

NGHIÊN CỨU GIẢM ĐAU SAU MỔ CẮT ĐOẠN DẠ DÀY Ở NGƯỜI CAO TUỔI BẰNG GÂY TÊ NGOÀI MÀNG CỨNG LIÊN TỤC VỚI HỖN HỢP BUPIVACAIN-SUFENTANIL

Nguyễn Trung Kiên; Hoàng Văn Chương*; Công Quyết Thắng***

TÓM TẮT

Nghiên cứu giảm đau sau mổ cắt đoạn dạ dày cho 30 bệnh nhân (BN) tuổi ≥ 60 bằng gây tê ngoài màng cứng (NMC) liên tục với hỗn hợp bupivacain 0,125% + 0,5 μg sufentanil/ml dung dịch. Khi điểm đau VAS (Visual Analogue Score) ≥ 4 , tiêm liều khởi đầu, sau đó duy trì truyền liên tục qua catheter NMC tốc độ 3 - 5 ml/giờ. Kết quả: thời gian khởi phát tác dụng giảm đau nhanh, trung bình $4,53 \pm 0,97$ phút, điểm VAS trung bình thấp nhất và cao nhất trong 48 giờ lần lượt là: $0,57 \pm 0,67$; $1,50 \pm 0,90$. Tỷ lệ BN không đau, đau nhẹ và đau vừa lần lượt là: 86,67%, 10%, 3,33%. Tác dụng không mong muốn: ngứa 6,67%, đau đầu 13,33%, không ức chế hô hấp.

* Từ khóa: Giảm đau sau mổ; Gây tê ngoài màng cứng; Sufentanil; Cắt dạ dày.

STUDY OF POSTOPERATIVE ANALGESIA AFTER GASTRECTOMY BY CONTINUOUS EPIDURAL ANESTHESIA USING MITUXE BUPIVACAINE- SUFENTANIL

SUMMARY

Studying postoperative analgesia in 30 gastrectomy patients, aged ≥ 60 years by continuous epidural anesthesia using the mixture bupivacain 0.125% plus 0.5 μg sufentanil per millilitre. VAS score (Visual Analogue Score) ≥ 4 , bolus initiatory dose and maintain continuous infusion into the epidural catheter with speed of 3 - 5 millilitres per hour. Results: onset analgesia was rapid, medium time results was 4.53 ± 0.97 minutes, min and max VAS score in 48 hours are 0.57 ± 0.67 ; 1.50 ± 0.90 respectively. The rate of patients feel no pain, slight pain and medium pain are 86.67%, 10%, 3.33%. Side effect: itchininess 6.67%, headache 13.33%, no respiratory depression.

* Key words: Postoperative analgesia; Epidural anesthesia; Sufentanil; Gastrectomy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật cắt đoạn dạ dày gặp với tỷ lệ cao ở người cao tuổi. Do tính chất phẫu thuật ở vùng bụng trên, đau sau mổ, làm giảm khả năng ho khạc, dễ gây biến chứng như viêm phổi ứ đọng, bùng phát các bệnh

tiềm tàng. Đặc biệt, càng nặng hơn trên cơ thể suy giảm chức năng các cơ quan do thoái hóa ở người cao tuổi. Kiểm soát tốt đau sau mổ không chỉ giúp hồi phục nhanh, mà còn góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống cho người cao tuổi.

* Bệnh viện 103

** Bệnh viện Hữu nghị Hà Nội

Phản biện khoa học : GS. TS. Đỗ Tất Cường

Sufentanil có tác dụng nhanh, giảm đau mạnh, thời gian bán thải ngắn; khi phối hợp

với bupivacain trong gây tê NMC, cho hiệu quả giảm đau sau mổ tốt với một nồng độ

rất nhỏ. So với morphin và fentanyl, sufentanil giảm đau mạnh hơn, tỷ lệ tác dụng phụ ít hơn. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm: *Đánh giá tác dụng giảm đau sau mổ cắt đoạn dạ dày ở người cao tuổi bằng gây tê NMC liên tục với hỗn hợp bupivacain-sufentanil và tác dụng không mong muốn của phương pháp.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

- 30 BN \geq 60 tuổi, phân loại ASA III-IV, giảm đau sau mổ bằng gây tê NMC liên tục với hỗn hợp bupivacain-sufentanil.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: BN có chỉ định cắt đoạn dạ dày, mổ phiên tại Bệnh viện 103, từ tháng 3 - 2009 đến 6 - 2010.

