

溴芬酸钠滴眼液对 PRK 术后止痛效果的观察

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: 2012-09-17 修回日期: 2013-02-27

Clinical evaluation of bromfenac ophthalmic solution 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: 2012-09-17 Accepted: 2013-02-27

Abstract

• AIM: To evaluate the effectiveness of bromfenac ophthalmic solution for easing postoperative pain after photorefractive keratectomy (PRK).

• METHODS: In a prospective randomized clinical trial, 60 patients underwent PRK. In addition to a standard regimen of topical antibiotics and topical steroids, 30 patients (the trial group) were treated with bromfenac ophthalmic solution twice daily from 3 days before surgery through 5 days after surgery. The other 30 patients (the control group) were treated with profenac ophthalmic solution four times daily from 3 days before surgery through 5 days after surgery. Patients completed a maximum pain assessment survey during the 5 days after surgery using the following 0-4 pain scale: 0 = no pain, 1 = mild pain, 2 = moderate pain, 3 = severe pain, 4 = severe pain requiring immediate treatment.

• RESULTS: The Mann-Whitney test showed a statistically significant difference between the bromfenac group and the control group in maximum pain score ($P < 0.05$). However, all patients reported a pain assessment score below 2, with the exception of 3 patients in the control group who reported a score of 3.

• CONCLUSION: Bromfenac ophthalmic solution is a reasonable analgesia for postoperative pain after PRK.

• KEYWORDS: ease pain; bromfenac sodium; photorefractive keratectomy

Citation: Fan ZJ. Clinical evaluation of bromfenac ophthalmic

solution for postoperative pain after photorefractive keratectomy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(3):557-559

摘要

目的: 观察溴芬酸钠滴眼液用于 PRK 术后止痛的临床效果。

方法: 选取双眼行 PRK 术患者 60 例, 术前及术后常规局部使用抗菌素、激素。根据局部使用非甾体抗炎药随机分组, 溴芬酸钠滴眼液组 30 例 60 眼, 术前 3d 开始点用溴芬酸钠滴眼液 2 次/d, 至术后 5d; 对照组 30 例 60 眼, 术前 3d 开始点用普拉洛芬滴眼液 4 次/d, 至术后 5d。采用 5 级疼痛评估法, 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 内最高疼痛数值。

结果: 疼痛调查表回收率 100%。溴芬酸钠组 0 度 20 例 (66.66%), 1 度 10 例 (33.33%); 对照组 0 度 10 例 (33.33%), 1 度 10 例 (33.33%), 2 度 7 例 (23.33%), 3 度 3 例 (10.00%)。统计学结果显示溴芬酸钠组与对照组之间有统计学差异 ($P < 0.05$)。

结论: 溴芬酸钠滴眼液用于 PRK 术后止痛效果优于普拉洛芬滴眼液, 并且副作用小, 依从性好。

关键词: 止痛; 溴芬酸钠; 准分子激光屈光角膜切削术

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.03.39

引用: 樊郑军. 溴芬酸钠滴眼液对 PRK 术后止痛效果的观察. 国际眼科杂志 2013;13(3):557-559

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), 因为它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。溴芬酸钠滴眼液于 2000 年在日本上市, 2005 年在美国上市, 据称已有 1000 万人应用。浓度为 0.9g/L 的滴眼液主要用于白内障术后抗炎治疗。美国的临床 3 期实验

结果显示,在不使用皮质类固醇的情况下,单独用0.9g/L 溴芬酸钠滴眼液可以迅速缓解白内障术后中重度炎症的疼痛,且药物的局部和全身副作用很低^[1]。2010年浓度为1g/L 溴芬酸钠滴眼液进入中国市场。我们试图评价溴芬酸钠滴眼液在PRK术后的止痛效果。

1 对象和方法

1.1 对象 在本院接受PRK矫正近视患者60例120眼,其中男21例,女39例,年龄18~47(平均24.61±6.31)岁。平均等值球镜屈光度从-1.29~-9.25D。随机分为两组:溴芬酸钠滴眼液组30例60眼,年龄25.41±5.90岁,性别(男/女)11/19,右眼和左眼的屈光度分别为-6.00±3.25D和-6.25±4.40D;对照组30例60眼,年龄21.07±6.67,性别(男/女)10/20,右眼和左眼的屈光度分别为-5.49±2.02D和-5.51±2.53D。两组在年龄、性别、屈光度的构成上无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法 所有接受PRK治疗者均经过常规术前检查排除手术禁忌证。在签署知情同意书后,手术在10g/L奥布卡因表面麻醉下进行。机械法刮除角膜上皮后,按照每例患者屈光度设定的治疗参数,用准分子激光切削角膜表面。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。

1.2.1 用药方法 所有患者手术前3d开始用抗生素5g/L左氧氟沙星滴眼液至术后1wk。1g/L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。非甾体类滴眼液使用方法:溴芬酸钠组术前3d开始点用1g/L溴芬酸钠滴眼液,2次/d;对照组术前3d开始点用10g/L普拉洛芬滴眼液4次/d。非甾体药至角膜上皮愈合,大多数在术后第5d去除角膜接触镜。除上述用药和治疗措施外,排除所有药物和治疗措施使用。

1.2.2 疼痛记录标准 所有患者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内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:数据分析采用SPSS 19.0统计软件,两组年龄和屈光度构成采用Student's *t*-test处理,所有疼痛记录数据经Mann-Whitney-U Test处理。以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

