

氟比洛芬酯对中重度术后疼痛患者 吗啡用量及效果的影响

贾瑞芳, 左明章

(卫生部北京医院麻醉科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 比较氟比洛芬酯联合吗啡与单纯吗啡静脉术后镇痛用于中重度术后疼痛的临床效应。**方法** 择期行腹部和胸部手术患者 60 例, 随机分为 3 组, 每组 20 例。M 组: 术后镇痛吗啡 50 mg+0.9% 氯化钠注射液共 100 mL; F1 组: 氟比洛芬酯 50 mg 超前镇痛, 术后镇痛吗啡 50 mg+0.9% 氯化钠注射液共 100 mL; F2 组: 氟比洛芬酯 100 mg+吗啡 50 mg+0.9% 氯化钠注射液共 100 mL。3 组术后镇痛(PCA)的设置: PCA 2 mL, 锁定时间 5 min, 每小时极量 20 mL。观察患者术后 2, 8, 24 h 的疼痛评分、吗啡用量及不良反应。**结果** 3 组患者术后 2, 8, 24 h 的静息痛视觉模拟评分(VAS)和活动痛 VAS 评分差异无显著性($P>0.05$); 24 h 吗啡用量 F1、F2 组有减少趋势, 但差异无显著性($P>0.05$); 恶心、呕吐的发生率也差异无显著性($P>0.05$)。3 组中均无呼吸抑制和胃肠道出血发生。**结论** 对于中重度术后疼痛的中老年患者, 氟比洛芬酯 50 mg 超前镇痛或者镇痛泵中吗啡伍用氟比洛芬酯 100 mg, 均可取得较好镇痛效果, 并可减少吗啡用量, 但并不显著。

[关键词] 氟比洛芬酯; 吗啡; 术后镇痛

[中图分类号] R971.2; R614

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)01-0062-03

The Influence of Flurbiprofen Axetil on Doses and Effect of Morphine for Patients with Moderate to Severe Postoperative Pain

JIA Rui-fang, ZUO Ming-zhang (Department of Anesthesiology, Beijing Hospital, the Ministry of Health, 100730, China)

ABSTRACT **Objective** To compare analgesic efficacy on postoperative analgesia with flurbiprofen axetil combined morphine and with morphine alone. **Methods** Sixty patients undergoing elective abdominal or thoracic surgery were randomly divided into three groups with twenty patients each. Group M was given morphine 50 mg diluted to 100 mL via PCA after surgery. Group F1 was administrated with flurbiprofen axetil before operation, and morphine 50 mg diluted to 100 mL via PCA after surgery. Group F2 was given flurbiprofen axetil plus morphine 50 mg diluted to 100 mL via PCA after surgery. The set of PCA were the same for three groups, bolus 2 mL, lock time 5 min, maximum volume 20 mL per hour. VAS score was assessed at 2 h, 8 h and 24 h postoperative, doses of morphine needed at 24 h and side effects were recorded. **Results** There was no significant difference in VAS score at 2, 8 and 24 h among three groups ($P>0.05$). Doses or morphine needed in F1 group and F2 group were a little lower than that in M group, but there were no significant difference among three groups ($P>0.05$). There were no significant difference in side effects either ($P>0.05$). No respiratory depression or gastrointestinal bleeding occurred in three groups. **Conclusion** Preemptive with flurbiprofen axetil 50 mg and flurbiprofen axetil 100 mg administrated via PCA both show good analgesic effect, and can reduce morphine requirement for middle to old age patients with moderate to severe postoperative pain, though without significant difference in dose.

