

# 氟比洛芬脂超前镇痛对骨科手术术后镇痛效果的影响

马欣 杨建军 苏中宏 王永光 贾真 徐建国

**【摘要】** 目的 观察氟比洛芬脂用于骨科手术时超前镇痛的作用效果。方法 50例ASA I~II级行骨科手术的患者,随机分为I组和II组,每组25例。I组术前15 min 静脉缓注氟比洛芬脂100 mg; II组术前15 min 静脉缓注生理盐水20 ml。分别记录术后1、2、4、6、8、12、24 h的视觉模拟评分(VAS)、24 h曲马多用量和不良反应。并在镇痛结束后统计患者对镇痛治疗的总体满意度。结果术后1、2、4、6 h VAS I组均低于II组( $P < 0.05$ ),术后24 h I组的曲马多用量( $275.8 \pm 45.5$ ) mg 低于II组的( $310.5 \pm 57.2$ ) mg ( $P < 0.05$ ),两组的不良反应除尿潴留外差异无显著意义( $P < 0.05$ )。镇痛结束后,患者对镇痛治疗总体满意度I组与II组在II级和IV级差异有显著意义( $P < 0.05$ )。结论 氟比洛芬脂用于骨科手术超前应用,能减少术后的曲马多用量、减轻不良反应的发生并能提高镇痛质量。

**【关键词】** 超前镇痛; 氟比洛芬脂; 曲马多

**Effect of flurbiprofen axetil on analgesia efficacy during PCIA with tramadol in patients undergoing osteo operations** Ma Xin, Yang Jianjun, Su Zhonghong, et al. Department of Anesthesiology, Nanjing Military General Hospital of PLA, Clinical Hospital of Medical College, Nanjing University, Nanjing 210002 CHINA

**【Abstract】 Objective** To observe the preemptive analgesic effect of flurbiprofen axetil on post operative pain relief. **Methods** Fifty patients (ASA I- II) were randomly assigned into two groups. The patients in group I ( $n = 25$ ) received intravenous injection of flurbiprofen axetil 100 mg 15 min before surgery, and those in group II ( $n = 25$ ) intravenous injection of saline 20 ml. Postoperative analgesia efficacy was assessed by visual analog scales (VAS) at 1, 2, 4, 6, 12 and 24 h after surgery. Tramadol requirements and adverse effects were recorded at 24 h after surgery. The overall satisfaction to analgesic therapy was evaluated. **Results** VAS was lower in the group I at 1, 2, 4, 6 h ( $P < 0.05$ ) than that in group II. Requirements of tramadol were significantly less in group I [ $(275.8 \pm 45.5)$  mg] than those in group II [ $(310.5 \pm 57.2)$  mg] ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the two groups in adverse effects except for urine retention ( $P < 0.05$ ). The overall satisfaction to analgesic therapy was significantly different between two groups in grade II and IV ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Flurbiprofen axetil can produce preemptive effect, save the requirements of tramadol, and reduce the adverse effect.

**【Key words】** Preemptive analgesia; flurbiprofen axetil; Tramadol

氟比洛芬脂(flurbiprofen axetil, 商品名凯纷, 北京泰德制药有限公司), 1992年7月在日本上市, 2004年在我国上市, 是利用脂微球即所谓的药物靶向技术生产的一种可以静脉注射具有靶向镇痛作用的非甾体类抗炎药(non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 在国外多作为术后的单次镇痛和癌痛的治疗<sup>[1]</sup>, 在国内临床应用还不普遍。本研究拟评价将氟比洛芬脂超前用于骨科手术对术后镇痛效果的影响。

## 资料与方法

**一般资料** 50例行择期骨科手术的患者, 年龄18~55岁, 体重48~80 kg, ASA I~II级。既往无心肺疾病, 肝肾功能正常, 无异常出血史及凝血功能障碍, 无溃疡史; 术前24 h未使用NSAIDs或麻醉性镇痛药。随机分为氟比洛芬脂组(I组,  $n = 25$ )和对照组(II组,  $n = 25$ )。

**麻醉方法** 所有患者均采用腰硬联合麻醉, 取L<sub>2-3</sub>间隙穿刺, 蛛网膜下隙给予1%丁卡因1 ml加10%GS 1 ml, 硬膜外置管后, 如手术时间长于90 min, 硬膜外给予1.5%利多卡因加0.25%丁卡因混合液

作者单位: 210002 南京大学医学院临床学院 上海第二军医大学南京临床学院 南京军区南京总医院麻醉科  
 责任作者: 徐建国

维持,手术结束前 30 min 硬膜外不再追加药物。

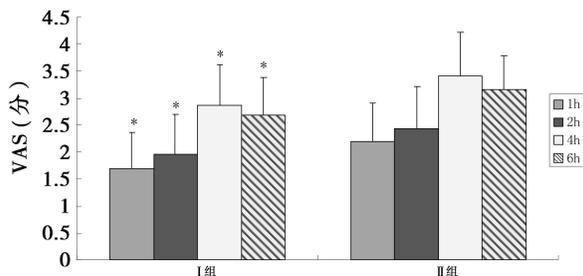
**镇痛方法** 在手术结束时接病人自控静脉镇痛 (patient controlled intravenous analgesia, PCIA) 泵 (百特电子泵 AP II 型)。镇痛液配置: 曲马多 600 mg、氟哌利多 2.5 mg 加生理盐水到 100 ml。参数设置: 负荷量 5 ml, 背景量 0.5 ml/h, PCA 2 ml, 锁定时间 10 min, 每小时最高限量 10 ml。

