

哌替啶用于分娩镇痛的研究进展

谢 菡, 葛卫红*

南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

摘要: 众所周知, 分娩是一个痛苦的过程。哌替啶为人工合成的阿片受体激动药, 便宜易得, 是最常用于产科镇痛的阿片类药物, 有较好的镇痛效果, 但是, 由于其可能造成产妇恶心、呕吐、烦躁不安、呼吸抑制等副作用以及其对新生儿的影响, 哌替啶对分娩疼痛的缓解效果存在争议。通过检索各国文献, 对哌替啶在分娩镇痛中的作用机制、临床研究、系统评价、不良反应以及争议的研究进展进行综述。

关键词: 哌替啶; 分娩镇痛; 临床研究; 系统评价

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)03 - 0322 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.03.023

Research progress on pethidine for labor analgesia

XIE Han, GE Wei-hong

Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Abstract: Childbirth is a painful process. Pethidine is a synthetic opioid receptor agonists, cheap and easy to get, and is the most commonly used opioids for obstetric analgesia. Pethidine has good performance in analgesic effect, however, because it may cause maternal nausea, vomiting, irritability, respiratory depression, and other side effects as well as its effects on the newborn, it is controversial about the labor pain relief effect of pethidine. By searching national literature, mechanism of action, clinical research, system evaluation, adverse reaction, and controversy of pethidine for labor analgesia are reported currently in this paper.

Key words: pethidine; labor analgesia; clinical research; system evaluation

众所周知, 分娩是一个痛苦的过程。Hawkins^[1]对初产妇分娩疼痛程度进行的调查结果显示, 50% 产妇感觉痛不欲生、难以忍受, 44% 患者诉疼痛明显, 仅 6% 患者诉轻度疼痛, 90% 以上产妇在分娩过程中存在恐惧 - 紧张 - 疼痛综合征。分娩疼痛主要来自子宫收缩、宫颈扩张、盆底组织受压、阴道扩张、会阴拉长, 其主要感觉神经传导至脊后神经, 经脊髓上传至大脑痛觉中枢。疼痛可导致胎盘血流减少, 胎儿缺氧、酸中毒, 产妇产茶酚胺增加、血压增高、心率增快、氧耗增加、通气过度, 从而引起呼吸性碱中毒、功能残气量 (FRC) 减少, 心理焦虑、恐惧等^[2]。

很多产妇为避免分娩疼痛而选择剖宫产, 但剖宫产会引起胎儿肺内羊水排除不彻底、感觉统合失调,

产妇并发症如盆腔炎、子宫内膜异位症、宫外孕和月经不调等, 所以自然分娩才是正常的分娩途径, 剖宫产是产妇发生异常情况时的补救措施, 世界卫生组织 (WHO) 倡导应将剖腹产率控制在 15% 以下^[3]。WHO 提出“人人享受生殖健康”的全球共同奋斗目标以及“分娩镇痛, 人人有权享受”的口号^[4]。

多数镇痛药均有直接抑制胎儿呼吸中枢和循环中枢的作用, 也能使产妇缺氧、发生低血压和高碳酸血症而影响胎儿^[5], 阿片类药物尤为明显。哌替啶便宜易得, 是最常用于产科镇痛的阿片类药物, 有较好的镇痛效果。最强的镇痛效应出现在 im 给药后 40~50 min 或 iv 给药后 5~10 min, 作用时间一般为 3~4 h。本文综述了哌替啶用于分娩镇痛的作用机制、临床研究、系统评价、不良反应以及争

收稿日期: 2013-12-04

作者简介: 谢 菡 (1988—), 女, 硕士, 临床药师, 研究方向为临床药学。Tel: 13913947823 E-mail: hanqing_214@163.com

*通信作者 葛卫红 (1962—), 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 185759811@qq.com

议的研究进展,为妇产科临床药师的工作提出新的思路。

1 作用机制

哌替啶为人工合成的阿片受体激动药,对中枢神经系统内的阿片受体亲和力高,im 或 iv 给药后迅速进入脑组织很快出现中枢神经系统的抑制作用从而减轻产妇由于强烈宫缩对大脑皮层的不良刺激。一般用量为 im 100 mg,多数产妇很快就安静入睡。产妇临产时由于情绪紧张、疲劳、恐惧等增加了体内儿茶酚胺的分泌,而儿茶酚胺有抑制宫缩的作用。哌替啶则可减少产妇体内儿茶酚胺的分泌,且对妊娠末期子宫的正常节律性无明显影响,不对抗催产素兴奋子宫的作用。

