



Utjecaj intraportalne analgezije petidinom ili tramadolom na opstetričke ishode – usporedbeno dvostruko slijepo randomizirano prospektivno intervencijsko istraživanje

Impact of Intrapartal Analgesia Using Pethidine or Tramadol on Obstetrical Outcomes – a Head-to-Head Randomized Double Blind Prospective Interventional Study

Dražan Butorac¹, Ivka Djaković¹, Ana-Meyra Potkonjak^{1✉}, Krunoslav Kuna¹, Blaženka Sumpor¹, Mirjana Radošević Vrkljan², Vesna Košec¹

¹Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

²Odjel za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica Gospić

Deskriptori

OPSTETRIČKA ANALGEZIJA – metode;
OPIOIDNI ANALGETICI – nuspojave, terapijska uporaba;
TRAMADOL – farmakologija, nuspojave, terapijska uporaba; MEPERIDIN – farmakologija, nuspojave, terapijska uporaba; POROĐAJNA BOL – farmakoterapija;
KARDIOTOKOGRAFIJA; APMAR OCJENA, PROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA; DVOSTRUKO SLIJEPA ISTRAŽIVANJA

Descriptors

ANALGESIA, OBSTETRICAL – methods;
ANALGESICS, OPIOID – adverse effects, therapeutic use;
TRAMADOL – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; MEPERIDINE – adverse effects, pharmacology, therapeutic use;
LABOR PAIN – drug therapy;
CARDIOTOCOGRAPHY; APMAR SCORE;
PROSPECTIVE STUDIES; DOUBLE-BLIND METHOD

SAŽETAK. *Cilj:* Cilj istraživanja bila je usporedba djelovanja tramadola i petidina tijekom porođaja na opstetričke ishode (njihov analgetski učinak, trajanje porođaja, pojavnost nuspojava u roditelja i neonatalni status). *Metode:* Djelovanje analgetika ispitano je prospektivnim usporedbenim (engl. *head-to-head*) randomiziranim dvostruko slijepim intervencijskim istraživanjem na uzorku od 60 roditelja tijekom ročnog porođaja. U istraživanju su upotrijebljene doze tramadola i petidina od 50 mg primijenjene intravenski. Pri analizi podataka služili smo se testom razlike u proporcijama dvaju nezavisnih skupova i Studentovim t-testom. Prije provedbe t-testa normalnost je ispitana Kolmogorov-Smirnovljevim testom. *Rezultati:* Primjena tramadola povezana je s manje prijavljenih nuspojava te kraćim trajanjem porođaja u odnosu prema skupini roditelja liječenih petidinom. Analizom analgetskog učinka statistički značajno niža vrijednost boli nakon 10 minuta i 30 minuta utvrđena je u pacijentica kojima je primijenjen petidin u odnosu prema onima na tramadolu, uz negativnu razliku osjeta boli u obje promatrane točke mjerenja. Efekt primjene tramadola iščeznuo je nakon 30 minuta. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u karakteristikama CTG zapisa, Apmarina zbroja, vrijednosti pH iz pupkovine. *Zaključak:* Prema rezultatima istraživanja, tramadol skraćuje trajanje porođaja, a petidin ima jači analgetski učinak, ali i više neugodnih nuspojava za majku. Neonatalni je ishod neovisan o vrsti opioida.

SUMMARY. *Objective:* The aim of the study is to compare the effects of tramadol and pethidine during labor on the obstetrical outcomes (their analgesic effect, duration of labor, and the occurrence of adverse events in mother and neonate). *Methods:* The effect of analgesia was investigated by a prospective head-to-head randomized double-blind intervention study on a sample of 60 women in labor. In the study, 50 mg of tramadol and pethidine was administered intravenously. Data analysis was performed using tests of the difference of two independent proportions and Student's tests. Prior to the comparison of groups, normality was tested using Kolmogorov-Smirnov test. *Results:* The use of tramadol is associated with side effects less frequently reported and a shorter labor duration compared to the use of pethidine. Compared to tramadol, a statistically significant lower level of pain was determined after ten minutes and 30 minutes in patients among whom pethidine was used. In the tramadol group, a negative difference in the sensation of pain was determined in both points of measurement that were observed. The effect of tramadol administration vanished after 30 minutes. There were no statistically significant differences in fetal heart rate characteristics, Apgar score, and fetal acid-base status at birth. *Conclusion:* According to the study, tramadol shortens the duration of labour, whereas pethidine has a stronger analgesic effect, but is also accompanied with more maternal side effects being reported. No difference in the neonatal outcome was found.

