

# NSAIDs 在围术期的应用

—— 我的读书笔记

复旦大学附属中山医院 薛张纲



# 交流内容

- NSAIDs 类药物和前列腺素的基础知识
  - NSAIDs类药物的药代动力学和药效动力学
  - 前列腺素的合成和NSAIDs药物
- NSAIDs 的主要副作用
  - NSAIDs 和肾功能/心血管系统/胃肠系统/血液系统
  - NSAIDs 和过敏反应
  - NSAIDs 和孕产妇
- 围术期安全使用NSAIDs类药物



# NSAIDs类药物的分类

## 传统NSAIDs类药物

### 水杨酸类

阿司匹林  
双水杨酸酯

### 苯胺类

泰诺林/百服宁  
非那西林

### 有机酸类

### 萘基烷酸类

萘丁美酮

### 解热镇痛

对乙酰氨基酚  
Nefopam

### 芬那酸类

氟芬那酸  
甲芬那酸  
托芬那酸

### 乙酸类

双氯芬酸  
吲哚美辛  
酮咯酸

### 昔康类

美洛昔康  
吡罗昔康

### 丙酸类

布洛芬  
萘普生  
氟比洛芬

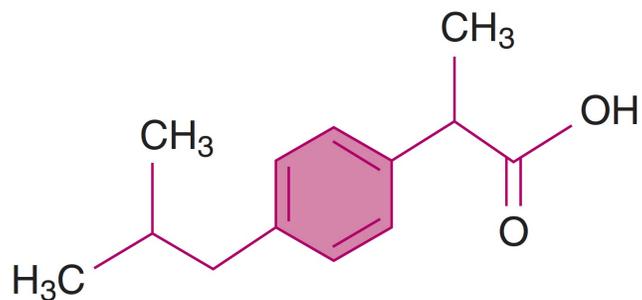
## COX-2抑制剂

### 昔布类

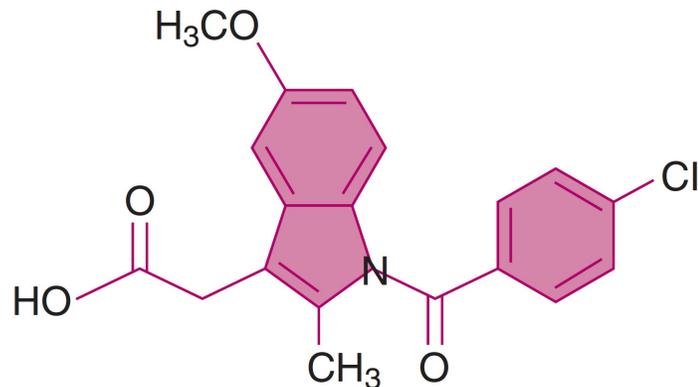
塞来昔布  
依托考昔  
帕瑞昔布 (特耐)



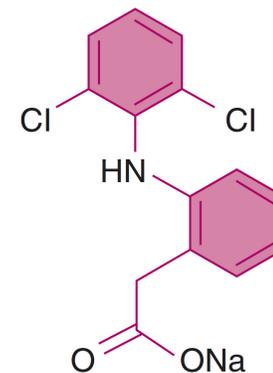
# NSAIDs 药物的化学结构



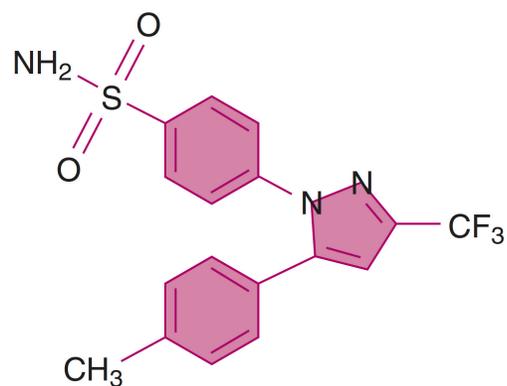
丙酸衍生物布洛芬



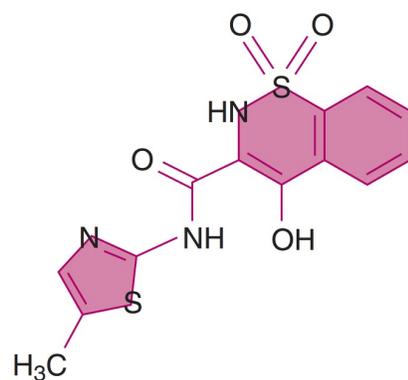
醋酸衍生物吲哚美辛



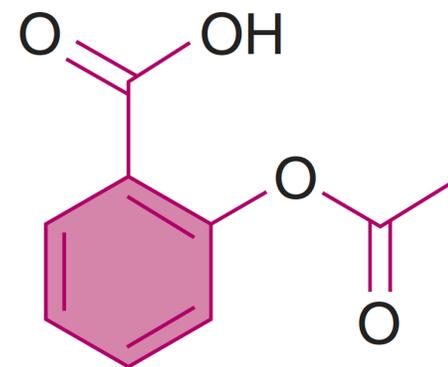
芬那酸NSAID - 双氯芬酸



COX-2 selective 塞来昔布



烯醇酸 (奥昔康) 衍生物美洛昔康



水杨酸 — 阿司匹林



# 根据COX-2 抑制度的分类

## ■ 无 COX-1和COX-2 选择性的COX抑制剂

- 对COX-1和COX-2的抑制无生物学和临床意义上的差别

## ■ 倾向性(选择性) COX-2 抑制剂

- COX-2 的 IC50 比 COX-1 低2至100倍
- 在一定剂量具有止痛和抗炎作用，能抑制COX-2而不影响 COX-1
- 在高剂量时，出现有临床意义的与COX-1相关的副反应

## ■ 特异性 COX-2 抑制剂(COXIB)

- >100 倍 COX-2 选择性
- 在最高剂量也不明显抑制人体内COX-1(无胃肠溃疡或血小板作用)



# 常用NSAIDs类药物的COX-2抑制度比较

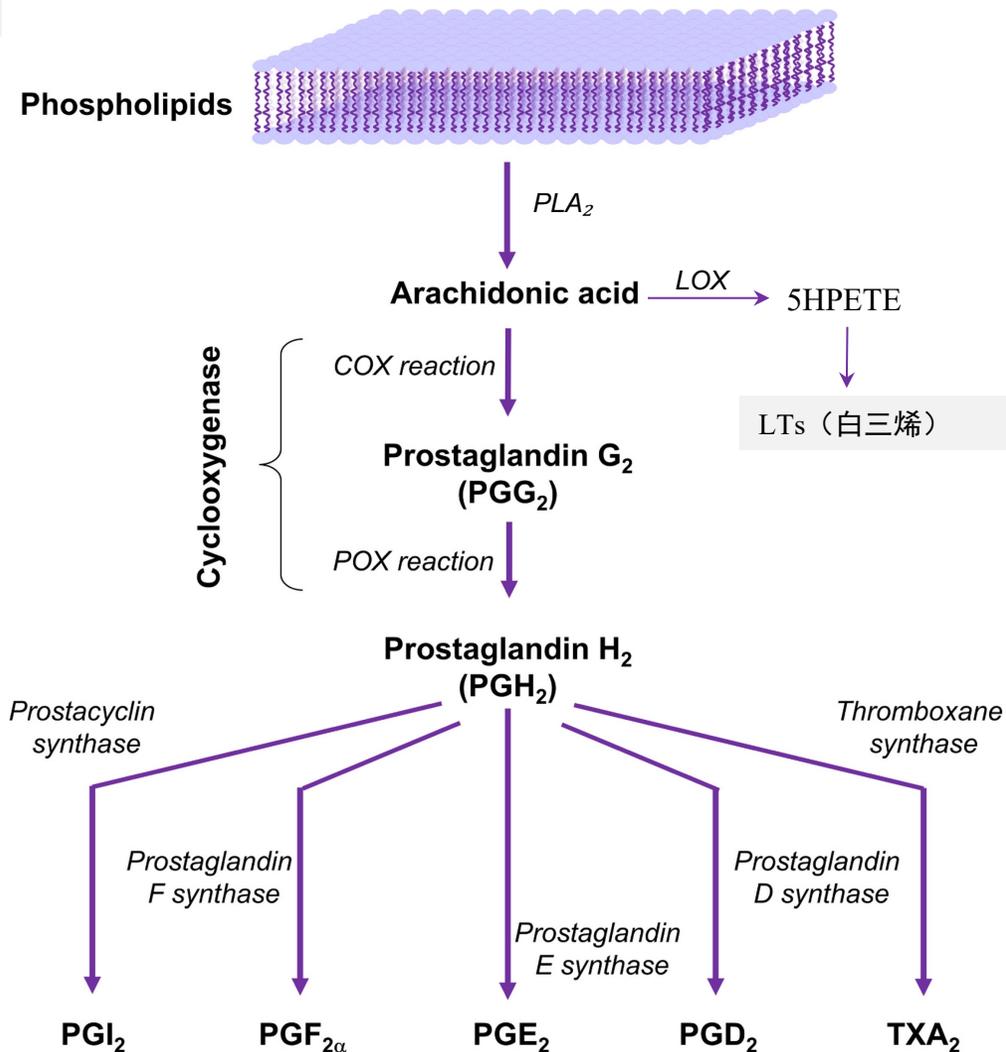
Drug	COX-1/COX-2 IC50 ratio*	Half-life¶
Ibuprofen (布洛芬)	0.5	2 hours
Naproxen (萘普生)	0.7	12 to 17 hours
Acetaminophen (对乙酰氨基酚)	1.6	2 to 3 hours
Indomethacin (吲哚美辛)	1.9	4.5 hours
Meloxicam (美洛昔康)	18	15 to 22 hours
Diclofenac (双氯芬酸)	29	2 hours
Celecoxib (塞来昔布)	30	11 hours
Etoricoxib (依托考昔)	344	17 hours

