doi:10.11659/jjssx.07E022113

·临床研究·

艾司氯胺酮联合舒芬太尼在髋关节置换术中辅助镇痛的有效剂量

李洪超,宁 林,张琦玮,黄炳强,毛庆祥,闫 红 (陆军特色医学中心麻醉科,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 探讨亚麻醉剂量艾司氯胺酮联合舒芬太尼在髋关节置换术中辅助镇痛的半数有效剂量(ED_{50})和95%有效剂量(ED_{95})。**方法** 选取择期行髋关节置换术患者29例,腰丛联合坐骨神经阻滞麻醉后,手术切皮前5 min予以艾司氯胺酮和舒芬太尼0.2 μg/kg,选择艾司氯胺酮亚麻醉剂量0.2 mg/kg为起始,剂量梯度为0.05 mg/kg,采用序贯法进行试验。统计艾司氯胺酮辅助麻醉的阳性反应情况。记录患者神经阻滞操作前(T0)、艾司氯胺酮给药即刻(T1)、艾司氯胺酮给药结束(T2)、术中切皮即刻(T3)、切皮后5 min(T4)、切皮后20 min(T5)平均动脉压(MAP)、心率(HR)、脉搏氧饱和度(SpO_2)、呼吸频率(RR)、脑电双频指数(BIS)、视觉模拟量表(VAS)评分和Ramsay评分,同时观察不良反应发生情况。采用*Probit*法计算艾司氯胺酮在髋关节置换术中辅助镇痛的ED_{50}、ED_{95}。**结果** 艾司氯胺酮术中辅助镇痛的阳性率为48.3%。与T0时相比,T1、T2、T4、T5时MAP、RR、HR、SpO_2差异无统计学意义($P>0.05$),T3时RR、SpO_2稍降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与T0时相比,T2~T5时BIS降低,Ramsay评分升高,T3、T4时患者VAS评分升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。艾司氯胺酮在髋关节置换术中不良反应少,辅助镇痛的ED_{50}为0.207 mg/kg,95% *CI*为0.162~0.247 mg/kg;ED_{95}为0.298 mg/kg,95% *CI*为0.254~0.570 mg/kg。**结论** 亚麻醉剂量艾司氯胺酮联合舒芬太尼用于髋关节置换术的辅助镇痛的ED_{50}为0.207 mg/kg,ED_{95}为0.298 mg/kg;其能够取得满意的镇痛效果,并发症少,可促进患者术后早期恢复。

[关键词] 艾司氯胺酮;舒芬太尼;髋关节置换;剂量-效应关系;镇痛
[中图分类号] R614 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-07-28

Effective dose of esketamine combined with sufentanil for adjuvant analgesia in hip replacement

LI Hong-chao, NING Lin, ZHANG Qi-wei, HUANG Bing-qiang, MAO Qing-xiang, YAN Hong (Department of Anesthesiology, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the 50% effective dose (ED_{50}) and 95% effective dose (ED_{95}) of esketamine combined with sufentanil for adjuvant analgesia in hip replacement. **Methods** A total of 29 patients undergoing elective hip replacement were selected, and after lumbar plexus combined with sciatic nerve block anesthesia, they were given esketamine and 0.2 μg/kg of sufentanil 5 minutes before incision, the sequential method was conducted by selecting 0.2 mg/kg as the starting point of ketamine subanesthetic dose and 0.05 mg/kg as the dose gradient. The mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), saturation of peripheral oxygen (SpO_2), respiratory rate (RR), bispectral index (BIS), visual analogue scale (VAS) score and Ramsay score were recorded before nerve block operation (T0), immediately after the administration of esketamine (T1), after the administration of esketamine (T2), immediately after intraoperative incision (T3), 5 minutes after incision (T4), and 20 minutes after incision (T5) were recorded, and the occurrence of adverse reactions was observed. The Probit method was used to calculate the ED_{50} and ED_{95} of esketamine for adjuvant analgesia in hip replacement. **Results** The postive rate of esketamine for intraoperative adjuvant analgesia was 48.3%. Compared with T0, there was no significant difference in MAP, RR, HR or SpO_2 at T1, T2, T4 and T5 ($P>0.05$), and RR and SpO_2 at T3 slightly decreased, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with T0, BIS was decreased and Ramsay score was increased at T2 to T5, VAS scores at T3 and T4 were increased, with statistically significant differences ($P<0.05$). Esketamine in hip replacement had fewer adverse reactions, the ED_{50} for adjuvant analgesia was 0.207 mg/kg, with 95% *CI* of 0.162 to 0.247 mg/kg, and ED_{95} was 0.298 mg/kg, with 95% *CI* of 0.254 to 0.570 mg/kg. **Conclusion** The ED_{50} and ED_{95} of subanesthetic dose of esketamine combined with sufentanil for adjuvant analgesia in hip replacement were 0.207 mg/kg and 0.298 mg/kg respectively. It can achieve satisfactory analgesic effect with few complications, and promote the early recovery of patients after operation.

