

PRK 术后口服加巴喷丁止痛效果的临床观察

樊郑军

作者单位:(100037)中国北京市,海军总医院眼科

作者简介:樊郑军,男,医学博士,主任医师,研究方向:青光眼、神经眼科、准分子激光屈光矫治。

通讯作者:樊郑军.FZJ0111@QQ.COM

收稿日期:2012-03-15 修回日期:2012-08-01

Clinical observation of oral gabapentin for postoperative pain after photorefractive keratectomy

Zheng-Jun Fan

Department of Ophthalmology, Navy General Hospital, Beijing 100037, China

Correspondence to: Zheng-Jun Fan. Department of Ophthalmology, Navy General Hospital, Beijing 100037, China. FZJ0111@QQ.COM

Received:2012-03-15 Accepted:2012-08-01

Abstract

• AIM: To evaluate the analgic effect of oral gabapentin for postoperative pain after photorefractive keratectomy (PRK).

• METHODS: Prospective randomized clinical trial at 88 cases undergone PRK. In addition to a standard regimen of topical antibiotics, topical steroids, and topical non-steroid Anti - Inflammatory Drugs (NSAIDs) at all patients, and 40 cases as trial group taken gabapentin protocol for herpes zoster after surgery. Patients completed a maximum pain assessment survey in postoperative 5 days using a pain scale (from zero to four, means 0= no pain,1=mild pain,2=moderate pain,3=severe pain, 4=worst severe pain.). The maximum pain values of postoperative 3 days were recorded.

• RESULTS: The recovery rate of pain questionnaire was 100%. In gabapentin group, there were 18 cases of 0 degree (45.00%), 18 cases of 1 degree (45.00%), 4 cases of 2 degree (10.00%). In control group, there were 18 cases of 0 degree (37.50%), 21 cases of 1 degree (43.75%), 4 cases of 2 degree (8.33%) and 5 cases of 3 degree (10.42%). Welch's test and Tukey post-hoc test showed no statistic significant difference between the gabapentin groups and control group in maximum pain score ($P>0.05$).

• CONCLUSION: There was no additional contribution to PRK pain control under a postoperative standard regimen by oral gabapentin protocol in our experimental design.

• KEYWORDS: analgesia; gabapentin; photorefractive keratectomy

Citation: Fan ZJ. Clinical observation of oral gabapentin for postoperative pain after photorefractive keratectomy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2012;12(9):1801-1803

摘要

目的:探讨口服加巴喷丁用于 PRK 术后的止痛效果。

方法:选择双眼行 PRK 术患者 88 例,所有受试者术后常规局部使用抗菌素、激素、非甾体抗炎药,随机分组。实验组 40 例,口服加巴喷丁 300mg,第 1d 1 次,第 2d 2 次,第 3d 3 次;对照组 48 例。采用 5 度疼痛评估法,即无痛 0 度,轻痛 1 度,中度痛 2 度,重度痛 3 度,严重痛 4 度。记录术后 3d 期间内最高疼痛数值。

结果:疼痛调查表回收率 100%。加巴喷丁组 0 度 18 例 (45.00%),1 度 18 例 (45.00%),2 度 4 例 (10.00%),对照组 0 度 18 例 (37.50%),1 度 21 例 (43.75%),2 度 4 例 (8.33%),3 度 5 例 (10.42%)。统计学结果显示实验组与对照组之间无统计学显著性差异 ($P>0.05$)。