COX: cyclooxygenase; IC50: half maximal inhibitory concentration; NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs

- The COX-1/COX-2 IC50 ratio (ie, IC50 of COX-1 divided by the IC50 of COX-2) may be used to characterize relative COX selectivity among NSAIDs. When the COX-1/COX-2 IC50 ratio is close to 1, the NSAID is considered nonselective. NSAIDs with COX-1/COX-2 IC50 ratios >1 are more potent inhibitors of COX-2 than COX-1, with COX-2 selectivity increasing with higher values.
- ¶ Half-life is based on data for oral formulations in adult patients with normal kidney function. Kidney impairment may result in prolonged elimination.



# 前列腺素 (Prostaglandins, PGs) 的产生



## ■ 细胞膜磷脂的分解

- ➔ 起始底物：细胞膜磷脂；关键酶：磷脂酶A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)
- ➔ 释放花生四烯酸

## ■ 花生四烯酸的氧化代谢

### ➔ 环氧合酶 (COX) 途径

- COX-1：结构性表达，参与生理功能
- COX-2：诱导性表达，主要被炎症因子或损伤刺激激活，介导炎症和疼痛
- COX-3：COX-1的剪接变体，作用争议

- ➔ 脂氧化酶途径，生成白三烯等 (LOX, 脂氧化酶)
- ➔ 环氧化反应生成PGG<sub>2</sub>；过氧化物还原反应 (POX, 过氧化物酶) 将PGG<sub>2</sub>还原成PGH<sub>2</sub>

## ■ PGH<sub>2</sub>向特定前列腺素的转化

- ➔ PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>



# 前列腺素的分布和主要功能

产物	关键酶	主要分布组织	功能
PGE <sub>2</sub>	PGE合成酶	炎症部位、中枢神经系统	致痛、发热、血管扩张、抑制胃酸分泌
PGI <sub>2</sub>	PGI合成酶 (PGIS)	血管内皮细胞	血管扩张、抗血小板聚集
TXA <sub>2</sub>	TXA合成酶 (TXAS)	血小板、肺部	血管收缩、促进血小板聚集
PGD <sub>2</sub>	PGD合成酶 (PGDS)	肥大细胞、脑	过敏反应、睡眠调节
PGF <sub>2</sub>	PGF合成酶 (PGFS)	子宫、肺	平滑肌收缩 (如子宫收缩)



# 环氧合酶的两个主要同工酶

## COX-1

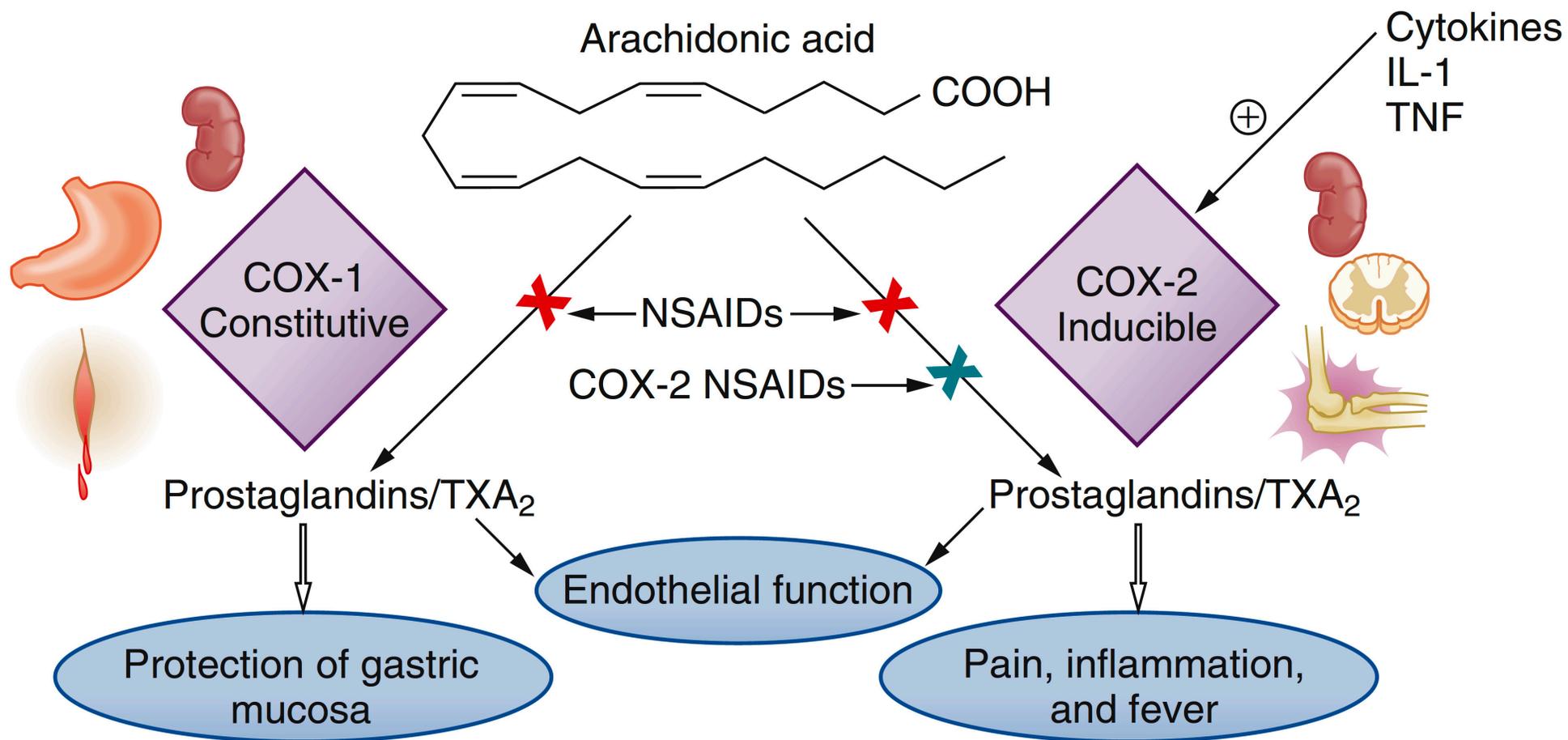
- 基因定位：人类COX-1基因位于9号染色体（9q32-q33.3）
- 表达特征
  - 构成性表达
  - 主要参与生理稳态功能
- 功能
  - 胃黏膜保护
  - 血小板聚集
  - 肾血流调节
- 病理作用
  - 长期抑制（如长期使用NSAIDs）可导致胃溃疡和肾功能损伤

## COX-2

- 基因定位：人类COX-2基因位于1号染色体（1q25.2-q25.3）
- 表达特征
  - 诱导性表达
  - 主要分布于炎症部位、中枢神经系统（如发热时下丘脑）、肿瘤组织及血管内皮
- 功能
  - 炎症与疼痛
  - 发热
  - 组织修复
- 病理作用
  - 过度表达与慢性炎症（如类风湿性关节炎）、肿瘤生长和转移相关
  - 选择性COX-2抑制剂（如塞来昔布）可减少炎症反应，但长期使用可能增加心血管风险（因抑制PGL<sub>2</sub>的抗血栓作用）



