

27. Westall CA, Nobile R, Morong S et al. Changes in the electroretinogram resulting from discontinuation of vigabatrin in children. *Doc Ophthalmol* 2003; 107:299-309.
28. Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A et al. Short-term nonhormonal and nonsteroid treatment in West syndrome. *Epilepsia* 2003;44:1085-8.
29. Dyken PR, DuRant RH, Batts Minden D et al. Short term effects of valproate infantile spasms. *Pediatric Neurology* 1985;1:34-7.
30. Schlumberger E, Dulac O. A simple, effective, and well-tolerated treatment regime for West syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:836-72.
31. Debus OM, Kurlmann G. Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication. *Epilepsia* 2004;45:103-8.
32. Waternberg N, Goldberg-Stern H, Ben-Zeev B et al. Clinical experience with open-label topiramate use in infants younger than 2 years of age. *J Child Neurol* 2003;18:258-62.
33. Gibbs EL, Anderson EM, Gibbs FA. Dosis and prognosis of hypsarrhythmia infantile spasms. *Pediatrics* 1954;13:66-73.
34. Camfield P, Camfield C, Lortie A et al. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. *Epilepsia* 2003;44:1592-5.

Sammenligning af profylaktisk ephedrin- og profylaktisk phenylephrininfusion ved spinal anæstesi til kejsersnit

Reservelæge Arash Afshari, overlæge Ann M. Møller & overlæge Niels Hangaard

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Center, Anæstesiologisk Afsnit 4013, Amtssygehuset i Herlev, Anæstesiologisk Afdeling, og Roskilde Amts Sygehus Roskilde, Anæstesiologisk Afdeling

Spinal anæstesi (SA) er den mest anvendte anæstesi-form ved kejsersnit [1]. Den er korreleret med hypotension hos 60-85% [2] af patienterne som følge af nedsat intravaskulær modstand og øget venøs kapacitans med ophobning af blod til under-ekstremiteterne og abdomen. SA til kejsersnit er korreleret med højere forekomst af føtal acidose end epidural og generel anæstesi. Den synes at være sekundær til maternal hypotension og/eller en bivirkning af farmaka anvendt til behandling af hypotension [3].

Hypotension defineres som fald i systolisk blodtryk (SBT) >20-30% eller SBT <90-100 mmHg [4]. Hypotension er ofte forbundet med kvalme og opkastning. Hvis den er dyb og længerevarende, udgør den en maternal risiko (bevidstløshed og pulmonal aspiration) og en risiko for barnet (hypoksi og acidose, og neurologiske følger) [4]. Den profylaktiske behandling sigter mod at mindske/hindre hypotension. Profylaktisk vasopressorbehandling i form af phenylephrin (PE)-infusion straks efter induktion af SA synes at være en effektiv behandling. Her vil vi redegøre for fordelene ved PE frem for det traditionelt anvendte præparat, ephedrin.

Baggrund

En række tiltag som præoperativ hydrering, venstresidig lejrning af patienten til uterus-displacering og profylaktisk

vasopressorterapi, især med ephedrin, tilrådes traditionelt i forsøg på at modvirke hypotension, fordi man antager, at ephedrin ikke påvirker barnet [5].

Placenta varetager fosterets O₂-CO₂-skifte og elimination af affaldsprodukter og syre. Ved uteroplacental insufficiens ses føtal respiratorisk acidose med fald i a.umbilicalis-pH (UApH) samt anaerob metabolisme, syreophobning og forværret acidose [1].

Føtal acidose defineres som UApH <7,20 [3]. UApH og v. umbilicalis-pH (UVpH) er sensitive om end indirekte markører for uteroplacental gennemstrømning, men er endnu ikke blevet suffi-cient valideret. Acidotiske forandringer i UA- og UVpH synes at være sensitive indikatorer for reduceret uteroplacental gennemstrømning [6].

Apgarscore består af fem fysiologiske parametre (hudfarve, hjerterefrekvens, tonus, respiration og reaktion) og blev lanceret af den amerikanske anæstesiolog *Virginia Apgar* i 1952; den opfattes som en bedre markør for barnets kliniske *outcome* i form af bedre overlevelse og livskvalitet end UA og UVpH [3].

