

羟考酮复合左布比卡因用于硬膜外分娩镇痛的尝试性研究

罗苹¹, 项余华¹, 徐峰²(1.衢州市中医医院麻醉科, 浙江 衢州 324000; 2.嘉兴悦程妇产医院麻醉科, 浙江 嘉兴 314000)

摘要: 目的 探讨羟考酮复合左布比卡因用于硬膜外分娩镇痛的安全性和效果。方法 100例单胎足月初产妇随机分为2组: 观察组50例采用0.2 mg·mL⁻¹羟考酮复合0.1%左布比卡因硬膜外分娩镇痛; 对照组50例采用2 μg·mL⁻¹芬太尼复合0.1%左布比卡因硬膜外分娩镇痛。观察2组镇痛起效时间、镇痛持续时间、产程时间、分娩方式、血压及镇痛效果, 评估新生儿Apgar评分, 采集脐动脉血进行血气分析, 并记录母婴并发症。结果 2组产妇镇痛后疼痛视觉模拟评分(VAS)均显著低于镇痛前($P<0.01$), 但是2组间第一产程中VAS评分比较有统计学意义($P<0.05$)。2组产妇镇痛起效时间、产程时间、分娩方式、Bromage评分、新生儿Apgar评分、脐动脉血气比较均无统计学意义, 但观察组镇痛持续时间明显长于观察组[(6.2±1.4)h vs (1.1±0.3)h, $P<0.01$]。观察组产妇皮肤瘙痒发生率明显高于对照组(16% vs 2%, $P<0.05$)。结论 羟考酮复合左布比卡因硬膜外分娩镇痛效果优于芬太尼, 且作用时间久, 不影响产程, 对新生儿无明显影响, 但皮肤瘙痒发生率明显增加。

关键词: 羟考酮; 左布比卡因; 硬膜外; 分娩镇痛

中图分类号: R971 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)01-0096-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.01.018

引用本文: 罗苹, 项余华, 徐峰. 羟考酮复合左布比卡因用于硬膜外分娩镇痛的尝试性研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 96-99.

Effects of Adding Oxycodone to Levobupivacaine on Epidural Labor Analgesia: A Pilot Study

LUO Ping¹, XIANG Yuhua¹, XU Feng²(1.Department of Anesthesiology, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quzhou 324000, China; 2.Department of Anesthesiology, Jiaxing Yuecheng Women's Hospital, Jiaxing 314000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the safety and effects of adding oxycodone to levobupivacaine on epidural analgesia during labor. **METHODS** One hundred pregnancy nulliparous parturients were randomly divided into 2 groups. The experimental group received 0.2 mg·mL⁻¹ oxycodone plus 0.1% levobupivacaine and the control group received 2 μg·mL⁻¹ fentanyl plus 0.1% levobupivacaine for epidural analgesia. The onset of analgesia, the duration of analgesia, labor duration, labor mode, blood pressure, Apgar scores of neonate and analgesic effect. Umbilical arterial blood was collected to analysis. The adverse effects were also recorded. **RESULTS** VAS was lower than that before analgesia in both groups($P<0.01$). However, the VAS score in the first stage of labor between the 2 groups was statistically significant($P<0.05$). There were no significant differences in term of the onset of analgesia, labor duration, Bromage scores, labor mode, blood gas of umbilical arterial blood and Apgar score between the groups during labor, but the duration of analgesia was longer in experiment group than that in control group[(6.2±1.4)h vs (1.1±0.3)h, $P<0.01$]. The incidence of pruritus was higher in experiment group than in control group(16% vs 2%, $P<0.05$). **CONCLUSION** Levobupivacaine with oxycodone has good analgesic effect and lasting duration of analgesia, and does not affect labor duration and the neonate, but increases the incidence of pruritus.

KEYWORDS: oxycodone; levobupivacaine; epidural; labor analgesia

羟考酮的结构和药理学特性与吗啡相似, 但起效更快, 作用时间长。静脉注射羟考酮能安全有效地用于患者术后自控镇痛或其他镇痛方式未起效时的补救应用^[1-3]。第一产程分娩痛是一种典型的内脏疼痛, 是大部分妇女一生中经历的最严重的疼痛之一。关于羟考酮应用于硬膜外镇痛的研究报道较少, 尤其在产科。本研究拟探讨左布比卡因复合羟考酮分娩镇痛对母婴的影响, 以供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经衢州市中医医院伦理委员会批准及产妇签署麻醉知情同意书。选择笔者所在医院2017年10月—2018年6月100例年龄20~35岁的初产妇。纳入标准: 孕周≥37周, 单胎, 初步评估可以阴道分娩; 排除标准: 严重呼吸、循环系统疾病及硬膜外麻醉禁忌证。2组产妇随机分为观察组和对照组, 每组50例。2组年龄、体质量、

