



## CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

# Fluid and vasopressor management for Cesarean delivery under spinal anesthesia: Continuing Professional Development

Christian Loubert, MD

Received: 28 November 2011 / Accepted: 20 March 2012 / Published online: 24 April 2012  
© Canadian Anesthesiologists' Society 2012

### Abstract

**Purpose** The purpose of this Continuing Professional Development module is to review the physiology of maternal hypotension induced by spinal anesthesia in pregnant women, and the effects of fluids and vasopressors.

**Principal findings** Maternal hypotension induced by spinal anesthesia is caused mainly by peripheral vasodilatation and is not usually associated with a decrease in cardiac output. Although the intravenous administration of fluids helps to increase cardiac output, it does not always prevent maternal hypotension. Three strategies of fluid administrations are equivalent for the prevention of maternal hypotension and a reduced need for vasopressors: (1) colloid preload; (2) colloid coload; and (3) crystalloid coload. Crystalloid preload is not as effective as any of those three strategies. Unlike phenylephrine, ephedrine can cause fetal acidosis. Therefore, phenylephrine is recommended as first line treatment of maternal hypotension. A phenylephrine infusion ( $25\text{--}50 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ) appears to be more effective than phenylephrine boluses to prevent hypotension, and nausea and vomiting. In pre-eclamptic patients, spinal anesthesia produces less hypotension than in normal pregnant women and fluid volumes up to 1,000 mL are usually well tolerated. Therefore mild to moderate intravascular volume loading is recommended, keeping in mind the increased risk for pulmonary edema in this population. In pre-eclamptic patients, hypotension can be treated either with ephedrine or phenylephrine, and phenylephrine infusions are not recommended.

**Conclusion** A volume loading regimen other than crystalloid preload should be adopted. A phenylephrine infusion during elective Cesarean delivery is beneficial for the mother and safe for the newborn.

### Objectives of this Continuing Professional Development (CPD) module:

After reading this module, the reader should be able to:

1. Describe the main hemodynamic changes induced by spinal anesthesia in a pregnant woman undergoing a scheduled Cesarean delivery.
2. Recognize the clinical implications of those hemodynamic changes in the mother and fetus.
3. Explain the various strategies of vascular loading, and their main hemodynamic repercussions.
4. Assess the impact of using phenylephrine and ephedrine for the prevention and treatment of maternal hypotension.
5. Plan the fluid and vasopressor therapy in the case of an urgent Cesarean delivery.

The increased popularity of regional anesthesia in clinical practice has led to a decrease in maternal mortality and morbidity related to complications in airway management. Spinal anesthesia is now the most popular technique for Cesarean delivery as it is easy to perform and provides a rapid onset, dense surgical block. It is not associated with a maternal or fetal risk of toxicity to local anesthetics. However, spinal anesthesia is often associated with significant maternal hypotension, with potentially significant consequences on maternal comfort, organ perfusion, and fetal well-being. Several studies suggest that the traditional approach that consists of preventing and treating

---

C. Loubert, MD (✉)  
Département d'anesthésie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont,  
5415, boul. l'Assomption, Montréal, QC H1T 2M4, Canada  
e-mail: loubertch@yahoo.fr

hypotension with large volumes of crystalloids, with ephedrine as back-up, is not optimal.

The purpose of this Continuing Professional Development module is to review the physiology of maternal hypotension induced by a subarachnoid block, and incorporate recent evidence regarding hemodynamic changes. The various volume loading strategies and the use of vaso-pressors will also be reviewed. Understanding these concepts is crucial for the administration of an optimal and safe neuraxial anaesthesia, both in healthy pregnant patients who undergo elective or emergency Cesarean delivery, and those presenting with obstetrical conditions such as pre-eclampsia.

### The physiology of maternal hypotension revisited

For adequate surgical anaesthesia during a Cesarean delivery, the sensory blockade level should be as high as the T5 dermatome.<sup>1</sup> To achieve this, intrathecal hyperbaric bupivacaine is injected in doses usually ranging from 9–12 mg, with a lipophilic opioid added, such as fentanyl (10–15 µg). Arterial hypotension – often defined arbitrarily in the literature as a systolic blood pressure < 100 mmHg or < 80% of the baseline value – induced by spinal anaesthesia is quite common and often symptomatic in pregnant women at term (in 55–90% of cases).<sup>2,3</sup> According to traditional teaching, this hypotension is a consequence of a decrease in venous return and cardiac output, caused by the spinal anaesthetic.<sup>4,5</sup> Strategies directed to increasing venous return, such as lifting or mechanically compressing the lower extremities, and aggressive intravascular volume loading are not very effective in the treatment of arterial hypotension.<sup>6,7</sup> Langesaeter *et al.* concluded that this lack of effectiveness was due to a sympathetic block induced by the spinal anaesthetic, which is associated with decreased peripheral vascular resistance, the latter contributing significantly to arterial hypotension.<sup>8</sup> All the recent studies also show that cardiac output remains more or less unchanged

despite the onset of the sympathetic block, as long as parturients do not receive phenylephrine infusions.<sup>9–12</sup> Therefore, these data contradict the concept that spinal anaesthesia causes a major decrease in cardiac output. Moreover, Tamilselvan *et al.* reported that the *corrected ejection time*, a measurement of ventricular filling, did not change after the onset of spinal blockade; these results are against a significant decrease in venous return.<sup>11</sup> It should also be noted that Langesaeter *et al.* showed that the decrease in peripheral vascular resistance is rather associated with a significant increase in cardiac output.<sup>8</sup> A study by Dyer *et al.* also showed that this increased cardiac output correlated with an increased maternal heart rate.<sup>13</sup> It is important to note that all the patients included in those studies had received 500–1,500 mL of either crystalloids or colloids. Table 1 shows a schematic representation of the hemodynamic changes occurring during spinal anaesthesia.

### Clinical consequences of arterial hypotension

For the mother, arterial hypotension causes very unpleasant signs and symptoms, the most common being nausea. Vomiting, dyspnea and a “sense of impending doom” are some manifestations of cerebral hypoperfusion. Prolonged episodes of severe hypotension can have serious consequences such as organ ischemia, loss of consciousness, cardiovascular collapse, and utero-placental hypoperfusion.<sup>14</sup>

At term, the utero-placental vessels are maximally dilated, have low resistance, and show no significant autoregulation; therefore, prolonged maternal hypotension can cause utero-placental hypoperfusion and fetal distress, the main signs of which are bradycardia and fetal acidosis. Thus, hypotension should be treated rapidly. Aorto-caval compression should also be avoided as compression of the abdominal aorta by the gravid uterus could result in uterine blood perfusion deficit that will not be detected by blood pressure measurement in the upper extremities.

**Table 1** Changes, relative to baseline, in various hemodynamic parameters following the administration of a spinal anaesthesia

	Intravascular loading	Spinal anaesthesia	Phenylephrine	Ephedrine
Peripheral vascular resistance	↔↔	↓↓	↗↗	↗
Cardiac output	↗↗	↔→ to ↗	↓↓	↗↗
Blood pressure	↔↔	↓↓ to ↓↓↓	↗↗	↗↗
Heart rate	↔↔	↗↗ (sometimes ↓↓↓)	↓ to ↓↓	↗↗
Venous return	↗↗	↔↔	-	-

↗ Increased relative to baseline

↘ Decreased relative to baseline

↔ No significant effect

The number of arrows indicates the magnitude of the effect

- Recent evidence presented in this module is not sufficient to give an opinion on this point

It is generally accepted that utero-placental perfusion depends on maternal cardiac output rather than on blood pressure, based on studies by Robson *et al.*, who demonstrated the presence of a correlation between decreased cardiac output and fetal acidosis during Cesarean deliveries under spinal anesthesia, but no correlation between maternal hypotension and fetal acidosis.<sup>2,5,15</sup> The interpretation of those 20-year old results should to be reviewed as the maximum difference between baseline cardiac output and cardiac output nadir recorded in the study was only  $0.23 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , and hypotension was treated with ephedrine which, as we know today, can cause some degree of fetal acidosis. Also, maternal cardiac output does not reflect regional perfusion of the utero-placental unit. Lastly, in a recent study where cardiac output decreased by  $1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$  below baseline, a phenylephrine infusion did not produce any deleterious effects on the umbilical arterial pH or neonatal Apgar scores.<sup>16</sup> These elements suggest that in the case of elective Cesarean deliveries, regional utero-placental blood flow and oxygen supply are likely to exceed fetal oxygen demand significantly, and a limited decrease in maternal blood flow can be tolerated by the fetus.

