

Sposób znieczulenia rodzącej a stan urodzeniowy, stężenie kortyzolu i interleukiny-6 we krwi pępowinowej

Method of analgesia for labor in relation to newborn condition, cord blood cortisol and interleukin-6 levels

Jaskot Brygida¹, Czeszyńska Maria Beata¹, Konefał Halina¹, Pastuszka Joanna²

¹ Klinika Neonatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Polska

² Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy jest ocena wpływu różnych form analgezji śródporodowej na stan urodzeniowy noworodków.

Materiał: Badaniami objęto 109 noworodków, w tym 23 od matek, które otrzymały znieczulenie dożylnie z zastosowaniem remifentanylu (0,2 µg/kg m.c. na dawkę) metodą analgezji sterowanej przez pacjenta (PCA), 31 noworodków matek, u których zastosowano znieczulenie zewnątrzoponowe 0,125% bupivacainą z fentanylem w systemie PCA, 34 noworodki matek, u których zastosowano znieczulenie petydyną podawaną doraźnie w dawce 50 mg w iniekcji domięśniowej oraz 21 noworodków matek, u których nie zastosowano żadnej formy znieczulenia.

Metody: U wszystkich noworodków oceniono stan urodzeniowy w oparciu o skalę Apgar i wyniki równowagi kwasowo-zasadowej krwi tętnicy pępowinowej. We krwi z żyły pępowinowej określono stężenie kortyzolu i interleukiny-6.

Wyniki i wnioski: Zastosowanie u rodzącej analgezji bupivacainą podaną zewnątrzoponowo lub petydyną domięśniowo nie zaburza stanu urodzeniowego noworodka ocenianego w oparciu o skalę Apgar, modyfikuje jednak niekorzystnie wartość pH i pCO₂ krwi tętnicy pępowinowej. Brak korzystnego wpływu znieczulenia z zastosowaniem remifentanylu dożylnie metodą PCA na stan urodzeniowy noworodka oceniony w oparciu o skalę Apgar i wartość równowagi kwasowo-zasadowej krwi tętnicy pępowinowej nie pozwala na rekomendowanie tej formy znieczulenia jako lepszej od dotychczas stosowanych metod analgezji u rodzącej. Stężenie kortyzolu i interleukiny-6 we krwi pępowinowej noworodków nie ma związku z rodzajem analgezji stosowanej u rodzącej.

Słowa kluczowe: **znieczulenie śródporodowe / noworodek / stan urodzeniowy / skala Apgar /**

Adres do korespondencji:

Maria Beata Czeszyńska
Klinika Neonatologii PAM w Szczecinie
Polska, 71-252 Police, ul. Siedlecka 2
tel./fax: 091 425 38 91
e-mail: beataces@sci.pam.szczecin.pl

Otrzymano: 15.08.2011
Zaakceptowano do druku: 25.09.2011

Abstract

Aim of the study: To assess the impact of various forms of intrapartum analgesia on birth condition of the newborn.

Material: The study included 109 newborns, among them 23 from mothers who received intravenous patient-controlled analgesia (PCA) using remifentanyl (0.2µg/kg per dose), 31 infants from mothers treated with PCA epidural anesthesia with fentanyl and 0.125% bupivacaine, 34 newborns from mothers treated with pethidine analgesia given on an ad hoc basis at a dose of 50mg by intramuscular injection, and 21 newborns from mothers who did not use any form of anesthesia.

Methods: The birth condition was evaluated in all infants by Apgar score and umbilical artery blood gases. In the blood from the umbilical vein the concentration of cortisol and interleukin-6 were evaluated.

Results and conclusions: The use of epidural analgesia with bupivacaine as well as pethidine given intramuscularly did not impair the status of newborn evaluated on the basis of Apgar score, however, it adversely modifies the pH and umbilical artery blood pCO₂. No additional beneficial effect of anesthesia using remifentanyl intravenous PCA method on newborn status assessed on the basis of the value of Apgar score and acid-base balance of umbilical artery blood was found and it does not allow to recommend this form of anesthesia as surpassing the existing methods of intrapartum analgesia. The concentration of cortisol and interleukin-6 in umbilical cord blood is not related with the type of maternal intrapartum analgesia.

Key words: **obstetrical analgesia / newborn / birth condition / Apgar score /**

Wstęp

Poród jest niewątpliwie bardzo bolesnym doświadczeniem dla kobiety. W czasie porodu u matki i dziecka obserwuje się wzrost stężenia kortyzolu [1, 2]. Jest to z jednej strony skutek stresu związanego z bólem odczuwanym przez rodzącą, z drugiej strony wyrzut kortyzolu pomaga noworodkowi przystosować się do życia pozamacicznego [3]. Stężenie kortyzolu we krwi pępowinowej noworodka zależy bowiem zarówno od stężenia kortyzolu we krwi matki, jak i od własnej produkcji dokonującej się w organizmie rodzącego się dziecka [4].

Istnieje szereg metod farmakologicznych pozwalających na zmniejszenie nasilenia bólu odczuwanego przez rodzącą. Leki używane w analgezji śródporodowej obniżając stopień nasilenia bólu u rodzącej, a także przechodząc przez łożysko mogą wpływać na zmniejszenie wyrzutu kortyzolu u rodzącej i jej dziecka, a tym samym zaburzać adaptację noworodka do życia zewnątrzmacicznego [5].

Poród i ból indukują i modyfikują produkcję cytokin. W czasie porodu naturalnego dochodzi do wzrostu stężenia interleukiny 6 (IL-6). Jest ona uważana między innymi za marker aktywnego porodu [6]. W badaniach in vitro wykazano, że IL-6 przechodzi z krążenia matki do krążenia płodu [7]. Analgezja śródporodowa może zmniejszać hormonalną odpowiedź immunologiczną na stres. Opisano depresyjny wpływ opiatów na odpowiedź immunologiczną [6]. Znieczulenie zewnątrzoponowe także może wpływać na okołoporodowe stężenie cytokin [6].

Różne rodzaje analgezji stosowanej w czasie porodu mają nie tylko zalety, ale też i wady [9]. Dlatego ciągle poszukuje się nowych metod, które byłyby nie tylko skuteczne w zniesieniu bólu u rodzącej, ale również bezpieczne dla płodu i noworodka [9, 10, 11, 12].

