

تأثیر آلفنتانیل بر کیفیت بی‌دردی در عمل جراحی سزارین: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

محمد رضا عابدین زاده^۱، مریم راستی بروجنی^۲، سلیمان خیری^۳

^۱استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
^۲کارشناس پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
^۳دانشیار آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: طی سال‌های اخیر استفاده از مخدرها جهت ایجاد بی‌حسی نخاعی، توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. اثرات ضد درد مخدرها ممکن است به دلیل تأثیر مستقیم بر گیرنده‌های نخاعی باشد. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر آلفنتانیل بر کیفیت بی‌دردی حین عمل جراحی سزارین و پس از آن در بی‌حسی نخاعی و عوارض آن صورت گرفت.

روش بررسی: در یک کارآزمایی بالینی دوسو کور ۶۰ زن سالم خواستار عمل سزارین غیراورژانسی به روش بی‌حسی نخاعی، با حاملگی یک قلو (حاملگی دوم یا سوم)، در کلاس ۱ و ۲ ASA و سن حاملگی بیشتر از ۳۷ هفته، انتخاب و به‌طور تصادفی به دو گروه آزمون و شاهد تقسیم شدند. به گروه شاهد ۲/۵ میلی‌لیتر (۱۲/۵ میلی‌گرم) بوپی‌واکائین هیپرباریک ۰/۵٪ به همراه ۰/۵ میلی‌لیتر نرمال‌سالین و به گروه آزمون به جای نرمال‌سالین ۰/۵ میلی‌لیتر (۲۵۰ میکروگرم) آلفنتانیل به‌صورت داخل نخاعی تزریق شد. قبل از انجام بی‌حسی یک‌مرتبه، و تا ۳۰ دقیقه پس از انجام بی‌حسی هر ۱۰ دقیقه، و در طول یک ساعت بعد هر ۱۵ دقیقه، و سپس هر ۳۰ دقیقه تا شروع درد، فشار خون شریانی، تعداد ضربان قلب، تنفس و میزان اشباع اکسیژن خون شریانی اندازه‌گیری شد. کیفیت بی‌دردی حین جراحی، زمان بی‌دردی کامل و بی‌دردی مؤثر در تمام بیماران ارزیابی گردید. بروز عوارض احتمالی مانند تهوع، استفراغ، لرز و خارش در هر دو گروه بررسی شد. داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از تست‌های آماری تی، من‌ویتنی، مربع کای (یا دقیق فیشر) و آنالیز واریانس مشاهدات تکرار شده، تجزیه و تحلیل شد و $p < 0/05$ سطح معنی‌داری اختلاف‌ها قرار داده شد.

یافته‌ها: ۹۰٪ بیماران در گروه آلفنتانیل در مقابل ۱۶/۷٪ گروه سالین بی‌دردی عالی حین جراحی داشتند ($p < 0/001$). زمان بی‌دردی کامل در گروه آلفنتانیل $178 \pm 41/8$ دقیقه در مقایسه با گروه سالین $97 \pm 28/9$ دقیقه بیشتر طول کشید ($p < 0/01$) و طول مدت بی‌دردی مؤثر در گروه آلفنتانیل ($223 \pm 40/9$ دقیقه) به‌طور قابل ملاحظه‌ای از گروه سالین ($130/2 \pm 32$ دقیقه) بیشتر بود ($p < 0/01$). بین متغیرهای همودینامیک بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0/05$). تهوع در گروه آلفنتانیل کمتر از گروه سالین (۵۰٪ در مقابل ۸۰٪) بود ($p < 0/05$). شایع‌ترین عارضه در گروه آلفنتانیل خارش بود (۷۶/۷٪)، و بروز استفراغ و لرز و همچنین آپگار نوزادان در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ($p > 0/05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج، افزودن ۲۵۰ میکروگرم آلفنتانیل به ۱۲/۵ میلی‌گرم بوپی‌واکائین هیپرباریک ۰/۵٪ می‌تواند کیفیت بی‌دردی حین جراحی و طول مدت بی‌دردی پس از جراحی را در بیماران تحت جراحی سزارین بدون افزایش عوارض، بیشتر کند، لذا پیشنهاد می‌گردد در عمل‌های سزارین جهت دستیابی به کیفیت بی‌دردی بهتر، از آلفنتانیل با دوز کم استفاده شود.

