

非甾体消炎药在术后急性疼痛治疗中的合理应用

【作者】 田雪 安海燕

北京大学人民医院麻醉科 (北京 100044)

【摘要】 非甾体消炎药是临床常用的解热镇痛药。它在术后多模式镇痛治疗中发挥着重要作用, 但其在缓解疼痛、降低炎症反应的同时, 可引起胃肠道、心血管等的不良反应。因此, 只有合理应用 NSAIDs, 才能提高疗效, 保证安全。

【关键词】 非甾体消炎药; 急性疼痛; 不良反应; 合理应用; 术后

【中图分类号】 R972.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -04-0056-04

Rational use of non-steroid anti-inflammatory drugs in postoperative acute pain management

【Writers】 Tian Xue An Hai-yan

【Abstract】 Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is an antipyretic analgesic common in clinical practice. Although it plays an important role in postoperative multimodal analgesia for releasing the pain, as well as reducing the inflammatory reaction, it may cause adverse drug reaction, for example, in the gastrointestinal and cardiovascular system. Therefore, we must focus on the rational use of NSAIDs to ensure its safety and efficacy.

非甾体消炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是临床常用的解热镇痛药。它主要通过抑制人体内的环加氧酶 (COX), 阻断花生四烯酸 (AA) 向前列腺素 (PG) 的转化, 发挥其治疗作用, 而 PG 在急性疼痛发病机制中具有重要的临床意义。因此, NSAIDs 广泛应用于术后急性疼痛的治疗, 但 NSAIDs 的作用机制决定了其并不适用于所有术后急性疼痛患者。只有深入了解 NSAIDs 的相关知识, 合理应用 NSAIDs, 才能在术后急性疼痛治疗中发挥其重要作用。

1 NSAIDs在术后多模式镇痛治疗中应用的必要性

临床上单一的镇痛方法、镇痛药物不能完全阻断外周痛觉过敏和中枢痛觉过敏, 因此提出术后多模式镇痛的概念。多模式镇痛是指联合应用不同作用机制的镇痛药物 (阿片类、NSAIDs、局部麻醉药等), 或者不同作用途径的镇痛方法 (硬膜外、神经阻滞、静脉、口服等), 通过多种机制获得更满意的镇痛效果, 减少镇痛相关不良反应的发生。

术后急性疼痛是机体产生的一种复杂生理反应, 具有多样性、复杂性的特点。手术创伤直接导致外周伤害性感受器的激活, 而受损组织释放出多种炎性致痛物质, 其中 PG 是一种重要的致痛物质, 可增强组胺、5-HT、缓激肽等致痛物质的作用, 直接刺激伤害性感受器, 造成周围神经活化和痛觉过敏, 导致疼痛阈值降低和对低阈值的反应增强^[1]。由外周传入脊髓的大量神经冲动使脊髓背角神经元兴奋性升高, 使细胞内信息传递系统发生改变, 从而产生中枢痛觉过敏。因此, 术后急性疼痛是痛觉过敏 (外周痛觉过敏和中枢痛觉过敏) 及这种敏感向损伤周围组织异常扩散的结果。

NSAIDs 具有较强的抑制 PG 释放的作用, 从而能够降低手术创伤的炎症反应^[2], 减弱 PG 对末梢化学感受器的刺激进而缓解疼痛^[2-3]。此作用其他镇痛药物无法替代。既往认为 NSAIDs 主要作用于外周, 但其亦可通过抑制脊髓的 COX 发挥镇痛作用^[4-6]。NSAIDs 与阿片类药物联合应用有协同镇痛

作用,在保证镇痛效果的同时,可降低阿片类药物的剂量 30% 左右^[7]。因此,有文献推荐如无特殊的禁忌证,术后应常规使用 NSAIDs 镇痛^[1]。

2 NSAIDs 的分类

目前临床上常用的分类方法是根据其 COX 的选择性分为 4 类:①选择性 COX-1 抑制药,目前临床没有绝对的 COX-1 特异性抑制药,但阿司匹林属于高选择的 COX-1 抑制药;②非选择性 COX 抑制药,是指对 COX-1 和 COX-2 的抑制无差异,如吲哚美辛、布洛芬、萘普生、双氯芬酸及氟比洛芬酯;③ COX-2 倾向性抑制药,又称选择性抑制药,指在有效治疗剂量时,对 COX-2 的抑制作用明显大于 COX-1,如萘丁美酮、美洛昔康;④选择性 COX-2 抑制药,是指即使在最大治疗剂量时也不会抑制 COX-1,如塞来昔布、帕瑞昔布。此外,多年来人们怀疑存在新的可诱导产生的 COX 异构体 COX-3^[8-9],有人提出在大脑中可能存在 COX-3,与疼痛和发热症状有关,而且它将有可能成为无不良反应的解热镇痛药的靶点。