Jednym z nowocześniejszych środków farmakologicznych używanych w analgezji śródporodowej jest remifentanyl, ze względu na jego bardzo krótki okres półtrwania [12, 13]. Dotychczasowe badania kliniczne dotyczące wpływu remifentanylu, jak również innych leków stosowanych w analgezji śródporodowej na stan noworodka, a także na stężenie kortyzolu i IL-6 we krwi pępowinowej są niejednoznaczne [6, 14, 15, 16, 17].

Skloniło nas to do przeprowadzenia własnych badań w tym zakresie.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena stanu urodzeniowego, stężenia kortyzolu i interleukiny-6 we krwi pępowinowej u noworodków matek poddanych różnym formom analgezji śródporodowej: z zastosowaniem remifentanylu dożylnie lub bupivacainy zewnątrzoponowo aplikowanych metodą PCA oraz petydyny domięśniowo.

Materiał metody

Pacjenci

Badaniem objęto 109 noworodków urodzonych w Klinice Medycyny Matczyno-Płodowej Katedry Położnictwa i Ginekologii, a następnie hospitalizowanych w Klinice Neonatologii PAM w Szczecinie. Wszystkie noworodki pochodziły z ciąży o przebiegu fizjologicznym i urodziły się drogami i siłami natury.

Dzieci zostały podzielone na 3 grupy badane w zależności od zastosowanego znieczulenia w czasie porodu. Grupę kontrolną stanowiły noworodki matek, u których nie stosowano żadnej farmakologicznej formy znieczulenia.

Grupa 1, to 23 noworodki matek, które otrzymały znieczulenie dożylnie z zastosowaniem remifentanylu metodą analgezji sterowanej przez pacjenta (PCA – *Patient Control Analgesia*) w dawce 0,2µg/kg m.c. na dawkę powtarzaną nie częściej niż co 2 minuty.

Grupa 2, to 31 noworodków matek, u których zastosowano znieczulenie zewnątrzoponowe 0,25% bupivacainą z fentanylem w systemie PCA.

Grupa 3, to 34 noworodki matek, u których zastosowano znieczulenie petydyną podawaną doraźnie w dawce 50mg w iniekcji domięśniowej (Dolargan).

Grupa 4, to 21 noworodków matek, u których nie zastosowano żadnej farmakologicznej formy znieczulenia.

Szczegółową charakterystykę grup noworodków przedstawia tabela I.

Sposób znieczulenia rodzącej a stan urodzeniowy, stężenie kortyzolu i interleukiny-6 we krwi pępowinowej.

Tabela I. Charakterystyka ogólna grup noworodków.

| Cecha | Grupa badana ogółem | grupa 1 | grupa 2 | grupa 3 | grupa 4 |
|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Liczebność grupy | 109 (100%) | 23 (21,1%) | 31 (28,5%) | 34 (31,2%) | 21 (19,2%) |
| Noworodki płci żeńskiej | 52 (47,7%) | 7 (30,43%) | 18 (58,06%) | 16 (47,06%) | 11 (52,38%) |
| Noworodki płci męskiej | 57 (52,3%) | 16 (69,57%) | 13 (41,94%) | 18 (52,94%) | 10 (47,62%) |
| Czas trwania ciąży (tyg)* | 35-41 (39,2±1,28) | 35-41 (39,04 ±1,74) | 36-41 (39,3 ±1,29) | 37-41 (39,35 ±1,07) | 37-41 (38,9 ±1,28) |
| Masa urodzeniowa (g) * | 2400-4300 (3362,2 ±391,35) | 2550-4180 (3324,8 ±443,4) | 2600-4200 (3323,2 ±368,8) | 2900-4300 (3420,3 ±368,3) | 2400-4000 (3366,7 ±416,1) |

* wartości podano jako zakres oraz średnia ± odchylenie standardowe

Metody badań

U wszystkich noworodków oceniono stan urodzeniowy w oparciu o skalę Apgar i wyniki równowagi kwasowo-zasadowej krwi tętniczej pępowinowej. We krwi z żyły pępowinowej określono stężenie kortyzolu i interleukiny-6. Stężenie kortyzolu oznaczano metodą immunoenzymatyczną w teście kompetycyjnym (Immulite 2000 Kortyzol, firmy DPC Polska sp.).

Stężenie interleukiny-6 oznaczano metodą immunoenzymatyczną, w chemiluminescencyjnym sekwencyjnym teście kanapkowym fazy stałej (Immulite 2000 IL-6, firmy DPC Polska sp.).

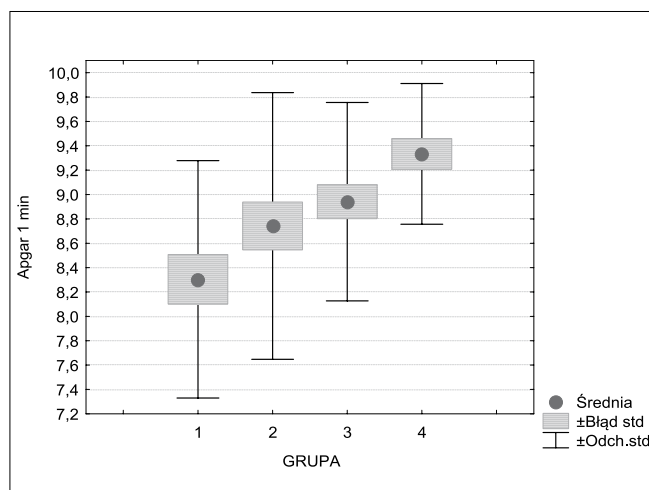
Uzyskane wyniki zostały opracowane statystycznie i porównane między trzema grupami badanymi oraz w stosunku do grupy kontrolnej.

