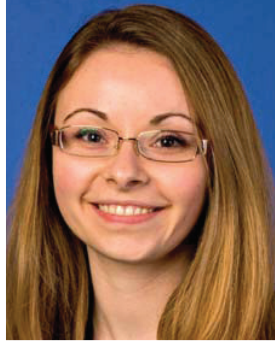


# Lyfjahvörf ondansetrons í fósturum



Tijana Drobnjak,  
MS nemi í lyfjafræði



Sveinbjörn Gizurarson,  
prófessor í lyfjafræði

## Inngangur

Meðgangan er einna mest spennandi tímabil í lífi sérhverrar konu en það er einnig sá tími sem veldur mestum breytingum á líkama hennar. Þá er þetta tímabil ekki alltaf án óþæginda. Um 80% kvenna [1] finna fyrir morgunógleði snemma á meðgöngu, sem hættir hjá meirihluta þeirra fyrir lok fyrsta þriðjungs hennar. Í 1–3% tilfella er morgunógleðin viðvarandi allan daginn, jafnvel langt fram á annan þriðjung meðgöngunnar. Það ástand er kallað þungunaruppköst eða hyperemesis gravidarum [1]. Þessi þrálátu uppköst verða til þess að mæðurnar geta tapað 5% eða meira af líkamsþyngd sinni. Ýmsir fylgikvillar geta fylgt þessu eins og ketónmiga, lágt kalíum og ofþornun svo eitthvað sé nefnt, en ástandið leiðir í flestum tilfellum til sjúkrahússinnlagnar [2]. Þrátt fyrir að orsök ógleðinnar og uppkastanna séu ekki að fullu kunn hafa rannsóknir leitt í ljós að fóstrið sjálft er ekki hvatinn að ógleðinni heldur er það fylgjan. Ein af ástæðunum er talin vera hækkuð hCG gildi sem örva framleiðslu estrógens en það er þekktur ógleðivaldur. Reyndar er þetta ástand talið vera verndandi fyrir fóstrið og því minni hættu á að konan missi það [2].

Í áráraðir hafa læknar leitað að fullnægjandi meðferð við meðgönguógleði en um 10% barnshafandi kvenna sem þjást af meðgönguógleði þurfa á lyfjameðferð að halda [2]. Af þeim kvillum sem hjá þunguðar konur hefur morgunógleði verið einn fárra sjúkdóma sem lyfjafyrirtækin hafa sýnt áhuga eða þorað að skoða, sbr. Töflu 1. Ástæðan er að rannsóknir á barnshafandi konum er síðferðislegt vandamál og fá lyfjafyrirtæki þora að gera tilraunir á þessum sjúklingahópi. Áhættan að lyfið geti haft einhver áhrif á fóstrið vegur of

þungt. Ekkert fyrirtæki vill sjá talidómíð söguna endurtaka sig, en það lyf átti m.a. að hafa áhrif á morgunógleði.

Ýmsir lyfjaflokkar hafa verið notaðir til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst á meðgöngu svo eins B6-vítamín, ýmis andhistamín, dópamín antagónistar og sértækir serotónín 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT<sub>3</sub>) viðtakahemlar, en með misgóðum árangri [2], sbr. Töflu 2. Lyfjagöf til barnshafandi kvenna þarf að vera undir ströngu eftirliti enda gilda aðrar og strangari vinnureglur í dag en fyrir nokkrum árum. Mikilvægt er að þau lyf sem notuð eru á meðgöngu séu skaðlaus fósturum.

Eitt þeirra lyfja sem hefur verið skoðað sérstaklega síðustu árin er 5-HT<sub>3</sub> viðtakahemillinn ondansetron, en það hefur ekki verið sýnt fram á skaðleg áhrif þess lyfs á fóstur, jafnvel í háum skömmtum í dýrum [3]. Lyfið ondansetron er fyrst og fremst ætlað til meðhöndlunar á ógleði og uppköstum hjá sjúklingum sem eru í krabbameinsmeðferð, geislum og eftir skurðaðgerðir [4]. Hins vegar hefur FDA ákveðið að skrá lyfið í áhættuflokk B þar sem rannsóknir hafa bent til þess að lyfið hafi ekki áhrif á fóstur. Þessi skráning hefur leitt til þess að nú er heimilt að nota lyfið í barnshafandi konum þegar önnur ógleðilyf hafa ekki skilað árangri [5]. Þó svo að notkun ondansetrons og annarra 5-HT<sub>3</sub> viðtakahemla hafi aukist eru upplýsingar um áhrif notkunarinnar á meðgönguna, fylgjuna og fóstrið frekar takmarkaðar [2]. Það bendir því allt til þess að notkun ondansetrons (Zofran) á meðgöngu auki ekki hættu á fósturgöllum, fósturmissi eða lágru þyngd nýbura [8]. Hins vegar liggja ekki fyrir upplýsingar um öryggi annara sértækra serotónín 5-HT<sub>3</sub> viðtakahemla

eins og dolasetron, granisetron og tropisetron á meðgöngu. Ekki hefur verið staðfest að þessi þrjú lyf fari í gegnum fylgjuna en dolasetron og granisetron eru í áhættuflokki B eins og ondansetron, en ekki liggja fyrir upplýsingar um tropisetron [5]. Ekkert þessara þriggja lyfja er á markaði á Íslandi (júli 2012).

