

## **ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ ΜΟΡΦΙΝΗ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΩΣ Η ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΩΣ Η ΥΠΟΔΟΡΙΩΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΑΙΜΑ ΚΑΙ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΓΑΛΑ ΤΗΣ ΤΙΣ ΠΡΩΤΕΣ 24 ΩΡΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ ΜΕ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ.**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο μητρικός θηλασμός αποτελεί θεμέλιο καλής υγείας για τα παιδιά, και σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (Π.Ο.Υ) τα μέτρα για την πρώιμη έναρξη του εντός της πρώτης μισής ώρας από τον τοκετό αυξάνουν τα ποσοστά των αποκλειστικά θηλαζόντων βρεφών. Για τον επαγγελματία υγείας που φροντίζει το νεογνό μετά από καισαρική τομή είναι απαραίτητο να γνωρίζει τη βιοδιαθεσιμότητα των αναισθητικών και αναλγητικών φαρμάκων στο μητρικό γάλα. Συγκεκριμένα, σχετικά με τα επίπεδα μορφίνης στο αίμα και στο μητρικό γάλα μετά από ραχιαία [5], επισκληρίδιο [6,7,8,9], ενδοφλέβια[9,10,11] ή από του στόματος χορήγηση[12], υπάρχει περιορισμένο εύρος μελετών. Είναι ανάγκη να μελετηθεί σε βάθος η βιοδιαθεσιμότητα της μορφίνης στο μητρικό γάλα (πύαρ) τις πρώτες ώρες μετά τον τοκετό, μετά από περιοχική αναισθησία και μία δόση ραχιαίας, επισκληρίδιας ή υποδόριας έγχυσης μορφίνης ώστε να μπορεί να εγκατασταθεί απρόσκοπτα η γαλακτοφορία.

### **ΜΕΘΟΔΟΣ**

Θα συμμετάσχουν γυναίκες έγκυες τελειόμηνες που πρόκειται να υποβληθούν σε καισαρική τομή.

Κριτήρια αποκλεισμού

- ❖ Γυναίκες που έχουν συνοδά νοσήματα:
  - BMI  $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$
  - Σακχαρώδη διαβήτη II
  - Εκλαμψία, προεκλαμψία
  - ΚΝΣ, καρδιαγγειακό, ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια
- ❖ Γυναίκες που αρνούνται τη συμμετοχή σε οποιοδήποτε στάδιο της μελέτης
- ❖ Ασθενείς που έχουν αντένδειξη να λάβουν περιοχική αναισθησία (διαταραχές πήκτικότητας, αποκόλληση πλακούντα, δυσπραγία εμβρύου)
- ❖ Γυναίκες που θα χρειαστεί να λάβουν, επιπλέον οπιοειδή αναλγητικά τα οποία θα επηρεάσουν τις μετρήσεις
- ❖ Γυναίκες που θα χρειαστεί να λάβουν μετάγγιση αίματος
- ❖ Γυναίκες που αναμένεται να εμφανίσουν κάποια περιεγχειρητική ή μετεγχειρητική επιπλοκή, η οποία θα καθιστά αδύνατη τη λήψη των δειγμάτων
- ❖ Γυναίκες των οποίων τα νεογνά, αναμένεται να εμφανίσουν μία νόσο λόγω της οποίας θα κριθεί αντιδεοντολογικό να ληφθούν τα δείγματα

Όλες οι ασθενείς θα ενημερωθούν προ του χειρουργείου και θα ληφθεί έγγραφη συγκατάθεση

Τυχαιοποίηση

Οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν σε τρεις ομάδες σύμφωνα με ηλεκτρονικό πίνακα.

Συνδυασμένη υπαραχνοειδής και επισκληρίδια αναισθησία (18G, 27G)

Υπαραχνοειδής αναισθησία

Η αναισθησία θα διενεργηθεί με λεπτή βελόνη 27 G στο διάστημα O2-3 ή στο διάστημα O3-4 με την ασθενή σε κατιστή ή σε αριστερή πλάγια θέση και θα τοποθετηθεί επισκληρίδιος καθετήρας 18G στο ίδιο διάστημα με την μέθοδο βελόνη μέσω βελόνης.

