

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 01.09.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 11.09.2014

© Akademia Medycyny

Kliniczne zastosowanie opioidów w blokadach centralnych

Clinical use of opioids in neuraxial blockades

**Bogumił Olczak¹, Grzegorz Kowalski²,
Katarzyna Wieczorowska-Tobis²**

¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu

² Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Streszczenie

Opioidy są najsilniej działającymi lekami przeciwbólowymi. Od czasu odkrycia receptorów opioidowych w rdzeniu kręgowym w latach siedemdziesiątych XX wieku, opioidy w praktyce klinicznej zastosowano podpajęczynówkowo i zewnątrzoponowo w szerszym zakresie. Wiąże się z nimi nadzieję na skuteczne, silne działanie przeciwbólowe o charakterze segmentarnym (związanym z dermatomami), z ograniczoną ilością działań niepożądanych związanych z systemowym ich podawaniem. W ostatnich latach pojawiło się wiele prac na temat stosowanych w blokadach centralnych opioidów, używanych pojedynczo lub w skojarzeniu z anestetykami lokalnymi. Pomogło to ustalić kliniczną przydatność tych form terapii, jednocześnie zwracając uwagę na ich działania niepożądane. Wiedza ta powinna być użyta do wyboru właściwej terapii dla konkretnego pacjenta, biorąc pod uwagę jego potrzeby, a także indywidualne doświadczenie anestezjologa w terapii okołoperacyjnej tak, aby uzyskać dobrej jakości analgezję o wysokim profilu bezpieczeństwa. Oprócz przeglądu popularnych opioidów stosowanych w praktyce klinicznej, w artykule omówiono również rzadziej stosowane, na temat których jest jeszcze niewiele badań. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 328-338.*

Słowa kluczowe: blokady centralne, opioidy podpajęczynówkowe, opioidy zewnątrzoponowe, ból pooperacyjny

Abstract

Opioids are the most potent analgesic drugs. Since the discovery of spinal opioid receptors in the 1970s, the use of spinal opioids has been adopted in clinical practice in hope of producing intense segmental analgesia that was devoid of the dose-limiting side effects associated with systemic opioid administration. In recent years, more new information has been available regarding the use of spinal opioids alone or in combination with LA (local anaesthetics), which has helped us to define the clinical applicability of these forms of therapy and has also contributed to the understanding of the disadvantages of their use. This knowledge could be used to select a treatment based on patient's particular needs and personal physician experience in order to produce a high quality pain control combined with high safety profile. This paper discusses the common opioids used in clinical practice, but also those rarely used, about which there is little research yet. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 328-338.*

Keywords: spinal analgesia, epidural opioids, intrathecal opioids, postoperative pain

Historia opioidów

Historia opioidów sięga czasów starożytnych. Najstarsze dowody korzystania z maku, jako „rośliny szczęścia” sięgają 5 tysięcy lat wstecz. Przez wieki stosowano substancję później nazwaną opium (z Greckiego: „sok”), wykorzystując jej właściwości sedatywne, przeciwbólowe i euforyzujące.

Do XX wieku opioidy były podawane drogą doustną, podskórną i domięśniową. Ubiegły wiek przyniósł przełom, skutecznie zastosowano opioidy w podaniu podpajęczynówkowym, zewnątrzoponowym, przezskórnym, dośluzówkowym i dostawowym.

Pierwsze doniesienia o anestezji podpajęczynówkowej pochodzą z 1885 roku, kiedy James Leonard Corning, neurolog z Nowego Jorku, przypadkowo podał kokainę podpajęczynówkowo, uzyskując efekt analgetyczny [1]. W 1898 roku Karl Gustav Bier, niemiecki chirurg, przeprowadził operację na kończynie dolnej po podanej podpajęczynówkowo kokainie [2].

Pierwsze doniesienia o podpajęczynówkowym podaniu opioidu należą do rumuńskiego chirurga Racoviceanu-Pitesti, który zastosował morfinę podaną łącznie z kokainą. Swoje odkrycie zaprezentował w Paryżu w 1901 roku [3].

Morfina była używana przez kolejne lata bez znanego mechanizmu działania, aż do roku 1973, kiedy zidentyfikowano receptory opioidowe w rdzeniu kręgowym [4]. Wang i wsp. w 1979 r. z sukcesem użyli morfiny podpajęczynówkowo w terapii bólu nowotworowego [5], a w tym samym roku Behar i wsp. opublikowali pierwsze doniesienie o zewnątrzoponowym użyciu morfiny w terapii bólu [6].

Od tamtej pory opioidy podawane neuraksjalnie (podpajęczynówkowo i/lub zewnątrzoponowo) zostały szeroko zaadoptowane w praktyce klinicznej w nadziei na znalezienie środka o silnym segmentarnym działaniu przeciwbólowym pozbawionym działań niepożądanych, które towarzyszą systemowemu podawaniu opioidów.

W ostatnich 30 latach skupiono się na poszukiwaniach które typy opioidów są odpowiednie do podawania neuraksjalnego, a które nie. Poprzednio uważano, że podanie dowolnego opioidu do przestrzeni zewnątrzoponowej czy podpajęczynówkowej będzie dawało bardziej selektywną analgezję rdzeniową niż jakakolwiek inna droga podania, bez towarzyszących poważnych działań niepożądanych, jak np. depresja oddechowa. Okazało się jednak, że nie jest to do końca

prawda, gdyż opioidy mogą osiągać wyższe ośrodki mózgowe (tzw. działanie supraspinalne) zarówno przez płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR), jaki i przez wychwyty zwrotny z krwiobiegiem i redystrybucją do mózgu, a wiele z nich tylko w niewielkim stopniu działa na poziomie rdzenia kręgowego [7,8].

Receptory opioidowe

Receptory opioidowe są grupą receptorów związanych z białkiem G, aktywowane przez opioidy. Wyróżniamy opioidy endogenne i egzogenne. Do opioidów endogennych należą: endorfiny, enkefalin, endomorfiny, dynorfiny i nocycetyna. Receptory opioidowe są rozmieszczone w największej ilości w mózgowiu, rdzeniu kręgowym i przewodzie pokarmowym. W mniejszej ilości znajdują się w innych tkankach.

