

Originalna klinička studija

SINERGIZAM INTRATEKALNOG FENTANILA I LEVOBUPIVAKAINA U SPINALNOJ ANESTEZIJI U GERIJATRIJSKIH BOLESNIKA
(*Intratekalni fentanil u gerijatriji*)

Stamenić Sonja,¹ Mitković Milorad,^{2,3}
Mitković Milan,³ Golubović Ivan,³
Milenković Saša,^{2,3} Petrović Anita,¹
Golubović Mlađan,¹ Cvetanović Vladan,¹
Janković Radmilo^{1,2}

¹Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Niš

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

³Klinika za ortopediju i traumatologiju, Klinički centar Niš

Original Article

SYNERGISM BETWEEN INTRATHECAL FENTANYL AND L-BUPIVACAINE IN SPINAL ANESTHESIA IN GERIATRIC PATIENTS

Stamenić Sonja,¹ Mitković Milorad,^{2,3}
Mitković Milan,³ Golubović Ivan,³
Milenković Saša,^{2,3} Petrović Anita,¹
Golubović Mlađan,¹ Cvetanović Vladan,¹
Janković Radmilo^{1,2}

¹Center for anesthesia, Clinical Center Nis

²School of medicine, Nis University

³Clinic for orthopedics and traumatology, Clinical Center Nis

Sažetak. Uvod: Spinalna anestezija ima prednosti nad opštom anestezijom kod gerijatrijskih bolesnika zbog pridruženih bolesti. Konvencionalna spinalna anestezija daje visoku incidencu hipotenzije kod gerijatrijskih bolesnika. Sinergizam između intratekalnog fentanila i manjih doza lokalnog anestetika obezbeđuje adekvatnu spinalnu anesteziju uz znatno bolju hemodinamsku stabilnost. **Metod:** Četrdeset (ASA II-III statusa) bolesnika starosti ≥ 70 godina koji su operativno lečeni zbog prelomom distalnog okrajka butne kosti u spinalnoj anesteziji randomizovani su u 2 grupe. Pacijenti prve ispitivane grupe primili intratekalno 9 mg levobupivakaina kombinovanog sa 25 μ g fentanila (Grupa BF), a kontrolna grupa samo 15 mg levobupivakaina (Grupa B). Pratili smo senzorni i motorni kvalitet bloka, hemodinamsku stabilnost i sporedne efekte poput: respiratorne depresije, drhtanja, mučnine i svraba. **Rezultati:** Svi bolesnici su imali adekvatnu anesteziju. Incidenca hipotenzije je bila češća u B grupi (devet bolesnika u kontrolnoj naspram dva u BF grupi; $p < 0,05$). Stepenn motornog bloka bio je značajno niži u BF grupi ($p < 0,01$), ali je vreme regresije od maksimalnog senzornog nivoa do L1 bilo značajno duže u BF grupi ($149 \pm 9,12$ minuta) u odnosu na B grupu ($105,75 \pm 12,06$ minuta; $p < 0,001$). Efektivna analgezija je takođe bila značajno duža u BF grupi

Summary. Introduction: Spinal anesthesia has a better postoperative outcome in elderly who have concurrent diseases. Conventional spinal anesthesia in the elderly is associated with high incidence of hypotension. The synergism between intrathecal fentanyl and low dose of local anesthetics may make it possible to achieve reliable spinal anesthesia with minimal hypotension. **Methods:** Forty elderly ASA II-III patients, aged ≥ 70 , years undergoing surgical repair of proximal femur fracture were randomized into two groups. The first study group received L-bupivacaine 9 mg and fentanyl 25 μ g intrathecally (BF group) while the control group received levobupivacaine 15 mg only (B group). We were observed the quality of sensory and motor block, hemodynamic stability and side effects: respiratory depression, shivering, nausea and itching. **Results:** All patients had satisfactory anesthesia. The incidence of hypotension was more common in B group, nine patients and only two in BF group ($p < 0,05$). The degree of motor block was significantly lower in in the BF group ($p < 0,01$). Time of segmental regression to L1 from maximal sensory level was significantly longer in the BF group ($253 \pm 27,2$ minutes) than $105,75 \pm 12,06$ minutes in the B group ($p < 0,001$). Time of effective analgesia was significantly longer in the BF group ($149 \pm 9,12$ minutes) than $157 \pm 21,3$ minutes in the B group