Θα δοθούν: ροπιβακαΐνη 7.5 mg/ml (1,6 ml) φεντανύλη 10μgυπαραχνοειδώς και στις τρεις ομάδες

Οι ασθενείς θα χωριστούν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης της κεκαθαρμένης μορφίνης που χορηγείται για μετεγχειρητική αναλγησία

1. Η ομάδα Α (IT= INTRATHECAL)θα λάβει την μορφίνη υπαραχνοειδώς στην αρχή της επέμβασης (100μg)
2. Η ομάδα Β (EP= EPIDURAL) θα λάβει την μορφίνη επισκληριδώς (2mg) στο τέλος της επέμβασης 15 λεπτά πριν την συρραφή του δέρματος
3. Η ομάδα Γ (SC= SUBCUTANEOUS) θα λάβει μορφίνη στο τέλος της επέμβασης 0.1mg/Kg BΣ

Η μετεγχειρητική αναλγησία θα οριστεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής. Δεν θα δοθεί άλλη μορφίνη.

Μετρήσεις

APGARνεογνού στο 1' και στα 5'

Θα ληφθεί δείγμα αίματος πριν την αναισθησία ως baseline.

Δείγμα από το αίμα της μητέρας και πρωτόγαλα θα συλλεχθεί 6,12 και 24 ώρες μετά τον τοκετό. Τα επίπεδα μορφίνης θα αναλυθούν με χρωματογραφικό σύστημα αέριας χρωματογραφίας σε συνδυασμό με φασματογράφο μαζών (GC/MS).

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Sauberan, J. B., et al. (2011). "Breast milk hydrocodone and hydromorphone levels in mothers using hydrocodone for postpartum pain." *Obstet Gynecol***117**(3): 611-617
2. Lindemalm, S., et al. (2009). "Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose." *J Hum Lact***25**(2): 199-205.

3. Seaton, S., et al. (2007). "Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after Caesarean section: relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **47**(3): 181-185.
4. Oberlander, T. F., et al. (2000). "Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment." *J Hum Lact* **16**(2):137-42.
5. Oberlander, T. F., et al. (2000). "Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment." *J Hum Lact* **16**(2):137-42.
6. ZAKOWSKI, M. I., RAMANATHAN, S., & TURNDORF, H. (1993). A two-dose epidural morphine regimen in cesarean section patients: pharmacokinetic profile. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 37(6), 584-589. doi:10.1111/j.1399-6576.1993.tb03769.x
7. Guo Q, Zheng KY, Chen FY, Yu HY. [Study on pharmacokinetics of morphine in the latex of lying-in women after PCA]. *Chin Pharm J (China)*. 2008;43:127-8.
8. Bernstein J, Patel N, Moszczynski Z et al. Colostrum morphine concentrations following epidural administration. *Anesth Analg*. 1989;68:S23.
9. Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C et al. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1989;33:426-8.
10. Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ et al. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*. 2002;94:184-7.
11. Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology*. 1990;73:864-9.
12. Robieux I, Koren G, Vandenberg H et al. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *Clin Toxicol*. 1990;28:365-70.

**Υποψήφια Διδάκτωρ**

Σφυρή Κωνσταντίνα



**Επιβλέπουσα**

Μελεμένη Αικατερίνη





Post-cesarean analgesia with a single dose of epidural or spinal or subcutaneous morphine administration, and levels of the drug in maternal blood and colostrum in the first 24 hours.

## INTRODUCTION

Breastfeeding is considered "the gold standard" for human health. World Health Organization (W.H.O) states that immediate skin-to-skin contact and breastfeeding initiation after the birth are essential for successful and exclusive breastfeeding. Health professionals providing neonatal care need to know the bioavailability of anesthetic and analgesic medications in the colostrum. There is limited information in the literature, regarding levels of morphine in blood and breast milk after intrathecal[5], epidural[6,7,8,9,], intravenous[9,10,11] or *peros*[12] administration. We aim at investigating the bioavailability of morphine in the colostrum during the first 24 hours post-cesarean, after a single dose of intrathecal, epidural or subcutaneous administration.

