

Prophylaxe und Therapie der Hypotension bei der Sectio caesarea

H. BÜRKLE

In Deutschland und in vielen anderen sogenannten Erstweltländern beobachtet man eine deutliche Zunahme der Kaiserschnittentbindungsrate (KS) bei schwangeren Patientinnen. So lag 2007 in Deutschland die Rate an einer Sectio caesarea > 30 % (Quelle DAK), d.h. von 664.000 Schwangeren hatten 195.000 Patientinnen eine Sectio caesarea erfahren. Gründe für eine steigende Anzahl von KS-Entbindung sind hauptsächlich in dem zunehmend höheren Alter der Mütter, Zunahme der Risikoschwangerschaften, maternalem Wunsch und Mehrlingsschwangerschaften zu finden, eine ebenfalls veränderte Bewertung von KS-Entbindungen im Rahmen des DRG-Systems ist nicht auszuschließen. Die häufigste Anästhesietechnik für eine KS-Entbindung ist mittlerweile die Spinalanästhesie, welche in mehr als der Hälfte aller Sectiones eingesetzt wird. Als rückenmarksnahe (RM) Verfahren kommen die Epiduralanästhesie, mit oder ohne Katheter, sowie die Spinalanästhesie bei KS-Entbindungen zum Einsatz. Die Spinalanästhesie bietet die für diesen Eingriff notwendigen Konditionen eines schnellen und sicheren Wirkeintritts der Anästhesie vorteilhaft an [1].

Sectio caesarea (ohne vag. Entb.)	2.694	100,0
Notfall	330	12,3
Anästhesietechnik:		
Allgemeinanästhesie	511	19,0
- Inhal. Anästh. m. i.v./i.m. Einl.	196	7,3
- TIVA	191	7,1
- balancierte Anästhesie	123	4,6
Kombinationsanästhesie	88	3,3
Regionalanästhesie	2.072	76,9
- Spinalanästhesie	1.514	56,2
- Epiduralanästhesie	54	2,0
- Epidural- und RA mit Katheter	275	10,2
- Spinal- und Epidural- und RA mit Katheter	64	2,4
- Sonstige Regional-/Infiltrations-Leitungsanästhesien	25	0,9
Keine Angaben zu Allgemein- oder Regionalanästhesie	23	0,9

Tab. 1: Tracer Operationen Quelle BÄQ 2009.

Die über die Spinalanästhesie induzierte Sympathikolyse mit nachfolgender Vasodilatation und venösem Pooling verursacht jedoch sehr häufig eine hierbei gefürchtete arterielle Hypotension der Mutter. Dabei wird die Reduktion des systolischen arteriellen Drucks den uteroplazentaren Blutfluss und die foetale Zirkulation negativ beeinträchtigen. Die Folge des erniedrigten Gefäßwiderstands und des reduzierten Herzzeitvolumens kann eine foetale Azidose oder Asphyxie sein [1,2]. Im Gegensatz hierzu werden bei der Epiduralanästhesie mit titrierter Lokalanästhetika-Applikation weniger maternale arterielle Hypotensionen gesehen [3].

Maternale arterielle Hypotension entsteht durch eine medikamentöse temporäre Sympathektomie mit reduzierten Vorlast- und Nachlastkonditionen.

Die arterielle Hypotension während einer Kaiserschnittbindung unter Spinalanästhesie ist seit mehr als 5 Jahrzehnten Gegenstand von zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen und Betrachtungen gewesen. Die Suche nach der besten Technik und den optimierten Kautelen zur Vermeidung von maternaler arterieller Hypotension soll in dieser Übersicht näher betrachtet werden. Dabei wird die maternale arterielle Hypotension ebenfalls kritisch bezüglich ihrer Definitionen und ihrer Auswirkung hinterfragt werden.

Inzidenz

Die Inzidenz von maternalen arteriellen Hypotensionen zeigt eine sehr hohe Variationsbreite und reicht, je nach Definition, in der Literatur von 1,9 % bis 71 % [4,6].

