

УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И АКУШЕРСТВО
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ- СКОПЈЕ
УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“



**ПАЦИЕНТ - КОНТРОЛИРАНА АНАЛГЕЗИЈА СО
РЕМИФЕНТАНИЛ ЗА БЕЗБОЛНО ПОРОДУВАЊЕ:
ЕФИКАСНОСТ И ЕФЕКТИ ВРЗ МАЈКАТА И ДЕТЕТО**

Докторски труд

Д-р. Дафина Карацова

Ментор: Проф. Д-р. Мирјана Шошолчева

Скопје 2017

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ	5
ABSTRACT.....	7
1. ВОВЕД	9
1.1 ИСТОРИЈАТ НА БЕЗБОЛНОТО ПОРОДУВАЊЕ	10
1.2 ТЕХНИКИ НА НЕВРОАКСИЈАЛНА АНАЛГЕЗИЈА ПРИ ПОРОДУВАЊЕ.....	11
1.3 ОПИОИДИ ЗА ИНТРАВЕНСКА АНАЛГЕЗИЈА ПРИ ПОРОДУВАЊЕ... 14	
1.4 ФАРМАКОКИНЕТИКА НА РЕМИФЕНТАНИЛОТ	14
1.5 РЕМИФЕНТАНИЛОТ И БРЕМЕНОСТА	15
1.6 НАЧИН НА АДМИНИСТРАЦИЈА	16
1.7 ОПТИМАЛНО ДОЗИРАЊЕ И АНАЛГЕТСКА ЕФИКАСНОСТ.....	16
1.8 НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ НА РЕМИФЕНТАНИЛОТ КАЈ МАЈКАТА.....	19
1.8.1 Респираторни ефекти.....	19
1.8.2 Седација	21
1.8.3 Гадење и повраќање.....	21
1.8.4 Пруритус (чешање)	23
1.8.5 Хипотензија	23
1.8.6 Брадикардија	24
1.8.7 Хипертермија	24
1.9 НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ НА РЕМИФЕНТАНИЛОТ ПОВРЗАНИ СО ФЕТУСОТ И НОВОРОДЕНОТО	24
1.9.1 Неправилности во кардиоотокографскиот (СТG) запис	24
1.9.2 Потребa од налохоне (опиоиден антагонист).....	25
1.9.3 Ацидобазен статус на новородено	25
1.9.4 Апгар скорови	26
2. МОТИВ И ЦЕЛИ	27
2.1 МОТИВ	27
2.2 ЦЕЛИ.....	27
3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	29
3.1 ПАЦИЕНТИ	29
3.2 МЕТОДИ.....	30
3.2.1 Ремифентанил-група.....	30
3.2.2 Епидурална група.....	31
3.3 ЦЕЛНИ ПАРАМЕТРИ	32
3.3.1 Ефикасност на обезболувањето	32
3.3.2 Безбедност на мајката	33
3.3.3 Безбедност на плодот и на новороденото	35
3.4 ПРЕПОРАКИ ЗА БЕЗБЕДНОСТ.....	36
4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА НА ПОДАТОЦИТЕ.....	38
5. РЕЗУЛТАТИ.....	39
6. ДИСКУСИЈА.....	85
6.1 ЕФИКАСНОСТ НА ОБЕЗБОЛУВАЊЕТО	85
6.2 ЗАДОВОЛСТВО НА ПАЦИЕНТКИТЕ.....	87
6.3 НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ КАЈ МАЈКАТА	90
6.3.1 Респираторни ефекти.....	90
6.3.2 Седација	95
6.3.3 Хипотензија	96
6.3.4 Брадикардија	97

6.3.5 Гадење и повраќање.....	98
6.3.6 Чешање.....	98
6.3.7 Хипертермија	99
6.4 НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ПОВРЗАНИ СО ФЕТУСОТ И НОВОРОДЕНОТО	100
6.4.1 Неправилности во кардиотокографскиот (СТГ) запис	100
6.4.2 Потреба од папoхoпe (oпиoидeн aнтaгoниcт).....	101
6.4.3 Aцидoбaзeн cтaтyс нa нoвoрoдeнo	101
6.4.4 Aпгaр cкoрoви	103
6.5 ВРЕМЕТРАЕЊЕ НА ОБЕЗБОЛУВАЊЕТО	103
6.6 ДОЗИРАЊЕ НА РЕМИФЕНТАНИЛОТ	104
7. ЗАКЛУЧОК	106
8. ЛИТЕРАТУРА:	107

АПСТРАКТ

Вовед: Обезбедување на ефективна и сигурна аналгезија во текот на породување претставува постојан предизвик за акушерскиот анестезиолог. Епидуралната аналгезија е најефективен метод на обезболување во текот на породувањето и претставува златен стандард во акушерската анестезија. Но во моменти кога епидуралната аналгезија е контраиндицирана, несакана од пациентките или едноставно недостапна, ремифентанилот може да биде одлична алтернатива.

Цели: Целите на оваа истражување се: да се процени ефикасноста на ремифентанилот во споредба со епидуралната аналгезија за безболно породување, да се одреди задоволството на пациентките, да се процени безбедноста на ремифентанилот за мајката, плодот и новороденото во текот на целото време на раѓањето и да се одреди ефективна и безбедна доза на ремифентанилот која би им одговарала на сите родилки.

Материјали и методи: Се работеше за проспективна, рандомизирана, лонгитудинална студија во која беа вклучени 155 пациентки - трудници во термин, предвидени за спонтано породување. Пациентките беа рандомизирани во 2 групи, и тоа: ремифентанил-група (РГ) и епидурална група (ЕГ). Пациентките во ремифентанил-групата (80 пациентки) добиваа интравенски ремифентанил кој се администрираше со пумпа за PCA (patient controlled analgesia), во болус дози, без напоредна континуирана инфузија. Пациентките во епидуралната група (75 пациентки) добиваа епидурална аналгезија со програмирано интермитентно болус дозирање. Во текот на породувањето се евалуираше ефикасноста на обезболувањето, како и задоволството на пациентките преку 2 посебни VAS скали; се следеше безбедноста на мајката преку нејзиниот комплетен хемодинамски мониторинг (SaO₂, респираторната фреквенција, неинвазивниот крвен притисок, срцевата фреквенција, седацијата, појавата на гадење, повраќање, чешање и температура) и се следеше безбедноста на плодот (преку кардиотокографски запис) и новороденото (одредување на апгар скорови во 1-вата, 5-тата и 10-тата минута и ацидобазен статус).

Резултати: VAS скоровите за болка беа значително повисоки во ремифентанил-групата во сите временски точки, просечниот VAS скор за болка во РГ беше 46.44 ± 8.5 , а во ЕГ 28.33 ± 11.8 ($p < 0.0001$). Од друга страна VAS скоровите за задоволство беа цело време скоро исти во двете групи, просечниот VAS скор за задоволство во целиот период на следење беше 93.41 ± 9.1 во РГ, а 94.01 ± 9.5 во ЕГ, без статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p = 0.688$). Резултатите презентираат сигнификантно пониска вредност на SaO_2 во РГ и значително повеќе респирации во минута во ЕГ во сите временски точки по почетокот на обезболувањето. Просечната SaO_2 изнесуваше 96.95 ± 1.4 во РГ и 98.22 ± 0.6 во ЕГ со статистички сигнификантна разлика од $p < 0.00001$, додека просечниот број на респирации изнесуваше 18.67 ± 0.9 во РГ, а 20.85 ± 1.4 во ЕГ со статистички сигнификантност за $p < 0.0001$. Во целиот период на следење, разликата во двете групи беше статистички несигнификантна за систолниот притисок, доека за дијастолниот притисок и пулсот беше статистички сигнификантна. Резултатите од истражувањето презентираат почеста застапеност на седација, гадење и повраќање во РГ, додека во ЕГ имаше почеста застапеност на зголемена температура, чешање и неправилности во CTG записот. Во однос на новороденото, кај двете групи не постоеше сигнификантна разлика во апгар скоровите, pH, pCO_2 , pO_2 и бикарбонатите, додека имаше сигнификантно помала вредноста на базниот екцес во РГ.

Заклучок: PCA со ремифентанил е помалку ефикасна во обезболување на пациентки во текот на породувањето во споредба со епидуралната аналгезија, но задоволството на пациентките е подеднакво во двете групи. Аналгезијата со ремифентанил е безбедна за мајката и за плодот, со минимални несакани ефекти. Невозможно е да се одреди единствена, ефективна и безбедна доза која би им одговарала на сите родилки.

ABSTRACT

Introduction: Providing effective and reliable analgesia during labor is a constant challenge for the obstetric anesthesiologist. Epidural analgesia is the most effective method for pain relief in labor and it is considered a gold standard in obstetric anesthesia. However, in moments when epidural analgesia is contraindicated, unwanted by the patient or simply unavailable, remifentanil can be an excellent alternative.

Aims: The goals of this research are: to evaluate the efficacy of remifentanil compared to epidural analgesia for a painless birth; to determine the patient's satisfaction; to assess the safety of remifentanil for the mother, fetus and newborn during the entire course of birth; and to determine an effective and safe dose of remifentanil that would be suitable for all parturients.

Materials and methods: The prospective, randomized and longitudinal study included 155 pregnant women in term for birth. The patients were randomized into 2 groups: a remifentanil group (RG), and an epidural group (EG). Patients in the RG (80 patients) received intravenous remifentanil administered by a pump for patient-controlled analgesia (PCA) in bolus doses without continuous infusion. Patients in the EG (75 patients) received epidural analgesia with programmed intermittent bolus dosing. During labor, the efficacy of anesthesia was evaluated, as well as the satisfaction of the patients through 2 separate VAS scales; the mother's safety was monitored through her complete haemodynamic monitoring (SaO₂, respiratory rate, non-invasive blood pressure, heart rate, sedation, nausea, vomiting, itching, fever), for the neonatal safety fetal heart rate (FHR) was monitored with continuous cardiotocograph recording, after delivery the Apgar scores of the 1st, 5th and 10th minute were determined and the acid-base status was measured.

Results: The VAS pain scores were significantly higher in the RG at all time points, the mean VAS pain score in the RG was 46.44 ± 8.5 , and in the EG 28.33 ± 11.8 ($p < 0.0001$). On the other hand, the VAS satisfaction scores were all the time almost the same in both groups, the mean VAS satisfaction score during the entire monitoring period was 93.41 ± 9.1 in the RG, and

94.01 ± 9.5 in the EG, without a statistically significant difference between the two groups (p = 0.688). The results present a significantly lower SaO₂ value in the RG and a significantly bigger respiratory rate per minute in the EG at all time points after the onset of analgesia. The average SaO₂ was 96.95 ± 1.4 in the RG and 98.22 ± 0.6 in the EG with a statistically significant difference of p <0.00001, while the average respiration rate was 18.67 ± 0.9 in the RG, and 20.85 ± 1.4 in the EG with a statistical significance for p <0.0001. During the entire follow-up period, the difference in both groups was statistically not significant for systolic pressure, but significant for diastolic pressure and pulse. The results of the study present more frequent sedation, nausea and vomiting in the RG, while in the EG there was a more elevated temperature, itching and irregularities in the CTG record. Regarding the newborn, there was no significant difference between the two groups in the Apgar scores, pH, pCO₂, pO₂, and bicarbonate, while there was a significantly lower value of the base excess in the RG.

Conclusion: PCA with remifentanyl is less effective for pain relief in patients during labor compared to epidural analgesia, but the satisfaction of patients is equal in both groups. Analgesia with remifentanyl is safe for the mother, fetus and the newborn, with minimal side effects. It is impossible to determine a single, effective and safe dose that would be appropriate for all parturients.

1. ВОВЕД

Болката за време на раѓање е веројатно најсилната болка што најголем број на жени ќе ја почувствуваат во тек на својот живот и многу од нив, особено прворотки, ја оценуваат породилната болка како многу сериозна и неподнослива¹. Начинот на кој породилната болка се доживува е рефлексивна на индивидуални емоционални, когнитивни, социјални и културни околности. Раѓањето и обезболувањето при раѓање отсекогаш било поврзано со многу митови и контроверзии. Обезбедување на ефективна и сигурна аналгезија во текот на породувањето претставува постојан предизвик за акушерскиот анестезиолог.

Во многу земји денеска можноста за безболно породување се смета за рефлексивна на развиеност на акушерската грижа. “Позицијата на жената во било која цивилизација е показател на напредокот на таа цивилизација; позицијата на жената се одредува најдобро по грижата која и се обезбедува во тек на породувањето” напишал H.W.Haggard, познатиот физиолог и истражувач во својата книга “Devils, Drugs and Doctors” во 1929 година.

Во САД во 2001 година процентот на безболни породувања се движел од 57 до 77%², за последните години во некои центри³ да се покачи и до 90%; во Велика Британија⁴ бројката на безболни породувања за 2005-2006 е кај една третина од родилките, додека во Финска⁵ процентот на безболни породувања се зголемил од 8.2% во 1987 на 60.1% во 2008 година. Во Македонија процентот е многу низок иако последните 10 години покажува постојан пораст. На Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство безболното породување е дел од секојдневната работна пракса, а процентот на безболни породувања секоја година се зголемува.

“Раѓањето на детето во рацете на свесна и обезболена мајка е една од највозбудливите и најнаградуваните моменти во медицината.” D.D. Moir во Br J Anaesth 1979.

1.1 ИСТОРИЈАТ НА БЕЗБОЛНОТО ПОРОДУВАЊЕ

Огромен чекор во напредокот на западната цивилизација е направен во 1847 година кога Dr James Young Simpson на жена со деформирана карлица и администрирал етер во текот на породувањето со што започнува модерната ера на акушерската анестезија⁶. Simpson бил силно критикуван во тоа време како од колегите акушери така и од нестручната јавност, за неколку години подоцна John Snow успешно да и администрира хлороформ на Кралицата Викторија при раѓањето на нејзиното осмо дете, принцот Леополд.

Првите обиди за неврооксијалната анестезија во акушерството се од крајот на 19 век со интратекална употреба на кокаин кој заради многу несакани ефекти ретко е употребуван. Веќе во почетокот на дваесетиот век се започнува со епидурална каудална аналгезија. Развојот на неврооксијалната аналгезија за обезболување при раѓање оди бавно; во 30-тите години се појавува првиот епидурален катетер. Во 1938 година е и првата студија за епидурална аналгезија на 56 пациентки за вагинално породување⁷. Она што е интересно е дека во почетокот епидуралната аналгезија се користела за обезболување во второ родилно време. Во 60-тите години лумбалната ја заменува каудалната епидурална аналгезија, а од 80-тите години на минатиот век епидуралната аналгезија доживува вистински подем⁸.

Опиоидите се користат во акушерството повеќе од 100 години; почетоците се со смеса од morphine и skopolamine наречена “twilight sleep”⁹, а од 1950 година почнува да се употребува meperidine-pethidine кој е најчесто употребуваниот опиоид. Во помалите болници овој опиоид е лек на избор за обезболување¹⁰. Во САД инциденцата на употреба на опиоиди варира од 30 до 56%, во Англија во просек од 38%¹¹, додека во нордиските земји (Норвешка поконкретно) според студија од 2009 година, забележана е употреба дури кај 77% од сите породувања, додека процентот на епидурални аналгезии бил само 26%¹². И покрај распространетата употреба на meperidine – pethidine, општо се познати неговите несакани ефекти (седација, недоволна аналгезија,

респираторна депресија на новороденото, проблеми со доење кај новороденото) и се резултат на неговото споро метаболизирање како и на создавање на активен метаболит- propethidine чиј полуживот може да достигне од 20 до 60 часа¹³. Новите опиоиди како fentanyl и alfentanyl се покажале недоволно добри пред сè поради недоволната аналгезија и продолжената респираторна депресија на новороденото¹⁴. Појавувањето на ремифентанилот на пазарот во 90-тите години отвара нова можност за интравенска аналгезија.

1.2 ТЕХНИКИ НА НЕВРОАКСИЈАЛНА АНАЛГЕЗИЈА ПРИ ПОРОДУВАЊЕ

Неврооксијалната аналгезија е најефективен метод на обезболување во текот на породувањето и единствен метод кој обезбедува комплетна аналгезија без седација на мајката и плодот¹⁵. Епидуралната, комбинираната спинална-епидурална аналгезија, еднократната спинална како и континуираната спинална аналгезија спаѓаат во можностите достапни да ја намалиме болката за време на раѓањето. Сите овие техники обезбедуваат одлична аналгезија со минимални несакани ефекти за мајката и фетусот.

Епидуралната аналгезија^{3,8,16} е најчесто употребувана метода на неврооксијална анестезија. Таа претставува златен стандард во акушерската анестезија. Поставувањето на епидуралниот катетер ни овозможува одржување на аналгезија до породување како и по породувањето, како и можност за конверзија на епидуралната аналгезија во епидурална анестезија за итен царски рез. Блокада на T10 до L1 спинални сегменти е потребна за аналгезија на утерини контракции и цервикална дилатација, додека блокада на S2 до S4 е потребна за аналгезија на вагинална и перинеална дистензија.

Поставувањето на епидуралниот катетер кај бремена жена е техника која бара искусен анестезиолог. Тоа е слепа метода и може да се појави проблем при поставувањето на катетерот кај пациентки со претходни проблеми со рбетот или сè почесто во последно време кај

родилки со екстремна дебелина. Употребата на ултрасонографија за ориентација во просторот може многу да помогне кај овие високо ризични пациентки.

По поставувањето на епидуралниот катетер и по негативната тест доза се аплицира болус доза на локален анестетик со опиоид (bupivacaine 0.0625 до 0.1% со 25 mcg fentanyl или ropivacaine 0.08 до 0.1% со 25 mcg fentanyl) во епидурален простор, а аналгезијата се одржува со континуирана епидурална инфузија, со интермитентни болус дози или со пациент контролирана епидурална аналгезија.

Комбинираната спинална-епидурална (КСЕ) аналгезија последните 2 децении станува исто така многу популарна. Аналгезијата настапува многу побрзо во споредба со традиционалната епидурална (5 минути во споредба со 10-15 минути). Оваа техника опфаќа еднократна спинална пункција со ниски дози на локален анестетик со опиоид и поставување на епидурален катетер, кој се активира според потребите на пациентката обично, 30-тина минути по спиналната пункција. КСЕ аналгезија обезбедува подобра аналгезија кај жени во напредната фаза на раѓање или жени кај кои раѓањето напредува брзо и кај кои сакралната аналгезија е важен дел. Оваа техника ја намалува инциденцата на нефункционален и унилатерален епидурален катетер^{3,17}.

Еднократната спинална аналгезија¹⁸ опфаќа спинална инекција на ниски дози на локален анестетик со опиоид (fentanyl 10 до 15 mcg со bupivacaine 2 до 2.5 mg). Техниката е едноставна, лесно се изведува, но е ограничена со нејзиното краткотрајно дејство. Може да се употребува кај пациентки кај кои се очекува брзо породување или кај пациентки кај кои поставувањето на епидуралниот катетер е технички неможно.

Како уште понова метода се споменува и континуираната спинална аналгезија со спинални микрокатетери (27-29 gauge). Иако методата е асоцирана со зголемен процент на постспинални главоболки, како и историска поврзаност со синдромот на кауда еквина, истата има свои клинички импликации¹⁹. Ни овозможува титрирање со ниски интратекални дози, како и брза конверзија во анестезија за царски рез, посебно кај жени со сериозни кардијални или пулмонални заболувања, како и кај родилки со екстремна дебелина^{19,20}.

Како и да е, овие техники не се секогаш применливи кај сите пациентки. Во некои случаи тие се невозможни заради апсолутни и релативни контраиндикации од страна на мајката^{3,15,21} (коагулопатии, инфекции, висок ризик од тромбози, долготрајна примена на антикоагуланти, абнормалности на рбетен столб и сл), поради технички потешкотии (пример кај многу дебели пациентки), поради одбивање на пациентката за инвазивни процедури или поради недостаток на соодветни искусни кадри.

Фактот дека неврооксијалната анестезија има минимални несакани ефекти не значи и дека е сосема без ризици. Постојат повеќе несакани ефекти стриктно поврзани со епидуралната аналгезија. Тука спаѓаат: несакана перфорација на дура при поставување на епидурален катетер со инциденца од 0.5 до 3.6 %^{22,23}; интраваскуларна, интратекална апликација на лекот, висок или тотален спинален блок со инциденца од 0.02% за интраваскуларна, 0.035% за интратекална апликација и 0.006%²⁴ за висок или тотален спинален блок; уринарна ретенција со инциденца од 3 до 40%; минливи и трајни невролошки повреди кои се појавуваат во 1 на 6700 или 1 на 240000 пациентки со епидурален катетер²⁵. Според една голема шведска студија²⁶ од 2004 година која испитала 255000 неврооксијални блокови 10 пациентки имале тешки компликации. Инциденцата на пример на спинален, епидурален хематом е релативно ниска (значително е пониска во акушерска отколку кај неакушерска популација) и според неколку ретроспективни студии²⁷ се движи од 0 до 0.6 случаи на 100 000.

Ова секако не значи дека треба да се генерира/создава страв од епидуралната аналгезија и познавањето на компликациите не смее да биде ограничување во употреба на неврооксијалните техники, но треба да се има на ум дека кај некои претходно информирани пациентки може да се појави нелагодност, па дури и одбивање на овие инвазивни постапки. Исто така не треба да се занемари и недостатокот на искусни кадри. Акушерската анестезија е многу специфична и во помалите болници нема во секое време достапност на анестезиолог кој може да постави епидурален катетер кај трудница.

1.3 ОПИОИДИ ЗА ИНТРАВЕНСКА АНАЛГЕЗИЈА ПРИ ПОРОДУВАЊЕ

Барајќи алтернативни патишта за обезболување, акушерската анестезија сè повеќе се насочува кон системските опиоиди и кон барање на идеален опиоид за интравенска аналгезија. Од сите опиоиди што ги спомнавме во сегашноста се употребува само ремифентанилот и pethidine. Meperidine или pethidine сè уште се употребува, но многу поретко отколку порано, пред сè поради неговите несакани ефекти (седација, недоволна аналгезија, респираторна депресија на новороденото, проблеми со доење кај новороденото) кои се резултат на неговото бавно метаболизирање, како и на создавање на активен метаболит - norpethidine чиј полуживот изнесува од 20 до 60 часа²⁸. На иднината и припаѓа ремифентанилот, кој е најблиску до идеалниот опиоид. Првпат е употребен во акушерството во 1998 година и тоа како додаток кај 19 пациентки со епидурална анестезија при царски рез²⁹; следните неколку години, од 1998 до 2001 година, публикувани се неколку прикази на случаи за ефективна употреба на интравенски ремифентанил во тек на породување^{30,31,32,33}. Првиот³⁰ од овие 4 прикази на случаи ни покажува употреба на ремифентанилот при поставување на епидурален катетер кај родилка која не соработува, но и фармакокинетските својства на ремифентанилот, додека другите три студии^{31,32,33} ни покажуваат успешна употреба на ремифентанилот кај 9 пациентки со контраиндикација за епидурална аналгезија. Веќе во 2001 година е првата студија со ремифентанил за безболно породување кај 21 здрава пациентка³⁴. Последните десетина години бројот на студии сè повеќе се зголемува откривајќи ни сè поголем број на можности поврзани со ремифентанилот.

1.4 ФАРМАКОКИНЕТИКА НА РЕМИФЕНТАНИЛОТ

Ремифентанил е ултракраток, силно потентен, μ -1 агонист на опиоидни рецептори кој се метаболизира во инактивен метаболит преку

ткивни и плазма естерази. Има мал волумен на дистрибуција од 0.39 L/kg, со брза фаза на редистрибуција од 0.94 мин. Метаболизмот на ремифентанилот е сосема независен од хепатална и бубрежна функција, а неговите метаболити, сите инактивни, се елиминираат преку урина. Крвно-мозочна рамнотежа настанува за 1.2-1.4 минути. Се карактеризира со брзо настапување на аналгезија (30-60сек), со максимален ефект за 2.5 минути. Неговиот вкупен полуживот изнесува 3.5-6 минути и е независен од времетраењето на инфузијата, додека целосна елиминација настанува за 9-10 минути по администрација^{35,36}. Поради брзиот метаболизам и елиминација не се акумулира ни по долготрајна примена. Сето ова го прави ремифентанилот идеален за акушерска анестезија³⁷.

1.5 РЕМИФЕНТАНИЛОТ И БРЕМЕНОСТА

Плазма концентрации на ремифентанилот кај бремени пациентки се отприлика половина од оние кај небремените поради поголем волумен на дистрибуција и повисок клиренс. Ремифентанилот ја поминува плацентарната бариера, но брзо се редистрибуира и метаболизира во фетусот, кој веќе содржи доволно ткивни и плазма естерази за негово разградување^{29,37}. Кан²⁹ во својата студија од 1998 година најдобро го покажува тоа. Студијата и покрај употребата на релативно високи дози на ремифентанил покажала дека нема несакани ефекти кај новороденото бидејќи лекот брзо се метаболизира и редистрибуира во фетусот. Ремифентанилот брзо ја поминува плацентата со концентрациски однос умбиликална вена (УВ) / мајчина артерија (МА) од 0.88 ± 0.78 , што ни покажува високо ниво на плацентарен трансфер кој е резултат на висока масна растворливост на ремифентанилот, како и обилна плацентарна перфузија. Од друга страна, концентрацискиот однос умбиликална артерија (УА) / умбиликална вена на ремифентанилот е 0.29 ± 0.07 , што покажува брз метаболизам и брза редистрибуција на лекот во фетусот. Уште неколку понови студии^{38,39,40} ги испитувале плазма концентрациите на

ремифентанилот во УВ, МА и УА. Плазма концентрациите на ремифентанилот варираат во различни студии, но односите УВ/МА и УА/УВ се скоро исти, што го потврдува брзиот метаболизам и редистрибуција на ремифентанилот. Овој фармакокинетички профил му дава на ремифентанилот предност пред другите опиоиди.

1.6 НАЧИН НА АДМИНИСТРАЦИЈА

Најчесто ремифентанилот се администрира преку пумпа за пациент контролирана аналгезија (patient controlled analgesia - PCA), со континуирана инфузија и комбинирано пациент контролирана аналгезија (PCA) со континуирана напоредна инфузија. PCA пумпата секогаш оди со заклучан интервал кој варира од 1 до 3 минути. Во литературата постојат само 2 студии^{40,41} кои прават споредба на PCA со ремифентанил и континуирана ремифентанил инфузија. Добиените резултати се слични, но студијата на Shen⁴⁰ покажува подобро обезболување со PCA во споредба со континуирана инфузија во услови на минимални несакани ефекти. Студијата на Balki со соработниците⁴² од 2007 година анализира различни комбинации на PCA со напоредна континуирана инфузија на ремифентанил и покажува слични резултати во смисол на намалување на болката и задоволство на пациентките, но со најмалку несакани ефекти во групата со фиксна доза од 0.25 µg/kg и континуирана напоредна инфузија од 0.025-0.1 µg/kg/min.

1.7 ОПТИМАЛНО ДОЗИРАЊЕ И АНАЛГЕТСКА ЕФИКАСНОСТ

Дозирањето е веројатно најважно во постигнување на адекватна аналгезија и е предмет на многу студии. Најголем број на студии покажуваат широка варијација во болус дозирањето, потребно да се постигне адекватна аналгезија. Некои студии користат болус дози кои варираат помеѓу 0.15 па се до 1µg/kg, додека други студии користат фиксно дозирање 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg без оглед на тежината и

висината на пациентката^{42,43,44,45,46}. Фиксните дози може да ја субдозираат пациентката и да доведат до недоволна аналгезија или да ја предозираат и да доведат до појава на несакани ефекти. Најдобро би било болус дозата на ремифентанилот да се титрира спрема потребите на пациентката. Tveit во 2013 година во својата студија⁴⁷ на 41 пациентка започнал со болус доза од 0.15 µg/kg и постепено ја зголемувал спрема потребите на пациентката. 93 % од пациентките биле задоволни, без сериозни несакани ефекти.

Она што е генерално јасно е дека дозите на системски опиоиди потребни за постоперативна аналгезија се многу различни. Дозите на опиоидите потребни за ефективна аналгезија при породилна болка можат да бидат дури и поразлични, бидејќи секоја трудница има различна перцепција за обезболување при раѓање. Според одредени пренатални прашалници, различни пациентки имаат различни очекувања за обезболувањето при породување, во смисла кога да се започне со обезболувањето, колку болка саакат да чувствуваат итн⁴⁸. Многу фактори се идентификувани кои делуваат на породилната болка. Тука спаѓаат возраста на мајката, паритетот, тенденцијата за дисменореја, социокултурниот статус, болки во грбот при менструален циклус и позиција во текот на раѓањето (хоризонтална наспроти вертикална)⁴⁹. Во последните години многу се дискутира и за генетскиот фактор, во смисол на генетските варијации во структура на опиоидните рецептори^{50,51}. Landau⁵¹ во ревискиот труд од 2013 година, со цел да понуди објаснување за различните побарувања на опиоиди во текот на породувањето, ни ги покажува најновите достигнувања во полето на генетиката и акушерската анестезија.

Друг важен аспект во постигнување на адекватна аналгезија е и моментот на давање на болус дозата. Според фармакодинамските студии кај неакушерска популација највисок ефект на болус дозата во централниот нервен систем настанува во 1-3 минути по интравенски болус што ни укажува дека најдобар момент би бил болус на почеток на контракција кој својот максимален ефект најверојатно ќе го постигне во текот на следната контракција^{52,53}. Новите испитувања одат во правец на подобрување на ефикасноста на болус дозите на ремифентанилот⁵⁴.

Поклопувањето на болката со пикот на ремифентанилот може да се подобри со предвидување на контракциите, но се' уште не се знае дали таа техника ќе ја подобри и безбедноста.

Мерење на болката е еден од најважните моменти во евалуација на ефективноста на различни терапии. Почетоците на мерење на болката при раѓање вклучувале употреба на долориметар, кој прави болна стимулација на кожата во времетраење од 3 секунди. 10 доли е највисоката можна болка и е еквивалентна на трет степен на изгореница на кожата. Болката во текот на рано раѓање е оценета со 3-4 доли за да достигне 10 на крајот на прво и во текот на второ родилно време⁵⁵.

Со текот на годините, поради субјективната природа на болката, се развиле различни системи за оценување на болката, но сите тие се потпираат на субјективниот одговор на пациентот во болка. Постојат повеќе скали за оценување на болката и тоа еднодимензионални, кои и најчесто се користат и мултидимензионални. Во еднодимензионалните спаѓаат: вербална скала за оценување (VRS), визуелна аналогна скала (VAS) и нумеричка скала за оценување (NRS). МекГилов-иот прашалник за болка е пример за мултидимензионална скала за болка. Најчесто се употребува визуелната аналогна скала (VAS) која се одредува од 0 до 10 mm или од 0 до 100 mm. Во најголем број на клинички студии во акушерската анестезија пациентката ја оценува болката на одредени интервали во текот на првото родилно време или дава една оцена за целото траење на породувањето.

Во последните години се прават напори да може да се оцени болката и објективно. Со магнетна резонанца се идентификува локусот каде што е намален импулсот од соматската болка по апликација на системски опиоиди⁵⁶ или со ПЕТ скен се анализира активација на локализиран и рецептор активирачки системи со специјален радиотрејсер⁵⁷. Ниедна од овие методи сè уште не се употребува за оценување на болката при раѓање.

Задоволството на мајката поврзано со раѓањето зависи од многу фактори, во кое обезболувањето во текот на породување, како и недостаток од него може да биде значаен фактор. Hodnet во својот систематски преглед⁵⁸ од 2002 година во кој вклучил 137 студии каде се

испитувало задоволството на пациентките, покажал неколку главни фактори во задоволството на родилките, и тоа: индивидуални очекувања, поддршка и помош од болничкиот персонал и вклучување во донесување на одлуки. Една друга шведска студија⁵⁹ од 2004 година, која се фокусира на пациентки со многу негативно искуство при раѓање, породилната болка ја назначуваат во најјаките причини за лошото искуство. Во секој случај во современото општество можноста за обезболување при раѓање останува како фактор кој најмногу влијае на задоволството од пациентките од севкупното искуство поврзано со раѓањето на детето.

