

静脉氟比洛芬酯与硬膜外曲马多用于剖宫产术后疼痛的镇痛效果比较

聂玉艳 黄绍强[△] 李惟一

(复旦大学附属妇产科医院麻醉科 上海 200011)

【摘要】 目的 比较静脉注射氟比洛芬酯和硬膜外注射曲马多单独和联合应用的4种用药方式对剖宫产手术后疼痛的镇痛效果。**方法** 80例在腰硬膜外联合阻滞下行择期剖宫产的产妇被随机分为4组,每组20例:FT组在胎儿娩出夹闭脐带即刻(T1)静脉注射氟比洛芬酯50 mg,关腹膜时(T2)硬膜外注射曲马多100 mg;FF组在T1和T2时点分别静脉注射氟比洛芬酯50 mg;T组仅在T2时点硬膜外注射曲马多100 mg;F组仅在T2静脉注射氟比洛芬酯50 mg。观察术后2、4、8、12、24 h的疼痛视觉模拟评分(visual analog scales, VAS),记录术后需要实施补救镇痛的产妇例数及补救镇痛的次数,记录产妇24 h内恶心或呕吐的情况及泌乳发动时间。**结果** 4组产妇术后2 h的VAS比较无统计学差异,而术后4、8、12和24 h FF组明显低于其余3组($P < 0.05$),而其余3组间差异无统计学意义。F组有7例,T组有4例,FT组有2例术后使用镇痛药,FF组无产妇术后需要补救镇痛,4组比较有统计学差异($P = 0.0149$)。恶心呕吐的发生率4组间差异无统计学意义。4组产妇术后泌乳发动时间比较无统计学差异($F = 0.54, P = 0.657$)。**结论** 剖宫产手术胎儿娩出即刻及关腹时分别给予静脉氟比洛芬酯微球注射液能有效缓解术后疼痛,减少术后镇痛药的需要,是一种安全有效的镇痛方法。

【关键词】 氟比洛芬酯; 曲马多; 剖宫产; 围术期镇痛

【中图分类号】 R 614 **【文献标志码】** B

Comparison of intravenous flurbiprofen axetil and epidural tramadol for postoperative pain after cesarean section

NIE Yu-yan, HUANG Shao-qiang[△], LI Wei-yi

(Department of Anesthesiology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China)

【Abstract】 Objective To assess the effect and safety of mono and combination of intravenous flurbiprofen axetil (FP) and epidural tramadol on postoperative pain after cesarean section. **Methods** Eighty parturients undergoing selected cesarean section with combined epidural spinal anesthesia were randomly allocated into 4 groups ($n = 20$ in each): Group FT treated with intravenous FP 50 mg immediately after the umbilical cord was clamped (T1) and epidural tramadol at the time of suturing peritoneum (T2); Group FF treated with intravenous FP 50 mg at T1 and T2; Group T treated with epidural tramadol 100 mg at T2, and Group F treated with FP 50 mg at T2. Postoperative pain was assessed by parturients using visual analog scales (VAS) at 2, 4, 8, 12, 24 h after surgery. The cases that patients required rescued analgesia were recorded as well as the times of analgesics administration. The events of nausea and vomiting within 24 hours as well as the time of first breast-feeding were observed. **Results** All groups were similar in VAS at 2 hours after surgery, but were statistically significant different at 4, 8, 12 and 24 hours. Group FF showed significant lower VAS than the other 3 groups. However, no significant difference of VAS was observed among the other 3 groups. Rescued analgesia was administered once after surgery to 7 cases in Group F, 4 in Group T, and 2 in Group FT. No patient in Group FF required rescued analgesia. There was significant difference in the rate of rescued analgesia post surgery among the 4 groups ($P = 0.0149$). No significance in

[△]Corresponding author E-mail: timrobbins71@163.com

the incidence of nausea and vomiting was observed in 4 groups. There was no significant difference in the time of first breast-feeding after surgery in the 4 groups ($F=0.54, P=0.657$). **Conclusions** Intravenous flurbiprofen axetil administration immediately after the umbilical cord is clamped and at the time of closing peritoneum in cesarean section could relieve postoperative pain and reduce postoperative rescue analgesic requirement without increasing the incidence of nausea and vomiting.

