

临床用药

围手术期使用塞来昔布对腰椎手术患者的镇痛作用

张立, 欧国荣, 孙宇, 潘胜发

(北京大学第三医院骨科 100083 北京市)

【摘要】目的:观察腰椎手术患者围手术期使用塞来昔布的镇痛效果。**方法:**34 例腰椎手术患者分为两组, 塞来昔布组 19 例, 在手术前 8h 口服塞来昔布 400mg, 术后当天口服 200mg, 手术后第 1~5d, 口服 200mg/次, 每日 2 次; 对照组 15 例, 不服用塞来昔布, 两组在手术后均不限制使用静脉止痛泵、肌注或口服阿片类药物。观察两组术后疼痛的 VAS 评分、阿片类药物的用量、凝血指标的变化以及呕吐情况。**结果:**塞来昔布组在术后第 1 天、第 2 天手术切口疼痛的 VAS 评分低于对照组, 差异有显著性($P<0.05$); 术后当天、术后第 3 天~第 5 天, 手术切口疼痛的 VAS 评分与对照组相比无显著性差异。在术后当天至术后第 5 天内, 塞来昔布组使用哌替啶的次数少于对照组($P<0.05$); 出现呕吐的次数也低于对照组($P<0.05$)。两组手术前后凝血功能的变化无显著性差异($P>0.05$)。**结论:**在腰椎围手术期使用塞来昔布对患者有良好的镇痛效果, 可减少术后阿片类药物的使用, 减少术后呕吐反应; 且不影响患者的凝血功能。

【关键词】围手术期用药; 术后疼痛; 塞来昔布; 非甾体类抗炎药; 凝血

中图分类号: R681.5, R977.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2007)-08-0619-04

Perioperative celecoxib administration in pain management of lumbar surgery/ZHANG Li, OU Guorong, SUN Yu, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2007, 17(8): 619~622

【Abstract】Objective: To evaluate the effects of perioperative celecoxib administration in pain management of patients undergoing lumbar surgery. **Method:** Thirty-four cases with lumbar surgery were divided into two groups, nineteen cases in celecoxib group and fifteen cases in control group. Cases in celecoxib group, oral administration with celecoxib 400mg 8h before surgery, 200mg in the same day after surgery and 200mg twice a day during five days after surgery. Cases in control group, administration without celecoxib. All the two groups did not restrict the requirements of intravenous analgesic pump, injected or oral opioids after surgery. After surgery, pain intensity was measured with visual analog scale (VAS), and opium analgesic requirements, the variations of coagulation parameters and the circumstances of vomit were observed. **Result:** In the first day and second day after surgery, the VAS pain scores of celecoxib group were lower than those of control group significantly ($P<0.05$). However, in the same day, the third day, the fourth day, and the fifth day after surgery, there were no significant differences between the two groups in the VAS pain scores ($P>0.05$). From the same day to the fifth day after surgery, the frequency of pethidine administration in the celecoxib group was lower than that in the control group ($P<0.05$), the frequency of vomit in the celecoxib group was lower than that in the control group ($P<0.05$). Between the two groups, there was no significant difference about the coagulation parameters ($P>0.05$). **Conclusion:** Perioperative celecoxib oral administration can enhance the analgesic effect, reduce the opioids requirements and vomit, and not influence the coagulation function perioperatively.

【Key words】 Perioperative administration; Postoperative pain; Celecoxib; NSAIDs; Coagulation

【Authors address】 Department of Orthopedic surgery, Peking University Third Hospital, Beijing, 100083, China

阿片类止痛药物(哌替啶、吗啡、曲马多等)是手术后止痛的常用药物, 但手术后单纯使用这类止痛药存在止痛不完全、容易引起恶心和呕吐等

不良反应, 且使用阿片类止痛药还有成瘾之忧^[1]。新一代非甾体类消炎止痛药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)为选择性环氧酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂, 在围手术期应用可以比单纯使用阿片类止痛药有更好的止痛效果, 并可减少阿片类止痛药的用量及其不

第一作者简介: 男(1967-), 副主任医师, 医学博士, 研究方向: 颈椎退变性疾病

电话: (010)62017691-8863 E-mail: drzhli@163.com

良反应,且没有传统 NSAIDs 潜在的影响凝血功能及对伤口愈合的不良反应^[1]。我们在腰椎手术患者的围手术期使用塞来昔布,观察其对于减轻患者手术后疼痛、减少阿片类止痛药用量的效果及其对患者凝血功能的影响。

1 资料与方法

1.1 观察对象

2006年8月~2007年2月,选取在北京大学第三医院骨科住院、准备接受单纯腰椎后路椎板间开窗髓核摘除术或腰椎后路椎板减压椎弓根钉内固定融合手术的34例腰间盘突出症或腰椎管狭窄症患者,不包括年龄<18岁、>75岁,体重<40kg、>120kg患者;无磺胺、吗啡、消炎止痛药过敏史或禁忌使用者,无胃和十二指肠溃疡病史,手术前2周没有骨折史或严重外伤史,非孕妇。

