

Lääkkeiden kulkeutuminen sikiöön

Sirpa Rintala

Istukalla on äidin ja sikiön verenkierron välissä monia fysiologisia tehtäviä, kuten hengityskaasujen, ravintoaineiden ja erilaisten aineenvaihduntatuotteiden vaihto. Vaikka istukka kykenee metaboloimaan myös vierasaineita, ei se kuitenkaan pysty suojaamaan sikiötä äidille annetuilta lääkkeiltä. Suurin osa lääkkeistä läpäiseekin istukan melko helposti ja kulkeutuu sikiöön. Lääkkeiden siirtymisnopeuteen ja jakautumiseen äidin ja sikiön kesken vaikuttavat monet tekijät, joiden tunteminen on tuiki tärkeää synnyttäjien ja muiden obstetristen potilaiden kanssa työskentelevälle anestesia lääkäri. Ihmisen istukan perfuusiotutkimuksilla on viime vuosina saatu tietoa obstetrisessä anestesiassa ja kivunhoidossa tuttujen aineiden kulkeutumisesta istukassa.

Aluksi

Eettisistä syistä ihmisellä voidaan *in vivo* raskauden aikana tutkia vain äidin tai harvemmin sikiön hoidon kannalta välttämättömiä lääkkeitä. Siksi lääkkeiden kulkeutumista istukan läpi, lääkeaineiden sitoutumista ja varastoitumista istukkaan tai niiden aineenvaihduntaa siellä on tutkittu lähinnä eläinmalleilla. Kuitenkaan minkään muun kudoksen rakenne ja toiminnot eivät ole nisäkkäillä niin lajispesifisiä kuin istukan. Tämä rajoittaa eläinkokeiden tuloksien soveltamista ihmiseen (1).

Lääkkeiden kinetiikkaa istukassa tutkitaankin nykyään yhä enemmän ihmisen istukan perfuusiomallilla *ex vivo*. Tästä menetelmästä antavat T.I. Ala-Kokko, P. Myllynen ja K. Vähäkangas erinomaisen kuvauksen katsausartikkelissaan (1). Synnytyksen jälkeen luovutetusta istukasta preparoidaan perfusoitavaksi lohko tai selkeästi identifioitava liuska, jonka napalaskimo ja –arteria kanyloidaan. Äidin puoleista osaa istukkaliuskasta perfusoidaan villusten välitilaan asetettavien kanylien kautta ja kiertänyt neste saa valua vapaasti ulos intervilloositiilan laskimoaukkojen kautta.

Vaikkakaan tällainen isoitu elin ei vastaa normaalia fysiologista olotilaa (jakautumistilavuus, äidin ja sikiön maksametabolio, erityisesti), voidaan perfuusiomallilla tutkia lääkkeiden kertymistä, läpäisevyyttä ja metaboloitumista istukassa ilman eettisiä ongelmia.

Lääkkeiden kulkeutumiseen vaikuttavia tekijöitä

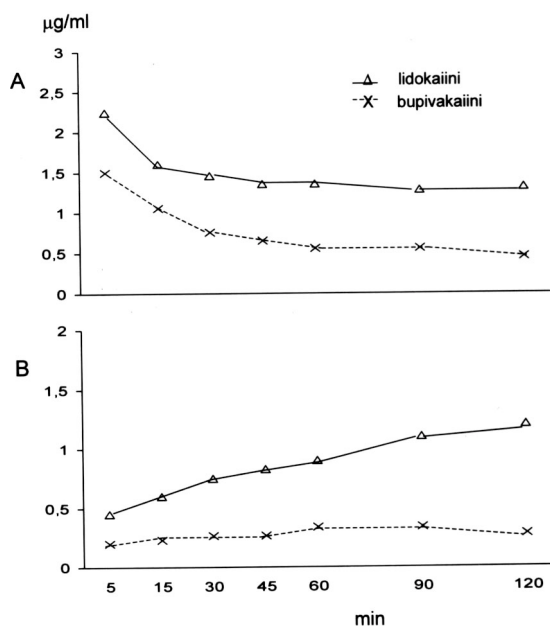
Aineet kulkeutuvat solukalvon läpi diffuusion, suodattumisen ja aktiivisen kuljetuksen avulla. Yleisesti ottaen solukalvon läpäisevyys on suoraan verrannollinen aineen rasvaliukoisuuteen ja kääntäen verrannollinen sen molekyylikokoon.