- Tiêu chuẩn loại trừ: không đặt được catheter NMC, BN có những bất thường trong quá trình phẫu thuật như không cắt được dạ dày mà chuyển sang nối vị tràng.

- Phương tiện nghiên cứu:

+ Bộ gây tê NMC Perifix hãng B/Braun (Đức), bupivacain 0,5% 20 ml, hãng AstraZeneca (Australia); sufentanil-hameln 250 μ g/5 ml (Đức); bơm tiêm điện hãng B/Braun.

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên.

- Đặt catheter vào khoang NMC khe liên đốt L₂-L₃, tư thế nằm nghiêng cong lưng tôm. Xác định khoang NMC bằng kỹ thuật mất sức cản. Luồn catheter lên phía đầu 5 - 6 cm, cho BN nằm ngửa và tiến hành gây mê, không sử dụng catheter NMC để giảm đau trong mổ.

- Gây mê: tiền mê: atropin 0,01 mg/kg; khởi mê: etomidat hãng B/Braun (Đức) 0,2 -

0,3 mg/kg, fentanyl 2 μ g/kg, vecuronium 0,1 mg/kg, tiêm tĩnh mạch. Duy trì mê bằng propofol qua bơm tiêm điện, vecuronium và fentanyl tiêm ngắt quãng.

- Sau mổ, chuyển BN sang phòng theo dõi, nếu chưa thể rút ống nội khí quản (NKQ), tiếp tục cho thở máy hoặc thông khí tự thở với áp lực dương liên tục cho đến khi BN tỉnh và được rút ống NKQ.

- Giảm đau sau mổ.

+ Đánh giá đau theo thang điểm VAS: nếu VAS < 4, theo dõi và đánh giá lại 15 phút/lần, nếu VAS \geq 4, tiến hành giảm đau sau mổ.

+ Tiêm liều khởi đầu qua catheter NMC dung dịch bupivacain 0,125% + 0,5 μ g sufentanil/ml dung dịch, thể tích tiêm tính theo công thức:

$$\text{Thể tích tiêm (ml)} = \frac{[\text{chiều cao (cm)} - 100]}{10}$$

+ Truyền liên tục qua catheter NMC bằng bơm tiêm điện dung dịch thuốc tê trên, tốc độ 3 - 5 ml/giờ, điều chỉnh tốc độ để đạt hiệu quả giảm đau tốt, không tăng liều nếu ức chế đến T4.

+ Rút catheter ở giờ thứ 48 sau khi giảm đau.

- Các chỉ tiêu theo dõi:

+ Các chỉ tiêu chung: tuổi, chiều cao, cân nặng, độ sâu khoang NMC.

+ Thời gian khởi phát tác dụng giảm đau sau tiêm liều khởi đầu.

+ Mức độ giảm đau theo VAS, chia vạch từ 0 - 10.

+ Đánh giá độ an thần theo OAAS (Observer's Assessment of Alertness/Sedation):

OAAS5: tỉnh hoàn toàn, đáp ứng ngay khi gọi tên bằng giọng bình thường.

OAAS4: đáp ứng chậm, mơ hồ khi gọi tên bằng giọng bình thường.

OAAS3: chỉ đáp ứng khi gọi tên to hoặc gọi nhắc lại.

OAAS2: chỉ đáp ứng khi gọi tên to và lay nhẹ.

OAAS1: không đáp ứng khi gọi tên to và lay nhẹ.

+ Đánh giá ức chế vận động theo Bromage: M0: không liệt; M1: không nhắc được cẳng chân; M2: không gập được khớp gối; M3: liệt hoàn toàn.

+ Tần số thở/phút, độ bão hòa oxy máu mao mạch (SpO2).