Keywords: esketamine; sufentanil; hip replacement; dose-response relationship; analgesia

---

[基金项目] 陆军军医大学科技创新能力提升专项(2019XLC3053);军队重大专项课题子课题
[通信作者] 闫 红,E-mail:cqyanhong@163.com

髋关节置换术因存在手术刺激较大、出血较多及侧卧位的不舒适性,易导致患者围术期出现较明显的应激反应,而全身麻醉和椎管内麻醉可能引起患者血流动力学不稳定[1-2],对围术期管理及疾病转归造成不良影响[3]。区域神经阻滞对患者生理干扰较小,术后可早期下床活动,从而降低深静脉血栓及褥疮的发生率,促进患者快速康复,提高围术期的安全性。但由于髋关节置换术手术区域的特殊性,单纯的腰丛神经联合坐骨神经阻滞可能出现骶丛阻滞不全导致镇痛不足,需复合静脉麻醉药物以发挥更好的镇痛作用,目前临床上通常使用阿片类药物,但若应用剂量过大易引起呼吸抑制、胸壁僵直、循环抑制及血流动力学不稳定等不良反应。

艾司氯胺酮是一种手性环己酮,作为 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体拮抗剂,是一种右旋氯胺酮,具有镇静、镇痛和促进意识消失的作用,并且在其亚麻醉剂量时即可发挥镇痛作用[4],但亚麻醉剂量艾司氯胺酮应用于髋关节置换术中辅助镇痛的剂量-效应关系尚未明确。因此,本研究采用序贯法探讨亚麻醉剂量艾司氯胺酮复合舒芬太尼在髋关节置换术中辅助镇痛的半数有效剂量(median effective dose,ED_{50})和 95% 有效剂量(95% effective dose,ED_{95}),以期为髋关节置换术的辅助镇痛提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2100054599),并经我院医学伦理委员会批准[(2021)第 99 号],患者或家属同意并签署麻醉知情同意书。选取拟择期行髋关节置换术的患者 29 例,其中男 11 例、女 18 例;年龄 44~74 岁,BMI 为 18.2~29 kg/m^2。术前完善各项辅助检查,患者无明显手术麻醉禁忌,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists,ASA)分级为Ⅰ~Ⅲ级。排除存在肝肾功能明显异常、严重高血压病、高颅压、高眼压、过去 6 个月内发生心肌梗死、充血性心力衰竭、精神障碍、阿片类药物成瘾或过敏的患者。

