



HAL
open science

PCA orale après césarienne

Florence Vial, Estelle Morau

► To cite this version:

Florence Vial, Estelle Morau. PCA orale après césarienne. *Praticien en Anesthésie Réanimation*, 2020, 24, pp.53 - 58. <10.1016/j.pratan.2020.02.002>. <hal-03489948>

HAL Id: hal-03489948

<https://hal.science/hal-03489948v1>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

PCA orale après césarienne

Oral patient controlled analgesia after C-section

Florence Vial¹, Estelle Morau²

¹ Service d'Anesthésie Réanimation, Maternité du CHU de Nancy, 10 rue du Dr Heydenreich, 54000 Nancy, France

² Service d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier de Narbonne, Boulevard Dr Lacroix, 11100 Narbonne, France

Auteur correspondant : Dr Florence Vial

Maternité régionale de Nancy

10 rue du Dr Heydenreich

54000 NANCY

f.vial@chru-nancy.fr

Mots Clés : PCA orale / Césarienne / Analgésie autocontrôlée / Douleur postopératoire / Obstétrique

Key words : Oral PCA / Patient controlled analgesia / Cesarean / Postoperative pain

Résumé : L'administration précoce et multimodale d'antalgiques par voie orale fait partie du programme de réhabilitation postopératoire après chirurgie. Aussi efficace que la voie parentérale, l'auto-administration d'antalgiques par voie orale (PCOA) facilite la déambulation précoce des parturientes dont le premier souhait est d'être suffisamment autonome pour s'occuper de leur enfant et permet une analgésie de qualité notamment après césarienne. Les antalgiques administrés dans ce contexte doivent être évalués en termes d'efficacité mais aussi de sécurité par rapport à l'allaitement.

Summary : Early multimodal oral administration of analgesics is one the components of enhanced recovery after surgery protocols. As effective as parenteral analgesia, Patient-Controlled oral analgesia (PCOA) allows ambulation of parturients wishing to care for their newborns. Oral analgesics available for pain relief after caesarean section have to be evaluated in terms of efficacy and safety in the setting of breast feeding.

1. Introduction

Etre soulagée et confortable en postopératoire est le souhait des des parturientes accouchées par césarienne [1]. Le Royal Collège des Anesthésistes britanniques recommande, comme marqueur de qualité des soins, des scores de douleurs (Echelle visuelle Analogique) inférieurs à 3 en postopératoire de césarienne [2]. Clé de voute du concept de réhabilitation postopératoire précoce, la prise en charge de la douleur doit allier, dans ce contexte, efficacité, délai d'action rapide, sécurité, et administration par voie orale. Elle doit aussi permettre une mobilisation précoce des accouchées et des conditions

optimales de mise en place de l'allaitement pour ne pas gêner le développement du lien mère-enfant. Les Recommandations Formalisées d'Experts de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) concernant la prise en charge de la douleur postopératoire, privilégient le mode auto contrôlé par le patient et la voie orale dès que celle-ci est possible, quel que soit le type de chirurgie [3]. Pour autant, l'auto-administration d'antalgiques par voie orale, {Patient-Controlled Orale Analgesia (PCOA)} était peu développée en France contrairement aux pays anglo-saxons. Il y a dix ans, seuls 16% des anesthésistes français interrogés dans le cadre d'une enquête de pratique nationale sur la réhabilitation postopératoire des césariennes y avaient recours. [4]. Lorsque la voie intraveineuse est utilisée pour l'auto administration, seuls ou presque, les morphiniques sont considérés. Dans le cadre de l'auto-administration par voie orale, la totalité de la prise en charge analgésique peut être gérée par la patiente comme elle le ferait à son domicile. C'est un changement de paradigme où le patient devient acteur de sa prise en charge et le soignant accompagnateur.

