

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01374

· 短篇论著 ·

帕瑞昔布钠超前镇痛对颌面外科手术患者围术期疼痛的疗效及安全性评价

Peri-operative pre-emptive analgesia with parecoxib sodium in patients undergoing maxillofacial surgery: assessment of clinical efficacy and safety

陈念平¹, 祝胜美^{2*}

1. 浙江省绍兴市人民医院麻醉科, 绍兴 312000

2. 浙江大学医学院附属第一医院麻醉科, 杭州 310003

[摘要] **目的** 探讨帕瑞昔布钠在颌面外科手术患者围术期超前镇痛中的疗效和安全性。**方法** 选择美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA) I~II级、择期行颌面外科手术治疗的患者60例,随机分为A、B、C3组($n=20$):A组于麻醉诱导前30 min和手术结束前30 min分别静脉注射生理盐水2 ml和吗啡4 mg(用生理盐水稀释至4 ml);B组于麻醉诱导前30 min和手术结束前30 min分别静脉注射生理盐水2 ml和帕瑞昔布钠40 mg(用生理盐水稀释至4 ml);C组于麻醉诱导前30 min和手术结束前30 min分别静脉注射帕瑞昔布钠20 mg和帕瑞昔布钠40 mg(分别用生理盐水稀释至2 ml和4 ml),分别观察和记录3组患者术后苏醒时间、拔管时间、定向力恢复时间、拔管期躁动情况;拔管后15、30、45 min镇静评分;术后1、3、6、10、18、24 h VAS评分;术后当晚患者睡眠时间;观察期间有无恶心呕吐、呼吸抑制、尿潴留、皮肤瘙痒等不良反应。**结果** A组术后苏醒时间、拔管时间、定向力恢复时间明显长于B组和C组($P<0.05$),拔管后15、30 min镇静评分明显高于B组和C组($P<0.05$),B组拔管期躁动发生率明显高于A组和C组($P<0.05$)。3组患者术后1、3、6 h VAS评分无差别,术后10 h B组和C组VAS评分明显低于A组,术后18、24 h C组VAS评分明显低于A组和B组($P<0.05$);C组术后睡眠时间明显长于A组和B组($P<0.05$),不良反应发生率明显低于A组和B组($P<0.05$)。**结论** 帕瑞昔布钠超前镇痛苏醒快,不良反应少,镇痛效果好,可安全地应用于颌面外科手术患者围术期镇痛。

[关键词] 环氧化酶2抑制剂;非甾类抗炎药;帕瑞昔布钠;阿片类;吗啡;镇痛;颌面外科**[中图分类号]** R 614**[文献标志码]** B**[文章编号]** 0258-879X(2010)12-1374-03

颌面外科术后92%为轻中度疼痛,8%为重度疼痛^[1],剧烈的疼痛常导致患者烦躁不安、失眠,严重影响患者体力恢复和康复。因此,控制颌面外科手术术后疼痛很有必要。阿片类药物一直是术后镇痛的首选药物,但具有恶心呕吐、呼吸抑制、嗜睡等不良反应,限制了其临床应用^[1-2]。如何安全有效地缓解颌面外科手术患者术后疼痛,提高患者术后舒适感是外科医生和麻醉医生共同关注的问题。因此,本研究旨在探讨新型Cox-2抑制剂——帕瑞昔布钠超前镇痛在颌面外科手术患者围术期镇痛的效果及安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料 根据患者入院顺序将符合条件的患者进行编号,取随机数字表中连续60个数字进行随机分组,然后根据分组编号对应的患者按计划进行实验研究。最终入选ASA I~II级、年龄18~65岁、体质量45~70 kg、无明显肝肾功能障碍、无药物过敏史的择期行颌面外科手术患者60例,分为3组:A组、B组和C组($n=20$)。60例患者中,分别有颌骨囊肿、颌下腺肿瘤、甲状舌管囊肿、腮腺混合瘤、颈部囊性水瘤、下颌骨骨折、会厌良性肿瘤、下颌下腺上皮肿瘤、下颌骨神经纤维瘤、口腔颌面部淋巴管瘤、舌下腺肿瘤、口腔