Задоволството на мајката се проценува обично со прашања употребувајќи VAS скала во тек на раѓањето или пак по породувањето. Во многу студии авторите го користат прашањето “Дали повторно би го користеле овој метод на обезболување?” како индиректен доказ за задоволство⁶⁰. Онаа што исто така е за одбележување е дека задоволството од породувањето се менува во различни временски точки. Во веројатно најголемата шведска студија⁶¹ за следење на родилна болка покажано е дека генерално сеќавањето за родилната болка со тек на годините се намалува, иако 16% од пациентките ја доживуваат болката по 5 години појака отколку 2 месеци по породувањето.

Користењето на уредот за PCA обично носи чувство на субјективна контрола на процесот на обезболување и може да го зголеми задоволството на пациентките, но тоа не е потврдено во студиите⁶².

1.8 НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ НА РЕМИФЕНТАНИЛОТ КАЈ МАЈКАТА

1.8.1 Респираторни ефекти

Бременоста сама по себе носи многу промени во респираторниот систем: зголемен минутен волумен уште од 8-та недела, ниско ниво на

CO₂ во артериската крв, но без промени во број на респирации. Во термин минутната вентилација е веќе 30-50% зголемена, функционалниот резидуален капацитет е намален, а потрошувачката на кислород е зголемена. Во текот на породување поради болката се појавуваат периоди на хипервентилација следени со ниски респираторни волумени, брадипнеа, дури и кратки периоди на апнеа што може да доведе до десатурација кај одредени родилки. Ремифентанилот, како и другите опиоиди има силен потенцијал за респираторна депресија предизвикувајќи продолжено експираторно време и консеквентно намалување на број на респирации.

Десатурација е главен несакан ефект на ремифентанил-аналгезијата и се опишува во сите студии^{63,64,65,66,67} кои го истражуваат ремифентанилот како аналгезија за спонтано породување. Десатурацијата ја дефинираме како пад на сатурација со кислород (SaO₂) помалку од 95%^{45,67}, иако во некои студии SaO₂ помала од 92%^{45,66,67} или 94%⁶⁴. Во споредба со епидуралната аналгезија, интравенската аналгезија со ремифентанил се поврзува со значително помали вредности на кислородна сатурација која бара супституција (од 10 до 65%)^{45,64,65,66,68}, додека во споредба со други системски опиоиди покажува слична инциденца на десатурација^{43,69,70,71} или подобри вредности⁴⁶. Супституцијата со кислород обично ги намалува епизодите на десатурација, иако во една извештај⁷² од 2008 година ремифентанил-аналгезијата била прекината кај 5 од 612 пациентки поради хипоксемија, рефрактерна на супституција со кислород.

Респираторна депресија е исто така несакан ефект на ремифентанил-аналгезијата (ако термин се опишува во одреден број на студии^{45,64,66}) а се дефинира како намален број на респирации, всушност помалку од 8-9 респирации во минута^{45,71}.

Најголем број на студии^{73,74} кои го истражуваат ремифентанилот како аналгезија при породување покажуваат дека респираторната депресија со десатурација, која бара кислородна супституција, е со кратко траење и без несакани последици. Меѓутоа, во литературата се опишани случаи на акушерски пациентки со многу сериозни респираторни несакани ефекти поврзани со ремифентанил-аналгезијата. Прв опишан случај е во

2007 година⁷⁵, кај една пациентка која при континуирана ремифентанил-аналгезија направила подолга апнеа, но брзо се опоравила, а потоа во 2012 и 2013 година во литературата се дадени изолирани случаи^{76,77,78} на акушерски пациентки и тоа 2 пациентки^{76,77} со респираторен арест и една пациентка⁷⁸ со кардиак арест. Она што е за одбележување е дека сите случаи биле при истовремена употреба на повеќе методи за анестезија⁷⁹. Сè било краткотрајно и завршило добро, но случаите наведуваат на претпазливост и подготвеност во секое време.

1.8.2 Седација

Седацијата исто така се појавува како чест несакан ефект од ремифентанил анестезијата. Различни нивоа на мајчина седација се вообичаени^{63,65,66,67,80}, иако во некои студии^{42,66,80} забележана е дури инциденца на седација од речиси 100%. Различни скали се употребуваат за мониторирање на степенот на седацијата. Некои автори користат 4-степенна скала^{63,81}, други користат 5-степенна скала³⁴, а некои студии ја користат Ramsey sedation score скалата⁴⁶. Скалата на Ramsay е првата скала дефинирана за седирани пациенти и има 6 нивоа во зависност колку е пациентот седирани. Скалата е лесна за употреба и затоа се користи насекаде, не само во единиците за интензивна нега, туку секаде каде што се даваат седативи и опиоиди. Во споредба со епидуралната анестезија, интравенската анестезија со ремифентанил се поврзува со значително поголема седација^{65,68,82}, додека во споредба со други системски опиоиди покажува слична инциденца на седација или подобри вредности⁴⁶.

1.8.3 Гадење и повраќање

Гадењето и повраќањето е познат ефект на опиоидната анестезија без оглед дали опиоиди се администрираат интравенски, интратекално или епидурално. Она што е интересно е дека овие симптоми се појавуваат при раѓање, дури и кога не постои никаква анестезија, така што е тешко да се одреди инциденцата на гадење и повраќање директно

асоцирана со опиоиди, а не она што е резултат на нормален, физиолошки тек на раѓање. Студијата на O'Sullivan од 2009⁸³ година на 2436 прворотки покажала дека 34-45% родилки без никаква аналгезија повраќале во текот на раѓањето и тоа без разлика дали гладувале или јаделе пред породувањето. Во текот на породувањето празнењето на желудникот е продолжено, додека системска опиоидна аналгезија дополнително го забавува празнењето. Проблемот со истражување на гадењето ја вклучува и неговата субјективна природа и фактот дека се менува во тек на време.

Во повеќето студии, процентот на повраќање е помал од процентот на гадење. Според една студија⁸⁴ од 2003 забележана е инциденца на гадење од 21% и 47%, наспроти 10% и 7% на повраќање 30 минути по интрамускулен tramadol или pethidine.

Најмалку гадење е пријавено во студии со најголемо намалување во скоровите за болка, што директно кореспондира со мислењето дека всушност болката е причина за гадењето и повраќањето и дека лековите за обезболување всушност имаат антиеметички ефект⁸⁵.

Постојат големи варијации во инциденцата на гадење и повраќање пријавена во студии кои ја истражуваат интравенската аналгезија со ремифентанил и таа може да варира од 0 до 60% што може да е резултат на различни методи кои се употребуваат за оценување. Во студиите кои ги споредуваат ремифентанил аналгезијата со други системски опиоиди^{43,46,71,86} опишан е намален ризик за гадење и повраќање во групата со ремифентанил-аналгезија.

Од друга страна, епидуралната аналгезија може да и има и одреден протективен ефект во однос на гадењето и повраќањето. На пример во големата студија⁷⁹ за компликации во текот на аналгезија за породување авторите пријавиле инциденца на гадење и повраќање од само 1%. Во сите студии^{45,65,66,68,82} кои ги споредуваат аналгезијата со ремифентанил и епидуралната аналгезија за спонтано породување опишан е повисок ризик за гадење и повраќање во групите со ремифентанил - аналгезија. Давање на антиеметик заедно со системскиот опиоид може да резултира во пониска инциденца на гадење и повраќање⁸⁸.

Во секој случај, механизмот на гадење и повраќање во текот на породување, без оглед дали има или нема аналгезија, останува неразјаснет. Фактот дека е помал кај епидуралната аналгезија покажува дека намалувањето на болката има улога. Како друга причина се спомнуваат и хормонските промени поврзани со бременоста и зголемените нивоа на бета хориогонадотропин и естрадиол. И генетскиот фактор исто така може да биде значаен, па така студијата на Sia et al 2008⁸⁹ ни покажува дека пациентките хомозиготи за генот A118G(AA) имаат поголема инциденца на гадење по царски рез.

1.8.4 Пруритус (чешање)

Чешањето, исто како гадењето и повраќањето е несакан ефект на опиоидната аналгезија без оглед дали тие се примаат интравенски, интратекално или епидурално. Точната етиологија е непозната, но се знае дека не е резултат на ослободување на хистамин, така што терапија со антихистаминици е непотребна. Неколку студии пријавиле појава на чешање при аналгезија со ремифентанил^{34,45,63,82}, но со мал до среден интензитет, без потреба од терапија.

1.8.5 Хипотензија

Хипотензија различно се дефинира во различни студии, некои ја дефинираат како намалување на повеќе од 20% од почетниот систолен артериски притисок, други како систолен притисок < 90 mmHg. Се чини дека ремифентанилот во дозите што се користат за породување е хемодинамски инертен во повеќето студии, иако во својата студија⁹⁰ на 305 родилки од 2008 година кои биле обезболени со континуирана инфузија на ремифентанил, авторите пријавиле 9 случаи на хипотензија третирана со кристалоиди. Инциденцата на хипотензија по епидуралната аналгезија во породување се проценува на 10%⁸ и е пониска кај жени во текот на породување. Во однос на епидуралната аналгезија^{45,65,80,82} најдено е дека аналгезијата со ремифентанил го намалува ризикот за хипотензија во однос на епидуралната аналгезија за породување.

1.8.6 Брадикардија

Брадикардија обично се дефинира како срцев ритам помал од 50 удари во минута. Во повеќе студии^{63,65,80} е анализиран срцевиот ритам, но брадикардија асоцирана со ремифентанил или епидурална аналгезија не е пронајдена.

1.8.7 Хипертермија

Хипертермијата при породување е еден од несаканите ефекти за кој во последните години многу се дискутира и околу кој има многу контроверзии. Во етиологијата на зголемена температура во текот на породување се интраамнионска инфекција и употреба на епидурална аналгезија. Многу студии^{91,92,93} константно прикажуваат сигнификантна поврзаност меѓу епидуралната аналгезија и зголемената температура. Кај прворотки поради подолготрајно раѓање ризикот од епидурална температура се движи од 13 до 33%. Она што загрижува всушност е поврзаноста на мајчината температура со неонатални секвели, пред сè неонатална сепса и неонатална енцефалопатија. Меѓутоа многу студии⁹¹ покажале дека епидуралната температура не е асоцирана со докажана неонатална сепса ниту со неонатална енцефалопатија.

1.9 НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ НА РЕМИФЕНТАНИЛОТ ПОВРЗАНИ СО ФЕТУСОТ И НОВОРОДЕНОТО

1.9.1 Неправилности во кардиотокографскиот (СТГ) запис

Кардиотокографот ни дава многу значајни податоци за состојбата на фетусот. Губење на варијабилноста е типичен наод на опиоидна аналгезија во текот на породување. Уште во 1996 година во својата студија⁹⁴ авторите потенцираат дека е несигурно и невино значењето на намалена варијабилност и дека веројатно се должи на директен ефект на опиоидот на централниот нервен систем на фетусот, без поврзаност со фетална оксигенација. Промените во СТГ записот поврзано со

ремифентанил-аналгезија се опишани во повеќе студии^{34,43,44,63,65,66,80}, сите биле краткотрајни и без потреба од акушерска интервенција. Неврооксијалната аналгезија исто така доведува до промени во СТГ записот, според една студија⁹⁵ од 2005 година со инциденца од 2.5 до 18.8 % за епидурална аналгезија, но без влијание на зголемено ниво на царски рез.

Во новиот систематски ревиски преглед од Cochrane⁹⁶ од 2017 година кој ги споредува сите достапни студии се покажа понизок ризик за СТГ неправилности во групите со ремифентанил аналгезија во споредба со друг ив/им опиоид, а сосема ист во споредба со епидурална аналгезија.

1.9.2 Потреба од naloxone (опиоиден антагонист)

Потребата на новороденото од naloxone веднаш по раѓањето е анализирана во повеќе студии^{40,41,44,69,70,82}. Според сите досегашни студии кои го истражуваат ремифентанилот како аналгезија за породување немало потреба од употреба на naloxone по породувањето.

1.9.3 Ацидобазен статус на новородено

Ацидобазен статус на новороденото земен од папчето ни дава информации за функцијата на постелката, како и за феталната циркулација веднаш по раѓањето. Според Victory и соработниците⁹⁷ нормален артериски умбиликален рН се дефинира од 7.17 до 7.31, нормален венски умбиликален рН од 7.27 до 7.39, нормални вредности на артериски умбиликален базен екцес (BE) или базен дефицит се дефинираат од -8.6 до -2.6 mmol/L и венски BE од -6.9 до -2.1 mmol/L. Нормални вредности на PCO₂ се од 32 – 66 mmHg, на PO₂ се од 6 – 31 mmHg и на бикарбонати (HCO₃) од 17 – 27 mmol/L. Според Helwig и соработниците⁹⁷ долниот лимит за умбиликален артериски рН е дефиниран како 7.1, а базен дефицит (BE) како -11, во популација со Апгар скор во 5та минута ≥ 7 .

Во сите студии ацидобазниот статус е во нормални граници по администрација на ремифентанил^{34,63,64,65,99}. Според досегашните

студии^{42,46,69} наодите за умбиликален рН не се разликуваат измеѓу
аналгезиите со ремифентанил и петидин, додека епидуралната
аналгезија е асоцирана со подобар рН и подобар ВЕ⁹⁶.

1.9.4 Апгар скорови

Во сите студии апгар скоровите се во нормални граници после
администрација на ремифентанилот^{34,63,64,65,99}. Според досегашните
студии⁹⁶ Апгар скоровите во 5тата минута не се разликуваат помеѓу
опиоидните аналгезии, како и помеѓу епидуралната и ремифентанил -
аналгезијата.

2. МОТИВ И ЦЕЛИ

2.1 МОТИВ

Малиот број на безболни породувања во Македонија кој е далеку од светските бројки нè прави љубопитни и отворени кон нови можности за обезболување. Неврооксијалната аналгезија за безболно породување се изведува на Универзитетската Клиника за Гинекологија и Акушерство, во неколку приватни болници и во мал број други државни болници. Можноста за опиоидна интравенска аналгезија би била идеална алтернатива во моменти кога епидуралната аналгезија е контраиндицирана, пациентката не сака епидурална или едноставно нема достапност на искусен анестезиолог. Се надеваме дека употребата на интравенски ремифентанил ќе го направи безболното раѓање достапно на секоја жена во Р Македонија.

2.2 ЦЕЛИ

Според голем дел од досегашните студии кои пред сè ја истражувале ефикасноста на ремифентанилот во безболното породување се доаѓаше до заклучок дека и покрај значително поголемите скорови на болка во ремифентанил групата, задоволството на пациентките е речиси исто во двете групи: ремифентанил групата и епидуралната група. Од друга страна, постојат недоволно информации поврзани со несакани ефекти кај мајката и новороденото. Постојат неколку прикази на случаи на многу сериозни несакани ефекти, но сите со истовремена примена на повеќе методи на аналгезија. Нашите цели кога ја започнавме студијата беа:

1. Да се процени ефикасноста на ремифентанилот во споредба со епидуралната аналгезија за безболно породување.
2. Да се одреди задоволството на пациентките.

3. Да се процени безбедноста на ремифентанилот за мајката во текот на целото време на раѓањето.
4. Да се процени безбедноста за плодот како и за новороденото.
5. Да се одреди ефективна и безбедна доза на ремифентанилот која би им одговарала на сите родилки.

3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Се работеше за проспективна, рандомизирана, лонгитудинална студија која се изведуваше на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство од 01.01. 2016 до 01.07. 2017 година. Студијата беше одобрена од Етичката комисија за истражување на луѓе при УКИМ-Медицински факултет во Скопје. Сите пациентки потпишаа информирана согласност пред учество во студијата, им беше објаснето дека нивното учество е доброволно и дека во секое време може да се премислат. Рандомизацијата се изврши по случаен избор во 2 групи откако пациентките беа примени во болницата и побараа обезболување при раѓање. Немаше слепост поради различната природа на двете техники (кај едната поставувавме епидурален катетер, кај другата венска линија и пумпа за PCA). Откако беа рандомизирани, пациентките знаеа точно во која група се.

3.1 ПАЦИЕНТИ

Во студијата беа вклучени 155 пациентки - трудници во термин, дојдени на Клиниката за гинекологија и акушерство и предвидени за спонтано породување.

Критериуми за вклучување во студијата беа:

1. Прворотка
2. Здрава трудница или со благо системско заболување (АСА 1 и 2)
3. Пациентка постара од 18 години
4. Бременост во термин (>36 - та гестациска недела)
5. Пациентка во прво родилно време со цервикална дилатација ≤ 5

Критериуми за исклучување од студијата беа:

1. Комплицирана бременост
2. Коагулопатија
3. Мала бременост (<36г.н.)
4. Повеќеротка

5. Малолетна пациентка
6. Мултипна бременост

3.2 МЕТОДИ

По прием во болницата на сите пациентки им беше земена анамнеза и основна лабораторија. Доколку ги исполнуваа критериумите за вклучување во студијата, по потпишувањето на информирана согласност беа рандомизирани во 2 групи: група број 1: ремифентанил група (РГ) и група број 2: епидурална група (ЕГ). Двете групи пациентки беа соодветно подготвени со поставување на периферна венска линија и основен мониторинг (неинвазивен крвен притисок, срцева акција, респираторна фреквенција и пулсна оксиметрија). Двете групи на пациентки пред почетокот на аналгезијата добија интравенски 500 мл физиолошки раствор и цело време во текот на раѓањето им беше дозволено да пијат вода. На пациентките во ремифентанил-групата детално им беше објаснета употребата на пумпата за PCA. Со обезболувањето се започнуваше кога ќе започнеше раѓањето и тоа најчесто на 5 cm цервикална дилатација, секогаш во консултација со гинекологот-акушер.

3.2.1 Ремифентанил-група

80 пациентки кои ги исполнуваа критериумите беа рандомизирани во оваа група. Сите пациентки добија интравенски ремифентанил кој се администрираше со пумпа за PCA (patient controlled analgesia), во болус дози, со заклучен интервал од 2 минути, без напоредна континуирана инфузија.

Дозирањето е многу важно во постигнување на адекватна аналгезија и е предмет на многу студии кои ни покажуваат различни болус дози потребни да се постигне адекватна аналгезија. Резултатите од многу студии покажуваат дека фиксните дози може да ја субдозираат

пациентката и да доведат до недоволна аналгезија или да ја предозираат и да доведат до несакани ефекти.

Во студијата се работеше со титрирање на дозите на ремифентанил со постепено покачување според потребите на пациентката. Пумпата за PCA се програмираше така што на почетокот може да доставува помали дози. Се започнуваше со 0.1 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$ (раствор 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$), а дозата се зголемуваше со покачување за 0.1 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$. Максималната доза која можеше да ја добие пациентката е 1 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$.

Друг важен момент е и моментот на давање на болус дозата. Знаејќи од фармакодинамските студии кај неакушерска популација дека највисок ефект на болус дозата во централниот нервен систем настанува 1-3 минути по интравенскиот болус, најдобар момент би бил болус на почетокот на контракција, кој својот максимален ефект најверојатно ќе го постигне во текот на следната контракција^{52,53}. На пациентките им се советуваше да си го аплицираат болусот кога ќе почувствуваат дека им доаѓа болка. Беа доволни неколку болки и скоро сите пациентки знаеја кога точно треба да си го додадат болусот. Аналгезијата се прекинуваше 10 минути пред очекуваната експулзија на новороденото.

Работата со ремифентанил групата бараше присуство на специјалист анестезиолог или искусна анестезиолошка сестра за цело време додека траеше обезболувањето и строго придржување до препораките за хемодинамски мониторинг, со посебен осврт на пулсна оксиметрија и респираторна фреквенција.

3.2.2 Епидурална група

75 пациентки беа рандомизирани во групата со епидурална аналгезија и таа беше контролната група. Пациентките во оваа група добија епидурална аналгезија со интермитентно болус дозирање. Програмираното интермитентно болус дозирање е нова техника која станува сè попопуларна последниве десетина години и полка ја

заменува континуираната епидурална инфузија која важеше за најпопуларен метод за одржување на епидуралната аналгезија¹⁰⁰. Придобивките на интермитентното болус дозирање вклучуваат намалена севкупна потрошувачка на локален анестетик^{16,103}, пократко траење на раѓањето (според метаанализата од 2013 година¹⁰¹ второто родилно време е намалено за 12 минути) и подобрување во задоволството на мајката¹⁰². За практикување на техниката на програмирани интермитентни епидурални болуси во светот се користат специјални пумпи. На нашата Клиника немаме такви пумпи, но тоа го правиме со давање на точно одредени болуси, точно во одредено време и ефектот е ист.

Епидуралниот катетер се поставуваше најчесто на ниво L3-L4 или на ниво L2-L3 со техниката губиток на резистенција, која откако е популаризирана од Dagliotti во далечната 1933 година се употребува како метод на избор во акушерството. По поставувањето на епидуралниот катетер и негативната тест доза се започнуваше аналгезијата со иницијална болус доза од 10 ml 0.1% bupivacain и 0.05 mg fentanyl. Понатаму аналгезијата се продолжуваше и се одржуваше со програмирани интермитентни епидурални болуси. Болусите се раствор од 0.0625% bupivacain и fentanyl 2 µg/ml. Пациентките добиваа епидурален болус од 10 ml во точно одредено време и тоа на секои 60 минути почнувајќи 60 минути по иницијалната доза. Појавата на болка меѓу програмираните болуси беше третирана со додавање на екстра болуси доколку беше потребно. Екстра болусите се 5 ml и се состојат од 0.1% bupivacain. Последната болус доза пациентките ја добија кога породувањето се очекуваше да потрае уште барем 30-ина минути.

3.3 ЦЕЛНИ ПАРАМЕТРИ

3.3.1 Ефикасност на обезболувањето

Во текот на породувањето ефикасноста на обезболувањето се евалуираше преку одредување на нивото на болката како и преку

одредување на задоволството на пациентките. За одредување на нивото на болка ја користевме VAS (visuel analogue scale) скалата од 0 (нема болка) до 100 (најголема можна болка). Со одредување на скоровите за болка започнавме пред почетокот на обезболувањето, така што првиот скор кој го добивме е всушност оценување на вистинската родилна болка. Во текот на првиот час од обезболувањето скорот се одредуваше на секои 15 минути, а после на секој час сè до породувањето. Прашања од типот “колку е силна болката за време на контракција” им беа поставувани на пациентките заедно со детално објаснување за користење на VAS.

За одредување на задоволството на пациентките користевме друга VAS скала од 0 (крајно незадоволна) до 100 (многу задоволна) со прашања од типот “дали сте задоволни од обезболувањето”. Прашањата беа поставувани на секој час сè до породувањето. Првиот скор за задоволство се одредуваше точно 1 час по почетокот на обезболувањето.

По породувањето (по 8 до 16 часа) жените беа замолени да го оценат севкупното задоволство од обезболувањето на скала од 1 до 10, како мерка за целото доживување на раѓањето.

3.3.2 Безбедност на мајката

Најголема загриженост при користењето на интравенски опиоиди претставуваат несаканите ефекти од страна на мајката и тоа: десатурација, респираторна депресија, седација, чешање, гадење и повраќање. Безбедноста на мајката беше следена преку нејзин комплетен хемодинамски мониторинг.

- Сатурацијата со кислород (SaO_2) се мониторираше континуирано во текот на породувањето. Знаејќи дека десатурацијата е главен несакан ефект на аналгезија со ремифентанилот, обрнавме посебно внимание на овој мониторинг. Десатурацијата се дефинира како пад на SaO_2 под 95%. Доколку кислородната сатурација на мајката во

текот на аналгезијата паднеше под 95% или беше еднаква на 95% (односно мајката по дефиниција веќе десатурираше), веднаш се поставуваше назален катетер со O₂ 2-3 l/min. Додека пак ако SaO₂ на мајката паднеше брзо под 93% или под 95% со веќе вклучен O₂, тогаш привремено се прекинуваше со аналгезијата. По нормализирање на физиолошките параметри повторно започнувавме со аналгезијата и тоа со еден чекор пониски дози.

- Респираторната фреквенција (RR) се мониторираше на секои 15 минути во текот на породувањето. Респираторната депресија е исто така чест несакан ефект на аналгезијата со ремифентанил и се дефинира како пад на респираторна фреквенција на 9 или помалку од 9 респирации во минута. Доколку респираторната фреквенција се намалуваше помалку од 9 тогаш привремено се прекинуваше со аналгезијата. По нормализирање на физиолошките параметри повторно започнувавме со аналгезијата со еден чекор пониски дози.
- Неинвазивниот крвен притисок се мониторираше и бележеше на секои 15 минути (на спротивната рака од PCA пумпата). Доколку се јавеше пад на притисокот >20%, пациентките добиваа кристалоиди и phenylephrine 0.05 mg. Дозата се повторуваше ако притисокот не се нормализираше.
- Срцевата фреквенција се мониторираше континуирано цело време од почеток на аналгезијата сè до породувањето.
- Седацијата се оценуваше според ramsey sedation score (1-буден, анксиозен или мирен; 2-лесно седирани, кооперабилен и ориентиран; 3-одговара на команди, 4-одговара на стимулус, 5-слабо и бавно одговара на стимулус, 6-не одговара на силен и болен стимулус) на секои 15 минути.

- Појава на гадење и повраќање се регистрираше и забележуваше. Доколку се развиеше посериозна форма на гадење и доколку само се појавеше повраќање, веднаш се даваше интравенски metoclopramide 10 mg, следено со ondansetron 4 mg, доколку metoclopramide беше неуспешен.
- Појавата на чешање (пруритус) ја анализираваме преку следната скала за оценка на тежината на пруритусот (0-3) на секој втор час во текот на раѓањето: 0- нема пруритус, 1- слаб пруритус, 2- средна појава на пруритус, 3-тежок пруритус⁸⁹. Беше предвидено доколку се развиеше тешка форма на чешање, да се даде 0.04–0.1 mg интравенски naloxone¹⁰⁴.
- Температура на мајката беше мерена на секој час во текот на раѓањето, почнувајќи во првиот час од започнувањето на аналгезијата. Како зголемена температура ја нотиравме температура над 37° C. Доколку температурата се покачуваше над 37° C, се даваа екстра течности интравенски, а доколку температурата се покачеше над 38° C, беше предвидено да се даде paracetamol 1000 mg.

Пријавените несакани ефекти, иако изолирани, краткотрајни и со добар краен исход, ни наметнуваат одговорност строго да се придржуваме до препораките за безбедност.

3.3.3 Безбедност на плодот и на новороденото

Како и при секоја употреба на опиоиди, системски или кај централни блокови, може да дојде до појава на абнормалности на феталната срцева акција која се манифестира со неправилности во кардиотокографскиот (CTG) запис и со неонатална депресија.

- Безбедноста на плодот беше следена преку континуирано мониторирање на феталната срцева акција со кардиотокограф. Во сите студии инциденцата на неправилности во CTG записот е ниска, брзо заздравуваат и

без акушерска интервенција. Но тоа наведува на задолжителна употреба на кардиотокограф кај секоја пациентка која прима системски, интратекален или епидурален опиоид за обезболување. Доколку се појавеа сериозни патолошки промени на СТГ-то, беше предвидено аналгезијата да биде намалена или прекината.

Пред очекуваниот крај на раѓањето прекинавме со аналгезијата. Во ремифентанил групата прекинавме 10 минути пред крајот, а во епидуралната група прекинавме со давање на болуси 30 минути пред очекуваното породување.

- На секое породување присуствуваше педијатар и беше достапен naloxone (опиоиден антагонист). Беше предвидено да се даде на новороденото доколку е потребно, иако според досегашните студии кај ниедно новородено немало потреба од употреба на naloxone по породувањето, што повторно докажува дека ремифентанилот брзо се метаболизира и кај новороденото.
- Веднаш по породувањето се земаше крв од папчето на секое новородено и тоа од умбиликална артерија (UA) и се одредуваше ацидобазен статус (pH, pCO₂, pO₂, бикарбонати и базен дефицит) кај секое новородено.
- Се забележуваа апгар скоровите во 1-вата, 5-тата и 10-тата минута. Во сите студии апгар скоровите се во нормални граници по администрација на ремифентанилот.

Во литературата нема пријавено никакви сериозни несакани ефекти на плодот кај пациентки кои примале PCA со ремифентанил. Но и покрај тоа, се почитуваа сите строги препораки - задолжителен СТГ мониторинг за цело време додека трае обезболувањето, задолжително присуство на педијатар при раѓање како и достапност на naloxone.

3.4 ПРЕПОРАКИ ЗА БЕЗБЕДНОСТ

Кај сите пациентки што примаа PCA со ремифентанил се почитуваа строго одредени препораки за безбедност¹⁰⁵. Во текот на изработката на оваа студија истите препораки важеа за двете групи пациентки (и за РГ и за ЕГ), но понатаму препораките остануваат како задолжителни при употребување на ремифентанилот како аналгезија за породување.

- Континуирано присуство на специјалист анестезиолог или искусна анестезиолошка сестра во родилен бокс додека пациентката прима PCA со ремифентанил.
 - Континуирано мониторирање на:
 - сатурација со O₂
 - срцева акција
 - СТГ
 - Повремено мониторирање (на секои 15 минути) на:
 - неинвазивен крвен притисок,
 - седација
 - респираторна фреквенција
 - параметри на пумпата за PCA
 - Коректно водење на анестезиолошка листа со сите параметри
 - Достапност на O₂ во секое време во родилниот бокс
- Веднаш се прекинува со PCA со ремифентанил доколку:
- SaO₂ на мајката падне <93% и покрај O₂ маска
 - Респираторна фреквенција <9 во минута
 - Скорот за седација >3
 - Значаен пад на крвниот притисок
 - Пад на пулсот <50 удари/минута
 - Сериозни нарушувања на СТГ записот

4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА НА ПОДАТОЦИТЕ

За статистичка обработка на податоците добиени во текот на истражувањето беше направена база на податоци во статистичката програма SPSS 17,0. За тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците, беше користен Shapiro -Wilk's W test.

Категориските варијабли беа прикажани со апсолутни и релативни броеви, а за опишување на квантитативните варијабли се користеше дескриптивна статистика, (просек, стандардна девијација, како и мерките на варијабилност кај сериите со хомогена дистрибуција и медијана кај сериите со хетерогена дистрибуција).

За споредување на анализираниите варијабли меѓу ремифентанил групата и епидуралната група, беа користени, во зависност од дистрибуцијата на податоците, тестови за независни примероци (t-test for independent samples, Mann-Whitney U test, Chi-square Pearson test, Fisher exact test).

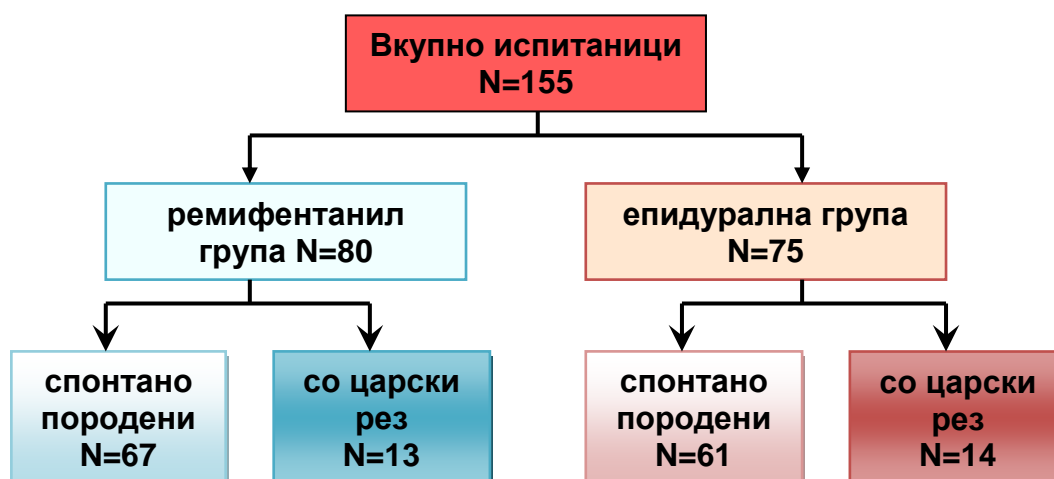
За споредување на параметрите на мајката и новороденото во ремифентанил групата, во анализираниите временски точки, беа користени, во зависност од дистрибуцијата на податоците, тестови за зависни примероци (McNemar tests, t-test for dependent samples, Wilcoxon Matcher Pairs test, Friedman ANOVA test).