Porođajna bol spominje se još od biblijskih vremena. Povijest poznaje razne načine obezbojenja porođaja, a u nekim suvremenim društvima drevni načini kupiranja boli poput akupunkture, konzumacije opijata ili primjene ljekovitih biljnih pripravaka i dalje zauzimaju istaknuto mjesto. U suvremenoj rađaonici zlatni je standard epiduralna analgezija, metoda koja i u današnje vrijeme nije još dostupna svim roditeljama. Zbog nedostatka optimalnih uvjeta obezbojavanja porođaja epiduralnom analgezijom parenteralna pri-

mjena opioida jedna je od prihvatljivih alternativa. Cilj ovog istraživanja bila je usporedba djelovanja dvaju opioida, tramadola i petidina, tijekom porođaja na opstetričke ishode.

✉ Adresa za dopisivanje:

Ana-Meyra Potkonjak, dr. med.
Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb; e-pošta: ampotkonjak@gmail.com

Primljeno 15. svibnja 2019., prihvaćeno 2. ožujka 2020.

TABLICA 1. USPOREDBA NUSPOJAVA U RODILJA NAKON PRIMJENE TRAMADOLA I PETIDINA (TEST RAZLIKE U PROPORCIJAMA)
 TABLE 1. COMPARISON OF ADVERSE EFFECTS IN MOTHERS FOLLOWING ADMINISTRATION OF TRAMADOL AND PETHIDINE
 (DIFFERENCE OF PROPORTION)

Nuspojave / Adverse effects	tramadol / Tramadol (N = 30)	petidin / Pethidine (N = 30)	P	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
Bez / Without adverse effects (%)	46,20	0,00	< 0,001	18,15%	0,00%
Vrtoglavica / Dizziness (%)	0,00	37,50	< 0,001	0,00%	17,62%
Povraćanje / Vomiting (%)	7,69	18,75	0,206	9,7%	14,21%
Suhoća usta / Dryness of mouth (%)	0,00	18,75	0,013	0,00%	14,21%
Mučnina / Nausea (%)	7,69	18,75	0,206	9,70%	14,21%
Zamućenost vida / Blurred vision (%)	7,69	14,20	0,419	9,7%	12,70%
Pospanost / Drowsiness (%)	38,30	12,50	0,022	17,69%	12,04%
Svrbež / Itching (%)	0,00	6,25	0,164	0,00%	8,81%
Nesvjestica / Fainting (%)	0,00	12,50	0,046	0,00%	12,04%

Metode

Prospektivno usporedbeno (engl. *head-to-head*) randomizirano dvostruko slijepo intervencijsko istraživanje provedeno je u rodilištu Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu. Etičko povjerenstvo odobrilo je istraživanje. U vrijeme njegova provođenja epiduralna analgezija kao metoda obezboljavanja porođaja nije bila dostupna u rodilištu Klinike za ginekologiju i porodništvo. Uz pismeni pristanak ispitanice su bile zdrave roditelje neovisno o dobi, podijeljene u dvije skupine metodom restriktivne randomizacije: rodilje kod kojih je primijenjen tramadol i rodilje u kojih je primijenjen petidin. Ampule lijekova numerirane su i upisane bez vidljiva naziva lijeka. Liječnici nisu znali koji su analgetik odabrali niti su rodilje znale koji su analgetik primile. Navedeni lijekovi aplicirani su u dozi od 50 mg intravenski. Tijekom porođaja praćen je partogramom prema Friedmanu, a stanje ploda nadzirano kontinuiranim kardiotokografskim zapisom (CTG). Prema smjernicama opstetričke struke, u slučajevima prepatološkog ili patološkog CTG zapisa izmjeren je stupanj kiselosti fetalne krvi (fetalna pH-metrija). Stanje novorođenčeta procijenjeno je nalazom acidobaznog statusa iz krvi pupkovine, a vitalnost neposredno nakon rođenja bodovanjem prema Apgarovoj. Pri respiratornoj depresiji uz održanu srčanu akciju novorođenčeta primijenjen je antidot nalokson u dozi od 0,1 mg/kg. Kriteriji za uključivanje ispitanica u istraživanje bili su: postojanje znakova spastičnog porođaja (uznemirenost, zadebljanje i rigiditet ušća maternice, nenapredovanje porođaja unatoč dobrim trudovima), otvorenost ušća od 3 do 7 cm, stav ploda glavom, uredan CTG zapis pri prijmu u trajanju od 20 minuta i pismeni pristanak roditelje. Svaka

