

· 药物与临床 ·

芬太尼透皮贴剂用于日间肛门手术病人的术后镇痛及安全性的临床观察

陆晓芳, 李琼珍, 朱涛 (上海交通大学附属第一人民医院松江分院麻醉科, 上海 201600)

[摘要] 目的 观察芬太尼透皮贴剂与曲马多用于日间肛门手术病人的术后镇痛效果及安全性。方法 120例日间接受腰麻下行肛门手术病人随机分为芬太尼透皮贴剂术后镇痛组(A组), 术后3h口服曲马多100mg镇痛组(B组), 以及对照组术后不予镇痛(C组)。采用VAS评分评价术后不同时点镇痛效果, 采用Ramsay评分评价术后不同时点镇静效果, 同时观察不良反应发生情况。结果 术后4、24、48h时A组和B组镇痛效果优于C组, 术后24、48h时A组镇痛效果优于B组和C组, 术后24、48h时A组镇静效果优于B组和C组, 术后24h时B组镇静效果优于C组, 不良反应发生率仅头晕嗜睡。A组与C组间差异有统计学意义。结论 芬太尼透皮贴剂是日间肛门手术病人术后镇痛的一种应用安全、方法简单、镇痛、镇静效果好的药物剂型。

[关键词] 肛门; 手术; 镇痛; 芬太尼透皮贴剂; 曲马多

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)05-0356-03

The clinical observation of the analgesia effect and safety of Fentanyl Transdermal System for day surgery patients with anus surgeries

LU Xiaofang, LI Qiongzhen, ZHU Tao (Department of Anesthesia, Songjiang Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201600, China)

[Abstract] **Objective** To observe the analgesia effect and safety of Fentanyl Transdermal System and tramadol for day surgery patients with anus surgeries. **Methods** 120 cases of anus surgeries undergo spinal anesthesia were randomly divided into three groups. Patients of group A had Fentanyl Transdermal System affixed on for analgesia. Patients of group B were received an oral dose of 100mg tramadol in 3 h after operation. Patients of group C had no analgesia. The analgesia effects of three groups were estimated with VAS score after operation in different time points. The sedation effects of three groups were estimated with Ramsay score after operation in different time points, while observing the occurrence of adverse reactions. **Results** The analgesia effect of group A and group B were superior to group C at 4, 24, 48 h after operation. But the analgesia effect of group A was superior to group B and group C at 24, 48 h after operation. The sedation effect of group A was superior to group B and group C at 24, 48 h after operation. And the sedation effect of group B was superior to group C at 24 h after operation. Only dizziness and drowsiness was higher significantly between group A and group C in the incidence of adverse reactions. **Methods** The Fentanyl Transdermal System was a safe, simple and better effect medication for ease the pain undergo the anus surgeries of day-case.

[Key words] anus; analgesia; Fentanyl Transdermal System; tramadol

日间肛门手术病人术后持续而剧烈的疼痛严重影响患者术后康复和生活质量, 目前本院日间的肛门手术病人多于术后24h至48h出院, 因此术后选择一种简便合适的镇痛方式十分必要。芬太尼透皮贴剂是一种新型的镇痛方法, 不影响生活自理活动, 可持续72h释放芬太尼进入循环系统的透皮给药装置。其在癌性疼痛治疗中已经证实是安全有效的^[1], 但其在日间手术中的应用未见相关报道。本

研究将芬太尼透皮贴剂用于肛门手术病人的术后镇痛, 并将其术后镇痛效果及不良反应与曲马多进行比较观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料 我院日间手术中心2009年4月至2010年4月行肛门手术患者, 术前评估ASA I或II级者列入研究, 鉴于安全性方面的考虑, 所有列入研究的病人均于术后72h予以出院, 将120例患者随机分为三组, 芬太尼透皮贴剂组(A组), 曲马多组(B组), 对照组(C组), 每组40例。组间患者基本资料无显著性差异(见表1)。

