

不同剂量氟比洛芬酯对腹腔镜胆囊切除术后患者镇痛效果的影响[△]

苗 茜*,高向利,戴 丽,陈 澜,阮颜梅,杨 桃(重庆市红十字会医院/重庆市江北区人民医院麻醉科,重庆400020)

中图分类号 R971[·]2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1085-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.23

摘 要 目的:评价不同剂量氟比洛芬酯对腹腔镜胆囊切除术后患者镇痛效果的影响。方法:选择行腹腔镜胆囊切除术的患者120例,按随机数字表法分为A、B、C组,各40例。A、B、C组患者分别给予氟比洛芬酯100、150、200 mg复合曲马多600 mg+昂丹司琼4 mg,加入0.9%氯化钠注射液稀释至100 ml用于腹腔镜胆囊切除术后自控静脉镇痛(PCIA)。观察3组患者术毕及术后4、8、24、36 h平均动脉压(MAP)、心率(HR)、静态和动态视觉模拟(VAS)评分,并记录术后36 h内切口、颈肩、季肋疼痛发生率及不良反应发生情况。结果:术毕,3组患者MAP、HR、静态及动态VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后4、8、24、36 h,B、C组患者的MAP、HR水平显著低于术毕时及A组同期,差异有统计学意义($P<0.05$),3组患者静态及动态VAS评分均显著升高,且A组高于B、C组,差异有统计学意义($P<0.05$);而B、C组患者上述指标组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后,A组患者切口、颈肩、季肋疼痛发生率明显高于B、C组,差异有统计学意义($P<0.05$),而B、C组患者疼痛发生率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后,A、B组患者不良反应发生率显著低于C组,差异有统计学意义($P<0.05$),而A、B组患者不良反应发生率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:氟比洛芬酯150 mg复合曲马多600 mg+昂丹司琼4 mg用于腹腔镜胆囊切除术后患者自控静脉镇痛效果更好,且不良反应发生率低。

关键词 氟比洛芬酯;曲马多;昂丹司琼;自控静脉镇痛;腹腔镜胆囊切除术

Effects of Different Doses of Flurbiprofen Axetil on Analgesia Effects of Patients after Laparoscopic Cholecystectomy

MIAO Qian, GAO Xiangli, DAI Li, CHEN Lan, RUAN Yanmei, YANG Tao (Dept. of Anesthesiology, Chongqing Red Cross Hospital/Chongqing Jiangbei District People's Hospital, Chongqing 400020, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the effects of different doses of flurbiprofen axetil on analgesia effects of patients after laparoscopic cholecystectomy. **METHODS:** 120 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy were selected and randomly divided into group A, B and C, with 40 cases in each group. Group A, B and C were given the mixture 100 ml of flurbiprofen axetil 100, 150 and 200 mg combined with tramadol 600 mg and ondansetron 4 mg respectively and 0.9% Sodium chloride injection for patient controlled intravenous analgesia (PCIA) at the end of operation. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and static and dynamic visual analogue scale (VAS) scores were observed in 3 groups at the end of operation, 4, 8, 24 and 36 h after surgery. The incidence of incision pain, neck-shoulder pain and hypochondrium, the occurrence of ADR were recorded 36 h after operation. **RESULTS:** After operation, There was no statistical significance in comparison of 3 groups with MAP, HR, static and dynamic VAS ($P>0.05$), 4, 8, 24, and 36 h after operation, MAP, HR, static and dynamic VAS score of group B and C decreased significantly, there was statistical significance, compared with group A ($P<0.05$); there was no statistical significance in above indicators between group B and group C ($P>0.05$). After operation, the incidence of incision pain, neck-shoulder pain and hypochondrium in group A were significantly higher than group B and C, with statistical significance ($P<0.05$), but there was no statistical significance between group B and group C ($P>0.05$). After operation, the incidence of ADR in group A and B were significantly lower than in group C, with statistical significance ($P<0.05$), but there was no statistical significance between group A and group B ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Flurbiprofen axetil 150 mg combined with tramadol 600 mg and ondansetron 4 mg can improve hemodynamics and patient controlled intravenous analgesia in patients underwent laparoscopic cholecystectomy with lower incidence of ADR.