Receptory zostały nazwane od pierwszej litery ich ligandu. Morfina była pierwszym udowodnionym ligandem receptora mi. Pierwsza litera tego opioidu to m, co koresponduje z Grecką literą μ . W podobny sposób receptor kappa κ zawdzięcza nazwę ketocyklazocynie, a receptor delta δ został nazwany od nasieniowodu (*vas deferens*) myszy, w których po raz pierwszy został odkryty. Dodatkowy receptor opioidowy został zidentyfikowany bardziej współcześnie na podstawie enkrypcji z cDNA. Ten receptor został nazwany receptorem nocycetynowym lub ORL1 (opiate receptor like). Komitet IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology) zdecydował o poprawnej terminologii dla trzech klasycznych (μ , δ , κ) receptorów i jednego nieklasycznego (nocycetynowy), które są kolejno następujące: MOP, DOP, KOP, NOP.

Receptory sigma (σ) były niegdyś uważane za receptory opioidowe. Udowodniono, że nie są one aktywowane przez żadne endogenne opioidy i różnią się zupełnie od pozostałych receptorów zarówno funkcją, jak i sekwencją genów, dlatego nie są już klasyfikowane jako receptory opioidowe.

Opierając się na danych farmakologicznych zaproponowano kilka innych podtypów receptorów opioidowych: ϵ , ι , λ , i ζ (Epsilon, Iota, Lambda i Zeta), jednak póki co poświęca się im niewiele uwagi.

Opioidy podane podpajęczynówkowo wiążą się z receptorami związanymi z białkiem G pre- i postsynaptycznymi w blaszce I i II rogu grzbietowego rdzenia kręgowego.

Aktywacja receptora prowadzi za pośrednictwem białka G do otwarcia kanałów potasowych (mi i delta) oraz zamknięcia kanałów wapniowych (kappa), prowadzące do obniżenia stężenia wapnia śródkomórkowego, co następnie redukuje uwalnianie transmiterów (glutaminian i substancja P) z presynaptycznych włókien C z następującą redukcją przewodnictwa nocyceptywnego.

Wykryto znacznie większą ilość receptorów opioidowych zlokalizowanych presynaptycznie niż postsynaptycznie [9].

Blokady centralne

Blokady centralne są odmianą znieczulenia przewodowego (anestezji regionalnej), w której leki wywołujące przerwanie przewodnictwa nerwowego oddziałują na receptory w rdzeniu kręgowym. W zależności od przestrzeni, do której podaje się leki wyróżnia się dwa typy: znieczulenie podpajęczynówkowe (ang. intrathecal) oraz znieczulenie zewnątrzoponowe (ang. epidural). W piśmiennictwie anglosaskim stosuje się również określenie znieczulenia neuraksjalnego (ang. neuraxial), dotyczącego obu dróg podania - podpajęczynówkowej i zewnątrzoponowej.

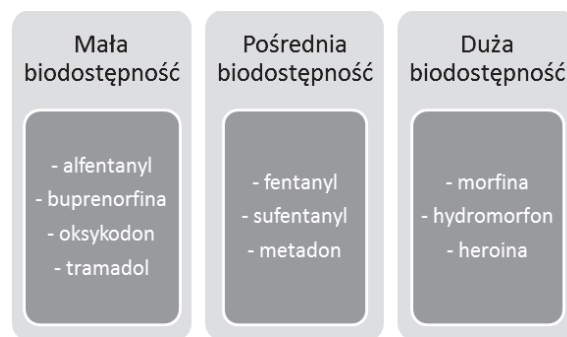
Właściwości fizykochemiczne i biodostępność opioidów dla receptorów rdzenia kręgowego

W kilku badaniach eksperymentalnych na szczurach, na podstawie pomiarów stężeń opioidów w rdzeniu kręgowym i w tkankach otaczających, scharakteryzowano szybkość i zakres działania niektórych opioidów podawanych zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo. Badania te wykazały również w jaki sposób następuje dystrybucja opioidu w różnych drogach podania, aż do osiąganego celu, czyli receptorów w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego. Na podstawie tych odkryć stwierdzono, że biodostępność opioidu dla rdzenia kręgowego jest odwrotnie proporcjonalna do jego lipofilności [8].

Co więcej, zostało zasugerowane, że podanie podpajęczynówkowe opioidu nie gwarantuje jego działania na poziomie rdzenia kręgowego, a opioidy hydrofilne (np. morfina, heroina, hydromorfon) mają znacznie większą biodostępność dla receptorów rdzeniowych niż opioidy lipofilne (np. alfentanyl, fentanyl, sufentanyl). Badania na zwierzętach pomogły zrozumieć demon-

strowane w wielu doniesieniach klinicznych działanie opioidów lipofilnych podanych podpajęczynówkowo, gdzie efekt był częściowo osiągnięty przez wychwyty zwrotny do osocza i redystrybucję do receptorów opioidowych w pniu mózgu.

Kolejne badania kliniczne, już na ludziach, doprowadziły do następującego wniosku: zewnątrzoponowe podanie opioidów hydrofilnych w infuzji ciągłej powoduje selektywną analgezję rdzeniową z małym odsetkiem działań niepożądanych. Lipofilne opioidy mają również działanie rdzeniowe, jednakże dawki potrzebne do analgezji pooperacyjnej dają stężenie osocze równe MEAC (ang. Minimum Effective Analgesic Concentration, tłum. minimalne efektywne stężenie analgetyczne). A zatem w praktyce klinicznej może być niemożliwe, aby ograniczyć dawkę zewnątrzoponową opioidów lipofilnych do tej stosowanej podpajęczynówkowo. Niezależnie od mechanizmu działania, podanie zewnątrzoponowe lipofilnych opioidów może nie mieć korzyści nad ich podaniem dożylnym. Natomiast zewnątrzoponowe podanie małych dawek opioidu w połączeniu z lekami znieczulającymi miejscowo (LZM) może oferować znaczącą kliniczną przewagę nad podawaniem samego opioidu dożylnie. Wnioskując, dokładne badania nad dawką są potrzebne, aby ustalić idealne stężenia LZM z opioidem, jak i proporcje tych dwóch składników, aby zagwarantować optymalną analgezję z minimalnym odsetkiem działań niepożądanych [10,11].



Rycina 1. Biodostępność opioidów dla receptorów rdzenia kręgowego po podaniu neuraksjalnym [7-23]

Figure 1. Opioid spinal cord bioavailability after neuraxial administration

Kliniczne użycie opioidów w blokadach centralnych

Stosowanie opioidów w praktyce klinicznej różni się znacznie na całym świecie. W związku z brakiem idealnego środka przeciwbólowego poszukiwania naukowców nie ustają. Do koncepcji multimodalnego leczenia bólu stosuje się również anestezję i analgezję regionalną, a wraz z nią opioidy w blokadach centralnych - zarówno jako pojedynczy lek, jak i w połączeniu z LZM [12].