+ Tần số tim, huyết áp tâm thu (HATT), huyết áp tâm trương (HATTr).

+ Tác dụng không mong muốn và biến chứng.

+ Đánh giá chung của BN: theo 5 mức: không đau, đau nhẹ, đau vừa, rất đau, đau không chịu được.

Các thông số được ghi chép tại 10 thời điểm

H ₀	Trước khi tiêm thuốc giảm đau	H ₈	Sau tiêm 8 giờ
H _{0,25}	Sau tiêm 15 phút	H ₁₆	Sau tiêm 16 giờ
H _{0,5}	Sau tiêm 30 phút	H ₂₄	Sau tiêm 24 giờ
H ₁	Sau tiêm 1 giờ	H ₃₆	Sau tiêm 36 giờ
H ₄	Sau tiêm 4 giờ	H ₄₈	Sau tiêm 48 giờ

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của BN.

- Độ tuổi trung bình $68,27 \pm 6,45$, ít tuổi nhất 60, nhiều tuổi nhất 85.

- Chiều cao trung bình $160,31 \pm 8,80$ cm, thấp nhất 145 cm, cao nhất 176 cm.

- Cân nặng trung bình $50,11 \pm 7,61$ kg, nặng nhất 72 kg, nhẹ nhất 38 kg.

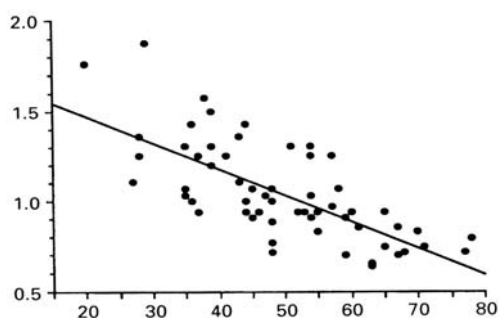
- Tỷ lệ nam/nữ là 1,9/1, tỷ lệ nam cao hơn nữ do tính chất bệnh lý ung thư dạ dày gặp ở nam nhiều hơn nữ, đa số BN đến viện trong tình trạng gầy, mệt mỏi do ít BN được khám phát hiện và điều trị sớm, hầu hết BN đều không có triệu chứng trong giai đoạn đầu. Giảm cân và đau bụng là dấu hiệu muộn khi khối u tiến triển.

2. Kỹ thuật gây tê NMC giảm đau sau mổ cắt dạ dày ở người cao tuổi.

Khoảng cách trung bình từ da tới khoang NMC ở khe liên đốt L₂-L₃ là 4,04 cm, ngắn nhất 3,3 cm, dài nhất 5,6 cm, từ 3,3 - 4,5 cm (93,33%). Theo Tôn Đức Lang [1], khoảng cách này ở khe L₂-L₃ là 3,8 cm. Ở người cao tuổi, lớp mỡ và tổ chức dưới da thoái hóa, teo mỏng làm khoảng cách này ngắn hơn. Đây là đặc điểm cần chú ý khi chọc kim gây tê, tránh chọc thủng màng cứng.

Giảm đau sau mổ bằng gây tê NMC liên tục là kỹ thuật đang được áp dụng phổ biến tại các nước phát triển. Theo một số tác giả, vị trí gây tê NMC giảm đau sau mổ bụng trên từ T8 - T12 [5], tốt nhất là giữa T8 - T9. Tuy nhiên, có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới hiệu quả giảm đau khi gây tê NMC [9]; có sự ức chế cảm giác lên cao hơn 3 - 8 phân đốt ở những BN > 60 tuổi so với BN < 40 tuổi khi tiêm cùng liều lượng thuốc gây tê NMC vùng thắt lưng; có mối quan hệ

tuyến tính giữa tuổi và mức ức chế của thuốc tê lên cao khi sử dụng thể tích từ 10 ml so với từ 10 - 20 ml. Đặc biệt, Hirabayashi Y [6] đã tìm ra mối tương quan nghịch giữa tuổi và thể tích tiêm để ức chế 1 phân đốt.



Hình 1: Biểu đồ liên quan giữa tuổi và thể tích tiêm gây tê NMC.