KEYWORDS Flurbiprofen axetil; Tramadol; Ondansetron; Patient controlled intravenous analgesia; Laparoscopic cholecystectomy

腹腔镜下胆囊切除术(Laparoscopic cholecystectomy, LC)是目前常见的微创外科手术。由于术后部分患者疼痛表现形式的多样性与复杂性(主要有内脏疼痛、腹壁疼痛及右肩部疼痛),因此用于LC术后镇痛方法较多^[1-2],其中超前镇痛或复合

[△]基金项目:重庆市卫生局医学科研计划项目(No.2011-2-423);重庆市江北区科委科技攻关项目(No.20110208)

*主任医师,硕士。研究方向:临床麻醉与术后镇痛。电话:023-88519116。E-mail: 597618125@qq.com

阿片类镇痛药联合镇痛较多,而氟比洛芬酯联合非阿片类镇痛药较少。为此,本研究比较了不同剂量氟比洛芬酯复合曲马多+昂丹司琼用于LC术后自控静脉镇痛(PCIA)的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年7月—2014年3月在我院行LC的患者120例,按随机数字表法分为A、B、C组,各40例。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表

1. 本研究方案已获医院医学伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

表1 3组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	性别,例		年龄,岁	身高,cm	体质量指数,kg/m ²
	男	女			
A组	22	18	40.8±13.2	163.7±8.3	22.3±2.2
B组	23	17	40.6±13.4	164.5±8.3	22.1±2.1
C组	21	19	41.8±13.3	164.9±7.5	22.3±2.1

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 I~II 者;(2)年龄 18~65 岁者。排除标准:(1)术前 24 h 内接受过非甾体类抗炎药(NSAIDs)或其他镇痛药物治疗者;(2)对 NSAIDs 或曲马多过敏者;(3)使用 NSAIDs 可能发生并发症者,如胃肠道溃疡、凝血功能障碍、心衰及缺血性心脏病者;(4)不能理解视觉模拟(VAS)含义者。

1.3 治疗方法

1.3.1 麻醉方法 3组患者入室后建立上肢静脉通道,输注复方氯化钠注射液,连续监测血压(BP)、心率(HR)、心电图(ECG)、血氧饱和度(SpO₂)及呼吸频率(RR),全麻诱导后行气管内插管,听诊双肺呼吸音对称,固定气管导管,接机械通气。麻醉维持以丙泊酚 2~3 mg/(kg·h)和瑞芬太尼 0.1~0.2 ug/(kg·min),ivgtt,维持 HR 与 BP 的波动幅度不超过术前水平的 20%。LC 手术开始后给患者腹腔内缓慢注入 CO₂ 气体 12~15 mm Hg(1 mm Hg=1.33 kPa),调整患者体位呈头高足低位倾斜 20°~30°,左侧倾斜 15°至手术结束,术毕即刻接 PCIA。

1.3.2 镇痛方法 术毕,3组患者均接静脉电子镇痛泵(南通爱普医疗器械有限公司,型号:ZZB-I 型)。A、B、C 组患者分别采用氟比洛芬酯注射液(北京泰德制药股份有限公司,批准文号:H20041508,规格:5 ml:50 mg)100、150、200 mg 复合盐酸曲马多注射液(多多药业有限公司,批准文号:H10910036,规格:2 ml:100 mg)0.6 g+盐酸昂丹司琼注射液 4 mg(重庆莱美药业股份有限公司,批准文号:H20055086,规格:2 ml:4 mg),加入 0.9%氯化钠注射液稀释至 100 ml,以 2 ml/h,ivgtt,锁定时间 20 min。