【Key words】 flurbiprofen axetil; tramadol; cesarean section; perioperative analgesia

硬膜外或鞘内应用阿片类药物可减轻剖宫产手术术后疼痛^[1-3],但阿片类药物用于产科术后并发症较多,如尿潴留、延迟性呼吸抑制和皮肤瘙痒等^[4]。以往有研究^[5]表明剖宫产术后关腹时硬膜外应用曲马多能有效缓解术后疼痛,也有研究^[6]表明剖宫产手术曲马多和双氯芬酸联合肌肉注射较单独应用术后镇痛效果好。但目前还没有研究比较硬膜外曲马多与静脉非甾体抗炎药氟比洛芬酯联合和单独应用对剖宫产手术术后镇痛效果。另外,传统的硬膜外镇痛技术由于术后硬膜外导管和输注装置的存在,在一定程度上也限制了产妇的活动,给产妇术后护理照顾婴儿带来不便。为寻求更合理的镇痛方式和药物,本研究拟用非阿片类药物曲马多单次硬膜外注射和静脉注射氟比洛芬酯微球注射液进行剖宫产术后镇痛,探讨手术结束前2种药物单独和联合使用对剖宫产术后疼痛的影响。

资料和方法

资料 研究对象来自复旦大学附属妇产科医院产科2009年3月至4月行择期剖宫产的产妇,ASA I~II级且为足月单胎妊娠产妇80例。排除标准:肥胖(体重 >100 kg)、糖尿病、妊娠高血压综合征、慢性高血压病、心脏疾病、多胎妊娠、非甾体抗炎药过敏史、急性胃肠出血或急性胃十二指肠溃疡史、肝肾疾病和出凝血功能障碍。在术前访视时向产妇介绍疼痛评估的方法,采用视觉模拟评分(visual analogue score, VAS):0代表无痛,10 cm代表最剧烈的疼痛。

麻醉方法 所有产妇均免用术前药,进入手术室后用18 G套管针开放外周静脉,多功能监护仪连续监测无创血压、心电图、心率和脉搏血氧饱和度,并快速输入6%羟乙基淀粉500 mL。麻醉穿刺采用针内针技术,产妇右侧卧位下行L2~3间隙穿刺,阻力消失法确定到硬膜外后腰麻针通过硬膜外针针内刺破蛛网膜,回抽有脑脊液时注入0.5%布比卡因1.5 mL(7.5 mg)后迅速放置硬膜外导管(3~4 cm),然后产妇平卧并将手术床左倾15度,5 min后感觉阻滞平面低于T6者,硬膜外注射1%

利多卡因5~8 mL,待感觉阻滞平面达T4~6后开始手术。手术开始后椎管内不再用任何局麻药且静脉不复合任何镇痛及镇静药,持续面罩吸氧,氧流量在5 L/min,如发生低血压(收缩压下降 $>20\%$ 的基础血压),静脉应用去氧肾上腺素100 μ g,并加快液体的输注速度,胎儿娩出夹闭脐带即刻(T1)产妇随机接受静脉氟比洛芬酯脂微球注射液50 mg(凯纷,北京泰德制药,批号:5099E)或生理盐水2 mL,关腹膜时(T2)产妇随机接受硬膜外曲马多100 mg(浙江九旭药业,批号:20090102,生理盐水稀释至5 mL)+静脉生理盐水2 mL或硬膜外生理盐水5 mL+静脉氟比洛芬酯50 mg。因此产妇被随机分为4组:T1静脉氟比洛芬酯+T2硬膜外曲马多组(FT组, $n=20$);T1静脉氟比洛芬酯+T2静脉氟比洛芬组(FF组, $n=20$);T2硬膜外曲马多组(T组, $n=20$);T2静脉氟比洛芬酯组(F组, $n=20$)。术毕拔除硬膜外导管。本研究中的腰麻硬膜外联合麻醉操作及镇痛药的给予均由同一人完成,且手术均由同一组产科医生完成。