Analiza statystyczna: Wszystkie wyniki poddano analizie statystycznej. Zmienne ciągłe sprawdzano ze względu na normalność rozkładów testem Kolmogorowa-Smirnowa. Do opisu zmiennych użyto mediany, wartości minimalne i maksymalne (w przypadkach niespełnienia założeń rozkładu normalnego), natomiast w pozostałych przypadkach obliczano średnie i odchylenia standardowe. Różnice statystyczne między zmiennymi ciągłymi dla różnych grup sprawdzano przez zastosowanie testu U Manna-Whitney'a. Zmienne nieciągłe opisano przez częstość ich występowania (liczba, procent). Do badań różnic statystycznych lub sprawdzania jednorodności grup stosowano test Chi-kwadrat Pearsona lub Chi-kwadrat Yates'a. We wszystkich przeprowadzonych testach za różnice istotne statystycznie przyjęto te, dla których poziom ufności wynosił $p < 0,05$.

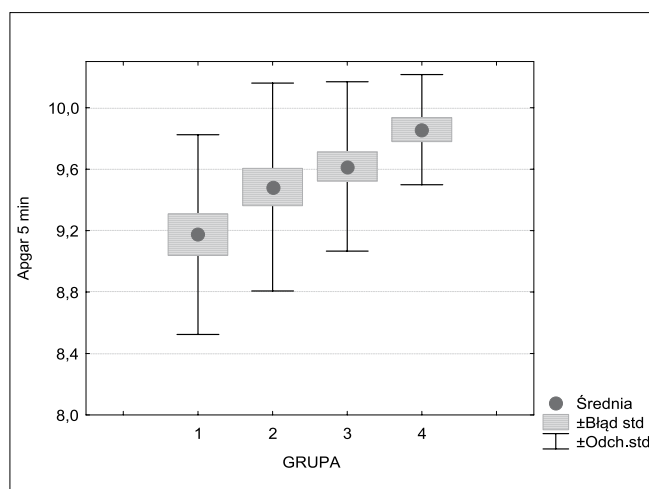
Wyniki

Na sali porodowej u 5 noworodków z grupy remifentanylowej oraz 1 z grupy petydynowej, zastosowano wspomaganie oddechu z zastosowaniem worka samorozprężalnego AMBU. Ponadto u 3 noworodków z grupy petydynowej, z powodu objawów depresji oddychania widocznych po urodzeniu zastosowano naloksen.

Z uzyskanych wyników przedstawionych w tabeli II oraz na rycinie 1 wynika, że noworodki z grupy remifentanylowej uzyskały istotnie niższą ocenę w skali Apgar w 1. minucie życia ($p < 0,001$) niż noworodki z grupy kontrolnej. Stwierdzono również, że noworodki z grupy remifentanylowej uzyskały istotnie niższą ocenę w skali Apgar niż noworodki od matek otrzymujących analgezję przy użyciu petydyny ($p < 0,01$).



Rycina 1. Porównanie oceny w skali Apgar w 1. minucie życia noworodków z poszczególnych grup.



Rycina 2. Porównanie oceny w skali Apgar w 5. minucie życia noworodków z poszczególnych grup.

Tabela II. Zestawienie wartości oceny w skali Apgar w 1. minucie życia u noworodków z poszczególnych grup.

| Grupa | N | Apgar 1' Mediana | Apgar 1' Minimum | Apgar1' Maksimum | Analiza statystyczna | |
|-------|----|------------------|------------------|------------------|----------------------|-----------------|
| gr 1 | 23 | 8 | 7 | 10 | 1/4; 1/3 | P<0,001; p<0,01 |
| gr 2 | 31 | 9 | 6 | 10 | 2/4 | p>0,06 |
| gr 3 | 34 | 9 | 7 | 10 | 3/4 | NS |
| gr 4 | 21 | 9 | 8 | 10 | 1/2; 2/3 | NS |

Tabela III. Zestawienie wartości oceny w skali Apgar w 5. minucie życia (w punktach) noworodków z poszczególnych grup.

| Grupa | N | Apgar 5' Mediana | Apgar 5' Minimum | Apgar 5' Maksimum | Analiza statystyczna | |
|-------|----|------------------|------------------|-------------------|----------------------|-----------------|
| gr 1 | 23 | 9 | 8 | 10 | 1/4; 1/3 | P<0,001; p<0,02 |
| gr 2 | 31 | 10 | 8 | 10 | 2/4 | NS |
| gr 3 | 34 | 10 | 8 | 10 | 3/4 | NS |
| gr 4 | 21 | 10 | 9 | 10 | 1/2; 2/3 | NS |

Tabela IV. Wartości pH krwi tętnicy pępowinowej u noworodków z poszczególnych grup.

| Grupa | Zmienna | N | Mediana | Minimum | Maksimum | Analiza statystyczna | |
|-------|---------|----|---------|---------|----------|----------------------|---------|
| gr 1 | pH | 20 | 7,27 | 7,09 | 7,38 | 1/4 | P<0,001 |
| gr 2 | pH | 25 | 7,29 | 7,18 | 7,48 | 2/4 | P<0,002 |
| gr 3 | pH | 28 | 7,27 | 6,99 | 7,43 | 3/4 | P<0,001 |
| gr 4 | pH | 20 | 7,34 | 7,26 | 7,44 | 1/2; 1/3; 2/3; | NS |

Tabela V. Zakres wartości pO₂ krwi tętnicy pępowinowej noworodków z poszczególnych grup.

| Grupa | Zmienna | N | Mediana | Minimum | Maksimum | Analiza statystyczna | |
|-------|-----------------|----|---------|---------|----------|----------------------|----|
| gr 1 | pO ₂ | 20 | 15,25 | 4,30 | 64,70 | ¼ | NS |
| gr 2 | pO ₂ | 25 | 14,80 | 4,60 | 48,10 | 2/4 | NS |
| gr 3 | pO ₂ | 28 | 13,85 | 1,50 | 42,40 | ¾ | NS |
| gr 4 | pO ₂ | 20 | 16,60 | 8,50 | 47,40 | 1/2; 1/3; 2/3; | NS |

Tabela VI. Wartości pCO₂ krwi tętnicy pępowinowej noworodków z poszczególnych grup.