### Intravascular volume loading strategies

Even aggressive intravascular volume loading, especially with crystalloids (i.e., up to  $30 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), does not

efficiently prevent arterial hypotension induced by spinal anesthesia during elective Cesarean delivery.<sup>6,7,17</sup> Fluid administration during the intraoperative period still remains indicated as, first, there is some degree of dehydration due to preoperative fasting, and, second, it helps maintain cardiac output during onset of spinal blockade. Studies showed that intravascular volume loading given prior to the administration of the spinal anesthetic increases cardiac output. However, maintenance of cardiac output during onset of sympathetic blockade depends, in part, on both the type of fluid given (crystalloids or colloids) and the timing of its administration.<sup>11,18,19</sup> The anesthesiologist can choose between four fluid loading regimens: two types of fluid are available (colloids or crystalloids) and each can be given either before the spinal anesthetic (preload), or immediately after (co-load) (Table 2).<sup>20</sup>

#### Crystalloid preload (regimen I)

The traditional approach to optimize venous return and to prevent maternal hypotension has been crystalloid preloading (using either Ringer's lactate, Hartmann's solution or normal saline). However, the effectiveness of this approach was challenged by Rout *et al.*, who showed that giving  $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  of crystalloid prior to a spinal anaesthesia did not result in a clinically significant decrease in the incidence of hypotension (preloading group, 55% vs no preloading

**Table 2** Comparison between the four possible intravascular loading regimens for the prevention and treatment of maternal hypotension

	Pre-loading fluid administration prior to spinal anaesthesia	Comparison	Co-loading fluid administration starting at administration of spinal anaesthesia
Crystalloids	Regimen I <b>Crystalloid pre-load</b>	<b>Regimen III better than regimen I in terms of:</b> Less hypotension Reduced vasopressor requirement (vol. of $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ only)	<b>Regimen III Crystalloids co-load</b>
Comparison	<b>Regimen II better than regimen I in terms of:</b> Less hypotension Reduced vasopressor requirement Maintenance of cardiac output Less nausea	<b>Identical neonatal outcomes</b>	<b>Regimen IV same as regimen III in terms of:</b> Hypotension Vasopressor requirement (phenylephrine infusion).
Colloids	Regimen II <b>Colloid pre-load</b>	<b>Regimen IV same as regimen II in terms of:</b> Hypotension Vasopressor requirement  <b>Regimen IV better than regimen II in terms of :</b> Increased cardiac output ( $15 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ volume)	<b>Regimen IV Colloids co-load</b>

group, 71%).<sup>21</sup> Many studies in which crystalloid volumes as high as  $30 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  were given confirmed that preloading did not prevent maternal hypotension, and that the absence of fluid preloading did not affect neonatal outcome.<sup>6,7,17,22,23</sup> Therefore, crystalloid preloading does not effectively prevent hypotension induced by spinal anaesthesia during Cesarean delivery and is no longer recommended.<sup>20,24</sup>

#### Colloid preload (regimen II)

Usually, colloid preloading appears to be effective in preventing arterial hypotension and maintaining maternal cardiac output, compared with crystalloid preloading or no preloading at all.<sup>7,11,18,25-29</sup> Siddik *et al.* showed that giving a volume of 500 mL of hydroxyethyl starch decreased hypotension, the requirement for vasopressors, and the incidence of nausea and vomiting, compared with 1,000 mL of Ringer's lactate.<sup>28</sup> In a study by Dahlgren *et al.*, patients who received 1,000 mL of 3% dextran had fewer hypotensive episodes associated with nausea and vomiting. Tamilselvan *et al.* compared the effect of preloading with 500 mL and 1,000 mL hydroxyethyl starch with a preloading with 1,500 mL of crystalloid on cardiac output measured by suprasternal Doppler. Preloading resulted in an increased cardiac output, which was maintained above baseline only in patients who had received 1,000 mL of hydroxyethyl starch.<sup>11</sup> The likely explanation for these results is that 100% of the infused volume of a hydroxyethyl starch solution remains intravascular 30 min after its administration, while only 28% of a Ringer's lactate solution does.<sup>18</sup> Nevertheless, in virtually all studies the incidence of hypotension remains high clinically, in spite of colloid administration, and vasopressors are often required.

#### Fluid coload

“Co-loading” means starting a fluid infusion rapidly as soon as the local anaesthetic is injected into the intrathecal space. This regimen was proposed by Hahn and Resby in a pharmacokinetic study on the redistribution of 3% Dextran and Ringer's lactate in pregnant women receiving a spinal anaesthetic for elective Cesarean delivery.<sup>30</sup> The results of this study suggest that spinal anaesthesia produces a decrease in the size of the functional intravascular central compartment because of venous pooling in the lower extremities and the splanchnic network (peripheral compartment). The authors showed that the central compartment contracted in favor of the peripheral compartment, in spite of preoperative fluid administration. Therefore, they assumed that co-loading could fill the

central compartment as volume would shift towards the periphery, and that this regimen would be more effective than preloading to prevent maternal hypotension.

#### Crystalloid co-loading (regimen III vs regimen I)

Two studies in parturients compared directly crystalloid preload with co-load.<sup>31,32</sup> Dyer *et al.* showed that rapid (ten minutes) co-loading with Ringer's lactate ( $20 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) reduced the need for ephedrine and the incidence of hypotension, compared with a 20-min preloading regimen using the same volume.<sup>31</sup> These results could not be reproduced by Cardoso *et al.*, who gave their patients a smaller volume of crystalloids ( $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).<sup>32</sup> This suggests that a volume effect may exist, although other studies are required to confirm this hypothesis.

#### Colloid co-load (regimen IV vs regimen II and regimen III)

The effect of a colloid co-load was compared with colloid preload in four separate studies.<sup>25,33-35</sup> In none of these studies could the investigators demonstrate the superiority of one regimen over another, neither in terms of incidence of maternal hypotension and vasopressor requirement, or in terms of Apgar scores and fetal acid-base balance. In one study, Teoh *et al.* showed that patients who were preloaded with  $15 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  hydroxyethyl starch had a significant increase in cardiac output compared with baseline, but this increase was not maintained ten minutes after spinal anaesthesia.<sup>35</sup> To date, only one published study has compared co-loading with 1,000 mL of hydroxyethyl starch and co-loading with an equivalent volume of crystalloid in parturients who also received a phenylephrine infusion.<sup>19</sup> The authors did not report any difference between groups in terms of either hemodynamic or neonatal data. The investigators noted a transient increase in cardiac output at five and ten minutes following spinal anaesthesia in patients receiving crystalloids and colloids, respectively.

To summarize, compared with all other intravascular loading strategies, the regimen consisting in the administration of a crystalloid solution as preload (*regimen # I*) is the least advantageous for the prevention of maternal hypotension and maintenance of cardiac output. At present, there is not enough evidence to favour any intravascular loading regimen over the others. Studies suggest that volumes between 500-1,000 mL of crystalloid (Ringer's lactate or normal saline) or colloid are sufficient to achieve the desired hemodynamic goals. Colloids are likely to offer more flexibility as their administration, as preload or co-load, provides the same benefits. On the other hand, hydroxyethyl starches are more expensive than crystalloid

solutions and can be associated with pruritus, alterations in hemostasis, and renal failure. They also carry the risk of anaphylaxis, with an incidence of 0.06%.<sup>36</sup> With modern hydroxyethyl starches, at the clinical doses commonly used (usually < 1 L), these risks remain negligible.<sup>37</sup> It is therefore the clinician's responsibility to assess the benefits and disadvantages of using these compounds, depending on the clinical circumstances.

## Vasopressors

In Canada, ephedrine and phenylephrine are the two most commonly used vasopressors to treat hypotension induced by spinal anaesthesia during Cesarean delivery. Traditionally, phenylephrine was used only as a second line agent, as there were concerns about its predominant vasoconstrictive action that could result in a reduction of local utero-placental perfusion and compromise fetal well-being. However, many studies showed in elective Cesarean deliveries that giving ephedrine resulted in more fetal acidosis than phenylephrine.<sup>12,38-41</sup> In a key study by Ngan Kee *et al.*, the authors performed umbilical cord arterial blood gas analysis; they showed a significant decrease in pH, base excess and oxygen content, as well as an increase in neonatal PaCO<sub>2</sub> if the parturient had received large doses of ephedrine.<sup>39</sup> It is also important to note that in all the newborns in the study, none of the Apgar scores at one and five minutes was less than 7 and 9, respectively. These results can be explained by a more important placental transfer of ephedrine than phenylephrine, and possibly by a fetal β-adrenergic stimulating effect of ephedrine, as evidenced by higher serum lactate, glucose and epinephrine levels in newborns of mothers who had received ephedrine.<sup>40</sup> In some studies, there are trends towards a lower PaO<sub>2</sub> values in the umbilical cord *venous* blood when mothers receive phenylephrine.<sup>39,40,42</sup> These findings may be a result of the vasoconstrictor effect of phenylephrine on utero-placental vessels, and a subsequent increased oxygen extraction by the fetus.<sup>40</sup> The possibility to extract more oxygen would provide a certain "safety margin" in the event of compromised utero-placental blood flow during normal pregnancy. However, this "safety margin" should not be taken for granted in cases where signs of fetal distress are present, and this situation might influence the choice of vasopressors.

