност на крвта.

2.10. Меѓугрупна анализа на серумското ниво на кортизол кај мајката и новороденото

Со оглед на фактот дека болката е стресоген фактор кој влијае на нивото на стрес хормоните, кај сите испитаници и новороденчиња беше одредувано нивото на кортизол во серум во првите 15 минути по завршување на раѓањето. Во однос на нивото на кортизол во крвта на **мајката**, резултатите покажаа дека беше **значајно пониско во групата на испитаници со PCEA** $57,55 \pm 17,51$ mcg/dL во однос на оние со CEA тип на анестезија ($p=0,004$) тип на анестезија. **Кај новороденчињата од двете групи немаше сигнификантна разлика** во однос на овој параметар (табела 33, слика 39).

Табела 33. Ниво на кортизол кај мајката и новороденото

Параметар	CEA (n=62)	PCEA (n=58)	p
Ниво на кортизол - мајка (mcg/dL)	$57,55 \pm 17,51$	$48,08 \pm 14,47$	0,004
Ниво на кортизол - дете (mcg/dL)	$9,99 \pm 4,34$	$8,75 \pm 4,12$	0,153



Слика 39. Приказ на нивото на кортизол кај мајката и детето (mcg/dL) во двете групи на испитаници поделени според моделот на епидурална анестезија.

3. КОРЕЛАЦИИ НА ИСПИТУВАНИТЕ ПАРАМЕТРИ

Проценката на поврзаноста (корелација) меѓу параметрите и нивната вредност беа испитувани со Spearman корелацииска анализа. Најзначајните корелации на испитуваните параметри, прикажани се на табела 34.

Табела 34. Приказ на значајни корелации на испитуваните параметри со користење на Spearman непараметриската корелациска анализа

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија	
Spearman's rho	Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	1,000 . 120	,422** ,000 120	-,181* ,048 120	,148 ,106 120	-,367** ,000 120	-,595** ,000 120
	Вкупен број болуси	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	,422** ,000 120	1,000 . 120	,054 ,556 120	,232* ,011 120	-,229* ,012 120	-,561** ,000 120
	Време на раѓање (час, мин)	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-,181* ,048 120	,054 ,556 120	1,000 . 120	,034 ,711 120	,225* ,013 120	,216* ,018 120
Серумски кортизол-мајка	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	,148 ,106 120	,232* ,011 120	,034 ,711 120	1,000 . 120	-,189* ,039 120	-,264** ,004 120	
Шетање	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-,367** ,000 120	-,229* ,012 120	,225* ,013 120	-,189* ,039 120	1,000 . 120	,382** ,000 120	
Модел на епидурална анестезија	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-,595** ,000 120	-,561** ,000 120	,216* ,018 120	-,264** ,004 120	,382** ,000 120	1,000 . 120	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

3.1 Потрошувачка на локален анестетик

Вкупната потрошувачка на локален анестетик изразена во mg/h, покажа дека е значајно поврзана со типот на епидурална анестезија (табела 34), односно дека потрошувачката на локален анестетик е значајно помала кај пациент-водена епидурална анестезија (PCEA) во споредба со континуирана епидурална анестезија (CEA) ($r=-0,595$, $p=0,0001$).

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Correlation Coefficient	1,000	,422**	-,181*	,148	-,367**	-,595**
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,048	,106	,000	,000
	N	120	120	120	120	120	120

Натаму, вкупната потрошувачка на локален анестетик изразена во mg/h покажа дека постои значајна негативна корелација на потрошениот анестетик со мобилноста на испитаникот или шетањето ($r=-0,367$, $p=0,001$) (табела 34), што значи дека колку е поголема мобилноста на испитаникот толку е и помала потрошувачката на локален анестетик.

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Correlation Coefficient	1,000	,422**	-,181*	,148	-,367**	-,595**
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,048	,106	,000	,000
	N	120	120	120	120	120	120

Во однос на користењето дополнителни мануелни болуси на анестетик, тие беа значајно позитивно поврзани ($r=0,422$, $p=0,0001$), со вкупната потрошувачка на локален анестетик изразена во mg/h (табела 34). Тоа значи дека зголемениот број на дополнителни болуси ја зголемува вкупната потрошувачка на анестетик.

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Correlation Coefficient	1,000	,422**	-,181*	,148	-,367)**	-,595)**
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,048	,106	,000	,000
	N	120	120	120	120	120	120

Значајна негативна корелација на вкупната потрошувачка на локален анестетик изразена во mg/h, беше најдена во однос на должината на раѓање изразена во часови и во минути ($r=-0,181$, $p=0,048$) (табела 34), така што колку беше подолго времето на раѓање, толку беше и помала потрошувачката на локален анестетик изразена како mg/h.

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Correlation Coefficient	1,000	,422**	-,181*	,148	-,367)**	-,595)**
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,048	,106	,000	,000
	N	120	120	120	120	120	120

3.2 Ниво на кортизол во серум кај мајката по раѓање

Нивото на кортизол во серумот на мајките 15 минути по раѓање покажа дека е значајно поврзано со типот на епидурална анестезија ($r=-0,264$, $p=0,004$) (табела 34), односно дека нивото на кортизол во серумот кај мајката е значајно помал кај пациент-водена епидурална анестезија (PCEA) во споредба со континуирана епидурална анестезија (CEA) (табела 34).

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Серумски кортизол-мајка	Correlation Coefficient	,148	,232	,034	1,000	-,189)*	-,264)**
	Sig. (2-tailed)	,106	,011	,711	.	,039	,004
	N	120	120	120	120	120	120

Натаму, нивото на кортизол во серумот на мајките 15 минути по раѓањето, покажа дека е значајно негативно поврзано со мобилноста на испитаникот или шетањето ($r=-0,189$, $p=0,039$) (табела 34), што значи дека колку е поголема мобилноста на испитаникот толку е и помало нивото на кортизол во серум кај мајката.

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. Болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Серумски кортизол-мајка	Correlation Coefficient	.148	.232	.034	1,000	-.189*	-.264)**
	Sig. (2-tailed)	.106	.011	.711	.	.039	.004
	N	120	120	120	120	120	120

Во однос на користењето дополнителни мануелни болуси на анестетик, тие беа значајно позитивно поврзани ($r=0,232$, $p=0,011$) со нивото на кортизол во серумот кај мајката (табела 34), што значи дека намалениот број на дополнителни болуси го намалува нивото на кортизол во серум на мајките 15 минути по раѓањето.

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. Болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Серумски кортизол-мајка	Correlation Coefficient	.148	.232	.034	1,000	-.189*	-.264)**
	Sig. (2-tailed)	.106	.011	.711	.	.039	.004
	N	120	120	120	120	120	120

Намалениот кортизол во серум на мајката 15 минути по раѓање покажа постоење негативна значајна корелација со бројот на породувања ($r=-0,237$, $p=0,009$), што значи дека испитаниците со поголем број породувања имаа и помал кортизол во крвта по раѓање.

3.3 Модел на епидурална аналгезија

Моделот на епидурална аналгезија покажа дека е значајно негативно поврзан со вкупната потрошувачка на ЛА изразена во mg/h ($r=-0,595$, $p=0,0001$) (табела 34), што значи дека пациент-водената епидурална анестезија (PCEA) детерминира помала потрошувачка на ЛА изразена во mg/h.

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Модел на епидурална анестезија	Correlation Coefficient	-.595)**	-.561)**	.216*	-.264)**	.382**	1,000
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.018	.004	.000	.
	N	120	120	120	120	120	120

Исто така, моделот на епидурална аналгезија беше значајно негативно поврзан ($r=-0,561$, $p=0,0001$) со користењето дополнителни мануелни болуси на анестетик (табела 34), што значи дека пациент-водената епидурална анестезија (PCEA) детерминира апликација на помало количество на дополнителни мануелни болуси на анестетик.

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Модел на епидурална анестезија	Correlation Coefficient	-,595**	-,561**	,216*	-,264**	,382**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,018	,004	,000	.
	N	120	120	120	120	120	120

Значајна позитивна корелација на моделот на аналгезија беше најдена во однос на должината на раѓање изразена во часови и во минути ($r=0,216$, $p=0,018$) (табела 34), што значи дека пациент-водената епидурална анестезија (PCEA) е значајно поврзана со подолго време на раѓање.

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Модел на епидурална анестезија	Correlation Coefficient	-,595**	-,561**	,216*	-,264**	,382**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,018	,004	,000	.
	N	120	120	120	120	120	120

Моделот на аналгезија беше значајно негативно поврзан и со вкупното серумско ниво на кортизол на мајката ($r=-0,264$, $p=0,004$) (табела 34), што значи дека пациент-водената епидурална анестезија (PCEA) е значајно поврзана со пониското серумско ниво на кортизол на мајката, земено 15 минути по раѓање.

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Модел на епидурална анестезија	Correlation Coefficient	-,595**	-,561**	,216*	-,264**	,382**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,018	,004	,000	.
	N	120	120	120	120	120	120

Натаму, моделот на аналгезија покажа дека е значајно позитивно поврзан со мобилноста на испитаникот или шетањето ($r=0,382$, $p=0,0001$) (табела 34), што значи дека пациент-водената епидурална аналгезија (PCEA) е значајно поврзана со поголемата мобилност.

		Вкупно кол. локален анестетик (mg/h)	Вкупен бр. болуси	Време на раѓање (час,мин)	Серумски кортизол-мајка	Шетање	Модел на епидурална анестезија
Модел на епидурална анестезија	Correlation Coefficient	-,595**	-,561**	,216*	-,264**	,382**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,018	,004	,000	.
	N	120	120	120	120	120	120

Во однос на **степенот на моторен блок**, кој во табела 34 е прикажан како “шетање”, односно мобилност на мајката, анализата по Spearman покажа силна негативна корелација со вкупното количество на потрошен ЛА ($r=-0,595$, $p=0,0001$) и со нивото на кортизол кај мајката ($r=-0,189$, $p=0,039$). Значајна позитивна корелација беше најдена со моделот на ЕА ($r=0,382$, $p=0,0001$) и времето на раѓање ($r=0,225$, $p=0,013$). Ваквите резултати укажуваат на тоа дека степенот на моторен блок е помал кај трудниците со PCEA, кога има помала потрошувачка на ЛА, пониско ниво на кортизол кај мајката и кај породувањата кои траат подолго.

3.4 Скор на сатисфакција

Скорот на сатисфакција покажа дека е статистички значајно позитивно поврзан со мобилност (шетање) на испитаниците ($r=0,310$, $p=0,001$) (табела 35), така што колку е повисок скорот на сатисфакција толку е и значајно поприсутното шетање. Од друга страна, пак, скорот на сатисфакција е негативно значајно поврзан со вкупниот број дополнителни мануелни болуси ($r=-0,249$, $p=0,006$) (табела 35), што значи дека колку е повисок скорот на сатисфакција толку е и значајно помала употребата на дополнителни мануелни болуси на анестетик.

Табела 35. Приказ на значајни корелации на скорот на сатисфакција со користење на Spearman непараметриската корелацииска анализа

Correlations			skorsatisf	Vkupan br. na bolusi	shetanje
Spearman's rho	skorsatisf	Correlation Coefficient	1,000	-,249)**	,310**
		Sig. (2-tailed)	.	,006	,001
		N	120	120	120
	Vkupan br. na bolusi	Correlation Coefficient	-,249)**	1,000	-,229)*
		Sig. (2-tailed)	,006	.	,012
		N	120	120	120
	shetanje	Correlation Coefficient	,310**	-,229)*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,001	,012	.
		N	120	120	120

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).
* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

4. ПРЕДИКТИВНИ ВАРИЈАБЛИ ЗА ИСПИТУВАНИТЕ ПАРАМЕТРИ

4.1 Потрошувачка на локален анестетик

Со цел да утврдиме дали постојат и/или кои се предиктивните варијабли за големината на потрошувачката на локалниот анестетик изразен како mg/h, направивме повеќекратна линеарна постепена (stepwise) регресиона анализа. Резултатите дадени на табела 36 и слика 40 покажаа дека моделот на епидурална анестезија, должината на раѓање, вкупниот број дополнителни болуси и мобилноста на испитаниците (шетање), се јавуваат како независни предиктори за потрошувачката на локалниот анестетик изразен како mg/h.

Анализата на моделот покажа дека моделот на анестезија е одговорен за повеќе од половина (55,2%) од промената на потрошувачката на локалниот анестетик, кога ќе се додаде вкупниот број дополнителни болуси во моделот, обата параметри се одговорни за 59,2% на промената, а додека кога ќе се додаде и времето

на раѓање во моделот, тој е одговорен за над 60% (61,6%) од променета на потрошувачката на локалниот анестетик изразен како mg/h. Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Durbin-Watson тест, покажа вредност од 1,69 што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори.

Анализата на добиените независни предиктори покажа дека со секој пациент повеќе кој е поставен на пациент/контролирана епидурална анестезија (PCEA), доаѓа до намалување на потрошувачката на локалниот анестетик за 0,713 mg/h (95% CI -1,083-(-0,343) (p=0,0001); за секој еден дополнителен мануелен болус на анестетик, доаѓа до зголемување на потрошувачката на локалниот анестетик за 0,232 mg/h (95% CI 0,103 – 0,361 (p=0,001); и за секој час/минута продолжување на времето на раѓање, доаѓа до намалување на потрошувачката на локалниот анестетик за 0,084 mg/h (95% CI -0,154-(-0,013) (p=0,0001).

Табела 36. Карактеристики на моделот и приказ на варијаблите кои се јавија како значајни независни предиктори на вкупен број на потрошен анестетик изразена во mg/h.

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	,552 ^a	,304	,299	,86042	,304	51,640	1	118	,000	
2	,592 ^b	,350	,339	,83533	,046	8,194	1	117	,005	
3	,616 ^c	,380	,363	,81960	,030	5,535	1	116	,020	1,696

a. Predictors: (Constant), Mode

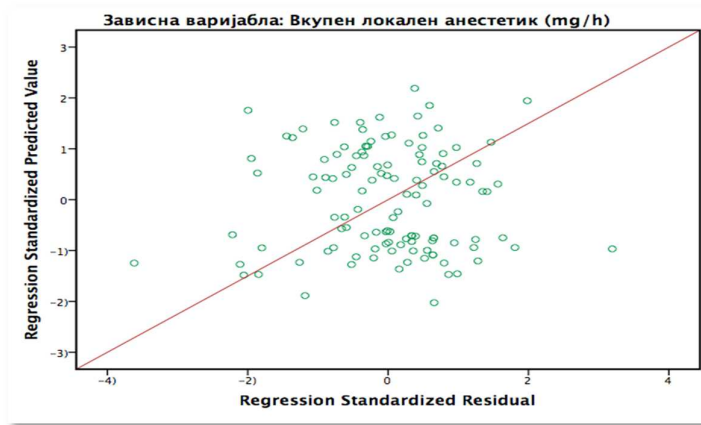
b. Predictors: (Constant), Mode, Vкупен br. на болуси

c. Predictors: (Constant), Mode, Vкупен br. на болуси, Vреме на раѓање (cas, min)

d. Dependent Variable: Vк. локален анестетик mg/h

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	11,669	,246		47,432	,000	11,182	12,157
	Модел на анестезија	-1,129)	,157	-,552)	-7,186)	,000	-1,441)	-,818)
2	(Constant)	11,077	,316		35,042	,000	10,451	11,703
	Модел на анестезија	-,858)	,180	-,419)	-4,772)	,000	-1,214)	-,502)
	Vкупен br. болуси	,178	,062	,251	2,862	,005	,055	,300
3	(Constant)	11,243	,318		35,348	,000	10,613	11,872
	Модел на анестезија	-,713)	,187	-,348)	-3,816)	,000	-1,083)	-,343)
	Vкупен br. болуси	,232	,065	,329	3,565	,001	,103	,361
	Vреме на раѓање (час, мин)	-,084)	,036	-,187)	-2,353)	,020	-,154)	-,013)

Зависна варијабла: Vкупен локален анестетик (mg/h)



Слика 40. Графички приказ на резултати од линеарна регресиона анализа во која вкупното количество на локален анестетик изразено во mg/h се јави како зависна варијабла

4.2 Ниво на кортизол во серум кај мајката по породување

Со цел да утврдиме дали постојат и/или кои се предиктивните варијабли за серумското ниво на кортизол на мајката, земено 15 минути по раѓање, направивме повеќекратна линеарна постепена (stepwise) регресиона анализа. Резултатите дадени на табела 36, покажаа дека моделот на епидурална анестезија се јави како единствен независен предиктор за серумското ниво на кортизол на мајката земено 15 минути по раѓање.

Анализата на моделот покажа дека моделот на анестезија е одговорен за 28,4% од промената на серумското ниво на кортизол на мајката. Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Durbin-Watson тест, покажа вредност од 1,86 што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор.

Анализата на моделот покажа дека за секој пациент кој е поставен на пациент/контролирана епидурална анестезија (PCEA), доаѓа до намалување на серумското ниво на кортизол на мајката, земено 15 минути по раѓање, за 9,713 mcg/dL (95% CI -15,294-(-3,637) ($p=0,002$).

Табела 37. Карактеристики на моделот и приказ на варијабли кои се јавија како значајни независни предиктори на серумското ниво на кортизол на мајката земено 15 минути по породување.

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	,284 ^a	,081	,073	16,11128	,081	10,343	1	118	,002	1,861

a. Predictors: (Constant), Mode

b. Dependent Variable: Serumski kortizol-majka

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	67,019	4,607		14,548	,000	57,896	76,141
	Модел на анестезија	-9,465	2,943	-,284	-3,216	,002	-15,294	-3,637

a. Зависна варијабла: Ниво на кортизол кај мајка

4.3 Модел на епидурална анестезија

Со цел да утврдиме кои се предиктивните варијабли на моделот на епидурална анестезија, поради бинароста на зависната варијабла (СЕА/РСЕА), направивме логистичка регресиона анализа. Резултатите дадени на табела 38 покажаа дека намалениот вкупен број дополнителни болуси, намалената потрошувачка на локалниот анестетик изразена како mg/h и зголемената мобилност (шетање) на испитаниците, се јавија како независни предиктори на РСЕА моделот на епидурална анестезија.

Притоа, веројатноста (odds ratio-OR) за РСЕА е 0,285 пати поголема доколку бројот на мануелни болуси е понизок (OR=0,285; 95% CI 0,147-0,553;p=0,0001), 0,218 пати поголема доколку вкупното количество на локален анестетик изразен во mg/h е пониско (OR=0,218; 95% CI 0,097-0,494; p=0,044) и 2,9 пати поголема доколку постои мобилност на испитаниците (OR=1,074; 95% CI 1,028-8,335; p=0,0001). Точноста на овој модел да ја предвиди РСЕА е 82,5%. Сензитивноста на моделот изнесува 84,5%, а специфичноста од 80,6%.

Табела 38. Приказ на варијабли кои се јавија како значајни независни предиктори на РСЕА моделот на епидурална анестезија.

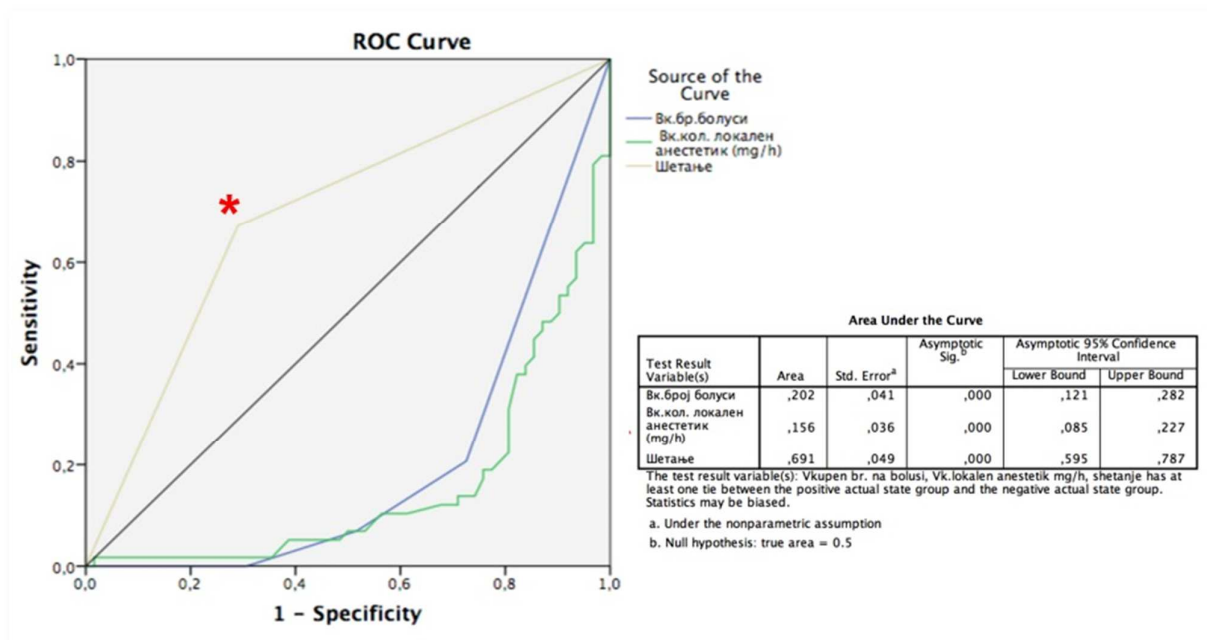
		Variables in the Equation					95% C.I. for EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Вк.кол.локален анестетик (mg/h)	-1,890)	,377	25,087	1	,000	,151	,072	,316
	Constant	18,854	3,782	24,855	1	,000	154272926		
Step 2 ^b	Бр. мануелни болуси	-1,263)	,327	14,917	1	,000	,283	,149	,537
	Вк.кол.локален анестетик (mg/h)	-1,727)	,417	17,139	1	,000	,178	,079	,403
	Constant	18,146	4,213	18,555	1	,000	75995214,1		
Step 3 ^c	Бр.мануелни болуси	-1,255)	,338	13,807	1	,000	,285	,147	,553
	Вк.кол.локален анестетик (mg/h)	-1,521)	,416	13,364	1	,000	,218	,097	,494
	Шетање	1,074	,534	4,044	1	,044	2,927	1,028	8,335
	Constant	15,590	4,255	13,423	1	,000	5898491,45		

a. Variable(s) entered on step 1: Вк.кол.локален анестетик (mg/h).

b. Variable(s) entered on step 2: Бр.мануелни болуси.

Проверката на моделот е направена со Hosmer & Lemershow тест, кој покажа вредност на последната стапка на моделот од 0,981, што ја покажува неговата соодветност, а Nagelkerke R квадратот покажа дека околу 62% од зависната варијабла може да се објасни со овој логистички модел.

Конструиравме ROC крива (слика 41), при што ареата под ROC кривата за бројот на болуси беше 0,202 (95% CI 0,121-0,282) со $p=0,0001$, за вкупното количество анестетик изразено во mg/h беше 0,156 (95% CI 0,085-0,227) со $p=0,0001$, а за мобилноста (шетање) беше 0,691 (95% CI 0,595-0,787) со $p=0,0001$. Ова значи дека кај околу 20% на сите можни парови на субјекти, од кои едни се со РСЕА, а други со СЕА, бројот на болуси покажуваше поголема веројатност за РСЕА. Натаму, кај околу 16% на сите можни парови на субјекти, од кои едни се со РСЕА, а други со СЕА, вкупното количество анестетик изразено во mg/h покажува поголема веројатност за РСЕА. Од друга страна, пак, мобилноста на испитаниците кај околу 70% на сите можни парови на субјекти, од кои едни се со РСЕА, а други со СЕА, покажуваше поголема веројатност за РСЕА.



Слика 41. ROC крива на предиктивните варијабли за моделот на епидурална анестезија

Оптималната сензитивност и специфичност на моделот се добива од црвената ѕвезда (*) најблику до левиот горен агол на квадратот (слика 42). Така, оптималната сензитивност на бројот на болуси беше ниска и изнесуваше 20%, како и специфичноста од (1-75) 25%. За вкупното количество анестетик изразено во mg/h, исто така, оптималната сензитивност беше ниска и изнесуваше 22%, а специфичноста беше уште пониска и изнесуваше (1-85) 15%, додека за мобилноста на пациентот постоеше висока сензитивност од 70% и уште повисока специфичност од (1-25) 75%.

4.4 Скор на сатисфакција

Со цел да утврдиме дали постојат и/или кои се предиктивните варијабли за скорот на сатисфакција, направивме повеќекратна линеарна постепена (stepwise) регресиона анализа. Резултатите дадени на табела 39 покажаа дека мобилноста (шетање) се јави како единствен независен предиктор за поголемиот скор на сатисфакција.

Анализата на моделот покажа дека шетањето е одговорно за 30,7% од промената на висината на скорот на сатисфакција. Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson тест, покажа вредност од 1,43, што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор.

Анализата на моделот покажа дека за секој испитаник кој е мобилен (шета), доаѓа до зголемување на скорот на сатисфакција за 6,56 единици (95% CI 2,848-10,268) ($p=0,001$).

Табела 39. Карактеристики на моделот и приказ на варијабли кои се јавија како значајни независни предиктори на скорот на сатисфакција.

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	,307 ^a	,094	,086	10,248	,094	12,255	1	118	,001	1,433

a. Predictors: (Constant), shetanje

b. Dependent Variable: skorsatisf

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
		1	(Constant)	87,302			1,291	
	Шетање	6,558	1,873	,307	3,501	,001	2,848	10,268

a. Зависна варијабла: скор на сатисфакција

4.5 Несакани збиднувања за време на породувањето

Несакани збиднувања се појавија кај 23 (19,2%) од испитаниците, а се манифестираа како хипотензија кај 15 (12,5%), односно пруритус кај 8 (6,7%) од испитаниците (табела 13, слика 25).

Иако честотата на несаканите збиднувања беше процентуално почесто застапена кај испитаниците со СЕА тип на анестезија во однос на оние со РСЕА тип на анестезија, статистичка значајност во споредбата отсутуваше ($p=0,704$; табела 31).

Сакајќи да видиме дали постои независен предиктор за појава на несакани збиднувања, направивме Соx-ова регресиона анализа, во која како коваријанти кои би влијаеле на појавата на несакани збиднувања, ги внесовме: возраста,

гестациската старост, бројот на породувања, базалните хемодинамски параметри и степенот на болка проценуван преку VAS скорот. Анализата покажа дека ниту еден од коваријантите не се појави како значаен предиктор за појава на несакани збиднувања. Иако несакани збиднувања се појавија порано кај испитаниците со СЕА модел на анестезија, анализата на Kaplan-Meuer кривите и нивната споредба со log-rank тестот покажа отсуство на значајна разлика во времето ослободено од несакани збиднувања меѓу двата модела на епидурална анестезија ($p=0,229$; табела 40, слика 42). Средното време ослободено од појава на несакано збиднување за испитаниците со СЕА модел на епидурална анестезија беше $1,61 \pm 0,24$ часа во споредба со $2,1 \pm 0,38$ часа за испитаниците со РСЕА модел.

