

· 专家共识 ·

成年人非阿片类镇痛药围手术期应用专家共识



扫一扫下载指南原文

通信作者: 邓小明, Email: deng_x@yahoo.com; 袁红斌, Email: jfjczyy@aliyun.com

【摘要】 围手术期使用的非阿片类药物种类繁多,不同药物对患者疼痛管理和预后产生哪些影响,成为近年来加速康复外科关注的核心内容之一。共识介绍了目前围手术期常用的非阿片类镇痛药、各种药物的应用方案、药物间相互作用以及特殊人群中的应用注意事项,旨在规范围手术期疼痛管理时非阿片类镇痛药的选择和应用。临床医师围手术期安全、合理、有效地应用非阿片类镇痛药,有助于完善围手术期规范化疼痛管理,改善患者预后。

【关键词】 成年人; 非阿片类药物; 围手术期

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.01.001

围手术期疼痛管理是加速康复外科的核心内容之一,但是临床医师在围手术期疼痛管理时对非阿片类镇痛药的选择和实际应用差异较大。为此,制定本专家共识,以指导临床医师在围手术期安全、合理、有效地应用非阿片类镇痛药,从而进一步完善围手术期规范化疼痛管理。

1 围手术期常用非阿片类镇痛药的分类

围手术期常用的非阿片类镇痛药有乙酰苯胺类、环氧合酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂(包括选择性 COX-2 抑制剂)、 α_2 肾上腺素能受体激动剂、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂和钙通道阻滞剂等。本专家共识主要针对目前围手术期常用的药物(表 1)。

表 1 围手术期常用的非阿片类镇痛药及其药理作用

类别	药理作用	代表药物
乙酰苯胺类	抑制中枢神经系统中前列腺素的合成	对乙酰氨基酚(扑热息痛)、 丙帕他莫
COX 抑制剂	抑制 COX,减少前列腺素的合成	氟比洛芬酯、 酮咯酸
选择性 COX-2 抑制剂	抑制 COX-2,减少前列腺素的合成	帕瑞昔布钠、 塞来昔布
α_2 肾上腺素能受体激动剂	作用于中枢和外周神经系统的 α_2 肾上腺素能受体	右美托咪定、 可乐定
NMDA 受体拮抗剂	抑制 NMDA 受体活性,减少兴奋性神经递质释放	氯胺酮
钙通道阻滞剂	调节中枢神经系统钙通道,减少神经递质的钙依赖性释放	普瑞巴林、 加巴喷丁

注:COX:环氧合酶;NMDA:N-甲基-D-天冬氨酸

2 围手术期常用非阿片类镇痛药的临床应用

2.1 对乙酰氨基酚

2.1.1 围手术期应用方案

可单独用于术前或术后轻中度疼痛的短期治疗,常用剂量为每 6 h 口服 6~10 mg/kg,日剂量不超过 3 000 mg;也可与阿片类药物、曲马多或非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID)合用,作为多模式镇痛的组合成分用于术后疼痛的预防与治疗,日剂量不超过 1 500 mg^[1]。

丙帕他莫是对乙酰氨基酚的前体药物,1 g 丙帕他莫在血液中分解为 0.5 g 对乙酰氨基酚,常用剂量为每 6 h 静脉滴注 1~2 g,日剂量不超过 8 g。

2.1.2 药物相互作用

(1) 与阿片类药物合用于治疗术后急性疼痛,可明显减少阿片类药物的用量。

(2) 长期饮酒或应用其他肝酶诱导剂者,长期或超量应用本药有发生肝损害的风险;大量或长期应用本药,可增强抗凝药的药效^[2]。

(3) 长期、大量与 NSAID 合用可明显增加肾毒性。

(4) 本药可加强磺胺嘧啶、磺胺甲恶唑作用,增加肝损害风险;可加强并延长甲氧苄啶作用,可引起贫血和血小板、白细胞减少;可加强并延长氯霉素作用,两种药物不良反应均增加;与喹诺酮类合用可增加中枢神经系统不良反应风险^[3]。