There is general agreement among experts to recommend the use of phenylephrine as first line therapy for the treatment of arterial hypotension induced by spinal anesthesia.<sup>15,24,43</sup> A recent study showed that the ED<sub>90</sub> (the dose required for effective treatment of arterial hypotension

in 90% of patients) for a bolus dose of phenylephrine was 147 µg (95% confidence interval: 98 to 222 µg).<sup>44</sup> These results confirm the common practice of administering 100 µg *iv* boluses. Over the last few years, prophylactic administration of phenylephrine infusions has gained in popularity. This pharmacological approach to prevent maternal hypotension has a number of advantages, including a clinically significant reduction of *hypotensive* episodes, as well as a lower incidence of nausea and vomiting, compared with the administration of phenylephrine *prn*.<sup>45-48</sup> However, patients receiving phenylephrine by infusion also experience *hypertensive* events, the incidence of which appears to be proportional to the infusion rate.<sup>49</sup> Through its predominant α-adrenergic activity, phenylephrine causes an increase in peripheral vascular resistance that can lead to a reflex maternal bradycardia, and decreased cardiac output.<sup>8,16</sup> Ultimately, the total dose of phenylephrine by infusion usually exceeds 1,000 µg, significantly more than the total of bolus doses.<sup>46,49</sup> In healthy parturients undergoing elective Cesarean delivery, the clinical importance of these drawbacks appears to be negligible as phenylephrine, even with high doses, does not cause fetal acidosis, nor neonatal cardiovascular or respiratory depression.

It is suggested that the phenylephrine infusion rate should be titrated to maintain systolic blood pressure as close as possible to the parturient's normal baseline value, avoiding hypertension and bradycardia.<sup>15,50</sup> Two recent studies suggest that phenylephrine, infused at rates between 25 µg·min<sup>-1</sup> and 50 µg·min<sup>-1</sup>, effectively prevents hypotension while minimizing the incidence of maternal hypertension and bradycardia. Episodes of bradycardia associated with *hypertension* are easily treated by reducing the phenylephrine infusion rate. However, some patients will have bradycardia associated with *hypotension*; in this case, ephedrine remains the drug of choice and is recommended. Intravenous doses of 5-10 mg, repeated two to three times every five minutes or so, can be given if necessary, with or without phenylephrine by infusion. An alternative is to give an anticholinergic agent, e.g., intravenous glycopyrrolate, 0.2-0.4 mg, while continuing phenylephrine and titrating the infusion rate to maintain blood pressure close to its corresponding baseline value.<sup>15</sup>

Like Ngan Kee *et al.*,<sup>24</sup> we believe that the effectiveness of phenylephrine infusions in preventing arterial hypotension, and above all, improving maternal comfort by minimizing the incidence of nausea and vomiting, may justify its systematic use as first line therapy. However, ephedrine remains a vasopressor of choice in cases of maternal hypotension associated with bradycardia and should still be part of the easily and immediately available therapeutic armamentarium.

### Emergency Cesarean deliveries

Virtually all studies comparing ephedrine with phenylephrine with respect to maternal and fetal outcomes were performed in healthy subjects with normal pregnancies who presented with no co-morbidities or indicators of fetal distress. Extrapolating the results of these studies to patients showing signs of utero-placental hypoperfusion must be done with great caution. Indeed, a study conducted on an animal model of placental hypoperfusion suggests that phenylephrine is associated with reduced utero-placental flow and increased vascular resistance, and increased fetal lactate levels.<sup>51</sup> One randomized prospective study (including 158 pregnant women undergoing urgent Cesarean delivery under spinal anesthesia with indications of potential fetal distress) showed that phenylephrine boluses are equally safe as compared to ephedrine, in regards to newborn acid-base balance and clinical outcomes.<sup>52</sup> These results were confirmed in a recent retrospective study that included patients with various comorbidities.<sup>42</sup>

No study has evaluated the effects of a phenylephrine infusion on fetal variables in human subjects. In circumstances where a marginal (or insufficient) utero-placental flow is suggested by a “non-reassuring” fetal heart rate tracing, any situation causing an additional decrease in flow should be avoided. Recent literature shows that phenylephrine infusion may cause (i) reduced maternal cardiac output and an increased peripheral vascular resistance; (ii) decreased  $\text{PaO}_2$  in the umbilical cord venous and arterial blood, suggesting increased fetal oxygen extraction to compensate for a possible reduction of the utero-placental flow. Therefore, we cannot recommend the use of a phenylephrine *infusion* as first line treatment for maternal hypotension in the setting of an emergency Cesarean delivery under spinal anesthesia, when there are signs of utero-placental insufficiency. Further studies are required to establish the safety of such practice.

### Pre-eclampsia

A detailed discussion regarding the pathophysiological concepts and anesthetic considerations relevant to pre-eclampsia is beyond the scope of this Continuing Professional Development module. We will therefore direct the reader to the excellent review written on this topic by Gogarten.<sup>53</sup> Except for the usual contra-indications of neuraxial anesthesia, spinal anesthesia involving usual clinical doses of bupivacaine is now regarded as a safe approach for pre-eclamptic patients requiring Cesarean delivery.<sup>53-57</sup> Experimental data show that the incidence of hypotension induced by the spinal anesthetic and the requirement for vasopressors are reduced in this

population compared with healthy parturients.<sup>54,55</sup> Although spinal blockade is responsible for an approximately 20% decrease in systolic blood pressure, both in healthy parturients and pre-eclamptic patients, blood pressure values meeting the definition of arterial hypotension are seen less frequently in pre-eclamptic patients, therefore treatment is required less often. Moreover, sympathetic blockade causes only a modest decrease in peripheral vascular resistance in pre-eclamptic women, and this may explain the lower incidence of hypotension in these patients.<sup>56</sup> The consequence of this observation is that, contrary to healthy parturients, cardiac output in pre-eclamptic women does not increase after onset of spinal anesthesia.<sup>56</sup>

There is no study that compares phenylephrine and ephedrine in these patients. Considering a potential increased sensitivity to vasopressors in these patients, low to moderate doses of vasopressors (e.g., ephedrine 5 mg or phenylephrine 50  $\mu\text{g}$ ) given as boluses, are indicated to avoid hypotensive episodes. Phenylephrine *infusions* are contraindicated, as the  $\alpha$ -agonist-induced vasoconstriction produced by this drug might compromise uteroplacental perfusion. It is apparent that further studies evaluating use of vasopressor medications in pre-eclamptic patients are warranted.

Recent studies suggest that pre-eclamptic patients can tolerate the volume loading of crystalloids in excess of 1 L without inducing pulmonary edema.<sup>54-56,58</sup> As the intravascular compartment may be contracted in this condition, it is suggested that selected patients (especially those with oliguria) may benefit from moderate volume loading.<sup>55</sup> However, pulmonary edema is the most frequent complication in this patient population, in part because of altered pulmonary capillary permeability associated with pre-eclampsia; so cautious volume loading is advised.<sup>53,59</sup> Therefore, in pre-eclamptics receiving spinal anesthesia, intravascular fluid loading not exceeding 5 to 10  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  may be indicated, depending on the clinical situation.

### Conclusion

The practice of obstetrical anesthesia is in constant evolution, and the changing management of arterial hypotension induced by spinal anesthesia for Cesarean delivery is a clear illustration of the progress in clinical care we observe. The introduction of colloids, co-loading strategies, and phenylephrine infusions in daily practice greatly improves the management of hypotension and increases maternal comfort during elective caesarean deliveries under spinal anesthesia. The safety of both

approaches to fluid management and phenylephrine administration appears to be well established. It remains to be seen whether one or the other of the different fluid and vasopressor prophylactic regimens provides an advantage in healthy parturients in terms of long-term complications (such as wound infections and sepsis, wound healing, postoperative bleeding, and hospital length of stay). These questions will be the subject of forthcoming clinical studies.

### Clinical case scenarios

A 28-yr-old healthy pregnant woman is transferred to the operating room for an elective Cesarean delivery. The patient refuses an attempt of vaginal delivery, having had a previous Cesarean delivery in the past. The current pregnancy has been unremarkable, and the related obstetrical history, review of systems, physical examination, and fetal heart rate are all reassuring. Not anticipating any special issues of concerns, you proceed with spinal anesthesia for the surgery. Your plan is to administer 0.75% hyperbaric bupivacaine 10.5 mg, combined with fentanyl 15 µg and preservative-free morphine 0.15 mg.

The next case is that of a 34-yr-old parturient at 33 weeks gestation, who is scheduled for Cesarean delivery because of severe pre-eclampsia. Her blood pressure is 165/100 mmHg and she has clinically significant proteinuria, oliguria, and intrauterine growth retardation. Her past medical history is negative. She has no other signs reflecting the severity of the disease, such as pulmonary edema, disorders of hemostasis, headaches or liver pain. Her platelet count is  $168 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ . You offer the patient a spinal anesthetic.