rodilja s određenim nalazom otvorenosti ušća imala je svoj par u drugoj skupini. U istraživanje nisu uključene rodilje s poznatom preosjetljivošću na opioidne analgetike, bolestima bubrega, jetre, težim srčanim bolestima, znakovima prijetee eklampsije ili s eklampsijom, težim plućnim bolestima, glaukomom, ulceroznim kolitisom, akutnim traumama glave, duljom opstipacijom ili akutnim proljevima, one u stanjima koja nalažu primjenu drugih lijekova u porođaju poput psihofarmaka, hormona štitne žlijezde, cimetidina, tricikličkih antidepressiva, antihipertenzivnih lijekova, u akutnom ili kroničnom pijanstvu, ovisnostima o drogama ili lijekovima, s akutnom i kroničnom respiratornom insuficijencijom posteljice. Iz istraživanja su isključene i rodilje koje su tijekom porođaja odustale od sudjelovanja. Skupine su posebno analizirane s obzirom na trajanje porođaja, subjektivan doživljaj boli prema numeričkoj ljestvici za procjenu boli (VAS od 0 do 10 bodova) prije aplikacije, 10 minuta i 30 minuta poslije aplikacije lijeka, CTG zapis, pojavnost nuspojava nakon primjene lijekova, Apgarin zbroj u novorođenčeta u prvoj i petoj minuti nakon rođenja te vrijednosti pH iz njegove pupčane vene. Kao vrijednost standardne devijacije upotrijebljen je teorijski raspon od 30% srednje vrijednosti, što je granica prihvatljive disperzije. Pri analizi podataka služili smo se testom razlike u proporcijama dvaju nezavisnih skupova i Studentovim t-testom. Prije provedbe t-testa normalnost je ispitana Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 60 rodilja, podijeljenih u dvije skupine ovisno o vrsti primijenjenog opijata.

TABLICA 2. SREDNJA RAZLIKA OSJETA BOLI 10 I 30 MINUTA NAKON APLICIRANJA LIJEKOVA (STUDENTOV T-TEST)
TABLE 2. MEAN DIFFERENCE IN PAIN 10 AND 30 MINUTES AFTER DRUG APPLICATION (STUDENT'S T-TEST)

	tramadol / Tramadol (N = 30)	petidin / Pethidine (N = 30)	p	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
10 min nakon apliciranja lijeka / 10 min after drug application	-0,92 (0,28)	-1,650 (0,50)	< 0,001	0,100	0,180
30 min nakon apliciranja lijeka / 30 min after drug application	0,62 (0,19)	-0,700 (0,21)	< 0,001	0,068	0,076

TABLICA 3. USPOREDBA KARDIOTOKOGRAFSKOG (CTG) ZAPISA NAKON PRIMJENE TRAMADOLA I PETIDINA
(TEST RAZLIKE U PROPORCIJAMA)

TABLE 3. COMPARISON OF CONTINUOUS CARDIOTOCOGRAPHY CHARACTERISTICS AFTER ADMINISTRATION OF TRAMADOL AND PETHIDINE (DIFFERENCE IN PROPORTIONS TEST)

	tramadol / Tramadol (N = 30)	petidin / Pethidine (N = 30)	p	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
Učestalost DIP I i sužene undulacije / Frequency of early decelerations and minimal variability (%)	7,70	12,50	0,537	9,70%	12,04%
Učestalost silentnog tipa CTG zapisa i DIP II / Frequency of absent variability and late decelerations (%)	0,00	6,25	0,164	0,00%	8,81%