(5) 长期与口服避孕药合用可加速代谢,降低镇痛效果。

(6) 应避免同时与抗病毒药齐多夫定合用。

2.1.3 特殊人群中的应用及注意事项

(1) 支气管哮喘患者禁用^[4], 活动性消化道溃疡、胃肠道出血或炎症性肠病患者禁用, 急性或慢性肝功能障碍、慢性肾脏病患者禁用。

(2) 老年患者半衰期延长, 易发生不良反应, 应慎用或适当减量^[5]。

(3) 可通过胎盘屏障, 考虑可能对胎儿造成不良影响, 故孕妇及哺乳期妇女不推荐应用^[2,6]。

(4) 可引起患者皮疹、荨麻疹、皮肤瘙痒等, 故对乙酰氨基酚过敏者慎用。

2.2 氟比洛芬酯

2.2.1 围手术期应用方案

氟比洛芬酯为 COX 抑制剂, 主要用于术后轻中度疼痛的治疗。推荐手术结束前 15 min 静脉推注(>1 min), 单次剂量 50 mg, 3~4 次/d, 日剂量不超过 200 mg; 也可作为多模式镇痛的组合成分, 与阿片类药物合用于治疗术后急性疼痛。

2.2.2 药物相互作用

(1) 与对乙酰氨基酚合用于治疗术后急性疼痛的效果优于单一药物; 与阿片类药物合用于治疗术后急性疼痛可减少阿片类药物的用量, 并减少阿片类药物的相关不良反应(如恶心、呕吐等)。

(2) 与第三代喹诺酮类抗菌药物(如氟哌酸、洛美沙星和依诺沙星等)合用能增强这 3 种抗菌药物抑制 γ -氨基丁酸释放的作用, 可能引起抽搐。

(3) 与阿司匹林、双香豆素类抗凝剂(华法林等)等抗凝血、血小板聚集抑制药合用时, 可加大出血风险^[7], 应慎用; 与甲氨蝶呤、锂剂、噻嗪类利尿剂(氢氯噻嗪等)、髓祥利尿剂(呋塞米)、喹诺酮类抗菌药物(氧氟沙星等)、肾上腺皮质激素类(甲基泼尼松龙等)药物合用时要慎用。

(4) 不得与其他 COX 抑制剂合用。

2.2.3 特殊人群中的应用及注意事项

(1) 重度心力衰竭(心衰)患者、严重高血压或高血压控制不佳患者禁用^[8]。

(2) 可增加术后患者出血时间^[9], 有出血倾向及血液系统异常患者慎用。

(3) 老年患者应从小剂量开始, 缓慢增加剂量, 慎用。

(4) 严重慢性肾脏病患者禁用, 慢性肾脏病或有既往史的患者慎用。

(5) 严重肝功能障碍的患者(血浆白蛋白<25 g/L 或 Child-Pugh 评分 ≥ 10 分)禁用。肝功能障碍或有既往史的患者慎用。

(6) 活动性消化道溃疡/出血或炎症性肠病患者禁用。

(7) 服用阿司匹林或其他 NSAID 后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者禁用。

2.3 酮咯酸

2.3.1 围手术期应用方案

酮咯酸为 COX 抑制剂, 主要用于治疗术后疼痛, 用于需要阿片类药物镇痛的急性中重度疼痛的短期治疗, 不适用于慢性疼痛的治疗^[10]。推荐手术结束后肌肉注射或静脉推注(>15 s), 单次剂量 30 mg, 以后 15~30 mg/6 h, 日剂量不超过 120 mg, 连续用药不超过 5 d^[11]。

2.3.2 药物相互作用

(1) 与对乙酰氨基酚合用于治疗术后急性疼痛的效果优于单一药物, 与阿片类药物合用可减少阿片类药物的用量, 并减少阿片类药物的相关不良反应(如恶心、呕吐等)。

(2) 不应与其他 NSAID 合用, 因可增加胃肠道出血和肾损伤的风险。不建议与阿司匹林合用, 因会降低本药与血浆蛋白的结合, 导致本药血浆游离浓度增加。

(3) 对应用抗凝剂的患者给予本药时需极其慎重, 并需对患者进行密切观察。

(4) 禁与吗啡、哌替啶、异丙嗪或安泰乐于小容器(如注射器)内混合, 否则可引起酮咯酸析出。

(5) 禁与丙磺舒联合应用, 因口服制剂和丙磺舒合用能降低酮咯酸的清除率, 并明显增加酮咯酸的血浆浓度, 延长半衰期。

(6) 与神经系统药物(氟西汀、替沃噻吨、阿普唑仑)合用时, 有使患者产生幻觉的可能性。

(7) 与抗癫痫药物(苯妥英、卡马西平)合用时可能发生癫痫。

(8) 与利尿剂或血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂同时使用会增加肾损伤的风险, 应慎用^[12]。