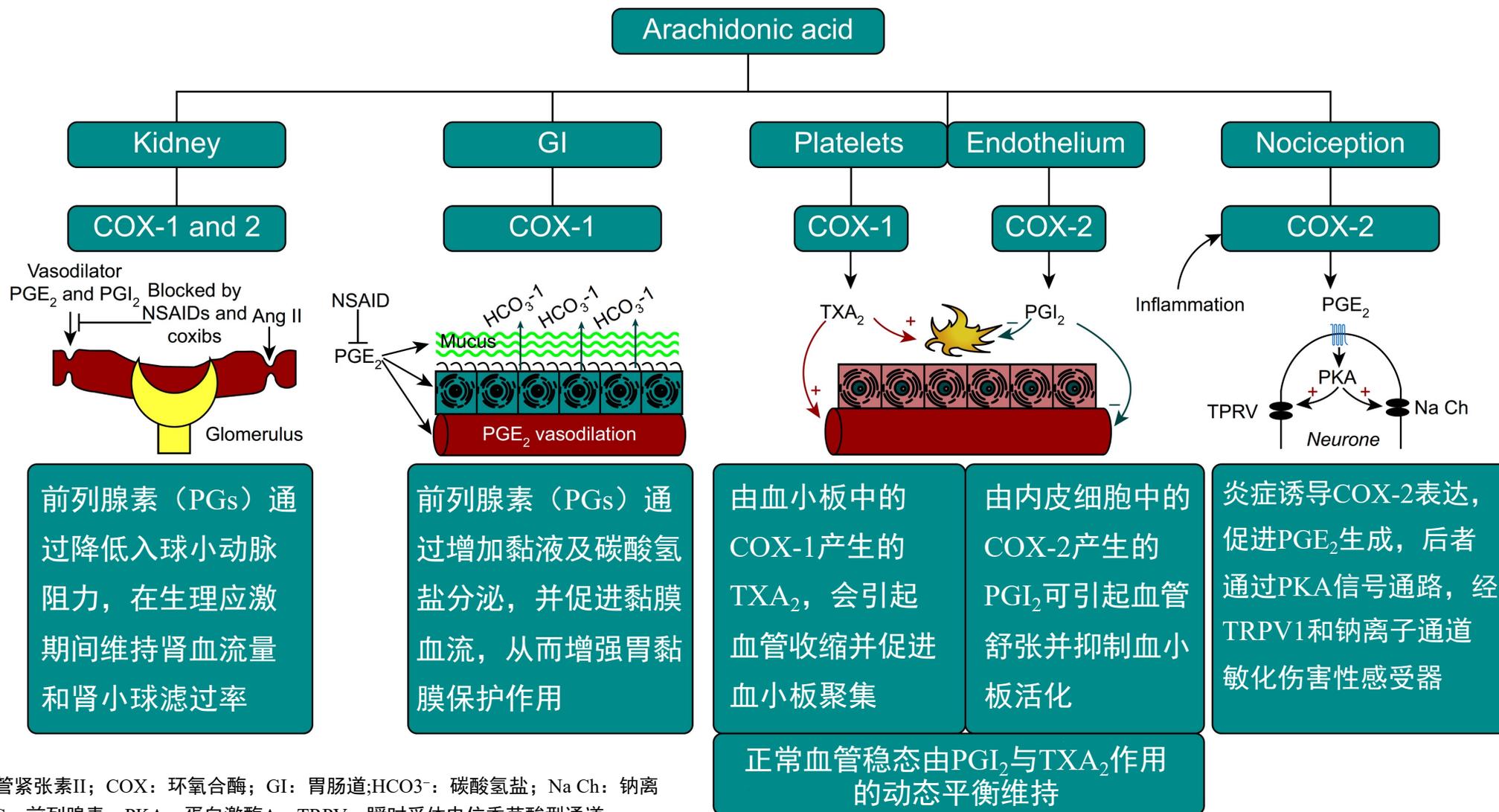
# 环氧合酶 (cyclooxygenase)



⚠ 这一分类模式被认为过于简单化，因为存在例外情况。例如，COX-2在肾脏和中枢神经系统中呈组成型表达，而COX-1可在神经组织中的某些应激条件下被诱导表达。尽管这两种酶在结构上相似且作用方式基本相同，但它们各自的基因表达谱及选择性抑制特性决定了非甾体抗炎药（NSAID）的副作用和毒性



# COX-1 and COX-2 的作用机制



⚠ Ang II: 血管紧张素II; COX: 环氧合酶; GI: 胃肠道; HCO<sub>3</sub><sup>-1</sup>: 碳酸氢盐; Na Ch: 钠离子通道; PG: 前列腺素; PKA: 蛋白激酶A; TRPV: 瞬时受体电位香草酸型通道



# Summary of NSAIDs and Acetaminophen

Drug	Half-Life (hr)	Protein Binding (%)	Typical Daily Dose Range	Typical Dosing Schedule	Notes
Acetaminophen	2	20 – 50	2 – 4 g	325 – 650 mg q4hr	No anti-inflammatory effect
Flurbiprofen	2	99	200 mg	100 mg bid	
Ibuprofen	6	99	1.2 – 2.4 g	400 – 800 mg qid	Higher doses sometimes used for inflammatory conditions; maximum dose 3200 mg/day
Diclofenac	1 – 2	99	150 – 200 mg	50 mg tid, 75 mg bid	Hepatotoxicity rarely reported. Also has topical formulations
Ketorolac	4 – 6	99	IV: 60 mg/day	30 mg first dose; then 15 mg q6hr	Half the dose if age > 65 yr or weight < 50 kg
Indomethacin	2 – 5	90	100 – 200 mg	25 – 50 mg TID/QID	
Meloxicam	15 – 20	99	7.5 – 15 mg	7.5 – 15 mg qd	Higher dose typically used for rheumatoid arthritis Intermediate COX-1 and COX-2 selectivity
Celecoxib	6 – 12	97	200 mg	100 – 200 mg qd/bid	400 mg/day used for acute pain

- 短效（半衰期 < 6 h）：布洛芬，双氯芬酸，酮洛芬和吲哚美辛
- 长效（半衰期 > 6 h）：萘普生，塞来昔布，美洛昔康，蔡丁美酮和吡罗昔康



# NSAIDs 的药代动力学 (Pharmacokinetics)

## 吸收

- ①口服NSAIDs多为弱酸 ( $pK_a < 5$ )，在生理pH下主要以离子形态存在；
- ②口服后迅速吸收，血浆达峰时间2 – 3 小时；
- ③胃排空速度可显著影响起效时间

## 分布

- 大多数药物与血浆白蛋白结合率均  $> 90\%$

## 代谢：见下一张幻灯

## 消除半衰期

- 不同药物差异较大，部分长效药物设计用于延长给药间隔以提高依从性



# NSAIDs类药物的代谢

## 主要经肝脏代谢

→ 通过肝细胞色素 P450 (CYP450) 催化氧化, 或通过 UDP-葡萄糖醛酸转移酶介导的葡萄糖醛酸结合反应, 使脂溶性药物转变为更易排泄的极性代谢物

■ 肾脏排泄原型药极少

■ 临床用药选择不以代谢差异为主

→ 由于各 NSAID 大多共用 CYP450 和葡萄糖醛酸化途径, 且各自代谢差异对疗效及安全性贡献甚微, 故代谢特点通常不是临床选药的主要依据

■ 高度蛋白结合、药物相互作用风险低

■ 剂量与肝/肾功能



# NSAIDs 的药效动力学 (Pharmacodynamics)

## ■ 作用机制

## ■ 治疗性效应

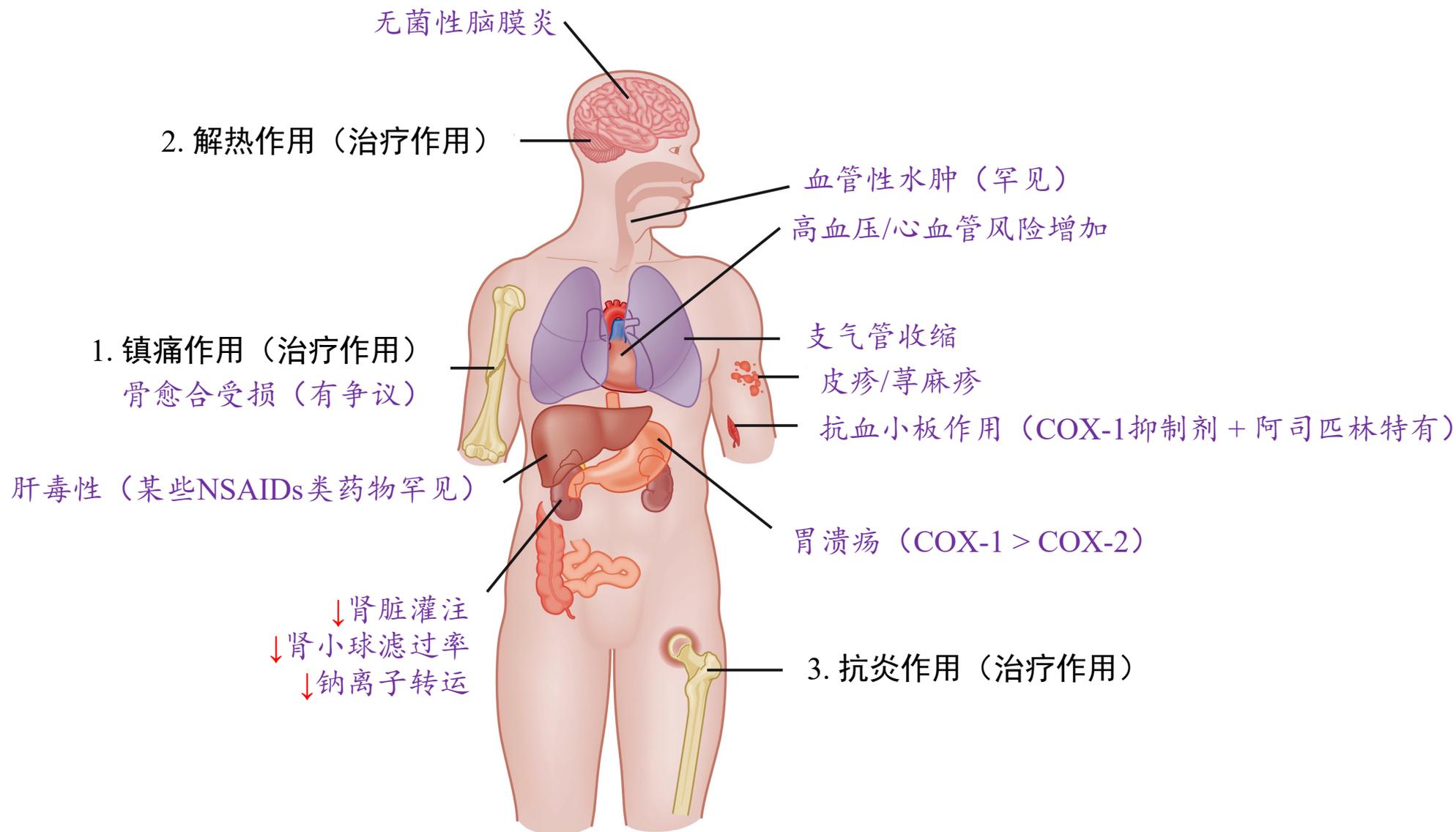
1. 镇痛：有效缓解炎性痛，如风湿、术后疼痛；常与阿片类组合，实现阿片“节约”
2. 解热：通过抑制下丘脑COX，降低体温调节中枢阈值
3. 抗炎：减轻血管通透性和炎性细胞浸润

