

ARTYKUŁ ORYGINALNY/ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 06.08.2014 • Poprawiono/Corrected: 19.02.2015 • Zaakceptowano/Accepted: 23.02.2015

© Akademia Medycyny

Skuteczność i bezpieczeństwo analgezji pooperacyjnej ciągłym wlewem zewnątrzoponowym 0,2% ropiwakainy z sufentanylem lub fentanylem u niemowląt i małych dzieci

Efficacy and safety of 0.2% ropivacaine with sufentanil or fentanyl administered as a continuous epidural infusion for postoperative pain relief in infants and toddlers



Magdalena Karaś-Trzeciak¹, Bogumiła Wołoszczuk-Gębicka²

¹ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Instytut Położnictwa i Ratownictwa Medycznego, Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów

Streszczenie

Wstęp. Lipofilne opioidy używane są z lekami miejscowo znieczulającymi celem zwiększenia skuteczności ich działania przeciwbólowego i zmniejszenia ryzyka działania toksycznego. **Celem pracy** było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa znieczulenia zewnątrzoponowego ciągłego 0,2% roztworem ropiwakainy z dodatkiem sufentanilu lub fentanilu, podawanego w celu zniesienia bólu u niemowląt i małych dzieci po rozległych zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej i układu moczowego. **Material i metody.** Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej oraz pisemnej zgody rodziców, do udziału w prospektywnym „otwartym” badaniu zakwalifikowano 39 zdrowych niemowląt i dzieci w wieku od 3 do 36 miesięcy. Po indukcji znieczulenia ogólnego i intubacji tchawicy zakładano cewnik zewnątrzoponowy w odcinku lędźwiowym i podawano dawkę nasycającą: 0,5 ml·kg⁻¹ 0,2% ropiwakainy z sufentanylem 0,2 µg·kg⁻¹ (grupa SUF) lub fentanylem 2 µg·kg⁻¹ (grupa FENT), a następnie ciągły wlew 0,2% ropiwakainy, 0,15 ml·kg⁻¹·h⁻¹ z sufentanylem 0,112 µg·kg⁻¹·h⁻¹ (Grupa SUF) lub fentanylem 1,12 µg·kg⁻¹·h⁻¹ (Grupa FENT). W okresie pooperacyjnym stężenie i szybkość wlewu ropiwakainy pozostawiały bez zmian, ale dawkę opioidów zmniejszono trzykrotnie: sufentanilu - do 0,037 µg·kg⁻¹·h⁻¹, fentanilu - do 0,37 µg·kg⁻¹·h⁻¹, i dodawano paracetamol, 60 mg·kg⁻¹ na dobę u niemowląt i 80 mg·kg⁻¹ na dobę u dzieci > 1 r.ż. W razie wystąpienia bólu zalecano podanie morfiny, 0,1 mg·kg⁻¹. Skuteczność analgezji pooperacyjnej oceniano na podstawie skali COMFORT-B. Rejestrowano parametry życiowe oraz działania niepożądane. **Wyniki.** Analgezja była bardzo dobra u większości pacjentów w obu grupach. Dodatkowe leki przeciwbólowe stosowano częściej w grupie SUF (P = 0,035). Częstość oddychania była na dolnej granicy normy w obu grupach. **Wnioski.** Wlew 0,2% ropiwakainy z 0,37 µg·kg⁻¹·h⁻¹ fentanilu jest bardzo dobrą metodą leczenia bólu pooperacyjnego u niemowląt i małych dzieci po rozległych operacjach. Stałe monitorowanie czynności życiowych wydaje się konieczne. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 42-53.*

Słowa kluczowe: znieczulenie zewnątrzoponowe, ból pooperacyjny/leczenie, pomiar napięcia bólu, analgetyki opioidowe, niemowlęta, dzieci młodsze

Abstract

Background. Lipophilic opioids are often used as adjuncts to local anaesthetics to enhance efficacy of pain relief and decrease the risk of toxicity. **The aim of the present study** was to compare the efficacy and safety of

sufentanil and fentanyl administered as a continuous epidural infusion with 0.2% ropivacaine for postoperative pain relief in infants and toddlers undergoing major abdominal or urological surgery. **Material and methods.** With the approval of the Institutional Review Board, and with the informed consent from the parents, 39 healthy infants and toddlers aged 3-36 mo. were enrolled in a prospective open-label study. After induction of anaesthesia and tracheal intubation, lumbar epidural catheter was placed, loading dose on 0.2% ropivacaine, 0.5 ml·kg⁻¹ with either sufentanil, 0.2 µg·kg⁻¹ (SUF group), or fentanyl, 2 µg·kg⁻¹ (FENT group) was given, and epidural infusion of 0.2% ropivacaine 0.15 ml·kg⁻¹·h⁻¹ with sufentanil, 0.112 µg·kg⁻¹·h⁻¹, or fentanyl, 1.12 µg·kg·kg⁻¹·h⁻¹ was started. The dose of opioids was reduced threefold for postoperative period, and paracetamol, 60 mg·kg⁻¹ per day in infants < 12 mo., and 80 mg·kg⁻¹ per day in children > 1 yo. was added. Morphine was prescribed as rescue analgesia. Postoperative analgesia was monitored using the COMFORT-B scale. Vital signs and all side effects were recorded. **Results.** Analgesia was excellent in vast majority of cases in both study groups. Rescue analgesia was necessary more frequently in the SUF group (P = 0.035). Respiratory rate close to the lower normal values was a regular finding in both groups. **Conclusions.** 0.2% ropivacaine with 0.37 µg·kg⁻¹·h⁻¹ of fentanyl seems to provide optimal analgesia in infants and toddlers following major surgery. Monitoring of vital signs seems compulsory. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 42-53.*

Keywords: anaesthesia, epidural, postoperative pain, treatment, pain scales, analgesics, opioid, infants, children, preschool

Wstęp

Znieczulenie przewodowe, zwłaszcza znieczulenie zewnątrzoponowe z dostępu krzyżowego z jednorazowym podaniem środka znieczulenia miejscowego, ma ustaloną pozycję w anestezjologii pediatricznej. Jego wadą jest to, że działanie przeciwbólowe ustępuje po kilku godzinach, a więc szybciej niż ból po rozległym zabiegu. Znieczulenie zewnątrzoponowe ciągle jest rzadko stosowane u dzieci, zwłaszcza najmłodszych, a jest to metoda o tyle godna polecenia, że u niemowląt i małych dzieci wykonuje się niekiedy bardzo rozległe operacje związane z leczeniem wad rozwojowych. Zapewnienie operowanemu dziecku całkowitego zniesienia bólu w okresie pooperacyjnym jest co najmniej równie ważne, jak w przypadku pacjentów dorosłych. Istnieje wiele doniesień mówiących o niekorzystnym wpływie bólu u noworodków, który może skutkować nadwrażliwością na bodźce nocyceptywne w czasie dalszego rozwoju, jak również w wieku dorosłym [1].

