

Notkun morfínskyldra lyfja í fæðingu og áhrif þeirra á nýburann



Elín Árnadóttir,
BSc í lyfjafræði



Íris Elva Jónsdóttir,
BSc í lyfjafræði



Sveinbjörn Gizurarson,
prófessor

INNGANGUR

Notkun ópíóíða í fæðingu hefur verið umdeild í áratugi vegna mögulegra óæskilegra áhrifa þeirra á nýburann í og eftir fæðingu. Þessi áhrif eru m.a. öndunarbæling, minnkað innöndunarrúmmál, lækkuð súrefnismettun og blóðsýring sem rekja má til vanstarfsemi öndunarfaranna. Einnig hafa komið fram hættulegar hjartsláttartruflanir í föstri, á meðan fæðingu stendur, hafi móðir fengið ópíóíða, en einnig skert taugaviðbrögð hjá nýburanum [1].

Ef verkir eru það miklir að þörf sé á ópíóíðum ætti að reyna að lágmarka þessi óæskilegu áhrif á nýburann, og aðeins að nota þá á meðan útvíkkun á sér stað. Síðan þarf að fylgjast vel með móðurinni og nýburanum eftir fæðingu og hafa súrefni og mótetni (naloxone) tiltækt [2].

NOTKUN ÓPÍÓÍÐA Í FÆÐINGUM

Ópíóíðarnir eru annaðhvort gefnir í æð eða í vöðva, þó er algengara að gefa lyfið í vöðva til að minnka líkur á því að föstrið fái háan blóðstyrk af lyfinu. Notkun ópíóíða til verkjastillingar hefur verið umdeild og finna sumar konur fyrir óþægilegum áhrifum þeirra eins og sljóleika og syfju, en hins vegar getur notkun þeirra hjálpað ef útvíkkunin hefur staðið lengi yfir eða ef konan hefur haft mikla verki og er orðin þreytt [3]. Æskilegast væri að nota þá ópíóíða sem hafa skjóta virkni, og með sem fæstar aukaverkanir á móður og föstur [2]. Algengasta lyfið í þessum flokki er petidín, en önnur lyf sem einnig eru notuð eru morfín (morphine, Contalgin), nalbúfín (ekki í boði á Íslandi), fentanýl (Leptanal, Instanyl) og remifentanýl [4]. Hér á landi var notast við petidín þegar þess þarf til verkjastillingar í fæðingu [3]. Fyrir um tveimur árum var farið að nota morfín í stað petidíns. Mikilvægt er að bæði móðir og föstur/nýburi séu undir eftirliti eftir að ópíóíðar hafa

verið notaðir, enda einungis notaðir í fæðingar á sjúkrahúsum. Til að takmarka áhrif á nýburann eru ópíóíðar helst bara notaðir á virku stigi útvíkkunar, þ.e.a.s þegar útvíkkun er um 4–8 cm [2, 5].

LYFHRIF ÓPÍÓÍÐA

Ópíóíðar eru lyf með sterk verkjastillandi áhrif sem koma fram þegar þau bindast sérstökum viðtökum sem kallast ópíóíðviðtakar, en þá má finna í miðtaugakerfinu og í útlægum vefjum. Ópíóíðar bindast við svokallaða *mu*, *kappa* og *delta* ópíóíðviðtaka, en bindingin er afturkræf og því er hægt að stöðva verkunina snögglega með mótetfinu naloxone. Lengd verkunarinnar er hins vegar háð því hvaða viðtaka ópíóíðinn binst við. Flestir ópíóíðar bindast *mu* viðtakanum en hann gefur sterkari og lengri verkun en ef bindingin er við *kappa* viðtakann [2, 6].

Óæskileg áhrif á móður eru rugl, svimi og öndunarslæving en einnig munþurrkur, ógleði og hægðatregða vegna áhrifa þeirra á meltingarveginn. Til viðbótar þessu má sjá hjartsláttarköst, hægan hjartslátt og lághrýsting vegna áhrifa á hjarta- og æðakerfið [6–8].

Af þeim ópíóíðum sem eru í boði hefur petidín verið það sem mælt er með fyrir barnshafandi konur sem eru að fæða. Þetta er smíðaður (e. synthetic) ópíóíði sem binst m.a. *mu* viðtakanum og hefur öflug verkjastillandi áhrif. Kosturinn við petidín er að verkunartíminn er styttri og bælandi áhrif á öndun er einnig styttri en eftir notkun morfíns [9].

