

不同剂量氢吗啡酮用于老年患者术后硬膜外镇痛的临床研究*

陶 勇¹, 叶 勇¹, 汪 娜¹, 赵泽宇^{2△} (1. 四川省成都市双流县第一人民医院麻醉科 610200; 2. 四川省八一康复中心, 成都 611135)

【摘要】 目的 探讨不同剂量氢吗啡酮用于老年患者术后硬膜外自控镇痛(PCEA)的安全性和有效性。**方法** 选择在腰硬联合麻醉下行全髋关节置换术的老年患者 60 例,采用随机数字表法将其分为 3 组(每组各 20 例):H₁ 组、H₂ 组及 S 组。手术在腰硬联合麻醉下进行,术毕进行 PCEA,镇痛泵配方:H₁ 组氢吗啡酮 25 μg/kg, H₂ 组氢吗啡酮 50 μg/kg, S 组舒芬太尼 1 μg/kg, 3 组均加入 1% 罗哌卡因 20 mL 及托烷司琼 0.1 mg/kg, 用生理盐水稀释至 100 mL。背景输注速度 2 mL/h, 自控 0.5 mL/次, 锁定时间 15 min。观察并记录术毕(T₀)、术后 4 h (T₁)、12 h (T₂)、24 h (T₃) 患者的收缩压(SP)、舒张压(DP)、心率(HR)、氧饱和度(SPO₂)、镇痛、镇静评分(BS-11 及 Ramsay 评分), 以及 24 h PCEA 泵自动进药量(V)、PCA 按压次数(P1)和有效次数(P2), 记录患者嗜睡、恶心呕吐、皮肤瘙痒及呼吸抑制等不良反应的发生情况。**结果** 3 组患者在 T₀~T₄ 各时点 SP、DP、HR、SPO₂、BS-11 及 Ramsay 评分差异均无统计学意义(P>0.05), 术后 24 h H₁ 组和 H₂ 组 V、P1 和 P2 均低于 S 组, 差异有统计学意义(P<0.05), H₂ 组患者恶心呕吐次数多于 H₁ 组及 S 组(P<0.05)。**结论** 氢吗啡酮联合低浓度罗哌卡因用于老年患者术后 PCEA 是安全有效的, 氢吗啡酮推荐使用剂量为 25 μg/kg。

【关键词】 氢吗啡酮; 罗哌卡因; 硬膜外自控镇痛; 老年人

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.20.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)20-3006-03

Clinical study on different dosages of hydromorphone for epidural analgesia in elderly patients with postoperative*

TAO Yong¹, YE Yong¹, WANG Na¹, ZHAO Ze-yu^{2△} (1. Department of Anesthesiology, the First People's Hospital of Shuangliu County, Chengdu, Sichuan 610200, China; 2. Department of Anesthesiology, Sichuan 81 Rehabilitation Center, Chengdu, Sichuan 611135, China)

【Abstract】 Objective To investigate the safety and effectiveness of different dosages of hydromorphone for patient controlled epidural analgesia (PCEA) in elderly patients with postoperative. **Methods** Sixty senile patients treated with total hip replacement under combined spinal-epidural anesthesia were enrolled in the study, and randomly divided into three groups (20 cases in each group): group H₁, group H₂ and group S. Surgery was performed under combined spinal-epidural anesthesia, and PCEA was operated after surgery with different analgesia pump formula: 25 μg/kg hydromorphone for group H₁, 50 μg/kg hydromorphone for group H₂, 1 μg/kg sufentanil for group S respectively, 20 mL 1% ropivacaine and 0.1 mg/kg tropisetron were added into each analgesia pump formula, and 100 mL final volume was fixed with saline. The background infusion rate was set at 2 mL/h, self-control at 0.5 mL per time and the locked time was 15 mins. The SP, DP, HR, SPO₂ values, the pain scores and the sedation scores at selected time points T₀ (0 h post operation), T₁ (4 h post operation), T₂ (12 h post operation) and T₃ (24 h post operation) were monitored and recorded. The infusion volume of PCEA pump in 24 h (V), the PCA press number (P1) and the effective number (P2) were also recorded. The occurrence of side reaction such as sleepiness, nausea and vomiting, skin pruritus and respiration inhibition were also investigated. **Results** There was no statistical significance among the three groups when the SP, DP, HR, SPO₂, BS-11 values and Ramsay scores of each time point were compared (P>0.05). The values of V, P1 and P2 in group H₁ and group H₂ were both significantly lower than group S (P<0.05) 24 h post operation, and the occurrence of patients' nausea and vomiting in group H₂ was significantly higher than both of group H₁ and group S (P<0.05). **Conclusion** It is safe and effective to use hydromorphone combining low concentration ropivacaine in postoperative PCEA for elder patients and the recommended dosage of hydromorphone is 25 μg/kg.

