

# RETROSPEKTIVNA ANALIZA PRIMJENE OPIOIDNIH ANALGETIKA TIJEKOM PORODA U KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I PORODNIŠTVO RIJEKA U RAZDOBLJU OD 1. SIJEČNJA. 2018. GODINE DO 31. PROSINCA. 2022. GODINE: rad s istraživanjem

---

Gverić, Anita

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:797174>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-19**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ  
PRIMALJSTVO

Anita Gverić

RETROSPEKTIVNA ANALIZA PRIMJENE OPIOIDNIH ANALGETIKA TIJEKOM  
PORODA U KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I PORODNIŠTVO RIJEKA U RAZDOBLJU  
OD 1. SIJEČNJA. 2018. GODINE DO 31. PROSINCA. 2022. GODINE: rad s istraživanjem  
Završni rad

Rijeka, 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
UNDERGRADUATE PROFESSIONAL STUDY OF MIDWIFERY

Anita Gverić

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE USE OF OPIOID ANALGESICS DURING  
CHILDBIRTH AT THE RIJEKA GYNECOLOGY AND OBSTETRICS CLINIC IN THE  
PERIOD FROM JANUARY 1. 2018 UNTIL DECEMBER 31. IN 2022 : research

Bachelor's thesis

Rijeka, 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Fiziologija boli i put prijenosa bolnih signala .....	2
2. BOL U PORODU.....	4
2.1. Periferni putevi boli u porodu .....	4
2.2. Utjecaj porođajnih bolova na majku i dijete .....	6
2.3. Metode obezboljavanja poroda.....	7
3. OPIOIDI.....	9
3.1 .Opioidni receptori .....	11
3.2. Pregled opioidnih analgetika koji se upotrebljavaju tijekom poroda .....	13
3.2.1. Meperidin .....	13
3.2.2. Fentanil .....	14
3.2.3. Sufentanil .....	15
3.2.4. Remifentanil.....	15
3.2.5. Alfentanil .....	17
3.3. Utjecaj opioidnih analgetika na roditelju i dijete.....	17
4. CILJEVI I HIPOTEZE.....	18
5. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE .....	19
5.1. Ispitanici/materijali .....	19
5.2. Postupak i instrumentarij .....	20
5.3. Statistička obrada podataka .....	20
5.4. Etički aspekti istraživanja .....	20
6. REZULTATI .....	21
7. RASPRAVA.....	26
8. ZAKLJUČAK .....	29
LITERATURA .....	30
POPIS PRILOGA.....	33
ŽIVOTOPIS .....	34

## SAŽETAK

Bol je subjektivno, individualno iskustvo te je neizbježni dio poroda. Obezboljenje poroda se postiže s nefarmakološkim i farmakološkim metodama. U današnjoj anesteziji najpopularnija farmakološka metoda ublaženja boli tijekom poroda je epiduralna analgezija. Postojanjem kontraindikacija za epiduralnu analgeziju, bol se tijekom poroda može tretirati sustavnom primjenom analgetika.

**Cilj istraživanja** bio je analizirati ukupnu primjene opioidnih analgetika tijekom poroda u roditelja koje na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. te istražiti da li upotreba opioida tijekom poroda bila veća u prvorođeni ili višerodni.

U ovo istraživanje uključene su sve roditelje koje su boravile na Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka u petogodišnjem periodu. Analizirana je uporaba opioidnih analgetika i paritet. Statistička analiza je uključivala deskriptivnu statistiku i testove s razinom značajnosti  $p < 0,05$ .

**Rezultati** pokazuju smanjenu primjenu opioidnih analgetika tijekom poroda u mjerenoj petogodišnjem razdoblju, pri čemu je najveća uporaba zabilježena u 2018.godini (2,02%), a najmanja u 2021.godini (0,72%). Rezultat istraživanja je i da prvorođeni imaju veći postotak korištenja opioidnih analgetika (67,4%) u odnosu na višerodkinje (32,6%).

**Zaključak:** Na Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka odabir sustavne primjene opioidnih analgetika tijekom poroda je nizak te ukazuje na povećanu sklonost drugim metodama ublažavanja boli tijekom poroda. U budućnosti je potrebno još više istražiti sustavnu primjenu opioidnih analgetika.

Ključne riječi: opioidni analgetici, porod, roditelja

## SUMMARY

Pain is a subjective, individual experience and is an inevitable part of childbirth. Disability of childbirth is achieved with non-pharmacological and pharmacological methods. In today's anesthesia, the most popular pharmacological method of treatment pain during childbirth is epidural analgesia. With the existence of contraindications to epidural analgesia, pain during childbirth can be treated with the systematic use of analgesics.

**The aim of the study** was to analyze the overall use of opioid analgesics during childbirth in mothers at the Clinic for Gynecology and Obstetrics of the Clinical Hospital Center (KBC) Rijeka in the period from January 1, 2018 to December 31, 2022, and to investigate whether the use of opioids during childbirth was higher in first-born or multi-breasted. This study included all mothers who stayed at the Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Hospital Centre Rijeka at this time. The following data were analyzed: the use of opioid analgesics and parity. Statistical analysis included descriptive statistics and tests with a statistical significance  $p < 0,05$ .

**The results** show a decrease in the use of opioid analgesics during childbirth in a measured five-year period, with the highest use recorded in 2018 (2.02%) and the lowest in 2021 (0.72%). The result of the research is that first-born women have a higher percentage of opioid analgesic use (67.4%) compared to multi-horned women (32.6%).

**Conclusion:** At the Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Hospital Centre Rijeka, the selection of systematic use of opioid analgesics during childbirth is low and indicates an increased tendency to other methods of pain relief during childbirth. In the future, it is necessary to investigate even more the systematic use of opioid analgesics.

Key words: childbirth, opioid analgesics, women in labour

## 1. UVOD

Definicija prema Svjetskom udruženju za bol glasi: „Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano s postojećim ili potencijalnim oštećenjem tkiva i narušavanja integriteta organizma“ (1).

Prema trajanju može biti akutna i kronična bol, etiološki podjela na malignu i nemalignu bol te prema patofiziologiji mjesta gdje nastaje nociceptivna i neuropatska bol (2).

Nastanak akutne boli dolazi kada se aktiviraju nociceptora na mjestu oštećenja tkiva. Najčešće pojava kao oštećenje tkiva budu razne upale, ozljede, bol tijekom poroda. Uloga akutne boli je dati signal da postoji oštećenje tkiva u tijelu te pokušati pokrenuti organizam da napravi položaj, reakciju u kojem vlastiti organizam ne tolerira daljnja oštećenja. Pojava je odjedanput i traje najčešće oko 3 mjeseca. Jakost akutne boli ne pojavljuje se isto kao i u periodu djelovanja. Bol bude jaka na početku intenziteta te se intenzitet boli smanjuje kako traje podražaj (3, 4).

Sekundarne promjene uzrokuju nastanak kronične boli, zbog trajanja patoloških stanja u pronalasku i obradi ne mora značiti da je riječ o ozljedi ili bolesti. Prisutnost kroničnih boli je do 6 mjeseci i više. Najčešće je znak da je riječ o postojanju kronične bolesti. Postojanjem dugotrajnosti i intenziteta doživljene boli značajno utječe na kvalitetu života pacijenta. Sljedeća podjela nam otkriva mogućnost da je bol karcinomskog karaktera ili nemaligna kronična bol (5).

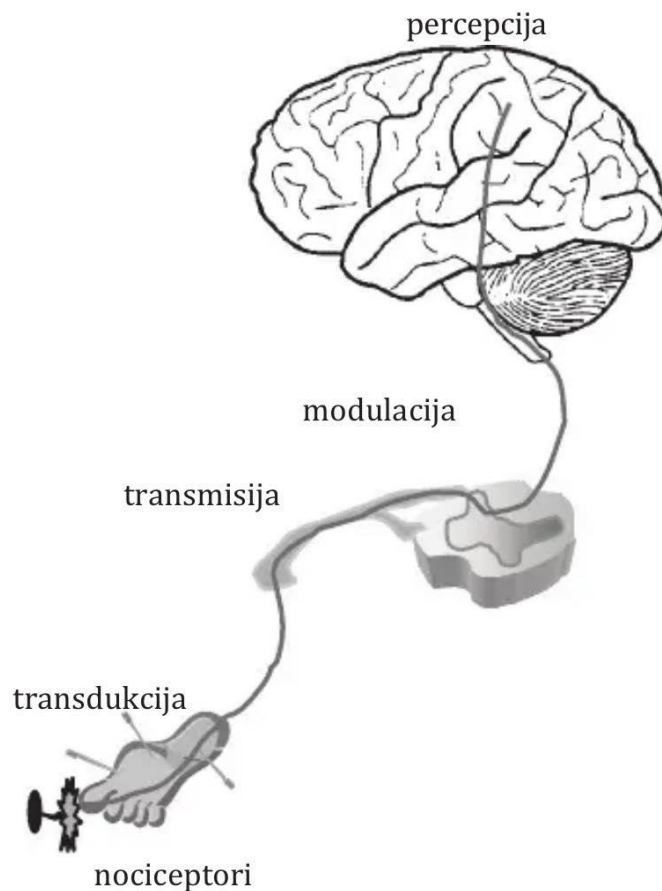
Prema mehanizmu nastanka bol postoji kao organska bol, gdje postoji vidljivo oštećenje organa praćeno snažim subjektivnim doživljajem, i psihogena bol koja nema organsku podlogu, ali može dovesti do oštećenja organa (tenzijska glavobolja, vrijed želuca i sl.) Neurogena (neuropatska) bol nastaje kao rezultat ili oštećenje živca koji uvijek registriraju bol ili ozljede dijela živčanog sustava koji prenosi signale boli. Takva bol nema neku zaštitnu ulogu i treba se na vrijeme prepoznati i tretirati. Fenomena boli nam daje mogućnost da postoji različitost osobnih doživljaja boli koja varira nemogućnosti doživljaja boli i spontane pojave bola bez poznatog uzročnika (5).

