

· 循证医学 ·

加巴喷丁术前用药在开腹子宫切除术后镇痛效应的 Meta 分析

李晓丹 喻文立

【摘要】 目的 系统评价加巴喷丁术前用药对开腹子宫切除术患者术前用药的效果及安全性。**方法** 电子检索 PubMed、Cochrane、Embase、Ovid、Springer Link、Web of Science、CNKI、万方、维普等数据库,收集 2000~2016 年发表的加巴喷丁术前用药的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献,按 Cochrane 指导手册的方法选择文献、提取资料及评价研究质量后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 10 篇 RCT 文献,共计 609 例患者。Meta 分析结果显示,与对照组比较,加巴喷丁术后 24 h 阿片类麻醉药物的累积用量明显减少($WMD = -8.83 \text{ mg}$, 95% $CI -12.70 \sim -4.97$, $P < 0.001$);VAS 评分无明显降低($WMD = -7.70 \text{ mm}$, 95% $CI -18.22 \sim 2.82$, $P = 0.15$);呕吐的发生率明显降低($RR = 0.49$, 95% $CI 0.35 \sim 0.69$, $P < 0.001$)。两组术后 24 h 内恶心的发生率($RR = 0.73$, 95% $CI 0.45 \sim 1.17$, $P = 0.19$)和嗜睡的发生率($RR = 2.08$, 95% $CI 0.62 \sim 6.92$, $P = 0.23$)差异无统计学意义。**结论** 开腹子宫切除术的患者加巴喷丁术前用药能够有效地降低阿片类麻醉药物的累积用量,减少呕吐的发生率,而对术后疼痛、恶心以及嗜睡无明显影响。

【关键词】 加巴喷丁;子宫切除术;术前用药;Meta 分析;随机对照试验

Efficacy of gabapentin in preemptive analgesia for hysterectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials LI Xiaodan, YU Wenli. Department of Anesthesiology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: YU Wenli, Email: ywlyzx@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of gabapentin in preemptive analgesia for hysterectomy after general anesthesia. **Methods** PubMed, Cochrane, Embase, Ovid, Springer Link, Web of Science, CNKI, Wanfang and Weipu databases were searched for randomized placebo-controlled trials involving the efficacy of gabapentin for preemptive analgesia published from 2000 to 2016. The methodological quality of the included randomized controlled trial (RCT) was assessed and the data were extracted according to the Cochrane Handbook. The meta-analysis was performed using the RevMan 5.3 software. **Results** A total of 10 RCTs involving 609 patients were included. Compared with the control group, there was a significant decrease in 24-hour cumulative narcotic consumption at 24 hours when gabapentin was administered before surgery ($WMD = -8.83 \text{ mg}$, 95% $CI -12.70 \sim -4.97$, $P < 0.001$), there was no significant decrease in VAS score in preemptive analgesia group ($WMD = -7.70 \text{ mm}$, 95% $CI -18.22 \sim 2.82$, $P = 0.15$). Compared with the control group, the rate of vomiting was less in the gabapentin group ($RR = 0.49$, 95% $CI 0.35 \sim 0.69$, $P < 0.001$). Compared with the placebo group, there was no significant decrease in nausea ($RR = 0.73$, 95% $CI 0.45 \sim 1.17$, $P = 0.19$) and somnolence ($RR = 2.08$, 95% $CI 0.62 \sim 6.92$, $P = 0.23$). **Conclusion** Preemptive administration of gabapentin is effective in decreasing accumulation of opium and vomiting.

【Key words】 Gabapentin; Hysterectomy; Preemptive analgesia; Meta-analysis; Randomized controlled trial

阿片类药物是子宫切除术中常用的镇痛药物,但应用该类药物的常会出现恶心呕吐、嗜睡、晕眩等胃肠道及神经系统症状,加之药物本身存在着一定的缺陷,使其在临床应用中存在局限。当前,如何解

决阿片类药物的不良反应越来越引起人们的重视^[1]。近年来,有文献报道加巴喷丁术前用药能够有效减少阿片类药物的用量,这为临床实践中更好地实施麻醉提供了新的方向^[2]。加巴喷丁是第 3 代抗环氧化酶药,能够通过 $\alpha_2\text{-}\delta$ 亚单元的位置上结合电压门控性钙通道,从而实现抑制神经传导因子释放的作用^[3]。虽然当前在一些动物实验中已经证