[作者简介] 陆晓芳(1973-), 女, 主治医师。Tel 18918288676

E-mail qz830221@yahoo.com.cn

[通讯作者] 朱涛。E-mail zt19192003@tm.com

表 1 3组肛门手术病人临床基本资料 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	年龄(岁)	体重(kg)	性别(男/女)	ASA评估(I/II)
A	45.4 ± 11.0	57.5 ± 7.5	25/15	22/18
B	48.8 ± 11.4	59.3 ± 9.9	23/17	24/16
C	50.6 ± 9.7	56.1 ± 7.8	26/14	21/19
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

1.2 镇痛方法 A组:患者入手术室时将芬太尼透皮贴剂(中文商品名多瑞吉,西安杨森制药有限公司生产,4.2 mg贴,其释放速度为 25 μg/h)粘贴于腹壁或大腿内侧无毛发平坦处术后镇痛,用掌心按压贴膜 1~2 min,使之与皮肤充分接触;B组:使用安慰剂贴剂,术后 3 h肌注曲马多(上海禾丰制药有限公司生产)100 mg术后镇痛。C组:对照组,安慰剂贴剂,术后不予镇痛。

1.3 麻醉方法 患者进入手术室后使用多参数监护仪(Datex-Ohmeda)连续监测 BP、ECG、SpO₂,开放静脉后,于 L₃~L₄间隙行腰麻穿刺,穿刺成功后,注入局麻药 8~12 mg(局麻药配方为 0.5%布比卡因加 50%葡萄糖 0.2 ml),平卧后调整体位,针刺法测试麻醉平面,控制麻醉平面在 T8以下,术中常规鼻导管吸氧 2~3 L/min,保持呼吸道通畅。

1.4 观察指标 分别记录术毕时、术后 4、24、48 h各时点疼痛视觉模拟评分(VAS,0分表示无痛,10分表示无法忍受的剧烈疼痛)和镇静评分(Ramsay,1级烦躁不安;2级安静合作;3级嗜睡,对指令反应敏捷,但发音含糊;4级睡眠状态可唤醒;5级对呼叫反应迟钝;6级深睡或麻醉状态,呼唤无反应),以及生命体征和不良反应。

1.5 统计分析 所有资料应用 SPSS10.0统计软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 术后 4、24、48 h A组和 B组镇痛效果优于 C组 ($P < 0.05$),术后 24、48 h A组镇痛效果优于 B组和 C组 ($P < 0.05$) (见表 2)

表 2 3组肛门手术病人术后各时间点 VAS评分 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	术毕	术后 4 h	术后 24 h	术后 48 h
A	0.5 ± 0.6	1.1 ± 0.8 ¹⁾	2.0 ± 0.8 ²⁾	2.1 ± 0.6 ²⁾
B	0.5 ± 0.7	1.0 ± 0.9 ¹⁾	2.9 ± 0.7 ¹⁾	3.0 ± 0.8 ¹⁾
C	0.3 ± 0.5	3.6 ± 0.8	3.9 ± 1.0	3.8 ± 1.1

¹⁾ $P < 0.05$ 与 C组比较; ²⁾ $P < 0.05$ 与 B组比较。

2.2 术后 24、48 h A组镇静效果优于 B组和 C组 ($P < 0.05$),术后 24 h B组镇静效果优于 C组 ($P < 0.05$) (见表 3)。

表 3 3组肛门手术病人 Ramsay镇静评分 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	术毕	术后 4 h	术后 24 h	术后 48 h
A	1.93 ± 0.26	1.27 ± 0.46	2.67 ± 0.49 ²⁾	2.60 ± 0.51 ²⁾
B	1.87 ± 0.35	1.20 ± 0.41	1.40 ± 0.51 ¹⁾	1.20 ± 0.41
C	1.80 ± 0.41	1.13 ± 0.35	1.07 ± 0.26	1.13 ± 0.35

¹⁾ $P < 0.05$ 与 C组比较; ²⁾ $P < 0.05$ 与 B组比较。

2.3 不良反应发生率仅头晕嗜睡 A组与 C组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 4)。

表 4 3组肛门手术病人术后不良反应发生情况 (%)