## 1.1 Fiziologija boli i put prijenosa bolnih signala

Bol je višestruko iskustvo i počinje specijaliziranim osjetilnim receptorima koji se nazivaju nociceptori. Nociceptori su raspoređeni po cijelom tijelu, osobito u područjima sklonim ozljedama i igraju ključnu ulogu u upozoravanju tijela na potencijalne prijetnje. Bol je zaštitni mehanizam koji pomaže spriječiti daljnju štetu izazivanjem reakcije (6).

Put prijenosa boli počinje podraživanjem nociceptora. Oni nisu ujednačeni u svojim funkcijama ili osjetljivosti. Postoje četiri osnovna procesa u mehanizmu nastanka boli: transdukcija, prijenos, percepcija i modulacija (slika 1). Proces transdukcije (pretvorbe) djeluje da nociceptori registriraju bolne podražaje (mehaničke, termičke ili kemijske) koji se pretvaraju u akcijski potencijal. Tijekom oštećenja tkiva u blizini nociceptora nastaju ili se oslobađaju algogene tvari. Djelovanje algogenih tvari utječe na njihovo aktiviranje ili se snižava prag podražljivosti doživljenog podražaja. Transmisija (prijenos) je proces kojim se provodi živčani impuls pod utjecajem A-deltinim tankim mijelizirajućim vlaknima i C debljim nemijelizirajućim vlaknima do drugih transdukcijских neurona u kralježničkoj moždini i tako se podražaj prijenosi ascendentno do subkortikalnim centrima do trećeg reda kortikalnih centra. Modulacijom (obradom) se obrađuje i pretvaraju podaci postojanja boli. Modulacijom podražaj boli se registrira na centru kao izraženiji, periferno je slabiji ili descendentnom inhibicijom postaje slab (6). Modulacije bolnog podražaja se najčešće odvijaju u stražnjem rogu kralježničke moždine. Pojava centralne senzibilizacije i descendentne inhibicije. Djelovanjem beta-endorfina, dinorfina, leukotriena, noradrenalina i hormona sreće događa se sami proces descendentne inhibicije. Modulacijom doživljenog signala moguća je pojava patologije promjena koje mogu se pojaviti dezinhibicija, strukturna reorganizacija, hiperalgezija i alodinija. Percepcija odnosno doživljavanje boli je proces u kojem se živčani putovi projektiraju prijenosa podražaja prema moždanoj kori te su važne da se održava svijesti o kvaliteti, lokalizaciji i intenzitetu boli. Bolni signali potom vrše proces analiziranja u somatosenzornom dijelu moždane kore, te se svjesno stječe doživljaj boli (7).





Slika 1. Prijenos boli

Izvor: Šustić A, Sotošek Tokmadžić V i sur. Priručnik iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine za studente preddiplomskih, diplomskih i stručnih studija. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2014., str.71

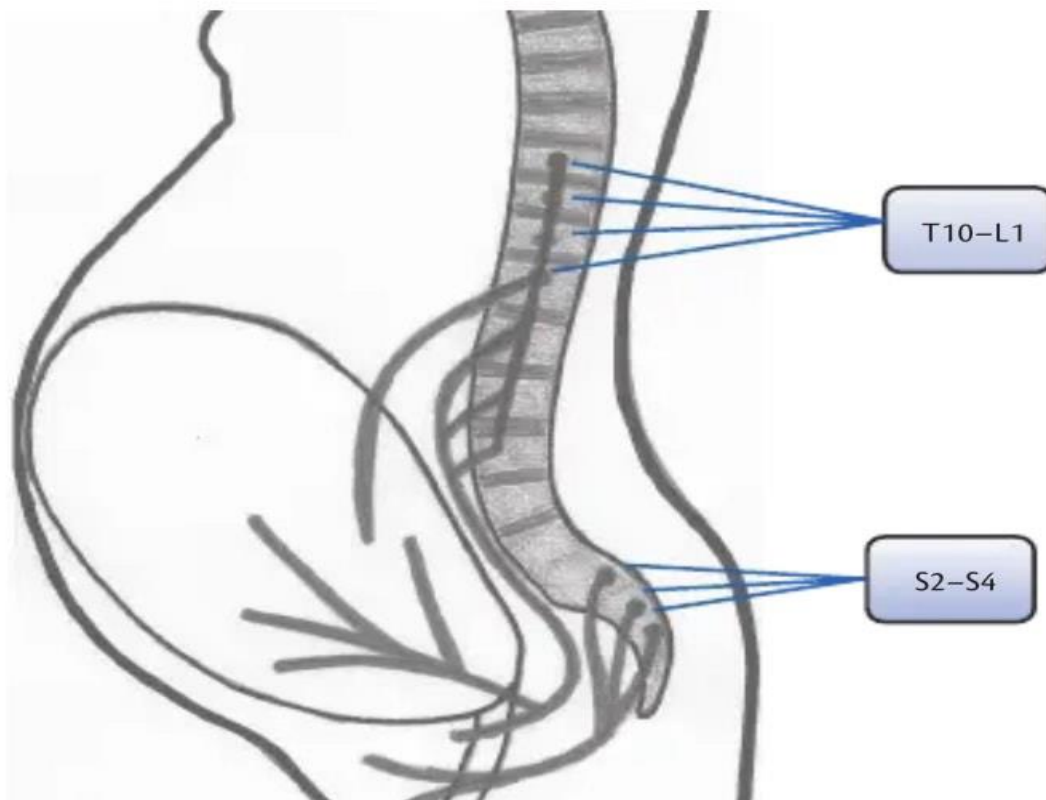
## 2. BOL U PORODU

Bol je neugodan osjećaj koji pojedinac doživljava i prenosi na svoj individualni način. (1). U kontekstu poroda, bol nije povezana s patologijom, već je fiziološka pojava. Rodilje doživljaj boli tijekom poroda opisuju kao jaku ili nepodnošljivu (8). Utjecaj na doživljaj boli tijekom poroda imaju brojni čimbenici: psihološki, socio-kulturološki, neurokognitivni, ranija bolna iskustva, okolina, osjećaji (9).

### 2.1. Periferni putevi boli u porodu

Bol potječe iz različitih mjesta kako proces poroda napreduje. Porod se može podijeliti u tri faze: prva faza od početka otvaranja cerviksa do posve otvorenih 10 cm; druga faza od pune

dilatacije vrata maternice do poroda djeteta te treća faza od poroda djeteta do poroda posteljice. Tijekom faze dilatacije ušća maternice (prva faza), prevladava visceralna bol, to je nociceptivni podražaji koji proizlazi iz mehaničkog rastezanja donjeg segmenta maternice i dilatacije vrata maternice. Postojanjem mehanoreceptora visokog praga u miometriju, djeluje na nociceptivne podražaje kao odgovor na kontrakcije maternice, osobito u dugim, dugotrajnim porođajima. Sve veći intenzitet boli koji se obično primjećuje s napredovanjem dilatacije može se djelomično pripisati do smanjenog praga aktivacije u mehanoreceptorima i na stimulaciju kemoreceptora koju proizvodi ponovljena stimulacija kontrakcija maternice. Postojeći nociceptivni podražaji faze dilatacije djeluju tako da prenose podražaj na ganglije korijena stražnjeg živca pri T10 do L1 (slika 2). Slično drugim vrstama visceralne boli, rodna bol se može progresivno odnositi na trbušnu stijenku, lumbosakralnu regiju, ilijačne grbove, glutealna područja i bedra. Iako gotovo sve roditelje osjećaju bol u donjem dijelu trbuha tijekom kontrakcija, 15% do 74% također može osjetiti bol u donjem dijelu leđa povezanu s kontrakcijom koja je za neke kontinuirana, čak i između kontrakcija. Neke roditelje doživljavaju vrlo rašireno i difuzno osjećaji boli, dok drugi mogu osjetiti vrlo lokaliziranu bol u određenim, dobro definiranim područjima. Kako porod napreduje (kasna prva faza i druga faza), somatska bol je prisutna od rastezanja i vuče na zdjelicu koja okružuje vaginalni svod i od rastezanja dna zdjelice i perineuma. Lokalizirani podražaji se prenose pudendalnim živcem i šire se u leđnu moždinu na razini od S2 do S4 (slika 2) (10).



Slika 2. Periferni putevi boli u porodu

Izvor: Clark V, Van de Velde M, Fernando R. Oxford Textbook of Obstetric Anaesthesia. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2016., str. 202.