($253 \pm 27,2$ minuta naspram $157 \pm 21,3$ minuta; $p < 0,001$). Incidenca sporednih efekata je bila slična sa izuzetkom svraba koji je bio znatno češća pojava u BF grupi ($p < 0,01$). **Zaključak:** Manje doze levobupivakaina sa intratekalnim fentanilom daju adekvatan spinalni blok, bolju hemodinamsku stabilnost uz minimum sporednih efekata.

Ključne reči: spinalna anestezija, levobupivakain, intratekalni fentanil, analgezija

Uvod

Prelom gornjeg okrajka butne kosti je čest u gerijatrijskoj populaciji. Ova grupa bolesnika često ima visok perioperativni rizik zbog pridruženih bolesti.¹ Obe, i opšta i neuroaksijalna anestezija mogu prouzrokovati ozbiljne probleme kod ovih bolesnika, ali se prednost daje neuroaksijalnom bloku zbog smanjenog intenziteta metaboličkog odgovora na stres posredovanog blokadom nociceptivnih aferentnih impulsa i sniženjem simpatičke eferentne aktivnosti. Neuroaksijalni blok redukuje incidencu: duboke venske tromboze (44%), plućne tromboembolije (55%), perioperativne pneumonije (39%) i respiratorne depresije (59%) ali i dodatno smanjuje potrebu za perioperativnom transfuzijom krvi (50 %). Ona još i smanjuje miokardnu ishemiju i pojavu renalne insuficijencije.² S druge strane, kod gerijatrijskih bolesnika postoji visoka incidenca neželjenih, propratnih efekata spinalne anestezije, pre svega hipotenzije pri primeni konvencionalnih doza lokalnog anestetika. Step en hipotenzije kod gerijatrijskih pacijenata može biti značajan (30 – 60 % u odnosu na bazalne vrednosti) što može kritično pogoršati postojeću miokardnu ishemiju.^{3,4} Tretman hipotenzije nastale usled izvođenja centralnih neuroblokaova primenom vazopresora i intravenskom nadoknadom tečnosti kod gerijatrijskih bolesnika sa ishemijom miokarda i srčanom slabošću je kontroverzan.⁵

Upotreba manjih doza lokalnog anestetika za spinalni blok smanjila bi incidencu hipotenzije, ali ne bi obezbedila adekvatni nivo senzornog bloka.⁶ Međutim, kako opioidi i lokalni anestetici administrirani zajedno intratekalno pokazuju snažan sinergistički analgetski efekat, moguće je postići uspešnu spinalnu anesteziju koristeći subterapeutske doze lokalnog anestetika. Naime, intratekalni opioid samostalno i u kombinaciji sa lokalnim anestetikom izaziva dalju depresiju eferentne simpatičke

($p < 0,001$). The incidence of side effects was similar, except for a significantly higher of itching in the BF group ($p < 0,01$). Conclusion: The low dose of levobupivacaine with addition of intrathecal fentanyl provide adequate spinal block, better hemodynamic stability with minimal side effects.