表3 3组患者各时点VAS评分比较(分, $\bar{x} \pm s, n=40$)

Tab 3 Comparison of VAS score among 3 groups at the different time points(score, $\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	静态VAS评分					动态VAS评分				
	术毕	术后4h	术后8h	术后24h	术后36h	术毕	术后4h	术后8h	术后24h	术后36h
A组	1.0±0.3	2.3±1.2*	3.5±1.2*	3.7±1.0*	3.0±1.1*	1.3±0.2	3.0±1.0*	3.8±1.2*	3.7±1.2*	2.5±1.0*
B组	1.0±0.3	1.6±0.5**	2.0±1.2**	2.3±1.2**	2.0±1.3**	1.2±0.3	2.3±1.1**	3.1±1.1**	3.0±1.2**	2.1±1.1**
C组	1.0±0.2	1.5±0.5**	2.0±1.3**	2.3±1.3**	2.1±1.2**	1.3±0.2	2.3±1.0**	3.1±1.0**	3.1±1.1**	2.2±1.0**

注:与术毕比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$

Note: vs. at the end of surgery, * $P<0.05$; vs. group A, ** $P<0.05$

术后,A组患者切口、颈肩、季肋疼痛发生率明显高于B、C组,差异有统计学意义($P<0.05$);而B、C组患者各部位疼痛发生率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者术后各部位疼痛发生率比较见表4。

2.4 不良反应

3组患者均未见明显不良反应发生。恶心呕吐患者,采用昂丹司琼 4 mg 或地塞米松 10 mg 墨菲氏滴管滴注缓解;尿潴留患者采用听流水声条件反射性排尿或鼓励下床活动促排尿;嗜睡与头昏患者持续低流量吸氧缓解。术后,A、B组患者不良反应发生率显著低于C组,差异有统计学意义($P<0.05$);而A、B组患者不良反应发生率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者不良反应发生率比较见表5。

1.4 观察指标

观察3组患者术毕及术后4、8、24、36 h时点平均动脉压(MAP)、HR、VAS评分,并记录术后36 h内切口、颈肩、季肋疼痛发生率及呼吸抑制、恶心呕吐、尿潴留、嗜睡、头昏等不良反应的发生情况。VAS评价标准:0分为无痛,10分为剧烈疼痛,≤3分为镇痛有效。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者各时点血流动力学水平比较

术毕,3组患者的MAP、HR水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后4、8、24、36 h,B、C组患者的MAP、HR水平均显著降低,与术毕时及A组同期比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而B、C组患者上述指标组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者各时点血流动力学水平比较见表2。

表2 3组患者各时点血流动力学水平比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

Tab 2 Hemodynamics change of 3 groups at the different time points($\bar{x} \pm s, n=40$)

指标	组别	术毕	术后4h	术后8h	术后24h	术后36h
MAP, mm Hg	A组	126.6±14.7	120.8±16.6	121.1±17.2	121.6±11.7	115.3±9.4
	B组	120.3±10.3	110.1±10.8**	110.3±2.9**	101.8±5.6**	103.1±3.4**
	C组	123.6±16.1	104.3±4.2**	108.1±3.8**	101.1±3.2**	105.3±6.4**
HR, 次/min	A组	88.3±10.8	80.6±11.2	78.7±10.8	80.8±9.3	86.3±12.8
	B组	86.3±11.4	64.3±11.5**	65.2±10.3**	73.2±9.3**	61.1±11.2**
	C组	84.3±10.5	58.3±11.4**	61.4±9.6**	63.2±10.3**	59.6±10.3*

注:与术毕比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$

Note: vs. at the end of surgery, * $P<0.05$; vs. group A, ** $P<0.05$

2.2 3组患者各时点VAS评分比较

术毕,3组患者静态及动态VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后4、8、24、36 h,3组患者的静态及动态VAS评分均显著升高,且A组高于B、C组,差异有统计学意义($P<0.05$);而B、C组患者上述指标组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者各时点VAS评分比较见表3。