2. PCOA en Obstétrique

En milieu obstétrical, Taylor a été le précurseur du concept d'automédication après césarienne. Dont il a rapporté les nombreux avantages (méthode non invasive, coût modeste, facilité de mise en place, sécurité) [5]. Peu d'études relatives à l'auto-administration de l'analgésie multimodale après césarienne ont néanmoins été publiées. En 2005, Davis et coll. [6] rapportent l'intérêt d'utiliser en post-césarienne les dérivés de la morphine par voie orale, comparée à la voie intraveineuse (IV), en terme de réduction des scores de douleur et des effets indésirables. L'équipe de Snell quant à elle, confirme le large succès de l'auto-administration auprès des parturientes et du personnel paramédical [7]. Pour autant, Mkontwana et coll., dans une méta-analyse de la Cochrane publiée en 2015, échouent à proposer une association ou un mode d'administration idéal des analgésiques oraux en post césarienne, faute d'études en nombre suffisant [8]. En 2016, Bonnal et coll. publient une étude comparant gestion orale et autonome de l'analgésie multimodale post-césarienne à une prise en charge traditionnelle par voie IV [9]. Les auteurs confirment sur le plan analgésique une non infériorité de cette nouvelle méthode et rapporte le plébiscite des patientes pour ce mode de prise en charge de la douleur.

Sur le plan pratique, l'auto-administration gérée par la patiente associe des antalgiques non opioïdes (paracétamol et Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)) et des morphiniques oraux en seconde intention. Faisant suite à l'administration de morphine lors de la rachianesthésie effectuée pour la césarienne, la PCOA s'inscrit pleinement dans le cadre de la réhabilitation postopératoire précoce [10, 11]. Ce mode d'administration permet de donner un rôle actif aux patientes dans la prise en charge de la douleur postopératoire.

Le recours à la PCOA implique la présence de protocoles validés, une adhésion des soignants ainsi qu'une information et une compréhension des parturientes. L'information porte sur la nature des antalgiques, l'ordre de leurs prescriptions et leur prise systématique [12]. C'est un changement de paradigme où la patiente devient actrice de sa prise en charge et le soignant accompagnateur.

3. Choix des antalgiques pour la voie orale ?

3.1. Paracétamol

Largement utilisé en postopératoire des césariennes, la paracétamol présente une efficacité analgésique reconnue en postpartum avec un effet d'épargne morphinique d'environ 20% lorsqu'il est utilisé seul [13]. L'association aux AINS, augmente de l'ordre de 50% cet effet, toute chirurgie confondue [14]. Compatible avec l'allaitement, avec moins de 0,1 % de passage dans le lait maternel, et associé à peu d'effets indésirables, c'est un standard de l'analgésie postopératoire de la césarienne [15].

3.2. Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Avec un effet d'épargne morphinique de l'ordre de 30 à 50%, une réduction des scores de douleurs et des effets indésirables liés à l'administration des opioïdes, les AINS sont des antalgiques adaptés à la période postopératoire d'une césarienne [16-19]. Aucun retentissement gastrointestinal, et/ou rénal n'a jamais été mis en évidence chez les patientes sans co-morbidité [15]. Seule une majoration du saignement périopératoire a été significativement objectivée, réservant leur utilisation aux césariennes non hémorragiques et/ou aux patientes indemnes de pathologies de l'hémostase [18]. L'administration intraveineuse des AINS n'a pas démontré de supériorité par rapport à la voie orale [20]. **Les AINS sont non détectables ou très faiblement détectables dans le lait maternel, du fait d'une fixation aux protéines plasmatiques de l'ordre de 99%.**

3.3. Néfopam

Le Néfopam a une efficacité bien démontrée dans la littérature avec un effet d'épargne morphinique de l'ordre de 30 à 50% [21, 22]. Longtemps associé de part son activité dopaminergique et anticholinergique à une notion théorique d'inhibition de la lactation, le néfopam était peu utilisé en postpartum. Dans une enquête de pratique réalisée en France de 2010, seuls, 19% des anesthésistes utilisaient le néfopam en post-césarienne [4]. L'étude prospective de Baka et coll. publiée en 2017 a permis de lever totalement cette restriction [23]. Le néfopam n'a aucun effet sur la lactation, tant sur la sécrétion de prolactine, que sur la montée de lait et sur le comportement des nouveau-nés évalués pendant 72h. Le taux de passage dans le lait maternel du néfopam est de l'ordre de 3%.

