

普瑞巴林与连续股神经阻滞在人工全膝关节置换术后镇痛效果研究

陈旭, 王岩, 陈继营, 柴伟, 倪明, 李想, 孔祥朋, 吴博, 王鹏, 张国强*

(解放军总医院骨科医院, 北京 100853)

【摘要】目的: 研究普瑞巴林与连续股神经阻滞(CFNB)用于人工全膝关节置换围手术期的镇痛效果。**方法:** 将120例拟行单侧人工全膝关节置换术的骨关节炎患者随机分为基础镇痛组(B)组: 经静脉自控镇痛(PCIA)+基础镇痛方案; 普瑞巴林(P)组: PCIA+基础镇痛方案+普瑞巴林; 连续股神经阻滞(NB)组: CFNB+基础镇痛方案; 联合应用(C)组: CFNB+基础镇痛方案+普瑞巴林。比较4组患者术后3月内不同时间点的疼痛视觉模拟评分(visual analog scale, VAS)和主、被动关节活动范围(range of motion, ROM)及术后不良反应、补充性镇痛、镇痛总体满意度以评价各组的临床效果。**结果:** NB组、C组术后1、4、12、24 h, 2 d静息与运动VAS评分、主、被动ROM评分、术后补充性镇痛剂量、恶心呕吐等不良反应发生率、患者满意度与B组、P组比较, 差异均有统计学意义; 术后3个月静息VAS评分P组、C组显著低于B组、NB组; C组术后3、5 d主、被动ROM评分与B组、P组比较, 差异有统计学意义。**结论:** CFNB对人工全膝关节置换术(TKA)术后早期疼痛和关节活动有较理想的控制和改善效果, 且无需吗啡类药物补充镇痛, 不良反应少。普瑞巴林可降低术后康复期关节周围慢性疼痛综合征的发生率。两者联合应用互为补充, 改善TKA术后早期和后期疼痛和康复, 是较为理想的镇痛方案。

【关键词】 全膝关节置换术; 膝; 股神经阻滞; 普瑞巴林; 镇痛

【中图分类号】 R614; R687.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)03-0052-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.012

Pregabalin and continuous femoral nerve blocks for postoperative pain control: a randomized controlled study in total knee arthroplasty

CHEN Xu, WANG Yan, CHEN Ji-ying, CHAI Wei, NI Ming, LI Xiang, KONG Xiang-peng, WU Bo, WANG Peng, ZHANG Guo-qiang*

(Department of Orthopaedics, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective: To compare the analgesic effects of pregabalin and continuous femoral nerve block(CFNB) in total knee arthroplasty(TKA) procedures. **Methods:** 120 patients undergoing TKA were randomly divided into four groups: Group B(basic analgesia), Group P(pregabalin and basic analgesia), Group NB(CFNB basic analgesia) and Group C (Combination of pregabalin, CFNB, and basic analgesia). The Visual Analog Scale (VAS), passive range of motion(ROM), postoperative adverse reactions, supplementary analgesic, analgesia overall satisfaction of patients at different time points within 3 months post operation were measured to evaluate clinical effects among each group. **Results:** At 1, 4, 12, 24 h, and 2 d post operation, the VAS and ROM scores, the consumption of supplementary meperidine hydrochloride and adverse effect between Group NB, Group C and Group B, Group P had statistical differences. The VAS and ROM scores at postoperative 3 d and 5 d, the VAS scores at rest at postoperative 3 month had statistical difference between Group C and Group B, Group P. **Conclusion:** CFNB had positive results in pain-relieving during early postoperative period of TKA with less supplementary meperidine hydrochloride and adverse reactions. Combination CFNB and pregabalin was a relatively ideal analgesic protocol at early and later TKA postoperative period.