| Grupa | Zmienna | N | Mediana | Minimum | Maksimum | Analiza statystyczna | |
|-------|------------------|----|---------|---------|----------|----------------------|---------------|
| gr 1 | pCO ₂ | 20 | 57,60 | 34,70 | 98,70 | 1/4 | P<0,01 |
| gr 2 | pCO ₂ | 25 | 51,40 | 26,80 | 66,00 | 2/4 | NS |
| gr 3 | pCO ₂ | 28 | 57,30 | 33,60 | 100,50 | 3/4 | P<0,01 |
| gr 4 | pCO ₂ | 20 | 46,45 | 36,20 | 63,20 | 1/2; 1/3; 2/3; | NS;NS; p<0,01 |

Tabela VII. Wartości niedoboru / nadmiaru zasad (±BE) krwi tętnicy pępowinowej u noworodków z poszczególnych grup.

| Grupa | Zmienna | N | Mediana | Minimum | Maksimum | Analiza statystyczna | |
|-------|---------|----|---------|---------|----------|----------------------|--------|
| gr 1 | BE | 20 | -2,30 | -8,10 | 0,40 | 1/4 | P<0,05 |
| gr 2 | BE | 24 | -3,40 | -10,70 | 0,60 | 2/4 | P<0,01 |
| gr 3 | BE | 27 | -2,80 | -12,40 | 3,70 | 3/4 | NS |
| gr 4 | BE | 20 | -1,00 | -4,30 | 2,10 | 1/2; 1/3; 2/3; | NS |

Sposób znieczulenia rodzącej a stan urodzeniowy, stężenie kortyzolu i interleukiny-6 we krwi pępowinowej.

Tabela VIII. Wartości stężenia kortyzolu we krwi pępowinowej (mcg/dl) u noworodków z poszczególnych grup.

| Grupa | Zmienna | N | Mediana | Minimum | Maksimum | Analiza statystyczna | |
|-------|----------|----|---------|---------|----------|----------------------|----|
| gr 1 | KORTYZOL | 22 | 16,80 | 3,72 | 48,50 | 1/4 | NS |
| gr 2 | KORTYZOL | 25 | 14,80 | 9,47 | 31,80 | 2/4 | NS |
| gr 3 | KORTYZOL | 31 | 17,15 | 6,87 | 46,30 | 3/4 | NS |
| gr 4 | KORTYZOL | 21 | 15,30 | 3,50 | 34,80 | 1/2; 1/3; 2/3; | NS |

Tabela IX. Wartości stężenia interleukiny-6 (IL-6) we krwi pępowinowej (pg/ml) u noworodków z poszczególnych grup.

| Grupa | Zmienna | N | Mediana | Minimum | Maksimum | Analiza statystyczna | |
|-------|---------|----|---------|---------|----------|----------------------|----|
| gr 1 | IL-6 | 18 | 0,95 | 0,31 | 63,00 | ¼ | NS |
| gr 2 | IL-6 | 24 | 2,43 | 0,30 | 18,60 | 2/4 | NS |
| gr 3 | IL-6 | 27 | 1,99 | 0,26 | 22,20 | ¾ | NS |
| gr 4 | IL-6 | 14 | 2,22 | 0,17 | 13,00 | 1/2; 1/3; 2/3; | NS |

Nie było istotnych różnic w zakresie oceny w skali Apgar między noworodkami z grupy remifentanylowej a noworodkami od matek otrzymujących znieczulenie zewnątrzoponowe w czasie porodu. Nie było istotnych różnic między grupą 2 (znieczulenie zewnątrzoponowe) a grupą kontrolną ($p > 0,06$), oraz między grupą kontrolną a grupą noworodków od matek otrzymujących petydynę.

Z uzyskanych wyników przedstawionych w tabeli III oraz na rycinie 2 wynika, że noworodki z grupy remifentanylowej ($p < 0,001$) uzyskały istotnie niższą ocenę w skali Apgar w 5. minucie życia niż noworodki z grupy kontrolnej. Stwierdzono również, że noworodki z grupy remifentanylowej uzyskały istotnie niższą ocenę w skali Apgar niż noworodki od matek otrzymujących analgezję przy użyciu petydyny ($p < 0,02$).

Nie było istotnych różnic w zakresie oceny w skali Apgar między noworodkami z grupy remifentanylowej a noworodkami od matek otrzymujących znieczulenie zewnątrzoponowe w czasie porodu. Nie było istotnych różnic między grupą 2 (znieczulenie zewnątrzoponowe) a grupą kontrolną, oraz między grupą kontrolną a grupą noworodków od matek otrzymujących petydynę.

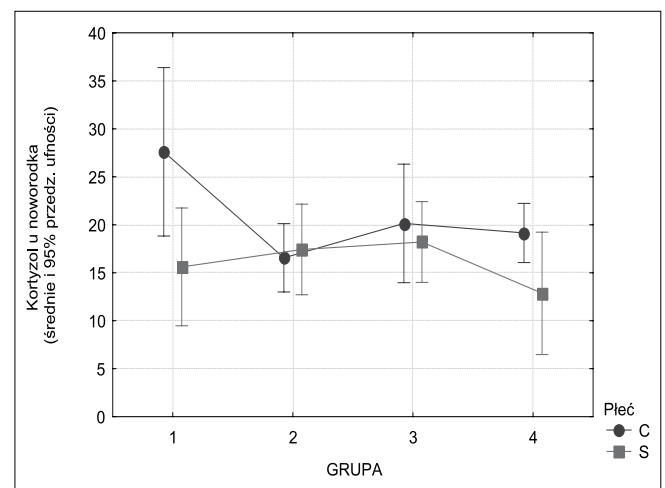
W historiach noworodka lekarze dyżurni odnotowali gorszy przebieg adaptacji w pierwszych kilkudziesięciu minutach życia u większości noworodków z grupy remifentanylowej; nie odnotowano takich obserwacji w grupie kontrolnej oraz w grupach noworodków matek otrzymujących znieczulenie zewnątrzoponowe lub petydynę.

Z uzyskanych wyników przedstawionych w tabeli IV wynika, że noworodki z grupy kontrolnej, od matek nieotrzymujących żadnego znieczulenia farmakologicznego w czasie porodu uzyskały istotnie wyższą wartość pH krwi tętnicy pępowinowej w chwili porodu w porównaniu do wartości stwierdzanych we wszystkich pozostałych grupach; w grupie remifentanylowej różnica była istotna na poziomie $p < 0,001$, zewnątrzoponowej – $p < 0,002$, a w grupie noworodków od matek znieczulanych petydyną – $p < 0,001$.

