

帕瑞昔布钠预防性用药对鼻内镜手术镇痛效果的研究

孔勇刚¹ 杨希林¹ 李新初²

[摘要] 目的:观察新一代选择性环氧合酶-2 抑制剂帕瑞昔布钠不同时间点应用于鼻内镜手术患者的术中及术后镇痛效果,为临床合理应用预防性镇痛药物提供参考。方法:采用随机、双盲、对照设计,将 120 例局部麻醉鼻内镜下行鼻中隔偏曲矫正+鼻甲射频消融术患者分为术前帕瑞昔布钠镇痛组(A 组)、术前及术后帕瑞昔布钠镇痛组(B 组)及对照组(C 组),每组 40 例。A 组术前 30 min 单次肌内注射帕瑞昔布钠 40 mg,术后 24、48 h 给予相同体积生理盐水肌内注射;B 组于术前 30 min 及术后 24、48 h 肌内注射帕瑞昔布钠 40 mg;C 组在与 A、B 组相同的时间段内给予相同容积生理盐水肌内注射。采用视觉模拟评分法(VAS)评估 3 组患者术中及术后 3、24、48 h 的疼痛情况,同时记录术后追加镇痛药使用情况及药物相关不良反应发生情况。结果:与 C 组相比,A 组与 B 组在术中及术后 3、24、48 h 的 VAS 评分均显著降低($P < 0.05$)。在术后 24 h VAS 评分上,A 组显著高于 B 组($P < 0.05$);在术中及术后 3 h 评分上,A 组与 B 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。A、B 组患者术后 48 h VAS 评分中位数为 0,说明疼痛控制良好,2 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 C 组相比,A 组与 B 组术后追加镇痛药使用率减少($P < 0.05$),而 A、B 组之间术后追加镇痛药使用率差异无统计学意义($P > 0.05$),且 2 组术后均未见药物相关不良反应的发生。结论:帕瑞昔布钠应用于局部麻醉鼻内镜鼻中隔偏曲矫正+鼻甲射频消融术可获得良好的术中及术后镇痛效果,术前结合术后用药的预防性镇痛模式对术后疼痛控制效果好于单纯术前用药。

[关键词] 镇痛;帕瑞昔布钠;环氧合酶-2 抑制剂;内镜外科手术

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.16.016

[中图分类号] R765.9 **[文献标志码]** A

The effect of parecoxib sodium for preemptive analgesia on nasal endoscopic surgery

KONG Yonggang¹ YANG Xilin¹ LI Xinchu²

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, China; ²Department of Otolaryngology, Yunmeng Renmin Hospital, Yunmeng)

Corresponding author: KONG Yonggang, E-mail: entdoct@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the perioperative analgesic effects of parecoxib sodium in patients undergoing nasal endoscopic surgery. **Method:** In the randomized, double blind, controlled study, 120 patients undergoing septoplasty were divided into 3 groups ($n = 40$): A group received parecoxib at a dose of 40 mg by muscle injection 30 min before the operation followed by saline at the same volume every 24 h for 48 h; B group received parecoxib at a dose of 40 mg by muscle injection 30 min before the operation followed by 40 mg every 24 h for 48 h; C group received an equal volume of 0.9% saline at the same time points. Patients were assessed with respect to pain score (VAS), rescue analgesia requirement and the side effects during the operation as well as at 3, 24, 48 h after the surgery. **Result:** Intra-operative as well as the postoperative pain scores were less in the A group and B group than in the control group. Compared with group A, group B had significantly lower VAS score at 24 h after the operation, however there were no significant difference on other time points. Fewer participants of both the A and B groups required rescue medication after operation. **Conclusion:** Administration of parecoxib can provide ideal analgesic effects without serious adverse side effects at the perioperative period for patients who received nasal endoscopic operation. Intramuscular parecoxib (40 mg 30 min before the operation followed 40 mg qd for 48 h) designed as preoperative analgesia mode resulted in sufficient perioperative analgesia that deserves popularization in the clinical works.

