

Synnytyksen avautumisvaiheen kivun hoito laskimonsisäisellä potilaan itseannostelemalla remifentaniililla

Petri Volmanen

Oulun yliopisto 26.2.2010

Vastaväittäjä professori Lars Irestedt, Karoliininen Instituutti

Remifentaniili hyväksyttiin rutiinikäyttöön leikkaussaleissa 1990-luvun loppupuolella ja pian tämän jälkeen julkaistiin ensimmäiset tapauselostukset lääkkeen onnistuneesta käytöstä synnytysanalogiassa tilanteissa, joissa neuraalinen kivunlievitys oli vasta-aiheinen. Remifentaniili vaikutti sopivalta obstetriikkaan erityisesti lyhytvaikutteisuutensa puolesta. Vähäiset sivuvaikutukset vastasyntyneeseen todennettiin, kun remifentaniilia annettiin epiduraalipuudutuksen lisäksi keisarileikkauksen anestesiassa¹. Lääkkeen eliminaation nopeudesta neonataalikaudella saatiin myös näyttöä².

Ensimmäinen systemaattinen tutkimus remifentaniilista synnytyskipuun oli pettymys, kun tutkimus jouduttiin lopettamaan vähäisen kivunlievityksen ja liiallisten sivuvaikutusten takia³. Tutkimuksessa käytettiin pieniä lääkärin antamia laskimonsisäisiä (iv) annoksia. Myöhemmin itseannostelukivunlievityksen (PCA) kuitenkin havaittiin toimivan kohtuullisesti⁴. Neljässä satunnaistetussa tutkimuksessa remifentaniili osoittautui paremmaksi synnytysanalogetiksi kuin petidiini sekä kivunlievitystehon että sivuvaikutustensa puolesta⁵⁻⁸.

Remifentaniiliboluksen vaikutus saavuttaa huipunsa 1,3–2,5 minuutissa iv-annoksen jälkeen^{9,10}. On siis ilmeistä, että supistuksen alussa annetun nopean boluksen huippuvaikutus ei ajoitu samaan

supistukseen. Toisaalta lääkkeen vaikutus vähenee puoleen 3–6 minuutissa, joten yhden PCA-annoksen analgeettinen vaikutus saattaa ulottua useamman supistuksen ajalle.¹¹⁻¹³

Tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää, mikälaisella annoksella remifentaniilia tulisi antaa synnytyskipuun, selvittää remifentaniilianalgesian tehokkuus ja sivuvaikutukset verrattuna ilokaasuun ja epiduraalianalgesiaan, ja olisiko kivunlievitystä mahdollista parantaa optimoimalla PCA-boluksen ajoitusta suhteessa kohdun supistussykliin. Tutkimus pyrki myös omalta osaltaan lisäämään ymmärrystämme remifentaniilin turvallisuudesta obstetrisessa kivunlievityksessä.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimus koostui neljästä osatyöstä, joiden aikana 114 synnyttäjää sai remifentaniilia lyhyen ajan synnytyksen avautumisvaiheessa. Ensimmäinen tutkimus oli avoin, satunnaistamaton koe, jossa 20 synnyttäjää sai remifentaniilia PCA-menetelmällä, jossa PCA-bolusta suurennettiin 10 minuutin välein, kunnes synnyttäjä ei enää halunnut enää tehokkaampaa kivunlievitystä (osatyö I). Remifentaniilianalgesian ja 50 % ilokaasun vertailu tehtiin kaksoissokkoutetussa vaihtovuoroisessa asetelmassa, jossa lääkkeiden antojärjestys oli satunnaistettu (osatyö II, n=20). Rohkaistuneena kahden en-

simmäisen tutkimuksen hyvistä tuloksista suunniteltiin remifentaniili- ja epiduraalianalgesioiden vertailu, joka toteutettiin paralleeliasetelmassa satunnaistettuna ja kaksoissokkoutettuna. Synnyttäjälle asetettiin epiduraalikatetri, johon annettiin 0,0625 % levobupivakaiinia fentanylin kanssa tai placebo (NaCl 0,9 %) 20 ml ja samanaikaisesti aloitettiin vastaava annoseskalaatio iv-PCA-lääkkeellä samaan tapaan kuin ensimmäisessä osatyössä, mutta nyt eskalaatioannokset olivat lievästi erilaiset ja epiduraaliryhmään satunnaistetuilla lääke oli placebo (NaCl 0,9 %) (osatyö III, n=52). Osatyössä IV verrattiin kahta PCA-boluksen ajoitusta supistussyklissä käyttäen kaksoissokkoutettua, satunnaistettua vaihtovuoroista tutkimusasetelmaa (n=50).