Z uzyskanych wyników przedstawionych w tabeli V wynika, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości pO_2 krwi tętnicy pępowinowej między noworodkami z poszczególnych analizowanych grup.

Z uzyskanych wyników przedstawionych w tabeli VI wynika, że wartość pCO_2 krwi tętnicy pępowinowej noworodków z grupy remifentanylowej i petydynowej była istotnie wyższa ($p < 0,01$) niż noworodków z grupy kontrolnej. Stwierdzono również istotną różnicę w tym zakresie między grupą znieczulaną zewnątrzoponowo a poprzez podawanie petydyny; w grupie 2 wartość ta była istotnie niższa ($p < 0,01$) niż w grupie 3.

Z danych zawartych w tabeli VII wynika, że noworodki z grupy remifentanylowej i znieczulanej zewnątrzoponowo urodziły się z istotnie większym niedoborem zasad (odpowiednio $p < 0,05$ i $p < 0,01$) niż noworodki z grupy kontrolnej. Nie było istotnych różnic w tym zakresie między pozostałymi grupami.

**Rycina 3.** Porównanie wartości stężenia kortyzolu u chłopców (S) i dziewczynek (C) z poszczególnych badanych grup.

W tabeli VIII zestawiono dane dotyczące stężenia kortyzolu we krwi pępowinowej noworodków z poszczególnych grup. Z analizy wyżej wymienionych danych wynika, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia kortyzolu między poszczególnymi grupami noworodków.

Stwierdzono występowanie istotnych różnic w stężeniu kortyzolu w zależności od płci noworodka w grupie remifentanylowej i w grupie kontrolnej. (Rycina 3). Wartości te były istotnie wyższe u dziewczynek w porównaniu do wartości stwierdzanych u chłopców ($p < 0,01$). Nie było natomiast różnic między noworodkami płci męskiej i żeńskiej w grupach noworodków od matek znieczulanych zewnątrzoponowo lub petydyną.

W tabeli IX zestawiono dane dotyczące stężenia interleukiny-6 (IL-6) we krwi pępowinowej noworodków z poszczególnych grup. Z analizy wyżej wymienionych danych wynika, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia IL-6 między poszczególnymi grupami noworodków.

Dyskusja

W dostępnym piśmiennictwie dotyczącym wpływu analgezji śródporodowej na stan noworodka oceniane są najczęściej skutki działania leku w grupie badanej bez odniesienia ich do takich samych parametrów w kontrolnej grupie noworodków urodzonych przez matki nie otrzymujące żadnej formy znieczulenia w czasie porodu. W toku tej pracy analizowano wpływ 3 rodzajów analgezji stosowanej w czasie porodu porównując uzyskane wyniki do grupy kontrolnej noworodków matek, u których nie zastosowano żadnej farmakologicznej formy złagodzenia bólu porodowego.

W większości badań oceniających wpływ analgezji w czasie porodu na stan noworodka urodzonego o czasie zasadniczym kryterium brany pod uwagę jest liczba punktów uzyskana przez noworodka w skali Apgar. Powszechnie uważa się jednak, że ocena stanu pourodzeniowego według skali Apgar jest mało dokładna i pozwala wykryć tylko ciężką depresję wywołaną nadmierną lub źle wyliczoną w czasie dawką leków analgetycznych podanych matce. W niektórych publikacjach do oceny stanu urodzeniowego dziecka stosuje się bardziej obiektywne kryterium, jakim są wyniki badań równowagi kwasowo-zasadowej krwi pępowinowej. W niniejszej pracy wykorzystano również to kryterium.

Najczęściej stosowanym i analizowanym pod kątem skutków ubocznych u matki i noworodka jest znieczulenie zewnątrzoponowe [10, 15, 18]. Opisane w czasie stosowania bupivacainy zmiany metaboliczne u matki oraz przedłużenie drugiego okresu porodu mogą w sposób istotny oddziaływać na płód i noworodka. Ubocznym skutkiem tych powikłań oraz występowania hipotensji u matek w czasie sedacji zewnątrzoponowej mogą być gorsze parametry badania gazometrycznego i kwasica u noworodka [11]. W toku przeprowadzonych przez nas badań odnotowano istotnie gorsze wartości badania równowagi kwasowo-zasadowej krwi tętnicy pępowinowej u noworodków urodzonych przez matki znieczulane zewnątrzoponowo w stosunku do noworodków matek nieotrzymujących żadnej formy znieczulenia w czasie porodu.

Istotnie gorsze wartości pH odnotowano w toku naszych badań także w dwóch pozostałych grupach noworodków, tj. od matek otrzymujących remifentanylną bądź petydynę. Dotychczas opublikowane wyniki innych autorów są w tym zakresie niejednoznaczne.

W ostatnich latach ukazało się kilka publikacji oceniających skuteczność dla rodzącej i bezpieczeństwo dla noworodka nowego leku z grupy opioidów, remifentanylny.

I tak Volikas i wsp. przeprowadzili badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania remifentanylny i występowania objawów ubocznych tej terapii u matki i noworodka [19]. Remifentanylny podawali w dawce $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ powtarzanej w odstępach nie krótszych niż 2 minuty. Badania przeprowadzili w grupie 50 pacjentek. Stwierdzili, że remifentanylny przechodzi przez łożysko i wykrywany jest we krwi pępowinowej w 50% próbek. W toku badania nie wykazali występowania skutków ubocznych takiego leczenia u noworodka. Mediana oceny w skali Apgar w 1. minucie życia wynosiła w ich badaniach 9 punktów (zakres 4–10 pkt.), a w 5. minucie także 9 punktów (zakres 7–10 pkt.). Wartość pH krwi tętnicy pępowinowej wynosiła w ich badaniach średnio 7,24; u 7 noworodków na 37, u których wykonali badania równowagi kwasowo-zasadowej stwierdzono wartość pH poniżej 7,2. Autorzy wyciągnęli wniosek, że remifentanylny podawany matce nie ma żadnych efektów ubocznych na noworodka. Wadą tej pracy jest jednak brak grupy odniesienia, tj. noworodków od matek nieotrzymujących żadnej formy znieczulenia w czasie porodu.