颌面部肿块、下颌骨骨折、三度腭裂、口底皮样囊肿、颧骨骨折、上颌骨骨折、牙龈囊肿、口咽部恶性肿瘤(行局部切除术)等病例。3组各含骨部手术5例,肿瘤手术15例。所有入选患者均知情同意并报医院伦理委员会备案批准。

排除标准:对NSAID类药物和磺胺类药物过敏者,妊娠者,有明显肝、肾功能受损者,有消化道溃疡病史,有出血功能障碍病史者,有缺血性心脏病或有心脏病危险因素(如高血压、高血脂、糖尿病及长期吸烟酗酒者),有慢性疼痛史,有阿片类药物滥用史,有哮喘病史,困难气道患者及术后需保留气管导管者。**剔除标准:**患者对视觉模拟评分(VAS)表的意义不能理解,术后带管者,拔管期因严重躁动而给予了镇静镇痛药物或手术后因不能忍受疼痛而追加止痛药物者。

1.2 麻醉方法 对符合上述标准择期行颌面外科手术的患者进行麻醉:所有患者均无术前用药,入室后开放静脉行心电图监护,桡动脉穿刺成功行有创血压监测。麻醉诱导:诱导用药为咪达唑仑0.05 mg/kg、依托咪酯0.3 mg/kg、舒芬太尼0.8 μ g/kg、利多卡因1 mg/kg、顺式阿曲库铵0.15 mg/kg,阿托品0.5 mg静脉注射,气管插管成功后接麻醉机行机械通气,间断血气分析并调节通气使呼气末二氧化碳分压维持在35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),术中常规监测

[收稿日期] 2010-07-28**[接受日期]** 2010-11-02**[作者简介]** 陈念平,副主任医师, E-mail: sxenp@126.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0571-87236666, E-mail: smzhu20088@yahoo.com.cn

心电图、脉搏氧饱和度、心率、呼气末二氧化碳分压, 动态有创血压和 BIS 监测 (ASPECT Medical Systems monitor model A-2000™, P/N, Aspect 公司, 美国), 以普鲁泊福 $0.08 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、瑞芬太尼 $0.25 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持麻醉, 顺式阿曲库铵 $3 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持肌松, 术中维持 BIS 值在 45~55, 必要时 (麻醉偏浅的情况下) 吸入七氟烷保持麻醉深度, 所有患者于手术结束前 30 min 停用肌松剂和七氟烷, 手术结束前 5 min 停用普鲁泊福, 手术结束即缝最后一针时停用瑞芬太尼。

A 组分别于麻醉诱导前 30 min 和手术结束前 30 min 静脉注射生理盐水 2 ml 和吗啡 4 mg (10 mg/支, 针剂, 批号 20090708, 宜昌人福药业有限公司生产; 用生理盐水稀释至 1 mg/ml); B 组分别于麻醉诱导前 30 min 和手术结束前 30 min 静脉注射生理盐水 2 ml 和帕瑞昔布钠 40 mg (40 mg/支, 粉剂, 批号 A08YR, 美国 Pfizer Ltd 公司生产; 用生理盐水稀释至 10 mg/ml); C 组分别于麻醉诱导前 30 min 和手术结束前 30 min 静脉注射帕瑞昔布钠 20 mg 和 40 mg (用生理盐水稀释至 10 mg/ml)。如拔管期间患者出现 2 级及以上躁动, 可给予芬太尼 $1 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg}$ 或普鲁泊福 $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 静脉注射, 若患者术后出现疼痛不能忍受, 可静脉给予曲马多 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ 镇痛, 凡有上述用药之一者, 将从本实验观察对象中剔除。

1.3 观察指标及镇痛效果、镇静评分标准 3 组患者均观察并记录苏醒时间 (停药至呼之睁眼时间)、拔管时间 (停药至拔出气管导管时间)、定向力 (患者对时间、地点、周围人物及自身的认识能力)、恢复时间 (从呼之睁眼到能正确回答自身