Key words: spinal anesthesia, levobupivacaine, intrathecal fentanyl, analgesia

aktivnosti i time pojačava senzornu blokadu bez uticaja na step en simpatičke blokade.⁷⁻⁹ Intratekalni opioidi daju odličnu intra i postoperativnu analgeziju, ali i nekoliko neželjenih efekata poput: svraba, mučnine i povraćanja, respiratorne depresije, prekomerne sedacije i retencije urina. Efekti su dozno zavisni. Opioidi koji se najčešće koriste za intratekalnu aplikaciju su: morfin, fentanil i sufentanil. Zbog opasnosti od pojave kasne depresije disanja (≥ 24 sata) prednost se daje lipofilnim opioidima fentanilu i sufentanilu.^{10,11} Dejstvo fentanila nasupa brzo nakon intratekalnog davanja i zbog lipofilnosti nema tendenciju migracije u IV komoru u dovoljnoj količini da izazove odloženu respiratornu depresiju. Fentanil takođe daje bolju intraoperativnu i ranu postoperativnu analgeziju (4 sata).¹⁰

Cilj rada

Cilj studije je bio da uporedi prednosti spinalne anestezije proizvedene kombinovanim aplikovanjem manjih doza dugodelujućeg bupivakaina i opioida fentanila naspram konvencionalne tehnike davanja uobičajnih doza bupivakaina u odnosu na pojavu hemodinamske nestabilnosti, kvaliteta bloka i pojave neželjenih efekata kod gerijatrijskih bolesnika sa prelomom proksimalnog femura.

Metod

Po dobijanju pisane saglasnosti informisanog bolesnika, u studiju je uključeno 40 ispitanika ASA statusa II – III, oba pola, starosti ≥ 70 godina koji su podvrgnuti hirurškom lečenju preloma gornjeg okrajka butne kosti u spinalnoj anesteziji. Hirurški tretman je podrazumevao hemiartroplastiku za prelom vrata butne kosti i osteosintezu unutrašnjim dinamičkim fiksatorom za prelom trohanternog masiva. U studiju nisu bili uključeni bolesnici sa teškom aortnom stenozom, nestabilnom anginom,

skorašnjim neurološkim poremećajima, koagulopatijama, lokalnom infekcijom i teškim deformitetom kičmenog stuba, kao i alergijom na lokalni anestetik.

Svi bolesnici su randomizacijom podeljeni u dve grupe po 20 ispitanika: prva grupa je dobila 15 mg levobupivacaina (grupa B), a druga 9 mg levobupivacaina sa 25 µg fentanila (grupa BF) intratekalno. Bolesnici su premedicirani sa 5 mg midazolama intramuskularno i pre spinalnog bloka su dobili brzu infuziju 8 ml/kg TT Ringerovog rastvora kao i 1 ml fentanila intravenski neposredno pre okretanja u bočni položaj za lumbalnu punkciju. Punkcija je izvođena u bočnom položaju, medijalnim pristupom u nivou L3 – L4, Quincke-ovom iglom 25G, laganom aplikacijom tokom 10–15 sekundi, nakon čega su bolesnici vraćani u ležni položaj i oksigenirani preko maske uz protok O₂ od 5 l/min.

Bolesnici su praćeni standardnim neinvazivnim monitoringom koji je podrazumevao kontinuirano praćenje EKG-a, neinvazivno merenje krvnog pritiska u petominutnim intervalima, pulsnu oksimetriju i frekvencu respiracije.

Hipotenzijom smo smatrali pad sistolnog pritiska < 90 mmHg ili > 25% od početnog srednjeg arterijskog pritiska. Postpunkciona hipotenzija je korigovana infuzijama kristaloida, koloida i po potrebi vazopresorima (fenilefrin; 50 – 200 µg iv). Pojava bradikardije (srčana frekvenca ispod 50 otkucaja u minuti) tretirana je atropinom (0,5-1 mg iv). Respiratornom depresijom smo smatrali < 6 respiracija u minuti ili SpO₂ < 90 %.

Nivo i nastanak senzornog bloka je procenjivan bilateralnim pin prick testom (test ubodom igle) a kvalitet senzornog bloka vizuelnom analognom skalom bola (VAS od 0 – bez bola do 10 – najgori mogući bol). Motorna blokada je procenjivana upotrebom Bromage skale (0 = bez paralize, I = nemogućnost podizanja opružene noge, II = nemogućnost fleksije kolena i III = nemogućnost fleksije stopala ili kompletni motorni blok). Praćeni su i sporedni efekti: drhtanje, svrab, mučnina i povraćanje.