Instructions for completing the continuing professional development (CPD) module:

1. Read the current article and the references indicated in **bold**.
2. Go to: [https://www.cpass2.umontreal.ca/selfassessment\\_program/](https://www.cpass2.umontreal.ca/selfassessment_program/) and select the current module (Fluid and vasopressor management for Cesarean delivery under spinal anesthesia).
3. Answer the multiple choice questions regarding the case scenario.
4. Once you have entered all of your answers, you will have access to experts' explanations for all the possible choices.
5. Participants may claim up to four hours of CPD, for a total of 12 credits under Section 3 of the CPD program of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

## La prise en charge des liquides et des vasopresseurs pour la césarienne effectuée sous rachianesthésie

### Résumé

**Objectif** L'objectif de ce module de développement continu est de revoir les concepts physiologiques de l'hypotension maternelle induite par le bloc rachidien chez la femme enceinte et les effets du remplissage vasculaire et des vasopresseurs.

**Constatations principales** L'hypotension maternelle induite par la rachianesthésie est principalement causée par une vasodilatation périphérique, et ne s'accompagne pas habituellement d'une diminution du débit cardiaque. Bien que l'administration intraveineuse de liquides contribue à augmenter le débit cardiaque, elle ne prévient pas toujours l'hypotension maternelle. Trois stratégies d'administration de liquides sont équivalentes quant à la prévention de l'hypotension artérielle et à la réduction des besoins en vasopresseurs: (1) le préremplissage avec des colloïdes; (2) le coremplissage avec des colloïdes; et (3) le coremplissage avec des cristalloïdes. Le préremplissage avec des cristalloïdes n'est pas aussi efficace que l'une ou l'autre de ces trois stratégies. Contrairement à la phénylephrine, l'éphédrine peut causer une acidose fœtale. La phénylephrine est donc recommandée en première intention pour traiter l'hypotension maternelle. Une perfusion de phénylephrine ( $25 \text{ à } 50 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ ) semble plus efficace que la phénylephrine en bolus pour prévenir l'hypotension ainsi que les nausées et vomissements. Chez les patientes pré-éclamptiques, la rachianesthésie produit moins d'hypotension que chez les parturientes normales et des quantités de liquides pouvant atteindre 1,000 mL sont en général bien tolérées. On recommande donc un remplissage vasculaire léger à modéré, tout en considérant le risque majoré d'œdème pulmonaire dans cette population. L'hypotension se traite aussi bien avec l'éphédrine que la phénylephrine chez les parturientes pré-éclamptiques et une perfusion de phénylephrine n'est pas recommandée chez ces patientes.

**Conclusion** Une stratégie de remplissage vasculaire autre que le préremplissage avec des cristalloïdes devrait être employée. L'administration de phénylephrine en perfusion lors de césariennes programmées est bénéfique pour la mère et sécuritaire pour le nouveau-né.

## Objectifs de ce module de développement professionnel continu:

Après avoir lu ce module, le lecteur devrait être en mesure de:

- 1- décrire les principaux changements hémodynamiques induits par la rachianesthésie chez la femme enceinte subissant une césarienne programmée;
- 2- reconnaître les implications cliniques de ces changements hémodynamiques chez la mère et le fœtus;
- 3- préciser les différentes stratégies de remplissage vasculaire ainsi que leurs principales répercussions hémodynamiques;
- 4- évaluer l'impact que représente l'utilisation de la phénylephrine et de l'éphédrine dans la prévention et le traitement de l'hypotension maternelle;
- 5- planifier la thérapie liquidienne et vasopressive dans les cas de césariennes urgentes.

L'introduction de l'anesthésie loco-régionale dans la pratique courante de l'anesthésie obstétricale s'est soldée par une réduction de la mortalité et de la morbidité maternelles reliées aux complications de la gestion des voies aériennes. La rachianesthésie est maintenant la technique d'anesthésie la plus populaire pour la césarienne puisque qu'elle est facile à réaliser et procure un bloc chirurgical dense et d'installation rapide. Elle n'est pas associée à un risque de toxicité maternelle ou fœtale aux anesthésiques locaux. Toutefois, l'anesthésie rachidienne s'accompagne souvent d'une hypotension maternelle importante dont les répercussions sur le confort maternel, la perfusion des organes et le bien-être fœtal peuvent être significatives. Plusieurs études suggèrent que l'approche traditionnelle qui consiste à prévenir et à traiter l'hypotension par l'administration de quantités élevées de cristalloïdes, avec l'éphédrine comme traitement de secours, n'est pas optimale.

L'objectif de ce module de développement professionnel continu est de revoir les concepts physiologiques de l'hypotension maternelle en y intégrant les données récentes sur les changements hémodynamiques induits par le bloc rachidien. Les différentes stratégies de remplissage vasculaire et d'utilisation de vasopresseurs seront aussi passées en revue. La compréhension de ces concepts est essentielle à l'administration d'une anesthésie neuraxiale optimale et sécuritaire, tant chez les patientes enceintes en bonne santé qui accouchent par césarienne programmée que chez celles qui doivent subir une césarienne urgente ou qui souffrent de maladies obstétricales telles que la pré-éclampsie.

## La physiologie de l'hypotension maternelle revisitée

Pour obtenir une anesthésie chirurgicale satisfaisante pendant une césarienne, on doit procurer un bloc sensitif

jusqu'au dermatome T5.<sup>1</sup> Pour y parvenir, on procède par exemple à l'administration intrathécale de bupivacaïne hyperbare à des doses variant entre 9 et 12 mg à laquelle on rajoute un opiacé lipophile tel que le fentanyl (10-15 µg). L'hypotension artérielle (souvent arbitrairement définie dans les études comme étant une tension artérielle systolique < 100 mmHg ou < 80 % de la valeur de base) induite par la rachianesthésie est particulièrement fréquente et très souvent symptomatique chez la femme enceinte à terme (dans 55 % à 90 % des cas).<sup>2,3</sup> L'enseignement traditionnel nous apprend que cette hypotension serait le résultat d'une diminution du retour veineux et du débit cardiaque induite par l'anesthésie rachidienne.<sup>4,5</sup> Les stratégies visant à augmenter le retour veineux, comme l'élévation ou la compression mécanique des membres inférieurs et un remplissage vasculaire énergique, sont toutefois peu efficaces pour traiter l'hypotension artérielle.<sup>6,7</sup> Langesaeter *et coll.* ont déduit que cet échec s'explique par le bloc sympathique induit par la rachianesthésie, qui s'accompagne d'une diminution des résistances vasculaires périphériques, laquelle contribue de façon significative à l'hypotension artérielle.<sup>8</sup> Par ailleurs, l'ensemble des études récentes démontre que le débit cardiaque demeure à peu près inchangé malgré l'installation du bloc sympathique, dans la mesure où les patientes ne reçoivent pas de perfusion de phénylephrine.<sup>9-12</sup> Ainsi, ces données refutent le concept selon lequel la rachianesthésie entraîne une diminution importante du débit cardiaque. De plus, Tamilselvan *et coll.* ont rapporté que le *temps d'éjection corrigé*, une mesure du remplissage ventriculaire, ne variait pas à la suite de l'anesthésie rachidienne, résultats qui vont à l'encontre d'une baisse significative du retour veineux.<sup>11</sup> Notons par ailleurs que Langesaeter *et coll.* ont mis en évidence que la baisse des résistances vasculaires périphériques s'accompagne plutôt d'une augmentation significative du débit cardiaque.<sup>8</sup> Une étude de Dyer *et coll.* a par ailleurs démontré que cette augmentation du débit cardiaque est corrélée à une augmentation de la fréquence cardiaque maternelle.<sup>13</sup> Il est important de noter que toutes les patientes incluses dans ces études avaient reçu entre 500 mL et 1,500 mL de cristalloïdes ou de colloïdes. Le Tableau 1 représente schématiquement les changements hémodynamiques qui s'opèrent lors de la rachianesthésie.

## Implications cliniques de l'hypotension artérielle

L'hypotension artérielle cause chez la mère des signes et symptômes forts désagréables dont le plus fréquent est la nausée. Les vomissements, la dyspnée et le « sentiment de mort imminente » sont des manifestations d'hypoperfusion cérébrale. Des épisodes prolongés d'hypotension sévère peuvent entraîner des conséquences graves comme

**Tableau 1** Variations par rapport à la ligne de base que prennent différents paramètres hémodynamiques suite à l'administration de la rachianesthésie

	Remplissage vasculaire	Rachianesthésie	Phénylephrine	Éphédrine
Résistance vasculaire périphérique	↔ →	↘ ↘	↗ ↗	↗
Débit cardiaque	↗ ↗	↔ → à ↗	↘ ↘	↗ ↗
Tension artérielle	↔ →	↘ ↘ à ↙ ↘ ↘	↗ ↗	↗ ↗
Fréquence cardiaque	↔ →	↗ ↗ (parfois ↘ ↘ ↘)	↘ à ↙ ↘	↗ ↗
Retour veineux	↗ ↗	↔ →	-	-

↗ Élévation par rapport aux valeurs de base

↘ Abaissement par rapport aux valeurs de base

↔ → Absence d'effet significatif

Le nombre de flèches indique l'intensité de l'effet

- Les données récentes présentées dans ce module sont insuffisantes pour se prononcer sur ce point

l'ischémie d'organes, la perte de conscience, le collapsus cardio-vasculaire et l'hypoperfusion utéroplacentaire.<sup>14</sup>

Lors d'une grossesse à terme, le réseau vasculaire utéroplacentaire est maximalement dilaté, de faible résistance et dépourvu d'autorégulation significative; une hypotension maternelle prolongée peut donc entraîner une hypoperfusion utéroplacentaire et une souffrance fœtale dont les manifestations principales sont une bradycardie et une acidose fœtales. L'hypotension doit donc être traitée rapidement. La compression aorto-cave doit aussi être évitée puisque le collapsus de l'aorte abdominale par l'utérus gravide peut entraîner un déficit de perfusion sanguine utérine qui ne sera pas détecté par une mesure de la tension artérielle aux membres supérieurs.