**观察指标** 于手术结束时接 PCIA 泵并给予负荷量, 记录术后 1、2、4、6、8、12、24 h 的 VAS (0 分为无痛, < 3 分为良好, 3~4 分为基本满意, ≥5 分为差, 需要额外给予镇痛药物, 10 分为剧痛)<sup>[1,2]</sup> 和术后 24 h 的曲马多用量。记录 BP、HR、SpO<sub>2</sub> 和不良反应如头晕、口干、嗜睡、恶心、呕吐、尿潴留等。并在镇痛结束后要求病人对镇痛总体质量进行评价, 共分 5 级 (I 级, 极好; II 级, 很好; III 级, 好; IV 级, 一般; V 级, 较差)。

**统计分析** 所有数据均采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有显著意义。

### 结 果

两组患者性别、年龄、身高、体重差异无显著意义 (表 1)。术后 24 h 的生命体征 BP、HR、SpO<sub>2</sub> 两组间差异无显著意义。VAS I 组在 1、2、4、6 h 与 II 组比较差异有显著意义 ( $P < 0.05$ ) (图 1)。术后 24 h 两组曲马多用量分别是 I 组 (275.8 ± 45.5) mg, II 组 (310.5 ± 57.2) mg, 两组比较差异有显著意义 ( $P < 0.05$ )。在 24 h 内两组镇痛效果均比较满意, 未另外给予镇痛药物, 但对于 II 组患者手术中取髂骨的有 10 例 (10/14), 均诉取髂骨部位镇痛不满意。24 h 内两组的不良反应, 头晕、口干、嗜睡、恶心、呕吐等差异均无显著意义, 但尿潴留发生率 I 组 (1/25) 低于 II 组 (3/25) ( $P < 0.05$ )。镇痛治疗结束后, 患者对镇痛治疗总体满意度 I 组与 II 组在 II 级和 IV 级差异有显著意义 ( $P < 0.05$ ) (表 2)。



与 II 组比较, \* $P < 0.05$

图 1 两组各时点 VAS

表 1 患者一般情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)
I 组	17/8	37.2 ± 10.8	167.9 ± 5.8	62.7 ± 7.4
II 组	15/10	37.4 ± 10.7	167.5 ± 4.8	64.2 ± 6.7

表 2 镇痛治疗总体满意度 [例 (%)]

组别	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
I 组	2 (8)	12 (48) *	8 (32)	3 (12) *	0 (0)
II 组	2 (8)	5 (20)	10 (40)	8 (32)	0 (0)

与 II 组比较, \* $P < 0.05$

### 讨 论

在以往术后镇痛多采用单一药物模式, 往往在术后镇痛过程中带来了较多不良反应使得术后镇痛差强人意, 现今发展的趋势是多途径的均衡镇痛和超前镇痛, 复合用药应能达到镇痛作用相加, 副作用不重叠 (不相加) 或因拮抗作用而减少, 多重作用机制更完善阻滞伤害性刺激传导。

超前镇痛 (preemptive analgesia) 的概念由 Crile 在本世纪初通过临床观察提出, 后经 Woolf 及 Wall 重提并发展。Dahl 等<sup>[3]</sup> 指出超前镇痛是在术前即对伤害性感受加以阻滞而达到术后镇痛或减轻疼痛的目的。手术引起强烈刺激包括两个阶段: 切割切口引起的初始阶段, 受损组织炎症反应, 局部化学物质及酶释放引起的继发阶段, 此阶段延续至术后较长时间。组织损伤一方面通过外周机制使伤害感受器阈值降低产生周围性致敏, 另一方面刺激脊髓神经元使其兴奋性升高而致中枢致敏, 手术中中枢致敏可导致术后疼痛的扩散和延长, 通过对周围性致敏及中枢致敏的抑制可达到超前镇痛的目的。

氟比洛芬是临床广泛使用的非选择性的 NSAID, 具有抗炎、镇痛及解热作用, 临床用于骨关节炎和短小手术术后镇痛等, 其镇痛机制是通过外周及中枢<sup>[4]</sup> 作用, 抑制环氧合酶减少前列腺素生物合成<sup>[5,6]</sup>, 减轻手术创伤的炎症反应和组织水肿, 有效地减少末梢的伤害性感受及疼痛知觉, 从而起到镇痛作用。

传统的氟比洛芬难溶于水, 多为口服制剂, 因而在围手术期应用并不广泛。氟比洛芬脂是氟比洛芬的前体, 可溶于大豆油中利用特殊工艺制成脂微球 (Lip microspheres, LM) 制剂, 用于静脉注射。脂微球是一种以脂肪油为软基质被磷脂膜包封的微粒体分散系, 其中平均粒径 200 nm 乳粒被称为脂质微