KEY WORDS Flurbiprofen axetil; Morphine; PCA

吗啡静脉术后镇痛已在临床广泛使用, 但却易导致恶心呕吐、呼吸抑制、嗜睡等不良反应。非甾体类抗炎药(NSAIDs)氟比洛芬酯通过抑制前列腺素的合成发挥其镇痛效应。已有研究表明氟比洛芬酯对于中轻度疼痛的术后镇痛有良好效果^[1,2], 而其用于中重度

疼痛的术后镇痛研究较少, 笔者在本研究比较观察氟比洛芬酯伍用吗啡术后静脉镇痛的效果和不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料 择期胸部、腹部手术的患者 60 例, ASA I 或 II 级, 预计术后疼痛属于中重度[视觉模拟评分(VAS)为 4~10], 其中男 29 例, 女 31 例, 年龄 31~76 岁, 体质量 44~90 kg, 术前有消化道溃疡、出血病史, 使用诺氟沙星、依诺沙星、诺美沙星等喹诺酮类抗菌药物者排除在外。60 例患者随机分为 3 组。3 组患者的年龄、身高、体质量和手术类型的比较差异无显著性 ($P>0.05$)。见表 1。

[收稿日期] 2007-12-27

[作者简介] 贾瑞芳(1977-), 女, 北京人, 主治医师, 硕士, 主要从事临床麻醉工作。电话: (0) 13671212326, E-mail: jiaomaol11@yahoo.com.cn。

[通讯作者] 左明章, 男, 主任医师。电话: 010-85136123, E-mail: zuozuo2000cn@yahoo.com.cn。

表 1 3 组患者一般情况的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	性别/例		年龄/ 岁	身高/ cm	体质量/ kg	腹部手术/ 胸部手术/例
		男	女				
M 组	20	13	7	54.8±13.9	165.0±6.5	65.4±10.6	15/5
F1 组	20	12	8	59.0±11.2	166.2±8.0	67.6±11.1	17/3
F2 组	20	10	10	52.0±12.3	166.1±7.3	64.9±11.9	14/6

1.2 麻醉方法 所有患者均采用静吸复合麻醉。用舒芬太尼 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 丙泊酚 $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 维库溴铵 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 行麻醉诱导后气管插管。术中用七氟醚、氧化亚氮(笑气)和氧气维持麻醉, 按需追加舒芬太尼和维库溴铵。手术结束前, 静脉给予托烷司琼 5 mg , 手术结束后连接静脉镇痛泵(Bater 电子镇痛泵)。术后镇痛方案: M 组术后给予吗啡 50 mg 镇痛; F1 组切皮前静脉用氟比洛芬酯(商品名: 凯纷, 北京泰德制药有限公司生产, 每支 5 mL , 含氟比洛芬酯 50 mg) 50 mg , 术后给予吗啡 50 mg 镇痛; F2 组术后给予氟比洛芬酯 100 mg +吗啡 50 mg 镇痛。各组镇痛泵中药物均用 0.9% 氯化钠注射液稀释至 100 mL , 手术结束连接镇痛泵。3 组术后镇痛泵的参数设定相同: PCA 2 mL , 锁定时间 5 min , 无持续输注量, 最大量每小时 20 mL 。

1.3 观察指标 采用 VAS 进行疼痛评分。0 分表示无痛, 10 分表示剧烈疼痛, 1~3 分表示轻度疼痛, 4~6 分表示中度疼痛, 7~10 分表示重度疼痛。记录术后 2, 8, 24 h 的静息痛 VAS 评分和活动痛 VAS 评分(患者咳嗽后、翻身或者由平卧位坐起时)和初次使用 PCA 泵的时间。术后 24 h 时统计吗啡用量。记录不良反应的发生, 如: 恶心、呕吐、消化道出血、呼吸抑制等。记录患者心率和血压的基础值及术后 2 h 的指标。

1.4 统计学方法 采用 SPSS10.0 统计软件进行统计分析, 所有数据均以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 对组间差异采用单因素方差分析(ANOVA), 组内比较采用 t 检验, 计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

三组患者术后两小时心率和血压与各自基础值的

表 2 3 组患者生命体征的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	基础值		术后 2 h	
	HR/(次·min ⁻¹)	血压/mmHg	HR/(次·min ⁻¹)	血压/mmHg
M 组	79.2±12.0	124.2±12.7/75.4±8.6	84.5±11.8	120.6±14.8/70.7±7.3
F1 组	77.1±11.7	134.4±12.7/77.9±14.1	75.7±9.9 ^{*1}	122.2±13.2/71.3±9.9
F2 组	80.2±13.2	126.1±22.8/73.1±13.2	81.8±11.0	121.4±16.4/68.1±10.0