Ephedrin

Ephedrin - en indirekte virkende α - og β -agonist - er den mest undersøgte vasopressor til behandling af hypotension ved obstetrisk anæstesi (**Tabel 1**). Ephedrin øger slagvolumen, hjerterefrekvens, systolisk og diastolisk blodtryk (BT) og doseres enten i refrakte doser intramuskulært (i.m.), intravenøst (i.v.) eller som i.v.-infusion og titreres til at opretholde det ønskede BT.

Det totale behov for ephedrin er uændret, hvad enten det gives som bolus eller som infusion [7]. Anvendelse af ephedrin ved obstetrisk anæstesi er baseret på en række dyrestudier. Det er imidlertid tvivlsomt, om resultatet af disse studier kan overføres til forhold vedrørende mennesker [1].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Ephedrin passerer let placenta [1] og medfører føtal takykardi og abnorm stigning i variabilitet (CTG) som et muligt tegn på øget føtal stres eller metabolisme [5]. Disse forandringer synes at være dosisafhængige. Profylaktisk ephedrin reducerer ikke hyppighed af føtal acidose [8].

I dyrestudier har β -adrenerg stimulation medført større iltforbrug, stigende blodsukker (øget glykogenolyse) og laktat samt pH-fald hos fosteret [1, 3] og menes at stimulere såvel endogen føtal katekolaminproduktion som metabolisme [1].

Phenylephrin

PE er en α -agonist, der medfører konstriktion af modstands- og kapacitanskar (Tabel 1). PE øger total perifer modstand, SBT og diastolisk BT og er ligeværdig med ephedrin til behandling af hypotension ved SA eller epidural anæstesi. PE anvendes i mindre omfang, hvilket skyldes resultaterne af en række ældre studier, som tydede på reduceret uteroplacental perfusion ved anvendelse af α -agonister [4]. Dog er føtal umbilical cirkulation og a. umbilicalis-gennemstrømning - vurderet med Doppler-ultralyd - ved PE- og ephedrinindgift uden signifikant forskel [9].

PE-infusion påbegyndt straks efter induktionen er en mere effektiv metode til at reducere incidens, frekvens og graden af hypotension end behandling med ephedrin [7]. Optimal PE-dosering skal sikre optimal uteroplacental perfusionstryk og derved hindre føtal syre-base-derangement. PE doseres vanligvis i en blandingskoncentration på 100 $\mu\text{g/ml}$. Ved PE-indgift ses der maternal bradykardi (puls <50) hos op mod 20% af patienterne. Dette fører vanligvis ikke til hypotension og tolkes som en fysiologisk baroreceptorrefleks [8]. Tilstanden er reversibel, da man straks efter seponering ser frekvensøgning, og det sjældent er nødvendigt at behandle med

antikolinergika. Ved hæmodynamisk betydende bradykardi anvendes atropin eller glycopyrron. Sidstnævnte har en teoretisk fordel pga. mindre placental diffusion og synes at reducere kvalmen [8].

Sammenligning af ephedrin og phenylephrin

Maternelle forhold

Ved SA ses et fald i *preload* sekundært til sympatikusblokade og venøs dilatation. α -agonister som PE er mere effektive til at øge *preload*, den venøse tonus og slagvolumen end ephedrin, idet gravide ved PE-indgift til trods for en signifikant lavere hjertefrekvens har uændret SBT og *cardiac output* [9].

PE, ephedrin eller PE + ephedrin som i.v. bolusterapi, synes at være ligeværdige mht. BT-regulering [2, 9], men ephedrin som i.v. bolusterapi er korreleret med uregelmæssigt BT, maternal hypertension, takykardi og føtal acidose hos op til 22% [2].

Intramuskulær indgift er uhensigtsmæssig pga. hurtige hæmodynamiske forandringer ved SA, langsom og uforudsigelig absorption, hyppige behov for i.v. supplement og uønsket hypertension ved mislykket SA.

Ved infusion undgås en hurtig stigning i plasmaværdien, og der opnås en bedre BT-regulering og færre bivirkninger.