2.3 3组患者术后各部位疼痛发生率比较

表4 3组患者术后各部位疼痛发生率比较[例(%), $n=40$]

Tab 4 Comparison of the incidence of pain in each site among 3 groups after surgery[case(%), $n=40$]

组别	切口部	颈肩部	季肋部
A组	7(17.5)	8(20.0)	5(12.5)
B组	3(7.5)*	4(10.0)*	2(5.0)*
C组	3(7.5)*	3(7.5)*	2(5.0)*

注:与A组比较,* $P<0.05$

Note: vs. group A, * $P<0.05$

3 讨论

氟比洛芬酯是以脂微球为药物载体的靶向镇痛非甾体类镇痛药,因其结构特点具有靶向性、缓释性、转运性,该药能选

表5 3组患者不良反应发生率比较[例(%), n=40]

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR among 3 groups [case(%), n=40]

组别	恶心呕吐	尿滞留	嗜睡	头昏	不良反应
A组	4(10.0)	1(2.5)	1(2.5)	1(2.5)	7(17.5)*
B组	1(2.5)	2(5.0)	1(2.5)	2(5.0)	6(15.0)*
C组	4(10.0)	3(7.5)	4(10.0)	4(10.0)	15(37.5)

注:与C组比较, *P<0.05

Note: vs. group C, *P<0.05

择性聚集在手术切口、肿瘤部位与血管损伤部位,通过脊髓与外周抑制环氧化酶(COX)减少前列腺素的合成,降低手术创伤引起的痛觉过敏状态。其用于术后PCIA,对呼吸无明显影响,且能延长镇痛时间^[3-4],抑制应激反应,减少炎症反应^[5],泵液室温下48 h内无细菌、真菌生长,安全有效^[6]。

曲马多是通过弱 μ 受体激动作用及非阿片作用方式,抑制神经元突触对去甲肾上腺素的再摄取,增加神经元外5-羟色胺浓度,影响痛觉传递而产生镇痛作用,该药用于术后镇痛早有报道^[7]。另有文献报道曲马多用于术后PCIA效果与细胞色素P₄₅₀酶(CYP)等位基因CYP2D6多态性有关^[8]。Martinez V等^[9]报道,曲马多用于术后PCIA产生明显的吗啡效应,但这种效应与吗啡不良反应无关。本研究结果显示,3组患者镇痛配方中曲马多剂量没有增加吗啡不良反应,未见患者发生呼吸抑制,与Martinez V报道是一致的,说明该剂量是安全的。

本研究显示,术后各时点B、C组患者的MAP、HR、静态和动态VAS评分及术后各部位疼痛发生率均低于A组,但B、C组患者上述监测指标组间比较,差异无统计学意义;C组患者不良反应发生率高于A、B组,而A、B组比较差异无统计学意义。可能与以下原因有关:(1)LC头高足低位20°~30°、左侧倾斜15°时,在麻醉状态下机体自我调节能力下降,同时受CO₂气腹挤压的作用力,胸腔压力及中心静脉压升高,产生的张力牵拉膈肌纤维及残留的CO₂所致碳酸血症刺激膈神经终末细支是引起颈肩部的主要原因,因此CO₂气腹压力大小及残留CO₂容积不同引起颈肩疼痛程度不同^[10-12];(2)CO₂气腹使腹腔内压增高,膈肌上抬,胸腔容积缩小,潮气量减少,为避免低氧血症发生,使用传统机械通气增加潮气量及呼吸频率,使气道压力进一步升高^[13];(3)氟比洛芬酯使用剂量不同。

本研究方案中,对不同时间点静态与动态VAS评分的判定仍有不足之处。尽管3组患者的一般资料无明显差异,但由于各患者的职业、文化程度、经济状况、依从性、心理承受能力、对疼痛的认识及疼痛敏感度等个体差异较大,另外不同手术者操作对腹腔残留CO₂量的多少,都会不同程度地影响VAS评分。

