

SPØRSMÅL TIL RELIS

RELIS får jevnlig spørsmål om valg og risiko ved bruk av sovemedisiner hos gravide både fra helsepersonell og publikum.



ILLUSTRASJONSFOTO: COLOURBOX

Valg av soveme

Oppsummering

- Søvnvansker hos gravide er vanlig. Når dette skyldes normale endringer i søvn som følge av normal svangerskapsfysiologi, skal plagene ikke behandles med legemidler. Utfordringen ligger i å skille mellom normale endringer i søvn hos gravide og det som er unormale søvnforstyrrelser.
- Ikke-medikamentelle tiltak skal primært forsøkes først, og slike tiltak skal alltid videreføres selv om man på et senere tidspunkt finner indikasjon for medikamentell behandling. Sovemedisiner skal kun forskrives på sikker indikasjon.
- Bakgrunnen for søvnplagene bør utredes. Eventuell underliggende psykisk sykdom eller somatisk sykdom som medfører søvnforstyrrelser, skal behandles optimalt.
- Kortvarige søvnvansker som ikke kan forklares ut fra forventede endringer gjennom svangerskapet, skal i utgangspunktet behandles på samme måte hos gravide som hos ikke-gravide. Dette betyr restriktiv forskrivning.
- Valg av sovemedisiner må gjøres på individuell basis. Det finnes ikke noe direkte førstevalg blant medisinene til gravide.
- Langvarige søvnproblemer (kronisk insomni) bør ikke behandles med hypnotika verken hos gravide eller ikke-gravide. I slike tilfeller kan det være aktuelt å henvise den gravide til spesialist.
- Risiko for avhengighet og misbruk skal alltid vurderes før forskrivning.
- Samlet sett tyder ikke studiene med hypnotika på økt risiko for misdannelser, men dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset. Neonatale adaptasjonssymptomer kan forekomme for benzodiazepiner og z-hypnotika ved bruk tett opp til fødsel.
- Det er ingen reell grunn til bekymring hvis kvinnen har brukt sovemedisiner før hun visste at hun er gravid.

RELIS får jevnlig spørsmål om valg og risiko ved bruk av sovemedisiner hos gravide både fra helsepersonell og publikum. Vurderinger rundt valg av sovemedisiner til gravide er utfordrende og vil alltid være behandlende lege sitt ansvar. Utfordringen ligger i å tilby kvinnen best mulig behandling ved uttalte søvnproblemer samtidig som barnet ikke utsettes for noen uforholdsmessig risiko. Det finnes imidlertid lite aktuell litteratur om valg av sovemedisiner til denne gruppen pasienter å støtte seg på. Mange artikler omtaler dessuten sovemedisiner (hypnotika) som potensielt teratogene og avskriver dermed denne behandlingsmuligheten.

Vi har i denne artikkelen samlet kortfattet informasjon om de ulike medisinene som er vanlig å bruke mot søvnforstyrrelser. Vi omtaler også forhold som vi mener bør tas i betraktning ved bruk av sovemedisiner hos gravide.

Søvn hos gravide

Avbrutt søvn, kortere total søvn lengde og redusert søvnkvalitet er vanlig hos gravide. Mer enn 80 prosent av gravide opplever søvnproblemer på et eller annet tidspunkt i svangerskapet, der tredje trimester er spesielt utsatt (1). I de fleste tilfeller er disse forandringer i søvnmonstret relatert til normale fysiologiske endringer. Mange faktorer slik som skjelett- og muskelplager, sure oppstøt, nattelig vannlating, sammen trekninger i livmor og bevegelser hos fosteret kan forstyrre søvnen hos gravide. Slike søvnplager skal kun behandles med ikke-medikamentelle tiltak.

Hos noen få kan imidlertid søvnproblemene bli så uttalte at det utgjør en helsefare hos mor. I studier er det blant annet sett sammenhenger mellom søvn sykdom under graviditet og prematur fødsel, forlenget fødsel og hyppighet av keisersnitt (1–3). Ikke minst er insomni en risikofaktor for å utvikle depresjon under svangerskapet og postpartum depresjon.