1.2 观察方法

34例患者随机分为塞来昔布组及对照组。塞来昔布组在手术麻醉诱导前8h口服塞来昔布400mg,手术后当天口服塞来昔布200mg,手术后第1~5天,口服塞来昔布200mg/次,2次/d。对照组不使用塞来昔布及其他NSAIDs药物。腰椎后路椎板间开窗髓核摘除术患者采用连续硬膜外麻醉或连续硬膜外麻醉+蛛网膜下腔阻滞麻醉,腰椎后路椎板减压椎弓根钉内固定融合手术患者均采用气管插管静脉复合吸入全身麻醉。根据患者的主观要求,两组在手术后均不限制应用止痛目的的静脉止痛泵,肌注或静脉使用哌替啶,口服吗啡及曲马多等药物。手术前及手术后5d检查患者凝血功能。

1.3 观察指标

用视觉模拟评分(visual analog scale,VAS)的方法来定量描述研究对象手术后切口疼痛的程度,统计手术后各种阿片类止痛药的使用情况,询问手术后有无呕吐症状。

1.4 统计方法

两组观察结果的比较使用 χ^2 检验及两组均

数比较的 t 检验进行统计学分析。凝血指标的变化率按下述公式计算:凝血指标的变化率=(术后指标-术前指标)/术前指标

2 结果

34例研究对象中,接受腰椎后路椎板间开窗髓核摘除术者共7例,腰椎后路椎板减压椎弓根钉内固定融合术者27例。塞来昔布组共19例,男12例,女7例,平均年龄51.7岁;对照组共15例,男8例,女7例,平均年龄50.4例。两组性别($\chi=0.178, P>0.05$)及年龄($t=1.69, P>0.05$)均无显著性差异。

术后两组手术切口疼痛的VAS评分结果见表1。在术后当天、术后第3天、术后第4天及术后第5天,两组患者手术切口疼痛的VAS评分结果无显著性差异($P>0.05$),而术后第1天及术后第2天,两组患者手术切口疼痛的VAS评分结果有显著性差异($P<0.05$)。

术后当天至术后5d的6天时间内,塞来昔布组共有4人次肌肉注射哌替啶(50~100mg),占该组总数(该组病例数 $\times$ 6d)的3.33%;对照组共有9人次肌肉注射哌替啶(50~100mg),占该组总数(该组病例数 $\times$ 6d)的10.0%, χ^2 检验表明两组使用哌替啶的情况有显著性差异($\chi^2=3.94, P<0.05$);总共口服硫酸控释吗啡的平均量,塞来昔布组为 $15.26\pm 10.78\text{mg}$,对照组为 $9.67\pm 7.69\text{mg}$,两组比较无显著性差异($t=1.69, P>0.05$);总共口服曲马多缓释片的平均量,塞来昔布组为 $36.84\pm 19.66\text{mg}$,对照组为 $46.67\pm 20.87\text{mg}$,两组比较无显著性差异($t=1.69, P>0.05$);塞来昔布组有4例在术后使用了静脉止痛泵,占该组总数的21.1%;对照组有3例使用了静脉止痛泵,占该组总数的20.0%。两组使用止痛泵的比率无显著性差异($\chi=0.003, P>0.05$)。静脉止痛泵使用的药物均为曲马多800~1000mg。塞来昔布组共出现1人次呕吐,占该组总数(该组病例数 $\times$ 6d)的0.88%;而对照组出现6人次呕吐,占该组总数的6.67%。 χ^2 检验表明两组

表1 术后两组患者手术切口疼痛的VAS评分

($\bar{x}\pm s$)

	手术当天	术后第1天	术后第2天	术后第3天	术后第4天	术后第5天
塞来昔布组	6.11 $\pm$ 3.05	4.84 $\pm$ 2.37	4.16 $\pm$ 2.14	4.05 $\pm$ 2.16	4.11 $\pm$ 2.43	4.11 $\pm$ 2.65
对照组	6.47 $\pm$ 3.77	5.80 $\pm$ 2.28 ^①	5.33 $\pm$ 2.23 ^①	4.67 $\pm$ 3.66	4.43 $\pm$ 3.49	4.15 $\pm$ 3.07