【Key words】 hydromorphone; ropivacaine; patient controlled epidural analgesia; elderly

盐酸氢吗啡酮是新型阿片类镇痛药, 目前国外已广泛用于患者术后静脉和硬膜外多模式镇痛^[1-3]。随着氢吗啡酮的国产化, 其硬膜外镇痛的效果及安全性尚有待进一步探讨。本研究

将不同剂量氢吗啡酮用于全髋关节置换术的老年患者术后硬膜外自控镇痛(PCEA), 并与舒芬太尼进行比较, 旨在观察氢吗啡酮用于老年患者术后 PCEA 的有效性和安全性。

* 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题项目资助(080139)。

作者简介: 陶勇, 男, 本科, 副主任医师, 主要从事临床麻醉研究。 △ 通讯作者, E-mail: gyzhaozy@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 9 月至 2014 年 12 月成都市双流县第一人民医院腰硬联合麻醉下行全髋关节置换术的老年患者 60 例,美国麻醉医师协会(ASA)分级Ⅱ~Ⅲ级,年龄65~87 岁,有支气管哮喘史、慢性胃肠道疾病史、肝功能不全及对氢吗啡酮过敏的患者不纳入本研究。采用随机数字表法将其分为 3 组(每组各 20 例):氢吗啡酮 25 μg/kg 组(H₁ 组,男 13 例,女 7 例)、氢吗啡酮 50 μg/kg 组(H₂ 组,男 12 例,女 8 例)及舒芬太尼 1 μg/kg 组(S 组,男 13 例,女 7 例)。本研究已获本院医学伦理委员会批准并与患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法 患者入手术室后,常规监测心电图、脉搏、血氧饱和度和血压,在局部麻醉下行右颈内或右锁骨下静脉穿刺输液,经 L₃~L₄ 行腰硬联合麻醉,穿刺成功后以 0.1 mL/s 的速度注入 0.33%低浓度盐酸罗哌卡因(1.0%罗哌卡因和注射用水按 1:2 体积比配制)2.0~2.5 mL,随后向头侧置入硬膜外导管,麻醉维持平面 T₈~S₅ 水平。术毕进行 PCEA。镇痛泵配方:H₁ 组氢吗啡酮 25 μg/kg, H₂ 组氢吗啡酮 50 μg/kg, S 组舒芬太尼 1 μg/kg,3 组均加入 1%罗哌卡因 20 mL 及托烷司琼 0.1 mg/kg,用生理盐水稀释至 100 mL。背景输注速度 2 mL/h,自控 0.5 mL/次,锁定时间 15 min。

1.3 效果评估 采用迈瑞 T₅ 动态血压监测仪观察收缩压(SP)、舒张压(DP)、心率(HR)、氧饱和度(SPO₂),观察并记录术毕(T₀)、术后 4 h(T₁)、12 h(T₂)、24 h(T₃)时患者的镇痛、镇静评分,24 h PCEA 泵自动进药量(V)、PCA 按压次数(P1)和有效次数(P2),嗜睡、恶心呕吐、皮肤瘙痒及呼吸抑制等不良

反应的发生情况。镇痛效果采用 11 方框评分法(BS-11)进行评价:方框内使用 0~10 共 11 个点表示从无痛到最剧烈疼痛。采用 Ramsay 评分判定镇静程度,烦躁不安 1 分、安静合作 2 分、嗜睡 3 分、睡眠态但可唤醒 4 分、深睡状态难以唤醒 5 分、麻醉状态 6 分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同一时间点的组间比较采用重复测量设计资料的方差分析,计数资料比较采用 Fisher 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

3 组患者年龄、性别构成比、体质量、麻醉平面固定及手术时间差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。3 组患者在 T₀~T₄ 各时点 SP、DP、HR、SPO₂、BS-11 及 Ramsay 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2~3。术后 24 h H₁ 组和 H₂ 组 V、P1 和 P2 均低于 S 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。3 组患者在观察时间段内嗜睡、皮肤瘙痒、呼吸抑制等不良反应的发生情况差异无统计学意义($P > 0.05$),但 H₂ 组患者恶心、呕吐次数多于 H₁ 组及 S 组($P < 0.05$),见表 5。

表 1 3 组患者一般资料及手术情况各指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	体质量 (kg)	平面固定时间 (min)	手术时间 (min)
H ₁ 组	75±8	67±12	12.6±1.8	80.2±19.5
H ₂ 组	76±9	68±13	12.5±1.7	86.7±15.8
S 组	75±9	65±15	12.8±2.1	84.3±17.1