3.4. Gabapentine

L'utilisation de la gabapentine a été évoquée en cas d'analgésie insuffisante. Son efficacité en termes d'analgésie et d'épargne morphinique a été démontrée [24], cependant ses effets secondaires et tout particulièrement la sédation marquée, ne permettent pas de recommander la gabapentine, ni la prégababline, en routine [24-26]. L'administration des gabapentinoïdes repose surtout sur l'apparition de douleurs chroniques ou la persistance de douleurs post-opératoires importantes malgré une stratégie analgésique bien conduite. Les concentrations plasmatiques de gabapentine sont faibles voire indétectables chez les enfants allaités. La quantité ingérée via le lait est de l'ordre de 1-4% de la dose maternelle.

3.5. Codéine

La Codéine est une prodrogue, transformée en métabolites actifs par les enzymes hépatiques. Ces enzymes sont polymorphiques, leur activité dépendant de l'expression génomique. Les patients n'ayant aucune expression fonctionnelle du gène (Poor Metaboliser) bénéficient d'une faible analgésie alors que d'autres, porteurs d'une duplication de l'expression du gène (Extensive Metaboliser, EM), sont exposés à un risque de

surdosage. Plusieurs cas de surdosage ont été décrits avec la codéine chez les mères allaitantes et leurs enfants, raison pour laquelle la codéine est désormais contre indiquée en période d'allaitement. [27]

3.6. Tramadol

Le tramadol administré par voie orale a une très bonne biodisponibilité de l'ordre de 70 % à 90 % et une demi-vie d'élimination variant entre 5 et 7 h. Recommandé en cas de douleurs modérées, le tramadol par voie intraveineuse ou associé aux anesthésiques locaux en infiltration a démontré son efficacité en cas de césarienne [28-30]. Par voie orale en monothérapie, son efficacité est inférieure à celle des AINS sur la douleur viscérale post-césarienne [31, 32]. Dans ces séries, les scores de douleurs étaient identiques mais le recours aux analgésiques complémentaires plus fréquents et des effets indésirables plus fréquents [31]. Moins de 3% de la dose maternelle de tramadol et de son métabolite actif, passent dans le lait maternel,. Une étude portant sur 75 enfants de mères allaitantes traitées par tramadol (50 à 100 mg, 4 à 6 fois par jour) en complément d'une analgésie multimodale, comparés à 75 enfants de mères allaitantes bénéficiant d'une analgésie multimodale mais non traitées par tramadol n'a pas mis en évidence de différence en termes de scores neurocomportementaux [33]. La concentration moyenne lactée de tramadol était de 748 µg/l et de O déméthyl tramadol 203µg/l, ce qui représente une dose absorbée par l'enfant de tramadol de 112 µg/kg/j soit 14% des doses thérapeutiques utilisées en pédiatrie (1 à 2 mg/kg/6h). Aucun événement particulier n'a jamais été rapporté.

3.7. Morphiniques oraux

L'usage des morphiniques par voie orale est réservé aux insuffisances d'analgésie malgré un traitement bien conduit. La voie orale produit le même niveau d'analgésie que la voie intraveineuse qui est associée à une incidence plus élevée d'effets indésirables, et limite la mobilité des patientes [34, 35]. Dans un contexte de limitation de l'usage des opiacés, leur administration ne se conçoit que dans le cas d'un échec du traitement de première intention. [36, 37]. Réabsorbés par le duodénum et le jéjunum, les morphiniques oraux passent par le sang portal pour être métabolisés au niveau hépatique. Ce phénomène de premier passage hépatique explique leurs faibles concentrations plasmatiques et une biodisponibilité de l'ordre de 20 à 30 % [13]. Leur administration en postopératoire est réservée de fait aux chirurgies et aux patients pour lesquels une alimentation orale précoce est possible car tout facteur diminuant leur absorption peut générer un ralentissement de leur efficacité.

La morphine orale à libération immédiate (Sévrédol®, Actiskénan®) est en France le produit de référence. Du fait de sa faible biodisponibilité, des prises régulières sont nécessaires toutes les 4h à 6h. Deux milligrammes de morphine orale sont équivalents de un milligramme de morphine intraveineuse.