2.3.3 特殊人群中的应用及注意事项

(1) 有心血管疾病或心血管疾病危险因素的患者慎用, 可能引起这类患者出现严重心血管血栓性不良事件如心肌梗死和脑卒中的风险增加, 可能发

生致命性事件。

(2) 有肝功能损伤或有肝病史的患者慎用。患者使用本药期间若出现肝功能异常应立即停药。

(3) 有胃肠道病史(如溃疡性结肠炎、克隆病)的患者慎用,以免使病情恶化。当患者应用该药发生胃肠道出血或溃疡时,应停药。老年患者应用 NSAID 出现不良反应的概率增加,尤其是胃肠道出血和穿孔,其风险可能呈致命性。

(4) 本药主要经肾排泄,慢性肾脏病、血容量不足或有肾功能衰竭(肾衰)风险的患者禁用。

(5) 可能引起致命的严重皮肤不良反应,如剥脱性皮炎、Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死溶解症。这些严重事件可在没有征兆的情况下出现。应告知患者严重皮肤反应的症状和体征,在第一次出现皮肤皮疹或过敏反应的其他征象时,应停药。

2.4 帕瑞昔布钠

2.4.1 围手术期应用方案

帕瑞昔布钠为选择性 COX-2 抑制剂,主要用于术后轻中度疼痛的短期治疗,推荐剂量为 40 mg 静脉注射,间隔 12 h 可重复给药,日剂量不超过 80 mg。也可作为多模式镇痛的组合成分用于术后疼痛的预防与治疗,于手术开始前 15 min 静脉注射 40 mg。

2.4.2 药物相互作用

(1) 与阿片类药物合用可明显减少阿片类药物的用量,并减少阿片类药物的相关不良反应(如恶心、呕吐等)。

(2) 正在接受华法林或其他抗凝血药物治疗的患者,使用本药后发生出血的风险增加。

(3) 长期低剂量服用阿司匹林患者,合用本药可增加发生消化道溃疡或消化道其他并发症的风险。

(4) 可能降低血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂和利尿剂的药效^[13]。

(5) 与血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂合用可能进一步恶化老年人、容量不足者(包括利尿剂治疗者)、慢性肾脏病或急性肾损伤患者肾功能,但这种影响通常呈可逆性。

(6) 与环孢霉素或他克莫司合用可以增强环孢霉素或他克莫司的肾毒性,应监测肾功能。

(7) 氟康唑、酮康唑和酶诱导剂(如利福平、苯

妥英、卡马西平或地塞米松等)可影响本药(或其活性代谢产物伐地昔布)的药代动力学^[14]。

(8) 与主要经 CYP2D6 代谢并治疗剂量窗狭窄的药物(如氟卡尼、普罗帕酮及美托洛尔)或与已知的 CYP2C19 底物(如苯妥英、地西泮或丙咪嗪)合用时应密切监测。

(9) 不得与其他 COX 抑制剂合用。

2.4.3 特殊人群中的应用及注意事项

(1) 充血性心衰、冠状动脉旁路移植术术后、缺血性心脏疾病、外周动脉血管和/或脑血管疾病的患者禁用。

(2) 活动性消化道溃疡、胃肠道出血以及炎症性肠病患者禁用。

(3) 肝病患者,Child-Pugh 评分 ≥ 10 分者禁用,Child-Pugh 评分 7~9 分者慎用(剂量应减至常规推荐剂量的一半且最高日剂量应减至 40 mg),Child-Pugh 评分 5~6 分者可不调整剂量。

