Analgesi til mor under graviditet og fødsel – effekter på foster og nyfødt barn

Dr. med. Signe Søvik, Fysiologisk Institutt, Universitetet i Oslo

Arbeidsadresse: Anestesiavdelingen, Ullevål Universitetssykehus
Artikkelen er omarbeidet fra prøveforelesning for den medisinske doktorgrad, Februar 2004

Sammendrag

Medikamentell behandling av gravide eksponerer også fosteret. Dette kan påvirke strukturell og funksjonell utvikling, samt gi tilsvarende overdoseringsbivirkninger som hos barn og voksne. Ved enkeltdoser avhenger medikamentkonsentrasjonen i fosteret av placentaovergangen, som bestemmes av medikamentets fettløselighet, ionisering, og molekylstørrelse. Ved langtidsbehandling av gravide må man regne med oppnådd transportlikevekt over placenta og derfor sammenlignbare medikamentnivåer hos foster og mor. I stor grad fjernes medikamenter fra fosteret av mors metabolisering og utskillelse. Substanser gitt nær fødsel må, avhengig av sin halveringstid, utskilles av den nyfødte.

Gravide skal ha adekvat smertelindring. Paracetamol i normal dosering er trygt, mens NSAID og acetylsalisylsyre ikke bør brukes som anagetikum hos gravide. Opiater ved sterk akutt smerte er trygt, men krever økt beredskap mht. respirasjonsdepresjon og kvalme. Under fødsel anses lystgassanalgesi som trygt fordi eksponeringen av barnet er kortvarig. Opiater har dårlig effekt mot fødselssmerter og sederer den nyfødte avhengig av opiatets halveringstid. Paracervicalblokkade krever nøye teknikk og kan påvirke fosterets hjertefrekvensmønster, men uheldig utfall for barnet er ikke påvist. Epiduralanalgesi under fødsel gir overlegen smertelindring, neglisjerbar medikamentovergang og ingen klinisk påvirkning av den nyfødte. Imidlertid forlenger fødeepidural fødselsforløpet noe, og mors kroppstemperatur øker med epiduralvarighet oppmot 1 grad C. Om dette har effekter på barnet er uavklart.

Innledning

Enhver bruk av medikamenter hos gravide og fødende må være gjennomtenkt. Spesielt gjelder dette når erfaringen med bruk av medikamentet hos gravide er begrenset. I den enkelte kliniske situasjon er ofte lite kjent om faktisk medikamentkonsentrasjon i fosteret og hva grenseverdier for toksisitet måtte være på det aktuelle stadiet i svangerskapet. Hovedbekymringen er vanligvis faren for strukturelle misdannelser. Muligheten for påvirket funksjonell utvikling, kanskje med subtile langtidseffekter, må likevel også overveies.

Medikamentell behandling av smerter hos gravide er en relativt hyppig problemstilling, selv om populasjonen av gravide stort sett består av unge og friske individer. Noen gravide har kroniske smertefulle tilstander, akutt sykdom og skade rammer også gravide, og behovet for ikke-obstetrisk kirurgi i graviditeten har vært anslått til ca 2% (Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 1165–7). Akutt alvorlig smerte gir en fysiologisk stressrespons, som kan vise seg som rask puls, forhøyet eller senket blodtrykk, blek hud, store pupiller, hyperventilasjon, kaldsvette og kvalme. Den neuroendokrine basis for dette er bl.a. økede serumnivåer av adrenalin, noradrenalin, ADH, cortisol, ACTH, beta-endorfin, glukose, og laktat. En slik smerterespons hos mor kan være uheldig for fosteret. ADH, adrenalin, og hypocapni kan gi vasokonstriksjon og redusert placentaperfusjon, hypocapni hemmer i tillegg frigjøring av oksygen fra mors hemoglobin (Can J Anesth, 2004; 51: 6, 586–609). Eksperimentelt er det vist at blodstrømmen til uterus i sau reduseres ved akutt stress og ved beta-stimulering med intravenøs adrenalin eller noradrenalin. Hos fødekvinner korrelerte rapporterte angst-score med patologisk hjertefrekvensmønster hos foster. Motsatt har kontinuerlig oppmuntring og støtte gjennom fødselen vist å redusere analgetikabehov, keisersnittfrekvens, og forekomst av lave Apgar score (Se Can J Anesth, 2004; 51: 6, 586–609). Også for fosterets del er det altså all grunn til å gi adekvat smertebehandling av gravide.