L'oxycodone (Oxynorm®, OxynormOro®) est une alternative à la morphine orale avec une biodisponibilité orale supérieure à 60% [3]. Son ratio d'équianalgésie est de 2/1 comparée à la morphine ; 1 mg d'oxycodone per os équivaut à 1 mg d'oxycodone IV et à 2 mg de morphine IV. Métabolisée au niveau hépatique en noroxycodone et oxymorphone active en faible quantité, elle est éliminée au niveau rénal. Son efficacité par voie orale en postopératoire de césarienne a été démontrée dans plusieurs études [38-40]. Par rapport à la forme IV, la forme orale d'oxycodone procure une qualité d'analgésie identique avec

moins d'effets secondaires [38, 40]. Les consommations cumulées en équivalent morphine sont plus faibles dans le groupe oxycodone orale à 24h comme à 48h et les durées de traitement par opioïdes plus courtes [40]. Une utilisation en postopératoire immédiat de faibles doses (2,5 à 5 mg/2h) permet de limiter le risque de consommations chroniques de morphiniques en postopératoire de césarienne [41]. A ce dosage, la dose journalière cumulée d'oxycodone à 72h était en moyenne de 7,71 mg versus 16,8 mg lorsque des doses de 5-15 mg/2h étaient administrées. Ces résultats sont confirmés par ceux de Nanji et coll. [42]. Sur le plan de l'allaitement, la quantité ingérée par l'enfant peut aller jusqu'à 11,5% de la dose maternelle [43]. Pour le CRAT, la morphine est à privilégier par rapport à l'oxycodone, et une surveillance de l'enfant allaité est nécessaire.

3.8. Sufentanil sublingual (ZALVISO®)

Le sufentanil par voie sublinguale a une biodisponibilité supérieure à la voie IV de l'ordre de 60% (78% devant les incisives inférieures, 37,6% en cas de prises répétées). Sa très courte demi-vie d'équilibration sang-cerveau (6 min) lui confère un très court délai d'action. Après une dose unique, le temps nécessaire pour atteindre 50 % de la Concentration maximale est de 2,2 h versus 2,5 h en doses répétées. Sa demi-vie d'élimination est de l'ordre de 6-10 h en doses uniques et jusqu'à plus de 18 h en doses répétées soit plus de 25 fois la dose IV. Le dispositif Zalviso® est adapté à la douleur postopératoire et dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication. Il se présente sous la forme de nanocomprimés à dissoudre sous la langue (40 délivrables toutes les 20 minutes). Deux méta-analyses ont confirmé l'efficacité du sufentanil SL par rapport à une PCA IV classique [44, 45]. En chirurgie abdominale, les scores de douleurs sont identiques à ceux de la PCA IV de morphine à 24, 48 et 72h [46, 47]. Aucune publication en obstétrique n'a jusqu'alors été référencée et de ce fait son utilisation dans ce contexte mériterait un essai clinique préalable d'efficacité et de tolérance.

3.9 fentanyl par voie nasale (Abstral® Effentora® l'Instanyl®)

Très liposolubles, ces molécules n'ont pour le moment l'AMM en France que dans les douleurs cancéreuses. Le dispositif, qualifié de « Patient Controlled Intranasal Analgesia » (PCINA) a montré son efficacité en chirurgie orthopédique. Les patients traités par fentanyl intranasal (IN) avaient des scores de douleur significativement plus bas et une satisfaction plus élevée que par voie IV [48]. En obstétrique, une étude randomisée a comparé chez 75 patientes césarisées sous anesthésie générale (AG), l'administration de 50 µg de fentanyl par voie IN, IV et sous-cutané (SC) en dose unique en postopératoire immédiat. Dans ce travail, les scores de douleurs de la voie IN étaient comparables à ceux de la voie IV [49]. Wong et coll. ont observé des résultats identiques en postopératoire de césariennes sous rachianesthésie. Le fentanyl administré via une PCA (90 µg max/h) était comparé à de la morphine SC (10 mg/4h). Les scores de douleur durant les 8 h suivant la césarienne était identique dans les deux groupes, et les demandes en antalgiques de secours moins importantes dans le groupe fentanyl IN [50]. La critique de cette étude tient au fait que l'administration de morphine sous cutanée en première intention ne constitue pas le traitement standard de la douleur après césarienne