Ropiwakaina uważana jest obecnie za lek z wyboru u pacjentów pediatricznych ze względu na mniejszą neuro- i kardiotoxycywność oraz słabszą, w porównaniu z bupiwakainą, blokadę ruchową [2,3]. Przy długotrwałym wlewie ropiwakainy korzystne staje się dodanie innych leków (adiuwantów), które zwiększają skuteczność działania przeciwbólowego. Adiuwantem stosowanym najczęściej w USA i niektórych krajach europejskich stała się w ostatnich latach klonidyna [4].

W Polsce lek ten jest nadal trudno dostępny, stąd częstsze stosowanie lipofilnych opioidów. Badań nad skutecznością i bezpieczeństwem znieczulenia zewnątrzoponowego ciągłego z lipofilnym opioidem jako adiuwantem u dzieci jest niewiele [5-7].

Celem pracy było porównanie skuteczności działania przeciwbólowego 0,2% ropiwakainy z sufentanylem lub fentanylem, podawanej w ciągłym wlewie zewnątrzoponowym w okresie pooperacyjnym u niemowląt i małych dzieci po rozległych zabiegach w obrębie jamy brzusznej i układu moczowego, i częstości występowania działań niepożądanych związanych z tą metodą leczenia bólu.

Prezentowane wyniki stanowią część większego opracowania, w którym badano farmakokinetykę [8] i farmakodynamikę lipofilnych opioidów podawanych w ciągłym wlewie zewnątrzoponowym z ropiwakainą podczas operacji i w okresie pooperacyjnym u dzieci.

Materiał i metody

Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (nr zgody: KN 008/2008) i świadomej zgody rodziców, do udziału w prospektywnym badaniu zakwalifikowano łącznie 39 ogólnie zdrowych niemowląt i małych dzieci (I i II gr. stanu fizycznego wg ASA), w wieku od 3 miesięcy do 3 lat, u których przeprowadzano rozległe operacje chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej lub układu moczowego.

Nadwrażliwość na którykolwiek ze stosowanych leków powodowała wyłączenie dziecka z udziału w badaniu.

Do wprowadzenia do znieczulenia podawano 3 mg·kg⁻¹ propofolu, 0,5-1 µg·kg⁻¹ remifentanylu oraz 0,1 mg·kg⁻¹ wekuronium, *iv*. W przypadku wystąpienia bradykardii podawano atropinę, 0,01 mg·kg⁻¹ (dawka minimalna 0,1 mg), *iv*. Po intubacji tchawicy do podtrzymania znieczulenia używano tlenu z powietrzem lub z podtlenkiem azotu i desfluranu w stężeniu 0,5 MAC w powietrzu końcowo-wydechowym celem zapewnienia snu oraz, w razie potrzeby, remifentanylu w ciągłym wlewie, 0,5 -1 µg·kg⁻¹·min⁻¹. Wentylację płuc prowadzono przerywanym ciśnieniem dodatnim (IPPV), utrzymując końcowo-wydechowę stężenie CO₂ w granicach 35-40 mmHg.

Znieczulenie zewnątrzoponowe wykonywano po wprowadzeniu do znieczulenia ogólnego. Cewnik zewnątrzoponowy (21Ga) zakładano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, po identyfikacji przestrzeni L2-L3, L3-L4 lub L4-L5 igłą Tuohy 19 Ga (Portex, EU), wprowadzając go do kanału kręgowego nie głębiej niż na 4 cm. Po podaniu dawki testowej adrenaliny, 0,25 µg·kg⁻¹ w 1 ml 0,9% NaCl u dzieci < 1 r.ż. i w 2 ml 0,9% NaCl u dzieci > 1 r.ż., a przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego, podawano dawkę nasycającą 0,5 ml·kg⁻¹ 0,2% ropiwakainy z 0,2 µg·kg⁻¹ sufentanylu (Grupa SUF) lub 2 µg·kg⁻¹ fentanylu (Grupa FENT). W czasie operacji podawano ciągły wlew 0,2% ropiwakainy z szybkością 0,15 ml·kg⁻¹·h⁻¹, z sufentanylem w dawce 0,112 µg·kg⁻¹·h⁻¹ (Grupa SUF) lub fentanylem w dawce 1,12 µg·kg⁻¹·h⁻¹ (Grupa FENT). W okresie pooperacyjnym stężenie i szybkość wlewu ropiwakainy były takie same jak w czasie operacji, ale dawkę opioidów zmniejszono trzykrotnie, sufentanylu - do 0,037 µg·kg⁻¹·h⁻¹, fentanylu - do 0,37 µg·kg⁻¹·h⁻¹.

W okresie pooperacyjnym wszystkim dzieciom podawano również paracetamol w dawce dobowej 60 mg·kg⁻¹ u niemowląt i 80 mg·kg⁻¹ u dzieci > 1 r.ż., w czterech dawkach podzielonych. W razie bólu podawano 0,01 mg·kg⁻¹ morfiny, dożylnie lub podskórnie. Skuteczność leczenia przeciwbólowego w okresie pooperacyjnym oceniano na podstawie skali COMFORT-B (załącznik 1 [9]) i na podstawie konieczności podawania dodatkowych leków przeciwbólowych w czasie trwania wlewu. Ocena dolegliwości bólowych na podstawie skali COMFORT-B dokonywana była przez pielęgniarki Oddziału Pooperacyjnego co 3 godziny przez cały czas trwania wlewu i przez 6 godzin po jego zakończeniu. Leczenie bólu uznaje się za

optymalne przy 9-15 pkt w skali COMFORT-B. Decyzja o podaniu dodatkowego leku przeciwbólowego podejmowana była przez lekarza Oddziału Pooperacyjnego na podstawie obserwacji pacjenta.

W karcie obserwacji pacjenta odnotowywano częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze, wysycenie krwi tętniczej tlenem mierzone pulsoksymetrem i częstość oddychania, a także działania niepożądane: nudności i wymioty oraz zaburzenia czynności układu krążenia lub oddechowego. Stosowana w razie potrzeby tlenoterapia bierna była w okresie pooperacyjnym działaniem standardowym.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą pakietu STATISTICA (StatSoft, USA) wersja 10,0, za pomocą testu *t* dla danych parametrycznych i Chi² dla danych nieparametrycznych.