Key words analgesia; parecoxib sodium; cyclooxygenase 2 inhibitor; endoscopic surgical procedures

局部麻醉鼻内镜下鼻中隔偏曲矫正及鼻甲射

频消融术是耳鼻咽喉科临床上最为常见的手术方式之一。鼻腔黏膜极易因为炎症及手术刺激出现水肿、渗出,且术后常规需采用膨胀海绵对术腔充分填塞 48 h,进一步加重了局部组织的炎症反应,

¹ 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430060)

² 云梦县人民医院耳鼻咽喉科

通信作者:孔勇刚, E-mail: entdoct@sina.com

易导致术后出现持续额面部胀痛等不适。虽然上述疼痛属于轻-中度疼痛,既往在临床上并未强调对患者的镇痛治疗,但疼痛感受不仅影响患者术中的依从性,甚至影响患者对手术效果的评价。帕瑞昔布钠是近年来出现的新型选择性环氧化酶(COX)-2 抑制剂,其对消化道、肾功能及凝血功能影响小,无呼吸抑制作用,因此在临床上得到广泛应用。本研究拟评价不同用药时间点应用帕瑞昔布钠对成人鼻内镜手术患者术中及术后的镇痛效果,为临床合理应用镇痛药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014-07-2015-03 选择于我院局部麻醉下行鼻内镜鼻中隔偏曲矫正及鼻甲射频消融术的患者 120 例,其中男 73 例,女 47 例;年龄 18~61 岁。入选标准:无非甾体类药物过敏史、哮喘病史、镇痛药物长期应用史、酗酒史及吸毒史,肝肾功能及凝血功能正常,无消化性溃疡及心血管疾病,术前 48 h 未应用非甾体类抗炎药物(NSAIDs)或麻醉性镇痛药。采用随机、双盲、对照设计,依据随机数字表将入组患者随机分为术前帕瑞昔布钠镇痛组(A 组)、术前及术后帕瑞昔布钠镇痛组(B 组)及对照组(C 组),每组 40 例。该研究经本院医学伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书,患者和研究者对所应用药物不知情,手术由同一位医生操作。

1.2 方法

A 组术前 30 min 单次肌内注射帕瑞昔布钠(美国辉瑞制药有限公司生产)40 mg,术后 24、48 h 给予相同体积生理盐水肌内注射;B 组于术前 30 min 及术后 24、48 h 肌内注射帕瑞昔布钠 40 mg;C 组在以上 2 组相同的时间段内给予同样容积生理盐水肌内注射。术中均采用 1%利多卡因行鼻腔局部浸润麻醉及盐酸赛洛唑啉 10 ml(武汉远大制药集团有限公司生产)加 1%丁卡因 10 ml 行鼻腔表面麻醉。

所有患者术后随访 48 h 至鼻腔填塞物抽出。①应用疼痛程度视觉模拟评分法(visual analogue scale,VAS)分别于术中及术后 3、24、48 h 对患者进行疼痛程度评估:0 分为无痛,1~2 分为良好,3~4 分为基本满意,5~9 分为差,10 分为剧痛;根据患者需要可额外给予镇痛药物,并进行记录。让患者在直尺上标出自己疼痛所对应的数值位置^[1]。②记录术后镇痛药使用情况及恶心、呕吐、嗜睡、尿潴留、呼吸抑制、心血管事件等相关药物不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;偏态分布的计量资料以中位数(四分位

数间距)[M(Q)]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组患者一般资料、手术时间、VAS 评分及术后镇痛药使用情况比较详见表 1。

3 组患者间性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$);A 组与 B 组手术时间均较 C 组显著缩短(均 $P < 0.05$),A 组与 B 组之间手术时间无显著差异($P > 0.05$)。

与 C 组相比,A 组与 B 组在术中及术后 3、24、48 h 的 VAS 评分均显著降低(均 $P < 0.05$)。在术中及术后 3 h VAS 评分上,A 组与 B 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。在术后 24 h VAS 评分上,A 组显著高于 B 组($P < 0.05$),A、B 组患者术后 48 h VAS 评分中位数为 0,说明疼痛控制良好,两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