Definition

Die Definition der Hypotension ist in Abhängigkeit von Untersuchungen stark variierend: Dahlgren et al. postulierten die Hypotension als arterieller systolischer Blutdruckwert unter 80 mmHg, während andere Untersucher eine Abfall unter 90 % der Ausgangswerte als Hypotension definieren [5,6]. In einer systematischen Literaturrecherche haben Klöhr et al. Arbeiten der letzten 10 Jahre (1999- 2009) evaluiert, um eine exaktere Definition der arteriellen Hypotension zu erzielen [4]. In 63 Studien kamen 7120 Patientinnen zur Beobachtung. Alle Studien hatten eine sehr hohe Variabilität bezüglich der verwendeten Messsysteme, der benutzten Messintervalle und der Definitionen von arterieller Hypotension. In der Folge wendeten Klöhr et al. [4] die verschiedenen ermittelten Definitionen auf eine Kohorte von 107 prospektiv inkludierten Schwangeren zur Sectio caesarea an. In der Untersuchung konnten Klöhr et al. [4] zeigen, daß je nach der verwendeten Definition eine sehr große Schwankung in der Inzidenz der arteriellen Hypotonie bei ihren Patientinnen gefunden werden konnte (Faktor 10: systol. RR < 80 mmHG: 7,4 %; 80 % Reduktion des Ausgangswertes 52,6 %).

In einer britischen Untersuchung betrachteten 44 % der Kollegen einen systolischen Blutdruck unter 100 mmHg als Grenzwert, um eine antihypotensive Therapie zu initiieren.

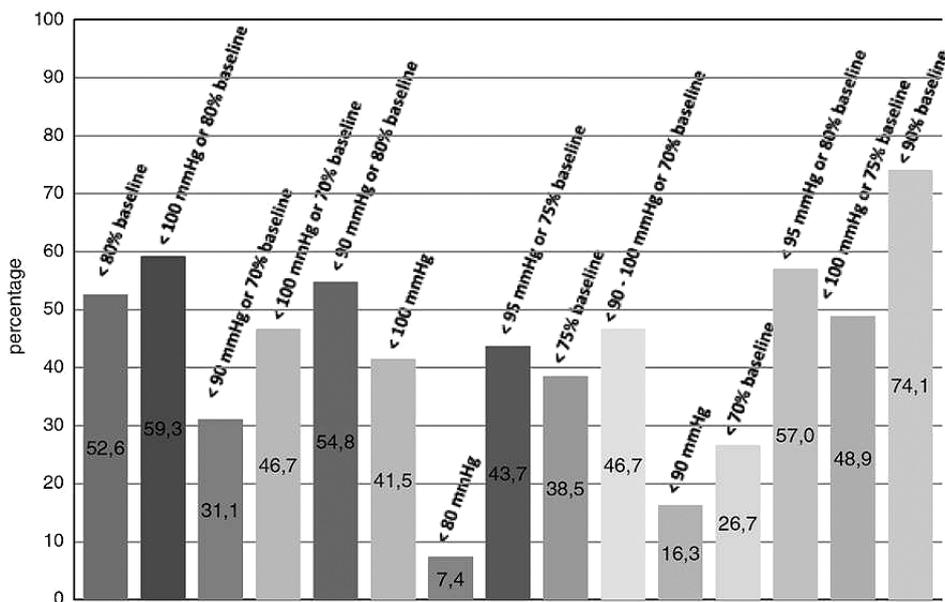


Abb. 1: Inzidenz der maternalen arteriellen Hypotension in Abhängigkeit der Definition der Blutdruckgrenzen; Abbildung aus Klöhr et al. [4].

Pathophysiologie

Die uteroplazentare Einheit verfügt über keine eigentliche Autoregulation der Durchblutung. Die Veränderungen des Gefäßtonus werden hauptsächlich über Prostazyklin - Freisetzung und über Stickstoffmonoxid sowie durch hormonelle Faktoren beeinflusst [7]. Obwohl in experimentellen Studien häufig eine Verschlechterung der uteroplazentaren Perfusion durch den Einsatz von Vasopressoren gezeigt werden konnte, nimmt man in der Klinik weiterhin an, dass die Aufrechterhaltung des mütterlichen arteriellen Blutdrucks mittels Vasopressoren zu weniger foetalen Beeinträchtigungen führen wird.