کلید واژه‌ها: بی‌حسی نخاعی؛ سزارین؛ آلفنتانیل؛ بوپی‌واکائین؛ کارآزمایی بالینی تصادفی شده.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: abedinzade@skums.ac.ir

تلفن: ۰۹۱۳۱۸۱۴۰۴۵

تاریخ پذیرش: ۸۸/۷/۲۹

تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۲۶

مقدمه

انجام بی‌حسی نخاعی جهت انجام عمل‌های جراحی کوتاه‌مدت مانند سزارین، به دلیل وجود عوارض ناشی از بیهوشی عمومی کاربرد فراوانی دارد، ولی از آنجایی که استفاده از بی‌حسی‌های موضعی ممکن است به‌تنهایی در طی عمل جراحی بی‌دردی کافی، ایجاد نکرده و موجب نارضایتی بیماران شود. لذا در سال‌های اخیر توجه زیادی به استفاده از مخدرها همراه بی‌حسی‌های موضعی در بی‌حسی نخاعی شده است. گیرنده‌های اوپیوئیدی با تراکم زیاد در طناب نخاعی وجود دارند و مخدرها با اتصال مستقیم به این گیرنده‌ها سبب افزایش بی‌دردی می‌شوند (۱). استفاده هم‌زمان اوپیوئیدها با داروهای بی‌حسی موضعی از طریق اپیدورال و انتی‌راتکال منجر به بی‌دردی سینرژسمی می‌شود (۲). آلفنتانیل مثل فنتانیل و سوفنتانیل جزء اوپیوئیدهایی است که کمتر باعث آزاد شدن هیستامین و در نتیجه افت فشار خون می‌شود و حلالیت نسبی در چربی دارد (۳). قدرت آلفنتانیل وریدی ۰/۱ تا ۰/۲ فنتانیل می‌باشد (۴). مطالعات انجام شده با هدف بررسی اثر افزودن مخدر به حس‌برهای موضعی در بی‌حسی نخاعی جهت سزارین نتایج نسبتاً مشابهی داشته است. در مطالعه Chu و همکارانش که اثر افزودن دوزهای مختلف فنتانیل به بوپیواکائین هیپرباریک ۰/۵٪ را با اضافه نکردن آن مقایسه نمودند، این نتیجه به دست آمد که افزایش دوز فنتانیل به ۱۲/۵ میکروگرم و بیشتر سبب افزایش طول مدت بی‌دردی و کیفیت بی‌دردی حین عمل می‌شود (۵). نتایج مطالعه فوق و تحقیقات مشابه دیگر (۶-۹) نشان‌دهنده تأثیر فنتانیل به افزایش کیفیت و زمان بی‌دردی در بی‌حسی نخاعی می‌باشد، ولی از آنجایی که تا به حال مطالعات کمی در زمینه تأثیر آلفنتانیل بر کیفیت بی‌دردی انجام گرفته و همین‌طور از اثر این دارو بر تغییرات همودینامیک و عوارض ایجاد شده اطلاعات کاملی در دست نیست. لذا این مطالعه با هدف تعیین اثر افزودن آلفنتانیل بر بوپیواکائین هیپرباریک در بی‌حسی نخاعی بر درد حین عمل در بیماران تحت عمل جراحی سزارین انجام گرفت.