TABLICA 4. USPOREDBA VRIJEDNOSTI APGARINA ZBROJA NAKON PRIMJENE TRAMADOLA I PETIDINA (STUDENTOV T-TEST)
TABLE 4. COMPARISON OF APGAR AFTER ADMINISTRATION OF TRAMADOL AND PETHIDINE (STUDENT'S T-TEST)

	tramadol / Tramadol (N = 30) (SD)	petidin / Pethidine (N = 30) (SD)	p	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
Apgarin zbroj u prvoj minuti nakon rođenja / Apgar score after 1 min	8,69 (2,61)	8,53 (2,56)	0,811	0,009	0,009
Apgarin zbroj u petoj minuti nakon rođenja / Apgar score after 5 min	9,54 (2,86)	9,40 (2,82)	0,849	0,010	0,010

Jedna je skupina od 30 ispitanica primila tramadol, a drugih 30 ispitanica primalo je petidin. Analizom skupina ispitane su razlike u analgetskom učinku, trajanju porođaja, pojavnosti nuspojava, CTG zapisu i neonatalnom ishodu s obzirom na ocjenu vitalnosti novorođenčeta prema Apgarovoj i vrijednosti pH iz pupčane vene. Nakon provedenog istraživanja zabilježena je veća učestalost nuspojava u roditelja kod kojih je primijenjen petidin u odnosu prema onima kod kojih je primijenjen tramadol, uz statistički značajnu povezanost (tablica 1.). Analizom zastupljenosti nuspojava utvrdili smo da je najčešća nuspojava u roditelja kod kojih je primijenjen tramadol bila pospanost, dok je u roditelja kod kojih je primijenjen petidin najzastupljenija bila vrtoglavica (tablica 1.). Statistički značajno češća bila je pojava vrtoglavice, suhoće usta i nesvjestice u roditelja kod kojih je primijenjen petidin, dok je pospanost bila statistički značajno češća pojava u roditelja koje su primile tramadol (tablica 1.). Neke su pacijentice imale više nuspojava.

Statistički značajno niža vrijednost boli nakon 10 minuta i 30 minuta utvrđena je u pacijentica kod kojih je upotrijebljen petidin (tablica 2.).

U obje promatrane točke mjerenja utvrđena je negativna razlika boli u pacijentica kod kojih je primijenjen petidin, dok je već nakon 30 minuta efekt primjene tramadola iščeznuo (pozitivna razlika osjeta boli u odnosu prema početnom mjerenju) (tablica 2.). Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti ranih deceleracija (DIP 1) na CTG zapisu, sužene undulacije, kasnih deceleracija (DIP 2) ili silentnog CTG zapisa između promatranih skupina (tablica 3.). U novorođenčadi obje promatrane skupine nije bilo statističke značajne razlike u vrijednostima Apgarina zbroja (tablica 4.), kao ni u vrijednostima pH iz pupkovine (tablica 5.). Statistički značajno dulje trajanje porođaja zabilježeno je nakon primjene petidina u odnosu prema tramadolu (tablica 6.).

Rasprava

Poznavanje složenosti i interakcije različitih aspekata bolnog doživljaja može pomoći u pristupu trudnici i uklanjanju boli. Nociceptivna, kognitivno-bihevioralna i afektivno-motivacijska najvažnije su dimenzije

TABLICA 5. USPOREDBA VRIJEDNOSTI pH IZ VENE PUPKOVINE (STUDENTOV T-TEST)

TABLE 5. COMPARISON OF UMBILICAL VENOUS BLOOD pH (STUDENT'S T-TEST)

	tramadol / Tramadol (N = 30) (SD)	petidin / Pethidine (N = 30) (SD)	p	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
pH	7,32 (2,2)	7,29 (2,19)	0,958	0,799	0,796

TABLICA 6. TRAJANJE POROĐAJA NAKON PRIMJENE TRAMADOLA I PETIDINA (STUDENTOV T-TEST)

TABLE 6. DURATION OF LABOR AFTER ADMINISTRATION OF TRAMADOL AND PETHIDINE (STUDENT'S T-TEST)

	tramadol / Tramadol (N = 30) (SD)	petidin / Pethidine (N = 30) (SD)	p	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
Trajanje porođaja u satima / Duration of labor	6,16 (1,85)	7,53 (2,26)	0,013	0,67	0,67