Mechanismen

Eine arterielle Hypotension unter der Spinalanästhesie ist bei Schwangeren häufiger und in ihrem Ausmaß schwerer als bei Nicht-Schwangeren zu beobachten. Als disponierende Faktoren werden eine erhöhte Sensitivität gegenüber Lokalanästhetika, aortokavale Kompression sowie eine höhere Ausbreitung der sympathischen Blockade genannt. Letzteres ist mit einer reduzierten Freisetzung von vasoaktiven Stoffen aus dem Endothelium sowie einer Erhöhung von endogenen Vasodilatoren verbunden. Diese Assoziation gilt über die Beobachtung, dass bei Präeklampsie keine erhöhten Raten von arteriellen Hypotensionen festzustellen ist, mitbegründet. Hier kommt es auf dem Boden eines persistierenden erhöhten arteriellen Vasotonus über plazentare Mediatoren zu einer relativen Resistenz gegenüber den Effekten der Spinalanästhesie auf den Sympathikotonus.

Risikofaktoren

Multivarianzanalysen konnten zeigen, dass ein höheres Alter der Schwangeren, eine vorbestehende arterielle Hypertension, eine Adipositas (BMI > 29-35 kg/m²) und eine hohe Blockade (> T4-T6) als unabhängige Risikofaktoren für eine arterielle Hypotension gelten. Ebenso gilt die Barizität des Lokalanästhetikums als ein weiterer Risikofaktor. So werden bei Anwendung hyperbarer Lösungen weniger hohe Ausbreitungen und nachfolgend eine Reduktion der blockierten präganglionären sympathischen Fasern gefunden [8].

Parameter	Odds ratio	Untere Grenze	Obere Grenze	p-Wert
Maternale Hypertension vorbestehend	2.034	1.049	3.945	0,036
Anästhesietechnik ^a	1.483	1.056	2.083	0,023
Maternales Alter ^b	1.034	1.008	1.061	0,011
Geburtsgewicht ^c	1.036	1.006	1.066	0,017

^a Spinal- vs. Epiduralanästhesie, ^b für jedes weitere Jahr, ^c für jede zusätzliche 100 Gramm

Tab. 2: Parameter mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen > % Abfall in mittleren arteriellen Blutdruck zu finden (Tabelle aus Maayan-Metzger et al. (9)).

Monitoring

Die intermittierende, initial 1-minütliche, nachfolgend 3-minütliche Messung des nichtinvasiven arteriellen Blutdrucks gilt neben der Pulsoxymetrie und dem EKG als Standardmonitoring für die Überwachung von Schwangeren während Sectio caesarea unter Regionalanästhesie. Über Messungen durch semi-invasive Herzzeitvolumenbestimmungen (HZV) (Liddco+) konnten Langesæter et al. zeigen, dass sich unter laufender Vasokonstriktorapplikation (Phenylephrin) und einer CSE das HZV erhöhte während der Blutdruck und der Gefäßwiderstand sich initial erniedrigte [10].

Prävention und Therapie der Hypotonie

Während einer Schwangerschaft wird eine Zunahme des venösen Blutvolumens in den unteren Extremitäten beobachtet. So können über entsprechende Kompressionsbehandlungen durch z. B. sog. „anti-shock-trousers“ eine Rückführung des venösen Blutvolumens und damit eine Steigerung der Vor- und Nachlast mit konsekutiver Reduktion der Hypotonieinzidenz erzielt werden [11]. Die Wirksamkeit der Lagerung bei der Punktion ist in der Bewertung uneinheitlich [12-14]. So zeigen sowohl Arbeiten bei Punktion in Seitenlagerung eine Reduktion der Hypotonien als auch bei Punktionen im Sitzen. Das aortokavale Kompressionssyndrom wird jedoch durch die Seitenlagerung eher positiv beeinflusst.

