doi:10.11659/jjssx.07E016058

盐酸羟考酮超前镇痛用于腹部手术后镇痛的疗效分析

杨亚杰[1],闫 冰[2],刘立娟[1] (1.廊坊市人民医院麻醉科,河北 廊坊 065000;2.霸州市第二医院 B 超科,河北 廊坊 065701)

[摘 要] **目的** 对比分析盐酸羟考酮与吗啡超前镇痛用于腹部手术的临床疗效。**方法** 选取我院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月我院择期腹部手术患者 200 例,随机分为盐酸羟考酮组(O 组)和吗啡组(M 组),每组 100 例,分别采用盐酸羟考酮超前镇痛加术后镇痛与吗啡超前镇痛加术后镇痛,比较 2 组患者术后 48 h 内不同时点 VAS、OAA/S 和 BCS 评分,24 h 内不同时段 PCIA 按压次数及总次数,患者镇痛满意度和不良反应发生情况。**结果** 2 组患者术后 48 h 内各时间点的 VAS、OAA/S 和 BCS 评分及满意度差异无统计学意义($P>0.05$),2 组患者术后 24 h 内各时间段 PCIA 按压次数和总次数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),O 组恶心、呕吐、皮肤瘙痒发生率低于 M 组,困倦发生率高于 M 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对腹部手术患者使用盐酸羟考酮超前镇痛联合术后镇痛的效果与使用吗啡的效果相当,但恶心、呕吐等不良反应发生率低于使用吗啡。

[关键词] 盐酸羟考酮注射液;吗啡注射液;腹部手术;超前镇痛;不良反应

[中图分类号] R614.2+4 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-07-18

Analgesic effect analysis of preemptive analgesia with oxycodone hydrochloride in abdominal operation

YANG Ya-jie[1], YAN Bing[2], LIU Li-juan[1] (1. Department of Anesthesia, People's Hospital of Langfang City, Langfang Hebei 065000, China; 2. Department of Ultrosound, Second Hospital of Bazhou, Langfang Hebei 065701, China)

Abstract: Objective To evaluate the analgesic effect of oxycodone hydrochloride and morphine in preemptive analgesia for abdominal surgery. **Methods** The 200 patients who received abdominal operation were randomly divided into the oxycodone hydrochloride group(group O) and the morphine group(group M) with 100 patients in each group, and patients of the two groups were given oxycodone hydrochloride and morphine in preemptive analgesia respectively. The VAS, OAA/S and BCS 48 hours after surgery, the frequency of the use of PCIA in 24 hours, the satisfaction of patients, and the occurrence rate of complications were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference between the two groups in VAS, BCS, OAA/S, frequency of the use of PCIA and patients satisfaction($P>0.05$). The occurrence rate of nausea, vomit, and itch in group O were much lower than that in group M($P<0.05$). The occurrence rate of drowsiness in group O was higher than that of group M($P<0.05$). **Conclusion** Compared with morphine, oxycodone hydrochloride has the same analgesia efficiency and less side effect occurrence rate for patients with abdominal operation.

Keywords: oxycodone hydrochloride; morphine; abdominal operation; preemptive analgesia; side effect

接受大中型腹部手术的患者,因为手术切口大,对组织损伤大,术后疼痛程度剧烈,且因手术涉及内脏器官,相比其他部位的手术,又具有内脏痛的特点。患者在全身麻醉苏醒时和术后会因为疼痛发生一系列病理和生理变化,如血压升高、心率加快、躁动、因疼痛不敢深呼吸致通气不足而发生低氧血症等并发症,临床上多采用强效阿片类镇痛药吗啡来缓解疼痛,但使用吗啡镇痛患者会出现皮肤瘙痒、恶心、呕吐等并发症。有研究显示,术后应用吗啡静脉自控镇痛,恶心、呕吐发生率达 20% ~30%,严重降低了患者的舒适度[1]。因此,选择一种安全、有效、适合内脏痛且不良反应少的镇痛方法尤为重要[2]。近年来,规范化的超前镇痛和多途径的平衡镇痛在临床上受到越来越多的重视。超前镇痛是指在伤害性刺激(如手术创伤疼痛)作用于身体之前,采取一定措施防止中枢神经敏感化而消除或减轻术后疼痛[3]。盐酸羟考酮是一种半合成阿片类药物,是从阿片生物碱蒂巴因植物衍生物中筛选出的,属于阿片受体激动剂,其静脉注射给药镇痛作用与吗啡等效或相当,且副作用比吗啡少,对内脏痛镇痛效果明显[4-6]。盐酸羟考酮注射液于 2013 年在我国上市,近年来逐渐得到广泛应用,但术前超前镇痛应用的报道还不多。本文将廊坊市人民医院近年来腹部大中型手术中使用盐酸羟考酮注射液超前镇痛的疗效和副作用与吗啡对比分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取自 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在廊坊市人民医院择期行大中型腹部手术的 200 例患者为研究对