W swoim artykule [13] Smith dowodzi, że połączenie opioidu z LZM wzmacnia i optymalizuje działanie przeciwbólowe, zmniejszając przy tym działania niepożądane, w przeciwieństwie do stosowania obu leków osobno. Co więcej, dowiedziono, że LZM modyfikują działanie receptorów związanych z białkiem G, natomiast niewiele wiadomo o działaniu LZM na receptory opioidowe. Działając przez receptory związane z białkiem G, anestetyki lokalne zmieniają sygnał pomiędzy receptorami opioidowymi a kanałami wapniowymi.

W metaanalizie z 2013 roku [14] badano czy podpajęczynówkowe podanie zredukowanej dawki LZM z opioidem ma podobne działanie w zapewnieniu optymalnej anestezji śródoperacyjnej i analgezji pooperacyjnej co standardowa dawka LZM. Do analizy zostało włączonych 1398 pacjentów z 28 badań. Wykazano w grupach badanych, że średnio zmniejszano dawkę LZM o 40% (12-70%), blokada ruchowa była krótsza (śr. o 50 minut), zredukowano średni czas do wypisu z sali pooperacyjnej (33 minuty) oraz czas do oddania moczu (14 minut). Wykazano również mniejszą ilość drżeń mięśniowych, nudności oraz hipotensji. Zwiększyła się natomiast częstość występowania świądu. Wnioski z pracy były następujące: dodanie opioidu do zredukowanej dawki LZM w zastosowaniu podpajęczynówkowym może zmniejszyć działania niepożądane LZM, skrócić czas blokady ruchowej, nie wpływając na śródoperacyjną anestezję oraz nie skracając pooperacyjnej analgezji.

Opioidy stosowane zewnątrzoponowo

➤ Morfina

Morfina jest najlepiej poznanym opioidem stosowanym zewnątrzoponowo, a pozostałe opioidy są do niej porównywane. Przez wielu jest nazywana „złotym standardem” w blokadach centralnych (co nie oznacza środka idealnego) dzięki jej właściwościom

hydrofilnym, a co za tym idzie - najlepszej biodostępności dla receptorów rdzenia kręgowego. W związku z powyższym jej dawka zewnątrzoponowa jest znacznie mniejsza niż dawka parenteralna (1/5-1/10). Może być podawana w bolusie (30-100 µg/kg) lub w infuzji ciągłej (0,2-0,4 mg/h). Jest stosowana osobno oraz w połączeniu z lekami znieczulającymi miejscowo [15].

Pomimo że morfina daje efektywną analgezję, jej użycie w pojedynczej dawce ogranicza się do czasu jej działania (poniżej 24 h), co ma znaczenie w zwalczaniu bólu pooperacyjnego oraz działań niepożądanych związanych z wyższą dawką.

W 2004 r. FDA (ang. Food and Drug Administration) zatwierdziła do podawania zewnątrzoponowego morfinę liposomalną o wolnym uwalnianiu w formie depo (ang. EREM - Extended Release Epidural Morphine), która zapewnia analgezję trwającą do 48 godzin, z niewielką ilością działań niepożądanych (w dawkach poniżej 15 mg), bez towarzyszących problemów związanych z cewnikiem zewnątrzoponowym i prowadzenia analgezji ciągłej z jego użyciem (gdzie odsetek niepowodzeń terapii sięgał 30%) [16].

Podsumowano pięć badań klinicznych [17] (n = 913) porównujących analgezję pooperacyjną w grupie otrzymującej zewnątrzoponowo 5-30 mg morfiny liposomalnej (EREM) z grupą otrzymującą 5 mg morfiny spinalnej (MS) oraz grupą otrzymującą placebo. U wszystkich pacjentów zastosowano również analgezję morfiną dożylną z zastosowaniem pomp PCA (ang. Patient Controlled Analgesia, tłum. analgezja kontrolowana przez pacjenta), celem analgezji dodatkowej (tzw. ratunkowej). Udowodniono znaczącą przewagę zastosowanej morfiny liposomalnej u pacjentów poddanych endoprotezoplastyce stawów kolanowych, chirurgii jamy brzusznej i cięciom cesarskim. Oceniano ból w spoczynku i podczas poruszania się, a także działania niepożądane, użycie ratunkowych leków przeciwbólowych oraz stopień satysfakcji pacjenta w 10 punktach czasowych w ciągu 48 godzin pooperacyjnych.

Wyniki doprowadziły do 3 ważnych wniosków:

1. Wszystkie grupy EREM miały wyższy poziom satysfakcji pacjenta, określając samopoczucie jako „doskonałe” lub „bardzo dobre”, używając przy tym mniej leku ratunkowego PCA i.v.
2. Grupa EREM potrzebowała mniej leków ratunkowych PCA i.v. w porównaniu z grupą placebo, a efekt był zależny od dawki morfiny liposomalnej. Grupa 10 mg EREM doświadczała

mniej bólu w trakcie ruchu w 1 i 2 dobie leczenia w porównaniu z grupą 5 mg MS, natomiast nie wykazano różnicy w bólu spoczynkowym.

3. Zarówno w grupie EREM, jak i MS zanotowano podobną ilość świądu sięgającą 15%. Nudności i wymioty były stwierdzane we wszystkich 3 grupach jednakowo.

➤ Fentanyl

Fentanyl jako opioid lipofilny został dobrze opisany w wielu badaniach, zarówno w zastosowaniu zewnątrzoponowym, jak i podpajęczynówkowym. Udowodniono w kilku badaniach, że ciągły wlew fentanylu daje taką samą jakość analgezji, te same efekty uboczne, wymaga tych samych dawek leku oraz daje to samo stężenie w surowicy krwi zarówno w podaniu dożylnym, jak i zewnątrzoponowym. Wnioski stąd płynące: ciągły wlew fentanylu zewnątrzoponowo daje analgezję przez wychwyty systemowy oraz redystrybucję do mózgu [18-20].

