

Kipulääkkeet raskauden ja imetyksen aikana

Tero Martikainen ja Hannu Kokki

Lääkitystä vaativa akuutti tai krooninen kipu voi luonnollisesti vaivata myös raskaana olevia tai ilmettäviä naisia. Äidin kivun hoito on tärkeää myös lapsen hyvinvoinnin kannalta. Kipulääkitykseen ja sen mahdollisiin haittoihin liittyy kuitenkin paljon luuloja ja uskomuksia. Harmillisesti nämä väärät luulot saattavat jopa estää äitiä käyttämästä hänelle määrättyjä kipulääkettä tai äiti saattaa tarpeettomasti lopettaa imettämisen lapseen kohdistuvien haittavaikutusten pelossa. Useimmat yleisesti käytössä olevat kipulääkkeet ovat lyhytaikaisessa käytössä turvallisia sekä raskauden että imetyksen aikana.

Kliinistä työtä vaikeuttaa lähes kaikkien kipulääkkeiden valmisteyhteenvedoissa oleva maininta ”ei suositella käyttöä raskauden tai imetyksen aikana” ja kipulääkityksen valinta voi siten olla ongelmallista. Se, ettei lääkettä voida valmisteyhteenvedossa suositella raskaana olevalle tai imettävälle johtuu usein tutkimusten puutteesta, ei aina niinkään lääkkeen vaarallisuudesta. Tutkimustietoa on niukasti, koska on epäeettistä tehdä satunnaistettuja kaksoissokkotutkimuksia raskaana oleville, vaikka teratogeenisuutta tai muuta haittaa sikiölle ei eläintöissä olisi todettukaan.

Tässä artikkelissa käydään läpi tyypillisimmät anestesiologiassa käytettävät kipulääkkeet (parasetamoli, NSAID, opioidit) ja niiden mahdolliset haitat raskauden ja imetyksen aikana. Artikkelissa ei käsitellä synnytyksen aikaista kivunhoitoa. Samoin artikkelissa ei käsitellä puudutusaineita, vaikka puudutukset ovat yleensä turvallisin ja tehokkain tapa hoitaa äidin kipua raskauden ja imetyksen aikana.

Lääkkeiden kulkeutuminen sikiöön ja äidinmaitoon

Kuten muutkin lääkkeet, valtaosa kipulääkkeis-

tä läpäisee istukan. Pääperiaatteena tuleekin pitää, että istukka ei suojaa sikiötä äidin käyttämiltä lääkkeitä. Istukka metaboloii jossain määrin vieraita aineita, mutta se saattaa toimia myös varastona rasvaliukoisille aineille. Istukassa on myös useita kuljetusproteiineja, jotka osallistuvat vieraiden aineiden kuljetukseen joko sikiöön tai sikiöstä pois vaikuttaen siten sikiön lääkeainealtistukseen.

Lääkemäärään, minkä imeväinen saa äidinmaidosta, muodostuu tulona maidon lääkeainepitoisuudesta ja imetyn maidon määrästä. Vain vapaa, eli proteiineihin sitoutumaton lääkeaine pääsee äidinmaitoon. Samoin rasvaliukoiset, ionisoitumattomat ja pienimolekyyliset aineet (< 500 D) kulkeutuvat maitoon paremmin. Usein varsin pieni lääkeainemäärä kulkeutuu rintamaidon kautta lapseen, mutta myös vakavia, jopa kuolemaan johtaneita altistumisia on kuvattu, joten varovaisuus on tärkeää.^{1,2}

Lääkkeiden haitat sikiölle

Suurin huolenaihe lääkkeiden käytössä raskauden aikana ovat niiden mahdollisesti aiheuttamat epämuodostumat. Yleisesti epämuodostumia tavataan noin kolmella prosentilla vastasyntyneistä, ja epämuodostumista joka sadas arvioidaan

lääkkeen aiheuttamaksi. Hedelmöittymisen jälkeiset kaksi ensimmäistä viikkoa ovat turvallisia, joten ennen kuukautisten poisjääntiä käytetyistä lääkkeistä ei ole haittaa sikiölle. Herkin ajankoh- ta mahdolliselle epämuodostuman kehittymiselle on raskauden ensimmäisellä kolmanneksella, he- delmöittymisen jälkeisillä viikoilla 3.–11., jolloin useimpien elimien organogeneesi on käynnis- sä. Merkittävin poikkeus tästä perussäännöstä on keskushermosto, minkä kehitys jatkuu koko ras- kauden ajan.¹ Samoin COX-2-estävien tulehdus- kipulääkkeiden pitkäaikainen käyttö altistaa si- kiön koko raskauden ajan, paitsi munuaisten va- jaatoiminnalle, myös munuaisten kehityksen häi- riintymiselle.³