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

disiner til gravide

Om sovemedisiner

Sovemedisiner er effektive legemidler og har få bivirkninger når de brukes i et kortere tidsrom mot akutte søvnvansker (4). I nettartikkelen fra Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer (SOVno) angis det at de fleste søvnekspertene er enige i at pasienter med akutte søvnproblemer bør kunne tilbys en kortvarig kur med hypnotika (5). Det påpekes videre at behandling med sovemidler i en ukens tid kan være nok til å snu en vond trend.

Ved langvarige søvnproblemer (definert som søvnvansker mer enn 1 måned) bør benzodiazepiner og z-hypnotika unngås (4, 5). Viktige grunner til dette er at effekten av legemidlene avtar raskt samt legemidlenes potensial for avhengighet og misbruk. Ikke-medikamentell behandling er førstevalg ved kronisk søvnløshet.

Valg av sovemedisiner til gravide

Alle gravide med søvnproblemer bør læres opp i søvnhygiene og eventuelle aktuelle endringer i livsstil bør gjennomføres. Selv om medikamentell søvnbehandling kommer i annen rekke etter ikke-medikamentell behandling, vil det finnes situasjoner der gravide vil ha behov for sovemedisiner. Vi mener at som utgangspunkt skal søvnvan-

sker hos gravide behandles tilsvarende som hos andre voksne. Det betyr blant annet en generell restriktiv holdning til bruk av sovemedisiner, der legemidlene forskrives på sikker indikasjon og kun i en kort periode (under to til tre uker) (5). Søvnvansker som skyldes normale forhold i graviditeten og som er forventet, skal ikke behandles med sovemedisiner. Utfordringen ligger i å skille mellom normale endringer i søvn hos gravide og det som er unormale søvnforstyrrelser.

Det finnes ikke noe direkte førstevalg blant de ulike sovemedisinene når pasienten er gravid. Valg mellom ulike sovemedisiner til gravide bør gjøres på individuell basis. Valget vil være avhengig av hvordan søvnproblemet hos den gravide artar seg (innsovningsvansker, dårlig søvnkvalitet, avbrutt søvn og/eller for tidlig oppvåkning) og bakgrunnen for søvnproblemet.

Som kjent gjør ikke sovemedisiner noe med søvnproblemet. Det er viktig med adekvat behandling av underliggende sykdom. Årsaken til søvnplagene og om kvinnen trenger behandling for underliggende psykisk eller somatisk sykdom må derfor avklares i hvert enkelt tilfelle. Ved psykiatrisk tilleggsykdom (komorbid insomni) kan man i enkelte tilfeller utnytte de sedative egenskapene til legemidler brukt mot den psykiske sykdommen.

Ved langvarige søvnproblemer kan det være aktuelt å henvise kvinnen til spesialisthelsetjenesten eller annet helsepersonell med særskilt kompetanse på aktuell behandling. I de tilfeller der kvinnen har historikk på langvarig bruk av sovemedisiner er det viktig at medisinene ikke kuttes ut brått da dette kan gi seponeringssymptomer og forverre søvnvanskene. Det er ikke kjent hvordan eventuelle seponeringssymptomer hos mor vil påvirke barnet i magen.

Bruk av sovemedisiner før erkjent graviditet

En stor andel av graviditetene er ikke planlagte. Mange kvinner kan derfor ha brukt ulike sovemedisiner før de vet at de er gravide, og dette kan medføre stor bekymring. Bruk av sovemedisiner før erkjent graviditet er helt klart ingen medisinsk indikasjon for å vurdere abort. I slike situasjoner er det viktig å bidra med betryggende informasjon.

Ulike sovemedisiner under graviditet

Samlet sett tyder ikke studiene med hypnotika på økt risiko for fosterskadelige effekter (6).

Tabell 1 gir en kort oversikt over vanlige

TABELL 1. Sovemedisiner under graviditet.