(4) 严重慢性肾脏病、严重急性肾损伤(肌酐清除率 < 30 ml/min)或有液体滞留倾向者,应选择从最低推荐剂量(20 mg)开始治疗并密切监测肾功能;轻中度慢性肾脏病或急性肾损伤(肌酐清除率 30~80 ml/min)患者可不调整剂量。

(5) 老年患者(> 65 岁)通常不需调整剂量。对于体重低于 50 kg 的老年患者,本药的初始剂量应减至常规推荐剂量的一半且最高日剂量应减至 40 mg。

(6) 对磺胺类药物超敏者、处于妊娠晚期或正在哺乳的患者禁用。

2.5 塞来昔布

2.5.1 围手术期应用方案

塞来昔布为选择性 COX-2 抑制剂,主要用于围手术期轻中度疼痛的短期治疗。治疗急性疼痛,第 1 天首剂 400 mg 口服,必要时可再服 200 mg;随后根据需要进行,200 mg/次,2 次/d。也可作为多模式镇痛的组合成分用于术后疼痛的预防,术前 30 min~1 h 口服 200~400 mg(塞来昔布 20170727 版说明书)。

2.5.2 药物相互作用

(1) 与阿片类药物合用可明显减少阿片类药物的用量,并减少阿片类药物的相关不良反应(如恶心、呕吐等)。

(2) 与阿司匹林合用时,本药血浆蛋白结合率降低,但是本药血浆游离药物的清除率不变。其相互作用的临床意义尚未明确^[15]。

(3) 同时服用氟康唑 200 mg, 每日 1 次, 本药血药浓度可升高 1 倍。

(4) 不得与其他 COX 抑制剂合用。

2.5.3 特殊人群中的应用及注意事项

(1) 充血性心衰、冠状动脉旁路移植术后、缺血性心脏疾病、外周动脉血管和/或脑血管疾病患者禁用。

(2) 活动性消化道溃疡、胃肠道出血及炎症性肠病患者禁用。

(3) 肝病患者, Child-Pugh 评分 >10 分者禁用, Child-Pugh 评分 7~9 分者慎用 (剂量应减至常规推荐剂量的一半且最大日剂量应减至 100 mg), Child-Pugh 评分 5~6 分者可不调整剂量。

(4) 不推荐在严重慢性肾脏病患者中应用。

(5) 老年人(>65 岁)患者通常不需要进行剂量调整。对于体重低于 50 kg 的老年患者, 开始治疗时建议使用最低推荐剂量。

(6) 对磺胺类药物超敏者、妊娠晚期或正在哺乳的患者禁用。

2.6 右美托咪定

2.6.1 围手术期应用方案

右美托咪定为 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 主要用于全身麻醉或区域阻滞的围手术期辅助镇痛^[16]。用于全身麻醉的推荐剂量为诱导前 10~15 min 内持续泵注 $0.5\sim 1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$, 或诱导前持续泵注 $0.2\sim 0.7\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; 用于区域阻滞的推荐剂量为 $0.2\sim 0.7\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