A、B、C 组分别有 3、2、10 例患者于术后当日夜间追加镇痛药 1 次(双氯芬酸钠栓 1 枚,塞肛)。与 C 组相比,A 组与 B 组术后镇痛药使用率减少,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。A 组与 B 组之间术后镇痛药使用率无明显差异($P > 0.05$)。3 组患者均未出现呼吸抑制、尿潴留、消化道出血、心血管事件等不良反应,未发生术后鼻中隔血肿、鼻出血等情况。

表 1 3 组患者性别、年龄、手术时间、VAS 评分及术后镇痛剂使用情况比较

	A 组	B 组	C 组
性别			
男	26	23	24
女	14	17	16
年龄/岁	35±12	40±11	37±13
手术时间/min	51±10 ¹⁾	52±9 ¹⁾	58±8
VAS 评分			
术中	4.5±1.1 ¹⁾	4.1±0.9 ¹⁾	6.3±1.2
术后 3 h	2.4±1.1 ¹⁾	1.9±1.0 ¹⁾	3.3±1.2
术后 24 h	1.3(0.6) ¹²⁾	0.48(1.0) ¹⁾	2.0±0.9
术后 48 h	0(0) ¹⁾	0(0) ¹⁾	1.0(1.9)
术后使用镇痛剂			
未使用	37	38	30
使用	3 ¹⁾	2 ¹⁾	10

与 C 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 B 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

预防性镇痛是指从术前一直延续到术后一段时期的镇痛治疗,采用持续的多模式镇痛方式,达到消除手术应激创伤性疼痛,防止和抑制中枢及外周敏化的作用^[2]。预防性镇痛强调整个围手术期的持续性镇痛,以此彻底防止疼痛敏感状态,达到

降低术后疼痛强度,减少镇痛药物需求的效果。Reuben 等^[3]发现对于接受前交叉韧带矫形手术的患者围手术期持续加用 COX-2 抑制剂塞来昔布不仅减轻患者术后疼痛程度,还可减少阿片类药物的用量和恶心呕吐等不良反应,缩短卧床时间。Khalili 等^[4]采用随机双盲临床研究,对脊髓麻醉下接受下肢手术的患者分别于术前 30 min 及手术结束前给予 15 mg/kg 对乙酰氨基酚,并记录术后 6、12、18、24 h VAS 评分及术后补救性麻醉药用量,结果显示预防性镇痛和超前镇痛模式均可起到较好的术后镇痛效果。Nong 等^[5]证实对于接受妇科肿瘤手术的患者,术前及术后每隔 12 h 静脉给予帕瑞昔布钠 40 mg,共持续至术后 48 h,可以大幅降低术后疼痛评分及吗啡的使用量。目前,外科手术预防性镇痛相关临床研究多集中在较为复杂的手术上,对于预防性镇痛应用于鼻内镜手术围手术期的疼痛控制尚缺乏相关设计良好的临床研究资料,因此,本组研究通过设计一项双盲、随机、对照试验,旨在探讨如何通过合理应用预防性镇痛药物,达到良好控制鼻内镜手术围手术期疼痛的目的。