Farmakokinetikk

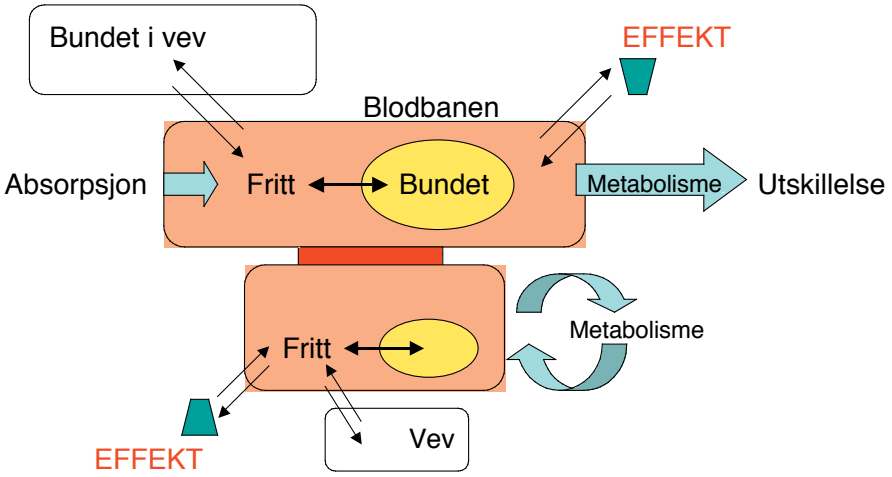
Medikamenters fordeling over tid i foster bestemmes av farmakokinetikken i mor, placenta, og fosteret selv (Figur 1). Hos gravide kvinner vil den fysiologiske økningen i plasmavolum og ekstracellulærvæske øke distribusjonsvolumet for medikamenter og samtidig redusere plasmaproteinkonsentrasjonen. Bindingsteder for medikamenter på plasmaproteinene er også delvis tatt opp av svangerskapsinduserte steroidehormoner. Disse to faktorene, sammen med en ca. 50% økning i nyrefiltrasjonsrate, øker utskillelsen av medikamenter i urinen. Levermetabolismen av medikamenter kan være indusert eller hemmet i graviditeten. Alt i alt tenderer gravide mot lavere medikamentkonsentrasjoner enn ikke-gravide, gitt samme dosering (Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol 2001; 15:6, 819-26).

Transport over placenta er mulig kun for den frie, ikke proteinbundne fraksjon av medikament i mors serum. Blodflow til placenta, i placenta og fra placenta til foster påvirker konsentrasjonsgradientene av medikament og derfor hvor raskt stoffet diffunderer. Overgangen i placenta går raskere dersom stoffet er fettløselig, ikke er ionisert, og har lav molekylstørrelse. Likevekt over placenta oppnåes likevel nokså raskt ved repetert tilførsel.

Klinisk viktige er medikamenter som er ikke-ioniserte ved fysiologisk normal pH, men som blir ionisert (tar opp en H+ og blir positivt ladet) i surt miljø. Vanlige lokalanestesimidler har denne egenskapen. Dersom fosteret har en melkesyreacidose fordi det er dårlig sirkulert vil slike medikamenter hopes opp i fosteret fordi ionisering hemmer tilbaketransporten over

placenta. Slik *"ion trapping"* kan gi toksiske nivåer i foster uten at mor er overdosert, og oppstår altså nettopp når fosteret er dårlig oksygenert.

Medikamentmetabolisme i lever innebærer ofte at fettløselige substanser gjøres mer vannløselige. Dette kan oppnås ved hydrolyse, reduksjon, eller oksydering, og cytokrom P-450 systemet er ofte involvert. Alternativt kan det fettløselige stoffet påkobles (konjugeres med) en vannløselig substans, ofte en glukuronid-, sulfathion-, acetyl-, eller methylgruppe. I fosteret går levermetabolismen langsommere pga. umodne enzymsystemer. Dessuten shuntes mye av blodet fra placenta forbi leveren i ductus venosus; dette begrenser førstepassasjeeffekten i lever som sees etter fødsel.