Wyniki

Z 39 dzieci zakwalifikowanych wstępnie do udziału w badaniu, badanie ukończyło 37: 22 dzieci, u których analgezję pooperacyjną prowadzono wlewno ropiwakainy z sufentanylem (wiek 9,8 ± 7,4 mies., masa ciała 8,7 ± 2,5 kg) i 15 dzieci, u których podawano wlew ropiwakainy z fentanylem (17,7 ± 9,7 mies., 11,1 ± 3,4 kg, *P* = 0,015 dla wieku i *P* = 0,024 dla masy ciała). Średni czas trwania zabiegów w grupie FENT wyniósł 4,5 ± 1,3 h, w grupie SUF 4,0 ± 1,8 h.

Z analizy wyłączono dwoje dzieci: jedno z grupy FENT z powodu wysunięcia się cewnika z przestrzeni zewnątrzoponowej, jedno z grupy SUF z powodu stridoru pointubacyjnego, konieczności ponownej intubacji i włączenia morfiny w ciągłym wlewie dożylnym w celu zapewnienia sedacji. U dwojga dzieci z grupy FENT przerwano monitorowanie skuteczności analgezji za pomocą skali COMFORT-B w godzinach nocnych; danych dotyczących tych dzieci nie ujęto na rycinie 2.

Troje dzieci przyjęto do Oddziału Pooperacyjnego z rurką w tchawicy; jedno z nich ekstubowano bezpośrednio po przyjęciu, jedno - po 6 godzinach i jedno - dziecko z zespołem Downa - po 12 godzinach od zakończenia zabiegu. U wszystkich pozostałych dzieci tchawicę ekstubowano w sali operacyjnej, bezpośrednio po zakończeniu zabiegu operacyjnego.

Odnutowano 1 powikłanie. U 3-miesięcznego niemowlęcia w ok. 30 min po podaniu 0,08 mg·kg⁻¹ morfiny podskórnie wystąpiły przejściowe problemy z utrzymaniem drożności dróg oddechowych i spadek wysycenia krwi tętniczej tlenem. Powikłanie to wią-

Tabela IA. Wiek, masa ciała i rodzaj zabiegów wykonywanych u dzieci, u których analgezę pooperacyjną prowadzono wlewem ropiwakainy z sufentanylem (grupa SUF)

Table IA. Age, body weight and surgical procedures in children who had postoperative analgesia with ropivacaine and sufentanil (SUF group)

Wiek (mies.)	Masa c. (kg)	Rodzaj zabiegu operacyjnego	Dodatkowe leki przeciwbólowe lub uspokajające
3	5	Heminefrectomia lewostronna	
3	5	Operacja Nissena	wlew morfiny
3	7	Heminefrectomia prawostronna	
3	6	Laparatomia, operacja radykalna ch. Hirschprunga	midazolam wlew 0,1 mg·kg ⁻¹ , IV
4	8	Plastyka miedniczkowo-moczowodowa I	
5	6	Operacja radykalna ch. Hirschprunga – TEPT	midazolam wlew 0,1 mg·kg ⁻¹ h ⁻¹ , IV
5	8	Atrezja odbytu-plastyka	
6	8	Operacja przemieszczenia odbytu	
6	7	Plastyka odbytu z dojścia tylnego	
6	5	Zamknięcie ileostomii	
6	8	Plastyka odbytu	
7	12	Usunięcie torbieli dróg żółciowych	
7	8	Resekcja zdwojenia przewodu pokarmowego	
8	8	Plastyka miedniczkowo-moczowodowa lewostronna	
9	9	Plastyka miedniczkowo-moczowodowa	
11	10	Nefroureterectomia lewostronna	pyralgina 20 mg·kg ⁻¹ IV
11	10	Plastyka moczowodowo-miedniczkowa lewostronna	
14	11	Zamknięcie kolostomii	Pyralgina 18 mg·kg ⁻¹ IV, relanium 0,1 mg·kg ⁻¹ IV, luminal 3 mg·kg ⁻¹ IV
19	10	Zamknięcie kolostomii	
22	10	Operacja radykalna ch. Hirschprunga	Morfina jednorazowo
26	13	Operacja przeciwoodpływowa	
28	14	Operacja radykalna ch. Hirschprunga - TEPT	Midazolam 0,1 mg·kg ⁻¹ IV

zono z nieprawidłową budową żuchwy, która miała spowodować niedrożność górnych dróg oddechowych, lub ze skurczem oskrzeli. Płuca przewentylowano tlenem, a następnie podano deksametazon 1,5 mg *iv*. Dalszy przebieg pooperacyjny był bez powikłań.

Wiek, masę ciała, rodzaj wykonywanych zabiegów oraz podawane dodatkowo leki przedstawiono w tabelach IA i IB.

Analgezia w większości przypadków była bardzo dobra.

Dodatkowe leki przeciwbólowe podawano rzadko. Nieco częściej podawano dodatkowe leki uspokajające, zwłaszcza w grupie FENT (tabela II).

Wskazaniem do podania dodatkowych leków przeciwbólowych były objawy bólu. Leki uspokajające podawano w razie pobudzenia niezwiązanego z bólem, które nie ustępowało po zastosowaniu metod nefarmakologicznych.

Odsetek dzieci, u których potrzebne było podanie

dodatkowych leków przeciwbólowych (morfiny lub pyralginy¹) był większy w grupie SUF (9,1% *vs.* 6,7%, $P = 0,035$), natomiast leki uspokajające podawane były znacznie częściej u dzieci z grupy FENT (18,2% *vs.* 46,7%, $P = 0,03$).

Pooperacyjne nudności i wymioty

Leki przeciwwymiotne podawane były jedynie w razie wystąpienia wymiotów i otrzymało je 3 dzieci w grupie SUF i u 2 dzieci z grupy FENT (ondansetron, 0,1 mg·kg⁻¹, $P = 0,10$, NS).

Depresja oddychania

Częstość oddychania przedstawiają ryciny 3-6. Zwolnienie oddychania poniżej wartości przyjętych za normę dla wieku obserwowano zwłaszcza u niemowląt

1 Pyralgina nie jest zarejestrowana do leczenia bólu u dzieci i jej podawanie nie było przewidziane w protokole badawczym

Tabela IB. Wiek, masa ciała i rodzaj zabiegów wykonywanych u dzieci, u których analgezyjną pooperacyjną prowadzono wlewem ropiwakainy z fentanylem (grupa FENT)

Table IB. Age, body weight and surgical procedures in children who had postoperative analgesia with ropivacaine and fentanyl (FENT group)

