

围术期使用普瑞巴林预防与 缓解腹腔镜下胆囊切除术后肩痛的疗效评估

Seong-Hwan Chang, PhD, MD* ; Hae-Won Lee, MD* ; Hae-Kyoung Kim, PhD, MD† ;
Seong-Hyop Kim, PhD, MD† ; Duk-Kyung Kim, PhD, MD†

Departments of * Surgery, and †Anesthesiology and Pain Medicine,
Konkuk University School of Medicine, Seoul, South Korea.

摘要 腹腔镜术后肩痛(postlaparoscopic shoulder pain, PLSP)经常发生于腹腔镜手术后。本文采用安慰剂对照研究, 试验组患者在围手术期间相隔12小时分2次予总量为300mg的普瑞巴林, 综合评估了普瑞巴林对于预防与缓解腹腔镜胆囊切除术后PLSP的疗效、PLSP的发生频率和严重程度、术后补偿止痛需求以及术后48小时内的药物副作用。结论显示两组PLSP的发生率无显著差别, 且各时间点的PLSP疼痛评分、初次使用补偿止痛的时间以及累积酮洛酸氨丁三醇用量也相同。然而普瑞巴林组术后2小时的过度镇静作用的发生率要高于安慰剂组。

Abstract Postlaparoscopic shoulder pain (PLSP) frequently follows laparoscopic surgery. In this placebo-controlled study, we evaluated the efficacy of two perioperative doses of pregabalin 300 mg 12 h apart for preventing and attenuating PLSP after laparoscopic cholecystectomy. The frequency and severity of PLSP, need for postoperative rescue analgesia, and side effect profiles were assessed for 48 h postoperatively. In both groups, the overall incidence of PLSP did not differ significantly, and the pain score for PLSP, time to first rescue analgesia, and cumulative ketorolac consumption were similar at each timepoint. However, the 2-h postoperative incidence of oversedation was higher with pregabalin.

(*Anesth Analg* 2009; 109: 1284-6)

腹腔镜手术操作后的肩痛(postlaparoscopic shoulder pain, PLSP)发生率较高而且给患者带来了困扰。据调查, 腹腔镜下胆囊切除术后PLSP的发生率为31%~80%^[1,2]。一般PLSP的疼痛程度较轻且持续时间较短, 但在某些病例中, 其带给患者的不适感更甚于手术切口痛^[3], 有时其持续时间可长达7天甚至术后5周^[4]。虽然其发生机制尚不明确, 可能是由于局部酸中毒或者横膈膨胀所致^[6,7], 但二氧化碳气腹过程中引起的膈肌表面的膈神经损伤或刺激似乎是导致PLSP的主要原因^[5,8]。本文综合评估了围腹腔镜下胆囊切除手术期间使用普瑞巴林对于PLSP的预防以及缓解作用。

方 法

文中使用研究方案通过医学伦理会审查, 并从参与研究患者中获得书面知情同意书。共80例择期行LC术的成年患者(ASA分级I或II级)入选这个

随机双盲对照的前瞻性研究。排除标准为手术前24小时内曾服用过止痛药或者镇静药物, 有胆漏、胆结石导致已知的胆总管病理性改变, 以及对试验中使用的任何药物过敏的患者。

患者被随机分为两组, 每组40例, 试验组予以2次各150mg的普瑞巴林胶囊, 对照组予以安慰剂。药物分别于麻醉诱导前1小时及第一次给药后12小时口服少量清水。药物由医院药房随机配药。

所有患者都没有接受过其他术前用药, 且所有麻醉方案亦按标准操作。麻醉诱导采用硫喷妥钠(5~7mg/kg), 气管插管时的肌松采用维库溴铵(0.1mg/kg), 麻醉维持采用氧气、空气以及七氟醚。两组患者均由同一手术团队操作, 使用相同的手术方法。手术医生及患者对于分组均不知晓。记录手术期间的数据包括手术持续时间、麻醉情况、气腹情况以及术中二氧化碳消耗量。因情况需要转为开腹手术的患者及意外原因导致胆漏而术后置管的患者被剔除出试验。手术结束前10分钟予以静脉注射

25mg 潘生丁。手术结束后予以新斯的明 0.05mg/kg 以及胃长宁 0.01mg/kg 拮抗残余神经肌肉抑制作用。术后患者若有补偿止痛要求,由复苏室或病房护士予以静脉注入酮咯酸 30mg。