Istukassa useimpien lääkkeiden oletetaan siirtyvän passiivisesti vapaan diffuusion lakeja noudattaen. Diffuusiossa lääkeaine siirtyy korkeammasta konsentraatiosta matalampaan. Diffuusion nopeuteen vaikuttavat aineen konsentraatioero kalvojen eri puolilla, läpäistävän kalvon paksuus ja pinta-ala sekä siirtyvän aineen fysiokemialliset ominaisuudet: rasvaliukoisuus, ionisoitumisaste ja proteiineihin sitoutuminen (2).

Rasvaliukoisuus

Istukassa äidin ja sikiön verenkierron erottaa terminaalisena villuksen lipidikalvot, ja on yleisesti hyväksyttyä, että diffuusion lakien mukaisesti aineen korkea rasvaliukoisuusaste kiihdyttää sen kulkeutumista istukan läpi, kun taas aineen suuri sitoutuminen äidin verenkierrossa proteiineihin tai aineen korkea ionisoitumisaste hidastaa istukan läpi siirtymistä.

Mutta nyt kun aineiden kulkeutumista on pystytty tutkimaan ihmisen istukan perfuusiomalleilla on havaittu, että rasvaliukoisen aineen nopea häviäminen äidin puolen verenkierrosta ei välttämättä tarkoita sitä, että sikiöön siirtyisi vastaava lääkekuorma (1). Lidokaiinin ja sitä rasvaliukoisemman bupivakaiinin kohdalla on havaittu, että vaikka bupivakaiini häviää äidin puolen perfuusionesteestä lidokaiinia nopeammin, sitä ilmaantuu lidokaiinia vähemmän sikiön puolelle (kuva 1). Aineiden konsentraatiosuhde (sikiö/äiti) 2 tuntia niiden annostelun jälkeen on bupivakaiinilla 0.56 ja lidokaiinilla 0.90 (3).

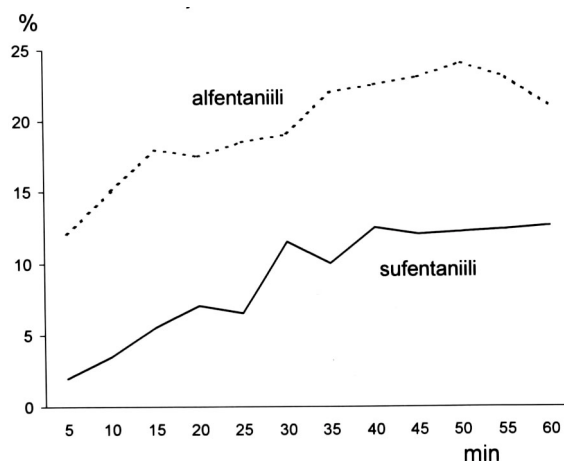


Kuva 1. Lidokaiini- ja bupivakaiiniannosten (500 µg) häviäminen äidin puolen perfuusiosta (A) ja ilmaantuminen sikiön puolelle (B).