Табела 40. Споредба на време ослободено од појава на несакани збиднувања кај испитаниците поделени според моделот на епидурална анестезија

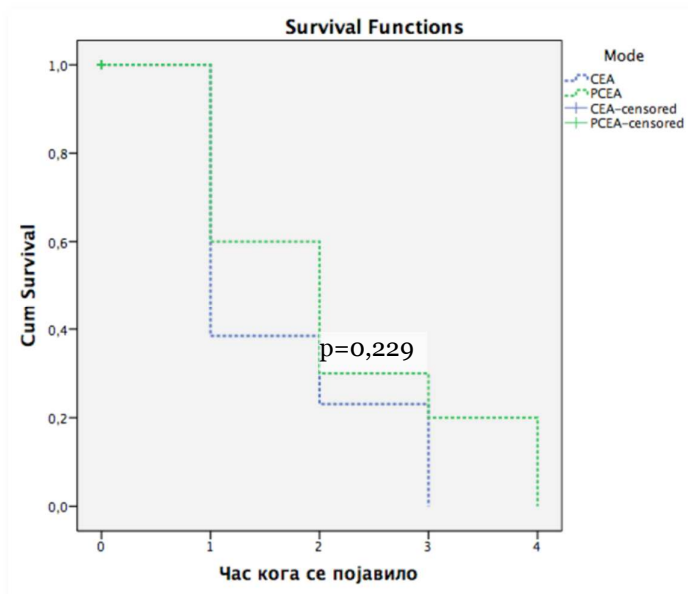
Mode	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
CEA	1,615	,241	1,143	2,088	1,000	.	.	.
PCEA	2,100	,379	1,358	2,842	2,000	,483	1,053	2,947
Overall	1,826	,215	1,405	2,247	1,000	.	.	.

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,444	1	,229

Test of equality of survival distributions for the different levels of Mode.



* $p < 0,05$ = статистичка значајност.

Слика 42. Споредба на Kaplan-Meuer криви на време ослободено од појава на несакано збиднување кај испитаниците поделени според моделот на анестезија

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Категориските обележја се претставени во проценти, а континуираните со средна вредност \pm стандардна девијација (SD). Споредбата меѓу две групи на континуирани параметри беше правена со користење на непараметрискиот Mann-Whitney U тестот, а за категориските параметри беше употребен Pearson Chi-square тест. Проценката на поврзаноста (корелација) меѓу параметрите и нивната вредност беа испитувани со Spearman корелациска анализа. Влијанието на одредени анализирани параметри како независни варијабли поради бинарната природа на појавата (има/нема), беше одредувано со примена на мултипла постепена логистичка регресиона анализа, односно во случај кога во прашање беа континуирани варијабли, беше употребена мултипла линеарна постепена регресиона анализа. Соховиот мултиваријантен регресионен модел беше користен за утврдување на временски зависната претскажувачка вредност на низа параметри кои беа предмет на испитувањето врз појавата на несакани збиднувања. Во однос на проценката на времето, ослободено од појава на несакани збиднувања, беа конструирани Kaplan-Meier криви и споредени со помош на log-rank тестот. Сензитивноста и специфичноста на предиктивните модели беше проценувана со помош на анализа на Receiver Operating Characteristic (ROC) криви кога зависната варијабла имаше бинарни карактеристики.

Податоците беа анализирани со користење на SPSS компјутерската програмска верзија 22.0 (IBM SPSS, Inc., Chicago, Illinois). За сите тестови, вредноста на $p < 0,05$ се сметаше за статистички значајна.

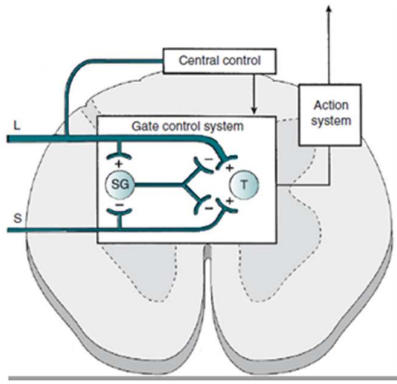
ДИСКУСИЈА

“It is shame that we possess such insufficient knowledge concerning the character of pain — those symptoms which represent the essential part of all bodily suffering of man” (Goldscheider 1894)

1. БОЛКА

Критериумите за вклучување во студијата, односно започнато прво родилно време со регуларни утерини контракции, пропратено со интензивна болка како прв критериум, го исполнуваа 120 трудници на возраст од 20 до 40 години. Актуелната дефиниција од International Association for the Study of Pain (IASP) од 1986 година, ја дефинира болката како „непријатно сензорно и емоционално искуство, поврзано со постоечко (вистинско) или потенцијално ткивно оштетување, или обете“. Со оглед на фактот дека болката е исклучиво субјективен феномен, епидурално обезболување во тек на породувањето се започнува на барање на трудницата. Во нашиот примерок на испитувана популација, сите трудници ги задоволуваа критериумите за учество во студијата и на нивно барање се започнуваше епидуралната аналгезија.

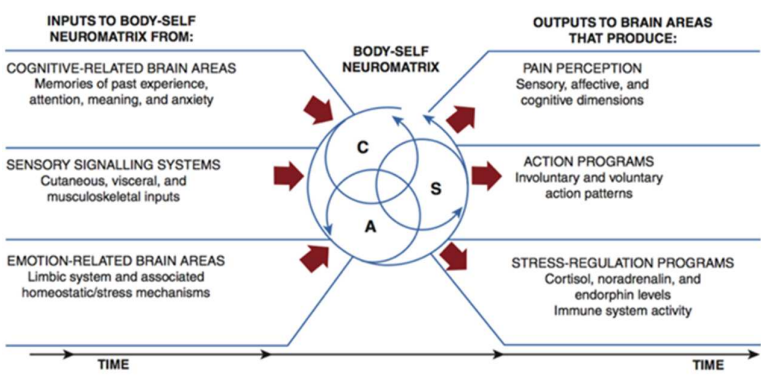
Концептот на болката како индивидуално субјективно чувство, бил разгледуван и истражуван долги години, па дури и милениуми. Постојат повеќе публикувани теории за можните механизми за болката.^{91, 92, 93} Пред околу 50-тина години, теоријата на порти (gate control theory of pain), опишана од Melzack и Wall,⁹⁴ направи револуционерен исчекор во осознавање на болката. Според оваа теорија, трансмисијата на болката не е само еден единствен, цврсто определен пат на пренос, без контрола. Поточно речено, трансмисијата на болните сигнали од периферните нерви преку ’рбетниот мозок е регулирана од страна на активноста на други периферни нерви, интернеурони во ’рбетниот мозок и супраспинални центри (слика 43). Според оваа теорија, постоечкиот локален стимулус, односно процес во самиот ’рбетен мозок, може или да ги *отвори* портите и да овозможи трансмисија на болниот стимулус кон повисоките центри, или да ги *затвори* портите и на тој начин да превенира понатамошна трансмисија.



Слика 43. Gate control theory of pain. Активноста на аферентните нервни влакна (small-diameter fibers S) се пренесува до клетките во спиналниот мозок – T, кои ги испраќаат сигналите супраспинално за перцепција на болката. S клетките ја инхибираат substantia gelatinosa - SG. Активноста на нервните влакна со голем дијаметар (large-diameter fibers L) влијаат на T клетките преку стимулација на SG со цел да ги „затвори портите“ и да ја редуцира аферентната активност на T клетките.

Подоцна, теоријата на порти според која најголем акцент во перцепција на болката бил даден на централните неврални механизми, била проширена и надополнета.

Денешните сознанија ни даваат увид во целиот круг на трансмисија на болниот стимулус. Имено, интраневралните механизми ја регулираат сензитивноста на аферентните периферни нервни завршетоци од каде почнува болниот импулс, потоа преку спроводните аксони на периферните нерви, во рбетниот мозок, понс, медула облонгата и таламус, и на крај патеката на движење завршува во центрите за трансмисија и проекција на болката во кортексот на мозокот.^{95, 96, 97} Медицинските и биолошките науки кои се занимавале со изучување на болката, го прифатиле фактот дека мозокот е активен систем кој ги филтрира, селектира и ги модулира сите инпути. Исто така, дорзалните корени се прифатени не само како едноставни пасивни станици за трансмисија туку како места во кои се одвиваат активни процеси на инхибиција, ексцитација и модулација. Во 1999-тата година од страна на истиот автор Melzack,⁹⁸ едноставниот и упростен дијаграм на теоријата на порти, бил заменет со концептот на невроматрикс (слика 44) кој всушност треба да претставува систем на течности со исклучителна способност за брзо менување.



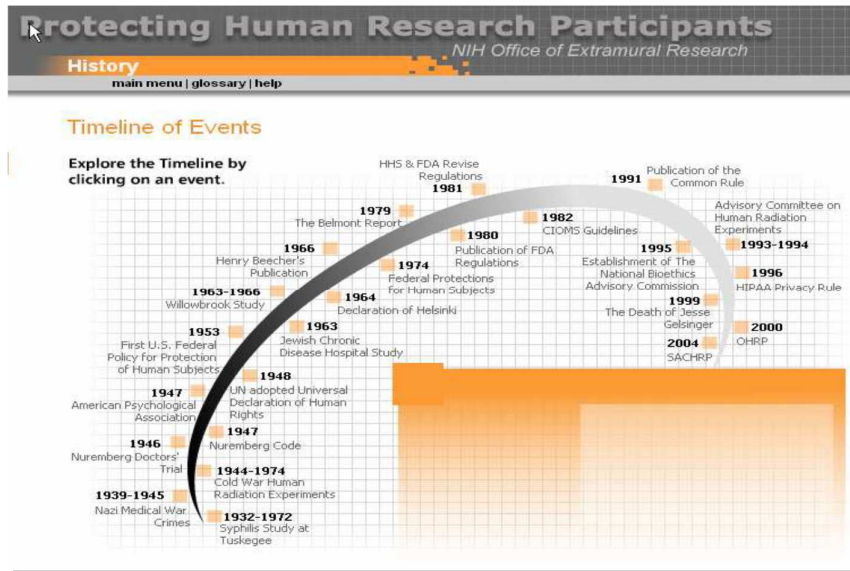
Слика 44. Шематски приказ на теоријата на невроматрикс на Melzack во кој телесниот невроматрикс е составен од три сегменти: когнитивен, сензорен и емоционален (cognitive – C, sensory – S, affective – A)

Според оваа теорија, влијанието на различните активирани мозочни зони како когнитивната, сензорната и емоционалната, резултираат со крајни исходи како перцепција на болка, волеви, неволеви активности и активација на системот за стрес. Активација или инхибиција на кој било сегмент на овој модел, доведува до невромодулација во крајниот исход на ноцицептивниот стимулус. Тоа значи брза адаптација на организмот на промените кои можат да влијаат на различна перцепција на еден ист стимулус. На пример, ако кожата ја премачкаме со капсацаин, по 10 минути само мал лесен допир на кожата ќе биде препознаен од мозокот како жаречка болка.⁹⁹ Ваквата трансформација на перцепцијата преку невроматриксот е еден од потенцијалните механизми за појаснување на ефектите на аналгезијата и анестезијата преку ноцицепторите.¹⁰⁰

1.1. Породилна болка

Иако теоријата на порти направила револуционерен исчекор во истражувањата за механизмите на хронична болка и нејзиниот третман, сè уште има многу мало влијание во објаснување на механизмите на породилната болка. Акушерската болка најверојатно е најчестата форма на интензивна болка која ја афектира речиси половина од човечката популација. Развојот на фармаколошката индустрија и истражувањата на аналгетиците и локалните анестетици, не дала голем придонес во фундаменталните истражувања за осознавање на неврофизиолошката основа на теоријата на порти за овој тип на болка. Имено, бремената жена е фрагилна категорија на испитаници и истражувањата во оваа област се со лимитирани податоци.

Етиката и науката се во постојана борба за „превласт“. Етичкиот аспект на која било клиничка студија или истражување е примарен императив во добрата клиничка практика. Гледајќи наназад низ историјата, текот на медицинските истражувања бил долг и напорен, со главен акцент на безбедноста на испитуваните субјекти. Тоа се согледува во низа историски моменти кои го одбележале развојот на клиничките истражувања. Во таа низа, содржани се неколку хумани трагедии со катастрофални последици за човештвото во „име на науката“ (Tuskegee Syphilis Study; 1932-1972, „The Lebensborn Program“ 1935-1945, нацистички воени злосторства 1939-1945, „Thalidomide tragedy“ 1957-1961).



Слика 45. Хронолошки приказ на важните моменти во развојот на етичкиот аспект на хуманите клинички студии во рамки на добра клиничка практика. Достапно на <http://phrp.nihtraining.com/users/forgot.php>

Од Хипократовото „Primum non nocere“ (Hippocrates 5th B.C.), до денес, етичките основи на клиничките истражувања може да се сумираат во следниве настани: The Nuremberg Code (1947), UN Universal Declaration of Human rights (1948), The Declaration of Helsinki (1964), The Belmont Report (1979), Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Ethical Guidelines, International Conference on Harmonisation (ICH-GCP), International Standards Organization 14155, Code of Federal (National) Regulations (слика 45). Согледувајќи ги сите етички аспекти кај бремените жени како исклучително важна популација, клиничките студии се посебно афектирани и во број и во примерок на испитувани субјекти.

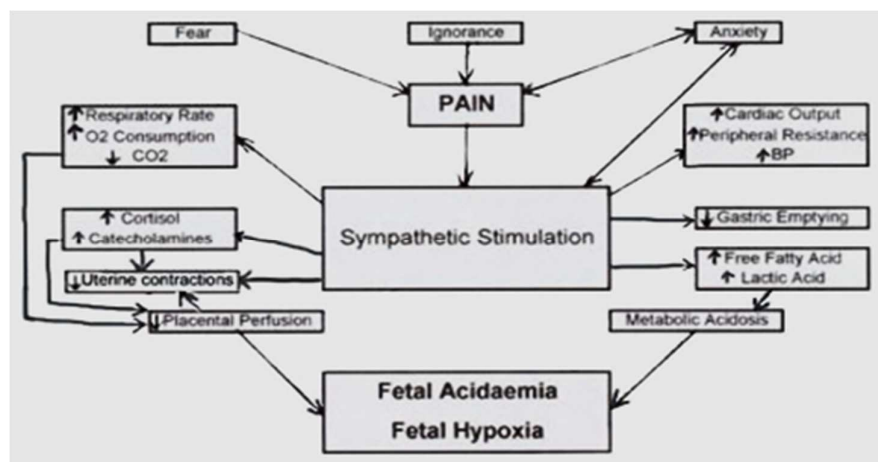
И покрај интензитетот на породилната болка, условите во кои таа се јавува (среќен момент во исчекување нов живот), набрзо по породувањето придонесуваат таа да биде истисната од меморијата. Кога постои амнезија за болката, се поставува прашањето за потребата од ефикасно обезболување. Среќна жена е онаа која има брзо и лесно породување, кое е во потполна согласност со природата. Но, породувањето може да биде долготрајно, со екстремно интензивни болки, фетален дистрес и инструментално или хируршки завршено, па епидуралната аналгезија или која било друга медицинска инволвираност во природниот процес на породување, може да спаси животи.¹⁰¹

Породилната болка е класифицирана како една од најсилните која човекот може да ја искуси во тек на животот. Со оглед на многуте контроверзии и митови поврзани со акушерската аналгезија, изнаоѓање идеален модел на обезболување е предизвик во акушерската анестезија. Деталното познавање на природата и трансмисијата на породилната болка во различните интрапартални периоди, претставува императив, со цел да се изнајде соодветна ефикасна техника на обезболување.

1.2. Негативни ефекти на породилната болка

Во тек на бременоста и породувањето како исклучително голем физички напор на организмот, се случуваат низа физиолошки промени во респираторниот и кардициркулаторниот систем кај жената.¹⁰¹ Зголемениот респираторен волумен и хипервентилацијата на мајката, доведуваат до хипокапнија, респираторна алкалоза и зголемена кослородна консумација. Минутната вентилација кај трудница во тек на породувањето се зголемува од 70 до 140% во првото родилно време, односно 120 до 200% во второто родилно време. Ваквата хипервентилација може да доведе до пад на PaCO₂ дури до 10 - 15 mmHg.

Кислородната потрошувачка расте за 40% во првото и 70% во второто родилно време како резултат на зголемените метболни побарувања на хипервентилацијата, активноста на утерусот и физичкиот напор при експулзија на плодот. Аеробните побарувања за кислород се поголеми од кислородното доставување, особено во тек на второто родилно време, што доведува до прогресивно зголемување на лактатите како индикатор за анаеробен метаболизам.



Слика 46. Болката како тригер за низа механизми чиј краен ефект е афекција на плодот

Хиповентилација во периодот меѓу две контракции резултира со хипоксија, која, пак, од своја страна, води кон компензаторна метаболна алкалоза и вазоконстрикција на утерините артерии. Оксигемоглобинска крива на дисоцијација е поместена во десно, со зголемен афинитет за кислород на мајката и намалено доставување на кислород на плодот.

Зголемените вредности на плазма катехоламините, кортизолот, АСТН и липопротеините, можат да бидат тригер за ирегуларни контракции и намалена перфузија на утерус. Примарниот метаболен одговор на болка е хипергликемија заради слабиот инсулински одговор, со зголемена липолиза и продукција на масни киселини, кетони и лактати. Овие киселини ја минуваат плацентарната бариера и доведуваат до ацидоза на плодот и зголемување на потребите од кислород.

Феталните негативни ефекти се резултат на зголемениот ризик од метаболна ацидоза и хипоксемија, а се јавуваат заради поместување на дисоцијационата крива на фетусот во лево и редуцираната утероплацентарна перфузија, особено во периодите на силни утерини контракции. Сите наведени причини доведуваат до респираторна депресија на новороденото, фетална ацидоза и понизок Apgar score.

2. ЕПИДУРАЛНА АНАЛГЕЗИЈА

2.1. Предности на епидуралната аналгезија

Превенција на транзиторната хипервентилација во тек на контракција и хиповентилација во период на релаксација, обезбедува нормакапнија. При блок на симпатичкиот ноцицептивен стимулус, се намалува ослободувањето катехоламини, кортизол и АСТН и некоординираната хиперактивност на утерусот во контракција и хипоактивност во релаксација се конвертираат во регуларни утерини контракции.^{101, 102} Адекватната аналгезија ја намалува плацентарната хипоерфузија, порастот на cardiac output е помал, кардиоциркулаторните промени помалку изразени и нормализирање на кислородната побарувачка и потрошувачка, што е од големо значење за трудници со пропратни кардиолошки заболувања.¹⁰³ Намалените метаболни нарушувања, како и останатите механизми, резултираат со подобар Apgar score на новороденото.¹⁰³ Болниот стимул како иницијатор на низа биохемиски процеси со негативни ефекти врз мајката, може многу ефикасно да биде превениран со ЕА.^{104, 105, 106}

Трудниците со прееклампсија како високо ризична категорија на пациенти, може да имаат голема корист од ЕА особено во превенирање егзацербација на хипертензијата како резултат на зголемената концентрација на норадреналин асоциран со интензивна болка.¹⁰⁷ Парентерално дадени опијатните аналгетици, користени како системска аналгезија за породување, може да предизвикаат сериозна седација со депресија на респирацијата.¹⁰⁸ Општата анестезија кај овие пациенти носи многу потенцијално сериозни ризици,¹⁰⁹ особено ако има изразен ларингеален едем. Хипотензија која е потенцирана при вертикализација, слабост на нозете која може да влијае на подвижноста на мајката, тешкотии при празнење на бешика, вртоглавица која ретко се јавува, треска како здодевен, несериозен симптом која може да се купирира со додавање опиоиди во епидуралниот раствор,¹⁰⁰ хиперпирексија, особено на долните екстремитети која се јавува како резултат на нарушената загуба на топлина заради симпатичка блокада.¹⁰¹ Сите овие набројани несакани ефекти од ЕА се всушност симптоми кои лесно и брзо се решаваат со регуларен третман, а, воедно, не ја загрозуваат состојбата на мајката и фетусот.

2.2. Зошто епидурална аналгезија?

Ефектите од епидуралната аналгезија биле предмет на истражување на многу студии со цел да се согледаат мајчините и неонаталните предности и негативности.

Во 2005 година, објавен е систематскиот преглед на Cochrane во кој се споредувани ефектите на епидуралната аналгезија наспроти неепидурална или никаква аналгезија за породување.¹¹⁰ Резултатите добиени од 21 студија со 6.664 трудници, покажале дека епидуралната аналгезија е асоцирана со зголемен ризик за инструментално завршување на породувањето (relative risk RR 1,38, 95% CI 1,24 to 1,53, 17 trials, 6.162 women), но без значајна разлика во инциденцата на Sectio Caesarea (RR 1,07, 95% CI 0,93 to 1,23, 20 trials, 6.534 women). Слични резултати се добиени и во индивидуалната мета анализа на Shiv,¹¹¹ во која трудниците биле поделени во две групи: епидурална аналгезија (1.339 трудници) и парентерална аналгезија со meperidine (1.364 трудници). Немало разлика во стапката на Sectio Caesarea помеѓу двете групи (epidural analgesia, 10,5% [140 of 1.339] vs. intravenous meperidine analgesia, 10,3% [141 of 1.364]; adjusted odds ratio, 1,04; 95% confidence interval, 0,81–1,34; *P* - 0,920), но кај значително поголем број трудници во епидуралната група, породувањето завршило со инструментална интервенција

(13% [172 of 1.339] vs. 7% [101 of 1.364]; adjusted odds ratio, 1,86; 95% confidence interval, 1,43–2,40; $P < 0,001$).

Во однос на инструментално завршување на породувањето, резултатите од нашата студија покажаа дека се во рамките на очекуваните, односно дека кај 12 (10%) од 120 трудници беше употребен вакуум. Индикациите за Sectio Caesarea не беа предмет на анализа на оваа студија, но се доби значително поголема стапка на хируршко завршување на породувањето (27 од 120 трудници, односно 22,5%) што не е во согласност со досега изнесеното. За подобро согледување на овие аспекти, потребни се нови студии во кои детално би се анализирале сите фактори кои влијаат на добивањето вакви резултати.

Епидуралната аналгезија, генерално, сè уште е прифатена како најефективен начин на обезболување во тек на породувањето. Согледувајќи ги сите позитивни аспекти, сепак, има состојби во кои не може да се примени од најразлични причини, како што е одбивање на трудницата, медицински контраиндикации, неможност да се постави епидурален катетер. И покрај високиот степен на безбедност, не смеат да се занемарат потенцијалните несакани ефекти кои навистина се многу ретки, но некои од нив можат да бидат дури и животни загрозувачки. Епидуралното обезболување е најчесто побаруван метод во нашето опкружување и сè повеќе станува рутинска техника во многу болници во Македонија. Со потпишување на ИС од страна на трудницата, медицинската оправданост за поставување епидурален катетер е во согласност со принципите на добрата клиничка практика. Прв критериум за вклучување на испитаниците во нашата студија беше потпишана ИС. Медицинските контраиндикации за ЕА беа дел од критериумите за исклучување на трудницата од истражувањето.

Патот за изнаоѓање други алтернативни безбедни начини на обезболување, на прво место парентералната аналгезија,¹¹² е долг и сè уште трае. Акушерската аналгезија направила голем развој од интравенската употреба на морфинот (opioid + scopolamine била популарна комбинација во 50-тите години), преку meperidine и fentanyl, па сè до денес кога на располагање го имаме опијатниот аналгетик со ултра кратко дејство, remifentanyl.

Интравенската употреба на remifentanyl,¹¹³ особено како пациент-контролирана аналгезија,¹¹⁴ е помалку инвазивен метод и споредено со епидуралната аналгезија може да биде атрактивна алтернатива. Изминатите десетина години, направени се неколку студии во кои се компарирани овие два

начини на обезболување.^{115, 116, 117, 118, 119, 120, 121} Во 2014 година, објавена е мета анализа од страна на Zhi-Qiang Liu и неговите соработници,¹²² во која се користени податоци добиени од PubMed, EMBASE и Cochrane Library. Примарниот исход бил вредноста на VAS во првиот и во вториот час по започнување на аналгезијата, а секундарни исходи биле гадење, повраќање, пруритус и умбиликална рН. Оваа мета анализа истакнува дека remifentanyl пациент-контролирана интравенска аналгезија не е супериорна во однос на епидуралната од аспект на аналгетскиот ефект во тек на породувањето, без значајна разлика во останатите исходи од анализата. Резултатите покажале дека интравенската пациент-контролирана аналгезија со remifentanyl не обезбедува подобра аналгезија, но нема сомнение дека неговата безбедност сè уште останува контроверзно прашање.¹²³ Имено, репортирани се случаи на појава на длабока седација и респираторна депресија,¹²⁴ што нè обврзува на постојан и на исклучително грижлив мониторинг на пациентката во тек на целото породување.

Оптималниот режим на испорака на remifentanyl и концентрацијата на лекот, кои би биле ефективни и безбедни за трудницата, не се докрај детерминирани. Со резултатите добиени од најновите студии и мета анализи, конвенционалната пациент-контролирана интравенска опијатна аналгезија не се препорачува како рутински метод и не може да биде оптимална замена за епидуралната аналгезија.¹²⁵

Прифаќајќи ги сите досегашни сознанија, одлуката за нашата студија во која како метод на обезболување ја користиме епидуралната аналгезија, беше прифатена како оптимален избор. Во периодот од 2006 до 2012 година, во болницата каде беше реализирано истражувањето, остварени се 1.349 случаи на епидурална аналгезија за породување, без појава на сериозни несакани ефекти кои го загрозуваат здравјето на мајката или новороденото.

2.3. Ран или доцен епидурал

Влијанието на аналгезијата, било епидурална или интравенска врз акушерските и неонаталните крајни исходи, вклучувајќи го и прогресот и текот на породувањето, се широко разгледувани аспекти. Резултатите од рандомизираните контролирани студии и систематските прегледи објавени од 2002 до 2005 година, не покажуваат никакви разлики во инциденцата на Sectio Caesarea помеѓу трудниците со епидурална и оние со интравенска аналгезија.^{110, 126, 127, 128, 129, 130, 131}

Честопати, се поставува прашањето дали регионалната аналгезија има влијание врз прогресот и исходот на породувањето. Според некои автори, ЕА е асоцирана со пролонгирано времетраење на првото родилно време за 40 до 60 минути и второто родилно време за 14 до 23 минути.^{110, 130} Но, времето на започнување со неврооксијална аналгезија, рано или доцна^{132, 133, 134, 135} и нејзиното влијание на крајните исходи од породувањето и начинот на негово завршување (спонтано, инструментално или Sectio Caesarea), биле предмет на истражување на повеќе автори. Прашањето дали раното поставување епидурал има поголемо влијание на текот на породувањето е мошне нејасно, бидејќи прецизното дефинирање што е „ран“, а што „доцен“ епидурал, варира во зависност од дефинирање на целните точки на цервикална дилатација. Крајните породилни исходи не зависат само од регионалниот блок туку и од начинот на менаџирање на самиот тек на породувањето со или без администрација на окситоцин, откако ќе биде пласиран епидурален катетер и вклучена аналгезија.

Значајна е студијата на Cinthia Wong и сор.¹³⁶ објавена во 2005 година во која заклучокот е дека раниот компариран со доцниот епидурал, не ја зголемува ратата на Sectio Caesarea и употреба на вакуум кај прворотки со спонтано неиндуцирано породување. Подоцна, во 2007 година, Marucci и сор.¹³⁷ во нивниот систематски преглед, анализираше пет рандомизирани контролирани студии и три ретроспективни кохортни студии и добиле многу слични резултати (Sectio Caesarea, odds ratio [OR] 1,00; 95% CI; 0,82–1,23; и инструментално породување OR 1,00; 95% CI; 0,83–1,21). Опсежната дефиниција на раниот епидурал (помалку од 4 до 5 cm) и вклучување некомпарабилни контролни групи (вклучувајќи и парентерална опиоидна аналгезија и/или доцен епидурал) во сите овие 8 студии и хетерогеноста на методите, не дозволува добиените резултати да се прифатат како доказ со висок квалитет. Заради тоа, било потребно да се направи преглед на хомогени студии.

Критериумот за стриктно дефинирање на раниот епидурал при цервикална дилатација до 3 cm, бил главен предуслов за селекција на студиите анализирани во систематскиот преглед на Wassen и сор.¹³⁸ Резултатите добиени од вкупно 15.399 трудници над 36 ГС, со спонтано или индуцирано (окситоцин) породување, покажале дека нема зголемен ризик од инструментално завршување на породувањето или Sectio Caesarea кај раната група (цервикална дилатација до 3 cm), споредена со доцната група испитаници (цервикална дилатација поголема од 3 cm).