Figur 1: Skjematisk fremstilling av fordelingen av et medikament i mor og foster. Samme farmakologiske prinsipper gjelder i de to kompartmentene, men metabolisert medikament i fosteret må fjernes via placenta.

I fosterlivet må vannløselige, metaboliserte medikamenter transporteres tilbake over placenta for å skilles ut i mors nyrer. Vannløseligheten er derfor ikke noen ubetinget fordel. Fosterets egen nyrefunksjon er lav, og urinutskillelse til fostervannet er ikke en effektiv vei å fjerne medikament. Hos den nyfødte er glomerulær filtrasjonsrate < 20% av voksen kapasitet, korrigert for kroppsstørrelse. Dette reduserer evnen til å fjerne medikamenter gitt til mor før fødsel.

Uspesifikke plasmaesteraser spalter enkelte medikamenter. Dette gir en rask, lever- og nyreuavhengig inaktivering, også hos foster og nyfødte. Slik metabolisme av medikamenter reduserer betydelig faren for opphopning og toksisitet. Den raske nedbrytningen gjør imidlertid at medikamentet må doseres svært hyppig eller som kontinuerlig infusjon, noe som innskrenker bruksområdet.

En avgjørende faktor som avgjør risiko ved medikasjon av gravide er fosterets utviklingsnivå ved eksponeringen. Strukturelle misdannelser skjer hovedsaklig i første trimester, mens nervesystemets utvikling og funksjon potensielt kan påvirkes gjennom hele svangerskapet. Alle fosterets organsystemer kan påvirkes funksjonelt av medikamenter, som ved bivirkninger hos nyfødte, større barn og voksne. Dose og varighet av eksposisjonen påvirker risiko. Antatt tid frem til fødsel er viktig: Må en forvente medikamentpåvirkning av den nyfødte? Skal mors eller barnets enzymsystemer metabolisere medikamentene?

Vurdering av fosterets tilstand

Eventuelle uheldige medikamenteffekter hos fosteret kan forsøkes oppdages og overvåkes gjennom billeddiagnostikk og ikke-invasive fysiologiske målinger. Å ta blodprøver av foster er mulig men innebærer risiko og er sjelden aktuelt.

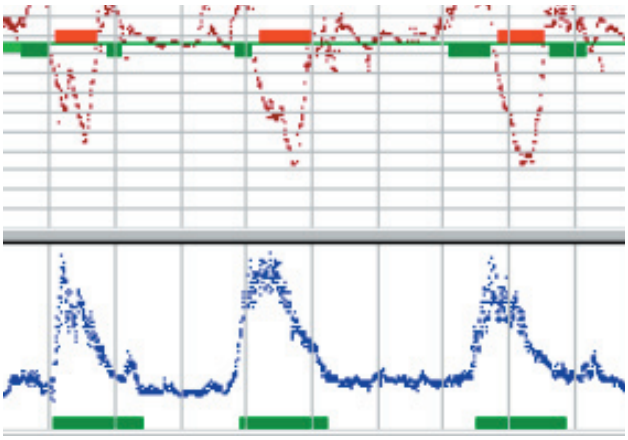
Før fødsel er *ultralydundersøkelse* enkleste tiltak, avslører anatomiske avvik og muliggjør detaljerte undersøkelser av en rekke organer. Videre viser fosterets *hjertefrekvensmønster* mye om dets oksygenering. Man vurderer basal frekvens, variabilitet, eventuelle decelerasjoner og deres opptreden i forhold til livmorsammentrekninger. I en *biofysisk profil* vurderes ved ultralyd fosterets tonus, kroppsbevegelser, pustebevegelser, hjertefrekvensmønster, og fostervannsmengde. Under fødselen kan fosterets oksygenering måles i blodgasser tatt fra *skalpelektrode*. Figur 2 viser eksempel på fosterhjertefrekvens (øverst) og livmorsammentrekninger nederst. Fall i hjertefrekvensen under ri er normalt.

Nyfødtvurdering

I *Apgar score* vurderes den nyfødtes respirasjon, hjertefrekvens, reflekser, tonus og hudfarve. Det er imidlertid ikke et verktøy som avslører subtile effekter av medikamenter, og det skiller ikke mellom ulike årsaker til at en nyfødt er medtatt.