Како статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0,05$, односно $p < 0,01$ за статистички високо сигнификантни.

5. РЕЗУЛТАТИ

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со обработка и анализа на 155 испитаници, пациентки трудници во термин (>34-та гестациска недела), дојдени на Клиниката за гинекологија и акушерство и предвидени за спонтано породување. Пациентките беа поделени во две групи: група 1, во која беа вклучени 80 пациентки кај кои обезболувањето се вршеше со интравенско давање на ремифентанил со пумпа за пациент контролирана аналгезија (ремифентанил група) и група 2, во која беа вклучени 75 пациентки обезболувани со епидурална аналгезија со програмирано интермитентно болус дозирање (епидурална група). (слика 1)

Слика 1. Опис на истражуваната популација



Степенот на образование сигнификантно се разликуваше меѓу пациентките со опиоидна интравенска аналгезија и со епидурална аналгезија ($p=0.01$). Пациентките од ремифентанил групата почесто од епидуралната група имаа само основно (11.25% vs 2.67%) и средно образование (42.5% vs 29.33%), а поретко високо образование (46.25% vs 68%). (табела 1, слика 2)

Табела 1. Степен на образование - група ремифентанил и епидурална група

образование	група 1 (N=80)	група 2 (N=75)	p value
основно	9 (11.25)	2 (2.67)	0.01*
средно	34 (42.5)	22 (29.33)	
високо	37 (46.25)	51 (68)	

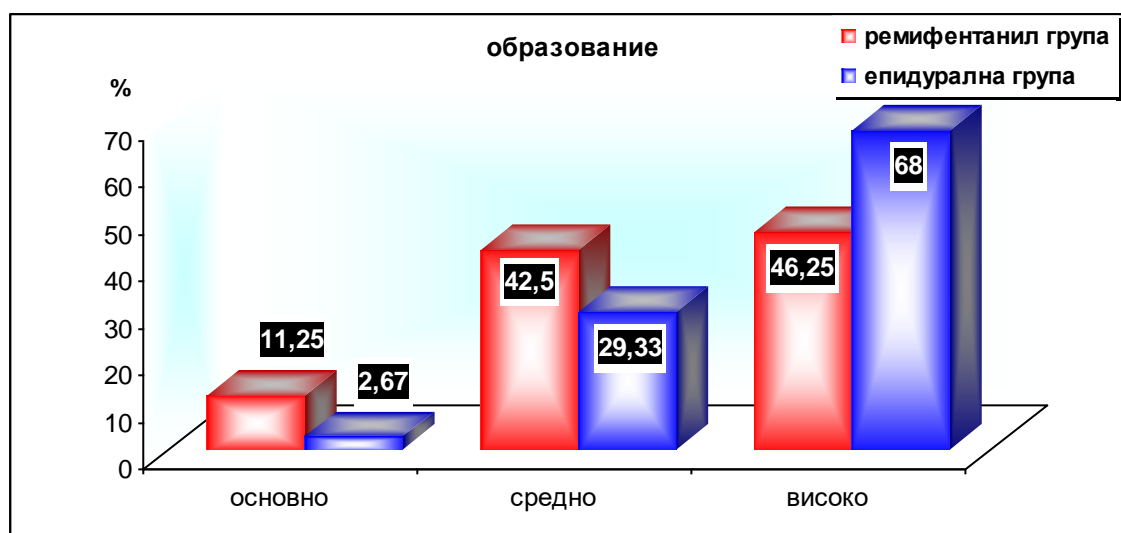
група 1 - ремифентанил група

*sig<0.05

група 2 – епидурална група

p(Chi-square test)

Слика 2. Графички приказ на степенот на образование - група ремифентанил и епидурална група



Возраста на пациентките од ремифентанил групата се движеше во интервал од 19 до 43 години, просечната возраст беше 29.85 ± 5.2 , додека возраста на пациентките од епидуралната група се движеше во интервал од 20 до 41 години, просечната возраст беше 31.3 ± 3.8 . Разликата во просечната возраст меѓу двете групи статистички се потврди како сигнификантна ($p=0.0497$). Интравенска аналгезија беше давана кај значително помлади трудници.

Телесната тежина не се разликуваше значително меѓу ремифентанил групата и епидуралната група ($p=0.38$). (табела 2, слика 3 и 3а)

Табела 2. Возраст и телесна тежина - група ремифентанил и епидурална група

варијабла	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min - max	N	mean \pm SD	min - max	
возраст	80	29.85 \pm 5.2	19 – 43	75	31.3 \pm 3.8	20 – 41	0.0497*
ТТ	80	80.34 \pm 8.6	65 - 120	75	81.55 \pm 8.6	60 –105	0.38 ns

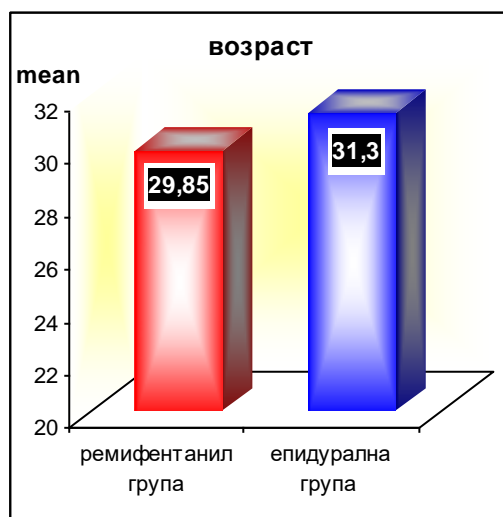
група 1 - ремифентанил група

*sig<0.05

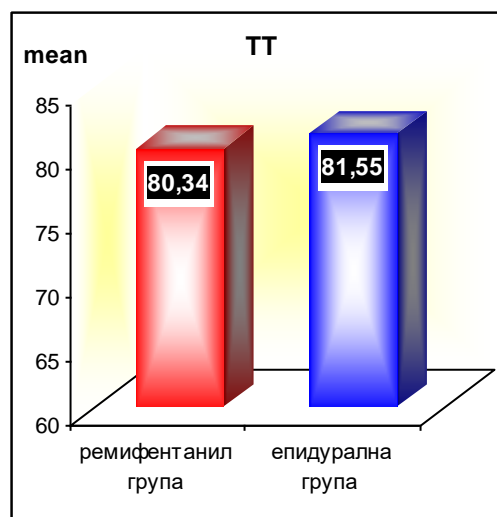
група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 3. Просечна возраст група ремифентанил и епидурална група



Слика 3а. Просечна тежина група ремифентанил и епидурална група



Трудниците обезболувани со ремифентанил и епидурално најчесто имаа ASA класификација 1 (76.25%, 81.33% консеквентно). (табела 3, слика 4)

Причините за ASA 2 класификација се дадени во табела 3а.

Табела 3. ASA класификација - група ремифентанил и епидурална група

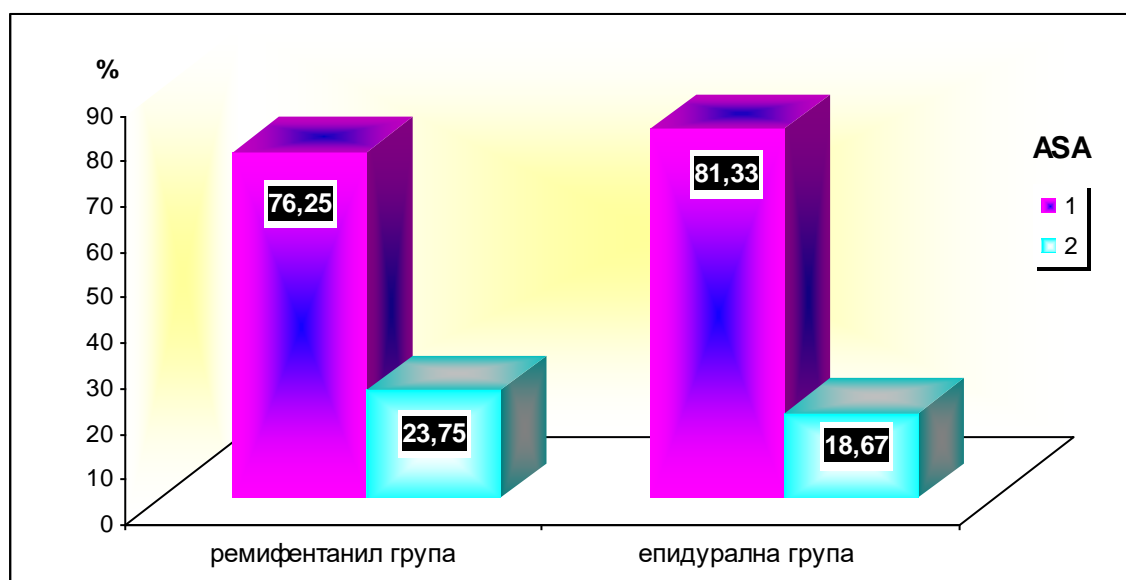
ASA	група 1 (N=80)	Група 2 (N=75)	p value
1	61 (76.25)	61 (81.33)	0.44 ns
2	19 (23.75)	14 (18.67)	

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

p(Chi-square test)

Слика 4. Графички приказ на ASA класификација - група ремифентанил и епидурална група



Табела 3а. ASA 2 класификација - група ремифентанил и епидурална група

ASA 2	група 1 (N=80)	група 2 (N=75)
Pregnancy induced hypertension (PIH)	5	2
Preeclampsio	2	1
Diabetes mellitus gestationes	2	4
Obesitas	2	2
Hypothyreosis	2	1
Varices cruris	2	1
Asthma bronchiale		1

Anemia	2	
Anksiozen sindrom	1	1
Анамнеза за алергии	1	
M.Wilson		1

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

Просечното времетраење на аналгезијата кај спонтано породените пациентки сигнификантно зависеше од видот на обезболување ($p=0.0078$). Обезболувањето траеше значително пократко време при давање на интравенска аналгезија наспроти епидуралната аналгезија (165.22 ± 63.1 vs 194.75 ± 60.1). (табела 4, слика 5)

Табела 4. Времетраење на аналгезија кај спонтано породени - група ремифентанил и епидурална група

	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min - max	N	mean \pm SD	min – max	
Времетраење	67	165.22 \pm 63.1	70 – 340	61	194.75 \pm 60.1	85 – 375	0.0078**

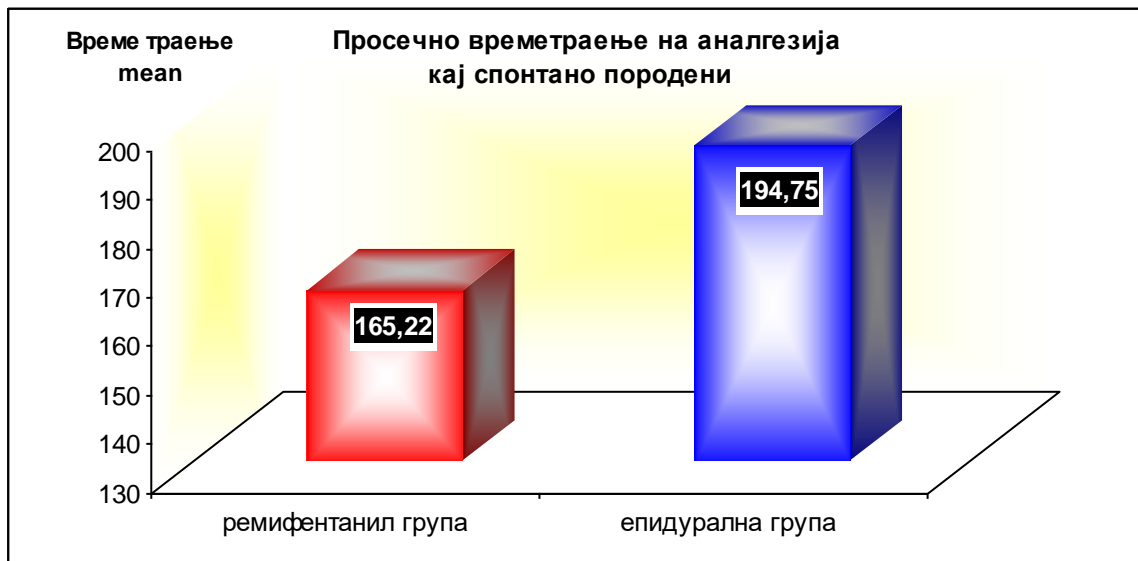
група 1 - ремифентанил група

* **sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 5. Просечно времетраење на аналгезија - група ремифентанил и епидурална група / спонтано породени



Времетраењето на аналгезијата кај пациентките од ремифентанил групата породени со царски рез беше несигнификантно подолго од времетраењето кај пациентките од епидуралната група породени со царски рез ($p=0.09$). Просечното времетраење на аналгезијата во овие две групи пациентки беше 208.21 ± 70.3 и 158.48 консеквентно (табела 4а, слика 5а)

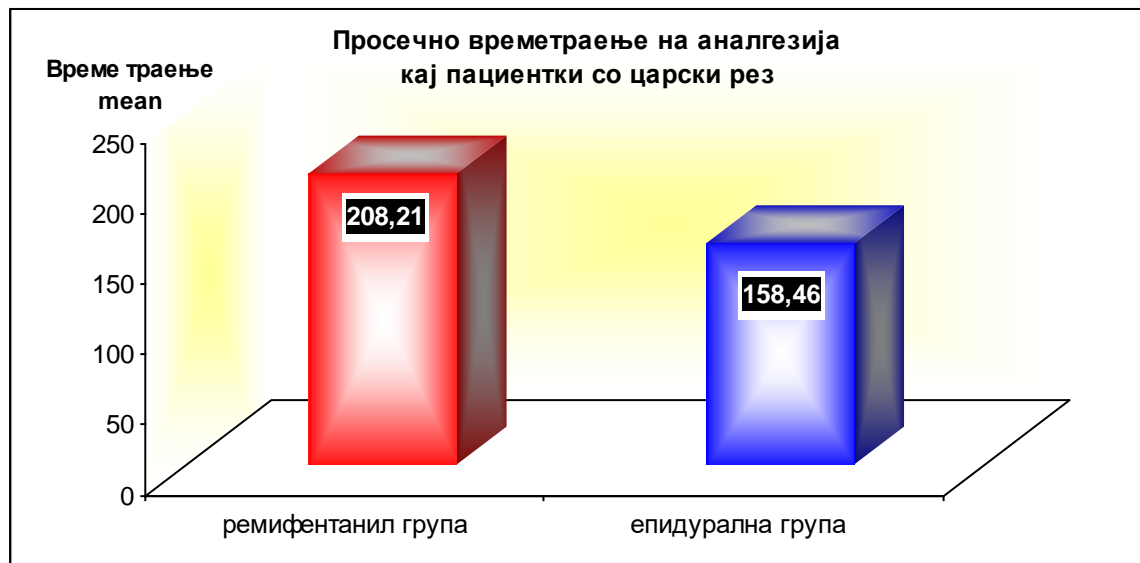
Табела 4а. Времетраење на аналгезија кај пациентки со царски рез - група ремифентанил и епидурална група

	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min - max	N	mean \pm SD	min - max	
Време- траење	13	208.21 ± 70.3	85 – 360	14	158.46 ± 78.3	70 – 310	0.09 ns

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

Слика 5а. Просечно времетраење на аналгезија - група ремифентанил и епидурална група / царски рез



Субјективното чувствување на болка за време на секоја контракција пациентките ја квантифицираа со VAS скалата за болка, на скала од 0 до 100mm, при што скор 0 означува немање болка, скор 100 најсилна можна болка. Анализата на резултатите презентирани во табела 7 покажува дека пред да се започне со аналгезија пациентките од двете групи чувствувале најсилна болка, која во наредниот период се намалува и во двете групи. Статистички несигнификантна разлика во интензитетот на болка меѓу двете групи беше потврдена пред да се започне со аналгезијата, додека во сите други времиња (15, 30, 60, 120 и 240 минути по воведот во анестезија) разликата меѓу двете групи беше статистички сигнификантна ($p < 0.0001$). Просечниот скор од VAS скалата пред почетокот на обезболувањето беше незначително понизок во ремифентанил групата компарирано со епидуралната група (88.1 ± 11.6 vs 90.13 ± 10.6). По 30, 60, 120 и 240 минути од почетокот на обезболувањето, доста повисок VAS скор беше регистриран во ремифентанил групата (42.97 ± 14.8 vs 32.77 ± 16.7 ; 32.76 ± 8.9 vs 6.23 ± 8.9 ; 37.08 ± 9.5 vs 10.68 ± 8.5 ; 40.62 ± 10.5 vs 17.68 ± 12.4 консеквентно). (табела 5, слика 6)

Табела 5. VAS скала за болка - група ремифентанил и епидурална група

VAS болка	група 1			група 2			p value
	N	mean ± SD	min - max	N	mean ± SD	min - max	
Пред почетокот	80	88.1±11.6	50-100	75	90.13±10.6	10-100	0.26 ns
30 мин.	80	42.97±14.8	10-60	75	32.77±16.7	10-70	0.00009**
60 мин.	79	32.76±8.9	10-50	70	6.23±8.9	0-55	<0.0001**
120 мин.	50	37.08±9.5	10-60	61	10.68±8.5	0-50	<0.0001**
240 мин.	9	40.62±10.5	15-60	12	17.68±12.4	5-65	<0.0001**

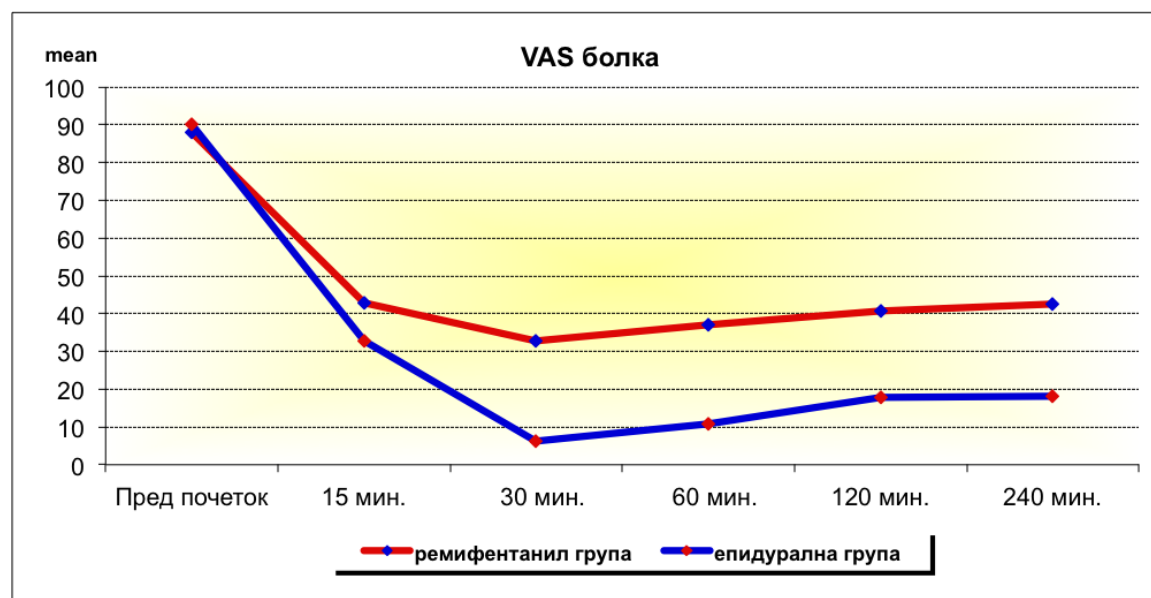
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 6. Линиски дијаграм за VAS скала за болка - група ремифентанил и епидурална група



За целиот период на следење во ремифентанил групата просечниот скор на VAS скалата беше 46.44 ± 8.5 , а во епидуралната група 28.33 ± 11.8 . Разликата од 18.11 статистички беше сигнификантна за $p < 0.0001$. Овој статистички резултат иницира на заклучок дека видот на аналгезија имаше значајно влијание на субјективното чувство на болка кај трудниците за време на контракциите, односно трудниците

обезболувани со опиоидна интравенска аналгезија имаа доста посилна болка од трудниците обезболувани со епидурална аналгезија. (табела 6, слика 7)

Табела 6. Просечен скор за VAS скала за болка - група ремифентанил и епидурална група

варијабла	група 1			група 2			p value
	N	mean ± SD	min - max	N	mean ± SD	Min – max	
VAS болка	80	46.44±8.5	10-100	75	28.33±11.8	0 -100	<0.0001**

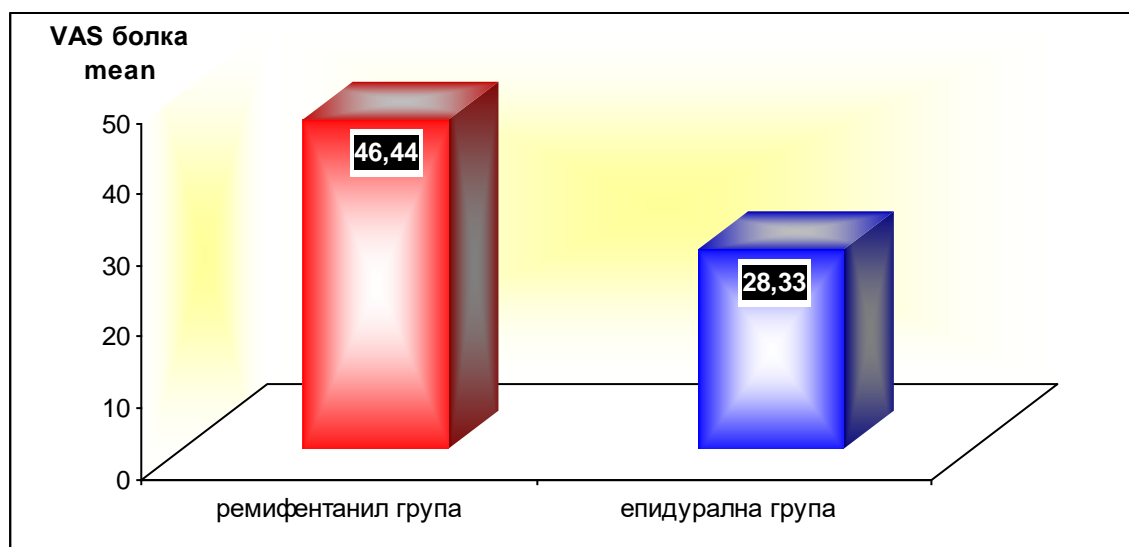
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 7. Графички приказ на просечен скор за VAS скала за болка - група ремифентанил и епидурална група



За процена на задоволството на пациентките од обезболувањето, беше користена VAS скала за задоволство, на скала од 0 до 100 mm, при што скор 0 означува крајно незадоволна, скор 100 многу задоволна. Задоволството од обезболувањето во двете групи беше цело време високо, оценувано со највисоките скорови за задоволство. Првиот час по започнување на аналгезијата, просечните скорови беа скоро исти во

двете групи, малку пониски во ремифентанил групата, но без сигнификантна разлика (93.54 ± 6.4 vs 94.64 ± 6.1 ; $p=0.276$). Несигнификантно понизок VAS скор беше регистриран во ремифентанил групата и вториот час по почетокот на обезболувањето (92.16 ± 9.3 vs 93.06 ± 5.9). И во наредните часови просечниот VAS скор беше малку понизок во ремифентанил групата споредено со епидуралната група, без статистичка сигнификантност.

Овие статистички резултати упатуваат на заклучок дека задоволството на пациентките беше високо во двете групи и не зависеше од видот на аналгезија; пациентките кај кои беше дадена интравенска PCA со ремифентанил изразија скоро исто задоволство од обезболувањето како и пациентките кај кои беше дадена епидурална аналгезија. (табела 7, слика 8)

Табела 7. VAS скала за задоволство - група ремифентанил и епидурална група

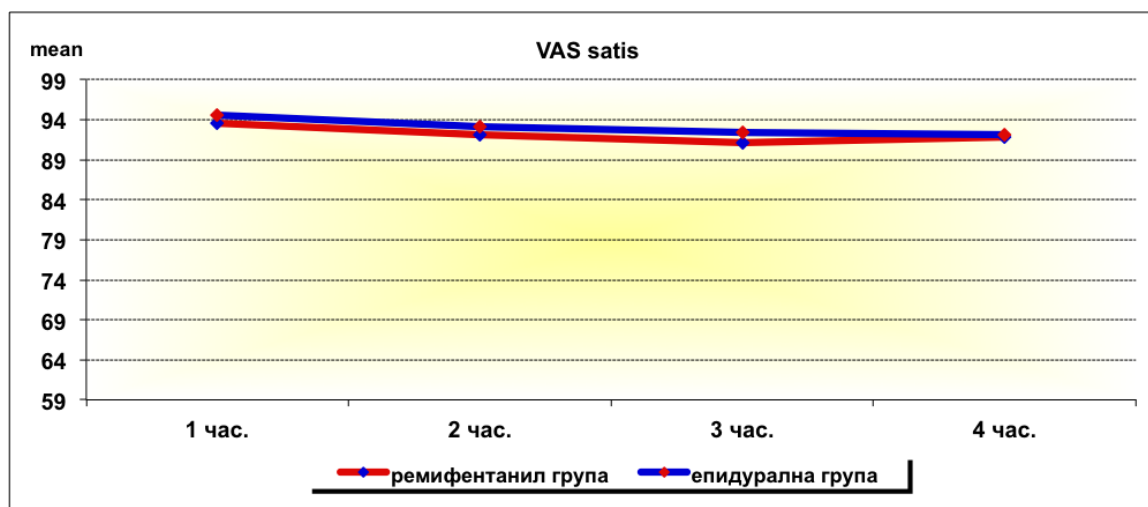
VAS задоволство	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min – max	N	mean \pm SD	min – max	
1 час.	80	93.54 ± 6.4	80-100	75	94.64 ± 6.1	70-100	0.276 ns
2 час.	60	92.16 ± 9.3	70-100	65	93.06 ± 5.9	70-100	0.516 ns
3 час.	21	91.13 ± 10.5	70-100	30	92.41 ± 6.4	75-100	0.591 ns
4 час.	12	91.78 ± 17.9	65-100	21	92.13 ± 9.0	65-100	0.941 ns

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 8. Линиски дијаграм за VAS скала за задоволство - група ремифентанил и епидурална група



Просечниот скор на VAS скалата за задоволство во целиот период на следење беше 93.41 ± 9.1 во ремифентанил групата, а 94.01 ± 9.5 во епидуралната група. Разликата беше мала и несигнификантна.

И овој статистички резултат сугерира на заклучок дека задоволството на пациентките не зависеше од видот на аналгезија, пациентките кај кои беше дадена PCA со ремифентанил изразија речиси исто задоволство од обезболувањето како и пациентките кај кои беше дадена епидурална аналгезија. (табела 8, слика 9)

Табела 8. Просечен скор за VAS скала за сатисфакција - група ремифентанил и епидурална група

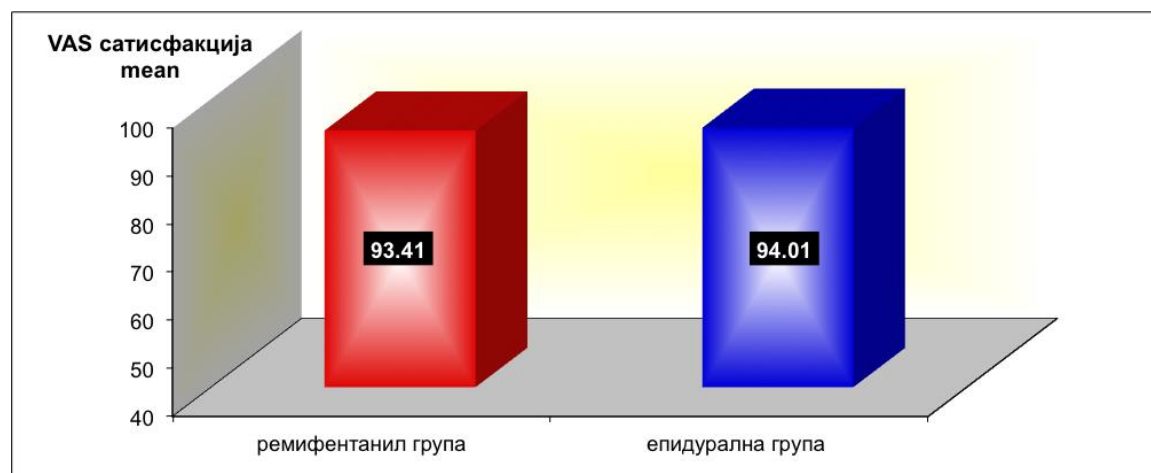
Варијабла	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min - max	N	mean \pm SD	min - max	
VAS сатисфакција	80	93.41 ± 9.1	65-100	75	94.01 ± 9.5	65-100	0.688 ns

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 9. Графички приказ на просечен скор за VAS скала за задоволство - група ремифентанил и епидурална група



Вкупното задоволство од обезболувањето беше оценувано од страна на пациентките по породувањето, по 8 до 16 часа, исто така со VAS скала од 1 до 10, при што 1 е крајно незадоволна и 10 е многу задоволна.

Просечниот скор за оваа скала беше 9.73 ± 0.5 во ремифентанил групата, а 9.75 ± 0.5 во епидуралната група, и не се разликуваше сигнификантно ($p=0.8$). (табела 9, слика 10)

Табела 9. Просечен скор за VAS скала за вкупно задоволство од обезболувањето - група ремифентанил и епидурална група

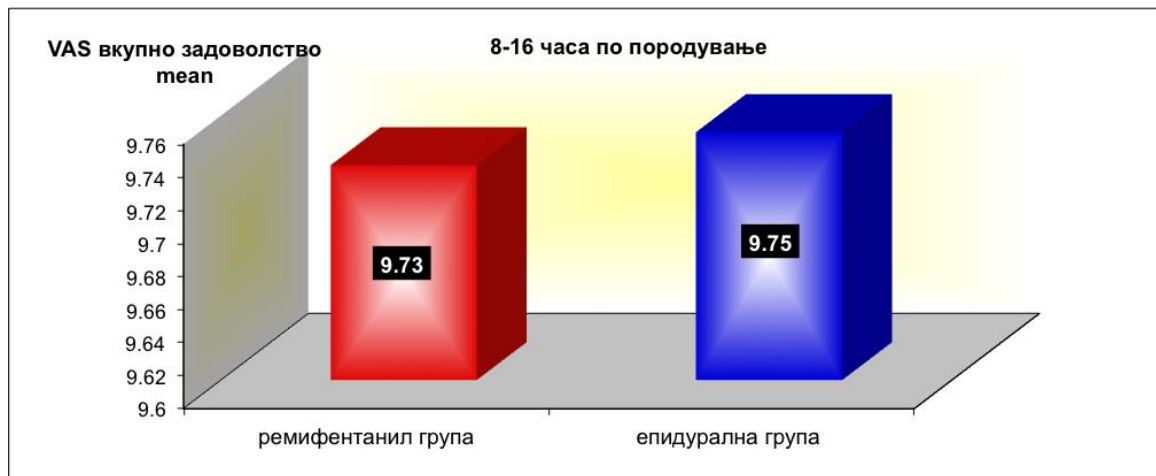
VAS	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min – max	N	mean \pm SD	min - max	
вкупно задоволство							
8 -16 часа по породувањето	67	9.73 ± 0.5	8-10	61	9.75 ± 0.5	8-10	0.8 ns

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

p (Student t-test)

Слика 10. Графички приказ на просечен скор за VAS скала за вкупно задоволство - група ремифентанил и епидурална група



Во табела 10 и слика 11 прикажана е просечната сатурација со кислород кај пациентките од двете групи. Резултатите презентираат сигнификантно пониска вредност на SaO_2 во зависност од видот на аналгезија во целиот период на следење.