Wiek (mies.)	Masa c. (kg)	Rodzaj zabiegu operacyjnego	Dodatkowe leki przeciwbólowe
3	6	Heminefrectomia lewostronna	morfina 0,1 mg·kg ⁻¹ IV, jednorazowo, midazolam 0,1 mg·kg ⁻¹ IV, 4-krotnie
3	5	Heminefrectomia lewostronna	
9	8	Operacja radykalna atrezji odbytu	diazepam 0,1 mg·kg ⁻¹ , jednorazowo IV
12	9	TEPT-ch. Hirschprunga	
12	10	Zamknięcie kolostomii	
13	11	Nefroureterectomia prawostronna	
14	12	Operacja radykalna ch. Hirschprunga	
15	10	Resekcja guza zaotrzewnowego	midazolam 0,1 mg·kg ⁻¹ , 2-krotnie, IV, diazepam 0,1 mg·kg ⁻¹ jednorazowo IV,
16	10	Nefroureterectomia lewostronna	midazolam 0,1 mg·kg ⁻¹ , 2-krotnie, IV
20	12	Wyłonienie przetoki moczowodowo-skinnej	
24	15	Przeszczepienie moczowodów obustronne	fenobarbital 3 mg·kg ⁻¹ jednorazowo IV
26	12	Operacja antyrefluksowa	diazepam 0,1 mg·kg ⁻¹ 2-krotnie IV
30	15	Plastyka złącza miedniczkowo-moczowodowego	
32	16	Przeszczepienie moczowodu	
36	17	Przeszczepienie moczowodu	

Tabela II. Liczba dzieci, którym podawano dodatkowe leki przeciwbólowe lub uspokajające

Table II. The number of children who obtained supplementary analgesics or sedatives

	grupa SUF (n=22)	grupa FENT (n=15)	P
Morfina	2/22 (9,1%)	1/15 (6,7%)	0,035
Inne leki przeciwbólowe	2/22 (9,1%)	0/15	
Benzodiazepiny/barbituran	4/22 (18,2%)	7/15 (46,7)	0,003

< 12 m.ż., w czasie podawania wlewu ropiwakainy z sufentanylem, ale również po jego zakończeniu. U żadnego z dzieci uczestniczących w badaniu nie odnotowano takiego zwolnienia oddychania, które mogłoby stanowić zagrożenie dla życia. Wyniki pomiaru saturacji mieściły się w granicach 93-97% przy tlenoterapii biernej stosowanej w razie potrzeby (przy SpO₂ < 92%).

Retencja moczu

Częstość występowania retencji moczu była niemożliwa do oceny, ponieważ wszystkie dzieci miały cewnik w pęcherzu moczowym ze względu na charakter zabiegu operacyjnego lub jego rozległość.

Inne objawy uboczne

Nie odnotowano objawów, które mogłyby sugerować wystąpienie świądu.

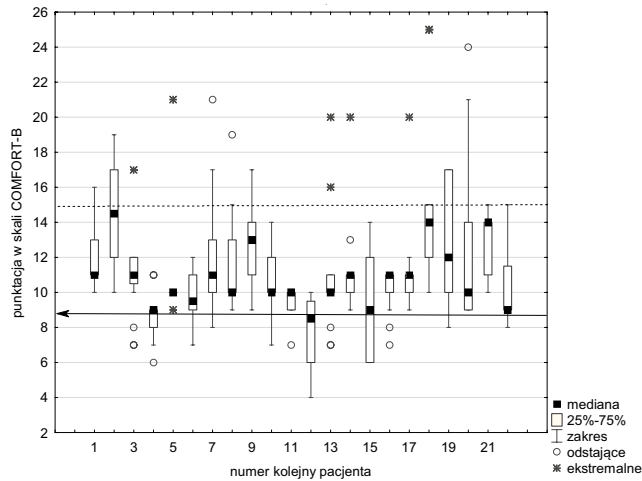
Blok ruchowy nie był monitorowany, ale z obserwacji klinicznej wynikało, że wszystkie dzieci swobodnie poruszały kończynami dolnymi.

Omówienie wyników

▪ Znieczulenie zewnątrzoponowe ciagle u niemowląt i małych dzieci

Wykonywanie znieczulenia przewodowego u dzieci w znieczuleniu ogólnym ułatwia wykonanie bloku, poprawia jego skuteczność i nie zwiększa ryzyka związanego z jego wykonaniem.

Cewnik zewnątrzoponowy wprowadzano do kanału kręgowego na około 4 cm. Pozwalało to na umieszczenie jego końca bliżej tych dermatomów, w obrębie których przewodzenie bodźców nocyceptywnych miało być zablokowane, jak również na zmniejszenie ryzyka wysunięcia się cewnika, związanego

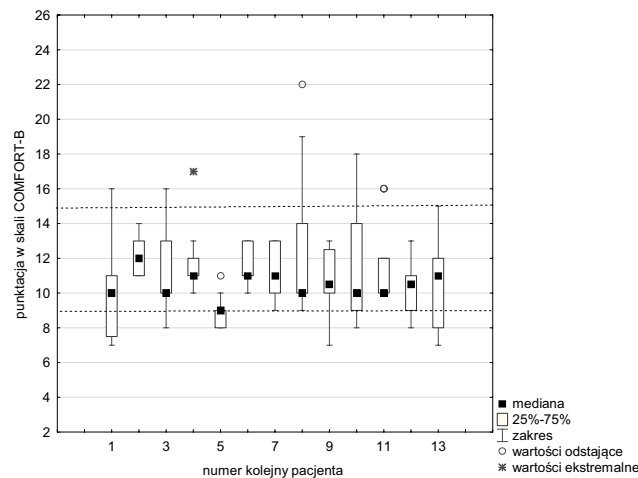


Rycina 1. Ocena skuteczności leczenia bólu wlewem 0,2% ropiwakainy z sufentanylem wg skali COMFORT-B u poszczególnych pacjentów

Czarne kwadraty oznaczają medianę zaobserwowanych wartości, prostokąty – zakres, w którym mieści się 75% obserwowanych wartości, wąsy – zakres obserwowanych wartości nieodstających, kółka i gwiazdki, odpowiednio, wartości odstające i ekstremalne. Zakres pożądanych wartości (9-15 punktów) zaznaczono linią przerywaną.

Figure 1. The efficacy of pain control with 0.2% ropivacaine with sufentanil in individual patients evaluated using the COMFORT-B Pain Scale

Black squares – median, empty rectangles – 25-27% range, whiskers – range of the observed values, empty circles – outliers, and stars- extreme values. The dotted lines signify the desired range (9-15 points) on the COMFORT-B scale.