W 2003 r. Ginosaur opublikował badanie [21] dotyczące konfliktu w literaturze odnośnie sposobu działania zewnątrzoponowo podanego fentanylu. W badaniu tym fentanyl był podawany w bolusie oraz we wlewie ciągłym, a następnie oceniano analgezję w zakresie dermatomów oraz stężenie fentanylu w surowicy krwi. Okazało się, że infuzja fentanylu dawała analgezję niezwiązaną z dermatomami (niesegmentarną), a siła analgezji była proporcjonalna do stężenia w surowicy krwi. Dla kontrastu, fentanyl podany w bolusie dawał segmentarną analgezję, która nie korelowała ze stężeniem w surowicy krwi. W efekcie ustalono, że działanie fentanylu jest dwufazowe, gdyż podany w bolusie dawał analgezję krótkotrwałą, zależną od receptorów rdzenia kręgowego, natomiast wlew ciągły osiągał cel przez wychwyty systemowy i redystrybucję do receptorów w mózgowiu.

Obliczono, że zewnątrzoponowa dawka fentanylu, która powodowałaby anestezję rdzeniową wynosi 10 µg/ml. Opierając się na tym, dawka 2-5 µg/ml stosowana rutynowo w analgezji zewnątrzoponowej spotencjalizuje działanie analgetyczne, jednocześnie zmniejszając potrzebną dawkę LZM, dając raczej efekt systemowo niż na poziomie rdzeniowym.

➤ Alfentanyl

Zewnątrzoponowo alfentanyl nie ma raczej zastosowania klinicznego, gdyż szybko przenika do innych tkanek (okołordzeniowych). Jest szybko eliminowany

z przestrzeni zewnątrzoponowej a jego działanie opiera się na mechanizmie supraspinalnym, co udowodniono w kilku badaniach [22,23].

➤ Sufentanyl

Sufentanyl, jako opioid wysoce lipofilny, mógłby stanowić bardzo dobrą opcję do zastosowania zewnątrzoponowego w terapii bólu pooperacyjnego, jednakże efekt byłby w znikomym stopniu osiągany na poziomie rdzeniowym, gdyż MEAC dla sufentanylu jest bardzo niski (0,03 ng/ml) i łatwo jest go osiągnąć po podaniu okołordzeniowym [8].

Miguel i wsp. przeprowadzili badanie [37] na pacjentach poddanych operacjom brzuszным, porównując dożylnie i zewnątrzoponowo stosowany sufentanyl (cewnik zewnątrzoponowy w dolnym odcinku piersiowym) przez 48 h we wlewie 0,2 mcg/kg/h. Nie było żadnych różnic pomiędzy grupami, jeśli chodzi o: odczuwanie bólu, ilość dawek ratunkowych morfiny, działań niepożądanych, osiągnięto też podobne stężenia sufentanylu w surowicy krwi. Wywnioskowano, że mechanizm analgezji w obu przypadkach był jednakowy. Jeśli chodzi o wlew samego sufentanylu nie ma też klinicznej przewagi zastosowanie cewnika w odcinku piersiowym nad odcinkiem lędźwiowym u pacjentów poddanych torakotomii, natomiast stosuje się go jako adjuwant do LZM [38].

W 2009 r. Liker i wsp. [39] porównali skuteczność kliniczną teoretycznie ekwipotencjalnych dawek fentanylu i sufentanylu w połączeniu z bupiwakainą do znieczulenia porodu metodą PCEA (ang. Patient Controlled Epidural Analgesia, tłum. analgezja zewnątrzoponowa kontrolowana przez pacjenta). Pacjentki otrzymywały dawkę początkową w formie bolusa 10 ml 0,125% bupiwakainy z 30 µg fentanylu lub 5 µg sufentanylu. Następnie utrzymywano wlew 10 ml/h 0,0625% bupiwakainy z 2 µg/ml fentanylu lub 0,35 µg/ml sufentanylu z opcją bolusów. Wykazano podobne zużycie bupiwakainy, ze statystycznie większą satysfakcją pacjentek w grupie sufentanylu, z taką samą ilością działań niepożądanych w obu grupach.

Podsumowując, stosunek siły działania sufentanylu do fentanylu wynosi 6:1, potencjalizuje siłę działania analgetycznego i pozwala zredukować dawkę LZM, dając mniejszą blokadę motoryczną.

➤ Hydromorfon

Zewnątrzoponowo jest stosowany w dawkach 10-20 µg/kg, a potencjał w porównaniu do dawki

dożylny wynosi 1:2. Czas działania waha się od 6,2 h do 19,3 h, jest dłuższy, gdy zastosowany razem z adrenaliną [24].

Selektywność rdzeniowa była badana u pacjentów poddanych operacjom na miednicy, gdzie porównywano hydromorfon dożylny z zewnątrzoponowym jako wlew ciągły bez LZM. Podobny poziom analgezji był osiągnięty w grupie zewnątrzoponowej, ale z dawką o połowę mniejszą. Jakkolwiek droga zewnątrzoponowa nie wiązała się z uzyskaniem lepszej analgezji niż droga dożylna [25].

W badaniu z 2010 roku [26] wykazano skuteczność analgezji zewnątrzoponowej z zastosowaniem 0.06% bupiwakainy z hydromorfonem 10 µg/ml w przepływie 4 ml/h (z dodatkowymi bolusami 4 ml na żądanie) u 3736 pacjentów poddanych operacjom ortopedycznym na kończynach dolnych. Działaniami niepożądanymi tej terapii były nudności (30%), świąd (15%), hipotensja (10%), sedacja (0,08%), przy braku epizodów depresji oddechowej.

Rozpuszczalność w tłuszczach hydromorfonu jest pośrednia, z szybkim początkiem działania (5-10 minut), pośrednim czasem działania (efektywny czas działania 4-6 h) przy bardzo małym ryzyku późnej depresji oddechowej. Jakość analgezji wydaje się być podobna do morfiny, natomiast hydromorfon daje mniej powikłań w postaci świądu [27].

➤ Buprenorfina

Jest lipofilnym częściowym agonistą receptorów opioidowych, silniejszym od morfiny po podaniu systemowym. Wiąże się wolno z receptorami, natomiast ma duże do nich powinowactwo, dlatego dysocjacja jest długa ($t_{1/2} = 166$ min) [28]. Po podaniu zewnątrzoponowym osiąga się podobne stężenia maksymalne w PMR oraz osoczu po 10 i 30 minutach [29], co się wiąże z ryzykiem wczesnej depresji oddechowej (w ciągu 30 minut), która może być oporna na nalokson [30]. Użycie buprenorfiny jest ograniczone z powodu braku doniesień o jej rdzeniowej selektywności. Porównując zewnątrzoponową podaż buprenorfiny z dożylną w dawkach 2 i 4 µg/kg potwierdzono efekt przeciwbólowy trwający od 2 h do nawet 16 h, ale był on spowodowany działaniem supraspinalnym [31].