Andre parametre som har vært forsøkt for å vurdere medikamentpåvirkning hos nyfødte er *blodgasser, pulsoksymetri, sugeevne* og *respirasjonsfrekvens.* Det er også gjort søvnfasestudier av nyfødte for å se på cerebral påvirkning. Neurobehavioural scoring forsøker å sammenfatte og tallfeste et spedbarns reflekser, tonus, og generelle "oppførsel". Ulike testbatterier har vært utviklet, men de har ofte vært tungvinte i klinisk bruk.

NACS, the *Neurologic and Adaptive Capacity Score*, ble utviklet nettopp for å fange opp medikamentpåvirkning hos nyfødte (Anesthesiology 1982; 56:340-50). Scoringen vurderer 20 faktorer, fordelt på adaptasjon til lyd og lys, passiv tonus, aktiv tonus, primitive reflekser, våkenhet, skrik, motorisk aktivitet. NACS har vært brukt i en rekke publikasjoner, men har nærmest aldri fanget opp forskjeller mellom studiegrupper Scoringsystemet er nylig betydelig kritisert for manglende validering og stor variabilitet mellom poenggiving fra selv trente brukere (Anaesthesiology 2001; 94:958-62). Per idag finnes ikke validerte verktøy som sikkert vurderer medikamenteffekter i nyfødte. Vanlig klinisk vurdering og fysiologiske og biokjemiske målinger brukes, som hos voksne.



Figur 2: Fosterhjertefrekvens (øverst) med normale variasjoner og fall synkront med rier (nederst)

Paracetamol

Paracetamol hemmer bradykinin-smertetransmisjon i perifere vev og hemmer prostaglandinsyntese i CNS. Ved normal dosering konjugeres over 95% av dosen med glukuronid og sulfatonid i lever og det dannes vannløselige, ikke-toksiske metabolitter. Resten oxyderes i leverens cytokrom P-450 system til en toksisk metabolitt som imidlertid blir nøytralisert av glutathion. Ved overdosering med paracetamol tømmes glutationlagrene, og den ikke-nøytraliserte metabolitten gir levernekrose og leversvikt.

Foster og nyfødte har umoden konjugeringsevne og benytter sulfationering mer enn glukuronisering. Fosterets umodne cytokrom P-450 enzymsystemer ser ut til å beskytte noe mot paracetamoltoksisitet (Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 20–29). Et 29 uker gammel barn som fikk tidobbel paracetamoldose ved en feil ble ukomplisert behandlet (Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;85:F70–F72). Ved overdose hos gravide er det rapportert god prognose dersom barnet forløses før leversvikt inntrer hos mor. Antidoten N-acetylcystein passerer placenta og gjenfinnes i terapeutiske konsentrasjoner i det forløste barnet. Dersom mor er i fulminant leversvikt før behandling startes ses intrauterin leverskade og blødningstendens, spontanabort eller fosterdød. Paracetamol gitt i korrekte doser er et trygt middel i graviditeten.

NSAIDs og acetylsalisylsyre

Ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter (NSAIDs) har analgetisk, antipyretisk, og anti-inflammatorisk effekt. De er enten reversible hemmere av cyclooxygenase 1 og 2 (tradisjonelle NSAID) eller selektive cox-2 hemmere. Acetylsalisylsyre er en irreversibel, ikke-selektiv, cox-1 og cox-2-hemmer. Enzymet cox-1 danner prostaglandiner i mange vev for normal regulering. Prostaglandinene relakserer blodkar inkludert ductus arteriosus og arteria uterina, øker gjennomblødningen av nyremargen, gir trombocytt-aggregering og syrebeskyttelse i mageslimhinne. Enzymet cox-2 induseres ved inflammasjon og finnes i også CNS.