Kipulääkkeet ja raskaus

Tärkeimmät multimodaalisessa kivunhoidossa käytettävät kipulääkkeet voidaan jakaa kolmeen ryhmään: parasetamoli, tulehduskipulääkkeet (NSAID) ja opioidit.

Laajaan kliiniseen käyttökokemukseen perus- tuen parasetamolia on perinteisesti pidetty tur- vallisena raskauden aikana, vaikka sen terapeut- tinen leveys onkin melko kapea. Parasetamol- in ei ole havaittu aiheuttavan epämuodostumia edes ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana käytettynä. Parasetamolin käyttö saattaa jopa vä- hentää epämuodostumien riskiä, jos sen käyttö- aiheena on äidin kuumeen hoito raskauden aika- na.⁴ Viimeaikoina on esitetty arveluja, joiden mu- kaan äidin parasetamolin käyttö voisi lisätä lap- sen alttiutta astmalle, mutta näitä oletuksia ei ole voitu todentaa. Kun parasetamolia käytetään äidin riittävä ja monipuolinen ravinnon saanti on turvattava, jotta edellytykset reaktiivista välime- tabolittia NAPQI neutraloivan glutathionin synte- tisoinnille olisivat optimaaliset. Astman lisäänty- neen ilmenemisen takana voi olla haitoille altista- va polymorfismi glutathioni-S-transferaasi P1 -gee- nissä.⁵

Myös parasetamolin ja kodeiinin yhdistelmäval- miste on laajassa käytössä ja sitä on pidetty turval- lisena raskauden aikana. Epämuodostumien vaara ei ilmeisesti ole suurentunut, mutta kodeiinialtis- tuksen aiheuttamia vastasyntyneen vieroitusoirei- ta on havaittu, vaikka lääkitystä on käytetty nor- maalin annosteluohjeen mukaisesti.⁴ Vastasynty- nytä pitää tarkkailla tavanomaista huolellisem- min, jos äidillä on ollut raskauden lopussa käytös- sä kodeiini-lääkitys.

NSAID-lääkkeiden jatkuvaa käyttöä tulisi vält- tää jo raskauden suunnittelussa, koska niiden käyt- töön saattaa liittyä mm. ovulaatio-ongelmia. Sa- moin raskauden aikana jatkuvaa ja isojen annos- ten käyttöä tulee välttää, sillä niillä voi olla haital- lisia vaikutuksia sekä raskauteen että sikiöön. Al- kuraskaudessa NSAID-lääkkeiden käyttöön liittyy suurentunut keskenmenon riski ja sikiön riski saa- da sydämen, vatsanpeitteiden ja suulaen epämuo- dostuma on kaksinkertainen. Raskauden keski- vaiheilla riskien uskotaan olevan vähäisimpiä, jo- ten yksittäisiä annoksia ja lyhytaikaisesti perinteis- iä tulehduskipulääkkeitä voi käyttää suhteellisen turvallisesti. Loppuraskaudessa, 28. raskausvii- kon jälkeen NSAID-lääkkeiden jatkuvaan ja isojen annosten käyttöön liittyy merkittävä riski ennen- aikainen sikiön valtimotiehyeen sulkeutumisen, keuhkoverenkierron kohoamiseen ja munuaisvau- rion vaara.^{1,6}

Yksittäisinä annoksina NSAID-lääkkeet ovat turvallisia koko raskauden ajan. Ensisijainen va- linta on propionihapon johdokset, ibuprofeeni ja ketoprofeeni, joiden käytöstä on eniten kokemus- ta. Niillä ei ole aktiivisia metaboliitteja ja molem- pien puoliintumisaika on lyhyt. Myös diklofenaak- ki, jonka puoliintumisaika on lyhyt, on turvalli- nen. Naprokseenin puoliintumisaika on pitkä, ei- kä se ehkä siksi ole paras vaihtoehto raskaana ole- valle.