На почетокот на обезболувањето просечната сатурација со кислород беше 98.35 ± 0.6 во ремифентанил групата, а 98.55 ± 0.8 во епидуралната група, разликата беше многу мала и статистички несигнификантна.

По 15 минути од почетокот на обезболувањето просечната SaO_2 во ремифентанил групата и во епидуралната група беше 96.86 ± 1.5 и 98.55 ± 0.9 консеквентно. Разликата од 1.69 статистички беше значајна за $p < 0.0001$. Намалување на сатурацијата помала од 95% беше измерена кај 11 пациентки (13.93%) во ремифентанил групата, од кои кај една од 89%, кај една 91%, кај две од 93%, кај три од 94%, кај 4 од 95%.

По 30 минути од почетокот на аналгезијата, просечната сатурација со кислород беше 96.78 ± 1.2 во ремифентанил групата наспроти 98.12 ± 0.8 во епидуралната група, при што разликата од 1.34 статистички се потврди како сигнификантна за $p < 0.0001$. Во оваа временска точка, 8 пациентки (10.26%) кои добиваа PCA со ремифентанил имаа пад на SaO_2 еднаква или помала од 95%, и тоа кај една под 93%, кај четири пациентки под 94%, и кај 3 сатурацијата беше 95%.

На 60 минути од почетокот на обезболувањето, 96.88 ± 1.4 беше просечната сатурација со кислород во ремифентанил групата, наспроти 98.09 ± 0.8 во епидуралната група, со разлика од 1.21 која статистички беше сигнификантна за $p < 0.0001$. Намалување на сатурацијата со кислород $\leq 95\%$ беше регистрирано кај 10 пациентки (14.49%) со PCA со ремифентанил, и тоа кај една од 92%, кај пет од 94%, кај четири од 95%.

Вториот час по почетокот на аналгезијата, просечната сатурација со кислород беше 96.54 ± 1.2 во ремифентанил групата, а 98.03 ± 0.8 во епидуралната група, разликата од 1.49 се потврди како статистички сигнификантна за $p < 0.0001$. Во оваа временска точка, 13 пациентки (26%) кои добиваа PCA со ремифентанил имаа SaO_2 од 95%.

По 4 часа од почетокот на обезболувањето, кај 7 пациентки кои примаа ремифентанил беше измерена просечна SaO_2 од 96.57 ± 0.9 , наспроти просечната SaO_2 од 98.3 ± 0.8 во групата од 10 пациентки со епидурална аналгезија. За $p = 0.0013$, регистрираната разлика меѓу двете групи од 1.73 статистички беше значајна.

Табела 10. Сатурација со кислород - група ремифентанил и епидурална група

SaO ₂	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min - max	N	mean \pm SD	min - max	
Пред почеток	80	98.35 ± 0.9	96-100	75	98.55 ± 0.8	96-100	0.646ns
15 мин.	80	96.86 ± 1.5	89-100	75	98.08 ± 0.9	96-100	<0.0001**
30 мин.	79	96.78 ± 1.2	93-100	75	98.12 ± 0.8	96-100	<0.0001**
60 мин.	70	96.88 ± 1.4	92-100	70	98.09 ± 0.8	95-99	<0.0001**
120 мин.	50	96.54 ± 1.2	95-99	61	98.03 ± 0.8	97-98	<0.0001**
240 мин.	9	96.57 ± 0.9	95-98	12	98.3 ± 0.8	97-99	0.0013**

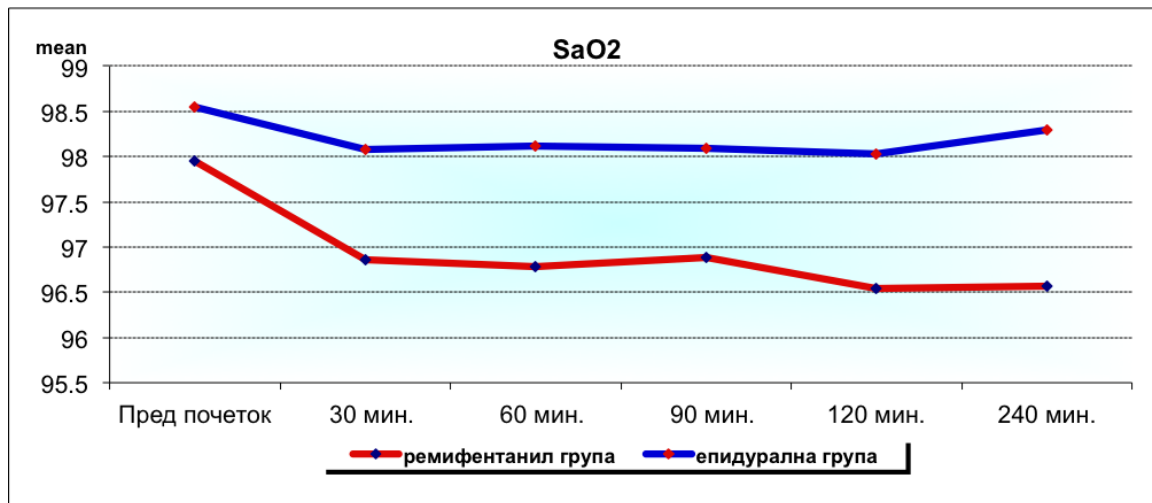
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 11. Линиски дијаграм за движењето на сатурацијата со кислород - група ремифентанил и епидурална група



Во целиот анализиран период од 4 часа по почетокот на обезболувањето, просечната сатурација со кислород изнесуваше 96.95 ± 1.4 во ремифентанил групата и 98.22 ± 0.6 во епидуралната група. Статистичката анализа ја потврди како сигнификантна разликата во вредноста на SaO_2 , анализирана како просечна вредност кај секоја пациентка во целиот период на следење ($p < 0.00001$). (табела 6, слика 7)

Табела 11. Просечна сатурација со кислород - група ремифентанил и епидурална група

Варијабла	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min - max	N	mean \pm SD	min - max	
SaO_2	80	96.95 ± 1.4	89-100	75	98.22 ± 0.6	95-100	$< 0.00001^{**}$

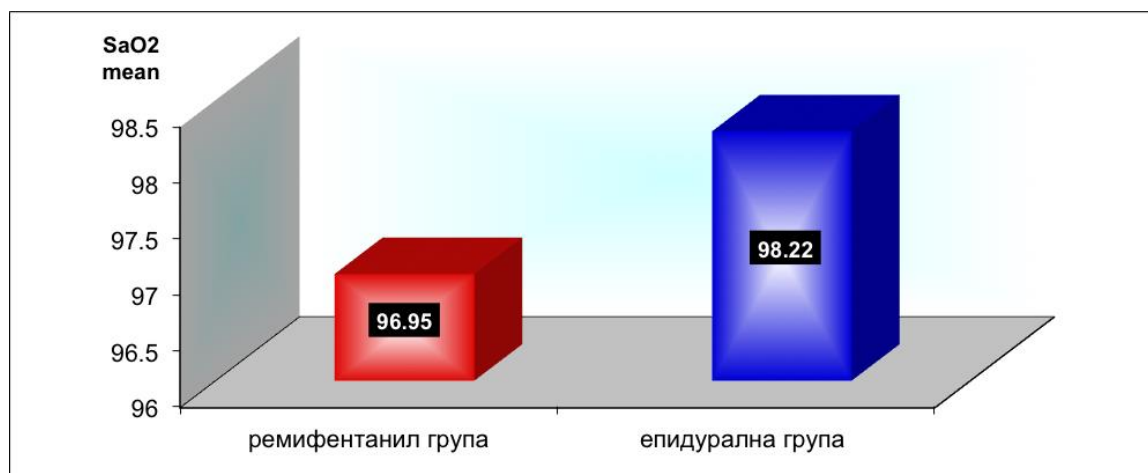
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 12. Просечна сатурација со кислород - група ремифентанил и епидурална група



Поради пад на сатурацијата $\leq 95\%$, кај 42 пациентки (52.5%) од ремифентанил групата, а само кај една од епидуралната група било вклучено кислород. И статистички разликата во дистрибуцијата на пациентки кои примале и кои не примале кислород, а во зависност од типот на аналгезија, беше статистички сигнификантна ($p < 0.0001$). Потреба за давање кислород доста почесто се јавила во групата со PCA со ремифентанил. Во просек, пациентките примале кислород од 60 до 70 минути, минималното време на примање кислород беше 10 минути, а максималното 220 минути.

Табела 11а. Дистрибуција на пациентки кои примале O_2 - група ремифентанил и епидурална група

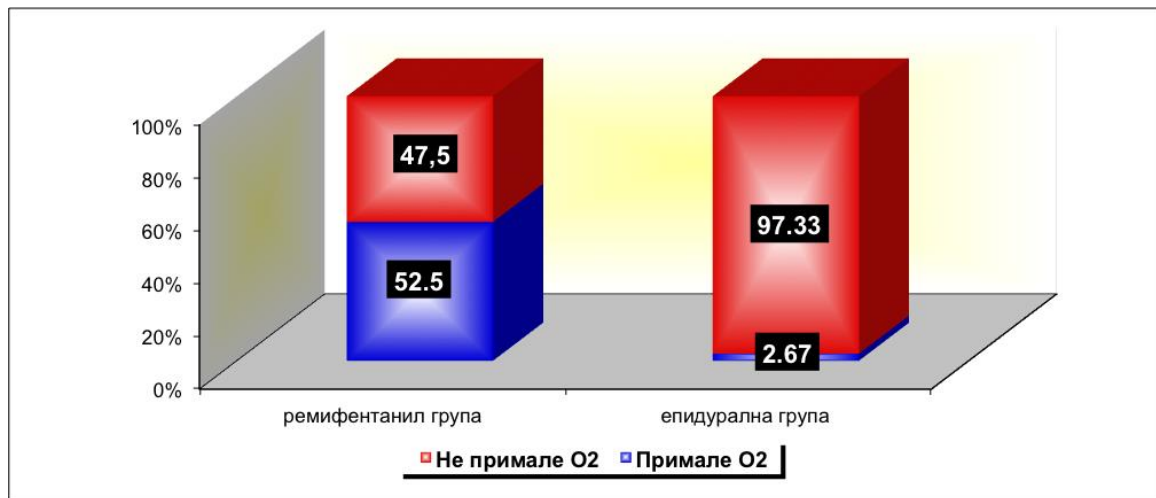
O_2	група 1 n (%)	Група 2 N (%)	p value
Примале	42 (52.5)	2 (2.67)	<0.0001
Не примале	38 (47.5)	73 (97.33)	
Вкупно	80	75	

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

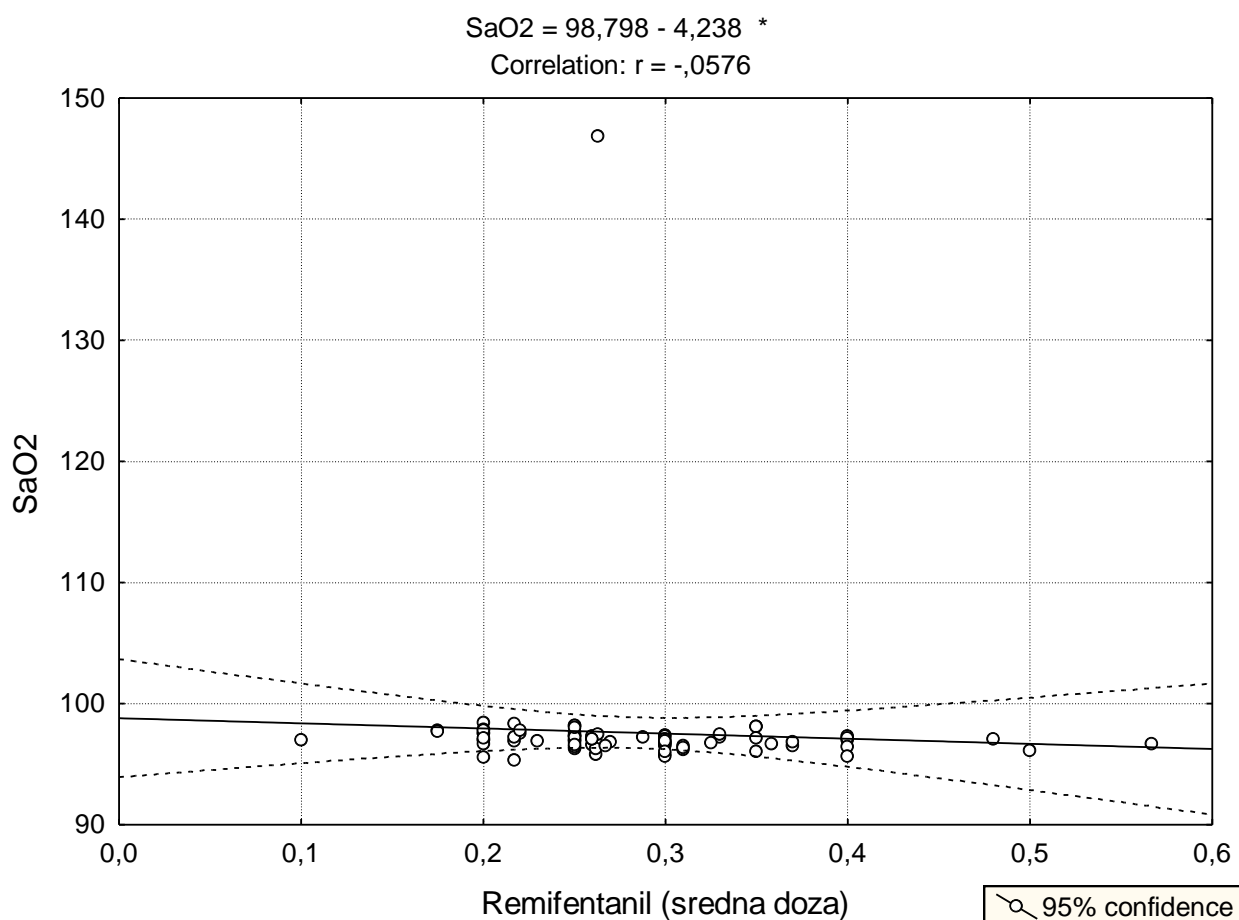
p(Fisher exact, two tailed test)

Слика 12а. Графички приказ на пациентки кои примале кислород - група ремифентанил и епидурална група



Во групата пациентки кои беа обезбелувани со ремифентанил ја анализиравме поврзаноста на дозата на ремифентанил со сатурацијата со кислород. Вредноста на Пирсоновиот коефициент $r = - 0.0575$ покажува дека овие два параметри меѓу себе корелираат негативно, односно индиректно, што значи дека со зголемување на дозата на ремифентанил сатурацијата со кислород се намалуваше, и обратно. Но, вредноста на $r=0.61$ покажува дека статистички оваа корелација не беше сигнификантна, односно значајна.

Слика 126. Корелација помеѓу доза на ремифентанил со SaO2



Двете групи пациентки не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на респирации пред почетокот на обезболувањето (22.22 ± 0.7 vs 22.36 ± 1.5 ; $p=0.5$). Во сите други времиња во ремифентанил групата беше регистриран сигнификантно помал број на респирации споредено со епидуралната група ($p < 0.0001$).

Просечниот број на респирации 15 минути по почетокот на воведот во анестезија беше 19.62 ± 2.1 во ремифентанил групата, а 20.91 ± 1.6 во епидуралната група; 30 минути по почетокот на обезболувањето просечните респирации изнесуваа 18.51 ± 1.6 во ремифентанил групата, а 20.71 ± 1.8 во епидуралната група; 60 минути по почетокот на обезболувањето 18.29 ± 1.6 во ремифентанил групата, а 20.61 ± 1.8 во епидуралната група; 120 минути по почетокот на обезболувањето 17.59 ± 1.6 во ремифентанил групата, а 20.56 ± 1.9 во епидуралната група; 240 минути по почетокот на обезболувањето

17.1±2.0 во ремифентанил групата, а 21.07±0.8 во епидуралната група.
(табела 12, слика 13)

Табела 12. Број на респирации - група ремифентанил и епидурална група

RR	група 1			група 2			p value
	N	mean ± SD	min – max	N	mean ± SD	min - max	
Пред почетокот	80	22.22±0.7	21-24	75	22.36±1.5	14-26	0.5 ns
15 мин.	80	19.62±2.1	7-22	75	20.91±1.6	12-23	0.00006**
30 мин.	79	18.51±1.6	9-21	75	20.71±1.8	12-24	<0.0001**
60 мин.	70	18.29±1.6	10-21	70	20.61±1.8	12-24	<0.0001**
120 мин.	50	17.59±1.6	11-20	61	20.56±1.9	11-24	<0.0001**
240 мин.	9	17.1±2.0	12-19	12	21.07±0.8	20-23	0.000001**

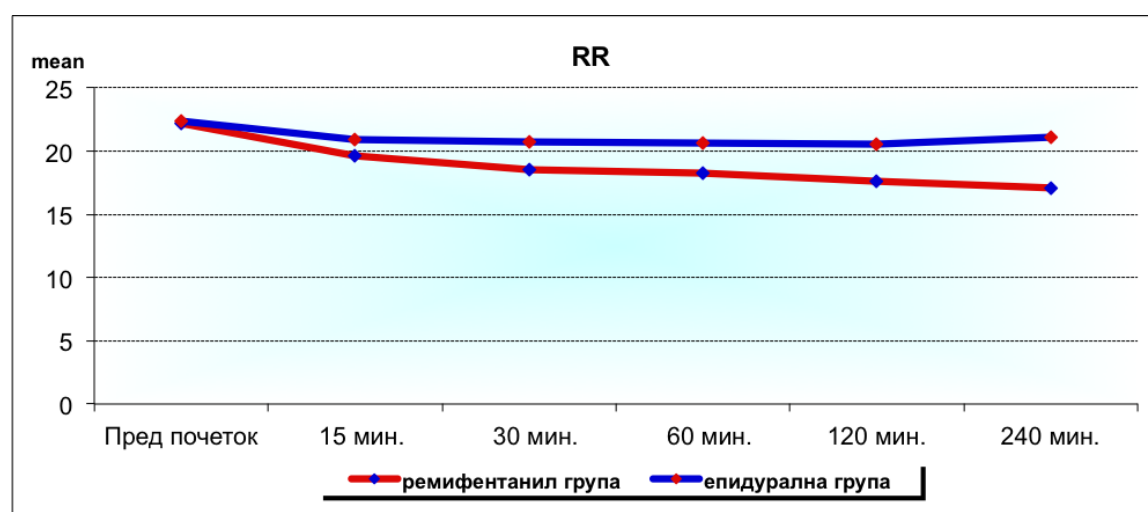
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 13. Линиски дијаграм за број на респирации - група ремифентанил и епидурална група



Во целиот период на следење просечниот број на респирации изнесуваше 18.67 ± 0.9 во ремифентанил групата, а 20.85 ± 1.4 во епидуралната група. Разликата од 2.18 статистички се потврди како сигнификантна за $p < 0.0001$.

Видот на аналгезија имаше сигнификантно влијание на бројот на респирации, значително повеќе респирации во минута беа регистрирани во групата со епидурална аналгезија (табела 13, слика 14).

Табела 13. Просечен број на респирации - група ремифентанил и епидурална група

Варијабла	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min - max	N	mean \pm SD	min - max	
RR	80	18.67 ± 0.9	7-24	75	20.85 ± 1.4	11-26	$< 0.0001^{**}$

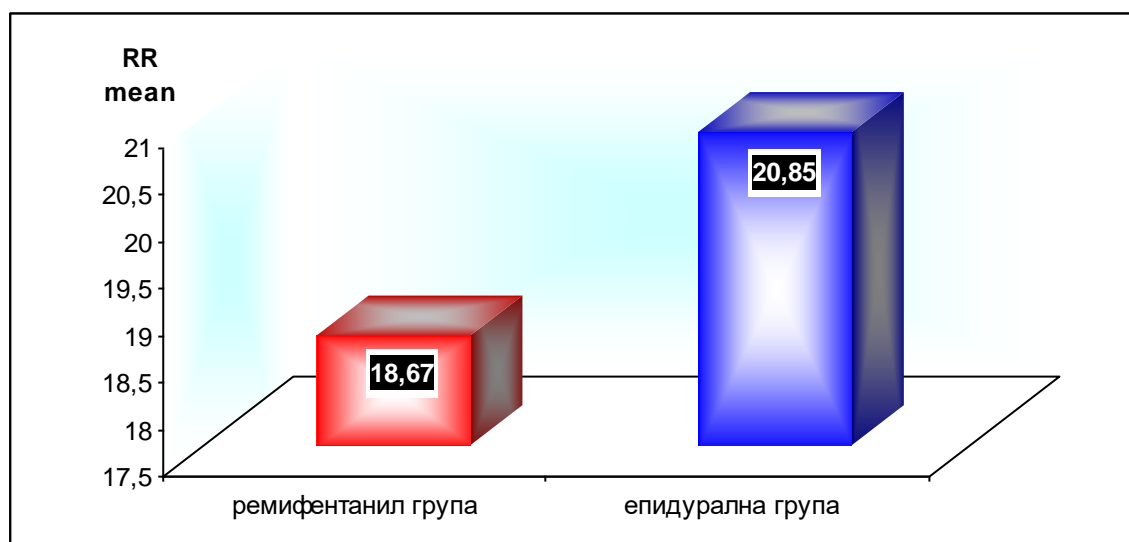
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 14. Графички приказ на просечен број на респирации - група ремифентанил и епидурална група



Во првите 15 минути по почетокот на обезболувањето, систолниот притисок беше несигнификантно понизок во ремифентанил групата

(131.9±10.9 vs 133.45±10.6), а несигнификантно повисок во оваа група беше во наредните 15 минути (130.62±9.8 vs 127.43±10.8). По 60, 90 и 120 минути, систолниот притисок беше сигнификантно повисок во ремифентанил групата компарирано со епидуралната група.

За $p=0.003$, се потврди сигнификантно повисок систолен притисок во ремифентанил групата споредено со епидуралната група, 60 минути по почетокот на обезболувањето (129.74±9.6 vs 125.16±9.4).

За $p=0.016$, се потврди сигнификантно повисок систолен притисок во ремифентанил групата споредено со епидуралната група, 90 минути по почетокот на обезболувањето (130.23±9.6 vs 126.53±8.6). За $p=0.031$, се потврди сигнификантно повисок систолен притисок во ремифентанил групата во споредба со епидуралната група, 120 минути по почетокот на обезболувањето (131.47±10.4 vs 127.68±8.3).

По 240 минути од почетокот на обезболувањето, систолниот притисок беше незначително понизок во ремифентанил групата споредено со епидуралната група (129.67±7.9 vs 132.19±9.3) (табела 14, слика 15).

Табела 14. Систолен притисок - група ремифентанил и епидурална група

систолен притисок	група 1			група 2			p value
	N	mean ± SD	min – max	N	mean ± SD	min – max	
Пред почеток	80	131.9±10.9	110-160	75	133.45±10.6	110-154	0.37 ns
30 мин.	80	130.62±9.8	112-160	75	127.43±10.8	107-150	0.057 ns
60 мин.	79	129.74±9.6	109-155	75	125.16±9.4	104-144	0.003**
90 мин.	70	130.23±9.6	105-157	70	126.53±8.6	110-152	0.016*
120 мин.	50	131.47±10.4	108-169	61	127.68±8.3	110-148	0.031*
240 мин.	9	129.67±7.9	119-142	12	132.19±9.3	112-142	0.5 ns

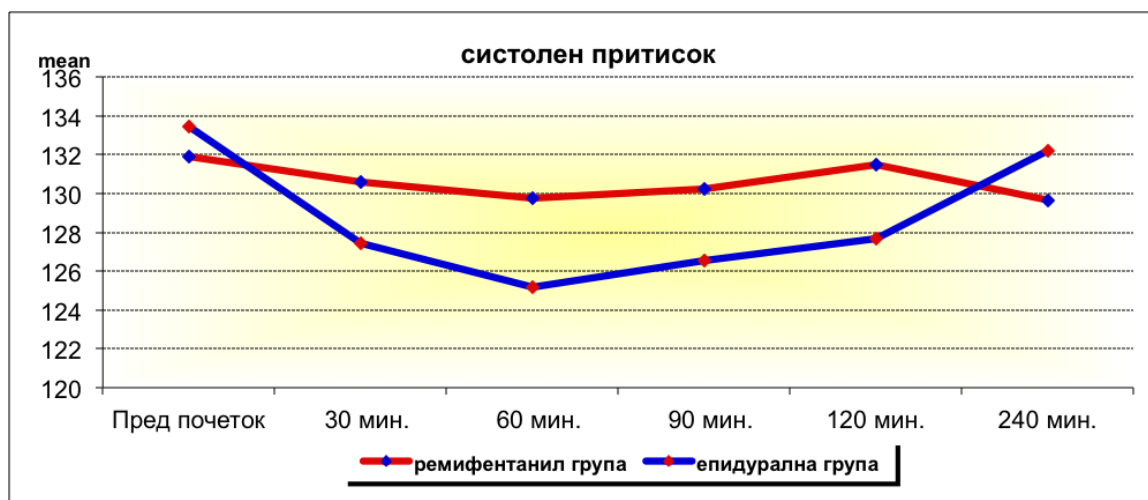
група 1 - ремифентанил група

*sig<0.05

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 15. Линиски дијаграм за систолен притисок - група ремифентанил и епидурална група



Во целиот период на следење, просечниот систолен притисок беше 130.61 ± 9.2 во групата со опиоидна интравенска аналгезија, а 128.37 ± 7.9 во групата со епидурална аналгезија. Статистички несигнификантна беше разликата меѓу двете групи ($p=0.11$), односно резултатите од истражувањето покажаа дека, во просек, вредноста на систолниот крвен притисок не зависеше значајно од видот на обезболувањето (табела 15, слика 16).

Табела 15. Просечен систолен притисок - група ремифентанил и епидурална група

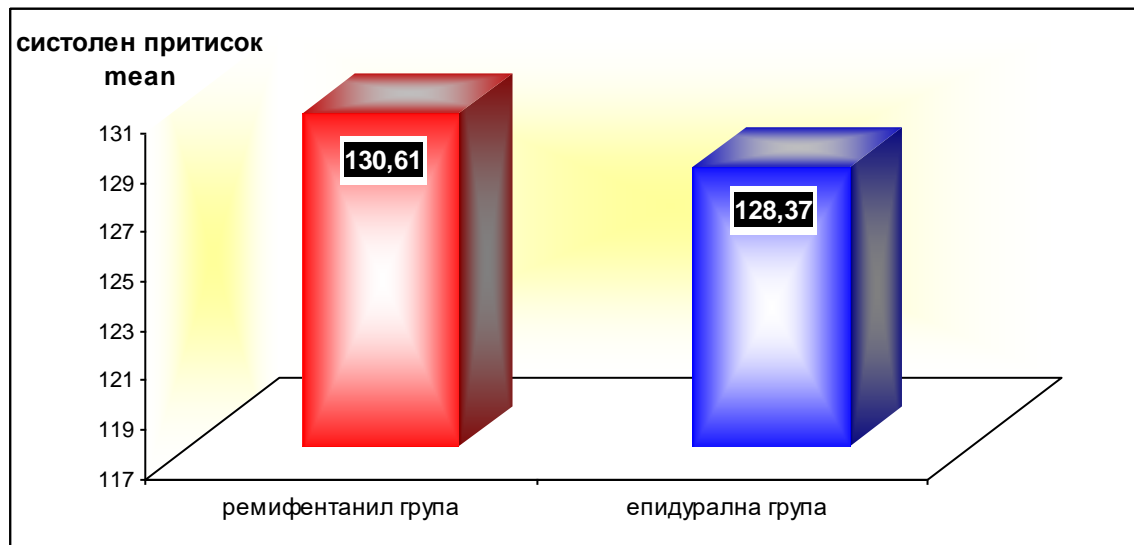
Варијабла	група 1			Група 2			p value
	N	mean \pm SD	min - max	N	mean \pm SD	min - max	
систолен притисок	80	130.61 ± 9.2	105-169	75	128.37 ± 7.9	104-154	0.11 ns

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 16. Графички приказ на просечен систолен притисок - група ремифентанил и епидурална група



Дијастолниот крвен притисок на почетокот на обезболувањето беше несигнификантно понизок во ремифентанил групата (82.97 ± 6.7 vs 83.43 ± 6.6), а по 30 минути беше несигнификантно повисок во ремифентанил групата во однос на епидуралната група (82.23 ± 6.6 vs 76.55 ± 6.5).

По 60, 90 и 120 минути, дијастолниот притисок беше сигнификантно повисок во ремифентанил групата компарирано со епидуралната група ($p < 0.0001$).

По 60 минути од почетокот на обезболувањето, дијастолниот притисок беше 80.86 ± 6.6 во ремифентанил групата, а 74.32 ± 6.6 во епидуралната група. По 90 минути од почетокот на обезболувањето, дијастолниот притисок беше 79.38 ± 7.2 во ремифентанил групата, а 76.03 ± 6.1 во епидуралната група. По 120 минути од почетокот на обезболувањето, дијастолниот притисок беше 80.83 ± 5.4 во ремифентанил групата, а 77.47 ± 4.9 во епидуралната група. По 240 минути од почетокот на обезболувањето, дијастолниот притисок беше незначително понизок во ремифентанил групата споредено со епидуралната група (78.89 ± 4.2 vs 81.28 ± 7.6) (табела 16, слика 17).

Табела 16. Дијастолен притисок - група ремифентанил и епидурална група

Дијастолен притисок	група 1			група 2			p value
	N	mean ± SD	min – max	N	mean ± SD	min - max	
Пред почеток	80	82.97±6.7	70-102	75	83.43±6.6	65-99	0.67 ns
30 мин.	80	82.23±6.6	64-101	75	76.55±6.5	60-94	<0.0001**
60 мин.	79	80.86±6.6	68-109	75	74.32±6.6	58-87	<0.0001**
90 мин.	70	79.38±7.2	51-94	70	76.03±6.1	62-90	0.003**
120 мин.	50	80.83±5.4	69-92	61	77.47±4.9	69-89	0.0007**
240 мин.	9	78.89±4.2	70-84	12	81.28±7.6	65-95	0.4 ns

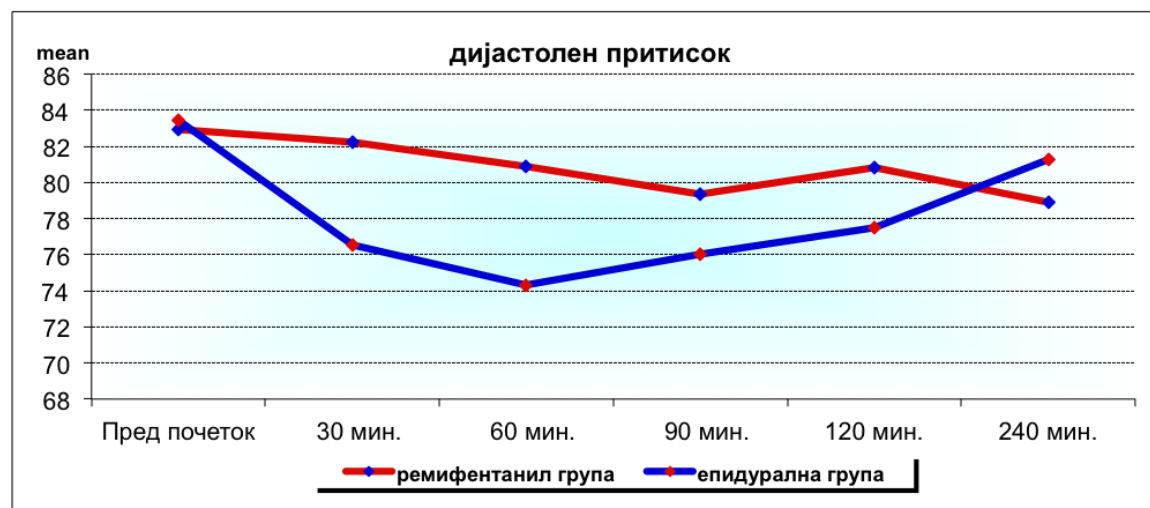
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 17. Линиски дијаграм за дијастолен притисок - група ремифентанил и епидурална група



Во целиот период на следење, просечниот дијастолен притисок беше 81.07 ± 5.6 во групата со ремифентанил, а 77.97 ± 4.8 во групата со епидурална аналгезија. Статистички сигнификантна беше разликата меѓу двете групи од 3.1 ($p=0.0003$), што покажува дека видот на аналгезија

значајно влијаеше на дијастолниот крвен притисок, и тој имаше доста повисока вредност во просек во целиот период на следење кај пациентките кои примаа PCA со ремифентанил (табела 17, слика 18).