boli pri porođaju. Nociceptivni bolni podražaj za vrijeme drugoga porođajnog doba zbog rastezanja tkiva porođajnog kanala osnovni je neurofiziološki mehanizam boli u porođaju.¹ U integraciji percepcije i stvaranja negativnog doživljaja boli zasnovanog na prethodnim iskustvima i emocijama sudjeluju veze limbičkih struktura mozga s korteksom i opisuju afektivno-motivacijsku dimenziju boli.^{1,2} Pri procjeni kvalitete boli kod svake roditelje potrebno je imati na umu i različite načine individualne ekspresije neugode, tj. kognitivno-bihevioralne dimenzije boli.¹ Bez obzira na prethodno opisane spoznaje o boli, intenzivna neugoda pri porođaju često je praćena strahom. Aktivacija simpatičkoga živčanog sustava i porast razine cirkulirajućih katekolamina u stanjima boli i straha smanjuju protok krvi kroz posteljicu, a hiperventilacija majke s posljedničnom hipokarbijom i pomicanjem krivulje oksihemoglobina ulijevo ometa dostatnu opskrbu fetusa kisikom i pojačava doživljaj boli.³ Zbog toga je poželjan terapijski pristup usmjeren prema prepoznavanju različitih dimenzija boli i uklanjanju straha i patnje, uz istodobno osiguranje urednog tijeka porođaja. Nefarmakološke metode ublažavanja boli, temeljene na endogenim mehanizmima modulacije boli, zasad nisu općeprihvaćene u kliničkom radu. U modernoj rađaonici prednost se daje narkoticima, sedativima i spazmoliticima. Epiduralna analgezija najučinkovitija je metoda obezboljavanja porođaja.⁴ Kad epiduralna analgezija nije dostupna, kao što je to bilo u rodilištu Klinike tijekom provođenja ovog istraživanja, a u želji za brzom i učinkovitom analgezijom u vrijeme jake boli i intenzivnih trudova, izbor je parenteralna primjena opioida.^{5,6} Kupiranje boli postiže se primjenom pojedinačnih doza opioida, koje se mogu i ponoviti ovisno o željenom stupnju kontrole boli. Bolja kontrola boli uz smanjenje neželjenih učinaka može se postići i primjenom trajnih intravenskih pumpa.⁷ Prijenos opioida preko posteljice zbiva se pasivnom difuzijom.⁸ U odraslih se eliminacija opioida uvelike postiže konjugacijom s glukuronidima u jetri. Jedan od

najčešće propisanih opioidnih analgetika za ublažavanje umjerene do jake boli pri porođaju jest petidin, sintetski derivat s farmakološkim učinkom sličnim morfinu, u anglosaskoj literaturi poznat kao meperidin. Metabolizam petidina u jetri zbiva se N-demetilacijom u norpetidin. Neželjena djelovanja petidina jesu pospanost, zamućenost vida, retencija urina, suhoća usta, mučnina, povraćanje, a svojstvo norpetidina kod visokih doza petidina jest i halucinogeni i konvulzivni učinak. Osim depresije disanja, moguće posljedice u novorođenčadi jesu hipotermija, problemi s hranjenjem, suženo stanje svijesti.⁹ U sustavnom pregledu literature koji su proveli Bricker i Lavender, a uključivao je analizu intravenske, intramuskularne i epiduralne analgezije, paracervikalnog bloka i metode analgezije koju kontrolira pacijentica za vrijeme porođaja, ne postoje jasni dokazi o prednosti jednog od opioida (tramadol, meptazinol, dijamorfin, pentazocin, nalbupin, butorfanol, morfij i fentanil) u odnosu prema petidinu s obzirom na neonatalni ishod.¹⁰

Zbog mogućega jačeg djelovanja petidina na majku u obliku pospanosti, ali i depresije disanja u novorođenčadi, njegova uloga u ublažavanju porođajne boli i dalje je predmet istraživanja. Učinak depresije disanja u novorođenčeta najuočljiviji je ako je porođaj dovršen dva do tri sata nakon intravenske primjene lijeka.⁶ Aktivni metabolit normeperidin djeluje na centar za disanje i srčanu akciju fetusa, fetalno ponašanje i prihvaćanje dojenja.^{11–13} Slijedom navedenoga potrebno je razmotriti primjenu drugih, učinkovitijih lijekova s povoljnijim analgetskim učinkom i opstetričkim ishodima. U odnosu prema petidinu najčešće rabljeni opioidni analgetik jest tramadol.¹⁴ To je slabi agonist u-opioidnih receptora i slabi inhibitor unosa noradrenalina. Prednost tramadola u odnosu prema petidinu jest da ne izaziva depresiju disanja. Unatoč slabijem analgetskom učinku tramadola primjena kombinirane epiduralne/spinalne analgezije, kao i epiduralne analgezije koju kontrolira pacijentica (PCEA) te intravenske analgezije što ju kontrolira pacijentica (PCIA) s