与 M 组比较, ^{*1} $P < 0.05$

比较差异无显著性($P > 0.05$), 组间比较显示 F1 组术后 2 h 的心率和 M 组比较差异有显著性($P < 0.05$), 但在临床可接受范围内。见表 2。

3 组患者术后静息状态和活动状态 VAS 评分在各时点的比较, 组间差异无显著性($P > 0.05$)。F1 组和 F2 组 24 h 内吗啡的总用量较 M 组有下降的趋势, 但 3 组患者 24 h 内吗啡用量的比较差异无显著性($P > 0.05$)。随着时间的延长每组患者在不同状态下的 VAS 评分都表现出下降的趋势。术后患者初次按压 PCA 的时间 F1 组略晚于 M 组和 F2 组。见表 3, 4。

3 组患者恶心、呕吐的发生差异无显著性($P > 0.05$)。无一例患者出现严重的消化道出血和呼吸抑制。见表 5。

3 讨论

氟比洛芬是临床广泛使用的非甾体抗炎镇痛药(NSAIDs), 其镇痛作用主要是通过抑制前列腺素合成, 减少炎症递质的产生, 减轻炎症反应, 从而使炎症和疼痛症状得到改善。它不会产生阿片类镇痛药物的副作用, 例如呼吸抑制和便秘等。氟比洛芬酯注射液是氟比洛芬酯脂微球载体制剂, 于 1992 年 7 月在日本上市, 已逐渐应用于术后镇痛和癌痛的治疗。较多的研究主要探讨的是氟比洛芬酯用于轻中度疼痛的术后患者, 这些研究结果标明氟比洛芬酯镇痛效果好^[1-3]。其用于中重度术后疼痛患者的研究较少。

本试验的结果显示 3 组患者术后各时点的 VAS 静息和活动后评分都差异无显著性, 吗啡 24 h 用量的比较 F1 和 F2 组较 M 组有减少趋势, 但差异无显著性。分析原因可能有如下几点。①每组患者的样本量较小, 由于患者感觉疼痛的差异性较大, 因此研究的结果仅表现出 24 h 吗啡用量上两个氟比洛芬酯组较单纯吗啡组有减少的趋势, 统计学上差异无显著性, 增加患者的研究例数, 可能会表现出剂量上明显的差异; ②使用的氟比洛芬酯剂量偏小, 在 F2 组, PCA 中氟比洛芬酯的浓度偏低, 为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 患者每次按压仅能进入 2 mg 氟比洛芬酯, 其难以达到一个有效的血药浓度来发挥作用。有研究认为氟比洛芬酯和吗啡剂量比为

表 3 3 组镇痛情况的比较

组别	状态	VAS 评分/分			$\bar{x} \pm s$ 24 h 吗啡 用量/mg
		2 h	8 h	24 h	
M 组	VAS-R	4.2±2.1	3.9±1.8	3.1±1.5	18.5±11.7
	VAS-M	5.8±2.1	5.0±1.7	4.3±1.8	
F1 组	VAS-R	4.6±1.9	3.9±1.9	2.7±1.9	14.4±7.5
	VAS-M	6.1±1.8	5.7±1.8	5.6±2.3	
F2 组	VAS-R	4.4±1.7	4.1±1.6	3.1±1.4	15.0±8.7
	VAS-M	6.0±1.7	5.7±1.6	5.1±1.3	

VAS-R 表示静息状态 VAS, VAS-M 表示活动状态 VAS

表 4 3 组初次按压 PCA 在不同时间的病例数

组别	例数	术后 1 h 内		术后 1 ~ 2 h		术后 3 ~ 6 h	
		例	%	例	%	例	%
M 组	20	15	75.0	3	15.0	2	10.0
F1 组	20	12	60.0	4	20.0	4	20.0
F2 组	20	14	70.0	4	20.0	2	10.0

表 5 3 组不良反应发生率的比较

组别	例数	恶心		呕吐	
		例	%	例	%
M 组	20	7	35.0	1	5.0
F1 组	20	7	35.0	2	10.0
F2 组	20	6	30.0	2	10.0

