New drugs, old drugs and the obstetric anaesthetist

M. Joanne Douglas MD FRCPC

There has been a proliferation of new drugs (and older drugs with new uses) designed to treat specific obstetrical problems. While most anaesthetists are familiar with the newer anaesthetic agents they are less aware of the drugs being used by obstetricians and their potential implications for anaesthesia. This review will focus on the clinical use of these agents (Table I), their side effects (Table II) and potential interactions with anaesthetic agents (Table III). As well, the possible role of newer anaesthetic agents in obstetrics will be discussed.

Tocolytics

Premature labour and delivery is responsible for increased hospital stay and use of multiple resources for the mother and the premature newborn. It is not surprising that much of the research in obstetrics is attempting to address this problem. Classes of tocolytics in current use include beta-sympathomimetics, magnesium sulphate, calcium channel antagonists, oxytocin antagonists and prostaglandin synthesis inhibitors.

Although widely used, there is considerable debate about the effectiveness of some of these tocolytics¹ and their temporary benefit has to be balanced against their known side effects. These agents are typically used before 32 wk gestation as the benefit does not outweigh the risk in delaying delivery after that gestations. Most provide tocolysis for 48 hr, allowing some maturation of the fetal lung with dexamethasone.

Beta-sympathomimetics

The beta-sympathomimetics (ritodrine and terbutaline) are associated with considerable chronotropic and inotropic cardiovascular effects (tachycardia, hypotension, cardiac arrhythmias, pulmonary oedema), as well as hyperglycaemia, hypokalaemia, lactic acidosis and increased basal metabolic rate. They are effective in delaying labour for 24–48 hr but appear to be ineffective for longer periods.¹

Magnesium sulphate

Magnesium sulphate (MgSO_4) is familiar to most anaesthetists because of its use in pre-eclampsia. It has important dose-related side effects; muscle weakness, decreased deep tendon reflexes, respiratory depression,

cardiac depression. When used as a tocolytic there have been case reports of pulmonary oedema, probably secondary to fluid overload.² Its efficacy as a tocolytic has been challenged recently and many centres are no longer using it for this purpose.¹

Calcium channel blockers

The calcium channel blockers should be effective tocolytics as myometrial contractility is intrinsically dependent on the availability of free intracellular calcium.³ The calcium channel antagonists, such as nifedipine, prevent the opening of calcium channels, uncoupling excitation and contraction, and producing uterine relaxation. They also prevent calcium release from the sarcoplasmic reticulum. A recent prospective, randomized trial compared nifedipine with ritodrine in 71 women with uterine contractions and cervical changes.⁴ Delay in delivery was similar in the two groups. The major difference was in the incidence of side effects – 27% for nifedipine, 77% for ritodrine. Side effects in the nifedipine group included facial flushing, decreased blood pressure and increased heart rate. Neonatal outcome was similar.

Prostaglandin synthesis inhibitors

The prostaglandin inhibitors competitively inhibit cyclooxygenase preventing the synthesis of prostaglandins. Indomethacin is the agent most commonly used and several clinical studies have confirmed its effectiveness for short-term therapy (48–72 hr).⁵ As it may cause premature closure of the ductus arteriosus its use has been limited to before 32 wk gestation.⁶ Other neonatal effects associated with its use include necrotizing enterocolitis.⁷ From a side effect and safety profile indomethacin appears to be as effective as ritodrine in delaying delivery for 48 hr in gestations of 24–32 wk. Indomethacin has fewer maternal side effects than nifedipine and ritodrine.

Oxytocin antagonists

There is debate about the role of endogenous oxytocin in premature labour.⁸ Clinical trials are currently under-

From the Division of Obstetric Anaesthesia, University of British Columbia and British Columbia's Women's Hospital & Health Centre

TABLE I Indications for drugs used in obstetrics

Ritodrine, terbutaline	Tocolysis: - Preterm labour - Uterine hypertonus
Magnesium sulphate	Tocolysis: - Preterm labour Pre-eclampsia: - Control hypertension - Seizure prophylaxis
Nifedipine, nimodipine	Tocolysis: - Preterm labour Pre-eclampsia: - B.P. control
Indomethacin	Tocolysis: - Preterm labour
Atosiban	Tocolysis: - Preterm labour
Nitroglycerin	Tocolysis: - short-term, ?long term Pre-eclampsia: - B.P. control
Prostaglandin F _{2α}	↑ Uterine tone: - Uterine hypotonia
Carbetocin	↑ Uterine tone: - Postpartum

TABLE II Side effects of newer drugs in obstetrics

Ritodrine, Terbutaline	Cardiovascular effects: - Hypotension, ↑ cardiac output - Tachycardia, pulmonary oedema - Arrhythmias Metabolic effects: - Hypokalaemia, hyperglycaemia
Magnesium sulphate	Cardiovascular effects: - Pulmonary oedema - Hypotension Neuromuscular effects: - Weakness - Respiratory depression - Cardiac depression Sedation
Nifedipine	Hypotension, facial flushing
Indomethacin	↓ Platelet function
Atosiban	Unknown
Nitroglycerin	Hypotension, if inappropriate fluid resuscitation Headache
Prostaglandin F _{2α}	Bronchoconstriction Hyperpyrexia Hypertension, ↑ cardiac output
Carbetocin	Mild tachycardia Transient hypotension

TABLE III Anaesthetic implications

Ritodrine, Terbutaline	Delay anaesthesia 30 min after cessation of therapy Caution with ephedrine for ↓ B.P. Monitor fluid balance Avoid hyperventilation Avoid halothane
Magnesium sulphate	Use normal, intubating dose succinylcholine Do <i>not</i> precurarize Titrate non-depolarizing muscle relaxants Use peripheral nerve stimulator Monitor fluid balance Caution with sedatives ↓ response to oxytocin ? hypotension with regional block
Indomethacin	Check for evidence of bleeding problems prior to initiating regional block
Nifedipine	Cardiovascular depression - During therapy - During anaesthesia with volatile anaesthetic agents ? ↓ response to oxytocin
Atosiban	None reported
Nitroglycerin	Hypotension, if inappropriate fluid resuscitation
Prostaglandin F _{2α}	Bronchospasm Hypertension Pulmonary hypertension
Carbetocin	Mild tachycardia, ↓ B.P.

way for atosiban, an oxytocin inhibitor. Atosiban is thought to act by competing with oxytocin at its receptors at the myometrial junction, inhibiting the second messenger that leads to an increase in free intracellular calcium and subsequent contraction. In one study atosiban decreased contraction frequency by 70.8% and stopped contractions completely in 61 of 62 subjects.⁹ Side effects were minimal. As with the other agents, further randomized controlled trials are necessary before drawing firm conclusions about its overall efficacy as a tocolytic.