Statistička analiza je urađena korišćenjem standardnih programa za obradu podataka – MS EXCEL i programskog paketa R. Deskriptivnom statističkom analizom prikazani su sledeći statistički parametri: aritmetička sredina, standardna devijacija, koeficijent varijacije. Analitičkom statističkom metodologijom izmerena je statistička zna-

čajnost međusobnih razlika frekvenci pojavljivanja određenih obeležja između grupa ispitanika. Testiranja su izvršena χ^2 testom i Fisher exact testom. Poređenja srednjih vrednosti između grupa vršena su t – testom za nezavisne uzorke, a gde je koeficijent varijacije iznad 30 % neparametrijskim Mann – Whitney U testom. Za merenje povezanosti određenih obeležja urađena je korelaciona analiza i regresiona analiza.

Rezultati

U studiju je bilo uključeno 40 ispitanika, po 20 u obe ispitivane grupe. Demografske karakteristike: starost, pol, težina, kao i ASA klasifikacija, dužina trajanja operacije i količina datih rastvora kristaloida i koloida tokom operacije prikazane su u tabeli 1. Svi bolesnici su bili stariji od 70 godina, u grupi B u opsegu od 71 – 85 godina, a u grupi BF od 74– 90 godina. Većinu ispitanika činile su žene u: 80% u grupi B i 85% u grupi BF. Prosečna težina pacijenata u grupi B iznosila je $64,6 \pm 7,87$ kg, a u grupi BF $64,55 \pm 6,8$ kg. Najveći broj bolesnika u grupi B bio je ASA II klasifikacije (80 %), kao i u grupi BF (75 %). Trajanje hirurške intervencije u grupi B iznosilo je $73,75 \pm 30,13$ minuta, dok je u grupi BF iznosilo $64,75 \pm 26,63$. Ukupna količina datih kristaloida u grupi B iznosila je 1150 ± 348 ml a u grupi BF 1170 ± 444 ml. Količina datih koloida u grupi B iznosila je 100 ± 205 ml, a u grupi BF $131,58 \pm 226$ ml. Grupe su bile komparabilne i nije bilo signifikantne razlike u demografskim karakteristikama, ASA klasifikaciji, trajanju operacije i količini kristaloida i koloida.

Rezultati praćenja hemodinamske nestabilnosti i neželjenih sporednih efekata spinalne anestezije prikazani su u tabeli 2. Ispitivana grupa BF je imala značajno nižu incidencu hipotenzije u odnosu na kontrolnu grupu B. U BF grupi hipotenzija se ispoljila kod samo 2/20 bolesnika u odnosu na 9/20 grupi B ($p=0,031$). Srčana frekvenca je bila slična u ispitivanim grupama, bez značajne razlike u incidenci bradikardije. Ni u jednoj grupi nije bilo ispitanika koji su imali depresiju disanja ili pad SpO₂ < 90 %. Drhtanje je bilo češće kod pacijenta grupe B u odnosu na pacijente iz BF grupe (5/20 naspram 1/20) ali bez izražene statističke značajnosti. Incidenca postoperativne muke i povraćanja je bila značajno veća kod pacijenata iz B grupe (8/20 naspram 1/20 u grupi BF; $p = 0,02$), dok je svrab bio uobičajen kod pacijenta grupe B (9/20; $p= 0.003$).