表 2 3 组患者各时间点血压、HR、SPO₂ 比较($\bar{x} \pm s$)

组别		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
H ₁ 组	SP(mm Hg)	131.2±18.6	128.2±15.7	127.2±16.3	126.2±14.6
	DP(mm Hg)	78.6±13.4	81.1±12.8	80.3±12.2	81.5±9.6
	HR(次/分)	79.2±19.1	78.5±18.4	78.1±19.2	77.3±19.6
	SPO ₂ (%)	95.6±2.7	96.6±2.5	96.5±2.7	96.4±2.1
H ₂ 组	SP(mm Hg)	129.1±15.8	127.5±16.2	124.2±15.9	123.2±14.8
	DP(mm Hg)	76.6±8.5	75.9±9.3	78.7±10.2	77.4±10.7
	HR(次/分)	80.6±20.3	78.5±19.7	79.2±19.6	81.6±17.6
	SPO ₂ (%)	95.3±2.4	95.6±2.5	95.8±2.7	96.0±2.2
S 组	SP(mm Hg)	131.2±18.6	128.2±15.7	127.2±16.3	126.2±14.6
	DP(mm Hg)	78.2±9.5	75.6±10.1	77.6±10.3	79.2±11.3
	HR(次/分)	77.1±19.2	78.7±18.8	81.6±18.3	79.7±18.5
	SPO ₂ (%)	96.1±2.4	96.3±2.3	96.6±2.6	96.3±2.0

表 3 3 组患者各时点 BS-11 及 Ramsay 评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	BS-11 评分				Ramsay 评分			
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
H ₁ 组	2.03±0.75	1.92±0.68	1.96±0.72	1.93±0.82	2.56±0.50	2.35±0.42	2.24±0.38	2.26±0.58
H ₂ 组	1.97±0.65	1.88±0.69	1.92±0.67	1.90±0.63	2.63±0.42	2.38±0.36	2.36±0.41	2.35±0.43
S 组	2.04±0.82	2.03±0.77	1.99±0.82	1.98±0.75	2.36±0.48	2.32±0.44	2.15±0.52	2.20±0.50

表 4 3 组患者 PCEA 记录情况($\bar{x} \pm s$)

组别	V(mL)	P1(次)	P2(次)
H ₁ 组	51.68±1.02 [△]	3.12±1.45 [△]	2.56±1.05 [△]
H ₂ 组	51.52±0.98 [△]	3.05±1.32 [△]	2.42±0.98 [△]
S 组	53.68±1.85	6.85±3.28	3.52±3.45

注:与 S 组比较,△ $P < 0.05$ 。

表 5 3 组患者并发症的发生情况[n(%)]

组别	嗜睡	皮肤瘙痒	呼吸抑制	恶心、呕吐
H ₁ 组	2(10)	1(5)	0(0)	1(5) [△]
H ₂ 组	3(15)	3(15)	00(0)	8(40)
S 组	1(5)	1(5)	00(0)	1(5) [△]

注:与 H₂ 组比较,△ $P < 0.05$ 。

3 讨 论

参考文献[4-5]并结合临床经验,氢吗啡酮与舒芬太尼的效价比为 100:3,而舒芬太尼用于老年 PCEA 的安全有效配方为 1 μg/kg 复合 100 mL 的低浓度罗哌卡因,因此,本研究选择氢吗啡酮 25~50 μg/kg 的剂量用于老年患者 PCEA,并与等效剂量的舒芬太尼进行对比,氢吗啡酮 25~50 μg/kg 的剂量涵盖在有效剂量范围内。

从药理作用来看,盐酸氢吗啡酮是一种药效很强的半合成 μ 阿片受体激动剂^[4]。最新研究表明^[6],鞘内注射氢吗啡酮代替吗啡有更好的镇痛效果和更少的不良反应。有研究显示,在鞘内注射高浓度丁哌卡因的同时加入少量氢吗啡酮(<2 μg/kg)可以有效缓解关节镜类手术后急性疼痛^[7]。从本研究结果可见,3 组患者术后血流动力学指标都相对稳定,术后镇痛、镇静评分大致相当,但 PCEA 记录资料显示,为达到同等镇痛效果,24 h 内 S 组患者主观按压次数、实际有效次数及累积用量,即 V、P1、P2 均高于 H₁ 与 H₂ 组,这说明等效剂量下,氢吗啡酮镇痛效能高于舒芬太尼,这可能是由于鞘内注射氢吗啡酮能更快到达背角神经元,其辛醇-水分配系数(KOW)也介于吗啡、芬太尼之间,所以氢吗啡酮既能更快起到镇痛作用,又能延长镇痛时间^[8-9]。由本研究结果可见,将氢吗啡酮剂量提高到 50 μg/kg 后,其镇痛效能并没有显著增加,相反,增加了患者恶心、呕吐的次数,说明氢吗啡酮 25 μg/kg 配合低浓度罗哌卡因能为老年患者提供满意的 PCEA 效果,且此剂量能将嗜睡、皮肤痒、恶心、呕吐等不良反应降至最低程度。值得注意的是,由于本研究各组患者均在术后保留导尿,因此未观察到尿潴留发生。