روش بررسی

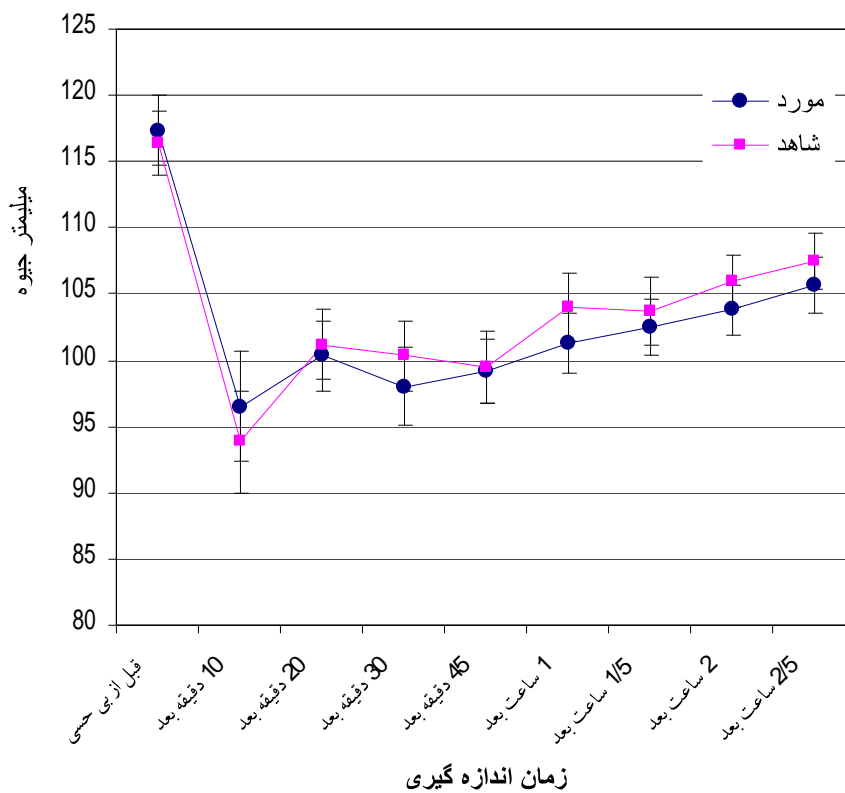
در این کارآزمایی بالینی ۶۰ زن سالم با حاملگی یک قلو (حاملگی دوم یا سوم)، ترم با محدوده سنی ۴۰-۲۰ سال که جهت انجام سزارین الکئو به اطاق عمل بیمارستان هاجر مراجعه کرده و کتراندیکاسیونی برای بی‌حسی نخاعی شامل سابقه بیماری قلبی-عروقی، تنفسی و بیماری مزمن، حساسیت به داروهای لوکال آنستتیک نداشتند و در کلاس ASA ۱ و ۲ بودند، انتخاب و پس از کسب رضایت به‌طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری شاهد و آزمون تقسیم شدند. قبل از شروع مطالعه به همه افراد ۷۰۰ میلی‌لیتر سرم رینگر داده شد و سپس به گروه شاهد بوپیواکائین ۵٪ هیپرباریک (ساخت کارخانه Astrazeneca سوئد) ۲/۵ میلی‌لیتر (۱۲/۵ میلی‌گرم) به همراه ۰/۵ میلی‌لیتر نرمال‌سالین و به گروه تجربی همان میزان بوپیواکائین به همراه ۰/۵ میلی‌لیتر آلفنتانیل (۱۲/۵ میکروگرم) (ساخت کارخانه Janssen بلژیک) به‌صورت داخل نخاعی تزریق شد. کلیه بی‌حسی‌های نخاعی توسط یک نفر متخصص بیهوشی صورت گرفت. قبل از انجام بی‌حسی یک‌مرتبه و تا ۳۰ دقیقه پس از انجام بی‌حسی (هر ۱۰ دقیقه) و در طول یک ساعت بعد (هر ۱۵ دقیقه) و سپس هر ۳۰ دقیقه تا شروع درد فشار خون شریانی، تعداد ضربان قلب و نبض اندازه‌گیری شد. تعداد تنفس و میزان اشباع اکسیژن خون توسط دستگاه پالس اکسی‌متری یک‌بار قبل از شروع بی‌حسی و یک‌بار بعد از اتمام آن اندازه‌گیری شد و در ادامه کیفیت بی‌دردی، زمان بی‌دردی، میزان مصرف افدرین و بروز عوارض احتمالی مثل تهوع و استفراغ، لرز و خارش پس از بی‌حسی نخاعی در تمام افراد بررسی گردید. در صورتی که بیمار حین عمل جراحی کاملاً راحت و آرام بود و شکایتی از درد نداشت، کیفیت بی‌دردی خوب و اگر هرگونه شکایتی از احساس ناراحتی یا درد داشت، متوسط و در صورت درد شدید و نیاز به تزریق آرام‌بخش، کیفیت ضعیف ارزیابی می‌شد. زمان بی‌دردی کامل از زمان تزریق ماده بی‌حسی شروع و تا اولین گزارش درد ادامه یافت و بی‌دردی مؤثر از زمان تزریق ماده بی‌حسی تا اولین تزریق وریدی اوپیوئید اندازه‌گیری شد (۵). داده‌ها توسط انترنی که کاملاً از شیوه بی‌حسی بی‌اطلاع بود، جمع‌آوری و با استفاده از روش‌های آماری آنالیز واریانس مشاهدات تکرار شده و آزمون‌های تی، من‌ویتنی،