Volumentherapie

Um eine optimierte Vorlast zu erzielen werden im Rahmen von Spinalanästhesien oder Periduralanästhesien vor der Punktion 500- 1000 ml Volumen intravenös zugeführt. Hiermit soll die durch das venöse Pooling verursachte relative Volumenmangelsituation der Schwangeren kompensiert werden. Diese Hypothese konnte in einer Untersuchung bestätigt werden. So wurde eine Reduktion der Häufigkeit von arterieller Hypotonie bei Einsatz von Flüssigkeit beobachtet (relatives Risiko (RR) 0.78, 95 % confidence interval (CI) 0.60 to 1.00) [27].

Die Kontroverse um die hierfür am besten geeignete Volumenersatzlösung zeigt, dass Kolloide einen besseren Effekt als Kristalloide erzielen lassen (RR 0.68, 95 % CI 0.52 to 0.89; 11 Studien, 698 Patientinnen). Dabei erhöhen Kolloide das zirkulierende Blutvolumen und steigern nachfolgend das Herzminutenvolumen. Gleichzeitig wird eine Optimierung der Durchblutung in der uteroplazentaren Einheit gesehen [15].

In der Frage des Applikationszeitpunktes scheint die gleichzeitige Applikation von Kristalloiden während des Anlegens der rückenmarksnahen Regionalanästhesie einer Flüssigkeitstherapie vor Anlage der Anästhesie überlegen zu sein [16].

Medikamentöse Therapie

In der Therapie der maternalen arteriellen Hypotonie werden die verschiedenen Vasopressoren aufgrund ihrer Pharmakologie und besonderer Berücksichtigung der uteroplazentaren Durchblutung eingesetzt [7]. Dabei stehen die früher gemachten Überlegungen zur reinen Stimulation des HZV ohne Gefäßwiderstandserhöhung den damit verbundenen häufigen Nebenwirkungen wie Tachykardie gegenüber. Klinische Untersuchungen und Daten liegen hauptsächlich zu Ephedrin und Phenylephrin vor, während für Cafedrin-Theodrenalin (Akrinor®) nur tierexperimentelle Daten und eine retrospektive Analyse existieren [17,19]. Cafedrin-Theodrenalin (Akrinor) stimuliert β -Rezeptoren und wirkt über zyklisches Adenosinmonophosphat positiv inotrop. Ephedrin in Bolusgaben von 5- 10 mg wurde routinemäßig in der Geburtshilfe eingesetzt, da in Tierversuchen eine vergleichsweise bessere Aufrechterhaltung der uteroplazentaren Perfusion erzielt werden konnte. Nebenwirkungen sind jedoch häufig mütterliche Tachykardien, überschießende Hypertonien und eine erhöhte Rate an kindlichen Azidosen [1,20]. Diese Azidosen sind jedoch nicht aufgrund des schnelleren und besseren Übertritts von Ephedrin im Vergleich zu Phenylephrin in den fötalen Kreislauf festzustellen, sondern scheinen vielmehr eine direkte metabolische β -mimetische Wirkung an der Leber des Foeten zu induzieren. Im Gegensatz hierzu verursacht das reine alpha-Sympathikomimetikum Phenylephrin in den üblicherweise gegebenen Dosierungen von 50-100 μ g eher Bradykardien über die induzierte Vasokonstriktion [18] und hypertensive Situationen [22]. Hierdurch kann es ebenfalls in hohen Dosierungen zu einer Reduktion des uteroplazentaren Blutflusses

kommen. Prinzipiell scheinen Bolusapplikationen kontinuierlichen Infusionen von Phenylephrin überlegen. Die gleichzeitige Aufrechterhaltung der Herzfrequenz scheint Hinweise auf die Aufrechterhaltung des HZV unter der Applikation von Phenylephrin zu geben [23-25]. Metaanalysen zeigen jedoch, dass der kindliche pH-Wert mit Phenylephrin besser als mit Ephedrin aufrechterhalten werden kann [7,26]. Ebenfalls scheint es keine Azidose wie bei Ephedrin beobachtet zu induzieren. Phenylephrin kann wie Ephedrin nur über internationale Apotheken bezogen werden und muss vor der Anwendung 1:100 verdünnt werden [7].