2.6.2 药物相互作用

(1) 与阿片类药物合用于围手术期, 可减少阿片类药物的用量, 延长阿片类药物使用的间隔时间, 并减少阿片类药物的相关不良反应(如呛咳、呼吸抑制、痛觉超敏等)。

(2) 与吸入麻醉药或静脉麻醉药合用时, 可减少后者用量, 延长镇静时间, 并可减轻丙泊酚的注射痛。

(3) 与局部麻醉药合用于臂丛神经阻滞, 可缩短阻滞的起效时间, 延长阻滞时间和术后镇痛时间, 但是可能增加心动过缓的发生率^[17]。

2.6.3 特殊人群中的应用及注意事项

(1) 尚未确定右美托咪定用于孕妇的安全性, 不推荐用于围生期。尚未确定右美托咪定经乳汁分泌情况, 哺乳期妇女应慎用。

(2) 老年患者应用本药后心动过缓和低血压的

发生率较高, 负荷剂量应减少。

(3) 可能引起低血压、心动过缓及窦性停搏等严重不良反应; 严重心脏传导阻滞或心衰患者慎用。

(4) 主要经肾排泄, 慢性肾脏病或急性肾损伤患者慎用。

2.7 氯胺酮

2.7.1 围手术期应用方案

氯胺酮为 NMDA 受体拮抗剂, 主要用于各种表浅、短小手术的全身复合麻醉或小儿基础麻醉镇痛^[18-19]。全身麻醉诱导推荐剂量为 $1\sim 2\ \text{mg}/\text{kg}$, 维持剂量 $10\sim 30\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。小儿基础麻醉推荐剂量为肌肉注射 $4\sim 5\ \text{mg}/\text{kg}$, 必要时追加初始剂量的 $1/2\sim 1/3$ 。

2.7.2 药物相互作用

(1) 与苯二氮䓬类或阿片类药物合用时, 可延长后两种药物的作用时间, 并减少不良反应, 后两种药物剂量应减少。

(2) 与抗高血压药或中枢神经抑制药合用时, 尤其是氯胺酮用量偏大或静脉注射过快时, 可导致血压下降和呼吸抑制。

(3) 服用甲状腺素的患者, 本药可能引起血压过高和心动过速。

(4) 与吸入全身麻醉药合用时, 本药的作用延长, 可能导致苏醒延迟。

2.7.3 特殊人群中的应用及注意事项

(1) 顽固性高血压、严重心血管疾病及甲状腺功能亢进患者禁用。

(2) 颅内压增高、脑出血、青光眼患者不推荐使用。

(3) 失代偿性休克患者或心衰患者应用氯胺酮可引起血压下降, 甚至心搏骤停, 应慎用。

(4) 氯胺酮可使孕妇子宫压力及收缩强度与频率增加, 且氯胺酮可迅速通过胎盘屏障, 应慎用。

(5) 个别患者可出现幻梦或错觉, 有时伴有谵妄、躁动, 需避免外界刺激(包括语言等), 必要时需镇静治疗。

(6) 精神病患者不推荐使用。

2.8 加巴喷丁

2.8.1 围手术期应用方案

加巴喷丁为钙通道阻滞剂(作用于钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚基), 主要作为多模式镇痛的组合成分, 推荐方案为术前 $1\sim 2\ \text{h}$ 口服 $600\sim 1\ 200\ \text{mg}$, 以 $600\ \text{mg}$ 较为合适; 术后口服 $300\sim 600\ \text{mg}$, 3 次/d, 持续 $3\ \text{d}$ ^[20-21]。

2.8.2 药物相互作用

(1) 术前口服本药能减少术后阿片类药物的用量,减轻术后疼痛,但是可协同阿片类药物的呼吸抑制作用,增加术后早期呼吸抑制的发生率;本药呼吸抑制作用与用量有关,尤其是老年患者,应加强呼吸监测,备好纳洛酮进行解救^[22]。

(2) 与镇静药合用时可增加头晕、嗜睡、疲倦等不良反应。

(3) 抑酸药可减少加巴喷丁从胃肠道的吸收。

2.8.3 特殊人群中的应用及注意事项

(1) 严重心衰患者禁用。

(2) 在体内几乎不代谢,主要由肾清除,大部分药物以原型经尿排出,因此慢性肾脏病患者应慎用或减量。

(3) 老年患者术前口服本药,术中阿片类药物应减量,以减少术后呼吸抑制的发生。

(4) 长期服用本药的患者,术后早期呼吸抑制的发生率增加,且与剂量相关^[23]。

(5) 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者,术前服用本药可增加术后呼吸抑制的发生率。

2.9 普瑞巴林

2.9.1 围手术期应用方案

普瑞巴林为钙通道阻滞剂,主要作为多模式镇痛的组合成分,推荐方案为:术前晚口服 150 mg;术前 1~2 h 口服 150~300 mg;术日晚口服 150 mg,术后第 2 天口服 150 mg,2 次/d,持续 3 d^[24-26]。

2.9.2 药物相互作用

(1) 与加巴喷丁类同,术前口服本药能减少术后阿片类药物的用量,减轻术后疼痛,但是可协同阿片类药物的呼吸抑制作用,增加术后早期呼吸抑制的发生率;本药呼吸抑制作用与用量有关,尤其是老年患者,应加强呼吸监测,备好纳洛酮进行解救。