Organisation pratique et réglementation

Sur le plan pratique, la mise en place d'une PCOA représente un changement dans les organisations qui nécessite un plan d'actions concertées et un accompagnement au changement. Ainsi, l'équipe du CHU de Montpellier après une première étude publiée en 2016, a procédé à la mise en place de piluliers pour l'analgésie multimodale correspondant à 12h d'utilisation, pour toutes les patientes bénéficiant d'une césarienne programmée [9]. Ces piluliers contenaient 4 comprimés de paracétamol à 500 mg (prise systématique de 2 cp/6h), un comprimé de 100 mg de kétoprofène à prendre systématiquement par 12h, et une dose de morphine à libération immédiate de 10 mg à prendre en cas de besoin. Les modalités sécurisées de mise à disposition des unités doses de médicaments étaient respectées du fait d'une préparation des piluliers par la pharmacie de l'établissement. Chaque dose unitaire de médicament se présentait sous blister individualisé, identifiable aisément et comportait les mentions relatives à la traçabilité réglementaire (dénomination du médicament, dosage, numéro de lot, date de péremption). La dose de sulfate de morphine mise à disposition était limitée à 10 mg/ 12 h et la durée totale du protocole à 48 heures. Le protocole était prescrit, et les prises enregistrées et tracées par le personnel soignant. La pharmacienne inspecteur de l'Agence Régionale de la Santé (ARS) qui a participé au travail transversal d'amont a considéré que l'analyse du rapport bénéfice risque de cette pratique était largement en faveur de la mise en place de ce type de protocole pour toute femme césarisée.

D'autres protocoles peuvent être envisagés incluant le Néfopam ou excluant la morphine en libre accès en fonction des politiques des établissements (Figure 1). Dans tous les cas, la réflexion doit intégrer un maximum d'acteurs, des acteurs de soin en passant par l'équipe de la pharmacie hospitalière, la cellule juridique ou des représentants de patients.

L'accompagnement des patientes commencent dès la consultation d'anesthésie avec une information orale et écrite sur la prise en charge analgésique des césarienne (et plus largement la réhabilitation post opératoire) (Figure 2). Le protocole est réexpliqué lors de la visite préanesthésique et en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). Le personnel soignant doit être partie prenante avec un rôle d'accompagnant et de superviseur si le traitement proposé n'était pas suffisant.

Conclusion

Une analgésie efficace dans les suites d'une césarienne est la clé d'une réhabilitation précoce de qualité. Une analgésie multimodale sous forme de PCOA en relais des morphiniques périmédullaires incluant des antalgiques non morphiniques (paracétamol, AINS, néfopam) et des morphiniques oraux à libération immédiate en recours, représente le traitement de référence dans le cadre de la prise en charge actuelle. De nouveaux dispositifs innovants se développent, qui pourraient faire l'objet d'essais cliniques dans le contexte du périopératoire des césariennes. La mise en place d'une PCOA implique un engagement important de l'équipe médicale et paramédicale en termes d'éducation et d'information des patientes, gage de réussite de la technique.

Figure 1 : Protocole d'analgésie post-césarienne sous anesthésie locorégionale

Conditions	Antalgiques	Dose et voie d'administration	Prescriptions
Standards	Morphine périmédullaire AINS Paracétamol Acupan Morphine orale	<ul style="list-style-type: none"> • 100 µg de morphine intrathécale • ou 2-3 mg de morphine péridurale • kétoprofène 50 mg per os • Paracétamol 1g • Néfopam 20 mg • Actiskénan 10 mg 	<p>Toutes les 6h pendant 48-72h</p> <p>Toutes les 6h pendant 48-72h</p> <p>Toutes les 6h pendant 48-72h</p> <p>En cas d'insuffisance d'analgésie toutes les 4-6 h</p>

Figure 2 : Information des patientes

Dès votre retour en chambre, vous pourrez prendre vos traitements antalgiques par la bouche comme vous le réaliseriez à la maison. Vous aurez à votre disposition dans votre chambre sous votre responsabilité un pilulier contenant votre traitement pour 12h. Ce traitement comprend du paracétamol (2 comprimés) à prendre toutes les 8 heures, un anti-inflammatoire (1 comprimé de kétoprofène) à prendre toutes les 6 heures, et une ampoule de néfopam à prendre toutes les 6heures.

Prenez les, bien systématiquement, pendant 48 heures pour votre confort. Une gélule de morphine orale (Actiskénan) est à votre disposition dans le pilulier (ou à demander au personnel soignant) si vous n'êtes pas suffisamment soulagée par les thérapeutiques précédentes. Vous pourrez en disposer toutes les 4 à 6 heures si besoin.

Tous ces traitements sont compatibles avec l'allaitement.