哌替啶进入体内主要在肝脏内代谢为哌替啶酸和去甲哌替啶,前者有中枢抑制作用,代谢产物以结合型或游离型自尿排出,多数产妇用药后可持续睡眠 2~4 h,知觉不丧失。入睡后呼之即应,其他感觉亦不受明显影响,胎心率无改变。但对胎儿呼吸中枢有一定的抑制作用。此外,哌替啶还具有兴奋平滑肌,提高平滑肌张力,减少痉挛的作用。宫颈主要由结缔组织和平滑肌组织构成,孕晚期宫颈结缔组织的胶原纤维蛋白及氨基葡萄糖聚多糖等成分逐渐降解。降解越好,宫颈愈软,宫口就愈松,阻力愈小;反之宫颈不成熟、弹性差,宫颈痉挛,则影响宫颈扩张。而哌替啶可通过中枢神经系统内阿片受体的感受传导,较短时间解除宫颈痉挛。哌替啶具有松弛宫颈平滑肌的作用,又不影响子宫肌收缩,不增加产后出血量。im 哌替啶已成为英国各地的分娩镇痛的常规用药,并是唯一对助产士授权的阿片类药物。

2 临床研究

2.1 镇痛效果的研究

尽管哌替啶已应用于产科多年,仍很少有大型研究对比不同阿片类药物用于产科镇痛的相关不良反应和效果,或能用于系统评价的设计合理、样本量适当的针对哌替啶与其他阿片类药物对比的试验研究^[6]。临床实践表明多模式镇痛能给患者带来更好的镇痛效果以及更少的副作用,但哌替啶由于其特殊的药理学作用仍在这其中仍起着重要的作用。

Nelson 等^[7]对比了 iv 哌替啶、布托啡诺或二者联用对产妇分娩疼痛和情绪压力的缓解情况,结果表明哌替啶和布托啡诺能够减轻疼痛的强度和情感

幅度,但只有少数患者实现了有意义的缓解疼痛,这些药物联用并不能提高获益。Ng 等^[8]、Blair 等^[9]的试验均把哌替啶作为对照药,均得出了阳性结果,证明了瑞芬太尼在围产期的镇痛作用。

为确定第一产程 im 哌替啶的镇痛效果,Tsui 等^[10]进行了随机双盲安慰剂对照试验。结果表明,与安慰剂相比,哌替啶对缓解分娩疼痛更为有效,其镇痛效果虽然确切,但是仅为适度镇痛。Elbohuty 等^[11]对比了第一产程中使用对乙酰氨基酚和哌替啶的镇痛效果,结果显示,对乙酰氨基酚的镇痛效果不及哌替啶,但其对母婴的安全性更高。Khooshideh 等^[12]进行了一项随机临床试验对比了 im 曲马多和哌替啶的分娩镇痛效果。结果表明二者均能在第一产程达到适度镇痛的效果,曲马多在缩短产程和降低不良反应方面更具有优势,但是在第二产程中其镇痛效果不及哌替啶。Douma 等^[13]对比了哌替啶、瑞芬太尼和芬太尼分别用于产妇自控镇痛(patient control analgesia, PCA)时的效果。结果表明,虽然哌替啶组改为硬膜外镇痛的患者更多,瑞芬太尼组的总体满意度更高,但是其镇静和瘙痒发生率也更高,瑞芬太尼组和芬太尼组的氧饱和度下降时期更长,三组胎儿结局无显著差异。

2.2 对产程影响的研究

Sosa 等^[14]进行的一项随机试验验证了使用哌替啶是否能够缩短难产产妇的第一产程。结果显示,通过意向-治疗分析(intention-to-treat analysis)两组产妇的分娩时长和手术分娩率(包括产钳分娩和剖腹产)无统计学差异。哌替啶组的低 Apgar 评分、脐动脉性酸中毒和进入新生儿监护病房的例数有所增加。由于哌替啶对难产产妇无任何优势且对新生儿结局存在不良影响,哌替啶不应用于难产这一特定指征。