组别	恶心	呕吐	皮肤瘙痒	头晕嗜睡	尿潴留	呼吸抑制
A	4(10.0)	5(12.5)	3(7.5)	6(15.0) ¹⁾	4(10.0)	0(0)
B	5(12.5)	4(10.0)	1(2.5)	1(2.5)	4(10.0)	0(0)
C	3(7.5)	4(10.0)	0(0)	0(0)	3(7.5)	0(0)

¹⁾ $P < 0.05$ 与 C组比较

3 讨论

日间肛门手术虽是小手术但由于齿状线以下为皮肤,受阴部内神经支配,痛觉十分敏锐^[2],加之排便刺激使局部疼痛更加剧烈。疼痛引起机体的系列应激反应造成的不利影响已为大家所共识,良好的术后镇痛能有效控制应激反应^[3]。占手术比例越来越高的日间手术病人早出院后镇痛问题应该引起临床医师的足够重视,尤其是日间肛门手术病人。

目前阿片类中枢性镇痛药仍是当前临床麻醉中最常用于术后镇痛的麻醉性镇痛药。芬太尼相对分子量低、效能高、脂溶性高和刺激性小,十分适合透皮给药^[4]。芬太尼透皮贴剂是一种新型阿片类制剂,由芬太尼加透皮释放系统组成,药物成分透过透皮缓释给药系统的特殊微孔缓释膜渗透入皮肤,在真皮层经毛细血管吸收进入循环系统后通过作用于大脑 μ 受体而产生镇痛作用。其镇痛强度约为吗啡的 75~100倍,盐酸哌替啶的 1000倍^[5]。有研究报道^[6]芬太尼透皮贴剂在治疗癌性疼痛时较吗啡缓释片效果更为显著。

本观察中发现芬太尼透皮贴剂用于日间肛门手术术后镇痛在镇痛效果和镇静效果方面都优于曲马多。芬太尼透皮贴剂在 72 h的应用期间可持续地、系统地释放芬太尼,芬太尼的释放速率保持恒定,血清芬太尼的浓度逐渐增加,在 12~24 h内达到稳定,并在此后保持相对稳定直至 72 h^[7];芬太尼透皮贴剂术后镇痛最严重的不良反应是呼吸抑制,且随着剂量的增加呼吸抑制发生率愈高^[8]。芬太尼的最小有效血药浓度范围为 0.3~1.5 ng/ml,当血药浓度 > 2 ng/ml时则不良反应发生率增加^[9]。Cartwright等^[10]发现,在成人二氧化碳反应曲线达 50%抑制时其血浆芬太尼浓度为 2.0~3.1 ng/ml。

而 25 μg/h 贴剂的血药稳定浓度为 (0.54 ± 0.02) ng/ml 可满足既镇痛又不产生呼吸抑制的要求。本研究结果也显示 25 μg/h 芬太尼透皮贴剂粘帖于腹壁或大腿内侧无毛发平坦处术后镇痛, 发现镇痛效果好, 且无一例发生呼吸抑制。

曲马多是通过激活 μ 受体及调节中枢单胺能疼痛抑制通路而发挥其镇痛作用的, 无致平滑肌痉挛和明显呼吸抑制作用, 其常见的不良反应在本观察结果中与未使用镇痛药对照组相比无显著性差异, 这可能与使用的曲马多为小剂量有关。由于曲马多是单次给药其镇痛作用仅维持 4~6 h, 因此术后 3 h 口服曲马多 100 mg 镇痛效果远不及芬太尼透皮贴剂。

本观察中没有对芬太尼透皮释放速度的不同剂型进行更为细致的临床观察, 但观察到小剂量 25 μg/h 是安全有效的。虽然国内也有报道使用 25 μg/h 的芬太尼透皮贴剂导致严重呼吸抑制^[11]。基于此观察, 笔者认为该剂量用于这类病人出院后术后镇痛也是安全的, 如术后 24 h 至 48 h 出院的病人可以在家使用, 似无呼吸抑制之虞。

综上所述, 芬太尼透皮给药法应用简单、方便, 较少干扰患者正常的日常生活, 药物吸收水平相对恒定, 且患者无明显不良反应发生, 因此笔者认为, 芬太尼透皮贴剂是一种安全、有效、使用方便的非侵袭性给药方法。小剂量 25 μg/h 的芬太尼透皮贴剂是日间肛门手术术后镇痛中较理想的药物和剂型。

【参考文献】

[1] Miyazaki T, Hanaoka K, Nanki A. Efficacy, safety and pharma-

cokinetic study of a novel fentanyl-containing matrix transdermal patch system in Japanese patients with cancer pain [J]. Clin Drug Investig. 2008; 28(5): 313.

