



### Mari Kinnunen

LL (väit.), erikoistuva lääkäri  
SKS, naistentaudit ja synnytykset  
Mari.kinnunen@fimnet.fi

# Oksikodoni soveltuu synnytyksen alkuvaiheen kivun hoitoon

Mari Kinnunen

21.8.2020, Itä-Suomen yliopisto

#### Vastaväittäjä

Dosentti Kai Kiviluoma, Oulun yliopisto

#### Kustos

Dosentti Merja Kokki, Itä-Suomen yliopisto

#### Esitarkastajat

Professori Brian Anderson,  
University of Auckland, Uusi-Seelanti  
Dosentti Sari Sjövall, Turun yliopisto

► Suurin osa synnyttäjistä tarvitsee lääkkeellistä kivunlievitystä supistuskipuihin (1). Eri kivunhoitomenetelmien tehoa ponnistusvaihetta edeltävien supistuskipujen kivunlievitykseen on tutkittu varsin kattavasti; vähemmälle huomiolle on jäänyt synnytyksen avautumisvaiheen

ensimmäisten tuntien kivunlievitys. Latenssivaihe, jonka aikana kohdun suun avautuminen alkaa, voi kestää useita tunteja (2), ja osa synnyttäjistä kokeekin kovaa kipua tuntien ajan jo synnytyksen alkuvaiheessa.

Suomessa oksikodoni on ollut yleisin akuutin kovan kivun hoitoon

käytetty kipulääke 1960-luvulta asti, mutta sen käyttöä synnytyskivussa on tutkittu varsin niukasti. Synnytyskivun hoidossa huolena on sikiön altistuminen äidille annetuille lääkeaineille — opioidit läpäisevät vapaasti istukan ja pääsevät siten vaikuttamaan myös sikiöön (3, 4).

#### Väitöskirja

Oxycodone in labour analgesia: pharmacokinetics, central nervous system concentrations and foetal exposure

#### Osatyöt:

- |  |  |
|--|--|
| <p>I Kinnunen M, Piirainen P, Kokki H, Lammi P, Kokki M. Updated clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2019;58:705-25.</p> <p>II Kinnunen M, Kokki H, Hautajärvi H, Huhta H, Ranta VP, Räsänen J, Voipio HM, Kokki M. Oxycodone pharmacokinetics and fetal exposure after intravenous or epidural administration to the ewe. <i>Acta Obstet Gynecol Scand.</i> 2018;97:1200-5.</p> | <p>III Kinnunen M, Kokki H, Hautajärvi H, Lantto J, Räsänen J, Voipio HM, Kokki M. Oxycodone concentrations in the central nervous system and cerebrospinal fluid after epidural administration to the pregnant ewe. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol.</i> 2019;125:430-8.</p> <p>IV Kinnunen M, Kokki H, Hautajärvi H, Tuovinen K, Kokki M. Oxycodone for pain management in the latent phase of labour – a pragmatic trial. <i>Acta Anaesthesiol Scand.</i> 2020;64:685-90.</p> |
|--|--|

#### Tavoitteet, aineisto ja tulokset

Väitöstutkimuksen tavoitteena oli selvittää sikiön altistumista oksikodonille ja sen metaboliiteille, oksikodonin tehoa synnytyksen alkuvaiheen kivunlievityksessä sekä äidille ja sikiölle ilmaantuvia mahdollisia haittoja oksikodonin annon jälkeen. Väitöskirjatutkimuksen kokeellisessa osassa selvitettiin epiduraalisesti annettun oksikodonin tuottamia keskushermostopitoisuuksia raskaana olevilla lampaila.

Väitöskirjan ensimmäinen osatyö on kirjallisuuskatsaus, jonka tarkoituksena oli esittää viime vuosien tutkimustieto oksikodonin farmakokinetiikasta ja farmakodynamiikasta. Systemaattisen kirjallisuushaun

## Oksikodoni on käyttökelpoinen vaihtoehto synnytyksen alkuvaiheen kivun lievitykseen.

perusteella totesimme oksikodonin sopivan myös haavoittuville potilasryhmille kuten lapsille, vanhuksille, imettäville äideille sekä potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Katsaus käsittelee oksikodonin käytössä huomioitavia seikkoja näillä potilasryhmillä, ja lisäksi siinä todetaan, että oksikodonin yhteisvaikutukset erityisesti CYP3A-entsyymien induktorien ja inhibiittorien kanssa ovat merkittäviä. Nämä yhteisvaikutusten mahdollisuudet tulee huomioida lääkehoidon suunnittelussa. Oksikodonista on kehitetty hitaasti lääkettä vapauttavia lääkevalmisteita, joiden farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu lääkekapselia manipuloitaessa. Tällaisten valmisteiden voidaan ajatella tukevan opioidikriisin vastaista työtä: niiden avulla pyritään estämään kivun hoitoon tarkoitetun oksikodonin päätymistä väärinkäyttöön.