Табела 17. Просечен дијастолен притисок - група ремифентанил и епидурална група

Варијабла	група 1			група 2			p value
	N	mean ± SD	min - max	N	mean ± SD	min - max	
Дијастолен притисок	80	81.07±5.6	51-109	75	77.97±4.8	58-99	0.0003**

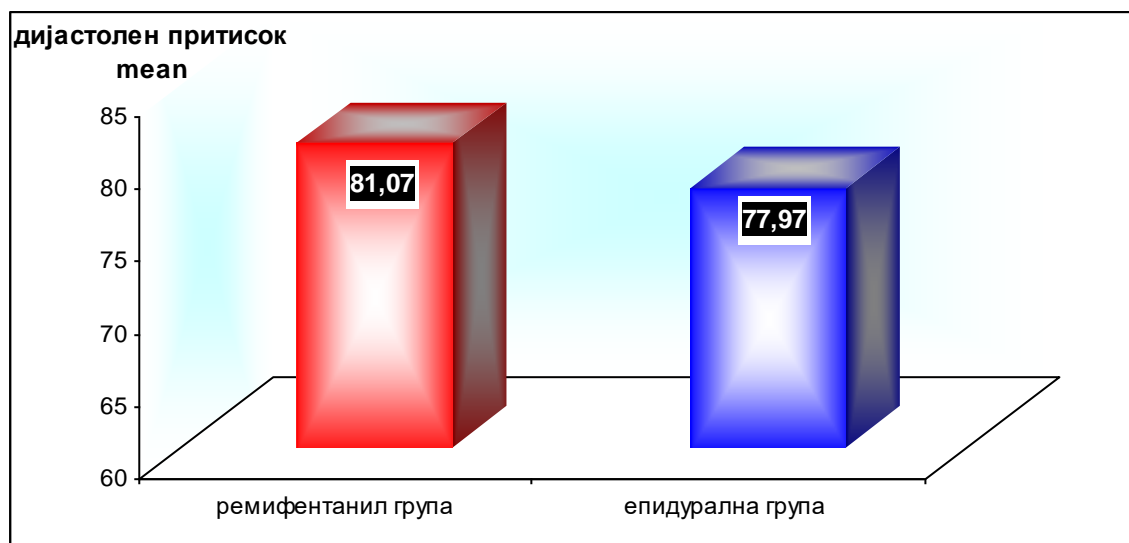
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 18. Графички приказ на просечен дијастолен притисок - група ремифентанил и епидурална група



Во сите анализирани времиња по почетокот на обезболувањето, во ремифентанил групата беше регистриран понизок пулс во однос на епидуралната група, со статистичка несигнификантност на почетокот на аналгезијата ($p=0.1$), а со статистичка сигнификантност по 30 минути ($p=0.02$), по 60 минути ($p=0.012$), по 90 минути ($p=0.0004$), по 120 минути

($p=0.00013$), и по 240 минути ($p=0.0004$) по почетокот на обезболувањето.

Просечната срцева фреквенција во двете групи имаше вредност на почетокот на обезболувањето 85.88 ± 8.1 и 88.06 ± 7.6 консеквентно; по 30 минути 82.56 ± 8.8 и 85.75 ± 7.5 консеквентно; по 60 минути 80.67 ± 8.5 и 83.97 ± 6.9 консеквентно; по 90 минути 79.88 ± 7.5 и 84.56 ± 7.6 консеквентно; по 120 минути 79.65 ± 7.34 и 85.32 ± 8.1 консеквентно (табела 18, слика 19).

Табела 18. Срцева фреквенција - група ремифентанил и епидурална група

Пулс	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min – max	N	mean \pm SD	min - max	
На почеток	80	85.88 ± 8.1	68-102	75	88.06 ± 7.6	66-110	0.1 ns
30 мин.	80	82.56 ± 8.8	60-102	75	85.75 ± 7.5	65-112	0.02*
60 мин.	79	80.67 ± 8.5	62-102	75	83.97 ± 6.9	66-108	0.012*
90 мин.	70	79.88 ± 7.5	60-97	70	84.56 ± 7.6	62-106	0.0004**
120 мин.	50	79.65 ± 7.34	58-94	61	85.32 ± 8.1	58-94	0.00013**
240 мин.	9	79.55 ± 8.3	65-89	12	84.38 ± 8.0	72-102	0.0004**

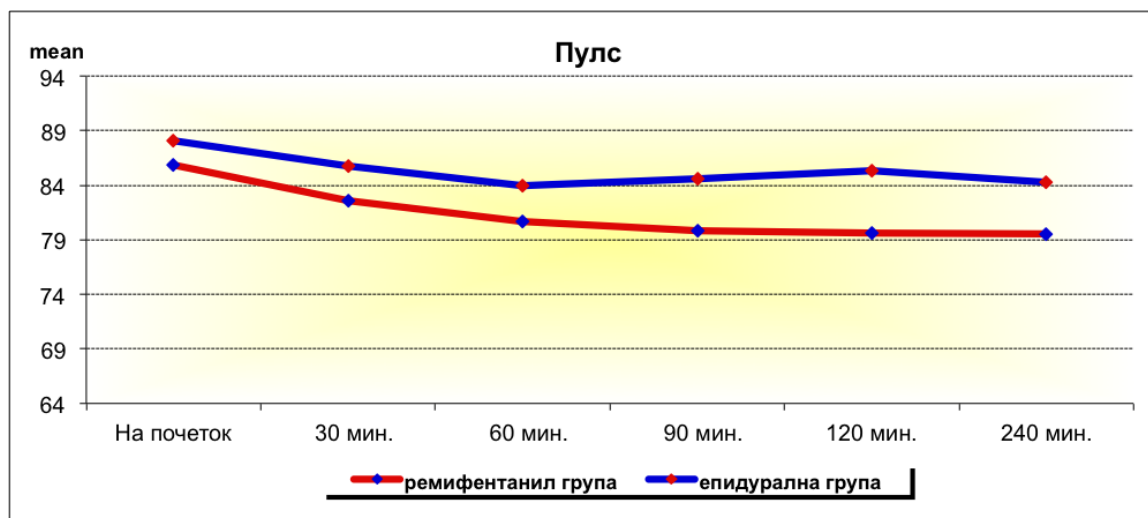
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 19. Линиски дијаграм за срцева фреквенција - група ремифентанил и епидурална група



Во целиот период на следење, просечниот пулс имаше вредност од 80.94 ± 7.8 во групата со ремифентанил, а 85.72 ± 7.0 во групата со епидурална аналгезија. Разликата меѓу двете групи во просечната срцева фреквенција беше статистички сигнификантна ($p=0.00017$), што покажува дека видот на аналгезија значајно влијаеше на срцевата фреквенција. Доста понизок пулс во просек во целиот период на следење, беше измерен кај пациентките кај кои беше давана PCA со ремифентанил во споредба со епидуралната аналгезија. (табела 19, слика 20)

Табела 19. Просечен пулс - група ремифентанил и епидурална група

Варијабла	група 1			група 2			p value
	N	mean \pm SD	min – max	N	Mean \pm SD	min – max	
Пулс	73	80.94 ± 7.8	58-102	71	85.72 ± 7.0	58-112	0.00017**

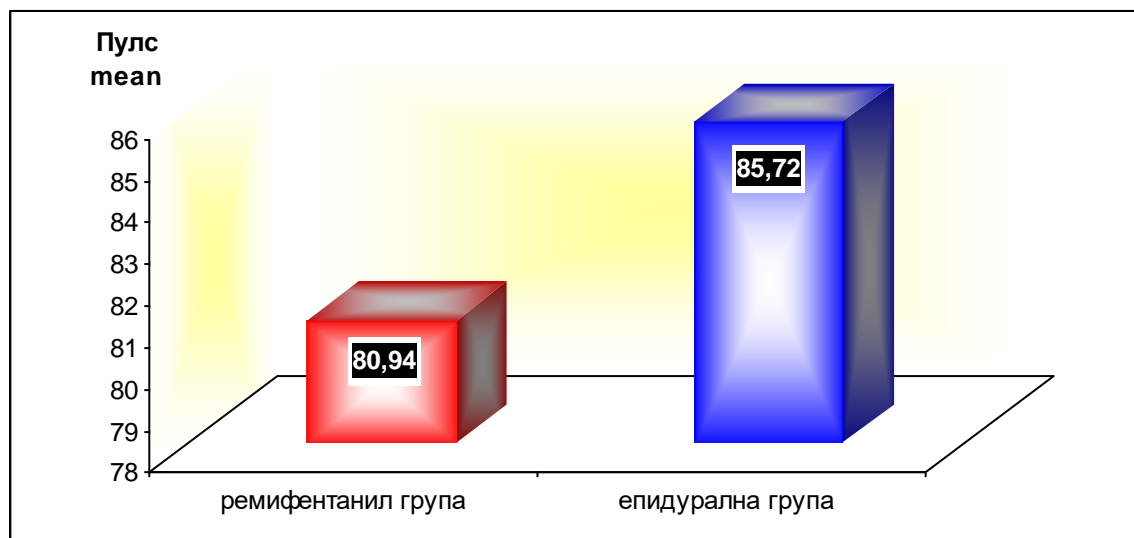
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 20. Графички приказ на просечен пулс - група ремифентанил и епидурална група



Степенот на седација кај пациентките беше оценуван според Ramsey sedation score (RSS), кој содржи 6 скорови. Во групата ремифентанил во нашето истражување се застапени само 4 сора, еквиваленти на буден, анксиозен или мирен (скор 1), лесно седран, кооперабилен и ориентиран (скор 2), одговара на команди (скор 3), и одговара на стимулуси (скор 4), додека во епидуралната група беа застапени само скор 1 и скор 4.

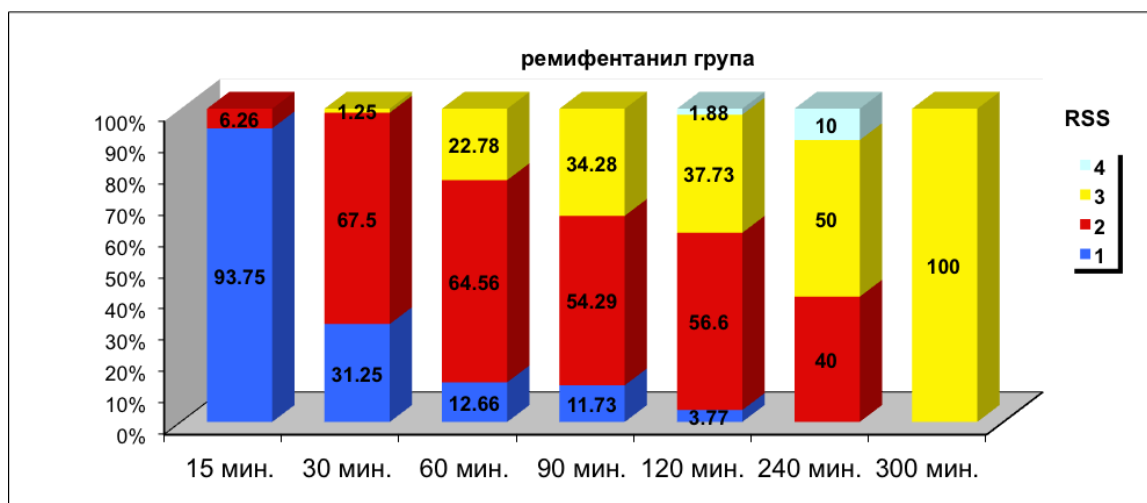
Во табела 20 и слика 21 и 21а прикажана е дистрибуцијата на пациентките од двете групи во однос на RSS, анализиран по 15, 30, 60, 90, 120 и 240 минути по почетокот на обезболувањето.

Во групата со интравенска аналгезија, по 15 минути од почетокот на аналгезијата, мнозинството пациентки имаа скор 1 (93.75%), додека во сите други времиња кај мнозинството пациентки беше регистриран скор 2 (67.5%, 64.56%, 54.29%, 56.6%, 40% консеквентно). Во групата со епидурална аналгезија, во целиот период на следење мнозинството пациентки имаа скор 1 (100%, 100%, 92%, 70%, 50.82%, 66.67%, 50% консеквентно).

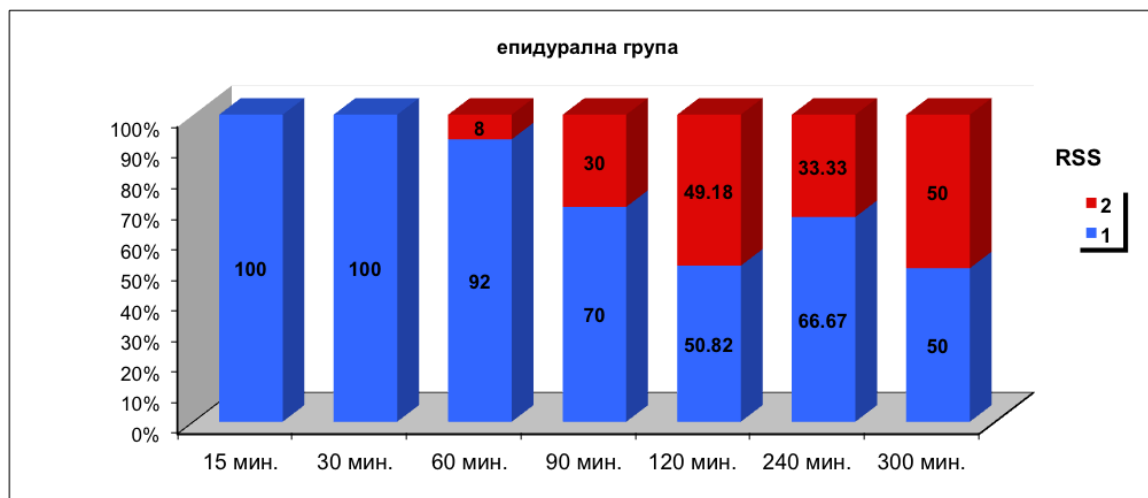
Табела 20. Ramsey sedation score - група ремифентанил и епидурална група

RSS	група 1				група 2			
	1	2	3	4	1	2	3	4
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
15 мин.	75(93.75)	5(6.25)	0	0	75(100)	0	0	0
30 мин.	25(31.25)	54(67.5)	1(1.25)	0	75(100)	0	0	0
60 мин.	10(12.66)	51(64.56)	18(22.78)	0	69(92)	6(8)	0	0
90 мин.	8(11.73)	38(54.29)	24(34.28)	0	49(70)	21(30)	0	0
120 мин.	2(3.77)	30(56.60)	20(37.73)	1(1.88)	31(50.82)	30(49.18)	0	0
240 мин.	0	4(40)	5(50)	1(10)	10(66.67)	5(33.33)	0	0
300 мин.	0	0	2(100)	0	3(50)	3(50)	0	0

Слика 21. Графички приказ на Ramsey sedation score - група ремифентанил



Слика 21а. Графички приказ на Ramsey sedation score - епидурална група



Покачена телесна температура над 37° беше измерена почесто кај пациентките од епидуралната група (p=0.028). Така, телесна температура повисока од 37° во текот на обезболувањето имаа 2 пациентки (2.5%) кои примаа ремифентанил за обезболување, а 9 пациентки (12%) кои беа епидурално обезболувани. (табела 21, слика 22)

Табела 21. Телесна температура - група ремифентанил и епидурална група

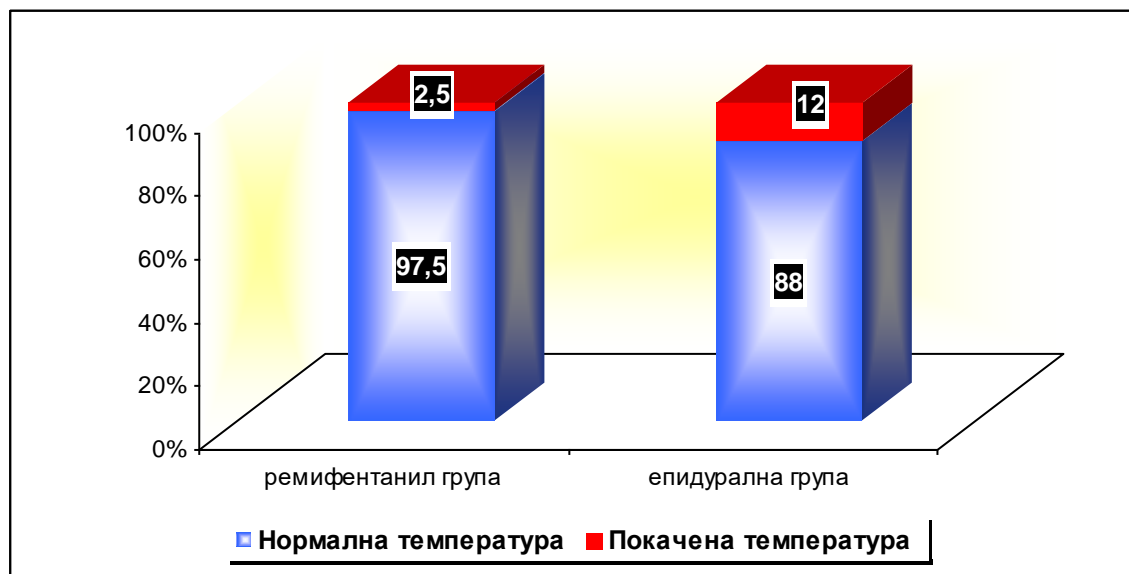
ТТ > 37°	група 1 n (%)	група 2 n (%)	p value
Да	2 (2.5)	9 (12)	0.028*
Не	78 (97.5)	66 (88)	
Вкупно	80	75	

група 1 - ремифентанил група

*sig<0.05

група 2 – епидурална група

Слика 22. Графички приказ на пациентки со покачена телесна температура - група ремифентанил и епидурална група



Просечната телесна температура за целиот период на следење беше 36.5 ± 0.3 во ремифентанил групата и 36.72 ± 0.3 во епидуралната група. (табела 22, слика 23)

Табела 22. Просечна телесна температура - група ремифентанил и епидурална група

варијабла	група 1			група 2			P value
	N	mean \pm SD	min - max	N	mean \pm SD	min - max	
температура	80	36.5 ± 0.5	35.6-37.5	75	36.72 ± 0.7	36.1-38.1	0.025

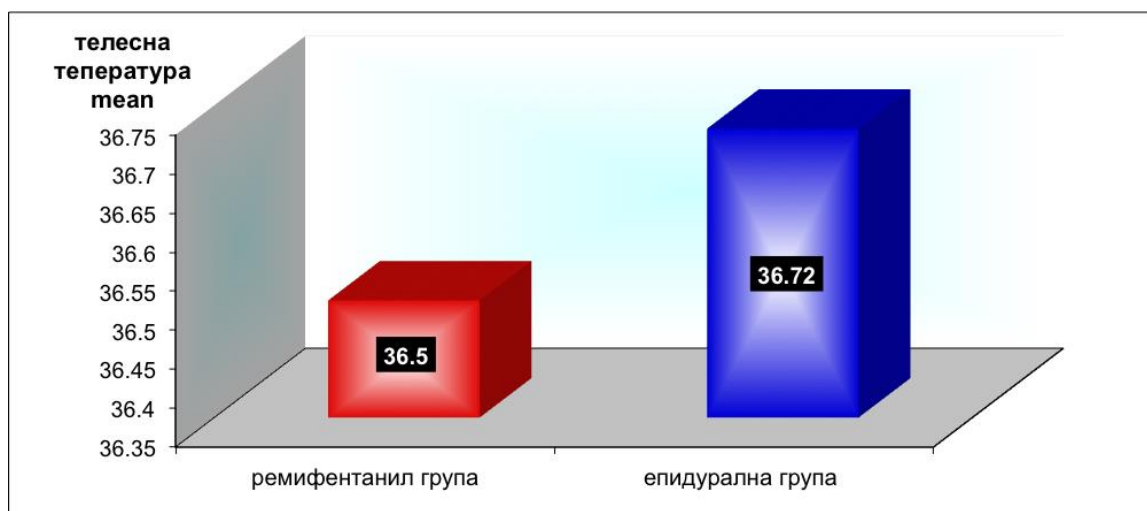
група 1 - ремифентанил група

**sig<0.01

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 23. Графички приказ на просечна телесна температура - група ремифентанил и епидурална група



Кај 80 пациентки од ремифентанил групата и 75 од епидуралната група, беше анализирана појава на одредена симптоматологија како резултат на применетата аналгезија. Како несакани ефекти беа анализирани: гадење, повраќање и чешање. Процентот на пациентки со симптоматологија од дадената аналгезија беше 38.75% во ремифентанил групата и 36% во епидуралната група. Несакани ефекти од дадената аналгезија беа регистрирани нешто почесто кај пациентките со епидурална аналгезија ($p=0.72$).

Во однос на видот на симптомите, резултатите од истражувањето презентираат почеста застапеност на гадење во ремифентанил групата – 23/80(28.75%) vs 14/75(18.67%), повраќање малку почесто имаа пациентките од ремифентанил групата - 3/(3.75%) vs 2/75 (2.67%); на чешање (скор 1) почесто се жалеа пациентките од епидуралната група – 11/75(14.67%) vs 5/80(6.25%). (табела 23, слика 24 и 24а)

Табела 23. Несакани ефекти од аналгезијата - група ремифентанил и епидурална група

	група 1 (80)	група 2 (75)	p value
Без симптоми	49 (61.25%)	48 (64%)	0.72 ns
Со симптоми	31 (38.75%)	27 (36%)	

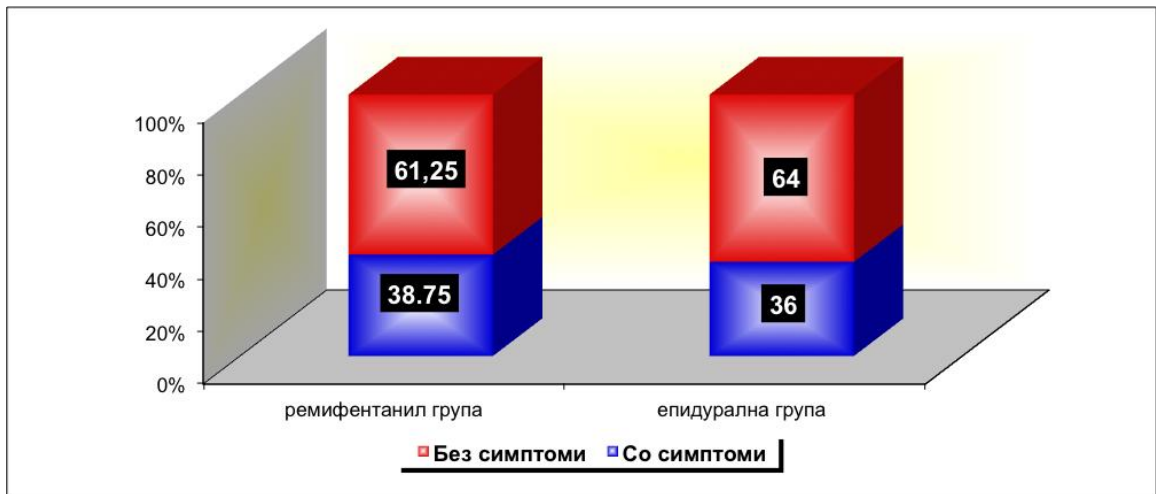
Гадење	23 (28.75%)	14 (18,67%)	0.14 ns
Повраќање	3 (3.75%)	2 (2.67%)	^a 0.86 ns
Чешање	5 (6.25)	11 (14.67)	^a 0.08 ns

група 1 - ремифентанил група

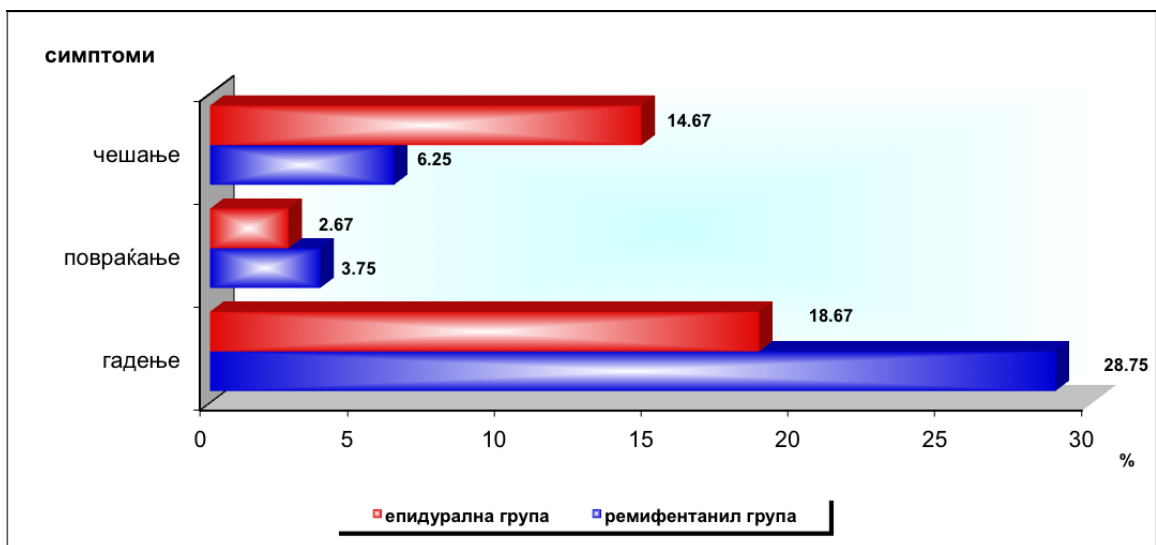
група 2 – епидурална група

p(Chi-square test) ^ap(Fisher exact two-tailed test)

Слика 24. Дистрибуција на испитанички без и со несакани ефекти – група ремифентанил и епидурална група



Слика 24а. Типови на несакани ефекти - група ремифентанил и епидурална група



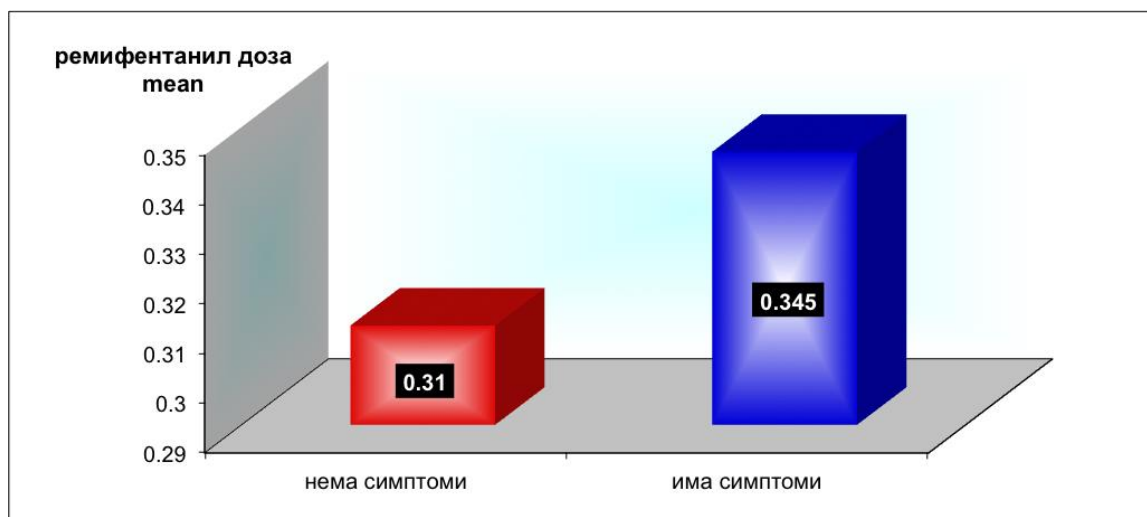
Од друга страна пак во ремифентанил групата резултатите од нашето истражување покажаа дека дозата на ремифентанил несигнификантно се разликуваше меѓу пациентките кои имаа и пациентките кои немаа несакани ефекти ($p=0.0731$). Дозата на ремифентанил која ја примиле за обезболување пациентките кај кои се појавиле несакани ефекти беше нешто повисока во споредба со дозата која ја примиле пациентките без симптоматологија (0.345 ± 0.09 vs 0.31 ± 0.08).