tramadolom znatno skraćuje drugo porođajno doba, a bez važnijeg utjecaja na srčanu akciju djeteta.^{6,15} Metabolizam tramadola zbiva se preko citokrom-oksidaaza, enzimima CYP2D6 i CYP3A4, zbog čega kod osoba s pojačanom ili oslabljenom funkcijom enzima postoje i razlike u analgetskom učinku i pojavnosti nuspojava.¹⁶ Osobe koje su brzi metabolizatori imaju slabiji odgovor na lijek, ali i manje neželjenih reakcija. Prema rezultatima farmakogenetičkog istraživanja koje je provedeno u Hrvatskoj istodobno kad i naše istraživanje, učestalost fenotipa slabih metabolizatora supstrata CYP2D6 iznosila je 3%, a brzih metabolizatora 4%.¹⁷

U izvješću Svjetske zdravstvene organizacije iz 2018. godine navedeni su rezultati 6 studija koje su uspoređivale ishode nakon intramuskularne primjene tramadola i petidina u porođaju. Objavljeni su rezultati istraživanja provedenih na ukupno 483 ispitanice. Usporedbom rezultata istraživanja koja su ispitivala intramuskularnu primjenu tramadola i petidina utvrđeno je da ne postoje sigurni dokazi o prednosti jednog od dvaju lijekova s obzirom na analgetski učinak, način dovršenja porođaja, nuspojave u obliku pospanosti i povraćanja, Apgarinog zbroja u novorođenčadi i pojavnosti njihova respiratornog distresa. Stoga, a na temelju analize podataka o intramuskularnoj primjeni lijeka, u preporukama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2018. primjena tramadola nije navedena.¹⁸ U kontekstu usporedbe primjene tramadola s primjenom neopioidnih analgetika pri porođaju, godine 2014. objavljeno je istraživanje na uzorku od 200 roditelja koje je uspoređivalo analgetski učinak tramadola i paracetamola i dokazalo da je paracetamol u dozi od 1000 mg intravenski imao znatno bolji analgetski učinak uz kraće trajanje porođaja te manju pojavnost nuspojava poput mučnine i povraćanja u odnosu prema tramadolu primijenjenom u dozi od 100 mg intramuskularno.¹⁹ Iako je donedavno prevladavalo mišljenje da paracetamol ne utječe na zatvaranje arterijskog duktusa u novorođenčadi, novija klinička istraživanja pokazuju kako paracetamol u dozi od 15 mg/kg tjelesne težine novorođenčeta tijekom tri dana učinkovito zatvara arterijski duktus.^{19–23} S obzirom na navedeno, preostaje ispitati ulogu i analgetski učinak tramadola u porođaju, kao i djelovanje na neonatalni ishod. U velikom dijelu radova koji su analizirali analgetski učinak tramadola tijekom porođaja, doza tramadola bila je 100 mg ili 1 mg/kg primijenjena intramuskularno. Malen je broj radova koji su uspoređivali minimalne doze, obje primijenjene intravenski. U našem je slučaju intravenska primjena bila poželjnija s obzirom na jednostavnost primjene lijeka i brže djelovanje. Žarište interesa bila je analiza primjene minimalne početne doze. Rezultati našeg istraživanja pokazali su znatno kraće trajanje porođaja u roditelja nakon primjene tramadola u odnosu prema petidinu i podudaraju se sa zaključcima istraživanja Maryam