结论:应用已有的止痛方法即可以克服大多数患者的 PRK 术后的疼痛,本实验设计的口服剂量的加巴喷丁对于 PRK 术后止痛作用无明显贡献。

关键词:止痛;加巴喷丁;PRK

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.09.68

引用:樊郑军.PRK 术后口服加巴喷丁止痛效果的临床观察.国际眼科杂志 2012;12(9):1801-1803

0 引言

虽然 PRK 目前仍是准分子激光角膜屈光手术的非主流术式,但是随着手术技术的不断进步和设备的改进,PRK 越来越显示出潜在优势和不可替代的优点。对于某些不适合做激光原位角膜磨镶术(LASIK)的患者,PRK 可以安全有效地治疗,比如偏薄的角膜、较大的瞳孔、角膜瘢痕、上皮基底膜病变,或是以往曾做过放射状角膜切开或角膜移植,包括某些角膜形态异常,如过陡或过平的角膜。PRK 可以作为某些职业需要矫正屈光不正的首选术式,如军人、消防员、警察、从事接触性运动的运动员(足球运动员、拳击运动员、篮球运动员等),而他们存在眼部外伤的风险高于常人。PRK 术后疼痛是该术式的缺点之一。目前临床上多采用局部或口服非甾体药物和物理方法如角膜接触镜减轻术后疼痛,但是有时效果差强人意。寻找安全和有效的止痛方法一直是临床上不断研究的课题。加巴喷丁(1-氨基环己烷乙酸)是一个新的抗癫痫药物,它首先作为 γ -氨基丁酸(GABA)类似物用于治疗痉挛而被研制出来,但不久证实其在慢性疼痛综合征尤其是

神经病理性疼痛方面具有广阔的应用前景^[1,2]。国外有该药物用于 PRK 术后止痛的临床实验报告,现将我们的临床应用观察报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2010-01/03 在本院接受 PRK 矫正近视治疗患者共 88 例,男 41 例,女 47 例。年龄 18~47(平均 24.61±6.31)岁。平均等值球镜屈光度-1.29~-9.25D。随机分为 2 组(表 1)。两组之间在年龄、性别、屈光度的构成上无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有接受 PRK 治疗者均经过常规术前检查排除手术禁忌证。在签署知情同意后,手术在 0.4% 奥布卡因表面麻醉下进行。机械法刮除角膜上皮后,按照每个人屈光度设定的治疗参数,用准分子激光(LASESIGHT LSX,美国)切削角膜表面。0.2g/L 丝裂霉素浸润角膜切削区 12s,生理盐水冲洗后,配戴角膜接触镜 ACUVUE。双眼同时先后手术。

1.2.2 用药方法 所有患者手术前 3d 开始用抗菌素 0.5% 左氧氟沙星滴眼液和非甾体类抗炎药(1% 普拉洛芬滴眼液)4 次/d。术后 0.5% 左氧氟沙星滴眼液 4 次/d,1wk。1% 普拉洛芬滴眼液,4 次/d,至角膜上皮愈合。大多数患者在第 5d 去除角膜接触镜。0.1% 氟米龙滴眼液 4 次/d,每个月递减 1 次,至术后 4mo。玻璃酸钠滴眼液根据情况应用。加巴喷丁组按照治疗带状疱疹疼痛的推荐用药方法^[3],术后第 1d 口服加巴喷丁 300mg,次日 600mg 两次分服,第 3 日 900mg 3 次分服。对照组不用任何口服药。

1.2.3 疼痛调查内容 每个人阅读并理解术后疼痛调查表内容。该调查表将术后疼痛分为:0 度,无疼痛;1 度,轻度疼痛,为间歇痛,不影响正常生活;2 度,中度疼痛,为持续痛,影响正常生活;3 度,重度疼痛,为持续痛,无法正常生活,要求医疗干预;4 度,严重痛,为持续剧痛,伴有血压、脉搏等变化。要求每个人自主选择术后 4d 期间最重的疼痛度并记录,于术后第 5d 时交回调查表。

统计学分析:所有数据采用 SPSS 16.0 统计软件处理。经统计学方差齐性检验后,用 Welch's test 和 Tukey post-hoc test 处理。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