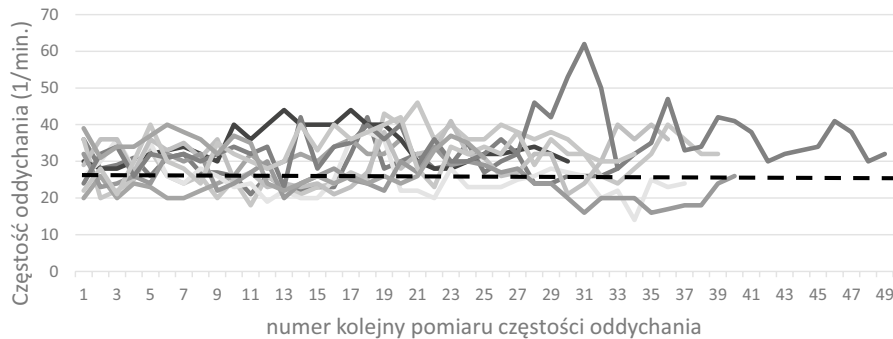


Rycina 2. Ocena skuteczności leczenia bólu wlewem 0,2% ropiwakainy z fentanylem u poszczególnych pacjentów wg skali COMFORT B

Czarne kwadraty oznaczają medianę zaobserwowanych wartości, prostokąty – zakres, w którym mieści się 75% obserwowanych wartości, wąsy – zakres obserwowanych wartości nieodstających, kółka i gwiazdki, odpowiednio, wartości odstające i ekstremalne. Zakres pożądanych wartości (9-15 punktów) zaznaczono linią przerywaną.

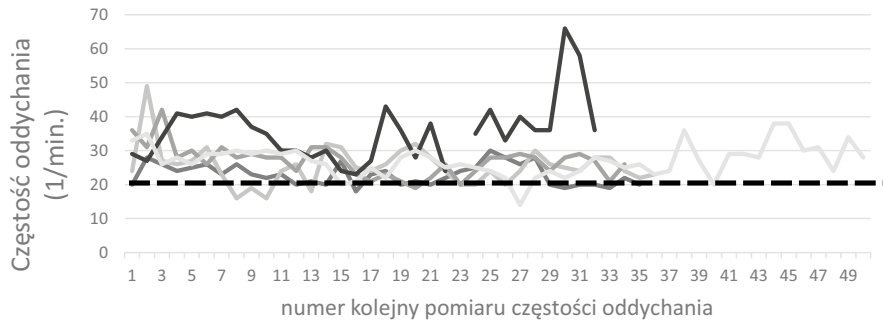
Figure 2. The efficacy of pain control with 0.2% ropivacaine with fentanyl in individual patients evaluated using the COMFORT B Pain Scale

Black squares – median, empty rectangles – 25-27% range, whiskers – range of the observed values, empty circles – outliers, and stars- extreme values. The dotted lines signify the desired range (9-15 points) on the COMFORT-B scale.



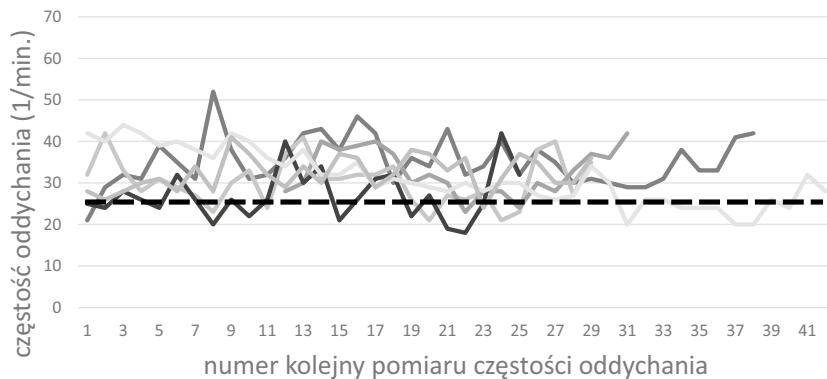
Rycina 3. Częstość oddechów w okresie pooperacyjnym u niemowląt 3-12 m.ż., znieczulanych 0,2% ropiwakainą z sufentanylem. Linia przerywana wyznacza dolną granicę normy.

Figure 3. Respiratory rate in infants aged 3-12 months receiving 0.2% ropivacaine with sufentanil. Dotted line – lower normal values.



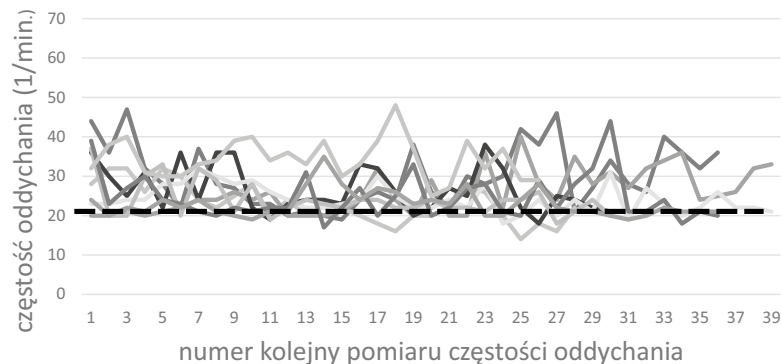
Rycina 4. Częstość oddechów w okresie pooperacyjnym u dzieci 13-36 m.ż., znieczulanych 0,2% ropiwakainą z sufentanylem. Linia przerywana wyznacza dolną granicę normy.

Figure 4. Respiratory rate in toddlers aged 13-36 months receiving 0.2% ropivacaine with sufentanil. Dotted line – lower normal values.



Rycina 5. Częstość oddechów w okresie pooperacyjnym u niemowląt 3-12 m.ż., znieczulanych 0,2% ropiwakainą z fentanylem. Linia przerywana wyznacza dolną granicę normy.

Figure 5. Respiratory rate in infants aged 3-12 months receiving 0.2% ropivacaine with fentanyl. Dotted line – lower normal values.



Rycina 6. Częstość oddychania w okresie pooperacyjnym u dzieci 13-36 m.ż, znieczulanych 0,2% ropiwakainą z fentanylem. Linia przerywana wyznacza dolną granicę normy.

Figure 6. Respiratory rate in toddlers aged 13-36 months receiving 0,2% ropivacaine with fentanyl. Dotted line – lower normal values.

z normalną aktywnością ruchową dziecka w okresie pooperacyjnym.

Środki znieczulenia miejscowego rozcieńcza się niekiedy dla dzieci najmłodszych z obawy przed ich kumulacją i działaniem toksycznym. I tak, dla niemowląt o masie ciała < 10 kg, w niektórych ośrodkach używa się 0,1% bupiwakainy lub 0,1% ropiwakainy. Analgezja za pomocą bupiwakainy w stężeniu < 0,1% bywa nieskuteczna. Analgetyczne stężenie ropiwakainy u dzieci znieczulanych wziewnym anestetykiem w stężeniu 0,5 MAC wynosi 0,11% [10].