Il est généralement accepté que la perfusion utéroplacentaire dépend du débit cardiaque maternel plutôt que la tension artérielle sur la base d'études de Robson *et coll.*, qui ont démontré une corrélation entre la baisse du débit cardiaque et l'acidose fœtale lors de césariennes sous rachianesthésie, mais pas de corrélation entre l'hypotension maternelle et l'acidose fœtale.<sup>2,5,15</sup> L'interprétation de ces résultats datant d'une vingtaine d'années mériterait d'être revue puisque la différence maximale entre le débit cardiaque de base et le débit cardiaque minimal enregistrés dans cette étude n'était que de  $0,23 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$  et que l'hypotension était traitée avec de l'éphédrine dont on sait aujourd'hui qu'elle est la cause d'un certaine degré d'acidose fœtale. De plus, le débit cardiaque maternel ne reflète pas la perfusion régionale de l'unité utéroplacentaire. Enfin, dans une étude récente dans laquelle le débit cardiaque était réduit de  $1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$  sous les niveaux de base, l'administration d'une perfusion de phénylephrine n'a pas entraîné d'effet délétère sur le pH artériel ombilical ni le score Apgar des nouveau-nés.<sup>16</sup> Ces éléments suggèrent que dans les cas de césariennes programmées, le débit sanguin régional utéroplacentaire et l'apport en oxygène dépassent probablement de façon significative les besoins fœtaux en oxygène et qu'une

certaine baisse du débit sanguin maternel peut être tolérée par le fœtus.

### Les stratégies de remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire, particulièrement avec des cristalloïdes, même énergique (c'est-à-dire jusqu'à  $30 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), ne prévient pas efficacement l'hypotension artérielle induite par la rachianesthésie en césarienne programmée.<sup>6,7,17</sup> L'administration de liquides durant la période opératoire demeure tout de même indiquée puisque d'une part, un certain degré de déshydratation due au jeûne préopératoire est présent et d'autre part, elle participe au maintien du débit cardiaque lors de l'installation du bloc rachidien. En effet, les études ont démontré qu'un remplissage vasculaire avant l'administration de l'anesthésie rachidienne augmente le débit cardiaque.<sup>11,18,19</sup> Cependant, le maintien de cet effet lors de l'installation du bloc sympathique dépend en partie de la combinaison du type de liquide administré (cristalloïde ou colloïde) et du moment de son administration. Quatre stratégies de remplissage vasculaire sont à la disposition de l'anesthésiologiste: il a le choix du type de liquide (colloïdes ou cristalloïdes) et du moment de l'administration, soit avant l'anesthésie rachidienne (préremplissage) ou immédiatement après (coremplissage) (Tableau 2).<sup>20</sup>

#### Le préremplissage aux cristalloïdes (stratégie I)

L'optimisation du retour veineux par le préremplissage à l'aide de cristalloïdes (lactate Ringer, solution de Hartmann ou sérum physiologique à 0,9 %) a été pendant longtemps l'approche la plus utilisée pour contrer l'hypotension maternelle. L'efficacité de cette stratégie a cependant été remise en doute par Rout *et coll.* qui ont démontré que l'administration de  $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  de cristalloïdes avant la rachianesthésie ne réduisait pas de façon cliniquement

**Tableau 2** Comparaison des quatre stratégies de remplissage vasculaire possibles pour la prévention et le traitement de l'hypotension artérielle maternelle

	Préremplissage administration de liquides avant la rachianesthésie	Comparaison	Coremplissage administration de liquides dès le début de la rachianesthésie
Cristalloïdes	Stratégie I Préremplissage Cristalloïdes	Stratégie III meilleure que stratégie I quant à : Réduction de l'hypotension Besoins en vasopresseurs (vol de 20 mL·kg <sup>-1</sup> seulement)	Stratégie III Coremplissage Cristalloïdes
Comparaison	Stratégie II meilleure que stratégie I quant à : Réduction de l'hypotension Besoins en vasopresseurs Maintien du débit cardiaque Réduction des nausées	Points d'aboutissement néonataux identiques	Stratégie IV identique à stratégie III quant à : Réduction de l'hypotension Besoins en vasopresseurs (perfusion de phénylephrine).
Colloïdes	Stratégie II Préremplissage Colloïdes	Stratégie IV identique à stratégie II quant à : Réduction de l'hypotension Besoins en vasopresseurs  Stratégie IV meilleure que stratégie II quant à : Augmentation du débit cardiaque (vol de 15 mL·kg <sup>-1</sup> )	Stratégie IV Coremplissage Colloïdes

significative l'incidence d'hypotension (groupe préremplissage 55% vs groupe sans préremplissage: 71%).<sup>21</sup> Plusieurs études évaluant des quantités de cristalloïdes allant jusqu'à 30 mL·kg<sup>-1</sup> ont confirmé que le préremplissage ne prévenait pas l'hypotension maternelle de façon significative et que l'absence d'un préremplissage liquidien n'affectait pas le devenir néonatal.<sup>6,7,17,22,23</sup> Ainsi, le préremplissage à l'aide de cristalloïdes ne prévient pas efficacement l'hypotension induite par la rachianesthésie en césarienne et son utilisation n'est plus recommandée.<sup>20,24</sup>

#### Le préremplissage aux colloïdes (stratégie II)

De façon générale, le préremplissage à l'aide de colloïdes semble prévenir de façon plus efficace l'hypotension artérielle et mieux soutenir le débit cardiaque maternel que le préremplissage avec des cristalloïdes ou que l'absence de préremplissage.<sup>7,11,18,25-29</sup> Siddik *et coll.* ont démontré que l'administration d'un volume de 500 mL d'hydroxyéthylamidon réduisait l'incidence d'hypotension, les besoins en vasopresseurs et l'incidence de nausées et vomissements comparativement à un volume de 1,000 mL de lactate Ringer.<sup>28</sup> Dans une étude menée par Dahlgren *et coll.*, les patientes ayant reçu un volume de 1,000 mL de dextran 3 %

présentaient moins d'hypotension reliée à de nausées et vomissements. Par ailleurs, Tamilselvan *et coll.* ont mesuré l'effet d'un préremplissage avec de l'hydroxyéthylamidon (500 mL et 1,000 mL) à un préremplissage avec des cristalloïdes (1,500 mL) sur le débit cardiaque mesuré à l'aide d'un Doppler suprasternal. Le préremplissage entraînait une augmentation du débit cardiaque qui se maintenait au-dessus des valeurs de base uniquement chez les patientes ayant reçu 1,000 mL d'hydroxyéthylamidon.<sup>11</sup> Ces résultats s'expliquent vraisemblablement par le fait que 100 % du volume d'hydroxyéthylamidon perfusé demeure dans le réseau intravasculaire 30 min après son administration, contrairement à seulement 28 % pour le lactate Ringer.<sup>18</sup> Il n'en demeure pas moins que dans presque toutes les études, l'incidence d'hypotension demeure cliniquement élevée malgré l'administration de colloïdes et que l'injection de vasopresseurs s'avère fréquemment nécessaire.

#### Le coremplissage liquidien

Le coremplissage liquidien consiste à débuter la perfusion de liquide rapidement au moment de l'injection de l'anesthésique local dans l'espace intrathécal. Cette stratégie a été suggérée par Hahn et Resby dans une étude

pharmacocinétique sur la redistribution de dextran 3 % et de lactate Ringer chez des femmes enceintes recevant une rachianesthésie pour césarienne programmée.<sup>30</sup> Les résultats de cette étude suggèrent que la rachianesthésie entraîne une réduction du compartiment vasculaire central fonctionnel par pooling veineux dans les membres inférieurs et le réseau splanchnique (compartiment périphérique). Les auteurs ont démontré que le compartiment central se contractait au profit du compartiment périphérique malgré l'administration préopératoire de liquide. Ils ont donc émis l'hypothèse que le coremplissage permettrait de remplir le compartiment central au fur et à mesure qu'il y a redistribution vers la périphérie et que cette approche serait plus efficace que le préremplissage dans la prévention de l'hypotension maternelle.