Päämuuttujana tarkasteltiin kohdun supistukseen liittyvää kipua numeraalisella kipuasteikolla. Lisäksi synnyttäjiltä kyseltiin kivunlievityksen arvoa (pain relief score), halukkuutta jatkaa käytetyllä analgesiamenetelmällä ja sivuvaikutuksia. Objektiivisina suureina seurattiin sykettä, verenpainetta, happisaturaatiota (SaO₂) ja II-osatyössä myös hengityskaasujen pitoisuuksia. Sikiön tarkkailuun käytettiin kardiokardiografiaa, napa-arterian pH-määrittystä ja vastasyntyneestä kirjattiin Apgar-pisteet.

Tulokset

Annoseskalaatiossa tehokkaaksi annokseksi osoitautui 0,4 µg/kg (mediaani) ja vastaavasti yksilöllisesti määritetyn tehokkaan annoksen aikana synnyttäjät kuluttivat remifentaniilia nopeudella 0,085 µg/kg/min. Annos vaihteli kuitenkin suuresti synnyttäjistä toiseen (PCA-bolus 0,2–0,9 µg/kg ja kulutus 0,03–0,32 µg/kg/min).

Remifentaniili iv-PCA lievitti synnyttäjän kokemaa supistuskipua. Kipuluvuissa havaittiin keskimäärin (mediaani) 2:n yksikön aleneminen numeraalisella kipuasteikolla (0–10) tässä aineistossa. Osatyössä II kipuluvuissa havaittiin laskua 1,5:n verran ja ilokaasulla vastaavasti 0,5:n verran (p=0,01 Mann-Whitney U-testi). Kivunlievitysarvoissa oli selkeämpi ero remifentaniilin hyväksi ja 14 synnyttäjää piti remifentaniilia parempana kuin ilokaasua, kun ilokaasua piti parempana vain 1 (p=0,02, binomial testi). Verrattaessa epiduraaliseen kivunlievitykseen kipuluvut jäivät selkeästi korkeammiksi (mediaani 7,3 vs. 5,2 epiduraaliryhmässä, p= 0,004, Mann-Whitney U-testi). Jostain syystä remifentaniili- ja epiduraalianalgesiat eivät näyttäneet eroavan kivunlievitysarvon (2,5

vs. 2,8 asteikolla 0–4 p=0,11 Mann-Whitney U-testi) eikä riittämättömän kivunlievityksen osalta eikä sen suhteen olisiko synnyttäjä halunnut jatkaa käytetyllä menetelmällä (86 % vs. 85 %, p > 0,9, chi²). Remifentaniilin ajoitusta tutkittaessa kipuluvut laskivat 2,3–3,3 lähtöarvoja alemmaksi eikä remifentaniiliboluksella näyttänyt olevan osuutta kivunlievityksen tehoon. Vaihtovuoroisen tutkimuksen toisella jaksolla kivun lievittyminen oli ensimmäistä vähäisempää kummassakin ryhmässä, vaikka lähtöarvon laskemisessa otettiin huomioon kivun paheneminen synnytyksen edistyessä ja vaikka toisen jakson aikana remifentaniilin kulutus oli suurempi. Havainto saattaa liittyä opioidialtistuksen aiheuttamaan hyperalgesiaan. Kaikista 114 remifentaniilia saaneista synnyttäjistä 14 %:lla kivunlievityksen arvo oli < 2 viitaten olemattomaksi tai vähäiseksi koettuun analgesiaan.

Remifentaniilianalgesiaan liittyi kolmanneksella synnyttäjistä lisähapen tarve (SaO₂ < 94–95 %). Keskimäärin synnyttäjät kokivat kohtalaista sedaatiota, mutta kaikki remifentaniilia saaneet synnyttäjät pysyivät tajuissaan ja pystyivät vastaamaan asianmukaisesti tutkimuksen edellyttämiin kysymyksiin. Synnyttäjän kokema sedaatio ja huimaus estivät osalla synnyttäjistä annoksen nostamisen annoseskalaatiossa. Pahoinvointia esiintyi 25 %:lla synnyttäjistä juuri ennen remifentaniilianalgesian aloittamista ja 10–20 %:lla eri ajankohtina remifentaniilialtistuksen aikana. Sikiön sykekäyrissä havaittiin runsaasti poikkeamia, mutta näiden suhteen remifentaniilianalgesia ei eronnut ilokaasusta (remifentaniili 20 % vs. ilokaasu 20 %) eikä epiduraalianalgesiasta (remifentaniili 38 % vs. epiduraali 37 %). Niillä, jotka synnyttivät alle puolen tunnin viiveellä viimeisestä remifentaniiliannoksesta verrattuna niihin, joilla viive oli pidempi rajoitettuun remifentaniilialtistukseen ei näyttänyt liittyvän matalia napa-arterian pH-arvoja (mediaani 7,24) eikä vastasyntyneen depressiota Apgar-pisteiden (mediaani 1 min / 5 min = 9/9) valossa.