年龄、身处何处和手术日期 3 个问题的时间)、术毕当日夜间睡眠时间, 术后 1、3、6、10、18、24 h VAS 评分, 拔管后 15、30、45 min 时的镇静评分, 不良反应如恶心、呕吐、呼吸抑制 (在面罩吸氧, 氧流量 4 L/min, 吸入氧浓度 100% 情况下, 血氧饱和度 $\leq 90\%$)、皮肤瘙痒、尿潴留、头晕及有无发热等情况。

镇痛效果: 以 VAS 法进行评分, 0 分为无痛, 10 分为最痛, 1~3 分为轻度疼痛, 4~6 分为中度疼痛, 7~10 分为重度疼痛。镇静程度评分采用中华医学会疼痛学分会制定的“成人手术后疼痛处理专家共识”作为评分标准: 0 分清醒, 1 分呼之睁眼, 2 分摇能睁眼, 3 分不能唤醒。躁动程度评估 (0 级为安静、合作; 1 级为轻度烦躁, 吸痰刺激时肢体躁动, 间断呻吟; 2 级为无刺激时也有躁动, 持续呻吟, 需固定上肢; 3 级为剧烈挣扎及喊叫, 需外力按压四肢)。拔管标准: 自主呼吸恢复, 吞咽反射恢复, 咳嗽反射活跃, 神智恢复, 呼吸频率大于 10 次/min, $\text{VT} > 8 \text{ ml}/\text{kg}$, 吸空气时脉搏氧饱和度 $> 95\%$, 肌张力恢复正常 (根据握力和抬头 $> 5 \text{ s}$ 来判断) 即可拔管。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 版软件包进行统计分析, 计量资料数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异用单因素方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, 检验水平 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 一般基线资料 所有患者均顺利完成试验, 无一例中途退出试验。3 组患者在性别、年龄、体质量、身高等一般情况方面及麻醉时间差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 3 组患者一般情况及手术时间比较

($n=20$)

组别	性别 (女/男)	年龄 (岁)	体质量 m/kg	身高 l/cm	麻醉时间 t/min	苏醒时间 t/min	拔管时间 t/min	睡眠时间 t/h	定向力恢复时间 t/min
A	12/8	51±7	63±13	168±5.7	208±7.4	8.5±2.8	16.5±2.2	3.2±0.50	20.5±2.5
B	10/10	52±6	61±11	166±4.8	205±6.8	4.4±1.3*	7.5±2.5*	3.5±0.80	9.1±2.7*
C	12/8	53±5	65±15	167±5.9	203±7.1	4.1±1.1*	7.2±2.1*	5.4±0.70* Δ	8.5±2.1*

* $P < 0.05$ 与 A 组相比; $\Delta P < 0.05$ 与 B 组相比

2.2 围术期指标的比较 由表 1 可见, C 组患者与 B 组患者在苏醒时间、拔管时间、定向力恢复时间差异无统计学意义, A 组患者在苏醒时间、拔管时间明显长于 B、C 两组 ($P < 0.05$), C 组患者睡眠时间明显长于 A、B 两组 ($P < 0.05$)。

2.3 不良反应发生率的比较 3 组患者均未发现有尿潴留、皮肤瘙痒、呼吸抑制反应发生, B、C 两组恶心呕吐发生率 (2/20, 2/20) 明显低于 A 组 (6/20, $P < 0.05$)。从发热情况看, B、C 两组 (1/20, 0/20) 明显少于 A 组 (4/20, $P < 0.05$); 从躁动

情况来看, 3 组患者中 A 组有 1 例发生躁动, B 组有 7 例发生躁动, C 组有 1 例发生躁动, 均为轻度烦躁, 未用药处理; B 组在拔管期躁动发生率方面明显高于 A、C 两组 ($P < 0.05$)。