Spinalanästhesietechniken: Niedrigdosis-Spinalanästhesie

Um eine arterielle Hypotension in Folge der Spinalanästhesie zu reduzieren, fokussierten in den letzten Jahren mehrere Untersuchungen auf die synergistische Wirkung von spinal applizierten Opioiden und Lokalanästhetika [1,7,21]. Dabei kann über die gleichzeitige Applikation von spinalen Opioiden die minimal effektive Dosierung des benötigten Lokalanästhetikums deutlich reduziert werden, ohne einen Verlust der Analgesie zu beobachten. Diese synergistische Wirkung von Opioiden und Lokalanästhetikum führt in der Regel zu einer schnelleren Anschlagszeit bei ebenfalls kürzerer Wirkdauer der Spinalanästhesie. Für Bupivacain gelten in Verbindung mit Fentanyl (25-50 ug) oder Sufentanil (5 ug) Lokalanästhetikum-Dosierungen <10 mg als Niedrig-Dosis Spinalanästhesie, Dosierungen < 8 mg von Bupivacain werden als Ultraniedrig-Dosis Spinalanästhesien angesehen. In der Regel wurden diese Untersuchungen im Rahmen von sog. CSE Techniken, d.h. kombinierten Spinal-Epidural-Techniken getestet und durchgeführt [7]. Dabei wird bei gleichzeitiger Spinalanästhesie eine Epiduralkatheteranlage implementiert, um nachfolgend bei Prolongation der KS-Entbindung oder zur postoperativen Schmerztherapie weiterhin die Vorteile der RM Technik zu besitzen.

Eigene Untersuchungen an 190 Patientinnen bestätigen die These, dass über eine eine sog. Lowdose-Spinalanästhesie (LD: Bupivacain 0,5 % hyperbar + 5 ug Sufentanil vs. HD: Bupivacain 0,5 % hyperbar) es zu deutlich weniger Hypotensionen kommt (s. Tabelle und Abbildung), ohne dass dabei eine Verschlechterung des neonatalen Outcome (initiale BGA, Apgar-Werte) zu beobachten waren.

	HD Group	LD Group
N	90	100
Age (y)	30.4 ± 5.0	31.6 ± 5.5
Height (cm)	165.2 ± 6.3	165.8 ± 7.3
Weight (kg)	81.7 ± 14.2	79.7 ± 15.0
ASA status	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.6
Bupivacaine (mg)	14.6 ± 2.6	7.6 ± 0.5*
Patients with vasopressors (%)	34 (38 %)	21* (21 %)
Max. sensory spread	T4	T2
Fluid replacement (mL)	1520 ± 407	1651 ± 493
- Colloids	448 ± 282	713 ± 253*
- Crystalloids	1073 ± 360	935 ± 422*

ASA, American Society of Anaesthesiologists; HD, high-dose; LD, low-dose

* P < 0.05, HD vs. LD

Tab. 3: Eigene Untersuchungsergebnisse bei Patientinnen mit einer Hochdosis-Spinalanästhesie (HD) versus einer Niedrig-Dosis Spinalanästhesie (LD) zur Sectio caesarea.