Khooshideh o ulozi ovih dvaju analgetika u porođaju.¹³ Za razliku od Khooshidehina istraživanja, u kojemu je srednje vrijeme trajanja porođaja bilo 4 sata nakon primjene tramadola,¹³ dovršetak porođaja u našem istraživanju bio je u roku od 6,16 sati. Dulje srednje vrijeme trajanja porođaja zabilježeno je u istraživanju Viegasa i suradnika i iznosilo je 7,9 sati.²⁴ Isto tako, dulje trajanje porođaja zabilježeno je i u Hussleinoj studiji, no bez dokazane statističke značajnosti.²⁵ Testiranjem djelovanja petidina na glatku muskulaturu uterusa miševa pokazano je da petidin u aktivnoj fazi porođaja povećava kontraktilnost mišića uterusa i može biti razlog kraćeg trajanja porođaja. Na histološkim preparatima tkiva uterusa roditelja, dobivenog carskim rezom, dokazan je suprotni efekt petidina.²⁶ Za razliku od petidina, studija o učinku tramadola na kontraktilnost uterine muskulature zečeva u porođaju pokazala je stimulirajući efekt na tkivo uterusa u obliku povećanja amplitude i trajanja kontrakcije, bez učinka na učestalost kontrakcija.²⁷ Analiza neželjenih učinaka pokazala je da je učestalost nuspojava bila veća u skupini ispitanica koje su primale petidin. U našem istraživanju najčešća nuspojava u roditelja nakon primjene tramadola bila je pospanost, a u roditelja kod kojih je primijenjen petidin vrtoglavica. U literaturi se spominje manja učestalost mučnine, povraćanja i pospanosti nakon primjene tramadola u odnosu prema petidinu iako postoje i suprotni zaključci.^{13,24,28} Keskin i suradnici u svojem su radu dokazali veću učestalost mučnine i pospanosti nakon primjene tramadola u odnosu prema petidinu.²⁸ U našem istraživanju statistički značajno manja bila je učestalost vrtoglavice, suhoće usta i nesvjestice u roditelja kod kojih je primijenjen tramadol. Iako je porođaj trajao dulje, statistički značajno manja bol utvrđena je u pacijentica koje su primale petidin, dok je efekt primjene tramadola iščeznuo nakon 30 minuta (pozitivna razlika osjeta boli u odnosu prema početnom mjerenju). Nedostatak ove studije koji utječe na interpretaciju rezultata jest činjenica da nisu istaknute razine VAS-a prije i poslije primjene lijeka. U istraživanju smo pratili objektivne znakove spastičnog porođaja (uznemirenost trudnice, zadebljanje i rigiditet ušća maternice, nenapredovanje porođaja unatoč dobrim trudovima), a razlikama vrijednosti prema VAS-u praćen je subjektivan doživljaj boli. Buduća istraživanja trebala bi usporediti početni i konačni subjektivan doživljaj boli prema VAS-u. Analizom CTG zapisa za vrijeme porođaja nije utvrđena statistički značajna razlika pojavnosti prepatološkog ili patološkog CTG zapisa. Prema našem istraživanju, neposredno nakon rođenja, u prvoj i petoj minuti, srednje vrijednosti Apgarina zbroja u novorođenčadi majka koje su primale tramadol bile su više nego u novorođenčadi majka koje su primale petidin, ali bez statistički značajne razlike. Srednje vrijednosti Apgarina zbroja nakon primjene tramadola iznosile su 8,69 ±

2,61 u prvoj minuti te $9,54 \pm 2,86$ u petoj minuti poslije rođenja, što je više od srednjih vrijednosti 8 (+ 1,7) i 9,1 (+ 1,2) koje navode Hedi Claahsen-van der Grinten i suradnici,²⁹ dok statistički značajne razlike nisu zabilježene u studiji Keskina i suradnika.²⁸

Pri analizi dviju vrsta opioidnih analgetika nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednosti pH iz pupčane vene.

Zaključak

Oba primijenjena opioidna analgetika imaju prednosti i nedostatke. Tramadol skraćuje trajanje porođaja, a petidin ima jači analgetski učinak, ali i više neugodnih nuspojava za majku. Neonatalni je ishod neovisan o vrsti opioida. Zato je u kliničkoj praksi potrebno individualizirati pristup roditeljama i odlučiti se za opioid koji nam u danom trenutku učinkovitije pomaže pri vođenju porođaja. Želimo li bolji analgetski učinak, upotrijebit ćemo petidin, a ako želimo skratiti porođaj, odlučit ćemo se za tramadol.

Svi postupci u ovom istraživanju provedeni su sukladno etičkim standardima institucijskog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima i u skladu su s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine.