Toinen ja kolmas osatyö olivat kokeellisia tutkimuksia raskaana olevilla lampailla; lampaan ja ihmisen istukan rakenteissa on vähäisiä eroja. Emälle annettiin oksikodonia joko epiduraalisesti tai laskimonsisäisesti, minkä jälkeen otettiin parilliset verinäytteet

emältä ja sikiöltä. Oksikodonipitoisuudet havaittiin samankaltaisiksi emällä ja sikiöllä. Uutena löydöksenä havaittiin, että oksikodonin laskimonsisäisen annon jälkeen oksimorfonin — oksikodonin aktiivisen metaboliitin — pitoisuudet sikiön plasmassa olivat kaksinkertaiset äidin plasmasta mitattuihin pitoisuuksiin verrattuna. Epiduraalisen annoksen jälkeen sikiön plasman oksimorfonipitoisuudet olivat myös hieman korkeammat verrattuna äidiltä mitattuihin pitoisuuksiin. Oksikodonin epiduraalisen annon jälkeen emän selkäytimestä epiduraalikaterin kärjen kohdalta mitatut oksikodonipitoisuudet olivat huomattavan korkeita.

Neljäs osatyö oli kliininen tutkimus, jossa selvitettiin ihonalaisesti annostellun oksikodonin vaikutuksia synnytyksen latentissa vaiheessa. Tutkimukseen osallistui 76 synnyttäjää, jotka saivat oksikodonia ihonalaisesti aloitusannoksella 0,1 mg/kg. Tarvittaessa annettiin toinen annos 0,05 mg/kg aikaisintaan neljän tunnin kuluttua.

Oksikodoni lievitti synnytyksen alkuvaiheen supistusten aikaista kipua hyvin: kipuarvot laskivat

lähtötilanteesta 7/10 arvoon 5/10 30 minuuttia lääkkeen annon jälkeen, ja vielä kahden tunnin kuluttua kipuarvot olivat keskimäärin 6/10. Synnytyksen edetessä aktiiviseen vaiheeseen lähes kaikki synnyttäjät saivat muuta kivunlievitystä, yleisimmin epiduraalipuudutuksen. Myös tässä osatutkimuksessa havaittiin, että vastasyntyneiden napasuonten plasmasta mitatut oksimorfonipitoisuudet olivat hieman korkeammat kuin äidin plasmasta heti synnytyksen jälkeen mitatut pitoisuudet. Oksimorfonipitoisuudet vastasyntyneillä olivat kuitenkin verrattain matalia: 0–0,3 ng/ml. Oksikodonipitoisuudet olivat samankaltaiset äidillä ja vastasyntyneellä: 0–8 ng/ml. Vastasyntyneillä ei havaittu opioidien haittavaikutuksia, ja synnyttäjien kokemat haittavaikutukset olivat lieviä. Yleisimpänä sivuvaikutuksena havaittiin sedaatiota, jolloin synnyttäjät saivat toisaalta levähtyä ennen synnytyksen aktiivisen vaiheen alkua.

### Johtopäätökset

Oksikodoni on käyttökelpoinen vaihtoehto synnytyksen alkuvaiheen kivun lievitykseen. Suomessa on pit-

>>



Kuvassa vasemmalta katsottuna vasta-  
väittäjä, dosentti Kai Kiviluoma, väittelijä  
sekä kustos, dosentti Merja Kokki. Kuva:  
Santeri Virtanen 2020.

käaikainen ja laaja kokemus oksikodonin käytöstä akuutin, kovan kivun hoidossa; tätä tietoa ja osaamista sekä väitöskirjasta saatua uutta tietoa hyödyntämällä oksikodonia voidaan suositella myös synnyttäjien kivun hoitoon. Käytettäessä oksikodonia synnytyskivun hoitoon tulee kuitenkin huomioida mahdollinen oksimorfonin, aktiivisen metaboliitin, kertyminen sikiöön. Tämän vuoksi oksikodoniannosten tulee olla maltillisia ja annosten väli riittävän pitkä. Jatkotutkimuksia tarvitaan selvittämään oksikodonin käytön turvallisuutta.

Viimeaikaisten tutkimusten perusteella oksikodoni vaikuttaa sovel-

tuvan myös epiduraaliseen käyttöön. Väitöskirjani tulosten perusteella väitän, että oksikodonin kipua lievitävä vaikutus epiduraalisen annon jälkeen välittyi merkittävältä osin selkäydintasolta. Tutkimukseni tulokset tukevat oksikodonin epiduraalista käyttöä kovan kivun hoidossa niillä potilailla, joilla on epiduraalikatetri. Pelkkää opioidin antoa varten lannepistoa ei pidä tehdä, koska toimenpiteeseen liittyy hyvin harvinaisten, mutta ilmetessään vakavien haitta-vaikutusten riski. ■

#### **Viitteet**

1. Kokki M, Ahonen J, Palomäki O. Sentraalisten puudutusten vaihtoehdot synnytyskivun hoidossa. *Finnanest*, 2010; 43 (2): 112-118.
2. Labor S, Maguire S. The pain of labour. *Rev Pain*, 2008;2 (2): 15-19.
3. Kokki M, Franco MG, Raatikainen K, Väliälä P, Sankilampi U, Heinonen S, Neuvonen PJ, Kokki H. Intravenous oxycodone for pain relief in the first stage of labour--maternal pharmacokinetics and neonatal exposure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012; 111 (3): 182-188.
4. Heikkinen EM, Kokki H, Heikkinen A, Ranta VP, Räsänen J, Voipio HM, Kokki M. Foetal fentanyl exposure and ion trapping after intravenous and transdermal administration to the ewe. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017; 120 (2): 195-198.