【Keywords】 total knee arthroplasty; knee; femoral nerve block; pregabalin; analgesia

人工全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)是目前对终末期膝骨关节炎最有效的治疗方

法。然而, TKA术后早期中重度疼痛仍未得到满意控制, 这将阻碍患肢康复锻炼, 影响手术效果及

[收稿日期] 2015-04-27

[作者简介] 陈旭, 男, 医师, 博士研究生, 研究方向: 关节外科, E-mail: charleschen_orthop@live.cn

[通讯作者]* 张国强, 男, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 关节外科, E-mail: gqzhang301@163.com

患者满意度^[1-2]。因此,理想的TKA围手术期多模式镇痛方案亟待制定。阿片类药物镇痛效果好,但副作用大,替代药物正被不断探寻。近年,新合成、具有良好抗癫痫及治疗神经病理性疼痛效果的药物普瑞巴林被尝试用以改善术后急性疼痛,研究^[3-5]显示其可明显减少术后早期阿片药物的用量,降低术后远期慢性疼痛发生率,低剂量长期服用安全性高。下肢神经阻滞麻醉对呼吸、循环系统影响小,避免其他麻醉方式诸多不良并发症,是老年患者下肢手术的优选麻醉方式^[6]。国外已有报道^[7-8]采用股神经阻滞后置管连接镇痛泵的方法,可实现下肢手术后连续、良好的镇痛效果。本试验采用两因素析因设计以探寻两者在TKA围手术期应用中各自的镇痛效果及联合应用是否存在协同作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取本院骨科自2014年6-11月期间入院拟在经口气管插管全麻下行单侧初次TKA的骨性关节炎患者120例。纳入标准:①ASAI或III级、体质指数(BMI)18~30 kg·m⁻²、年龄55~80岁;②无严重肝、肾功能不全及急性心、脑梗死病史;③无局麻药物过敏史;④无长期服用抗神经病理性药物、术前2周内服用非甾体类及阿片类药物史;⑤无免疫抑制治疗史、凝血功能异常;⑥既往无长期神经性疼痛或除关节外其他慢性疼痛史;⑦无语言或认知障碍或交流困难。排除标准:①经口气管插管存在困难者;②穿刺部位有感染、周围神经病变者;③拒绝签署知情同意书者。退出标准:①因药物严重不良反应,需停止试验者;②术中及术后发生骨折,急性肺栓塞,心梗,脑梗病情严重者。

研究经医院伦理委员会同意,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方法 采用随机数字表达法将符合纳入标准的患者,随机分成4组:基础镇痛组(B)组:经静脉自控镇痛(PCIA)(术后50 h内)+基础镇痛方案(术后1~3 d帕瑞昔布钠40 mg, ivgtt bid, 术后4~14 d塞来昔布0.4 g, po qd+ 术后1~5 d氨酚羟考酮片1片5 mg/325 mg, po tid);普瑞巴林(P)组:PCIA+基础镇痛方案+普瑞巴林(术前2 h 150mg、术后第1~5 d 150 mg, po q 12 h, 术

后6~30 d 75 mg, po q 12 h);连续股神经阻滞(NB)组:连续股神经阻滞(CFNB)(术毕神经刺激仪定位下穿刺并置管,连续50 h泵入)+基础镇痛方案;联合应用(C)组:CFNB+基础镇痛方案+普瑞巴林,每组30例。如术后患者VAS疼痛评分超过4分,且PCIA患者单次自控给药无效,PCIA和CFNB患者术后基础镇痛方案给药无效,给予盐酸哌替啶注射液100 mg肌肉注射镇痛。

1.2.2 药品规格及镇痛泵配制 主要药品:普瑞巴林(辉瑞制药有限公司,规格:每粒150 mg);氨酚羟考酮片(美国马林克罗制药公司,规格:5 mg/325 mg);注射用帕瑞昔布钠(辉瑞制药有限公司,规格:每盒40 mg);塞来昔布(辉瑞制药有限公司,规格:每粒0.2 g);盐酸罗哌卡因注射液(阿斯利康制药公司,规格:每支75 mg/10 mL);盐酸哌替啶注射液(东北制药集团 规格:每支2 mL/0.1g)。股神经阻滞镇痛泵配制:0.2%罗哌卡因250 mL,以5 mL·h⁻¹泵入。静脉自控镇痛泵配制:舒芬太尼150 μg+托烷司琼6 mg用生理盐水稀释至50 mL,背景输注速率为0.5 mL·h⁻¹,PCA量为0.5 mL,锁定时间为8 min。