Other agents

Nitroglycerin has been used for short-term uterine relaxation for delivery of a premature fetus or second twin, uterine inversion and to facilitate removal of a retained placenta.¹⁰ Its proposed mechanism of action is as a nitric oxide donor. Nitric oxide (NO) is a potent endogenous smooth muscle relaxant. Decreased synthesis of NO in the uterus is associated with initiation of labour in animals. A recent study explored the use of nitroglycerin

patches applied to the abdomen to inhibit preterm labour.¹¹ The patches were replaced at 24 hr and this treatment continued until contractions had subsided completely, usually within 24–48 hr. The mean prolongation of pregnancy was 34 days, with a median of 28 days. Side effects included one episode of hypotension, which responded to positioning and removal of the patches, and headache which occurred in 33% of the patients. Further trials are expected.

Oxytocics

Most anaesthetists have administered oxytocin and ergonovine to increase postpartum uterine contractility. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ is a potent oxytocic that is used to treat postpartum haemorrhage secondary to uterine hypotonia or atony.¹² As it is rapidly metabolized in the lungs it is administered intramyometrially. Its methylated analogue (Prostin 15M, Hemabate®) can be administered intramuscularly as it is protected from first pass metabolism. The methylated analogue is not yet available in Canada except on special release.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ has potent cardiovascular and respiratory side effects.¹³ It increases airway resistance, making it relatively contraindicated in patients with asthma.¹⁴ Hyperpyrexia, hypertension, increased pulmonary vascular resistance and increased cardiac output also have been reported as complications of prostaglandin therapy.^{15–17} All of these side effects subside with cessation of therapy.

Attention should be drawn to the dose of drug used and its method of administration. Cardiovascular collapse has been reported following inadvertent administration of an overdose¹⁸ and disseminated intravascular coagulation occurred when the wrong prostaglandin was administered.¹⁹ Oxygen saturation should also be monitored due to possible increases in intrapulmonary shunt.²⁰

Carbetocin is a new, long-lasting synthetic oxytocic with a half-life of 40 min.²¹ Clinical studies indicate that it is more effective than a continuous infusion of oxytocin in preventing postpartum uterine atony.²² Its cardiovascular side effect profile appears to be similar to that of oxytocin, namely mild tachycardia and transient hypotension.

Drugs for treatment of pre-eclampsia

Magnesium sulphate

Magnesium sulphate is still used to control hypertension and for seizure prophylaxis in patients with pre-eclampsia. Debate has centred on whether it is a true anticonvulsant. Animal studies show that its effectiveness depends on the type of seizure elicited.^{23,24} Evidence from human studies indicate that $MgSO_4$ causes cerebral vasodilatation and can reverse cerebral vasospasm, a proposed mechanism of pre-eclamptic seizures.²⁵

From an anaesthetist's perspective, magnesium sulphate has another desirable attribute in patients with pre-eclampsia. Recent studies indicate that therapeutic levels inhibit the catecholamine release associated with tracheal intubation,²⁶ preventing rebound hypertension.²⁷

Calcium channel blockers

Calcium channel blockers are effective antihypertensive agents and so have been used clinically in patients with pre-eclampsia. In human studies nifedipine produces a rapid decrease in both systolic and diastolic blood pressure. Fetal heart rate has been maintained and maternal hypotension has been rare.³ Early reports suggested that in certain patients it was effective in reversing the thrombocytopenia seen with pre-eclampsia.²⁸ As hypertension is considered to be a symptom of the underlying disease of pre-eclampsia many feel that the use of an antihypertensive alone is inappropriate.³ However, it is useful as an adjunct to other therapy.

There have been two case reports of the use of nimodipine in patients with eclampsia. In one there was dramatic resolution of seizures²⁹ and in the other there was reduction in central retinal artery pulsatility index with rapid improvement in the level of consciousness following its administration.³⁰

Some caution is required when these agents are used in combination with magnesium sulphate as they may enhance its cardiotoxicity and neuromuscular side effects.^{31,32}

Anaesthetic implications

All agents used for tocolysis have implications for the anaesthetist (Table III). Ideally, one should wait for a minimum of 30 min before introducing anaesthesia, after therapy with ritodrine is stopped.³³ This will decrease the risk of complications during anaesthesia, particularly cardiac arrhythmias. Although ephedrine remains the vasopressor of choice for hypotension, caution should be used as there is one report of ventricular tachyarrhythmia in a patient taking ritodrine who received ephedrine.³⁴ Fluid balance has to be managed carefully as there is an increased risk of pulmonary oedema. Hypokalaemia is a known side effect of treatment with the beta-sympathomimetics, due to intracellular transfer of potassium. Generally, the hypokalaemia does not require treatment but hyperventilation should be avoided. Halothane should also be avoided as it sensitizes the myocardium to arrhythmias.

Magnesium sulphate is not without risk. Anaesthetists are familiar with its effects on the neuromuscular junction and are aware that there is an increased sensitivity to the effects of the non-depolarizing muscle relaxants, including the newer agents such as vecuronium.³⁵ The effect

on the depolarizing agents, such as succinylcholine, is variable so the usual intubating dose should be used. Monitoring of neuromuscular function with a peripheral nerve stimulator is essential in these patients and doses should be decreased and titrated. Avoid precurarization as it is dangerous in patients on magnesium sulphate.