Stosowanie 0,2% roztworu ropiwakainy z prędkością 0,15 ml·kg⁻¹·h⁻¹, tj. 3 mg·kg⁻¹·h⁻¹, jak w naszym badaniu, nie grozi przedawkowaniem, ponieważ, jak wykazał Bösenberg, wolna frakcja ropiwakainy podawanej w ciągłym wlewie w dawce do 4 mg·kg⁻¹·h⁻¹ nie osiąga stężeń toksycznych podczas wlewu trwającego 48-72 godzin, nawet u noworodków [11].

▪ Przydatność skali COMFORT

Skala COMFORT została opracowana przez pielęgniarki z Oddziałów Intensywnej Terapii (Załącznik 1 [9]). W swojej pierwotnej wersji obejmuje ona również parametry fizjologiczne (częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze oraz reakcję na obecność rurki w tchawicy), które mogą wskazywać, że pacjent pod wpływem pozostający pod wpływem sedacji lub środków zwiotczających odczuwa ból. Skala COMFORT-B nie obejmuje parametrów fizjologicznych i przypomina inne skale stosowane do oceny bólu u małych dzieci. Została ona użyta w naszym badaniu, ponieważ - wbrew pierwotnemu założeniu - wyjęcie rurki z tchawicy

było możliwe bezpośrednio po zakończeniu zabiegu, w sali operacyjnej.

Powtarzalność wyników oceny natężenia bólu niezależnie od obserwatora jest dobra.

Skala COMFORT wydaje się znakomitym narzędziem badawczym, pozwalającym na uchwycenie momentu, w którym działanie leków przeciwbólowych staje się niewystarczające, natomiast ocena dokonywana co 3 godziny nie pozwala na zarejestrowanie wszystkich epizodów, podczas których podanie leków przeciwbólowych jest potrzebne. W wielu przypadkach u dzieci uczestniczących w prezentowanym badaniu dodatkowe leki przeciwbólowe podawane były zanim dokonano formalnej oceny natężenia bólu.

▪ Adiuwanty w znieczuleniu zewnątrzoponowym

➤ *Znieczulenie zewnątrzoponowe z pojedynczego wstrzyknięcia*

Popularne w anestezjologii pediatrycznej znieczulenie zewnątrzoponowe metodą pojedynczego wstrzyknięcia z dostępu krzyżowego zapewnia kilkugodzinną analgezję po zabiegach wykonywanych w obrębie dolnej połowy ciała i kończyn dolnych. W przypadku zabiegów rozległych, długotrwałych i powodujących silny ból w okresie pooperacyjnym jest ono niewystarczające. Dodanie „adiuwantów” ma na celu zwiększenie siły działania przeciwbólowego środka znieczulenia miejscowego i przedłużenie czasu trwania analgezji.

Poglądy na przydatność adiuwantów u dzieci, zwłaszcza najmłodszych, ulegają szybkiej ewolucji. Obecnie stosuje się tylko adrenalinę, klonidynę,

fentanyl, sufentanyl i hydromorfon. Promowana do niedawna ketamina przedłuża wprawdzie czas trwania bloku, jednak doniesienia o jej neurotoksyczności u kilkudniowych szczurów, u których powoduje apoptozę neuronów w obrębie rdzenia kręgowego i, w następstwie, zaburzenia chodu [12] wywołały wątpliwości odnośnie bezpieczeństwa jej stosowania [13]. Te same obawy dotyczą podawania midazolamu. Dodanie neostygminy do środka znieczulenia miejscowego poprawia wprawdzie działanie przeciwbólowe, ale zwiększa ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów. Morfina, która ma bardzo wysoki współczynnik terapeutyczny [14] i dzięki swoim hydrofilnym właściwościom penetruje daleko od miejsca podania, a więc po podaniu do przestrzeni zewnątrzoponowej przez rozwór krzyżowy działa przeciwbólowo również w obrębie segmentów piersiowych, obarczona jest ryzykiem depresji oddechowej, która może wystąpić w wiele godzin od podania leku [15], i stosowana jest sporadycznie. Klonidyna, która również wydłuża czas trwania bloku, jest znacznie bezpieczniejsza; ocenia się, że jej wskaźnik terapeutyczny przekracza 300 [16].

Lipofilne opioidy, zwłaszcza fentanyl, stosowane są nadal często jako adiuwanty do środków znieczulenia miejscowego podawanych zewnątrzoponowo w postaci pojedynczego wstrzyknięcia z dostępu krzyżowego, mimo toczącej się dyskusji na temat mechanizmu ich działania. Wyniki badań nad ich skutecznością po podaniu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia do przestrzeni zewnątrzoponowej u dzieci są niejednoznaczne. Sufentanyl z bupiwakainą zapewnia lepszą analgezję niż sama bupiwakaina. Wg Cho i wsp., sufentanyl z 0,2% ropiwakainą zapewnia lepszą analgezję w drugiej dobie pooperacyjnej niż fentanyl z ropiwakainą [7], ale Karawaguchi i wsp. w niewielkim prospektywnym, randomizowanym badaniu nie wykazali przewagi 0,2% ropiwakainy z fentanylem $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ nad 0,2% ropiwakainą bez adiuwantów ani pod względem skuteczności, ani czasu trwania analgezji [17].

► **Znieczulenie zewnątrzoponowe ciągłe**

Ciągły wlew środków znieczulenia miejscowego do przestrzeni zewnątrzoponowej pozwala na podawanie leków przeciwbólowych tak długo, jak długo trwa ból. W tym przypadku przedłużanie czasu działania przeciwbólowego środków znieczulenia miejscowego przez adiuwanty przestaje mieć znaczenie, istotne staje się natomiast zwiększenie skuteczności działania prze-

ciwbólowego. Decydując się na podawanie leków przeciwbólowych w ciągłym wlewie zewnątrzoponowym należy wziąć pod uwagę narastanie ich stężenia we krwi i ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, przede wszystkim nadmiernej sedacji i depresji oddechowej.