[基金项目] 廊坊市科学技术局科学技术研究与发展计划(2015013044)

[通信作者] 杨亚杰,E-mail:yangyajie75@sina.com

象。纳入标准:①年龄 18 ~ 65 岁;②ASA 分级Ⅰ ~ Ⅱ级;③体质量在标准体质量 ±15% 范围;④可使用术后经静脉患者自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia,PCIA)。排除标准:①有严重肝脑肾疾病;②长期使用阿片类药物及长期酗酒;③对阿片类药物过敏;④精神异常;⑤术前 24 h 使用镇静药、镇吐药和抗瘙痒药物。手术包括胆囊切除术、胃癌根治术、结直肠手术、妇科癌症手术等。200 例患者按随机数字表法分为盐酸羟考酮注射液组(O 组)和吗啡注射液组(M 组),每组 100 例。2 组患者的一般情况如性别、年龄等差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。本研究经我院伦理委员会审定、批准,所有入选患者及其家属知情并签署同意书。

表 1 2 组患者治疗前一般资料比较($n=100$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	ASA(Ⅰ/Ⅱ,例)	手术时间(min)
O 组	63/37	61.4 ±6.6	167.2 ±4.9	66.3 ±9.7	38/62	188.7 ±20.6
M 组	61/39	63.1 ±3.8	168.5 ±6.1	67.4 ±8.8	35/65	193.4 ±21.8

1.2 方法

所有患者术前均不用药,进入手术室后常规监测心电图、血氧饱和度、平均动脉压。开放上肢静脉后依次静注瑞芬太尼 0.3 μg/kg、丙泊酚 2 mg/kg、顺阿曲库铵 0.25 mg/kg 诱导,完成气管插管后接麻醉机控制呼吸,吸入 1% ~2% 七氟醚,间断静脉注射顺阿曲库铵 0.15 mg/kg、瑞芬太尼靶控输注 0.1 ~0.2 μg · kg^{-1} · min^{-1}维持麻醉。手术结束前 30 min 停止给予顺阿曲库铵,手术结束前 10 mim 停用七氟醚,同时静脉注射托烷司琼 4 mg。手术结束前 5 min 停用瑞芬太尼,常规新斯的明 2 mg 和阿托品 1 mg 拮抗残余肌松,满足拔管指征后,拔除气管导管。用生理盐水将盐酸羟考酮注射液和盐酸吗啡注射液分别稀释成 1 mg/mL,在停用瑞芬太尼前10 min按分组分别静脉注射盐酸羟考酮注射液或硫酸吗啡注射液,剂量均为 0.08 mg/kg。

术后当患者主诉疼痛时,立即静脉注射盐酸羟考酮或吗啡 1 mg,必要时重复,至患者 VAS 评分不大于 4 分,而后再以盐酸羟考酮或吗啡注射液接 PCIA 泵行术后 PCIA 镇痛 24 h。术后镇痛泵给药模式为:负荷量 + 持续维持量 + PCIA 量,持续维持量0.5 mg/h,PCIA 量每次 0.02 mg/kg,锁定时间 8 min。如果 PCIA 不能满足镇痛要求,可补救镇痛,补救措施由病房医生实施,每次静脉注射曲马多 100 mg。当呼吸频率小于 10 次/分钟或不能被唤醒者停用 PCIA,必要时给予纳洛酮。

记录术后苏醒即刻(0 h)、术后 4 h、8 h、12 h、24 h、48 h 的 VAS 评分,OAA/S 评分和 BCS 评分,术后 24 h 内各时间点的 PCIA 按压次数及总按压次数,患者镇痛满意度和不良反应发生情况。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛视觉模拟评分(VAS) 无痛计 0 分;轻微疼痛但能忍受计 1 ~3 分;疼痛并影响睡眠计 4 ~6 分;剧烈疼痛,难以忍受计 7 ~10 分[7]。

