

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.02.025

剖宫产术后两种镇痛方案临床疗效及经济学比较*

梅峥嵘, 杨 颢, 谭湘萍, 冯森玲[△]

(广州医科大学附属第三医院药学部·广东省产科重大疾病重点实验室, 广东 广州 510150)

摘要:目的 为临床剖宫产术后镇痛方案的选择提供参考。方法 选取医院2020年6月至2021年4月剖宫产术后拟使用静脉泵镇痛的产妇80例,按镇痛方案的不同分为A组B组,各40例,分别经静脉泵予地佐辛注射液15~20 mg及枸橼酸舒芬太尼注射液45~100 μg,均联合氟比洛芬酯注射液100~150 mg,静脉泵速率2 mL/h,给药24 h;比较两种方案的镇痛效果、患者满意度及不良反应发生率。采用成本-效果分析法对两种方案进行经济学评价,并以敏感性分析评估经济学评价结果的可靠性。结果 两组产妇术后6 h、12 h、24 h、48 h静息与活动状态下的疼痛数字评分量表(NRS)评分均无显著差异($P > 0.05$),A组术后24 h NRS评分达标率为75.00%,与B组的70.00%相当($P > 0.05$)。两组各有2例产妇(5.00%)追加镇痛药物。A组与B组满意度(97.50%比92.50%, $P > 0.05$)及不良反应发生率(17.50%比12.50%, $P > 0.05$)均相当。成本-效果分析结果显示,A组每多获得1单位有效率需花费18.54元,与B组的成本-效果比为57.24。敏感性分析结果显示,A组相对B组的增量成本-效果比为51.52。结论 剖宫产术后采用本研究两种镇痛方案均有良好的镇痛疗效与安全性,但氟比洛芬酯与舒芬太尼联合相较于地佐辛联合更具有经济学优势。

关键词:剖宫产;地佐辛;舒芬太尼;氟比洛芬酯;术后镇痛;成本-效果分析

中图分类号:R969.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)02-0105-05

Comparison of Clinical Efficacy and Economics of Two Different Analgesia Schemes on Post-Cesarean Delivery

MEI Zhengrong, YANG Si, TAN Xiangping, FENG Senling

(Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University · Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong, China 510150)

Abstract: Objective To provide a reference for the choice of post-cesarean delivery analgesia scheme. **Methods** A total of 80 puerperae who planned to use the intravenous pump for analgesia after cesarean section in the hospital from June 2020 to April

*基金项目:广东省医院药学研究基金(澳美基金)[2021A29]。

第一作者:梅峥嵘,女,博士,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)meizhengrong@126.com。

[△]通信作者:冯森玲,男,博士,副研究员,研究方向为医院药学,(电子信箱)2019683088@gzhu.edu.cn。

监督管理总局药品审评中心. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(9):844-856.

[8] WALTHER CP, PODOLL AS, FINKEL KW. Summary of clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. Hospital Practice (1995), 2014, 42(1):7-14.

[9] TEFFERI A, PATNAIK MM, PARDANANI A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic [J]. Br J Haematol, 2006, 133(5): 468-492.

[10] JANG SH, YAN Z, LAZOR JA. Therapeutic drug monitoring: A patient management tool for precision medicine [J]. Clin Pharmacol Ther, 2016, 99(2):148-150.

[11] SIME FB, ROBERTS MS, TIONG IS, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(8):2369-2375.

[12] HAGEL S, BACH F, BRENNER T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring - based dose optimization of piperacillin / tazobactam on sepsis - related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2022, 48(3):311-321.

[13] 金 路, 罗雪梅, 张海霞, 等. 重症监护病房患者美罗培南治疗药物监测队列研究[J]. 医药导报, 2017, 36(10):1190-1193.

[14] ALDAZ A, IDOATE GRIJALBA AI, ORTEGA A, et al. Effectiveness of Pharmacokinetic / Pharmacodynamic - Guided Meropenem Treatment in Critically Ill Patients: A Comparative Cohort Study [J]. Ther Drug Monit, 2021, 43(2):256-263.

[15] BARRETO EF, WEBB AJ, PAIS GM, et al. Setting the Beta - Lactam Therapeutic Range for Critically Ill Patients: Is There a Floor or Even a Ceiling? [J]. Crit Care Explor, 2021, 3(6): e0446.