Klinicznie jest używana głównie w krajach azjatyckich. Zewnątrzoponowo podaje się dawki 200-300 µg, dające podobną analgezję co dawka 150 µg podana podpajęczynówkowo [32,33].

Reasumując, buprenorfina stosowana zewnątrzoponowo daje supraspinalną długotrwałą analgezję o dość niskim profilu bezpieczeństwa.

➤ Petydyna (meperydyna)

Jest efektywnym opioidem w leczeniu ostrego bólu, najlepiej opisanym w Australii i Nowej Zelandii, zwłaszcza na polu anestezji położniczej. Stosowana jest w formie bolusa, infuzji ciągłej oraz jako analgezja zewnątrzoponowa kontrolowana przez pacjenta (ang. Patient Controlled Epidural Analgesia - PCEA). Dzięki pośredniej rozpuszczalności w tłuszczach, petydyna mogłaby mieć przewagę nad innymi opioidami w zakresie działań niepożądanych, aczkolwiek jej metabolit norpetydyna ma dużą zdolność kumulacji, co ogranicza jej użycie do krótkich terapii [34].

Paech MJ i wsp. [35] wykazali, że PCEA z petydyną daje dobrą jakość leczenia bólu z małą ilością działań niepożądanych i ma znaczącą przewagę nad dożylną petydyną PCA, gdzie 90% pacjentów preferowało drogę zewnątrzoponową. W formie PCEA zredukowano dawkę petydyny o 50%, również osiągnano znacznie mniejsze stężenia petydyny i norpetydyny w osoczu w porównaniu z grupą dożylną.

Chen i wsp. [36] porównywali petydynę w formie PCEA zewnątrzoponowo i PCA dożylnie u pacjentów poddanych gastrektomii. W obu grupach jakość analgezji była podobna, natomiast w grupie zewnątrzoponowej dawka leku była o 33% mniejsza, co się przekładało na niższe stężenia leku w osoczu.

➤ Oksykodon

Oksykodon jest półsyntetycznym opioidem, pochodną tebainy, odkryty w 1917 r. Jego struktura i rozpuszczalność w tłuszczach jest podobna do morfiny, jego atrybutem jest szybszy początek działania ze względu na jego agonizm do receptora κ , oprócz działania na receptor μ . Powinowactwo do receptora μ ma 10 razy słabsze niż morfina. Siła działania analgetycznego oksykodonu zależy od drogi podania [40]. Istnieje niewiele badań nad zastosowaniem oksykodonu w analgezji zewnątrzoponowej. Backlund [41] porównał oksykodon z morfiną u pacjentów poddanych dużym operacjom brzuszным, którym podawano oksykodon zewnątrzoponowo w dawce 0,15 mg/kg w bolusie, a następnie wlew 0,03 mg/kg/h. Wykazano 10-krotnie mniejszą siłę działania oksykodonu w porównaniu do morfiny.

W innym badaniu [42] na 75 pacjentkach poddanych brzusznej operacji ginekologicznej oceniano skuteczność terapii oksykodonom zewnątrzoponowo w dawkach 2 mg bolus + 6 mg/dobę vs. 4 mg bolus + 12 mg/dobę, z grupą kontrolną 2 mg bolus + 6 mg/dobę morfiny. Wykazano, że oksykodon podany zewnątrzoponowo w dawce dwukrotnie większej od morfiny daje efektywną analgezję, przy znacząco mniejszym odsetku działań niepożądanych w postaci nudności, świądu, czy depresji oddechowej.

Ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa oksykodon wydaje się dobrą alternatywą dla morfiny, jednakże musi zostać lepiej przebadany.

Opioidy stosowane podpajęczynówkowo

➤ Morfina

W niedawno opublikowanej metaanalizie [43] na temat opioidów dodawanych do LZM w pojedynczym podaniu podpajęczynówkowym u pacjentów poddawanych różnym mniejszym operacjom w badaniach z randomizacją (65 badań na 3338 pacjentach, z których 1932 otrzymywało opioid, badania z lat 1983-2010) stosowano morfinę (0,05-2 mg) i fentanyl (10-50 µg) jako adiuwant do bupiwakainy. Wykazano, że analgezja pooperacyjna była dłuższa zarówno w grupie morfiny (315-641 minut) jak i fentanylu (60-168 minut). Morfina znacząco zmniejszała konieczność użycia analgezji opioidowej w pierwszych 12 godzinach pooperacyjnych, powodowała natomiast zwiększoną częstość nudności, wymiotów, świądu oraz zatrzymania moczu. Fentanyl zwiększał tylko częstość świądu. W przeciwieństwie do fentanylu, dla morfiny wykazano zwiększoną częstość depresji oddechowej.

W kolejnym badaniu [44] stwierdzono zależność pomiędzy dawką morfiny zastosowanej podpajęczynówkowo jako adiuwant do LZM a działaniami niepożądanymi. Analizowano 790 pacjentów, w porównaniu z grupą placebo (n = 524). Autorzy dowodzą, że morfina w dawkach do 300 µg, pomimo że łączona jest z większym ryzykiem działań niepożądanych, jest dawką bezpieczną, gdyż u tych pacjentów ilość epizodów depresji oddechowej nie różniła się od grupy placebo.

W innych badaniach [45,46] wykazano, że morfina w dawkach powyżej 300 µg była przyczyną częściej wyrażonych działań niepożądanych w postaci nudności, świądu, zatrzymania moczu, a w dawkach powyżej 600 µg powodowała depresję oddechową u wszystkich zdrowych uczestników (ochotników) badania.

Pomimo powyższego udowodniono [47] u pacjentów poddanych operacjom aorty brzusznej, że po podaniu podpajęczynówkowym morfiny w porównaniu z podaniem parenteralnym wystąpiło mniej powikłań w postaci depresji oddechowej, powikłań kardiologicznych, nerkowych i ogólnej śmiertelności.