术后产妇要求镇痛时静脉注射曲马多100 mg作为补救,并记录术后需要实施补救镇痛的产妇例数及补救镇痛的次数,分别在术后2、4、8、12和24 h由不知用药情况的麻醉医生随访并记录产妇的静息VAS评分,记录24 h内发生恶心或呕吐的产妇例数和次数,记录产妇泌乳发动时间。产后泌乳发动的标志为:双侧乳房明显胀痛,有较硬的乳块形成,乳房表面可见静脉显露或曲张,当揉压双侧乳房后有10 mL以上的乳汁排出即为泌乳发动。

统计学处理 所有计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 13.0统计分析软件进行统计学处理,产妇的一般情况及术中2次用药时间间隔及术后VAS评分采用单因素方差分析,Schaffer检验进行任意两组两两比较,需要术后镇痛的产妇例数组间比较采用 χ^2 检验中的Fisher精确检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般情况 4组产妇的年龄、身高、体重以及术

中2次用药间隔时间比较均无统计学差异($P > 0.05$,表1)。FF组有1例,T组2例,FT组1例发生蛛网膜下腔阻滞不全需要硬膜外给予补救药物,

F组无产妇发生单次蛛网膜下腔阻滞不全的情况,组间比较无统计学差异($P > 0.05$)。

表1 4组患者一般情况、2次用药间隔时间以及泌乳发动时间比较

Tab 1 Comparison of basic characteristics, duration of 2 treatments and the time of first breast-feeding in 4 groups

Item	Group F	Group T	Group FF	Group FT
Age (y)	27.70 ± 3.50	29.10 ± 2.80	29.30 ± 3.30	28.90 ± 3.40
Height (cm)	161.00 ± 4.00	159.80 ± 4.80	161.80 ± 3.80	162.50 ± 4.30
Weight (kg)	73.00 ± 8.50	73.30 ± 8.50	75.70 ± 9.10	73.90 ± 10.50
Intermission of 2 treatments (min)	30.50 ± 8.40	27.30 ± 7.60	30.50 ± 9.10	33.00 ± 7.20
Time of first breast-feeding (h)	44.75 ± 12.37	43.10 ± 14.51	44.60 ± 14.10	48.53 ± 15.13

术后各时间点的VAS 术后各组产妇的VAS评分均逐渐增加,在观察的时间点中术后8h和12h疼痛评分达到最高($P < 0.05$),但同组内术后8h和12h的VAS评分比较无统计学差异($P > 0.05$,

表2)。术后2h4组产妇的VAS评分比较无统计学差异($P > 0.05$)。术后4、8、12和24h4组产妇的VAS比较有统计学差异($P < 0.05$),且FF组明显低于其余3组,而其余3组间无统计学差异(表2)。

表2 4组产妇术后不同时间点的VAS评分

Tab 2 VAS of four groups of parturients at different time points postoperatively

Group	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
F	1.84 ± 1.01	3.46 ± 0.89 ⁽¹⁾	4.68 ± 1.10 ⁽¹⁾⁽²⁾	4.87 ± 1.32 ⁽¹⁾⁽²⁾	2.28 ± 0.83 ⁽¹⁾
T	1.64 ± 0.71	3.37 ± 1.03 ⁽¹⁾	4.69 ± 1.04 ⁽¹⁾⁽²⁾	4.61 ± 1.05 ⁽¹⁾⁽²⁾	2.24 ± 0.76 ⁽¹⁾
FF	1.83 ± 1.29	2.48 ± 0.90	3.69 ± 0.91 ⁽²⁾	3.29 ± 1.19 ⁽²⁾	1.41 ± 0.77
FT	1.23 ± 0.93	3.29 ± 0.68 ⁽¹⁾	4.65 ± 1.16 ⁽¹⁾⁽²⁾	4.38 ± 1.06 ⁽¹⁾⁽²⁾	2.24 ± 0.99 ⁽¹⁾
F (ANOVA)	1.621	5.162	4.387	7.183	5.054
P (ANOVA)	0.191	0.003	0.007	0.000	0.003