1.2.3 观察指标及监测方法 评价镇痛直接指标:采用视觉模拟疼痛评分(visual analog scale, VAS),于术后1、4、12、24 h、2、3、5 d对住院患者行静息和运动(最大屈曲)位和术后1、3月静息位VAS评分。间接指标:①各组补充性镇痛药用量及给药时间;②于术后1、3、5 d、1、3月测量患者主、被动膝关节活动范围(rang of motion, ROM);③患者满意度:患者术后第5天出院时行镇痛满意度评价。镇痛安全指标:记录并比较各组不良反应发生情况。

1.3 统计学方法

1.3.1 统计分析 采用SPSS20.0统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对于满足条件者采用两因素析因设计的方差分析。对服用补充性镇痛药而退出试验导致组间例数不等的情况采用原始数据的方差分析即F检验。各时间点组间两两比较SNK-q检验,多样本率的比较采用 χ^2 检验。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

1.3.2 质量控制 所有患者术前均行VAS疼痛评分指导;盲法:试验数据采集员不参与设计和分析,且与患者对分组均不知情;数据由两名分析员分别处理并比对确认。

2 结果

2.1 一般资料

各组患者性别、年龄、身高、体重、BMI、手术时间、麻醉时间、止血带时间、术中估计失血量、术后引流量、术前静息 VAS 评分、术前 ROM 等指标均无统计学差异, $P > 0.05$ 。见表 1。

2.2 各组 VAS 疼痛评分比较

NB 组、C 组分别与 B 组、P 组患者术后 1、4、12、24 h、2、3、5 d 静息与运动位 VAS 评分差异有统计学意义。各组静息位 VAS 评分变化曲线见图 1。术后 48 h 内同时应用普瑞巴林和连续神经阻滞无显著协同作用。组间比较显示 C 组与 NB 组术后 3 d 静息和运动 VAS 评分比较有统计学差异。患者术后 3 月静息 VAS 评分 P 组、C 组显著低于 B 组、NB 组。C 组术后 3、5 d 主、被动 ROM 评分与 B 组、P 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 术后关节活动度比较

NB 组、C 组术后 1、4、12、24 h、2 d 主、被

动 ROM 与 B 组、P 组比较, 差异均有统计学意义, C 组术后 3、5 d、1、3 月主、被动 ROM 与 B 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 不良反应发生率

各组观察到头晕、头痛、口干、恶心、呕吐、嗜睡、尿潴留等不良反应。其中 B 组、P 组应用 PCIA 疼痛的患者术后恶心 (38.3%)、呕吐 (21.7%) 等消化道反应明显高于 NB 组、C 组 ($P < 0.05$), 而服用普瑞巴林的 P 组、C 组嗜睡 (21.67%) 现象明显增多 ($P < 0.05$), 其中 2 例重度嗜睡出现血氧饱和度降低, 停止应用普瑞巴林后好转, 见表 2。

2.5 各组补充性镇痛

B 组、P 组术后患者自控镇痛次数无统计学差异, B 组、P 组术后补充性哌替啶用量与 NB 组、C 组存在统计学差异, P 组哌替啶用量少于 B 组且两者存在统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.6 患者满意度评价

NB 组、C 组患者满意及较满意率为 100%, 明显高于 B 组、P 组的 46.7% 和 56.7%, 见图 2。

表 1 各组 TKA 患者一般资料和手术相关资料比较

相关资料	基础镇痛组	普瑞巴林组	连续股神经阻滞组	联合应用组
性别比 (男 / 女)	5/25	7/23	6/24	5/25
年龄 / 岁	66.27 ± 6.49	66.07 ± 6.53	65.83 ± 6.26	67.12 ± 6.13
体重 / kg	63.73 ± 9.02	64.63 ± 9.06	65.20 ± 8.15	65.80 ± 7.25
身高 / cm	161.57 ± 6.36	162.30 ± 6.71	162.43 ± 6.41	160.63 ± 7.82
BMI/kg·m ⁻²	24.40 ± 3.05	27.52 ± 3.00	26.72 ± 2.91	25.10 ± 2.92
手术时间 / min	89.90 ± 12.66	90.03 ± 11.25	91.03 ± 11.85	90.57 ± 13.18
麻醉时间 / min	130.10 ± 13.60	129.97 ± 13.19	131.43 ± 12.17	132.57 ± 15.92
止血带时间 / min	58.63 ± 181.67	57.33 ± 9.30	60.13 ± 11.66	62.60 ± 10.93
估计失血量 / mL	181.67 ± 57.96	191.67 ± 58.84	195.00 ± 71.13	183.33 ± 62.05
术后引流量 / mL	55.67 ± 29.38	53.67 ± 34.19	57.33 ± 32.58	55.03 ± 35.11
术前静息 VAS	1.10 ± 1.21	0.93 ± 1.17	0.77 ± 1.10	1.03 ± 1.24
术前 ROM / 度	89.33 ± 13.37	88.33 ± 18.21	90.67 ± 17.40	89.67 ± 15.42