(2) 与加巴喷丁相比,本药的口服生物利用度较高,药代动力学表现为线性,更容易滴定。

2.9.3 特殊人群中的应用及注意事项

(1) 严重心衰患者禁用。

(2) 可引起头晕、嗜睡、视觉障碍等不良反应^[24]。

(3) 手术前晚口服本药可改善睡眠,减轻患者焦虑^[26]。

(4) 在体内几乎不代谢,98%以原型药物经尿

排出,因此慢性肾脏病患者应慎用或减量。

(5) 老年患者术前口服本药,术中阿片类药物应减量,以减少术后呼吸抑制的发生。

(6) 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者术前服用本药可增加术后呼吸抑制的发生率。

3 总结

非阿片类镇痛药是围手术期疼痛治疗的重要药物。围手术期应用对乙酰氨基酚、COX 抑制剂(包括特异性 COX-2 抑制剂)、 α_2 肾上腺素能受体激动药、氯胺酮、普瑞巴林或加巴喷丁等,可明显减少围手术期阿片类药物的用量,降低围手术期阿片类药物的不良反应,抑制中枢或外周疼痛敏化作用。实施个体化给药方案和多模式镇痛的治疗策略,通过不同机制和途径,能更好地缓解患者术后急性疼痛,减少不良反应的发生,并降低术后慢性疼痛的发生率与严重程度。若无禁忌,建议常规使用非阿片类镇痛药,特别是 NSAID 药物。围手术期应用非阿片类镇痛药应遵循预防性镇痛、多模式镇痛和全程个体化镇痛原则,并提倡口服镇痛类药物。本共识旨在为围手术期疼痛管理人员临床实践提供参考,通过多学科合作,规范围手术期非阿片类镇痛药的合理使用。

《成年人非阿片类镇痛药围手术期应用专家共识》编者名单

负责人:邓小明

执笔人:袁宏斌

专家组成员(按姓氏笔画排序):王国林(天津医科大学总医院麻醉科 300052),仓静(复旦大学附属中山医院麻醉科 200032),邓小明(海军军医大学长海医院麻醉学部 200433),朱涛(四川大学华西医院麻醉科 610041),严敏(浙江大学医学院附属第二医院麻醉科 310009),李文志(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科 150000),余波(复旦大学附属肿瘤医院药剂科 200032),闵苏(重庆医科大学附属第一医院麻醉科 400016),张加强(河南省人民医院麻醉科 450003),陈万生(海军军医大学长征医院药材科 200003),罗艳(上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科 200000),袁红斌(海军军医大学长征医院麻醉科 200003),徐仲煌(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院麻醉科 100730),黄文起(中山大学附属第一医院麻醉科 510080),戚思华(哈尔滨医科大学附属第四医院麻醉科 150001),曾因明(徐州医科大学附属医院 221002),董海龙(空军军医大学西京医院麻醉科 710032)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 成人手术后疼痛管理专家共识 [M]//中华医学会麻醉学分会. 2017 版中国麻醉学指南与专家共识. 北京:人民卫生出版社,