(Theo Hirabayashi Y. ($r = -0,70$, $p < 0,001$, $n = 62$) [6]).

Vì vậy, liều lượng thuốc gây tê NMC ở người cao tuổi cần giảm 40% so với thanh niên. Cơ chế cho tương quan thuận giữa tuổi và mức ức chế lan tỏa của thuốc lên cao được giải thích: do thuốc giảm thoát qua lỗ ghép liên đốt sống BN cao tuổi. Tính đàn hồi của khoang NMC giảm theo tuổi, lực kháng trong khoang NMC giảm do mô mỡ thoái hóa, màng cứng dễ thấm thuốc tê hơn. Điều này làm một lượng lớn thuốc tê phân bố vào khoang dưới nhện. Số sợi thần kinh được bọc myelin giảm, thoái hóa chung của lớp mucopolysaccharid trong chất

nền tế bào cho phép thuốc tê dễ dàng thâm nhập vào rễ thần kinh ở người cao tuổi [8].

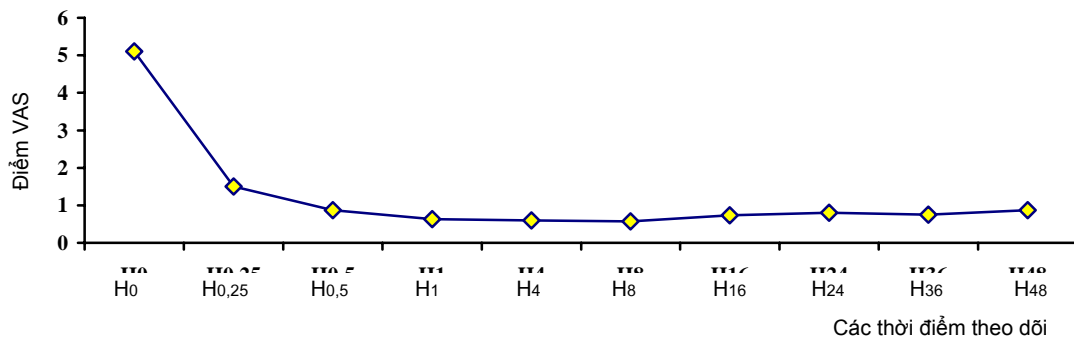
Để đảm bảo giảm đau sau mổ tầng trên ổ bụng cần phải ức chế đến T8, cần chọc kim ở khe gian đốt L₂-L₃, luồn catheter vào sâu 5 - 6 cm và bơm thuốc 1 - 1,5 ml cho một khoang tủy cần ức chế. Hơn nữa, khi thuốc opioid phối hợp với thuốc tê trong gây tê NMC còn ngấm vào tủy sống và tuần hoàn chung để phát huy tác dụng giảm đau.

3. Thời gian khởi phát tác dụng giảm đau và phối hợp bupivacain với sufentanil.

- Thời gian khởi phát tác dụng giảm đau trong nghiên cứu là $4,53 \pm 0,97$ phút, nhanh nhất 3 phút, chậm nhất 6 phút; so với gây tê NMC bằng bupivacain đơn thuần, thời gian khởi phát tác dụng giảm đau khoảng 20 phút.

- Bupivacain là thuốc tê được sử dụng phổ biến để giảm đau sau mổ bằng gây tê NMC. Khi phối hợp với opioid, hiệu quả giảm đau tốt hơn và ít tác dụng phụ hơn do tác dụng hiệp đồng của chúng tại sừng lưng trên [4]. Vì tính hòa tan trong mỡ cao và khả năng gắn kết mạnh vào receptor-mu, sufentanil khởi phát tác dụng nhanh hơn và kéo dài thời gian tác dụng hơn fentanyl khi dùng gây tê NMC. So với morphin, sufentanil có tỷ lệ tác dụng phụ ít hơn, đặc biệt việc ức chế hô hấp khi dùng ở người cao tuổi [2].

4. Mức độ giảm đau theo thang điểm VAS.



Hình 2: Biểu đồ mức độ giảm đau theo VAS.