Tabela 1. Demografske karakteristike bolesnika, ASA klasifikacija, trajanje operacije, intraoperativni kristaloidi i intraoperativni koloidi

	Grupa B (N = 20)	Grupa BF (N = 20)
Starost (godine)	78,39 ± 4,09 (71 – 85)	80,14 ± 5,73 (74 – 90)
Pol	Muškarci 4 (20 %) Žene 16 (80 %)	Muškarci 3 (15 %) Žene 17 (85 %)
Težina (kg)	64,6 ± 7,87	64,55 ± 6,8
ASA klasifikacija	ASA II 16 (80 %) ASA III 4 (20 %)	ASA II 15 (75 %) ASA III 5 (25 %)
Trajanje operacije (min)	73,75 ± 30,13	64,75 ± 26,63
Intraoperativni kristaloidi (ml)	1150 ± 348	1170 ± 444
Intraoperativni koloidi (ml)	100 ± 205	131 ± 226

Podaci su srednje vrednosti ± SD ili učestalost, bez signifikantne razlike (p > 0,05)

Tabela 2. Hemodinamska stabilnost i sporedni efekti spinalne anestezije

	Grupa B (N = 20)	Grupa BF (N = 20)
Hipotenzija (sistolni P < 100mmHg)	9 (45 %)*	2 (10 %)
Bradikardija (SF < 50 / min.)	4 (20 %)	3 (15 %)
Depresija disanja (SpO2 < 90 %)	95,65 ± 1,46	93,35 ± 1.33
Drhtanje	5 (25 %)	1 (5 %)
Mučnina i povraćanje	8 (40%)**	1 (5 %)
Svrab	1 (5 %)	9 (45 %)**

Podaci su učestalost ili srednja vrednost ± SD; * p < 0,05; ** p < 0,01.

Kvalitet spinalnog bloka prikazan je u tabeli 3. Nivo senzornog bloka nakon 10 minuta je bio sličan u obe grupe (T6 i T7), kao i vreme do maksimalnog senzornog nivoa (grupa B 7,2 ± 0,77 minuta i grupa BF 6,8 ± 0,7). Međutim, vreme regresije od maksimalnog senzornog nivoa do L1 značajno je duže u BF grupi (149 ± 9,12 minuta; p < 0,001).

Stepen motornog bloka procenjivan Bromage skalom je bio značajno viši u grupi B u kojoj je 19 od 20 bolesnika imalo Bromage III u odnosu na 13 iz grupe BF (p= 0,044). Vreme do nastanka motornog bloka Bromage II bilo je značajno kraće u grupi L 5,15 ± 3,7 minuta prema 6,1 ± 6,4 minuta u grupi BF (p<0,05). Obe grupe su imale odličnu

intraoperativnu analgeziju; svi bolesnici su imali VAS = 0, dok je postoperativna analgezija bila značajno duža u BF grupi. Efektivna analgezija ili TAR u ovoj grupi iznosila je $253 \pm 27,2$ minuta prema $157 \pm 21,3$ minuta u B grupi ($p < 0,001$).

Značajnu korelaciju u odnosu na grupu ima stepen motornog bloka, hipotenzija, mučnina i svrab

(Spearman's rho correlation) i vreme motornog bloka, regresija senzornog bloka do L1 i efektivna analgezija (Pearson correlation). Multivarijantnom logističkom regresijom je utvrđeno da značajan prediktorni uticaj na grupu ima samo efektivna analgezija ($p = 0,004$).

Tabela 3. Kvalitet spinalnog bloka

	Grupa B (N = 20)	Grupa BF (N = 20)
Nivo senzornog bloka T	T6 (T4 – T8)	T7 (T5 – T8)
Vreme do max. senzornog nivoa (min.)	$7,2 \pm 0,77$	$6,8 \pm 0,7$
Vreme senzorne regresije do L1 (min.)	$105,75 \pm 12,06$	$149 \pm 9,12^{***}$
Intraoperativna skala bola (VAS od 1 – 10)	0	0
Stepen motornog bloka (Bromage skala)	Bromage II 1 (5%) Bromage III 19 (95%)*	Bromage II 7 (35%) Bromage III 13 (65%)
Vreme do motornog bloka Bromage II (min.)	$5,15 \pm 3,7^*$	$6,1 \pm 6,4$
Efektivna analgezija (min.)	$157 \pm 21,3$	$253 \pm 27,2^{***}$