3 NSAIDs 在术后急性疼痛治疗中的应用

3.1 NSAIDs 单独应用于轻至中度急性术后疼痛治疗

NSAIDs 可以单独用于腹腔镜、妇科短小手术等创伤较小手术的术后疼痛治疗,国内外许多研究证明,单次或持续应用 NSAIDs 不仅可以减轻此类手术术后疼痛的程度,提高患者舒适度,也可以起到减少伤口周围炎症反应、促进愈合等良性作用^[10-13]。不同研究显示,单独或联合应用口服 NSAIDs 类药物时,布洛芬的镇痛效果优于其他药物^[14-15]。

3.2 NSAIDs 与阿片类药物联合应用

尽管 NSAIDs 只有轻至中度镇痛效果,但这并不限制它在术后急性疼痛治疗中的应用。作为辅助用药进行多模式镇痛时,NSAIDs 可有效减少阿片类药物的应用,而且研究显示,无论是在麻醉恢复室还是病房,使用 NSAIDs 的患者 24h 内疼痛评分均低于单一用药^[16]。此外,由于阿片类药物使用剂量的减少,联合应用 NSAIDs 可以减少术后恶心、呕吐、尿潴留等阿片类药物剂量相关并发症的发生。

3.3 NSAIDs 用于超前镇痛

超前镇痛是指在伤害性刺激作用于机体之前采取一定的措施,防止神经中枢敏化,减少或消除伤害引起的疼痛。NSAIDs 是较早用于超前镇痛的药物之一,术前使用 NSAIDs,可以有效减轻术后疼痛的程度^[11,17-19]。

3.4 NSAIDs 减轻围术期炎症反应

研究发现氟比洛芬酯、氯诺昔康镇痛可减轻术后炎症反应,并且其减轻程度与镇痛效果相一致^[20]。有文献报道,妇科手术患者应用氯诺昔康后白细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数明显低于对照组^[21]。

3.5 NSAIDs 在特殊人群中的应用

尽管大部分上市 NSAIDs 并未明确指出是否可以安全应用于儿童,但 Michelet 等^[10]的荟萃分析显示它可以减少儿童应用阿片类药物的剂量,并有效减少阿片类药物相关并发症。周筠等^[22]对广州市儿童医院术后用药的统计发现,布洛芬是儿童术后疼痛治疗应用最多的 NSAIDs 类药。

4 NSAIDs 的不良反应

NSAIDs 通过抑制 COX 的活性,起到解热、镇痛、抗炎作用,其与麻醉性镇痛药相比,它不产生欣快反应,无依赖,对呼吸无抑制,有良好的早期镇痛效果,因此目前 NSAIDs 广泛用于术后急性疼痛的治疗。但正是由于其对 COX 的抑制作用,也产生了各种不良反应,主要表现为胃肠道、心血管、肾、肝等损害。

4.1 胃肠道损害

胃肠道损害是 NSAIDs 最常见的不良反应,主要表现为胃和十二指肠糜烂、溃疡、穿孔及出血。COX-1 促进某些 PG 的合成而保护胃黏膜和抑制胃酸分泌,因此抑制 COX-1 作用的 NSAIDs 均具有胃肠道不良反应。此外,口服的 NSAIDs 绝大多数是弱有机酸,能直接损伤胃黏膜。不同 NSAIDs 服用后的损伤程度排序为:布洛芬 < 舒林酸 < 吲哚美辛 < 萘普生 < 阿司匹林。文献认为选择性 COX-2 抑制药与非选择性 NSAIDs 联合质子泵抑制药相比明显降低全胃肠道不良反应发生的风险^[23]。