- Do thuốc có thời gian khởi phát tác dụng nhanh nên điểm VAS giảm từ $5,10 \pm 0,80$ xuống $1,50 \pm 0,90$ ngay từ phút 15 sau tiêm thuốc NMC. Điểm VAS cao nhất, thấp nhất tương ứng là $5,10 \pm 0,80$; $0,57 \pm 0,67$ và luôn < 1. Đây là kết quả của phối hợp giữa bupivacain 0,125% + 0,5 µg sufentanil/ml dung dịch, hơn nữa nồng độ thuốc được duy trì ổn định nhờ

bơm tiêm điện, tránh hiện tượng đỉnh cao của thuốc khi tiêm từng liều ngắt quãng. Tác dụng giảm đau của sufentanil mạnh hơn morphin 2.000 - 4.000 lần, mạnh hơn fentanyl 10 - 15 lần, phát huy tác dụng giảm đau với một nồng độ rất nhỏ trong huyết tương (0,01 - 0,56 ng/ml) [5].

5. Đánh giá mức độ giảm đau sau mổ (n = 30).

Bảng 1: Đánh giá mức độ giảm đau sau mổ.

MỨC ĐỘ GIẢM ĐAU	n	(%)
Không đau	26	86,67
Đau nhẹ	3	10
Đau vừa	1	3,33
Rất đau	0	0
Đau không chịu được	0	0
Cộng	30	100

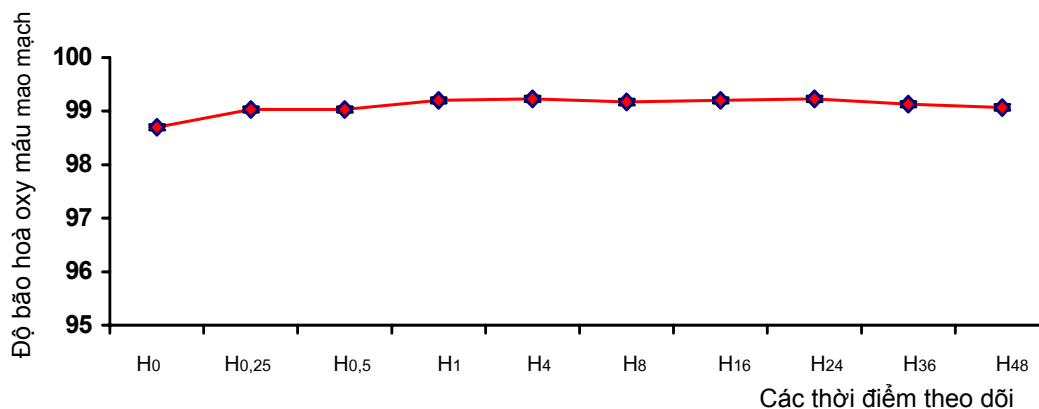
Đánh giá đau sau mổ theo BN: 86,67% đạt mức giảm đau hoàn toàn; đau nhẹ 10%; đau vừa 3,3%; không BN nào rất đau hoặc đau không chịu được. Như vậy, phương pháp này giảm đau tốt so với khi

dùng thuốc giảm đau toàn thân. Việc giảm đau sau mổ nói chung và cho người cao tuổi nói riêng chủ yếu vẫn dùng nhóm thuốc non-steroid và morphin toàn thân. Tuy nhiên, BN đau vừa đến đau nặng

không đạt được hiệu quả giảm đau đầy đủ do thời gian tác dụng của thuốc ngắn. Hơn nữa, tác dụng phụ gây chảy máu đường

tiêu hóa của nhóm non-steroid và ức chế hô hấp của morphin là điều ngại và cần nhắc khi sử dụng cho người cao tuổi.