Man har bred erfaring med NSAID gitt under graviditeten, inkludert randomiserte studier. NSAID i 1. trimester brukt mot inflammatoriske sykdommer gir ingen økning i medfødte misdannelser (Infammopharmacology 1996; 4: 31-41). Heller ikke dyreforsøk har vist teratogen effekt. I 2. og 3. trimester er NSAID'ene indometacin og ibuprofen brukt mot truende prematur fødsel der beta-agonister ikke fører frem. Rapporterte komplikasjoner er imidlertid intrauterin lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon, med akutt høyresidig hjertesvikt, tricuspidal-lekkasje, pericardvæske og ascites (Obstet Gynecol 1997; 90: 676-8). Postnatalt er det overhyppighet av pulmonal hypertensjon. Intrauterin oliguri og oligohydrammnion og postnatal nyresvikt er også forventede og rapporterte bivirkninger til NSAID-behandling (Curr Opin Pediatr 2002, 14:175–182). Det er også rapportert at NSAID øker risiko for hjerneblødning og nekrotiserende enterocolitt hos premature (Eur J Pediatr 2000; 159: 153-5).

Konklusjonen er at NSAID og acetylsalisylsyre kan brukes i graviditeten hvis indikasjonen er god nok men *ikke som analgetikum* siden sikrere medikamenter er tilgjengelig.

Opioider

Det endogene opioidsystemet er utbredt i store deler av nervesystemet. Det finnes en rekke peptid-transmittere som binder seg til opioidreseptorer, som det finnes fire hovedtyper av (my, delta, kappa, og FQ). Aktivering av opioidreseptorene gir naturlig smertehemming, modulering av respiratoriske, endokrine og autonome systemer, emosjonelle effekter (avhengighet og belønning), og kognitive effekter vedrørende læring og hukommelse. Tilførte opioidanalgetika virker kraftig smertestillende, uten noe øvre grense for effekt. En ser imidlertid toleranseutvikling, og abstinenssymptomer ved seponering. Smertehemmingen formidles gjennom my-reseptoren. Dessverre formidler my-reseptoren også doseavhengig sedasjon, kløe, kvalme, og hemmet motilitet i gastrointestinaltractus. Man har ikke lyktes i å utvikle noe opiat-analgetikum som ikke har disse bivirkningene, og for alle opiater øker bivirkningene med oppnådd analgetisk effekt.

Den farligste bivirkningen er respirasjonshemming. *Endogene* opioider er viktige i respirasjonsreguleringen, der de hemmer spontanaktiviteten i cellegrupper i hjernestammen som regulerer CO_2-følsomhet, integrering av sensoriske input, og fyringsmønster i inspiratoriske og ekspiratoriske neuroner. Tilførsel av opiater hemmer derfor respirasjonen doseavhengig, og langvarig opiattilførsel nedregulerer antall tilgjengelige my-reseptorer på cellene i respirasjonssentrene. Et brått avbrudd i tilførselen vil gi for lav hemming og unormalt rask respirasjon.

Opioid-analgetika i graviditeten

Moderate og sterke smerter kan vanskelig behandles uten opiater, heller ikke hos gravide. Både direkte opiateffekter og konsekvenser av bivirkninger hos mor kan påvirke fosteret uheldig. Man ønsker å begrense varighet, toppkonsentrasjoner og kumulativ dose av opiat som når fosteret, men ved langtidsbehandling oppnås likevekt over placenta uansett hvilket opiat som velges.

Langtidseffekter på foster av opiater i analgetikadoser vet man relativt lite om, da få gravide har langvarige opiatkrevende smerter. I dyreforsøk gir langvarig og høy opiateksponering in utero nedregulering av hemmende my-reseptorer i respiratoriske hjernestammesentre og langtidseffekter på endokrine, stressrelaterte og kognitive funksjoner. Spedbarn født av opiatmisbrukere kan fremvise et neonatalt abstinenssyndrom med irritabilitet, forstyrret søvnmønster, tåreflod, diaré, rask respirasjon, og kramper (Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F2–F5). Ved ett års alder hadde barn av rusmisbrukere affisert motorikk og kognisjon og hyppigere neurologiske funn, uavhengig av om de var i fosterhjem eller ikke (Eur J Pediatr 1998;157(9):724-30).

Akutt opioidpåvirkning på foster påvirker hjerte, kartonus og CNS og gir sedasjon, reduserte fosterbevegelser og redusert hjertefrekvensvariabilitet. Det er tenkbart at store doser også kan hemme beskyttende kjemoreseptorreflekser. Akutte opiatbivirkninger hos mor kan også skade fosteret. Respirasjonshemning hos mor kan gi hypoxi og hypercapni, og kvalme, hemmet ventrikkeltømming og sedasjon hos mor gir fare for aspirasjon av maveinnhold til lungene. Blodtrykksfall ved opiatdosering av sirkulatorisk ustabil mor kan redusere placentaperfusjonen. Smertebehandling med opiater hos gravide krever derfor adekvat monitorering og beredskap.