Sve veći intenzitet boli koji se obično primjećuje u porođaju je moguć zbog smanjenog praga aktivacije u mehanoreceptorima i stimulaciji kemoreceptora koju proizvode ponovljene kontrakcije maternice. Ovaj proces o senzibilizaciji perifernih nociceptora događa se putem upalnih proizvoda koji se oslobađaju iz miocita maternice tijekom porođaja te u procesu dilatacije vrata maternice (10).

## 2.2. Utjecaj porođajnih bolova na majku i dijete

Bol je subjektivno, individualno iskustvo koje roditelje ne mogu tako lako opisati. Bol tijekom poroda nije životno ugrožavajuća, međutim u nekih roditelja može uzrokovati pojavu straha i anksioznosti, osobito kod prvorođanke. Istraživanja do sada provedena su se bazirali na traumatične vrste poroda, međutim ponekad roditelji može biti prihvatljiva pojava boli tijekom poroda, drugoj roditelji će stvoriti traumatično životno iskustvo. Ne tretirana bol tijekom poroda može značajno utjecati na mentalno zdravlje roditelje, koja može rezultirati pojavom postnatalne depresije i posttraumatskog stresnog poremećaja (11).

Porodajna bol djeluje na opće stanje roditelja koje se odražava kod kardiovaskularnog sustava (hipertenzija, tahikardija), respiracijskog sustava (hiperventilacija, respiracijska alkalozna), a kod djeteta se odražava na acido-bazni status. Hiperventilacija tijekom poroda je česta i može dovesti do hipokapnije i respiracijske alkaloze. Duboka hipokapnija može smanjiti podražaje centra za disanje između kontrakcija koji dovodi do hipoksije, vrtoglavice i gubitka svijesti. Alkalozna majke uzrokuje smanjenje krvotoka placente zbog uteroplacentalne vazokonstrukcije i otežava prijenos kisika u fetalnu cirkulaciju koja dolazi do pomicanja disocijacijske krivulje hemoglobina ulijevo (Haldaneov učinak). Porastom simpatičke aktivnosti zbog doživljaja boli, dolazi do povećanja srčanog izbačaja i hipertenzije. Pojava i postojeća hipertenzija predstavlja ozbiljan oprez kod skrbi za roditelja s preegzistentnim srčanim bolestima ili preeklampsijom.

Neuroendokrini odgovor na bol i stres (povećano izlučivanje kateholamina iz majke) može uzrokovati vazokonstrukciju i smanjenu perfuziju posteljice što rezultira pojavom smanjene oksigenacije fetusa, fetalnu acidozu i fetalnu bradikardiju. Utjecaj je primijećen kod odgođenog pražnjenja i povećanog lučenja kiseline (12).

Paritet ima utjecaj na jačinu i dužinu trajanja porodne boli. Kod višerotki cerviks se počinje smekšavati prije nego li porodaj započne i smanjeno osjetljiv od cerviksa prvorotki (12). Dokazano je da kontrakcije maternice u ranijim fazama poroda budu jače kod prvorotki, dok kod višerotki je obrnuta situacija kako se porod odvija.

Fizička komponenta ima ulogu u intenzitetu boli. Višerotke koje imaju veći indeks tjelesne mase te je procjena da je dijete veće tjelesne mase imaju doživljaj intenzivnije boli (14). Prvorotke imaju intenzitet boli koji je s omjerom njihove mase i visine, roditelja koje imaju veću tjelesnu težinu po jedinici visine osjećaju intenzivniju bol (13). Očekivanje je da će kod starijih prvorotki sam porod biti duži i bolniji u odnosu na mlađe prvorotke (14).

### ***2.3. Metode obezbojavanja poroda***

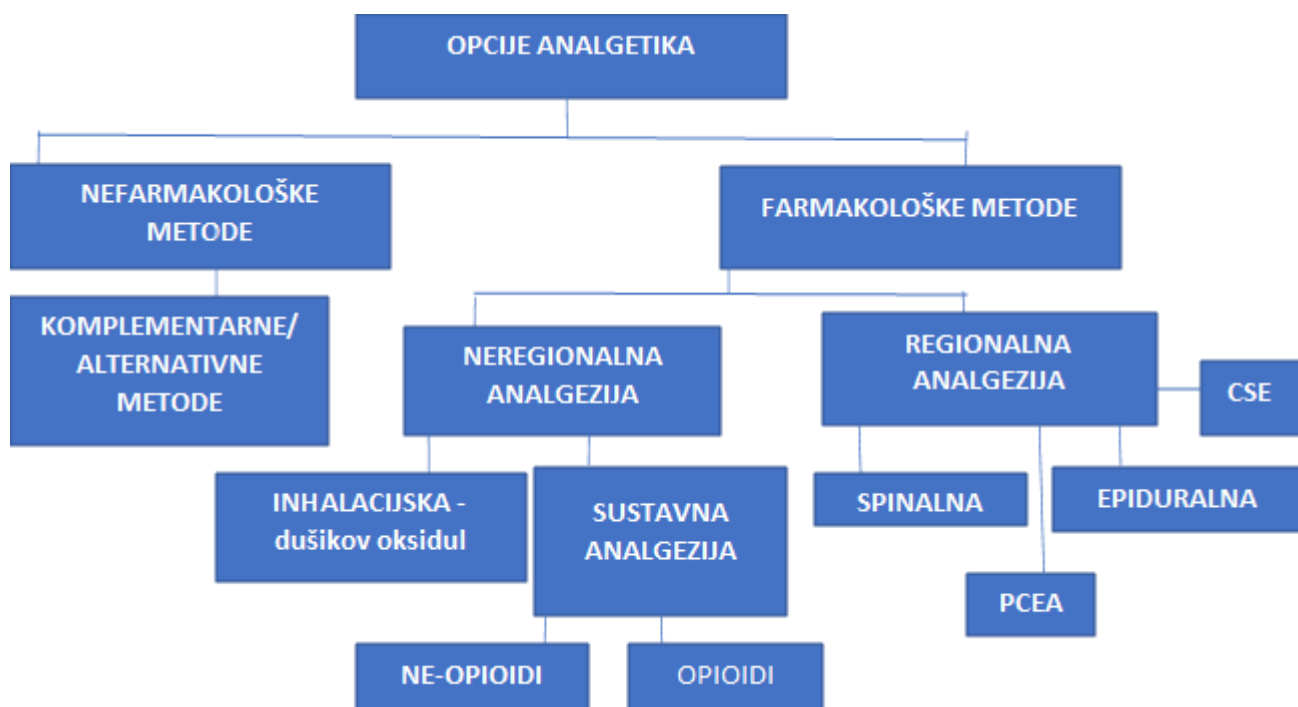
Porodajna bol se može ublažiti nefarmakološkim i farmakološkim metodama (slika 3). Nefarmakološke metode ublažavanja boli tijekom poroda uključuju vježbe disanja, masažu, hidroterapiju, akupunkturu, psihološku podršku, transkutanu elektrostimulaciju (TENS), aromaterapiju, jogu (15). Nefarmakološke metode su izbor kod roditelja kojima je kontraindicirana farmakološka analgezija, nije dostupna ili je ne žele. Kad god je to moguće i izvedivo te bi se mogućnosti uvijek trebale nuditi ženama, osim ako ne postoji posebna naznaka da se to ne preporučuje. Tehnike komplementarne i alternativne medicine postaju sve popularnije među pojedincima diljem svijeta, posebno među ženama reproduktivne dobi.

Prednost takvih tehnika je u tome što se mogu podučavati ženama kroz predavanja, internetske medije i, nakon toga, učiniti široko dostupnima većem broju ljudi. Često (ali ne uvijek) su niske učinkovitosti, jako jednostavni za provedbu, ali važno je ne odbaciti potencijalne nuspojave i rizike koji mogu proizaći iz nepravilne primjene nekih tehnika.

Farmakološke metode podrazumijevaju primjenu različitih analgetika tijekom poroda. Postoje mnoge farmakološke metode analgezije dostupne roditeljama. Oni ovise o mnogim čimbenicima. Povijest bolesti žene, stadij poroda i/ili opstetrički čimbenici mogu biti kontraindicirani u primjeni nekih lijekova, dok će mjesto poroda i stručnost osoblja odrediti koje su metode dostupne za sigurnu primjenu. Rađaoane s 24-satnim dežurstvom anesteziologa mogu pružiti najveći raspon analgetskih opcija. Međutim, unatoč tome ženama se ne mogu jamčiti napredne tehnike ako postoji prekomjerna potražnja ili ograničenja osoblja. Analgetici se mogu primijeniti sustavno ili regionalno. Pod regionalna analgezija se podrazumijeva neuroaksijalne i periferne metode analgezije (16). Neuraksijalna anestezija podrazumijeva centralnu regionalnu anesteziju poznatiju kao epiduralna analgezija (primjenom analgetika i anestetika u područje spinalnog kanala), spinalnu ili subarahnoidnu odnosno intratekalnu analgetik i anestetik primjenjuju u likvorski prostor) te kombinirana spinalna-epiduralna anestezija. Periferna regionalna analgezija podrazumijeva pudendalni i paracervikalni blok. Inhalacijski analgetici, najpoznatiji dušikov oksidul omogućuje samoprimjenu analgezije od strane roditelje i može se koristiti na zahtjev, kontinuirano ili povremeno. Sustavna primjena analgetika podrazumijeva primjenu opioida ili ne-opioida (17).