2.4 VAS 评分的比较 3 组患者在术后 1、3、6 h VAS 评分无明显差异, 而在术后 10 h 起, C 组患者 VAS 评分明显低于 A、B 两组 ($P < 0.05$), B 组患者术后 10 h 的 VAS 评分明显低于 A 组 ($P < 0.05$), 3 组中未有患者因不能忍受疼痛而需额外追加止痛药物 (表 2)。

表 2 3 组患者各监测点 VAS 评分

($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	术后 1 h	术后 3 h	术后 6 h	术后 10 h	术后 18 h	术后 24 h
A	2.7±0.8	1.8±1.0	2.1±0.6	3.9±1.1	3.7±1.0	3.2±0.9
B	3.0±0.7	2.1±0.9	1.9±0.7	2.2±0.6*	3.2±0.8	3.1±0.7
C	2.5±0.9	1.9±0.8	1.5±0.5	1.7±0.6*	1.8±0.7* Δ	2.0±0.6* Δ

* $P < 0.05$ 与 A 组相比; $\Delta P < 0.05$ 与 B 组相比

2.5 镇静评分的比较 镇静评分结果表明:A组患者在拔管后15、30 min的镇静评分明显高于B、C两组(2.2±0.5、0;0、1.0±0.2;0、0; $P<0.05$);观察期间未发现有患者出现明显异常出血及严重心血管不良反应。

3 讨论

口腔颌面外科手术多邻近气道操作,术后易引起咽喉部或颈部组织肿胀、伤口出血或渗出,均可导致气道阻塞,加上头颈部包扎或特殊头位也不利于气道通畅,发生困难气道的情况较其他手术更为常见且严重。阿片类药物一直是治疗术后疼痛的首选药物,但因其具有恶心呕吐、呼吸抑制、嗜睡等不良反应,给术后镇痛带来一定的顾虑,倘若使用一旦发生呼吸抑制,处理不当将危及生命^[2]。因此选择一种不良反应少、安全性更高的镇痛药物显得尤为重要。帕瑞昔布钠是一种Cox-2特异性抑制剂,在治疗浓度时,帕瑞昔布钠能选择性抑制Cox-2,抑制前列腺素(PGs)的合成,而对Cox-1抑制作用并不明显,因而在发挥镇痛及抗炎作用的同时,不影响胃黏膜、血小板及肾脏的功能,并且对呼吸和循环无抑制作用。

超前镇痛是在术前即对伤害性感受加以阻滞,通过对外周性致敏和中枢性致敏的抑制而达到术后镇痛或减轻疼痛的目的。本实验发现3组患者在术后1、3、6 h VAS评分无明显差异,B、C组患者术后10 h的VAS评分明显低于A组($P<0.05$),而在术后18 h起,C组患者VAS评分明显低于A、B两组($P<0.05$),说明单剂量帕瑞昔布钠有效镇痛作用时间(10~18 h)比吗啡(6~10 h)长,超前镇痛效果更好^[3]。帕瑞昔布钠超前镇痛可降低外周和中枢PG的产生,减弱有害刺激引起的外周和中枢的敏感化^[4],故C组镇痛效果较B组好且作用时间长。本实验发现B、C组患者在苏醒时间、拔管时间、定向力恢复时间比A组均明显缩短($P<0.05$),拔管后15、30 min的镇静评分亦明显低于A组($P<0.05$),分析原因可能与吗啡的呼吸抑制和镇静作用有关,说明吗啡术后镇痛影响患者的复苏和苏醒质量。这势必会增加患者在手术室或复苏室的停留时间,不利于床位周转。另有研究发现,吗啡有免疫抑制作用,往往在缓解患者疼痛的同时,可能加重机体的免疫抑制状态^[5]。本实验中发现使用吗啡镇痛的患者术后发热比例较B、C组高,可能与吗啡的免疫抑制作用有关。因此,对于免疫功能低下或肿瘤患者,在其他药物能控制疼痛的情况下尽量避免首选吗啡作为镇痛药物。B、C组患者之所以发热发生率较低,可能与帕瑞昔布钠解热抗炎,抑制和降低了血清致炎细胞因子的分泌及释放作用有关^[6]。有文献报道,在膝关节置换术的患者帕瑞昔布钠组发热低于安慰剂组^[7],此结果与本研究结果一致。