实了术前用药的有效性,但其临床效果现存在争议。本研究拟采用 Meta 分析评价加巴喷丁术前用药在开腹子宫切除术后的镇痛效应,为进一步临床应用提供参考。

资料与方法

检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane 数据库、Embase、Ovid、Springer Link、Web of Science、CNKI、万方、维普等数据库等。英文检索词为:gabapentin,preemptive analgesia,hysterectomy。中文检索词为:加巴喷丁,术前用药,子宫切除术。检索起止时间均为从建库至 2016 年 3 月。

文献纳入标准 (1)研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);(2)研究对象为择期全麻下行开腹子宫切除术的患者,年龄及原发疾病不限。(3)干预措施:加巴喷丁术前用药;(4)对照组术前相同时点给予等体积的安慰剂。

文献排除标准 排除非术前用药、无对照组以及无可用数据的文献。

资料提取 由 2 名研究员独立进行治疗评价和提取数据,包括患者数量、实验设计方法、文章发表时间、加巴喷丁的用量、手术方法、麻醉方法、术后 24 h 阿片类麻醉药物的累积用量、VAS 评分以及恶心、呕吐、嗜睡等不良反应的发生率。

文献质量评价 质量评价为 Cochrane Handbook 系统评价法。主要评价指标为:(1)是否为随机方法;(2)分配隐匿应用与否;(3)是否盲法;(4)是否存在失

访及其处理方法。若研究满足上述所有标准,则偏倚的可能性很小,为 A 级;若仅为部分满足,则为中度偏倚,为 B 级;若任何一条或多条完全均不满足,则偏倚的可能性很大,为 C 级。通过改良 Jadad 量表评价文献质量(1~3 为低质量,4~7 分为高质量)。

统计分析 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。首先对纳入研究进行 Q 检验分析其异质性,当各研究结果间不存在异质性时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;当各研究结果间存在异质性时,采用随机效应模型进行 Meta 分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,连续性变量采用加权均数差(WMD)及其 95%可信区间(CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

检索结果及质量评价 通过上述检索方法得到 56 篇文献,包括英文文献 51 篇,中文文献 5 篇。通过浏览题目及摘要初筛出 18 篇文献,阅读全文后进一步复筛,其中不符合纳入标准的文献 2 篇,无法获得统计数据的文献 2 篇,文献质量过低 4 篇。检索结果最终纳入 10 篇 RCT 文献^[4~13],发表时间为 2004~2014 年,共计 609 例患者(表 1)。在 10 篇 RCT 文献中,患者的一般情况如年龄、体重及手术时间等指标差异无统计学意义。其中,2 篇未描述如何制定随机方法,1 篇未介绍双盲情况,无选择性报道和失访数据。10 篇 RCT 文献中,高质量文献有 9 篇(改良 Jadad 评分 ≥ 4 分)(表 2)。

术后 24 h 阿片类麻醉药物的累积用量 共 5

表 1 纳入 RCT 文献的基本特征

第一作者	发表时间(年)	加巴喷丁用量(mg)	用药时间	样本量(例)	
				加巴喷丁组	对照组
Turan ^[4]	2004	1 200	术前 1 h	25	25
Durmus ^[5]	2007	1 200	术前 1 h	25	25
Sen ^[6]	2009	1 200	术前 1 h	20	20
Ghai ^[7]	2011	900	术前 1~2 h	30	30
Behdad ^[8]	2012	100 手术前夜;300 术前	手术前夜及术前 2 h	30	31
Ajori ^[9]	2012	600	术前 1 h	69	69
Frouzanfard ^[10]	2013	1 200	术前 1 h	25	25
Khan ^[11]	2013	1 200	术前 2 h	25	25
Joseph ^[12]	2014	600	术前 2 h	25	25
Karbic ^[13]	2014	600	术前 1 h	30	30

篇文献比较了术后 24 h 阿片类麻醉药的累积用量, 异质性检验结果表明偏倚较小 ($I^2 = 55\%$, $P = 0.06$), 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 与对照组比较, 加巴喷丁组术后 24 h 阿片类麻醉药物的累积用量明显减少 ($WMD = -8.83$ mg, $95\%CI -12.70 \sim -4.97$, $P < 0.001$) (图 1)。