U suvremenoj rađaonici najpopularnija farmakološka metoda tretiranja boli tijekom poroda je epiduralna analgezija. Međutim, ponekad primjena epiduralne analgezije nije moguća zbog nedostatka osoblja, želje roditelje za drugačijem liječenjem boli tijekom poroda farmakološkim metodama, postojanjem kontraindikacije za njezinu primjenu.

Postojanjem kontraindikacija za epiduralnu anesteziju, bol se tijekom poroda najčešće liječi sustavnom primjenom analgetika (18). Za sustavnu primjenu analgetika u obstetriciji se najčešće koriste opioidni analgetici.



Slika 3. Klasifikacija opcija analgezije tijekom poroda

(\*CSE: engl. combined spinal and epidural anaesthesia - kombinacija spinalne i epiduralne analgezije , PCEA: engl. patient-controlled epidural analgesia- u kontroli pacijenta primjena epiduralne analgezije )

### 3. OPIOIDI

Opioidi su sintetski dobiveni spojevi koji se vežu na opioidne receptore i tako ostvaruju svoj analgetski učinak. Opioidi imaju dugu povijest korištenja tisućama godina. Raylika 3400 godine prije naše ere uzgajao se mak iz kojeg se dobivao opijum. Dokaz o korištenju za liječenje boli je papirus iz drevnog Egipta. U antičkoj Grčkoj i Rimskom carstvu su dokazali da liječi bol i izaziva euforiju. Dobiveno ime morfij je po bogu sna. Morfij je izoliran od strane njemačkog farmakologa Saturnera 1804 godine (6).

Razlika u opijatima i opioidima je da su opijati tvari dobivene iz opijuma, (lat. Papaver somniferum). U opijatne analgetike pripada morfin i derivati morfija, (papaverin, kodein, tebain). Opioidi su sintetskim putem nastali lijekovi (petidin, pentazocin, tramadol, metadon, fentanil, alfentanil, remifentanil). Pojam „opioid“ podrazumijeva lijekove koji imaju djelovanje slično kao i morfin te se može antagonizirati naloksonom (19). Njihova primjena je po uobičajenim protokolima, uz dobro poznavanje farmakodinamike i farmakokinetike te je nemoguća zloupotreba opioida u kliničkoj praksi.

U širokoj su primjeni i mogu se primijeniti parenteralno, enteralno, transkutano, rektalno ili u obliku spreja (6). Potrebno je da oralna doza bude tri puta veća kada je primjenjena parenteralnim putem. Parenteralnim putem je moguće intravenski, intramuskularno i subkutano. Metodom pacijent koji kontrolira anesteziju se može supkutanim putem i to je najčešće primjer kod palijativnih pacijenta. Mogućnosti primjene opioida je neuroaksijalnim putem (epiduralno, intratekalno i intraventrikularno). Primjena manjih doze opioida koji nakon primjene imaju produženo djelovanje te minimalne neželjene nuspojave. Opioidi neuroaksijalnim putem primjenjuju uglavnom poslijeoperacijski, kao što je slučaj sa carskim rezom, a jako rijetko za tretiranje boli tijekom poroda. Rektalna i oralna doza imaju slično djelovanje. Transdermalnim putem, događa se pasivna difuzija lijeka preko kože. Fentanil se najviše primjenjuje transdermalnim putem. Potrebno je svaka 72 sata promijeniti naljepak. Primjenjiva je kod kronične, maligne boli. Mogućnost primjene lijeka je načinom transmukozno-bukalno, nazalno ili gingivalno. Utjecaj lijeka nakon prvoga prolaska jetrom može biti odgođena reakcija, ali ipak mogućnost brzog učinka nije isključena (20).

Način primjene u obliku kontinuirane intravenske analgezije, analgezija koju kontrolira pacijent (PCA) je sve više zastupljen i pokazalo se najdjelotvornija metoda sustavnog liječenja boli u porodu. Pacijentu je prilagođena doza lijeka uz nemogućnost predoziranja tzv. *lockout* intervala koji u zadanom vremenskom intervalu mora proći između aplikacije dviju dozi analgetika (6).

Opioidni analgetici imaju djelovanje kao i kod endogenih opioidnih peptida gdje pripadaju endorfini, enkefalini i dinorfini (21).

Prema kemijskoj strukturi opioidi se mogu podijeliti na:

1. fenantrene - posjeduju strukturu karakterističnu za opioide. Primjer su morfij, kodein, hidomorfon, oksikodon;
2. benzomorfan – pentazocin;
3. fenilpiperidine – fentanil, alfentanil, sufentanil, meperidin, remifentanil
4. difenilheptane – metadon (6).

Učinkom vezivanja na receptore, opioidi imaju podjelu na agoniste (morfij, fentanil), djelomične agoniste (buprenorfin, pentazocin) i antagonist (nalokson). Srednji do visokim afinitetom je moguće spajanje na receptore agonista, u upotrebi odgovarajućoj dozi mogu dovesti maksimalnoga učinka. Djelomičnim agonistima je spajanje receptorima visokim afinitetom, ne aktiviraju se potpuno kada se primjenjuju manje doze te je moguće da učinak raste do točke u kojoj kada se poveća doza nema nekog analgetskoga učinka ili ga umanjuje. Antagonisti se spajaju na receptore visokim afinitetom i izbacuju agoniste s receptora.

Opioidi su također podijeljeni na slabije i jače. Slabi opioidi (tramadol, kodein, dihidrokodein, hidrokodon, oksikodon) se upotrebljavaju samo kod umjerenog bola jer imaju maksimalno preporučenu dozu primjene, nakon koje su štetni učinci izraženiji od željenog analgetskog učinka. Pod jake opioide spadaju: morfin, metadon, oksikodon, hidromorfin, fentanil, buprenorfin koji djeluju kod srednje jakog do jakog bolnog podražaja (19).

Apsorpcija opioida kada ih se primjeni subkutano, intramuskularno ili oralnim putem je dobra. Prvi prolaz ima učinak takav da oralne doze opioida bi trebale biti veće za razliku od primjene kod parenteralnog načina (sa željom postizanja istog učinka).

### **3.1 .Opioidni receptori**

Opioidne receptore pronalazimo u mozgu, leđnoj moždini i perifernim nociceptorima. Endogeni opioidi djeluju na mjestima opioidnih receptora. Endogeni opioidi u organizmu djeluju kao neurotransmiteri, reguliraju lučenje hormona, termoregulaciji i kontroli funkcije srčanožilnog sustava. Nakon doživljenog bolnog podražaja u središnjem živčanom sustavu se izlučuju endogeni opioidi. Opioidni receptori spadaju u skupinu receptora koji su spregnutih s G-proteinima. Presinaptički i postsinaptički se nalaze te imaju utjecaj da presinaptički zatvore kalcijeve kanale koje ovise o naponima i smanjenju otpuštanja neurotransmitera (npr. glutamata, acetilkolina), te postsinaptički djeluju na otvaranje kalijeve kanale i hiperpolariziraju neurone. Distribuirani su različito u središnjem živčanom sustavu i imaju različiti utjecaj (6).

Opioidni analgetici djeluju kao agonisti ili djelomični agonisti opioidnih receptora. U kliničkoj upotrebi najčešće opioidi imaju kao ciljano mjesto djelovanja  $\mu$  receptore, jer vezanjem tih receptora se uzrokuje njihova aktivacija i analgezija. Središnji živčani sustavu ima opioidni receptori koji se pronalaze u leđnim rogovima leđne moždine, u hipotalamusu, amigdalama, otočnom korteksu. U centru imaju mjesto gdje se prenose nociceptorskim aferentnih vlaknima, ali u manjoj količini nego što ih ima u središnjem živčanom sustavu. Nakon što se sustavno primjene opioidi, postizanje analgetskog učinka inhibicijom dolaznog prijenosa nociceptivnih informacija iz dorzalnih rogova leđne moždine u mozak i aktiviranjem neprikladnog sustava kontroliranja boli iz srednjeg mozga kroz medulu u leđne robove leđne moždine. Opioidi tako zatvaraju takozvana "vrata boli" na razini primarne sinapse u leđnoj moždini (6).

Osim antinociceptivnog učinka, opioidi također smanjuju afektivnu komponentu boli. Uzrok boli je i dalje prisutan, ali kod pacijenta je smanjen strah i osjećaj panike zbog doživljenog bola. Analgezijom se ne postiže izostatanak svijesti, iako se često javlja osjećaj pospanosti



(19).