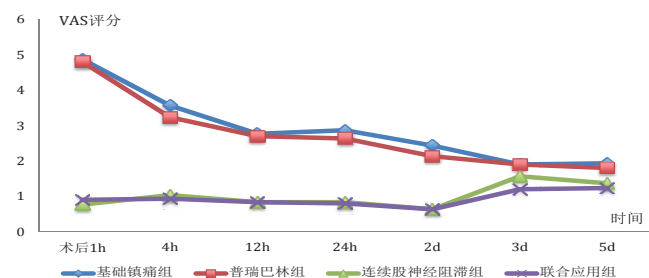


图 1 各组 TKA 患者术后不同时间点静息位 VAS 评分变化曲线

表 2 各组 TKA 患者术后主要不良反应

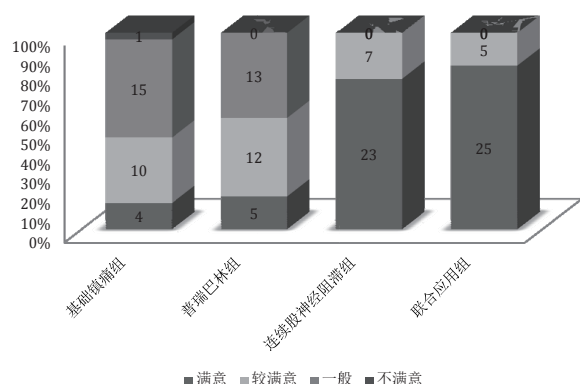
组别 (n=30)	头晕 / 例	恶心 / 例	呕吐 / 例	嗜睡 / 例
基础镇痛组	10	19 ¹⁾	8 ¹⁾	1
普瑞巴林组	12	21 ¹⁾	9 ¹⁾	7 ¹⁾
连续股神经阻滞组	8	6	2	0
联合应用组	10	7	3	6 ¹⁾

注: 与连续股神经阻滞组及联合应用组比较, ¹⁾ $p < 0.05$ 。

表 3 各组 TKA 患者自控 PCIA 次数及盐酸哌替啶补充性镇痛的总剂量和时间的比较

组别 (n=30)	患者自控 PCIA 次数	给药时间 /h	哌替啶用量 /mg	给药时间 /h
基础镇痛组	23	2.17(0.5~8)	1 100 ¹⁾	1.28 (0.5~4)
普瑞巴林组	20	1.62(0.5~7)	800 ¹⁾	1.16(0.5~3)
连续股神经阻滞组	-	-	0	0
联合应用组	-	-	0	0

注:与连续股神经阻滞组和联合应用组比较,¹⁾P<0.05。

**图 2** TKA 患者总体满意度评价

3 讨论

TKA 手术时间长、创伤大、致痛因素多,老年患者术后多须面对重度疼痛,如无法及时、有效控制疼痛将引起机体一系列应激反应,使患者心、脑、肺等重要脏器负担增加、卧床时间延长、康复计划无法顺利实施,最终出现多种严重术后并发症甚至危及生命,因此 TKA 术后疼痛控制亟需完美解决^[1-2]。本试验意在利用目前被倡导的围手术期多模式镇痛方案,通过联合不同作用机制、给药途径的镇痛药物,更及时、更大程度地缓解 TKA 患者术后疼痛。在制定方案时,除考虑药物须具备良好的、确切的镇痛效果外,我们更注意给药途径的便捷性、可操作性以及用药的安全性。