Yilmaz 等^[15]的研究显示哌替啶能够明显缩短足月单胎初产妇的活跃期时长。邓新琼^[16]也观察了潜伏期应用哌替啶对产程及新生儿的影响,结果显示,观察组第一产程明显缩短,与对照组相比差异有统计学意义;第二、三产程差异无统计学意义,对新生儿、产后 2 h 内出血量的影响两组差异无统计学意义,所以潜伏期应用哌替啶可减轻产妇疼痛,缩短第一产程,不增加新生儿窒息。邹隆娜^[17]的观察则认为,使用哌替啶对第一产程、第二产程较对照组均有明显缩短。

3 系统评价

Leong 等^[18]对瑞芬太尼和哌替啶用于分娩镇痛的效果进行了系统评价, 由于数据不足, 无法对二者的不良反应做出评价。

近年来, 随着分娩镇痛技术的不断发展, 使用硬膜外镇痛已十分普遍, Sharma 等^[19]系统评价了硬膜外镇痛和 iv 哌替啶的镇痛效果。试验中 1 339 名初产妇随机接受硬膜外镇痛, 1 364 名初产妇随机接受哌替啶静脉给药镇痛; 结果显示, 硬膜外镇痛和 iv 哌替啶的剖腹产率分别为 10.5%、10.3%, 两组的剖腹产率无差异; 而硬膜外镇痛组的产钳分娩率 (13%) 显著高于哌替啶组 (7%); 硬膜外镇痛组产妇的第一、二产程更长; 接受硬膜外镇痛的产妇在分娩过程中的疼痛评分低于哌替啶组。Sharma 等^[20]进行的随机对照试验也证实硬膜外镇痛组与哌替啶静脉给药组的剖腹产率差异无显著性。

Hill 等^[22]对比了硬膜外镇痛和哌替啶静脉给药镇痛对胎心率 (fetal heart rate, FHR) 的影响。两组的胎心率减速率和减速的类型无显著差异。具体而言, 41% 的产妇在接受度冷丁镇痛 40 min 内表现出胎心率减速, 硬膜外镇痛组的发生率为 34% ($P=0.353$)。El-Refaie 等^[23]的随机临床试验考察了哌替啶对新生儿酸碱平衡的影响。哌替啶组 (188.2 ± 92.3) min, 对照组 (205.4 ± 96.1) min 两组的分娩时长无统计学差异 ($P=0.159$)。哌替啶组的脐带血 pH 值也小于对照组, 但结果无统计学意义 ($P=0.089$)。

4 争议

Booth 等^[21]研究了使用哌替啶蛛网膜下腔给药用于分娩镇痛时, 恶心、呕吐不良反应的发生情况, 结果表明, 虽然鞘内注射哌替啶可能延长蛛网膜下腔给药的镇痛时间, 但其会显著增加恶心、呕吐的发生率, 这些数据均不支持使用 15 mg/25 mg 哌替啶蛛网膜下腔给药用于分娩镇痛剂量。

哌替啶对分娩疼痛的缓解效果存在争议, 一项针对阿片类药物用于分娩镇痛的系统评价指出, 哌替啶较其他阿片类药物制品不良反应明确但镇痛效果并不确切, 而且这些研究结果都基于患者在给药时对疼痛的报告, 而不是研究者的评估、需要再次用药的间隔时间或用药量^[24]。

Bricker 等^[24]的系统评价也显示有很多可信的证据证明哌替啶用于产科镇痛的效果是有限的。哌替啶的镇静作用分娩镇痛中所占的比重也值得考虑。在一项随机双盲试验中, Olofsson 等^[25]分别对两组产妇 iv

1.5 mg/kg 哌替啶或 0.15 mg/kg 吗啡, 结果显示 30 min 后, 两组患者疼痛均有所缓解, 但两组产妇的镇静发生率明显上升。另一项研究结果显示, 哌替啶很少或无法缓解分娩疼痛, 其引起的镇静作用大于镇痛效果^[26]。此外, 哌替啶造成产妇恶心、呕吐和烦躁不安以及其对新生儿的影响包括呼吸抑制等副作用^[27], 也妨碍了它成为分娩镇痛的理想选择。