[2] 吴在德, 吴肇汉. 外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版, 2007, 477.

[3] Brodner G, Pogatzki E, Aken HV, et al. A Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominal thoracic esophagectomy [J]. Anesth Analg, 1998; 86: 228.

[4] Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control [J]. Drugs, 1997; 53(1): 109.

[5] Mather LE. Clinical pharmacokinetic studies of fentanyl and its new derivatives [J]. Clin Pharmacokinetics, 1983; 8: 422.

[6] Clark AJ, Shmedzai SH, Allan LG, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-released oral morphine in patients with cancer and chronic noncancer pain [J]. Current Med Res Opin, 2004; 20(9): 1419.

[7] Fiset P, Cohane C, Browne S, et al. Biopharmaceutics of a new transdermal fentanyl device [J]. Anesthesiology, 1995; 83: 459.

[8] HH B, BüLOW, M Linemann, H Berg, et al. Respiratory changes during treatment of postoperative pain with high dose transdermal fentanyl [J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2008; 39(6): 835.

[9] 樊艳丽, 尹珊珊, 朱 珠. 芬太尼透皮贴剂的安全性及其合理使用 [J]. 2007; 9(1): 28.

[10] Cartwright P, Prys-Roberts C, Gill K, et al. Ventilatory depression related to plasma fentanyl concentration during and after anaesthesia in humans [J]. Anesth Analg, 1983; 62: 966.

[11] 刘丽霞, 张玉想, 刘华琴. 芬太尼透皮贴剂致严重呼吸抑制 1 例 [J]. 临床荟萃, 2005; 20(10): 544.

[收稿日期] 2010-07-02

[修回日期] 2010-09-03

(上接第 355 页)

作用增强。此外, 根据中医的药性理论, 大黄饮片炒炭后可改变其性味, 使“涩”味增加, 收敛作用增强, 而无活血化瘀作用, 产生了止血作用, 与中医药理论吻合。

实验结果表明, 大黄不同炮制品的活血化瘀作用存在不同程度的差异。酒大黄活血化瘀作用最强, 熟大黄稍弱, 生大黄有一定的活血化瘀作用, 大黄炭无活血化瘀作用。可见, 大黄经不同方法炮制后, 所含成分会发生变化^[6, 9, 10], 其功效也相应改变。因此, 在实际应用中, 选择大黄用于活血化瘀的治疗时, 建议选用酒大黄最适宜。

【参考文献】

[1] 中国药典 2005 年版. 一部 [S]. 2005: 17.

[2] 曾清花. 中药大黄不同炮制方法的成分分析试验 [J]. 海峡药

学, 2004; 16(5): 100.

[3] 张学兰. 大黄炮制研究简述 [J]. 山东中医药大学学报, 2002; 26(5): 399.

[4] 冯 萍, 赵 萍. 剂量、炮制和煎服方法对大黄药效的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2004; 18(3): 256.

[5] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 181.

[6] 朱诗塔, 雷 鹏, 李新中, 等. 大黄不同炮制品泻下、止血作用的比较研究 [J]. 中药材, 2008; 31(2): 199.

[7] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991; 36.

[8] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991; 49~70.

[9] 孟兆青, 杨中林. 生大黄与酒炙大黄不同溶剂提取液中游离蒽醌、结合蒽醌的含量比较 [J]. 中成药, 2005; 27(1): 49.

[10] 李先端, 黄璐琦. 炮制对中药大黄 5 种蒽醌成分含量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005; 30(12): 904.

[收稿日期] 2009-12-18

[修回日期] 2010-04-15