4.2 心血管损害

目前认为心脑血管不良事件是 NSAIDs 的类效应。临床试验表明, 选择性 COX-2 抑制药昔布类药物可增加心血管事件的风险。这是因为选择性 COX-2 抑制药可引起血管内皮中前列环素 (PGI₂) 和血小板中血栓素 A₂ (TXA₂) 失衡, 促进血栓形成, 增加心血管事件、心肌梗死、卒中与心力衰竭的风险。但大规模的荟萃分析显示, 并没有足够证据证明市场上任何一种 NSAIDs 对循环系统是安全的^[24]。有研究指出, 所有剂量的选择性 COX-2 抑制药和大剂量非选择性 NSAIDs 都可增加发生过心肌梗死患者的病死率^[25]。

4.3 肾损害

不论是非选择性还是选择性 NSAIDs 均有引起肾功能不全的风险, 其肾损害的临床表现为膜性肾病、急性肾功能不全、间质性肾炎、镇痛药性肾炎、肾乳头坏死、水钠潴留、高血钾等。NSAIDs 影响 PG 对肾脏有效血流量的调节, 导致肾髓质缺血而造成肾损害。研究发现, COX-1、COX-2 对肾脏正常发育、调节水电解质平衡和保护肾小球功能均起着重要作用。选择性 COX-2 抑制药会导致 COX-1 和 COX-2 的失衡, 可诱发尿钠和尿量减少, 甚至急性尿潴留。

4.4 血液系统损害

NSAIDs 抑制血小板的聚集, 导致出血时间延长, 这与抑制 COX-1 的功能相关。血小板膜磷脂在磷脂酶作用下释放 AA, AA 在 COX 作用下代谢为 TXA₂, 阿司匹林正是通过抑制 COX-1, 阻止 TXA₂ 的合成, 同时使血小板膜蛋白乙酰化, 并抑制血小板膜酶, 从而不可逆地抑制血小板聚集。治疗剂量的 NSAIDs 并不增加硬膜外穿刺置管出血的风险^[1]。临床研究表明, 氟比洛芬酯 (1mg·kg⁻¹) 具有可逆性的抑制血小板聚集功能, 并且增加术后伤口的引流量^[26]。但选择性 COX-2 抑制药可以避免该不良反应的发生。NSAIDs 可导致粒细胞减少及再生障碍性贫血, 如双氯芬酸可引起白细胞减少、粒细胞缺乏、溶血性贫血、再生障碍性贫血。NSAIDs 导致粒细胞缺乏的机制主要为速

发型变态反应, 患者以前接触过某种药物而被致敏, 当再次接触该药后数小时内突然发生粒细胞减少或缺乏。

4.5 肝损害

多数 NSAIDs 可致肝损害, 服用 NSAIDs 致肝病的危险是未用 NSAIDs 者的 2.3 倍。对乙酰氨基酚经肝细胞色素 P₄₅₀ 氧化酶代谢产生过量活性代谢产物 N-乙酰对苯醌亚胺, 大剂量长期使用可导致严重的肝损害, 尤以肝坏死常见。

4.6 骨愈合的影响

PG 是维持骨形成和骨破坏两者平衡的重要因素, 当骨折发生时, PG 促使骨形成增加, 从而使骨折愈合。动物研究发现, NSAIDs 降低或者延迟骨折的愈合^[27-28], 但尚无临床证据。

5 NSAIDs合理应用的注意事项

5.1 NSAIDs的选择做到个体化

NSAIDs 药物种类繁多, 对 COX-1 抑制越多, 其心脑血管不良事件越少, 但上消化道不良反应、出血风险增加; 对 COX-2 抑制越多, 其上消化道不良反应越少, 但心脑血管不良事件增多。对有心脑血管高危因素 (如缺血性心脏病、脑卒中、高血压、高血脂、糖尿病或外周动脉疾病) 的人群, 应避免使用选择性 COX-2 抑制药; 存在严重胃溃疡、进行胃肠吻合手术、严重肝肾疾病的患者, 尽量避免使用 NSAIDs。