Blair i wsp. w badaniach opublikowanych w 2001 roku oceniali stan urodzeniowy noworodków w oparciu o skalę Apgar i pH krwi pępowinowej u 21 noworodków matek otrzymujących remifentanylny w dawce $0,25\text{--}0,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ [12]. Dzieci te uzyskały ocenę w skali Apgar w 1. minucie – mediana = 8; (5–9 punktów), a w 5. minucie – mediana = 9; (8–10 punktów), natomiast średnie pH krwi pępowinowej wynosiło 7,34 (7,24–7,43).

Wpływ remifentanylny podawanego w analgezji śródporodowej u 15 kobiet na stan noworodka oceniali także Volmanen i wsp. [20]. Remifentanylny stosowany był na przemian z podtlenkiem azotu. Dzieci uzyskały ocenę w skali Apgar – 9 punktów, w 1. i 5. minucie, a wartość pH wynosiła średnio 7,2 (7,2–7,3). Troje na piętnastu noworodków miało Apgar poniżej 9. W dwóch przypadkach autorzy stwierdzili niekorzystny wpływ na płód lub noworodka. Dzieci te wymagały zastosowania wsparcia oddechowego na sali porodowej.

Blair i wsp. przeprowadzili badania porównawcze mające na celu ocenę efektywności stosowania remifentanylny (w dawce $40 \mu\text{g}$ i powtarzanej nie częściej niż co 2 minuty) i petydyny (w dawce 15mg i powtarzanej nie częściej niż co 10 minut) metodą PCA w złagodzeniu bólu porodowego [21]. W badaniach tych oceniano również stan noworodka na podstawie skali Apgar i wartości pH krwi tętnicy pępowinowej. Grupy badane liczyły po 19 noworodków każda. Nie wykazano istotnych różnic stanu urodzeniowego noworodka, a wartość pH w obu grupach mieściła się w zakresie normy i wynosiła 7,23–7,49 w grupie remifentanylnowej i 7,23–7,44 w grupie petydynowej.

Nieco odmienne wyniki stwierdzono w badaniach własnych. Noworodki z grupy remifentanylnowej uzyskały bowiem istotnie niższą ocenę w skali Apgar w 1. i 5. minucie życia niż noworodki matek znieczulanych doraźnie petydyną.

Natomiast podobnie jak w badaniach Blaira i wsp. nie odnotowano istotnych różnic w zakresie badania równowagi kwasowo-zasadowej krwi tętnicy pępowinowej między noworodkami z tych dwóch grup [21].

W publikacjach oceniających stan pourodzeniowy noworodka podkreśla się także, że podawanie petydyny jest mniej wartościowe niż znieczulenie epiduralne [6, 22, 23].

Sposób znieczulenia rodzącej a stan urodzeniowy, stężenie kortyzolu i interleukiny-6 we krwi pępowinowej.

Należy podkreślić, że dostępne są również publikacje, w których nie stwierdzono różnic między petydyną a znieczuleniem epiduralnym [24]. Podobne obserwacje odnotowano w toku prowadzonych badań własnych. Nie stwierdzono bowiem istotnych różnic w zakresie wartości oceny w skali Apgar i pH krwi pępowinowej między grupą petydynową a znieczuloną zewnątrzoponowo, a obie te grupy nie różniły się w tym zakresie od noworodków z grupy kontrolnej.

Heimrath i wsp. oceniali wpływ petydyny w dawce 1mg/kg masy ciała domięśniowo i znieczulenia epiduralnego za pomocą markainy na stan noworodków oceniany według skali Apgar [22]. Stwierdzili, że noworodki matek znieczulanych petydyną rodzą się w gorszym stanie ogólnym niż noworodki z porodów znieczulanych zewnątrzoponowo. Wykazali również obniżenie punktacji w skali Apgar u noworodków znieczulanych petydyną w porównaniu do urodzonych przez matki rodzące bez znieczulenia. W badaniach własnych uzyskano odmienne rezultaty, nie stwierdzono bowiem istotnych różnic między grupą petydynową a kontrolną.

W przeprowadzonych przez nas badaniach pięcioro noworodków z grupy remifentanylowej (21,7%) wymagało wspomaganego oddechu workiem samorozprężalnym AMBU na sali porodowej, a troje budki tlenowej w pierwszych godzinach adaptacji. Świadczy to o występowaniu niewydolności oddechowej u dzieci matek otrzymujących remifentanył śródporodowo metodą PCA. W grupie dolarganowej troje noworodków wymagało podania naloksonu, a jeden wentylacji wspomaganego workiem AMBU (11,8%); żaden z nich nie wymagał jednak następnego stosowania budki tlenowej. Z porównania tych grup wynika, że nie tylko petydyna ale również remifentanył, podawane w czasie porodu mogą prowadzić do depresji oddychania u noworodka w pierwszych minutach życia.

Depresję oddechową u noworodków matek otrzymujących remifentanył odnotowali także inni badacze [25, 26]. Hill w publikacji z 2008r dokonał podsumowania dotychczasowej wiedzy na temat stosowania remifentanylu w anestezji i analgezji w położnictwie [27]. Z jego opracowania wynika, że 50% noworodków może wymagać wspomaganego oddychania po urodzeniu, a część noworodków także podaży naloksanu. Konieczne są więc dalsze badania w celu ustalenia dawki remifentanylu bezpiecznej dla noworodka i nie powodującej depresji oddychania.

W wielu publikacjach wykazano, że poród drogami natury jest związany ze wzrostem stężenia kortyzolu we krwi pępowinowej w stosunku do wartości stwierdzanych w przypadku elektywnego cięcia cesarskiego [28, 29, 30, 31].

Odnotowano także wyższe wartości stężenia kortyzolu we krwi pępowinowej noworodków urodzonych siłami natury w stosunku do stężeń stwierdzanych w grupach noworodków urodzonych cięciem cesarskim niezależnie od wskazań do wykonania cięcia cesarskiego [2].