⁽¹⁾ vs group FF, $P < 0.05$; ⁽²⁾ vs the VAS at 2 h in the same group, $P < 0.05$

术后镇痛药的使用和恶心呕吐情况 F组有7例(35%),T组有4例(20%),FT组有2例(10%)术后使用镇痛药,且所有术后需要镇痛的产妇无需重复镇痛,FF组无产妇需要术后镇痛,组间比较有统计学差异($P = 0.0149$)。T组有2例产妇术后发生恶心呕吐,FT组有1例病人发生恶心,组间比较无统计学差异。

泌乳发动时间 产妇术后泌乳发动的时间见表1,其中时间最短的为T组(43.10 ± 14.51)h,但4组产妇的泌乳发动时间比较无统计学差异($F = 0.54, P = 0.657$)。

讨 论

剖宫产手术后的疼痛主要有两部分组成:来自于伤口本身的躯体痛和来自于子宫收缩的内脏痛。尽管躯体痛可以通过阿片类药物的应用进行有效缓解,但内脏痛更难处理。双氯芬酸等非甾体抗炎药对于剖宫产手术术后镇痛有效,除妊娠并发症肾功能障碍的产妇外,都可以规律给予^[7]。

静脉给予非甾体类靶向消炎镇痛药氟比洛芬酯

脂微球注射液进行剖宫产术后镇痛,氟比洛芬酯经过脂微球包裹,可以靶向聚集在手术切口及炎症部位,更好地发挥镇痛作用以减轻来自于伤口的躯体痛,同时其通过抑制前列腺素的生物合成来抑制子宫收缩,减轻了剖宫产手术术后宫缩痛。本研究发现在胎儿娩出后即刻和关腹时都给予氟比洛芬酯镇痛组较只在手术结束时给予氟比洛芬酯组术后有较低VAS评分,且术后无产妇需补救镇痛。有研究表明术前预防性的给予氟比洛芬酯较手术结束时给予镇痛效果好^[8]。因考虑到氟比洛芬酯可能对胎儿有不利影响,本研究选择在胎儿娩后给予镇痛药,FF组较F组镇痛效果好可能是给药时机(尽早给予)及剂量共同作用的结果。

曲马多是一种中枢性镇痛剂,除作用于 μ 受体外,还抑制神经元突触对去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取,从而调控单胺下行性抑制通路,影响痛觉传递而发挥作用。曲马多硬膜外的作用机制还不明确,大多认为其不仅作用于脊髓阿片受体,对非阿片类途径也有一定作用, Siddik-Sayyid等^[5]的研究表明剖宫产术后关腹时硬膜外应用曲马多能有效缓解术后疼痛且不增加不良反应的发生率,但硬膜外给

予 100 mg 和 200 mg 曲马多镇痛效果相当,认为曲马多硬膜外镇痛如同吗啡一样也有封顶效应(ceiling effect)^[9]。因此本研究选择硬膜外给予曲马多 100 mg 作为研究剂量。

FT 组为不同镇痛机制且不同给药途径的 2 种药物联合应用的多模式镇痛,预期将有较好的镇痛效果。但本研究 FT 组的 VAS 评分及术后产妇用镇痛药的例数却较 FF 组高,且 FT 组与 F 组术后产妇的 VAS 评分和用镇痛药的例数并没有差别,因此在本研究中硬膜外给予曲马多并没有显示出良好的术后镇痛作用,这也可能与本研究中硬膜外曲马多单独应用而未复合局麻药有关。