1.3.2 舒适度评分(BCS) 持续疼痛为 0 级;安静时无痛,深呼吸或咳嗽疼痛加重为 1 级;安静平卧无痛,深呼吸或咳嗽时及体位转动时轻微疼痛为 2 级;深呼吸无痛为 3 级;咳嗽无痛 4 级。

1.3.3 警觉/镇静评分(OAA/S) 患者清醒程度用 OAA/S 评估,记录其最高分。完全清醒,对正常声音呼名反应迅速为 5 分;对正常声音呼名反应迟钝,语速较慢为 4 分;仅在大声或反复呼唤后有反应,言语模糊为 3 分;对轻推或轻拍有反应,不能辩其语言为 2 分;对轻推或轻拍无反应为 1 分。

1.3.4 患者镇痛满意度调查 患者镇痛满意度,分为满意、一般、不满意,满意度的计算公式为:满意度 = (满意病例数 + 一般病例数)/组内总病例数 ×100%。

1.3.5 不良反应 观察记录不良反应的发生率,包括呕吐、恶心、困倦、呼吸抑制、瘙痒等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件,所有计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同时间点比较采用方差分析,计数资料的比较采用χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后各时间点 VAS、BCS 和 OAA/S 评分比较

2 组 VAS 评分在术后 8 h 最高,但仍处于轻微疼痛水平,其他时间点均较低;2 组 BCS 评分在术后 2 h 和 48 h 较高,其他时间点也处于较为舒适的轻微疼痛状态;2 组 OAA/S 评分各时间点均处于清醒状态的分值范围内。2 组间术后 48 h 内各时间点的 VAS、BCS 和 OAA/S 评分的比较,其差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 术后各时间段 PCIA 按压次数和总次数比较

2 组术后 4 ~8 h 按压次数较多,其余时间点较少,2 组术后 24 h 内各时间段 PCIA 按压次数和总次数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 术后各时间点 VAS、BCS 和 OAA/S 评分比较($\bar{x} \pm s$, $n=100$, 分)

项目	组别	0 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
VAS	O 组	1.05 ±0.18	1.12 ±0.29	2.13 ±0.37	1.64 ±0.88	1.17 ±0.26	0.98 ±0.23
	M 组	1.01 ±0.12	1.17 ±0.23	2.07 ±0.23	1.55 ±0.76	1.09 ±0.18	0.88 ±0.21
BCS	O 组	2.85 ±1.12	3.02 ±1.41	2.14 ±1.31	1.87 ±1.13	2.88 ±1.07	3.21 ±1.05
	M 组	2.98 ±1.15	3.17 ±1.24	2.33 ±1.28	1.97 ±1.23	2.96 ±1.16	3.32 ±1.17
OAA/S	O 组	4.75 ±0.19	4.22 ±0.24	3.83 ±0.27	3.74 ±0.81	4.37 ±0.46	4.48 ±0.33
	M 组	4.61 ±0.14	4.39 ±0.31	3.97 ±0.38	3.85 ±0.96	4.58 ±0.39	4.78 ±0.41

表 3 术后各时间段 PICA 按压次数和总次数比较($\bar{x} \pm s$, $n=100$, 次)

组别	0 ~ 2 h	2 ~ 4 h	4 ~ 8 h	8 ~ 12 h	12 ~ 24 h	24 h 总数
O 组	0.07 ±0.48	0.72 ±0.87	3.17 ±0.72	1.74 ±0.73	0.71 ±0.46	5.48 ±2.53
M 组	0.09 ±0.64	0.68 ±0.91	3.21 ±0.68	1.85 ±0.84	0.82 ±0.59	5.34 ±2.47

2.3 术后满意度、并发症及不良反应比较

2 组患者术后满意度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。2 组患者术后并发症主要有恶心、呕吐、困倦、皮肤瘙痒、呼吸抑制等,O 组恶心、呕吐、皮肤瘙痒发生率低于 M 组,困倦发生率高于 M 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者住院治疗未发生死亡,无严重并发症及不良反应,见表 5。

表 4 2 组患者术后满意度比较($n=100$)

组别	满意(例)	一般(例)	不满意(例)	满意度(%)	χ^2	P
O 组	87	10	3	97	1.0203	0.3134
M 组	91	7	2	98		

表 5 2 组术后并发症发生率比较[$n=100$, 例(%)]