[16] ROGER C, LOUART B. Beta - Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? [J]. Microorganisms, 2021, 9(7):1505.

[17] 金 路, 罗雪梅, 葛卫红, 等. 重症感染患者美罗培南血药浓度与不良反应相关性[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(24): 2561-2564.

[18] 王 馨, 朱欣杰, 霍 炎, 等. 国产与进口美罗培南治疗重症感染临床评价[J]. 中国药业, 2021, 30(23):104-107.

(收稿日期:2022-03-29;修回日期:2022-08-18)

2021 were selected and divided into group A and group B according to different analgesic schemes, with 40 cases in each group. The puerperae in group A and group B were given 15 - 20 mg of Dezocine Injection and 45 - 100 μ g of Sufentanil Citrate Injection respectively via the intravenous pump system, and all the puerperae were given 100 - 150 mg of Flurbiprofen Axetil Injection via the intravenous pump system, with the intravenous pump rate of 2 mL/h for 24 h. The cost - effectiveness analysis method was used to conduct an economic evaluation on the two schemes, and the sensitivity analysis was used to evaluate the reliability of the economic evaluation results. **Results** There were no significant differences in the Numeric Rating Scale (NRS) scores at resting and motion state at different time points of 6 h, 12 h, 24 h and 48 h after the surgery ($P > 0.05$). The rate of reaching the standard of NRS score at 24 h after the surgery in group A was 75.00%, which was similar to 70.00% in group B ($P > 0.05$). Two puerperae (5.00%) in each group received additional analgesics. The satisfaction (97.50% vs. 92.50%, $P > 0.05$) and the incidence of adverse drug reactions (17.50% vs. 12.50%, $P > 0.05$) in group A and group B were similar. The results of cost - effectiveness analysis showed that it would cost CNY 18.54 for puerperae in group A to obtain additional unit of effective rate, with a cost - effectiveness ratio of 57.24 compared with those in group B. The results of sensitivity analysis showed that the incremental cost - effectiveness ratio of group A to group B was 51.52. **Conclusion** The two analgesic schemes in this study have good analgesic efficacy and safety on post - cesarean delivery, but flurbiprofen axetil combined with sufentanil has more economic advantages than that of dezocine.

Key words: cesarean section; dezocine; sufentanil; flurbiprofen axetil; postoperative analgesia; cost - effectiveness analysis

剖宫产术是高危、难产产妇的重要分娩方式,可降低母婴死亡率及减少相关并发症的发生。我国2008年至2018年剖宫产率总体呈上升趋势^[1],但围术期系列并发症给产妇的身心健康带来负面影响,其中,术后疼痛是主要因素之一,加强围术期疼痛管理是产科快速康复的重要内容。目前,产后快速康复理念(ERAD)已广泛用于产科手术管理,其旨在加强对产妇围术期全过程的管理,减少围术期并发症,促进产妇快速康复、母婴结合与情感交流,缩短术后住院时间。其中,术后疼痛管理是重要组成部分,产科术后推荐多模式镇痛,即联合不同的镇痛方式或药物,在疼痛传导通路的不同靶点起到相加或协同作用,达到理想疗效的同时减少药物剂量,保障母婴安全^[2]。非甾体类抗炎药(NSAID)为多模式镇痛方案中常用药物,但目前剖宫产术后镇痛方案尚无统一标准,关于静脉泵使用不同阿片类药物联合NSAID镇痛效果的研究尚少。本研究中比较了地佐辛与舒芬太尼分别联合氟比洛芬酯对剖宫产术后的有效性、安全性和经济性的影响,为临床剖宫产术后镇痛方案的选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合剖宫产手术指征;年龄22~46岁;体质量50~86 kg。

排除标准:严重的心、肝、肾、胃肠疾病;无法或不愿配合疼痛评估;急诊剖宫产;剖宫产术后送入重症监护室;对本研究拟用镇痛药物有禁忌证。

产妇选择与分组:选取医院2020年6月至2021年4月拟行剖宫产术且术后予静脉泵镇痛的产妇80例,按镇痛方案的不同分为A组和B组,各40例。两组产妇的年

龄、体质量指数(BMI)及孕周等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组产妇一般资料比较($n = 40$)