PE-, ephedrin- og PE + ephedrininfusion er ligeværdige mht. BT-regulering og uden egentlige fordele frem for PE alene [3]. Kvalme, opkastning og det ubehag, der ses ved ephedrin- og PE + ephedrininfusion, tilskrives en absolut eller relativ stigning i vagustonus som følge af fald i slagvolumen ved SA eller som en β -adrenerg bivirkning [3]. Vasodilatation ved SA og v. cava-kompression hos gravide medfører fald i *preload* og dermed en reflektorisk stigning i vagustonus.

Indgift af PE synes at mindske risikoen for vagustonus-

Tabel 1. Sammenligning af phenylephrin og ephedrin ved spinal anæstesi til kejsersnit.

	Phenylephrin	Ephedrin
Vasoaktivitet	Kraftig α -agonist og vasokonstriktor, øger total perifer modstand, <i>preload</i> og slagvolumen	Svag α -agonist og kraftig β -agonist, øger slagvolumen
Maternel BT	Systolisk og diastolisk BT stiger	Systolisk og diastolisk BT stiger
Maternel HF	Hyppig refleksbradykardi	Stigende HF, øget hyppighed af takykardi
Maternel kvalme og opkastning	Synes begge at reduceres ved PE-administration	Synes begge at stige ved ephedrinadministration
Uteroplacental perfusion ved elektivt kejsersnit	Forbliver enten uændret eller reduceres i let grad (?)	Forbliver enten uændret eller stiger som følge af β -adrenerg stimulation
Uteroplacental perfusion ved akut kejsersnit	Usikkert pga. manglende evidens	Usikkert pga. manglende evidens
Føtale følger	Ingen kendte bivirkninger	Øger følgende føtale forhold: stress, HF, metabolisme, katekolaminer, blodsukker, laktat og iltforbrug
UApH og UVpH	Uændret eller forværring	Forværring
UA BE	Uændret eller forværring	Forværring
Apgarscore efter 1 min og 5 min	Uændret	Uændret

PE: phenylephrin; BT: blodtryk; HF: hjertefrekvens; UApH: arterie umbilicalis-pH; UVpH: vena umbilicalis-pH; UA BE: arterie umbilicalis base excess.

Profylaktisk phenylephrininfusion er en simpel, sikker og effektiv metode til at sikre et stabilt blodtryk, reducere maternel kvalme og opkastning og mindske føtalt stress under kejsersnit i spinal anæstesi.

stigning qua en mere effektiv venøs konstriktion og dermed øget *preload* [3]. Når PE gives alene, er SA ikke forbundet med ændring i kvalme og opkastning (modsat ephedrin), selv ved hypotension eller sammenlignelige blodtryksændringer [3].

Føtale forhold

Ephedrin synes at medføre føtal acidose, hvis det gives under spinal eller epidural anæstesi, til trods for at det medfører bedre BT [3]. Ephedrinindgift er stærkere korreleret til stigning i føtal pCO₂ (pCO₂[UA-UV]) og dermed mulig føtal stress og acidose end PE [3]. Ændringer i UApH og UA-*base excess* er korreleret til ephedrinindgift, tid fra uterusincision til fødsel, maksimalt fald i SBT og varigheden af hypotension [1].

Ephedrin har mindre α -adrenerg potens end PE og medfører mindre uteroplacental vasokonstriktion. Dog ses der ingen signifikant forskel i UA-gennemstrømning ved α -agonist-infusion undersøgt ved Doppler-ultralyd sammenlignet med ephedrin [3]. Da β -stimulation menes at bedre den uteroplacental gennemstrømning, tilskrives føtal acidose den direkte β -stimulation af fosteret [3].

Behandling med PE er korreleret med signifikant højere føtal UA- og UVpH end behandling med placebo eller ephedrin, hvilket er udtryk for bedre uteroplacental gennemstrømning uden signifikant forskel i apgarscore. En stor totaldosis ved infusion (median indgift på 1,5 mg) synes ikke at have negativ betydning for det neonatale udfald bedømt såvel klinisk som biokemisk [7, 8].

Opretholdelse af SBT med PE tæt på 100% af udgangsværdien er korreleret med det bedste udfald (mht. UApH, maternel kvalme og opkastning) og synes at opveje den mulige vasokonstriktoriske effekt på placenta [5, 8].