Fødselsanalgesi

Fødselssmerter er sterke og kan affisere fosteret. Mors oksygenforbruk øker med 40-75% under fødselen, og hun utvikler gradvis en metabolsk acidose. Stressresponsen med adrenalin og ADH kan gi vasokonstriksjon og redusert blodflow til placenta. Hyperventilering pga. smerter gir også vasokonstriksjon i placenta, hemmer oksygenleveransen fra mors til barnets hemoglobin, og gir hypoventilering mellom riene. For foster med marginal placentaperfusjon er det viktig å redusere disse effektene.

Lystgass

Lystgass er en tungt løselig gass med analgetisk effekt. 99.9% pustes ut i uforandret form, men en liten andel nedbrytes av tarmbakterier med forbruk av vitamin B_{12}. Megaloblastforandringer i benmarg er sett allerede etter 12 t anestesi med 50% lystgass hos friske personer. Man regner med at skadelige effekter kommer raskere hos syke, underernærte, og de med svikt i B_{12}-opptak eller metabolisme. Man unngår derfor lystgass ved anestesi hos gravide, men den kortvarige bruken under fødsel regnes som ufarlig. Bruk krever tilstrekkelig avsug for personalets sikkerhet.

Paracervicalblokkade

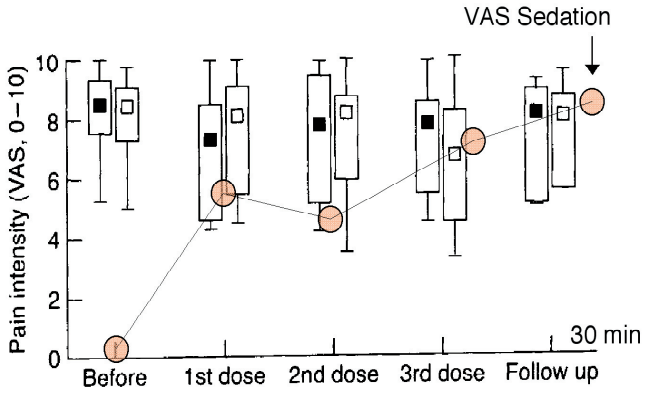
Paracervicalblokkade er ikke mye brukt i Norge, men erfarent personell oppnår god effekt hos ca 75%. Lokalanestesi satt på hver side av cervix blokkerer smerteimpulser fra nedre del av livmoren under åpningstiden. Forbigående bradycardi (opptil 10 min) ses hos 15-70% av fostre etter blokkaden, men den kliniske betydning av dette er ikke avklart (Am J Obstet Gynekol 2002; 86: S127-30). Man antar at bradycardien skyldes uterin vasokonstriksjon, enten pga. direkte lokalanestesieffekt på uterinkar eller pga. øket uterinaktivitet etter smertelindringen. Lokalanestesitoksisitet på fosteret kunne tenkes ved for høy dose gitt til mor, direkte injeksjon i foster, eller diffusjon fra vev til uterinarterier. Slik toksisitet kan gi myocarddepresjon og sentralnervøse effekter. Det er større fare for toksisitet i et sirkulatorisk påvirket, surt foster pga. ione"trapping" og akkumulasjon av lokalanestesi.

Opiater som fødselsanalgesi

Opiater lindrer delvis fødselssmerter, men er ikke særlig effektivt mot den store delen av smerten som skyldes strekk og drag på livmor og skjede. Under fødsel som ellers har opiater dårlig effekt på nevrogene smerter. Opiater gir i tillegg betydelig sedasjon. Hos fosteret viser dette seg som reduserte fosterbevegelser og hjertefrekvensvariabilitet. Grad av påvirkning av fosteret og den nyfødte avhenger av opiatets placentaovergang, mors metaboliseringshastighet, kumulativ dose, og intervallet mellom siste dose og fødselen.