## Lyfjahvörf

Fóstrið fær að reyna flestöll þau lyf sem móðirin tekur inn. Lífrin er mikilvægasta líffæri fóstursins þegar kemur að niðurbroti lyfja. Hún myndast snemma í fjórðu viku meðgöngunnar og þroskast hratt. Þó hún sé vel mótuð strax í lok fyrsta trimester, þá er hún nokkuð frábrugðin lífur fullorðinna, að byggingu. Rannsóknir hafa sýnt að mikilvæg ensím lífrarinnar eins og CYP2D6, CYP1A2 og CYP3A4 eru lítið sem ekkert framleidd í fósturum. Magn CYP3A4 eykst verulega í lífur á fyrsta sólarhring eftir að barnið kemur í heiminn. En þetta ensím á að sjá um umbrot ondansetrons [10, 13]. Það tekur hins vegar CYP1A2 um þrjú mánuði að ná einhverjum styrk. Við eins árs aldur hefur það náð um 50% af styrk fullorðinna. Hins vegar er það ensímið CYP3A7 sem er ríkjandi í fósturum [11, 13].

Þar sem takmarkaðar upplýsingar eru til um hve vel fóstur þola hin ýmsu lyf verður að reiða sig á dýratilraunir og bera þær saman við það sem hægt er að mæla og skoða, t.d. í fullorðnum. Algengast er að nota kindina til rannsókna á flutningi lyfja yfir í fóstur, því ólíkt flestum öðrum dýrategundum er fylgja kindarinnar svipuð fylgju mannsins. Mjög gagnlegar upplýsingar má fá úr þessum rannsóknum [12].

Viðbrögð fósturs við lyfjum fer eftir því hve



Lyfið ondansetron er ætlað til notkunar gegn morgunógleði.

mikið magn kemst yfir til föstursins, dreifingur lyfsins í blóði og vefjum þess, hve hratt lyfið brotnar niður í föstrinu og hraða útskilnaðar. Aðrir þættir sem skipta máli eru fjöldi og staðsetning þeirra viðtaka sem lyfið virkar á. Vegna þeirra lífeðlisfræðilegu breytinga sem eiga sér stað á barnshafandi konum getur hegðun lyfsins í líkama móður verið verulega frábrugðin hegðun lyfsins í heilbrigðum einstaklingi [4].

Ondansetron frásogast hratt frá meltingarfærum, jafnvel á fyrsta þriðjungi meðgöngunnar [6]. Eftir frásogið binst það um 70–76% við plasmaprótein [4]. Það þýðir að magn ondansetrons í blóði fösturs ætti að vera minna en 24–30% á hverjum tíma. Þar sem próteinmagn blóðsins getur minnkað lítillega í þunguðum konum, má búast við því að magn virks lyfs í blóði aukist og því getur meira magn náð til föstursins. Því til viðbótar skortir föstrum það ensím sem brýtur niður ondansetron. Það

kom því ekki á óvart þegar nýleg rannsókn á 41 konu sýndi fram á að blóðstyrkur lyfsins í fösturvef mældist um 41% af styrk hjá móður [5].

### Lokaorð

Ógleðilyfið ondansetron hefur verið notað til meðhöndlunar á þungunaruppköstum þegar hefðbundin meðferð hefur brugðist. Sýnt hefur verið fram á að ondansetron berst yfir fylgju til fösturs, en ekki liggja fyrir sannanir hvort lyfið sé skaðlaust. Yfirvöld í Bandaríkjunum (FDA) hafa gefið lyfinu áhættuflokkunina B. Hins vegar skal ávallt hafa í huga að takmarka skal lyfjanotkun barnshafandi kvenna, jafnvel þó lyfið sé talið skaðlaust. Magn ondansetrons í blóði föstra er verulegt eða um 41% af því magni sem mælist í blóði móður. Það má því ætla að aukaverkanir sem geta komið fram við notkun ondansetrons komi fram í föstrinu. Tíðni aukaverkana ætti jafnframt að vera jafnmikil og hjá hverjum þeim einstaklingi sem notar lyfið.

### Tengsl

Hvorugur höfundanna hafa fjárhagsleg tengsl við framleiðendur eða umboðsaðila ondansetrons.