球, LM 在组织分布上与脂质体相似, 可以选择性地蓄积在炎症组织及血管损伤部位, 改变了药物的体内分布, 使药物具有了靶向性, 可以靶向聚集在手术切口及炎症部位<sup>[6]</sup>, 随后被前列腺素(PG)合成细胞, 如巨噬细胞和中性粒细胞摄取, 抑制 PG 的生物合成。

因为具有上述特点, 氟比洛芬脂可以静脉给药, 在手术前应用方便可行, 胃肠外给药避免了对胃肠粘膜的直接刺激, 术前用药更加安全<sup>[7]</sup>。健康受试者给药 50 mg, 5~10 min 后血药浓度即达峰值, 给药量在 10~80 mg 之间时, 血药浓度成线性上升。且给药 100 mg 与给药 50 mg 相比镇痛持续时间更长<sup>[1]</sup>。所以本研究采用了术前 15 min 静脉给药 100 mg 的模式。使得术前就能达到有效血药浓度, 同时不会因为口服而带来不良反应。

曲马多除作用于  $\mu$  受体外, 还具有  $\alpha_2$  肾上腺素能受体和 5 羟色胺受体激动作用, 可用于中度到重度的术后疼痛, 在治疗范围内呼吸和心血管不良反应轻微, 故在临床广泛应用。曲马多的不良反应主要是神经系统和胃肠道反应, 主要包括头晕、口干、恶心、呕吐及尿潴留等, 剂量增大还会引起出汗和嗜睡<sup>[2]</sup>。但本研究的不良反应除尿潴留外两组差异无显著意义, 一方面由于是骨科手术采用腰硬联合麻醉对胃肠功能影响轻微且加入了氟哌利多, 另一方面由于曲马多用量为 600 mg/48 h, 对于骨科手术患者用量偏小, 这也可以从手术后镇痛的镇痛不全中看出。两组的镇痛总体治疗满意度在 II 级和 IV 级, I 组要明显好于 II 组, 可见 I 组比 II 组更舒适。II 组有 14 例取髌骨的患者, 其中 10 例在术后镇痛中

取髌骨部位疼痛, 而 I 组 10 例中无一例, 可能与氟比洛芬脂在损伤部位的定向聚集有关。

本研究结果表明, 骨科手术中超前应用氟比洛芬脂虽然 24 h 内 I 组的曲马多用量与 II 组相比较明显减少, 且在术后的 1、2、4、6 h 的 VAS I 组都小于 II 组, 但在 24 h 其余时间点其 VAS 比较两组差异无显著意义, 可能由于超前镇痛药物持续作用不能覆盖整个术后镇痛时间, 在手术后相应时间点再追加药物效果可能会更充分。

本研究初步提示, 在骨科手术中超前应用氟比洛芬脂, 可以在减少曲马多用量的情况下达到良好的术后镇痛目的, 使术后镇痛更加舒适而不良反应少, 可以作为多模式镇痛的一种很好的药物选择。

#### 参 考 文 献

- 1 Ohmukai O. Lipo NSAID preparation. *Adv Drug Delivery Rev*, 1996, 20: 203-220.
- 2 王忠云, 黄亚辉, 钱燕宁. 氯诺昔康对胃癌患者术后曲马多镇痛的影响. *临床麻醉学杂志*, 2003, 19: 604-606.
- 3 Dahl JB, Moïnich S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*, 2004, 71: 13-27.
- 4 Bannwarth B, Demotes Mainard F, Schaefferbeke T, et al. Central analgesic effects of aspirin like drugs. *Fundam Clin Pharmacol*, 1995, 9: 1-7.
- 5 Joris J. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1996, 47: 115-123.
- 6 Ochroch EA, Mardini IA, Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? *Drugs*, 2003, 63: 2709-2723.
- 7 Davies NM. Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinetics*, 1995, 28: 100-114.

(收稿日期: 2005-12-09)

## 第六届危重症和器官移植麻醉研讨会暨朝阳 爱德华血流动力学监测学习班通知

首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科主办的两项国家级继续教育项目“第六届危重症和器官移植麻醉与监测研讨会”[2006 04 11 046(国)]与“朝阳—爱德华右心室容量及血流动力学监测学习班”[2006 04 11 034(国)]定于 2006 年 5 月 27~29 日在北京工体宾馆同时举行。会议邀请加州大学旧金山分校、美国华盛顿大学医学院、哥伦比亚大学医学院等国内外著名专家讲授危重症、器官移植麻醉和血流动力学监测技术的临床应用及新进展。同时授予国家级学分各 6 分。欢迎参加。

联系人: 吴安石, 岳云; 地址: 北京朝阳医院麻醉科; 邮编: 100020; 电话: 01085231637; 传真: 01065077808; 手机: 13511010883; E-mail: wuanshi@hotmail.com。时间安排: 2005 年 5 月 26 日报到, 27~29 日开会。报到地点: 北京工体宾馆(工人体育场东门内)。会务费及食宿: 会务费(包括授课、资料费、餐费)1000 元; 住宿统一安排, 费用自理。