PLSP 发生与否、位置(右侧、左侧或双侧)以及强度的口头评分(verbal rating scale, VRS; 0 = 无痛, 10 = 最痛)于术后 2 小时、4 小时、12 小时、24 小时及 48 小时由一名双盲研究护士记录。术后疼痛(包括套管伤口及内脏痛)也使用相同的疼痛评定表。患者初次要求使用补偿止痛以及从麻醉复苏室转出的时间均被记录在案。所有的酮咯酸使用要求以及副作用概况(包括术后恶心、呕吐、口干、注意力下降、视力模糊、过度镇静作用)也在同一时间点被记录。其中过度镇静作用的评定标准采用 5 级评分(0: 完全清醒; 1: 嗜睡; 2: 睡眠状态中, 但可对口头指令做出反应; 3: 睡眠状态中, 对接触性刺激做出反应; 4: 对于任何刺激都没有反应), 其中 >2 即评定为过度镇静。

本次的首要观察结果是安慰剂对照组 PLSP 总发生率达到 50%, VRS 达到 2.5。如果要获得治疗组 PLSP 发生率降低三分之二、VRS 指数降低 50% 的差异, 设定检验率为 80% 及 $\alpha = 0.05$, 则每组需要约 40 例患者。

分类变量的分析依情况选用 Pearson 卡方检验连续性校正或者 Fisher's 精确检验。连续变量分析采用未配对的双尾 T 检验。初次补偿止痛药物使用的时间数据通过 Kaplan-Meier 分析, 组间比较采用 log-秩和检验, 生存时间为手术结果至初次要求补偿止痛时, 当 $P < 0.05$ 时视为有统计学差异。

结 果

根据筛选标准, 排除了 8 例患者, 最后共 80 例患者被等分为两组, 3 例患者于试验开始后退出(2 例患者于术中转为开腹胆囊切除术, 另 1 例患者接受了试验标准之外的补偿止痛治疗)。因此, 最后获得的数据中总共包含了 77 例患者(试验组 39 例, 对照组 38 例), 他们的人口学特点及术中数据(包括手术时间、麻醉情况、气腹情况及总的二氧化碳用量)均一致。

研究结果表明, 两组的 PLSP 发生率一致。共 44 例患者表示各记录时间点均发生了 PLSP, 33 例患者

肩部发生于右侧, 3 例发生于左侧, 8 例双侧均有发生。两组各时间点的 PLSP 发生频率及 VRS 疼痛评分也相同(表 1 和表 2)。

试验表明普瑞巴林组的手术创伤的 VRS 评分、酮咯酸的累积用量以及无补偿止痛要求的患者数量并未比安慰剂组有所减少(表 2, 图 1)。

普瑞巴林组只有术后 2 小时的过度镇静副作用显著高于安慰剂组(表 3, $P < 0.05$)。两组的麻醉后复苏时间均一致(试验组为 37.4 ± 13.3 分钟, 对照组为 38.7 ± 17.2 分钟)。

表 1 术后肩部统计

术后时间 (小时)	安慰剂组 (n=38)	普瑞巴林组 (n=39)	P
2	5(13.2%)	5(12.8%)	1.000
4	11(28.9%)	6(15.4%)	0.246
12	18(47.4%)	11(28.2%)	0.134
24	21(55.3%)	16(41.0%)	0.307
48	15(39.5%)	13(33.3%)	0.747
总发病率	24(63.2%)	20(51.3%)	0.411

注: 值为数字(比率)

表 2 试验组及对照组术后肩部及术后伤口疼痛的口头评分(VRS), 酮咯酸累积用量

变量	安慰剂组 (n=38)	普瑞巴林组 (n=39)
2 小时		
VRS: 肩部/术后伤痛	0.5(1.3)/4.9(1.8)	0.5(1.1)/5.2(1.9)
酮咯酸累积用量(mg)	17.4(19.3)	16.2(15.1)
4 小时		
VRS: 肩部/术后伤痛	1.8(1.8)/3.7(2.0)	0.7(1.8)/3.3(1.6)
酮咯酸累积用量(mg)	23.7(22.2)	21.6(20.6)
12 小时		
VRS: 肩部/术后伤痛	2.6(2.1)/2.5(1.4)	1.7(2.4)/2.9(1.7)
酮咯酸累积用量(mg)	36.3(35.7)	31.6(30.7)
24 小时		
VRS: 肩部/术后伤痛	2.3(1.8)/1.8(1.4)	2.8(2.5)/2.1(1.8)
酮咯酸累积用量(mg)	41.1(41.5)	38.5(41.2)
48 小时		
VRS: 肩部/术后伤痛	1.6(1.8)/1.4(1.0)	2.0(2.2)/1.5(1.2)
酮咯酸累积用量(mg)	44.2(41.7)	41.6(42.2)

注: 值表示为平均数(标准差)