Tab. 1 Comparison of the puerperae's general data between the two groups ($n = 40$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	手术时孕周 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	合并妊娠期 并发症(例)
A组	32.22 \pm 4.84	27.35 \pm 2.88	37.07(35.93, 39.29)	15
B组	33.40 \pm 4.90	27.38 \pm 3.65	37.64(34.71, 38.86)	17
t/χ^2 值	-1.078	-0.045	0.914	-0.451
P 值	0.284	0.964	0.627	0.648

1.2 方法

两组产妇予剖宫产分娩后,A组产妇经静脉泵予地佐辛注射液15~20 mg(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20080329,规格为每支1 mL:5 mg)联合氟比洛芬酯注射液100~150 mg(北京泰德制药股份有限公司,国药准字H20041508,规格为每支5 mL:50 mg,下同),加入50 mL氯化钠注射液,静脉泵速率2 mL/h,术后开始给药直至术后24 h;B组产妇经静脉泵予枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20054171,规格为按C₂₂H₃₀N₂O₂S计每支1 mL:50 μ g)45~100 μ g,联合氟比洛芬酯注射液100~150 mg,术后给药时间同A组。当出现急性爆发痛时,予氟比洛芬酯注射液50 mg 静脉滴注。

1.3 观察指标

临床指标:1)疼痛评分。采用疼痛数字评分量表(NRS)评估产妇术后6 h、12 h、24 h、48 h时的静息和活动状态下的疼痛程度。2)记录追加使用镇痛药物情况。3)镇痛满意度。分为非常满意、满意、一般满意和不满4个等级,总满意 = 非常满意 + 满意。

经济学指标:1)成本指标。采用医疗机构视角,仅纳入直接医疗成本,药品费用来源于药智网上广东省公示的平均中标价格。术后镇痛总成本 = 镇痛药品费 + 镇痛泵费用 + 镇痛技术费 + 不良反应处理费用 + 住院检查费 + 护理费 + 床位费;2)效果指标。术后24 h活动状态下NRS评分达标率,以术后24 h活动状态下NRS评分 ≤ 3 分的产妇人数为评分达标人数,NRS评分达标率(%) = 评分达标人数 / 产妇人数 $\times 100\%$;采用成本-效果分析法,计算成本-效果比(CER)和增量成本-效果比(ICER), $CER = \text{总成本}(C) / \text{总有效率}(E)$, $ICER = \text{两组总成本的差值} / \text{两组总有效率的差值}$;假设其他成本固定不变,将地佐辛、舒芬太尼的价格各降低10%进行敏感性分析,评估经济学评价的可靠性。

安全性:记录产妇使用镇痛药后24 h内不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料中符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,符合偏态分布的以中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,行Mann-Whitney U 非参数秩和检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组产妇术后各时间点静息与活动状态下的NRS评分均无显著差异($P > 0.05$),见表2;A组术后24 h NRS评分达标率为75.00%,与B组的70.00%相当($\chi^2 = 0.251, P > 0.05$);两组各有2名产妇(5.00%)追加镇痛药物;A组产妇对镇痛效果满意39例,一般满意1例,B组分别为37例,3例,两组满意度相当(97.50%比92.50%, $P > 0.05$);A组发生恶心呕吐、头痛各2例,头晕3例,B组分别为3例、2例、0例,两组不良反应发生率相当(17.50%比12.50%, $\chi^2 = 0.392, P > 0.05$)。成本-效果分析结果表明,舒芬太尼联合氟比洛芬酯更具经济学优势,详见表3。敏感性分析结果与之一致,详见表4。

3 讨论

术后急性疼痛是组织创伤导致的炎性反应或直接损伤神经引起,而剖宫产术后疼痛包括切口痛和宫缩痛,通常为中度疼痛,主要集中发生于术后24~72 h^[3]。此外,剖宫产术后疼痛也受到多种因素的影响,包括宫缩痛、乳房胀痛^[3-5]及新生儿吮吸乳头等。术后疼痛管理不善,会对产妇的生理、心理、行为等方面造成负面影响,不利于产后康复、照料新生儿及哺乳。术后活动能力降低会导致下床时间推迟,增加血栓栓塞风险等围产期并发症的发生。持续的疼痛会导致神经的可塑

