

东莨菪碱透皮贴剂预防膝关节置换术后恶心呕吐的有效性 & 安全性研究[△]

张增瑞^{1*}, 咎强², 支力强³, 王曦^{3#} (1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学附属医院骨关节科, 陕西 咸阳 712000; 3. 西安市红会医院膝关节病区, 陕西 西安 710000)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)11-1298-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.004

摘要 目的:通过观察东莨菪碱透皮贴剂(transdermal scopolamine, TDS)对全膝关节置换术患者术后恶心呕吐发生率、视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)改善情况以及术后首次下地时间的影响,评价该药的有效性 & 安全性。方法:选取2019年6月至2021年9月于西安市红会医院膝关节病区行初次全膝关节置换术的患者97例,采用随机数字表法分为研究组(使用TDS)49例和对照组(使用安慰剂贴)48例。两组均于术前4h在患者耳后贴敷贴片,并保留72h。所有患者均采用全身麻醉+股神经阻滞麻醉,术前宣教、手术操作、术后康复及多模式镇痛均由同一组医师完成。由独立的观察者记录并统计术后4~24、24~48、48~72以及72h恶心呕吐发生情况及其VAS评分的改善情况,以及患者术后首次下地时间。结果:研究组患者术后恶心呕吐发生率为对照组的0.2619倍(95%CI=0.105~0.654, P=0.004)。研究组与对照组患者术后4~24、24~48和48~72h的恶心呕吐VAS评分比较,差异均有统计学意义(P<0.05),且研究组患者显著低于对照组。在术后首次下地时间方面,62.50%(30例)的对照组患者术后第1日可下地锻炼,85.71%(42例)的研究组患者术后第1日可下地锻炼,研究组术后第1日下地患者所占比例明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.83, P=0.009$)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义(P>0.05)。结论:TDS对减少全膝关节置换术后恶心呕吐的发生具有正向作用,避免了口服药物时的肝脏首过效应对胃肠道的刺激,可延长药物作用时间,给药及中止给药均较方便,且不良反较少,安全性较高。

关键词 全膝关节置换术;东莨菪碱透皮贴;术后恶心呕吐

Efficacy and Safety of Transdermal Scopolamine for Prevention of Nausea and Vomiting After Total Knee Arthroplasty[△]

ZHANG Zengrui¹, ZAN Qiang², ZHI Liqiang³, WANG Xi³ (1. The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2. Dept. of Osteoarthritis, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China; 3. Osteoarthritis Ward, Xi'an Honghui Hospital, Shaanxi Xi'an 710000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of the drug by observing the effects of transdermal scopolamine(TDS) on the incidence of nausea and vomiting, improvement of visual analogue scale (VAS) and the first time of postoperative activity out of bed after total knee arthroplasty. **METHODS:** A total of 97 patients with total knee arthroplasty in department of knee joint of Xi'an Honghui Hospital from Jun. 2019 to Sept. 2021 were extracted to be divided into the study group (TDS, n=49) and the control group (placebo, n=48) via the random number table. In both groups, patches were applied behind the patients' ear 4 h before surgery, and kept for 72 h. All patients were anesthetized with general anesthesia + femoral nerve block, and preoperative education, surgical operation, postoperative rehabilitation, and multi-mode analgesia were performed by the same group of clinicians. The occurrence of nausea and vomiting in from 4 to 24 h, from 24 to 48 h, from 48 to 72 h and 72 h after surgery, improvement of VAS score and the first time of postoperative activity out of bed was recorded and counted by independent observers. **RESULTS:** The incidence of PONV in the study group was 0.2619 times of that in the control group (95% CI = 0.105-0.654, P = 0.004). The VAS scores of nausea and vomiting were statistically different between the study group and the control group from 4 to 24 h, from 24 to 48 h and from 48 to 72 h after surgery (P<

[△] 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82002268)

* 硕士研究生。研究方向:筋骨痛症的基础与临床研究。E-mail:971922736@qq.com

通信作者:主治医师。研究方向:膝关节疼痛与治疗。E-mail:198746wangxi@163.com

0.05), and the study group was lower than the control group. In terms of the first time of postoperative activity out of bed, 62.50% (30 cases) of patients in the control group and 85.71% (42 cases) of patients in the study group could take exercise on the first day after operation, the proportion of patients in the study group was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences ($\chi^2 = 6.83, P = 0.009$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: TDS has the positive effects on reducing the incidence of nausea and vomiting after total knee arthroplasty, avoiding the hepatic intestinal first pass effect and stimulation of the gastrointestinal tract during oral administration, prolonging the duration of drug action, being more convenient for administration and discontinuation of drug administration, and having less adverse drug reactions and higher safety.