#### Le coremplissage aux cristalloïdes (stratégie III vs stratégie I)

Deux études chez les femmes enceintes ont comparé directement le préremplissage au coremplissage à l'aide de cristalloïdes.<sup>31,32</sup> Dyer *et coll.* ont démontré que l'administration rapide de 20 mL·kg<sup>-1</sup> de lactate Ringer en coremplissage sur dix minutes, par rapport au préremplissage avec le même volume en 20 min, réduisait les besoins en éphédrine et l'incidence d'hypotension.<sup>31</sup> Ces résultats n'ont pas été reproduits dans une étude de Cardoso *et coll.* dans laquelle les sujets avaient reçu une quantité moindre de cristalloïdes (10 mL·kg<sup>-1</sup>).<sup>32</sup> Ceci suggère qu'un effet de volume puisse être présent, bien que d'autres études soient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

#### Le coremplissage aux colloïdes (stratégie IV vs stratégie II et stratégie III)

L'effet du coremplissage aux colloïdes a été comparé au préremplissage aux colloïdes dans quatre études distinctes.<sup>25,33-35</sup> Dans aucune des publications les investigateurs n'ont pu mettre en évidence la supériorité d'une stratégie par rapport à l'autre, tant sur le plan de l'incidence d'hypotension maternelle et des besoins en vasopresseurs que sur le plan des scores d'Apgar et de l'équilibre acido-basique fœtal. Tout au plus, Teoh *et coll.* ont démontré que les patientes ayant reçu un volume d'hydroxyéthylamidon de 15 mL·kg<sup>-1</sup> en préremplissage présentaient une augmentation significative de leur débit cardiaque par rapport à la ligne de base, augmentation qui n'était pas soutenue dix minutes après la rachianesthésie.<sup>35</sup> Une seule étude jusqu'à présent a comparé le coremplissage avec 1,000 mL d'hydroxyéthylamidon à un coremplissage avec un volume équivalent de cristalloïdes chez des parturientes qui recevaient par ailleurs une perfusion de phénylephrine.<sup>19</sup> Les auteurs n'ont noté aucune différence entre les groupes ni sur le plan hémodynamique ni sur le

plan néonatal. Les investigateurs ont remarqué une augmentation transitoire du débit cardiaque dans les cinq et dix premières minutes suivant la rachianesthésie chez les sujets recevant des cristalloïdes et des colloïdes, respectivement.

En résumé, en comparaison à toutes les autres stratégies de remplissage vasculaire, celle qui consiste à administrer une solution de cristalloïdes en préremplissage (*stratégie I*) offre le moins d'avantages sur le plan de la prévention de l'hypotension maternelle et du maintien du débit cardiaque. Il n'y a pas assez de données probantes actuellement pour favoriser l'une des autres stratégies de remplissage vasculaire. Les études suggèrent que des quantités de cristalloïdes (lactate Ringer ou sérum physiologique 0,9 %) ou de colloïdes entre 500 mL et 1,000 mL sont suffisants pour atteindre les buts hémodynamiques recherchés. Les colloïdes offrent probablement plus de flexibilité puisque leur administration en préremplissage ou en coremplissage procure les mêmes avantages. En contrepartie, les hydroxyéthylamidons sont plus chers que les solutions de cristalloïdes et peuvent être associés au prurit, à des perturbations de l'hémostase et à de l'insuffisance rénale. Ils posent aussi un risque d'anaphylaxie dont l'incidence est de 0,06 %.<sup>36</sup> Avec les hydroxyéthylamidons modernes aux quantités couramment administrées en clinique (en général moins d'un litre), ces risques sont cependant négligeables.<sup>37</sup> Il incombe donc au clinicien d'évaluer les avantages et inconvénients d'utiliser ces molécules selon le contexte.

#### Les vasopresseurs

Les deux vasopresseurs les plus couramment utilisés au Canada pour contrer l'hypotension induite par la rachianesthésie en césarienne sont l'éphédrine et la phénylephrine. Pendant longtemps, la phénylephrine a été utilisée en seconde intention car on craignait que son effet vasoconstricteur prédominant puisse réduire la perfusion régionale utéroplacentaire et compromettre le bien-être foetal. Plusieurs études ont cependant démontré qu'en césarienne programmée, l'administration d'éphédrine résultait en une acidose fœtale plus importante que l'administration de phénylephrine.<sup>12,38-41</sup> Les résultats de l'analyse du sang artériel de cordon ombilical obtenus dans une étude phare menée par Ngan Kee *et coll.* ont démontré une diminution statistiquement significative du pH, de l'excès de base et du contenu en oxygène ainsi qu'une augmentation de la PaCO<sub>2</sub> chez les nouveau-nés de parturientes recevant une dose élevée d'éphédrine.<sup>39</sup> Il est important de noter que chez tous les nouveau-nés à l'étude, cependant, les scores Apgar à une et à cinq minutes étaient d'au moins 7 et à 9 respectivement. Ces résultats s'expliquent par un transfert placentaire plus important de l'éphédrine que de la phénylephrine, et possiblement par une stimulation  $\beta$ -adrénnergique fœtale significative par l'éphédrine,

comme en témoignent les concentrations plus élevées de lactate, de glucose et d'épinéphrine chez les nouveau-nés de mères ayant reçu de l'éphédrine.<sup>40</sup> Certaines études font ressortir une tendance vers une PaO<sub>2</sub> de sang *veineux* de cordon plus basse lorsque les mères reçoivent de la phénylephrine.<sup>39,40,42</sup> Ces résultats pourraient s'expliquer par un effet vasoconstricteur de la phénylephrine sur le réseau vasculaire utéroplacentaire et conséquemment par une augmentation de l'extraction fœtale en oxygène.<sup>40</sup> Cette capacité à augmenter l'extraction en oxygène conférerait une certaine « marge de sécurité » face à une diminution du débit sanguin utéroplacentaire dans les grossesses normales. Cette « marge de sécurité » ne doit cependant pas être prise pour acquise chez les patientes dont les fœtus présentent des signes de souffrance fœtale; le choix des vasopresseurs devra tenir compte de cette situation.

La plupart des experts s'entendent pour recommander l'utilisation de la phénylephrine en première intention dans le traitement de l'hypotension artérielle induite par la rachianesthésie.<sup>15,24,43</sup> Une étude récente a démontré que l'ED<sub>90</sub> (dose nécessaire pour traiter efficacement l'hypotension artérielle chez 90 % des patientes) de la phénylephrine en bolus est de 147 µg (intervalle de confiance 95%: 98-222 µg).<sup>44</sup> Ces résultats confirme la pratique courante qui consiste à administrer un bolus de 100 µg intraveineux. Depuis quelques années, l'administration prophylactique de phénylephrine en perfusion gagne en popularité. Cette stratégie de prévention de l'hypotension maternelle comporte certains avantages, notamment une réduction significative, voire une quasi élimination, de l'*hypotension* ainsi que de nausées et vomissements, comparativement à une administration de phénylephrine au besoin.<sup>45-48</sup> En revanche, les patientes recevant une perfusion de phénylephrine présentent aussi des épisodes d'*hypertension*, dont l'incidence semble proportionnelle au débit de la perfusion du vasopresseur.<sup>49</sup> La phénylephrine, par son activité  $\alpha$ -adrénergique prédominante, entraîne une augmentation de la résistance vasculaire périphérique qui peut mener à une bradycardie maternelle réflexe ainsi qu'une baisse du débit cardiaque par rapport aux valeurs préperfusions.<sup>8,16</sup> Finalement, la dose totale de phénylephrine injectée en perfusion dépasse en général 1,000 µg et est significativement plus élevée que lorsque le vasopresseur est administré en bolus.<sup>46,49</sup> Chez les parturientes en santé subissant une césarienne programmée, l'importance clinique de l'ensemble de ces désavantages semble négligeable, puisque même à des doses élevées, la phénylephrine n'entraîne pas d'acidose fœtale ni de dépression cardiovasculaire ou respiratoire néonatale.

Il est suggéré d'ajuster le débit de la perfusion de phénylephrine de façon à maintenir la tension artérielle systolique le plus près possible du niveau de base, en

évitant l'hypertension et la bradycardie.<sup>15,50</sup> Deux études récentes suggèrent qu'un débit de phénylephrine entre 25 µg·min<sup>-1</sup> et 50 µg·min<sup>-1</sup> prévient efficacement l'hypotension tout en minimisant l'incidence d'hypertension et de bradycardie chez la mère.<sup>16,49</sup> Les épisodes de bradycardie accompagnée d'*hypertension* artérielle se traitent facilement par une réduction du débit de la perfusion de phénylephrine. Certaines patientes, cependant, présenteront une bradycardie accompagnée d'une *hypotension*; dans ce dernier cas, l'éphédrine demeure grandement indiquée et recommandée. Des doses intraveineuses de 5 à 10 mg, répétables deux à trois fois aux cinq minutes environ pourront être administrées au besoin, avec ou sans perfusion de phénylephrine. Une alternative est d'administrer un agent anticholinergique, par exemple du glycopyrrolate intraveineux à des doses de 0,2 à 0,4 mg, en poursuivant la perfusion de phénylephrine et en l'ajustant pour maintenir la tension artérielle près des valeurs de base.<sup>15</sup>

À l'instar de Ngan Kee *et coll.*,<sup>24</sup> nous sommes d'avis que l'efficacité de la perfusion de phénylephrine à prévenir l'hypotension artérielle et surtout à améliorer le confort de la mère en minimisant l'incidence de nausées et vomissements peuvent justifier son utilisation systématique en première intention. L'éphédrine demeure tout de même un vasopresseur de choix dans les cas d'hypotension maternelle accompagnée de bradycardie et devrait continuer à faire partie de l'arsenal thérapeutique facilement et rapidement disponible.