5.2 避免同时服用≥2种NSAIDs

NSAIDs 的镇痛作用具有封顶效应, 两种 NSAIDs 同时应用不但不能提高疗效, 反而会使不良反应增加。

5.3 选择合适的剂型和给药途径

餐后服药、使用肠溶制剂 (选择性 COX-2 抑制药除外)、肛门给药可以减少胃肠道的不良反应。静脉给药, 起效迅速, 适于术后急性疼痛患者短期应用。

5.4 尽量避免长期大量使用NSAIDs

NSAIDs 的不良反应与药物剂量、给药时程有直接相关, 术后短期、适量应用可明显降低不良反应的发生率。

【参考文献】

- [1] Dunn PF. Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital [M]. Lippincott Williams & Wilkins, 2007:560.
- [2] 王戡, 潘芳, 冯艺, 等. 氟比洛芬酯注射液复合舒芬太尼术后镇痛效果及抗炎作用的研究 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27:941-943.
- [3] 杨秀艳. 围术期非甾体抗炎镇痛药应用探讨 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2008, 11:1639-1642.
- [4] Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord [J]. Prog Neurobiol, 2001, 64:327-363.
- [5] Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, et al. Postoperative modulation of central nervous system prostaglandin E2 by cyclooxygenase inhibitors after vascular surgery [J]. Anesthesiology, 2006, 104:411-416.
- [6] 张红, 冯艺, 顾健. 氟比洛芬酯静脉注射后在患者脑脊液的分布情况 [J]. 中华麻醉学杂志, 2011, 31:432-434.
- [7] Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials [J]. Anesthesiology, 2005, 103:1296-1304.
- [8] Berenbaum F. COX-3: fact or fancy [J]. Joint Bone Spine, 2004, 71:451-453.
- [9] Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2005, 72:85-87.
- [10] White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery [J]. Anesth Analg, 2002, 94:577-585.
- [11] 曾广晖, 冯艺, 王建六, 等. 术前氟比洛芬酯用于妇科腹腔镜术后镇痛的临床观察 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9:141-145.
- [12] 陈瑞海, 周勤, 孙余挺, 等. 环状混合痔患者围手术期多模式镇痛的研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14:214-216.
- [13] 柳冰, 刘肖平, 刘宁, 等. 胆囊切除术中应用氯诺昔康和芬太尼镇痛的比较 [J]. 南京部队医药, 2002, 4:24-27.
- [14] Baygin O, Tuzuner T, Isik B, et al. Comparison of pre-emptive ibuprofen, paracetamol, and placebo administration in reducing post-operative pain in primary tooth extraction [J]. Int J Paediatr Dent, 2011, 21:306-313.
- [15] Snieszek PJ, Brodland DG, Zitelli JA, et al. A randomized controlled trial comparing acetaminophen, acetaminophen and ibuprofen, and acetaminophen and codeine for postoperative pain relief after Mohs surgery and cutaneous reconstruction [J]. Dermatol Surg, 2011, 37:1007-1013.
- [16] Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T, et al. A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain [J]. Anesth Analg, 2011, 114:393-406.
- [17] 裴旭星, 韩雪萍. 帕瑞昔布钠超前镇痛对食管癌根治术后疼痛的影响 [J]. 中国实用医刊, 2010, 5: 33-35.
- [18] 吴晓丹, 陈彦青, 俞增贵. 氟比洛芬酯超前镇痛对咽喉成型术患者术后镇痛效果的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 23: 961-963.
- [19] 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, 22:19-23.
- [20] 郭一闽, 陈亚迟, 王忱. 三种不同非甾体类抗炎药对妇科腔镜术后疼痛及细胞因子的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27: 123-126.
- [21] 杨庆, 林群, 林献忠, 等. 氯诺昔康伍用芬太尼对妇科手术后炎症反应的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24: 389-393.
- [22] 周筠, 郭穗霞, 范晓军, 等. 小儿术后镇痛用药情况分析 [J]. 广州医药, 2008, 39:36-41.
- [23] Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial [J]. Lancet, 2010, 376:173-179.
- [24] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis [J]. BMJ, 2011, 342:c7086.
- [25] Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2006, 113:2906-2913.
- [26] 许军军, 冯艺. 氟比洛芬酯注射液对单侧髋关节置换术患者血小板聚集功能的影响 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2011, 43:781-783.
- [27] Riew KD, Lou J, Wright NM, et al. Thoracoscopic intradiscal spine fusion using a minimally invasive gene-therapy technique [J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85:632-634.
- [28] Akritopoulos P, Papaioannidou P, Hatzokos I, et al. Parecoxib has non-significant long-term effects on bone healing in rats when administered for a short period after fracture Panagiotis Orthop [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2009, 129:1427-1432.