## ■ 不良反应机制

→ 胃肠道/肾脏/心血管/过敏反应.....



# 非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 的药效学作用



# NSAIDs 药物治疗术后急性疼痛的比较

NSAID	Routes	NNT	Duration of action (h)	Time to peak plasma concentration (h)		COX-1: COX-2 selectivity*	Notes
				Fed	Fast		
Ibuprofen	P.O., i.v., topical	2.7 - 2.5	4.7 – 5.6	2	1.3	Not selective	Doses above 400 mg do not enhance analgesia
Naproxen	P.O.	3.4 – 2.7	8.9	1.9	1.9	Not selective	Higher GI ulceration risk compared with ibuprofen
Diclofenac	P.O., p.r., i.v., i.m., topical	2.4 – 2.1	3.1 – 4.5	1.5	0.5	Similar to coxibs	Slow-acting (enteric-coated) formulations have vastly inferior efficacy for acute pain
Celecoxib	P.O.	4.2	6.6	3.2	2.7	1:30	Inhibits CYP2D6
Etoricoxib	P.O.	1.7 – 1.8	20	3	1	1:344	Metabolism is reduced in hepatic impairment
Parecoxib	I.V., i.m.	2.4 – 2.2	6.9 – 10.6	30 min i.v.		1:62	Prodrug for valdecoxib Precipitates in Hartmann's solution Reduce dose to 20 mg in patients with moderate hepatic impairment or weight <50 kg Avoid if history of sulfonamide allergy
Ketorolac	I.V., i.m.	2.5	4.5	5 min, i.v. 50 min, i.m.		Not selective	Limit use to 2 days Contraindicated during breastfeeding
Indomethacin	P.O., p.r.	Not effective			Not selective		Use for as little as 7 days can result in serious GI toxicity
Meloxicam	P.O., i.v.	No data		5 – 6		Similar to coxibs	Recent development of i.v. formulations Half-life of ~20 h

\* When known, the COX-1/COX-2 IC50 ratio is quoted; **NNT**: NNT refers to the number of patients with moderate to severe post-surgical pain that would need to be treated for one patient to experience at least 50% pain relief with an analgesic compared with placebo.



# Number Needed to Treat (NNT, 需治人数)

## 计算公式

- $$\text{NNT} = \frac{1}{\text{Absolute Risk Reduction (ARR)}}$$
- 绝对风险降低率 = 对照组事件发生率 - 治疗组事件发生率
- 示例
  - 对照组（未治疗）：20% 的患者疼痛未缓解（CER = 0.20）
  - 治疗组：10% 的患者疼痛未缓解（EER = 0.10）
  - $\text{ARR} = 0.20 - 0.10 = 0.10$ （即10%）
  - $\text{NNT} = 1 / 0.10 = 10$ 。
  - 解读：每治疗10例患者，可额外让1例患者疼痛缓解

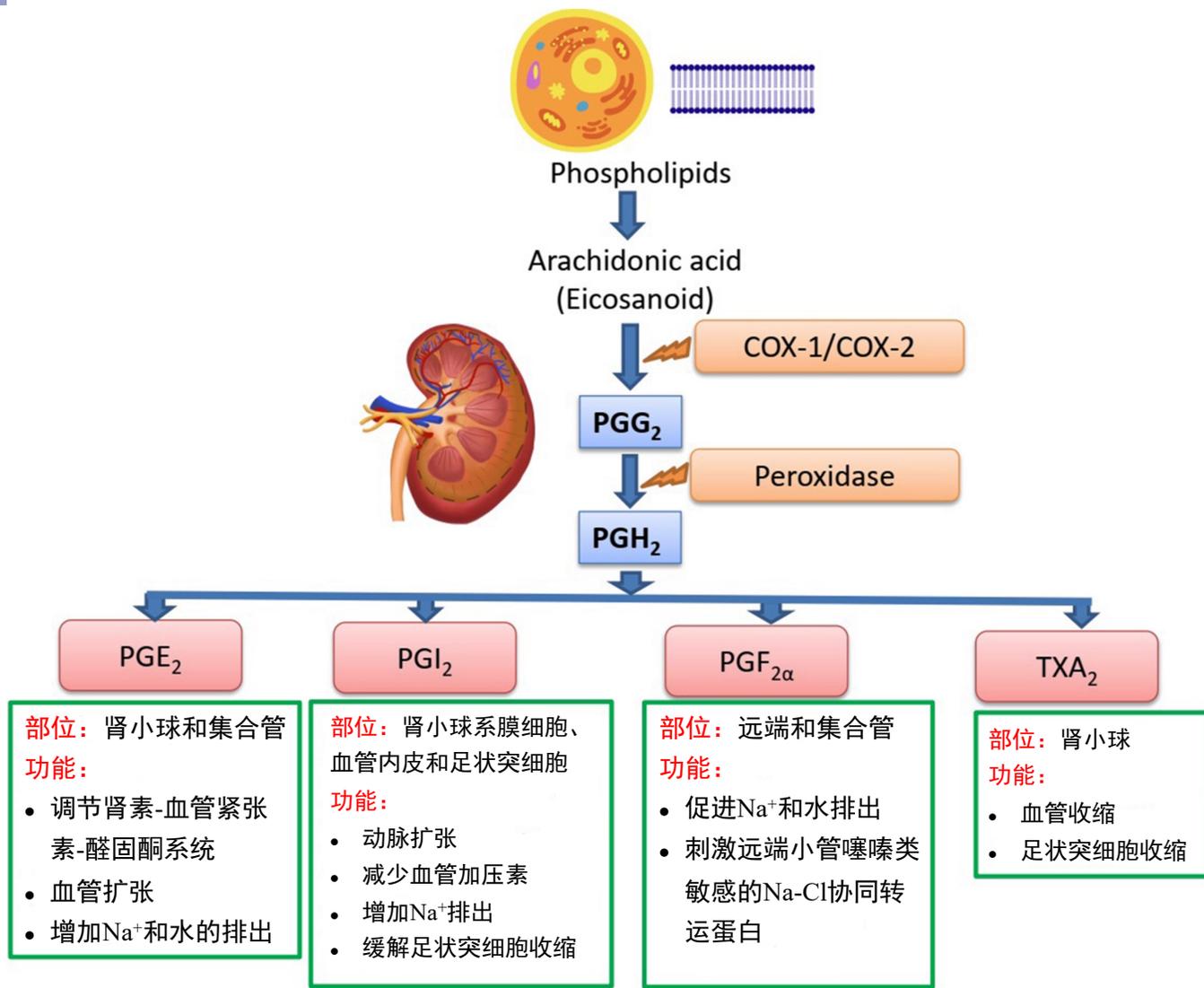


# 交流内容

- NSAIDs 类药物和前列腺素的基础知识
  - NSAIDs类药物的药代动力学和药效动力学
  - 前列腺素的合成和NSAIDs药物
- NSAIDs 的主要副作用
  - NSAIDs 和肾功能/心血管系统/胃肠系统/血液系统
  - NSAIDs 和过敏反应
  - NSAIDs 和孕产妇
- 围术期安全使用NSAIDs类药物