注:①两组间比较 $P<0.05$,其余者两组间比较 $P>0.05$

呕吐发生率有显著性差异($\chi^2=5.08, P<0.05$)。

两组患者的血小板、凝血酶原时间、凝血酶原活动度等反映凝血功能的指标在手术前后均有轻微变化,但均在正常值范围内,且两组的差异也无统计学意义(表 2)。

表 2 两组患者手术前后凝血功能的变化

	塞来昔布组		对照组		正常参考值
	术前	术后	术前	术后	
血小板($\times 10^9/L$)	181.21	149.63	212.6	192.2	100~300
血小板变化率(%)	-17.43 ± 8.53		-9.60 ± 5.54^{①}		
凝血酶原时间变化率(%)	2.08 ± 1.12		1.25 ± 0.64^{①}		
凝血酶原活动度(%)	107.89	105.16	119.93	109.87	80~150
凝血酶原活动度的变化率(%)	-2.54 ± 1.06		-8.39 ± 5.08^{①}		

注:①两组比较 $P>0.05$

3 讨论

手术、创伤等伤害性刺激及伤害后的炎症反应可导致炎症介质和致痛物质如前列腺素、缓激肽、5-羟色胺、组胺等的释放,它们能直接刺激神经末梢导致疼痛,并使疼痛感受器的敏感度增加^[2,3],导致周围性痛觉过敏;还可以使中枢神经系统对伤害刺激的敏感性增强,产生中枢神经敏化。阿片类止痛药是临床处理手术后急性疼痛的主要药物,其止痛效果较为肯定,但患者经常出现恶心、呕吐、呼吸抑制、嗜睡、肠蠕动减慢等副反应,此外还有成瘾倾向等不良反应^[4]。

在手术的伤害性刺激发生前就开始给予镇痛治疗称为超前镇痛(preemptive analgesia),它能抑制手术过程中疼痛感受的神经传入、降低中枢神经对疼痛刺激的敏感性,使术后疼痛减轻、镇痛时间延长,并减少镇痛药的需求量^[5]。围手术期常用的镇痛药物有阿片类、NSAIDs、局麻药、 α_2 受体激动药等,研究结果提示在减轻术后疼痛方面均有重要作用。

NSAID 通过抑制外周组织和中枢神经系统中的 COX 而减少前列腺素的释放,抑制前列腺素介导的化学或机械感受器的增敏,从而预防中枢或外周神经敏化,以达到产生镇痛和减轻炎症的作用。围手术期使用 NSAIDs 也具有较好的镇痛

效果。使用 NSAIDs 能减少阿片类药物的用量,将镇痛效果维持、延伸至术后炎症阶段^[6,7],并可减轻阿片类药物的不良反应。但传统的 NSAIDs 无选择地抑制了 COX-1 和 COX-2,在发挥抗炎、镇痛作用的同时,对消化道、血小板和肾脏也会产生不同程度的影响^[8];同时由于其可能影响骨愈合,限制了其在骨科手术后止痛方面的应用。新一代 NSAIDs 是 COX-2 选择性抑制剂,能有效抑制疼痛,胃肠道的安全性优于传统的 NSAIDs^[9],而且,对血小板影响轻微,用药后不增加出血时间^[10],可在术前应用对抗疼痛超敏,是一种安全有效的抑制急性疼痛的药物。

塞来昔布和罗非昔布是 COX-2 选择性抑制剂的代表药物,文献报道它们在围手术期使用时均有良好的镇痛作用。张立贤等^[11]发现,在人流手术的围手术期使用罗非昔布,虽对术中麻醉效果无明显增强作用,但对患者术后因宫缩而致的下腹疼痛有良好的镇痛作用,患者术后满意度增加。Reuben^[1]研究发现,在脊柱融合手术的围手术期使用塞来昔布可以明显降低手术后的疼痛,减少吗啡的用量,而且远期随访发现使用塞来昔布并不影响脊柱的融合率。辜晓岚等^[12]对 80 例下肢骨科手术患者在围手术期使用塞来昔布,结果发现使用塞来昔布者在手术后疼痛的 VAS 评分低于安慰剂组,术后静脉曲马多用量及不良反应也显著低于安慰剂组。Buvanendran 等^[13]及冯艺等^[14]对关节置换术的围手术期用药的镇痛研究中均发现,术前口服罗非昔布可明显改善膝关节置换术后疼痛,增加镇痛满意度,减轻全身炎症反应,减少手术后呕吐,且手术后膝关节的运动范围得到改善。

本研究结果表明,在腰椎手术的围手术期使用塞来昔布,在手术后的第 1 天及第 2 天,其手术后的 VAS 评分低于未使用塞来昔布者,而且塞来昔布组肌肉注射哌替啶的剂量较未使用塞来昔布者为低,与文献报道的结果大致相符。文献报道中 NSAIDs 手术前单次给药者,其良好的镇痛效果也仅仅持续至术后 24~48h^[1,12];而术前与术后多次给药者,其镇痛持续时间能延续至术后 4~5d 甚至 8d^[13]。本研究在围手术期使用塞来昔布,用药时间自术前持续至术后 5d,其更好的镇痛效果也可持续至术后第 3 天,与文献报道大致相符。本研究中,塞来昔布组使用的哌替啶剂量低于对照组,