LYFJAHVÖRF ÓPÍÓÍÐA

Verulegur munur er á lyfjahvörfum ópíóíða í fullorðnum og nýburum. Til að mynda er dreifirúmmál í nýburum nærri tvöfalt meira en hjá fullorðnum og helmingunartíminn í nýburum er frá

11–22 klst. á meðan helmingunartími fullorðinna er einungis 3–4 klst. Þannig að útskilnaður lyfsins úr plasma hjá nýburum er um þriðjungi hægari en hjá fullorðnum [10]. Próteinbinding lyfsins er um 52% í nýburum en 60–80% í fullorðnum, svo mun meira magn er af virku (fríu) lyfi í blóði nýbura. Þetta þýðir að sami blóðstyrkur hefur mun meiri áhrif í nýburum en í fullorðnum og því má búast við meiri virkni í heila, meiri öndunarbælingu o.fl. hjá nýburum. Petidín kemst greiðlega yfir fylgju eða um 70–90% [8, 10].

Umbrot ópíóíða fer að mestu fram í lifur þar sem sum niðurbrotsefni eru virk þegar önnur hafa enga virkni. Sem dæmi myndast morfín-6-glúkúroníð þegar morfín brotnar niður en það er mun virkara en morfíníð sjálft, en þegar petidín brotnar niður myndast óvirkt norpetidín [2, 8, 11].

ÁVINNINGUR OG AUKAVERKANIR HJÁ MÓÐUR

Sársaukinn sem móðir upplifir þegar hún fæðir barn er óumdeildur, en það er afar persónubundið hvernig þær skynja þennan sársauka [4]. Margar konur kjósa að fá einhvers konar verkjastillingu á meðan fæðingu stendur eins og mænudeyfingu eða jafnvel kröftuga verkjadeyfingu með ópíóíðum. Helsti ávinningurinn við að nota ópíóíða er að þeir slá fljótt og vel á sársaukann án þess skerða meðvitund konunnar [2]. Samkvæmt samantekt sem Ullman og félagar unnu árið 2011 á mörgum rannsóknum kemur fram að einungis minni hluti kvenna töldu verkjastillingu góða eða fullkomna með ópíóíðum. Helstu aukaverkanir voru ógleði, uppköst og sljóleiki, en marktækt fleiri konur í þeim hópi sem fékk petidín létu vita að þær finndu fyrir sljóleika [4].

ÁHRIF Á NÝBURA

Eins og áður hefur komið fram flytjast ópíóíðar yfir fylgju og má áætla að það taki nýburann allt að 3–6 sólarhringa að losa sig við petidín og niðurbrotsefni þess úr líkama sínum [12]. Mikilvægt er að mæður sem fá petidín séu tengdar við hjartsláttarrita sem fylgist með hjartslætti barnsins, þar sem að hann á það til að detta niður eða verða óreglulegur vegna lyfsins [13].

Önnur áhrif sem nýburar geta orðið fyrir eru öndunarbæling og lægri APGAR einkunn [3, 14, 15]. Þó magn af ópíóíðum sé aðeins minna í blóði nýbura en móður, þá er mun meira magn af virku (fríu) lyfi í blóði nýburans vegna próteinbindingar og því geta áhrif lyfsins verið meiri en hjá móður. Síðan virkar lyfið mun lengur í nýburanum en móður og þeir því líklegri til að verða fyrir óæskilegum áhrifum sökum lyfjagjafarinnar [16].

ÁHRIF Á BRJÓSTAGJÖF

Fáar rannsóknir hafa tekið fyrir áhrif ópíóíða sem notaðir voru við fæðingu, á brjóstagjöf. Í einni rannsókn sem gerð var í Svíþjóð 1997 voru áhrif petidíns á brjóstagjöf skoðuð og sýndi hún að það voru tengsl á milli verkjastillingar móður með peditíni og tíma að fæðingu [14, 17]. Einnig hefur verið sýnt fram á að ópíóíðar hafa áhrif á sogþörf og hve fljótt nýburinn sækir í brjóstíð. Þeir nýburar sem höfðu hæstu blóðgildin (sýni tekin úr naflastreng) voru með minni sogþörf og voru lengur að taka brjóst [14]. Tíminn skipti

einnig máli en því lengri tími sem leið frá síðustu lyfjagjöf uns barnið fæddist því fljótari virtust þau taka brjóst. Ein af ástæðunum er að petidín er mjög fituleysanlegt og á því greiða leið beint inn í miðtaugakerfið og hefur slævandi áhrif á mikið af þeirri starfsemi sem þar fer fram [14].