Hyppighed af føtal acidose reduceres mere ved såvel PE- som ved PE + ephedrininfusion end ved behandling med ephedrin [3], men man opnår ikke statistisk signifikans, når UApH <7,2 og apgarscore <7 efter et minut og fem minutter [6].

Konklusion og forslag til retningslinjer

SA er en ofte ønsket og anvendt anæstesiform ved kejsersnit. Tiltag for at hindre hypotension i den forbindelse er en vedvarende udfordring inden for obstetrisk anæstesi. Til trods for mange tiltag forekommer hypotension ofte, hvorfor et hurtigt og nemt regimen vil kunne gavne såvel mor som barn ved reduktion eller elimination af hypotension, kvalme, opkastning og føtalt stress. Til det formål er profylaktisk PE-infusion

en simpel, sikker og effektiv metode til at sikre et stabilt SBT, reducere kvalme og opkastning og mindske føtalt stress [5, 7].

Ephedrin og PE synes at være ligeværdige, hvad BT-styring angår, og hvis man med PE alene ikke opnår den ønskede effekt, kan ephedrin evt. gives som supplement. Den eksakte mekanisme bag ephedrins korrelation med ringere UA- og UVpH samt øget maternel kvalme er fortsat ukendt til trods for de ovennævnte hypoteser. PE synes umiddelbart ikke at give klinisk betydende bivirkninger bortset fra en hyppigere frekvens af oftest ikke behandlingskrævende maternel bradykardi.

For at mindske risikoen for føtal acidose anbefales det af flere [1, 5, 6], at ephedrin ikke anvendes før forløsning, at tid fra uterusincision til fødsel mindskes, og at PE anvendes profylaktisk for at minimere varighed og grad af hypotension [1] i henhold til nedenstående:

1. Der gives PE-infusion (100 μ g/ml) via velfungerende i.v. adgang med en infusionshastighed på 30 ml/ time straks efter SA er anlagt. Ændres i trin på 5-10 ml/time afhængig af BT (1 minuts måleinterval). Der tilstræbes SBT tæt på 100% af udgangsværdien. Infusionen nedtrappes løbende afhængig af BT, og der er sjældent behov for infusion ud over det peroperative forløb.
2. Ved hypotension til trods for PE-infusion kan der gives bolus-PE 0,1-0,2 mg i.v.
3. Ved puls <45 og når BT er vigende, gives glycopyrron 0,2 mg (evt. atropin) i.v.
4. PE bør tilkobles helt tæt på den intravenøse adgang for at sikre jævn medicinindgift.

Der er behov for flere studier til nærmere udredning af mulig hæmodynamisk, respiratorisk og metabolisk effekt på nyfødte ved PE-infusion til mødrene samt udredning af effekten på risikopatienter. Da de foreliggende studier kun omhandler elektivt kejsersnit, savnes der nærmere undersøgelse af forholdene ved akutte kejsersnit. De hæmodynamiske forhold, patienternes reaktion på neural blokade og PE-behandlingens betydningen for den uteroplacental gennemstrømning kan nemlig være forskellige. I dyrestudier er der sporet en gavnlig effekt på uterin og placentar gennemstrømning ved indgift af ephedrin sammenlignet med ved indgift af PE, dog uden signifikant forskel i føtal syre-base-status eller laktatkoncentration [10]. Ydermere savnes der store multicenterstudier og en opdatering af det foreliggende Cochrane-*review* [4].

Korrespondance: *Arash Afshari*, Anæstesiologisk Afsnit, HovedOrtoCenter, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: arriba_a@yahoo.dk

Antaget: 4. august 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Særlig tak til klinikchef, overlæge, dr.med. *Steen W. Henneberg*, H:S Rigshospitalet, Anæstesiologisk Afdeling, for hans kritiske gennemgang af artiklen.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Litteratur