Opijati i opiodi se vežu za svoje receptore i ostaruju svoje učinke. Opioidni receptori (OPR) su  $\mu$  (mi ili OPR3),  $\kappa$  (kapa ili OPR2),  $\delta$  (delta ili OPR1). Putem  $\mu$  (mi) ili OPR1 receptora ostvaruje se supraspinalna analgezija, zatim pojava respiracijske depresije, mioze, mučnine i povraćanje, euforije, psihičke i fizičke ovisnost i hipomotilitet crijeva. Kapa ( $\kappa$ ) ili OPR2 receptorima postiže se spinalna i visceralna analgezija. Delta ( $\delta$ ) ili OPR3 pojačavaju aktivnost  $\mu$  receptora, te time i postizanje supraspinalne i spinalne analgezije. Mi ( $\mu$ ) receptori (agonist morfij) se nalaze u produženoj moždini i medijalnoj regiji talamusa. Postoje dvije podvrste mi receptora:  $\mu_1$  i  $\mu_2$ . Putem  $\mu_1$  receptora ostvaruje se supraspinalna analgezija, euforija i osjećaj spokoja, a putem  $\mu_2$  receptora respiracijska depresija, svrbež, oslobađanje prolaktina, fizička i psihička ovisnost i sedacija. Kapa ( $\kappa$ ) receptori (agonist ketociklazocin) nalaze se u diencefalonu, produženoj i leđnoj moždini. Formulira se spinalna i visceralna analgezija, uz smanjen utjecaj na pojavu respiracijske depresije, sedacije i disforije. Delta ( $\delta$ ) receptori (agonist enkefalin) pojačavaju djelovanje  $\mu$  receptora za uspješnu supraspinalnu i spinalnu analgeziju (6).

Svaki se opijatni receptor sastoji od izvanstaničnoga N-završetka, 7 transmembranskih pojedinih svinutih u obliku uzvojnice, 3 izvanstanične i 3 unutarstanične petlje, i unutarstaničnoga C-završetka. Izvanstanični dio opioidnoga receptora određuju specifičnost receptora, a unutarstanični dio je spregnut s G proteinom. Aktivacijom opioidnih receptora otvaraju se natrijski kanali i dolazi do slanja signala u stanicu i inhibicije enzima adenilat ciklaze. Time se smanjuje koncentracija cikličkoga adenozin trifosfata (cAMP-a) kao drugoga glasnika, dolazi do aktivacije enzima protein kinaze i fosforilacije proteina (kratkotrajni učinak) kao i transkripcije gena (dugotrajni učinak). Aktivacija presinaptičkih opijatnih receptora neizravno inhibira o naponu ovisne kalcijске kanale, čime se smanjuje koncentracija cAMP-a i oslobađanje neurotransmitera iz živčanih završetaka (19).

### **3.2. Pregled opioidnih analgetika koji se upotrebljavaju tijekom poroda**

Opioidi su jako rasprostranjeni, široko dostupni i relativno niske tržišne cijene. Najčešći opioidi koje koristimo tijekom poroda su meperidin (petidin), fentanil, sufentanil, remifentanil, alfentanil (10).

### **3.2.1. Meperidin**

Meperidin (Petidin) je najviše korišten analgetik u porodništvu i relativno je jeftin opioid. Meperidin je sintetski, slabo bazni fenilpiperidinski derivat. Topljiv je u lipidima 28 puta više od morfina. Metabolizira se u aktivni metabolit normeperidin. Može se primijeniti intramuskularno, potkožno i intravenski. Najčešća primjena je intramuskularna doze od 50 do 150 mg. Prilikom intramuskularne primjene djelovanje lijeka nastupa od 40 do 50 minuta nakon primjene, a učinak traje do 3 sata. Djelovanje nastupa za 5 do 10 minuta, nakon intravenske primjene (20). Meperidin može uzrokovati zbunjenost, gubitak osjećaja kontrole i sedacija. Aktivni metabolit normeperidin ima konvulzivna svojstva. Meperidin u roditelje može izazvati pojavu mučnine i usporeno pražnjenje želuca. te u velikim dozama može dovesti do respiracijske depresije i hipoventilacije.

Primjena meperidina u trudnica može dovesti kod fetusa do respiracijske depresije i sedacije zbog metabolita normeperidina koji se akumulira u organizmu novorođenčeta. U novorođenčeta meperidin može uzrokovati da izostane produženi refleks sisanja i pojava budnosti novorođenčeta može biti odgođena zbog aktivnog metabolita normeperidina (do 6 dana) (21).

Preporučuje se da se meperidin ne koristi u obezbojavanju poroda ako je porod u svojim zadnjim fazama, postojanje šanse da porod počne u roku od 4 sata nije preporučljivo jer izaziva pospanost djeteta, što se može primjetiti nakon rođenja djeteta u usporenim refleksima i plitkom disanju (22).

### **3.2.2. Fentanil**

Fentanil je opioidni agonist kojima jako izraženi analgetički, sedacijski i antitusički učinak. Fentanil je oko 50 - 100 puta jači od morfija, a 800 puta jači učinak nego meperidin. Vezanje za mi receptore, a učinak traje kratko, do 30 minuta (19). Fentanil je izrazito lipofilan. Doza od 0,1 mg fentanila jednaka je analgetskim postizanjem primjene 10 mg morfija. Ima brzi početak djelovanja.

prolazi fetoplacentarnu barijeru što može rezultirati depresijom disanja kod fetusa (23). Nuspojave primjene fentanila u trudnica i roditelja moguće da se pojavi depresija disanja, pada krvnog tlaka, bradikardije, opstipacije, retencije urina, mučnine, povraćanja i mioze (24).

### 3.2.3. Sufentanil

Sufentanil je agonist na  $\mu$  receptora. Derivat je fentanila te je 500 - 700 puta jači od morfija. Nakon primjene brzo počne djelovati, ali kratko traje djelovanje. Hemodinamski učinak mu je manji od fentanila. Najbolja primjena je dokazana za intraoperacijsku i kontinuiranu posljeoperacijsku analgeziju intravenskim ili epiduralnim putem, ali ima ograničenu korisnost kao sustavni analgetik zbog svoje niže potencije. Nuspojave su jednake kao i za ostale opioide (25).

### 3.2.4. Remifentanil

Remifentanil je kratkodjelujući opioidni analgetski lijek. Ima brzi nastup djelovanja (30-60 sekundi, vrhunac 2,5 sekundi) i vrijeme poluraspada (3,5 min). Metabolizam remifentanila odvija se putem nespecifičnih esteraza (enzima) unutar krvi i tkiva. Disfunkcija jetre ili bubrega ne utječe na metabolizam remifentanila i njegov klirens korelira s ukupnom tjelesnom tekućinom (26). Nakon određenog stupnja metabolizma majke, remifentanil prelazi placentnu barijeru i može uzrokovati respiracijsku depresiju kod novorođenčeta. Novorođenčad ima istu sposobnost metaboliziranja remifentanila kao i majka, tako da su svi učinci lijeka kratkotrajni. Veže se za  $\mu$  receptore. Koncentracija u trudnica je  $\frac{1}{2}$  doze od ne trudnih žena zbog velikog volumena distribucije i brze razgradnje. Remifentanil se najčešće upotrebljava kao analgetik prijemnom PCA pumpi (27). Intravenska primjena kratkodjelujućim remifentanilom je dobar izbor analgezije tijekom poroda i daje roditelji učinkovitiju analgeziju s većim osjećajem kontrole u porodu (28). Indikacije za analgezijom remifentanilom tijekom poroda su postojanje kontraindikacije za regionalnu anesteziju, koagulopatija, trombocitopenija, sepsa, alergija na remifentanil (ili druge opioide) te nemogućnost kontinuiranog nadzora roditelja koji uključuje nadzor stupnja sedacije, praćenje zasićenosti kisikom, mjerenje krvnog tlaka svakih 30 minuta, nadzor kucaja čedinjeg srca i kardiokografski zapis. Tijekom primjene PCA remifentanilom potrebno je dokumentiranje vitalnih znakova u obrazac za praćenje stanja roditelja tijekom. Samo anesteziolog smije promijeniti štrcaljku remifentanila. Primateljica bi trebala obavijestiti dežurnog anesteziologa kada 15 mL remifentanila ostane u pumpi štrcaljke kako bi omogućila zamjena bez prekida u analgeziji. Ako tijekom primjene PCA dođe do promjene stanja trudnice potrebno je pozvati liječnika koji mora biti dostupan u bilo kojem trenutku.

### **3.2.5. Alfentanil**

Alfentanil je opioid koji ima samo 1/3 - 1/4 analgetske jačine od fentanila i kratko djelovanje. Agonist je na mi receptorima. Najbolji je izbor za intravensku primjenu tijekom kratkih operacijskih zahvata. Kontraindikacije i nuspojave afenatila su jednaka kao i za ostale opioide (6). Priko CYP450 sustava se metabolizira u jetri, te tada nastaju metaboliti koji se izlučuju putem urina. Alfentanil rezultira nižim neonatalnim neurobiheviornalnim skorom kod roditelja koje su primale druge opioide (25). Alfentanil nije stekao popularnost kao sustavni opioid za analgeziju tijekom poroda.