一项小型的临床试验对比了 im 哌替啶和二乙酰吗啡的分娩镇痛效果, 结果显示二乙酰吗啡优于哌替啶, 但该试验并未研究两种阿片类药物的潜在不良反应^[28]。Wee 等^[29]进一步对比了两种药物的分娩镇痛效果, 以及母亲、胎儿和新生儿的不良反应。结果显示, 对比疼痛缓解、新生儿是否需要复苏、Apgar 评分、脐动脉和脐静脉血 pH 值、胎心率、胎粪染色和两组的不良反应, 二乙酰吗啡均优于哌替啶。研究者同时指出, 这项研究的结果可能会改写英国分娩镇痛的指南。由于哌替啶仍然是世界范围内产科镇痛使用最广泛的药物, 这项研究也可能对国际用量变化产生潜在的影响。

自 1970 年起, 哌替啶就已经成为世界上用于分娩镇痛最常用的阿片类药物, Pereira 等^[30]为明确分娩时肠外使用哌替啶对后代的影响进行了一项 20 年随访队列研究。对 133 用药组和 164 名对照组的后代进行随访, 受访者年龄为 18~20 岁。以药物使用障碍 (substance use disorders, SUDs)、喝酒和吸烟的发生率作为主要指标。结果显示, 成长过程中成瘾性药品使用率哌替啶暴露组为 45%, 未暴露组为 48%, 近期对酒精、烟草和成瘾性药物的使用情况无显著性差异。该结果显示, 哌替啶用于分娩镇痛与其后代的药物滥用和吸烟的发生率并无相关性。

5 结语

尽管哌替啶在分娩镇痛中的使用存在争议, 但由于其能够提高痛阈, 使疼痛感觉减弱, 通过镇静作用消除产妇烦躁、恐惧不安的心理, 使产妇在相对安静的情况下进行分娩, 并能增强子宫平滑肌的收缩力, 仍然是国内产科镇痛的常用药物。产科麻醉临床指南 (2008 年) 中也明确指出哌替啶对新生儿有一定的抑制作用, 可导致新生儿呼吸抑制、Apgar 评分以及神经行为能力评分降低。哌替啶的抑制程度和用药的剂量、给药时间和胎儿娩出时间有明显的相关性。有研究认为, 在胎儿娩出前 1 h 内或 4 h 以上给常规剂量的哌替啶, 对新生儿的抑

制程度与没有用药的新生儿无明显差别。所以需要严格掌握给药时间, 尽量减少哌替啶不良对母婴的影响。

这也为妇产科临床药师的工作提出了新的思路, 临床药师在对产妇提供药学照顾时, 除了为其提供孕期用药咨询等服务以外, 还能通过对给药时间的监护和对产妇的全面评估, 协助医师合理给药, 通过药学照顾减少产妇在分娩过程中的疼痛, 减少剖腹产率, 使母婴从中获益。

参考文献

[1] Hawkins J L. Epidural analgesia for labor and delivery [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(16): 1503-1510.

[2] Lally J E, Murtagh M J, Macphail S, et al. More in hope than expectation: a systematic review of womens, expectations and experience of pain relief in labour [J]. *BMC Med*, 2008, 6(7): 1186-1195.

[3] 林红宇, 李国誉, 杨 钧, 等. MTP 干预模式对剖宫产围术期抗菌药物合理应用的作用研究 [J]. *中国药房*, 2010, 21(38): 3636-3638.

[4] 陈炳山. 生殖健康及其主要影响因素 [J]. *中国妇幼保健*, 2000, 15(1): 55-57.

[5] 乐 杰. 妇产科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 75.

[6] Ullman R, Smith L A, Burns E, et al. Parenteral opioids for maternal pain relief in labour [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 8(9): CD007396.

[7] Nelson K E, Eisenach J C. Intravenous butorphanol, meperidine, and their combination relieve pain and distress in women in labor [J]. *Anesthesiology*, 2005, 102(5): 1008-1013.

[8] Ng T K, Cheng B C, Chan W S, et al. A double-blind randomised comparison of intravenous patient-controlled remifentanyl with intramuscular pethidine for labour analgesia [J]. *Anaesthesia*, 2011, 66(9): 796-801.