LEGEMIDDELGRUPPE	LEGEMIDDEL	1. TRIMESTER	2. TRIMESTER	3. TRIMESTER
Antihistamin (1. generasjon)	Prometazin	Antihistaminer har god sikkerhetsprofil for foster, men effekten på søvn er dårlig dokumentert. Hangover kan være et problem. RELIS anbefaler at alimemazin unngås pga. svært begrenset dokumentasjon		
Z-hypnotika	Zopiklon	Relativt begrenset erfaring. Informasjonen som foreligger tilsier ikke økt risiko for misdannelser		Trolig økt risiko for symptomer hos nyfødte ved bruk tett opp mot fødsel, men begrenset dokumentasjon
	Zolpidem			
Benzodiazepiner (BZD)	Diazepam	Det finnes lite bevis for at BZD medfører fosterskader, men en liten økt risiko for blant annet		Risiko for symptomer hos nyfødte ved bruk tett opp mot fødsel.
	Oksazepam	leppe- og ganespalte og langtidseffekter kan ikke helt utelukkes.		
	Øvrige BZD	Oksazepam bør være førstevalg blant BZD.		
Melatoninreseptoragonister	Melatonin	Manglende erfaring hos mennesker. Ulike standardverk er generelt tilbakeholdne med å anbefale kontinuerlig bruk av melatonin til gravide		

brakte sovemedisiner i Norge. I teksten gir vi mer utfyllende informasjon om de enkelte legemidlene under graviditet. Vi har valgt ikke å inkludere informasjon om antidepressiva og antipsykotika selv om disse også benyttes mot søvnproblemer. Vi vil fremheve at RELIS gjerne kan kontaktes for diskusjon rundt valg av legemidler og sikkerhet for foster.

Antihistaminer

Førstegenerasjons antihistaminer er gjerne de sovemedisinene som forsøkes først hos gravide som har behov for farmakologisk behandling. Dette skyldes både at det finnes relativt mye dokumentasjon for bruk under graviditet, da først og fremst ved svangerskapskvalme, og at de har lavt misbrukspotensial. Som legemiddelgruppe er det generelt ingen mistanke om at antihistaminer medfører fosterskader (6).

Det er imidlertid viktig å være klar over at antihistaminers effekt som sovemedisin er lite dokumentert. Disse legemidlene gir også betydelige problemer med hang-over og kan også gi antikolinerge bivirkninger (7).

Kunnskapsgrunnlaget om sikkerheten for foster ved de ulike antihistaminene varierer. Det foreligger lang erfaring med antihistaminet prometazin (Phenergan) da dette legemidlet også har blitt brukt til å behandle svangerskapskvalme og allergi hos gravide. Ingen teratogene effekter er påvist (8). Det er derimot lite dokumentasjon på bruk av alimemazin (Vallergan) hos gravide, og vi mener derfor at andre antihistaminer bør foretrekkes.

Z-hypnotika

Det er relativt begrenset med dokumentasjon for bruk av zopiklon og zolpidem un-

der graviditet, men tilgjengelige data har ikke vist en økt risiko for misdannelser (6, 9). Data fra dyrestudier med høye doser har heller ikke vist teratogene effekter (10, 11). Enkelte studier har funnet en sammenheng mellom bruk av benzodiazepinlignende sovemedisiner hos mor og prematur fødsel, lav fødselsvekt og/eller at fosteret er lite i forhold til svangerskapets lengde (6). Datagrunnlaget er imidlertid begrenset, og det kan ikke utelukkes at effektene skyldes konfunderende faktorer.

Som alle andre sentralvirkende legemidler er det forventet at bruk av zopiklon og zolpidem gjennom graviditeten eller i tredje trimester kan utløse neonatale adaptasjonssymptomer hos det nyfødte barnet (9, 12, 13). Det er imidlertid begrenset med dokumentasjon på slike symptomer i etter bruk av z-hypnotika.

Benzodiazepiner

Risikoen ved bruk av benzodiazepiner under graviditet er inngående diskutert i litteraturen, men dessverre fremdeles ikke endelig avklart. Det finnes imidlertid lite bevis for at benzodiazepiner medfører fosterskader (6, 9).

Bakgrunnen for usikkerheten rundt bruk av benzodiazepiner i svangerskapet skyldes at enkelte eldre studier og dyrestudier har påpekt en mulig økt risiko for enkelte misdannelser, deriblant hjertemisdannelser og åpen leppe-/ganespalte. Trolig er disse studiene påvirket av konfunderende faktorer i studiedesignen. Nyere, bedre designede studier og en metastudie fra 2011 (med mer enn 4000 kvinner) fant ikke slike sammenhenger (9). Mest informasjon finnes det om diazepam og benzodiazepiner som legemiddelgruppe.