Patients treated with MgSO_4 are also at risk of pulmonary oedema so fluid balance should be monitored carefully. Other concerns relating to its use include the risk of postpartum uterine hypotonia and haemorrhage due to its effect on uterine smooth muscle. Animal studies suggest that the normal vascular response to haemorrhage is less when the animal is treated with MgSO_4 .³⁶ Ephedrine remains the vasopressor of choice for treatment of hypotension in patients on MgSO_4 .³⁷

A benefit of magnesium therapy is its ability to alter the cardiovascular response to intubation. Not only is it as effective as lidocaine and alfentanil for control of the hypertensive response, it has also been shown to decrease the release of catecholamines at the time of intubation.^{26,27}

Indomethacin, through its action on cyclooxygenase, may interfere with platelet function. These effects are short term and reversible. This may in theory increase the risk of bleeding in the epidural space during regional analgesia/anaesthesia.

Most anaesthetists are familiar with care of patients on the calcium channel antagonists. A recent report warns about the risks of accentuation of neuromuscular weakness in patients on nifedipine and magnesium sulphate.³² As well, a study in nonpregnant animals suggests that these agents may accentuate the cardiovascular depressant effects of volatile anaesthetic agents.³⁸

Nitroglycerin is a familiar agent to anaesthetists. However, its use in promoting short-term tocolysis during caesarean section or for removal of a retained placenta may be less familiar. Information on this use is anecdotal and reports generally describe an initial dose of 50–100 μg .³⁹ As hypotension may occur it is necessary to ensure that the patient is haemodynamically stable prior to its administration.

There are no reports on the effects of anaesthesia in patients treated with atosiban. As it appears to be a pure oxytocin inhibitor the effects might be expected to be minimal.

As noted earlier the prostaglandins have potent respiratory and cardiovascular effects. Therefore, it is important that patients be closely monitored (blood pressure and oxygen saturation) during injection of these agents. As well, $\text{PGF}_{2\alpha}$ is usually given for uterine hypotonia and haemorrhage so attention must be paid to adequate fluid and blood replacement. A protocol for the correct dose and use should be posted in the operating room.

Because of its long-lasting effects, carbetocin is likely

to become the oxytocic of choice, especially following Caesarean section. Studies to date have utilized it as a single bolus injection. As it is structurally similar to oxytocin one might expect to see short-term cardiovascular effects such as tachycardia and hypotension. Certainly it would be wise to inject this agent slowly over a few minutes.

Anaesthetic agents

Local anaesthetics

Following the reports of cardiotoxicity associated with bupivacaine in obstetric patients there has been a search for a safer local anaesthetic. Ropivacaine, a new amide local anaesthetic, is reported to have lower systemic toxicity than bupivacaine⁴⁰ and a better motor/sensory separation. It has similar potency and duration of action. Human studies suggest that motor block is not as prolonged with ropivacaine which may make it the ideal agent for obstetrical use.⁴¹ Currently undergoing therapeutic trials for labour⁴² and Caesarean section,⁴¹ it is anticipated that this agent will be available soon for clinical use.

Induction agents

Propofol is being used more widely as an induction agent in general surgery and there are reports of its use for Caesarean section.^{43,44} These studies indicate that there is probably no benefit to its use except where thiopentone is specifically contraindicated, e.g., porphyria, allergy.

Neuromuscular blocking agents

Mivacurium and rocuronium are two new non-depolarizing muscle relaxants. Although mivacurium has a short duration, its onset is not sufficiently rapid to replace succinylcholine as part of a rapid-sequence induction intubation for Caesarean section. Both are suitable for intraoperative muscle relaxation after intubation.

Volatile anaesthetic agents

Desflurane and sevoflurane have lower blood/gas coefficients than isoflurane and so onset and recovery of anaesthesia is generally faster than with other volatile agents. Initial studies of these agents show that they are safe for maintenance of anaesthesia for Caesarean section.^{45,46}

Other agents

In a similar fashion to the obstetricians, anaesthetists have been discovering new uses for several drugs that have been in use over a period of years. An example of this is meperidine. Although well known for its analgesic

properties less has been written about its actions as a local anaesthetic. Following reports of its intrathecal use for surgery on the lower extremity and perineum, intrathecal meperidine has been used to provide Caesarean section anaesthesia.⁴⁷ It has proved particularly useful for situations of local anaesthetic allergy.⁴⁸ Although there is individual variability in response, a dose of $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ has been effective for anaesthesia. Its duration of action is approximately 60 min. Side effects include hypotension, nausea, vomiting and pruritus. It is also useful in providing analgesia in the latter stages of labour (>7 cm dilatation). Again, the side effects are similar to those noted above.

Clonidine has been suggested as a useful adjunct to other agents for epidural analgesia. When combined with bupivacaine in a dose of $120 \mu\text{g}$ it enhanced analgesia but produced increased sedation.⁴⁹ In lower dose, $30 \mu\text{g}$, it did not improve the analgesia provided by a mixture of bupivacaine, sufentanil and epinephrine.⁵⁰ It is difficult to interpret the precise role of clonidine in obstetric anaesthesia from these early studies.

Summary

With newer drugs becoming available for use in obstetrics, the obstetric anaesthetist must become familiar with their clinical use, side effects, and potential interaction with anaesthetic agents. This will permit safe administration of anaesthesia for the parturient who is receiving these medications.