Wzrost stężenia kortyzolu u matki i noworodka jest zjawiskiem korzystnym, umożliwiającym rodzącemu się dziecku prawidłowe przystosowanie się do warunków życia wewnątrzmacicznego. Zastosowanie znieczulenia obniżającego poziom bólu i stresu porodowego może działać niekorzystnie na wyrzut kortyzolu. W badaniach własnych nie odnotowaliśmy jednak różnic stężenia kortyzolu we krwi pępowinowej pomiędzy grupami noworodków matek znieczulanych a grupą kontrolną. Podobnie Gitau i wsp. nie stwierdzili istotnych różnic w grupie

znieczulanej petydyną w stosunku do grupy noworodków matek nieotrzymujących takiego znieczulenia [32, 33].

Westgren i wsp. oceniali stężenie kortyzolu u noworodków urodzonych siłami natury po zastosowaniu znieczulenia zewnątrzoponowego (n=10) i w sytuacji, kiedy takiego znieczulenia nie stosowano (n=9) [34]. Autorzy ci także nie wykazali istotnych różnic w zakresie stężenia kortyzolu między analizowanymi grupami noworodków, przy czym należy zaznaczyć, że były one urodzone w dobrym stanie ogólnym.

W badaniach własnych stwierdziliśmy występowanie istotnie wyższych stężeń kortyzolu u noworodków płci żeńskiej w grupie remifentanylowej i w grupie kontrolnej. Być może, wyższe stężenia kortyzolu u dziewczynek mogą ułatwiać im adaptację pourodzeniową. Obserwacja ta wymaga dalszych badań na liczniejszej grupie noworodków. Roopanarinesingh i wsp., którzy, podobnie jak w naszych badaniach, oceniali stężenie kortyzolu we krwi pępowinowej noworodków urodzonych siłami natury, nie stwierdzili różnic stężenia kortyzolu w zależności od płci noworodka [35].

Do tej pory opublikowano bardzo mało badań na temat wpływu analgezji śródporodowej na odpowiedź immunologiczną i produkcję cytokin. Poród wpływa na pobudzenie produkcji cytokin, a zwłaszcza IL-6 [36, 37, 38]. Narastanie stężenia IL-6 towarzyszy u noworodka różnorodnym problemom zarówno o charakterze infekcyjnym, jak i nieinfekcyjnym. Wzrost stężenia IL-6 opisano w zakażeniu wewnątrzmacicznym, ale też w przypadku przedłużonego porodu, przy przedwczesnym pęknięciu błon płodowych lub stwierdzeniu niedotlenienia wewnątrzmacicznego [39].

W przeprowadzonych badaniach własnych nie stwierdziliśmy wpływu rodzaju stosowanej analgezji w czasie porodu na stężenie interleukiny-6 we krwi pępowinowej. Bessler i wsp. [36] stwierdzili natomiast wyższe stężenia IL-6 u noworodków matek poddanych znieczuleniu ogólnemu lub epiduralnemu. Ashraf i Hisham odnotowali zwiększenie stężenia IL-6 we krwi pępowinowej noworodków matek znieczulanych zewnątrzoponowo i z zastosowaniem petydyny w stosunku do grupy noworodków matek otrzymujących wziewnie podtlenek azotu [6]. Nie oceniali oni jednak stężenia IL-6 w grupie kontrolnej, bez żadnej farmakologicznej formy znieczulenia.

Podobne do naszych obserwacje opisali natomiast De Jongh i wsp. w badaniach przeprowadzonych w grupie 81 noworodków, spośród których 51 urodziło się drogami natury (20 bez żadnego znieczulenia w czasie porodu i 31 po znieczuleniu zewnątrzoponowym u matek) a 30 cięciem cesarskim, w tym w 20 przypadkach stosowano znieczulenie zewnątrzoponowe za pomocą bupivacainy, a u 10 pacjentek znieczulenie ogólne [40]. Nie stwierdzili wpływu sposobu porodu ani też rodzaju znieczulenia na stężenie IL-6 we krwi pępowinowej.

Odnotowali natomiast ujemną korelację między oceną w skali Apgar w pierwszej minucie życia a stężeniem interleukiny-6. Autorzy tłumaczą to występowaniem wzrostu stężenia IL-6 u rodzących się siłami natury noworodków z zakażeniem wewnątrzmacicznym, które to zakażenie wpływa też na uzyskiwanie przez noworodka niższej oceny w skali Apgar. W badaniach własnych nie obserwowano takiej zależności, ale obserwacje nasze obejmowały noworodki donoszone, bez objawów zakażenia wewnątrzmacicznego.

Wnioski

1. Zastosowanie u rodzącej analgezji bupivacainą podaną wewnątrzoponowo lub petydyną domięśniowo nie zaburza stanu urodzeniowego noworodka ocenianego w oparciu o skalę Apgar, modyfikuje jednak niekorzystnie wartość pH i pCO₂ krwi tętnicy pępowinowej.
2. Brak korzystnego wpływu znieczulenia z zastosowaniem remifentanilu dożylnie metodą PCA na stan urodzeniowy noworodka oceniony w oparciu o skalę Apgar i wartość równowagi kwasowo-zasadowej krwi tętnicy pępowinowej nie pozwala na rekomendowanie tej formy znieczulenia jako lepszej od dotychczas stosowanych metod analgezji u rodzącej.
3. Stężenie kortyzolu i interleukiny-6 we krwi pępowinowej noworodków nie ma związku z rodzajem analgezji stosowanej u rodzącej.