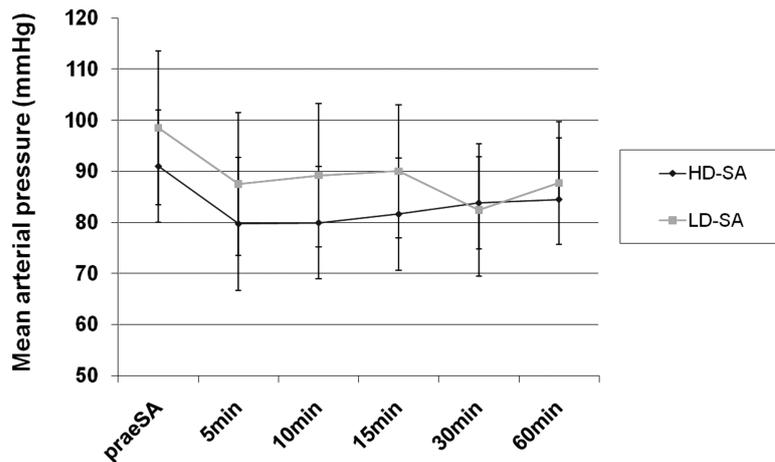


Abb. 2: Mittlere arterielle Druckveränderungen in einer eigenen Untersuchung bei Patientinnen mit einer Hochdosis-Spinalanästhesie (HD) versus einer Niedrig-Dosis Spinalanästhesie (LD) zur Sectio caesarea.

Arterielle Hypotension und neonatales outcome

In einer jüngst publizierten retrospektiven Untersuchung an mehr als 900 Schwangeren wurde trotz einer sehr hohen dokumentierten Inzidenz von arteriellen Hypotensionen keine weiterführende negative Beeinflussung des neonatalen Outcome beobachtet [9]. Diese Untersuchung wird zur Zeit in der Geburtshilfe sehr stark diskutiert, da hiermit die bislang befürchtete potentielle Negativbeeinflussung des Neugeborenen über einen arteriellen Blutdruckabfall der Mutter an Gewicht abnimmt. Weiterführende Outcome-Studien werden zur Beantwortung des Einfluss einer maternalen Hypotension auf das Neugeborene bei Spinalanästhesien zur Sectio caesarea durchgeführt werden müssen.

Sectio caesarea - Maternale Hypotension

Kernaussagen

- Epiduralanästhesie scheint eine maternale Hypotension unter RM-nahen Anästhesietechniken weniger hervorzurufen als eine Spinalanästhesie in konventioneller Dosierung
- Spinalanästhesien sind jedoch vorteilhaft bezüglich Wirkeintritt und Wirkdauer
- Spinalanästhesien unter sog. Niedrig-Dosis Lokalanästhetikum (7,5 – 8 mg Bupivacain) plus Opioid (Sufentanil 5ug oder Fentanyl 50 ug) reduzieren die Inzidenz maternaler Hypotonie
- Gleichzeitige Volumenapplikation mittels Kolloiden ist der Applikation von Kristalloiden überlegen
- Das über die Internationale Apotheke erhältliche Phenylephrin ist Ephedrin überlegen
- Für Cafedrin-Theodrenalin (Akrinor) gibt es wenige Daten, es ist als einzige Substanz in Deutschland zugelassen.

Zusammenfassung

RM-nahe Anästhesietechniken werden häufiger als Allgemeinanästhesien bei der Kaiserschnittentbindung eingesetzt. Dabei wird für eine ausreichende Schmerzfreiheit eine Blockadehöhe bis zu der thorakalen Segmenthöhe von T4 angestrebt. Die dabei verbundene Sympathikusblockade führt jedoch zu einer zeitgleichen maternalen Hypotension. Maternale Hypotensionen sollten, sowohl um die Befindlichkeit der Mutter als auch des

Foeten nicht negativ zu beeinflussen, reduziert werden. Traditionell wurden die aortokavale Kompression und der damit verbundene reduzierte venöse Rückstrom für die Hypotension verantwortlich gemacht. Diese Hypotension wird in Anhängigkeit ihrer Definition (systol. RR < 100 mmHg, MADP < 80 % des Ausgangswertes) weder über physikalische Maßnahmen noch über eine Volumentherapie im Sinne eines „Kon-loads“ komplett reduziert. Zahlreiche Studien zeigten daß eine erniedrigte periphere vaskuläre Widerstandssituation maßgeblich für die Hypotension verantwortlich ist. Der Einsatz von Phenylephrin als alpha-Mimetikum scheint hier also vorteilhaft zu sein, auch wenn es unter Phenylephrin vermehrt zu Bradykardien kommen kann. Ephedrin hingegen verursacht vermehrte kindliche Azidosen und metabolische Störungen. Für das in Deutschland eingesetzte Akrinor gibt es wenige Vergleichszahlen. Ob und inwieweit eine maternale Hypotension überhaupt zu einem verschlechterten Outcome bei den Neugeborenen führt, ist über jüngste Untersuchungen in Frage gestellt.