Morfina mogłaby być najodpowiedniejszym opioidem do stosowania w blokadach centralnych w kontekście zwalczania ostrego bólu pooperacyjnego ze względu na bardzo dobrą jakość analgezji, zarówno po podaniu podpajęczynówkowym, jak i zewnątrzoponowym, jednakże jej długa eliminacja oraz tendencja do opóźnionych w czasie niebezpiecznych działań niepożądanych, ogranicza jej rutynowe użycie i wymaga ostrożnej selekcji pacjentów. Nie jest rekomendowana dla pacjentów ambulatoryjnych i w chirurgii jednego dnia. Optymalną dawką jednorazową w podaniu podpajęczynówkowym wydaje się być 75-150 µg [48].

➤ Hydromorfon

Hydromorfon jest używany jako alternatywa dla morfiny zarówno w zwalczaniu ostrego, jak i przewlekłego bólu, prezentując dobrą analgezję, z podobnym profilem działań niepożądanych do morfiny [49].

Badanie Drakeforda [50] na 60 pacjentach poddanych operacjom stawu biodrowego, u których porównywano działanie podpajęczynówkowej morfiny 500 µg i hydromorfonu 2 µg/kg, wykazało podobne działanie obu opioidów.

Podsumowując, niewielka ilość badań klinicznych wykazała, że hydromorfon daje dobry poziom analgezji po podaniu podpajęczynówkowym, z dużo mniejszymi dawkami niż w podaniu parenteralnym, i że dawka 50-100 µg daje analgezję porównywalną do 100-200 µg morfiny o podobnym profilu bezpieczeństwa i długości działania [51].

➤ Heroina (ang. Diamorphine)

Heroina to diacetylowana pochodna morfiny. Jest opioidem wysoce rozpuszczalnym w tłuszczach. Badania porównujące kinetykę opioidów podanych podpajęczynówkowo wykazały znacznie szybszą eliminację z PMR heroiny niż morfiny, prawdopodobnie przez większy wychwyt przez tkanki rdzenia kręgowego. Heroina ma szybki początek działania, z krótszym czasem trwania niż morfina i lepszy profil bezpieczeństwa, bez ryzyka późnej depresji oddechowej.

Heroinę podpajęczynówkowo najczęściej stosuje się w Wielkiej Brytanii, znalazła uznanie głównie

w położnictwie do operacji cięć cesarskich. Najczęściej używa się dawek 0,2-0,5 mg w podaniu podpajęczynówkowym. Heroina zapewnia dobrą analgezję trwającą do 12 h.

W badaniu Husainiego [52] 40 kobiet poddanych operacji cięcia cesarskiego otrzymywało 0,2 mg heroiny lub morfiny jako adiuwant do 0,5% bupiwakainy. Nie znaleziono różnic pod względem skali bólu (VAS), 24-godzinne zużycia morfiny w pompie PCA, z jedną różnicą większej częstości świądu w grupie morfiny. Udowodniono dla cięcia cesarskiego, że optymalna efektywna dawka to 0,4 mg heroiny z 12,5 mg hiperbarycznej bupiwakainy [53].

➤ Petydyna (meperydyna)

Zastosowanie petydyny w połączeniu z LZM w podaniu podpajęczynówkowym nie jest szeroko rozpowszechnione, rezerwując ją do zabiegów urologicznych i cięć cesarskich w dawkach 10-25 mg (0,2-0,3 mg/kg), wydłużając skuteczną analgezję do ok. 4-6 h. W większych dawkach powoduje więcej działań niepożądanych, głównie nudności i wymioty [54].

➤ Fentanyl i sufentanyl

Opioidy najbardziej lipofilne, fentanyl i sufentanyl, są najlepiej przebadanymi i szeroko stosowanymi podpajęczynówkowo w kontekście bólu pooperacyjnego. Cechują się szybkim początkiem działania (10-15 min) i krótkim czasem działania (2-5 h) [45].

Ostatnie badania skupiają się na użyciu opioidów lipofilnych w połączeniu z LZM w chirurgii ambulatoryjnej (tzw. chirurgii jednego dnia). Oba opioidy osiągają szybki początek działania, dobrą jakość analgezji bez wydłużania blokady motorycznej, czyli bez wydłużania pobytu w szpitalu.

Rekomendowane dawki dla fentanylu jako adiuwantu dla bupiwakainy to 20-30 µg, a dla sufentanylu 5-7,5 µg [55].

Oba opioidy często są stosowane w położnictwie do cięć cesarskich oraz jako analgetyki w bólu porodowym.

Połączenie 25 µg fentanylu z 4 mg bupiwakainy (w łącznej objętości 1,6 ml), a także 5 µg sufentanylu z taką samą dawką bupiwakainy okazało się skuteczne u pacjentów w wieku podeszłym poddanych przezcewkowej resekcji prostaty (TURP) [56]. Autorzy wnioskują, że niska dawka rozcieńczonej bupiwakainy w połączeniu z 25 µg fentanylu lub 5 µg sufentanylu daje dobrej jakości analgezję, bez niestabilności hemodyna-

micznej u pacjentów w wieku podeszłym poddanych TURP. Jakkolwiek wykazano, że sufentanyl dawał dłużej trwającą blokadę sensoryczną.

➤ Metadon

Istnieje mało badań nad metadonem, prawdopodobnie dlatego, że nie ma żadnej znaczącej przewagi w działaniu nad morfiną. W badaniu [57] na pacjentach urologicznych i z urazami kończyn dolnych porównywano podpajęczynówkowe podanie 1 mg i 0,5 mg metadonu oraz 1 mg morfiny. Pooperacyjnie oceniano czas do wystąpienia bólu, ból w skali VAS oraz działania niepożądane. Epizody depresji oddechowej zauważono tylko w grupie 1 mg morfiny, świąd występował w obu grupach morfiny, w grupie metadonu dolegliwości bólowe wystąpiły znacznie szybciej (6,5 h vs. 24 h vs. 29 h), a wartości w skali VAS były wyższe.

Na podstawie powyższych wyników ten sam zespół badaczy zastosował 0,5 mg morfiny w porównaniu do 5, 10 i 20 mg metadonu w podaniu podpajęczynówkowym u pacjentów poddanych operacjom biodra i kolana. Wszystkie grupy metadonu miały wyższe wartości w skali VAS od morfiny z zaskakująco krótkim czasem działania (4-6 h). W grupie 20 mg metadonu były 3 przypadki depresji oddechowej (n = 8) i świądu twarzy, natomiast inne działania niepożądane były podobne we wszystkich grupach. Autorzy wywnioskowali, że dawki 10 mg i 20 mg metadonu nie są rekomendowane ze względu na działania niepożądane, przy długości działania takiej samej, co dawka 5 mg, która daje jednak słabszą jakość analgezji od morfiny [58].