作者简介: 罗苹, 女, 副主任医师 Tel: 13967037506 E-mail: yunmengxian@qq.com

身高及孕周等资料具有可比性。

1.2 镇痛方法

当产妇入分娩室, 常规监测生命体征。出现正规宫缩, 宫口约 1 cm 时, 开放静脉通道后由同一资深麻醉医师经 L2-3 间隙行硬膜外穿刺置管, 回抽无脑脊液和血液后给予 1.5%利多卡因 3 mL 作为试验剂量, 无脊麻征象后, 给予 10 mL 镇痛液作为首剂量。观察组镇痛液组成为 0.2 mg·mL⁻¹羟考酮(盐酸羟考酮注射液: 英国 Hamol Limited, 批号: AY923; 规格: 10 mg·mL⁻¹)复合 0.1%左布比卡因(珠海润彤制药股份公司生产, 批号: 20170306; 规格: 50 mg 每 10 mL); 对照组镇痛液组成为 2 μg·mL⁻¹芬太尼(宜昌人福药业公司生产, 批号: 20170611; 规格: 0.1 mg 每 2 mL)复合 0.1%左布比卡因, 然后连接镇痛泵并指导产妇如何使用镇痛泵。当产妇疼痛视觉模拟评分^[4](VAS)>3 时启动电子镇痛泵, 观察组参数设置: 维持量 6 mL·h⁻¹, PCA 每次 6 mL, 锁定 20 min; 对照组参数设置: 维持量 6 mL·h⁻¹, PCA 每次 6 mL, 锁定 20 min。宫口开全时停药。2 组产程管理按照产科常规处理。

1.3 观察指标

观察镇痛起效时间、作用时间、各产程时间、血压、分娩方式及新生儿 Apgar 评分, 并测量脐动脉血气。采用 VAS 评分(0 为无痛, 1~3 为轻度疼痛, 4~6 为中度疼痛, 7~10 为重度疼痛, 10 为剧烈疼痛)评估 2 组产妇镇痛前和镇痛后的疼痛程度, 采用 Bromage 评分^[5](0 为正常无阻滞; 1 为不能抬高下肢, 但能运动膝关节和踝关节; 2 为不能运动膝关节, 但能活动踝关节; 3 为不能活动踝关节)评价运动神经阻滞情况, 用胎心监护仪连续监测胎心。起效时间定义为从给药开始到 VAS<3 的时间, 作用维持时间定义为从给药开始到产妇第一次感觉到疼痛且 VAS>5 的时间。低血压定义为收缩压低于 80%基础值(1 mmHg=0.133 kPa)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 分类变量及计数资料采用 χ^2 检验比较, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 硬膜外分娩镇痛对产程及新生儿的影响

胎心监护仪显示硬膜外镇痛后胎心无明显变化。2 组产妇各产程时间及 Apgar 评分比较差异无

统计学意义。结果见表 1。

表 1 2 组产妇产程及新生儿 Apgar 评分比较($\bar{x} \pm s$, *n*=50)

Tab. 1 Duration of stages of labor and Apgar's scores of neonate in 2 groups($\bar{x} \pm s$, *n*=50)

组别	第一产程/min	第二产程/min	第三产程/min	新生儿 Apgar 评分/分	
				1 min	5 min
观察组	398.6±59.7	36.5±4.7	9.7±1.6	8.9±0.4	9.7±0.6
对照组	384.8±57.6	35.2±3.5	9.4±1.4	9.0±0.5	9.5±0.4

2.2 硬膜外分娩镇痛效果及作用时效

2 组产妇硬膜外镇痛后 VAS 评分与镇痛前相比均有统计学意义(*P*<0.01), 第一产程 2 组间 VAS 评分有统计学意义(*P*<0.05)。2 组起效时间无统计学差异, 但镇痛作用持续时间有统计学意义(*P*<0.01)。结果见表 2。

表 2 2 组产妇不同时间 VAS 评分及镇痛时效比较($\bar{x} \pm s$, *n*=50)

Tab. 2 VAS at different time points and time effect of analgesia in 2 groups($\bar{x} \pm s$, *n*=50)

组别	VAS 评分				起效时间/min	作用时间/h
	镇痛前	镇痛后 30 min	第一产程	第二产程		
观察组	7.1±1.8	2.3±0.9 ³⁾	3.7±1.1 ¹⁾³⁾	5.0±1.2 ³⁾	14.5±3.5	6.2±1.4 ²⁾
对照组	6.9±1.6	2.4±1.2 ³⁾	4.2±1.3 ³⁾	5.3±1.4 ³⁾	13.6±3.2	1.1±0.3

注: 与对照组比较, ¹⁾*P*<0.05, ²⁾*P*<0.01; 与镇痛前比较, ³⁾*P*<0.01。
Note: Compared with control group, ¹⁾*P*<0.05, ²⁾*P*<0.01; compared with before analgesia, ³⁾*P*<0.01.