Podaci su učestalost ili srednja vrednost $\pm$ SD; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Diskusija

Subterapeutske doze levobupivakaina (9 mg) u kombinaciji sa fentanilom (25 μ g) intratekalno daju adekvatni spinalni blok za hirurško lečenje preloma gornjeg okrajka butne kosti u gerijatrijskih bolesnika starijih od 70 godina i daju bolju hemodinamsku stabilnost uz minimum neželjenih efekata. Hemodinamska stabilnost minimizira potrebu za korigovanjem hipotenzije vazopresorima i tečnostima. Spinalna anestezija je udružena sa rizikom značajne i prolongirane hipotenzije, zavisno od stepena simpatičkog bloka. Hemodinamske posledice su od posebnog značaja u gerijatrijskih bolesnika sa poremećenim fiziološkim kompenzatornim mehanizmima. Smanjenje doze lokalnog anestetika redukuje ozbiljnost i incidencu hipotenzije posle spinalnog bloka. Međutim, ovim se povećava rizik neadekvatnog spinalnog bloka za izvođenje operativnog zahvata. Studije pokazuju da dodatak intratekalnog opioda može da omogući adekvatni spinalni blok uprkos maloj dozi lokalnog anestetika.^{5,9,10,11}

U našoj studiji samo dva bolesnika iz ispitivane grupe BF su ispoljila hipotenziju, dok ih je u kontrolnog grupi B bilo čak devet, što se poklapa sa literaturnim podacima iz sličnih studija.^{8,9,12} Ben David i saradnici su u studiji od 20 bolesnika pokazali da kombinacija fentanila 25 μ g i bupivakaina 4 mg obezbeđuje adekvatan blok za hirurško lečenje preloma vrata butne kosti kod starijih uz minimum hipotenzije (10 % u ispitivanoj grupi prema 90 % u kontrolnoj).⁹ U studiji Olofsson – a i saradnika, takođe kod gerijatrijskih bolesnika sa prelomom vrata butne kosti, samo četiri od 25 bolesnika koji su dobili hiperbarni bupivakain 7,5 mg i sufentanil 5 μ g imalo je postpunkcionu hipotenziju u poređenju sa 22 od 25 bolesnika koji su dobili samo hiperbarni bupivakain 15 mg.⁸ Slične rezultate je dobio i Kumar sa saradnicima samo je njegova kontrolna grupa dobila 12,5 mg hiperbarnog bupivakaina za kombinovanu spinalno – epiduralnu anesteziju.¹²

Niti jedan od naših ispitanika nije imao respiratornu depresiju i pad $SpO_2 < 90$ %, iako je respiratorna depresija dobro poznat efekat intratekal-

nog davanja fentanila.^{13,14} Drhtanje je bilo češće kod pacijenata B grupe ali bez statističke značajnosti, iako je poznato da intratekalni opiodi smanjuju incidencu drhtanja.¹⁵ Paradoksalno, emetičke epizode su bile značajno češće zabeležene kod pacijenta iz B grupe, iako je poznato da intratekalni opiodi izazivaju mučninu i povraćanje.¹² Mogući razlog je česta pojava hipotenzije u kontrolnoj grupi. Svrab je bio uobičajen u BF grupi (45 % bolesnika). Svi bolesnici su imali slab do umeren svrab i ni jedan nije zahtevao tretman naloksonom. Procenat svraba u literaturnim podacima se kreće od 20–80% i zavisi od doze intratekalnog opioda kao i aditivnih intravenskih doza.^{11,12,16} Urinarne retencije kod naših bolesnika nije bilo jer su svi imali postavljen urinarni kateter preoperativno.