Piśmiennictwo

1. Ohrländer S, Gennser G, Eneroth P. Plasma cortisol levels in human fetus during parturition. *Obstet Gynecol.* 1976, 48, 381-387.
2. Pan L, Xiao Q, Yuan Q. Concentration of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate in fetal umbilical cord blood for term labor. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2003, 38, 14-16.
3. Takahashi H, Maruo T, Komeda Y, Mochizuki M. The dynamics of corticosteroids levels in maternal and fetal plasma. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1984, 36, 805-814.
4. Kohno H, Furuhashi N, Fukaya T, [et al.]. Studies on the cortisol levels in maternal vein, umbilical artery, and umbilical vein classified according to the mode of delivery. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1983, 35, 612-620.
5. Bell A, White-Traut R, Wang E, Schwertz D. Maternal and umbilical artery cortisol at birth: relationships with epidural analgesia and newborn alertness. *Biol Res Nurs.* 2011, Jun 30. [Epub ahead of print].
6. Ashraf Aly H, Hisham M. Effect of different analgetic modalities during normal labor on changes in peripheral leucocytic counts and interleukin-2 and -6 serum concentrations in healthy parturients. *AJAIIC.* 2006, 9, No 1 Marsh (on-line).
7. Perenyi A, Johann-Liang R, Stavola J. Assessment of cord blood IL-6 levels as an indicator of neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 1999, 16, 525-530.
8. Zaretsky M, Alexander J, Byrd W, Bawdon R. Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet Gynecol.* 2004, 103, 546-550.
9. Reynolds F. The effects of maternal labour analgesia on the fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010, 24, 289-302.
10. Adamski D, Burchardt-Kroll E, Kruszyński Z. Ocena noworodka, po porodzie w ciągłej analgezji z użyciem bupivacainy, w skali NACS. *Klin Perinatol Ginek.* 1994, 8, (supl.), 62-67.
11. Poole J. Neuraxial analgesia for labor and birth: implications for mother and fetus. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2003, 17, 252-267.
12. Blair J, Hill D, Fee J. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. *Br J Anaesth.* 2001, 87, 415-420.
13. Volmanen P, Alahuhta S. Will remifentanil be a labour analgesic? *Int J Obstet Anesth.* 2004, 13, 1-4.
14. Bouattour , Ben Amar H, Bouali Y, [et al.]. Maternal and neonatal effects of remifentanil for general anesthesia for caesarean delivery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007, 26, 299-304.
15. Laskowska M. Wpływ petydyny i znieczulenia epiduralnego na stan noworodków oceniany według punktacji Apgar oraz wybrane wskaźniki porodu siłami natury. *Adv Clin Exp Med.* 2002, 11, 187-192.
16. Ong B, Baron K, Stearns E, [et al.]. Severe fetal bradycardia in a pregnant surgical patient despite normal oxygenation and blood pressure. *Can J Anaesth.* 2003, 50, 922-925.
17. Orbach-Zinger S, Bessler H, Arnovetzky R, [et al.]. Effect of early versus conventional epidural analgesia during labor on cytokine production. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011, Jun 3. [Epub ahead of print].
18. Thorp J. Epidural analgesia during labor. *Clin Obstet Gynecol.* 1999, 42, 785-801.
19. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, [et al.]. Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient controlled analgesia in labour. *Br J Anaesth.* 2005, 95, 504-509.
20. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, [et al.]. Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005, 49, 453-458.
21. Blair J, Dobson G, Hill D, [et al.]. Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanil with pethidine. *Anaesthesia.* 2005, 60, 22-27.
22. Heimrath J, Milnerowicz-Nabzdyk E, Florjański J, [i wsp.]. Wpływ petydyny i znieczulenia epiduralnego na stan noworodków oceniany według punktacji Apgar oraz wybrane wskaźniki porodu siłami natury. *Adv Clin Exp Med.* 2002, 11, 187-192.
23. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Sheiner E, [et al.]. A comparison between the effectiveness of epidural analgesia and parenteral pethidine during labor. *Arch Gynaecol Obstet.* 2000, 263, 95-98.
24. Leong E, Sivanesaratnam V, Oh L, Chan Y. Epidural analgesia in primigravidae in spontaneous labour at term: prospective study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000, 26, 271-275.
25. Ngan Kee W, Khaw K, Ma K, [et al.]. Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anesthesia for caesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology.* 2006, 104, 14-20.
26. Palacio F, Ortiz-Gomez J, Fornet I, [et al.]. Remifentanil bolus for cesarean section in high-risk patients: study of 12 cases. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2008, 55, 86-89.
27. Hill D. Remifentanil in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008, 21, 270-274.
28. Mears K, McAuliffe F, Grimes H, Morrison J. Fetal cortisol in relation to labour, intrapartum events and mode of delivery. *J Obstet Gynaecol.* 2004, 24, 129-132.
29. Miller N, Fisk N, Modi N, Glover V. Stress responses at birth: determinants of cord arterial cortisol and links with cortisol response in infancy. *BJOG.* 2005, 112, 921-926.
30. Taylor A, Fisk N, Glover V. Mode of delivery and subsequent stress response. *The Lancet.* 2000, 355, 120.
31. Vogl S, Worda C, Egarter C, [et al.]. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. *BJOG.* 2006, 113, 441-445.
32. Gitau R, Fisk N, Glover V. Human fetal and maternal corticotrophin releasing hormone responses to acute stress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004, 89, 29-32.
33. Gitau R, Fisk N, Teixeira J, [et al.]. Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 104-109.
34. Westgren M, Lindahl S, Norden N. Maternal and fetal endocrine stress response at vaginal delivery with and without an epidural block. *J Perinat Med.* 1986, 14, 235-241.
35. Roopnarinesingh S, Alexis D, Lendore R, Morris D. Fetal steroid levels at delivery. *Obstet Gynecol.* 1977, 50, 442-444.
36. Bessler H, Kuperman A, Bellin B, [et al.]. Labor affects cytokine production in newborns. *Am J Reprod Immunol.* 1998, 39, 17-32.
37. De Amici D, Gasparoni A, Chirico G, [et al.]. Natural killer cell activity and delivery: possible influence of cortisol and anesthetic agents. A study on newborn cord blood. *Biol. Neonate.* 1999, 76, 348-354.
38. Protonotariou E, Malamitsi-Puchner A, Giannaki G, [et al.]. Patterns of inflammatory cytokine serum concentrations during the perinatal period. *Early Hum Dev.* 1999, 56, 31-38.
39. Santana C, Guindeo M, Gonzalez G, [et al.]. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2001, 90, 1176-1181.
40. De Jongh R, Puylaert M, Bosmans E, [et al.]. The fetomaternal dependency of cord blood interleukin-6. *Am J Perinatol.* 1999, 16, 121-128.