Petidin har vært mye brukt ved fødsel men har lang halveringstid, 3–5 t hos mor og 13–23 t hos den nyfødte. I tillegg dannes en aktiv metabolitt, nor-petidin, med halveringstid 62 t hos nyfødte. Petidin gir respirasjonsdepresjon og dårlig sugerefleks hos spedbarnet (tabell 1). Nor-petidin senker i tillegg krampeterskelen og er lite påvirkelig av naloxon.

Andre opiater brukt under fødsel har generelt samme type bivirkninger; farmakokinetikken bestemmer varigheten av disse.



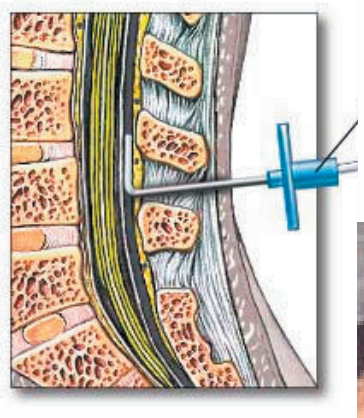
Figur 3: To grupper kvinner fikk hver tredje ri enten petidin eller morfin iv., i alt tre ganger. Visuell analog skala viser ingen endring i smerte-VAS men økning i sedasjons-VAS fra 0 til 8. (Br J Obstet Gynaecol 1996; 103:968)

	Sugeteknikk		Ingen suging på 2 t
	Korrekt	Feil	
Ingen opiat	23	8	1
Petidin	8	7	25

Tabell 1: *Lancet* 1990; **336**; 1105 Antall spedbarn med vellykket spontant brystmåltid like etter fødsel avhenger av fødselsanalgesi

Morfin har langvarig effekt, men er påvirkelig av naloxon. *Fentanyl* har raskere anslagstid og kortere virketid; dosene må derfor repeteres og dette gir akkumulasjon av det lipofile medikamentet. Brukt i pasientstyrte systemer ga fentanyl redusert NACS og oksygenmetningsfall under søvn hos den nyfødte. (J Clin Monit Comput 2000; 16: 597-608). Alfentanil har enda mer kortvarig effekt, noe som begrenser bivirkningsvarigheten i den nyfødte. Remifentanil er et meget potent nytt opiat som nedbrytes raskt av plasmaesteraser, halveringstiden er 6 min hos 0–2 mnd. gamle barn. Stoffet må derfor gis som kontinuerlig infusjon.

Hovedproblemet med alle opiater, selv de mest rasktvirkende, er deres dårlige effekt på fødselssmerten. I studier rangerer ofte kvinnene smertene sine som 7-9 på en skala fra 0 til 10, selv med opiat. Dette gir sannsynligvis høye opiatdoseringer, med fare for at respirasjonshemming og sedasjon gir hypoventilasjon og dårlig oksygenering mellom riene.



Figur 4: Plassering av lumbalt epiduralkateter

Regionalanalgesi under fødsel

Regional fødeanalgesi med epiduralkateter brukes nå ved opptil 1/3 av alle fødsler. Vanligvis gis en startdose av lavdosert lokalanestetikum og opiat etterfulgt av kontinuerlig infusjon. Dette gir en sensorisk-, sympaticus-, og delvis motorisk blokkade. Med en vellykket epidural kan fødselssmertene lindres eller nærmest fjernes, avhengig av dosering.

Forekomsten av utilsiktede effekter av fødeepidural er vanskelig å tallfeste pga. variable studiepopulasjoner. I observasjonsstudier, der man vurderer effekten av selvvalgt analgesi, vil epiduralgruppen ha overhyppighet av langvarige, smertefulle, oxytocininduserte, eventuelt kompliserte fødsler. Randomiserte studier forvanskes av at få kvinner aksepterer å bli forhåndsrandomisert til type fødselsanalgesi. Det er derfor ofte betydelig cross-over mellom gruppene: kvinner med langvarige fødsler randomisert til ikke-epidural (oftest opiat) får tilslutt epidural likevel, mens kvinner med raske fødsler randomisert til epidural føder uten. Praksis varierer i tillegg betydelig, og det at en kvinne allerede har en epidural kan muligens påvirke tiltaksgrenser for ellers smertefulle eller plagsomme tiltak som oxytocinstimulering, vakuum, og tang.