References

- 1 Higby K, Xenakis EMJ, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1247-59.
- 2 Elliot J. Magnesium sulphate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 277-84.
- 3 Childress CH, Katz VL. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1994; 823: 616-24.
- 4 Kupferminc M, Lessing JB, Yaron Y, Peyser MR. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet gynaecol* 1993; 100: 1090-4.
- 5 Morales WJ, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulphate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 97-102.
- 6 Norton ME, Merrill J, Cooper BAB, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329: 1602-7.
- 7 Major CA, Lewis DF, Harding JA, Porto MA, Garite TJ. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 102-6.
- 8 Melin P. Oxytocin antagonists in preterm labour and delivery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7: 577-600.
- 9 Goodwin TM, Paul R, Silver H, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 474-8.
- 10 Douglas MJ, Ward ME. Current pharmacology and the obstetric anesthesiologist. *Int Anesthesiol Clin* 1994; 32: 1-10.
- 11 Lees C, Campbell S, Jauniaux E, et al. Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet* 1994; 343: 1325-6.
- 12 Oleen MA, Mariano JP. Controlling refractory atonic postpartum haemorrhage with Hemabate sterile solution. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 205-8.
- 13 Fishburne JJ, Brenner WE, Braaksma JT, et al. Cardiovascular and respiratory responses to intravenous infusion of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114: 765-72.
- 14 Sweatman WJF, Collier JOH. Effects of prostaglandins on human bronchial muscle. *Nature* 1968; 217: 69.
- 15 Phelan JP, Meguiar RV, Matey D, Newman C. Dramatic pyrexia and cardiovascular response to intravaginal prostaglandin E_2 . *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 28-32.
- 16 Mayhew JF. Hypertensive response to dinoprost under anesthesia (Letter). *Anesth Analg* 1986; 65: 1248.
- 17 Silva DA, Singh PP, Bauman J, Miller R. Acute hypertensive response to prostaglandin $F_{2\alpha}$ during anesthesia administration. A case report. *J Reprod Med* 1987; 32: 700-2.
- 18 Douglas MJ, Farquharson DF, Ross PLE, Renwick JE. Cardiovascular collapse following an overdose of prostaglandin $F_{2\alpha}$: a case report. *Can J Anaesth* 1989; 36: 466-9.
- 19 Reedy MB, McMillion JS, Engvall WF, Sulak PJ, Fisher NL. Inadvertent administration of prostaglandin E_1 instead of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in a patient with uterine atony and haemorrhage. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 890-4.
- 20 Hankins GDV, Berryman GK, Scott RT, Hood D. Maternal arterial desaturation with 15-methyl prostaglandin F_2 alpha for uterine atony. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 367-70.
- 21 Sweeney G, Holbrook AM, Levine M, et al. Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin analogue, in nonpregnant women. *Curr Ther Res* 1990; 47: 528-40.
- 22 Gambling DR, Dansereau J, Wassenaar W, Schulz M, Horbay GLA. Double-blind, randomized comparison of a single dose of carbetocin vs 8 hours oxytocin infusion after cesarean delivery: safety data. *Anesth Analg* 1994; 78: S127.
- 23 Mason BA, Standley CA, Irtenkau SM, Bardicef M, Cotton DB. Magnesium is more efficacious than pheny-

- toin in reducing N-methyl-D-aspartate seizures in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 999-1002.
- 24 Standley CA, Irtgenkauf SM, Stewart L, Mason B, Cotton DB. Magnesium sulphate versus phenytoin for seizure prevention in amygdala-kindled rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 948-51.
- 25 Belfort MA, Moise KJ. Effect of magnesium sulphate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 661-6.
- 26 James MFM, Beer RE, Esser JD. Intravenous magnesium sulphate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. *Anesth Analg* 1989; 68: 772-6.
- 27 Allen RW, James MFM, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients by lignocaine, alfentanil and magnesium sulphate. *Br J Anaesth* 1991; 66: 216-23.
- 28 Rubin PC, Butters L, McCabe R. Nifedipine and platelets in preeclampsia. *Am J Hypertens* 1988; 1: 175-7.
- 29 Horn EH, Filshie M, Kerslake RW, Jaspán T, Worthington BS, Rubin PC. Widespread cerebral ischaemia treated with nimodipine in a patient with eclampsia. *BMJ* 1990; 301: 794.
- 30 Belfort MA, Carpenter RJ, Kirshon B, Saade GR, Moise KJ. The use of nimodipine in a patient with eclampsia: color flow Doppler demonstration of retinal artery relaxation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 204-6.
- 31 Kurtzman JL, Thorp JM, Spielman FJ, Mueller RC, Cefalo RC. Do nifedipine and verapamil potentiate the cardiac toxicity of magnesium sulphate? *Am J Perinatol* 1993; 10: 450-2.
- 32 Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 262-3.
- 33 Shin YK, Kim YD. Anesthetic considerations in patients receiving ritodrine therapy for preterm labor. *Anesth Analg* 1986; 65: S140.
- 34 Shin YK, Kim YD. Ventricular tachyarrhythmias during cesarean section after ritodrine therapy: interaction with anesthetics. *South Med J* 1988; 81: 528-30.
- 35 Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, Ostheimer GW. Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sulphate. *Anesth Analg* 1985; 64: 1220-2.
- 36 Chestnut DH, Thompson CS, McLaughlin GL, Weiner CP. Does the intravenous infusion of ritodrine or magnesium sulphate alter the hemodynamic response to haemorrhage in gravid ewes? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1467-73.
- 37 Sipes SL, Chestnut DH, Vincent RD, DeBruyn CS, Bleuer SA, Chatterjee P. Which vasopressor should be used to treat hypotension during magnesium sulphate infusion and epidural anesthesia? *Anesthesiology* 1992; 77: 101-8.
- 38 Tosone SR, Reves JG, Kissin I, Smith LR, Four. Hemodynamic responses to nifedipine in dogs and with halothane. *Anesth Analg* 1983; 62: 903-8.
- 39 Mayer DC, Weeks SK. Antepartum uterine relaxation with nitroglycerin at Caesarean delivery. *Can J Anaesth* 1992; 39: 166-9.
- 40 Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GMR, Bloor Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 69: 563-6.
- 41 Camann W, Datta S, Bader A, Courtney M, Var L. Comparison of 0.5% bupivacaine and 0.5% ropivacaine for elective cesarean section. *Anesthesiology* 1994; 81: A1131.
- 42 Douglas MJ, Weeks SB, Wriener WD, et al. A double-blind comparison between epidural ropivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25% for the relief of childbirth pain: a multicenter study. *Reg Anesth* 1994; 19: S52.
- 43 Valtonen M, Kanto J, Rosenberg P. Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective caesarean section. *Anaesthesia* 1989; 44: 753-6.
- 44 Yau G, Gin T, Ewart MC, Kotur CF, Leung RK. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia for elective caesarean section. A comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 1991; 46: 20-3.
- 45 Sharma SK, Gambling DR, White PF, Van Boven P, Pouliot MH. A comparison of sevoflurane/N₂O spinal anesthesia for cesarean birth: neonatal outcome and neurobehavioural adaptation. *Anesthesiology* 1994; 81: A1129.
- 46 Gambling DR, Sharma SK, White PF, Gouldson AS. A comparison of sevoflurane/N₂O for cesarean section: maternal effects and fluoride levels. *Anesthesiology* 1994; 81: A1130.
- 47 Kafle SK. Intrathecal meperidine for elective caesarean section: a comparison with lidocaine. *Can Anaesth* 1991; 40: 718-21.
- 48 Camann WR, Bader AM. Spinal anesthesia for delivery with meperidine as the sole agent. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992; 1: 156-8.
- 49 O'Meara ME, Gin T. Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural anesthesia in the first stage of labour. *Br J Anaesth* 1992; 69: 651-6.
- 50 Le Polain B, De Kock M, Scholtes JL, Van Lier. Clonidine combined with sufentanil and bupivacaine for obstetric analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 657-60.