组别	恶心	呕吐	困倦	皮肤瘙痒	呼吸抑制
O 组	6(6)	5(5)	11(11)	1(1)	0
M 组	15(15)	14(14)	3(3)	7(7)	0
χ^2	4.039 7	4.710 7	4.915 5	4.687 5	
P	0.037 9	0.029 9	0.026 6	0.030 4	

3 讨论

腹部手术创伤后疼痛属中等程度的疼痛,是影响患者术后生活质量、住院时间及手术恢复程度的重要因素,因此,术后有效镇痛尤为重要。术后镇痛首选强效阿片类镇痛剂,吗啡是其中最经典的代表药物,但是其强效镇痛的同时还存在包括呼吸抑制、药物成瘾、恶心和呕吐等副作用[8],保持阿片类药物强效镇痛作用的同时克服其副作用一直是学术界的研究热点。盐酸羟考酮属于阿片受体混合激动剂,对 μ 受体和 κ 受体均能产生激动作用,其主要作用于中枢神经系统和平滑肌,与其他强效阿片类药物相比,盐酸羟考酮对内脏痛更有效[9]。吗啡静脉给药的镇痛效能与盐酸羟考酮相当,同时盐酸羟考酮所致的恶心、呕吐等不良反应发生率显著低于吗啡[10]。因此盐酸羟考酮在术后镇痛,尤其是对于大中型腹部手术以内脏痛为主的疼痛治疗有很大的临床应用价值。

手术产生的组织损伤通过外周机制使伤害感受器阈值降低,产生周围性痛觉神经敏感,同时刺激脊髓神经元使其兴奋性升高而致中枢神经系统致敏,手术中对中枢神经系统产生的致敏反应使其对随后传入的刺激过于敏感,可导致术后疼痛反应的扩大和延长,造成术后疼痛感觉比实际程度严重[11]。近年来疼痛治疗中提出了超前镇痛的概念,即在术前或手术结束时给予强效镇痛药抑制手术刺激造成的中枢敏化,从而减轻术后疼痛程度并减少术后镇痛药用量[12-13]。有报道显示,盐酸羟考酮注射液单独运用,或联合地佐辛、罗哌卡因与芬太尼超前镇痛,患者术后的 VAS 和 PHS 评分明显低于常规镇痛,PCIA 按压次数也显著降低[14-16]。盐酸羟考酮静脉给药 2 ~ 3 min 迅速起效,5 min达到峰时间,作用时间长,半衰期为 3.5 h,给药后1 h脑脊液浓度可为血浆浓度的 3 倍[17-18]。黄宜发等[11]对剖腹产手术患者在术毕前分别给予羟考酮和吗啡 0.7 mg/kg,结果发现在患者苏醒时,羟考酮与吗啡能达到同等镇痛效果。

盐酸羟考酮注射液在我国上市以来,围绕其有效性和安全性研究已经积累了一定研究数据,国内几家医院于 2013 年做了一项多中心、阳性药物对照研究,比较了羟考酮注射液和吗啡注射液在骨科手术和部分腹部手术患者全身麻醉术后 PCIA 的效果,结果显示,羟考酮用于全身麻醉患者术后镇痛安全有效,和吗啡镇痛效果相当,而其恶心、呕吐等不良反应较少,对临床有着很好的指导意义[19]。在本临床观察研究中,因观察对象均为腹部大中型开腹手术患者,手术切口长,

组织损伤大,疼痛往往较为剧烈,故本研究选择在停止输注瑞芬太尼前10 min,给予盐酸羟考酮0.08 mg/kg,2组患者48 h内各时间点的VAS、BCS和OAA/S评分均无显著差异,这几项评分指标均属于将患者主观感知状态进行量化的指标,对疼痛的评价具有一定的客观性,说明羟考酮镇痛在患者主观痛觉感知方面达到了与吗啡基本等效的水平。PCIA按压次数反映的是患者主动要求镇痛的迫切性,是评价镇痛满意效果的重要指标,在本研究中术后2组患者24 h内各时间点PCIA按压次数和总次数也无显著差异,说明盐酸羟考酮组PCIA的按压次数也达到了与吗啡组基本一致的水平;同时,盐酸羟考酮组恶心、呕吐、皮肤瘙痒等不良反应发生率明显低于吗啡组。

本研究应用与吗啡相同剂量的盐酸羟考酮注射液对行大中型腹部手术的患者进行超前镇痛,取得了与吗啡镇痛效果相当的临床疗效,同时盐酸羟考酮组的恶心、呕吐、皮肤瘙痒等不良反应发生率明显低于吗啡组,患者满意度较高,显示了盐酸羟考酮在术后镇痛方面的优势。

[参考文献]

[1] 冉凤鸣,臧爱华. 重视阿片类镇痛药物的不良反应[J]. 药品评价,2012,9(3):42-44. doi:10.3969/j.issn.1672-2809.2012.03.010.