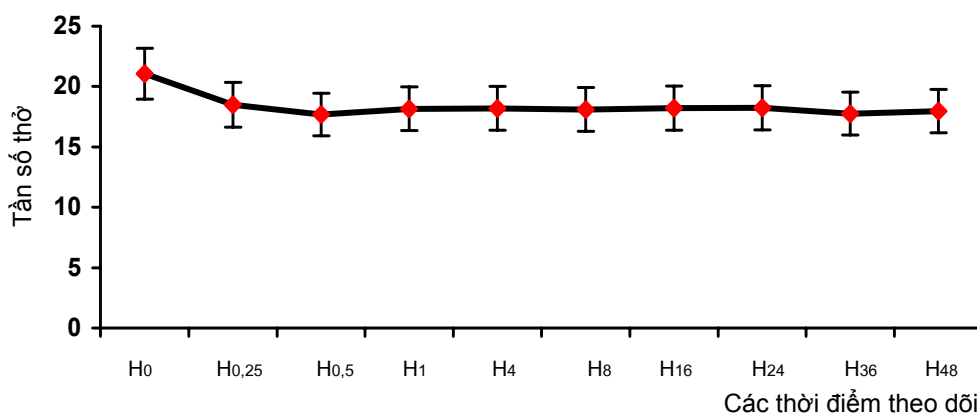
6. Độ bão hòa oxy máu mao mạch.



Hình 3: Biểu đồ biến đổi SpO₂ sau mổ.

Độ bão hòa oxy máu mao mạch sau khi tiêm thuốc vào khoang NMC tăng và duy trì ổn định > 99% trong suốt quá trình giảm đau. A. Hole và CS [4] kết luận: sau gây mê toàn thân cho người cao tuổi, phân áp oxy máu động mạch SaO₂ giảm hơn so với nhóm gây mê NMC ngày thứ nhất và ngày thứ 3 sau mổ, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$ và $p < 0,01$).

7. Tần số thở.



Hình 4: Biểu đồ biến đổi tần số thở sau mổ.

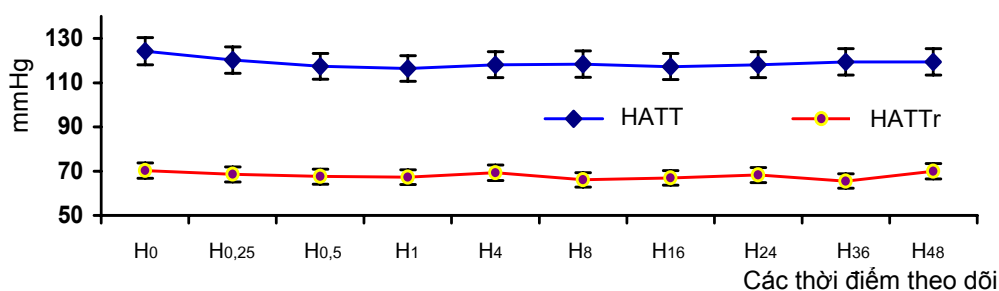
- Sau khi có tác dụng giảm đau, tần số 18,50 ± 2,06 nhịp/phút, duy trì ổn định trong thở giảm từ 21,06 ± 1,63 nhịp/phút xuống 48 giờ giảm đau sau mổ. Nhiều nghiên

cứu cho rằng, với liều sufentanil 0,5 µg/ml dung dịch thuốc tê có tác dụng giảm đau tốt và không gây ức chế hô hấp. Tuy nhiên, C. Blackburn [3] đã thông báo 2 BN bị ức chế hô hấp sau khi dùng sufentanil qua catheter NMC ở ngực, 2 trường hợp này dùng liều bolus, mỗi lần 50 µg sufentanil, BN thứ nhất 55 tuổi nhận 4 liều trong 20 giờ, BN thứ hai 24 tuổi nhận 7 liều trong 22 giờ, cả hai đều bị ức chế hô hấp trong vòng 5 phút sau lần nhắc lại cuối cùng. Có thể chính liều bolus cao trong thời gian ngắn đã tạo nên đỉnh cao nồng độ sufentanil trong máu gây ức chế hô hấp. Khi phát hiện sớm biến chứng ngừng thở,

chỉ cần úp mặt nạ oxy 100% và nhắc BN thở, tiêm naloxon tĩnh mạch 0,1 - 0,2 mg/kg, BN nhanh chóng hồi phục.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy là nhóm BN cao tuổi, nhưng không gặp trường hợp nào ức chế hô hấp, điều này có thể do vị trí chọc kim ở vùng thắt lưng, tốc độ truyền thuốc thấp (3 - 5 ml/giờ) qua bơm tiêm điện nên không đạt đỉnh cao nồng độ thuốc gây ức chế hô hấp. Chính vì vậy, cần theo dõi sát phát hiện những biến chứng về hô hấp để có biện pháp xử trí kịp thời, nhất là ở BN cao tuổi, chức năng các cơ quan sống đều suy giảm.

8. Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương.

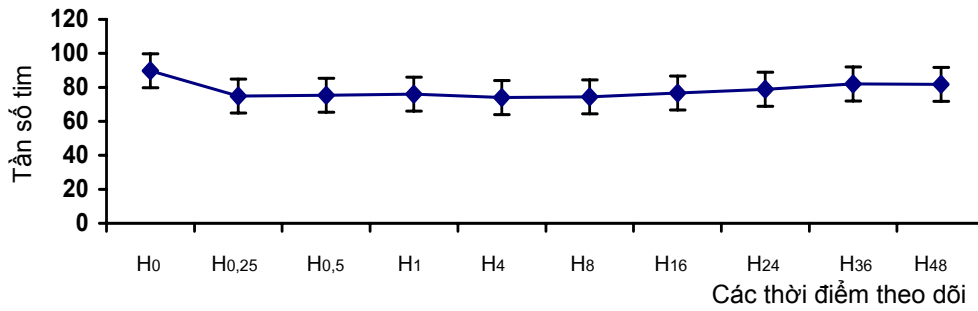


Hình 5: Biểu đồ biến đổi HATT, HATTr sau mổ.

- Sau tiêm thuốc 15 phút, HATT giảm từ $124,23 \pm 13,98$ mmHg xuống $120,27 \pm 7,14$ mmHg và HATTr giảm từ $70,27 \pm 10,92$ mmHg xuống $68,53 \pm 10,88$ mmHg. Khi giảm đau làm giảm kích thích hệ giao cảm, giảm tiết catecholamin nên huyết áp (HA) có xu hướng giảm và ổn định hơn. Thông thường, trong gây tê NMC, HA giảm chủ yếu do ức chế giao cảm gây giãn mạch

ngoại vi, hay gặp ở lần tiêm nhắc lại. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, dùng thuốc tê nồng độ loãng 0,125%, thể tích truyền nhỏ 3 - 5 ml/giờ nên HA giảm trong giới hạn sinh lý và chủ yếu do BN được giảm đau đầy đủ. Theo Albrecht Wiebaick [2]: giảm đau bằng bupivacain nồng độ thấp, phối hợp với sufentanil qua catheter NMC đường thắt lưng ít ảnh hưởng đến huyết động.

9. Tần số tim.

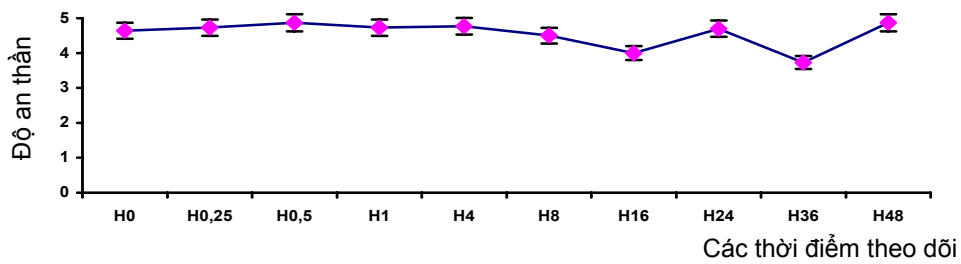


Hình 6: Biểu đồ biến đổi tần số tim sau mổ.

Sau tiêm 15 phút, tần số tim giảm từ $89,83 \pm 9,92$ chu kỳ/phút xuống $74,87 \pm 4,45$ chu kỳ/phút, khi thuốc bắt đầu có tác dụng giảm đau. Trong nghiên cứu này, không có BN nào phải dùng thuốc co mạch nâng HA

hoặc dùng thuốc tăng tần số tim do ức chế giao cảm khi gây tê NMC với dung dịch thuốc trên. Sang ngày thứ hai sau mổ, tần số tim có xu hướng tăng, đây là phản ứng sốt sinh lý sau mổ gây tăng tần số tim.