Покрај анализата на инциденцата за Sectio Caesarea, прогресот и времетраењето на породувањето биле главен фокус на истражување во петгодишната студија на FuZhou Wang и неговите сор.,¹³⁹ со вклучени 12.793 прворотки, поделени во две групи: ран епидурал (латентна фаза со цервикална дилатација од 1 до 4 cm) и доцен епидурал (цервикална дилатација \geq 4 cm). Времетраењето на породувањето од почнување на ЕА до вагинално породување било еднакви во двете групи (11,3 - 4,5 часа и 11,8 - 4,9 часа, $p=0,90$) без статистички сигнификантна разлика помеѓу групите во ратата на SC (23,2% vs. 22,8%, $p=0,51$). Ваквите резултати воделе кон заклучок дека ЕА во латентната фаза не го пролонгира породувањето и не влијае на неговиот прогрес и ризикот од хируршко завршување со SC.

Влијанието на тајмингот и неговата инволвираност во крајните акушерски и неонатални исходи, несаканите ефекти, вклучувајќи го и ризикот за Sectio Caesarea, инструменталното породување и времето од вклучување на ЕА до раѓање на новороденото, биле сумирани во систематскиот преглед од 2014 година во Cochrane Database. Со цел да се согледаат ефективностa и безбедноста на раното споредено со доцното започнување со ЕА кај трудници, Van Leong Sng и сор.¹⁴⁰ ги анализирале резултатите добиени од 9 студии со 15.752 трудници. Според овој преглед со докази од висок квалитет, ефектите од раното или од доцното започнување на ЕА за породување се подеднакви за сите разгледувани исходи. Во однос на времетраење на второто родилно време, не постои клинички значајна разлика (mean difference MD - 3,22 minutes; 95% CI - 6,71 to 0,27, eight studies, 14.982 women, high quality evidence). Заклучокот е дека одредување на времето кога да се започне ЕА зависи само од побарување на мајката.

Кај сите трудници кои беа вклучени во нашето истражување, времето кога се поставуваше епидуралниот катетер, го одредуваше мајката на нејзино барање. Главен предуслов беше претходно направен вагинален преглед со дефинирана цервикална дилатација и започнато прво родилно време со регуларни утерини контракции. Земајќи ги предвид податоците добиени од ревидираната литература^{136, 140, 141, 142, 143}, особено фактот дека нема разлика во оперативното или инструменталното завршување на породувањето, еден од критериумите за учество на трудниците во нашата студија, беше цервикална дилатација од 2 до 5 cm, што значи дека имавме рано и/или доцно поставување епидурал и започнување со аналгезија. Дилатацијата на цервикс најчесто беше 3 и 4 cm во просек над 3 cm (3,56

$\pm 0,87$), 12 трудници (10%) беа со цервикална дилатација од 2 cm, а 18, односно 15% беа со дилатација на цервикс од 5 cm. Со оглед на нерамномерната дистрибуција (мал број трудници со рано поставување епидурал), не направивме споредба на крајните акушерски и неонатални исходи кои би зависеле од времето на почнување со ЕА. Бидејќи просечната вредност беше над 3 cm, целата група испитаници беше анализирана како доцен епидурал, и добиените резултати се во согласност со оние од најновата литература во однос на Sectio Caesarea (average risk ratio - RR 1,02; 95% confidence interval - CI 0,96 to 1,08, random-effects) и употреба на вакуум (average RR 0,93; 95% CI 0,86 to 1,01, random-effects).

Вкупното времетраење на првото и на второто родилно време, кај целата група испитаници беше $5,24 \pm 2,29$ часа. Иако според некои автори раното вклучување на ЕА нема медицинска оправданост, скорешните студии во кои се користени современите методи на low dose ЕА, не покажуваат пролонгирање на породувањето кај раната група (цервикална дилатација mean = 2,3cm) во однос на доцната група (цервикална дилатација mean = 4,6cm), без значајна разлика во бројот на оперативно завршени породувања и окситоцинска стимулација.⁽⁴⁾ Добиените резултати од нашето испитување ги споредуваме со овие студии, со оглед на фактот дека концентрацијата на ЛА кој го користевме беше 0,08% bupivacaine (low dose).

2.4. Епидурален катетер

Од своите почетоци како модифициран уринарен катетер, епидуралниот катетер минувал низ неколку верзии на материјалот од кој е направен, свила, гума, пластика, челик што не рѓосува, па сè до денешните софистицирани синтетички материјали како најлон и полиуретани.¹⁴⁵ Материјалите кои се користат за производство на епидурални катетери, можат да влијаат врз клиничките перформанси, вклучувајќи негово поставување и отстранување и инциденцата на парестезии и интраваскуларна позиција.^{146, 147} Успешното пласирање на епидуралниот катетер во границите на епидуралниот простор, веројатно зависи од ригидноста на материјалот. Оние направени со мек врв и поголема флексибилност предизвикуваат помалку парестезии и помала е веројатноста дека ќе го променат текот на движење во епидуралниот простор кога наидуваат на препреки.¹⁴⁷ Ова го потврдиле и Vanwell и сор., кои во својата студија кај 222 трудници користеле меки

флексибилни полиуретански катетри обложени со пружина, со еден отвор, компарирани со најлонски катетери со тап врв и три отвори.¹⁴⁸

Инциденцата на интраваскуларно пласирање е најниска кај меките катетери со еден отвор на врвот, кои се флексибилни, армирани со жица и направени од полиуретан.¹⁴⁹ Во овој систематски преглед на Mhyre и сор., биле вклучени 30 рандомизирани контролни студии со вкупно 12.738 трудници и заклучиле дека ризикот за интраваскуларно пласирање на катетерот се намалува во латерална позиција, без улога на пристапот (медијален или парамедијален), со администрација на течност (физиолошки раствор или локален анестетик) во епидуралниот простор пред пласирање на катетерот и ограничување на неговата длабочина на најмногу до 6 cm.

Механичките карактеристики на епидуралниот катетер влијаат на потенцијалното кинење при негово отстранување. Имено, тензионата сила на издолжување на катетерот при негово вадење од епидуралниот простор, односно еластичните карактеристики на материјалот биле најдобри кај полиуретанските материјали (издолжување до 300% од актуелната должина).¹⁵⁰

Другите компликации поврзани со пласирање и со функционирање на катетерот, се однесуваат на негова оклузија, кникување и заплеткување, кои се поврзани со бројот и конфигурацијата на отворите за испорака на епидуралниот раствор, длабочина на инсерција и начин на фиксација на кожата. Локализацијата и бројот на отвори на епидуралниот катетер варираат од еден отвор на самиот врв на катетерот до мултипорт катетери, кај кои првиот е лоциран најчесто на 1 cm од врвот, вториот на 5 mm од него, а третиот на 12 mm.^{151, 152} Бројни студии правеле споредба на сингл и мултипорт катетери, со цел да се детерминира оптималниот број и распоред на отворите. Во една рандомизирана еднострано слепа студија,¹⁵³ со 802 трудници, се потврдила хипотезата за поголема инциденца на неадекватна аналгезија кај најлон катетрите со еден отвор во однос на оние со три отвори (32,7% vs 13,7%, $p < 0,001$). Студијата на Collier и Gatt,¹⁵⁴ во која планирале да вклучат 200 трудници, била прекината по завршени 102 испитаници заради високата инциденца на незадоволителен блок во групата со унипорт катетер.

Притисокот кој се создава во епидуралниот катетер при апликација на растворот може да биде детерминирачки фактор за истекување од отворите.¹⁵⁵ Имено, мал притисок во катетер со три отвори не може да го достигне нивото на проксималниот отвор, така што растворот истекува само од дисталниот и во такви

услови мултипорт катетер ги има истите карактеристики како катетер со еден отвор. Споредбите помеѓу овие два вида катетри, најчесто се претставени како разлика во квалитетот на аналгезијата, а помалку како разлика во ширењето на сензорниот блок. Во тој поглед, во акушерската ЕА,^{156, 157, 158} мултипорт катетрите покажаа супериорност во споредба со еден отвор, особено во однос на инциденцата на еднострана аналгезија и неблокирани сегменти. Спротивно на ова, во литературата се наоѓаат извештаи во кои не е најдена никаква разлика во квалитетот на аналгезијата,¹⁵⁹ дури и вбригувањето контраст резултирало со сличен број опфатени дерматоми кај двата вида катетри.¹⁶⁰ И покрај предностите на епидуралните катетри со мек врв и еден отвор во однос на инциденцата на парестезии и интраваскуларна позиција при негово пласирање, големата инциденца на унилатерален блок и несоодветна аналгезија ги прави неатрактивни за акушерската аналгезија.^{148, 161} Кај катетрите со три отвори, докажани се подобри карактеристики во однос на дистрибуцијата и распределбата на епидуралниот раствор, можноста да се аспирира ликвор или крв при неадекватно пласиран катетер или оклузија со попатно парче ткиво.¹⁵⁷ Во расположливата литература, не успеавме да најдеме студии во кои се компарирани различни дизајни на мултипорт катетри со различна поставеност на отворите (надолжно или циркумферентно).

Епидуралниот катетер кој се користеше кај сите трудници во нашето истражување, беше Nylon Perifix catheter 20-g x 1000 mm, со три отвори распоредени од двете страни на катетерот во должина од вкупно 25 mm. Длабочината на инсерцијата беше ограничена на најмногу 5 cm (4-5 cm), а фиксацијата на кожата се правеше со транспарентна лепенка, со цел да се превенира кникување на катетерот. Интраваскуларна позиција беше забележана кај 3 трудници, ниту еден случај на перфорација на дура и интратекално пласиран епидурален катетер, а парестезија како доцна компликација беше забележана само кај една трудница.

2.5. Тест доза

И покрај одличната ефикасност и безбедност на епидуралната аналгезија во акушерството, многу често некои од потенцијалните компликации може да се појават кога најмалку се очекуваат и да бидат животни загрозувачки. Две такви состојби чија појава мора да се превенира се акцидентална пункција на дура („wet tap“) и интраваскуларна апликација на локалниот анестетик. Висок или тотален

спинален блок е исклучително загрозувачка витална состојба, која доколку не се препознае навреме, бара пролонгирана ресусцитација со можни секвели.¹⁶³

Употребата на тест доза со локален анестетик, во акушерската ЕА е двојбена од аспект на недостиг на специфичност и сензитивност. Тест доза од lidocaine 1,5% и еpinephrine 1:200000, во комбинација со аспирација, е високо ефективна при детекција на некоректно пласиран епидурален катетер. Доколку катетерот е интратекално, во рок од 2 минути се постигнува сензорен блок. При интраваскуларна позиција на катетерот, позитивната тест доза многу брзо по апликацијата ќе предизвика пораст на срцевата фреквенција на мајката за ≥ 10 удари во минута. Заради можното интерферирање на утерината контракција како тригер за појава на тахикардија, се избегнува давање тест доза во овој период.¹⁶⁴ Одредени ставови сугерираат дека акциденталното инјектирање раствори со ниска концентрација, кои се најчесто користени во акушерството, не манифестираат системска токсичност.¹⁶⁵ Тест дозата го губи своето значење при употреба на ултрадилуиран епидурален раствор, и во комбинација со аспирација пред апликација, тој сам по себе претставува дијагностички тест.^{166, 167, 168}

Притисокот кој се создава во епидуралниот катетер при апликација на растворот, има директно влијание на негово истекување од проксималниот или од сите отвори кај мултипорт катетрите. Постојат неколку студии кои репортираат интраваскуларни или интратекални компликации,¹⁶⁹ при Sectio Caesarea кај трудници кај кои претходно започнатото спонтано породување било водено со епидурална аналгезија и претходно дадена тест доза. Ова може да биде резултат на миграција на катетерот,¹⁷⁰ или делумна интратекална позиција на катетерот, како што се покажало во студијата на Hogan,¹⁷¹ во која биле користени епидурални катетери со три отвори и апликација на растворот со различен притисок и рата на испорачување. Имено, ако катетерот е само парцијално во субарахноидалниот простор, при континуирана инфузија растворот истекува само од проксималниот отвор, но кога дозата за Sectio Caesarea се дава со поголема рата и под поголем притисок, растворот се испорачува преку сите три отвори. Истата состојба може да се случи ако катетерот е само парцијално интраваскуларно пласиран и при вбригување на растворот под поголем притисок, дел од ЛА оди интраваскуларно со сите потенцијални ризици од појава на системски токсични ефекти.

Со цел да се постигне поголема безбедност на трудниците, во нашата студија користевме тест доза од 2% lidocaine во доза од 60 mg, кои се испорачуваа со брзина

од 200 ml/h во комбинација со аспирација. Притисокот кој се постигнуваше во катетерот со ваква испорака, беше доволен за истекување на локалниот анестетик низ сите три отвори. При аспирација, кај 3 трудници се доби крв заради што беше направено репласирање на катетерот на друго ниво. Според некои автори, предиктивната позитивна валидност на аспирацијата е многу ниска и често се добиваат лажно позитивни резултати. Можеби недостаток на нашето истражување беше тоа што тест дозата која ја користевме не содржеше еpinephrine како добар индикатор за интраваскуларна позиција на катетерот.

2.6. Епидурален раствор

Bupivacaine е најчесто користен локален анестетик за акушерска аналгезија, заради неговите својства како: долго дејство, лимитиран плацентарен трансфер¹⁷² и минимални неонатални ефекти.¹⁷³ Во споредба со постарите локални анестетици, како, на пример, tetracaine, bupivacaine, тој има подобри аналгетски ефекти без изразен моторен блок,¹⁷⁴ а кога е компариран со lidocaine при долготрајна администрација, појавата на тахифилакса е многу помала.¹⁷⁵ Сепак, неговите кардиотоксични ефекти споредени со поновите локални анестетици, се поизразени,¹⁷⁶ а моторниот блок поголем особено при повисоки концентрации.

Повеќето амидни локални анестетици имаат асиметричен јаглероден атом во својата хемиска структура и постојат во две форми познати како енантиомери. Левите енантиомери на амидините анестетици се всушност новите форми користени во регионалната анестезија (levobupivacaine и ropivacaine), чија употреба е фаворизирана заради нивниот помал системски токсичен ефект, а особено по репортираните случаи на cardiac arrest кај трудници.¹⁷⁶ Иако левопонираните и деснопонираните (рацемични форми) соединенија имаат идентична хемиска молекула, нивните фармакодинамски, фармакокинетички и токсични својства можат многу да се разликуваат. Levobupivacaine е левиот енантиомер на bupivacaine, додека ropivacaine е амиден локален анестетик произведен исклучиво во лева форма, а воведен во употреба во 1990 година.

Одредени научни студии се занимавале со проучување на терапискиот потенцијал и несаканите ефекти на различните локални анестетици, со цел да можат да се компарираат во клиничката практика. Аналгетскиот потенцијал на епидурално даден ropivacaine или bupivacaine кај трудници, бил компариран во две студии.^{178, 179} И во двете студии добиени се идентични резултати, односно дека 60%

од потенцијалот на bupivacaine е еквивалент на 70% ropivacaine. Во однос на моторниот блок како примарен исход, добиени се резултати од 65% потентност на ropivacaine во однос на 76% bupivacaine.^{179, 180} Овие студии се од големо значење за понатамошната компарација на локалните анестетици во истражувања кои се правени со концентрации кои нема да ја афектираат аналгетската потентност на одреден локален анестетик.

Во 1979 година, Albright¹⁷⁶ репортирал 6 случаи на cardiac arrest како резултат на акцидентално интравенско аплицирање bupivacaine или etidocaine. Еден од случаите била трудница кај која биле дадени 12 ml 0,75% bupivacaine (90 mg), по кој FDA (Food and Drug Administration) ја забраниле употребата на bupivacaine во концентрација од 0,75% во акушерската епидурална аналгезија. Ресусцитацијата кај bupivacaine–индуциран cardiac arrest во споредба со други локални анестетици, е значително потешка¹⁸¹ и примената на мерки кои максимално ќе го редуцираат овој ризик е од исклучително значење. Во таа насока се препораките за тест доза, аспирација пред апликација, фракционирани дози и ниски концентрации.¹⁸²

Во две in vitro анимални студии,^{183, 184} биле анализирани електричните промени во срцевиот мускул на изолирани Пуркиниевии влакна, мерејќи ја амплитудата на акцискиот потенцијал и максималната брзина на деполаризација (V_{max}). Резултатите покажале дека ropivacaine во споредба со bupivacaine, предизвикува помал степен на миокардна депресија и промени во спроводливоста. Левите енантиомери на амидните локални анестетици имаат помал потенцијал да предизвикаат вазорелаксација на мазната мускулатура на крвните садови и активација на АТР – сензитивните калиумови канали.^{185, 186, 187}

Директното вбризување во коронарните артерии многу брзо постигнува токсична концентрација за кардиоваскуларниот систем со фатален исход и таа доза е поголема кај ropivacaine.^{186, 187, 188, 189} Акциденталните состојби во клиничката практика најчесто се случуваат при несакано брзо давање интравенски болус, додека при адекватна позиција на епидуралниот катетер, апсорпцијата на локалниот анестетик од епидуралните вени е многу спор и речиси не може да постигне токсична концентрација.

Покрај примарните сериозни кардиоциркулаторни нарушувања предизвикани од ЛА, системската токсичност се манифестира и врз централниот нервен систем. Првите симптоми како тинитус и конвулзии со метален вкус во устата се јавуваат при пониски серум концентрации од оние потребни да

предизвикаат симптоматологија од кардиоваскуларниот систем (хипотензија, дизритмии). Feldman и сор.¹⁸³ изработиле студија на кучиња со инфузија на bupivacaine и ropivacaine, со цел да ја детерминираат дозата кога отпочнува централната симптоматологија и добиле слични резултати во обете групи (4,31 mg/kg vs 4,88 mg/kg). Сепак, други автори¹⁸⁴ кои работеле на анимални модели (бремени и небремени овци), дошле до заклучок дека токсичната доза на ropivacaine е за 1,5 до 2,5 пати поголема од онаа на bupivacaine и дека не се зголемува со гестацијата.

Во литературата можат да се најдат малку хумани студии за истражувања во оваа област, од разбирливи етички причини. Во една студија од 1989 година,¹⁹⁰ биле компарирани ropivacaine и bupivacaine и нивните ефекти врз ЦНС и ЕКГ промените кај 12 волонтери. Симптомите од ЦНС почнале да се јавуваат при пониски дози на bupivacaine и испитаниците толерирале 25% поголема доза на ropivacaine (99 mg vs 124 mg). Седум од 12 волонтери успеале да ја примат целата доза на ropivacaine (150 mg), а само еден bupivacaine. Двата лека имале депресивен ефект врз срцевата функција со кондуктивни промени кои биле забележани при пониски плазма концентрации на bupivacaine.

И покрај супериорноста на ropivacaine во поглед на системската токичност, безбедносните мерки кои се преземаат особено со денешните ултра ниски концентрации на локалните анестетици, придонесуваат bupivacaine сè уште да е најмногу користен ЛА во епидуралната аналгезија за породување. Голем број студии ги компарирале ефектите на овие два најчесто користени локални анестетици, согледувајќи ги потенцијалните разлики во акушерскиот исход и ефектите врз мајката и новороденото.

Првите студии по регистрирање ropivacaine, покажувале подобри исходи во споредба со bupivacaine. Во 1998 година, во мета анализата на 6 студии на Writer и сор.,¹⁹¹ тие заклучиле дека инциденцата на спонтано вагинално породување е поголема кај групата ropivacaine, како резултат на помала рата на форцепс-асистирани породувања. Исто така, репортирале помал моторен блок и подобри невро-адаптивни резултати на новороденчињата. Но, како голем недостаток на оваа студија се наведува неприспособувањето на еквивалентни концентрации на двата лека.

Подоцна, повеќе студии добиле конфликтни резултати,^{192, 193} но сите тие поединечно биле со мал број испитаници и немале капацитет да ја покажат клиничката важност на крајните исходи.

Ваквите спротивставени резултати, биле тригер за нова мета анализа објавена 2003 година од страна на Halpern и сор.¹⁹⁴ Бил направен преглед на сите студии кои ги компарирале ropivacaine и bupivacaine, со цел да се утврди дали постои сигнификантна разлика помеѓу овие два лека кога се користат за епидурална аналгезија за породување. Анализата на 23 клинички студии со 1.043 трудници (ropivacaine) и 1.031 трудница (bupivacaine) покажала дека нема значајна разлика во инциденцата на спонтано вагинално породување (odds ratio, 1,17; 95% confidence interval, 0,98 –1,41; P = 0,12), ниту, пак, во кој било друг исход, иако некои студии покажале гранично поголем моторен блок кај групата на bupivacaine.

Понатамошните истражувања биле насочени главно кон анализа на моторниот блок, но со приспособување на концентрациите на двата локални анестетици со цел да се приспособи еквивалентноста на лекот. Резултатите добиени од повеќе студии укажуваат на безбедноста на bupivacaine во однос на моторниот блок, без афекција на квалитетот на аналгезијата, вкупната количина на потрошен локален анестетик, времетраење на породувањето, начинот на завршување на породувањето, како и неонаталните исходи и сатисфакција на мајката.^{179, 195, 196, 197, 198} Комбинацијата на ropivacaine или на bupivacaine со fentanyl, дава еквивалентна, подеднакво ефективна ЕА за породување, без моторен блок и без загрозување на мајката и плодот.¹⁹⁹

Концентрацијата на bupivacaine од почеток на неговата употреба до денес, претрпела големи промени. Во раните 60-ти, 70-ти и 80-ти години, се користел како 0,5% или 0,25% раствор. Во 1979 година објавена е првата студија со концентрација на bupivacaine од 0,125%⁹ која била дочекана со голема недоверба во научната јавност. Резултатите од 3.000 испитаници, биле поттик за понатамошно намалување на концентрацијата која денес достигнува до 0,0625%. Bupivacaine 0,125% во споредба со 0,25%, дава еквивалентна аналгезија со зголемување на волуменот за 50%, но со намалување на дозата за 25%. Секоја понатамошна редукција која ќе овозможи ефикасна аналгезија, го намалува ризикот од системски токсични ефекти и ја зголемува безбедноста на мајката и плодот.²⁰⁰

Во мета анализата од 2013 година²⁰¹ со 11 рандомизирани клинички студии, биле споредувани ниски концентрации („low concentrations – LCs“ \leq 0,1% bupivacaine или \leq 0,17% ropivacaine) и високи („high concentrations – HCso > 17%“) на локални анестетици. Резултатите добиени од 1.145 трудници LCs и 852 трудници во HCso групата, покажале помала инциденца на вагинално асистирани породувања, помал

моторен блок, поголема мобилност на мајката, помала уринарна ретенција и пократко второ родилно време во LCs групата. Ова најверојатно се должи на помалата потрошена доза на локален анестетик во LCs групата, така што за оптимизација на мајчините и неонаталните исходи се препорачуваат концентрации на bupivacaine $\leq 0,1\%$ односно ropivacaine $\leq 0,17\%$.

Волуменот на раствор при иста доза на локален анестетик кој ќе го исполни епидуралниот простор, има голема улога во ефикасноста на аналгезијата.²⁰² При еднокретен болус, зголемување на волуменот од 4 на 20 ml значително ја намалува породилната болка. Ваквата предност се покажала и во студиите за континуирана и пациент-контролирана епидурална аналгезија,¹⁹² каде поголеми волумени со помала концентрација биле поефикасни од мали волумени со голема концентрација. Друга предност е обезбедување т.н. диференцијален блок во спроведување на акцискиот потенцијал, каде моторниот ефект е минимално изразен или воопшто го нема.^{203, 204} Дозата на дадениот локален анестетик изразен во mg/h, претставува производ на концентрацијата и волуменот, така што мал волумен/виока концентрација е ефикасно заменет со голем волумен/мала концентрација.

Во секојдневната акушерска аналгезија и анестезија во епидуралниот раствор, се додаваат адјуванси од кои најчесто користени и најбезбедни се липофилните опиоиди.²⁰⁵ Комбинацијата на два лека со различен механизам на дејство, што е современ мултимодален пристап во третман на болка, има цел намалување на дадената доза на ЛА и помала инциденца на несакани ефекти како хипотензија и моторен блок. Иако сè уште не е докрај разјаснет механизмот со кој fentanyl има улога во епидуралната аналгезија, постојат неколку анимални студии^{206, 207} чии резултати одат во прилог на постоење интеракциски синергизам.

Во зависност од начинот на администрација, опиоидите се врзуваат за опиоидните рецептори кои се лоцирани спинално и супраспинално. Системскиот ефект на интравенскиот fentanyl се манифестира преку супраспиналните рецептори. Епидурално дадениот fentanyl ја минува дура, се врзува за спиналните рецептори или системски се апсорбира и се врзува за супраспиналните опиоидни рецептори, или ефектот е комбинација на двата механизми. Оваа дилема била разјаснета со студијата на Robert D'Angelo и сор.²⁰⁸ кај трудници со РСЕА (епидурален раствор само со bupivacaine) и паралелно континуирана инфузија на fentanyl, во едната група интравенски, а во другата епидурално. Сигнификанто

помалата потрошувачка на bupivacaine во епидурал групата била индиректен показател за местото на делување на епидурално дадениот fentanyl, односно дека примарниот локус на дејство се опиоидните спинални рецептори.

Замајќи ги предвид сите релевантни препораки од расположливата литература, особено ако локалниот анестетик се користи во мала концентрација со сите препорачани мерки на претпазливост, не постои разлика во изборот на локален анестетик (ropivacaine или bupivacaine). Во двете испитувани групи во нашата студија, се користеше ист епидурален раствор кој беше комбинација на bupivacaine 0,08% и fentanyl 2 mcg/ml.

3. ПОРОДИЛНА БОЛКА И VAS

Породилната болка продуцира низа негативни ефекти врз мајката кои се рефлектираат на фетусот, и нејзиното добро менаџирање овозможува безбедно породување со минимална болка. Таа е акутна, ритмична, со интензитет кој нагло се менува и е во корелација со појавата, времетраење, интензитет и фреквенција на утерините контракции. Според тоа, нејзина добра проценка и можност да се квантифицира и следи интензитетот, претставува водич за добра контрола и оптимизација на породилната аналгезија.^{209, 210}

Болката е исклучиво индивидуално чувство и алатките кои се користат за нејзино мерење треба да имаат одредени карактеристики како сигурност, валидност, специфичност и сензитивност²¹¹ за што поголема вистинска проценка на актуелната болка. Во клиничката практика, се користат неколку скали за рангирање, од кои најчесто употребувани се Визуелна аналогна скала (Visual analogue scale - VAS), Нумеричка скала (Numeric rating scale – NRS) и Вербална скала (Verbal rating scale – VRS).²¹² Студиите во кои се компарирани трите најчесто користени скали укажуваат на супериорноста на VAS и на нејзината најголема валидност во следење на породилната болка и ефективноста на аналгезијата.²¹³ Во 2013 година објавена е студија на Guglielminotti и сор.,²¹⁴ кои користеле пупилометрија за проценка на болка во тек на породувањето. Станува збор за метод во кој е искористен фактот дека болниот стимулус го зголемува пупиларниот дијаметар (pupillary diameter - PD) и амплитудата на пупиларниот рефлекс на светлина (разлика на PD пред и по стимулација со светлина; pupillary light reflex amplitude – PLRA). Инаку, пупилометријата има практична примена кај некомуникативни, седирани²¹⁵ или анестезирани пациенти и во одредени единици

за интензивно лекување се користи за утврдување на аналгезијата кај критично болни пациенти.