Johtopäätökset

Yksilöllisesti tehoavan remifentaniilin annos vaihtelee suuresti synnyttäjistä toiseen. Koska remifentaniiliin liittyy vakavien sivuvaikutusten mahdollisuus, annoksen titraus yksilöllisesti on tarpeen, jos pienin tässä tutkimuksessa tehoavaksi havaittu annos (0,2 µg/kg) ei ole riittävä.

Remifentaniili on ilokaasua parempi synnytysanalgeetti, muttei epiduraalianalgesian veroinen, jos tarkastellaan kipulukuja. Potilastyytyväi-

syyteen liittyen eroa ei havaittu epiduraalin suhteen, mutta tilanne olisi saattanut olla toinen, jos käytetty epiduraaliliuos olisi ollut vahvempi tai observaatioaika pidempi. PCA-boluksen ajoituksen optimointi ei lisännyt kivunlievitystehoa. Remifentaniili voi aiheuttaa vakavia sivuvaikutuksia ja toistaiseksi sen käytöstä obstetriikassa ei ole riittävästi näyttöä turvallisuuden suhteen, vaikka tässä pienessä tutkimuspopulaatiossa ei havaittukaan vaaratilanteita. □

Väitöskirja ja osatyöt

Volmanen, Petri: Intravenous patient controlled analgesia with remifentanil in early labour

- I Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, Alahuhta S (2002) Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. *Anesth Analg* 94: 913–917
- II Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, Ohtonen P, Alahuhta S (2005) Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 453–458
- III Volmanen P, Sarvela J, Akural EI, Raudaskoski T, Korttila K, Alahuhta S. (2008) Intravenous remifentanil vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand* 52: 249–255
- IV Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Ranta P, Tekay A, Ohtonen P, Alahuhta S (2010) IVPCA with remifentanil bolus during the contraction pause does not improve the analgesic effect, during early labour (manuscript)

Kirjallisuusviitteet

- 1. Kan R E, Hughes S C, Rosen M A, Kessin C, Preston P G & Lobo EP (1998) Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 88: 1467–1471
- 2. Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD, Henson LG, Huffman C & Muir KT (2001) Pharmacokinetics

of remifentanil in anesthetic pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 93: 1393–1401

- 3. Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG, Glass PS, Penning DH & Reynolds JD (2000) A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. *Anesth Analg* 91: 606–608
- 4. Blair JM, Hill DA & Fee JPH (2001) Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. *Br J Anaesth* 87: 415–420
- 5. Volikas I & Male D (2001) A comparison of pethidine and remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth* 10: 86–90
- 6. Thurlow JA, Laxton CH, Dick A, Waterhouse P, Sherman L & Goodman NW (2002) Remifentanil by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. *Br J Anaesth* 88: 374–8
- 7. Blair JM, Dobson GT, Hill DA, McCracken GR & Fee JPH (2005) Patient controlled analgesia for labor: a comparison of remifentanil with pethidine. *Anaesthesia* 60: 22–27
- 8. Evron S, Glezerman M, Sadan O, Boaz M & Ezri T (2005) Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain. *Anesth Analg* 100: 233–238
- 9. Leppä M, Korvenoja A, Carlson S, Timonen P, Martinkauppi S, Ahonen J, Rosenberg PH, Aronen HJ & Kalso E (2006) Acute opioid effects on human brain as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 31: 661–669
- 10. Babenco HD, Conard PF & Gross JB (2000) The pharmacodynamic effect of a remifentanil bolus on ventilatory control. *Anesthesiology* 92: 393–398
- 11. Glass SA, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM & Hermann D (1993) Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 77: 1031–1040
- 12. Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S & Smith RL (1995) Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 83: 968–975
- 13. Wise RG, Williams P & Tracey I (2004) Using fMRI to quantify the time dependence of remifentanil analgesia in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 29: 626–635