术后 24 h 的 VAS 评分 共 9 篇文献比较了术

后 24 h 的 VAS 评分, 异质性检验结果表明存在明显偏倚 ($I^2 = 98\%$, $P < 0.05$), 采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示: 两组术后 24 h 的 VAS 评分 ($WMD = -7.70$ mm, $95\%CI -18.22 \sim 2.82$, $P = 0.15$) (图 2)。

术后 24 h 的呕吐发生率 共 6 篇文献比较了术后 24 h 呕吐的发生率, 异质性检验结果表明

表 2 纳入研究的质量评价

纳入研究	随机方法	盲法	分配隐匿	失访/退出	ITT 分析	质量评价	改良 Jadad 评分
Turan (2004) ^[4]	计算机随机	双盲(受试者、测量者)	未提及	未提及	未提及	B	4
Durmus (2007) ^[5]	不清楚	双盲(受试者、测量者)	未提及	未提及	未提及	B	3
Sen (2009) ^[6]	计算机随机	双盲(受试者、测量者)	未提及	未提及	未提及	B	4
Ghai (2011) ^[7]	计算机随机	双盲(受试者、测量者)	未提及	未提及	未提及	B	4
Behdad (2012) ^[8]	计算机随机	双盲(受试者、测量者)	未提及	未提及	未提及	B	4
Ajori (2012) ^[9]	计算机随机	双盲(受试者、测量者)	恰当	提及	未提及	A	7
Frouzanfard (2013) ^[10]	计算机随机	双盲(受试者、测量者)	未提及	未提及	未提及	B	4
Khan (2013) ^[11]	计算机随机	双盲(受试者、测量者)	未提及	未提及	未提及	B	4
Joseph (2014) ^[12]	计算机随机	未提及	未提及	提及	未提及	B	5
Karbić (2014) ^[13]	不清楚	双盲(受试者、测量者)	未提及	未提及	未提及	B	4

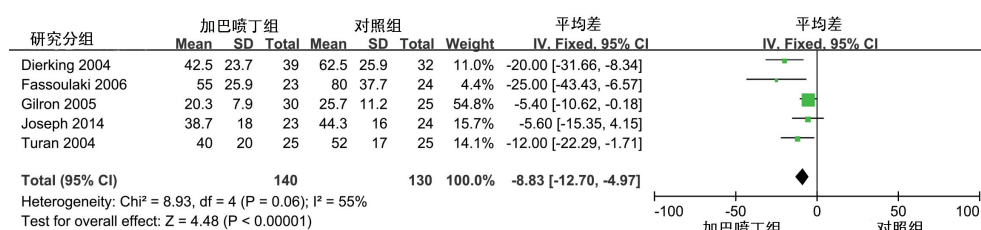


图 1 两组术后 24 h 阿片类麻醉药的累积用量的比较

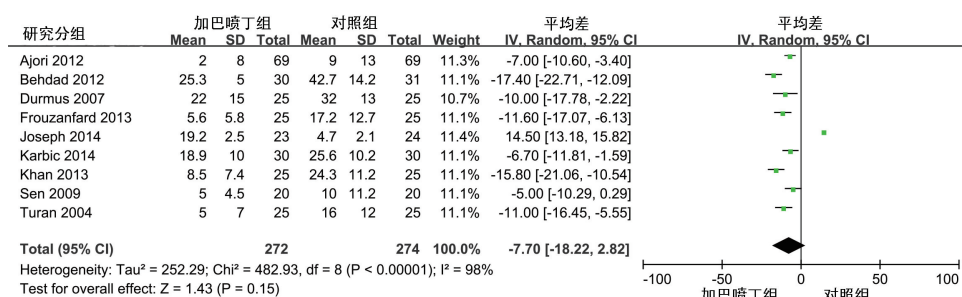


图 2 两组术后 24 h 的 VAS 评分的比较

偏倚较小($I^2 = 37\%$, $P = 0.16$), 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 与对照组比较, 加巴喷丁组术后 24 h 呕吐的发生率明显降低($RR = 0.49$, $95\% CI$ $0.35 \sim 0.69$, $P < 0.001$) (图 3)。