# COX-1 & COX-2 维持和调节肾脏功能



- PGI<sub>2</sub> (前列环素) 被血管收缩激素如血管紧张素II、血管加压素、内皮素和去甲肾上腺素上调
- PGE<sub>2</sub> 在所有类型的肾细胞中表达, 但主要在肾小球和集合管中表达
- TXA<sub>2</sub> 广泛表达; 可在巨噬细胞、肺、腹膜和肾脏中找到
- PGF<sub>2α</sub> 通过11-酮还原酶从PGD<sub>2</sub>转化而来。它沿泌尿生殖道 (包括卵巢和肾脏) 高度表达



# NSAIDs与围术期肾损伤

## 机制与风险因素

### → NSAIDs抑制前列腺素合成

- COX-1和COX-2在肾脏中均表达，参与前列腺素（PGs）合成
- 肾血管收缩、肾小球滤过率（GFR）下降，增加缺血性肾损伤风险
- 通常肾血流量并不依赖前列腺素。但在应激状态，前列腺素的扩血管作用有助于对抗入球动脉收缩，维持肾血流量、肾小球静水压和肾小球滤过率

### → 高风险人群

- 已有肾功能不全（CKD）、心衰、肝硬化、容量不足或低灌注状态患者
- 老年、高血压和糖尿病患者
- 联合使用利尿剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂（RAASi）或其他肾毒性药物（如氨基糖苷类、造影剂）



# NSAIDs与围术期肾损伤

## ■ 正常肾功能患者风险低

- 在肾功能正常且血流动力学稳定的患者中，尚无确凿证据表明短期使用NSAIDs会导致AKI

## ■ 肾功能受损或灌注异常时风险增加

- 应激状态下使用NSAIDs可显著增加AKI风险
- 伴随使用利尿剂或 ACEI/ARB 进一步增加肾损伤的风险

## ■ CKD患者的分级管理

- CKD 1 – 2期患者：NSAIDs可安全短期使用 ( $\leq 7$ 天)
- CKD 3期：需慎重，避免高剂量；如 $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 应避免使用
- CKD 4 – 5期：禁止使用，因 $eGFR$ 下降速率显著加快

## ■ 剂量与疗程是决定风险的关键因素

- 高剂量（例如布洛芬  $> 2.4 \text{ g/d}$ 、萘普生  $> 1 \text{ g/d}$ ）或长疗程 ( $> 3-5$ 天) 会显著增加肾损害风险

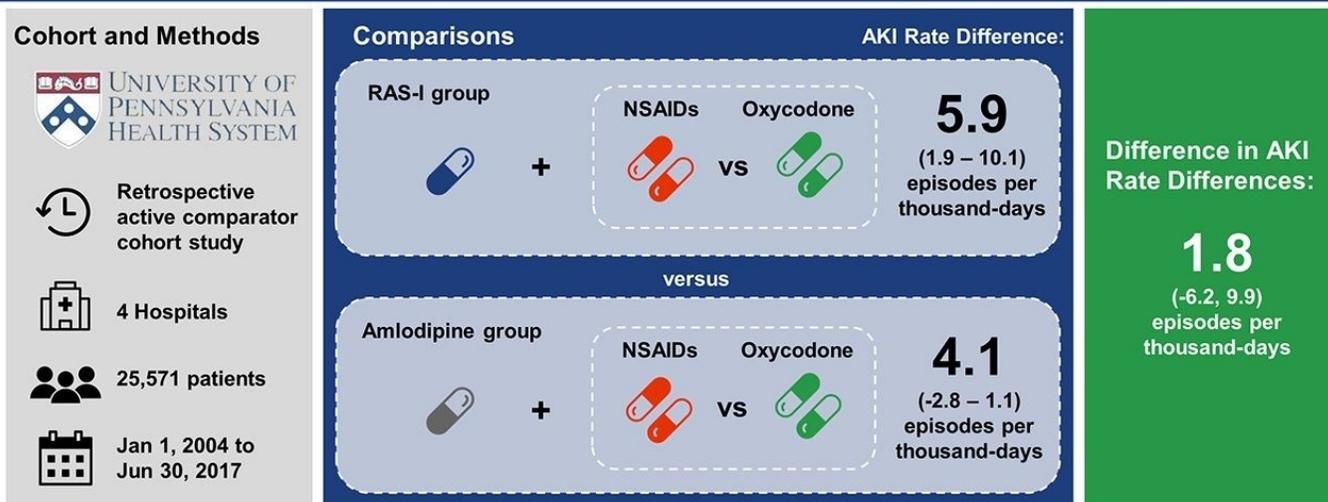


# Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on the Comparative Nephrotoxicity of NSAIDs and Opioids during Hospitalization

— by Miano TA, et al. *Kidney360*, 2020; 1: 604 – 613.

What is the effect of renin-angiotensin system inhibitors (RAS-I) on the nephrotoxicity of NSAIDs & opioids?

Kidney360



**Conclusions** Synergistic nephrotoxicity was not observed with short-term NSAIDs + RAS-I treatment in the absence of concomitant diuretics, suggesting that RAS-I treatment may not be a reason to choose opioids in lieu of NSAIDs in this population.

Todd A. Miano, Michael Shashaty, Wei Yang, et al. *Effect of renin-angiotensin system inhibitors on the comparative nephrotoxicity of NSAIDs and opioids during hospitalization*. *Kidney360* doi: 10.34067/KID.0001432020. Visual Abstract by Eric Au, MBBS, MPH, FASN

KIDNEY360

- 25,571 patients who received a median of 2.4 days of analgesia
- The overall AKI rate was 23.6 per 1000 days
  - ➔ The rate difference (RD) for NSAID versus oxycodone in patients treated with amlodipine was 4.1 per 1000 days
  - ➔ The rate difference for NSAID versus oxycodone in patients treated with RAS-I was 5.9 per 1000 days
  - ➔ Resulting in a nonsignificant interaction estimate: 1.85 excess AKI events per 1000 days (95% CI, - 6.23 to 9.92)
  - ➔ Analysis in patients treated with diuretics produced a higher, albeit nonsignificant, interaction estimate: 9.89 excess AKI events per 1000 days (95% CI, -5.04 to 24.83)

⚠ **结论：** 在没有同时使用利尿剂的情况下，短期 NSAID + RAS-I 治疗未观察到协同肾毒性，这表明 RAS-I 治疗可能不是该人群选择阿片类药物代替 NSAID 的理由

# 支持围术期NSAIDs药物引起AKI的临床证据

## RELIEF试验（国际多中心随机对照试验）的二次分析<sup>1</sup>

- 纳入2,444名接受腹部大手术的患者，AKI发生率可达13%
- 术中NSAIDs暴露的影响：术中单次使用NSAIDs或COX-2抑制剂与AKI风险显著相关（OR 1.77，99% CI 1.11-2.82，P = 0.002）。这一关联在调整其他混杂因素（如液体管理策略、术前肾功能等）后仍成立

## 短期使用与长期风险

- 短期（≤3天）使用NSAIDs在肾功能正常患者中风险较低，但长期或高剂量使用可能加速CKD进展
- 选择性COX-2抑制剂（如塞来昔布）与非选择性NSAIDs（如布洛芬）的肾风险差异尚存争议，部分研究认为两者风险相似

1. McIlroy DR, et al. Anesthesiology. 2024; 140: 1111 – 25.



# 反对围术期NSAIDs药物引起AKI的临床证据

2018年一项 Cochrane 系统评价显示 对于肾功能正常的患者 围手术期

结论：目前证据尚不足以定论

- 综合来看，现有研究在方法学上或样本上存在局限，结果互有矛盾，尚无法得出 NSAIDs 必然导致术后 AKI 的结论
- 因此，对 NSAIDs 可能损伤肾功能的担忧被过度放大，临床上除非存在明确的肾脏高风险因素，否则不应因 AKI 风险而一概回避

NSAIDs

”



# 围术期安全使用NSAIDs类药物避免肾损伤

## 术后短期使用NSAIDs

- ①  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ; ② 无低血容量、失血、脱水和低血压; ③ 不  
同时使用利尿剂（尤其是袢利尿剂）; ④ 避免长期联合使用RAAS抑制  
剂（ACEI/ARB）

## 用药原则

- 使用最小有效剂量，尽可能选择短效药物（如布洛芬）
- 疗程不应超过3天（高风险人群）或7天（低风险人群）
- 避免在围术期有大量液体变动时使用NSAIDs类药物
- 出现肌酐升高  $>20 \mu\text{mol/L}$  时立即停药