手术后的呕吐次数低于对照组,而呕吐是使用哌替啶最主要的不良反应,因而可以认为,塞来昔布组由于使用的哌替啶剂量低于对照组,从而可以降低使用哌替啶的不良反应。另外,实验证实,口服罗非昔布剂量高达 1000mg/d 时也不会明显影响血小板聚集和出血时间^[10]。本研究结果发现,在围手术期虽使用塞来昔布至术后第 5 天,但在术后第 5 天复查凝血指标,血小板计数、凝血酶原时间及凝血酶原活动度等指标与未使用塞来昔布的对照组,其变化均在正常值范围内,且两组的变化无显著性差异。由于腰椎手术中失血量受手术节段、减压固定范围、脊柱融合方法影响较大,本组研究对象上述因素有较大差异,因此,本研究未对术中失血量进行比较。

在腰椎手术围手术期使用塞来昔布,可以更好地缓解腰椎手术后的疼痛,降低阿片类药物的使用量,减少术后呕吐,而且不影响手术患者的凝血功能。

4 参考文献

1. Reuben SS, Ekman EF. The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on analgesia and spinal fusion [J]. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87(3): 536-542.
2. Woolf CJ, Chong MS. Preoperative analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization [J]. Anesth Analg, 1993, 77(2): 362-369.
3. Solca M. Acute pain management: unmet needs and new advances in pain management [J]. Eur J Anaesthesiol Suppl, 2002, 25: 3-10.
4. 刘慧丽, 黄宇光. 阿片类药物胃肠道不良反应的临床研究进展 [J]. 临床麻醉学杂志, 2005, 21(5): 352-354.
5. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia [J]. Am Fam Physician, 2001, 63(10): 1979-1984.
6. Aoki H, Satomoto M, Yamada S, et al. The effectiveness of perioperative intravenous flurbiprofen in minor ear, neck and nose surgery [J]. Masui, 2002, 51(8): 857-861.
7. Nakayama M, Ichinose H, Yamamoto SJ, et al. Perioperative intravenous flurbiprofen reduces postoperative pain after abdominal hysterectomy [J]. Can J Anest, 2001, 48(3): 234-237.
8. 施文, 王永铭, 程能能, 等. 上海地区非甾体抗炎药不良反应回顾与分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(2): 144-148.
9. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study [J]. JAMA, 2000, 284(10): 1247-1255.
10. 张立贤, 王家双, 彭亮, 等. 罗非昔布超前镇痛在无痛人流术中的应用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2005, 11(1): 22-24.
11. 辜晓岚, 徐建国. 塞来昔布超前镇痛在骨科手术的应用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(1): 19-21.
12. Buvaendran A, Kroin J S, Tuman KJ, et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2003, 290(18): 2411-2418.
13. 冯艺, 鞠辉, 杨拔贤, 等. 术前口服罗非昔布对双膝关节置换术后疼痛和全身炎症反应的影响 [J]. 中华外科杂志, 2004, 42(10): 617-621.
14. Ehrlich EW, Dallob A, De Lepeleire I, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase -2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model [J]. Clin Pharmacol Ther, 1999, 65(3): 336-347.

(收稿日期: 2007-01-07 修回日期: 2007-06-08)
(英文编审 郭万首)
(本文编辑 卢庆霞)

消息

《实用颈椎外科学》已经出版

由著名脊柱外科专家郝定均教授主编, 邱贵兴教授、贾连顺教授作序, 国内 30 余位专家参与编著的《实用颈椎外科学》已经由人民卫生出版社出版。全书分为 5 篇 36 章, 分别对颈椎外科的基础、颈椎损伤、颈椎退变性疾病、颈椎畸形、颈椎炎症与肿瘤以及颈椎外科固定新技术作了系统的阐述。共 50 万字, 1000 幅图, 详细介绍了颈椎外科的最新理论和新技术, 反映了颈椎外科的发展现状和方向, 体现了当代本专业领域最前缘学术思想和技术概念。本书还配备 4 种有代表性的手术录像, 以 DVD 光盘形式随书发行, 包括后路寰枢椎固定技术, 下颈椎侧块螺钉固定技术, 颈前路椎间融合 CSLP-VA 固定技术以及人工颈椎间盘置换术, 以便与读者更好地掌握相关技能。

本书内容翔实, 图文并茂。铜版纸印刷, 精装。适用骨科、脊柱外科、神经外科各级医师以及研究生阅读。全国新华书店、医药卫生书店有售。定价: 99 元。邮购免收邮购费, 联系人: 殷继超; 地址: 陕西省西安市西安市红十字会医院科教科, 邮编: 710054; 电话: 13991210729。