## METHOD

Women at full-term pregnancies, who will deliver by cesarean section (CS), will be the study subjects.

### Exclusion criteria

- Women with co-morbidities
  - BMI  $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$
  - Diabetes mellitus type 2
  - Eclampsia, pre-eclampsia
  - Heart, liver, renal failure
  - CNS diseases
- Women not indicated to have regional anesthesia (placenta abruption, coagulation disorders, fetal distress)
- Women who deny participation, in any part of the study
- Women who may need increased opioid analgesics
- Women who will need blood transfusion
- Women who will have any surgery or post-surgery complication, that interferes with collection of the samples
- Women, whose infants are expected have a disease, for which collection of the samples will be considered unethical

All women will be informed in detail before surgery, and will sign a consent.

Women will be blindly randomized by an electronic system

Regional anaesthesia:

Combined spinal and epidural anaesthesia (18G, 27G)

Spinal anaesthesia

The anaesthesia will be performed through a fine needle 27 G, between L3 and L4 space or L4 and L5 space, with the woman sitting or in the lateral decubitus position. All will receive intrathecally ropivacaine 7.5 mg/ml (1.6 ml) fentanyl 10 µg. They will be allocated according to the route of administration of clear morphine for post-caesarean analgesia in three groups:

1. Group A (IT= INTRATHECAL) will receive morphine in the subarachnoid space at the beginning of CS (100 µg).
2. Group B (EP= EPIDURAL) will receive morphine (2mg) in the epidural space 15 minutes before skin suturing.
3. Group C (SC= SUBCUTANEOUS) will receive morphine subcutaneously at the end of surgery (0.1mg/Kg)

No more morphine will be administered for post-operative analgesia, and if required, other type of analgesics will be administered as per our protocols

We will record:

APGAR of neonate at 1' and 5'

Blood sample will be obtained before surgery, as baseline.

Blood and milk samples from the mother will be collected at 6, 12 and 24 hours after birth. Levels of morphine will be measured by "gas chromatography- mass spectrometry (GC-MS)"

## REFERENCES

1. Saubaran, J. B., et al. (2011). "Breast milk hydrocodone and hydromorphone levels in mothers using hydrocodone for postpartum pain." *Obstet Gynecol* **117**(3): 611-617
2. Lindemalm, S., et al. (2009). "Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose." *J Hum Lact* **25**(2): 199-205.
3. Seaton, S., et al. (2007). "Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after Caesarean section: relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **47**(3): 181-185.
4. Oberlander, T. F., et al. (2000). "Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment." *J Hum Lact* **16**(2):137-42.
5. Oberlander, T. F., et al. (2000). "Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment." *J Hum Lact* **16**(2):137-42.
6. ZAKOWSKI, M. I., RAMANATHAN, S., & TURNDORF, H. (1993). A two-dose epidural morphine regimen in cesarean section patients: pharmacokinetic profile. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *37*(6), 584-589. doi:10.1111/j.1399-6576.1993.tb03769.x
7. Guo Q, Zheng KY, Chen FY, Yu HY. [Study on pharmacokinetics of morphine in the latex of lying-in women after PCA]. *Chin Pharm J (China)*. 2008;43:127-8.
8. Bernstein J, Patel N, Moszczynski Z et al. Colostrum morphine concentrations following epidural administration. *Anesth Analg*. 1989;68:S23.
9. Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C et al. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1989;33:426-8.
10. Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ et al. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*. 2002;94:184-7.

11. Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology*. 1990;73:864-9.
12. Robieux I, Koren G, Vandenberg H et al. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *Clin Toxicol*. 1990;28:365-70.


**The PhD candidate**

Sfyri Konstantina



**The supervisor**

Melemeni Aikaterini



MEΛΕΜΕΝΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ  
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΕΣΘΗΣΙΑΣ  
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