Negative effekter av fødeepidural for barnet

Flere store reviewer har nylig vurdert uheldige effekter av fødeepidural (Am J Obstet Gynecol 2002; 186:S31-68, JAMA 1998; 280:24:2105). Medikamenteffekter på den nyfødte er ikke målbare med dagens lave dosering av både lokalanestesi og opiat. Tidligere brukte høye doser opiat gitt epiduralt kunne gi respirasjonshemming hos barnet. Forbigående redusert hjertefrekvensvariabilitet og bradycardi kan sees etter at blokkaden er satt, men det er ingen øket risiko for keisersnitt pga. dette. Mest sannsynlige årsak til hjertefrekvensendringene er øket uterintonus etter at rask smertelindring gir fall i mors adrenalinnivå (adrenalin hemmer uterus). Blodtrykksfall hos mor ved utbredt sympaticusblokk kan redusere placentablodflow og affisere fosteret. Lokalanestesi satt intravenøst istedenfor epiduralt kan gi kramper, blodtrykksfall og eventuelt hjertestans hos mor; dette er truer selvsagt fosteret.

Øket kroppstemperatur ses hos opptil 25% av kvinner som får fødeepidural. Temperaturen stiger med epiduralvarighet, og den er ikke infeksiøst betinget. Foreslåtte mekanismer er redusert skjelveterskel, redusert svetting, varme fødestuer (ofte 23-29°C), og inflammatorisk respons. Konsekvenser for barnet er ikke klarlagt. Det er ikke vist noen øket forekomst av infeksjon hos barnet, men noen sentre gir likevel oftere profylaktisk antibiotika til hyperterme fødende. Det er stilt spørsmål om hypertermien kan redusere fosterets evne til hypoxi-resistens. Dette ville kunne være en uheldig faktor for fostre i en marginal situasjon.

Fødselsforløpet forlenges noe av fødeepidural, graden av forsinkelse er vanskelig å anslå statistisk men ligger i overkant av en time. I randomiserte studier er hverken keisersnittfrekvensen eller sannsynligheten for instrumentell forløsning sikkert økt av fødeepidural. Begge deler forekommer likevel hyppigere hos de kvinner som selv velger eller som blir anbefalt epiduralanalgesi.

Positive effekter av fødeepidural for barnet

Sammenlignet med opioidanalgesi gir fødeepidural en mye mer effektiv smertelindring, 40 poeng bedre på en smerteskala fra 0 til 100 (JAMA 1998, 280; 24:2105). Dette reduserer stressresponsen hos mor, nivåene av adrenalin, cortisol, og ACTH faller, og man forhindrer utvikling av metabolsk acidose hos mor frem til trykkefasen. Placenta- og fosterblodflow er uendret eller bedret ved epidural fødeanalgesi, og det er mindre metabolsk acidose i den nyfødtes navlearterie. Rimeligvis er det sjeldnere naloxonbehov, og forekomsten av Apgarscore lavere enn 7 er redusert både ett minutt (odds ratio 0.50) og fem minutter (odds ratio 0.38) etter fødsel. Det er tenkelig at disse gevinstene av epidural ville være større ved risikofødsler.

Konklusjon

Ved medikamentell smertebehandling av gravide og fødende bør man benytte gamle velprøvde preparater med velkjent bivirkningsprofil. Paracetamol i adekvate doser er trygt og bør gis som grunnbehandling også ved behov for tillegg av mer potente analgetika. NSAID bør ikke brukes. Lokale og regionale teknikker bør om mulig brukes, både ved akutt kirurgisk smerte i graviditeten og under fødsel. Tilsatt opiat i blokkadene gjør at man kan redusere lokalanestesimengden, dette reduserer faren for bivirkninger og toksisitet. Ved behov for systemisk opiat bør farmakokinetikk og varighet frem til fødsel vurderes med tanke på respirasjonshemming hos den nyfødte. Klinisk-fysiologisk tett oppfølging bør muliggjøre smertelindring som er både adekvat og trygg.

Artikkelen er omarbeidet fra en prøveforelesning for den medisinske doktorgrad, Universitetet i Oslo, februar 2004.

Korrespondanse:
Signe Søvik, Anestesiavdelingen, Ullevål Universitetssykehus
signe.sovik@smartcall.no