[2] Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain[J]. Pain Pract,2014,14(5):477-487. doi:10.1111/papr.12108.

[3] Rahimi M,Farsani DM,Naghibi K,et al. Preemptive morphine suppository for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy[J]. Adv Biomed Res,2016,16(5):57. doi:10.4103/2277-9175.178804.

[4] 许 幸,吴新民,薛张纲,等. 盐酸羟考酮注射液用于全麻患者术后镇痛的有效性和安全性前瞻性、随机、盲法、多中心、阳性对照临床研究[J]. 中华麻醉学杂志,2013,33(3):269-274. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2013.03.001.

[5] 张昊聪,柴 伟. 氨酚羟考酮与塞来昔布对军队训练伤镇痛的疗效观察[J]. 局解手术学杂志,2014,23(3):296-297. doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201403030.

[6] Gordon DB,de Leon-Casasola OA,Wu CL,et al. Research gaps in practice guidelines for acute postoperative pain management in adults:findings from a review of the evidence for an American pain society clinical practice guideline[J]. J Pain,2016,17(2):158-166. doi:10.1016/j.jpain.2015.10.023.

[7] 高万露,汪小海. 患者疼痛评分法的术前选择及术后疼痛评估的效果分析[J]. 实用医学杂志,2013,29(23):3892-3894. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2013.23.038.

[8] 周亚兰,许 华,熊源长. 阿片类药物在疼痛治疗中的联合应用进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2015,36(2):178-181. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2015.02.020.

[9] 刘玉明,姚志雄,王金叶. 羟考酮注射液的药理作用及临床应用[J]. 海峡药学,2015,27(4):115-118. doi:10.3969/j.issn.1006-3765.2015.04.055.

[10] 阿罗那,谢 菡,Guy Armel Bounda,等. 强阿片类药物——羟考酮研究进展[J]. 心理医生(下半月版),2012(2):191-194. doi:10.3969/j.issn.1007-8231.2012.02.187.

[11] 黄宜发,劳巧仪,杨水根,等. 羟考酮与吗啡用于剖腹产术后镇痛效果的比较[J]. 中国现代药物应用,2015,9(22):137-139. doi:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.22.104.

[12] 车邦民,何绍明. 超前镇痛的近况[J]. 临床军医杂志,2011,39(4):804-806. doi:10.3969/j.issn.1671-3826.20110.04.76.

[13] 张 倩,尤浩军. "超前镇痛"研究进展及麻醉中应用[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(4):241-244. doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2016.04.001.

[14] 王 娜,王金国,庞 磊,等. 盐酸羟考酮注射液超前镇痛对术后舒芬静脉自控镇痛的影响[J]. 中国实验诊断学,2015,19(8):1398-1399.

[15] 周 薇,李 瑞,王梦鸽,等. 盐酸羟考酮与地佐辛超前镇痛用于妇科腹腔镜手术的比较[J]. 实用医学杂志,2015,31(5):828-829. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2015.05.50.

[16] 严映霞. 吗啡预注联合罗哌卡因与芬太尼术后硬膜外镇痛效果观察[J]. 局解手术学杂志,2011,20(6):678. doi:10.3969/j.issn.1672-5042.2011.06.042.

[17] Eidy M,Fazel MR,Janzamini M,et al. Preemptive analgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on postoperative pain:a randomized,double-blind,placebo-controlled trial[J]. Iranian Red Crescent Med J,2016,18(4). doi:10.5812/ircmj.35050.

[18] 吴桃云. 盐酸羟考酮注射液用于骨科手术术后静脉自控镇痛的临床效果观察[J]. 沈阳医学院学报,2015,17(2):83-85. doi:10.3969/j.issn.1008-2344.2015.02.006.

[19] 吴会生,刘茂春,张宗泽. 盐酸羟考酮注射液预先给药用于腹腔镜胆囊切除术的临床观察[J]. 临床外科杂志,2015,23(8):610-612. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2015.08.018.

(编辑:魏 源)