## Césariennes urgentes

Presque toutes les études comparant l'éphédrine à la phénylephrine sur le plan maternel et fœtal ont été réalisées chez des sujets sains dont la grossesse était d'évolution normale et qui ne présentaient ni comorbidités, ni indicateurs de souffrance fœtale. L'extrapolation des résultats de ces études auprès de patientes présentant des signes d'hypoperfusion utéroplacentaire se frappe à des obstacles significatifs. En l'occurrence, une étude effectuée sur un modèle animal d'hypoperfusion placentaire suggère que la phénylephrine est associée à une réduction du débit et à une augmentation des résistances vasculaires utéroplacentaires ainsi qu'à une augmentation de la concentration fœtale en lactates.<sup>51</sup> Une seule étude prospective et randomisée auprès de 158 femmes enceintes subissant une césarienne urgente sous rachianesthésie pour des indications de possible souffrance fœtale a démontré que l'administration de phénylephrine en bolus était cliniquement aussi sécuritaire que l'éphédrine sur les plans de l'équilibre acidobasique du nouveau-né et de son évolution clinique.<sup>52</sup> Ces résultats ont été confirmés dans une étude rétrospective récente auprès de patientes présentant diverses comorbidités.<sup>42</sup>

Aucune étude n'a évalué la perfusion de phénylephrine sur les paramètres fœtaux chez les sujets humains. Dans les situations où un débit utéroplacentaire marginal, voire insuffisant, est suggéré par un tracé fœtal dit « non rassurant », toute circonstance entraînant une diminution supplémentaire de ce débit doit être évitée. La littérature récente démontre qu'une perfusion de phénylephrine entraîne (i) une réduction du débit cardiaque maternel et une augmentation des résistances vasculaires périphériques; (ii) une diminution de la  $pO_2$  ombilicale veineuse et artérielle, suggérant une extraction fœtale en oxygène majorée pour compenser une possible réduction du débit utéroplacentaire. Ainsi, nous ne pouvons recommander l'utilisation d'une *perfusion* de phénylephrine en première ligne pour le traitement de l'hypotension artérielle maternelle dans le contexte de césariennes non programmées effectuées sous rachianesthésie lorsque des indicateurs d'insuffisance utéroplacentaire sont présents. D'autres études sont nécessaires pour établir l'innocuité d'une telle pratique dans ce contexte.

### Pré-éclampsie

La discussion détaillée des concepts physiopathologiques et des considérations anesthésiques reliés à la pré-éclampsie dépasse les objectifs de ce module de développement professionnel continu. Ainsi, nous réferrons le lecteur à une excellente synthèse écrite sur le sujet par Gogarten.<sup>53</sup> Hormis les contre-indications habituelles de l'anesthésie neuraxiale, il est maintenant accepté qu'une rachianesthésie comprenant des doses de bupivacaine normalement utilisées en clinique constitue une approche sécuritaire chez les pré-éclamptiques nécessitant une césarienne.<sup>53-57</sup> Les données expérimentales démontrent que l'incidence d'hypotension artérielle induite par la rachianesthésie ainsi que les besoins en vasopresseurs sont moindres dans cette population que chez les parturientes normales.<sup>54,55</sup> Bien que le bloc rachidien entraîne une diminution d'environ 20 % de la tension artérielle systolique tant chez les parturientes en santé que chez les patientes pré-éclamptiques, moins de femmes dans cette dernière population présentent des valeurs de tensions artérielles systoliques compatibles avec la définition d'hypotension artérielle et donc nécessitent un traitement. Par ailleurs, ces résultats sont possiblement corrélés au fait que le bloc sympathique n'entraîne qu'une faible diminution des résistances vasculaires périphériques chez les femmes pré-éclamptiques.<sup>56</sup> Le corollaire de cette observation réside dans le fait qu'au contraire des parturientes normales, le débit cardiaque des patientes pré-éclamptiques n'augmente pas dans les minutes suivant la rachianesthésie.<sup>56</sup>

À notre connaissance, aucune étude n'a comparé l'administration de phénylephrine à l'éphédrine chez ces patientes. Étant donné une possible sensibilité accrue aux vasopresseurs chez ces parturientes, des doses faibles à

modérées de vasopresseurs (par exemple, éphédrine 5 mg ou phénylephrine 50 µg) administrées en bolus afin d'éviter des épisodes d'hypertension sont indiquées au besoin. L'administration de phénylephrine en *perfusion* est contre-indiquée puisque la vasoconstriction induite par l'effet  $\alpha$ -agoniste de la molécule pourrait compromettre la perfusion utéroplacentaire. De toute évidence, d'autres recherches sur l'administration des vasopresseurs en pré-éclampsie sont nécessaires.

Des études récentes suggèrent que les patientes pré-éclamptiques pourraient tolérer l'administration de quantités de cristalloïdes pouvant dépasser les 1,000 mL sans développer d'œdème pulmonaire.<sup>54-56,58</sup> Le compartiment vasculaire central pouvant être contracté par la maladie, il est proposé que certaines patientes (particulièrement les patientes oliguriques) pourraient bénéficier d'une remplissage vasculaire léger à modéré.<sup>55</sup> Cependant, l'œdème pulmonaire est la complication la plus fréquente dans cette population, en partie à cause de la perméabilité capillaire pulmonaire altérée par la pré-éclampsie; la précaution est de mise dans ce contexte.<sup>53,59</sup> Ainsi, chez ces patientes devant recevoir une rachianesthésie, un remplissage vasculaire ne dépassant pas les 5 à 10 mL·kg<sup>-1</sup> peut être indiqué selon le contexte clinique.

### Conclusion

La pratique de l'anesthésie obstétricale est en constante évolution, et les changements que l'on observe dans la prise en charge de l'hypotension artérielle induite par la rachianesthésie pour l'accouchement par césarienne en témoignent de façon éloquente. L'introduction des colloïdes, du concept de coremplissage et de la perfusion de phénylephrine dans la pratique courante améliore grandement le contrôle de l'hypotension artérielle et participe certainement au confort maternel lors de césariennes programmées sous rachianesthésie. La sécurité des deux types de liquide et de la phénylephrine semble maintenant bien acceptée par la communauté scientifique. Ainsi, il reste à savoir si l'une ou l'autre de ces prophylaxies volémiques et stratégies d'utilisation de vasopresseurs procure un avantage aux femmes enceintes en bonne santé sur le plan des complications maternelles à plus long terme, comme l'infection des plaies et le sepsis, la cicatrisation, le saignement postopératoire et le temps d'hospitalisation. Ces questions feront sûrement l'objet de plusieurs études très intéressantes à venir.

### Cas cliniques

Une femme enceinte de 28 ans en bonne santé se présente au bloc opératoire pour subir une césarienne programmée.

Cette césarienne est indiquée parce que la patiente refuse de tenter un accouchement vaginal puisqu'elle a déjà subi une césarienne dans le passé. L'histoire de la grossesse actuelle et des antécédents obstétricaux, la revue des systèmes, l'examen physique ainsi que l'examen du rythme du cœur foetal vous rassurent et vous n'entrevoyez pas de difficulté particulière. Vous décidez donc de procéder à une anesthésie rachidienne pour l'intervention. Vous vous proposez de lui donner de la bupivacaïne 0,75 % hyperbare 10,5 mg, du fentanyl 15 µg et de la morphine 0,15 mg.

La deuxième patiente de la journée est une femme de 34 ans à 33 semaines de grossesse, qui doit subir une cérarienne pour une pré-éclampsie sévère se caractérisant par une tension artérielle à 165/100 mmHg, une protéinurie importante, une oligurie et un retard de croissance intra-utérine. Elle n'a pas d'antécédents médicaux particuliers. Elle ne présente pas d'autres signes de sévérité (tels que l'œdème pulmonaire, des troubles de l'hémostase, des céphalées ou une hépatalgie). Sa numérotation plaquettaire est de  $168 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ . Vous lui proposez une anesthésie rachidienne.