دقیقه با میانگین $178 \pm 41/8$ دقیقه و در گروه کنترل در دامنه ۱۸۰-۶۰ دقیقه با میانگین $97 \pm 28/9$ دقیقه بود ($p < 0/01$)، آزمون تی). میانگین زمان بی‌دردی مؤثر در گروه آزمون $223/5 \pm 40$ دقیقه و شاهد $130/2 \pm 32$ دقیقه گزارش شد ($p < 0/01$)، آزمون تی). روند تغییرات میانگین فشارخون و میانگین تعداد ضربان نبض دو گروه طی مطالعه همراه با خطای معیار میانگین به ترتیب در نمودارهای ۱ و ۲ آمده است. مدل آنالیز واریانس مشاهدات تکرار شده، روند معنی‌داری را در میزان فشارخون سیستمیک و همچنین تعداد ضربان نبض نشان داد ($p < 0/05$)، برای هر کدام، اما روند موجود در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. به عبارت دیگر تفاوت معنی‌داری در میزان فشارخون و تعداد ضربان نبض در دو گروه دیده نشد.

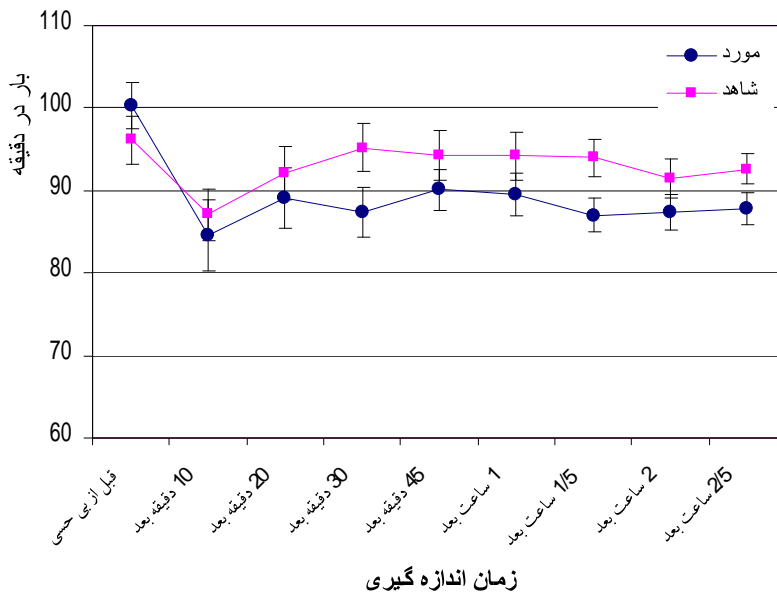
مربع کای و فیشر تجزیه و تحلیل شد و $p < 0/05$ سطح معنی‌داری اختلاف‌ها قرار داده شد.

یافته‌ها

میانگین سنی در گروه شاهد $26/2 \pm 4/1$ سال و در گروه آزمون $27/1 \pm 4/8$ سال بود. دو گروه از نظر سن اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند ($p > 0/05$)، آزمون تی). کیفیت بی‌دردی در گروه آزمون به‌طور قابل توجهی کمتر از گروه شاهد بود ($p < 0/001$)، آزمون مربع کای)، به طوری که در گروه آزمون ۳ نفر و در گروه شاهد ۲۵ نفر بی‌قراری متوسط تا شدید داشتند، در گروه آزمون ۲۷ نفر و در گروه شاهد ۵ نفر کاملاً آرام بودند. مدت بی‌دردی کامل (زمان بین تزریق ماده بی‌حسی نخاعی تا اولین شکایت بیمار از درد) در گروه آزمون در دامنه ۱۱۰-۳۳۰



نمودار شماره ۱: تغییرات میانگین فشارخون سیستولیک طی مطالعه در دو گروه



نمودار شماره ۱: تغییرات میانگین تعداد ضربان نبض طی مطالعه در دو گروه

نداشتند (آزمون تی). همچنین دو گروه از نظر میزان افدرین دریافتی تفاوت معنی داری نداشتند ($p > 0.05$ ، آزمون من ویننی).