Bibliographie

- [1] Carvalho B, Cohen SE, Lipman SS, Fuller A, Mathusamy AD, Macario A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg* 2005;101(4):1182-7, table of contents.
- [2] Pickering E. A pain relief after caesarean section. In: Kinsella M, editor *Raising the Standard: A Compendium of Audit Recipes*, 2nd edn London: Royal College Anaesthetists; :pp168-9.
- [3] Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38(4):405-11.
- [4] Jacques V, Vial F, Lerintiu M, Thilly N, Mc Nelis U, Raft J, et al. [Enhanced recovery following uncomplicated elective caesarean section in France: a survey of national practice]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32(3):142-8.
- [5] Taylor H. A self administration of balanced oral analgesia: the successful "low tech" approach to pain management following caesarean section. *Midwifery Digest* 1999;9:81-5.
- [6] Aaboud M, Aad G, Abbott B, Abdallah J, Abdinov O, Abeloos B, et al. Measurements of the production cross section of a [Formula: see text] boson in association with jets in pp collisions at [Formula: see text] TeV with the ATLAS detector. *Eur Phys J C Part Fields* 2017;77(6):361.
- [7] Geoghegan J, Snell P, Moore P. Self-medication after caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2009;18(1):92-3.
- [8] Mkontwana N, Novikova N. Oral analgesia for relieving post-caesarean pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3):CD010450.
- [9] Bonnal A, Dehon A, Nagot N, Macioce V, Nogue E, Morau E. Patient-controlled oral analgesia versus nurse-controlled parenteral analgesia after caesarean section: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2016;71(5):535-43.
- [10] Tan M, Law LS, Gan TJ. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery pathways. *Can J Anaesth* 2015;62(2):203-18.
- [11] Macones GA, Caughey AB, Wood SL, Wrench IJ, Huang J, Norman M, et al. Guidelines for postoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations (part 3). *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(3):247 e1- e9.
- [12] Yefet E, Taha H, Salim R, Hasanein J, Carmeli Y, Schwartz N, et al. Fixed time interval compared with on-demand oral analgesia protocols for post-caesarean pain: a randomised controlled trial. *BJOG* 2017;124(7):1063-70.
- [13] Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94(4):505-13.
- [14] Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010;110(4):1170-9.
- [15] Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard HC, Nikolajsen L, Rosenberg J, et al. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58(10):1182-98.
- [16] Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and

- patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103(6):1296-304.
- [17] Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011;106(3):292-7.
- [18] Pavy TJ, Paech MJ, Evans SF. The effect of intravenous ketorolac on opioid requirement and pain after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2001;92(4):1010-4.
- [19] Paech MJ, McDonnell NJ, Sinha A, Baber C, Nathan EA. A randomised controlled trial of parecoxib, celecoxib and paracetamol as adjuncts to patient-controlled epidural analgesia after caesarean delivery. *Anaesth Intensive Care* 2014;42(1):15-22.
- [20] Tramer MR, Williams JE, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42(1):71-9.
- [21] Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M, Le Guern ME, Alquier C, Chauvin M, et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 2003;91(6):836-41.
- [22] Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology* 2005;102(6):1211-6.
- [23] Baka NE, Vial F, Iohom G, Guerci P, Hubert C, Rouabah M, et al. The effect of nefopam on lactation after caesarean section: a single-blind randomised trial. *Int J Obstet Anesth* 2017;31:84-90.
- [24] Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain--a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006;126(1-3):91-101.
- [25] Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007;104(6):1545-56, table of contents.
- [26] Monks DT, Hoppe DW, Downey K, Shah V, Bernstein P, Carvalho JC. A Perioperative Course of Gabapentin Does Not Produce a Clinically Meaningful Improvement in Analgesia after Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2015;123(2):320-6.
- [27] Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, Carleton BC, Gaedigk A, Leeder JS, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(1):31-5.
- [28] Vercauteren MP, Mertens E, Schols G, Mol II, Adriaensen HA. Patient-controlled extradural analgesia after caesarean section: a comparison between tramadol, sufentanil and a mixture of both. *Eur J Pain* 1999;3(3):205-10.
- [29] Chi X, Li M, Mei W, Liao M. Comparison of patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil versus tramadol in post-cesarean section pain management and lactation after general anesthesia - a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *J Pain Res* 2017;10:1521-7.
- [30] Ekmekci P, Caglar GS, Yilmaz H, Kazbek BK, Gursoy AY, Kiseli M, et al. Effects of different doses of tramadol added to levobupivacaine in continuous wound infusion for postoperative pain treatment following cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(3):343-6.