**Directives pour compléter le module de développement professionnel continu (DPC)**

1. Lisez cet article et les références en **gras**.
2. Allez à : [https://www.cpss2.umontreal.ca/selfassessment\\_program/](https://www.cpss2.umontreal.ca/selfassessment_program/) et sélectionnez le module actuel (La prise en charge des liquides et des vasopresseurs pour la césarienne effectuée sous rachianesthésie).
3. Répondez aux questions à choix de réponses concernant les cas cliniques.
4. Une fois que vous avez saisi toutes vos réponses, vous aurez accès aux explications d'experts pour tous les choix possibles.
5. Les participants peuvent réclamer un maximum de quatre heures de DPC pour un total de 12 crédits sous la Section 3 du programme de DPC du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada.

**Conflit d'intérêt** L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

**Financement** L'auteur n'a reçu aucun fonds pour la rédaction de ce travail.

## References

1. Russell IF. Levels of anaesthesia and intraoperative pain at caesarean section under regional block. *Int J Obstet Anesth* 1995; 4: 71-7.
2. Mercier FJ, Bonnet MP, De la Dorie A, et al. Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension (French). *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 688-93.
3. Klohr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 909-21.
4. Labartino L, Mojdehi E, Mauro AL. Management of hypotension following spinal anaesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1966; 45: 179-82.
5. Robson SC, Boys RJ, Rodeck C, Morgan B. Maternal and fetal haemodynamic effects of spinal and extradural anaesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1992; 68: 54-9.
6. Park GE, Hauch MA, Curlin F, Datta S, Bader AM. The effects of varying volumes of crystalloid administration before cesarean delivery on maternal hemodynamics and colloid osmotic pressure. *Anesth Analg* 1996; 83: 299-303.
7. Morgan PJ, Halpern SH, Tarshis J. The effects of an increase of central blood volume before spinal anaesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2001; 92: 997-1005.
8. Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anaesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology* 2008; 109: 856-63.
9. Bray JK, Fernando R, Patel NP, Columb MO. Suprasternal Doppler estimation of cardiac output: standard versus sequential combined spinal epidural anaesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2006; 103: 959-64.
10. Robson SC, Samsoon G, Boys RJ, Rodeck C, Morgan B. Incremental spinal anaesthesia for elective caesarean section: maternal and fetal haemodynamic effects. *Br J Anaesth* 1993; 70: 634-8.
11. Tamilselvan P, Fernando R, Bray J, Sodhi M, Columb M. The effects of crystalloid and colloid preload on cardiac output in the parturient undergoing planned cesarean delivery under spinal anaesthesia: a randomized trial. *Anesth Analg* 2009; 109: 1916-21.
12. Thomas DG, Robson SC, Redfern N, Hughes D, Boys RJ. 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.
13. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anaesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009; 111: 753-65.
14. Macarthur A, Riley ET. Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin* 2007; 45: 115-32.
15. Langesaeter E, Dyer RA. Maternal haemodynamic changes during spinal anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 242-8.
16. Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anaesthesia. *Anesth Analg* 2010; 111: 1230-7.
17. Jackson R, Reid JA, Thorburn J. Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at caesarean section. *Br J Anaesth* 1995; 75: 262-5.
18. Ueyama H, He YL, Tanigami H, Mashimo T, Yoshiya I. Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anaesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 1999; 91: 1571-6.
19. McDonald S, Fernando R, Ashpole K, Columb M. Maternal cardiac output changes after crystalloid or colloid coload following spinal anaesthesia for elective cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011; 113: 803-10.
20. Mercier FJ. Fluid loading for cesarean delivery under spinal anaesthesia: have we studied all the options? *Anesth Analg* 2011; 113: 677-80.
21. Rout CC, Rocke DA, Levin J, Gouws E, Reddy D. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension

- associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 1993; 79: 262-9.
22. Tercanli S, Schneider M, Visca E, et al. Influence of volume preloading on uteroplacental and fetal circulation during spinal anaesthesia for caesarean section in uncomplicated singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 142-6.
  23. Rout CC, Akoojee SS, Rocke DA, Gouws E. Rapid administration of crystalloid preload does not decrease the incidence of hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1992; 68: 394-7.
  24. Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 304-9.
  25. Nishikawa K, Yokoyama N, Saito S, Goto F. Comparison of effects of rapid colloid loading before and after spinal anaesthesia on maternal hemodynamics and neonatal outcomes in cesarean section. *J Clin Monit Comput* 2007; 21: 125-9.
  26. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB, Ng FF, Wong MM. Randomized controlled study of colloid preload before spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 2001; 87: 772-4.
  27. Dahlgren G, Granath F, Pregner K, Rosblad PG, Wessel H, Irestedt L. Colloid vs. crystalloid preloading to prevent maternal hypotension during spinal anaesthesia for elective cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1200-6.
  28. Siddik SM, Aouad MT, Kai GE, Sfeir MM, Baraka AS. Hydroxyethylstarch 10% is superior to Ringer's solution for preloading before spinal anesthesia for cesarean section. *Can J Anesth* 2000; 47: 616-21.
  29. Ko JS, Kim CS, Cho HS, Choi DH. A randomized trial of crystalloid versus colloid solution for prevention of hypotension during spinal or low-dose combined spinal-epidural anesthesia for elective cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16: 8-12.
  30. Hahn RG, Resby M. Volume kinetics of Ringer's solution and dextran 3% during induction of spinal anaesthesia for caesarean section. *Can J Anaesth* 1998; 45: 443-51.
  31. Dyer RA, Farina Z, Joubert IA, et al. Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 351-7.
  32. Cardoso MM, Santos MM, Yamaguchi ET, Hirahara JT, Amaro AR. Fluid preload in obstetric patients. How to do it? *Rev Bras Anestesiol* 2004; 54: 13-9.
  33. Carvalho B, Mercier FJ, Riley ET, Brummel C, Cohen SE. Hetastarch co-loading is as effective as pre-loading for the prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 150-5.
  34. Siddik-Sayyid SM, Nasr VG, Taha SK, et al. A randomized trial comparing colloid preload to coload during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2009; 109: 1219-24.
  35. Teoh WH, Sia AT. Colloid preload versus coload for spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on maternal cardiac output. *Anesth Analg* 2009; 108: 1592-8.
  36. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study (French). *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13: 301-10.
  37. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products-different effects. *Anesthesiology* 2009; 111: 187-202.
  38. 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 anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002; 94: 920-6.
  39. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg* 2008; 107: 1295-302.
  40. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009; 111: 506-12.
  41. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2002; 97: 1582-90.
  42. Cooper DW, Sharma S, Orakkan P, Gurung S. Retrospective study of association between choice of vasopressor given during spinal anaesthesia for high-risk caesarean delivery and fetal pH. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 44-9.
  43. Smiley RM. Burden of proof. *Anesthesiology* 2009; 111: 470-2.
  44. George RB, McKeen D, Columb MO, Habib AS. Up-down determination of the 90% effective dose of phenylephrine for the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010; 110: 154-8.
  45. das Neves JF, Monteiro GA, de Almeida JR, Sant'Anna RS, Bonin HB, Macedo CF. Phenylephrine for blood pressure control in elective cesarean section: therapeutic versus prophylactic doses. *Rev Bras Anestesiol* 2010; 60: 391-8.
  46. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, Lee BB. Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004; 98: 815-21.
  47. Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001; 95: 668-74.
  48. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. *Anesthesiology* 2005; 103: 744-50.
  49. Allen TK, George RB, White WD, Muir HA, Habib AS. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010; 111: 1221-9.
  50. 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.
  51. Erkinaro T, Kavasmaa T, Pakkila M, et al. Ephedrine and phenylephrine for the treatment of maternal hypotension in a chronic sheep model of increased placental vascular resistance. *Br J Anaesth* 2006; 96: 231-7.
  52. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lau TK, Ng FF, Chui K, Ng KL. Randomised double-blinded comparison of phenylephrine vs ephedrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for non-elective caesarean section. *Anaesthesia* 2008; 63: 1319-26.
  53. Gogarten W. Preeclampsia and anaesthesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2009; 22: 347-51.
  54. Aya AG, Mangin R, Vialles N, et al. Patients with severe preeclampsia experience less hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery than healthy parturients: a prospective cohort comparison. *Anesth Analg* 2003; 97: 867-72.
  55. Aya AG, Vialles N, Tanoubi I, et al. Spinal anesthesia-induced hypotension: a risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005; 101: 869-75.
  56. Dyer RA, Piercy JL, Reed AR, Lombard CJ, Schoeman LK, James MF. Hemodynamic changes associated with spinal anesthesia for

- cesarean delivery in severe preeclampsia. *Anesthesiology* 2008; 108: 802-11.
57. *Reidy J, Douglas J.* Vasopressors in obstetrics. *Anesthesiol Clin* 2008; 26: 75-88, vi-vii.
58. *Karinen J, Rasanen J, Alahuhta S, Jouppila R, Jouppila P.* Maternal and uteroplacental haemodynamic state in pre-eclamptic patients during spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 1996; 76: 616-20.
59. *Bauer ST, Cleary KL.* Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 158-65.