Табела 24. Доза на ремифентанил кај пациенти без и со несакани ефекти

Несакани ефекти	Ремифентанил (доза $\mu\text{g}/\text{kgTT}$)		p value
	mean \pm SD	min – max	
Нема	0.31 ± 0.08	0.1 – 0.6	0.0731
Има	0.345 ± 0.09	0.2 – 1.0	

p(Student t-test)

Слика 25. Просечна доза на ремифентанил кај пациентки без и со несакани симптоми



Неправилности во кардиотокографскиот (CTG) запис се јавија кај 25 пациентки; незначително почесто се манифестираа кај пациентките од епидуралната група – 13/75(17.33%) vs 12/80 (15%),

Табела 25. Неправилности во СТГ записот - група ремифентанил и епидурална група

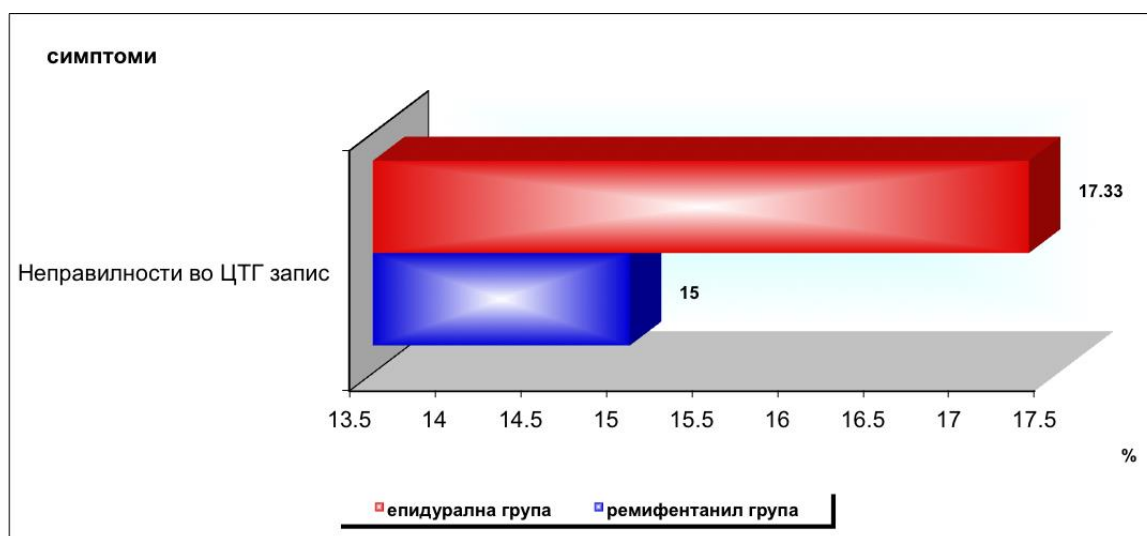
	група 1 (80)	Група 2 (75)	
Неправилности во СТГ записот (вкупно)	12 (15%)	13 (17.33%)	0.69 ns
Намалување на варијабилноста и рани децелерации	8	8	
Длабоки варијабилни децелерации	1	1	
Касни децелерации	1	2	
Брадикардија	2	2	

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

p(Chi-square test)

Слика 26. Графички приказ на неправилности во СТГ записот - група ремифентанил и епидурална група



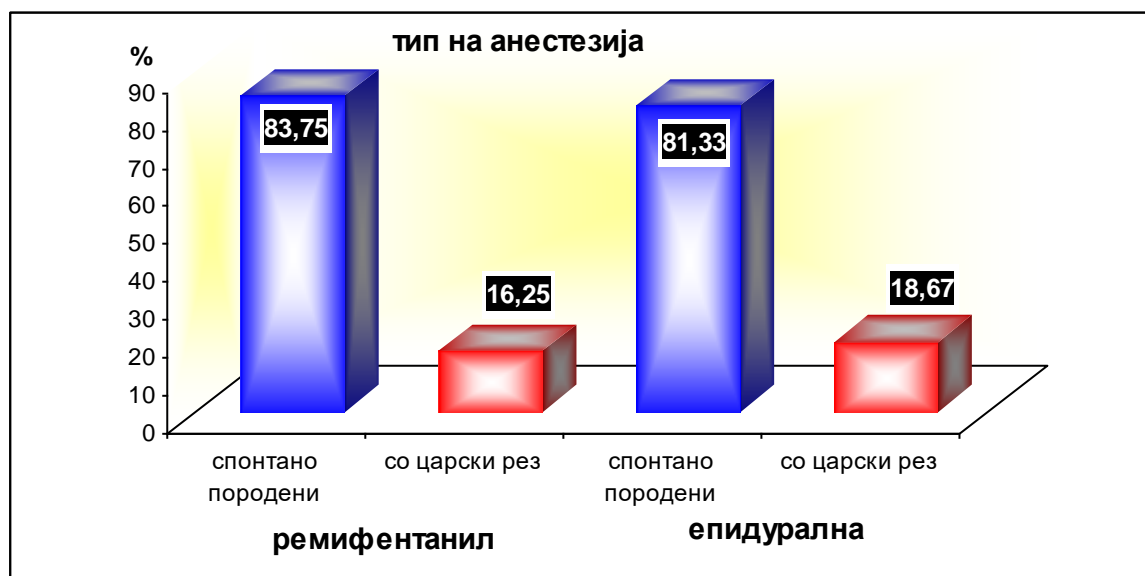
Кај мнозинството трудници од двете групи породувањето беше спонтано (83.75%, 81.33% консеквентно). (табела 26, слика 27)

2 пациентки од спонтано породените, по една во секоја група, се породиле со инструментално завршување на раѓањето, со поставување на вакуум екстрактор.

Табела 26 . Начин на породување - група ремифентанил и епидурална група

		n(%)
ремифентанил	спонтано породени	67 (83.75)
	со царски рез	13 (16.25)
епидурална	спонтано породени	61 (81.33)
	со царски рез	14 (18.67)

Слика 27. Графички приказ на начин на породување - група ремифентанил и епидурална група



Кај 27 пациентки во двете групи раѓањето се заврши оперативно, со царски рез. Индикациите за царски рез се прикажани во табела 26а.

Табела 26а. Индикации за оперативно завршување на раѓањето - група ремифентанил и епидурална група

Индикации за царски рез	група 1 (13)	група 2 (14)
	n(%)	n(%)
Distotio functionalis	7(53.85%)	8(57.14%)
Fetal distress	3(23.08%)	4(28.57%)
Disproportio fetopelvinea	3(23.08%)	2(15.38%)

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

Во табела 27 и слика 28 прикажана е дистрибуцијата на апгар скорот на бебињата во прва, петта и десетта минута, од мајки спонтано породени.

Во првата минута и во двете групи најчест беше апгар скор 8 (70.15%, 83.61% консеквентно), во петтата минута и во двете групи најчест беше апгар скор 9 (70.15%, 83.61% консеквентно), додека во десеттата минута и во двете групи најчест беше апгар скор 10 (79.10%, 91.8% консеквентно). (табела 27, слика 28)

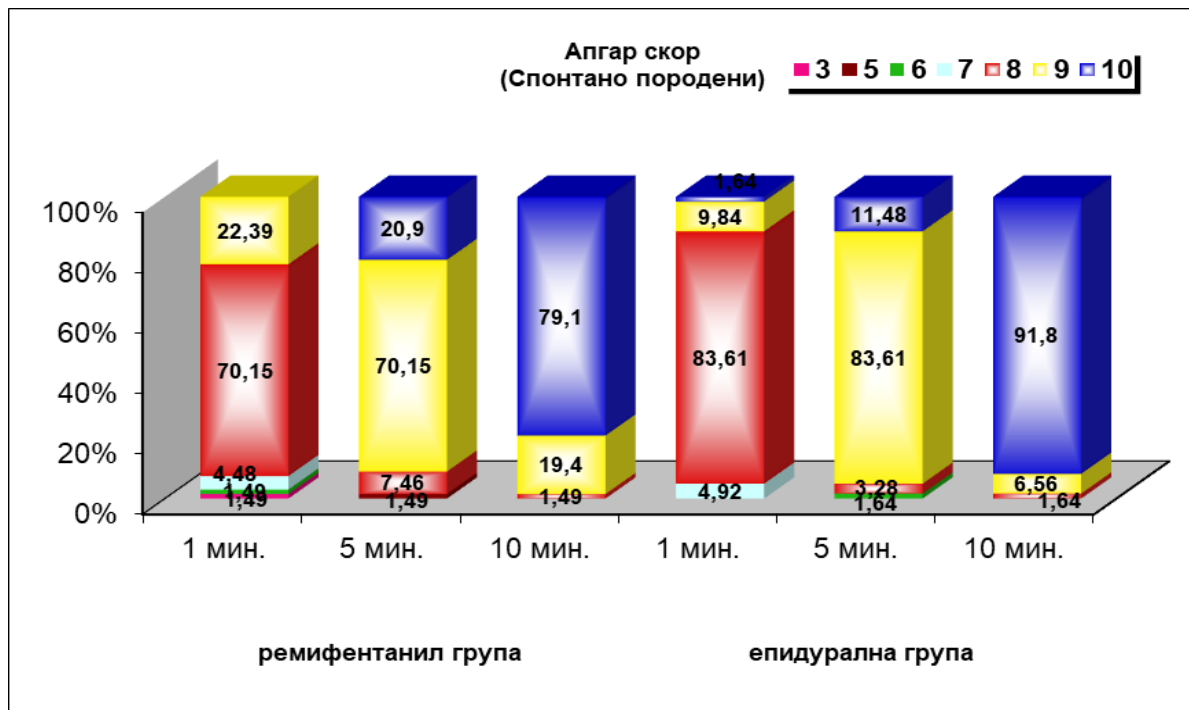
Табела 27. Апгар скор кај спонтано породени - група ремифентанил / епидурална група

Апгар скор	Спонтано породени					
	Група 1 (67)			Група 2 (61)		
	n (%)			n(%)		
	1 мин.	5 мин.	10 мин.	1 мин.	5 мин.	10 мин.
3	1(1.49)	0	0	0	0	0
5	0	1(1.49)	0	0	0	0
6	1(1.49)	0	0	0	1(1.64)	0
7	3(4.48)	0	0	3(4.92)	0	0
8	47(70.15)	5(7.46)	1(1.49)	51(83.61)	2(3.28)	1(1.64)
9	15(22.39)	47(70.15)	13(19.40)	6(9.84)	51(83.61)	4(6.56)
10	0	14(20.9)	53(79.10)	1(1.64)	7(11.48)	56(91.8)

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

Слика 28. Графички приказ на апгар скор кај спонтано породени - група ремифентанил / епидурална група



Во табела 28 и слика 29 прикажана е дистрибуцијата на апгар скорот на бебињата во прва, петта и десетта минута, од мајки породени со царски рез.

Во првата минута и во двете групи најчест беше апгар скор 8 (69.23%, 76.92% консеквентно), во петтата минута и во двете групи најчест беше апгар скор 9 (69.23%, 76.92% консеквентно), додека во десеттата минута и во двете групи најчест беше апгар скор 10 (76.92%, 69.23% консеквентно).

Табела 28. Апгар скор кај породени со царски рез – група ремифентанил / епидурална група

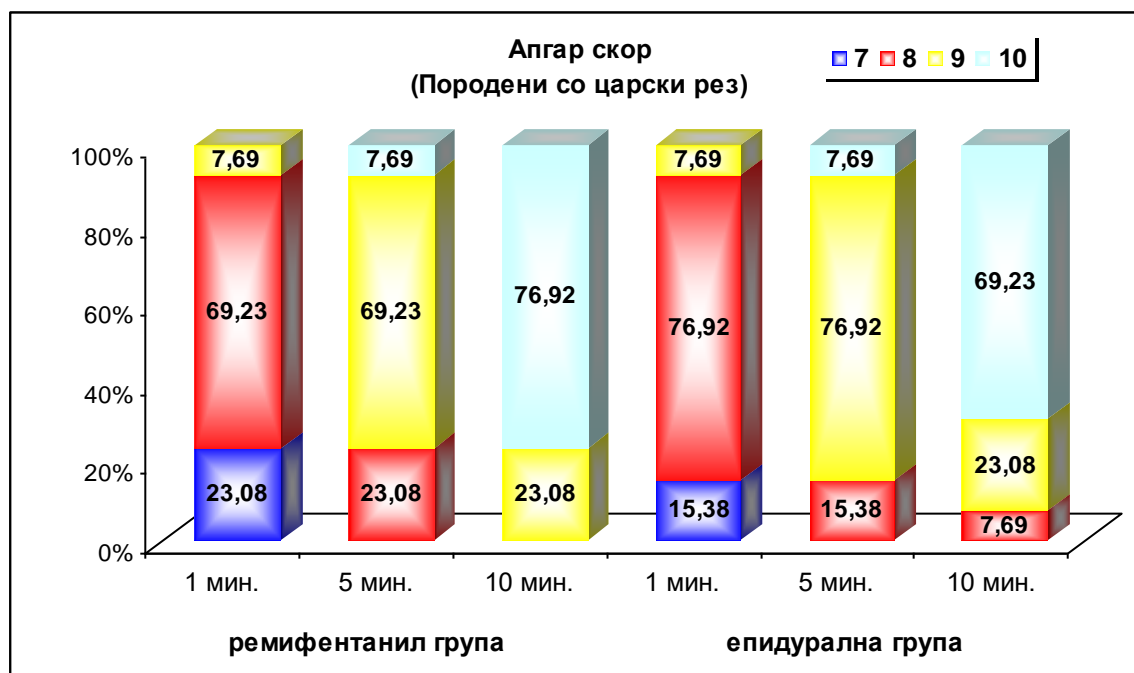
Апгар скор	Породени со царски рез					
	Група 1 (13) n(%)			Група 2 (14) n(%)		
	1 мин.	5 мин.	10 мин.	1 мин.	5 мин.	10 мин.
3	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	3 (23.08)	0	0	2 (15.38)	0	0
8	9 (69.23)	3 (23.08)	0	10 (76.92)	2 (15.38)	1 (7.69)
9	1 (7.69)	9 (69.23)	3 (23.08)	1 (7.69)	10 (76.92)	3 (23.08)
10	0	1 (7.69)	10 (76.92)	0	1 (7.69)	9 (69.23)

група 1 - ремифентанил група

*p<0.05

група 2 – епидурална група

Слика 29. Графички приказ на апгар скор кај породени со царски рез - ремифентанил група / епидурална група



Просечниот апгар скор во првата минута беше 8.07 ± 0.8 во ремифентанил групата спонтано породени, а 8.08 ± 0.5 во епидуралната група спонтано породени; во петтата минута беше 9.07 ± 0.7 во ремифентанил групата спонтано породени, а 9.06 ± 0.4 во епидуралната група спонтано породени; во десеттата минута беше 9.8 ± 0.4 во ремифентанил групата спонтано породени, 9.9 ± 0.3 во епидуралната група спонтано породени.

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во апгар скоровите меѓу бебињата од мајките спонтано породени, а обезболувани интравенски и епидурално ($p > 0.05$). Начинот на обезболување немаше сигнификантно влијание на апгар скорот на бебињата од мајки спонтано породени. (табела 27, слика 28)

Табела 29. Просечен апгар скор кај спонтано породени - група ремифентанил / епидурална група

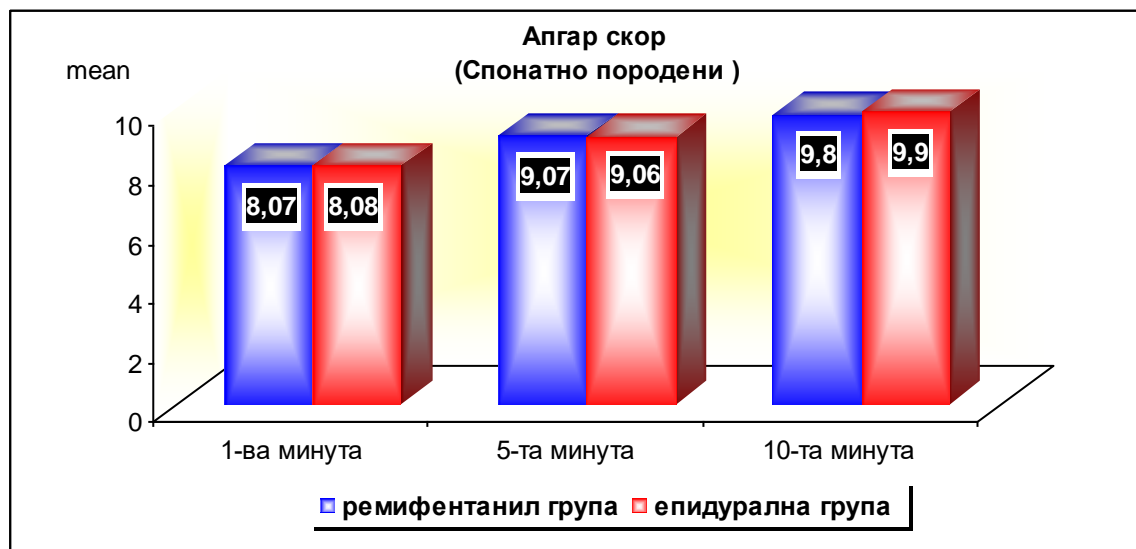
Апгар скор	Спонтано породени						p value
	Група 1			Група 2			
	N	mean \pm SD	min – max	N	mean \pm SD	min – max	
1-ва минута	67	8.07 ± 0.8	3 – 9	61	8.08 ± 0.5	7 – 9	0.95 ns
5-та минута	67	9.07 ± 0.7	5 – 10	61	9.06 ± 0.4	6 – 10	0.93 ns
10-та минута	67	9.8 ± 0.4	8 – 10	61	9.9 ± 0.3	8 – 10	0.16 ns

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 30. Графички приказ на просечен апгар скор кај спонтано породени - група ремифентанил / епидурална група



Просечниот апгар скор во првата минута беше 7.85 ± 0.5 во ремифентанил групата породени со царски рез, а 7.92 ± 0.5 во епидуралната група породени со царски рез; во петтата минута беше 8.85 ± 0.6 во ремифентанил групата породени со царски рез, а 8.92 ± 0.5 во епидуралната група породени со царски рез; во десеттата минута беше 9.77 ± 0.4 во ремифентанил групата породени со царски рез, 9.61 ± 0.6 во епидуралната група породени со царски рез.

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во апгар скоровите меѓу бебињата од мајките породени со царски рез, а обезболувани интравенски и епидурално ($p > 0.05$). Начинот на обезболување немаше сигнификантно влијание на апгар скорот на бебињата од мајки породени со царски рез.

(табела 30, слика 31)

Табела 30. Просечен апгар скор кај породени со царски рез

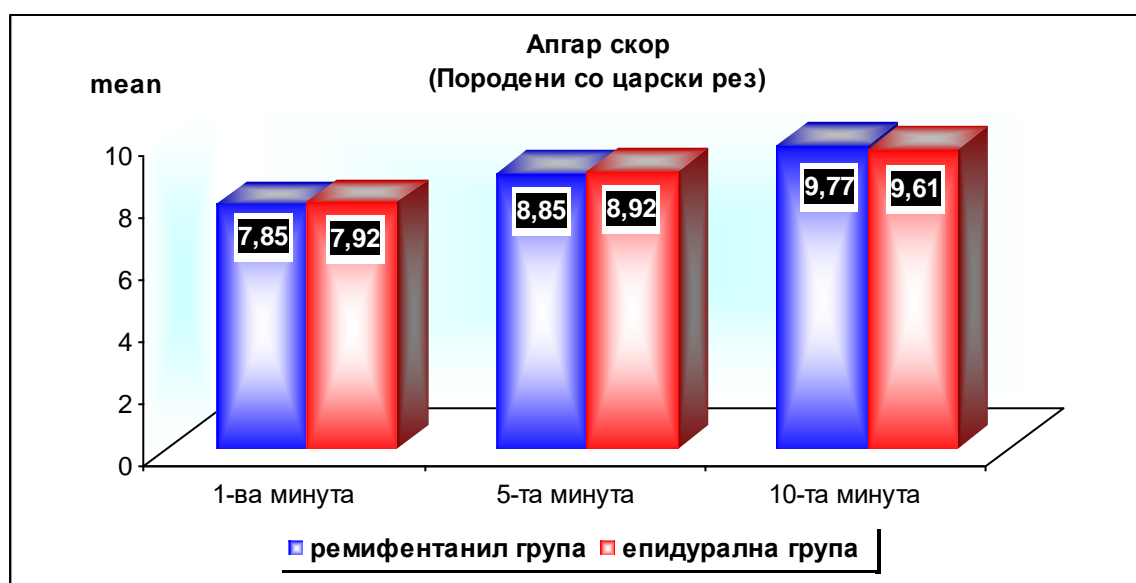
Апгар скор	Породени со царски рез						p value
	Група 1			Група 2			
	N	mean ± SD	min - max	N	mean ± SD	min - max	
1-ва минута	13	7.85 ± 0.5	7 – 9	14	7.92 ± 0.5	7 – 9	0.71 ns
5-та минута	13	8.85 ± 0.6	8 – 10	14	8.92 ± 0.5	8 – 10	0.71 ns
10-та минута	13	9.77 ± 0.4	8 – 10	14	9.61 ± 0.6	8 - 10	0.49 ns

група 1 - ремифентанил група

група 2 – епидурална група

p(Student t-test)

Слика 31 . Графички приказ на просечен апгар скор кај породени со царски рез - група ремифентанил / епидурална група



По породувањето за секое новородено спонтано породено се земаше ацидобазен статус од папчето (umbilicus), односно од умбиликалната артерија (UA). Кај новородените спонтано породени, видот на аналгезијата немаше сигнификантно влијание на pH, pCO₂, pO₂ и бикарбонатите, додека имаше сигнификантно влијание на вредноста на базниот екцес (p=0.00017). (табела 31, слика 32, 32а, 32б, 32в, 32г и 32д)

Табела 31. Ацидобазен статус на новородените - спонтано породени

Ацидобазен статус (UA)	група 1			група 2			p value
	N	mean ± SD	min – max	N	mean ± SD	min – max	
Ph	67	7.28±0.15	7.03-7.32	61	7.27±0.09	6.98-7.38	0.75 ns
pCO ₂ (mmHg)	67	52.38±11.2	26.4-79	61	52.35±12.4	32.8-87.5	0.99 ns
pO ₂ (mmHg)	67	18.61±5.77	10.5-34.4	61	17.65±4.2	10.3-26.3	0.46 ns
HCO ₃ act (mmol/l)	67	22.33±2.13	16.5-26.9	61	22.14±2.48	14.9-27.0	0.64 ns
HCO ₃ std (mmol/l)	67	19.07±1.97	15.1-22.9	61	19.12±2.02	16.5-24.2	0.94 ns
BE (mmol/l)	67	-5.28±2.85	-12.2- -1.0	61	-3.74±2.58	-11.4 - -0.9	^a 0.0017

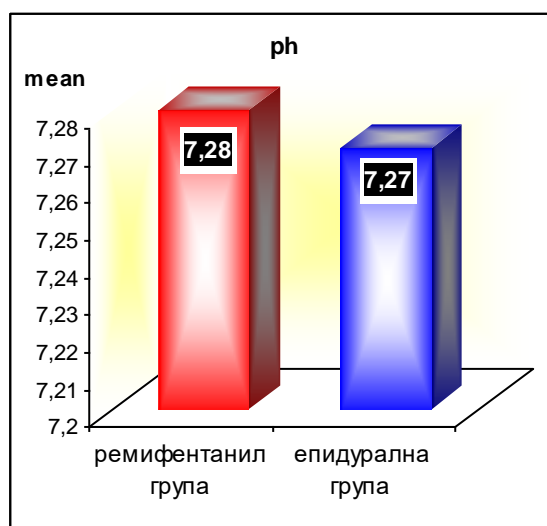
група 1 - ремифентанил група спонтано породени

**p<0.01

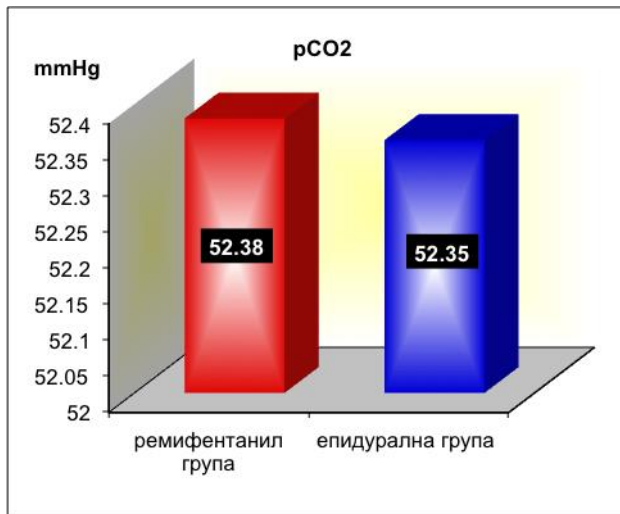
група 2 – епидурална група спонтано породени

p(Student t-test) ^ap(Mann-Whitney test)

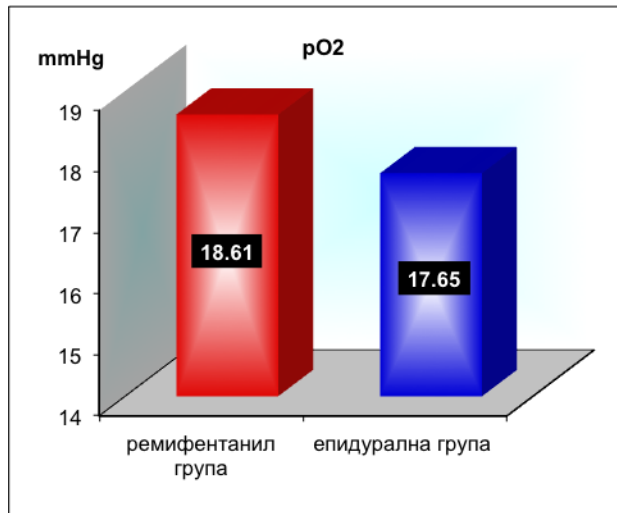
Слика 32. pH - ремифентанил и епидурална група



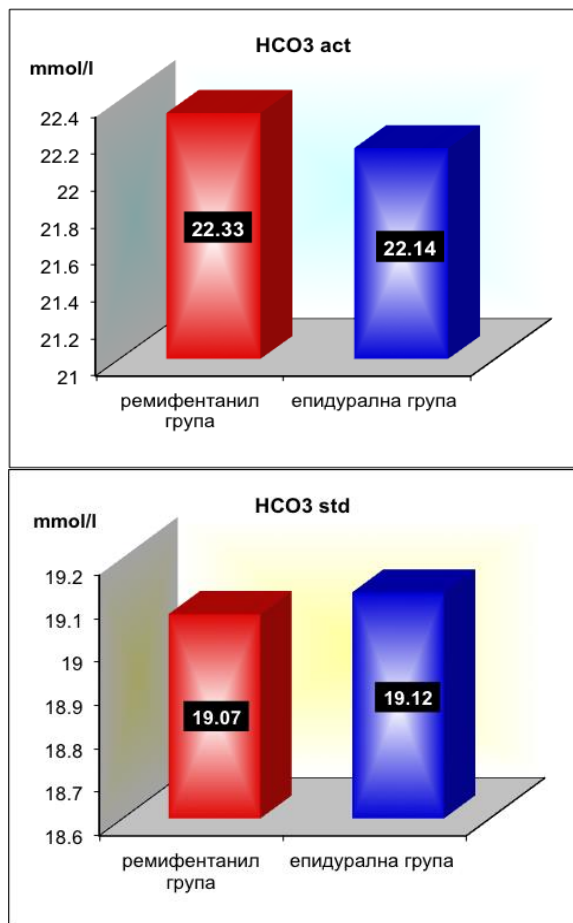
Слика 32а. $p\text{CO}_2$ mmHg – ремифентанил и епидурална група



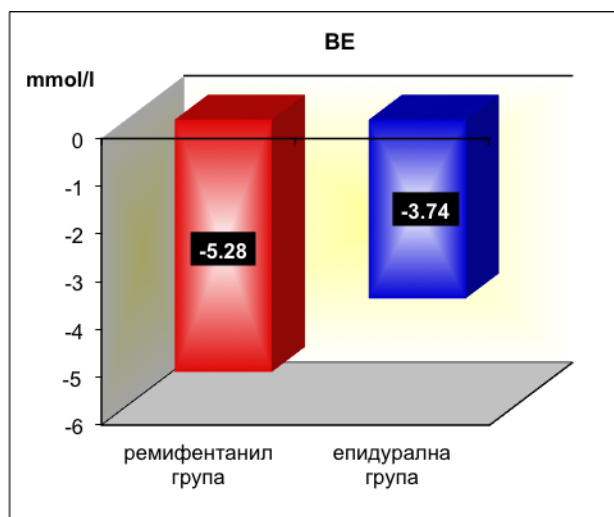
Слика 32б. $p\text{O}_2$ mmHg – ремифентанил и епидурална група



Слика 32в и 32г. HCO₃ (act и std) ремифентанил и епидурална група



Слика 32д. BE – ремифентанил и епидурална група

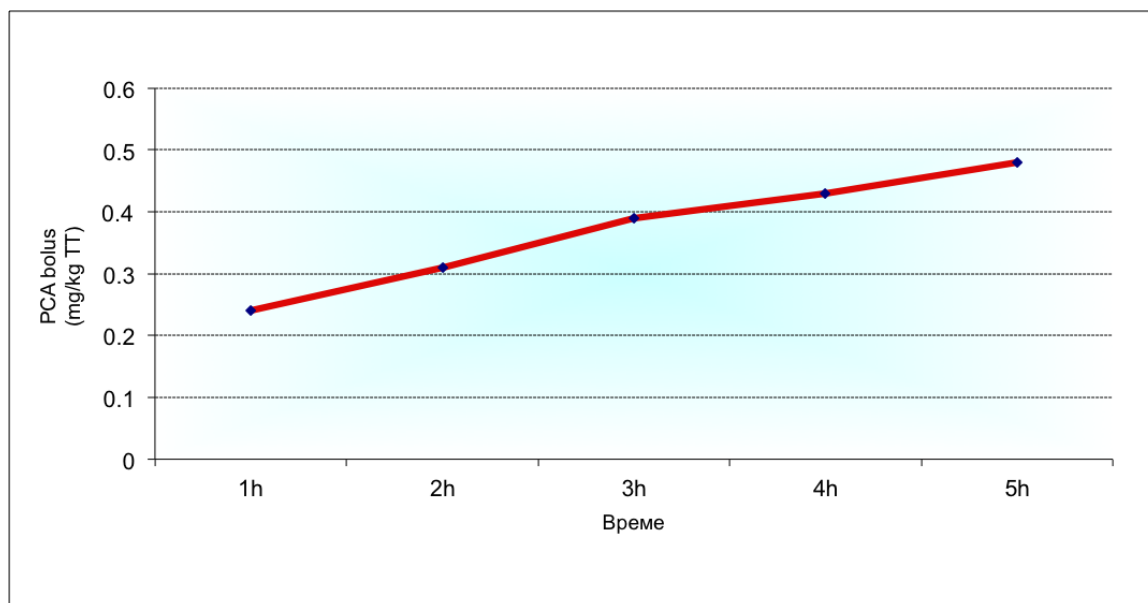


Просечната целосна потрошувачка на ремифентанил во текот на пациент контролирана аналгезија со ремифентанил беше 1950 μ g (450 – 6400 μ g) во текот на среден период од 165 минути.

Дозирањето секогаш се започнуваше со болус од 0.1 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$ и постепено се зголемуваше сè до максимални дози од 1 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$. Просечен ефективен болус во текот на целото обезболување беше 0.33 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$ (0.1-1 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$). Во текот на првиот час среден ефективен болус беше 0.24 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$ за да се зголемува постепено. Во текот на вториот час беше 0.31 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$, во текот на третиот 0.39 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$, во текот на четвртиот 0.43 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$ и во текот на петтиот час просечен ефективен болус изнесуваше 0.48 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$. (слика 34)

Средна доза на крајот на првото родилно време или средна доза на последниот болус изнесуваше 0.46 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$ (0.1-1 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$).

Слика 33. Графички приказ на просечен ефективен болус со PCA со ремифентанил



6. ДИСКУСИЈА

6.1 ЕФИКАСНОСТ НА ОБЕЗБОЛУВАЊЕТО

Прва од целите на нашето истражување беше да ја процениме ефикасноста на ремифентанилот во споредба со епидуралната аналгезија која е веќе докажана како најсоодветен метод за аналгезија при породување и претставува златен стандард во акушерската анестезија. Пред почетокот на обезболувањето VAS скоровите за болка беа скоро идентични и во ремифентанил и во епидуралната група, за веднаш по почетокот на аналгезијата да почнат да се намалуваат во двете групи. Иако имаше значајна редукција во скоровите за болка во ремифентанил групата, во текот на целото време на обезболувањето VAS скоровите за болка беа за цело време сигнификантно повисоки во ремифентанил групата компарирано со епидуралната група. Иако сигнификантна, разликата меѓу скоровите за болка меѓу двете групи е најмала на почетокот на обезболувањето (на 15 и 30 минути) затоа што PCA со ремифентанил делува веднаш, додека на епидуралната аналгезија ѝ треба време од минимум 30 минути да го достигне својот максимален ефект. Болус дозата на ремифентанилот во студијата варираше од 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ па сè до 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Кај 72 пациентки (90%) болус дозата на ремифентанилот се покачуваше до најмногу 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (почнувајќи од 0.1, по 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 или кај некои 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$), кај некои родилки поради тоа што скоровите за болка се навистина ниски и прифатливи, додека кај други, и тоа беа најголемиот дел поради тоа што самите чувствуваа дека болката е намалена, и тоа е доволно. Имаше пациентки (8 или 10%) кои беа водени само со почетната доза, со 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ремифентанил, додека одреден број на пациентки (21 или 26.3%) беа водени само со 1 покачување од почетната доза, значи со 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ремифентанил и овие пациентки воопшто не сакаа покачување на дозата затоа што болката ја чувствуваат како многу намалена, и тоа е сосема доволно. Кај 3 пациентки достигнавме до максимална болус доза од 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Како што веќе наведовме во воведот, многу фактори влијаат на породилната болка и тоа: возраста на мајката, паритет, тенденција за дисменореја, социокултурен статус итн⁴⁹. Социокултурниот статус мора да го потенцираме во нашето општество. Сè уште има жени кои не сакаат обезболување додека не го прашаат мажот тој да дозволи. Исто така различни пациентки имаат различни очекувања од раѓањето за тоа колку треба да боли⁴⁰, така што имаше 8 пациентки (10%) од ремифентанил групата кои сакаа целосно обезболување, значи воопшто ништо да не ги боли, а тоа со PCA со ремифентанил не можеме да го постигнеме, бидејќи ремифентанилот не ја отстранува целосно болката, само многу ја намалува. Откако пациентките беа рандомизирани во РГ, тоа им беше објаснето. Кај овие 8 пациентки постепено се покачуваше дозата, кај 3 (3.8%) до максималните 1 µg/kg, кај останатите 5 (6.3%) до 0.6 µg/kg, поради појава на поспаност и зашеметеност. Кај 2 од овие пациентки болката се зголемуваше и зголемувањето на дозата на ремифентанилот не беше успешна во намалување на болката. Она што се јавува како можно објаснување е дека болката се зголемува како што раѓањето прогредира, а она што е уште поверојатно е дека се јавува акутна опиоид - индуцирана хипералгезија преку подобрување на одговорот на NMDA (N-methyl-D-aspartic) рецептори. Ова е прво испитано кај стаорци по 36 мин. изложување на ремифентанил¹⁰⁶, додека студии на волонтери укажуваат на слична хипералгезија и кај човекот^{107,108}.