- [31] Sammour RN, Ohel G, Cohen M, Gonen R. Oral naproxen versus oral tramadol for analgesia after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113(2):144-7.
- [32] Wilder-Smith CH, Hill L, Dyer RA, Torr G, Coetzee E. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth Analg* 2003;97(2):526-33, table of contents.
- [33] Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M, Sy SK, Kristensen JH, Goy R, et al. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(5):661-6.
- [34] Snell P, Hicks C. An exploratory study in the UK of the effectiveness of three different pain management regimens for post-caesarean section women. *Midwifery* 2006;22(3):249-61.
- [35] Ruetzler K, Blome CJ, Nabecker S, Makarova N, Fischer H, Rinoesl H, et al. A randomised trial of oral versus intravenous opioids for treatment of pain after cardiac surgery. *J Anesth* 2014;28(4):580-6.
- [36] Bateman BT, Cole NM, Maeda A, Burns SM, Houle TT, Huybrechts KF, et al. Patterns of Opioid Prescription and Use After Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol* 2017;130(1):29-35.
- [37] Badreldin N, Grobman WA, Chang KT, Yee LM. Opioid prescribing patterns among postpartum women. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(1):103 e1- e8.
- [38] Makela K, Palomaki O, Pokkinen S, Yli-Hankala A, Helminen M, Uotila J. Oral versus patient-controlled intravenous administration of oxycodone for pain relief after cesarean section. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300(4):903-9.
- [39] McDonnell NJ, Paech MJ, Browning RM, Nathan EA. A randomised comparison of regular oral oxycodone and intrathecal morphine for post-caesarean analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2010;19(1):16-23.
- [40] Niklasson B, Arnelo C, Ohman SG, Segerdahl M, Blanck A. Oral oxycodone for pain after caesarean section: A randomized comparison with nurse-administered IV morphine in a pragmatic study. *Scand J Pain* 2015;7(1):17-24.
- [41] Duke JL, Raju A, Tan EKS, Sok R. Lower oxycodone dose prescription post caesarean section is associated with decreased inpatient opioid consumption. *Int J Obstet Anesth* 2019;40:154-5.
- [42] Nanji JA, Guo N, Riley ET, Faulkner B, Do C, Carvalho B. Evaluation of Opioid Use With Split Doses of Oral Opioids in a Postcesarean Delivery Analgesia Order Set. *Obstet Gynecol* 2019;134(1):120-7.
- [43] 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. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47(3):181-5.
- [44] Katz P, Takyar S, Palmer P, Liedgens H. Sublingual, transdermal and intravenous patient-controlled analgesia for acute post-operative pain: systematic literature review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2017;33(5):899-910.
- [45] Frampton JE. Sublingual Sufentanil: A Review in Acute Postoperative Pain. *Drugs* 2016;76(6):719-29.
- [46] Melson TI, Boyer DL, Minkowitz HS, Turan A, Chiang YK, Evashenk MA, et al. Sufentanil sublingual tablet system vs. intravenous patient-controlled analgesia with

- morphine for postoperative pain control: a randomized, active-comparator trial. *Pain Pract* 2014;14(8):679-88.
- [47] Ringold FG, Minkowitz HS, Gan TJ, Aqua KA, Chiang YK, Evashenk MA, et al. Sufentanil sublingual tablet system for the management of postoperative pain following open abdominal surgery: a randomized, placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40(1):22-30.
- [48] Viscusi ER. Patient-controlled drug delivery for acute postoperative pain management: a review of current and emerging technologies. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33(2):146-58.
- [49] Jabalameli M, Talakoub R, Abedi B, Ghofrani Z. A randomized controlled trial comparing the effect of intravenous, subcutaneous, and intranasal fentanyl for pain management in patients undergoing cesarean section. *Adv Biomed Res* 2016;5:198.
- [50] Wong P, Chadwick FD, Karovits J. Intranasal fentanyl for postoperative analgesia after elective Caesarean section. *Anaesthesia* 2003;58(8):818-9.