Taulukko 1. Puudutteiden pKa-arvot.

	pKa
lidokaiini	7.90
bupivakaiini	8.10
sufentaniili	8.00
fentanyyli	8.40

Tavallisimmin käytetyistä opioideista rasvaliukoisin on sufentaniili, seuraavaksi fentanyyli ja vähiten rasvaliukoinen on alfentaniili. Näistä alfentaniili läpäisee istukan vilkkaimmin ja sen pitoisuudet tasoittuvat nopeasti samoiksi niin istukassa kuin sikiön ja äidin puolen perfuusionesteissä (4). Sen sijaan kaikkein rasvaliukoisimman sufentaniilin pitoisuuden on osoitettu laskevan nopeasti äidin puolella samalla kun istukan pitoisuus nousee kymmenkertaiseksi äidin puolen pitoisuuteen nähden, kuitenkin sikiön puolelle ilmaantuu vain 2% lääkemäärästä viisi minuuttia annostelusta ja sufentaniilin siirtyminen saavuttaa tasanvaiheessaan 12%:n siirtymän 45 minuutin kuluttua lääkkeen annosta (5) (kuva 2). Fentanyylin käyttäytyminen on näiden kahden välimaastossa, sen pitoisuus kolminkertaistuu istukassa ja sitä siirtyy sikiön puolelle enemmän kuin sufentaniilia, mutta alfentaniilia vähemmän (1,6).



Kuva 2. Isoloidun istukan istukan läpi sikiön puolelle kulkeutuvan alfentaniilin ja sufentaniilin osuus (%) äidin puolelle annostellusta lääkemäärästä ajan funktiona.

Istukka näyttää siis sitovan rasvaliukoisimmat aineet ja pidättelevän ainakin jonkin aikaa niiden siirtymistä sikiöön. Näin ollen on huomattavaa, että istukka voi toimia myös lääkevarastona, joka luovuttaa lääkettä sikiöön vielä pitkään sen jälkeen, kun äidin altistus lääkkeelle on loppunut (1,5).

Ionisoitumisaste – pH:n merkitys lääkkeen kulkeutumisessa

Vain ionisoitumaton aine pääsee merkittävästi solukalvon läpi. Opioidit ja puudutteet ovat heikkoja emäksiä, joiden ionisoituminen kiihtyy pKa-arvoaan happamammassa ympäristössä (taulukko 1). Istukan perfuusiotutkimuksilla on osoitet-

tu sikiönpuolen pH:n laskun, "asfyksian", lisäävän opioidien ja puudutteen siirtymistä sikiön puolelle ja kerääntyvän sinne. Sikiön puolen matala pH aiheuttaa sinne siirtyneen lääkeaineen kiihtyneen ionisoitumisen. Tästä syntyy ionisoitumattoman aineen äiti-sikiö gradienttiero, mikä ylläpitää aineen siirtymistä sikiön puolelle. Ionisoitunut aine taas diffundoituu huonosti takaisin, mikä selittää sen kasaantumisen sikiöpuolelle (5,6,7). Esim. lidokaiinin ja bupivakaiinin io-

Taulukko 2. Puudutteen ionisoitumisaste pH:n funktiona.

	pKa	7.4	7.2	7.0	6.8 (pH)
lidokaiini	7.90	76%	83%	89%	93%
bupivakaiini	8.10	83%	89%	93%	95%

nisoitumisaste muuttuu pH:n mukaan taulukon 2 mukaisesti (7).

Edellä mainituista opioideista poiketen alfentaniilin pKa on 6.5 ja elimistön normaalissa 7.4 pH:ssa siitä on ionisoitumattomana 89%. Tämä myös osaltaan selittää alfentaniilin nopeaa kulkeutumista istukan läpi.

Proteiiniin sitoutuminen

Lääkeaineen sitoutuminen kantajaproteiiniin on merkittävä tekijä lääkkeen siirtymisessä äidin ja sikiön välillä. Vain proteiiniin sitoutumaton lääkeaine voi kulkeutua istukan läpi.