12 : 1 时可达到相同镇痛效果^[4], 这样 F2 组的氟比洛芬酯仅相当于吗啡剂量的 1/6, 其对吗啡的镇痛效果或者剂量难以有明显的影 响; ③一次性给予氟比洛芬酯 50 mg 后, 在给药后 5 ~ 10 min 血药浓度即达峰值, 1 ~ 5 h 可达到最佳镇痛状态, 在本研究中患者接受的术式是开腹或者开胸手术, 手术时间多在 2 ~ 3 h 或者更长, 从结果中可以看出术后 F1 组患者初次按压 PCA 的时间较另外两组略晚, 这可能与 F1 组选用 50 mg 氟比洛芬酯进行超前镇痛有关, 但可能超前镇痛药物持续作用时间不能覆盖整个术后镇痛过程, 尤其对于中重度手术而言, 在手术后相应时间点追加药物效果可能会更明显^[5]; ④多数患者使用镇痛泵时只是希望可以控制自己的疼痛, 使其缓解或活动时疼痛不明显, 并不是想达到一种“无痛”状态^[6], 由于没有追求最大程度的“无痛化”, 加上患者对于疼痛的感受其个体差异性较大, 这可能也解释了本研究中三组患者的 VAS 静息评分多在 3 ~ 5 分之间, 且不同组间没有明显差异的原因。氟比洛芬酯作为一种非甾体类药物, 其镇痛也有峰顶效应。在中重度疼痛时, 还是应以阿片类药物为主。

笔者在本试验中采用无持续输注量的 PCA 设置模式, 有研究显示使用镇痛泵时持续输注量的存在并

没有改变患者的疼痛程度, 且增加了呼吸抑制的风险^[7,8]。本研究中老年患者较多, 平均年龄在 50 多岁, 但是术后无一例患者出现呼吸抑制, 可能与 PCA 泵设置中无持续输注量有关。

3 组患者术后 2 h 的心率、血压较基础值无明显变化, 也说明术后镇痛效果确切, 疼痛刺激不足以引起心血管系统的明显波动。

不良反应以恶心呕吐为主要表现, 恶心发生率在 30% ~ 35%, 呕吐发生率在 5% ~ 10%, 这与某些研究中的发生率相同^[7,8]。在本试验中术终都给予止呕药, 这可能是 3 组患者恶心呕吐发生率无明显差别的原因之一。

本研究提示对于中重度术后疼痛的中老年患者, 氟比洛芬酯 50 mg 超前镇痛或者镇痛泵中吗啡配伍氟比洛芬酯 100 mg, 均可取得较好的镇痛效果, 并可减少吗啡药物用量。提示将来行此类研究时有必要提高氟比洛芬酯的用量。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.01.022

[参考文献]

- [1] 王丹丹, 崔苏杨. 预注氟比洛芬酯对急性阑尾炎手术前后疼痛的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(12): 944.
- [2] 潘振宇, 金云玉, 王终兴, 等. 氟比洛芬酯对乳腺癌手术的超前镇痛效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(11): 854-855.
- [3] 徐国柱, 李晓玲, 段砺瑕, 等. 氟比洛芬脂微球载体注射液治疗中度术后疼痛的 II 期临床试验[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(9): 846-848.
- [4] 王 淼, 余守章. 氟比洛芬酯对经腹子宫全切术后患者 PCA 效应的影响[J]. 麻醉与监护论坛, 2006, 13(1): 6-9.
- [5] 马 欣, 杨建军, 苏中宏, 等. 氟比洛芬酯超前镇痛对骨科手术术后镇痛效果的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2006 22(3): 176-178.
- [6] TAYLOR N M, HALL G M, SALMON P. Patients' experiences of patient-controlled analgesia[J]. *Anaesthesia*, 1996, 51(6): 525-528.
- [7] DAVID S, MBCH B, MONIQUE R J, et al. The safety and utilization of patient-controlled analgesia[J]. *J Pain Sym Manag*, 1997 14(4): 202-209.
- [8] MAUREEN A S, MARGIE B Z, MAUREEN P O, et al. Patient-controlled analgesia versus patient-controlled analgesia plus continuous infusion after hip replacement surgery[J]. *Ann Pharmacother*, 1996, 30(3): 224-227.