### Heimildir

1. Ferreira, E., Gillet M., Lelièvre, J., and Brusières, J.F., 2012. Ondansetron use during pregnancy: a case series. *J Population Ther Clin Pharm* 19(1): e1–e10.
2. Niebyl, J.R., 2010. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *NEJM*, 363(16):1544–50.
3. Magee, L.A., P. Mazzotta, and G. Koren, 2002. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *AJOG* 186: S256–61.
4. U.S Food and Drug Administration, 2010. Full prescribing information for Ondansetron injection, Sótt 16.07.2012 af [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021915s0051bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021915s0051bl.pdf)
5. Siu, S.S., M.T. Chan, and T.K. Lau, 2006. Placental transfer of ondansetron during early human pregnancy. *Clin Pharmacokin*, 45(4): 419–23.
6. George, M., Al-Duaij, N., O'Donnell, K.A., and Shannon, M.W., 2008. Obstundation and seizure fol-

- lowing ondansetron overdose in an infant. *Clin toxicol*, 46(10):1064–6.
7. Sullivan, C.A., Johnson, C.A., Roach, H., Martin, R.W., Stewart, D.K., and Morrison, J.C., 1996. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *AJOG*, 174(5): 1565–8.
8. Einarson, A., Maltepe, C., Navioz, Y., Kennedy, D., and Tan, M.P., 2004. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 111(9): 940–3.
9. Dixon, C.M., Colthup, P.V., Serabjit-Singh, C.J., Kerr, B.M., Boehlert, C.C., et al., 1995. Multiple forms of cytochrome P450 are involved in the metabolism of ondansetron in humans. *Drug Metabol Disp*, 23(11): 1225–30.
10. Treluyer, J.M., Jacqz-Aigrain, E., Alvarez, F., and Cresteil, T., 1991. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem / FEBS*, 202(2): 583–8.
11. Hakkola, J., Raunio, H., Purkunen, R., Saarikoski, S., Vähäkangas, K., Pelkonen, O., et al., 2001. Cytochrome P450 3A expression in the human fetal liver: Evidence that CYP3A5 is expressed in only a limited number of fetal livers. *Biol Neonate*, 80(3): 193–201.
12. Ring, J.A., Ghabrial, H., Ching, M.S., Smallwood, R.A., and Morgan, D.J., 1999. Fetal hepatic drug elimination. *Pharmacol Ther*, 84(3): 429–45.
13. Sonnier, M. and Cresteil, T., 1998. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem / FEBS*, 251(3): 893–8.
14. Tan, P.C., Khine, P.P., Vällikannu, N., and Omar, S.Z., 2010. Promethazine Compared With Metoclopramide for Hyperemesis Gravidarum A Randomized Controlled Trial. *Ob Gyn*, 115(5): 975–981.
15. Lyfjastofnun, 2012. Sérlyfjaská. Sótt 16.07.2012 af <http://www.serlyfjaskra.is/>
16. Michaelis, J., Michaelis, H., Glück, E., and Koller, S., 1983. Prospective-Study of Suspected Associations between Certain Drugs Administered during Early-Pregnancy and Congenital-Malformations. *Teratology*, 27(1): 57–64.
17. Leathem, A.M., 1986. Safety and Efficacy of Antiemetics Used to Treat Nausea and Vomiting in Pregnancy. *Clin Pharm*, 5(8): 660–668.
18. Sorensen, H.T., Nielsen, G.L., Christensen, K., Tage-Jensen, U., Ekbohm, A., and Baron, J., 2000. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. *Br J Clin Pharm*, 49(3): 264–268.
19. ACOG, 2004. ACOG issues guidance on treatment of morning sickness during pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Sótt 16.07.2012 af: [http://www.acog.org/About\\_ACOG/News\\_Room/News\\_Releases/2004/ACOG\\_Issues\\_Guidance\\_on\\_Treatment\\_of\\_Morning\\_Sickness\\_During\\_Pregnancy](http://www.acog.org/About_ACOG/News_Room/News_Releases/2004/ACOG_Issues_Guidance_on_Treatment_of_Morning_Sickness_During_Pregnancy)

# Nítjándra ráðstefna norðurlandasamtaka ljósmæðra í Osló dagana 13-15. júní 2013

Ráðstefnan verður haldin á Radisson Blue Scandinavian Hotel í Osló.

Þema ráðstefnunnar að þessu sinni er norræn og heims áskoranir. Tekið er á þeim áskorunum sem ljósmæður standa frammi fyrir innan norðurlandanna sem og um allan heim.

Samtök ljósmæðra á norðurlöndum voru stofnuð árið 1950 og hafa ljósmæður á norðurlöndum æ síðan látið sig varða mál ljósmæðra og skjólstæðinga þeirra. Bæði verið virkar faglega innan síns heimalands sem og erlendis.

Samkvæmt Marit Heiberg formanni norsku ljósmæðrasamtakanna býst hún við um 600-800 þátttakendum á ráðstefnuna.

NJF eða norðurlandasamtök ljósmæðra hafa staðið fyrir ráðstefnu að lágmarki á fjögurra ára fresti.

Ráðstefnan mun standa yfir þessa þrjá daga og þar koma fram áhugaverðir aðalfyrirlesarar, málþing og smíðja eða „workshop“ sem og kynning á veggspjöldum.

Fjöldmennum til Osló næsta sumar og njótum samvista við ljósmæðra systur okkar á norðurlöndunum.

Kær kveðja

Esther Ósk Ármannsdóttir formaður LMFÍ