- 2017: 219-227.
- [2] Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen: old drug, new issues [J]. *J Endod*, 2015, 41 (5): 588-593. DOI:10.1016/j.joen.2015.01.024.
 - [3] Blieden M, Paramore LC, Shah D, et al. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7 (3): 341-348. DOI:10.1586/17512433.2014.904744.
 - [4] Weatherall M, Ioannides S, Braithwaite I, et al. The association between paracetamol use and asthma: causation or coincidence? [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45 (1): 108-113. DOI:10.1111/cea.12410.
 - [5] Chang AK, Bijur PE, Ata A, et al. Randomized clinical trial of intravenous acetaminophen as an analgesic adjunct for older adults with acute severe pain [J/OL]. *Acad Emerg Med*, 2018. DOI:10.1111/acem.13556.
 - [6] Hoover RM, Hayes VA, Erramouspe J. Association between prenatal acetaminophen exposure and future risk of attention deficit/hyperactivity disorder in children[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49 (12): 1357-1361. DOI:10.1177/1060028015606469.
 - [7] Yokoyama H, Ito N, Soeda S, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(1): 12-15. DOI:10.1111/j.1365-2710.2012.01373.x.
 - [8] Ohmukai O. Lipo-NSAID preparation[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 20 (2-3): 203-207. DOI:10.1016/0169-409X(95)00123-0.
 - [9] Yamada S, Adachi YU, Satomoto M, et al. Perioperative sonoclot analysis in patients given flurbiprofen [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(3): 239-241. DOI:10.1017/S0265021505240401.
 - [10] Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, et al. Ketorolac tromethamine-routes and clinical implications[J]. *Pain Pract*, 2015, 15(2): 175-193. DOI:10.1111/papr.12198.
 - [11] Roche Laboratories Inc. Medication Guide for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)(Reference ID: 3281582) [EB/OL]. (2008 -12) [2018 -11 -06]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM089165.pdf>.
 - [12] Vadivelu N, Chang D, Helander EM, et al. Ketorolac, oxymorphone, tapentadol, and tramadol: a comprehensive review [J]. *Anesthesiol Clin*, 2017, 35(2): e1-e20. DOI:10.1016/j.anclin.2017.01.001.
 - [13] Schug SA, Parsons B, Li C, et al. The safety profile of parecoxib for the treatment of postoperative pain: a pooled analysis of 28 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials and a review of over 10 years of postauthorization data[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 2451-2459. DOI:10.2147/JPR.S136052.
 - [14] Stichtenoth DO, Frölich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer?[J]. *Drugs*, 2003, 63(1): 33-45. DOI:10.2165/00003495-200363010-00003.
 - [15] McKenna F, Borenstein D, Wendt H, et al. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled, randomised, double-blind comparison[J]. *Scand J Rheumatol*, 2001, 30 (1): 11-18. DOI:10.1080/030097401750065265.
 - [16] Wu HH, Wang HT, Jin JJ, et al. Does dexmedetomidine as a neuraxial adjuvant facilitate better anesthesia and analgesia? A systematic review and meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e93114. DOI:10.1371/journal.pone.0093114.
 - [17] Tang C, Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic [J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 1899-1904. DOI:10.2147/JPR.S139387.
 - [18] Nielsen RV. Adjuvant analgesics for spine surgery[J/OL]. *Dan Med J*, 2018, 65(3): B5468.
 - [19] Schwenk ES, Mariano ER. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2018, 71(5): 345-352. DOI:10.4097/kja.d.18.00217.
 - [20] Arumugam S, Lau CS, Chamberlain RS. Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis [J]. *J Pain Res*, 2016, 9: 631-640. DOI:10.2147/JPR.S112626.eCollection2016.
 - [21] Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005, 17(2): 65-68. DOI:10.1097/01.ana.0000151407.62650.51.
 - [22] Cavalcante AN, Sprung J, Schroeder DR, et al. Multimodal analgesic therapy with gabapentin and its association with postoperative respiratory depression[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(1): 141-146. DOI:10.1213/ANE.0000000000001719.
 - [23] Deljou A, Hedrick SJ, Portner ER, et al. Pattern of perioperative gabapentinoid use and risk for postoperative naloxone administration[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120(4): 798-806. DOI:10.1016/j.bja.2017.11.113.
 - [24] Fabritius ML, Strøm C, Koyuncu S, et al. Benefit and harm of pregabalin in acute pain treatment: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(4): 775-791. DOI:10.1093/bja/aex227.
 - [25] Myhre M, Romundstad L, Stubhaug A. Pregabalin reduces opioid consumption and hyperalgesia but not pain intensity after laparoscopic donor nephrectomy [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(10): 1314-1324. DOI:10.1111/aas.12963.
 - [26] Shimony N, Amit U, Minz B, et al. Perioperative pregabalin for reducing pain, analgesic consumption, and anxiety and enhancing sleep quality in elective neurosurgical patients: a prospective, randomized, double-blind, and controlled clinical study[J]. *J Neurosurg*, 2016, 125 (6): 1513-1522. DOI:10.3171/2015.10.JNS151516.

(本文编辑:祁寒)