VAS претставува хоризонтална или вертикална линија со должина од 10 cm обележана со бројки од 0 до 10, чии две крајни точки се дескриптивно опишани како 0 – „нема болка“ и 10 – „најсилна можна замислива болка“. Предноста на VAS е всушност постоење нулта точка во која пациентот едноставно нема никаква болка.²¹⁶ Трудницата го обележува местото кое е најсоодветно за нејзина индивидуална проценка во тој момент.²¹⁷ Во тек на породувањето, болката е динамична, со променлив интензитет и фреквенција и ваков тип на болка бара често следење и сигурност во вистинитоста на проценката, со цел да се моделира и да се дизајнира текот на аналгезијата.

Болката е првиот и единствен мотив на мајката која бара породилно обезболување, така што следење и нејзина контрола како примарни исходи биле предмет на истражување на многу студии. Во систематскиот преглед на 9 рандомизирани клинички студии на van der Vyver,²¹⁸ биле компарирани 641 трудница обезболувани со СЕА или со РСЕА без базална инфузија, од кои 545 со bupivacaine, а 96 со ropivacaine. Примарниот исход бил број на трудници кои во текот на породувањето побаруваат дополнително обезболување (top-up) како резултат на незадоволителна аналгезија. Добиените резултати (помалку дополнителни болуси во РСЕА групата - RD, 27%; 95% CI, 18-36%; P<0,00001) водат кон заклучок дека трудниците кои добивале РСЕА се со помала веројатност за непланирани дополнителни анестетички интервенции од страна на анестезиолог или анестетичар, споредени со оние кои примале СЕА. Секое побарување на дополнително обезболување било поврзано со неадекватна контрола и вознемирувачки епизоди на болка. Во седум студии,^{15, 18, 19, 20, 21, 22, 219} како мерка за породилната аналгезија при СЕА и РСЕА, била користена VAS и во ниту една од нив немало значајна разлика помеѓу групите во скоровите за болка. Во студијата на Collis,¹⁸ направена е споредба на VAS скоровите во второто родилно време и не е најдена разлика помеѓу СЕА и РСЕА групите, што значи дека РСЕА не е инфериорен модел на обезболување дури и во второто родилно време.

Статистичките резултати од нашето испитување кои ги добивме, не корелираат во целост со некои од наведените студии. Секоја трудница вклучена во нашата студија беше евалуирана за интензитетот на болка со VAS скалата и тоа во

нулто време (T_0) пред почеток на аналгезијата, 20 минути по иницијалната болус доза (T_1) и потоа секои наредни 60 минути сè до завршување на раѓањето ($T_2, T_3...$).

Средниот степен на болка според VAS од нултото време до 14-тото време на раѓање (најдолго породување) кај двете групи на испитаници покажа пониски средни вредности кај испитаниците од PCEA групата.

Иако споредбата на двете групи на испитаници не покажа значајни разлики меѓу нив во нултото време ($p=0,659$), споредбата на двете групи испитаници покажа постоење статистички значајно помали вредности на VAS во третото ($p=0,001$), четвртото ($p=0,013$), петтото ($p=0,0001$) и шестото ($p=0,004$) време на раѓање кај PCEA. Разлики со гранична значајност, односно статистички гранично помали вредности на VAS беа забележани во осмото ($p=0,095$), деветтото ($p=0,095$) и десеттото ($p=0,078$) време на раѓање кај PCEA, споредено со CEА. Во другите времиња не постоеше значајна разлика меѓу групите испитаници. Бројот на дополнителни мануелни болуси давани од анестетичар или од анестезиолог беше значајно поголем во CEА групата ($1,81 \pm 1,63$ vs $0,28 \pm 0,58$; $p = 0,0001$).

Сатисфакција на мајката од ослободување од болката во тек на породувањето е важен исход од успешната епидурална аналгезија во современата акушерска анестезија. Тоа е комплексна мерка со која може да се опише севкупната адекватност на аналгезијата во која се инволвирани повеќе фактори како емоционална контрола, индивидуална перцепција и очекувања од аналгезијата, обезболување зададено од доктор или автономност во одлуката за обезболување итн. Породилната болка е комплексна реакција, повеќе од обичен физиолошки процес на организмот во која се вовлечени позитивни чувства и непријатна болна сензација, за која несоодветното мерење со скали како VAS и VRS може, а и не мора да корелираат со ефективноста на аналгезијата.^{21, 22} Одредени истражувања дошле до заклучок дека е ефективен начин кој обезбедува оптимална аналгезија со поголема сатисфакција на мајката споредена со CEА.

Скорот на сатисфакција беше еден од параметрите испитуван во ова истражување и резултатите покажаа дека не постои разлика помеѓу групите. Секоја породена мајка го изразуваше своето задоволство од аналгезијата на скала од 0 до 100, рангирано со дескриптивен опис: крајно незадоволна, незадоволна, делумно задоволна, задоволна и многу задоволна. Без разлика на начинот на обезболување, кај сите мајки скорот на сатисфакција беше висок $90,42 \pm 10,72$. Вака високиот скор на сатисфакција, можеби е резултат на влијание на времето кога мајката го

изразува своето задоволство, а во нашата студија тоа беше пред напуштање на родилната сала или одделението за постоперативна нега кај трудниците породени со Sectio Caesarea. Во тој период, мајката е под влијание на исклучително позитивни чувства заради донесување на свет еден нов живот и тоа може да има влијание на нејзините оценки за аналгезијата. Можеби ова е недостаток кој во иднина би требало да се коригира и овој параметар веројатно би бил повалиден доколку се добие 24 часа по породувањето.^{222, 224}

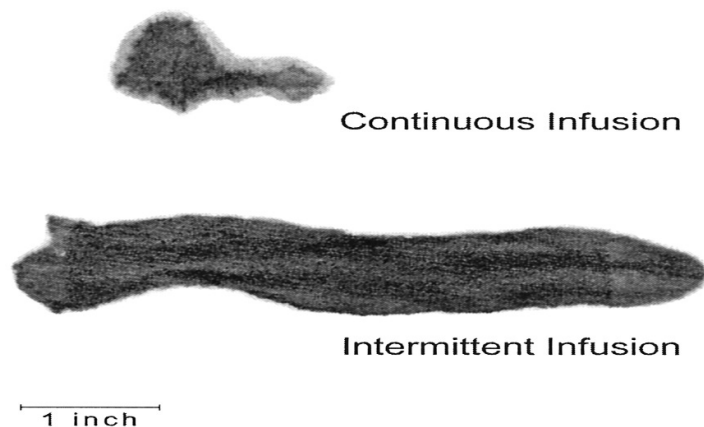
И покрај предностите кои дефинитивно епидуралната аналгезија ја поставуваат на највисоко место во породилната аналгезија, будноста и нивото на свест кај луѓето особено во земјите во развој сè уште не е на задоволително ниво.²²⁵ Информационоста на трудниците за можните начини на обезболување и очекувањата имаат влијание во перцепција на болката и нејзина интерпретација.²²² Моделот на пациент-контролирана ЕА не е широко прифатен начин на обезболување во Македонија и оние трудници кои го прифатија и го разбраа концептот на самоконтрола на болката, веројатно ја почувствуваа слободата во дизајнирање на аналгезијата според нивните потреби. РСЕА како нов модел беше дочекан со извесен степен на недоверба, така што трудницата кога беше во состојба да го почувствува ефектот на самообезболување, перцепцијата за интензитетот на болката беше помала. Најверојатно, гранично пониските вредности на VAS добиени во СЕА групата, односно подобра аналгезија според VAS во РСЕА групата, се резултат на овозможената автономност на трудницата во одлуката за тоа кога и колку ќе биде обезболена. Нејзиното задоволство од учеството во целиот процес можеби беше причина за ваквите резултати на нашата студија.

4. МОТОРЕН БЛОК

Современата акушерска анестезија има тенденција за изнаоѓање идеален епидурал, кој ќе овозможи адекватна аналгезија со минимален или никаков моторен блок.²²⁸ По воспоставување иницијален блок на саканото ниво (Th10), одржувањето на епидуралната аналгезија може да биде со континуирана инфузија на локален анестетик како прв и најстар метод (continuous epidural infusion – CEI),⁹ или контролирано администрирање болуси од страна на пациентката, односно пациент-контролирана аналгезија (patient-controlled epidural analgesia – PCEA),¹⁴ со интермитентни болуси на локален анестетик кои можат да бидат аплицирани

мануелно од страна на персоналот или преку програмирани инфузиски пумпи (programmed intermittent epidural boluses – PIEB) и компјутерски програмирани болуси (computer-integrated patient-controlled epidural boluses – CIPCEA),²²⁹ како најсовремен метод во акушерската аналгезија.

Предностите на CEI се во конзистентноста во испорака на лекови со пумпи кои се лесно достапни и едноставни за ракување. Но, од друга страна, аналгезијата е нефлексибилна, понекогаш неадекватна и доведува до зголемена консумација на локален анестетик, поголем моторен блок кај трудницата, а со тоа и поголема инциденца на инструментално завршени породувања.³⁸ Постојат некои докази од *in vitro* и анатомски студии^{171, 230, 231} дека распределбата на локалниот анестетик во епидуралниот простор е поуниформна по администрација на болус во однос на континуираната инфузија. Во експериментот на Каунар и сор.,³⁷ било користено метиленско сино растворено во физиолошки раствор кој бил аплициран преку епидурален катетер со три отвори на семиапсорбентна хартија. На едниот катетер бил даван континуиран раствор со 10,5 ml/h, а на другиот болуси од 3,5 ml на секои 20 минути, што значи дека истиот волумен бил администриран во тек на еден час, и дошле до заклучок дека ареата која ја покрива континуираната инфузија е многу помала од онаа со болус (слика 47). Во клиничката практика, тоа би значело попредвидлива распределба на ЛА, односно дека болус администрацијата на растворот има поуниформна, попредвидлива распределба по сегменти кои треба да обезбедат сензорен блок.



Слика 47. Приказ на интермитентен болус и континуирана инфузија (преземено од Каунар *Anesth Analg* 1999; 89:534-540)

Дистрибуцијата на локалниот анестетик во епидуралниот простор зависи од волуменот и од начинот на испорака на лекот. Имено, кај континуираната инфузија на анестетик, притисокот кој се создава во епидуралниот катетер е низок, и ЛА во

облик на капка истекува само од дисталниот отвор на епидуралниот катетер.³⁷ Кај РСЕА болусот се дава со поголема брзина на испорака, со што се создава поголем притисок во епидуралниот катетер и ЛА истекува од сите три отвори на катетерот. Ваквото распределување влијае на вкупната доза на конзумиран локален анестетик, а со тоа и на степенот на моторен блок кај мајката.

Потентноста на локалните анестетици најчесто користени во акушерската аналгезија (bupivacaine, levobupivacaine и ropivacaine) да предизвикаат моторен блок била предмет на истражување на повеќе студии.^{179, 232, 233, 234} Релативната потентност на сите три анестетици и минималната анестетичка концентрација (motor blocking minimum local anesthetic concentration – MMLAC), биле симултано споредувани во студијата на Lacassie,²³⁵ при што најголема потентност покажал bupivacaine, а најмала ropivacaine. Но, без разлика на ваквите резултати, современата анестезија се стреми кон минимизирање на моторните ефекти на локалните анестетици без афекција на квалитетот на аналгезијата преку изнаоѓање техники со ниски концентрации и варијации во волумените и начинот на испорака. Поради тоа, последниве години голем број испитувања се фокусирани на дизајнирање идеален модел со минимален моторен ефект на долните екстремитети.

Оптимална епидурална аналгезија подразбира и приспособување на концентрацијата на локалниот анестетик. Во последната деценија, веќе е етаблиран фактот дека ниските концентрации на локален анестетик (low-dose) во комбинација со опиоид, е префериран модел во акушерската аналгезија, кој ја одржува моторната функција на мајката и ѝ овозможува да биде мобилна во тек на породувањето. Во контролираната рандомизирана студија COMET²³⁶ (Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial), биле споредувани тогашната традиционална епидурална аналгезија со висока концентрација на локален анестетик (bupivacaine 0,25%), со два типа на аналгезија со ниска концентрација, комбинирана спинална епидурална (Combined spinal epidural - CSE) и чиста епидурална со bupivacaine 0,1%. Примарниот исход бил начинот на породување. Нормално вагинално породување имало кај 35,1% во групата со висока концентрација, 42,7% во групата на CSE (odds ratio 1,38 [95% CI 1.01–1.89]; p=0,04); и 42,9% во групата со ниска концентрација на bupivacaine (1,39 [1,01–1,90]; p=0,04). Бројот на оперативни завршени породувања не се разликувал меѓу групите. Квалитетот на аналгезијата бил ист во трите групи, што наведува на заклучок дека аналгезијата со ниска концентрација, од една страна, продуцира помал моторен блок, а, од друга страна, не ја компромитира контролата на болката.

Во литературата се наоѓаат контроверзни резултати за поврзаноста на видот аналгезија и степенот на моторен блок. Изразен моторен блок поврзан со видот епидурална аналгезија, потврден е во неколку студии,^{38, 236, 237} во кои се компарирани континуирани епидурални техники со програмирани интермитентни епидурални болуси (PIEB). Иако во нашата студија не го користевме најсовремениот модел на PIEB, сепак, овие студии може да се земат за референтни, бидејќи се споредувани два модели: континуирана и болус епидурална аналгезија. Но, во студијата на Chua и Sia,³⁶ при компарација на PIEB и CEI не е репортиран никаков моторен блок. Иако станува збор за респектирани автори и студија, мора да го земеме предвид фактот дека тие го евалуирале моторниот блок само до моментот на побарување на трудницата за дополнителен мануелен болус (дефиниран како END point). Просечно времетраење на аналгезијата до END point била 3 часа. Болус модалитетите на ЕА имаат поголем бенефит за породувањата кои траат подолго, односно најмногу кај неиндуцирани прворотки. Во студијата на Chua и Sia, трудниците не биле прворотки, а породувањето било индуцирано со oxytocin. Во студијата на Fettes,²³⁸ споредувајќи ги PIEB со CEI, не е најдена значајна разлика помеѓу групите во однос на афекцијата на моторната функција на мајката, иако трендот на несигнификантно помал моторен ефект бил во PIEB групата. Ако се земе предвид дека користената концентрација на локален анестетик (ropivacaine 0,2%) била значително повисока, тогаш и вкупната доза била поголема со што моторните ефекти на ЛА се подеднакво изразени, без разлика на начинот на негова испорака. Во друга студија на Lim и сор.,²³⁹ не е репортиран никаков моторен блок, но евалуацијата на добиените параметри била само до моментот на првото барање за дополнителна аналгезија. Многу е веројатно дека во времето кога трудницата има потреба од дополнително обезболување, секој моторен блок ако воопшто постоел, веќе е повлечен. Според Sarogna и сор.,²⁴⁰ недостатокот на овие студии е во инсуфициентноста на времето кога се опсервирал моторниот блок, кој има тенденција да се развие по неколку часа од започнување на аналгезијата.

Во сите наведени студии, степенот на моторен блок бил секундарен исход, и евалуацијата не била многу суптилна. За разлика од нив, во студијата на Sarogna и сор.,²⁴⁰ примарен фокус на нивното истражување бил инциденцата и дензитетот на моторниот блок кај прворотки со спонтано неиндуцирано породување, во кое ја користеле модифицираната скала на Bromage по Vreen,²⁴¹ која е со поголема специфичност и сензитивност. Притоа, утврдиле дека PIEB во споредба со CEI

доведува до сигнификантно помал моторен блок (37% СЕИ и 2,7% РИЕВ; $P=0,001$; OR 21,2; 95% CI: 4,9–129,3).

Резултатите кои ги добивме во нашата испитувана популација се во согласност со овие на Сарогна. Модифицираната скала на Bromage по Breen, која ја користевме за проценка на моторниот блок, е посензитивна во однос на скалата на Bromage користена во повеќето студии, така што со ваквата евалуација можевме да направиме посензитивна дистинкција помеѓу различните степени на моторен блок. Моторниот блок беше евалуиран на долните екстремитети, иако во суштина активноста на пелвичната, односно сакралната мускулатура е од поголема важност. Мерењето на пелвичниот тонус во клиничката практика е исклучително тешко и речиси нема клиничка употреба. Во акушерската анестезија, моториката на долните екстремитети е валиден индиректен индикатор за функцијата на пелвичната мускулатура. Во однос на предизвиканиот степен на моторен блок (од 1 до 6), споредбата на средните вредности на неговата изразеност во двете групи на испитаници поделени според моделот на епидурална аналгезија, покажа постоење статистички значајна разлика. Степенот на моторен блок, односно неговата инциденца беше значајно повисока кај СЕА групата споредена со РСЕА. Најизразена разлика имаше во вториот час ($p=0,017$), третиот ($p=0,005$), петиот ($p=0,0001$) и шестиот час ($p=0,029$). Разлики со гранична значајност, односно статистички гранично помал степен на моторен блок во РСЕА групата беше забележано во четвртото ($p=0,084$) и во осмото време на раѓање ($p=0,071$). Кај породувањата кои траеа подолго, односно повеќе од 8 часа, не можеше да се утврди статистичка разлика поради мал или единечен примерок. Според овие резултати во нашата студија, постои поврзаност на моделот на аналгезија со степенот на моторен блок, односно дека тој е значајно поизразен кај трудниците водени со СЕА.

Се претпоставува дека причината за предностите на РСЕА во однос на СЕА може да биде поврзана со разликите во распределбата на растворот во епидуралниот простор кој има тенденција да се шири порамномерно кога се вбригува како болус, отколку како континуирана инфузија.^{37, 174} Друг фактор кој може да има влијание на ваквите исходи е и динамиката на постигнување блок кај сензитивните и моторните влакна.²⁴² Крајниот ефект на дејството на ЛА е аналгезија која е резултат на негово движење од екстраневралниот простор кон самиот нерв заради дифузискиот градиент. За одредено време, концентрацијата од обете страни се изедначува и се создава стабилна состојба (steady state), по која

интраневралната концентрација ја надминува екстраневралната (заради дисперзија, дилуција, ткивно врзување или апсорпција) и дифузијскиот градиент станува реверзен. Должината и дебелината на нервните влакна играат голема улога во селективноста на дејството на ЛА. Имено, моторните влакна имаат речиси двапати поголема дебелина и должина од сензитивните, така што интермитентното давање ЛА во ниска концентрација не може да предизвика блок заради инсуфициентната количина во самото нервно влакно. Меѓутоа, при континуирана инфузија не само што концентрацијата на ЛА во екстраневралниот простор е постојано повисока туку и вкупната интраневрална количина е зголемена и веројатноста дека ЛА ќе го достигне прагот за блок на моторните влакна е поголема. Ова може да е едно од објаснувањата зошто кај континуираната инфузија моторниот блок на долните екстремитети е поинтензивен.²⁴²

Претпоставката дека екстензивен моторен блок доведува до намален тонус на пелвичната мускулатура и тешкотии во внатрешната ротација на главата на фетусот, а со тоа и потенцијално поголем ризик од инструментално завршување на породувањето, не е докрај разјаснета. Ваквите тврдења сè уште остануваат недокажани. Иако, генерално, е прифатен фактот дека континуираната инфузија резултира со поголема консумација на ЛА и поинтензивен моторен блок, во литературата не може да се најдат евидентни докази за сигурна поврзаност со начинот на породување. Мета анализата²⁴³ на 9 студии^{27, 36, 239, 240, 244, 245} со вклучени 652 трудници, покажа дека нема редукција на инструменталните вагинални породувања кај РСЕА групите со исклучок на студијата на Сарогна и сор. кои успеале да регистрираат сигнификантна разлика (7% vs 20%; $p = 0,03$). Добиените резултати од останатите 8 студии, по детална статистичка анализа покажуваат приближување, но, сепак, не успеваат да ја достигнат статистички сигнификантната разлика помеѓу РСЕА и СЕА во однос на овој исход (OR, 0,59; 95% CI, 0,35–1,00). Слични резултати се добиени и во однос на ратата на SC (OR, 0,87; 95% CI, 0,56–1,35).

Од 120 испитаници во нашето истражување, кај вкупно 12, односно 10% беше употребен вакуум за завршување на породувањето. Од нив 9 (14,5%) трудници беа во групата СЕА, а 3 (5,2%) во РСЕА групата, $p = 0,090$. Сличен беше бројот на SC во двете групи (14 во СЕА, 13 во РСЕА, $p = 0,983$). Споредбата на овие исходи не покажа статистички значајна разлика, што значи дека инструментално завршување на породувањето и ратата на SC добиени во нашата студија не се поврзани со моделот на ЕА.

Мобилност на мајката и можноста да се движи во периодот на првото родилно време, се голема предност која овозможува гравитациски ефект на плодот посакуван од страна на акушерите, додека, од друга страна, ѝ овозможува на мајката да биде активна во тек на породувањето и да користи тоалет. Заради овие причини, се претпочитаат епидурални аналгетски техники кои не ја афектираат моторната функција на мајката.²⁴⁰ Улогата на мобилноста во првото родилно време сè уште не е прецизно дефинирана. Движењето во исправена положба во тек на породувањето ја зголемува веројатноста за спонтано породување.²⁴⁶ Претпоставените механизми се директното влијание на гравитацијата која го поддржува физиолошкиот позитивен feedback невроендокрин механизам, преку ослободување простагландини и Ferguson рефлекс²⁴⁷ и подобар крвен проток низ утерусот, без компромитирање на утероплацентарната циркулација заради намалена аорто кавална компресија која е изразена во лежечка положба. Крајниот резултат се посилни и порегуларни контракции кои придонесуваат за побрза спонтана експулзија на плодот.

Резултатите од нашето испитување покажаа процентуално значајно поголема мобилност на трудниците во PCEA групата од 29%, во споредба со 67,2% во SEA, ($p=0,0001$) (слика 36). PCEA беше статистички значајно позитивно поврзана со поголемата мобилност на мајката ($r=0,382$, $p=0,0001$) (табела 34), позитивно поврзана со скорот на сатисфакција ($r=0,310$, $p=0,001$) (табела 35), значајно негативно поврзана со вкупната потрошувачка на локален анестетик изразена во mg/h ($r=-0,308$, $p=0,001$) (табела 34) и значајно негативно поврзана со нивото на кортизол во серум на мајката 15 минути по раѓање ($r=-0,189$, $p=0,039$) (табела 34), што значи дека колку е поголема мобилноста на испитаникот толку е и нивото на кортизол во серум кај мајката помало.

Исто така, мобилноста се појави како независен предиктор за PCEA (табела 39), при што веројатноста (odds ratio OR) за PCEA е 2,9 пати поголема доколку постои мобилност на испитаниците (OR=1,074; 95% CI 1,028-8,335; $p=0,0001$). Со употреба на Dubin-Watson тестот, мобилноста на мајката се покажа како независен предиктор и за скорот на сатисфакција Притоа, анализата на моделот покажа дека за секој испитаник кој е мобилен (шета) доаѓа до зголемување на скорот на сатисфакција за 6,56 единици (95% CI 2,848-10,268) ($p=0,001$). Конструираната ROC крива (слика 41), покажа дека кај мобилноста на пациентките постоеше висока сензитивност од 70% и уште повисока специфичност од (1-25) 75%.

Можеме да заклучиме дека степенот на моторен блок за време на аналгезијата, кој во нашата студија беше претставен преку мобилност на мајката во тек на првото родилно време, е едноставен параметар кој покажа предност на РСЕА во однос на СЕА.

Во однос на влијанието на модалитетите на ЕА врз времетраењето на првото и на второто родилно време, расположливата литература нуди контроверзни информации. Имено, во мета анализата на van der Vyver,²²⁰ вкупното времетраење на породувањето (изразено во минути) било репортирано во три студии^{18,19,26} и во сите не е утврдена разлика помеѓу СЕА и РСЕА групите. Резултатите од одредени студии покажаа дека видот на ЕА, континуираната инфузија или болус администрацијата, немаат влијание на должината на траење на првото, ниту, пак, на второто родилно време.^{15, 20, 22, 248} За разлика од нив, некои автори заклучиле дека употребата на РСЕА доведува до пролонгирање на првото родилно време и на вкупното времетраење на породувањето,^{9, 244} со што самоадминистрираните болуси ги ставаат во директна корелација со овој наод (MD, 20 minutes; 95% CI, -22 to 61). Вистинскиот механизам не е докрај јасен. Имено, многу фактори може да влијаат на прогресот, текот на породувањето и утерината активност која може да биде намалена или зголемена со ЕА. Во две независни студии,^{249, 250} демонстрирани се резултати на намалена утерина активност по интравенска администрација на 1000 ml бистар раствор, но не и по администрација на 500 ml. Една од веројатните хипотези е дека ваквиот интравенски болус инхибира ослободување антидиуретски хормон кој транзиторно ја намалува продукцијата на окситоцин. Како дополнение на хормонската инволвираност е и намалената концентрација на prostaglandin F_{2a}, за кој е познато дека ја поттикнува активноста на утерусот во првото родилно време. Од друга страна, пак, зголемената утерина активност се должи на брзиот пад на плазма концентрацијата на epinephrine²⁵¹ по започнување на ЕА, што води кон намалена активација на β адренергичните рецептори и утерина тахисистолија (хипертонус). Ако се земе обсервација дека во литературата се наоѓаат само изолирани резултати за вистинските механизми кои ја афектираат утерината активност, разбирливо е дека тие не можат да бидат докази со висок квалитет.

Резултатите кои ги добивме во нашето испитување, покажаа статистички значајно пролонгирање на вкупното времетраење (изразено во часови и минути) на породувањето кај РСЕА групата ($4,89 \pm 2,25$ vs $5,62 \pm 2,28$; $p=0,019$). По направената Spearman корелацииска анализа, се утврди зависност на овие две варијабли, со што

покажа дека РСЕА е значајно поврзана со подолго време на раѓање ($r=0,216$, $p=0,018$) (табела 34).

Значајна негативна корелација на вкупната потрошувачка на локален анестетик изразена во mg/h беше најдена во однос на должината на раѓање изразена во часови и во минути ($r=-0,181$, $p=0,048$) (табела 34), така што колку беше подолго времето на раѓање толку беше и помала потрошувачката на локален анестетик во секој нареден час.

5. ВКУПНА ПОТРОШУВАЧКА НА ЛОКАЛЕН АНЕСТЕТИК

Разгледувајќи ги сите елементи на ЕА, концентрација, волумен, начин на испорака на ЛА и адјуванси, експертите во акушерската анестезија дошле до заклучок дека сите тие директно или индиректно влијаат на вкупната консумација на ЛА во тек на породувањето и имаат влијание врз акушерските и неонаталните исходи. Објавените резултати од повеќе студии,^{30, 42, 171, 231, 240} сугерираат на предностите на болус администрацијата на ЛА споредена со континуираната инфузија. Имено, болус администрацијата доведува до помала консумација на bupivacaine, намален број на мануелни „спасувачки“ (top-up) болуси и поголема сатисфакција на мајката. Од почетоците на епидуралната акушерска анестезија, кога е користена концентрација на bupivacaine од 0,25%,¹⁴ преку револуционерната студија на Vleayaert и соработниците,⁹ во 1979 година кога концентрацијата е намалена на 0,125%, истражувањата се движат во насока на изнаоѓање оптимално ниска концентрација на ЛА која нема да ја компромитира аналгезијата, а ќе ја намали вкупната администрирана доза, како еден од клучните фактори во изнаоѓање „идеален епидурал“ за породување.

Начинот на администрација на лекот (континуирана инфузија или некоја од расположливите техники на болус администрација), при иста концентрација на ЛА, може да резултира со разлики во испорачаниот волумен, а со тоа и разлика во вкупната доза, а, сепак, да не се наруши квалитетот на аналгезијата. Дистрибуцијата на растворот во епидуралниот простор даден како болус, има предности и обезбедува ефективно покривање на саканите дерматоми, споредено со континуирана инфузија на ист волумен на раствор.