普瑞巴林化学名称为(S)-3-(氨基)-5-甲基己酸,分子式 C₈H₁₇NO₂,相对分子质量 159.23,是抑制性神经递质 γ-氨基丁酸的三位异丁基取代物,是一种白色晶体,水溶性强,但其中枢神经系统的活性很高,易于通过血脑屏障,达到大脑和脊髓的作用靶点,具有明显的抗中枢敏化和外周敏化作用,多用于癫痫、焦虑、神经病理性疼痛的治疗^[9]。近年,越来越多研究证实术前应用抗神经病理性药物普瑞巴林可减少术后吗啡用量,镇痛效果良好且

无严重不良反应发生率增加^[3-5,10-11]。Lee 等^[3]研究显示术前约 1 h 普瑞巴林 150 mg 与塞来昔布 400 mg 联合应用较单纯口服塞来昔布 400 mg,术后 48 h 芬太尼用量明显降低,术后 6 h、12 h 静息疼痛评分更低。普瑞巴林用于控制急性术后疼痛源于对术后疼痛机制的理解更新:手术累及神经或者创伤炎症反应反复刺激背角神经元从而致敏,且易合并神经病理性疼痛,属于混合性疼痛^[12]。本试验结果显示普瑞巴林组患者术后早期 48 h 内疼痛和补充性镇痛药消耗量虽较基础镇痛组有所减少,但并没有因术前服用普瑞巴林而组间出现统计学差异,分析原因:创伤性疼痛占术后早期急性剧烈疼痛参与因素中的绝对主导,如此术前较低剂量单独应用普瑞巴林并不足以明显改善全麻 TKA 术后剧烈疼痛。本试验结果与一篇来自 Cochrane 系统综述^[13]结果相同,该作者称多数患者急性疼痛并未明显改善,得出并无证据支持普瑞巴林可改善急性疼痛的结论。至于远期和慢性疼痛,本研究中术后 1、3 月患者静息疼痛评分显示服用普瑞巴林可明显减少患者康复期残存术前痛等 TKA 术后关节周围慢性疼痛,令人鼓舞。Buvanendran 等^[5]亦证实普瑞巴林使 TKA 术后 6 月慢性神经痛发生率从 5.2% 降为 0。如果按美国 TKA 术后总体慢性疼痛发生率 12% 计算,这无疑将惠及众人。

研究中我们发现服用普瑞巴林的患者中 13 例(21.67%)出现了不同程度的嗜睡,明显高于未服用组的 1 例,其中 2 例患者于术后第 2 天出现重度嗜睡导致脉氧饱和度持续下降(最低至 67%)、反应迟钝、四肢乏力现象,经头颅 CT、胸部 X 线及下肢超声检查除外急性脑梗、脑出血、肺栓塞,考虑为普瑞巴林药物过度镇静所致,但并未带来更严重并发症。其不良反应的主要机制是由于其改变神经递质传递而引起。有报道称大多数患者的不良反应为轻到中度,最常见为头晕(5.8%)、嗜睡(2.9%)和共济失调(2.5%),且可能和剂量有关,普瑞巴林 600 mg 相比 300 mg 伴随更多头晕、头痛、嗜睡和视力模糊^[14-16],且老年患者药物副作用出现率更高^[17]。

股神经阻滞已被证实用于 TKA 手术,如穿刺准确其镇痛效果良好、不良反应少、可避免椎管内麻醉的硬膜外腔血肿形成风险^[6]。CFNB 通过置管接镇痛泵实现了术后连续镇痛,大大提高了术后镇痛效果,患者满意度高^[7-8]。本研究为提高置管准