Од друга страна и во епидуралната група имаше пациентки кои бараа дополнителни болус дози поради недоволна аналгезија. 5 пациентки (6.7%) цело време, и покрај дополнителните болус дози, не достигнаа целосно обезболување, односно VAS 0, како што сакаа. Иако генерално епидуралната аналгезија доведува до целосно обезболување, некогаш или епидуралот не работи доволно или не работи воопшто. Во литературата постојат многу студии¹⁰⁹ кои пријавуваат неуспешни епидурални катетери и промени на катетерот. Во големата ретроспективна студија¹¹⁰ од 1998 година авторите пријавиле промена на епидурален катетер кај 12.1 % од 3233 пациентки. Кога ќе се постават уште построги критериуми, се јавува и повисока инциденца. Авторите во

својата студија¹¹¹ од 2000 година пријавиле неуспешност од 19 до 36%, што е многу високо, но блокот го сметале за неуспешен доколку родилката побарала дополнителна доза 25 минути по иницијалната доза. Во оваа студија немаше поставување на нов катетер доколку пациентките не постигнаа целосно обезболување. Тоа и не е пракса на нашата клиника, додаваме болус дози додека е безбедно, но не поставуваме нов катетер. Кај пациентките додававме болус дози, но тие 5 пациентки не достигнаа до VAS 0 и покрај максималните дози.

Многу студии ја компарираат ефикасноста на аналгезијата со ремифентанил и епидуралната аналгезија. Големиот систематски ревиски преглед на Cochrane⁹⁶ од 2017 година ги споредува сите досегашни релевантни трудови од оваа област. 6 студии^{64,65,66,68,80,82} вклучувајќи 235 родилки ни даваат податоци за скоровите за болка 1 час по почетокот на аналгезијата, а 4 студии^{64,65,66,68} за скоровите за болка по 2 часа од почетокот на обезболувањето. Сите податоци покажуваат дека епидуралната аналгезија има посилен ефект во намалување на скоровите за болка во споредба со PCA со ремифентанил.

Новите испитувања одат во правец на подобрување на ефикасноста на болус дозите на ремифентанилот⁵⁴. Поклопувањето на болката со пикот на ремифентанилот може да се подобри со предвидување на контракциите, но сè уште не се знае дали таа техника ќе ја подобри и безбедноста.

За понатамошни доиследување е и комбинација на ремифентанилот со dexmedetomidine (DMET), комбинација¹¹² која може да има синергистички ефект што резултира во пониски аналгетски побарувачки и помалку несакани ефекти.

Она што исто останува за понатамошни испитувања е да се одреди дали и колку генетските варијации во структурата на опиоидните рецептори влијаат на дозирањето и на типот на аналгезијата^{50,51}.

6.2 ЗАДОВОЛСТВО НА ПАЦИЕНТКИТЕ

Втората цел на ова истражување беше да се процени задоволството на родилките и со тоа уште подобро се процени ефикасноста на обезболувањето. Скоровите за задоволство на пациентките во оваа студија беа цело време скоро исти во двете групи, без статистички сигнификантна разлика. Многу студии со години го имаат истражувано токму задоволството на пациентките, многу од нив како прва и главна цел во истражувањето. Во сите студии пациентките се задоволни од аналгезијата со ремифентанил, иако споредена со епидуралната аналгезија резултати се различни. Голем број на студии^{64,65,67,68,80,82,113} не најдоа значајна разлика во задоволството на мајката меѓу PCA со ремифентанил и епидуралната аналгезија. Посебно за одбележување е студијата на Frauenfelder¹¹³ на 290 родилки (166 обезболувани со PCA со ремифентанил и 124 со епидурална аналгезија) која за главна цел ја има токму задоволството на родилките од раѓањето следено во три временски точки по породувањето. Задоволството од породувањето не се разликува меѓу двете групи пациентки во ни една временска точка, и покрај значително повисоките скорови за болка во групата со ремифентанил PCA. Од друга страна 2 големи студии на Freeman⁴⁵ 2015 и Logtenberg¹¹⁴ 2017 ни покажуваат поголемо задоволство во епидуралната група компарирана со PCA со ремифентанил. И големиот систематски ревиски преглед на Cochrane⁹⁶ од 2017 година, кој ги споредува сите досегашни релевантни трудови од оваа област, ни покажува дека родилките со епидурална аналгезија биле малку позадоволни од родилките со PCA со ремифентанил. Но овој ревиски преглед го оценил квалитетот на докази за овој исход како ‘многу низок’.

Во оваа истражување скоровите за задоволство се цело време високи во двете групи, малку повисоки во епидуралната група, но без сигнификантна разлика. Скоровите за задоволство се добиваа на секој час во текот на породувањето и 8-16 часа по породувањето за севкупното задоволство. Кај многу пациентки во двете групи добивавме максимални скорови за задоволство, односно одговорот “многу сум задоволна со обезболувањето”. Она што е навистина интересно е дека максимални скорови со задоволство се добија и кај пациентки кај кои

скоровите за болка беа релативно високи (40mm, 45mm, 50mm). Ова веројатно покажува дека ремифентанилот обезбедува послаба, но високо прифатлива аналгезија за родилките. Постојат повеќе објаснувања за фактот што високите скорови за болка не се рефлектирани во ниски скорови за задоволство. Лесната апликабилност е веројатно една од најважните причини. Додека епидуралниот катетер, колку и да е рутинска метода, сепак е непријатно боцкањето, бара повеќе подготовки и повеќе време. Од друга страна, РСА со ремифентанил се поставува многу побрзо и нема никаква инвазија, освен една интравенска канила. Друга причина е и побрзиот почеток на обезболувањето. Со веќе 2-3 болуса од ремифентанилот или 5 минути се чувствува намалување на болките, а со епидурална аналгезија и треба минимум 20-тина минути. По Volnamen⁷⁶ средно време за ефективна аналгезија е 10 минути за ремифентанил, наспроти 40 за епидуралната група. Трета од причините е веројатно тоа што сите пациентки во групата РСА со ремифентанил добија внимание и помош од анестезиолошката сестра која цело време беше присутна во родилниот бокс, а како што ни укажува Hodnet во својот систематски преглед,⁵⁸ голем фактор во задоволството на родилките, меѓу другото, е и поддршка и помош од болничкиот персонал. Како фактор што може да влијае на задоволството е и чувството на субјективна контрола на процесот на обезболување која пациентките од ремифентанил групата ја добиваат со користењето на уредот за РСА⁶². И последно, но не најмалку важно објаснување може да биде опиоид индуцирана еуфорија⁶⁷. Тоа е всушност феноменот кој се поврзува со опиоидната аналгезија – зголемување на прагот за болка. Веројатно е тоа седативниот, еуфорички и наградувачки ефект на опијатите кои ѝ овозможуваат на трудницата да издржи високи скорови за болка.

Скорот за севкупно задоволство од раѓањето што се доби 8-16 часа по породувањето беше висок и речиси идентичен во двете групи: 9.73 во РСА со ремифентанил групата наспроти 9.75 во епидуралната група. Двете групи пациентки беа многу задоволни со севкупното доживување на раѓањето.

6.3 НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ КАЈ МАЈКАТА

6.3.1 Респираторни ефекти

Десатурацијата е главен несакан ефект при интравенска аналгезија со ремифентанил. Се дефинира како пад на сатурација со кислород (SaO_2) помалку од 95%^{45,67}, иако во некои студии SaO_2 помала од 92%^{66,68} или 94%⁶⁴.

Во споредба со епидуралната аналгезија, интравенската аналгезија со ремифентанил се поврзува со значително помали вредности на кислородна сатурација^{45,64,65,66,68}. Инциденца на мајчината десатурација при аналгезија со ремифентанил под 95% е публикувана во 25-75% на случаи^{34,64,65,66,67}. Најголем број на студии^{34,67,69,71,115} кои го истражуваат ремифентанилот како аналгезија при породување прикажуваат дека респираторната депресија со десатурација која бара кислородна супституција е со кратко траење, без несакани последици, и како што се наведува во една студија,⁶⁶ вентилаторната депресија е само ограничувачка бидејќи чести и болни утерини контракции стимулираат вентилација. Во опсервациската студија на Messmer¹¹⁶ и соработниците од 2016 година на 61 пациентка кои примаат ремифентанил за обезболување авторите ни прикажуваат дека родилките што користат PCA со ремифентанил десатурираат често, во просек еднаш на 50 мин, со средно траење од 16 секунди и дека 70 % од родилките десатурирале барем еднаш во текот на PCA со ремифентанил.

Но иако десатурацијата е многу почеста кај пациентките кои добиваат аналгезија со ремифентанил, во неколку студии опишани се и десатурации кај пациентки со епидурална аналгезија^{45,67,68}. Во студијата на Douma и соработниците⁶⁸ од 2015 година десатурација, и тоа помала од 90%, се појавила кај 48% пациентки кои примале ремифентанил наспроти 15% пациентки кои добивале епидурална аналгезија и дури кај 20% од контролни пациентки кои не добивале аналгезија. Познато е дека епизоди на десатурација се јавуваат во текот на нормално породување.

Намалување на функционален резидуален капацитет заедно со зголемена кислородна побарувачка од фетусот и утерини контракции може да резултира во предиспозиција за десатурација. Некои студии покажале пад на сатурација и под 90% во текот на породувањето^{117,118}, а тоа уште повеќе се влошува со примање на опиоиди^{119,120}.

SaO₂ беше следена континуирано додека траеше обезболувањето и во групата со PCA со ремифентанил и во групата со епидурална аналгезија. Резултатите од оваа истражување презентираат сигнификантно пониска вредност на SaO₂ во групата со PCA со ремифентанил во целиот период на следење. На почетокот на обезболувањето просечната сатурација со кислород беше скоро идентична во двете групи, додека по 15, 30, 60, 120 и 240 минути од почетокот на обезболувањето просечната SaO₂ беше сигнификантно пониска во ремифентанил наспроти епидуралната група. Намалување на сатурацијата помала од 95% беше измерена кај 42 пациентки во ремифентанил групата и само кај 2 пациентки од епидуралната група. Кај тие родилки беше вклучен назален кислород 2 l/min. Кислородот беше даван минимум 10 минути, доколку брзо се опораваше сатурацијата над 97 %, се тргаше на страна. Ако вредностите на сатурацијата од 95-96 % перзистираа понатаму, назалниот кислород се оставаше кај пациентката. Во просек пациентките во ремифентанил групата примаа кислород 70 мин.

Во оваа истражување сите пациентки веднаш го нормализираа SpO₂ со назален кислород 2 l/min, само кај една пациентка во групата на PCA со ремифентанил имаше поголем пад на SpO₂, на 89%. Тоа се случи 15 минути по почетокот на обезболувањето, веднаш по покачување од 0.1 µg/kg на 0.2 µg/kg со примен само 1 болус од поголемата доза. Аналгезијата со ремифентанил беше прекината, и по 5 мин продолжена со 1 чекор пониска доза, со 0.1 µg/kg и таа пациентка беше водена со истата доза без покачување до крајот на породувањето. Ништо сериозно не се случи, немаше потреба од никаква респираторна помош со маска, беше доволно само O₂ маска и вербална стимулација на дишењето.

Она што е задолжително секогаш кога се употребува ремифентанил како аналгезија за породување е достапноста на кислород. Во различни протоколи има различни пристапи за тоа кога да се аплицира кислородот. На пример во едно известување¹²¹ на Gillespie од 2014 год. за работата со ремифентанил во нивната болница, споредено 2009. со 2013., главната разлика меѓу 2 групи од 225 и 221 пациентка е во поголем број на пациентки кои примале кислород во 2013 година (56% наспроти 21% во 2009). Разликата не се должи на зголемен број на респираторни несакани ефекти, туку на промена на протоколот за давање кислород на вредности на $SpO_2 \leq 94\%$, наместо $SpO_2 \leq 90\%$.

Во многу студии, пак, кислородна поддршка се аплицира цело време во текот на аналгезијата со ремифентанил^{64,65,66,67,122}. Супституцијата со кислород обично ги намалува епизодите на десатурација, иако во еден извештај⁷² од 2008 година ремифентанил аналгезијата била прекината кај 5 од 612 пациентки поради хипоксемија рефрактерна на супституција со кислород. Messmer во својата студија¹¹⁶ вели дека супституцијата со кислород ја намалува честотата, но не и должината на десатурацијата. Во секој случај ги поддржува препораките за употреба на кислород кај сите родилки кои употребуваат PCA со ремифентанил, но и почитување на протоколи и тренинг на сестри за PCA со ремифентанил.

Во 2012 и 2013 година во литературата пријавени се изолирани случаи^{76,77,78} на акушерски пациентки и тоа две пациентки^{76,77} со респираторен арест, а една пациентка⁷⁸ со кардиак арест. Она што е за одбележување е дека сите случаи биле при истовремена употреба на повеќе методи за аналгезија⁷⁹. Сè било краткотрајно и завршило добро, но случаите наведуваат на претпазливост, подготвеност во секое време и почитување на посебни препораки и протоколи за акушерски пациентки водени со аналгезија со ремифентанил. Сите препораки и протоколи беа почитувани во студијата.

Последните години во многу студии се дискутира за респираторните несакани ефекти поврзани со ремифентанил аналгезијата.

Студијата⁶⁴ на Stocki и соработниците од 2014 година меѓу првите ги споредува респираторните ефекти од PCA со ремифентанил наспроти пациент контролирана епидурална аналгезија. Авторите на оваа студија анализирајќи ETCO₂ пријавуваат 27 случаи на апнеа (апнеа се дефинира како период без респирации ≥ 20 секунди) кои се јавиле кај 9 жени во текот на PCA со ремифентанил. Она што е интересно кај овие пациентки е тоа што само во 6 случаи на апнеа сатурацијата со кислород паднала под 94%, во сите други случаи SpO₂ била повисока од 94%.

Една друга понова студија на Weiniger и соработниците¹²³ од 2017 година исто го потенцира моментот дека мониторирањето само на SpO₂ може да ги превиди апнеите. Употребувајќи респираторна фреквенција и ETCO₂, изброиле 62 апнеи кај 10 од 19 акушерски пациентки кои примале ремифентанил.

Van De Velde и Carvalho во својот ревиски преглед¹²⁴ од 2016 година ги потенцираат несаканите ефекти од ремифентанилот, а како резултат на тој труд се појави коментар¹²⁵ во Int Journal of Obstetric Anesthesia. Авторите на коментарот наведуваат свое искуство од 2000 ПКА со ремифентанил и истовремено 3000 епидурални аналгезии во последните 5 години. Од компликации: кај пациентките со ремифентанил аналгезија имале само една хипоксична епизода со пад на сатурација на 82%; додека кај пациентките со епидурална аналгезија имале 56 жени со постдурални главоболки, половина од нив рехоспитализирани за повторувачки blood patch.

Новите студии можат да ни генерираат страв и отпор спрема аналгезијата со ремифентанил, но доколку се придржуваме до препораките и протоколите, не треба да се плашиме. Или, како се наведува во еден едиторијал,¹²⁶ “ништо што работиме во анестезијата не е безбедно; ризикот е секојдневен придружник на нашата работа, и секогаш треба да се размислува за него и покрај некои претпоставени бенефиции”.

Дали постои поврзаност помеѓу дозата на ремифентанилот и појава на десатурација, многу често се анализира во различни студии. Во ова истражување во ремифентанил групата ја анализиравме поврзаноста на дозата на ремифентанил со сатурацијата со кислород и

добивме дека овие два параметри меѓу себе корелираат негативно, односно индиректно, што значи дека со зголемување на дозата на ремифентанил сатурацијата со кислород се намалува. Но статистички оваа корелација не беше значајна. Во своите студии Stocki⁶⁴ и Messmer¹¹⁶ заклучиле дека кај родилки со зголемување на болус дозите на ремифентанил не се зголемува ризикот за десатурација. Меѓутоа ризикот за десатурација може да се зголеми со употреба на повисоки дози на ремифентанил и тоа над 0.75 µg/kg, некаде дури над 1.05 µg/kg^{47,66}. Десатурација може да се појави и при мали дози на ремифентанил, дури и при дози од 0.2 µg/kg,⁶⁷ веројатно поради индивидуални варијации во опиоидна осетливост^{66,128}. Во ова истражување имавме една сериозна десатурација, пад на SpO₂ на 89% и тоа на релативно ниска доза од 0.2 µg/kg. Ова ни покажува дека е невозможно да се одреди ефективна и безбедна доза⁶⁷, така што секогаш е најдобро да се почне со ниска доза 0.1 µg/kg или 0.15 µg/kg, па потоа постепено да се титрира и да се покачува според индивидуалните потреби⁴⁷. Стремејќи се кон една посигурна PCA со ремифентанил, Leong и соработниците¹²⁷ дизајнирале интерактивен feedback систем за континуирано мониторирање на несакани ефекти, за поголема безбедност и подобро титрирање на дозите. Тоа е всушност систем поврзан со оксиметрија кој континуирано мери сатурација и пулс и ја намалува дозата на ремифентанилот ако е потребно. Авторите¹²⁹ работат на усовршување на системот за да може да реагира и на намалувањето на респираторна фреквенција, или да се поврзе со капнограф или кардиотокограф.

Респираторната депресија се дефинира како намален број на респирации, помалку од 8-9 респирации во минута^{45,64,71} и е чест несакан ефект од ремифентанил аналгезијата. Во поновите студии¹²³ се обрнува посебно внимание на респираторната фреквенција како ран предупредувачки знак за апнеа, заедно со капнографија во моменти кога мониторирањето на SpO₂ може да ги превиди апнеите. Во нашето истражување кое го забележуваше бројот на респирации на 15 мин. беше регистриран сигнификантно помал број на респирации во ремифентанил групата споредено со епидуралната група, и тоа во сите

временски точки во текот на породувањето, што корелира со студии кои тоа го испитувале⁶⁴. Респираторна депресија со пад на респираторна фреквенција помалку од 9 се појави само кај една пациентка во ремифентанил групата, а 2 пациентки од истата група имаа 9 респирации во минута. Во епидуралната група немаше ниту една пациентка со респираторна фреквенција помала од 9; најмал број на респирации измерен во оваа група беше 11. Респираторната депресија со пад на респираторна фреквенција на 7 се појави во групата со PCA со ремифентанил, кај истата пациентка што веќе ја спомнавме со пад на SpO₂ на 89% на 15 минути по почетокот на обезболувањето, веднаш по покачување од 0.1 µg/kg на 0.2 µg/kg. Аналгезијата со ремифентанил беше прекината и по 5 мин продолжена со еден чекор пониска доза. Во литературата постојат неколку студии^{45,64,66} кои ги споредуваат PCA со ремифентанил и епидуралната аналгезија во смисла на респираторна депресија, некои студии⁶⁶ не евидентирале ни една пациентка со респираторна депресија во двете групи, некои⁴⁵ детектирале неколку пациентки во ремифентанил групата, додека Stocki и соработниците⁶⁴ детектирале апнеи кај 9 жени во ремифентанил групата. Големiot систематски преглед на Cochrane⁹⁶ од 2017 година кој ги споредува сите достапни трудови во поглед на респираторната депресија, не нашол разлика меѓу ремифентанил и епидуралната аналгезија, со градиран 'низок' квалитет на докази.

6.3.2 Седација

Седацијата во текот на ова истражување во групата на PCA со ремифентанил беше очигледна. Сите родилки во ремифентанил групата почувствуваа во одреден момент извесен степен на зашеметеност и поспаност (100%), што е во согласност со многу студии^{42,47,66,80} кои ја испитувале седацијата при аналгезија со ремифентанил, додека во епидуралната група 35 родилки почувствуваа извесен степен на седација. Скоровите за седација според Ramsey sedation score (RSS) беа

значително повисоки во групата со PCA со ремифентанил во однос на епидуралната група, што повторно корелира со резултатите од другите студии^{64,65,66,68}. Во текот на целото истражување пациентките во групата со PCA со ремифентанил останаа контактибилни, иако 2 пациентки беа субјективно оценети со RSS 4 во еден момент по долготрајна примена на ремифентанил. И двете пациентки во тој момент примаа високи дози на ремифентанил (едната 0,8 µg/kg, втората 1,0 µg/kgТТ). Аналгезијата беше прекината за кратко и продолжена со еден чекор пониски дози. При долготрајно примање на ремифентанил и примање на високи дози, треба да се внимава и да се проценува редовно седацијата.

6.3.3 Хипотензија

Неинвазивен крвен притисок беше следен и регистриран на 15 мин во текот на целото ова истражување. Систолниот и дијастолниот крвен притисок беа за цело време пониски во епидуралната група во споредба со групата со PCA со ремифентанил во сите временски точки освен на почетокот на аналгезијата и по 240 минути од почетокот на обезболувањето. Просечниот дијастолен притисок беше и сигнификантно понизок во епидуралната група. Најголема и сигнификантна разлика на систолниот и дијастолниот притисок во двете групи имаше на 30 и 60 минути по започнување на аналгезијата, веројатно поради падот на крвниот притисок после давање на иницијалната или првата болус доза на епидуралниот катетер. Меѓутоа иако имаше понизок крвен притисок во епидуралната група, тоа беше пад на притисокот од 10-15% и тоа кај 18 пациентки во епидуралната група, додека само кај една пациентка во истата група имаше хипотензија со пад на притисокот >20%. Во ремифентанил групата, кај 8 пациентки имаше пад на притисокот од 10-15%. Родилките кои имаа мал пад на притисокот (10-15%) беа третирани со интравенски кристалоиди, додека пациентката со хипотензија доби phenylephrine од 0.05 mg во еден наврат, што беше доволно.

Повеќе студии прикажуваат дека ремифентанилот во дозите што се користат за породување е хемодинамски инертен^{34,42,46,47,69,99}, но

спореден со епидуралната аналгезија^{45,65,80,82,96} го намалува ризикот за хипотензија.

6.3.4 Брадикардија

Срцевата фреквенција беше следена континуирано цело време во текот на обезболувањето во двете групи пациентки. Во целиот период на следење понизок пулс беше измерен кај пациентките кај кои беше давана PCA со ремифентанил во споредба со епидуралната аналгезија и таа разлика беше статистички сигнификантна. Кај двете групи пациентки по почетокот на обезболувањето се јави намалување во срцевата фреквенција, но тоа намалување беше поголемо во групата со PCA со ремифентанил. Намалувањето во срцевата фреквенција се движеше од 5 до 15% во ремифентанил групата, а само до 5% во епидуралната група. Не се јави значителен пад на пулсот или брадикардија ниту во двете групи пациентки.

Според сите досегашни студии^{34,42,46,47,69,99,115} аналгезијата со ремифентанилот е хемодинамски стабилна аналгезија. Во студиите каде што срцевата фреквенција е испитувана немало значајни варијации. Volikas и соработниците,⁶³ на пример, опишале 5 случаи на пад на срцева фреквенција > 15% по првиот час, но немало потреба од интервенција. Во повеќе студии^{65,80,96} е споредуван и срцевиот ритам помеѓу ремифентанил и епидуралната аналгезија, но брадикардија асоцирана со кој било тип на аналгезија не е пронајдена. Иако немаме многу случаи на хемодинамска нестабилност, во литературата е опишан случај⁷⁸ на пациентка со кардиак арест во текот на аналгезија со ремифентанил. Континуирано мерење на срцева фреквенција е задолжително при аналгезија на ремифентанил без оглед дали се работи со PCA или со континуирана апликација. Затоа и Leong и соработниците¹²⁷ во својот интерактивен feedback систем од 2017 година за континуирано мониторирање на несакани ефекти, покрај континуирано мерење на сатурација, мерат и пулс и ја намалуваат дозата доколку падне пулсот под 60 удари во минута.

6.3.5 Гадење и повраќање

Во сегашното истражување инциденцата на гадење беше значително поголема во ремифентанил групата споредена со епидуралната, додека повраќање беше скоро исто во двете групи и значително помалку од инциденцата на гадење. Сите пациентки со гадење беа со лесна форма која не бараше терапија. Повеќе студии кои ги споредуваат аналгезијата со ремифентанил и епидуралната аналгезија за спонтано породување испитувале гадење и повраќање како несакан ефект во текот на аналгезијата и во повеќето студии^{44,45,65,66,68} опишан е повисок ризик за гадење и повраќање во групите со ремифентанил аналгезија, иако има и студии⁸² кои опишуваат помал ризик во РГ. Меѓутоа, како што веќе спомнавме во воведот, гадење и повраќање се појавуваат во текот на раѓањето дури и кога не постои никаква аналгезија и тешко е да се одреди инциденцата директно асоцирана со опиоиди. Фактот дека во оваа студија гадењето е сигнификантно поголемо во ремифентанил групата веројатно е и резултат на значително поголемите скорови за болка во оваа група, што го поддржува мислењето дека болката има барем делумна улога во механизмите на гадењето поврзано со породувањето⁸⁵.

Сите пациентки со повраќање добија metoclopramide 10 mg, а само една пациентка во РГ заради повторувачко повраќање доби и ondansetron 4 mg. Во секој случај, во оваа студија во текот на раѓањето на родилките во двете групи не им дозволувавме да јадат, можеа само да пијат вода, иако авторите во својата студија⁸³ од 2009 година тврдат дека јадењето не го зголемува повраќањето во текот на породувањето. Но мора да се има на ум дека еден од ексклузионите критериуми во нивната студија бил токму опиоидната аналгезија.

6.3.6 Чешање

Чешањето во тековното истражување беше значително почесто во епидуралната група, но сите форми беа оценети како лесни (скор 1) и кај ниедна родилка немаше потреба од терапија. На чешањето посебно се

обрнува внимание при аналгезија со ремифентанил откако Olufolabi и соработниците¹³⁰ меѓу почетоците на користење на ремифентанилот за аналгезија во акушерството пријавиле чешање кај сите 4 од 4 пациентки, од кои кај едната пациентка чешањето било во тешка форма и пациентката се повлекла од студијата. Оттогаш се пријавени само ретки, лесни форми на чешање при аналгезија со ремифентанил.

Повеќе студии^{45,64,66,82} го споредувале чешањето кај пациентки со ремифентанилна и со епидурална аналгезија и сите пријавиле зголемена инциденца во епидуралната група, кои резултати корелираат со ова истражување.

Во ова истражување во ремифентанил групата ја анализиравме поврзаноста на дозата на ремифентанил со појавата на гадење, повраќање и чешање. Дозата на ремифентанил која ја примиле за обезболување пациентките кај кои се појавија овие несакани ефекти беше незначително повисока во споредба со дозата која ја примиле пациентките без симптоматологија, што значи дека со зголемување на дозата на ремифентанил појавата на гадење, повраќање и чешање се зголемува, но без статистичка значајност.

6.3.7 Хипертермија

Зголемена температура во ова истражување се јави кај 11 пациентки, 2 во ремифентанил групата, 9 во епидуралната група. Сигнификантно повисока беше во епидуралната група што корелира со студиите кои ги споредуваат епидуралната со аналгезијата со ремифентанил, а ја испитувале и мајчината температура^{45,68}. Douma и соработниците⁶⁸ во 2015 година, испитувајќи 140 родилки во текот на породување, рандомизирани во 3 групи (ремифентанил, епидурална и контролна група), ни покажува значително повисока инциденца на хипертермија во епидуралната група. Но критериумите за зголемена температура во студиите се различни од нашите. Во оваа студија анализиравме зголемена температура над 37° C, додека авторите на студиите^{45,68} од 2015 година анализирале хипертермија над 38° C и имале значително поголем процент на пациентки со хипертермија. Douma и

соработниците⁶⁸ пријавиле хипертермија кај 37% во епидуралната и 10% во ремифентанил групата, додека Freeman и соработниците⁴⁵ пријавиле 18% и 9% зголемена температура во епидуралната и во ремифентанил групата. Според овие критериуми, во оваа студија измеривме хипертермија ≥ 38 °C само кај 2 пациентки во епидуралната група и тоа кај пациентките кај кои раѓањето траеше повеќе од 4 часа.

6.4 НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ПОВРЗАНИ СО ФЕТУСОТ И НОВОРОДЕНОТО

6.4.1 Неправилности во кардиотокографскиот (СТГ) запис

Кај 25 пациентки се појавија неправилности во СТГ записот во текот на ова истражување, за 1 повеќе во епидуралната група, но разликата не беше сигнификантна. Губење на варијабилноста е типичен наод на опиоидна аналгезија во текот на породување и тоа како при интравенска така и при епидурална аналгезија^{131,132}, а се должи, како што веќе спомнавме, на директен ефект на опиоидот врз централниот нервен систем на фетусот. Знаејќи колку е брз плацентарниот трансфер на ремифентанилот, може да се очекува дека ефектот на ремифентанилот на феталниот ЦНС ќе биде многу поголем од другите опиоиди, но тоа не се случи ниту во нашата студија, ниту во која било студија што го истражувала и споредувала ремифентанилот.

Во ова истражување главна причина за неправилности во СТГ записот беа намалување на варијабилноста и рани децелерации, кои беа оценети како бенигни промени и без потреба од акушерска интервенција. Меѓутоа кај 4 пациентки од ремифентанил групата и кај 5 пациентки во епидуралната група на СТГ записот се појавија сериозни нарушувања или патолошки СТГ записи. Кај тие пациентки раѓањето брзо се заврши. Кај 2 пациентки, по една во секоја група, поради комплетна цервикална дилатација и започнато второ родилно време, раѓањето се заврши инструментално, со поставување на вакуум екстрактор. Новородените беа со пониски апгар скорови и ацидобазен

статус, но брзо се подобрија. Кај 7 пациентки раѓањето се заврши со итен царски рез. Сите новородени во оваа студија, породени со царски рез под слика на патолошки CTG запис (fetal distress) беа со добри апгар скорови и со добар ацидобазен статус.

Тешка брадикардија кај новородени и деца е пријавена во неколку прикази на случаи во педијатриската анестезија при употреба на ремифентанил во интензивно лекување или како дел од општа анестезија¹³³.

Повеќе студии^{34,43,46,63,65,66,80} ги опишуваат промените во CTG записот во текот на ремифентанил аналгезија и сите ги опишуваат промените како краткотрајни и без потреба од акушерска интервенција. Споредена со другите методи на обезболување, во големиот систематски преглед на Cochrane⁹⁶ од 2017 аналгезијата со ремифентанил има понизок ризик за CTG неправилности во споредба со друг ив/им опиоид, а сосема ист во споредба со епидуралната аналгезија.