Mechanizm analgezji wywołanej ciągłym wlewem środka znieczulenia miejscowego i opioidu jest złożony. Fakt, że przy równie skutecznym działaniu przeciwbólowym stężenie fentanylu w osoczu pacjentów otrzymujących fentanyl w ciągłym wlewie zewnątrzoponowym było dwukrotnie niższe niż u pacjentów, którym podawano fentanyl we wlewie dożylnym, stanowi pośredni dowód na jego miejscowe działanie na receptory opioidowe w obrębie rdzenia kręgowego [18]. Absorpcja lipofilnych opioidów z przestrzeni zewnątrzoponowej do krwi jest szybka [5], więc działają one również na receptory opioidowe w mózgu. U dzieci uczestniczących w badaniu Lejus i wsp., które otrzymywały we wlewie zewnątrzoponowym roztwór bupiwakainy z fentanylem ($0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) lub z sufentanylem ($0,08 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), stężenie fentanylu w osoczu wynosiło $0,117\text{-}0,247 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, a sufentanylu $0,027\text{-}0,074 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ [5]. U niemowląt i małych dzieci uczestniczących w naszym poprzednim badaniu, którym podawano w ciągłym wlewie zewnątrzoponowym 0,2% ropiwakainę z sufentanylem ($0,037 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), stężenia opioidu w osoczu były wyższe niż w badaniu Lejus i wsp. [5], i wahały się w szerszych granicach (mediana $0,078 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, zakres $0,037\text{-}0,208 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ [8]). Stężenia fentanylu u dzieci uczestniczących w badaniu Lejus i wsp. [5] były wyraźnie niższe niż u dorosłych, u których analgezję pooperacyjną zapewniono dożylnym wlewem fentanylu ($0,63 \pm 0,25 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$). Można zatem wnioskować, że analgezja uzyskana za pomocą ciągłego wlewu ropiwakainy z sufentanylem lub fentanylem jest wynikiem skojarzonego działania ropiwakainy na korzenie nerwowe oraz działania opioidów na receptory opioidowe zarówno w obrębie rdzenia kręgowego, jak i na poziomie mózgu.

Badań nad skutecznością lipofilnych opioidów podawanych w postaci ciągłego wlewu ze środkiem znieczulenia miejscowego u dzieci jest niewiele. Kokki i wsp. stwierdzili, że zapotrzebowanie na sufentanyl podawany w ciągłym wlewie zewnątrzoponowym można zmniejszyć podaniem ketoprofenu [19], co jest zgodne z koncepcją multimodalnego podejścia do leczenia bólu. Lerman i wsp., w prospektywnym, wielośrodkiem, randomizowanym badaniu nad lewobupiwakainą podawaną w ciągłym wlewie nie

potwierdzili skuteczności fentanylu, ale w badaniu tym porównano działanie lewobupiwakainy rozcieńczonej do 0,0625% z fentanylem w dawce $0,033 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ z działaniem 0,125% roztworu lewobupiwakainy bez adiuwantów, więc ocena skuteczności opioidu wydaje się trudna lub nawet niemożliwa [6].

Stosując ciągły wlew 0,2% ropiwakainy z lipofilnymi opioidami oraz paracetamol uzyskaliśmy zamierzony cel: bardzo dobrą analgezę u większości niemowląt i dzieci po rozległych zabiegach operacyjnych przez cały czas podawania wlewu i przez kilka godzin po jego zakończeniu.

Częstość podawania dodatkowych leków przeciwbólowych była w naszym badaniu wyraźnie mniejsza niż u dzieci uczestniczących w badaniu Lermana i wsp. [6], w którym sięgała ona w pierwszej dobie od 39% w przypadku 0,0625% lewobupiwakainy z fentanylem do 56% w przypadku podawania 0,125% lewobupiwakainy bez adiuwantów. Należy wiązać to z większym stężeniem środka znieczulenia miejscowego i/lub z podawaniem paracetamolu dzieciom uczestniczącym w naszym badaniu, ponieważ dawkowanie fentanylu w obu badaniach było podobne.

▪ Depresja oddechowa

Niezależnie od drogi podania, opioidy wywołują depresję oddychania poprzez działanie na ośrodek oddechowy w rdzeniu przedłużonym. Herzka wykazał, że fentanyl podawany dożylnie podczas znieczulenia ogólnego u dzieci powoduje zwolnienie rytmu oddechowego, tym większe, im wyższe jest jego stężenie w osoczu i, wbrew wcześniejszym doniesieniom, efekt ten jest u niemowląt równie silnie wyrażony jak u dzieci starszych [20]. Choć przyjmując się, że sufentanylny w stężeniu $< 0,25 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ nie powoduje depresji oddechowej, Benlabeled i wsp. [21] wykazali, że w 30 minut po podaniu $0,75 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ sufentanylny do przestrzeni zewnątrzoponowej krzywa nachylenia odpowiedzi wentylacyjnej na CO_2 spłaszcza się, mimo że stężenie sufentanylny w osoczu jest niskie ($< 1 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$). Kokki i wsp., którzy podawali sufentanylny w ciągłym wlewie zewnątrzoponowym w dawkach sięgających $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, nie zaobserwowali przypadku istotnego zwolnienia czynności oddechowej, ale w swoim doniesieniu nie podają oni częstości oddychania [19]. Częstość oddychania u dzieci uczestniczących w prezentowanym badaniu była często nieco mniejsza niż dolna granica normy (ryciny 3-6), zwłaszcza w czasie snu. Nie powodowało to spadku wysycenia krwi tlenem,

z tym zastrzeżeniem, że, podobnie jak Kokki i wsp. [19], uznawaliśmy tlenoterapię bierną przez maskę lub kaniule donosowe za część standardowego postępowania po rozległych zabiegach operacyjnych. Ze względu na powolną eliminację sufentanylny z osocza po długotrwałym podawaniu we wlewie zewnątrzoponowym [8], uznawaliśmy monitorowanie czynności życiowych za uzasadnione nie tylko w czasie trwania wlewu, ale również przez kilka godzin po jego zakończeniu.

▪ Świad

U niemowląt i dzieci uczestniczących w prezentowanym badaniu nie obserwowaliśmy objawów świadomości (drapania się). Nasilenie świadomości zależy od rodzaju podawanego opioidu i od jego dawki [19,22]. W niektórych badaniach częstość występowania świadomości była niewielka (0-5% [22]), podczas gdy u pacjentów otrzymujących sufentanylny w ciągłym wlewie w dawce do $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ objawy świadomości obserwowano u 34% pacjentów [19].

Wnioski

1. Ciągły wlew 0,2% ropiwakainy z lipofilnym opioidem zapewnia bardzo dobrą analgezę pooperacyjną u niemowląt i małych dzieci po rozległych zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej i układu moczowego. Ze względu na konieczność monitorowania czynności życiowych i bardzo ścisłego nadzoru nad pacjentem, ten sposób prowadzenia leczenia przeciwbólowego wydaje się właściwy jedynie w przypadku rozległych zabiegów operacyjnych, które uzasadniają umieszczenie dziecka w oddziale pooperacyjnym.
2. Fentanyl wydaje się lepszym adiuwantem niż sufentanylny ze względu na lepszą analgezę, ma natomiast słabsze działanie sedacyjne, co często powoduje konieczność podawania leków uspokajających u dzieci otrzymujących wlew ropiwakainy z fentanylem.-
3. Depresja oddechowa, objawiająca się zwolnieniem oddychania poniżej dolnej granicy normy dla wieku, występuje u niektórych dzieci w czasie trwania wlewu niezależnie od tego, czy adiuwantem jest fentanyl czy sufentanylny, i utrzymuje się przez kilka godzin po zakończeniu wlewu, a zatem monitorowanie czynności życiowych wydaje się uzasadnione do czasu obniżenia się stężenia opioidu w osoczu.