术后 24 h 的恶心发生率 共 5 篇文献比较了术后 24 h 恶心的发生率, 异质性检验结果表明偏倚较小($I^2 = 29\%$, $P = 0.23$), 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 两组术后 24 h 内恶心的发生率差异无统计学意义($RR = 0.73$, $95\% CI$ $0.45 \sim 1.17$, $P = 0.19$) (图 4)。

术后 24 h 的嗜睡发生率 共 3 篇文献比较了术后 24 h 嗜睡的发生率, 异质性检验结果表明无明显偏倚($I^2 = 0\%$, $P > 0.05$), 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 两组术后 24 h 嗜睡的发生率差异无统计学意义($RR = 1.93$, $95\% CI$ $0.62 \sim 6.92$, $P = 0.23$) (图 5)。

讨 论

本研究结果显示, 在开腹子宫切除术中, 加巴喷丁术前用药患者术后 24 h 累积阿片类麻醉药物用量明显减少。在减轻术后疼痛方面, 术前用药组术后 24 h 的 VAS 评分虽然出现了减少的趋势, 但两组差异无统计学意义, 这与其他类型手术的报道是一致的^[15,16]。呕吐是全麻术后常见的并发症, 可能由很多因素导致, 例如术中对腹部脏器的刺激、全麻本身的刺激以及阿片类药物的不良反应等^[16]。加巴喷丁术前用药能够明显地降低呕吐的发生率, 其原因可能与术前应用加巴喷丁后, 阿片类麻醉药物的累积用量减少密切相关。加巴喷丁的不良反应之一是出现恶心和嗜睡, 而本研究中发现, 两组患者出现恶心和嗜睡的几率是相近的。以上不良反应的发生率与加巴喷丁的用量之间是否存在剂量相关性现仍不清楚。