En anesthésie obstétricale: du vieux et du neuf

M. Joanne Douglas MD FRCPC

Destinés au traitement de problèmes spécifiques, de nouveaux produits pharmaceutiques (et de nouvelles indications pour les anciens) font quotidiennement leur apparition. Bien que les anesthésistes soient familiers avec les nouveaux agents anesthésiques, ils connaissent moins les nouveaux médicaments qu'utilisent les obstétriciens et leur incidence sur l'anesthésie. Ce survol portera sur l'usage clinique de ces produits (Tableau I), leurs effets secondaires (Tableau II) et leurs interactions possibles avec les agents anesthésiques (Tableau III). Le rôle que pourraient jouer en obstétrique les plus récents agents anesthésiques sera aussi abordé.

Les tocolytiques

Le travail et l'accouchement prématurés augmentent le séjour hospitalier, mobilisent des ressources considérables tant pour la mère que pour son bébé prématuré. Il ne faut donc pas se surprendre si une grande partie de la recherche obstétricale actuelle s'adresse à ce problème. Les tocolytiques d'usage courant appartiennent aux catégories suivantes; les β -sympathicomimétiques, le sulfate de magnésium, les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine.

Bien qu'on les utilise sur une haute échelle, l'efficacité de certains de ces tocolytiques¹ est loin de faire l'unanimité et leur bénéfices temporaires doivent être considérés en fonction de leurs effets secondaires connus. Comme leurs effets bénéfiques n'écartent pas le risque de retarder l'accouchement, ces médicaments sont généralement utilisés avant la 32^{ème} semaine de grossesse. La plupart procurent une tocolyse de 48 h, ce qui permet de profiter de la maturation pulmonaire foetale que procure la dexamétasone.

Les β -sympathicomimétiques

Les β -sympathicomimétiques (la ritodrine et la terbutaline) sont associés à des effets cardiovasculaires inotropes et chronotropes (tachycardie, hypotension, arythmies, oedème pulmonaire) et à l'hyperglycémie, l'hypokaliémie, l'acidose lactique et une augmentation du métabolisme basal. Ils sont efficaces pour retarder le travail pendant 24-48 h mais pour des périodes plus prolongées, ils semblent inutiles.

Le sulfate de magnésium

La plupart des anesthésistes connaissent le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) pour son utilisation dans le traitement de la pré-éclampsie. Le sulfate de magnésium a des effets secondaires importants proportionnels à la dose: faiblesse musculaire, dépression des réflexes tendineux, et dépression respiratoire et cardiaque. Utilisé comme tocolytique, on a rapporté plusieurs cas d'oedème pulmonaire dont la cause présumée serait la surcharge vasculaire.² Son efficacité pour la tocolyse a été récemment contestée et plusieurs centres ne l'utilisent plus dans ce but.¹

Les inhibiteurs calciques

Etant donné que la contractilité du myomètre dépend intrinsèquement de la disponibilité du calcium intracellulaire libre, les inhibiteurs calciques devraient être des tocolytiques efficaces.³ La nifédipine, par exemple prévient l'ouverture des canaux calciques, le découplage excitation-contraction et induit ainsi la relaxation utérine. Ils bloquent aussi la libération du calcium situé dans le reticulum sarcoplasmique. Une étude prospective récente randomisée a comparé la nifédipine avec la ritodrine chez 71 femmes présentant des contractions utérines et des changements au niveau du col.⁴ Le délai pour l'accouchement a été le même dans les deux groupes. La différence principale portait sur l'incidence des effets secondaires qui est de 27% pour la nifédipine et de 77% pour la ritodrine. Dans le groupe nifédipine, les effets secondaires se sont présentés sous la forme de rougeurs au visage, d'une baisse de la pression artérielle et d'une augmentation de la fréquence cardiaque. On retrouve les mêmes répercussions sur le nouveau-né.

Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines

Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines agissent en compétition avec la cyclo-oxygénase et bloquent ainsi la synthèse des prostaglandines. L'indométhacine est le médicament le plus souvent employé et plusieurs études cliniques ont confirmé son efficacité pour une thérapie à court terme (48-72 h).⁵ Comme l'indométhacine peut provoquer la fermeture prématurée du canal artériel, on ne l'utilise qu'avant la 32^e semaine de la gestation.⁶ L'entérocolite nécrosante du nouveau-né vient quelquefois

TABLEAU I Indications des médicaments nouveaux utilisés en obstétrique

Ritodrine, terbutaline	Tocolyse: - Travail prématuré - Hypertonie utérine
Sulfate de magnésium	Tocolyse: - Travail prématuré Pré-éclampsie: - Contrôle de l'hypertension - Prophylaxie anticonvulsive
Nifédipine, nimodipine	Tocolyse: - Travail prématuré Pré-éclampsie: - Contrôle de la pression art
Indométhacine	Tocolyse: - Travail prématuré
Atobisan	Tocolyse: - Travail prématuré
Nitroglycérine	Tocolyse: - À court terme, ? à long terme Pré-éclampsie: - Contrôle de la pression art
Prostaglandine F _{2α}	↑Tonus utérin: - Hypotonie utérine
Carbétocine	↑Tonus utérin: - Postpartum

TABLEAU II Effets secondaires des nouveaux produits utilisés en obstétrique

Ritodrine, terbutaline	Effets cardiovasculaires: - Hypotension, ↓ débit cardiaque - Tachycardie, oedème pulmonaire - Arythmies Effets métaboliques: - Hypokaliémie, hyperglycémie
Sulfate de magnésium	Effets cardiovasculaires: - Oedème pulmonaire - Hypotension Effets neuromusculaires: - Faiblesse - Dépression respiratoire - Dépression cardiaque Sédation
Nifédipine	Hypotension, rougeur de la face
Indométhacine	↓ Fonction plaquettaire
Atobisan	Inconnus
Nitroglycérine	Hypotension si hypovolémie Céphalée
Prostaglandine F _{2α}	Bronchoconstriction Hyperpyrexie Hypertension, ↑ débit cardiaque
Carbétocine	Tachycardie légère Hypotension transitoire

TABLEAU III Conséquence pour l'anesthésie

Ritodrine, terbutaline	Retarder l'anesthésie 30 min après l'arrêt de la thérapie Attention à l'éphédrine pour ↑ de la P.A. Monitorer la volémie Eviter l'hyperventilation Eviter l'halothane
Sulfate de magnésium	Utiliser la dose usuelle de succinylcholine pour l'intubation Ne pas précurariser Adapter au besoin les doses de non dépolarisants Utiliser un moniteur de curarisation Monitorer la volémie Prudence avec la sédation ↓ réponse à l'oxytocine ? hypotension avec la régionale
Indométhacine	Vérifier le saignement avant de débiter une régionale
Nifédipine	Dépression cardiovasculaire - Pendant le traitement - Pendant l'anesthésie aux agents volatils ? ↓ réponse à l'oxytocine
Atobisan	Pas de conséquences rapportées
Nitroglycérine	Hypotension par carence liquidienne
Prostaglandine F _{2α}	Bronchospasme Hypertension Hypertension pulmonaire
Carbétocine	Tachycardie légère, ↓ pression artérielle

compliquer son administration.⁷ Tant sous l'aspect des effets secondaires que de la sécurité, l'indométhacine semble aussi efficace que la ritodrine pour retarder l'accouchement pour 48 h au cours d'une grossesse de 24 à 32 semaines. Chez la mère, l'indométhacine a moins d'effets secondaires que la nifédipine et la ritodrine.

Les antagonistes de l'oxytocine

Le rôle de l'oxytocine endogène sur le travail prématuré est discutable.⁸ Des essais cliniques sont en cours avec l'atosiban, un inhibiteur de l'oxytocine. On croit que l'atosiban entre en compétition avec l'oxytocine et ses récepteurs sur la jonction myométrale, et inhibe ainsi le deuxième messager responsable de l'augmentation intracellulaire du calcium et la contraction subséquente. Une étude a montré que l'atosiban diminuait la fréquence des contractions de 70,8% et arrêtaient complètement les contractions chez 61 des 62 parturients.⁹ Les effets secondaires ont été négligeables. Comme avec les autres médicaments, il faudra effectuer d'autres essais contrôlés

et randomisés avant de tirer des conclusions précises sur l'activité tocolytique de l'atosiban.

Autres produits

La nitroglycérine a été utilisée à court terme dans le but de relaxer l'utérus en vue de l'accouchement d'un bébé prématuré ou d'un deuxième jumeau, de traiter l'inversion utérine et faciliter l'extraction du placenta lors d'une rétention placentaire. La nitroglycérine agirait comme donneur de monoxyde d'azote (NO). On sait que le NO est un puissant relaxant endogène du muscle lisse. Chez l'animal, la diminution de la synthèse utérine de NO est associée au déclenchement du travail.¹² Une étude récente a examiné l'application des timbres percutanés de nitroglycérine sur l'abdomen pour inhiber le travail prématuré.¹¹ Les timbres étaient remplacés après 24 h et ce traitement maintenu jusqu'à l'arrêt total des contractions, ordinairement entre 24 et 48 h. La prolongation moyenne de la grossesse a été de 34 jours, avec une médiane de 28 jours. Parmi les effets secondaires, on a noté un épisode d'hypotension qui a bien répondu au changement de position et à l'ablation du timbre, et de la céphalée survenue chez 33% des parturientes. De nouvelles études sont en cours.

Lex oxytociques

La plupart des anesthésistes ont déjà administré de l'oxytocine et de l'ergonovine pour augmenter la contractilité utérine au postpartum. La prostaglandine $F_{2\alpha}$ est un oxytocique puissant utilisé pour traiter l'hémorragie du postpartum secondaire à l'hypotonie ou à l'atonie utérines.¹² Parce que la prostaglandine $F_{2\alpha}$ est rapidement métabolisée au poumon, on l'administre dans le myomètre. Comme son analogue méthylé (Prostin 15M, Hémbate®) est protégé du métabolisme de premier passage, son analogue méthylé peut être administré par la voie intramusculaire. Cet analogue méthylé n'est pas disponible au Canada si ce n'est avec une permission spéciale.