Gęstość roztworów leków podawanych podpajęczynówkowo

Kontrowersyjnym zagadnieniem jest różnica w gęstości (baryczności) leków podawanych podpajęczynówkowo w przypadku połączenia LZM i opioidu, co się może przekładać na ostateczny poziom blokady sensorycznej. Baryczność odgrywa znaczącą rolę w rozprzestrzenianiu się leku w przestrzeni podpajęczynówkowej i jest równoważna z gęstością roztworu danego leku. Anestetyk lokalny może być hiperbaryczny, hipobaryczny oraz izobaryczny w porównaniu do płynu mózgowo-rdzeniowego.

W badaniu [59] porównującym działanie różnych leków podawanych podpajęczynówkowo bez obciążenia glukozą wykazano, że gęstość roztworów malała wraz ze wzrostem temperatury. Oprócz 2% i 1,5%

lidokainy z adrenaliną, które były hiperbaryczne w temperaturze ciała, pozostałe leki były hipobaryczne, włączając opioidy same oraz w połączeniu z LZM. Roztwory opioidów badano dla dawek powszechnie używanych klinicznie (250 µg morfiny, 2,5-25 µg fentanylu i 3,3-12,5 µg sufentanylu).

W innym badaniu [60] mierzono gęstość roztworów LZM z opioidem, najczęściej stosowanych w analgezji podpajęczynówkowej w różnych temperaturach 20°C, 25°C i 37°C. Podobnie jak w poprzednim badaniu, wykazano, że gęstość maleje wraz z temperaturą. Wszystkie roztwory obciążone glukozą były hiperbaryczne w temperaturze 37°C, również w połączeniu z opioidami, natomiast roztwory bez glukozy były hipobaryczne. Opioidy w popularnych dawkach (100 µg morfiny, 20 µg fentanylu i 5 µg sufentanylu) w temperaturze pokojowej są izobaryczne, natomiast w temperaturze ciała były hipobaryczne. Gdy łączono opioid z LZM zauważano spadek gęstości roztworu, ale bez klinicznego znaczenia. Gdy łączono LZM obciążony 8% glukozą z równoważną ilością roztworu izobarycznego, osiągnęto wciąż hiperbaryczny roztwór (zawierający 4% glukozę).

Wnioski

Opioidy są najsilniejszymi działającymi ośrodkowo lekami przeciwbólowymi. Ich zastosowanie w blokadach centralnych pozwala na skuteczne, silne działanie przeciwbólowe o charakterze segmentarnym, z ograniczoną ilością działań niepożądanych związanych z systemowym ich podawaniem. To właśnie działania niepożądane, do których należą:

depresja oddechowa, zaburzenia świadomości, nudności i wymioty, świąd i inne, stanowią główną obawę klinicystów przed stosowaniem opioidów na szeroką skalę. Eksperymentalne i kliniczne badania wykazały, że po neuraksjalnym podaniu lipofilność opioidu jest odwrotnie proporcjonalna do jego selektywności rdzeniowej, która jest większa dla hydrofilnej morfiny, a mniejsza dla lipofilnych opioidów, jak fentanyl i sufentanyl.

W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień na temat stosowanych opioidów używanych pojedynczo lub w skojarzeniu z anestetykami lokalnymi, co pomogło ustalić kliniczną przydatność tych form terapii, zwracając jednocześnie uwagę na ich działania niepożądane. Ta wiedza powinna być użyta do wyboru właściwej terapii dla konkretnego pacjenta, biorąc pod uwagę jego potrzeby, choroby współtowarzyszące, a także indywidualne doświadczenie anestezjologa w terapii okołoperacyjnej tak, aby uzyskać dobrej jakości analgezję o wysokim profilu bezpieczeństwa.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Bogumił Olczak

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu

ul. Szwajcarska 3; 61-285 Poznań

☎ (+48 61) 873 90 00

✉ bogumil.olczak@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Corning JL. Spinal anaesthesia and local medication of the cord. *NY Med J* 1885;42:483-5.
2. Bier A. Versuche uber cocainisierung des ruckenmarkes (Experiments on the cocainization of the spinal cord). *Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie (in German)* 1889;51:361-9.
3. Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(9):682-9.
4. Yaksh TL and Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976;192:1357-8.
5. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149-51.
6. Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979;1:527-9.
7. Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*