جدول شماره ۱: میانگین میزان افت فشار خون، ضربان قلب، تعداد تنفس، میزان اشباع اکسیژن خون دو گروه را نشان می دهد. طبق جدول، هیچ کدام از این متغیرها اختلاف معنی داری در دو گروه

جدول شماره ۱: توزیع زنان سزارین شده با و بدون آلفنتانیل بر اساس شاخص های همودینامیک

متغیر	گروه		آزمون		شاهد
	دامنه	میانگین	دامنه	میانگین	
افت ضربان قلب	۰-۶۰	۲۲/۷±۱۵	۰-۴۰	۲۴/۲±۱۰/۳	
افت فشارخون	۰-۶۰	۹۲/۷±۱۴/۵	۰-۵۰	۳۱/۷±۱۴/۶	
تنفس	۲۰-۲۸	۲۴±۲/۴	۲۰-۲۸	۲۳/۸±۳	
اشباع اکسیژن	%۹۵-۹۹	۹۸±۱/۱	%۹۵-۹۹	۹۷±۱/۲	

گروه آزمون: دریافت کننده هیپرباریک ۰/۵٪
گروه شاهد: دریافت کننده هیپرباریک ۰/۵٪ + آلفنتانیل

و خارش ($p < 0.01$) اختلاف معنی داری وجود داشت. متوسط آپگار نوزادان در هر دو گروه در دقیقه اول ۸-۱۰ و در دقیقه پنجم ۹-۱۰ بود.

در جدول شماره ۲: میزان بروز عوارض در دو گروه نشان داده شده است. بین دو گروه در میزان بروز تهوع ($p < 0.05$)، سردرد ($p < 0.01$)

جدول شماره ۲: توزیع زنان سزارین شده با و بدون آلفنتانیل بر اساس میزان عوارض دارویی

متغیر	گروه		شاهد
	آزمون	شاهد	
تهوع	۱۵ (%۵۰)	۲۶ (%۸۶)	
لرز	۱۰ (%۳۳/۳)	۱۳ (%۴۳/۳)	
استفراغ	۵ (%۱۶/۷)	۹ (%۳۰)	
سردرد	۳ (%۱۰)	۱۳ (%۴۳/۳)	
خارش	۲۳ (%۷۶/۷)	۰ (%۰)	

گروه آزمون: دریافت کننده هیپرباریک ۰/۵٪
گروه شاهد: دریافت کننده هیپرباریک ۰/۵٪ + آلفنتانیل

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد، افزودن آلفنتانیل به بوپی‌واکائین هیپرباریک ۰/۵٪ سبب افزایش کیفیت بی‌دردی حین عمل جراحی سزارین می‌شود. به طوری که ۹۰٪ از بیماران در گروه دریافت‌کننده آلفنتانیل حین عمل جراحی، بی‌دردی عالی داشتند و هیچ‌گونه احساس ناراحتی یا درد را تجربه نکردند. در حالی که فقط ۱۶/۷٪ در گروه کنترل بی‌دردی با کیفیت عالی داشتند. Chu و همکارانش که اثر افزودن دوزهای مختلف فنتانیل به بوپی‌واکائین هیپرباریک ۰/۵٪ را با اضافه نکردن آن مقایسه کردند، به این نتیجه رسیدند که افزایش دوز فنتانیل به ۱۲/۵ میکروگرم و بیشتر سبب افزایش کیفیت بی‌دردی حین جراحی شده و طول مدت بی‌دردی را نسبت به گروه کنترل افزایش می‌دهد (۵). در مطالعات انجام شده در زمینه اثر افزودن ۱۲/۵ میکروگرم یا بیشتر فنتانیل به بوپی‌واکائین هیپرباریک، هرچند طول مدت بی‌دردی کامل و مؤثر افزایش یافته، به طوری که در مطالعه Bano و همکارانش، زمان بی‌دردی کامل در گروه کنترل به 10 ± 126 دقیقه و گروه فنتانیل 20 ± 184 دقیقه، رسیده است (۷) و یا در مطالعه Kang و همکارانش زمان بی‌دردی کامل در گروه کنترل 44 ± 104 دقیقه و در گروه فنتانیل 47 ± 146 دقیقه افزایش پیدا کرده است (۹) و این افزایش زمان در مطالعه Sanli و همکارانش (۶) از $8/15 \pm 6/130$ دقیقه به $1/3 \pm 3/154$ دقیقه گزارش شده؛ ولی در مطالعه حاضر این افزایش زمان بسیار چشمگیر بوده است. به طوری که زمان بی‌دردی کامل در گروه کنترل از $9 \pm 28/97$ دقیقه به $8/41 \pm 178$ دقیقه در گروه آلفنتانیل افزایش یافته است. در این مطالعه با بررسی اثر آلفنتانیل بر تغییرات همودینامیک، نشان داده شد که میزان افت فشار خون و تعداد ضربان قلب در بیماران دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. همچنین عوارض قلبی مثل برادی کاری شدید یا آسیستول اتفاق نیافتد که می‌تواند به دلیل آزادسازی مقدار کم هیستامین توسط این داروها به خصوص با تزریق نخاعی باشد. تعداد تنفس و میزان اشباع اکسیژن شریانی نیز در دو گروه تفاوت آماری نداشت. پس با استفاده از این نتایج می‌توان چنین استنباط نمود که افزودن آلفنتانیل بر بوپی‌واکائین اثری بر تغییرات همودینامیک و تنفس