La prostaglandine $F_{2\alpha}$ a des effets respiratoires et cardiovasculaires considérables.¹³ Comme elle augmente la résistance des voies aériennes, la prostaglandine 2α est relativement contre-indiquée dans l'asthme.¹⁴ Parmi les autres complications du traitement aux prostaglandines, il faut mentionner l'hyperpyrexie, l'hypertension, l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire et l'augmentation du débit cardiaque.¹⁵⁻¹⁷ Tous ces effets secondaires disparaissent à l'arrêt du traitement.

Il faut porter attention à la dose et au mode d'administration. Un collapsus vasculaire a été rapporté après l'administration accidentelle d'une surdose¹⁸ ainsi qu'un cas de coagulation intravasculaire disséminée avec l'administration de la mauvaise prostaglandine.¹⁹ La saturation en oxygène devrait aussi être monitorée pour déce-

ler les augmentations du shunt intrapulmonaire qui sont toujours à craindre.²⁰

La carbétocine est un nouvel oxytocique synthétique à longue durée d'action dont la demi-vie dure 40 min.²¹ Des études cliniques ont montré qu'elle était plus efficace qu'une perfusion continue d'oxytocine pour prévenir l'atonie utérine du postpartum.²² Ces effets secondaires semblent identiques à ceux de l'oxytocine, dont une tachycardie légère et une hypotension transitoire.

Les médicaments utilisés pour le traitement de la pré-éclampsie

Le sulfate de magnésium

On utilise encore le sulfate de magnésium pour contrôler l'hypertension et les crises convulsives chez les pré-éclampsiques. Il n'est pas certain que le sulfate de magnésium soit un anticonvulsivant véritable. Chez les animaux, on a montré que son efficacité dépendait du type de convulsion.^{23,24} Chez l'humain, des études montrent que le $MgSO_4$ provoque une vasodilatation cérébrale et peut même abolir le vasospasme cérébral, mécanismes qui ont été proposés comme facteurs déclenchant les crises convulsives pré-éclampsiques.²⁵

Du point de vue de l'anesthésiste, la sulfate de magnésium présente d'autres caractéristiques désirables pour les pré-éclampsiques. Des études récentes ont montré qu'un niveau thérapeutique adéquat inhibait la libération de catécholamine associée à l'intubation trachéale²⁵ et prévenait ainsi l'hypertension.²⁷

Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques sont des antihypertenseurs efficaces et ils ont été utilisés dans ce but chez les pré-éclampsiques. Chez l'humain, la nifédipine produit une diminution rapide des pression systolique et diastolique. La fréquence du cœur foetal se maintient et l'hypotension maternelle survient rarement.³ Des études préliminaires ont même montré que chez certaines patientes, la nifédipine prévenait la thrombocytopénie pré-éclampsique.²⁸ Comme l'hypertension est considérée uniquement comme un symptôme de la maladie sous-jacente, plusieurs pensent que l'utilisation seule d'un hypotenseur est inappropriée.³ Néanmoins, elle constitue un médicament d'appoint fort utile.

Deux observations rapportent l'utilisation de la nimodipine pour le traitement de l'éclampsie. Dans un cas, l'arrêt des crises convulsives a été saisissant²⁹ et dans l'autre, une diminution de l'index de pulsabilité de l'artère rétinienne avec une amélioration rapide du niveau de conscience a été constatée après son administration.³⁰

Lorsqu'on administre ces agents en association avec du sulfate de magnésium la prudence est de mise parce

cette combinaison a tendance à exagérer la cardiotoxicité et les effets secondaires neuromusculaires.^{31,32}

Répercussions sur l'anesthésie

En anesthésie, tous les produits utilisés pour la tocolyse ont des répercussions. Idéalement, on devrait attendre au moins 30 min pour induire l'anesthésie après l'arrêt du traitement à la ritodrine.³³ Ceci aura pour effet de diminuer le risque de complications peranesthésiques, surtout les arythmies. Bien que l'éphédrine demeure le vasopresseur de choix, il faut l'administrer avec circonspection: on a déjà rapporté un épisode de tachyarythmie ventriculaire chez une parturiente sous ritodrine qui avait reçu de l'éphédrine.³⁴ L'équilibre volumique doit être respecté à cause du risque d'œdème pulmonaire. L'hypokaliémie constitue un effet secondaire connu du traitement aux β -sympathicomimétiques par transfert intracellulaire de potassium. Généralement aucun traitement n'est requis, mais il faut éviter l'hyperventilation. L'halothane devrait être aussi évité car il sensibilise le myocarde aux arythmies.

L'administration du sulfate de magnésium comporte des risques. La plupart des anesthésistes savent qu'il augmente la sensibilité aux effets des myorelaxants non dépolarisants, y compris des nouveaux agents comme le vécuronium.³⁵ Son effet sur les dépolarisants comme la succinylcholine est variable; la dose habituelle devrait être administrée pour l'intubation. Le monitoring de la jonction neuromusculaire avec un stimulateur nerveux périphérique est essentiel et les doses devraient être diminuées et titrées selon les besoins. Avec le sulfate de magnésium, il est prudent d'éviter la précurarisation qui devient imprévisible.

Le $MgSO_4$ peut provoquer de l'œdème aigu du poumon; il faut donc monitorer la volémie soigneusement. En outre, l'action du $MgSO_4$ sur le muscle lisse favorise l'hypotonie utérine et l'hémorragie. Des études sur l'animal suggèrent que la réponse vasculaire normale provoquée par l'hémorragie est réduite chez l'animal qui a reçu du $MgSO_4$.³⁶ L'éphédrine demeure le vasopresseur de choix pour le traitement de l'hypotension chez les patientes qui reçoivent du sulfate de magnésium.³⁷

La modification de la réponse à l'intubation constitue un bénéfice de la thérapie au sulfate de magnésium. Non seulement est-il aussi efficace que la lidocaïne et l'alfentanil pour contrôler la réaction hypertensive, mais il diminue aussi la libération de catécholamine au moment de la manoeuvre.^{26,27}

L'indométhacine, par son activité sur la cyclo-oxygénase, peut altérer la fonction plaquettaire. Ces effets sont toutefois de courte durée et réversibles. En théorie, l'indométhacine augmente le risque de saignement dans l'espace épidural pendant l'analgesie et l'anesthésie régionales.