# 围术期安全使用NSAIDs类药物避免肾损伤

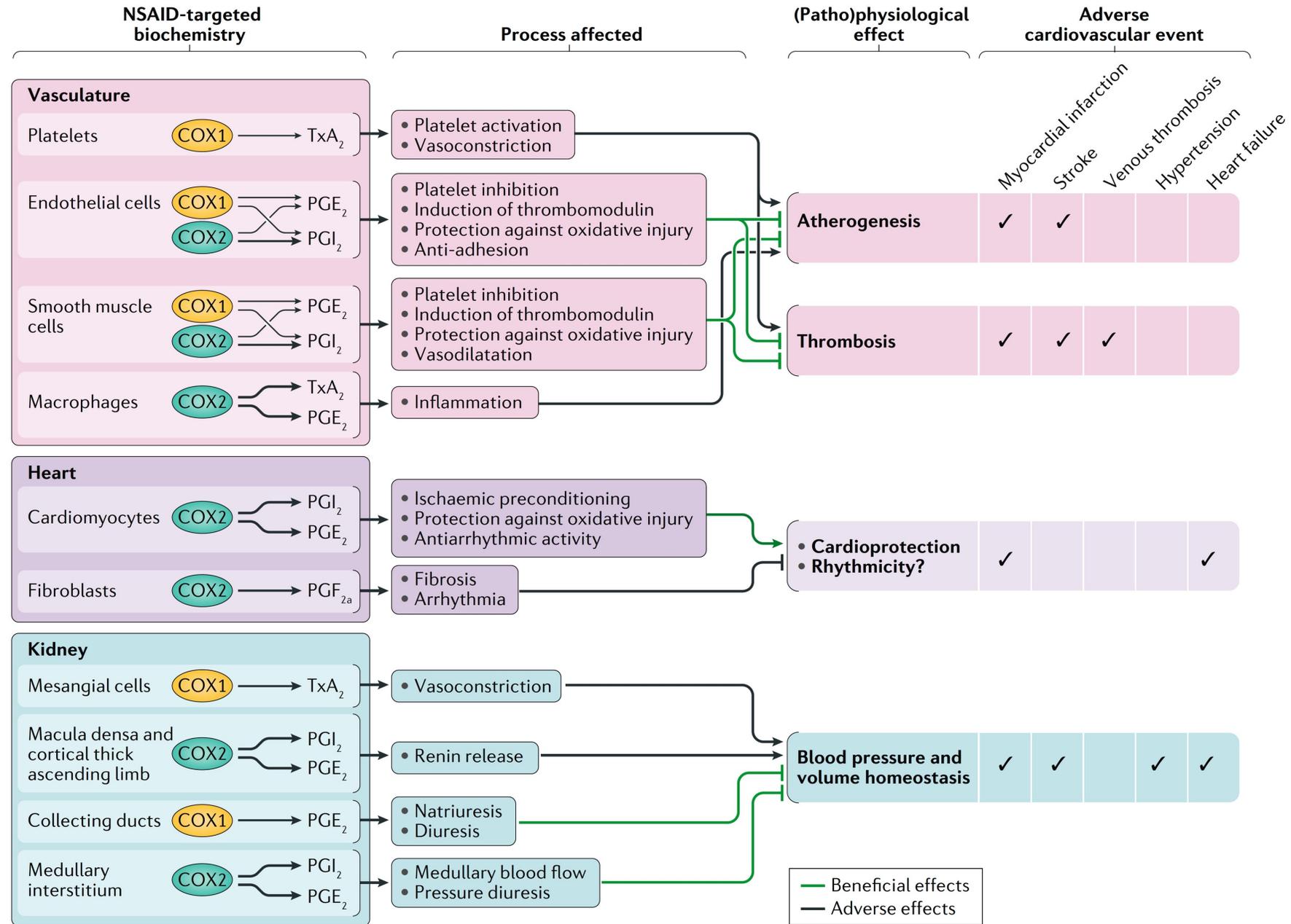
- NSAIDs 对肾脏的风险可预测、可控制和可规避
- 合理选择药物、限制使用时间和用药剂量、用药期间监测肾功能和患者出院前的教育是确保NSAIDs用药安全的关键
- 对无禁忌证的患者，不应因为“潜在肾毒性”而避免使用NSAIDs，其在减少阿片类药物使用方面的价值依然重要



# NSAIDs类药物的心血管副作用的发生机制

- 非选择性NSAIDs（如布洛芬、萘普生）同时抑制COX-1和COX-2，减少TXA<sub>2</sub>和PGI<sub>2</sub>的产生。虽然这种双重抑制可能部分维持两者的平衡，但仍可能因PGI<sub>2</sub>减少而倾向于促血栓状态
- 选择性COX-2抑制剂（如塞来昔布）主要抑制COX-2，导致PGI<sub>2</sub>显著减少，而COX-1生成的TXA<sub>2</sub>未受影响。这种失衡（PGI<sub>2</sub>减少，TXA<sub>2</sub>相对占优势）增加了血小板聚集和血管收缩的风险，从而提高血栓形成和心血管事件的发生率
- 所有NSAIDs都会增强钠的重吸收并减少游离水的清除率，可能导致外周水肿和明显的心力衰竭
- 所有NSAIDs均可使血压升高，平均动脉压平均增加5 mmHg

Nat Rev Cardiol. 2020;17(9): 574 – 584



# NSAIDs 类药物的心血管不良反应

不良反应类型	主要涉及NSAIDs	风险特点
心肌梗死	COX-2抑制剂，双氯芬酸	快速起效（<1周）、剂量相关
高血压	所有NSAIDs	加重原有高血压，干扰降压药作用
心力衰竭加重	双氯芬酸、罗非昔布	强烈剂量依赖性，CKD/心衰患者更危险
房颤	尤其是双氯芬酸	起始使用风险最高，合并CKD/心衰者更易发生
干扰抗血小板作用	布洛芬、萘普生	减弱阿司匹林抗血栓作用，临床意义未完全明确
消化道/全身出血	所有NSAIDs	与抗栓药合用显著增加风险，需联用PPI

PPI：质子泵抑制剂





# NSAIDs 心血管风险分级图（按药物）

名称	COX选择性	心肌梗死风险	心衰风险	房颤风险	总体CV安全性
双氯芬酸	COX-2偏高	高（最快发作）	高（HR > 5）	高	✘ 应避免使用
布洛芬	非选择性	中（高剂量↑）	中	中	✓ 低剂量相对安全
萘普生	非选择性	相对较低	中	中	✓ 较安全（需PPI）
塞来昔布	COX-2	中（> 200mg↑）	中	低	✓ 低剂量相对安全
美洛昔康	COX-2偏高	资料不足	中	中	⚠ 慎用

◆ CV = Cardiovascular（心血管）

◆ 等级说明：✓ = 相对安全；⚠ = 需权衡使用；✘ = 应避免使用



# 存在心血管风险的患者围术期安全使用NSAIDs

1. 术前评估心血管风险
2. 选择合适的NSAIDs
3. 控制剂量和使用时间
4. 联合用药注意事项
  - 胃肠道保护
  - 避免药物相互作用：①抗栓药物和②心血管药物的交互作用



# 存在心血管风险的患者围术期安全使用NSAIDs

5. 术前停药与替代镇痛方案；术后监测与调整用药方案

6. 特殊人群的考虑

→ 孕产妇

- 孕期避免NSAIDs，因其可能导致胎儿动脉导管闭合
- 哺乳期妇女可选择布洛芬，因其在乳汁中浓度极低且安全性较高

NSAID药物	建议
萘普生	✅ 首选（有良好心血管安全性数据）；需联用胃黏膜保护剂（PPI）
布洛芬	✅ 可选（低剂量心血管风险较低）；可能干扰阿司匹林抗血小板效应
塞来昔布	✅ 低剂量（ $\leq 200$ mg/d）下风险可控；止痛效果较差
双氯芬酸	❌ 应避免使用（心血管风险高）

# 有心血管风险患者使用NSAIDs的临床指导

## 1. 患者与临床医生应共同参与决策

→ 通过了解每位患者的个体获益风险平衡，并在考虑急性疼痛控制需求的同时，采用关注整体功能和健康状况的全局视角

## 2. 确定疼痛的根本原因是否可以从根本上解决

→ 如果可以解决，应明确实现这一目标所需的时间框架和相应措施



# 有心血管风险患者使用NSAIDs的临床指导

## 3. 评估患者的疼痛状况

- 明确期望或所需的治疗收益
- 考虑可用的非药物和药物治疗方案，以实现预期收益
- 列出各方案可能带来的收益与风险
- 在考虑使用非甾体抗炎药（NSAIDs）时，应识别患者在心血管、胃肠、肾脏及其他可能容易受到NSAIDs不良反应影响的风险
- 检查患者现有的用药，并评估新增NSAIDs治疗可能产生的影响



# 有心血管风险患者使用NSAIDs的临床指导

4. 尽量优先采用非药物治疗方法 — 如果条件允许，应先实施非药物措施
  - 制定一个评估其效果的复查日期
  - 保持一份患者疼痛和治疗效果的日记记录
5. 根据疼痛部位和疼痛强度，局部使用NSAIDs可能会有所帮助



# 有心血管风险患者使用NSAIDs的临床指导

## 6. 如果选择使用全身性NSAIDs

- 应将其视为非药物措施的临时辅助
- 遵循监管机构批准的产品说明（通常建议使用最低剂量、最短使用时间）
- 在几天内设定复查日期、明确治疗收益目标及停药规则
- 同时保持患者疼痛和效果的日记记录