未发现有明显影响判断止痛效果观察的手术并发症,如角膜上皮延迟愈合、角膜接触镜过紧、过松或脱落等。也没有发现漏服和少服药物以及口服药物出现副作用的情况。疼痛调查表回收率 100%。加巴喷丁组 0 度 18 例(45.00%),1 度 18 例(45.00%),2 度 4 例(10.00%),3 度 0 例(0.00%)。对照组 0 度 18 例(37.50%),1 度 21 例(43.75%),2 度 4 例(8.33%),3 度 5 例(10.42%),两组中没有 4 度痛的记录。统计学结果显示实验组与对照组之间无统计学显著性差异($P>0.05$)。

3 讨论

角膜是人体痛觉神经感受器最丰富的部位,其中 70% 为多调式感受器,负责感受外界的热和化学刺激,以及内源性炎性介质的释放。这类神经纤维向大脑传递

表 1 加巴喷丁组和对照组的年龄和性别及屈光度的构成

指标	加巴喷丁组	对照组	P
年龄(岁)	25.67 ± 6.01	27.07 ± 6.74	0.30
男/女(例)	18/22	23/25	0.78
右眼屈光度(D)	-5.39 ± 1.99	-5.27 ± 2.16	0.91
左眼屈光度(D)	-5.06 ± 1.89	-5.12 ± 2.78	0.90

灼痛和刺痛样感觉。机械性感受器约占 20%,刺激后感受到异物感,如角膜损伤后眼睑摩擦创面时。另有 10% 感觉神经纤维负责寒冷感觉。PRK 术后疼痛是多种因素混合所致,因此术后止痛措施包含所有类型感受器。比如,绷带式角膜接触镜减少眼睑对角膜创面的机械性摩擦,从而减轻了患者术眼的异物感。皮质激素和非甾体抗炎药抑制炎性因子,减轻多调式感受器刺激。局部使用表面麻醉药物通过抑制细胞钠钾通道而阻断神经脉冲的传递,口服麻醉药物作用于中枢神经系统受体,都能达到止痛效果。局部低温止痛原理类似于表面麻醉。

虽然有上述止痛措施,很多患者仍然有不同程度术后不适,有时还比较严重。此外,这些止痛方法存在潜在的副作用:绷带式角膜接触镜有引起感染或非感染性角膜炎症;局部非甾体类抗炎药有角膜细胞毒性;局部应用表面麻醉药止痛效果最好,但其同时有角膜上皮细胞和角膜细胞毒性,尽管浓度稀释后,仍可能导致角膜上皮延迟愈合和其他角膜毒性反应。这些潜在的并发症限制了这类药物做为 PRK 术后的常规止痛方法。口服止痛药物,如非甾体或吗啡类,因为有呼吸系统、消化系统以及中枢神经系统副作用,也不宜用于 PRK 术后的常规止痛。由于以上种种原因,合适的 PRK 术后止痛方法一直是临床上不断研究的课题。

临床研究已经证实,加巴喷丁在治疗多种神经病理性疼痛以及一些特定的慢性疼痛方面具有明显的疗效。加巴喷丁可用于带状疱疹后神经痛、糖尿病神经痛、癌性神经痛、三叉神经痛、多发性硬化症引起的神经痛、复杂局部疼痛综合征以及其他神经痛的治疗或辅助治疗^[1-3],也有眼科疾病用该药物止痛的个案报道^[4,5]。加巴喷丁治疗神经病理性疼痛的作用方式至今仍不清楚。尽管早期的研究显示,它只有中枢抗异常性疼痛效应,但已经证实加巴喷丁可抑制损伤的外周神经的异常放电活动。其中,拮抗天门冬氨酸受体和阻滞钙离子通道已得到最有力的证据支持^[6,7]。据我们所知,国外已有两篇加巴喷丁治疗 PRK 术后的临床报告^[8,9],其中一篇是 PRK 术后口服加巴喷丁与口服羟考酮/对乙酰氨基酚复合制剂的止痛效果的对照研究,认为加巴喷丁的止痛效果并无明显优势,加巴喷丁组加用丁卡因局部用药频率反而较高;另一篇报告是术后口服加巴喷丁与口服安慰剂的止痛效果的对照研究,结果显示在术后各个时间段的疼痛控制上,加巴喷丁和安慰剂无差别,反而加巴喷丁组需加用羟考酮/对乙酰氨基酚复合制剂的患者多于安慰剂组。上述两组实验中除了设计的止痛措施外,并未限制受试者自用其他镇痛药物,如局部使用麻醉药丁卡因和口服非甾体止痛药;术中丝裂霉素的应用也有选择性,该报告提示使用丝裂霉素的术后