Во изминатите 20-тина години, се истражуваа предностите и негативностите на болус техниките во однос на континуираната инфузија на ЛА. Наодите добиени од нашата студија во однос на конзумираниот ЛА за време на аналгезијата, се

поклопуваат со оние од мета анализата на Van der Vyver и сор.²²⁰ во 2002 година. Тие споредувале СЕА и РСЕА, и заклучиле дека дозата на администриран локален анестетик (bupivacaine или ropivacaine) е значително помала кај пациентките кои користеле РСЕА. Во изминатите десетина години, почнаа да се развиваат техники на интермитентно (одредена доза на одредени временски интервали) давање на лекот, кое може да биде мануелно или преку програмирана инфузиска пумпа. Сè уште не се добиени резултати од поголеми мета анализи за споредбата на различните модалитети на интермитентни техники и супериорноста на некоја од нив во однос на потрошувачката на ЛА.

Компарацијата на континуираните епидурални техники наспроти болус администрирањето, како супериорен модел на аналгезија, била предмет на истражување на повеќе студии.^{42, 245} Во нив се забележуваат варијации во волуменот на епидуралниот болус, како и меѓуболусниот интервал, но, сепак, сите студии, со исклучок на студијата на Lim,²³⁹ покажуваат супериорност на болус техниките во однос на континуираните режими на испорака на лекот. Wong и сор.,³⁸ во 2006 година објавиле студија во која покажале помала консумација на bupivacaine, помал број на мануелни дополнителни болуси и поголема сатисфакција кај РИЕВ (6 ml на секои 30 минути наспроти СЕА (12 ml/h) групата. Други истражувачи покажале намалување на дозата на bupivacaine изразена во mg/h^{14, 171, 239} пролонгирано време до првото побарување на дополнителен мануелен болус,^{27, 36, 239, 244} намален број на дополнителни мануелни болуси,^{27, 239} пониски вредности на VAS, подобра контрола на болката³⁶ и поголема сатисфакција на мајката.^{244, 239}

Болус администрацијата на мали волумени (2,5 ml) со краток интервал (15 минути) не покажува предности²⁴⁵ во однос на континуираната инфузија на лекот, Волуменот од 2,5 ml е премал да ги покрие дерматомите кои се одговорни за спроведување на болката. Во студијата на Wong,²⁵² споредувани се три модели со различни волумени (од 2,5 до 10 ml) и интервали (од 15 до 60 минути), со цел да се утврди кој од нив обезбедува најмала консумација на bupivacaine со најдобра аналгезија и најмалку несакани ефекти. Моделот на одржување на аналгезијата со мал волумен и мал интервал (2,5 ml/15 минути), покажал најинфериорни карактеристики. Во систематскиот преглед на студии од Halpern и Carvalho,²⁵⁵ заклучокот бил дека идеален болус и интервал не постои, иако поголеми болус волумени на дилуиран локален анестетик обезбедува подобра аналгезија и сатисфакција на мајката.

И покрај фактот дека интермитентните болус техники јасно покажуваат предности и обезбедуваат иста или подобра аналгезија со помала доза на администриран лек, сепак, вистинскиот механизам за ваквиот исход сè уште не е докрај разјаснет. Ширењето и распределувањето на растворот во епидуралниот простор е многу порамномерно кога е даден болус, отколку при континуирана епидурална инфузија.¹⁷¹ Положбата на пациентката е во директна корелација со распределувањето и со депонирањето на ЛА кај континуирана инфузија заради гравитациониот ефект, физички закон кој е изразено помалку потенциран кај болус администрацијата. Ако се земе предвид динамиката на движење на ЛА во епидуралниот простор, секое намалување на администрираната доза во единица време ќе резултира со намалена инциденца на несаканите ефекти како моторен блок или системска апсорпција на ЛА.

Во нашето испитување, анализата на двата модели на ЕА покажа статистички значајна разлика во вкупната потрошувачка на ЛА изразена како mg/h кај РСЕА во однос на СЕА групата ($10,54 \pm 0,76$ mg/h vs $9,41 \pm 0,95$ mg/h, $p = 0,001$). Резултатот добиен по компарација на двете групи во однос на дополнителните мануелни болуси давани од анестезиолог или анестетичар, покажаа помал број во РСЕА групата ($1,81 \pm 1,63$ vs $0,28 \pm 0,58$; $p = 0,001$; табела 30).

По направената Spearman непараметриска корелација, резултатите покажаа негативна поврзаност на мобилноста на трудницата со потрошувачката на ЛА ($r = -0,308$, $p = 0,001$; табела 34, слика 40), како еден од клучните индикатори за квалитетна аналгезија. Бројот на дополнителни мануелни болуси како резултат на неадекватна аналгезија се покажа како параметар кој е во позитивна корелација со вкупната конзумирана доза на ЛА ($r = 0,422$, $p = 0,001$; табела 33, слика 41), што значи дека секое дополнително побарување аналгезија ја зголемува вкупната доза на ЛА. Анализирајќи ја должината на времетраење на секое породување, дојдовме до заклучок дека подолго породување доведува до пораст на количината на bupivacaine ($r = 0,181$, $p = 0,048$; табела 19).

Анализата на добиените независни предиктори покажа дека со секој пациент повеќе кој е поставен на РСЕА, доаѓа до намалување на потрошувачката на ЛА за $0,713$ mg/h [(95% CI $-1,083$ -($-0,343$) ($p = 0,0001$)]. За секој дополнителен мануелен болус, потрошувачката на ЛА се зголемува за $0,232$ mg/h [(95% CI $0,103$ – $0,361$ ($p = 0,001$)] и за секој час/минута продолжување на времето на раѓање, исто така, доаѓа до зголемување на потрошувачката на ЛА за $0,084$ mg/h [(95% CI $-0,154$ -($-0,013$) ($p = 0,0001$)] (табела 35).

6. НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ОД ЕПИДУРАЛНАТА АНАЛГЕЗИЈА

Неврооксијалната анестезија, односно централните регионални блокови се најчесто користените начини на обезболување во тек на спонтано породување или SC. Речиси 3 од 5 бремени жени²⁵⁶ побаруваат некаква аналгезија и тоа е тренд кој сè повеќе се забележува и во Македонија. Компликациите асоцирани со ЕА варираат во голем ранг од неадекватна аналгезија која резултира со дискомфорт, до изразена хипотензија и засегање на фетусот или невролошки пореметувања. Во прилог на ова се и минорните компликации како треска, гадење и повраќање, лумбална болка, постспинална главоболка (postdural puncture headache – PDPH), или многу посериозни состојби како епидурален абсцес, епидурален хематом, брадикардија, хипотензивен супинациски синдром, cardiac arrest, системска токсичност на ЛА и многу поретко, акцидентални состојби предизвикани од човечки фактор, односно медицински персонал.^{257, 258} Најчести од наброените компликации се минорни, како, на пример, лумбална болка, PDPH и хипотензија.²⁵⁷ Во поново време, фокусот на акушерските анестезиолози е во појавата на покачена телесна температура кај трудниците со ЕА.²⁵⁹ Прифаќајќи го фактот дека сите медицински процедури имаат ризици и придобивки, Американскиот колеџ за акушери и гинеколози и Американското друштво на анестезиолози (American College of Obstetricians and Gynecologists и American Society of Anesthesiologists) ја прифатија употребата на неврооксијалната анестезија, тврдејќи дека „maternal request is a sufficient medical indication for pain relief during labor“.²⁶⁰

6.1. Постспинална главоболка (postdural puncture headache - PDPH)

Акцидентална пункција на дура е компликација која се јавува кај 0,5 до 2% од трудниците. Меѓу оние кои ќе доживеат такво искуство, кај 70-80% од нив се очекува да се појави главоболка.²⁶¹⁻²⁶³ Нејзина најпрепознатлива карактеристика е постуралната зависност на појавување. Дистрибуцијата на болката е типична фронтно-окципитална, пропратена со затегање на вратот и рамената, понекогаш се појавува фотофобија, гадење и повраќање,²⁶⁴ а интензитетот е голем и ја ограничува мајката во секојдневните активности и доењето. Перфорацијата на дурата доведува до истекување на церброспиналната течност, со што се намалува церброспиналниот притисок, предизвикувајќи дисторзија и влечење на проксималните структури на мозокот при исправена положба. Друго потенцијално објаснување за потеклото на

главоболката е фактот дека загубата на ликвор предизвикува компензаторна дилатација на мозочните вени.²⁶⁵

Не постои јасен консензус за најефективниот начин на превенција на појава на главоболка по акцидентална пункција на дура. Конзервативните третмани како лежење во кревет и рехидратација,²⁶⁶ се покажаа како неефективни превентивни мерки, така што денес имаат само историско значење. Употребата на разни видови аналгетици сè уште е двојбена. Имено, нестероидните антиинфламаторни лекови се потентни аналгетици, но, од друга страна, можат да го инхибираат процесот на заздравување на дурата преку нивниот антиинфламаторен ефект. Како добра иницијална терапија на главоболката, се покажале цербралните вазоконстриктори, како, на пример, *caffeine* и *sumatriptan*.²⁶⁸

Разните превентивни техники (*prophylactic epidural blood patch* – РЕВР, епидурално даден *morphine*, интратекалено поставен катетер и интратекално или епидурално даден физиолошки раствор) за спречување појава на главоболка, се анализирани во мета анализата на Apfel и сор.,²⁶⁷ со вклучени 17 студии и вкупно 1.264 испитаници. Ефективноста на РЕВР не успеале да ја потврдат со оглед на хетерогеноста на студиите и на големите варијации во волуменот на крв кој бил аплициран. Поединечните резултати од 5 нерадомизирани студии (користен волумен 5 – 20 ml), покажале значајна редукација на PDPH по РЕВР, со *Relative Risk* – RR од 0,48, додека во 4 рандомизирани студии (користен волумен 15 – 20 ml) не се покажала статистички сигнификантна редукација на PDPH по РЕВР (RR 0,32). Само во една студија²⁶⁸ бил користен 3 mg *morphine* епидурално аплициран двапати: прво на крај на аналгезијата, а втората доза наредниот ден. Овој метод довел до редукација на инциденцата за PDPH од 48% на 12%, а со тоа и статистички значаен пад на RR = 0,25 (0,08-0,78). Интратекално поставуван епидурален катетер непосредно по пункција на дура, се покажал како неефективен доколку се отстрани истиот ден (RR 0,88),²⁶⁹⁻²⁷⁰ но во две студии^{271, 272} резултатите покажале значајна редукација на PDPH (RR 0,21) доколку катетерот се остави наредните 24 часа. Анализата на студиите кои користеле 10 ml физиолошки раствор по пункција на дура со Touhy игла, укажува на слабата ефикасност на овој метод (RR 0,65). Во заклучокот на оваа мета анализа како единствен метод со докажана ефикасност, се наведува методот на епидурално дадениот *morphine*. Разноликоста во досегашните објавени резултати и недостатокот на големи мултицентрични рандомизирани двојно слепи студии, се причини за сè уште различните ставови и неможност од

донесување дефинитивни ставови во превенција и третман на главоболка по пункција на дура.²⁶⁹⁻²⁷²

Во болницата каде се спроведе истражувањето редовно се следат и се забележуваат сите несакани појави поврзани со регионалната анестезија, така што постои протокол и процедура за третман на PDPH. Во тек на спроведување на студијата, немаше ниту еден случај на акцидентална пункција на дура со Touhy игла. Еден од критериумите за прекин на учество во нашата студија, беше оваа компликација категоризирана како сериозен несакан ефект кој бара дополнителен медицински третман и евентуално пролонгиран престој во болницата.

6.2. Хипотензија

Хипотензијата како еден од најчестите несакани ефекти на ЕА, е дефинирана како пад на систолниот крвен притисок под 100 mmHg или пад за повеќе од 20% од базалните вредности. Иако поизразена хипотензија се јавува при спинална анестезија, механизмот е ист. Имено, симпатичкиот блок води кон намалување на системската васкуларна резистенца која при негравидна состојба резултира со зголемување на cardiac output, ефект кој во бременост е минимизиран заради зголемениот капацитет на мезентеричното венско корито и аортокавалната компресија. Така, наместо компензаторно зголемување на cardiac output, доаѓа до негово намалување што е уште еден фактор во потенцирање на хипотензијата.²⁷³ Оваа компликација најчесто се превенира со прехидрирање на трудницата со кристалоиди или колоиди. Во студијата на McDonald и соp.,²⁷⁴ споредбата на 1 L кристалоиди со 1 L колоид (6% hydroxyethyl starch) како прелоад болус, не покажала разлика во cardiac output, што сугерира на еквивалентни ефекти врз хемодинамскиот профил на трудницата.

Промените во утероплацентарната циркулација како резултат на хипотензијата во тек на ЕА биле предмет на истражување на една студија, преку евалуација на ефектите на епидуралниот болус врз пулсатилниот индекс на утерината артерија (uterine artery pulsatility index - UtA-PI) мерен со Doppler во тек на релаксација и контракција. UtA-PI бил значајно повисок за време на контракција 30 минути по администрација на 0,1% ropivacaine во однос на групата без ЕА. Но, ваквото зголемување на импеданцата во а. uterina не била асоцирана со неонатална ацидоза и пониски Аргаг скорови во ЕА групата. За време на бременоста, протокот во матката е право пропорционален на перфузискиот притисок и обратно

пропорционален на васкуларниот отпор. На крајот на бременоста, васкуларното корито е максимално проширено без можност за понатамошна дилатација. Се претпоставува дека зголемената импеданца е резултат на недоволното зголемување на preload заради симпатичкиот блок предизвикан од ЕА.²⁷⁶

Прва линија на медикаментозен третман на хипотензијата се вазоресорите. Долги години ephedrine беше лек од избор и стана „златен стандард“, особено по анималната студија во 1974 година, која покажа многу подобри карактеристики на протокот низ матката кај бремени овци во однос на алфа адренергичните агонисти methoxamine или metaraminol.²⁷⁷ Интересот за phenylephrine се разгоре во 1988 година со студијата на Ramanathan и Grant⁷⁸ заради повисоките pH вредности во умбиликалната артерија. Збирните податоци од системскиот преглед во 2002 година укажуваат на истиот податок, но без значајна разлика во инциденцата на фетална ацидоза или пониски Apgar скорови.

Во нашата студија за превенција и третман на хипотензија, беше користен вазопресорот ephedrine. Резултатите добиени кај нашата испитувана популација се во согласност со оние од литературата. Споредбата на двете групи со различен модел на аналгезија покажа отсуство на статистички значајни разлики во хемодинамскиот профил во нултото време, со напомена дека трудниците од РСЕА групата имаа со гранична значајност пониски вредности на систолниот крвен притисок ($p=0,051$) и незначајно пониски вредности на дијастолниот крвен притисок ($p=0,110$), како и на срцевата фреквенција ($p=0,430$) (табела 19, слика 30).

Систолниот крвен притисок (КПс) следен секои 60 минути, во 14 времиња на раѓање беше статистички незначајно и/или гранично значајно понизок (прво до трето време и десетто време на раѓање: $p=0,051$, $p=0,084$, $p=0,071$, $p=0,071$; последователно) кај РСЕА групата (табели 20 и 21, слика 31). Незначајно повисок КПс во групата на СЕА во однос на оние со РСЕА се појави во шестото и во единаесеттото време.

Слични резултати добивме за дијастолниот крвен притисок (КПд) со статистички пониски вредности во четвртото ($p=0,018$) и во петтото време ($p=0,017$), односно гранично значајни во шестото време ($p=0,055$; табели 20 и 21, слика 31) кај РСЕА vs. СЕА групата. Незначајно повисок КПд во групата на СЕА vs. РСЕА се појави во второто, шестото и во единаесеттото време, речиси идентично како и за КПс.

Анализата на срцевата фреквенција покажа дека РСЕА трудниците во однос на СЕА, имаат понизок пулс за целокупното време на раѓање, со статистичка значајност во второто ($p=0,027$), третото ($p=0,043$), четвртото ($p=0,003$), петтото ($p=0,003$), шестото ($p=0,009$) и во седмото време на раѓање (табели 22 и 23, слика 32).

Добиените гранично пониски хемодинамски вредности во РСЕА групата, најверојатно се должат на побрзо постигнатиот аналгетски ефект со болус администрација на епидуралниот раствор. Друг фактор кој може да има влијание е навремена самоадминистрација на лекот во услови кога болката почнува да се интензивира. Имено, трудницата сама проценуваше кога болката надминува VAS 3 не чекајќи интензитетот да биде поголем. При континуирана инфузија, трудницата немаше можност да ја моделира аналгезијата според индивидуалните потреби и интензивирањето на болката беше регулирано со мануелно додавани болуси од истиот раствор, од страна на анестезиолог или на анестетичар.

6.3. Фебрилност кај трудници асоцирана со епидурална аналгезија

Во последните години, фебрилноста асоцирана со ЕА кај трудници стана „жешка тема“. Во минатото, покачената телесна температура кај трудниците била поврзувана со *chorioamnionitis*, но во 1989 година, Fusi и сор.²⁷⁹ за првпат го промовирале овој нов ентитет, кој исклучиво се јавува кај трудници. Тоа било сосем неочекувано со оглед на фактот дека вазодилатацијата под нивото на епидуралниот блок доведува до благо намалување на телесната температура. Но, подоцна, неколку студии почнале да ја согледуваат директната поврзаност на ЕА со фебрилност кај трудниците. Кумулативниот репортиран ризик за оваа појава бил 11-33%.²⁵⁹ Хипотезата дека во основа на фебрилноста лежи инфективен агенс, беше отфлена во студијата на Sharma и сор.,²⁸⁰ во која резултатите јасно се покажаа дека профилаксата со cefoxitin не ја менува стапката на фебрилност. Со оглед на сознанијата дека покачена телесна температура не се јавува како несакан ефект од ЕА кај небремена популација, а единствен орган кој ја разликува од останатата е постелката, се поставува клучното прашање кој е примарниот стимулус за плацентарна инфламација ако се исклучи инфективна етиологија. Теоретски, ЕА стимулира примарен инфламаторен одговор, или во постелката или во самиот епидурален простор со зголемување на концентрацијата на инфламаторните медијатори.^{281, 282} Епидурално дадените стероидни лекови во ниски дози, може да

го превенираат или да го ублажат покачувањето на телесната температура²⁸³ како резултат на инхибиција на инфламаторната реакција во епидуралниот простор во кој основен стимулус можеби е механичката траума или дејството на ЛА.

За жал, во нашето истражување телесната температура не беше предмет на испитување и не би можеле да дадеме коментар на ваквата појава кај трудниците со ЕА.

6.4. Останати несакани ефекти

По откривањето на опиоидните спинални рецептори во доцните 70-ти години од дваесетиот век, употребата на опиоидите во регионалната анестезија почна да станува рутина. Најчестите опиоид-индуцирани несакани ефекти при ЕА се пруритус, гадење и повраќање, и нивната инциденца е значително помала кај конвенционалната епидурална техника во однос на CSE.^{284, 236} Гадежот е субјективна, непријатна иритирачка сензација која се јавува брзо по започнување на ЕА, 15-20 минути по епидурално даден fentanyl²⁸⁵ Претпоставениот механизам на настанување е активација на 5 хидрокситриптамин поттип 3 (5-HT₃) рецепторите²⁸⁶ и ефикасно се третира со нивните антагонисти каков што е, на пример, ondansetron.²⁸⁷ Гадење и повраќање се многу ретки симптоми на епидурално дадените опиоиди и во сите репортирани резултати нема значајна разлика во нивната инциденца помеѓу различните модалитети на централни неврооксијални блокови, со исклучок на студијата на Migo²⁸⁹ и сор., во која овие симптоми се почести во епидуралната група споредена со комбинирана техника (CSE). Инциденцата на гадење и повраќање не се секогаш реална слика за дејството на опиоидите, бидејќи често се дел од природниот процес на породување кои се особено потенцирани кај окситоцин индуцирани породувања. Досега не е објавен ниту еден случај на респираторна депресија и респираторен арест²⁸⁹ како сериозна компликација на чиста ЕА.

Феталната благосостојба е од исклучителна важност како за гинекологот така и за анестезиологот. Инволвираноста на ЕА во природниот процес на породување²⁹⁰ предизвикува промени кои можат да го загрозат плодот и да бидат клинички релевантни, затоа следење на феталната срцева фреквенција (Fetal heart rate – FHR) е еден од наједноставните начини за нотирање и за навремен третман на евентуалните промени. Варијаблите на FHR претставуваат уреден наод и нивните промени пропратени со забавување и пролонгирана брадикардија се поврзани со појава на фетален дистрес.^{291, 292, 293, 294} Дали и како ЕА влијае на

промените и на евентуалните FHR абнормалности, а последователно и на наонаталните исходи, се теми кои биле предмет на истражување на повеќе автори.^{295, 296} Генерално, релацијата се бара во хипотензијата или утерината хиперстимулација со хипертонус, ефекти кои се јавуваат како резултат на дејството на самиот ЛА и адјувансите, во прв ред опиоидите. Хипотензијата како потенцијален ризик фактор речиси е отфрлена во услови кога кај чиста ЕА, падот на систолниот притисок е незначаен, транзиторен и брзо и ефикасно се третира со титрирање вазопресори. Сите промени забележани на кардиоотографскиот запис по отпочнување на неврооксијална аналгезија, се поизразени кај комбинираните CSE техники,^{297, 298, 299, 300} кога ЛА и опијатот се дадени интратекално, споредени со традиционалната чиста ЕА, што се покажа во неколку студии. Претпоставениот патофизиолошки механизам за појавата на утериниот хипертонус и феталната брадикардија, предложен од Cohen и сор.²⁹⁸ заснован е на брзиот почеток на аналгезијата по интратекално аплициран ЛА и опиоид. Ефективната и брзата аналгезија и наглиот прекин на болниот стимулус, доведува до пад на циркулирачките катехоламини, особено на адреналинот, но во исто време без промени во циркулирачкиот норадреналин.³⁰¹ Токолитичкиот ефект на адреналинот се губи, а преовладува утеротоничкиот ефект на норадреналинот, што води кон дисбаланс и хипертонус на матката со последователни реперкуси на FHR.

Иако ЕА, генерално, е безбеден метод, сериозните несакани ефекти иако исклучително ретко, сепак, може да се појават. Кое било негативно влијание врз квалитетот на живеење, заедно со економските импликации, е од особена важност кај оваа популација на пациентки, односно здрави трудници. Во 2006 година, објавена е мета анализата на Ruppen и сор.,³⁰² во која се анализирани вкупно 1,37 милиони трудници кои имале ЕА, репортирани во 27 студии. Најмногу информации (85%) биле добиени од големи студии (>10.000) објавени по 1990 година со пресметан ризик од 1/168.000 за епидурален хематом, 1/145.000 за длабока епидурална инфекција со абсцес, 1/240.000 перзистентна невролошка повреда и 1/6.700 со транзиторни невролошки пореметувања.

Само кај една трудница вклучена во нашата студија имаше транзиторна парестезија која беше адекватно третирана, не бараше пролонгиран престој во болница и немаше ограничување во секојдневните активности. По отпуштање од болницата, имавме секојдневен телефонски контакт со мајката, сè до комплетно повлекување на сите симптоми.

7. ПОРОДИЛНА БОЛКА И КОРТИЗОЛ

Сите состојби на стрес можат да бидат причина за хормонален одговор,³⁰³ како зголемена секреција на адреналин, норадреналин, адренотропниот хормон (ACTH), соматотропниот хормон (STH), бета-ендорфин, кортизол, пролактин (PRL) и кортикотропин-рилизинг хормон (corticotropin-releasing hormone CRH). Во раната гестација, продукцијата на фетален кортизол е многу ниска која драматично почнува да расте на крај на третиот триместар како резултат на активација на feed-forward системот кој ја регулира плацентарно-феталната оска на хипоталамус-хипофиза (hypothalamic-pituitary-adrenal; HPA).³⁰⁴ Кон крајот на бременоста, нивото на кортизол кај мајката тројно се зголемува³⁰⁵ како резултат на покачување на нивото на CRH, а во исто време се јавува и пад на глобулините за кои се врзува овој хормон.

Иако породувањето е физиолошки процес, мајката и плодот го доживуваат како состојба на стрес, што доведува до активација на заемните оски на секреција на стрес хормоните.^{303, 306} И сор.³⁰⁷ како и Mears и сор.,⁹⁰ утврдиле дека концентрациите на кортизол кај новороденчиња родени со SC се пониски во однос на вагинално породените. Највисоки Gitau вредности на кортизол има кај новородените со инструментално асистирани вагинални породувања.

Нивото на кортизол во умбиликалната артерија е маркер за активација на HPA оската,³⁰⁷ кое брзо опаѓа во првите 24 часа по раѓањето.^{90, 306, 308} Досегашните податоци јасно демонстрираат дека вредностите на мајчиниот кортизол се намалуваат со EA.^{303, 306, 309} Но, дали епидурал-индуцираното намалено ниво на кортизол кај мајката има влијание на феталниот кортизол, останува двојбено прашање со оглед на различните резултати добиени во студиите до денес.^{90, 310}

Нивото на кортизол прогресивно се зголемува во тек на бременоста.⁸⁶ Со започнување на породувањето има уште еден скок на плазма концентрацијата на кортизол, кој највисоко ниво достигнува непосредно по завршување на раѓањето.³¹³ Која е улогата на кортизолот и дали има значаен удел во интрапарталниот и во постпарталниот период, се прашања кои биле предмет на неколку студии. Улогата на кортизолот во тригерирање на утерините контракции се огледува во негово влијание на намалување на прогестеронот (преку активација на ензимот 17-хидроксилаза) и зголемување на концентрацијата на естрогените (преку инхибиција на ензимот 15-идоксипростагландин дехидрогеназа).³¹⁴ Зголеменото ниво на кортизолот во тек на породувањето е во директна корелација со

емоционалниот стрес и болката и се претпоставува дека има влијание на психичката алтерација во раниот постпартален период.^{315, 316}

Литературата располага со различни резултати за нивото на стрес хормоните и нивната поврзаност со начинот на породување. Така, на пример, Gitau и сор.³⁰⁸ и Mears и сор.,⁹⁰ во своите истражувања дошле до заклучок дека постои значајна разлика во нивото на кортизол кај инструментално асистирани вагинални породувања споредени со спонтани неасистирани породувања. Нивните испитувани групи биле прилично нехомогени и вклучувале прворотки и повеќеротки со различна гестациска старост. За разлика од нив, Vogl и сор.³⁰⁴ ги компарирале стрес хормоните кај мајките и новороденчињата помеѓу јасно дефинирани групи (спонтано неасистирано породување, епидурална аналгезија, инструментално асистирано породување – вакуум и SC) кај прворотки со неризична бременост. Резултатите од нивната студија покажуваат значајно пониско ниво на кортизол во SC групата во однос на сите останати. Во групите на вагинално породени жени, разлики постоеле, но немале статистичка сигнификантност без разлика на начинот на породување. Во рамките на овие три групи (вагинално породени), утврдиле само една статистички значајна разлика, а тоа е пониското плазматско ниво на кортизол во епидуралната група (слика 48).