1. Ngan Kee WD, Lee A. Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial pH and standard base excess after Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2003;58:125-30.
2. Loughrey JPR, Yao N, Datta S et al. Hemodynamic effects of spinal anaesthesia and simultaneous intravenous bolus of combined phenylephrine and ephedrine versus ephedrine for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:43-7.
3. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P et al. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2002;97:1582-90.
4. Emmett RS, Cyna AM, Andrew M et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
5. Riley ET, red. Spinal anaesthesia for Caesarean delivery: keep the pressure up and don't spare the vasoconstrictors. *Br J Anaesth*. 2004;92:459-61.
6. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002;94:920-6.
7. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF et al. Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004;98:815-21.
8. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2004;92:469-74.
9. Thomas DG, Robson SC, Redfern N et al. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth* 1996;76:61-5.
10. Erkinaro T, Mäkikallio K, Kavasamaa T et al. Effects of ephedrine and phenylephrine on uterine and placental circulation and fetal outcome following fetal hypoxaemia and epidural-induced hypotension in a sheep model. *Br J Anaesth* 2004;93:825-32.

Profil af en systematisk søgning

Søgeområde, databaser og afrapportering

Fuldægtig Lisa Korsbek, overlæge Ane Friis Bendix & konstitueret afdelingsleder Kristian Kidholm

Odense Universitetshospital, Forsknings- og MTV-afdelingen

I en artikel fra 2003 betragtes effektiv litteratursøgning og anvendelsen af formelle procedurer til vurdering af kvaliteten af den kliniske litteratur som værende de to færdigheder, der muliggør den evidensbaserede medicin [1].

Men hvordan står det til med klinikerens rutine i og metode til at søge litteratur? I en nyligt udgivet undersøgelse fra Bispebjerg Hospital har man via et spørgeskema forsøgt at kortlægge Bispebjerghospitallægers kendskab til forskningsmetodologiske begreber og sammenholdt det med bl.a. deres informationssøgning [2].

Undersøgelsens resultater viste, at de deltagende lægers fremgangsmåde, når de søger faglig viden, er meget traditionel. Det gængse mønster er i mange tilfælde stadig at søge viden i lærebøger, gennem kolleger og i tidsskrifter. Cochranebiblioteket var således den mindst benyttede fremgangsmåde, næsten halvdelen (49%) af de adspurgte læger havde aldrig benyttet det.

Undersøgelsens resultater indikerer, at databasesøgning som informationskilde til opsporing og opdatering af faglig viden langt fra er så udbredt, som det kunne ønskes. En forklaring kan ifølge artiklen være manglende kendskab til tekniske anvendelsesmuligheder og betjening. En anden forklaring kan være manglende kendskab til hjørnestenene i den evidensbaserede medicin.

Profil af en systematisk litteratursøgning

I denne artikel opstilles en profil af en systematisk søgning efter evidensbaseret litteratur. En sådan profil svarer på spørgsmålene: Hvordan skaber jeg et godt udgangspunkt for min søgning? Hvor søger jeg evidensbaseret litteratur, så langt det væsentligste kommer med? Hvordan afrapporterer jeg min søgning i forbindelse med for eksempel publicering?

Søgeområde

Udgangspunktet for en præcis søgning er at stille de rette spørgsmål. Spørgsmålene drejer sig om ens søgeområde. Hvad er det, jeg ønsker information om? Hvilken form for information ønsker jeg? Ønsker jeg kun at finde evidensbaseret viden, dvs. primært publikationstyper på et højt evidensniveau? Eller ønsker jeg mere generelt at finde den eksisterende viden?

Spørgsmålene stilles tilpas bredt til, at det er muligt at svare på dem, og tilpas specifikt til, at den litteratur, man finder, er relevant. Som læge vil man ofte være interesseret i at søge litteratur om en bestemt intervention inden for et bestemt sygdoms-område. I en sådan situation vil man først finde litteratur om sygdommen derefter om interventionen. I en tredje søgning vil man koble de to søgninger og eventuelt kombinere den med afgrænsninger i publikationstypen. For eksempel hvis man kun ønsker randomiserede kontrollerede undersøgelser.

MEDLINE/PubMed

Tre databaser er helt centrale i enhver systematisk sundhedsvidenskabelig litteratursøgning. Disse er MEDLINE, Cochrane og Embase.

MEDLINE er den største og mest anvendte sundhedsvi-