所有患者术后镇痛未见胃肠道出血不良反应和异常出血结果,与王东伟等^[14]的研究相似,今后还应继续探讨氟比洛芬酯用于术后镇痛对凝血功能的影响与其剂量安全范围的相关性。对于头昏者,除手术特殊体位原因所致外,可能与个别患者对氟比洛芬酯、曲马多不良反应的敏感度和/或两药物副作用的协同作用有关;而两种药物用于术后静脉镇痛发生头昏与手术体位和药物副作用的协同作用的相关性有待深入研究。

综上所述,氟比洛芬酯150 mg复合曲马多600 mg+昂丹司琼4 mg对腹腔镜胆囊切除术后患者血流动力学改善和自控静脉镇痛更好,且不良反应发生率低。

参考文献

- [1] 姚志文,赵振龙,古妙宁.氟比洛芬酯用于腹腔镜胆囊切除术超前镇痛的Meta分析[J].中国疼痛医学杂志,2012,18(12):729.
- [2] 郭珊珊,段光友,王金韬,等.舒芬太尼配伍曲马多用于女性腹腔镜胆囊切除术和妇科腹腔镜手术术后自控静脉镇痛效果的比较[J].中华外科杂志,2015,53(2):150.
- [3] Miyoshi H, Tanaka H, Kato T, et al. Local instillation of 0.75% ropivacaine compared with intravenous sufentanil and flurbiprofen for postoperative analgesia following inguinal hernia repair in adults[J]. *Masui*, 2012, 61(10): 1044.
- [4] Fujimoto Y, Nomura Y, Hirakawa K, et al. Flurbiprofen axetil provides a prophylactic benefit against mesenteric traction syndrome associated with remifentanyl infusion during laparotomy[J]. *J Anesth*, 2012, 26(4):490.
- [5] Chen JQ, Wu Z, Wen LY, et al. Preoperative and postoperative analgesic techniques in the treatment of patients undergoing transabdominal hysterectomy: a preliminary randomized trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15(1):70.
- [6] 王志华,张巧梅,柴薪,等.不同方式氟比洛芬酯复合芬太尼术后镇痛效果的比较:前瞻性、多中心、随机、双盲、对照、平行分组研究[J].中华麻醉学杂志,2013,33(2):148.
- [7] 蒋迎九,李朝先,向小勇,等.肌肉注射曲马多对老年患者开胸术后镇痛的疗效观察[J].中国药房,2003,14(12):739.
- [8] Dong H, Lu SJ, Zhang R, et al. Effect of the CYP2D6 gene polymorphism on postoperative analgesia of tramadol in Han nationality nephrectomy patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(6):681.
- [9] Martinez V, Guichard L, Fletcher D. Effect of combining tramadol and morphine in adult surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(3):384.
- [10] 申海军,陈广瑜,詹建兴,等.不同气腹压力对腹腔镜胆囊切除术后短期并发症的影响[J].中华普通外科杂志,2012,21(2):149.
- [11] Das K, Karateke F, Menekse E, et al. Minimizing shoulder pain following laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, controlled trial[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2013, 23(3):179.
- [12] 许常娥,鲍红光,张咏梅,等.Flotract/Vigileo监测下不同体位腹腔镜手术患者血流动力学的变化[J].临床麻醉学杂志,2014,30(12):1169.
- [13] Wolthuis EK, Choi G, Dassing MC, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(1):46.
- [14] 王东伟,陈萍,左会明,等.氟比洛芬酯对髋关节置换术后镇痛效果及TXA2和GMP-140含量的影响[J].临床麻醉学杂志,2013,29(5):464.

(收稿日期:2015-07-20 修回日期:2016-01-12)

(编辑:黄欢)