Table 2. Maternal hormone concentrations and mode of delivery

	Normal vaginal delivery (n = 30) Mean ± SD	Epidural anaesthesia (n = 21) Mean ± SD	Caesarean section (n = 29) Mean ± SD	Ventouse extraction (n = 23) Mean ± SD
EP (ng/l)	93.9 ± 49.0	66.0 ± 52.5	39.3 ± 34.9*	109 ± 133
NOR (ng/l)	425 ± 271	547 ± 744	202 ± 173*	593 ± 777
ACTH (pg/ml)	210 ± 112	181 ± 125	103 ± 80.0*	183 ± 154
BE (pg/ml)	92.5 ± 69.3	85.8 ± 60.6	52.8 ± 37.8*	81.4 ± 56.3
CORT (µg/dl)	74.3 ± 22.6	55.3 ± 20.0**	26.4 ± 9.6*	68.3 ± 29.3
PRL (ng/ml)	186 ± 98.3	214 ± 92.0	385 ± 123*	216 ± 123
CRF (pg/ml)	965 ± 827	823 ± 858	627 ± 508	908 ± 799

*Significant difference ($P < 0.05$) between caesarean section and all other modes of delivery.
**Significant difference ($P < 0.04$) between normal vaginal delivery and epidural anaesthesia.

Слика 48. Концентрација на хормоните кај мајката и начин на породување (преземено од Vogl SE, BJOG 2006; 113:441–445)

Досегашните достапни резултати за релацијата на стрес хормоните и породилната болка, најчесто се компаративни студии на вагинални породувања и SC или асистирани и неасистирани вагинални породувања. По детално пребарување на литературата, не успеавме да најдеме податоци за поврзаноста на различните модалитети на ЕА со мајчиниот и со феталниот кортизол, непосредно по завршување на породувањето. Во нашата студија еднократно (15 минути по

раѓање на новороденото) се земаше крв од мајката и крв од умбиликалната артерија, со цел да се потврди или се отфрли хипотезата дека нема да се појави значајна разлика во нивото на кортизол во двете испитувани групи. Нашата хипотеза претпоставуваше дека елиминирањето на болката како стрес фактор, без разлика на начинот на обезболување, ќе го намали нивото на кортизол, но нема да има разлика помеѓу групите со различен модел на обезболување.

Нивото на кортизол во серумот на мајките 15 минути по раѓање на новороденото покажа дека е значајно поврзано со типот на епидурална анестезија ($r=-0,264$, $p=0,004$) (табела 33), односно дека нивото на кортизол во серумот кај мајката е значајно пониско во РСЕА во споредба со СЕА групата (табела 32).

Добиените резултати од нашето испитување покажаа значајна негативна корелација на нивото на серумскиот кортизол кај мајките во однос на мобилноста ($r=-0,189$, $p=0,039$) (табела 33) и бројот на породувања ($r=-0,237$, $p=0,009$). Од овие резултати може да се заклучи дека кај второ или треторотки кои се мобилни во тек на породувањето може да се очекува помал хормонален одговор на стрес.

Значајна позитивна корелација беше утврдена со бројот на дополнителни мануелни болуси на анестетик ($r=-0,325$, $p=0,0001$) (табела 33), што значи дека намалениот број на дополнителни болуси го намалува нивото на кортизол во серум на мајките 15 минути по раѓањето.

Линеарната постепена (stepwise) регресиона анализа ја користевме со цел да утврдиме дали постојат и/или кои се предиктивните варијабли за серумското ниво на кортизол на мајката. Единствен независни предиктор беше моделот на ЕА (табела 36). Анализата на моделот покажа дека видот на ЕА е одговорен за 28,4% од промената на серумското ниво на кортизол на мајката. Со цел да утврдиме предиктивната вредност на овој параметар, беше направена проценка со Dubin-Watson тест. Добиената вредност од 1,86 потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор. Тоа би значело дека за секој пациент кој е поставен на РСЕА доаѓа до намалување на серумското ниво на кортизол на мајката за 9,713 mcg/dL [(95% CI -15,294-(-3,637)]; $p=0,002$ (табела 36).

ЗАКЛУЧОЦИ

На крај од оваа студија произлегоа неколку заклучоци:

1. Аналгетскиот ефект од обата модели на епидурално обезболување е речиси идентичен. Евалуацијата на контролата на породилната болка, односно индивидуалната перцепција за интензитетот на болката, измерена преку VAS со различните модели на епидурално обезболување, беше еден од нашите примарни исходи. Според добиените резултати, можеме да кажеме дека СЕА и РСЕА се речиси подеднакво ефикасни техники што е во согласност со најголем број објавени студии. Сепак, статистички значајно пониските вредности на VAS во РСЕА групата кои ги добивме од третиот до шестиот час нè наведува на размислување дека со ваквиот модел може да се обезбеди подобра контрола на породилната болка. Значајноста на добиените резултати не можеме да ја земеме за валидна, со оглед на тоа што понизок VAS во само три времиња не може да се вклопи во целокупната слика на постигнатата аналгезија. Предноста на епидуралните болус техники во однос на континуираната инфузија, се огледуваат во породувањата кои траат подолго од три часа.

2. Едно од главните сознанија кое произлезе од нашето истражување е дека **РСЕА резултира со помал моторен блок**. Степенот на моторен блок предизвикан од ЕА е од есенцијално значење за повеќе исходи, во прв ред во однос на инструментално асистираниите, вагинални породувања. Сознанијата од нашата студија не се во потполна согласност со некои од респектираните студии во кои не е демонстрирана никаква разлика во моторниот блок. Причините се обидовме да ги пронајдеме во неколку аспекти. Забележавме дека моторната слабост има тенденција да се развие по неколку часа од почетокот на ЕА. Претпоставивме дека неусогласеноста со некои студии се должи на недоволно долго време на опсервација во нив, а со тоа и неможност да се забележи развојот на моторниот блок и појава на евентуална разлика кај двата модели на ЕА. Друга можна причина за различни резултати помеѓу студиите е концентрацијата на локалниот анестетик, која во нашата студија беше релативно пониска во однос на споредуваниите. Уште повеќе, предноста на скалата која ја користевме за проценка на моторниот блок (модифицираната скала на Bromage по Breen) е посензитивна од оние користени во повеќето студии и според тоа поголема е можноста да се забележи минорен степен на моторен блок.

3. Врз основа на добиените резултати од нашата студија, заклучивме дека **мобилноста** на трудницата во првото родилно време (дефинирана како парцијално клекнување и направени 5-6 самостојни чекори без асистенција) е **поголема кај РСЕА групата**, но без разлика во инциденцата на породувањата завршени со употреба на вакуум или SC. Некои автори сметаат дека со превенција на моторниот блок и можноста на мајката да биде во исправена положба се намалува бројот на инструментални породувања и SC, што не се покажа во нашата студија. Окситоцинската стимулација, индикациите за SC, начинот на водење на породувањето и неговиот прогрес, можат да бидат потенцијални фактори кои влијаат на различните исходи добиени во споредуваните студии. Сепак не би требало да го забораваме фактот дека можноста за движење на трудницата во првото родилно време може да има позитивно влијание на крајниот исход.

4. Друг важен резултат кој го добивме од нашето истражување е **помалата потрошувачка на ЛА кај РСЕА**. Вкупната потрошувачка на ЛА има важна улога во појава на моторниот блок и директно корелира со мобилноста на трудницата. Моделот на ЕА е независен предиктор за количината на ЛА потребен за ефикасна аналгезија во тек на породувањето, односно доведува до значајно помала потрошувачка во РСЕА групата. Нашите сознанија се во согласност со мета анализата на 9 рандомизирани студии, од чии резултати се согледуваат сите останати предности на помалата потрошувачка на ЛА. Како дополнителен наод кој оди во прилог на добиените резултати е и помалиот број на т.н. “спасувачки болуси” (top-ups) кои во нашата студија беа дефинирани како дополнителни мануелни болуси, а кои директно влијаат на вкупната администрирана доза на ЛА.

5. Вредностите на серумското ниво на кортизол кај мајката, како индикатор за стрес одговорот на породилната болка, **се пониски кај РСЕА групата**. Моделот на ЕА нема влијание на кортизолот кај новороденчињата. Некои од резултатите во литературата укажуваат на пониски вредности на неонатален кортизол кај елективна SC во споредба со вагиналните породувања, па дури и оние водени со ЕА. Дали ограничената реакција на стрес и намалениот стрес одговор имаат штетно или благотворно влијание на подоцнежниот развој на детето, останува да се разјасни во иднина.

6. Двата модели на аналгезија, **СЕА и РСЕА обезбедуваат еднаква сатисфакција** на мајката од обезболувањето. Иако некои студии укажуваат на предности на болус модалитетите, ние не најдовме разлика помеѓу испитуваните групи.

ПРЕПОРАКИ И КЛИНИЧКО ВЛИЈАНИЕ

Ќе си дозволам да ги искористам зборовите на еден од експертите во акушерската анестезија, белгискиот анестезиолог, Vercauteren, кој вели дека епидуралната аналгезија во акушерството сè уште останува „златен стандард“. Ако ја прифатиме ова негова изјава, би требало да ги вложиме сите наши интелектуални сили во подобрување на квалитетот на анестезиолошката услуга во оваа област, која во суштина не е многу привлечна во нашето секојдневие.

Сепак, не смееме да го заборавиме фактот дека единствено во овој сегмент на анестезијата во исто време се соочуваме со медицинска грижа за два здрави животи. Ургентноста на некои акушерски состојби кои се на врвот од критичните воопшто во медицинската практика, нè обврзува на постојана будност и подготвеност за брза, адекватна реакција и третман со крајна цел, здрава мајка и новородено.

Нашето неколкугодишно искуство со РСЕА како безбеден и ефикасен модел, можеме да го препорачаме да стане дел од секојдневната рутинска работа на секоја добро екипирана болница. Во почетокот постоеше голема резервираност заради фактот што воведуваме модел кој не е актуелен во нашите породилишта и сомнеж како ќе биде прифатен од самите трудници. Но, современата македонска жена е подготвена за нови предизвици и доколку концептот на овој модел на аналгезија е добро објаснет, веруваме дека во иднина ќе стане дел од секојдневната работа на анестезиолозите.

Дали нашето истражување ќе има клиничко влијание?

Веруваме дека нашата работа ќе поттикне интерес за развивање не само на РСЕА, туку и изнаоѓање на модалитети за нејзино подобрување. Можеби ќе се развијат техниките како комбинирани спинални епидурални или некои од посовремените модели на компјутер-интегрирани системи со кои трудниците со епидурална аналгезија ќе ги „станеме од кревет“.

Прифаќањето на фактот дека пациентот може сам да се обезболува, отвара можности за други пациент-контролирани техники како што се третманот на акутната хируршка постоперативна болка или интравенската пациент-контролирана аналгезија.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. A brief history of pain relief in labor. Available at <http://www.papapetros.com.au/HistoryPainRelief.pdf>
2. Simpson JY. Notes on the employment of the inhalation of sulphuric ether in the practice of midwifery. *London and Edinburgh Monthly Journal of Medical Science* (March) 1847; 7:721–8.
3. Walter Channing. A treatise on etherization in childbirth. Illustrated by five hundred and eighty-one cases. Available at <https://archive.org/details/39002011125003.med.yale.edu>
4. Corning JL. Spinal anesthesia and local medication of the cord. *NY Med J* 1885;42: 483–5. View at Google Scholar.
5. Bier, A. Versuche uber Kokainisierung des Ruckenmarks. *Dtsch Z. Chir.* 1899;51:361–2.
6. Schneider MC, Holzgreve W. 100 years ago: Oskar Kreis, a pioneer in spinal obstetric analgesia at the University Women's Clinic of Basel. *Anaesthesist.* 2001; 50(7):525-8.
7. Doughty A. Walter Stoeckel (1871–1961): A pioneer of regional analgesia in obstetrics. *Anaesthesia.* 1990; 45:468–71.
8. Curelaru I, Sandu L. Eugen Bogdan Aburel (1899–1975). The pioneer of regional analgesia for pain relief in childbirth. *Anaesthesia* 1982;37:663–9.
9. Bleyaert A, Soetens M., Vaes L., Van Steenberge L., Van der Donck A. Bupivacaine, 0,125 per cent, in obstetric epidural analgesia: Experience in three thousand cases. *Anesthesiology.* 1979; 51:435-8.
10. Pasternak GW and Pan Y.X. Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept. *Pharmacol Rev* 2013; 65:1257–317.
11. Rouse DJ and Zlatnik F.J. Obstetric Management of Labor and Vaginal Delivery. In: Chestnut D.H. editor. *Obstetric Anesthesia, Principles and Practice* 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Mosby; 2004. p. 324-48.
12. Taylor HJ. Clinical experience with continuous epidural infusion of bupivacaine at 6 ml per hour in obstetrics. *Can Anaesth SocJ* 1983; 30: 277-85.
13. Purdie J, Reid J, Thorburn J, Asbury AJ. Continuous extradural analgesia: Comparison of midwife top-ups, continuous infusions and patient controlled administration. *Br J Anaesth* 1992; 68:580-4.
14. Gambling DR, Yu P, Cole C, McMorland GH, Palmer L. A comparative study of patient controlled epidural analgesia () and continuous infusion epidural analgesia (CIEA) during labour. *Can J Anaesth* 1988;35:249-54.
15. Ferrante FM, Lu L, Jamison SB, Datta S. Patient-controlled epidural analgesia: demand dosing. *Anesth Analg* 1991;73:547-52.
16. Tan S, Reid J, Thorburn J. Extradural analgesia in labour: complications of three techniques of administration. *Br J Anaesth* 1994;73: 619-23.
17. Stephen H. Halpern and Brendan Carvalho. Patient-Controlled Epidural Analgesia for Labour. *Anesth Analg* 2009; 108(3):921-8.
18. Collis RE, Plaat FS, Morgan BM. Comparison of midwife topups, continuous infusion and patient-controlled epidural analgesia for maintaining mobility after a low-dose combined spinal-epidural. *Br J Anaesth* 1999; 82:233-6.
19. Curry PD, Pacsoo C, Heap DG. Patient-controlled epidural analgesia in obstetric anaesthetic practice. *Pain* 1994; 57:125-7.
20. Ferrante FM, Rosinia FA, Gordon C, Datta S. The role of continuous background infusions in patient-controlled epidural analgesia for labor and delivery. *Anesth Analg* 1994; 79:80-4.
21. Gambling DR, Huber CJ, Berkowitz J, et al. Patient-controlled epidural analgesia in labour: varying bolus dose and lockout interval. *Can J Anaesth* 1993; 40:211-7.

22. Sia AT, Chong JL Epidural 0.2% ropivacaine for labour analgesia: parturient-controlled or continuous infusion? *Anaesth Intensive Care* 1999; 27:154-8.
23. M. van der Vyver, S. Halpern and G. Joseph. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous infusion for labour analgesia: a meta-analysis. *BrJ Anaesth* 2002; 89:459-65.
24. Scott DB, Schweitzer S, Thorn J. Epidural block and postoperative pain relief. *Reg Anesth* 1982; 7:135-9.
25. Duncan LA, Fried MJ, Lee A, Wildsmith JAW. Comparison of continuous and intermittent administration of extradural bupivacaine for analgesia after lower abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1998;80:7-10.
26. Boutros A, Blary S, Bronchard R, Bonnet F. Comparison of intermittent epidural bolus, continuous epidural infusion and patient controlled-epidural analgesia during labor. *Int J Obstet Anesth* 1999; 8(4):236-41.
27. Fettes PD, Moore CS, Whiteside JB, McLeod GA, Wildsmith JA. Intermittent vs continuous administration of epidural ropivacaine with fentanyl for analgesia during labour. *Br J Anaesth* 2006;97:359-64.
28. Petry J, Vercauteren M, Van Mol I, Van Houwe P, Adriaensen HA. Epidural PCA with bupivacaine 0.125%, sufentanil 0.75 microgram and epinephrine 1/800.000 for labor analgesia: is a background infusion beneficial? *Acta Anaesthesiol Belg* 2000;51(3):163-166.
29. Niels Koopmans, Götz J. K. Wietasch and Michel M. R. F. Struys. Patient-Controlled Epidural Analgesia Regimens for Labor Analgesia: Background Infusion or Demand-Only? *Anesth Analg* July 2009; 109:284-291.
30. Srivastava U, Gupta A, Saxena S, Kumar A, Singh S, Saraswat N, Mishra AR, Kannaujia A, Mishra S Patient Controlled Epidural Analgesia during Labour: Effect of Addition of Background Infusion on Quality of Analgesia & Maternal Satisfaction. *Indian J Anaesth* 2009; 53(6):649-653.
31. Boselli E, Debon R, Cimino Y, Rimmel T, Allaouchiche B, Chassard D. Background infusion is not beneficial during labor patient-controlled analgesia with 0,1% ropivacaine plus 0.5 microg/ml sufentanil. *Anesthesiology* 2004; 100(4):968-972.
32. Sia Sng BL, Sia AT, Lim Y, Woo D, Ocampo C. Comparison of computer-integrated patient-controlled epidural analgesia and patient-controlled epidural analgesia with a basal infusion for labour and delivery. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37(1):46-53.
33. Simmons SW, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D (2007) Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003401. PMID: 17636721.
34. Reynolds F. Obstetric Problems? Blame the Epidural! *Region Anesth Pain M.* 2008;33(5):472-6.
35. Picard J, Crowhurst JA, Plaat F. Failure to achieve consistent anesthesia could be attributed to technique (Letter). *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 588.
36. Chua SM, Sia AT. Automated intermittent epidural boluses improve analgesia induced by intrathecal fentanyl during labour. *Can J Anaesth* 2004; 51:581-5.
37. Kaynar AM, Shankar KB. Epidural infusion: continuous or bolus? *Anesth Analg* 1999; 89:531.
38. Wong CA, Ratliff JT, Sullivan JT, Scavone BM, Toledo P, McCarthy RJ. A randomized comparison of programmed intermittent epidural bolus with continuous epidural infusion for labor analgesia. *Anesth Analg* 2006; 102:904-9.
39. Lim Y, Sia ATH, Ocampo C. Automated regular boluses for epidural analgesia: a comparison with continuous infusion. *Int J Obstet Anesth* 2005; 14:305-9.
40. Ueda K, Ueda W, Manabe M. A comparative study of sequential epidural bolus technique and continuous epidural infusion. *Anesthesiology* 2005; 103(1):126-9.
41. . Park WY. Factors influencing distribution of local anesthetics in the epidural space. *Reg Anesth* 1988;13:49-57.

42. Ginosar Y, Riley ET, Angst MS. The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg* 2003; 97(5):1428-38.
43. Landau R et al. Genetic Variability of [mu]-Opioid Receptor in an Obstetric Population. *Anesthesiology* 2004; 100(4):1030-3.
44. Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A, Voiko E, and Veske A. Combined Catechol-O-Methyltransferase and μ -Opioid Receptor Gene Polymorphisms Affect Morphine Postoperative Analgesia and Central Side Effects. *Anesth Analg* 2011; 112:448-53.
45. Landau Ruth, Christian Kerna, Malachy O. Columbc, Richard M. Smileyb, and Jean-Louis Blouind. Genetic variability of the μ -opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. *Pain* 2008; 30:139(1):5-14.
46. Hogan QH. Epidural Anatomy Examined by Cryomicrotome Section: Influence of Age, Vertebral Level, and Disease. *Region Anesth Pain M* 1996; 21:395-60.
47. Hirabayashi Y, Shimizu R, Fukuda H, et al. Anatomical configuration of the spinal column in the supine position. II. Comparison of pregnant and non-pregnant women. *Br J Anaesth* 1995; 75:6-8.
48. Hirabayashi Y, Shimizu R, Saitoh K, Fukuda H and Furuse M. Anatomical configuration of the spinal column in the supine position. I. A study using magnetic resonance imaging. *Br J Anaesth* 1995; 75:3-5.
49. Brown DL. Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller editor. *Anesthesia* 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1994:1505-33.
50. Yan Li, Li J, Zhao W, Cui Z, Wang H Sr, Xin L. The study of epidurography and multispinal CT scanning examinations in the diagnosis of lumbar nerve root canal stenosis. *Orthopedics* 2010; 33(10):732.
51. Parkin IG and Harrison GR. The topographical anatomy of the lumbar epidural space. *J Anat* 1985; 141:211-7.
52. Nickalls RWD and Kokri MS. The width of the posterior epidural space in obstetric patients. *Anaesthesia* 1986; 41:432-3.
53. Hogan QH. A new look by cryomicrotome section. *Anesthesiology* 1991; 75:767-75.
54. Zazur E. Anatomic studies of human lumbar ligamentum flavum. *Anesth Analg* 1984; 63:499-502.
55. Harrison GR, Clowes NWB. The depth of the lumbar epidural space from the skin. *Anesthesia* 1985; 40:685-7.
56. Hogan QH. Epidural anatomy: new observations. *Can J Anesth* 1998; 45(5):40-4.
57. Reina MA, Franco CD, López A, De Andrés JA and Van Zundert A. Clinical implications of epidural fat in the spinal canal. A scanning electron microscopic study. *Acta Anaesth. Belg.* 2009; 60:7-17.
58. Reina MA, Villanueva MC, Machés F, Carrera A, López A, De Andrés JA. Ultrastructure of human spinal root cuffs in lumbar spine, *Anesth Analg* 2008; 106:339-44.
59. Brockstein B, Johns L and Gerwertz BL. Blood supply to the spinal cord: anatomic and physiologic correlations. *Ann Vasc Surg* 1994; 8:394-9.
60. Bruwn DL, Gottumukkala V. Spinal Epidural and Caudal Anesthesia: Anatomy, Physiology and Technique. In: Chestnut D, editor. *Obstetric Anaesthesia: Principles and practice*, 3rd Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2004; Chapter 11.
61. Zazur. e. Genesis of the "true" negative pressure in the lumbar epidural space: a new hypothesis. *Anesthesia* 1984; 39:1101-4.
62. Usubiaga JE, Moya F and Usubiaga LE. a note on the recording of epidural negative pressure. *Can J Anesth* 1967; 14:119-22.
63. Gil NS, Lee JH, Jeon Y, Lim YJ and Bahk JH. Comparison of thoracic epidural pressure in the sitting and lateral decubitus positions. *Anesthesiology* 2008; 109:67-71.
64. Ravi KK, Kaul TK, Kathuria S, Gupta S and Khurana S. Distance from the skin to epidural space: Correlation with body mass index (BMI). *J Anesthesiol Clin Pharm* 2011; 27:39-42.

65. Nay PG, Milaszkiwicz R and Jothilingam S. Extradural air as a cause of paraplegia following lumbar analgesia. *Anaesthesia* 1994; 48:402-4.
66. Nafiu OO and Bullough AS. Pneumocephalus and Headache After Epidural Analgesia: Should We Really Still Be Using Air? *Anesthesia & Analgesia* 2007; 105:1172-3.
67. Robbins A, sato Y, Hotta H, Berkley KJ. Responses of hypogastric nerve afferent fibers to uterine distention in estrous or metestrous rats. *Neurosci Lett* 1990; 110:82-5.
68. Bradshaw HB, Temple JL, Wood E, Berkley KJ. Estrous variations in behavioral responses to vaginal and uterine distention in the rat. *Pain* 1999; 82:187-97.
69. Hollmén AI. The effects of regional anesthesia on utero and fetoplacental blood flow. In: Reynolds F, editor. *Effects on the baby of maternal analgesia and anesthesia*. First ed. London: W.B. Saunders Company; 1993. p.67-71.
70. Jouppila R, Jouppila P, Hollmen AI et al. Effect of segmental extradural analgesia on placental blood flow during normal labour. *Brit J Anesth* 1978; 50:563-7.
71. Monuszko E, Halevy S, Freese K et al. Vasoactive action of local anesthetics on human isolated umbilical veins and arteries. *Brit J Clin Pharmacol* 1989; 96:319-28.
72. Rosenfeld CR, Barton MD and Maschia G. effects of epinephrine on distribution of blood flow in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124:156-63.
73. Hollmén AI, Jouppila R, Jouppila P et al. Effect of extradural analgesia using bupivacaine and 2-chlorprocaine on intervillous blood flow during normal labour. *Brit J Anesth* 1982; 54:837-43.
74. brizgys RV, Dailey PA, Shnider SM et al. The incidence and neonatal effects of maternal hypotension during epidural anesthesia for Cesarean Section. *Anesthesiology* 1987; 67:782-6.
75. Philipson EH, Kuhnert BR, Pimental R et al. Transient maternal hypotension following epidural analgesia. *Anesth Analg* 1989; 69:604-7.
76. Eckstein KL and Marx GF. Aortocaval compression and uterine displacement. *Anesthesiology* 1974; 40:92-6.
77. Kauppila A, Koskinen M and Puolakka J et al. Decreased intervillous and unchanged myometrial blood flow in supine recumbency. *Obstet Gynecol* 1980; 55:203.
78. Ramanathan S and Grant GJ. vasopressor therapy for hypotension due to epidural anesthesia for cesarean section. *Acta Anesth Scand* 1988; 32:559-65.
79. Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P et al. Ephedrine and phenylephrine for avoiding maternal hypotension due to spinal anesthesia for cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1992; 1:129-34.
80. Maternal, Newborn and Infant Clinical Outcome Review Programme. MBRRACE-UK.
81. Moore J. The effects of analgesia and anesthesia on the maternal stress response. In: Reynolds F, editor. *Effects on the baby of maternal analgesia and anesthesia*. First ed. London: W.B. Saunders Company; 1993. p.148-62.
82. Myers RE. Maternal physiological stress and foetal asphyxia. A study in the monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 122:47-59.
83. Dubin AE and Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010; 120(11):3760-72.
84. Brownridge P. The nature and consequences of childbirth pain. *Int J Obstet Gyn R B* 1995; 59:9-15.
85. Costa A, De Filippis V, Voglino M et al - Adrenocorticotrophic hormone and catecholamines in maternal, umbilical and neonatal plasma in relation to vaginal delivery. *J Endocrinol Invest*, 1988; 11:703-9.
86. Carr BR, Parker CRJ, Madden JD et al - Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationship throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:416-22.
87. McLean M, Thompson D, Zhang H et al - Corticotrophin-releasing hormone and β -endorphin in labour. *Eur J Endocrinol* 1994; 131:167-72.

88. Ramin SM, Porter JC, Gilstrap LC et al - Stress hormones and acid-base status of human fetuses at delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:182-6.
89. Chen DC, Nommsen -Rivers L, Dewey KG et al. Stress during labor and delivery and early lactation performance. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:335-44.
90. Mears K, McAuliffe F, Grimes H, Morrison JJ. Foetal cortisol in relation to labour, intrapartum events and mode of delivery. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:129–32.
91. May AE, Elton CD. The effects of pain and its management on mother and fetus. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12(3):423-41.
92. Chang A. Physiologic changes of pregnancy. In: Chestnut D, ed. *Obstetric Anaesthesia: Principles and practice*, 3rd Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2004; Chapter 2.
93. Kenins P. The functional anatomy of the receptive fields of rabbit C polymodal nociceptors. *J Neurophysiol* 59: 1098–1115, 1988.
94. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965; 150:971-5.
95. Perl ER, Kruger L. Nociception and pain: evolution of concepts and observations. In: *Pain and Touch*, edited by Kruger L. San Diego, CA: Academic, 1996, p. 180–212.
96. Rey R. *The History of Pain*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1995.
97. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol* 2013; 109:5–12.
98. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999; Suppl 6:S121-6.
99. Simone DA, Baumann TK, LaMotte RH. Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. *Pain*. 1989; 38:99-107.
100. Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci* 8: 71–80, 2007.
101. Felicity Reynolds. Epidural analgesia in obstetrics. Pros and cons for mother and baby. *BMJ* 1998; 299:751-2.
102. Bonica JJ, Hunter CA Jr. Management in dysfunction of the forces of labour. In: *Principles of Obstetric Analgesia and Anesthesia*. Vol. 2. Philadelphia: FA Davis; 1969. p. 1188-1208.
103. Moir DD, Willocks J. Management of incoordinate uterine action under continuous epidural analgesia. *BMJ* 1967; 3:396-400.
104. Bonica JJ, Ueland K. Heart disease. In: Bonica JJ, editor. *Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia*. Vol. 2. Philadelphia: FA Davis; 1969. p. 941-977.
105. Schocket M, Garrison R, Wiley J, Sharma S. Epidural analgesia has a favourable effect on funic acid base excess compared to no analgesia during labour. *Anesthesiology* 2005; 102 (SOAP):A-40.
106. Thalme B, Belfrage P, Raabe N. Lumbar epidural analgesia in labour. Acid-base balance and clinical condition of mother, fetus and newborn child. *Acta Obstet (necolScand)* 1974; 53:27-5.
107. Falconer AD, Powles AB. Plasma noradrenaline levels during labour. Influence of elective lumbar epidural blockade. *Anaesthesia* 1982; 37:416-20.
108. Loughran PG, Moore J, Dundee JW. Maternal stress response associated with Caesarean delivery under general and epidural anaesthesia. *Br Obstet Gynaecol* 1986; 93:943-9.
109. Paterson MEL. The aetiology and outcome of abrttptio placentae. *Acta Obset-Gynecol Scand* 1979;m58:31-5.
110. Anim-Somuah M, Smyth R, Howell C. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD000331.
111. Shiv K. Sharma, Donald D. McIntire, Jackie Wiley, Kenneth J. Leveno. Labor Analgesia and Cesarean Delivery. An Individual Patient Meta-analysis of Nulliparous Women. *Anesthesiology* 2004; 100:142–8.
112. Ismail MT, Hassanin MZ. Neuraxial analgesia versus intravenous remifentanil for pain relief in early labor in nulliparous women. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:1375–81.
113. Schnabel A, Hahn N, Muellenbach R, Frambach T, Hoenic A, Roewer N, Kranke P. Obstetric analgesia in German clinics. Remifentanil as alternative to regional analgesia. *Anaesthesist* 2011; 60:995–1001.

