

·临床研究·

塞来昔布在关节镜下膝关节手术后镇痛中的应用

王 昆¹, 朱 蕾², 曾 春¹, 卢华定¹, 蔡道章¹

(中山大学 1. 附属第三医院骨科; 2. 附属第三医院整形外科, 广东 广州 510063)

摘 要:【目的】通过与传统非甾体类消炎镇痛药物扶他林、阿片类镇痛药物曲马多及安慰剂的比较, 评价特异性环氧化酶-2 抑制剂塞来昔布在膝关节镜术后镇痛应用中的临床疗效及安全性。【方法】选取膝关节镜手术患者 136 例(男 49 例, 女 87 例)随机分为 4 组, 其中塞来昔布组 41 例、曲马多组 34 例、扶他林组 31 例、对照组 30 例, 分别给予塞来昔布、曲马多、扶他林及安慰剂, 检测术后视觉模拟评分法疼痛评分、膝关节活动度、关节肿胀、积液程度及药物不良反应。【结果】塞来昔布组、曲马多组和扶他林组术后早期疼痛评分均较对照组明显降低, 关节活动度增大, 四组间关节积液程度无明显差异。药物不良反应发生率分别为曲马多组 20.6%、塞来昔布组 2.4%、扶他林组 6.5%、对照组 3.3%, 曲马多组药物不良反应发生率较其他组明显增高 ($P < 0.05$)。【结论】膝关节镜术后应用塞来昔布可明显缓解患者疼痛, 其不良反应低于阿片类药物曲马多和传统的 NSAIDs 类药物扶他林, 具有良好的临床疗效和安全性。

关键词: 塞来昔布; 关节镜; 术后镇痛

中图分类号: R619⁺.9

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2008)04-0444-04

Use of Celecoxib in Postoperative Analgesia after Arthroscopically-assisted Knee Operation

WANG Kun¹, ZHU Lei², ZENG Chun¹, LU Hua-ding¹, CAI Dao-zhang¹

(1. Department of Orthopaedics; 2. Department of plasties, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】To compare the analgesic efficacy and safety of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor celecoxib with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) votalin, the opioid tramadol and placebo in post-operative pain after arthroscopically-assisted knee operation. 【Methods】A total of 136 patients (49 males and 87 females) who prepared to receive arthroscopically-assisted knee operation were selected. Then the randomized, double-blind, placebo controlled study was conducted. The patients were assigned to 4 groups: 41 patients in celecoxib group, 31 patients in votalin group, 34 patients in tramadol group, and 30 patients in placebo group. The primary observational indexes were Visual Analogue Score (VAS) pain scores, postoperative hemarthrosis volume, postoperative range of motion (ROM) of the troubled knee joints and the incidence of side effects. 【Results】VAS pain scores in celecoxib group, votalin group, and tramadol group were significantly reduced compared with placebo group, while postoperative ROM were improved. There was no significant difference in the postoperative hemarthrosis volume. The incidences of side effects were 20.6% in tramadol group, 2.4% in celecoxib group, 6.5% in votalin group and 3.3% in placebo group, respectively, in which the incidences in tramadol group were significantly increased ($P < 0.05$). 【Conclusion】The post-operative use of celecoxib can effectively reduce the postoperative pain after arthroscopically-assisted knee operation, meanwhile, it will not increase the risk of side effects compared with votalin and tramadol. It is an excellent anodyne for postoperative analgesia.

Key words: celecoxib; arthroscopy; postoperative analgesia

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008, 29(4): 444-447]

收稿日期: 2007-08-28

基金项目: 卫生部关节炎防治教育计划基金

作者简介: 王 昆(1966-), 男, 安徽蚌埠人, 博士, 副主任医师, E-mail: dr_wangkun333@163.com

关节镜下膝关节手术术后镇痛的效果,将直接影响手术后膝关节功能的恢复及术后膝关节康复训练计划的实施^[1-3]。研究表明^[4,5],特异性环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂塞来昔布应用于临床镇痛具有良好的疗效及安全性,但其在关节镜术后镇痛中的应用尚少见报道。本研究应用塞来昔布作为关节镜术后患者的镇痛药物,通过其与曲马多及扶他林比较,观察3组药物的疗效及安全性,为关节镜术后患者选择方便、安全、快速有效的口服镇痛药物提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 临床资料