La plupart des anesthésistes savent comment se comporter vis-à-vis les inhibiteurs calciques. Une communication récente fait état du risque d'aggravation de la faiblesse musculaire chez les patientes qui reçoivent du sulfate de magnésium associé à la nifédipine.³² Une étude chez des animaux non gravides suggère aussi que ces agents peuvent augmenter les effets dépresseurs cardiovasculaires des anesthésiques volatils.³⁴

Les anesthésistes connaissent bien la nitroglycérine. Cependant, son utilisation pour la tocolyse de courte durée pendant la césarienne ou pour extraire un placenta adhérent leur est moins familière. À ce sujet, l'information est anecdotique et une dose de l'ordre de 50 μg à 100 μg est ordinairement administrée.³⁹ Comme de l'hypotension peut survenir, on doit s'assurer de la stabilité hémodynamique de la patiente avant de l'administrer.

Rien n'a été écrit sur les effets de l'atobisan chez les patientes anesthésiées. Comme il semble qu'il s'agisse là d'un pur inhibiteur oxytocique, on peut s'attendre de l'atobisan à des effets négligeables chez ces patientes.

Comme on l'a déjà noté, les prostaglandines ont des effets respiratoires et cardiovasculaires considérables. Le monitoring (ECG, pression artérielle et saturométrie) est donc essentiel pendant l'administration de ces produits. Comme la $PGF_{2\alpha}$ est ordinairement administrée pour traiter l'hypotonie utérine et l'hémorragie, il faut prévoir un remplacement sanguin et liquidien adéquat. Un protocole portant sur les doses et le mode d'emploi devrait être affiché en salle d'opération.

Grâce à sa durée d'action prolongée, la carbocétine pourrait devenir, après la césarienne, l'oxytocique de choix. À date, des études mentionnent son utilisation en injection unique. Comme sa structure est identique à celle de l'oxytocine, on peut s'attendre à des répercussions cardiovasculaires telles l'hypotension et la tachycardie. Il est sage de prendre quelques minutes pour l'administrer.

Les anesthésiques

Les anesthésiques locaux

Après la diffusion de mises en garde relatives à la cardiotoxicité de la bupivacaïne en obstétrique, on a recherché un agent qui offre une plus grande sécurité. Un nouvel anesthésique local du type amide, la ropivacaïne aurait une toxicité systémique inférieure à celle de la bupivacaïne,⁴⁰ une séparation plus marquée entre effets sensoriels et effets moteurs. Des études chez l'humain suggèrent que le block moteur n'est pas aussi prolongé que celui de la bupivacaïne, ce qui ferait de la ropivacaïne l'agent idéal pour usage obstétrical.⁴¹ Cet anesthésique local subit présentement des essais cliniques appliqués au travail⁴² et à la césarienne et on peut espérer qu'il sera bientôt disponible pour usage clinique.

Les agents d'induction

Le propofol est un agent d'induction largement utilisé en chirurgie et on a aussi étudié son utilisation pour la césarienne.^{43,44} Ces études ne révèlent pas de bénéfices pour l'obstétrique à l'exception des cas où le thiopentone est spécifiquement contre-indiqué (par ex., la porphyrie et l'allergie).

Les myorelaxants

Le mivacurium et le rocuronium sont des non dépolarisants. Bien que l'activité du mivacurium soit de courte durée, son début d'action n'est pas suffisamment rapide pour remplacer la succinylcholine pour l'induction à séquence rapide que nécessite par la césarienne. Ils sont toutefois adéquats pour la relaxation peropératoire une fois l'intubation réalisée.

Les anesthésiques volatils

Les desfluranes et le sévoflurane ont des coefficients sang/gas inférieurs à l'isoflurane et procurent un réveil plus rapide que les autres agents volatils. Des études préliminaires soulignent leur sécurité lorsqu'ils sont utilisés pour le maintien de l'anesthésie pendant la césarienne.^{45,46}

AUTRES AGENTS

Comme les obstétriciens, les anesthésistes découvrent de nouvelles vocations à plusieurs produits utilisés depuis plusieurs années. C'est le cas de la mépéridine. Bien connue pour ses propriétés analgésiques, on a beaucoup moins parlé de son activité anesthésique locale. A la suite de rapports concernant son usage intrathécal pour la chirurgie des membres inférieurs et du périnée, la mépéridine intrathécale a été administrée pour l'anesthésie de la césarienne.⁴⁷ Cet emploi est particulièrement utile dans les cas d'allergie aux anesthésiques locaux.⁴⁸ Bien que la réponse individuelle soit variable, la dose de $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ a été jugée efficace pour l'anesthésie. Son action dure environ 60 min. Les effets secondaires sont l'hypotension, la nausée, les vomissements et le prurit. En outre, la mépéridine est efficace pour procurer l'analgésie dans le dernier stage du travail (dilatation $> 7 \text{ cm}$).

On a suggéré la clonidine comme supplément d'appoint à plusieurs agents pour l'analgésie épidurale. A la dose de $120 \mu\text{g}$ en association à la bupivacaïne, la clonidine augmente l'analgésie mais aussi la sédation.⁴⁹ A des doses inférieures comme $30 \mu\text{g}$, la clonidine n'améliore pas l'analgésie produite par un mélange de bupivacaïne, de sufentanil et d'épinéphrine.⁵⁰ Ces études préliminaires ne permettent pas de préciser le rôle de la clonidine en obstétrique.

Résumé

A mesure que des nouveaux produits lui parviennent,

l'anesthésiste doit se familiariser avec leur usage clinique, leurs effets secondaires et leurs interactions possibles avec les agents anesthésiques. Ceci lui permettra d'administrer l'anesthésie avec un maximum de sécurité à la parturiente qui reçoit ces médicaments.

Références

(Voir page R7)