NSAIDs 是临床上最为常用的镇痛药物之一,其作用机制是通过抑制 COX 的活性,减少前列腺素的生成从而产生镇痛作用,目前对于 COX 的 2 种同工酶 COX-1 和 COX-2 研究较为深入。COX-1 可参与血管舒缩、血小板聚集、胃黏膜血流及胃黏液分泌等多种功能的调节;COX-2 由炎症诱导,在病理状态下前列腺素的合成过程中发挥重要作用^[6]。非选择性 NSAIDs 因其对胃肠道的不良影响和出血倾向,并不适合应用于围手术期的镇痛。帕瑞昔布钠是近年来新研制的选择性 COX-2 抑制剂,其在体内可以迅速代谢为活性产物—伐地昔布。后者对 COX-2 的选择性是对 COX-1 的 28 000 倍,通过选择性抑制 COX-2,发挥控制痛觉超敏、提高痛阈的作用,同时对消化道、肾功能、凝血功能影响小,安全性高。该药起效迅速,单次注射 40 mg 后 7~14 min 即可发挥镇痛作用,目前该药物已被广泛应用于围手术期镇痛,可有效控制术后轻中度疼痛^[7]。阿片类药物尽管镇痛效果好,但其相关的胃肠道反应、尿潴留、呼吸抑制等不良反应限制了其在术后镇痛中的应用,而帕瑞昔布钠无明显呼吸道抑制作用,尤为适合应用于鼻内镜手术。因此本组研究将帕瑞昔布钠应用于鼻内镜手术患者的围手术期镇痛,通过设计良好的双盲、随机、对照临床试验,证明 A 组和 B 组在术中及术后 3、24 及 48 h 的 VAS 评分均显著低于 C 组,但在术后 24 h VAS 评分上,A 组显著高于 B 组。说明帕瑞昔布钠应用于局部麻醉鼻内镜手术可获得良好的术中及术后镇痛效果,术前结合术后用药的预防性

镇痛模式对术后疼痛控制效果好于单纯术前用药。值得一提的是,A 组及 B 组手术时间亦较对照组缩短,推测术中对疼痛的良好控制,增加了局部麻醉手术患者的耐受性,使其能更好地配合医生完成手术。

鼻内镜手术不但对术野清晰度要求较高,术后亦需尽量减少鼻中隔血肿、鼻出血等手术并发症的发生。帕瑞昔布钠作为选择性 COX-2 受体拮抗剂,可以有选择性地聚集在炎症和血管损伤组织周围发挥作用,几乎不影响 COX-1 受体介导的血小板聚集等生理作用,对正常凝血机制干扰较小。在本研究中,也并未观察到应用帕瑞昔布钠的 A 组及 B 组患者出现鼻中隔血肿、术后鼻出血及消化道出血等局部及全身不良反应,说明其适合应用于内镜手术。

综上所述,在今后临床工作中应更加注重对于鼻内镜手术患者围手术期疼痛的合理控制,提高患者对手术的耐受性,有助于患者术后生理及心理更好的恢复。对于局部麻醉鼻内镜手术而言,围手术期帕瑞昔布钠预防性镇痛模式可以达到理想的镇痛效果,安全性较高,值得在临床工作中合理应用。

参考文献

- [1] MARTINEZ V, BELBACHIR A, JABER A, et al. The influence of timing of administration on the analgesic efficacy of parecoxib in orthopedic surgery[J]. *Anesth Analg*, 2007, 104: 1521—1527.
- [2] POGATZKI-ZAHN E M, ZAHN P K. From preemptive to preventive analgesia[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19: 551—555.
- [3] REUBEN S S, EKMAN E F, CHARRON D. Evaluating the analgesic efficacy of administering celecoxib as a component of multimodal analgesia for outpatient anterior cruciate ligament reconstruction surgery[J]. *Anesth Analg*, 2007, 105: 222—227.
- [4] KHALILI G, JANGHORBANI M, SARYAZDI H, et al. Effect of preemptive and preventive acetaminophen on postoperative pain score: a randomized, double-blind trial of patients undergoing lower extremity surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2013, 25: 188—192.
- [5] NONG L, SUN Y, TIAN Y, et al. Effects of parecoxib on morphine analgesia after gynecology tumor operation: a randomized trial of parecoxib used in postsurgical pain management[J]. *J Surg Res*, 2013, 183: 821—826.
- [6] 朱剑, 黄烽. 选择性 COX-2 抑制剂临床应用新进展[J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(6): 497—498.
- [7] LLOYD R, DERRY S, MOORE R A, et al. Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 15: CD004771.

(收稿日期: 2015-04-20)