نداشته و عارضه خاصی را در این زمینه ایجاد نمی‌کند که البته نتایج مطالعات قبلی نیز دلالت بر عدم اثر سوء افزودن مخدرها به حس‌برهای موضعی در بی‌حسی نخاعی بر روی تغییرات همودینامیک دارند (۱۴-۷). بروز تهوع در گروه دریافت‌کننده آلفنتانیل نسبت به گروه کنترل، کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت (۵٪ در مقابل ۸۵٪) و میزان بروز استفراغ در دو گروه مساوی بود. در بعضی از مطالعات انجام شده بر روی فنتانیل، میزان تهوع و استفراغ در گروه مورد و کنترل تفاوتی نداشته است که شاید بتوان علت تفاوت نتیجه حاصل از آن تحقیقات بر بروز تهوع را، ناشی از تفاوت‌های ذاتی فراوان و استرس بیماران مورد بررسی دانست. همچنین در مطالعات از مخدرهای مختلف با دوزهای متفاوت استفاده شده است. در مطالعه Obara و همکارانش نیز میزان تهوع در گروه فنتانیل نسبت به گروه کنترل کمتر بود، و همچنین در مطالعه Palmer و همکارانش نیز تهوع و استفراغ در گروه فنتانیل نسبت به گروه کنترل کمتر مشاهده شد که نتایج این تحقیقات مشابه نتیجه پژوهش حاضر بود (۱۵، ۱۶). میزان سردرد در ۴ ساعت اول بعد از انجام بی‌حسی در گروه دریافت‌کننده آلفنتانیل به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از گروه کنترل بوده است که این نتیجه ممکن است به علت اثرات ضد دردی آلفنتانیل باشد. $7/76$ ٪ بیماران دچار این عارضه شدند، ولی در گروه کنترل موردی یافت نشد. البته این خارش در حد ضعیف بوده و خودبه‌خود برطرف گردید. در مطالعات Chu و Kang نیز گروه دریافت‌کننده فنتانیل بروز خارش بیشتری نسبت به گروه کنترل داشتند که این مسئله می‌تواند به دلیل خاصیت آزادسازی هیستامین توسط آلفنتانیل و فنتانیل باشد، البته این خاصیت در مورد اپیوئیدهای گروه پروپونانیلیدها کمتر از سایر گروه‌های مخدر است (۵، ۹).

نتیجه‌گیری

با توجه به افزایش زمان بی‌دردی و بی‌دردی مؤثر و کاهش عوارض مثل سردرد و تهوع در استفاده از آلفنتانیل به بوپی‌واکائین می‌توان نتیجه گرفت که آلفنتانیل داروی مناسبی جهت استفاده در بی‌حسی نخاعی عمل سزارین است.