2004年6月~2005年12月于我院行膝关节镜手术患者136例,其中男49例,女87例。年龄45~64岁。所有患者试验前经全面检查证实无严重心、肝、脑、肾等内脏疾患;女性患者均处于绝经后或采取避孕措施。具有以下情况的关节镜术后患者被排除:膝关节叉韧带重建术后;对非甾体类消炎镇痛药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)有严重过敏反应者;有活动性消化道溃疡病史或症状者;有严重心、肝、脑、肾等内脏疾患及出血障碍者;实验室检查有血白细胞 $<4 \times 10^9/L$ 和血小板 $<100 \times 10^9/L$ 及ALT, AST, BUN和Cr异常者;服用以下药物者:地高辛、华法林、格列本脲、单氨氧化酶抑制剂、锂制剂;近3月内进行过新药临床试验;长期使用激素者(泼尼松 $\geq 5 \text{ mg/d}$);有急性葡萄膜炎者;近1周用NSAIDs者;妊娠妇女。入选患者随机分成4组:A. 塞来昔布组(41例),男14例,女27例,平均年龄(51 ± 3.5)岁;B. 曲马多组(34例),男11例,女23例,平均年龄(52 ± 4.1)岁;C. 扶他林组(31例),男12例,女19例,平均年龄(52 ± 3.8)岁;D. 对照组(30例),男12例,女18例,平均年龄(51 ± 2.9)岁。

1.2 围手术期处理及给药方法

术中均使用腰麻+连续硬膜外麻醉。各组患者均在手术结束后2h第1次给药,用量:塞来昔布组200mg,每日1次;曲马多组100mg,每日1次;扶他林组75mg,每日2次;对照组给予安慰剂。术后第1天开始股四头肌收缩锻炼及连续被动活动器锻炼。术后第3天膝关节穿刺抽液。

1.3 评价指标

研究中采用的疗效评价指标包括:①视觉模拟评分(visual analogue score, VAS)法疼痛评分:采用一评价尺度从无痛到不可忍受的疼痛(0~100mm),记录术后第3、6、12、24、48、72、96、120h患膝静息状态VAS,0分表示没有疼痛,评分越高表示疼痛越剧烈,10分表示无法忍受的疼痛。绘制时间-疼痛强度曲线。②膝关节活动度观察:术后第1、2、3、4、5天观察测量患者膝关节活动度;③关节积液观测:术后第3天膝关节穿刺抽液,观察关节肿胀、积液程度,计算积液量均值。④安全性评价:观察并记录所有的药物不良反应(全身反应、胃肠道反应、过敏反应、身体水肿情况等),有严重反应则停药,术后第5天检查血常规、肝肾功能、尿常规、大便潜血。

1.4 统计学方法

应用SPSS 11.0统计软件数据分析,患膝疼痛评分、关节活动度、积液量的组间比较采用 F 检验,不良事件的比例用Fisher精确概率法进行统计分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

本研究136例患者中135例完成试验,仅曲马多组1例女性患者因服药后严重药物反应(头晕伴恶心、呕吐)退出试验。手术为同一组医师完成,组间年龄、性别、体质量、手术时间、术中硬膜外局部麻醉药量差异具有可比性。

2.2 术后镇痛效果比较

塞来昔布组、曲马多组、扶他林组术后3h至72h患膝静息疼痛评分均较对照组明显降低,差异有显著性($F=2.69, P=0.023$,图1),术后3、6、12、24h曲马多组疼痛评分分别为3.1、3.2、3.6、3.8,低于塞来昔布组和扶他林组。术后12~24h因疼痛不能缓解加用补救治疗(杜冷丁100mg im)的患者塞来昔布组、扶他林组各3例、曲马多组2例、对照组7例。

2.3 关节活动度(Range of motion, ROM)比较

如图2所示,术后第3、6、12、24、48、72h患膝被动活动度塞来昔布组、曲马多组、扶他林组均大于对照组,差异有显著性($F=1.96, P=0.037$)。曲马多组膝关节活动度均值高于塞来昔布组和扶他林

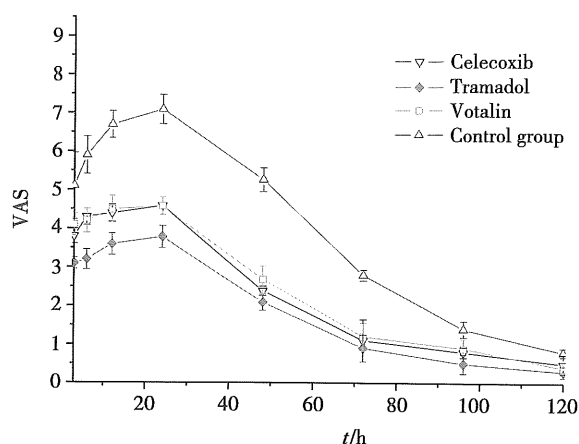


图1 塞来昔布、曲马多组、扶他林术后镇痛效果比较
Fig.1 Comparison of celecoxib/votalin and tramadol analgesic efficacy in post-operative pain