2.3 2 组新生儿脐动脉血气分析

2 组新生儿脐动脉血气比较无统计学差异。结果见表 3。

表 3 2 组新生儿脐动脉血气分析比较($\bar{x} \pm s$, *n*=50)

Tab. 3 Analysis and comparison of umbilical arterial blood in 2 groups of newborns($\bar{x} \pm s$, *n*=50)

组别	pH	<i>p</i> (O ₂)/mmHg	<i>p</i> (CO ₂)/mmHg	HCO ₃ ⁻ /mmol·L ⁻¹	血氧饱和度/%
观察组	7.22±0.06	30.6±4.2	43.6±2.8	21.52±2.76	57.8±3.42
对照组	7.21±0.07	28.9±5.4	42.8±2.6	20.46±1.98	56.9±2.73

2.4 分娩结局

观察组经阴道自然分娩 45 例(90%), 其中产钳助产 2 例, 中途转剖宫产 5 例(胎儿窘迫 2 例, 产程延长 3 例, 10%); 对照组经阴道分娩 46 例(92%), 其中产钳助产 2 例, 中途转剖宫产 4 例(胎儿窘迫 2 例, 产程延长 2 例, 8%), 2 组转剖宫产率无统计学意义。

2.5 不良反应

2组产妇低血压, 恶心和呕吐发生率一样, 均无运动神经阻滞和呼吸抑制发生。观察组皮肤瘙痒8例, 对照组皮肤瘙痒1例, 2组皮肤瘙痒发生率有统计学差异($P < 0.05$)。结果见表4。

表4 2组并发症比较($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	例(%)				
	低血压	呼吸抑制	皮肤瘙痒	恶心呕吐	运动阻滞
观察组	1(2)	0	8(16) ¹⁾	1(2)	0
对照组	1(2)	0	1(2)	1(2)	0

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$.

3 讨论

硬膜外镇痛由于镇痛效果好, 对母婴影响小而广泛应用于产妇分娩镇痛^[6-7]。硬膜外分娩镇痛常采用局麻药复合阿片类药物, 以增强镇痛效果, 减少母婴并发症。本研究将羟考酮用于硬膜外分娩镇痛, 发现左布比卡因复合羟考酮硬膜外分娩镇痛效果良好, 持久, 不影响产程, 但皮肤瘙痒发生率较高, 对新生儿无不良影响。

羟考酮是一半合成阿片类生物碱蒂巴因的衍生物, 其结构与吗啡类似。羟考酮通过作用于 μ 和 κ 受体而发挥作用。羟考酮可用于治疗急性中至重度疼痛, 如癌性疼痛、神经病理性疼痛、慢性重度非癌性疼痛等, 其疗效确切, 临床上因为其口服生物利用度高(60%~87%)广泛应用^[8]。近年来, 盐酸羟考酮注射液逐渐用于外科手术术后镇痛, 起效时间约 2~3 min, 维持时间长(大约 3.5~4.5 h)^[9]。羟考酮激活 μ 受体, 产生镇痛作用, 同时伴有恶心呕吐、呼吸抑制等不良反应^[10]; 而 κ 受体主要分布于脊髓, 作用于脊髓 κ 受体后只产生镇静镇痛作用而不抑制呼吸, 不良反应一般较小。当羟考酮用于硬膜外分娩镇痛时, 具有良好镇痛效果, 不会给新生儿带来呼吸抑制等不良反应, 可以安全用于分娩镇痛。

左布比卡因是布比卡因的左旋异构体, 对心脏的毒性低于布比卡因, 低浓度左布比卡因硬膜外镇痛对血液动力学影响较小^[11-12]。本研究发现左布比卡因复合羟考酮用于硬膜外分娩镇痛时, 第一产程疼痛评分低于对照组。Tan 等^[8]报道羟考酮对内脏疼痛效果优于吗啡及其他阿片类药物,