Podziękowania/ Acknowledgments

Autorzy pragną złożyć serdeczne podziękowanie Paniom Pielęgniarkom z Oddziału Pooperacyjnego SPDSK za współudział w realizacji projektu i ocenę natężenie bólu wg skali COMFORT.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Źródła finansowania / Funding sources

Grant Narodowego Centrum Nauki nr N N407 098636 oraz Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Adres do korespondencji:

✉ Bogumiła Wołoszczuk-Gębicka
Instytut Położnictwa i Ratownictwa Medycznego
Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego
ul. Prof. Pigonia 6; 35-310 Rzeszów

☎ (+48 17) 872 11 95

✉ gebicka@hotmail.com

Załącznik 1. Skala COMFORT B**Annex 1. COMFORT B SCALE**

Przytomność	1. Głęboki sen 2. Płytki sen 3. Senność 4. Obudzony, spokojny 5. Obudzony i niespokojny
Spokój/ pobudzenie	1. Spokojny, bez objawów stresu emocjonalnego 2. Zaniepokojony; objawy niewielkiego stresu emocjonalnego 3. Niespokojny 4. Bardzo niespokojny 5. Przerażony
Ruchy ciała	1. Brak 2. Okresowo słabe ruchy palców lub głowy 3. Częste słabe ruchy palców lub głowy 4. Silne ruchy kończyn 5. Silne ruchy kończyn, tułowia i głowy
Napięcie mięśni	1. Brak 2. Obniżone 3. Prawidłowe 4. Wzmoczone; zgięte palce rąk i stóp 5. Bardzo wzmoczone, palce rąk i stóp zaciśnięte
Napięcie mięśni twarzy	1. Zniesione; usta i oczy mogą być zamknięte lub otwarte; ślina może wyciekać przez otwarte usta 2. Prawidłowe 3. Nieco wzmoczone, ale czoło i brwi nie są zmarszczone 4. Wzmoczone w obrębie całej twarzy: brwi, czoła, ust, policzków i podbródka 5. Płacz, niepokój, dyskomfort, objawiające się zmarszczeniem brwi i czoła i wykrzywieniem ust

Piśmiennictwo

- Walco GA, Burns JP, Cassidy RC. The ethics of pain control in infants and children. W: Pain in infants, children and adolescents. Schechter NL, Berde CI, Yaster M (red.). Wyd. II. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokio: Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company; 2003. s. 157-67.
- Ecoffey C, Lacroix F, Giaufre E, Orliaguet G, Courrèges P; Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Pediatr Anesth* 2010;20:1061-9.
- Llewellyn N, Moriarty A. The national pediatric epidural audit. *Pediatr Anesth* 2007;17:520-33.
- Lönnqvist PA. Adjuncts should always be used in pediatric regional anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2015;25:100-6.
- Lejus C, Schwoerer D, Furic I, Le Moing JP, Levron JC, Pinaud M. Fentanyl versus sufentanil: plasma concentrations during continuous epidural postoperative infusion in children. *Br J Anaesth* 2000;85:615-7.
- Lerman J, Nolan J, Eyres R, Schily M, Stoddart P, Bolton CM, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of levobupivacaine with and without fentanyl after continuous epidural infusion in children. *Anesthesiology* 2003;99:1166-74.

7. Cho JE, Kim JY, Kim JE, Chun DH, Jun NH, Kil HK. Epidural sufentanil provides better analgesia from 24 h after surgery compared with epidural fentanyl in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1360-3.
8. Woloszczuk-Gebicka B, Grabowski T, Borucka B, Karas-Trzeciak M. Pharmacokinetics of sufentanil administered with 0.2% ropivacaine as a continuous epidural infusion for postoperative pain relief in infants. *Ped Anesth* 2014 May 14. doi: 10.1111/pan.12440. [Epub ahead of print].
9. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: The COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992;17:95-109.
10. Deng X-M, Xiao W-J, Tang G-Z, Luo M-P, Xu K-L. The minimum local anesthetic concentration of ropivacaine for caudal analgesia in children. *Anesth Analg* 2002;94:1465-8.
11. Bösenberg AT, Thomas J, Cronje L, Lopez T, Crean PM, Gustafsson U, et al. Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine for continuous epidural infusion in neonates and infants. *Paediatr Anaesth* 2005;15:739-49.
12. Walker SM, Westin BD, Deumens R, Grafe M, Yaksh TL. Effects of intrathecal ketamine in the neonatal rat: Evaluation of apoptosis and long-term functional outcome. *Anesthesiology* 2010;113:147-59.
13. Lonnqvist P-A, Walker SM. Ketamine as an adjunct to caudal block in neonates and infants: is it time to re-evaluate? *Br J Anaesth* 2012;109:138-40.
14. Westin BD, Walker MS, Deumens R, Grafe M, Yaksh TL. Validation of a preclinical spinal safety model: effects of intrathecal morphine in neonatal rat. *Anesthesiology* 2010;113:183-99.
15. Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppenstein D, Shabat S, Fredman B. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. *J Clin Anesth* 2005;17:537-42.
16. Walker SM, Grae M, Yaksh TL. Intrathecal clonidine in the neonatal rat: dose-dependent analgesia and evaluation of spinal apoptosis and toxicity. *Anesth Analg* 2012;115:450-60.
17. Kawaraguchi Y, Otomo T, Ota C, Uchida N, Taniguchi A, Inoue S. A prospective, double-blind, randomized trial of caudal block using ropivacaine 0.2% with or without fentanyl 1mg·kg⁻¹ in children. *Br J Anaesth* 2006;97:858-61.
18. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, Dorantes Dm, van de Ven CJ. Effects of intravenous versus epidural fentanyl on the minimum local analgesic concentration of epidural bupivacaine in labor. *Anesthesiology* 2000;93:122-8.
19. Kokki H, Tuovinen K, Hendolin H. The effect of intravenous ketoprofen on postoperative epidural sufentanil analgesia in children. *Ped Anesth* 1999;88:1036-41.
20. Hertzka RE, Gauntlett IS, Fisher DM, Spellman MJ. Fentanyl-induced ventilatory depression: effects of age. *Anesthesiology* 1989;70:213-8.
21. Benlabed M, Ecoffey C, Levron JC, Flaisler B, Gross JB. Analgesia and ventilatory response to CO₂ following epidural sufentanil in children. *Anaesthesiology* 1987;67:948-51.
22. Lejus C, Roussiere G, Testa S, Ganansia MF, Meignier M, Souron R. Postoperative extradural analgesia in children: comparison of morphine and fentanyl. *Br J Anaesth* 1994;72:159-9.