[9] Blair J M, Dobson G T, Hill D A, et al. Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanyl with pethidine [J]. *Anaesthesia*, 2005, 60(1): 22-27.

[10] Tsui M H, Ngan Kee W D, Ng F F, et al. A double blinded randomised placebo-controlled study of intramuscular pethidine for pain relief in the first stage of labour [J]. *BJOG*, 2004, 111(7): 648-655.

[11] Elbohuty A E, Abd-Elrazek H, Abd-El-Gawad M, et al. Intravenous infusion of paracetamol versus intravenous pethidine as an intrapartum analgesic in the first stage of labor [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 118(1): 7-10.

[12] Khooshideh M, Shahriari A. A comparison of tramadol and pethidine analgesia on the duration of labour: a randomised clinical trial [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009, 49(1): 59-63.

[13] Douma M R, Verwey R A, Kam-Endtz C E, et al. Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(2): 209-215.

[14] Sosa C G, Balaguer E, Alonso J G, et al. Meperidine for dystocia during the first stage of labor: a randomized controlled trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191(4): 1212-1218.

[15] Yilmaz B, Kart C, Kelekci S, et al. Meperidine versus valethamate bromide in shortening the duration of active labor [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2009, 107(2): 126-129.

[16] 邓新琼. 潜伏期应用哌替啶对产程及新生儿的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(2): 291-292.

[17] 邹隆娜. 使用杜冷丁对自然分娩产程的影响 [J]. *中国民康医学*, 2011, 23(19): 2439-2440.

[18] Leong W L, Sng B L, Sia A T. A comparison between remifentanyl and meperidine for labor analgesia: a systematic review [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(4): 818-825.

[19] Sharma S K, McIntire D D, Wiley J, et al. Labor analgesia and cesarean delivery: an individual patient meta-analysis of nulliparous women [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(1): 142-148.

[20] Sharma S K, Alexander J M, Messick G, et al. Cesarean delivery: a randomized trial of epidural analgesia versus intravenous meperidine analgesia during labor in nulliparous women [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(3): 546-551.

[21] Booth J V, Lindsay D R, Olufolabi A J, et al. Subarachnoid meperidine (pethidine) causes significant nausea and vomiting during labor. The Duke Women's Anesthesia Research Group [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2): 418-421.

[22] Hill J B, Alexander J M, Sharma S K, et al. A comparison of the effects of epidural and meperidine analgesia during labor on fetal heart rate [J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(2): 333-337.

[23] El-Refaie T A, El-Said M M, Shoukry A A, et al. Meperidine for uterine dystocia and its effect on duration of labor and neonatal acid-base status: a randomized clinical trial [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(2): 383-389.

[24] Bricker L, Lavender T. Parenteral opioids for labor pain relief: a systematic review [J]. *Am J Obstet Gynecol*,

- 2002, 186(5): S94-109.
- [25] Olofsson C, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, *et al.* Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidine on labour pain [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103(10): 968-972.
- [26] Tsui M H, Ngan Kee W D, Ng F F, *et al.* A double blinded randomized placebo-controlled study of intramuscular pethidine for pain relief in the first stage of labour [J]. *BJOG*, 2004, 111(7): 648-655.
- [27] Ransjo-Arvidson A B, Matthiesen A S, Lilja G, *et al.* Maternal analgesia during labor disturbs newborn behavior: effects on breastfeeding, temperature, and crying [J]. *Birth*, 2001, 28(1): 5-12.
- [28] Fairlie F M, Marshall L, Walker J J, *et al.* Intramuscular opioids for maternal pain relief in labour: a randomised controlled trial comparing pethidine with diamorphine [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999, 106(11): 1181-1187.
- [29] Wee M Y, Tuckey J P, Thomas P, *et al.* The IDvIP trial: a two-centre randomised double-blind controlled trial comparing intramuscular diamorphine and intramuscular pethidine for labour analgesia [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2011(11): 51.
- [30] Pereira R R, Kanhai H, Rosendaal F, *et al.* Parenteral Pethidine for labour pain relief and substance use disorder: 20-year follow-up cohort study in offspring [J]. *BMJ Open*, 2012, 2(3): e000719.