表2 两组产妇静息、活动状态NRS评分比较 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{分}]$

指标	组别	6 h	12 h	24 h	48 h
静息痛	A组	4(3,5)	3(3,4)	4(3,4)	3(3,3)
	B组	4(3,5)	3(3,4)	3(3,4)	3(3,3)
	Z值	0.239	0.844	1.438	0.400
	P值	0.811	0.399	0.150	0.689
活动痛	A组	4(4,5)	4(4,5)	4(3,5)	3(3,3)
	B组	4(3,5)	4(3,4)	4(3,5)	3(3,4)
	Z值	0.301	1.248	0.570	0.604
	P值	0.764	0.212	0.568	0.546

表3 两组产妇镇痛方案成本-效果分析比较

Tab. 3 Cost effectiveness analysis of of different analgesia schemes between the two groups

指标	A组	B组
镇痛药品费用 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{元}]$	571.10(513.99, 628.21)	164.93(148.44, 181.42)
不良反应处理费用 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{元}]$	0.00	0.00
镇痛泵费用 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{元}]$	255.00(229.5, 280.5)	255.00(229.5, 280.5)
镇痛技术费 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{元}]$	149.50(134.55, 164.45)	149.50(134.55, 164.45)
床位费 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{元}]$	150.00(135.00, 165.00)	200.00(180.00, 220.00)
住院检查费 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{元}]$	75.00(67.50, 82.50)	100.00(110.00, 90.00)
护理费 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{元}]$	189.79(170.81, 208.76)	234.72(211.25, 258.19)
$C[M(P_{25}, P_{75}), \text{元}]$	1390.39(1251.36, 1529.42)	1104.15(993.74, 1214.56)
$E[M(P_{25}, P_{75}), \%]$	75.00(67.50, 82.50)	70.00(63.00, 77.00)
CER	18.54	15.77
ICER	57.25	

表4 两组镇痛方案敏感性分析比较

Tab. 4 Comparison of sensitivity analysis between the two analgesia schemes

指标	A组	B组
药品价格(元)	571.10	164.93
药品价格降价10%(元)	513.99	148.44
总成本(元)	1251.36	993.74
CER(元/%)	16.68	14.20
ICER(元/%)	51.52	

性变化,转变为慢性疼痛^[5],增加抑郁、焦虑等精神疾病的风险,加重产妇、家属、医院乃至社会的经济负担。因此,剖宫产术后予良好的镇痛,产妇及新生儿均将明显获益,早期将术后急性疼痛控制在合理程度极为重要。通过多种药物联用、多种镇痛方式的多模式镇痛达成理想的镇痛效果,可最大限度减轻产妇疼痛及保障母婴安全。剖宫产术后止痛推荐采用多模式镇痛方案,但对不同的镇痛方案之间的疗效、不良反应及经济学比较较少。本研究中结果表明,两组产妇术后各时间点静息、活动状态的NRS评分,术后24 h的NRS评分达标率

及镇痛满意度等均无显著差异,但舒芬太尼联合氟比洛芬酯更具经济学优势。

术后疼痛管理推荐采用多模式镇痛方案,本研究结果显示,两种镇痛方案镇痛效果一致。李芬等^[6]研究发现,舒芬太尼、地佐辛分别联合氟比洛芬酯在剖宫产术后静脉自控镇痛中的视觉模拟量表评分、按压次数等方面均无统计学差异。张春明等^[7]发现,芬太尼、地佐辛分别联合氟比洛芬酯在剖宫产术后静脉自控镇痛中无疗效差异。

剖宫产术后止痛除考虑止痛效果外,还需关注药物在乳汁中的浓度及药物对乳儿的影响。本研究中的3种镇痛药中,舒芬太尼起效快,镇痛作用强且对母婴无不良影响,常用于硬膜外分娩镇痛和产后镇痛^[8];地佐辛为人工合成的阿片类镇痛药,可用于术后镇痛,但目前尚无其用于人类哺乳期的报告,且母乳中药物对哺乳期婴儿的影响尚未明晰,地佐辛药品说明书中标明哺乳期不推荐使用,Micromedex数据库建议哺乳期妇女使用地佐辛时需谨慎。支持和促进安全和成功的母乳喂养是剖宫产术后镇痛的重要目标。有效的剖宫产术后镇痛的目标是允许母婴结合,促进术后活动和母亲照顾婴儿的能力,尽量减少阿片类药物的使用,并允许安全母乳喂养。在母亲接受镇痛剂和/或麻醉剂的同时继续母乳喂养健康的足月婴儿是安全的,只要产妇清醒、警觉、能抱住婴儿,且避免使用高风险药物(即曲马多、可待因、哌替啶)^[9-10]。任何药物在分娩后的前几天内转移到母乳的总量都很小,因为初乳的量非常少,本研究中在剖宫产术后24 h内使用地佐辛,该药并非哺乳期使用的高风险药物,且婴儿经乳汁吸收的药物量较低,结果显示,地佐辛镇痛效果良好,且未观察到地佐辛对哺乳期婴儿的不良影响。一项Meta分析显示,地佐辛用于剖宫产术后镇痛的有效性和安全性均优于吗啡^[11]。但鉴于地佐辛用于哺乳期临床经验较少,其用于剖宫产产妇镇痛仍需谨慎。