Asetyyliisalisyylihapon käyttöä kipulääkeannok- silla ei suositella, koska varsinkin loppuraskaudes- sa äidin ja sikiön verenvuodon riski on suurentu- nut. Etenkin keskosilla on raportoitu kallonsisäisiä verenvuotoja, kun äiti on ennen synnytystä käyt- tänyt yli 300 mg annoksia asetyyliisalisyylihappoa. Valvotussa käytössä alle 100 mg vuorokausian- noksilla ei ole havaittu haittavaikutuksia. Koksibi- en käytöstä raskauden aikana ei ole tutkimusnäyt- töä, ja kliininen kokemuskin on rajallinen, joten niiden käytöstä on järkevää pidättäytyä raskauden aikana.

Opioidien (morfiini, fentanyyli, hydromorfo- ni, oksikodoni, buprenorfiini ja tramadoli) käyt- töön ei ole havaittu liittyvän suurentunutta epä- muodostumien vaaraa. Loppuraskauden aikaiseen käyttöön liittyy kuitenkin vastasyntyneen vieroi- tusoireiden vaara. Mikäli opioideja on pakko käyt- tää raskauden aikana, tulee käyttö rajata tiukasti ja käyttää mahdollisimman pieniä annoksia. Lap- sen vointia tulee seurata tiiviisti syntymän jälken ensimmäisten vuorokausien aikana, ja tarvittaessa vastasyntyneelle pitää antaa vieroitushoito.⁷

Kipulääkkeet ja imetys

Äidinmaito ja imetys ovat tärkeitä lapsen varhaiskehitykselle ja sen vuoksi suositellaankin imettämisen jatkamista ainakin puolen vuoden ikään. Äidin käyttämien kipulääkkeiden vuoksi on harvoja poikkeuksia lukuun ottamatta tuskin tarveta tauottaa tai varsinkaan kokonaan lopettaa imettämistä.

Eniten kokemusta ja tutkimustietoa on parasetamolien käytöstä imettämisen aikana. Parasetamoli erittyy äidinmaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä ei ole havaittu haittoja imeväiseen.

Myös parasetamolien ja kodeiinien yhdistelmävalmistetta pidettiin turvallisena. On kuitenkin huomioitava, että kodeiini metaboloituu CYP2D6-entsyymien vaikutuksesta morfiiniksi. Yksi sadasta äidistä on kodeiinia morfiiniksi metaboloivan CYP2D6-entsyymien suhteen ultranopeita metaboloijia, ja heillä kodeiinien muuttuminen morfiiniksi on merkittävästi lisääntynyt. Kun ultranopeita metaboloijia on käyttänyt tavanomaisia annoksia kodeiinia, käyttöön on liittynyt morfiinin yliannoksen aiheuttamia imeväisten kuolemantapauksia. Sen vuoksi pidempiaikaiseen ja varsinkaan isompien kodeiiniannosten käyttöön on syytä suhtautua suurella varauksella imetyksen aikana.⁸

NSAID-lääkkeet ovat pääsääntöisesti turvallisia lyhytaikaisessa käytössä imetyksen aikana. Tulehduskipulääkkeiden proteiinisisoutuminen on hyvin korkea, joten vain pieniä määriä NSAID-lääkkeitä kulkeutuu äidinmaitoon. Esimerkiksi ketoprofeenin käyttö on turvallista. Kun äiti saa ketoprofeenia 100 mg × 2 kolmen päivän ajan laskimoon, imeväinen saa ketoprofeenia äidinmaidosta maksimissaan 14 µg/kg/vrk, eli alle 0,5 % suositellusta hoitoannoksesta.⁹ On järkevää käyttää tuttuja ja lääkkeitä, ja niitä joilla on lyhyt puoliintumisaika, kuten ibuprofeenia, ketoprofeenia tai diklofenaakkia. Paikallisesti käytettävät NSAID-lääkkeet, silmätipat ja ihovoiteet/-geelit, ovat turvallisimpia vaihtoehtoja raskauden ja imetyksen aikana, sillä näistä annosmuodoista systeemiseen verenkiertoon päätyy vain hyvin pieniä pitoisuuksia. Myös uudempien, koksibiryhmän lääkkeiden pitoisuus rintamaidossa näyttää jäävän alhaiseksi. Uusina lääkkeinä koksibeja ei voi kuitenkaan suositella käytettäväksi imetyksen aikana. Asetyylihalisylihapon käyttöä kipulääkeannoksilla ei suositella imetyksen aikana.