پیشنهادات

با توجه به این که بهتر است از داروهای مخدر با کمترین دوز، بیشترین تأثیر و کمترین عوارض استفاده شود، لذا پیشنهاد

می گردد مطالعاتی در زمینه مقایسه دوزهای مختلف آلفنتالین با هم و آلفنتالین با فنتالین و داروهای رایج دیگر انجام شود.
تشکر و قدر دانی
بدین وسیله از خانم دکتر اکرم فریدنی تشکر می نمایم.

References:

1. Niv D, Nemirovsky A, Rudick V, Geller E, Urca G. Antinociception Induced by Simultaneous Intrathecal and Intraperitoneal Administration of Low Doses of Morphine. *Anesth Analg* 1995 May; 80(5):886-9.
2. Kaneko M, Saito Y, Kirihara Y, Collins JG, Kosaka Y. Synergistic Antinociceptive Interaction after Epidural Co Administration of Morphine and Lidocaine in Rats. *Anesthesiology* 1994 Jan; 80(1):137-50.
3. Howard SS. *Drug for Pain*. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2003. p. 93.
4. Ronald D. Miler. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 1654-70.
5. Chu CC, Shu SS, Lin SM, Chu NW, Leu YK, Tsai SK, et al. The Effect of Intrathecal Bupivacaine with Combined Fentanyl in Cesarean Section. *Acta Anaesthesiol Sin* 1995 Sep; 33(3):149-54.
6. Sanli S, Yegin A, Kayacan N, Yilmaz M, Coskunfirat N, Karsli B. Effects of Hyperbaric Spinal Ropivacaine for Caesarean Section: with or Without Fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 2005 Jun; 22(6):457-61.
7. Bano F, Sabbar S, Zafar S, Rafeeq N, Iqbal MN, Haider S, et al. Intrathecal Fentanyl as Adjunct to Hyperbaric Bupivacaine in Spinal Anesthesia for Caesarean Section. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006 Feb; 16(2):87-90.
8. Sanford T, Gutstein HB, Fentanyl su Fentanyl, et al. Fentanyl: Comparative Pharmacology. *Clin Anesth Updates* 1995;6:1-20.
9. Kang FC, Tsai YC, Chang PJ, Chen TY. Subarachnoid Fentanyl with Diluted Small-Dose Bupivacaine for Cesarean Section Delivery. *Acta Anaesthesiol Sin* 1998 Dec; 36(4):207-14.
10. Olofsson C, Nygard EB, Bjersten AB, Hessling A. Low-Dose Bupivacaine with Sufentanil Prevents Hypotension after Spinal Anesthesia for Hip Repair in Elderly Patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 Nov; 48(10):1240-4.
11. Ben-David B, Maryanovsky M, Gurevitch A, Lucyk C, Solosko D, Frankel R, et al. A Comparison of Minidose Lidocaine-Fentanyl and Conventional-Dose Lidocaine Spinal Anesthesia. *Anesth Analg* 2000 Oct; 91(4):865-70.
12. Ben-David B, Frankel R, Arzumonov T, Marchevsky Y, Volpin G. Minidose Bupivacaine-Fentanyl Spinal Anesthesia for Surgical Repair of Hip Fracture in the Aged. *Anesthesiology* 2000 Jan; 92(1):6-10.
13. Jain K, Grover VK, Mahajan R, Batra YK. Effect of Varying Doses of Fentanyl with Low Dose Spinal Bupivacaine for Caesarean Delivery in Patients with Pregnancy-Induced Hypertension. *Int J Obstet Anesth* 2004 Oct; 13(4):215-20.
14. Meininger D, Byhahn C, Kessler P, Nordmeyer J, Alparslan Y, Hall BA, et al. Intrathecal Fentanyl, Sufentanil, or Placebo Combined with Hyperbaric Mepivacaine 2% for Parturients Undergoing Elective Cesarean Delivery. *Anesth Analg* 2003 Mar; 96(3):852-8.
15. Arai YC, Ogata J, Fukunaga K, Shimazu A, Fujioka A, Uchida T. The Effect of Intrathecal Fentanyl Added to Hyperbaric Bupivacaine on Maternal Respiratory Function during Cesarean Section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006 Mar; 50(3):364-7.
16. Palmer CM, Voulgaropoulos D, Alves D. Subarachnoid Fentanyl Augments Lidocaine Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Reg Anesth* 1995 Sep-Oct; 20(5):389-94.