KEYWORDS Total knee arthroplasty; Transdermal scopolamine; Postoperative nausea and vomiting

对于终末期膝骨性关节炎且保守治疗失败的患者,全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)是帮助其减轻疼痛、恢复膝关节功能和提高生活质量的最佳选择^[1]。目前,TKA术日趋完善,术后康复逐渐成为了人们关注的重点,术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)是较常见的术后并发症,会影响术后康复和手术效果,是导致患者延迟出院、治疗费用增加的重要因素^[2-3]。东莨菪碱透皮贴剂(transdermal scopolamine, TDS)可中枢性降低内耳功能及前庭神经的敏感性,产生镇静、镇吐和抗眩晕作用;并且,TDS经透皮系统给药,可以长效、稳定且快速维持恒定的血药浓度,避免了口服药物时肝脏的首过效应对对胃肠道的刺激;同时,TDS比5-羟色胺(5-HT)受体拮抗剂具有更高的经济效益^[4-6]。本研究通过观察TDS对TKA术后各时间点PONV发生率、恶心呕吐视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)以及首次术后下地时间的影响,对TDS预防TKA PONV的有效性及其安全性进行评价。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年6月至2021年9月于西安市红会医院膝关节病区患终末期膝骨性关节炎并行初次TKA术的患者97例,年龄为48~78岁,均无严重的肝肾功能不全,无毒品滥用史,术前无大量滥用激素史,术中无大量出血、生命体征不平稳,无手术时间>3 h者。纳入标准:年龄≤80岁;美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)分级I—II级,均为初次单侧TKA术,术前禁止饮食>6 h。排除标准:年龄>80岁;有闭角型青光眼、尿潴留史者,或有任何形式的东莨菪碱摄入的不良反应史者。本研究获得医院医学伦理委员会批准,患者自愿参加本研究并签署知情同意书。采用随机数字表法分为研究组(使用TDS)49例和对照组(使用安慰剂贴)48例。基于与PONV发生相关的风险因素,两组患者在年龄、性别、体重指数(BMI)以及ASA分级等基线资料方面具有可比性,见表1。

1.2 方法

所有患者采用全身麻醉+股神经阻滞麻醉[神经阻滞麻醉:超声引导下0.375%罗哌卡因30 ml;全身麻醉诱导:咪达唑仑2 mg,舒芬太尼0.2 μg/kg,丙泊酚1.5 mg/kg,顺阿曲库

表1 两组患者基线资料比较

项目	对照组(n=48)	研究组(n=49)	t/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.35 ± 5.34	64.55 ± 6.45	0.667	0.506
性别/例(%)				
男性	16 (33.33)	18 (36.73)	-0.124	0.726
女性	32 (66.67)	31 (63.27)		
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.41 ± 3.36	25.44 ± 3.02	1.484	0.141
ASA分级/例(%)				
1级	28 (58.33)	31 (63.27)	0.248	0.619
2级	20 (41.67)	18 (36.73)		

铵0.2 mg/kg;维持阶段:瑞芬太尼0.1 μg/(kg·min)],选用后稳定型假体,选择髌旁内侧入路行TKA术,术后均佩戴止痛泵(舒芬太尼0.2 μg/kg+地佐辛0.3 mg/kg)。两组患者的术前宣教、麻醉、术后康复和术后多模式镇痛等均由同一组麻醉和外科医师完成。为使TDS血药浓度在术后达到峰值,根据手术安排顺序,研究组患者于术前4 h给予耳后贴敷复方氢溴酸东莨菪碱贴膏,并保留72 h。对照组患者选用与研究组相同材质及外形的安慰剂贴膏。对仍出现PONV的患者,给予昂丹司琼4 mg,静脉注射。