# 有心血管风险患者使用NSAIDs的临床指导

## 7. 关于塞来昔布、双氯芬酸、布洛芬和萘普生的选择

- 首选布洛芬或萘普生（配合胃保护措施）
  - 这两种药物在有效镇痛剂量范围内，其心血管血栓风险处于较低水平，并且胃肠风险可在一定程度上通过胃保护得到缓解
- 塞来昔布在每日剂量不超过200毫克时，心血管风险大致相当，但镇痛效果似乎较弱；而每日剂量超过200毫克时，其心血管血栓风险则明显上升
- 避免使用双氯芬酸
- 这四种NSAIDs均会增加心力衰竭的风险



# 有心血管风险患者使用NSAIDs的临床指导

8. 辅助使用扑热息痛可能有助于减少NSAIDs的需求
9. 在一周内复查NSAIDs使用的收益及患者日记记录，并检查是否出现不良反应
  - 在调整或增强非药物措施的同时，逐步减少或停止NSAIDs的使用
10. 制定长期支持计划
  - 优先采取非药物措施以优化患者的健康状况、功能和体能，从而尽可能减少对药物治疗的依赖
11. 对于采用上述方法未能奏效的患者
  - 应考虑转诊至多学科疼痛管理团队，寻求进一步帮助



# 有心血管风险患者的 NSAIDs 使用的临床指南

- Patients and clinicians should share decision-making through an understanding of the personal benefit–risk balance for the patient involved and by adopting an holistic perspective on overall function and wellness in addition to the acute need for pain control
- Agree on whether the underlying cause of the pain can be addressed definitively and, if so, the time frame and actions needed to achieve this outcome
- Address the pain situation
  - Define the desired or needed therapeutic benefits
  - Consider the non-pharmacological and pharmacological options available to help to achieve these benefits
  - Set out the benefits and risks in each case
  - When considering nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), identify the patient’s cardiovascular, gastrointestinal, renal and other physiological risks that are potentially vulnerable to NSAID-associated adverse effects
  - Review existing medications and the potential effect of adding NSAID therapy
- Prioritize non-pharmacological approaches and instigate them first, if at all possible
  - Set a date to review their effectiveness
  - Keep a patient pain/effect diary
- Depending on the site and intensity of the pain, a topical NSAID might be helpful<sup>81</sup>



# 有心血管风险患者的 NSAIDs 使用的临床指南

- If use of a systemic NSAID is chosen
  - Use should be viewed as a temporary adjunct to non-pharmacological measures
  - Adhere to regulator-approved product information advice (in general: lowest dose, shortest time)
  - Set a review date within a few days, a therapeutic benefit target and a stop rule
  - Keep a patient pain/effect diary
- Of the four widely investigated NSAIDs (celecoxib, diclofenac, ibuprofen and naproxen)
  - Select ibuprofen or naproxen as first alternatives (with gastroprotection) — both have an effective analgesic dose range within the lower end of cardiovascular thrombotic risk estimates, and gastrointestinal risks can be offset to some extent with gastroprotection<sup>34</sup>
  - Celecoxib doses up to 200 mg per day have similar cardiovascular risk estimates but seem to have poorer analgesic effects; at doses >200 mg per day, the cardiovascular thrombotic risk escalates
  - Avoid diclofenac
  - All four NSAIDs increase the risk of heart failure
- Adjunctive paracetamol might help to minimize NSAID needs
- Within 1 week, review the benefits of NSAID use and the patient's diary record and check for adverse effects, aiming to down-titrate or cease the NSAID use while adjusting or up-titrating non-pharmacological measures
- Make a plan for ongoing support, prioritizing non-pharmacological measures to optimize the patient's wellness, function and fitness, and to minimize the need for pharmacological measures
- For patients for whom this approach is unsuccessful, consider referral to a multidisciplinary pain team for assistance



# NSAIDs 和胃肠道系统

■ NSAIDs药物使胃肠黏膜的保护作用被抑制

- NSAIDs抑制COX-1和COX-2，减少前列腺素（尤其是PGE<sub>2</sub>和PGI<sub>2</sub>）的合成
- 黏膜屏障受损、溃疡形成和胃肠道出血的风险↑

■ 严重胃肠道并发症的发生率

- 持续使用NSAIDs ≥ 6个月时严重胃肠道并发症（出血/穿孔/死亡）的发生率约为0.76%，1年时增加至1.5%。随着使用时间的延长，胃肠道风险逐渐增加

■ 胃肠道溃疡的风险因素(美国胃肠病学会（ACG）的标准)

- ①年龄大于65岁；②有胃肠道溃疡病史；③同时使用阿司匹林（即使是低剂量）、皮质类固醇或抗凝剂



# 预防消化道溃疡的措施

■ 使用质子泵抑制剂是降低胃肠道并发症风险的常用方法

- PPIs可将内镜下检测到的溃疡风险降低65%
- 将临床上可检测到的溃疡风险降低超过90%
- 建议在存在任何胃肠道溃疡风险因素时使用PPIs

■ 高剂量NSAIDs和治疗持续时间的影响

- 高剂量NSAIDs使用与胃肠道并发症风险增加2至3倍相关
- 通常在 NSAIDs 持续使用2 – 3个月后风险开始显现
- NSAIDs溃疡原性排序：吲哚美辛 > 萘普生 > 布洛芬 > COX-2抑制剂



# 减轻围手术期胃肠道风险的策略

- 同时存在胃肠道和心血管不良事件高风险的患者使用NSAIDs类药物应充分权衡利弊 → 尽量避免使用
- 选择低风险NSAIDs
  - 优先使用溃疡风险较低的NSAIDs 药物（如COX-2抑制剂）
- 避免大剂量给药：如布洛芬  $\geq 2.4$  g/日、萘普生  $> 1$  g/日）
- 短期使用：限制NSAIDs的使用时间
- 联合PPIs
  - $\geq 3$ 个高危因素者，宜常规给予PPI保护



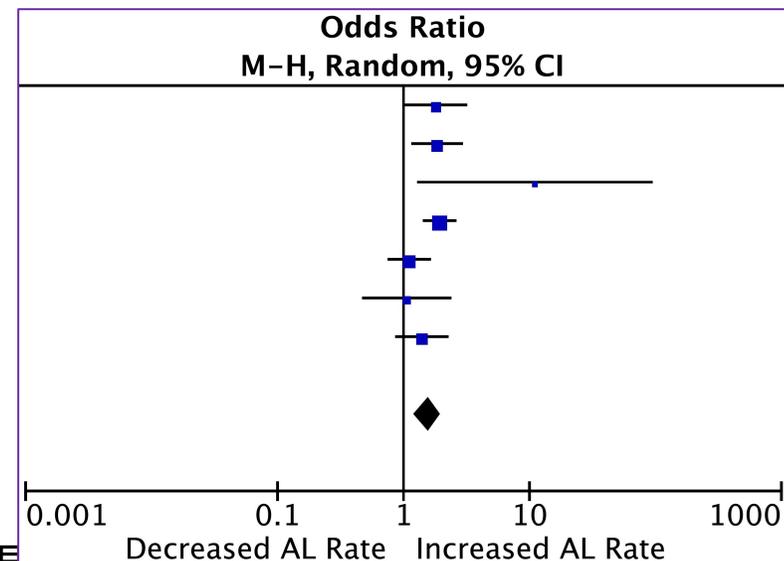
# NSAIDs 与吻合口漏

## 结直肠手术

- <sup>1</sup>Modasi (2019) 的系统评价和meta分析
  - NSAIDs与结直肠手术后吻合口漏风险增加相关

## 胃肠手术（包括食管、胃和小肠）

- 增加吻合口漏
  - Jamnitsawat (2019) 的meta分析显示NSAIDs的使用与胃肠手术后吻合口漏的风险增加有关
  - Fjederholt (2018) 发现NSAIDs与胃食管交界癌手术后吻合口漏风险增加有关
- 相反证据
  - Kawakami (2020) 研究表明NSAIDs与食管切除术后吻合口漏的风险无显著关联
  - Aiolfi (2023) 的meta分析也显示NSAIDs与食管胃手术后吻合口漏风险增加无显著关联



# 胃肠道吻合口漏（anastomotic leakage, AL）

## 研究现状

- 目前关于NSAIDs是否增加吻合口漏风险的证据主要来自回顾性队列和观察性研究，随机对照试验仍不足以给出确切结论

## ERAS循证观点

- NSAIDs有助于减少阿片类用量，并加速肠功能恢复
- 推荐术后短程使用NSAIDs；并未将AL风险列为绝对禁用因素

## 临床实践建议

- ①术后短时程（一般 $\leq 3-5$ 天）和低剂量使用NSAIDs；②结合多模式镇痛以实现阿片类药物节约；③对于AL高危患者如营养不良、糖尿病和长期使用类固醇等应慎重评估NSAIDs使用的必要性；④护理和外科团队需保持警惕，一旦出现腹痛加剧、高热和白细胞 $\uparrow$ 等AL征象，及时影像检查并干预