本研究发现,A组患者术后恶心呕吐的发生率明显比B、C组高($P<0.05$),高恶心呕吐发生率不仅增加了术后患者口腔内伤口污染的机会,且容易损坏已修复的器官、组织,增加感染的发生率,不利于患者康复,因而从这个层面上讲帕瑞昔布钠较其他药物更适用于口腔颌面外科手术术后镇痛。本研究还发现B组患者在拔管期躁动发生率比A、C组高,

而在术后1、3、6 h VAS评分方面与A、C组无异,一般认为全麻苏醒期患者躁动除了与麻醉用药、低氧血症、气管导管刺激等因素有关外,切口疼痛是引起躁动的主要原因^[8]。分析原因可能是由于瑞芬太尼在停药后镇痛作用迅速消失,而帕瑞昔布钠尚未充分达到临床意义止痛作用时间,出现了镇痛不全所致,提示帕瑞昔布钠术前给予应注意给药时机,用药应适当提前。本研究发现3组中发生躁动的患者绝大多数为骨折患者,说明疼痛程度与手术类型有关,有文献报道口腔颌面部手术中骨折类术后疼痛较重,肿瘤类术后疼痛较轻^[1],与本实验观察结果有相似之处。国内张国生等^[9]研究认为帕瑞昔布钠超前镇痛在普鲁泊福、瑞芬太尼全麻术后可产生明显镇痛效果,并可预防苏醒期躁动的发生,与本研究C组结果一致。

帕瑞昔布钠心血管事件发生率明显高于安慰剂组^[10]。本实验观察期间,虽未发现有异常出血患者和不良心血管反应(可能与用药时间相对较短有关),但对心血管高危因素的患者仍应谨慎使用,最好以不超过3 d为宜。本研究中采用帕瑞昔布钠术前和术毕分别给药的方式,基本可以满足颌面外科手术患者术后24 h的镇痛需求,而且无需设备,简单、经济,不失为颌面外科患者术后镇痛的一种较为合适的选择。

[参考文献]

- [1] 张国良,羊玉荣,陆斌,徐礼鲜.颌面外科术后疼痛的调查研究[J].实用口腔医学杂志,2003,19:496-498.
- [2] 施巍,姜虹,朱也森.口腔颌面外科术后留置气管导管患者的镇静和镇痛[J].中国口腔颌面外科杂志,2009,7:73-76.
- [3] 张洪,赵刚.帕瑞昔布钠超前镇痛对肛门、直肠术后疼痛的作用[J].青岛医药卫生,2010,42:27-28.
- [4] 黄世杰.非甾体类抗炎药在超前镇痛中的作用[J].国外医学:药学分册,2004,31:238-240.
- [5] 王士雷,焦志华,滕如阳,江岩,王鹏,王世端.全膝关节置换后应用曲马多和吗啡镇痛对T淋巴细胞亚群的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12:2421-2424.
- [6] 汤洁,张野,田国礼,史劲飞,李晶.帕瑞昔布钠对腹腔镜胆囊切除患者致炎因子的影响[J].安徽医药,2010,14:449-451.
- [7] Malan T P Jr, Marsh G, Hakki S I, Grossman E, Traylor L, Hubbard R C. Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and isopioid-sparing following total hip arthroplasty[J]. Anesthesiology, 2003,98:950-956.
- [8] 庄心良,曾因明,陈伯玺.现代麻醉学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:1036-1037.
- [9] 张国生,王占奇,孟凡民,朱合波,赵锦芳.帕瑞昔布钠在丙泊酚瑞芬太尼全麻超前镇痛及预防苏醒期躁动中的应用[J].山东医药,2009,49:71-72.
- [10] Nussmeier N A, Whelton A A, Brown M T, Langford R M, Hoelt A, Parlow J L, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery[J]. N Engl J Med,2005,352:1081-1091.

[本文编辑] 贾泽军