- 2002;16:489-505.
8. Bernardis CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:441-7.
 9. http://en.wikipedia.org/wiki/Opioid_receptor
 10. Bujedo BM. Spinal opioid bioavailability in postoperative pain. *Pain Pract* 2013;14(4):350-64.
 11. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manag* 2012;8:177-92.
 12. Mugabure Bujedo B, Tranque Bizueta I, Gonzalez Santos S, Adrian Garde R. [Multimodal approaches to postoperative pain management and convalescence]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007;54:29-40.
 13. Smith HS. Combination opioid analgesics. *Pain Physician* 2008;11:201-14.
 14. Popping DM, Elia N, Wenk M, Tramer MR. Combination of a reduced dose of an intrathecal local anesthetic with a small dose of an opioid: a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2013;154:1383-90.
 15. de Leon-Casasola OA, Lema MJ. Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices? *Anesth Analg* 1996;83(4):867-75.
 16. Mugabure Bujedo B. A clinical approach to neuraxial morphine for the treatment of postoperative pain. *Pain Res Treat* 2012; Article ID 612145, 11 pages doi:10.1155/2012/612145.
 17. Mhuirheartaigh RJ, Moore RA, McQuay HJ. Analysis of individual patient data from clinical trials: epidural morphine for postoperative pain. *B J Anaesth* 2009;103(6):874-81.
 18. Loper LA, Ready LB, Downey M, et al. Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. *Anesth Analg* 1990(1);70:72-5.
 19. Ellis DJ, Millar WL, Reisner LS. A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after caesarean section. *Anesthesiology* 1990;72(6):981-6.
 20. Guinard JP, Mavrocordatos P, Chiolero R, Carpenter RL. A randomized comparison of intravenous versus lumbar and thoracic epidural fentanyl for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1992;77(6):1108-15.
 21. Ginosar Y, Riley ET, Angst MS. The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg* 2003;97(5):1428-38.
 22. Coda BA, Brown MC, Risler L, Syrjala K, Shen DD. Equivalent analgesia and side effects during epidural and pharmacokinetically tailored intravenous infusion with matching plasma alfentanil concentration. *Anesthesiology* 1999;90(1):98-108.
 23. van der Nieuwenhuizen MC, Stienstra R, Burm AG, Vletter AA, van Kleef JW. Alfentanil as an adjuvant to epidural bupivacaine in the management of postoperative pain after laparotomies: lack of evidence of spinal action. *Anesth Analg* 1998;86(3):574-8.
 24. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002;(1):CD003447.
 25. Liu S, Carpenter RL, Mulroy MF, Weissman RM, McGill TJ, Rupp SM, et al. Intravenous versus epidural administration of hydromorphone. Effects on analgesia and recovery after radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology* 1995;82(3):682-8.
 26. Liu SS, Bielez M, Wukovits B, John RS. Prospective survey of patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and hydromorphone in 3736 postoperative orthopedic patients. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:351-4.
 27. Chaplan SR, Duncan SR, Brodsky JB, Brose WG. Morphine and hydromorphone epidural analgesia. A prospective, randomized comparison. *Anesthesiology* 1992;77(6):1090-994.
 28. Boas RA, Villiger JW. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *Br J Anaesth* 1985;57(2):192-6.
 29. Naito H. Pharmacokinetics of intravenous and epidural buprenorphine analgesia. *Masui* 1988;37(10):1180-90.
 30. Knappe JT. Early respiratory depression resistant to naloxone following epidural buprenorphine. *Anesthesiology* 1986;64(3):382-4.
 31. Inagaki Y, Mashimo T, Yoshiya I. Mode and site of analgesic action of epidural buprenorphine in humans. *Anesth Analg* 1996;83(3):530-6.
 32. Hashimoto K, Monma F, Amagasa M, Seo N. Prospective study on anesthesia for lumbar spine surgery: the effectiveness of the perioperative epidural anesthesia with buprenorphine. *Masui* 2009;58(6):708-12.
 33. Ipe S, Korula S, Varma S, George GM, Abraham SP, Koshy LR. A comparative study of intrathecal and epidural buprenorphine using combined spinal-epidural technique for caesarean section. *Indian J Anaesth* 2010;54(3):205-9.
 34. Ngan Kee WD. Epidural pethidine: pharmacology and clinical experience. *Anaesth Intensive Care* 1998;26(3):247-55.
 35. Paech MJ, Moore JS, Evans SF. Meperidine for patient-controlled analgesia after caesarean section. Intravenous versus epidural administration. *Anesthesiology* 1994;80(6):1268-76.
 36. Chen PP, Cheam EW, Ma M, Lam KK, Ngan Kee WD, Gin T. Patient-controlled pethidine after major upper abdominal surgery: comparison of the epidural and intravenous routes. *Anaesthesia* 2001;56(11):1106-12.
 37. Miguel R, Barlow I, Morrell M, Scharf J, Sanusi D, Fu E. A prospective, randomized, double-blind comparison of epidural and intravenous sufentanil infusions. *Anesthesiology* 1994;81(2):346-52.
 38. Swenson JD, Hullander RM, Bready RJ, Leivers D. A comparison of patient controlled epidural analgesia with sufentanil by the lumbar versus thoracic route after thoracotomy. *Anesth Analg* 1994;78(2):215-8.
 39. Lilker SI, Rofaeel A, Balki M, Carvalho JC. Comparison of fentanyl and sufentanil as adjuncts to bupivacaine for labor epidural analgesia. *J*

- Clin Anesth. 2009 Mar;21(2):108-12.
40. Lugo RA, Kern SE. The pharmacokinetics of oxycodone. *J Pain Palliat Care Pharmacoyher* 2004;2004;18(4):17-30.
 41. Backlund M, Lindgren L, Kajimoto Y, Rosenberg PH. Comparison of epidural morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997;9(1):30-5.
 42. Yanagidate F, Dohi S. Epidural oxycodone or morphine following gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2004;93(3):362-7.
 43. Popping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2012;153:784-93.
 44. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2009;64(6):643-51.
 45. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005;101(5Suppl):S30-S43.
 46. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, et al. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 1993;79(1):49-59.
 47. Fléron MH, Weiskopf RB, Bertrand M, Mouren S, Eyraud D, Godet G, et al. A comparison of intrathecal opioid and intravenous analgesia for the incidence of cardiovascular, respiratory, and renal complications after abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* 2003;97(1):2-12.
 48. Sultan P, Gutierrez MC and Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance. *Drugs* 2011;71:1807-19.
 49. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002;(1):CD003447.
 50. Drakeford MK, Pettine KA, Brookshire L, Ebert F. Spinal narcotics for postoperative analgesia in total joint arthroplasty. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73(3):424-8.
 51. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005;101(5Suppl):S30-S43.
 52. Husaini SW, Russell IF. Intrathecal diamorphine compared with morphine for postoperative analgesia after caesarean section under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;81(2):135-9.
 53. Saravanan S, Robinson AP, Qayoum Dar A, Columb MO, Lyons GR. Minimum dose of intrathecal diamorphine required to prevent intraoperative supplementation of spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 2003;91(3):368-72.
 54. Yu SC, Ngan Kee WD, Kwan AS. Intrathecal meperidine and shivering in obstetric anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99(4):1272-3.
 55. Hamber EA, Viscomi CM. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:255-63.
 56. Kim SY, Cho JE, Hong JY, Koo BN, Kim JM, Kil HK. Comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil in low-dose dilute bupivacaine spinal anaesthesia for transurethral prostatectomy. *Br J Anaesth* 2009;103(5):750-4.
 57. Jacobson L, Chabal C, Brody MC, Ward RJ, Ireton RC. Intrathecal methadone and morphine for postoperative analgesia: a comparison of the efficacy, duration and side effects. *Anesthesiology* 1989;70(5): 742-6.
 58. Jacobson L, Chabal C, Brody MC, Ward RJ, Wasse L. Intrathecal methadone: a dose-response study and comparison with intrathecal morphine 0,5 mg. *Pain* 1990;43(2):141-8.
 59. Richardson MG, Wissler RN. Densities of dextrose-free intrathecal local anesthetics, opioids, and combinations measured at 37 degrees C. *Anesth Analg* 1997;84(1):95-9.
 60. Imbelloni LE, Moreira AD, Gaspar FC, Gouveia MA, Cordeiro JA. Assessment of the densities of local anesthetics and their combination with adjuvants: an experimental study. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59(2):154-65.
 61. Kehlet H, Wilkinson RC, Fisher HB, Camu F; Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(1):149-59.