1.3 观察指标

由独立的观察者观察并记录两组患者术后4~24、24~48、48~72及>72 h的PONV发生情况和恶心呕吐VAS评分,观察患者术后首次下地时间和不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用t检验,前后比较采用配对t检验分析,重复测量采用重复测量方差分析;计数资料采用率(%)表示,组间差异采用χ²检验(理论频数<1时,采用Fisher精确检验),重复测量采用广义估计方程比较。所有分析均采用SPSS 26.0统计学软件完成,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者PONV发生情况比较

两组患者术后PONV发生率见表2。经统计分析,研究组与对照组患者的PONV发生率呈现降低趋势。研究组患者发生PONV的概率为对照组的 $\exp(-1.340) = 0.2619$ 倍(95%CI=0.105~0.654),见表3。结果表明,TDS可降低TKA

术的 PONV 发生率。

表 2 两组患者 PONV 发生率变化趋势比较 [例 (%)]

Tab 2 Comparison of incidence of PONV between two groups [cases (%)]

组别	发生 PONV			
	术后 4~24 h	术后 24~48 h	术后 48~72 h	术后 >72 h
研究组 (n=49)	6 (12.24)	7 (14.29)	4 (8.16)	1 (2.04)
对照组 (n=48)	18 (37.50)	18 (37.50)	13 (27.08)	2 (4.17)

表 3 PONV 发生率的广义估计方程

Tab 3 Generalized estimation equation of PONV

变量	B	SE	95%CI		假设检验		
			下限	上限	χ^2	df	P
截距	1.637	0.704	0.256	3.018	5.400	1	0.020
组别 (ref: 对照组)	-1.340	0.466	-2.254	-0.425	8.246	1	0.004
时间	-0.562	0.110	-0.778	-0.346	26.073	1	<0.001

表 4 两组患者术后不同时间恶心呕吐 VAS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

Tab 4 Comparison of VAS scores of nausea and vomiting between two groups at different points after surgery ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	恶心呕吐 VAS 评分				$F_{组间}$	$F_{时间}$	$F_{交互}$
	术后 4~24 h	术后 24~48 h	术后 48~72 h	术后 >72 h			
研究组 (n=49)	2.84±0.99 ^b	4.20±0.91 ^{b,c}	0.91±3.65 ^{b,c}	0.69±2.90	10.369 ^a	85.353 ^a	0.986
对照组 (n=48)	3.27±0.82	4.65±1.06 ^c	1.06±4.00 ^c	0.83±3.02			

注: "a" 表示重复测量方差分析, $P<0.05$; 与对照组比较, ^b $P<0.05$; 与术后 4~24 h 比较, ^c $P<0.05$

Note: "a" stands for repeated measures analysis of variance; vs. the control group, ^b $P<0.05$; vs. from 4 to 24 h after surgery, ^c $P<0.05$

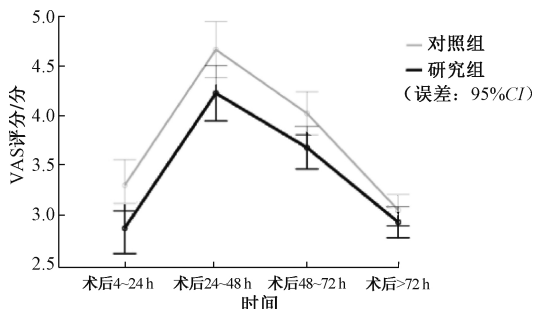


图 1 两组患者术后不同时间恶心呕吐 VAS 评分折线图

Fig 1 VAS score line chart of nausea and vomiting between two groups at different points after surge

2.3 两组患者术后下地情况和不良反应发生情况比较

对照组 62.50% 的患者术后第 1 日可下地锻炼, 研究组 85.71% 的患者术后第 1 日可下地锻炼, 研究组术后第 1 日下地患者所占比例显著高于对照组, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.83, P=0.009$), 见表 5。研究组患者发生不良反应 3 例, 发生率为 6.12%; 对照组患者无不良反应发生; 两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义 ($P=0.242$)。

表 5 两组患者下地情况比较

Tab 5 Comparison of the first time of postoperative activity between two groups

组别	首次下地时间	
	术后第 1 日	术后第 2 日
研究组 (n=49)	42 (85.71)	7 (14.29)
对照组 (n=48)	30 (62.50)	18 (37.50)
χ^2	6.83	
P	0.009	