在镇痛的定量评估时,传统的方法为视觉模拟评分法(VAS)^[10],但由于本研究各组患者年龄较大,特别是高龄患者其感知直线和标定坐标位置的能力下降,VAS 对老年患者不是最佳的评估方法,因此本研究用 BS-11 来测定老年患者的疼痛强度^[5,11],该方法使用方框包绕每个数字,使数字更为直观,以方便患者将抽象的数字与疼痛联系起来,更容易被老年患者接受;同时本研究疼痛评估的间歇较长,消除了老年患者的疲劳评分,从而提高了评估的准确性。

综上所述,氢吗啡酮联合低浓度罗哌卡因用于老年患者术后 PCEA 是安全有效的,氢吗啡酮推荐使用剂量为 25 μg/kg。

参考文献

[1] Wermeling DP, Clinch T, Rudy AC, et al. A multicenter, (上接第 3005 页)
City, Guangxi Autonomous Region, China[J]. Hemoglobin, 2004, 28(4): 325-333.
[5] 刘亚琴. 1 388 例孕妇出生缺陷知识知晓情况调查[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(31): 5178-5180.
[6] 李鲁, 顾亚明, 周驰, 等. 婚前检查行为的影响因素研究[J]. 中国流行病学杂志, 2011, 32(11): 1105-1109.
[7] 王晓明, 陈玉华, 葛翠翠, 等. 青岛市出生缺陷现状调查与分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(6): 347-350.
[8] 仇小强, 沈立萍, 曾小云, 等. 广西柳州市部分育龄妇女神

open-label, exploratory dose-ranging trial of intranasal hydromorphone for managing acute pain from traumatic injury[J]. J Pain, 2010, 11(1): 24-31.
[2] Ronald F, Keith W, Jennifer S. Physical compatibility of high-concentration bupivacaine with hydromorphone, morphine, and fentanyl[J]. Can J Hosp Pharm, 2010, 63(2): 154-155.
[3] Kumar P, Sunkaraneni S, Sirohi S, et al. Hydromorphone efficacy and treatment protocol impact on tolerance and μ-opioid receptor regulation[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 597(1/3): 39-45.
[4] 赵泽宇, 王馨雪, 张蓉, 等. 脑瘫患儿术后氢吗啡酮与舒芬太尼静脉自控镇痛效果的比较[J]. 四川医学, 2014, 35(12): 1512-1515.
[5] 赵泽宇, 张倩, 王茜, 等. 舒芬太尼对老年患者再手术后罗哌卡因硬膜外镇痛效果的影响[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(16): 3032-3034.
[6] Rauch E. Intrathecal hydromorphone for postoperative analgesia after cesarean delivery; a retrospective study[J]. AANA J, 2012, 80(4 Suppl): S25-32.
[7] Rauch E. Intrathecal hydromorphone for cesarean delivery; in search of improved postoperative pain management; a case report[J]. AANA J, 2011, 79(5): 427-432.
[8] Johansen MJ, Satterfield WC, Baze WB, et al. Continuous intrathecal infusion of hydromorphone; safety in the sheep model and clinical implications[J]. Pain Med, 2004, 5(1): 14-25.
[9] 刘汝, 胡啸玲, 易汉, 等. 盐酸氢吗啡酮的临床研究进展[J]. 中国处方药, 2014, 12(3): 119-121.
[10] 杨承祥. 麻醉与舒适医疗[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 397-404.
[11] 宋文阁, 王春亭, 傅志俭, 等. 实用临床疼痛学[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2008: 26-58.

(收稿日期: 2015-03-13 修回日期: 2015-06-16)

经管畸形认知度和干预现状调查[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(3): 225-226.
[9] 陈红, 徐慧. 上海市奉贤区出生缺陷一级预防现状、问题和对策[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(32): 5271-5273.
[10] 汪天英, 曲毅, 施榕, 等. 三林地区育龄夫妇预防出生缺陷知识态度行为调查[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(23): 3808-3812.

(收稿日期: 2015-01-30 修回日期: 2015-04-20)