LOKAORÐ

Eins og fram hefur komið er notkun ópíóíða í fæðingu umdeild og ekki að ástæðulausu. En ef rétt er farið að gjöf ópíóíða og eftirfylgni er góð, þá er hægt að lágmarka áhættuna fyrir nýburann ásamt því að ná sem mestum ávinningi fyrir móðurina. Almenna reglan ætti samt að vera að mæla frekar með notkun annarrar verkjastillingar, ef hægt er, og nota ópíóíða einungis í brýnustu nauðsyn. Passa þarf að lyfjagjöf sé í lágmarki til að minnka óæskileg áhrif á litla krilið.

HEIMILDIR

1. Wang, K., Cao, L., Deng, Q., Sun, L. Q., Gu, T. Y., Song, J., & Qi, D. Y. (2014). The effects of epidural/spinal opioids in labour analgesia on neonatal outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 61(8), 695–709.
2. Anderson, D. (2011). A review of systemic opioids commonly used for labor pain relief. *J Midwifery Womens Health*, 56(3), 222–239.
3. Hilmarsdóttir, L. Ó. (2010). Verkjameðferðir í fæðingu með lyfjum. *Ljósmodir.is: Ljósmeðrafélag Íslands*.
4. Ullman, R., Smith, L. A., Burns, E., Mori, R., & Dowswell, T. (2010). Parenteral opioids for maternal pain relief in labour. *Cochrane Database Syst Rev* (9), CD007396.
5. Lowe, N. K. (1991). Critical predictors of sensory and affective pain during four phases of labor. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 12(13), 193–208.
6. Terrie, Y. C. (2011). An Overview of Opioids. *Pharmacy Times*.
7. eMC. (2014). Pethidine Injection BP 50mg/ml. from eMC https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22031#PHARMACODYNAMIC_PROPS
8. Sérlyfjaskrá. Pethidine BP. <http://serlyfjaskra.is/FileRepos/cf3b00e4-c6fe-df11-a1f6-0016e6045f8e%5CSPC-Pethidine%2520BP.doc.pdf>
9. WHO. (1989). WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Anaesthesia. from <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2929e/7.2.html>
10. Olkkola, K. T., Hamunen, K., & Maunukela, E. L. (2012). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Opioid Analgesics in Infants and Children. *Clinical Pharmacokinetics*, 28(5), 385–404.
11. Smith, H. S. (2009). Opioid Metabolism. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(7), 613–624.
12. Hogg, M. I., Wiener, P. C., Rosen, M., & Mapleson, W. W. (1977). Urinary excretion and metabolism of pethidine and norpethidine in the newborn. *Br J Anaesth*, 49(9), 891–899.
13. Sekhvat, L., & Behdad, S. (2009). The Effects of Meperidine Analgesia during Labor on Fetal Heart Rate. *Int J Biomed Sci*, 5(1), 59–62.
14. Nissen, E., Widstrom, A. M., Lilja, G., Matthiesen, A. S., Uvnas-Moberg, K., Jacobsson, G., & Boreus, L. O. (1997). Effects of routinely given pethidine during labour on infants' developing breastfeeding behaviour. Effects of dose-delivery time interval and various concentrations of pethidine/norpethidine in cord plasma. *Acta Paediatr*, 86(2), 201–208.
15. Volikas, I., Butwick, A., Wilkinson, C., Pleming, A., & Nicholson, G. (2005). Maternal and neonatal side-effects of remifentanyl patient-controlled analgesia in labour. *Br J Anaesth*, 95(4), 504–509.
16. Olkkola, K. T., Hamunen, K., & Maunukela, E. L. (1995). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clin Pharmacokinet*, 28(5), 385–404.
17. Jones, L., Othman, M., Dowswell, T., Alfirevic, Z., Gates, S., Newburn, M., . . . Neilson, J. P. (2012). Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD009234.