LITERATURA

- Bonapace J, Gagné GP, Chaillet N, Gagnon R, Hébert E, Buckley S. No. 355-Physiologic Basis of Pain in Labour and Delivery: An Evidence-Based Approach to its Management. *J Obstetr Gynaecol Can* 2018;40:227–45.
- Xiao X, Zhang YQ. A new perspective on the anterior cingulate cortex and affective pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;90:200–11.
- Labor S, Maguire S. The pain of labour. *Rev Pain* 2008;2:15–9.
- Kranke P, Weibel S. Pain relief during labour: challenging the use of intramuscular pethidine. *Lancet* 2018;392:617–9.
- Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD000331.
- Jain S, Arya VK, Gopalan S, Jain V. Analgesic efficacy of intramuscular opioids versus epidural analgesia in labor. *Int J Gynaecol Obstetr* 2003;83:19–27.
- Schnabel A, Hahn N, Broscheit J i sur. Remifentanyl for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:177–85.
- Griffiths SK, Campbell JP. Placental structure, function and drug transfer. *Anaesth Crit Care Pain* 2014;15:84–9.
- Reynolds F. The effects of maternal labour analgesia on the fetus. *Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol* 2010;24:289–302.
- Bricker L, Lavender T. Parenteral opioids for labor pain relief: a systematic review. *Am J Obstetr Gynecol* 2002;186:S94–109.
- Petrie RH, Yeh SY, Murata Y i sur. The effect of drugs on fetal heart rate variability. *Am J Obstetr Gynecol* 1978;130:294–9.
- Mattingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J. Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate. *Pediatr Drugs* 2003;5:615–27.
- Khooshideh M, Shahriari A. A comparison of tramadol and pethidine analgesia on the duration of labour: a randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstetr Gynaecol* 2009;49:59–63.
- Fieni S, Angeri F, Kaihura CT i sur. Evaluation of the peripartum effects of 2 analgesics: meperidine and tramadol, used in labor. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000;71:397–400.
- Long J, Yue Y. Patient controlled intravenous analgesia with tramadol for labor pain relief. *Chin Med J* 2003;116(11):1752–5.
- Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg* 2017;124:44–51.
- Bozina N, Granić P, Lalić Z, Tramisak I, Lovrić M, Stavljenić-Rukavina A. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population. *Croat Med J* 2003;44:425–8.
- World Health Organization. WHO recommendation on opioid analgesia for pain relief during labour. Geneva: WHO, 2018. Dostupno na: <https://extranet.who.int/rhl/topics/pre-conception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/care-during-childbirth/care-during-labour-1st-stage/who-recommendation-opioid-analgesia-pain-relief-during-labour>. Pristupljeno: 18. prosinca 2019.
- Lallar M, Anam HU, Nandal R, Singh SP, Katyal S. Intravenous paracetamol infusion versus intramuscular tramadol as an intrapartum labor analgesic. *J Obstetr Gynaecol India* 2015;65:17–22.
- Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD010061.
- Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011;128:e1618–21.
- Kaur Makkar J, Jain K, Bhatia N, Jain V, Mal Mithrawal S. Comparison of analgesic efficacy of paracetamol and tramadol for pain relief in active labor. *J Clin Anesth* 2015;27:159–63.
- Oncel MY, Yurttutan S, Erdev O i sur. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2014;164:510–4.
- Viegas OA, Khaw B, Ratnam SS. Tramadol in labour pain in primiparous patients. A prospective comparative clinical trial. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol* 1993;49:131–5.
- Husslein P, Kubista E, Egarter C. Obstetrical analgesia with tramadol – Results of a prospective randomized comparative study with pethidine. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1987;191:234–7.
- Yoo KY, Lee J, Kim HS, Jeong SW. The effects of opioids on isolated human pregnant uterine muscles. *Anesth Analg* 2001;92:1006–9.
- Yakovleva AA, Nazarova LA, Prokopenko VM, Pavlova NG. Effect of Tramadol on Rabbit Uterine Contractile Activity Induced in Late Pregnancy. *Bull Exp Biol Med* 2017;162:349–52.
- Keskin HL, Aktepe Keskin E, Avsar AF, Tabuk M, Caglar GS. Pethidine versus tramadol for pain relief during labor. *Int J Gynaecol Obstetr* 2003;82:11–6.
- Claahsen-Van Der Grinten HL, Verbruggen I, Van Den Berg PP, Sporken JM, Kollee LA. Different pharmacokinetics of tramadol in mothers treated for labour pain and in their neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:523–9.