Plasmassa tärkeimmät lääkkeitä sitovat proteiinit ovat albumiini ja alfa₁-hapan glykoproteiini (AAG). Molempien pitoisuudet laskevat äidissä raskauden aikana. Sikiön albumiinimäärät kasvavat saavuttaen äidin tason synnytyksen aikoihin, mutta sikiön AAG-määrät ovat koko ajan äidin pitoisuuksia pienemmät. Lääkkeen jakautuminen äidin, istukan ja sikiön kesken määräytyy paljolti sen mukaan millainen affiniteetti lääkkeellä on äidin ja sikiön plasmaproteiineihin tai kudoksiin. Jos äidin plasmaproteiiniin kapasiteetti on pieni, vapaan lääkeaineen osuus lisääntyy ja kudosten affiniteetista riippuu päätyykö tämä lisääntynyt vapaa lääkeaine sikiöön vai ei (1).

Heikoilla emäksillä on suuri affiniteetti AAG:hen. Heikot hapot, kuten barbituraatit taas sitoutuvat voimakkaammin albumiiniin (1).

Taulukkoon 3 on koottu istukka-perfuusioilla saatuja tuloksia siitä, miten proteiinipitoisuuksien muutokset vaikuttavat eri lääkkeiden nopeuteen läpäistä istukka (1,5,6,7,8).

Tilanteet, jotka vähentävät äidin kantajaproteiinikapasiteettia, esim. pre-eklampsia tai runsas nesteytys ennen regionaalista anestesiaa, voivat näin olla lisäämässä vapaan lääkkeen määrää ja siten sikiön saamaa lääke-kuormaa.

Raskauden aikaisista lääkkehoidoista

Äidin kroonisia sairauksia on tietenkin hoidettava myös raskauden aikana huolellisesti. Lääkityksissä tulisi kuitenkin käyttää pienintä tehokasta annosta, ja teratogeenisiksi tunnettuja lääkkeitä tulee luonnollisesti välttää (9).

Tiivistettyä tietoa raskauden aikaisista sallituista lääkkehoidoista saa vuoden alussa ilmestyneestä O. Pelkosen ja K. Vähäkankaan kirjoittamasta

Taulukko 3. Perfuusionesteen proteiinipitoisuuksien muutosten vaikutus lääkkeen kulkeutumiseen isoloidussa istukassa.

lääke	Ä	S	läpäisy nopeus
sufentaniili	pp (+)		(-)
	alb (+)		(+/-)
bupivakaiini	pp (+)		(-)
lidokaiini	pp (+)		(-)
metohexitaali		alb (+)	(+)
	alb (+)		(-)

Ä = äidin puolen - ja S = sikiön puolen perfuusioneste
pp = plasmaproteiini, alb = albumiini

Läkelaitoksen julkaisusta "Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana" (9).

Tavallisimpien kroonisten sairauksien lääkkehoidoista esimerkiksi diabeteksen hoitoon raskauden aikana soveltuu vain insuliini. Verenpainetaudin hoitoon voidaan amerikkalaisen suosituksen mukaan käyttää mitä tahansa lääkitystä, mutta ei ACE-estäjiä ja angiotensiini II -reseptorisalpaajia. Suomalaisessa käytännössä myös diureetit ovat poissuljettuja. Astman optimaalinen hoito raskauden aikana edellyttää pitkävaikutteisen inhaloitavan tulehdusestolääkkeen käyttöä ja tarvittaessa kohtausten hoitoon lyhytvaikutteisen inhaloitavan β_2 -agonistin käyttöä.

Epilepsia jo sinänsä lisää epämuodostumia, siksi raskauden aikana on epilepsiaa ehdottomasti hoidettava. Vaikka epilepsian hoitoon käytetyillä fenytoiinilla, valproaatilla ja karbamatsiiniinilla tiedetään olevan teratogeenisiä vaikutuksia, suo-

sitellaan näiden vanhoja tunnettujen aineiden käyttöä monoterapiana, koska uusimmista lääkkeistä ei ole tutkimustietoa raskaana olevien suhteen.

Välttämättömät antikoagulanttihoitot toteutetaan hepariinilla, joka ei suuren molekyylikonsa vuoksi läpäise istukkaa.

Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ei ole havaittu olevan teratogeenisiä ihmisellä, silti parasetamoli kuume- ja kipulääkkeenä on edelleen suositeltavin. Myöskään NSAID:n aiheuttama verenvuotovaara ei ole kliinisesti merkittävä tavallisilla annoksilla, joten estettä niiden harkitulle käytölle ei ole. NSAID valmisteita pitäisi kuitenkin 32-34 raskausviikkojen jälkeen välttää sikiön oikovirtauskanavien ennenaikaisen sulkeutumisvaaran vuoksi. Indometasiini on voimakkain ductus-vaikuttaja. Reumaa sairastavilla tulehduskipulääkkeistä suositellaan käytettäväksi pienintä mahdollista tehoavaa annosta ja käytön lopettamista kokonaan 8 viikkoa ennen laskettua aikaa (10). Kortisonihoitoa voi jatkaa raskauden ajan, metyyliprednisoloni ei läpäise istukkaa. On kuitenkin todettu, että ensimmäisen kolmanneksen aikana annetut glukokortikoidit saavat aikaan istukan vierasaine- ja steroidimetaboliainhibiition, joka kestää koko raskauden ajan. Sen merkitys on sikiölle ja lapselle on selvittämättä (9).

Lopuksi

Kaikkeen raskauden aikaiseen lääkehoitoon pätee sääntö käyttää vain äidin hoitamiseksi välttämättömänä pidettävää lääkitystä. Lääkehoidoissa tulee mahdollisimman paljon pidättäytyä niissä aineissa, joista on jo raskaana olevien hoidossa kertynyt kokemusta. Yleisperiaatteena raskauden aikaisista anestesioista on, että kaikkia normaalisti

käytettäviä yleis- ja paikallisanestesia-aineita voidaan käyttää, vaikka ne kaikki läpäisevät istukan. Useat anestesiassa käytettävät lääkkeet ovat varsin rasvaliukoisia, joiden siirtymistä sikiöön istukka pystyy ilmeisen tehokkaasti ainakin jonkin aikaa pidättelemään. Sikiön kärsiessä asfyksiasta on syytä muistaa ionisalpauksen aiheuttama opioidien ja puudutteen kertyminen sikiöön.

Kirjallisuusviitteet

1. Ala-Kokko TI, Myllynen P, Vähäkangas K. Ex vivo perfusion of the human placental cotyledon: implications for anesthetic pharmacology. Review Article. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2000;9:26-38.
2. Tuomisto J, Paasonen MK. Farmakologia ja toksikologia. 4. painos, s. 31-43. Kustannus Medicina Oy, Kuopio 1988.
3. Ala-Kokko TI, Pienimäki P, Herva R, ym. Transfer of lidocaine and bupivacaine across the isolated perfused human placenta. *Pharmacol Toxicol* 1995;77:142-8.
4. Zakowski MI, Ham AA, Grant GJ. Transfer and uptake of alfentanil in the human placenta during in vitro perfusion. *Anesth Analg* 1994;79:1089-93.
5. Krishna BR, Zakowski MI, Grant GJ. Sufentanil transfer in the human placenta during in vitro perfusion. *Can J Anesth* 1997;44:996-1001.
6. Johnson RF, Herman N, Arney TL, ym. The placental transfer of sufentanil: Effects of fetal pH, protein binding and sufentanil concentration. *Anesth Analg* 1997;84:1262-8.
7. Johnson RF, Herman NL, Johnson HV, ym. Effects of fetal pH on local anesthetic transfer across the human placenta. *Anesthesiology* 1996;85:608-15.
8. Herman NL, Li A-T, Van Decar TK, ym. Transfer of Methohexital across the perfused human placenta. *J Clin Anesth* 2000;12:25-30.
9. Vähäkangas K, Pelkonen O. Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana. "Skylly ja Kharybdis" 2000, Lääkelaitoksen julkaisu.
10. Ostensen M. Optimisation of antirheumatic drug treatment in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:486-503.

Sirpa Rintala, LT, erikoistuva lääkäri
TAYS, Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö
e-mail: sirintala@tays.fi