氟比洛芬酯是常用于术后止痛的NSAIDs,其首次静脉注射成人推荐剂量为50 mg,用于静脉泵成人推荐剂量为100~200 mg。但NSAIDs可能会导致胎儿肾功能不全,羊水过少,孕晚期不建议使用,如果在妊娠20~30周确需使用NSAIDs,则应限制在最低有效剂量和尽可能短的持续时间;若治疗超过48 h,考虑对羊水进行超声监测,若羊水过少,则停用NSAIDs^[12]。本研究中氟比洛芬酯用于术后镇痛应主要关注药物对乳儿的影响,氟比洛芬的相对婴儿剂量(RID)为0.84%(当RID<10%时,母乳喂养被认为是可接受的),因此,NSAIDs是控制围产期或产后手术疼痛的首选药物^[13]。

舒芬太尼常见不良反应有恶心、呕吐、头痛、头晕及瘙痒等^[14],地佐辛有头晕、头痛、瘙痒、恶心呕吐等^[15-16],氟比洛芬酯有消化性溃疡、消化道出血、血小板功能障碍、肾功能损伤、肝功能损伤以及心脏毒性等。既往文献表明,舒芬太尼恶心呕吐发生率高于地佐辛,而地佐辛头晕头痛发生率高于舒芬太尼,本研究中A组与B组不良反应发生率相当,且均较轻微,未做特殊处理。

经济学评价显示,B组镇痛方案更具经济学优势。A组和B组药物总成本分别为1 390.39元、1 104.15元,地佐辛、舒芬太尼的单价分别119.00元、54.55元。两组镇痛方案之间存在经济学差异的主要原因是阿片类药物成本。

综上所述,地佐辛联合氟比洛芬酯与舒芬太尼联合氟比洛芬酯用于剖宫产术后止痛在疗效、安全性方面无显著差异,但后者更具有经济学优势。

参考文献

- [1] LI HT, HELLERSTEIN S, ZHOU YB, et al. Trends in Cesarean Delivery Rates in China, 2008 - 2018[J]. JAMA, 2020, 323(1): 89 - 91.
- [2] 刘国成, 蔺 莉. 产科快速康复临床路径专家共识[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(8): 561 - 567.
- [3] RAJA SN, CARR DB, COHEN M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. Pain, 2020, 161(9): 1976 - 1982.
- [4] 张为远, 余艳红. 剖宫产手术的专家共识(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(10): 721 - 724.
- [5] 简超君, 陈培伟, 许学兵, 等. 剖宫产术后慢性疼痛的危险因素及对策[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(9): 909 - 914.
- [6] 李 芬, 马志兵. 舒芬太尼复合地佐辛或氟比洛芬酯对剖宫产手术术后镇痛效果的比较[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2017, 15(4): 34 - 35.
- [7] 张春明, 王 佳, 殷国平. 地佐辛复合氟比洛芬酯在肝功能不全患者剖宫产术后镇痛中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(8): 1301 - 1302.
- [8] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG practice bulletin no. 209: obstetric analgesia and anesthesia[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(3): e208 - e225.
- [9] COBB B, LIU R, VALENTINE E, et al. Breastfeeding after Anesthesia: A Review for Anesthesia Providers Regarding the Transfer of Medications into Breast Milk [J]. Transl Perioper Pain Med, 2015, 1(2): 1 - 7.
- [10] DALAL PG, BOSAK J, BERLIN C. Safety of the breast - feeding infant after maternal anesthesia [J]. Paediatr Anaesth, 2014, 24(4): 359 - 371.
- [11] 徐韶东, 陈学军, 李同荃, 等. 地佐辛与吗啡用于剖宫产术后镇痛的有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 临床合理用药, 2020, 13(8): 59 - 61.