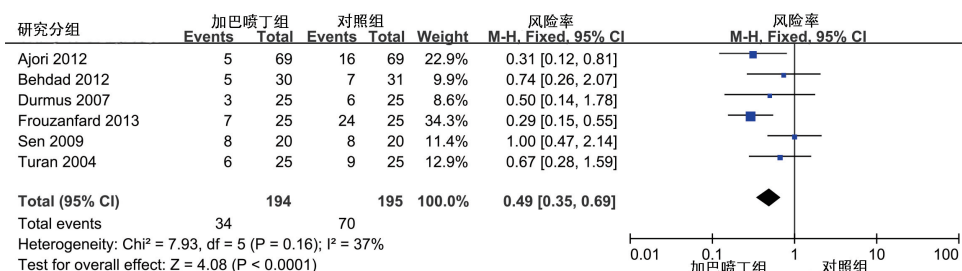


图 3 两组术后 24 h 呕吐发生率的比较

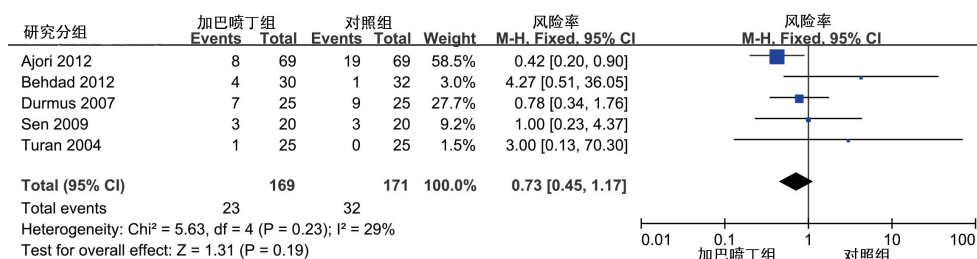


图 4 两组术后 24 h 恶心发生率的比较

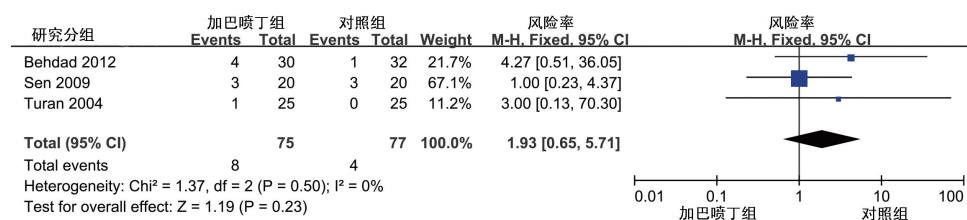


图 5 两组术后 24 h 嗜睡发生率的比较

由于纳入文献的试验设计以及分析方法各有不同,导致本研究存在着一定的局限性:(1)在缓解术后疼痛方面,手术切口的大小、手术时间的长短等指标同样可能发挥着重要的作用;(2)在数据提取过程中,一些观察指标在文献中仅只给出均数和中位数,或以图表形式体现,无法纳入分析,这就可能排除了一些有研究价值的文献;(3)纳入研究中加巴喷丁的给药剂量不完全一致(300~1 200 mg),且给药间隔也存在异同,这些差异均有可能影响分析结果。因此,需要搜集更多的高质量研究以减少上述因素对分析结果的影响。

本研究限于全麻下行开腹子宫切除术的患者,这与既往研究明显不同。既往研究囊括了各科的手术,例如妇科手术、脊柱外科手术、腔镜手术甚至牙科手术。选择特定类型的手术能够更加精确地分析加巴喷丁在术前用药中的镇痛效果和安全性,有效地排除其他影响因素。

综上所述,开腹子宫切除术的患者术前 1~2 h 口服加巴喷丁能够明显减少术后麻醉药物的用量以及呕吐的发生率,而对术后疼痛以及恶心嗜睡等不良反应无明显影响。

参 考 文 献

- [1] Grady MV, Mascha E, Sessler DI, et al. The effect of perioperative intravenous lidocaine and ketamine on recovery after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 2012, 115(5): 1078-1084.
- [2] Najafi Anaraki A, Mirzaei K. The effect of gabapentin versus intrathecal fentanyl on postoperative pain and morphine consumption in cesarean delivery: a prospective, randomized, double-blind study. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(1): 47-52.
- [3] Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(1): 108-113.
- [4] Turan A, Karamanlioglu B, Memiş D, et al. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 2004, 98(5): 1370-1373.
- [5] Durmus M, Kadir But A, Saricicek V, et al. The post-operative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(3): 299-304.
- [6] Sen H, Sizlan A, Yanarates O, et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg*, 2009, 109(5): 1645-1650.
- [7] Ghai A, Gupta M, Hooda S, et al. A randomized controlled trial to compare pregabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy. *Saudi J Anaesth*, 2011, 5(3): 252-257.
- [8] Behdad S, Ayatollahi V, Bafghi AT, et al. Effect of gabapentin on postoperative pain and operation complications: a randomized placebo controlled trial. *West Indian Med J*, 2012, 61(2): 128-133.
- [9] Ajori L, Nazari L, Mazloomfard MM, et al. Effects of gabapentin on postoperative pain, nausea and vomiting after abdominal hysterectomy: a double blind randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3): 677-682.
- [10] Frouzanfard F, Fazel MR, Abolhasani A, et al. Effects of gabapentin on pain and opioid consumption after abdominal hysterectomy. *Pain Res Manag*, 2013, 18(2): 94-96.
- [11] Khan MA, Siddiqi KJ, Aqeel M. Effect of gabapentin on opioid requirements in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesth Pain Intensive Care*, 2013, 17(2): 131-135.
- [12] Joseph TT, Krishna HM, Kamath S. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: effect on pre-operative anxiety, post-operative pain and morphine consumption. *Indian J Anaesth*, 2014, 58(6): 693-699.
- [13] Karbić VO, Škoda M, Antončić D, et al. Gabapentin-induced changes of plasma cortisol level and immune status in hysterectomized women. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(2): 530-536.
- [14] Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain-a systematic review of randomized controlled trials. *Pain*, 2006, 126(1-3): 91-101.
- [15] Eloy JD, Anthony C, Amin S, et al. Gabapentin does not appear to improve postoperative pain and sleep patterns in patients who concomitantly receive regional anesthesia for lower extremity orthopedic surgery: a randomized control trial. *Pain Res Manag*, 2017, 2017: 2310382.
- [16] Achuthan S, Singh I, Varthya SB, et al. Gabapentin prophylaxis for postoperative nausea and vomiting in abdominal surgeries: a quantitative analysis of evidence from randomized controlled clinical trials. *Br J Anaesth*, 2015, 114(4): 588-597.

(收稿日期:2016-10-02)