组,但组间比较差异无统计学意义。术后第4天、5天各组与对照组差异无显著性。

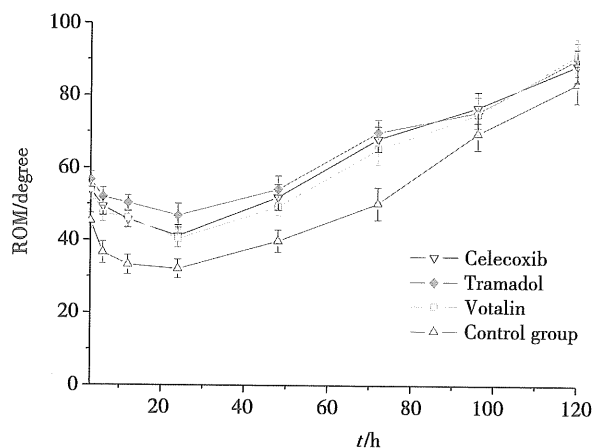


图2 各组间膝关节活动度比较
Fig.2 Comparison of ROM of knee joint in each group

2.4 关节肿胀、积液程度

塞来昔布组2例、扶他林组1例绒毛结节性滑膜炎患者行关节镜下滑膜切除,术后肿胀明显,其余患者各组间术后关节肿胀程度相似。术后第3天膝关节穿刺抽液,关节积液量曲马多组(26.3 ± 12.4)mL、塞来昔布组(27.1 ± 9.3)mL和扶他林组(31.7 ± 10.9)mL、对照组(25.8 ± 11.5)mL,各组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2.5 药物不良反应

曲马多组、塞来昔布组、扶他林组发生不良反应分别为7、1、2例(表1)。曲马多组不良反应发生

率明显高于塞来昔布组和扶他林组($P < 0.05$),扶他林组消化道不良反应高于塞来昔布组,但统计学分析差异无显著性($P > 0.05$),所有受试者均未发现全身水肿、肝肾功能异常及服药后大便潜血阳性。对照组患者中1例于术后疼痛剧烈,加用补救治疗后出现头痛、头晕,考虑与补救治疗药物有关。

表1 药物不良反应发生率
Table 1 The incidence of side effects of drugs

	Cases	Dizziness and Cephalea	Nausea	Skin itching	Incidence (%)
Tramadol group	34	3	4	0	20.6
Celecoxib group	41	0	0	1	2.4
Votalin group	31	0	2	0	6.5
Placebo group	30	1	0	0	3.3

3 讨论

膝关节镜手术是目前治疗膝关节疾病的主要方法之一。良好的术后镇痛可以减轻患者术后疼痛反应、解除局部组织痉挛,能够直接影响到手术后关节功能的恢复、减少不良反应的发生、提高患者的满意度^[6]。口服镇痛药物具有方便、安全、快速有效的特点,是门诊开展关节镜手术术后的疼痛处理的良好选择。目前,主要运用口服阿片类镇痛药物或NSAIDs来控制术后疼痛。本研究使用特异性COX-2抑制剂塞来昔布作为膝关节镜术后的口服镇痛药物,探讨其在术后镇痛中的应用的有效性及其安全性。

术后疼痛与手术创伤引起的炎性物质释放有关,其中前列腺素的作用成为镇痛研究的热点之一。创伤可诱导COX-2产生并催化前列腺素的合成,后者可致敏外周疼痛感受器并影响中枢对疼痛的致敏性,从而加重术后的疼痛。传统的NSAIDs类抗炎药物是非特异COX抑制剂,由于它对COX-1的抑制,可使胃和血小板等组织中参与正常细胞活动所需的前列腺素合成减少,导致围手术期血小板聚集功能降低,出血增加以及胃粘膜溃疡等并发症,因此在某种程度上限制了其在围手术期的应用。塞来昔布作为新型COX-2特异抑制剂,已广泛应用于急性和慢性疼痛的治疗,其镇痛作用与传统的NSAIDs类抗炎药物相似,但胃肠道的副作用发生率明显减低^[7]。大量临床研究表明^[8,9],在牙科手