3 讨论

由于围手术期镇痛泵和术中麻醉药物的使用常会导致

2.2 两组患者术后不同时间恶心呕吐 VAS 评分比较

重复测量方差分析的球形检验显示, Mauchly's $W=0.863, P=0.017$, 采用 Greenhouse-Geisser 校正结果 (见表 4、图 1)。研究组与对照组患者术后 4~24、24~48 和 48~72 h 的恶心呕吐 VAS 评分比较, 差异有统计学意义, 且研究组患者的评分显著低于对照组; $F_{组间}=10.369, P<0.01$, 说明两组患者整体恶心呕吐 VAS 评分的差异有统计学意义; $F_{时间}=85.353$, 说明研究组和对照组患者术后 24 h VAS 评分与术后 4~24 h VAS 评分的差异有统计学意义; 同时结合图 1, 术后 24~48 h, 研究组和对照组患者的 VAS 评分均升高, 显著高于术后 4~24 h, 然后开始降低, 术后 48~72 h 两组患者的恶心呕吐 VAS 评分仍显著高于术后 4~24 h, 术后 >72 h 与术后 4~24 h VAS 评分的差异无统计学意义。

PONV 的发生, 尤其关节置换术患者的 PONV 发生率高达 20%~83%, 且不乏有患者主观感受 PONV 痛苦程度甚于术后疼痛, 严重影响了患者术后早期功能康复以及患者对手术的满意度, 因此, 减轻 TKA 术患者的 PONV 已成为加速患者康复的重要组成部分^[4,7-9]。

TDS 给药后 2~4 h 可检测到循环血浆药物浓度, 平均达峰时间为 4 h, 药物释放持续时间可长达 72 h, 可以阻断前庭核与中枢神经系统更高位中枢之间的胆碱能传递, 阻断网状结构向呕吐中枢的胆碱能传递, 并且可抑制胃肠道的蠕动与分泌, 因而被用于预防晕动证所诱发的恶心呕吐, 受此启发, 有研究发现 TDS 也可被用于预防 PONV。Apfel 等^[10]对 TDS 预防 PONV 的 Meta 分析结果显示, TDS 在术后 24 h 内可有效降低 PONV 发生率, 且不良反应发生率较低。Lee 等^[11]对 38 例即将进行开颅微血管减压术的患者贴敷 TDS, 发现术前贴敷 TDS 可有效预防 PONV。Harnett 等^[12]对 TDS 对比昂丹司琼防治剖宫产术 PONV 的研究结果发现, TDS 在药物释放持续时间和经济效益方面均优于昂丹司琼。Gan 等^[13]对 620 例全身麻醉下行腹腔镜手术或隆胸手术的患者进行随机双盲对比研究, 发现与单纯服用昂丹司琼的患者比较, 术前 2 h 贴敷 TDS 并且服用昂丹司琼的患者 PONV 发生率显著降低。目前, 术中麻醉用药以及术后镇痛用药尤其是强阿片类药物芬太尼、盐酸羟考酮等的应用, 虽然显著减轻了患者术后疼痛, 但可提高前庭的敏感性, 且直接兴奋位于延髓的呕吐相关化学感受器, 因此阿片类药物的应用会显著增加患者 PONV 的发生概率^[14-15]。本研究结果发现, TDS 可明显降低 TKA 术患者的 PONV 发生率。

术后早期下床活动能够改善患者胃肠道蠕动以提高营养支持, 提高肺活量以促进排痰, 减少肺部并发症, 有利于患者快

速康复^[16]。Labraca 等^[17]对 306 例初次行 TKA 术的患者进行研究,发现 24 h 内下床活动对恢复膝关节功能、步态的平衡与稳定起着至关重要的作用。Pearse 等^[18]的研究结果发现,早期下床活动可减少患者深静脉血栓形成,降低肺栓塞死亡风险。但临床观察中常有患者股四头肌恢复情况良好,但因恶心呕吐症状严重,患者仍畏惧下地活动^[19-20]。相关研究结果显示,TDS 会引起视力调节障碍、嗜睡、口干和头痛等不良反应,影响患者术后首次下床时间^[6]。但在本研究中,两组患者术后首次下床时间相似,提示 TDS 的不良不良反应不影响患者术后早期下床进行康复锻炼。而且,研究组 49 例患者中仅有 3 例出现口干现象,中止给药后,口干现象明显缓解,不良反应发生率较低,考虑与样本量较小以及术后补液量有关。