Opioidien säännöllistä käyttöä ei suositella imetyksen aikana, koska ainakin osa opioideista erittyy myös äidinmaitoon. Tutkimuksen mukaan ok-

sikodonin lyhytaikaisessa käytössä keisarinleikkauksen jälkeen erittyminen äidinmaitoon on kohtalaisen vähäistä, eikä imeväiseen kohdistuvia haittoja vaikuta olevan.¹⁰ Mikäli opioideja on pakko käyttää imetyksen aikana, on käyttöaika pidettävä lyhyenä ja annokset pieninä. Mikäli opioidilääkitys on välttämätöntä, äidin valistus mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi lapsessa (väsymys, uneliaisuus, huono ruokahalu, imemisvaikeudet, velttous, pienet pupillit, ja hengitysvaikeudet) mahdollisimman varhain voi vähentää lapsen riskiä saada vakavia komplikaatioita.² Tutkimustieto tästä on vielä vähäistä ja imetyksen aikaisessa opioidilääkityksen kanssa täytyy noudattaa suurta varovaisuutta. Esimerkiksi fentanylilaastarin poistamisen jälkeen suositellaan jopa 72 tunnin imetystaukoa.

Lopuksi

Tämän kirjoituksen pääsanomana on, että äidin kipua pitää hoitaa eikä äidin haluta turhaan lopettavan tai kieltäytyvän hänelle määrätystä tarpeellisesta kipulääkityksestä. Kipulääkityksen määrittämisessä pitää kuitenkin olla varovainen ja käyttää niitä valmisteita, joiden turvallisuudesta on paras näyttö ja joiden turvallisuudesta käytöstä on pisin kokemus. Sekä raskauden että imetyksen aikana suositetaan parasetamolia ja pidättäydytään tutuisiin, lyhyen puoliintumisaajan omaavissa tulehduskipulääkkeissä. Mikäli opioideja on ehdottomasti käytettävä, käytetään pienintä tehokasta annosta lyhin tarvittava aika. Raskauden aikana kriittisimmät ajanjaksot ovat raskausviikot 3.–11. ja 24. raskausviikon jälkeinen aika. Tärkeää on muistaa, että kaikki raskauden aikana turvallisiksi arvioitujen lääkkeiden ei välttämättä ole turvallisia imetyksen aikana.

Duodecimin Terveysportin kautta avautuvat lääketietokannat gravbase® ja lactbase® ovat helpoja käytännön tukia, jos kliinisessä työssä on kiireellinen tarve tarkistaa lääkkeen sopivuus raskauden olevalle tai imettävälle. □

Lähteet:

1. Malm H, Vähäkangas K, Enkovaara A-L, Pelkonen O. Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana. Lääkelaitos, 2008.
2. Madadi P, Moretti M, Djokanovic N, et al. Guidelines for maternal codeine use during breastfeeding. *Can Fam Physician*. 2009; 55: 1077–1078.
3. Khan K, Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 76: F59–60.
4. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol*. 2010; 115: 109–115.

5. Persky VW. Acetaminophen and asthma. *Thorax*. 2010; 65: 99–100.
6. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, et al. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf*. 2006; 29:397–419. Review.
7. Babb M, Koren G, Einarson A. Treating pain during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010; 56: 25–27.
8. Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85: 31–35.
9. Jacqz-Aigrain E, Serreau R, Boissinot C, et al. Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery. *Ther Drug Monit*. 2007; 29: 815–818.
10. Seaton S, Reeves M, McLean S. Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after Caesarean

section: relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007; 47: 181–185.

Tero Martikainen

LL

KYS, operatiiviset tukipalvelut ja tehohoito

Hannu Kokki

ylilääkäri

KYS, operatiiviset tukipalvelut ja tehohoito

professori, anestesiologia ja tehohoito

Itä-Suomen yliopisto

[hannu.kokki\[a\]kuh.fi](mailto:hannu.kokki[a]kuh.fi)