Generelt er det slik at de farmakologiske likhetene mellom ulike benzodiazepiner er større enn forskjellene. Det betyr at et benzodiazepin ofte kan byttes ut med et annet. Det som skiller stoffene mest er deres potens og halveringstid.

Oksazepam anses gjerne som et førstevalg blant benzodiazepiner til gravide (14). Dette skyldes hovedsakelig at oksazepam har middels lang halveringstid og er en aktivt metabolitt av diazepam.

Ved bruk av benzodiazepiner i tredje trimester i graviditeten, kan det nyfødte barnet utvikle neonatale adaptasjonssymptomer og hypotoni («floppy infant syndrome») (15). Det er ikke kjent hvor hyppig slike reaksjoner oppstår. Farmakokinetiske egenskaper, dosestørrelse, tid siden siste tablettinntak og hvor lenge benzodiazepinet er brukt, er blant faktorer som kan påvirke risiko for dette.

Melatonin

Ulike kilder er generelt tilbakeholdne med å anbefale kontinuerlig bruk av melatonin til gravide (16-18). Dette skyldes først og fremst at det ikke finnes studier hvor sikkerheten ved bruk av eksogent tilført melatonin under graviditet hos mennesker er undersøkt.

GRO C. HAVNEN

Cand.pharm., RELIS Sør-Øst

HELLE T. LINDLAND

Cand.pharm RELIS Sør-Øst

JAN ANKER JAHNSEN

Cand. pharm., PhD, rådgiver. RELIS Vest

ERLEND AA

Cand.pharm., RELIS Midt-Norge

ELISABET NORDMO

Cand. pharm., RELIS Nord-Norge

REFERANSER

- Nodine PM, Matthews EE. Common sleep disorders: management strategies and pregnancy outcomes. *J Midwifery Womens Health*. 2013; 58: 368-77.
- Oyiengo D, Louis M et al. Sleep disorders in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2014; 35: 571-87.
- Abbott SM, Attarian H et al. Sleep disorders in perinatal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28: 159-68.
- Bjørnvatn B, Sivertsen B et al. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 1766-8.
- Bjørnvatn B. Medikamentell behandling av søvnproblemer. Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno). <http://www.helse-bergen.no> (Sist endret: 4. august 2015).
- Okun ML, Ebert R, Saini B. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212: 428-41.

- Norsk elektronisk legehåndbok. Søvnløshet. <http://www.legehandboka.no/> (Sist endret: 31. juli 2015).
- Schaefer C, Peters P et al, editors. *Drugs during pregnancy and lactation* 2015; 3rd ed.: 82-3.
- Schaefer C, Peters P et al, editors. *Drugs during pregnancy and lactation* 2015; 3rd ed.: 325-7.
- Micromedex® 2.0 (online). Zopiklon in TERIS (Reprorisk System). <http://www.helsebiblioteket.no/> (25. august 2015).
- Micromedex® 2.0 (online). Zolpidem in TERIS (Reprorisk System). <http://www.helsebiblioteket.no/> (25. august 2015).
- UK teratology information service. Use of zopiklon in pregnancy. www.uktis.org (Sist oppdatert: november 2013).
- UK teratology information service. Use of zolpidem in pregnancy. www.uktis.org (Sist oppdatert: november 2013).

- Helsedirektoratet. Nasjonal faglig veileder Vane-dannende legemidler – rekvirering og forsvarlighet. <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-veileder-vanedannende-legemidler-rekvirering-og-forsvarlighet/Sider/default.aspx> (Publisert: 9. april 2014).
- Kieviet N, Dolman KM et al. The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 1257-66.
- Ibrahim S, Foldvary-Schaefer N. Sleep disorders in pregnancy: implications, evaluation, and treatment. *Neurol Clin*. 2012; 30(3): 925-36.
- Briggs GG, Freeman RK et al, editors. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk* 2011; 9th ed.: 982-4.
- Källén K, Winbladh B. Läkemedel och fosterpåverkan. Melatonin. <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Lakemedel-och-fosterpaverkan/> (Sist endret: 4. oktober 2011).