### **3.3. Utjecaj opioidnih analgetika na roditelja i dijete**

Opioidni analgetici mogu dovesti do brojnih neželjenih pojava u roditelja i djeteta tijekom i neposredno nakon poroda. U roditelja je moguće da primjena izazove mučninu, povraćanje, pospanost, svrbež, dezorijentiranost, pojave odgođenog pražnjenja želuca, retencije urina i depresije disanja. Aktivno sudjelovanje u porodu ometa pojavu dezorijentiranosti i pospanosti. Meperidin ima antimuskarinsko djelovanje te može izazvati tahikardiju, dok ostali opioid mogu dovesti do pojave bradikardije (24). Opioidni analgetici prolaze posteljicom pasivnom difuzijom i imaju učinak na dijete te mogu dovesti do pojave deceleracija, akceleracija, sužene oscilacije temeljne srčane frekvencije. Dijete nakon rođenja može imati smanjenu budnost tj. pojavu pospanosti i oslabljen refleks sisanja važan za uspostavljanje dojenja (30).

#### **4. CILJEVI I HIPOTEZE**

**CILJ 1:** Analizirati ukupan broj primjene opioidnih analgetika kod roditelja tijekom poroda u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka.

**CILJ 2:** Usporediti učestalost primjene opioidnih analgetika kod prvorođene i višerođene tijekom poroda u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka.

**HIPOTEZA 1:** U mjerenom petogodišnjem razdoblju postoji mala učestalost primjene opioidnih analgetika tijekom poroda.

**HIPOTEZA 2:** Primjena opioidnih analgetika tijekom poroda veća je kod prvorođene nego kod višerođene.

## **5. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE**

### **5.1. Ispitanici/materijali**

Ova retrospektivna analiza je provedena u periodu od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2022. na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Analizirani su podaci koji uključuju sve roditelje koje su rađale na Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka, neovisno o dobi i ishodu poroda (vaginalni ili carski rez), koje su u navedenom razdoblju prilikom poroda u Kliničkom bolničkom centru Rijeka koristile opioidne analgetike kao metodu ublažavanja porođajne boli te podaci o paritetu roditelja kojima su primijenjeni opioidni analgetici. Kriteriji isključenja iz ovog istraživanja su roditelje koje su uz opioidne analgetika dobile druge lijekove ili metode regionalnog obezbojavanja poroda.

### **5.2. Postupak i instrumentarij**

Prikupljanje podataka je bilo anonimno pod nadzorom mentora, osobe zadužene za pohranu medicinske dokumentacije. Vremenski period prikupljanja je kolovoz 2023. godine u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Prikupljeni podaci o paritetu roditelja te je bilježeno jesu li primijenjeni opioidni analgetici kod roditelje. Podaci su se prikupljali iz knjige protokola te iz informacijskog bolničkog sustava KBC Rijeka (IBIS KBC Rijeka).

### **5.3. Statistička obrada podataka**

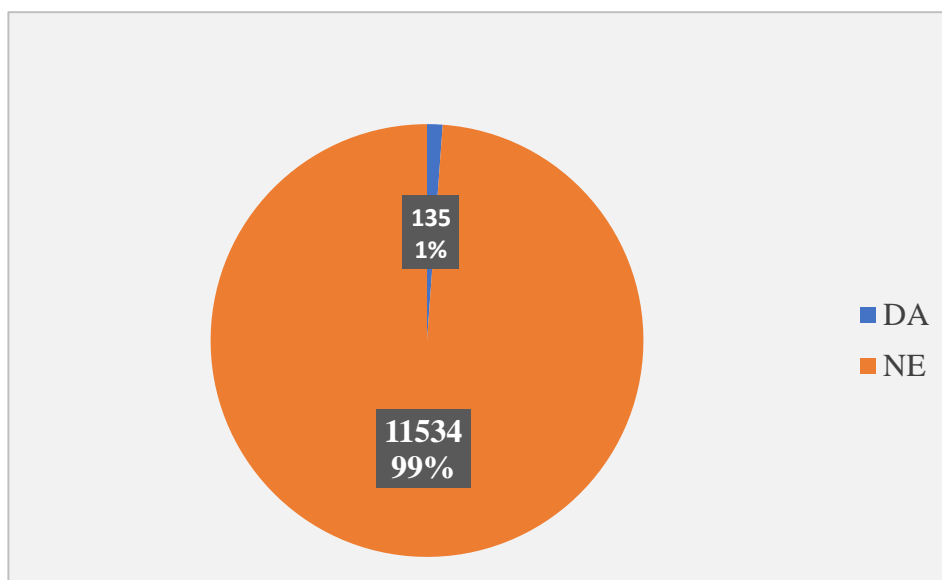
Varijabla primjena opioidnih analgetika (Da/Ne) je nominalna ljestvica te je opisana deskriptivnom statistikom. Varijabla paritet (višerotke, prvorotke) je izražena na nominalnoj ljestvici te je opisana deskriptivnom statistikom. Obje varijable su opisane postotcima i frekvencijama. Za provjeru razlike u primjeni opioidnih analgetika tijekom poroda kod prvorotki u odnosu na višerotke se koristio  $\chi^2$  (hi-kvadrat) test. Test je izračunat na razini statističke značajnosti  $p < 0,05$ . Prikupljeni podaci su urađeni u programu za statističku obradu podataka Statistica 14 (TIBCO Software Inc., Sjedinjene Američke Države). U obliku tablica i grafova su prikazani rezultati.

#### 5.4. Etički aspekti istraživanja

Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka i predstojnik Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka je odobrilo i dana je suglasnost za provođenje kliničkog istraživanja. Koristili su se samo prikupljeni podaci. Istraživanje ne ugrožava integritet i privatnost ispitanika i provedeno ispitivanje je po pravilima temeljnih etičkih i bioetičkih načela. Prikupljeni podaci su korišteni isključivo za izradu ovog završnog rada.

## 6. REZULTATI

Od ukupnog broja roditelja na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka u mjerenom petogodišnjem periodu, od 01.01.2018. do 31.12. 2022. godine zabilježeno je ukupno 11.669 poroda, u 135 (1,16%) poroda su primijenjeni opioidni analgetici, dok u preostalim 11 534 (98,84%) nisu primijenjeni opioidni analgetici (slika 4.)



Slika 4. Grafički prikaz učestalosti primjene opioidnih analgetika

U analiziranom razdoblju su uočljive varijacije u korištenju opioidnih analgetika tijekom godina, a najniži postotak korištenja zabilježen je u 2021. godini, 0,72%, odnosno 17 poroda. Najveći postotak primjene zabilježen je u 2018. godini. U 2018. godini postotak poroda s primjenom opioidnih analgetika je iznosio 2,02%, odnosno ukupno 50 poroda u kojima su primijenjeni (tablica 1).

U tablici 1. su prikazani podaci koji uključuju ukupan broj poroda, broj poroda u kojima su primijenjeni opioidni analgetici i postotak poroda s opioidnim analgeticima za svaku godinu u navedenom razdoblju.

Tablica 1. Ukupan broj poroda u kojima su primijenjeni opioidni analgetici

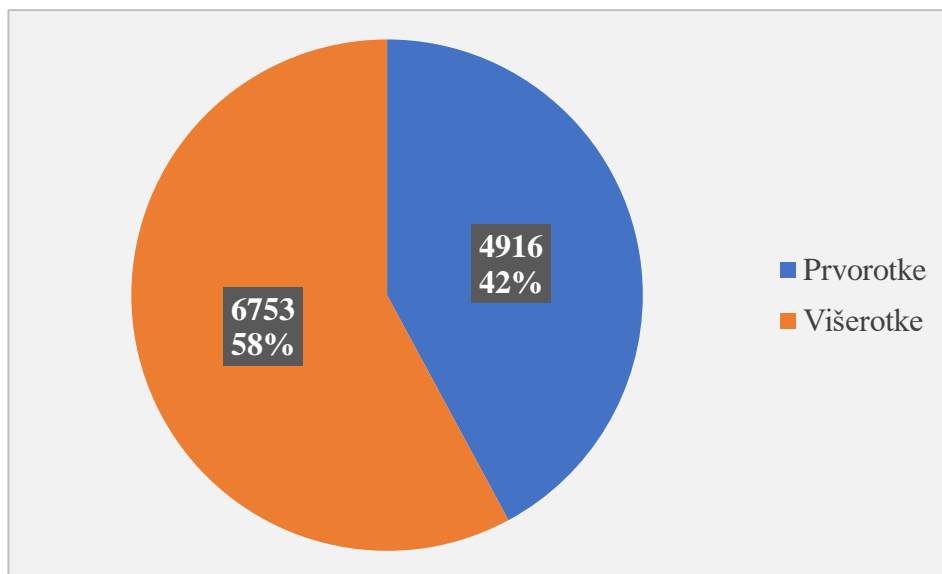


<b>Godina</b>	<b>Ukupan broj poroda (n)</b>	<b>Broj poroda u kojima su primjenjeni opioidni analgetici (n)</b>	<b>Postotak poroda u kojima su primjenjeni opioidni analgetici (N)</b>
<b>2018.</b>	2474	50	2,02%
<b>2019.</b>	2381	32	1,34%
<b>2020.</b>	2335	19	0,81%
<b>2021.</b>	2349	17	0,72%
<b>2022.</b>	2130	17	0,79%
<b>UKUPNO</b>	11 669	135	1,16%

Tijekom petogodišnjeg razdoblja je uočljiv zabilježeni pad u broj rođenih počevši s 2474 rođenih u 2018. i progresivno se smanjivši na 2.130 rođenih u 2022. godini. To smanjenje se odražava u kumulativnoj brojci od 11.669 rođenih za cijelo petogodišnje razdoblje.