由于第一产程分娩痛即子宫收缩痛也属于内脏痛之一, 其研究结果与本研究结果相吻合。羟考酮复合左布比卡因用于硬膜外分娩镇痛作用持续时间明显长于芬太尼复合左布比卡因, 主要与羟考酮作用时间长有关^[9]。另一方面, 硬膜外阻滞后盆底和阴道肌肉松弛, 有利于胎头下降, 并且良好的镇痛可以让产妇充分的休息, 保存体力而自然分娩^[13-14]。本研究第一产程时间与对照组比较, 2组没有统计学差异, 因此布比卡因复合羟考酮用于硬膜外分娩镇痛不影响产程。

分娩镇痛不影响子宫收缩, 无产后出血发生, 不增加剖宫产率, 对分娩结局无影响, 不增加产妇恶心呕吐及低血压等并发症的发生率。羟考酮虽然可以引起呼吸抑制, 但本研究中新生儿 Apgar 评分和血气分析说明羟考酮复合左布比卡因分娩镇痛不引起新生儿呼吸抑制, 并且新生儿肌张力和神经反射评分均在正常范围内^[15-16], 对胎儿无明显影响。因此, 分娩镇痛有利于减少产妇因疼痛引起的应激反应, 不增加新生儿并发症。羟考酮复合左布比卡因硬膜外分娩镇痛是安全可行的。

综上所述, 羟考酮复合左布比卡因硬膜外镇痛效果优于芬太尼, 且镇痛作用时间久, 对产程及新生儿无不良影响, 但皮肤瘙痒发生率较高。羟考酮用于硬膜外镇痛最佳剂量需要进一步探讨。

REFERENCES

- [1] 徐建国. 盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(5): 511-513.
- [2] WANG S W, HU Z F, ZHONG S Y, et al. Systematic review of the therapeutic efficacy and safety of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets in the treatment of severe cancer pain by oral and rectal administration [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(10): 1341-1346.
- [3] KIM M K, AHN S E, SHIN E, et al. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and fentanyl after total hip replacement surgery: A randomized controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(49): e13385.
- [4] 中华医学会麻醉学分会. 中国麻醉学指南与专家共识[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 295.
- [5] ZHANG W P, REN M, CHANG X Y, et al. Effect of intravenous magnesium sulfate on the time-effect of intrathecal bupivacaine in preeclampsia women [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(3): 348-352.
- [6] 侯晓飞. 分析罗哌卡因复合舒芬太尼持续硬膜外镇痛用于无痛分娩的效果及对母婴状况的影响[J]. 海峡药学, 2019, 31(1): 136-137.
- [7] 程英莉, 黄玉惠, 李永优. 右美托咪定复合罗哌卡因硬膜外

- 分娩镇痛的临床疗效分析[J]. 中国现代医师, 2019, 57(2): 112-115.
- [8] TAN H P, CONROY T. The effectiveness of intravenous oxycodone in the treatment of acute postoperative pain: A systematic review [J]. *J Perianesth Nur*, 2018, 33(6): 865-879.
- [9] PIIRAINEN P, KOKKI H, HAUTAJÄRVI H, et al. The analgesic efficacy and pharmacokinetics of epidural oxycodone after gynaecological laparotomy: a randomized, double-blind, double-dummy comparison with intravenous administration [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(9): 2088-2096.
- [10] LIU Y, WANG Y Q. Efficacy of oxycodone combined with nefopam for postoperative analgesia after total hip replacement surgery [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2017, 36(2): 93-96.
- [11] BI L, HU D H, HUANG Q F, et al. Application effect of different doses of Butorphanol on epidural labor analgesia [J]. *China Mod Med*(中国当代医药), 2019, 26(3): 64-66.
- [12] 王玲, 吴隆延. 舒芬太尼联合不同剂量左旋布比卡因用于分娩镇痛效果观察[J]. *山东医药*, 2014, 25(30): 69-71.
- [13] BAI Y B, XU M J, CHE X M. The effect of labor analgesia [J]. *Int J Anesth Resusc*(国际麻醉学与复苏杂志), 2019, 40(1): 76-80.
- [14] 钱亚峰. 盐酸罗哌卡因复合舒芬太尼在硬膜外自控分娩镇痛中的应用效果以及对妊娠结局影响[J]. *临床研究*, 2019, 5(3): 46-47.
- [15] SEATON S, REEVES M, MCLEAN S. Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after Caesarean section: relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2007, 47(3): 181-185.
- [16] NIE J J, SUN S, HUANG S Q. Effect of oxycodone patient-controlled intravenous analgesia after cesarean section: a randomized controlled study [J]. *J Pain Res*, 2017(10): 2649-2655.

收稿日期: 2019-01-15

(本文责编: 沈倩)