6.4.2 Потреба од naloxone (опиоиден антагонист)

Во оваа студија кај ни една пациентка во двете групи немаше потреба од naloxone по раѓањето на новороденото, немаше потреба од каква било неонатална ресусцитација, меѓутоа кај неколку новородени имаше потреба од блага тактилна стимулација. Сè ова корелира со многу студии кои го истражуваат ремифентанилот како аналгезија за породување^{40,41,44,69,70,82}.

6.4.3 Ацидобазен статус на новородено

Средните вредности на сите параметри од умбиликалниот артериски ацидобазен статус на новородените во сегашната студија беа во нормални граници. Меѓутоа 4 новородени отстапуваа од нормалните вредности на рН и ВЕ. Од нив 2 новородени беа од ремифентанил групата и 2 од епидуралната група. Новородените од РГ: кај едното новородено, поради неправилности во ЦТГ записот во второто родилно

време, раѓањето беше завршено инструментално, со поставување на вакуум екстрактор, со рН 7.03 и ВЕ -12.2, со аргар 3/5/8; и второто новородено со нормално раѓање, со исклучен ремифентанил 15 мин. пред породувањето, со рН 7.09 и ВЕ -10.8, со аргар 8/9/10. Новородените од ЕГ: едното новородено поради неправилности во СТГ записот во второ родилно време е поставен вакуум екстрактор, новороденото со рН 6.98 и ВЕ -11.4, со аргар 7/6/8 и второто поради несоработка на родилката и продолжено раѓање со рН 7.10 и ВЕ -10.1, со аргар 7/8/9. Ацидобазниот статус кај сите 4 новородени којшто отстапуваше од нормалниот се повтори по 1 час од породувањето и беше нормален кај сите 4 новородени.

Сите параметри кои ги испитувавме беа слични во двете групи, освен вредностите на базен екцес, кои беа сигнификантно пониски во ремифентанил групата. Базниот дефицит заедно со нивото на лактати е познат како добар индикатор за неонаталниот исход¹³⁴.

Повеќе студии го испитувале ацидобазниот статус на новороденото по аналгезијата со ремифентанил и најголем број од нив^{63,64,67,82} се согласуваат дека аналгезијата со ремифентанил е сосема безбедна за новороденото, што најверојатно е резултат на брзата метаболизација или редистрибуција на ремифентанилот. Според студиите^{42,46,69} кои ја споредуваат аналгезијата со ремифентанил со други интравенски опиоиди наодите за умбиликален рН не се разликуваат измеѓу аналгезиите со ремифентанил и петидин, меѓутоа познати се подоцнежни несакани ефекти на петидинот врз новородените како резултат на акумулација на неговиот метаболит – *propethidine*.

Во однос на епидуралната аналгезија, таа е асоцирана со исти⁶⁴ или подобри^{66,96} рН и ВЕ. Една голема ретроспективна студија¹³⁶ на Lin и соработниците од 2014 година, која испитала 370 пациентки од кои 170 со ремифентанил аналгезија и 200 со епидурална аналгезија, покажува помали вредности на рН и значително помал ВЕ кај пациентките со аналгезија со ремифентанил и сугерира дека и покрај брзата и лесна метаболизација на ремифентанилот кај новороденото, тој сè уште има ефект врз новороденото и сетот за реанимација треба да е подготвен во секое време.

6.4.4 Апгар скорови

Во нашава студија статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во апгар скоровите помеѓу новородените од мајките спонтано породени, а обезболувани интравенски и епидурално. Најчест апгар скор во првата минута беше 8, во петтата беше 9 и во 10-тата минута 10. Во сите студии апгар скоровите се во нормални граници по администрација на ремифентанил^{45,63,64,66,82}. Имаше само 2 новородени со пониски апгар скорови во првата и 5-тата минута, по едно во двете групи, кај родилки кај кои раѓањето се заврши инструментално, со поставување на вакуум екстрактор поради патолошки СТГ запис во второто родилно време.

Меѓутоа, поврзаност меѓу примањето ремифентанил и ниските апгар скорови ни покажува студијата¹³⁶ на Noskova и соработниците од 2015 година која го испитувала ремифентанилот како додаток на општа ендотрахеална анестезија за царски рез. Во студијата на 151 родилка, пациентките добивале болус од 1 µg/kgTT ремифентанил 30 секунди пред стандарден вовед во општа анестезија. 25% од новородените имале апгар скор помал од 7 во првата минута, наспроти 9.3% во контролната група. На новородените им била потребна само тактилна стимулација и веќе во 5-тата минута апгар скоровите биле исти во двете групи. Едно од објаснувањата е секако краткиот период (4 минути) од воведот до вадењето на бебето, бидејќи други студии^{137,138} со истите дози на ремифентанил имале подобри неонатални исходи.

Според систематскиот преглед на Cochrane⁹⁶, апгар скоровите во 5-тата минута не се разликуваат помеѓу опиоидните аналгезии, како и помеѓу епидуралната и ремифентанил аналгезијата⁹⁶.

6.5 ВРЕМЕТРАЕЊЕ НА ОБЕЗБОЛУВАЊЕТО

Во ова истражување обезболувањето кај спонтано породените пациентки траеше значително пократко време при давање на интравенска аналгезија со ремифентанил наспроти епидуралната

аналгезија. Додека кај породените со царски рез времетраењето на аналгезијата сè до поставување на индикација за царски рез беше несигнификантно подолго кај пациентките од ремифентанил групата наспроти епидуралната група.

Во неколку студии во кои е споредувано времетраењето на аналгезијата, покажале пократко^{45,64} или исто⁶⁶ времетраење во ремифентанил групата во споредба со епидуралната група. Подолго траење на аналгезијата во епидуралната група делумно веројатно се должи на подолгото време потребно за подготовка и поставување на епидуралниот катетер.

6.6 ДОЗИРАЊЕ НА РЕМИФЕНТАНИЛОТ

Во оваа студија испитувавме пациент контролирана аналгезија со ремифентанил, само болус дозирање без напоредна, континуирана инфузија. Болус дозите на ремифентанил беа одредувани на килограм телесна тежина. Иако во некои студии¹⁴⁰ се препорачува одредување на идеална телесна тежина, во оваа студија дозите ги одредувавме според вистинската телесна тежина на пациентките. Само 2 пациентки отстапуваа во тежината од нормалните вредности и кај нив бевме само повнимателни при зголемување на болус дозите.

Спрема препораките од претходните студии^{47,64,66}, аналгезијата се започна со најниските препорачани дози, со 0.1 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$ и постепено се зголемуваше според потребите на пациентките. Просечен ефективен болус во текот на целото обезболување беше 0.33 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$, а просечната целосна потрошувачка на ремифентанил во текот на пациент контролирана аналгезија со ремифентанил беше 1950 μg . Некои претходни студии^{34,64,115} употребувале слични дози, во некои други студии^{66,67}, пак, побарувачката на ремифентанил била поголема.

Максималната доза на ремифентанил која беше предвидена во оваа студија е 1 $\mu\text{g}/\text{kgTT}$ и таа беше постигната кај 3 пациентки. Оваа доза не е повисока од дозите пријавени во други студии³⁷.

Несаканите ефекти од ремифентанил аналгезијата можат да се појават и при ниски дози на ремифентанил, што е и покажано во некои студии, веројатно поради индивидуални варијации во опиоидната осетливост^{66,128}. Во оваа студија имавме десатурација, пад на SpO₂ на 89% и тоа на релативно ниска доза на ремифентанил од 0.2 µg/kgТТ. Но резултатите од оваа студија сепак ни покажуваат дека со зголемување на дозата на ремифентанил несаканите ефекти се зголемуваат. Иако некои студии^{64,116} заклучиле дека кај родилки со зголемување на болус дозите на ремифентанил не се зголемува ризикот за десатурација или се зголемува при употреба на повисоки дози на ремифентанил и тоа над 0.75 µg/kg, некаде дури над 1.05 µg/kg⁴⁷.

Постојат широки варијации во индивидуални ефективни дози потребни за постигнување на ефективно обезболување, така што е невозможно да се одреди единствена, ефективна и безбедна доза која би им одговарала на сите родилки. Затоа секогаш е најдобро да се почне со ниска доза 0.1 µg/kg или 0.15 µg/kg, па потоа постепено да се титрира и да се покачува според индивидуалните потреби.

7. ЗАКЛУЧОК

Според резултатите од оваа студија можеме да заклучиме дека:

1. Пациент контролирана интравенска аналгезија со ремифентанил е помалку ефикасна во обезболување на пациентки во текот на породувањето во споредба со епидуралната аналгезија.
2. Задоволството на пациентките во текот на породувањето, како и по породувањето е подеднакво во двете групи.
3. PCA со ремифентанил е безбедна за мајката, со минимални несакани ефекти.
4. PCA со ремифентанил е комплетно безбедна за плодот и новороденото.
5. Невозможно е да се одреди единствена, ефективна и безбедна доза која би им одговарала на сите родилки и затоа секогаш е најдобро да се почне со ниска доза и постепено да се титрира и да се покачува според индивидуалните потреби.

Резултатите од студијава ни покажаа минимални несакани ефекти кај мајката и новороденото, но резултатите од многу досегашни студии покажуваат дека ремифентанилот има потенцијал за сериозни респираторни несакани ефекти и затоа се задолжителни континуиран мониторинг и користење на сите консензус препораки за безбедност на мајката и плодот.

Интравенска аналгезија со ремифентанил не може да ја замени епидуралната аналгезија, но може да биде одлична алтернатива во моменти кога епидуралната аналгезија е невозможна, несакана или недостапна.

8. ЛИТЕРАТУРА:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Pain relief during labor. ACOG Committee Opinion on Obstetric Practice No. 295. *Obstet Gynecol* 104:213. 2004.
2. Bucklin BA, Hawkins JL, Anderson JR, Ullrich FA. Obstetric anesthesia workforce survey: twenty-year update. *Anesthesiology*. 2005;103(3):645–653.
3. Wong CA. Advances in labor analgesia-review. *International Journal of Women's Health* 2009 1; 139-154
4. National Health Service Maternity Statistics 2005–06. 2007 :<http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/hospital-care/maternity/nhs-maternity-statistics-2005-06>. Accessed June 11, 2009.
5. National Institute for Health and Welfare (2008)
<http://www.stakes.fi/tilastot/aiheittain/lisaantyminen/synnyttajat/index.htm>)
6. Caton D. The history of obstetric anesthesia. In: Chestnut DH, Polley LS, Tsen LC, Wong CA, editors. *Obstetric Anesthesia Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2009.
7. Graffagnino L, Seyler L. Epidural anesthesia in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 35: 597–602.
8. Marcos Silva, Stephen H Halpern. Epidural analgesia for labor: Current techniques. *Local Reg Anesth*. 2010; 3: 143–153.
9. W.Camann. A History of Pain Relief During Childbirth. *The Wondrous Story of Anesthesia* 2014; pp 847-858
10. Hawkins J, Gibbs BC: Update on U.S. OB anesthesia practice. *Anaesthesia* 1999; 91: (Suppl.): A 1060
11. Bricker L, Lavender T: Parenteral opioids for labor pain relief: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 5: 94–109.

12. Tveit TO, Halvorsen A, Rosland JH: Analgesia for labour: a survey of Norwegian practice - with a focus on parenteral opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, 53:794-799.
13. Mattingly J, D'Alessio J, Ramanathan J: Effect of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate. *Paediatr Drugs* 2003; 9: 615–627.
14. Evron S, Ezri T - Options for systemic labor analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007; 20:181-185.
15. Wong CA - Epidural and Spinal Analgesia/Anesthesia for Labor and Vaginal Delivery, em: Chestnut DH et al. - *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*, 4^a Ed, Philadelphia, Mosby Elsevier, 2009; 429-492.
16. 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
17. Landau R. Pain management during labor. *Recent Advances. F 1000 Medicine Reports* 2009: 1-5
18. Minty RG, Kelly L, Minty A, Hmmet DC. Single dose intrathecal analgesia to control labor pain: is it a useful alternative to epidural analgesia? *Can Fam Physician* 2007, 53:3;437-42
19. Palmer CM. Continuous spinal anesthesia and analgesia in obstetrics. *Anesth Analg.* 2010 Dec;111(6):1476-9.
20. Veličković I, Pujic B, Baysinger CW, Baysinger CL. Continuous Spinal Anesthesia for Obstetric Anesthesia and Analgesia. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Aug 15;4:133.
21. Moghbeli N, Pare E, Webb G. Practical assessment of maternal cardiovascular risk in pregnancy. *Congenital Heart Disease* 2008;3:308–16.
22. Pan PH, Bogard TD, Owen MD. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. *Int J Obstet Anesth* 2004; 13: 227–233.
23. Van de Velde M, Schepers R, Berends N, Vandermeersch E, De Buck F. Ten years of experience with accidental dural puncture and post-

- dural puncture headache in a tertiary obstetric anaesthesia department. *Int J Obstet Anesth* 2008; 17: 329–335.
24. Jenkins JG - Some immediate serious complications of obstetric epidural analgesia and anaesthesia: a prospective study of 145,550 epidurals. *Int J Obstet Anesth*, 2005; 14:37-42.
 25. Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anaesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105: 394–399.
 26. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe Neurological Complications after Central Neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950–959.
 27. Rosero EB, Joshi GP Nationwide incidence of serious complications of epidural analgesia in the United States. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(6):810.
 28. Reynolds F. Labour analgesia and the baby: good news is no news. *Int J Obstetr Anesth* 2011; 20:38-50
 29. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA et al. - Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*, 1998; 88:1467-1474.
 30. Brada SA, Egan TD, Viscomi CM. The use of remifentanil infusion to facilitate epidural catheter placement in a parturient: a case report with pharmacokinetic simulations. *Int J Obstet Anesth* 1998; 7: 124–127.
 31. Jones R, Pegrum A, Stacey RGW. Patient-controlled analgesia using remifentanil in the parturient with thrombocytopenia. *Anaesthesia* 1999; 54: 461–465
 32. Thurlow JA, Waterhouse P. Patient-controlled analgesia in labour using remifentanil in two parturients with platelet abnormalities. *Br J Anaesth* 2000; 84: 411–413.
 33. Roelants F, De Franceschi E, Veyckemans F. Lavand'homme P. Patient-controlled intravenous analgesia using remifentanil in the parturient. *Can J Anesth* 2001; 48:175–178
 34. Blair JM, Hill DA, Fee JP - Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. *Br J Anaesth*, 2001; 87:415-420.

35. Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13:449–55
36. Babenco HD, Conard PF, Gross JB. The pharmacodynamic effect of a remifentanil bolus on ventilatory control. *Anesthesiology* 2000;92:393–8
37. Hinova A, Fernando R. Systemic remifentanil for labor analgesia. *Anesth Analg* 2009; 109; 1925-1929
38. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong AS, Lee BB, Ng FF. Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology* 2006; 104: 14–20.
39. Draisci G, Valente A, Suppa E, et al. Remifentanil for cesarean section under general anesthesia: effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: a randomized trial. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2008; 17: 130–6
40. M. K. Shen, Z. F. Wu, A. B. Zhu, L. L. He, X. F. Shen, J. J. Yang and S. W. Feng Remifentanil for labour analgesia: a double-blinded, randomised controlled trial of maternal and neonatal effects of patient-controlled analgesia versus continuous infusion; *Anaesthesia* 2013;68:236-244
41. Khooshideh M, Shahriari A, Sheikh M. Comparison of the effect of incremental bolus and incremental infusion regimens of remifentanil on labour pain. *Shiraz E-Medical Journal* 2015;16(5):e25626
42. Balki M, Kasodekar S, Dhumne S et al. - Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens. *Can J Anaesth*, 2007; 54:626-633
43. Ng TK, Cheng BCP, Chan WS, Lam KK, Chan MT. A double-blind randomized comparison of intravenous patient-controlled remifentanil with intra-muscular pethidine for labour analgesia. *Anaesthesia*. 2011;66:796–801
44. 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.

45. Freeman LM, Bloemenkamp KW, Fransen MT et al. Patient controlled analgesia with remifentanil versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial *BMJ* 2015;350:h846
46. Evron S, Glezerman M, Sadan O et al. - Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain. *Anesth Analg*, 2005; 100:233-238.
47. Tveit TO, Halvorsen A, Seiler S, Rosland JH. Efficacy and side effects of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22:19–25.
48. Ranta P, Spalding M, Kangas-Saarela T, Jokela R, Hollmén A, Jouppila P, Jouppila R. Maternal expectations and experiences of labour pain – options of 1091 Finnish parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 60–66.
49. Lowe NK. The nature of labor pain. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: S16–24.
50. Landau R, Kern C, Columb MO, Smiley RM, Blouin JL. Genetic variability of the mu-opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. *Pain* 2008; 139: 5–14.
51. Landau R, Ortner C. The impact on genetics and other factors on intra and post-partum pain. *Current Anesthesiology Reports* 2013 Dec: volume 3, issue 4
52. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996;84:821–33
53. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology* 1997;86:24–33
54. Rehberg B, Wickboldt N, Juillet C, Savoldelli G. Can remifentanil use in obstetrics be improved by optimal patient-controlled analgesia bolus timing? *Br J Anaesth*. 2015 Feb;114(2):281-9.
55. Javert CT, Hardy JD. Measurement of pain intensity in labor and its physiologic, neurologic, and pharmacologic implications. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 60: 552–563.

56. Wise RG, Williams P, Tracey I. Using fMRI to quantify the time dependence of remifentanil analgesia in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 626–635.
57. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional μ opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001; 293: 311–315.
58. Hodnett ED. Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5 Suppl Nature):S160-72.
59. Waldenstrom U, Hildingsson I, Rubertsson C, Rodestad I. A negative birth experience: prevalence and risk factors in a national sample. *Birth.* 2004 Mar;31(1):17-27.
60. Jain S, Arya VK, Gopalan S, Jain V. Analgesic efficacy of intramuscular opioids versus epidural analgesia in labor. *Int J Gynecol and Obstetrics* 2003; 83: 19–27.
61. Waldenstrom U, Schytt E. A longitudinal study of women's memory of labour pain – from 2 months to 5 years after the birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2009; 116: 577–583.
62. Nikkola E, Laara A, Hinkka S, Ekblad U, Kero P, Salonen M. Patient-controlled epidural analgesia in labor does not always improve maternal satisfaction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 188–194.
63. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C et al. - Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *Br J Anaesth*, 2005; 95:504-509.
64. Stocki D, Matot I, Elnav S; A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanil analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women. *Anesth Analg* 2014; 118:589-97
65. 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.

66. 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.
67. 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 Anaesthesiologica Scandinavica* 2008;52(2):249–55.
68. Douma MR, Stienstra R, Middeldorp JM, Arbous MS, Dahan A. Differences in maternal temperature during labor with remifentanil patient-controlled analgesia or epidural analgesia: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth.* 2015 Nov;24(4):313-22.
69. Blair JM, Dobson GT, Hill DA, McCracken GR, Fee JPH. Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanil with pethidine. *Anaesthesia* 2005;60:22–7.
70. Volikas I, Male D. A comparison of pethidine and remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2001;10:86–90.
71. Thurlow JA, Laxton CH, Dick A, Waterhouse P, Sherman L, Goodman NW. Remifentanil by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. *British Journal of Anaesthesia* 2002;88(3):374–8.
72. Hodginson P, Hughes D. Audit of remifentanil PCA in 612 labouring women. *Int J Obstet Anesthesia* 2008; 17: S10.
73. Schnabel A, Hahn N, Broscheit J, Muellenbach RM, Rieger L, Roewer N, et al. Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:177-85.
74. Sandeep Devabhakthuni. Efficacy and safety of remifentanil as an alternative labor analgesic: review. *Women's Health* 2013;6 37-49
75. Waring J, Mahboobi SK, Tyagaraj K, Eddi D. -Use of remifentanil for labor analgesia: the good and the bad. *Anesth Analg.* 2007 Jun;104(6):1616-7.

76. J.C Bonner, W. McClymont Respiratory arrest in an obstetric patient using remifentanil patient-controlled analgesia-case report. *Anaesthesia*; 2012; 538-540
77. C.Pruefer, A.Bewlay. Respiratory arrest with remifentanil patient-controlled analgesia – another case. *Anaesthesia* 2012; 67: 1042–1056
78. Marr R, Hyams J, Bythell V. Cardiac arrest in an obstetric patient using remifentanil patient- controlled analgesia. *Anaesthesia* 2013; 68:283-7
79. Kranke P. Correspondence to cardiac arrest and remifentanil PCA; *Anaesthesia* 2013; 68:640-654
80. Stourac P, Suchomelova H, Stodulkova M et al. Comparasion of parturient-controlled remifentanil with epidural bupivacaine and sufentanil for labor analgesia, randomized controlled trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olom Czech Rep* 2014; 158(2):227-32
81. Balcioglu O, Akin S, Demir S, Aribogan A. Patient-controlled intravenous analgesia with remifentanil in nulliparous subjects in labor. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2007;8(18):3089–96.
82. El-Kerdawy H, Farouk A. Labor analgesia in preeclampsia: remifentanil patient controlled intravenous analgesia versus epidural analgesia. *Middle East Journal of Anesthesiology* 2010;20(4):539–45.
83. O'Sullivan G, Liu B, Hart D, Seed P, Shennan A. Effect of food intake during labour on obstetric outcome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009 Mar 24;338:b784. doi: 10.1136/bmj.b784.
84. Keskin HL, Keskin EA, Avsar AF, Tabuk M, Caglar GS. Pethidine versus tramadol for pain relief during labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 11–16.
85. Andersen R, Krohg K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can Anaesth Soc J* 1976; 23: 366–369.
86. Calderon E, Martinez E, Roman MD, Pernia A, Garcia-Hernandez R, Torres LM. Intravenous remifentanil delivered through an elastomeric device versus intramuscular meperidine comparative study for obstetric analgesia. *Revista de la Sociedad Espanola del Dolor* 2006;13(7):462–7.
87. Norris MC, Grieco WM, Borkowski M, Leighton BL, Arkoosh VA, Huffnagle HJ, Huffnagle S. Complications of labor analgesia: epidural

- versus combined spinal epidural techniques. *Anesth Analg* 1994; 79: 529–537.
88. Bofill JA, Vincent RD, Ross EL, Martin RW, Norman PF, Werhan CF, Morrison JC. Nulliparous active labor, epidural analgesia, and cesarean delivery for dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1465–1470.
 89. Sia AT, Lim Y, Lim EC, Goh RW, Law HY, Landau R, Teo YY, Tan EC: A118G Single Nucleotide Polymorphism of Human-Opioid Receptor Gene Influences Pain Perception and Patient-controlled Intravenous Morphine Consumption after Intrathecal Morphine for Postcesarean Analgesia. *Anesthesiology* 2008; 109:520–6.
 90. Harbers J, Drogtop A, Ieperen R. Remifentanil is safe and effective for patient-controlled intravenous analgesia during labour: the results in 305 parturients. *Int J Obstet Anesthesia* 2008; 17: S52.
 91. Tornell S, Ekéus C, Hultin M, Håkansson S, Thunberg J, Högberg U. Low Apgar score, neonatal encephalopathy and epidural analgesia during labour: a Swedish registry-based study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Apr;59(4):486-95. doi: 10.1111/aas.12477. Epub 2015 Feb 15.
 92. Greenwell EA, Wyshak G, Ringer SA, Johnson LC, Rivkin MJ, Lieberman E. Intrapartum temperature elevation, epidural use, and adverse outcome in term infants. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):e447-54
 93. Sharpe EE, Arendt KW. Epidural Labor Analgesia and Maternal Fever. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Jun;60(2):365-374.
 94. Harmer M, Rosen M. Parenteral opioids. In: Van Zundert A & Ostheimer G. *Pain relief & anesthesia in obstetrics* 1996. New York, Churchill Livingstone: 367.
 95. Van de Velde M. Neuraxial analgesia and fetal bradycardia. *Curr Opin Anaesth* 2005; 18:253–256.
 96. Weibel S, Jelting Y, Afshari A, Pace NL, Eberhart LHJ, Jokinen J, Artmann T, Kranke P. Patient-controlled analgesia with remifentanil versus alternative parenteral methods for pain management in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD011989.

97. Victory R, Penava D, da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:2021–8.
98. Helwig JT, Parer JT, Kilpatrick SJ, Laros RK. Umbilical cord blood acid-base state: What is normal? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1807–1814.
99. D’Onofrio, Paola MD; Novelli, Anna Maria Melani MD; Mecacci, Federico MD; Scarselli, Gianfranco MD. The Efficacy and Safety of Continuous Intravenous Administration of Remifentanil for Birth Pain Relief: An Open Study of 205 Parturients. *Anesthesia & Analgesia*: December 2009 - Volume 109 - Issue 6 - pp 1922-1924
100. Traynor AJ, Aragon M, Ghosh D, Choi RS, Dingmann C, Vu Tran Z, et al. Obstetric Anesthesia Workforce Survey: A 30-Year Update. *Anesth Analg.* 2016; 122:1939–46.
101. George RB, Allen TK, 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.
102. Edward T. Riley, Brendan Carvalho. Programmed Intermittent Epidural Boluses (PIEB) for Maintenance of Labor Analgesia: A Superior Technique to Continuous Epidural Infusion? *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2017 Apr; 45(2): 65–66.
103. 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
104. Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and management of opioid-induced pruritus. *Drugs.* 2007;67:2323–2333
105. Royal Cornwall Hospitals Trust; Guideline for Remifentanil PCA on Labour Ward; www.rcht.nhs.uk; 2014
106. Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-Methyl-D-aspartate receptor function by remifentanil action at δ -opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology* 2008; 109: 308–317.

107. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmeltz M, Schuttler J. Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 152–159.
108. Angst MS, Chu LF, Tingle MS, Shafer SL, Clark JD, Drover DR. No evidence for development of acute tolerance to analgesic, respiratory depressant and sedative opioid effects in humans. *Pain* 2009; 142: 17–26.
109. Norris MC, Fogel ST, Conway-Long C. Combined spinal-epidural versus epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 913–920.
110. Eappen S, Blinn A, Segal S. Incidence of epidural catheter replacement in parturients: a retrospective chart review. *Int J Obstet Anesth* 1998 7: 220–225.
111. Beilin Y, Arnold I, Telfeyan C, Bernstein H, Hossain S. Quality of analgesia when air versus saline is used for identification of the epidural space in the parturient. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 596–599.
112. Abdalla W, Ammar MA, Tharwat AI. Combination of dexmedetomidine and remifentanil for labor analgesia: A double-blinded, randomized, controlled study. *Saudi J Anaesth*. 2015 Oct-Dec;9(4):433-8.
113. Frauenfelder S, van Rijn R, Radder CM, de Vries MC, Dijkman LM, Godfried MB; Patient satisfaction between remifentanil patient-controlled analgesia and epidural analgesia for labor pain; *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015 94: 1014-21
114. SLM Logtenberg, K Oude Rengerink, CJ Verhoeven, LM Freeman, ESA van den Akker, MB Godfried, E van Beek, OWHM Borchert, N Schuitemaker, ECSM van Woerkens, I Hostijn, JM Middeldorp, JA van der Post, BW Mol. Labour pain with remifentanil patient-controlled analgesia versus epidural analgesia: a randomised equivalence trial. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017; 124,4:652–660
115. Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, Alahuhta S. Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. *Anesth Analg* 2002;94(4):913- 7.

116. Messmer A; Potts M; Orlikowski E. A prospective observational study of maternal oxygenation during remifentanil patient-controlled analgesia use in labour. *Anesthesia* 2016, 71: 171-176
117. Reed PN, Colquhoun AD, Hanning CD. Maternal oxygenation during normal labour. *British Journal of Anaesthesia* 1989; 62:316–8.
118. Griffin RP, Reynolds F. Maternal hypoxaemia during labour and delivery: the influence of analgesia and effect on neonatal outcome. *Anaesthesia* 1995; 50: 151–6.
119. Zelcer J, Owers H, Paull JD. A controlled oximetric evaluation of inhalational, opioid and epidural analgesia in labour. *Anaesthesia and Intensive Care* 1989; 17: 418–21.
120. Minnich ME, Brown M, Clark RB, Miller FC, Thompson DS. Oxygen desaturation in women in labor. *Journal of Reproductive Medicine* 1990; 35: 693–6.
121. H. Gillispie, H. Murray, P.Hodgkinson, D.Hughes (2014). Remifentanil PCA: improving maternal safety. *Int Journal of Obstetric Anesthesia* 31; S28
122. Marwah R, S Hassan, JCA Carvalho, M Balki. Remifentanil versus fentanyl for intravenous patient-controlled labour analgesia: an observational study. *Canadian Journal of Anesthesia* 2012; 59: 246–54.
123. Weiniger, Carvalho, Stocki, Einav. Analysis of Physiological Respiratory Variable Alarm Alerts Among Laboring Women Receiving Remifentanil. *Anesthesia & Analgesia*: April 2017 ;124:4:1211–1218.
124. Van De Velde, Carvalho. Remifentanil for labor analgesia: an evidence-based narrative review. *Int Journal of Obstetric Anesthesia* 2016;25:66-74
125. K.Lloyd-Thomas; M.Garry (2016). Correspondence to: Remifentanil for labor analgesia: an evidence-based narrative review. *Int Journal of Obstetric Anesthesia* 28; S28
126. Muchatuta NA, Kinsella SM. Remifentanil for labour analgesia: time to draw breath? *Anaesthesia* 2013;68:231–5.
127. Leong WL, Sng BL, Zhang Q, Han NLR, Sultana R, Sia ATH. A case series of vital signs-controlled, patient assisted intravenous analgesia

- (VPIA) using remifentanil for labor and delivery. *Anesthesia*, 2017;volume72;7:845-852
128. Ruth Landau, Alex Cahana, Richard M. Smiley, Stylianos E. Antonarakis, Jean-Louis Blouin. Genetic Variability of μ -Opioid Receptor in an Obstetric Population. *Anesthesiology* 4 2004, Vol.100, 1030-1033.
 129. C. F. Weiniger, B. Carvalho, R. Landau-Cahana. Optimising triggers for patient-assisted remifentanil analgesia during labour. *Anesthesia* 2017;volume72;9:1155-1156
 130. Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG, Glass PS, Penning DH, Reynolds JD. A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. *Anesth Analg* 2000; 91: 606–608.
 131. Helbo-Hansen HS. Neonatal effect of maternally administered fentanyl, alfentanil and sufentanil. *Baill Clin Anaesthesil* 1995; 9: 675–689.
 132. Leighton BL, Halpern SH. The effects of epidural analgesia on labor, maternal and neonatal outcomes: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S69-S77
 133. Marsh DF, Hodkinson B. Remifentanil in paediatric anaesthetic practice. *Anaesthesia* 2009; 64: 301–308.
 134. Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg J-L. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 2000;89:320–3
 135. Reynolds F. Labour analgesia and the baby: good news is no news. *Int J Obstetr Anesth* 2011; 20:38-50
 136. Lin R, Tao Y, Yu Y, Xu Z, Su J. Intravenous remifentanil versus epidural ropivacaine with sufentanil for labour analgesia: A retrospective study. *Plos One*; 2014 Nov 11;9(11):e112283
 137. Pavlina Noskova, Jan Blaha, Hana Bakhouché, Jana Kubatova, Jitka Ulrichova, Patricia Marusicova, Jan Smisek, Antonin Parizek, Ondrej Slanar and Pavel Michalek. Neonatal effect of remifentanil in general anaesthesia for caesarean section: a randomized trial. *BMC Anesthesiology* 2015;15:38
 138. Yoo KY, Jeong CW, Park BY, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, et al. Effects of remifentanil on cardiovascular and bispectral index

- responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing caesarean delivery under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009;102(6):812–9.
139. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong AS, Lee BB, Ng FF. Maternal and neonatal effects of remifentanyl at induction of general anesthesia for cesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology.* 2006;104(1):14–20.
 140. Egan T, Huizinga B, Gupta S, et al. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998; 89:562–573.