2018. godina ima najviše primjenjenih opioidnih analgetika od 2,02%. Nakon 2018. primjećuje se smanjenje primjene njihove primjene, u 2019. na 1,34%, 2020. s na 0,81% te 2021. godine najmanje primjenjenih opioida 0,72%.

Od ukupnog broja poroda u petogodišnjem razdoblju, 4916 (42,13%) poroda čine prvorotke, a preostalih 6753 (57,87%) višerotke (Slika 5). Odabir opioidnih analgetika tijekom poroda biraju više prvorotke od višerotki, no višerotke su zastupljenije kao roditelje u KBC-u Rijeka.



Slika 5.

Slika 5. Grafički prikaz poroda po paritetu

Opioidni analgetici su primijenjeni u 91 (1,85%) poroda prvorotki te u 44 (0,65%) poroda višerotki (Tablica 2). Dakle, opioidni analgetici su puno češće bili primijenjeni kod poroda prvorotki nego kod poroda višerotki.

Hi kvadrat testom smo dokazali statistički značajnu razliku u čestoj upotrebi opioidnih analgetika između prvorotki i višerotki (tablica 3). Nadalje, iz prethodne tablice se vidi da su opioidni analgetici primjenjeni u 91 (1,85%) poroda prvorotki te u 44 (0,65%) poroda višerotki što ukazuje na to da je učestalost primjene opioidnih analgetika veća kod prvorotki.

Tablica 2. Usporedba učestalosti primjene opioidnih analgetika kod prvorotki i višerotki

			Primjena opioidnih analgetika		Ukupno
			DA	NE	
Paritet	Prvorotke	f %	91 1,85%	4825 98,15%	4916 100,0%
	Višerotke	f %	44 0,65%	6709 99,35%	6753 100,0%

Ukupno	135	11534	11669
%	1,16%	98,84%	100,0%

## **7. RASPRAVA**

Tijekom mjerenog petogodišnjeg razdoblja u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka uočili smo smanjenu upotrebu opioidnih analgetika tijekom poroda. Primjena analgetika parenteralnim putem se smanjuje i u razvijenijim državama svijeta, istraživanje u Ujedinjenom Kraljevstvu provedeno 2006. godine je pokazalo da su roditelje odabrale opioidne

analgetike samo njih 33%, dok u 2014. godini 25% (30, 31). Razlozi smanjenje primjene opioida su nepotpuna postignuta analgezija te pojava nuspojava kod majke i djeteta, učestalost i intenzitet također ima učinak primjenjene doze, a u nešto smanjenoj mjeri i o vrsti primijenjenog lijeka (31).

Uvidom u podatke najkorišteniji opioidni analgetik na Klinici za ginekologiju i porodništvo u Rijeci u godinama od 2018. - 2022. je meperidin doza primjene lijeka je od 50-100 mg, najcesce intramuskularnim putem. Primjerice, u Velikoj Britaniji intramuskularnom primjenom meperidin je najčešće korišten opioid tijekom poroda jer primalje imaju dozvolu za propisivanje i primjenu, dok u Hrvatskoj to mogu samo ordinirati ginekolozi ili anesteziolozi, a primjeniti ordinirani lijek mogu primalje (30). Mnoga istraživanja su zaključila da meperidin u određenoj mjeri doprinosi ublažavanju boli tijekom poroda, značajan dio žena još uvijek osjeća umjerenu do jaku bol nakon što su primile meperidin. Studije o meperidinu dosljedno bacaju sumnju na njegovu učinkovitost kao analgetika tijekom poroda i postoji zabrinutost zbog njegovog profila nuspojava majke, fetusa i novorođenčadi (10). Zadovoljstvo majki meperidinom povijesno se loše pokazala, a istraživanje provedeno u Velikoj Britaniji 1990. godine izvijestilo je da ga samo 16% žena ocjenjuje korisnim, a 25% ga ocjenjuje kao beskorisno (33). Randomizirano kontrolirano istraživanje iz 2002. godine koje je uspoređivalo intravenoznom upotrebom meperidina s placebo pokazalo je da je meperidin pružio učinkovito ublažavanje boli u samo 23.8% pacijenata (34).

2018. godine uključeno je više od 8000 zdravih žena s niskorizičnim trudnoćama između 37 i 42 tjedna trudnoće i zaključeno je da opiodi pružaju određeno ublažavanje boli u porođaju i roditelje koje su prijavile umjereno zadovoljstvo analgezijom, ali nema dovoljno podataka za usporedbu različitih opioida, Cochrane sustavni pregled nije pronašao dokaze o nuspojavama novorođenčadi (35).

U vrlo malom broju roditelja na Klinici za ginekologiju i porodništvo se odabire PCA intravenska primjena remifentanila, što dopušta roditeljama da same doziraju lijek. Sustav je programiran da spriječi predoziranje i doziranje lijeka određuje liječnik, uz privremeno "zaključavanje" nakon postizanja doze određenog praga propisanog lijeka. Istraživanje je pokazalo da remifentanil putem PCA pruža bolje ublažavanje boli za roditelje u usporedbi s intramuskularnim meperidinom. Međutim, važno je napomenuti da je remifentanil snažan respiracijski depresor, zahtijeva kontinuirani nadzor od strane medicinskog osoblja i prisutnost anesteziologa u svakom trenutku (32).

Opservacijske studije o učinkovitosti remifentanila putem PCA tijekom poroda su istraživali doze primjene analgetika. U studijama doze su varirale, s istraživanjem fiksne doze od 0,5 mcg/kg; fiksnu dozu pozadinske infuzije i eskalirajuću dozu PCA bolusa. Sve opservacijske

studije izvijestile su o analgeziji s remifentanilom sa smanjenjem značajnih rezultata boli u odnosu na polaznu vrijednost (37).

Nedavna meta-analiza koja je procjenjivala randomizirana kontrolirane studije koje su istraživale učinkovitost i sigurnost remifentanila primijenjenog putem PCA u usporedbi s bilo kojom drugom analgetskom tehnikom za porođajnu bol zaključila je da remifentanil PCA pruža vrhunsku analgeziju i veće zadovoljstvo roditelja u usporedbi s petidinom s usporedivim stupnjem nuspojava (37).

U najrelevantnijim studijama u kojima su oba lijeka primijenjena PCA-om, slični prosječni rezultati boli zabilježeni su s oba lijeka. Analgezija koju pruža intravenski remifentanil pacijent koji kontrolira metodom nije potpuna u usporedbi s epiduralnom anestezijom, randomizirana kontrolna ispitivanja potvrdila su da epiduralna analgezija pruža bolje ublažavanje boli, ali remifentanil postiže smanjenje boli, posebno tijekom prve faze porođaja. Sustavni pregled iz 2018. godine utvrdio je da parenteralni opioidi (intramuskularni ili intravenski, uključujući PCA) tijekom porođaja pružaju određeno ublažavanje boli i umjereno zadovoljstvo analgezijom, iako je do dvije trećine žena koje su primale opioide prijavilo umjerenu ili jaku bol i/ili loše ili umjereno ublažavanje boli jedan ili dva sata nakon primjene (38).

Jedan od mogućih razloga smanjenog korištenja opioidnih analgetika je dostupnost liječnika anestezije 0-24 sata i organiziranost KBC Rijeka da unutar Klinike za ginekologiju i porodništvo organizira takvu zdravstvenu skrb trudnicama i roditeljama. U Hrvatskoj postoje samo dvije bolnice: Klinički bolnički centar Rijeka i zagrebačka Klinička bolnica Sveti duh, koja ima osiguranu 24 satnu dostupnost anesteziologa. U ostalim bolnicama u Hrvatskoj anesteziolozi uz povećani opseg posla na svom radilištu, imaju pozive i za rađao (39).

Primjena opioidnih analgetika tijekom poroda je češći odabir među prvotkinjama nego među višerotkinjama što je potvrđeno ovim istraživanjem. Ovakve razlike mogu se potkrijepiti istraživanjem Melzacka i sur. (13). Koristeći McGillov upitnik o boli, prvotkinje u rezultatima se izjašnjavaju da imaju veći osjet doživljaj boli te su dali ocjenu boli veću od višerotkinja (13). Stoga je odabir kod prvotki opravdan. Važno je naglasiti da prvotkinje po prvi put prolaze iskustvo poroda te stoga prolaze kroz novo iskustvo te posljedično tome imaju veće strahove i anksioznost povezane s porodom. No, to i ne isključuje mogućnost da višerotke imaju mogućnost odabira farmakološke metode sustavne primjene opioidnih analgetika zbog prijašnjeg lošeg iskustva, trauma zbog porođajne boli. Mnoge žene, osobito prvotke, su ocijenile u istraživanju bol tijekom poroda kao vrlo teškom ili nepodnošljivom. Rodilje koje imaju abnormalnu fetalnu prezentaciju, primjerice dorzoposteriorni stav je povezano s jačom boli i može biti prisutna u jednoj trudnoći, ali ne i u sljedećoj (14).