确性、保证镇痛效果,麻醉师均采用神经刺激仪定位下置管,随访结果示接受 CFNB 的 NB 组、C 组患者均得到了较满意镇痛效果。给药期间疼痛和活跃度明显改善,停药后患者仍维持较低的疼痛水平和良好的术后关节活动范围。其中 3 例患者股神经阻滞效果稍差,但术后 VAS 评分不超过 4 分,可能是置管位置欠佳或个体化差异引起。关于其并发症的观察,值得注意的是所有股神经阻滞置管的 60 例患者,35 例 (58.3%) 出现了置管口麻醉药不同程度的渗漏,分析很可能是麻醉药物泵入速度大于局部组织吸收速度、药液不断积蓄使压力升高,最终出现药物外渗。此外,置管深度与渗漏有密切关系,我们发现较胖、BMI 较高患者渗漏现象较少。本研究中出现渗漏的患者疼痛评分并未显著增加,分析为准确定位后在股神经周围定速给药满足了阻滞疼痛的基本药物需要量。注意对于渗出较多者应予以更换辅料贴膜、避免感染及脱管。我们欣慰地看到全部 CFNB 患者在拔除留置管后,留置口均顺利愈合、未出现明显的红肿及渗液。

综上所述,CFNB 对 TKA 术后早期疼痛和关节活动有较理想的控制和改善效果,且无需吗啡类药物补充镇痛,不良反应少。普瑞巴林可降低术后康复期关节周围慢性疼痛综合征的发生率。两者联合应用互为补充,改善 TKA 术后早期和后期疼痛和康复,是较为理想的镇痛方案。对于普瑞巴林的剂量-不良反应关系有待进一步研究,探寻更为合理的给药剂量以取得嗜睡、镇静等副作用与镇痛效果的平衡点,对于股神经阻滞给药速度、浓度、置管深度与镇痛效果和渗漏率有待深入研究,实现更合理、精准、安全地给药。

【参考文献】

- [1] Creameans-Smith J K, Boarts J M, Greene K, et al. Patients' reasons for electing to undergo total knee arthroplasty impact postoperative pain severity and range of motion[J]. J Behav Med, 2009, 32(3):223-233.
- [2] Fischer H B, Simanski C J, Sharp C, et al. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty[J]. Anaesthesia, 2008, 63(10):1105-1123.
- [3] Lee J K, Chung K S, Choi C H. The effect of a single dose of preemptive pregabalin administered with COX-2 inhibitor: a trial in total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2015, 30(1):38-42.
- [4] Singla N K, Chelly J E, Lionberger D R, et al. Pregabalin for the treatment of postoperative pain: results from three controlled trials using different surgical models[J]. J Pain Res, 2014, 23(8):9-20.
- [5] Buvanendran A, Kroin J S, Della Valle C J, et al. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial[J]. Anesth Analg, 2010, 110(1):199-207.
- [6] Power I, Mc Cormack J G, Myles P S. Regional anaesthesia and pain management [J]. Anaesthesia, 2010, 65(Suppl):38-47.
- [7] Ilfeld B M. Single-injection and continuous femoral nerve blocks are associated with different risks of falling[J]. Anesthesiology, 2014, 121(3):668-669.
- [8] Spanghel M J, Clarke H D, Hentz J G, et al. The Chitranjan Ranawat Award: Periarticular injections and femoral & sciatic blocks provide similar pain relief after TKA: a randomized clinical trial[J]. Clin Orthop Relat Res, 2015, 473(1):45-53.
- [9] Gajraj N M. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management[J]. Anesth Analg, 2007, 105(6):1805-1815.
- [10] Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, et al. A randomized controlled trial of peri-operative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy[J]. Pain, 2008, 134(1/2):106-112.
- [11] Mathiesen O, Jacobsen L S, Holm H E, et al. Pregabalin and dexamethasone for post-operative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty[J]. Br J Anaesth, 2008, 101(4):535-541.
- [12] Chizh B A, Gohring M, Troster A, et al. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers[J]. Br J Anaesth, 2007, 98(2):246-254.
- [13] Moore R A, Straube S, Wiffen P J, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (3):CD007076.
- [14] Mathiesen O, Rasmussen M L, Dierking G, et al. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53 (2): 227-235.
- [15] Bialer M, Johannessen S I, Kupferberg H J, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII)[J]. Epilepsy Res, 2007, 73(1):1-52.
- [16] Paech M J, Goy R, Chua S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery[J]. Anesth Analg, 2007, 105(5):1449-1453.
- [17] Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder[J]. Br J Psychiatry, 2008, 193(5):389-394.