# 产后使用NSAIDs类药物

## ■ 首选围产期镇痛方案

→ NSAIDs 在产后镇痛方案中具有重要作用，可优先于阿片类药物

## ■ 高血压和子痫前期患者

→ 临床研究已基本否定NSAIDs可能加重产后高血压的担忧。除非血压持续不受控 > 24 h，产妇术后可短程给予NSAIDs

→ 合并严重子痫前期相关肾功能损害或HELLP综合征，应避免使用NSAIDs

## ■ 药物选择与剂量

→ 常用布洛芬、萘普生等非选择性NSAIDs

→ 避免“大剂量”及“长时程”，以减少潜在的肾脏和心血管负担



# 产后使用NSAIDs类药物

## 哺乳期安全性

- 布洛芬 400 mg q6h，母乳中检测不到可测浓度，对婴儿安全
- 阿司匹林在产后  $> 150 \text{ mg/d}$  即可分泌于乳汁，应慎用或免用

## 监测与警示

- 对有术后脱水、低灌注或肾功能不全风险的产妇，应加强液体管理，随访肾功能（肌酐、尿量）
- 若出现血压异常升高、尿量明显减少或严重腰痛，应及时停药并评估并判断其原因

■ 对于大多数产妇，在无严重子痫前期/HELLP、肾功能不全或重度血压控制不佳的情况下，短时程常规剂量NSAIDs（如布洛芬）是安全有效的镇痛选择，且在哺乳期使用布洛芬具有良好的安全性



# NSAIDs相关过敏反应

## 1. 非免疫介导过敏反应

- 这类反应源于NSAIDs对COX-1的抑制，而非经典IgE介导的过敏
- COX-2抑制剂由于较少抑制COX-1，因此极少出现此类反应
- N-ERD在哮喘合并鼻息肉患者中发生率可达10 – 30%，在普通人群约1.4%；NSAID-诱发荨麻疹/血管性水肿在慢性荨麻疹患者中发生率也在10 – 30%

1	NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)	1 – 3	哮喘发作、流涕、鼻塞、眼睑水肿
2	NSAID-exacerbated cutaneous disease	0.5 – 1.5	急性荨麻疹、血管性水肿，或既有慢性荨麻疹/水肿加重
3	混合型反应	0.5 – 3	呼吸道与皮肤同时受累，如同时出现哮喘和荨麻疹

### ■ 诊断与管理

- 如果患者既往已多次在服用阿司匹林或其他COX-1抑制剂后出现相似的症状，则可确诊为过敏反应
- 管理原则：避免所有COX-1抑制剂（包括双氯芬酸、布洛芬、萘普生等），可改用COX-2选择性抑制剂（如塞来昔布、依托考昔）或其他止痛药



# NSAIDs相关过敏反应

## 2. 免疫介导（经典过敏）反应

- 少数患者对NSAIDs真正产生IgE或T细胞介导的过敏
  - 严重皮疹（荨麻疹、血管性水肿）
  - 过敏性休克
  - 严重延迟型皮肤反应（如Stevens–Johnson综合征）
- 反应不依赖COX-1/COX-2抑制程度，可能发生于任何NSAIDs
- 管理和其他药物过敏反应相同
  - 停药、使用抗组胺或肾上腺素等对症处理，并在恢复后安排药物过敏测试和交叉反应评估



# 有关NSAIDs药物与过敏反应的临床要点小结

1. 询问“NSAID-相关过敏”史：明确是哪种NSAID、何时何种症状出现、症状是否反复发作
2. 非免疫介导过敏反应（N-ERD、荨麻疹/血管性水肿）首选COX-2抑制剂；免疫介导过敏反应则应完全避免该NSAIDs及结构类似的药物
3. 对既往与NSAIDs有关的严重过敏史患者，就诊前应准备肾上腺素等急救措施，并可考虑皮试或药物激发试验



# NSAIDs 对血液系统的影响

## 1. 血小板功能抑制

- 血小板仅表达 COX-1
- 非选择性 NSAIDs 可逆抑制血小板 COX-1，短程围手术期使用对止血影响有限且可在停药后迅速恢复
- COX-2 选择性抑制剂对 COX-1 抑制极少，围术期出血风险最低

## 2. 围手术期出血与输血风险

- 术后短程使用 NSAIDs 并不显著增加常规手术的出血量
- 术前持续服用非选择性 NSAIDs，成人髌部骨折等大手术中可显著增加输血率
- 儿童扁桃体切除术中短程使用 NSAIDs 未见出血风险升高，但成人此类手术出血风险可高达5倍



# NSAIDs 对血液系统的影响

## 3. 区域麻醉安全性

- NSAIDs 合用抗凝或抗血小板药物（如氯吡格雷、华法林、NOAC）时，可能增加椎管内麻醉相关的出血并发症风险，需严格评估用药间隔及凝血功能
- 对于单用 NSAIDs 的患者，一般不需因 NSAIDs 而延迟或取消区域麻醉，但在合并其他出血风险因素时（血小板减少、出血性疾病），应酌情停药



# NSAIDs 对血液系统的影响

## 4. 临床实践要点

- 围手术期如仅术后短期 ( $\leq 3 - 5$  天) 使用 NSAIDs, 且无重度出血或凝血障碍病史, 可不显著增加出血风险
- 对于有既往过度出血史、抗凝需求或进行大出血风险手术的患者, 围术期应优先选用 COX-2 抑制剂, 或考虑完全避免 NSAIDs
- 术前若患者持续 NSAIDs 用药, 应根据药物半衰期 (如布洛芬术前停药24小时、萘普生术前停药3天和阿司匹林则需要停药5 - 7天) 预留足够停药时间 ( $\geq 4 - 5$  倍半衰期) 以恢复正常血小板功能



# 交流内容

- NSAIDs 类药物和前列腺素的基础知识
  - NSAIDs类药物的药代动力学和药效动力学
  - 前列腺素的合成和NSAIDs药物
- NSAIDs 的主要副作用
  - NSAIDs 和肾功能/心血管系统/胃肠系统/血液系统
  - NSAIDs 和过敏反应
  - NSAIDs 和孕产妇
- 围术期安全使用NSAIDs类药物（兼小结）



# NICE (National Institute for Health & Care Excellence) 术后疼痛管理要点

- 在手术前与患者讨论术后疼痛管理的选项
  - 包括合并用药、药物副作用及出院后的疼痛治疗
- 采用多模式镇痛和预防性镇痛
  - 联合使用NSAIDs/对乙酰氨基酚、阿片类、局部麻醉药和氯胺酮等，可协同增效/镇痛机制互补，同时降低单一药物剂量及其毒副作用
  - 根据手术疼痛高峰期预先给予短效镇痛药；术后应避免疼痛反跳
- 不论疼痛严重程度如何，在手术前后提供口服对乙酰氨基酚
  - 若无法口服，则考虑静脉给药



## ■ 合理使用NSAIDs类药物

- 首选口服布洛芬（除外髌部骨折以外的所有手术）
- 如患者不能口服，可考虑静脉给予NSAIDs，但优选非选择性NSAIDs，如酮咯酸和双氯芬酸等，而非COX-2抑制剂
- 短期使用和风险管控
  - ①NSAIDs应短期使用（通常 $\leq 7$ 天）；②高风险患者（如肾功能不全和心血管等疾病等）需谨慎评估，必要时选择替代镇痛方案；③联合使用质子泵抑制剂（PPI）以减少胃肠道风险
  - 布洛芬 200 – 400 mg q6 – 8h，疗程 $\leq 3 – 5$ 天



## ■ 合理使用阿片类药物

- 预期中重度疼痛时口服阿片（如缓释吗啡和曲马多等）
- 无法口服者，PCIA（静脉自控镇痛）或PCEA（硬膜外镇痛）
  - 开胸/大型开腹术：连续硬膜外提供更平稳镇痛
  - 认知或操作PCA困难者：推荐硬膜外持续给药
  - 需兼顾并发症风险（低血压、尿潴留）与技术可行性

## ■ 静脉氯胺酮

- 术中或术后单次0.25 – 1 mg/kg，用于：①静脉阿片不足以控制中重度疼痛；②个体对阿片类药物的敏感性 (the person has opioid sensitivity.)



# NICE做出以上推荐的理由是是什么？

- 有效性证据：镇痛效果和多模式镇痛的优势
- 安全优先（避免NSAIDs类药物的主要副作用）
  - 胃肠道风险/心血管风险/肾功能损伤风险/过敏反应.....
- 成本效益考量
  - 口服布洛芬价格低廉，而静脉NSAIDs和COX-2抑制剂成本较高，仅限必要情况下使用
- 减少阿片类药物依赖
- 特殊人群考量（个体化治疗）
  - 髌部骨折和肾功能不全患者



感谢关注  
欢迎讨论