Iako je naše istraživanje utvrdilo smanjenje upotrebe opioidnih analgetika, između 2021. i 2022. godine dogodio se malen porast u postotku upotrebe opioidnih analgetika. Možda ovo kratkoročno povećanje ukazuje na potencijalnu promjenu u trendu korištenja opioidnih analgetika, a možda je samo kratkoročno stabilizacijsko razdoblje. Na obrasce uporabe opioida može utjecati mnoštvo vanjskih čimbenika, a naše istraživanje ne pruža sveobuhvatno predviđanje dugoročnih trendova.

## **8. ZAKLJUČAK**

Ovim istraživanjem hipoteze su potvrđene. Hipotezu 1 smo potvrdili da učestalost korištenja opioidnih analgetika tijekom poroda je relativno niska u razdoblju petogodišnjeg perioda. Hipoteza 2 je potvrdila da prvorotkinje (prvorotke) imaju veći postotak odabira opioidnih analgetika u odnosu na višerotkinje (višerotke).

Na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka odabir primjene opioidnih analgetika tijekom poroda je nizak te ukazuje na povećanu sklonost drugim metodama ublažavanja boli tijekom poroda. Epiduralna anestezija je najzastupljenija metoda obezboljenja poroda te je zlatni standard tretiranja boli tijekom poroda u anesteziji.

U budućnosti je potrebno još više istražiti sustavnu primjenu opioidnih analgetika koliko je njihova primjena sigurna, djelotvorna te koja doza primjene je najprikladnija za bolji rezultat te uz rizik prihvaćanja nuspojava za majku i njihovu novorođenčad.

Česta upotreba opioidnih analgetika kod prvorotki nam ukazuje važnost i ulogu primalja kod edukacije roditelja za psihofizičku pripremu za porod. Postojanjem edukacije roditelja o porodu bi smanjila pojavu straha, nesigurnosti te u konačnici bolje pripremila i informirala roditelja za sami porod i mogućnostima obezbojenja poroda.

## **LITERATURA**

1. Giroto D, Bajek G, Ledić D, Stanković, B, Vukas D, Kolbah B i sur. Patofiziologija bolnog puta. Med Flum 48 (3); 271-277: 2012.
2. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. Lancet 1999;353:1607-9.
3. Jukic M, Majeric Kogler V, Fingler M. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

4. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999;353:2051-8.
5. Sapunar D, Puljak, L. Neurobiologija boli. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M, ur. Bol-uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
6. Šustić A, Sotošek Tokmadžić V i sur. Priručnik iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine za studente preddiplomskih, diplomskih i stručnih studija. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2014.
7. [https://www.medri.uniri.hr/files/NASTAVA/ANESTEZIOLOGIJA/LIJEENJE\\_AKUTNE\\_I\\_KRONINE\\_BOLI\\_Pdf.pdf](https://www.medri.uniri.hr/files/NASTAVA/ANESTEZIOLOGIJA/LIJEENJE_AKUTNE_I_KRONINE_BOLI_Pdf.pdf), [pristupljeno 24.01.2024.]
8. Beigi NM, Broumandfar K, Bahadoran P, Abedi HA. Women's experience of pain during childbirth. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2010;15(2):77-82.
9. Havelka M. Zdravstvena psihologija. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1998.
10. Clark V, Van de Velde M, Fernando R. *Oxford Textbook of Obstetric Anaesthesia* Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2016.
11. Soet J, Brack G, DiIorio C. Prevalence and Predictors of Women's Experience of Psychological Trauma During Childbirth. *Birth* 2003;30(1):36-46.
12. Wong CA. Advances in labor analgesia. *Int J Womens Health* 2010;1:139-54.
13. Melzack R. Labour pain as a model of acute pain. *Pain* 1993;53:117-20.
14. Melzack R. The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture). *Pain* 1984;19:321- 37.
15. Tibola C, Rivero MM, Pacheco AF i sur. Non-pharmacological methods for pain relief during labor: Experience report and an integrative review. *RSD [Internet]*. [citirano 16.06.2023.];10(7):e18310716446. Dostupno na : <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16446>.
16. Grant GJ. Pharmacologic management of pain during labor and delivery. U: UpToDate, Hepner LD, Berghella V, ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citirano 11.8.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>.
17. Breški M. Kritički osvrt na farmakološke i nefarmakološke metode liječenja boli u porodu [diplomski rad]. [Rijeka]: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2019.
18. 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.
19. Jukić M, Husedžinović I, Kogler Majerić V, Perić M, Žunić J, Kvolik S. *Klinička anesteziologija. 2. izmijenjeno i dopunjeno izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
20. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus [Internet]*. 2014 [pristupljeno 24.08.2023.];23(1 Fenomen boli):31-46.



21. Wee M. Non-regional analgesia I and II. U: Collis R, Plaat F, Urquhart J (ur). Textbook of Obstetric Anaesthesia. London: Greenwich Medical Media Ltd, 2002.
22. Oloffson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G i sur. Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidine on labour pain. Br J Obstet Gynecol 1996; 103: 968–72.
23. Nikkola EM, Ekblad UU, Kero PO i sur. Intravenous fentanyl PCA during labour. Can J Anaesth. 1997; 44: 1248–55.
24. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Opioidni analgetici i antagonisti. (urednici: Šalković-Petrišić, Trkulja, Klarica), Medicinska naklada, Zagreb. 2012., str. 531-552.
25. Morley-Foster PK, Reid DW, Vandenberghe H. A comparison of patient controlled analgesia fentanyl and alfentanil for labour analgesia. Can J Anaesth. 2000; 47:113–19.
26. Blair JM, Hill DA, Fee JPH. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. Br J Anaesth 2001; 87:415–420.
27. Volmanen P and Alahuta S. Will remifentanil be a labour analgesic? Int J of Obstet Anesth 2004; 13: 1–4.
28. Thurlow JA, Laxton CH, Dick A i sur. Remifentanil by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. Br J Anaesth 2002; 88: 374–8.
29. Smith LA, Burns E, Cuthbert A. Parenteral opioids for maternal pain management in labour. Cochrane Database Syst Rev 2018;6(6):CD007396.
30. Redshaw M, Rowe R, Hockley C i sur. Recorded Delivery: a National Survey of Women's Experience of Maternity Care 2006. The National Perinatal Epidemiology Unit, 2007.
31. Redshaw M, Henderson J. Safely Delivered: a National Survey of Women's Experience of Maternity Care 2014. The National Perinatal Epidemiology Unit, 2015.
32. Evron S, Ezri T. Options for systemic labor analgesia. Curr Opin Anaesth 2007;20(3):181-5.
33. Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G i sur . Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidine on labour pain. Br J Obstet Gynecol 1996; 103:968–72.
34. Soontrapa S, Somboonporn W, Komwilaisak R i sur. .Effectiveness of intravenous meperidine for pain relief in the first stage of labour. J Med Assoc Tai 2002; 85:1169–75.

35. Smith LA, Burns E, Cuthbert A. Parenteral opioids for maternal pain management in labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018.
36. Babenco HD, Conard PF, Gross JB. The pharmacodynamics effect of a remifentanil bolus on ventilatory control. *Anesthesiology* 2000; 92(2):393–8.
37. Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG i sur. A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. *Anesth Analg* 2000; 91(3):606–8.
38. Schnabel A, Hahn N, Broscheit J i sur. Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 177-185.
39. Ivanović R. Peticija za bezbolne porode: Dubrovnik nije jedini, 30 rodilišta nema anesteziologe. *Reci.hr* [Internet]. 2021 [pristupljeno 24.11.2023.] Dostupno na: <https://reci.hr/novi-zivot/peticija-za-bezbolne-porode-dubrovnik-nije-jedini-30-rodilista-nema-anesteziologe/>

## **POPIS PRILOGA**

### **Slike**

Slika 1. Prijenos boli

Slika 2. Periferni putevi boli u porodu

Slika 3.. Klasifikacija opcija analgezije tijekom poroda

Slika 4. Grafički prikaz učestalosti primjene opioidnih analgetika

Slika 5. Grafički prikaz poroda po paritetu

## **Tablice**

Tablica 1. Ukupan broj poroda u kojima su primjenjeni opioidni analgetici

Tablica 2. Usporedba učestalosti primjene opioidnih analgetika kod prvorođanke i višerođanke

## **ŽIVOTOPIS**

Anita Gverić rođena je 02.05.1996 godine u Coesfeldu, Republika Njemačka. U gradu Drnišu je odrasla i završila Osnovnu školu Antuna Mihanovića- Petropoljskog Drniš. Pohađala je Medicinsku školu Šibeniku petogodišnji smjer za medicinsku sestru/tehničara opće njege te je završava 2017 godine. 2018 godine u Srednjoj školi Dentalni centar Marušić Split završava program usavršavanja za dentalnog asistenta. 2020 godine počinje pohađati smjer primaljstvo na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci. Radno iskustvo je stekla u Domu zdravlja Drniš u obiteljskim, ginekološkim i pedijatrijskim ordinacijama, Općoj bolnici Šibenik, Domu zdravlja Šibenik u obiteljskim, ginekološkim, zubnim i pedijatrijskim ordinacijama.