114. Tveit TO, Seiler S, Halvorsen A, Rosland JH. Labour analgesia: a randomised, controlled trial comparing intravenous remifentanil and epidural analgesia with ropivacaine and fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29:129–36.
115. Douma MR, Middeldorp JM, Verwey RA, Dahan A, Stienstra R. A randomised comparison of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia with epidural ropivacaine/sufentanil during labour. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20:118–23.
116. Volmanen P, Sarvela J, Akural EI, Raudaskoski T, Korttila K, Alahuhta S. Intravenous remifentanil vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:249–55.
117. Stourac P, Suchomelova H, Stodulkova M, Huser M, Krikava I, Janku P, Haklova O, Hakl L, Stoudek R, Gal R, Sevcik P. Comparison of parturient-controlled remifentanil with epidural bupivacain and sufentanil for labour analgesia: Randomised controlled trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156.
118. El-Kerdawy H, Farouk A. Labor analgesia in preeclampsia: remifentanil patient controlled intravenous analgesia versus epidural analgesia. *Middle East J Anesthesiol* 2010; 20:539–45.
119. Freeman LM et al. Remifentanil patient controlled analgesia versus epidural analgesia in labour. A multicentre randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12:63.
120. Schnabel A, Hahn N, Broscheit J, Muellenbach RM, Rieger L, Roewer N, Kranke P. Remifentanil for labour analgesia: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29:177–85.
121. Sołek-Pastuszka J, Kepiński S, Makowski A, Celewicz Z, Zukowski M, Safranow K, Bohatyrewicz R. Patient-controlled continuous epidural analgesia vs intravenous remifentanil infusion for labour anaesthesia. *Anestezjol Intens Ter* 2009; 41:84–8.
122. Zhi-Qiang, Xiu-Bin Chen, Hai-Bing Li, Man-Tang Qiu, and Tao Duan. A Comparison of Remifentanil Parturient-Controlled Intravenous Analgesia with Epidural Analgesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2014; 118:598–603.
123. Stocki D, Matot I, Weiniger CF. A prospective randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of remifentanil IV PCA to epidural PECA. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28:164–5.
124. Bonner JC, McClymont W. Respiratory arrest in an obstetric patient using remifentanil patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 2012; 67:538–40.
125. David J. Birnbach and J. Sudharma Ranasinghe. Is Remifentanil a Safe and Effective Alternative to Neuraxial Labor Analgesia? It All Depends. *Anesth Analg* 2014; 118:491-3.
126. Leighton BL, Halpern SH. The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systemic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5 Suppl nature):S69–77.
127. Liu EH, Sia AT. Rates of caesarean section and instrumental vaginal delivery in nulliparous women after low concentration epidural infusion or opioid analgesia: systemic review. *BMJ* 2004; 328:1410–20.
128. Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, Leveno KJ. Labor analgesia and cesarean delivery: an individual patient meta-analysis of nulliparous women. *Anesthesiology* 2004; 100:142–8.
129. Sharma SK, Alexander JM, Messick G, Bloom SL, McIntire DD, Wiley J, et al. Cesarean delivery: a randomized trial of epidural analgesia versus intravenous meperidine analgesia during labor in nulliparous women. *Anesthesiology* 2002; 96:546–51.
130. Halpern SH, Muir H, Breen TW, Campbell DC, Barrett J, Liston R, et al. A multicenter randomized controlled trial comparing patientcontrolled epidural with intravenous analgesia for pain relief in labor. *Anesth Analg* 2004; 99:1532–8.
131. Wong CA, Scavone BM, Sullivan JT, Strauss-Hoder TP, McCarthy RJ. Randomised trial of neuraxial versus systemic analgesia for latent phase labor: effect on incidence of cesarean delivery. *Anesthesiology* 2002; 96 Suppl: Abstract no: A1047.

132. Chestnut DH, Vincent RD, McGrath JR, Choi WW, Bates JN. Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are receiving intravenous oxytocin?. *Anesthesiology* 1994; 80(6):1193–200.
133. Chestnut DH, McGrath JM, Vincent RD. Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women in spontaneous labour? *Anesthesiology* 1994; 80(6):1201–8.
134. Luxman D, Wolman I, Groutz A. The effect of early epidural block administration on the progression and outcome of labor. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1998; 7(3):161–4.
135. Wong CA, McCarthy RJ, Sullivan JT, Scavone BM, Gerber SE, Yaghmour EA. Early compared with late neuraxial analgesia in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2009; 113(5):1066–74.
136. Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, McCarthy RJ, Sullivan JT, Diaz NT, et al. The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *N Engl J Med* 2005; 352:655–65.
137. Marucci M, Cinnella G, Perchiazzi G, Brienza N, Fiore T. Patient requested neuraxial analgesia for labor: impact on rates of cesarean and instrumental vaginal delivery. *Anesthesiology* 2007; 106:1035–45.
138. Wassen M, Zuijlen J, Roumen F, Smits L, Marcus M, Nijhuis J. Early versus late epidural analgesia and risk of instrumental delivery in nulliparous women: a systematic review. *BJOG* 2011; 118:655–661.
139. Wang FZ, Shen XF, Guo XR, Peng YZ, Gu XQ Epidural Analgesia in the Latent Phase of Labor and the Risk of Cesarean Delivery. A Five-year Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2009; 111:871–80.
140. Sng BL, LeongWL, Zeng Y, Siddiqui FJ, AssamPN, LimY, Chan ESY, Sia AT. Early versus late initiation of epidural analgesia for labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD007238. DOI: 10.1002/14651858.CD007238.pub2.
141. Ohel G, Gonen R, Vaida S, Barak S, Gaitini L. Early versus late initiation of epidural analgesia in labor. Does it increase the risk of caesarean section? A randomised trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194(3):600–5.
142. Parameswara G, Kshama K, Murthy HK, Jalaja K, Venkat S. Early epidural labour analgesia: Does it increase the chances of operative delivery?. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 108(Suppl 2):ii213–ii214.
143. Wang LZ, Chang XY, Hu XX, Tang BL, Xia F. The effect on maternal temperature of delaying initiation of the epidural component of combined spinal-epidural analgesia for labor: A pilot study. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2011; 20(4):312–7.
144. Wong CA, Scavone BM, Sullivan JT, Ebarvia MJ, McCarthy RJ. The risk of cesarean delivery with early neuraxial analgesia in nulliparous induction of labor. *Anesthesiology* 2007; 107:Abstract no: 1204.
145. Toledano D, Tsen C. Epidural Catheter Design History, Innovations, and Clinical Implications. *Anesthesiology* 2014; 121:9-17.
146. Eckmann DM. Variation in epidural catheter manufacture: Implications for bending and stiffness. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:37–42.
147. Hoshi T, Miyabe M, Takahashi S, Toyooka H: Evaluation of the Arrow Flex Tip Plus epidural catheter tip position and migration during continuous thoracic analgesia. *Can J Anaesth* 2003; 50:202–3.
148. Banwell BR, Morley-Forster P, Krause R: Decreased incidence of complications in parturients with the arrow (FlexTip Plus) epidural catheter. *Can J Anaesth* 1998; 45:370–2.
149. Mhyre JM, Greenfield ML, Tsen LC, Polley LS: A systematic review of randomized controlled trials that evaluate strategies to avoid epidural vein cannulation during obstetric epidural catheter placement. *Anesth Analg* 2009; 108:1232–42.
150. Ateş Y, Yücesoy CA, Unlü MA, Saygin B, Akkaş N: The mechanical properties of intact and traumatized epidural catheters. *Anesth Analg* 2000; 90:393–9.
151. Lee JA: A new catheter for continuous extradural analgesia. *Anaesthesia* 1962; 17:248–50.
152. Collier CB, Gatt SP: A new epidural catheter. Closer eyes for safety? *Anaesthesia* 1993; 48:803–6.

153. Michael S, Richmond MN, Birks RJ: A comparison between open-end (single hole) and closed-end (three lateral holes) epidural catheters. Complications and quality of sensory blockade. *Anaesthesia* 1989; 44:578–80.
154. Collier CB, Gatt SP. Epidural catheters for obstetrics. Terminal hole or lateral eyes? *Reg Anesth* 1994; 19:378–85.
155. Power I, Thorburn J. Differential flow from multihole epidural catheters. *Anaesthesia* 1988; 43:876–8.
156. Segal S, Eappen S, Datta S. Superiority of multi-orifice over single-orifice epidural catheters for labor analgesia and cesarean delivery. *J Clin Anesth* 1997; 9:109 –12.
157. D'Angelo R, Foss ML, Livesay CH. A comparison of multiport and uniport epidural catheters in laboring patients. *Anesth Analg* 1997; 84:1276 –9.
158. Michael S, Richmond MN, Livesay CH. A comparison between open end (single hole) and closed end (three lateral holes) epidural catheters. *Anaesthesia* 1988; 44:78 – 80.
159. Morrison LM, Buchan AS. Comparison of complications associated with single-holed and multi-holed extradural catheters. *Br J Anaesth* 1990; 64:183–5.
160. Magides AD, Sprigg A, Richmond MN. Lumbar epidurography with multi-orifice and single-orifice catheters. *Anaesthesia* 1996; 51:757– 63.
161. Jaime F, Mandell GL, Vallejo MC, Ramanathan S. Uniport soft-tip, open-ended catheters versus multiport firm-tipped close-ended catheters for epidural labor analgesia: a quality assurance study. *J Clin Anesth* 2000; 12:89 –93.
162. Banwell BR, Morley-Forster P, Krause R. Decreased incidence of complications in parturients with the Arrow (Flex Tip Plus) epidural catheter. *Can J Anaesth* 1998; 45:370 –2.
163. Joanne Guay. The Epidural Test Dose: A Review. *Anesth Analg* 2006; 102:921–9.
164. Gardner IC, Kinsella SM. Obstetric epidural test doses: a survey of UK practice. *Int J Obstet Anesth.* 2005;14(2):96-103.
165. Carmocia M. Testin de epidural catéter. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:336–40.
166. Norris MC, Fogel TS, Dalman H, Borrenpohl S, Hoppe W, Riley A. Labor epidural analgesia without an intravascular 'test dose'. *Anesthesiology.* 1998; 88:1495–501.
167. Norris MC, Ferrenbach D, Dalman H, Folgen ST, Borrenpohl S, Hoppe W, et al. Does epinephrine improve the diagnostic accuracy of aspiration during labor epidural analgesia? *Anesth Analg.* 1999; 88:1073–6.
168. Van Zundert A, Vaes L, Soetens M, de Vel M, Van der Aa P, Van der Donck A, et al. Every dose given in epidural analgesia for vaginal delivery can be a test dose. *Anesthesiology* 1987; 67:436–40.
169. Spence A. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* 2007; 107:516–7.
170. Langevin PG, Gravenstein N, Langevin SO, Gulig PA. Epidural catheter reconnection: Safe and unsafe practice. *Anesthesiology* 1996; 85:883.
171. Hogan Q. Distribution of the solution in the epidural space. Examination by chryomicrotome section. *Reg Anesth Pain Med.* 2002; 27:150–6.
172. Belfrage P, Berlin A, Raabe N, Thalme B. Lumbar epidural analgesia with bupivacaine in labor. Drug concentration in maternal and neonatal blood at birth and during the first day of life. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:839–44.
173. Scanlon JW, Ostheimer GW, Lurie AO, Brown wu JR, Weiss JB, Alper MH. Neurobehavioral responses and drug concentrations in newborns after maternal epidural anesthesia with bupivacaine. *Anesthesiology* 1976; 45:400–5.
174. Bromage PR. An evaluation of bupivacaine in epidural analgesia for obstetrics. *Can Anaesth Soc J* 1969; 16:46–56.

175. Moir DD, Slater PJ, Thorburn J, McLaren R, Moodie J. Extradural analgesia in obstetrics: a controlled trial of carbonated lignocaine and bupivacaine hydrochloride with or without adrenaline. *Br J Anaesth* 1976; 48:129–35.
176. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51:285–7.
177. Capogna G, Celleno D, Fusco P, Lyons G, Columb M. Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1999; 82:371–3.
178. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van de Ven CJ. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 1999; 90:944–50.
179. Lacassie HJ, Columb MO, Lacassie HP, Lantadilla RA. The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor. *Anesth Analg* 2002; 95:204–8.
180. Lacassie HJ, Habib AS, Lacassie HP, Columb MO. Motor blocking minimum local anesthetic concentrations of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in labor. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32:323–9.
181. Clarkson CW, Hondeghem LM. Evidence for a specific receptor site for lidocaine, quinidine, and bupivacaine associated with cardiac sodium channels in guinea pig ventricular myocardium. *Circ Res* 1985; 56:496–506.
182. Beilin Y and Halpern S. Ropivacaine Versus Bupivacaine for Epidural Labor. *Analgesia Anesth Analg* 2010; 111:482–7.
183. Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1989; 69:794–801.
184. Santos AC, Arthur GR, Wlody D, De Armas P, Morishima HO, Finster M. Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 1995; 82:734–40.
185. Moler R, Covino BG. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology* 1990; 72:322–9.
186. Yoshio Hatano, M.D., Ph.D. Kindler CH, Yost CS. Two-pore domain potassium channels: new sites of local anesthetic action and toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30:260–74.
187. Dojo M, Kinoshita H, Nakahata K, Kimoto Y. Effects of Bupivacaine Enantiomers and Ropivacaine on Vasorelaxation Mediated by Adenosine Triphosphate-sensitive K Channels in the Rat Aorta. *Anesthesiology* 2004; 101:251–4.
188. Chang DH, Ladd LA, Copeland S, Iglesias MA, Plummer JL, Mather LE. Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* 2001; 132:649–58.
189. Ladd LA, Chang DH, Wilson KA, Copeland SE, Plummer JL, Mather LE. Effects of CNS site-directed carotid arterial infusions of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in sheep. *Anesthesiology* 2002; 97:418–28.
190. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 69:563–9.
191. Writer WD, Stienstra R, Eddleston JM, et al. Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine: a prospective meta-analysis. *Br J Anaesth* 1998; 81:713–7.
192. Chua NP, Sia AT and Ocampo CE. Parturient-controlled epidural analgesia during labour: bupivacaine vs. ropivacaine. *Anaesthesia*, 2001; 56(12):1169–73.

193. Owen MD, Thomas JA, Smith T, Harris LC, D'Angelo R. Ropivacaine 0.075% and Bupivacaine 0.075% with Fentanyl 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ are equivalent for labor epidural analgesia," *Anesthesia and Analgesia*, 2002; 94(1):179–83.
194. Halpern SH and Walsh V. Epidural Ropivacaine Versus Bupivacaine for Labor: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2003; 96:1473–9.
195. Girard T, Kern C, H'osli I, Heck A, Schneider MC. Ropivacaine versus bupivacaine 0,125% with fentanyl 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for epidural labour analgesia: is daily practice more important than pharmaceutical choice?. *Acta Anaesthesiologica Belgica* vol. 2006; 57(1):45–49.
196. Beilin Y, Guinn NR, Bernstein H, Zahn J, Hossain S, Bodian CA. Local Anesthetics and Mode of Delivery: Bupivacaine Versus Ropivacaine Versus Levobupivacaine. *Anesth Analg* 2007; 105:756–63.
197. Camorcia M, Capogna G, Berritta C, Columb MO. The Relative Potencies for Motor Block After Intrathecal Ropivacaine, Levobupivacaine, and Bupivacaine. *Anesth Analg* 2007; 104:904–7.
198. Van de Velde M et al. Determination of the Full Dose–Response Relation of Intrathecal Bupivacaine, Levobupivacaine, and Ropivacaine, Combined with Sufentanil, for Labor Analgesia. *Anesthesiology* 2007; 106:149–56.
199. Chora I and Hussain A. Comparison of 0,1% Ropivacaine-Fentanyl with 0.1% Bupivacaine-Fentanyl Epidurally for Labour Analgesia.
200. Lyons G, Kocarev M, Wilson R, Columb M. A Comparison of Minimum Local Anesthetic Volumes and Doses of Epidural Bupivacaine (0,125% w/v and 0,25% w/v) for Analgesia in Labor. *Anesth Analg* 2007; 104:412–5.
201. Sultan P, Murphy C, Halpern S, Carvalho B. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. *Can J Anesth* 2013; 60:840–54.
202. Christiaens F, Verborgh C, Dierick A, Camu F. Effects of diluent volume of a single dose of epidural bupivacaine in parturients during the first stage of labor. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:134–41.
203. Ewen A, McLeod DD, MacLeod DM, et al. Continuous infusion epidural analgesia in obstetrics. A comparison of 0,08% and 0,25% bupivacaine. *Anaesthesia* 1986; 4:143–7.
204. Whiteside R, Jones D, Bignell S, et al. Epidural ropivacaine with fentanyl following major gynaecological surgery: the effect of volume and concentration on pain relief and motor impairment. *Br J Anaesth* 2000; 84:720–4.
205. Pöpping DM, Elia N, Wenk M, Tramèr MR: Combination of a reduced dose of an intrathecal local anesthetic with a small dose of an opioid: A meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2013; 154:1383–90.
206. Kaneko M, Saito Y, Kirihara Y, Collins JG, Kosaka Y: Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology* 1994; 80:137–50.
207. Saito Y, Kaneko M, Kirihara Y, Sakura S, Kosaka Y: Interaction of intrathecally infused morphine and lidocaine in rats (part I): Synergistic antinociceptive effects. *Anesthesiology* 1998; 89:1455–63.
208. D'Angelo R, Gerancher JC, Eisenach C, Raphael B. Epidural Fentanyl Produces Labor Analgesia by a Spinal Mechanism. *Anesthesiology* 1998; 88:1519–23.
209. Neil Roy; Parker, Robert K.; Pedersen, Thomas; More Diluent Volume for Epidural Fentanyl and Its Effect on Analgesia in Early Labor Connolly,
210. *Anesthesia & Analgesia*. 96(6):1799-1804, June 2003.
211. Reading AE. A comparison of pain rating scales. *J Psychosom Res* 1980; 24(3-4):119-24.
212. Lynch M. Pain: the fifth vital sign. Comprehensive assessment leads to proper treatment. *Adv Nurse Pract* 2001 Nov; 9(11):28-36.
213. Lowe NK. The nature of labor pain. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5 Suppl Nature):S16-24.
214. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* 2005 Aug; 14(7):798-804.

215. Mårtensson L and Bergh I. Effect of treatment for labor pain: Verbal reports versus visual analogue scale scores - A prospective randomized study. *Int. J. Nurs. Midwifery* 2011; 3(4):43-47.
216. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, Puntillo K. Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients. *J Crit Care* 2009; 24:472.e9-13.
217. Jean Guglielminotti et al. Assessment of Pain During Labor with Pupillometry: A Prospective Observational Study. *Anesth Analg* 2013; 116:1057-62.
218. Ludington E, and Dexter F. Statistical Analysis of Total labor Pain Using the Visual Analog Scale and Application to Studies of Analgesic Effectiveness During Childbirth. *Anesth Analg* 1998; 87:723-7.
219. Sheiner E, Sheiner EK, Hershkovitz R, Mazor M, Katz M, Shoham-Vardi I. Overestimation and underestimation of labor pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91(1):37-40.
220. Van der Vyver M, Halpern S, Joseph G. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous infusion for labour analgesia: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2002; 89:459-65.
221. Boutros A, Blary S, Bronchard R, Bonnet F. Comparison of intermittent epidural bolus, continuous epidural infusion and patient controlled-epidural analgesia during labor. *Int J Obstet Anesth* 1999; 8:236-1.
222. Collis RE, Plaat FS, Morgan BM. Comparison of midwife topups, continuous infusion and patient-controlled epidural analgesia for maintaining mobility after a low-dose combined spinal-epidural. *Br J Anaesth* 1999; 82:233-6.
223. Curry PD, Pacsoo C, Heap DG. Patient-controlled epidural analgesia in obstetric anaesthetic practice. *Pain* 1994; 57:125-7.
224. Alehagen S, Wijma K, Wijma B. Fear during labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:315-20.
225. Salim R, Nachum Z, Moscovici R, Lavee M, Shalev E. Continuous compared with intermittent epidural infusion on progress of labor and patient satisfaction. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:301-6.
226. Patkar CS, Vora K, Patel H, Shah V, Modi MP, Parikh G. A comparison of continuous infusion and intermittent bolus administration of 0.1% ropivacaine with 0.0002% fentanyl for epidural labor analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015; 31(2):234-9.
227. Shidhaye RV, Galande MV, Bangal VB, Joshi SS, Shidhaye UR. Awareness and attitude towards labour analgesia of Indian pregnant women. *Anaesth Pain Intensive Care.* 2012; 16:131-6.
228. Wong CA. Labor analgesia: is there an ideal technique? *Anesth Analg.* 2009 Aug; 109(2):296-8.
229. Sia AT, Lim Y, Ocampo CE. Computer-integrated patient-controlled epidural analgesia: a preliminary study on a novel approach of providing pain relief in labour. *Singapore Med J* 2006; 47:951-6.
230. Hogan Q. Epidural catheter tip position and distribution of injrctate evaluated by computed tomography. *Anesthesiology* 1999; 90:964-70.
231. Fegley AJ, Lerman J, Wissler R. Epidural Multiorifice Catheters Function as Single-Orifice Catheters: An In Vitro Study. *Anesth Analg* 2008; 107:1079 -81.
232. Lacassie HJ, Columb MO. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg* 2003; 97:1509-1513.
233. Lyons G, Columb M, Wilson RC, Johnson RV. Epidural pain relief in labour: Potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 81:899-901.
234. Merson N. A comparison of motor block between ropivacaine and bupivacaine for continuous labor epidural analgesia. *AANA J.* 2001 Feb; 69(1):54-8.
235. Lacassie HJ, Habib AS and Columb MO. Motor Blocking Minimum Local Anesthetic Concentrations of Bupivacaine, Levobupivacaine and Ropivacaine in Labor. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32:323-329.
236. Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) Study Group UK. Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358:19-23.

237. Sia AT, Lim Y, Ocampo C. A comparison of basal infusion with automatic mandatory boluses in parturient-controlled epidural analgesia during labor. *Anesth Analg* 2007; 104:673-38.
238. Fettes PDW, Moore CS, Whiteside JB, Mcleod GA, Wildsmith JAW. Intermittent vs. continuous administration of epidural ropivacaine with fentanyl for analgesia during labour. *Br J Anaesth* 2006; 97:359-64.
239. Lim Y, Sia AT, Ocampo C. Automated regular boluses for epidural analgesia: a comparison with continuous infusion. *Int J Obstet Anesth* 2005; 14:305-9.
240. Capogna G, Camorcia M, Stirparo S, Farcomeni A. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for labor analgesia: the effects on maternal motor function and labor outcome. A randomized double-blind study in nulliparous women. *Anesth Analg* 2011; 113:826-31.
241. Breen TW, Shapiro T, Glass B, Foster-Payne D, Oriol NE. Epidural anesthesia for labor in an ambulatory patient. *Anesth Analg* 1993; 77:919-24.
242. De Jong RH. Dynamics of nerve block. In: De Jong RH, ed. *Local Anesthetics*. St. Louis: Mosby, 1994:230-45.
243. George RB, Allen TK and Habib AS. Intermittent Epidural Bolus Compared with Continuous Epidural Infusions for Labor Analgesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2013; 116:133-44.
244. Leo S, Ocampo CE, Lim Y, Sia AT. A randomized comparison of automated intermittent mandatory boluses with a basal infusion in combination with patient-controlled epidural analgesia for labor and delivery. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19:357-64.
245. Lim Y, Chakravarty S, Ocampo CE, Sia AT. Comparison of automated intermittent low volume bolus with continuous infusion for labour epidural analgesia. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38:894-9.
246. Martin EJ, Ruth DJ. Caring for the laboring woman. In: Kenedy BB, Ruth DJ, Martin EJ, editors. *Intrapartum management modules*. 5th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 134-5.
247. Ferguson, J.K.W. A study of the motility of the intact uterus at term. *Surg Gynecol Obstet* 1941. 73: 359-66.
248. Purdie J, Reid J, Thorburn J, Asbury AJ. Continuous extradural analgesia: Comparison of midwife top-ups, continuous infusions and patient controlled administration. *Br J Anaesth* 1992; 68:580-4.
249. Cheek TG, Samuels P, Miller F, Tobin M, Gutsche BB. Normal saline i.v. fluid load decreases uterine activity in active labour. *Br J Anaesth* 1996; 77: 632-5.
250. Zamora JE, Rosaeg OP, Lindsay MP, Crossan ML. Haemodynamic consequences and uterine contractions following 0.5 or 1.0 litre crystalloid infusion before obstetric epidural analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 347-52.
251. Clarke VT, Smiley RM, Finster M. Uterine hyperactivity after intrathecal injection of fentanyl for analgesia during labor: a cause of fetal bradycardia? *Anesthesiology* 1994; 81:1083.
252. Wong CA, McCarthy RJ, Hewlett B. The effect of manipulation of the programmed intermittent bolus time interval and injection volume on total drug use for labor epidural analgesia: A randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011; 112:904-11
253. American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 106:843-63
254. Kaynar A, Murat. Epidural Infusion: Continuous or Bolus? *Anesth Analg* 1999; 89:534-540.
255. Halpern SH, Carvalho B. Patient-Controlled Epidural Analgesia for Labour. *Anesth Analg* 2009; 108(3):921-28.
256. Osterman MJK, Martin JA. Epidural and spinal anesthesia use during labor: 27-state reporting area, 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 59:1-13, 16.