非甾体抗炎药用于剖宫产术后镇痛可能会有两方面的顾虑,一是药物是否会通过母乳影响到新生儿,静脉注射氟比洛芬酯脂微球注射液血药浓度呈线性消除,半衰期为 5.8 h。且有研究^[10]显示剖宫产较阴式分娩产妇泌乳发动时间晚,剖宫产后产妇的泌乳发动时间为 64.75 h。本研究中产妇术后哺乳发动较以往研究早,可能与本研究中产妇术后母婴同室有关,但也显著长于氟比洛芬酯的半衰期,根据氟比洛芬酯的药代动力学特点及术后泌乳发动的时间,可以认为其在手术结束之前应用对术后哺乳是安全的。氟比洛芬酯用于剖宫产术后镇痛的第 2 个顾虑是该药会不会影响产后子宫收缩而增加术后出血量,因为非甾体抗炎药可通过抑制前列腺素的生物合成来抑制子宫收缩,但以往的研究^[11]表明用药后并不增加剖宫产后的出血量,本研究中也无术后异常出血的产妇。因为妊娠晚期子宫的收缩主要依赖于下丘脑垂体系统的催产素,且还存在其他路径引起子宫收缩,所以即使抑制了前列腺素的生物合成,也不会增加产后出血量^[11]。因此静脉应用非甾体抗炎药氟比洛芬酯进行剖宫产术后镇痛是安全的。

曲马多静脉注射仅有 0.1% 的剂量进入乳汁,这一剂量不会对婴儿产生不良作用^[12],因此曲马多用于剖宫产术后镇痛是安全的。况且本研究是硬膜外给药且给药与术后哺乳间隔时间较长,安全性更高。

本研究中 4 组产妇恶心呕吐的发生率无差别且很低,说明静脉氟比洛芬酯与硬膜外曲马多不管是单独应用还是联合用于产科术后镇痛都不会增加恶心、呕吐的发生率。

由于考虑到伦理学问题,本研究中所有产妇在手术结束前都给予了镇痛处理,未设空白对照组,这也是本研究的一个局限,但本研究结果显示 4 种用

药方式中,胎儿娩出即刻和关腹时分别给予静脉氟比洛芬酯脂微球注射液 50 mg 可明显减轻术后疼痛。

因此,剖宫产手术胎儿娩出即刻和关腹时分别给予静脉氟比洛芬酯脂微球注射液 50 mg 能有效缓解术后疼痛,减少术后镇痛药的需要,且不增加术后不良反应,是一种安全有效的镇痛方法。

参 考 文 献

- [1] Karaman S, Kocabas S, Uyar M, *et al.* The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean section [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23: 285 - 291.
- [2] Carvalho B, Roland LM, Chu LF, *et al.* Single-dose, extended-release epidural morphine (DepoDur) compared to conventional epidural morphine for post-cesarean pain[J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(1): 176 - 183.
- [3] Girgin NK, Gurbet A, Turker G, *et al.* Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine[J]. *J Clin Anesth*, 2008, 20(3): 180 - 185.
- [4] Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-cesarean delivery analgesia[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101: S62 - S69.
- [5] Siddik-Sayyid S, Aouad-Maroun M, Sleiman D, *et al.* Epidural tramadol for postoperative pain after Cesarean section[J]. *Can J Anaesth*, 1999, 46(8): 731 - 735.
- [6] Wilder-Smith CH, Hill L, Dyer RA, *et al.* Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single IM doses of tramadol and diclofenac alone and in combination[J]. *Anesth Analg*, 2003, 97: 526 - 533.
- [7] Allman KG, Wilson IH. *Oxford Handbook of Anaesthesia* [M]. 2nd ed. New York: Oxford University Press USA, 2006: 666.
- [8] Nakayama M, Ichinose H, Yamamoto S, *et al.* Perioperative intravenous flurbiprofen reduces postoperative pain after abdominal hysterectomy[J]. *Can J Anaesth*, 2001, 48(3): 234 - 237.
- [9] Palmer CM, Nogami WM, Van Maren G, *et al.* Postcesarean epidural morphine: a dose-response study[J]. *Anesth Analg*, 2000, 90: 887 - 891.
- [10] 李秀琴, 曲陆荣, 张会贞, 等. 选择性剖宫产对乳汁分泌的影响[J]. *中国医科大学学报*, 1995, 24(6): 592 - 594.
- [11] Ohshima M. The efficacy of intravenous infusion of flurbiprofen axetil for postoperative pain relief after Cesarean section[J]. *Pain Clinic*, 1998, 19: 551 - 553.
- [12] Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states[J]. *Drugs*, 1993, 46(2): 313 - 340.