疼痛程度低于未使用者;此外,受试者大多数为年轻男性军人,这些因素可能对 PRK 术后疼痛控制方法的评判有影响。本组受试者职业上无特殊倾向,受试者年龄、性别、屈光度各组之间无统计学差异($P>0.05$)。由于疼痛感觉在很大程度上受心理因素影响,虽然有很多评价疼痛的方法,但很难准确地判断个体间程度上的差异。考虑到疼痛评判标准的实用和准确,我们采用 0~4 等级疼痛评价方法,受试者都可以理解并完成自我评价。需要指出的是,本试验除了设计的口服药物加巴喷丁有差异外,所有的术前、术中及术后的处理完全一样,尽量排除其它干扰,因此单独突出对加巴喷丁作用的测定。本试验统计学分析的结果和上述国外两篇报告都显示,临床实验设计口服剂量的加巴喷丁对于 PRK 术后止痛作用无明显贡献。虽然目前有限的相似文献和我们的临床观察得出一致结果,但是本组 90% 受试者最大疼痛评价记录为 2 度以下,为轻度疼痛范围,其中 1 度者占绝大多数,与上述国外两篇报告最大疼痛评价出现频数相似,说明应用已有的止痛方法即足以克服大多数患者 PRK 术后的疼痛,增加另外的止痛药物可能仅仅针对少数对疼痛敏感的患者,如本组患者中 3 度疼痛仅 5 例,都在对照组中,这一现象可能会影响到统计学结果的判定。考虑到加巴喷丁在其他医疗领域的止痛应用经验,还不能完全排除该药在使用方法和剂量对 PRK 术后止痛效果的影响。加巴喷丁用于止痛的使用剂量范围较宽,200~3600mg/d。有建议加巴喷丁用于神经痛的起始剂量应是 900mg/d^[10,11],远高于本试验所设计的用药剂量。由于口服加巴喷丁的副作用相对少,因此有必要了解加巴喷丁控制 PRK 术后疼痛是否有剂量依赖性,以及有无可能作为 PRK 术后非常规的止痛药。

参考文献

- 1 Dauri M, Faria S, Gatti A, *et al.* Gabapentin and pregabalin for acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets* 2009; 10(8):716-733
- 2 Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, *et al.* The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31(3):237-247
- 3 Sanjay S, Huang S, Lavanya R. Herpes Zoster Ophthalmicus. *Current Treatment Options in Neurology* 2011;13(1):79-91
- 4 Kavalieratos CS, Dimou T. Gabapentin therapy for painful, blind glaucomatous eye: case report. *Pain Med* 2008; 9(3):377-378
- 5 Sloan PA, Kancharla A. Treatment of neuropathic orbital pain with gabapentin. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2003;17(2):89-94
- 6 Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, *et al.* The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the 2 subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271(10):5768-5776
- 7 Ng GY, Bertrand S, Sullivan R, *et al.* Gamma-aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol* 2001; 59(1):144-152
- 8 Nissman SA, Tractenberg RE, Babbar-Goel A, *et al.* Oral gabapentin for the treatment of postoperative pain after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(4):623-629
- 9 Kuhnle MD, Ryan DS, Coe CD, *et al.* Oral gabapentin for photorefractive keratectomy pain. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(2):364-369
- 10 Berry JD, Petersen KL. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2005; 65(3):444-447
- 11 Jean WH, Wu CC, Mok MS, *et al.* Starting dose of gabapentin for patients with post-herpetic neuralgia - a dose response study. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2005;43(2):73-77