Literatur

1. Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Jun;23(3):304-9.
2. Halpern SH, Abdallah FW. Effect of labor analgesia on labor outcome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Jun;23(3):317-22.
3. Hawkins JL. Epidural analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med.* 2010 22;362(16):1503-10.
4. Klöhr 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(8):909-21.
5. Dahlgren G, Granath F, Wessel H, Irestedt L. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for Cesarean section and its relation to the effect of crystalloid or colloid preload. *Int J Obstet Anesth.* 2007; 16(2):128-34.
6. Dahlgren G, Irestedt L. The definition of hypotension affects its incidence. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(8):907-8.
7. Erler I, Gogarten W. Prevention and treatment of hypotension during Caesarean delivery. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2007;42(3):208-13.
8. Cesur M, Alici HA, Erdem AF, et al. Spinal anesthesia with sequential administration of plain and hyperbaric bupivacaine provides satisfactory analgesia with hemodynamic stability in cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2008;17:217-222.
9. Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Todris L, Echin A, Kuint J. Maternal hypotension during elective cesarean section and short-term neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(1):56.e1-5.
10. Langesæter 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 anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology* 2008;109:856-863.
11. Morgan PJ, Halpern S, Tarshis J. The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2001;92:997-1005.
12. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Volume 4.
13. Yun EM, Marx GF, Santos AC. The effects of maternal position during induction of combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 1998;87:614-618.
14. Rucklidge MWM, Paech MJ, Yentis SM. A comparison of the lateral, Oxford and sitting positions for performing combined spinal-epidural anaesthesia for elective Caesarean section. *Anaesthesia* 2005;60: 535-540.
15. Ueyama H, He YL, Tanigami H, Mashimo T, Yoshiya I. Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology* 1999; 91:1571-1576.
16. Dyer RA, Farina Z, Joubert IA, Du Toit P, Meyer M, Torr G, Wells K, James MF. Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective Caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:351-357.
17. Clemens KE, Quednau I, Heller AR, Klaschik E. Impact of cafedrine/theodrenaline (Akrinor) on therapy of maternal hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery: a retrospective study. *Minerva Ginecol.* 2010;62(6):515-24.
18. Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2010;111(5):1230-7.
19. Aniset L, Konrad C, Schley M. Ephedrine as alternative to Akrinor in regional obstetric anesthesia. *Anaesthesist.* 2006;55(7):784-90.

20. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, Arcache MJ, Hodges O, Lombard CJ, Greenwood J, James MF. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2009;111(4):753-65.
21. Ginosar Y, Mirikatani E, Drover DR, Cohen SE, Riley ET. ED50 and ED95 of intrathecal hyperbaric bupivacaine coadministered with opioids for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2004;100(3):676-82.
22. Mohta M, Janani SS, Sethi AK, Agarwal D, Tyagi A. Comparison of phenylephrine hydrochloride and mephentermine sulphate for prevention of post spinal hypotension. *Anaesthesia*. 2010 Dec;65(12):1200-5.
23. 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.
24. Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. Dose-dependent effects of phenylephrine for elective caesarean section under spinal anaesthesia: implications for the compromised fetus? *Anesth Analg* 2010;111:1230-7.
25. Dyer RA, Reed AR. Spinal hypotension during elective cesarean delivery: closer to a solution. *Anesth Analg*. 2010;111(5):1093-94.
26. Lee A, Ngan WD, Kee G, 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;94:920-926.
27. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*.;2006;4.