257. Afolabi BB, Lesi FE. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD004350.
258. Wlody D. Complications of regional anesthesia in obstetrics. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46:667–78.
259. Segal S. Labor Epidural Analgesia and Maternal Fever. *Anesth Analg* 2010; 111:1467–75.
260. American College of Obstetricians and Gynecologists. Analgesia and cesarean delivery rates. ACOG Committee Opinion. No. 339. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1487–8.
261. Rutter SV, Shields F, Broadbent CR, et al. Management of accidental dural puncture in labour with intrathecal catheters: an analysis of 10 years' experience. *Int J Obstet Anesth* 2001; 10:177–181.
262. Paech M, Banks S, Gurrin L. An audit of accidental dural puncture during epidural insertion of a Tuohy needle in obstetric patients. *Int J Obstet Anesth* 2001; 10: 162–7.
263. Chan TM, Ahmed E, Yentis SM, et al. Postpartum headaches: summary report of the National Obstetric Anaesthetic Database (NOAD) 1999. *Int J Obstet Anesth* 2003; 12:107–112.
264. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 2003; 91:718–729.
265. Sprigge JS, Harper SJ. Accidental dural puncture and post dural puncture headache in obstetric anaesthesia: presentation and management: a 23-year survey in a district general hospital. *Anaesthesia* 2008; 63:36–43.
266. Berger CW, Crosby ET, Grodecki W. North American survey of the management of dural puncture occurring during labour epidural analgesia. *Can J Anaesth* 1998; 45:110–114.
267. Apfel CC, Saxena A, Cakmakaya OS, Gaiser R, George E and Radke O. Prevention of postdural puncture headache after accidental dural puncture: a quantitative systematic review. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 105 (3):255–63.
268. Al-Metwalli RR. Epidural morphine injections for prevention of post dural puncture headache. *Anaesthesia* 2008; 63: 847–50.
269. Norris MC, Leighton BL. Continuous spinal anesthesia after unintentional dural puncture in parturients. *Reg Anesth* 1990; 15:285–7.
270. Rutter SV, Shields F, Broadbent CR, Popat M, Russell R. Management of accidental dural puncture in labour with intrathecal catheters: an analysis of 10 years' experience. *Int J Obstet Anesth* 2001; 10: 177–81.
271. Ayad S, Demian Y, Narouze SN, Tetzlaff JE. Subarachnoid catheter placement after wet tap for analgesia in labor: influence on the risk of headache in obstetric patients. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 512–5.
272. Cohen S, Amar D, Pantuck EJ, Singer N, Divon M. Decreased incidence of headache after accidental dural puncture in caesarean delivery patients receiving continuous postoperative intrathecal analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 716–8.
273. Thomas DG, Robson SC, Redfern N, et al. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth* 1996; 76:61–65.
274. McDonald S, Fernando R, Ashpole K, Columb M. Maternal cardiac output changes after crystalloid or colloid coload following spinal anesthesia for elective cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011; 113:803–10.
275. Fratelli N, Prefumo F, Andrico S, Lorandi A, Recupero D, Tomasoni G and Frusca T. Effects of epidural analgesia on uterine artery Doppler in labour. *Br J Anaesth* 2011; 106(2):221-4.
276. Chen LK, Lin CJ, Huang CH, Wang MH, Lin PL, Lee CN, and Sun WZ. The effects of continuous epidural analgesia on Doppler velocimetry of uterine arteries during different periods of labour analgesia. *Br J Anaesth* 2006; 96(2):226-30.

277. Ralston DH, Shnider SM, DeLorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 1974; 40:354–70.
278. Lee A, Ngan KW, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002; 94:920–6.
279. Fusi L, Steer PJ, Maresh MJ, Beard RW. Maternal pyrexia associated with the use of epidural anesthesia in labour. *Lancet* 1989; 333:1250–2.
280. Sharma SK, Rogers BB, Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. A randomized trial of the effects of antibiotic prophylaxis on epidural related fever in labor. *Anesth Analg* 2014; 118:604–10.
281. DeJongh RF, Bosmans EP, Puylaert MJ, Ombelet WU, Vandeput HJ, Berghmans RA, Maes RJ, Heylen. The influence of anesthetic techniques and type of delivery on peripartum serum interleukin-6 concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:853–60.
282. Smulian JC, Bhandari V, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Quashie C, Lai-Lin YL, Ananth CV. Intrapartum fever at term: serum and histologic markers of inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:269–74.
283. Wang LZ, Hu XX, Liu X, Qian P, Ge JM, Tang BL. Influence of epidural dexamethasone on maternal temperature and serum cytokine concentration after labor epidural analgesia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113:40–3.
284. Collis RE, Davies DWL, Aweling W. Randomised comparison of combined spinal epidural and standard epidural analgesia in labour. *The Lancet* 1995; 345: 1413–6.
285. Gourlay GK, Murphy TM, Plummer JL, Kowalski SR, Cherry DA, Cousins MJ. Pharmacokinetics of fentanyl in lumbar and cervical CSF following lumbar epidural and intravenous administration. *Pain*. 1989; 38:253–9.
286. Kumar K and Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013; 29(3): 303–7.
287. Bonnet MP, Marret E, Jossierand J, Mercier FJ. Effect of prophylactic 5-HT₃ receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: A quantitative systematic review. *Br J Anaesth*. 2008; 101:311–9.
288. Miro M, Gauche G, Gilsanz F. Comparison of epidural analgesia with combined spinal epidural analgesia for labor: a retrospective study of 6497 cases. *Int J Obstet Anesth* 2008; 17: 15–9.
289. Youssef N, Orlov D, Alie T, Chong M, Cheng J, Thabane L and Paul J. What Epidural Opioid Results in the Best Analgesia. Outcomes and Fewest Side Effects After Surgery?: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2014; 119:965–77.
290. Moaveni DM, Birnbach DJ, Ranasinghe JS and Yasin SJ. Fetal Assessment for Anesthesiologists: Are You Evaluating the Other Patient? *Anesth Analg* 2013; 116:1278–92.
291. Macones GA, Hankins GD, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 2008; 112:661–6.
292. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 106: intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol* 2009; 114:192–202.
293. Amer-Wahlin I, Arulkumaran S, Hagberg H, Marsál K, Visser GH. Fetal electrocardiogram: ST waveform analysis in intrapartum surveillance. *BJOG* 2007; 114:1191–3.
294. Amer-Wählin I, Maršál K. ST analysis of fetal electrocardiography in labor. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16:29–35.
295. Van de Velde M, Vercauteren M, Vandermeersch E. Fetal heart rate abnormalities after regional analgesia for labor pain: the effect of intrathecal opioids. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26:257–62.

296. Van de Velde M. Neuraxial analgesia and fetal bradycardia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18:253–6.
297. Van de Velde M, Teunkens A, Hanssens M, Vandermeersch E, Verhaeghe J. Intrathecal sufentanil and fetal heart rate abnormalities: a double-blind, double placebo-controlled trial comparing two forms of combined spinal epidural analgesia with epidural analgesia in labor. *Anesth Analg* 2004; 98:1153–9.
298. Cohen SE, Cherry CM, Holbrook RH Jr, el-Sayed YY, Gibson RN, Jaffe RA. Intrathecal sufentanil for labor analgesia—sensory changes, side-effects and fetal heart rate changes. *Anesth Analg* 1993; 77:1155–60.
299. Vercauteren M, Bettens K, Van Springel G, Schols G, Van Zundert J. Intrathecal labor analgesia: can we use the same mixture as is used epidurally? *Int J Obstet Anesth* 1997; 6:242–6.
300. Palmer CM, Maciulla JE, Cork RC, et al. The incidence of fetal heart rate changes after intrathecal fentanyl labor analgesia. *Anesth Analg* 1999; 88:577–81.
301. Abrao KC, Francisco RPV, Miyadahira S, Cicarelli DD and Zugaib M. Elevation of Uterine Basal Tone and Fetal Heart Rate Abnormalities After Labor Analgesia. A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113:41–7.
302. Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore A. Incidence of Epidural Hematoma, Infection, and Neurologic Injury in Obstetric Patients with Epidural Analgesia/Anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105:394–9.
303. Vogl, SE, Worda C, Egarter C, Bieglmayer C, Szekeres T, Huber J and Husslein P. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006; 113:441-5.
304. Mesiano, S and Jaffe, RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocrine Reviews* 1997; 18:378-403.
305. Mastorakos G and Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary- adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003; 997:136-49.
306. Miller NM, Fisk NM, Modi N and Glover V. Stress responses at birth: Determinants of cord arterial cortisol and links with cortisol response in infancy. *British Journal of Obstetric Gynaecology* 2005; 112:921-6.
307. Gitau R, Menson E, Pickels V, Fisk NM, Glover V, Mac Lachlan N. Umbilical cortisol levels as an indicator of the foetal stress response to assisted vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol* 2001; 98:14–17.
308. Lao TT and Panesar NS. The effect of labour on prolactin and cortisol concentrations in the mother and the fetus. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 1989; 30:233-238.
309. Alehagen S, Wijma B, Lundberg U and Wijma K. Fear. Pain and stress hormones during childbirth. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 2005; 26:153-65.
310. Chan EC, Smith R, Lewin T, Brinsmead MW, Zhang HP, Cubis J, Hurt D. Plasma corticotropin-releasing hormone, beta-endorphin and cortisol inter-relationships during human pregnancy. *Acta Endocrinology (Copenhagen)* 1993; 128:339-344.
311. Scull TJ, Hemmings GT, Carli F et al. Epidural analgesia in early labour blocks the stress response but uterine contractions remain unchanged. *Can J Anaesth*, 1998; 45:626-630.
312. Chaim W, Mazor M - The relationship between hormones and human parturition. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 262:43-51.
313. Patel FA, Clifton VL, Chwalisz K et al - Steroid regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expression in human term placenta and chorio-decidua in relation to labor. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84:291-299.
314. Reynolds JL - Post-traumatic stress disorder after childbirth: the phenomenon of traumatic birth. *CMAJ*, 1997; 156:831-835.
315. Mahomed K, Gulmezoglu AM, Nikodem VC et al - Labor experience, maternal mood and cortisol and catecholamine levels in low-risk primiparous women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1995; 16:181-186.

ПРИЛОЗИ

ПРИЛОГ 1 - ДОКУМЕНТ ЗА ИНФОРМИРАНА СОГЛАСНОСТ

Овој документ е наменет за трудниците кои ќе дојдат во приватната болница Ремедика за спонтано породување, и кои се поканети да учествуваат во истражувањето на два модели на епидурално обезболување за време на породувањето.

Наслов

„Компаративна студија на континуирана наспроти пациент-контролирана епидурална аналгезија за породување“.

Цел на студијата

Споредба на два модели на безболно епидурално породување со цел да процени дали еден од нив има предности во однос на контрола на болката и задоволството на мајката од обезболувањето.

Методи на собирање на податоци

Во студијата ќе бидат вклучени 120 здрави трудници со единечна бременост на возраст од 20 до 40 години, кои ќе се пораѓаат во приватната болница Ремедика, а кои ќе побараат епидурално обезболување.

Што ќе се испитува

По поставување на епидуралниот катетер и постигнато обезболување во првите 15 минути, одржување на обезболувањето ќе биде континуирано или пациент-контролирано, во зависност од тоа како Вие ќе изберете. Секој нареден час ќе се прави контрола на крвниот притисок, пулс, степенот на болка, подвижност на нозе, а по завршување на обезболувањето, ќе се мери вкупната потрошувачка на локален анестетик. Во рамки на првите 15 минути по породувањето ќе Ви се зема по еден милилитар венска крв, и еден милилитар крв од папочна врвка на бебето за анализа на кортизол (хормон поврзан со степенот на стрес). Анализите ќе се прават во нашата лабораторија, а примероците крв ќе се користат исклучиво само за оваа намена. Нема да бидат користени за никакви други биохемиски или генетски испитувања. Уништување на медицинскиот биолошки материјал ќе биде според законите на Република Македонија. Таа услуга нема да Ви биде вклучена во цената на породувањето. По завршување на породувањето ќе Ви биде даден прашалник во кој ќе го искажете Вашето задоволство од обезболувањето.

Несакани реакции и ризици

Сите несакани реакции и ризици се исти во двете групи.

Доброволно учество

Учеството во ова истражување е исклучиво доброволно и тоа е само Ваш личен избор. Независно од тоа дали ќе се согласите да учествувате во истражувањето или не, ништо нема да се измени во тоа како колегите во нашата болница ќе се грижат за Вашата бременост и породувањето. Ако се решите да не учествувате, сите контроли во бременоста и породувањето ќе се одвиваат според вообичаениот протокол на болницата. Дури и ако на почетокот сте се согласиле да учествувате, можете во текот на бременоста да го смените мислењето и да го прекинете учеството.

Доверливост на податоците

Информациите кои ќе ги добиеме со ова истражување ќе бидат доверливи. Учесниците ќе бидат означени со броеви, а не со имиња. Податоците ќе бидат заштитени и достапни единствено за истражувачите. Кога резултатите од истражувањето ќе бидат објавувани во медицинските списанија или на научни собири, имињата на учесниците нема да се откриваат.

Право да се одбие учество или да се повлечете во текот на истражувањето

Учеството во истражувањето е доброволно и го вклучува Вашето право да се премислите во кој било момент. Ако не сакате да учествувате во ова истражување, тоа на ниту еден начин нема да влијае на третманот што го добивате во нашата болница. И потаму ќе ги добивате сите услуги кои Ви следуваат во текот на породувањето.

Информации за контакт

Ако имате дополнителни прашања во кој било момент од истражувањето или пред да се вклучите во него, јавете се на д-р Маргарита Ловач-Чепујноска, на тел. број: 075/433 533. Електронската адреса која можете да ја користите во секое време е: margarita.lc@gmail.com.

Ова истражување е разгледано и одобрено од етичкиот комитет на приватната општа болница Ремедика, чија задача е да ги штити учесниците во истражувањата.

Можете да ме прашате сè што Ве интересира во врска со истражувањето и сега и подоцна.

ИЗЈАВА ЗА СОГЛАСНОСТ

Изјава од трудницата/личноста која ја дава согласноста

Внимателно ги прочитав сите горенаведени информации и ја разбираам целта на истражувањето на кое се однесува. Имам можност да поставувам прашања и на сите прашања што ги поставив добив задоволителни одговори. Доброволно се согласувам да учествувам во ова истражување.

Цело име и презиме на учесничката

Потпис на учесничката

Дата _____

ден/месец/година

Изјава од истражувачот/личноста која ја зема согласноста

Потврдувам дека целосно и соодветно и го прочитав информативниот документ на потенцијалната учесничка во истражувањето и се потрудив таа точно да ги разбере дадените информации. Потврдувам дека на пациентката и беше дадена можност да поставува прашања за истражувањето и дека на сите прашања и одговорив најдобро што можев. Потврдувам дека не извршив никаков притисок за потпишување на согласноста и дека согласноста е дадена слободно и доброволно.

Копија од овој документ ѝ е дадена на учесничката во истражувањето.


Цело име и презиме на истражувачот/
лицето кое ја зема согласноста

Потпис на истражувачот/
лицето кое ја зема согласноста

Дата _____

ден/месец/година

ПРИЛОГ 2 – ЛИСТА ЗА АКУШЕРСКА АНАЛГЕЗИЈА



ОДДЕЛ ЗА АНЕСТЕЗИЈА И ИНТЕНЗИВНО ЛЕКУВАЊЕ

ЛИСТА ЗА ОПСТЕТРИЧКА АНАЛГЕЗИЈА

ЛОАЛ. 01

ПРЕЗИМЕ ИМЕ

ЕНБ

КОНТАКТ ТЕЛ

ДАТУМ

BW kg

BH cm

PARITET: I II III IV V

GRAVIDITAS ML No: I II III IV V

CERVIX DILATACIJA cm: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

DURAL PUNKT C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7

ТЕНИКА:

SPINAL EPIDURAL

C-SE SPACE

LOR-flud

LOG-ap

LBL3

L3-L4

AIN

AXLIS

ДАТУМ НА ПОРОДУВАЊЕ

ВРЕМЕ НА ПОРОДУВАЊЕ

Час

Spinalno Torzora

Sveclo C Vozurum

Robert Domazalik

Antonija Mija-Grnich

Sveden Ljiljana-Skocina

Alisa Anzova

SPINAL - TEST DOSE	ml
EPIDURAL BOLUS DOSE	ml
INFUSION RATE	ml/h
TOP-UP DOSE	ml
Време 1 h	
NaCl - RL	ml - ml/h
EPHEDRIN	mg
SYNTOCINON inf	ml/h
CERVIX DILATACIJA	cm
O ₂	L/min
SAT	%
TA HR	200
	180
	160
	140
	120
	100
	80
	60
	40
Monitoring	
PAIN SCORE	0-3
SENSORY BLOCK	ниво L или D
MOTOR BLOCK	0-2
Тежина на дете	x - L - D
Diureza	ml - ml/h

DERMATOME CHART

TEST DOSE	LIDOCAIN 2% / ADR.	3 ml
CONC	BUPIVACAINE 0,1% SUFENTANIL	1,0 mg/ml 0,5 mcg/ml
BOLUS DOSE	<i>Vo 20 ml spric se polni:</i> BUPIVACAINE 0,5 % SUFENTANIL 5 mcg/ml FIZIOLOSKI R-R	4,0 ml 2,0 ml 14,0 ml
INFUSION RATE	<i>Vo 50 ml spric se polni:</i> BUPIVACAINE 0,5 % SUFENTANIL 5 mcg/ml FIZIOLOSKI R-R	8,0 ml 5,0 ml 37,0 ml
	ВКУПНО	20,0 ml
	BUPIVACAINE 0,08% FENTANYL	0,8 mg/ml 2,0 mcg/ml
	<i>Vo 50 ml spric se polni:</i> BUPIVACAINE 0,5 % FENTANYL 50 mcg/ml FIZIOLOSKI R-R	8,0 ml 2,0 ml 40,0 ml
	ВКУПНО	50,0 ml

ВИСНА НА РОДИЛКА		ДОЗИРАЊЕ		ИНДИКАЦИЈА ЗА ОБЕЗБОЛУВАЊЕ	
cm		<160 cm	160 - 170 cm	> 170 cm	
EP BOLUS DOSE	ml	10 ml	12 ml	14 ml	1. БАРАЊЕ НА РОДИЛКАТА 2. СИЛНА БОЛКА 3. ХИПЕРТЕНЗИЈА 4. КАРЛИЧНА ПОЛОЖБА 5. ПРЕЕЛАМПСИЈА 6. МУЛТИПНА БРЕМЕНОСТ 7. ДРУГО
EP INFUSION RATE	ml/h	9 ml/h	10 ml/h	11 ml/h	
TOP-UP DOSE	ml	4 ml	5 ml	6 ml	

РАИН SCORE		ЛЕГЕНДА	
0 - БЕЗ БОЛКА	SENSORY BLOCK	Три или L level	Levo - Destro
1 - УМЕРЕНА БОЛКА	MOTOR BLOCK	0 - ПОДИГНУВА НОЗЕ	
2 - ЈАКА БОЛКА		1 - СВТКУВА КОЛЕВА	
3 - МНОГУ ЈАКА БОЛКА		2 - СВТКУВА САМО СТОПАЛА	

ПРОЦЕНА НА ТЕЖИНА НА НОЗЕ	
x -	Нозе подеднакво тешки
L -	Лева нога потешка
D -	Десна нога потешка

МИСЛЕЊЕ НА РОДИЛКАТА	
1. БЕЗ ЕФЕКТ	
2. МАЛА КОРИСТ	
3. ЗАДОВОЛНА	
4. ОДЛИЧНА	

ДАЛИ БИ ЈА ПРЕПОРАЧАЛЕ НА ДРУГИ?

ДА НЕ

ЛИСТА ЗА СЛЕДЕЊЕ НА БЕЗБОЛНО ПОРОДУВАЊЕ

Иницијали на пациентката _____ ИБ _____

Возраст _____ години Националност _____

Образование _____

Час																					
VAS																					
Bromage																					
Сенз. блок																					
Систола																					
Дијастола																					
Пулс																					
Oxitocin ml/h																					
Cervix cm																					
HE																					
Болус																					

Пумпа on	_____ h
Пумпа off	_____ h
Вкупен волумен	_____ ml

Кортизол

Мајка _____

Новородено _____

Apgar score _____

pH _____

ТТ _____

ТД _____

Час																					
VAS																					
Bromage																					
Блок																					
Систола																					
Дијастола																					
Пулс																					
Oxitocin ml/h																					
Cervix cm																					
HE																					
Болус																					

НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ И ТРЕТМАН

1. _____ третман _____
2. _____ третман _____
3. _____ третман _____
4. _____ третман _____

ПРИЛОГ 3 - ТЕСТ ЛИСТА

Идентификациски број на пациентката ____ ____ ____

Иницијали на пациентката ____ ____ ____

КОМПАРАТИВНА СТУДИЈА НА КОНТИНУИРАНА НАСПРОТИ ПАЦИЕНТ-КОНТРОЛИРАНА ЕПИДУРАЛНА АНАЛГЕЗИЈА ЗА ПОРОДУВАЊЕ

ИНДИВИДУАЛЕН ФОРМУЛАР (ТЕСТ ЛИСТА)

--

--

Опсервација на пациентките
Со КЕА и за породување

Број на пациентката _____
Иницијали на пациентката _____

Скрининг посета: _____

Дата ____ / ____ / _____

Час ____ ____

Национална припадност _____

Образование _____

Дата на раѓање ____ / ____ / _____

Физикален преглед

Тежина _____ kg

Висина _____ cm

*BMI _____

Mallampati 1 2 3 4

TMD _____ c

Крвен притисок _____ / _____ mmHg Пулс _____ удари/минута

ASA класификација 1 2 3 4

* Пациентките со BMI > 35 не се вклучуваат во студијата

Лабораториски податоци:

- Еритроцити _____ $10^{12}/L$
- Леукоцити _____ $10^9/L$
- Тромбоцити _____ $10^9/L$
- Хемоглобин _____ g/L
- Хематокрит _____ %

Потпис на истражувачот _____

Опсервација на пациентките
Со КЕА и за породување

Број на пациентката _____

Иницијали на пациентката _____

Посета _____

Дата _____ / _____ / _____

Час _____

Акушерски преглед:

Бременост (по ред) _____

Раѓања _____

Гестациска седмица _____

*ВТР _____

Руптура на обвивки ДА НЕ *Веројатен термин за раѓање _____

• Обем на стомак _____ cm

• Fundus simfiza _____ cm

• DS _____ c

• DC _____ cm

• DT _____ cm

• Дилатација на цервикс _____

Bishop score

Кардиотокографски запис

Уреден

Забелешка

Дата и час на потпишување - информирана согласност

Дата: _____ / _____ / _____

Час: _____

Потпис на истражувачот _____

Опсервација на пациентките	Број на пациентката _____
Со КЕА и за породување	Иницијали на пациентката _____

Посета _____ Дата _____ / _____ / _____ Час _____

Критериуми за вклучување во студијата

ASA 1	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
Единечна бременост	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
ГС ≥ 36 недели	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
Неkomplицирана бременост	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>

- Напомена: пациентката не може да биде вклучена во студијата ако одговорот на кое било од горенаведените прашања е НЕ, или ако нема потпишана информирана согласност.

Критериуми за исклучување од студијата:

	ДА	НЕ
Системска болест (дијабет, хипертензија, гестоза, прееклампсија, невролошки болести)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Хронична употреба на аналгетици	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Коагулопатија	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Број на тромбоцити $\leq 90 \times 10^9$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Системски опиоиди дадени во претходните 3 часа (пред неуроаксијалниот блок)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Дилатација на цервикс ≥ 6 с	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Диспропорција на плодот со карличните мерки на мајката	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Напомена: пациентката не може да биде вклучена во студијата ако одговорот на кое било од горенаведените прашања е ДА.

Потпис на истражувачот _____

Опсервација на пациентките

Број на пациентката _____

Со KEA и за породување

Иницијали на пациентката _____

Посета _____

Дата _____ / _____ / _____

Час _____

(BASELINE)

Поставување епидурален катетер

Интервертебрален простор

L2-L3

L3-L

Губиток на резистенција

Физ. р-р

Воздух

Пункција на дура

ДА

НЕ

Витални параметри

Крвен притисок _____ / _____ mmHg

Пулс _____ удари/минута

* SaO₂ _____ %

* Сатурација на крв со кислород

VAS (Визуелна аналогна скала)

- Пред неуроаксијален блок ...0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10
- Триесет минути по неуроаксијален блок ..0...1...2...3...4...5...6...7...8...9...10

BROMAGE

- Триесет минути по неуроаксијален блок ...1.....2.....3.....4.....5.....6

Потпис на истражувачот _____

Опсервација на пациентките

Број на пациентката ____

Со КЕА и за породување

Иницијали на пациентката ____

Посета _____

Дата ____ / ____ / _____

Час _____

ФАЗА НА ОДРЖУВАЊЕ НА АНАЛГЕЗИЈАТА

Витални параметри

Крвен притисок ____ / ____ mmHg Пулс ____ удари/минута * SaO₂ _____ %

* Сатурација на крв со кослород

VAS ...0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10

Bromage 1.....2.....3.....4.....5.....6

Број на мануелно администрирани болуси _____

Сензорен блок Th ____ (...1.....2.....3.....4.....5)

Скор на седација ...0.....1.....2.....3.....4

Дилатација на цервикс _____ cm

Oxitocin _____ ml/h

Конверзија во Sectio Caesarea ДА НЕ

Несакани ефекти

Хипотензија ДА НЕ Ephedrine _____ mg

Чешање ДА НЕ Dexamethasone _____ m

Гадење, повраќање ДА НЕ Ondasentron _____ mg

Дали несаканата појава е причина за прекин на учество во студијата? ДА НЕ

Коментар

Потпис на истражувачот _____

Опсервација на пациентките

Број на пациентката _____

Со КЕА и за породување

Иницијали на пациентката _____

Посета _____

Дата _____ / _____ / _____

Час _____

РЕГИСТРИРАЊЕ НЕСАКАНА ПОЈАВА

Појава * _____

* се запишува само една појава

Дата на појавување _____

Час на појавување _____ часот _____ минути

Првична состојба

Лесна	<input type="checkbox"/>
Средна	<input type="checkbox"/>
Тешка	<input type="checkbox"/>
Го загрозува	<input type="checkbox"/>

Дали е лекувана оваа несакана појава

ДА

НЕ

Третман _____

Исход од несаканата појава

Отклонета без последици	<input type="checkbox"/>
Отклонета со последици	<input type="checkbox"/>
Продолжува	<input type="checkbox"/>
Друго	<input type="checkbox"/>

* Објаснување _____

Потпис на истражувачот _____

Опсервација на пациентките

Број на пациентката _____

Со КЕА и за породување

Иницијали на пациентката _____

Посета _____

Дата _____ / _____ / _____

Час _____

ЗАВРШУВАЊЕ НА ПРОГРАМАТА ЗА НАБЉУДУВАЊЕ

Час на завршување на раѓањето _____

Дали пациентката го заврши учеството во студијата во согласност со протоколот

ДА

НЕ

Подолу да се прецизира причината за прекин на учество со студијата

Несакана појава

Нецелосен аналгетски ефект

Неуспешно пласиран епидурален катетер

Несоодветност со критериумите за вклу./искл.

Несоодветност со скрининг критериумите

Други нарушувања на протоколот

Откажување на сопствено барање

Неразбран концепт на користење пумпа за

Друго

Дата на последна посета _____ / _____ / _____

Час на последна посета _____

Потпис на истражувачот _____

ПРИЛОГ 4 - РАСПОРЕД НА СЛЕДЕЊЕ

Час	-1	0	15 мин.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	17	18	19	20	21	22	23	24	15 мин. по раѓање	
ИС	X																											
Физ. преглед	X																											
Лабораторија	X																											
Преглед цервикс	X																											
СТГ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Пласирање ЕК		X																										
Тест доза		X																										
Вклучување пумпа			X																									
VAS скор		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Моторен блок			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Скор седација				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HE			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Мануелен болус				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Сензорен блок				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ТА, HR, SaO ₂		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Вкупно p-r																											X	
Крв кортизол																												X
Скор сатисфакција																												X
pH новородено																												X
Аpgar score																												X