10. Độ an thần theo thang điểm OAAS.



Hình 7: Biểu đồ biến đổi độ an thần sau mổ.

Sau khi tiêm dung dịch thuốc tê vào khoang NMC, 4 giờ đầu, độ an thần không thay đổi đáng kể, dao động từ $4,60 \pm 0,62$ đến $4,77 \pm 0,43$. Tuy nhiên, từ giờ thứ 8, độ an thần có xu hướng giảm và dao động, thấp nhất ở giờ thứ 16 (H₁₆), 36 (H₃₆), có thể do trùng với thời gian giấc ngủ sinh lý và khi được giảm đau tốt BN ngủ được. Trong nghiên cứu đánh giá hiệu quả giảm đau của sufentanil NMC, Donadoni [5] thấy luôn có tác dụng phụ an thần khi sử dụng các liều bolus NMC 15 µg, 30 µg, 50 µg, 75 µg; liều càng cao, tỷ lệ an thần càng lớn (100% ở liều 75 µg). Chính liều bolus đã gây đạt nồng độ đỉnh sau mỗi lần tiêm, trong nghiên cứu của chúng tôi với thể tích bolus lớn nhất 7,6 ml, cũng chỉ có 3,8 µg sufentanil, nên không ức chế hô hấp. Tuy nhiên, việc đánh giá độ an thần ở người cao tuổi rất khó khăn vì tai nghe kém, hay có loạn thần. Độ an thần là chỉ tiêu quan trọng để theo dõi đánh giá tác dụng phụ của thuốc nói chung và nhóm opioid nói riêng đối với người cao tuổi.

11. Tác dụng không mong muốn.

Gây tê NMC liên tục gặp 13,33% BN đau đầu, ngứa gặp 6,67% ở nhóm N1 và không gặp biến chứng ngừng thở hoặc thủng màng cứng trong nhóm nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Giảm đau sau mổ cắt đoạn dạ dày ở người cao tuổi bằng gây tê NMC liên tục với hỗn hợp bupivacain 0,125% + 0,5 mcg sufentanil/ml dung dịch đạt hiệu quả giảm đau tốt, tác dụng không mong muốn nhẹ, thoáng qua.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Tôn Đức Lang, Công Quyết Thắng*. Giải phẫu khoang NMC liên quan đến gây tê NMC. Tập san Ngoại khoa. 1984.
2. *Albrecht Wiebaick, Gerhard Brodner*. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg*. 1997, 85, pp.124-129.
3. *C. Blackburn*. Respiratory arrest after epidural sufentanil. *Anaesthesia*. 1987, 42, pp.665-666.
4. *De Leon-Casasola O.A., Lema M.J*. Postoperative epidural opioid analgesia. What are the choices? *Anesth Analg*. 1996, 83, pp.867-875.
5. *Donadoni R, Rolly. G, Van Den Bussche. G*. Epidural sufentanil for posoperative pain relief. *Anaesthesia*. 1985, 40, pp.634-638.
6. *Hirabayashi Y, Matsuda I*. Spread of epidural analgesia following a constant pressure injection - an investigation of relationships between locus of injection, epidural pressure and spread of analgesia. *J Anesth*. 1987, Vol 1, pp.44-50.
7. *R. Stienstra and B.J.M. Pannekoek*. Respiratory arrest following extradural sufentanil. *Anaesthesia*. 1993, 48, pp.1055-1056.
8. *Rosenberg PH, Saramies L, Alila A*. Lumbar epidural anaesthesia with bupivacaine in old patients: effect of speed and direction of injection. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1981, 25, pp.270-274.

9. *W. Anton Visser, Ruben A. Lee, Mathieu J. M. Gielen.* Factors affecting the distribution of neural blockade by local anesthetics in epidural anesthesia and a comparison of lumbar versus thoracic epidural. *Anesth Analg.* 2008, 107, pp.708-721.