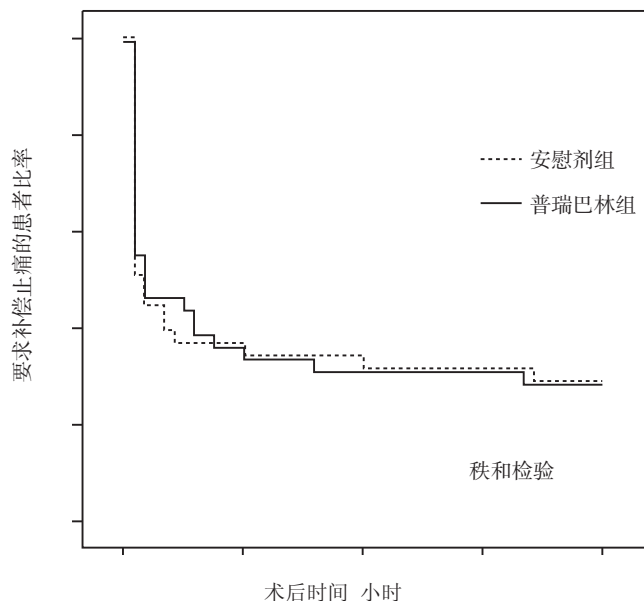


图1 初次使用补偿止痛的 K-M 图表

讨 论

普瑞巴林广泛应用于控制多种临床情况的慢性神经性疼痛^[9]。虽然普瑞巴林具有止痛作用且可以减少神经或组织损伤后的外周及中枢痛觉过敏症状^[9,10]，但是我们的研究并不支持普瑞巴林在治疗 PLSP 中具有有利影响。这种情况最可能的解释是：普瑞巴林对神经或组织损伤后的慢性神经敏感导致的疼痛具有止痛作用，但对外周神经急性损伤无效。

表3 副作用发生率

副作用	安慰剂组 (n = 38)	普瑞巴林组 (n = 39)
恶心	22(57.9%)	17(43.6%)
呕吐	7(18.4%)	5(12.8%)
需要止吐药的患者数	9(23.7%)	8(20.5%)
口干	28(73.7%)	29(74.4%)
头痛	5(13.2%)	11(28.2%)
视物模糊	0(0.0%)	4(10.3%)
注意力下降	3(7.9%)	3(7.7%)
过度镇静效果的患者数	1/0/0/0/0	8* /4/1/1/0
	2/4/12/24/48 小时	

注：值表示为数值(比率)或数值

* 组间有显著差异(P=0.03)

Huot 等人^[11]提出另一个可能的原因是：普瑞巴林可以缓解的中枢神经敏感并不是造成 PLSP 的主要发病机制。另外，虽然 PLSP 只通过膈神经传递，但其可能并未伴随一定的膈神经损伤，而普瑞巴林如加巴喷丁，对正常的生理疼痛反应的影响很小^[9,12]。

总的来说，在腹腔镜下胆囊切除术的围手术期相隔 12 小时分两次给予共 300mg 的普瑞巴林并不能降低 PLSP 的发生率、严重程度及手术后疼痛，并且其使用还会提高术后早期不良镇静作用的发生率。

(滕凌雅 译 李士通 校)

(本文编辑 董海龙 陈 雯)

参 考 文 献

- Wills VL, Hunt DR. Pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000;87:273-84.
- Cason CL, Seidel SL, Bushmaier M. Recovery from laparoscopic cholecystectomy procedures. *AORN J* 1996;63:1099-103.
- Phelps P, Cakmakaya OS, Apfel CC, Radke OC. A simple clinical maneuver to reduce laparoscopy-induced shoulder pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1155-60.
- Dixon JB, Reuben Y, Halket C, O'Brien PE. Shoulder pain is a common problem following laparoscopic adjustable gastric band surgery. *Obes Surg* 2005;15:1111-7.
- Nyerges A. Pain mechanisms in laparoscopic surgery. *Semin Laparosc Surg* 1994;1:215-8.
- Berberoglu M, Dilek ON, Ercan F, Kati I, Ozmen M. The effect of CO₂ insufflation rate on the postlaparoscopic shoulder pain. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1998;8:273-7.
- Sarli L, Costi R, Sansebastiano G, Trivelli M, Roncoroni L. Prospective randomized trial of low-pressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain following laparoscopy. *Br J Surg* 2000;87:1161-5.
- Mouton WG, Bessell JR, Otten KT, Maddern GJ. Pain after laparoscopy. *Surg Endosc* 1999;13:445-8.
- Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:456-72.
- Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005;39:2029-37.
- Huot MP, Chouinard P, Girard F, Ruel M, Lafontaine ER, Ferraro P. Gabapentin does not reduce post-thoracotomy shoulder pain: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Can J Anaesth* 2008;55:337-43.
- Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca²⁺ channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:75-82.