Obe grupe ispitanika su imale odličnu intraoperativnu analgeziju (VAS = 0). Motorni blok po Bromage skali je bio dublji u kontrolnoj grupi bolesnika bez intratekalnog fentanila (95 % bolesnika Bromage III), ali je stepen motornog bloka u ispitivanoj BF grupi bio adekvatan za izvođenje operacije i satisfakciju hirurga. Vreme senzorne regresije od maksimalnog senzornog bloka do L1, kao i vreme efektivne analgezije bilo je značajno duže u ispitivanoj grupi BF što je rezultiralo odličnim analgetskim efektom ne samo intraoperativno već i u ranom postoperativnom periodu.^{12,17}

Zaključak

Studija je pokazala da dodatak intratekalnog fentanila manjim dozama levobupivacaina u gerijatrijskih bolesnika koji se podvrgavaju hirurškom lečenju preloma gornjeg okrajka butne kosti daje odličan kvalitet spinalnog bloka, značajno bolju hemodinamsku stabilnost uz minimum sporednih efekata spinalne anestezije u poređenju sa konvencionalnim dozama levobupivacaina. Sinergizam intratekalnog fentanila i levobupivacaina prolongira senzornu blokadu koja daje odličan analgetski efekat i u ranom postoperativnom periodu. Ispitivana metoda je obećavajuća i trebalo bi uraditi dalju evaluaciju kod gerijatrijskih bolesnika sa značajnijim komorbiditetom.

Literatura

1. Osswald PM, Meier C, Schmegg B, Hartung HJ. Complications of anesthesia in elderly patients. *Anaesthesia* 1987; 36:292–300.
2. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493–9
3. Critchley LA. Hypotension, subarachnoid block and the elderly patient. *Anaesthesia* 1996; 51: 1139–43.
4. Juelsgaard P, Sand NPR, Felsby S et al. Perioperative myocardial ischaemia in patients undergoing surgery for fractured hip randomized to incremental spinal, single-dose spinal or general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 656–63.
5. McCrae AF, Wildsmith JA. Prevention and treatment of hypotension during central neural block. *Br J Anaesth* 1993; 70: 672–80.
6. Ben-David B, Levin H, Solomon E, Vaida S, Admoni H, Vaida S. Spinal bupivacaine in ambulatory surgery: The effect of saline dilution. *Anesth Analg* 1996; 83: 716–20.
7. Tejwani GA, Rattan AK, McDonald JS. Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1992; 74: 726–34.
8. Olofsson C, Nygard EB, Bjersten AB, Hessling A. Low dose bupivacaine with sufentanil prevents hypotension after spinal anaesthesia for hip repair in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1240–4.
9. Ben David B, Frankel R, Arzumov T, Marchevsky Y, Volpin G. Mini dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anesthesiology* 2000; 92: 6–10.
10. Verring BT, Stienstra R. Duration of block: drug, dose, an additives. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 352–6.
11. Hamber EA, Visconi CM. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 255–63.
12. Kumar S, Bajwa S. Neuroaxial opioids in geriatric: A dose reduction study of local anaesthetic with addition of sufentanil of lower limb surgery for elderly patients. *Saudi J Anesth* 2011; 5: 142–49.
13. Bailey PL, Streisand JB, East KA, East TD, Isern S, Hansen TW, et al. Difference in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anaesth Analg*. 1990; 70: 8–15.
14. Katsiris S, Williams S, Leighton BL, Halpern S. Respiratory arrest following intrathecal injection of sufentanil and bupivacaine in a parturient. *Can J Anaesth* 1998; 45: 880–3.
15. Kararmaz A, Kaya S, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anaesthesia for transurethral prostatectomy. *Anesthesia* 2003; 58: 526–30.
16. Gupta A, Axelsson K, Thöm SE et al. Low – dose bupivacaine plus fentanyl for spinal anesthesia during ambulatory inguinal herniorrhaphy: comparison between 6mg and 7,5 mg bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 13–9.
17. Singh H, Yang Y, Thornton K, Giesecke G. Intrathecal fentanyl prolongs sensory bupivacaine spinal block. *Can J Anaesth* 1995; 42: 987–91.