综上所述,术前应用 TDS 对于预防 TKA 术患者的 PONV 具有正向作用,可有效减少 PONV。TDS 可避免对胃肠道的刺激,延长药物作用时间,应用及中止给药均较方便,且不良反应较少,安全性较高。但本研究中尚有一定的局限性,如样本量较少、疗效评价指标较少,今后应进一步扩大样本量深入研究。

参考文献

- [1] Chesham RA, Shanmugam S. Does preoperative physiotherapy improve postoperative, patient-based outcomes in older adults who have undergone total knee arthroplasty? A systematic review [J]. *Physiother Theory Pract*, 2017, 33(1): 9-30.
- [2] Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(1): 85-113.
- [3] Cao X, White PF, Ma H. An update on the management of postoperative nausea and vomiting [J]. *J Anesth*, 2017, 31(4): 617-626.
- [4] Pergolizzi JV Jr, Philip BK, Leslie JB, et al. Perspectives on transdermal scopolamine for the treatment of postoperative nausea and vomiting [J]. *J Clin Anesth*, 2012, 24(4): 334-345.
- [5] White PF, Tang J, Song D, et al. Transdermal scopolamine: an alternative to ondansetron and droperidol for the prevention of postoperative and postdischarge emetic symptoms [J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(1): 92-96.
- [6] Bailey PL, Streisand JB, Pace NL, et al. Transdermal scopolamine reduces nausea and vomiting after outpatient laparoscopy [J]. *Anesthesiology*, 1990, 72(6): 977-980.
- [7] DiIorio TM, Sharkey PF, Hewitt AM, et al. Antiemesis after total joint arthroplasty: does a single preoperative dose of aprepitant reduce nausea and vomiting? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(9): 2405-2409.
- [8] 蔡迎春, 谢锦伟, 马俊, 等. 全身麻醉下初次髋、膝关节置换术后恶心呕吐危险因素的回顾性分析 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2016, 9(1): 35-39.

- [9] Macario A, Weinger M, Truong P, et al. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists [J]. *Anesth Analg*, 1999, 88(5): 1085-1091.
- [10] Apfel CC, Zhang K, George E, et al. Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Ther*, 2010, 32(12): 1987-2002.
- [11] Lee HH, Kim HM, Lee JE, et al. The Effect of a Transdermal Scopolamine Patch on Postoperative Nausea and Vomiting after Retromastoid Craniectomy with Microvascular Decompression: A Preliminary Single Center, Double-Blind, Randomized Controlled Trial [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 156.
- [12] Harnett MJ, O'Rourke N, Walsh M, et al. Transdermal scopolamine for prevention of intrathecal morphine-induced nausea and vomiting after cesarean delivery [J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(3): 764-769.
- [13] Gan TJ, Sinha AC, Kovac AL, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing transdermal scopolamine plus ondansetron to ondansetron alone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in the outpatient setting [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(5): 1498-1504.
- [14] de Boer HD, Detriche O, Forget P. Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31(4): 499-504.
- [15] Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, et al. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Anaesthesia*, 2019, 74(5): 651-662.
- [16] Orfanos P, Ellis E, Johnston C. Effects of deep breathing exercise and ambulation on pattern of ventilation in post-operative patients [J]. *Aust J Physiother*, 1999, 45(3): 173-182.
- [17] Labraca NS, Castro-Sánchez AM, Matarún-Peñarocha GA, et al. Benefits of starting rehabilitation within 24 hours of primary total knee arthroplasty: randomized clinical trial [J]. *Clin Rehabil*, 2011, 25(6): 557-566.
- [18] Pearse EO, Caldwell BF, Lockwood RJ, et al. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(3): 316-322.
- [19] 王小泉, 刘超然, 王荣丽, 等. 人工全膝关节置换术后膝关节功能的影响因素研究进展 [J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(7): 880-885.
- [20] Gao F, Ma J, Sun W, et al. Adductor Canal Block Versus Femoral Nerve Block for Analgesia After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clin J Pain*, 2017, 33(4): 356-368.

(收稿日期: 2021-09-30)

感谢广大作者、读者对《中国医院用药评价与分析》的支持!