术围手术期应用塞来昔布可完全缓解术后患者的疼痛,其作用安全可靠。本研究中,塞来昔布(200 mg每日1次)与传统的NSAIDs类抗炎药物扶他林(75 mg每日2次)相比较,两者镇痛效果相似,均能够明显缓解术后疼痛,术后镇痛效果及关节活动度范围明显优于对照组。术后关节积液量及消化道不良反应发生率塞来昔布组均低于扶他林组,但统计学分析两组间差异无显著性,考虑与用药时间短、药物不良反应发生率低有关。目前已有证据证实COX-2特异抑制剂罗非昔布可引起心血管不良反应,并由此导致默克制药公司于2004年9月30日宣布全球召回罗非昔布。COX-2特异抑制剂的安全性受到广泛的关注。本研究中,术后短期应用塞来昔布,未发现异常心血管不良反应出现。

曲马多是一种临床常用中枢性镇痛药物^[10],其镇痛作用的发挥主要通过:①作用于脊髓、延髓、中脑和丘脑等痛觉区的阿片受体(主要作用于 μ 受体),使痛阈提高。②影响中枢的单胺类递质的代谢途径,通过抑制神经元突触对去甲肾上腺素的再摄取,并增加神经元外5-羟色胺的浓度,抑制痛觉的传导^[11]。然而,阿片受体激动诱发的恶心、呕吐、呼吸抑制、镇静等副作用常常影响其镇痛效果的发挥。有研究表明,应用曲马多过程中恶心、呕吐的发生率甚至高于吗啡类药物^[12,13]。本研究中,术后早期患膝疼痛指数、被动活动度均值曲马多组均明显优于对照组,表现出良好的镇痛效果。但其不良反应发生较多(7/34),明显高于塞来昔布组,其中1例患者因不能耐受不良反应(头晕伴恶心、呕吐)而退出试验。塞来昔布组术后疼痛指数、关节被动活动度及术后关节积液与曲马多组相似,但不良反应发生率明显降低,具有更好的耐受性。

本研究表明:应用特异性COX-2抑制剂塞来昔布作为膝关节镜术后的口服镇痛药物可有效减轻术后疼痛,其镇痛效果与口服阿片类镇痛药物曲马多及传统NSAIDs消炎镇痛药物扶他林相似,且不良反应发生率低,可安全地应用于关节镜下微创手术的术后镇痛。此药物其他的不良反应有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Vintar N, Rawal N, Veselko M. Intraarticular patient-controlled regional anesthesia after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction: ropivacaine/morphine/ketorolac versus ropivacaine/morphine[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(2): 573-578.
- [2] Karataglis D, Bisbinas I, Green MA, et al. Functional outcome following reconstruction in chronic multiple ligament deficient knees [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2006, 14(9): 843-847.
- [3] 张坤全, 陈友明. 硬膜外自控镇痛用于膝部骨折术后持续被动运动的镇痛效果观察[J]. *热带医学杂志*, 2005, 5(6): 810-812.
- [4] Moberly JB, Xu J, Desjardins PJ, et al. A randomized, double-blind, celecoxib- and placebo-controlled study of the effectiveness of CS-706 in acute postoperative dental pain[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(3): 399-412.
- [5] Reuben SS, Gutta SB, Maciolek H, et al. A comparison of local intraarticular anesthesia versus general anesthesia for ambulatory arthroscopic knee surgery [J]. *J Ambulatory Surgery*, 2005, 12(1): 39-44.
- [6] 解 强, 李方祥, 王予彬. 关节镜下膝关节半月板手术围手术期应用非类固醇类抗炎药物的镇痛效果比较[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(23): 4839.
- [7] Romsing J, Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48(5): 525-546.
- [8] Kellstein D, Ott D, Jayawardene S, et al. Analgesic efficacy of a single dose of lumiracoxib compared with rofecoxib, celecoxib and placebo in the treatment of post-operative dental pain [J]. *Int J Clin Pract*, 2004, 58(3): 244-250.
- [9] Graham GC, Graham RI, Day RO. Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol) [J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(12): 1063-1075.
- [10] 何伟雄, 曾维安, 许梅曦, 等. 不同镇痛方式对高龄肺癌手术后恢复的综合分析[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2006, 27(5): 584-586.
- [11] 高峰, 刘志恒, 田玉科. 吗啡、芬太尼、曲马多术后镇痛对病人白细胞介素-2的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2004, 24(3): 176-179.
- [12] Ng KF, Tsui SL, Yang CS. Increased nausea and dizziness when using tramadol for post-operative patient-controlled analgesia (PCA) compared with morphine after intraoperative loading with morphine [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 1998, 15(5): 565-570.
- [13] Pang WW, Mok MS, Lin CH, et al. Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine [J]. *Can J Anaesth*, 1999, 46(11): 1030-1035.

(编辑 徐 杰)