所有患者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。也没有发现漏用和少用药物以及药物出现副作用的情况。疼痛调查表回收率100%。溴芬酸钠组0度20例(66.66%),1度10例(33.33%)。对照组0度10例(33.33%),1度10例(33.33%),2度7例(23.33%),3度3例(10.00%)。两组中没有4度痛的记录。统计学结果显示溴芬酸钠组与对照组之间有统计学差异($P<0.05$)。

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,负责感受外界的温度和化学刺激,以及内源性炎症介质的释放,这类神经纤维向大脑传递灼痛和刺痛样感觉;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通过抑制环氧酶而减少前列腺素类炎症因子,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。例如绷带式角膜接触镜有引起感染或非感染性角膜炎,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,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。我们认为,PRK术后疼痛随着角膜上皮愈合而消失,一般这个过程也就3~4d。因此,理想的止痛方法应该是尽可能减少治疗副作用的前提下达到有效止痛效果。所以,在采用药物止痛时,应当考虑优先局部用药和低毒性药物。已经证实非甾体抗炎药用于PRK术后止痛的效果^[2]。由于不同的非甾体抗炎药有药物性质上的特殊性,故了解不同药物临床应用上的差异有助于临床正确使用这类药物。

溴芬酸钠是在氨芬酸分子式碳4上连接溴原子,从而增加了分子的亲脂性和穿透细胞膜的能力,更好发挥止痛和抗炎效用。实验室和动物实验显示,溴芬酸钠抑制环氧酶-2的效果是双氯芬酸钠的3.7倍,氨芬酸的6.5倍,酮咯酸的18倍。溴芬酸钠抑制前列腺素代谢物作用的效果分别是消炎痛和普拉洛芬的3.8倍和10.9倍。美国的临床3期实验结果显示,在不使用皮质类固醇的情况下,单独用0.9g/L溴芬酸钠滴眼液可以迅速缓解白内障术后中重度炎症的疼痛,平均为2d,而安慰剂组需要5d。溴芬酸钠滴眼液临床上主要用于白内障术后抗炎治疗,还被用于人工晶状体植入后急性黄斑囊样水肿、前部葡萄膜炎、过敏性结膜炎等^[3]。

根据我们以往的经验和其它相关文献的统计,PRK术后疼痛的范围如果用临床疼痛评估常用的VAS法,即视觉模拟评分法,大多数患者疼痛范围为轻中度疼痛范围。为便于患者理解和记录,我们将疼痛自我评估分为5级,即0度,无疼痛;1度,轻度疼痛,为间歇痛;2度,中度疼痛,为持续痛;3度,重度疼痛,要求医疗干预;4度,严重痛,伴有血压、脉搏等变化。本组患者90%受试者最大疼

痛评价记录为2度以下,其中1度者占大多数,没有超过3度的记录。与以往相关报告的PRK术后最大疼痛评价出现频数相似^[4,5]。这说明应用现有的综合止痛方法可以很大程度上克服PRK术后的疼痛,其中非甾体类药物的局部应用有突出的贡献。本组结果显示10g/L普拉洛芬滴眼液组仍有1/3的患者为2度以上疼痛记录,这种程度的疼痛有时候可能需要采用其他止痛手段,如局部使用麻醉药或者口服止痛药。而1g/L溴芬酸钠滴眼液组没有超过2度以上疼痛记录者,提示溴芬酸钠滴眼液的止痛效果似乎更好。

据以往报道,眼局部用非甾体抗炎药偶有较严重的角膜毒性和全身性副作用^[6]。日本有3例因溴芬酸钠滴眼液应用有关的角膜溶解的报告。其中2例患者有严重眼表疾病,1例是大疱角膜病变,另1例是细菌性角膜溃疡,经保守治疗后痊愈^[7]。另有1例Stevens Johnson综合征患者使用溴芬酸钠滴眼液2wk后发生角膜溶解穿孔的报告^[8],提示当眼表有严重损害、角膜上皮自我修复能力下降的情况下,慎用非甾体抗炎药。日本和美国的随机双盲对照临床试验的结果提示,白内障术后使用0.9g/L溴芬酸钠滴眼液,2次/d,连续14d,没有发现全身的副作用和肝脏损害。已有临床实验报告的溴芬酸钠滴眼液眼部副作用很少,包括结膜充血、刺激症状、虹膜炎等,发生率2%~7%,低于安慰剂组^[9]。2010年进入中国市场的溴芬酸钠滴眼液的浓度为1g/L。本实验主要观察1g/L溴芬酸钠滴眼液用于PRK术后止痛效果,药物使用天数为10d左右,在用药过程中没有发现与用该药有关的局部和全身性副作用发生。由于1g/L溴芬酸钠滴眼液每

天仅两次局部点眼,使用的依从性较其他非甾体药物更好。

参考文献

- 1 Donnenfeld ED, Holland EJ, Steward RH, et al. Bromfenac ophthalmic solution 0.09% (Xibrom) for postoperative ocular pain and inflammation. *Ophthalmology* 2007;114(9):1653-1662
- 2 Vetrugno M, Maino A, Quaranta GM, et al. A randomized, double-masked, clinical study of the efficacy of four nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pain control after excimer laser photorefractive keratectomy. *Clin Ther* 2000;22(6):719-731
- 3 Cho H, Wolf KJ, Wolf EJ. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. *Clin Ophthalmol* 2009;3:199-210
- 4 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
- 5 Kuhnle MD, Ryan DS, Coe CD, et al. Oral gabapentin for photorefractive keratectomy pain. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(2):364-369
- 6 Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* 2001;108(5):936-944
- 7 Asai T, Nakagami T, Mochizuki M, et al. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea* 2006;25(2):224-227
- 8 Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1644-1646
- 9 Donnenfeld ED, Donnenfeld A. Global experience with Xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09%: the first twice daily ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(4):21-40