1.2 方法

患者术前 8 h 禁食、禁饮,无术前用药,入室后平卧,常规建立静脉通路,输注复方电解质溶液,鼻导管持续吸氧(3 L/min),行心电监护监测上肢有创平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)、心率(heart rate,HR)、脉搏氧饱和度(saturation of peripheral oxygen,SpO_2)、呼吸频率(respiratory rate,RR)及脑电双频指数(bispectral index,BIS),并准备气管插管等抢救设备及药品。神经刺激仪(22G×4$^{3/4}$″,0.71 mm×120 mm 的 Stimuplex D 针,德国贝朗公司)引导下行腰丛及坐骨神经阻滞,待麻醉起效后改健侧卧位。切皮前 5 min 予以艾司氯胺酮(批号:210225BL,江苏恒瑞医药股份有限公司)和舒芬太尼(批号:11A01201,宜昌人福药业有限责任公司)0.2 μg/kg,均在 5 min 内完成泵注。艾司氯胺酮采用序贯法进行试验,选择艾司氯胺酮亚麻醉剂量 0.2 mg/kg 为起始,剂量梯度为 0.05 mg/kg,若手术切皮时患者出现疼痛或 20 min 内有阳性反应,则下 1 例患者艾司氯胺酮用量增加 1 个剂量梯度;若可以满足手术需要并且无阳性反应,则下 1 例降低 1 个剂量梯度;当出现 7 个拐点时试验结束。麻醉操作与评定由不清楚艾司氯胺酮剂量的同一位高年资麻醉医师进行。阳性反应为患者因不能忍受疼痛有任意肢体运动、疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale,VAS)评分>3 分或 Ramsay 评分<2 级。若术中出现因镇痛不足无法耐受手术则给予舒芬太尼和咪达唑仑;若患者 SpO_2 持续下降并低于 90% 则为出现呼吸抑制,托起患者下颌或面罩加压辅助通气。若患者收缩压升高超过术前的 30% 则为出现高血压,静脉注射尼卡地平以维持血压稳定。

1.3 观察指标

记录患者神经阻滞操作前(T0)、艾司氯胺酮给药即刻(T1)、艾司氯胺酮给药结束(T2)、术中切皮即刻(T3)及切皮后 5 min(T4)、切皮后 20 min(T5)的 MAP、RR、HR、SpO_2、BIS、VAS 评分和 Ramsay 评分,同时观察高血压、心动过速、低 SpO_2、肌颤等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,不同时间点数据比较采用独立样本 t 检验。计数资料以频数表示,采用 *Probit* 回归模型法计算艾司氯胺酮 ED_{50}、ED_{95} 及其 95% *CI*,采用 Graphpad Prism 9 软件绘制序贯法试验图和剂量-效应曲线图。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时点患者血流动力学指标、BIS、VAS 评分和 Ramsay 评分比较

与 T0 时相比,T1、T2、T4、T5 时 MAP、RR、HR、SpO_2 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),T3 时 RR、SpO_2 降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 T0 时相比,T2~T5 时 BIS 降低,Ramsay 评分升高,差异有统计学意义($P<0.05$);T3、T4 时 VAS 评分较 T0 时升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各时点患者血流动力学指标、BIS、VAS 评分和 Ramsay 评分比较($\bar{x} \pm s$, $n=29$)

指标	T0	T1	T2	T3	T4	T5
MAP(mmHg)	86.21 ±6.68	87.21 ±7.21	97.17 ±8.59	100.72 ±10.60	96.83 ±10.12	91.07 ±6.94
RR(次/分)	18.28 ±2.40	17.83 ±3.03	15.97 ±3.49	17.28 ±3.65 *	16.48 ±3.28	15.52 ±3.28
HR(次/分)	76.55 ±12.02	79.10 ±12.60	83.21 ±11.82	89.45 ±12.06	87.83 ±11.04	83.34 ±11.36
SpO_2(%)	99.66 ±0.81	99.93 ±0.26	98.38 ±4.18	98.34 ±2.44 *	99.03 ±2.00	99.69 ±1.14
BIS	96.55 ±1.64	95.14 ±2.92	91.48 ±4.40 *	91.14 ±6.79 *	87.10 ±8.06 *	86.83 ±7.44 *
VAS 评分(分)	0.37 ±0.11	0.33 ±0.09	0.33 ±0.10	2.66 ±2.30 *	2.31 ±1.51 *	1.76 ±1.12
Ramsay 评分(分)	2.00 ±0	2.00 ±0	3.76 ±1.18 *	2.62 ±1.63 *	2.48 ±1.02 *	2.03 ±0.57 *

*:与 T0 相比,$P<0.05$

2.2 序贯试验结果

共有 29 例患者纳入研究,艾司氯胺酮术中辅助镇痛的阴性率为 51.7%,阳性率为 48.3%(14/29),艾司氯胺酮剂量多集中于 0.20 ~ 0.25 mg/kg,占 72.4%;首次出现疼痛反应阴性时艾司氯胺酮剂量为 0.30 mg/kg(图 1)。

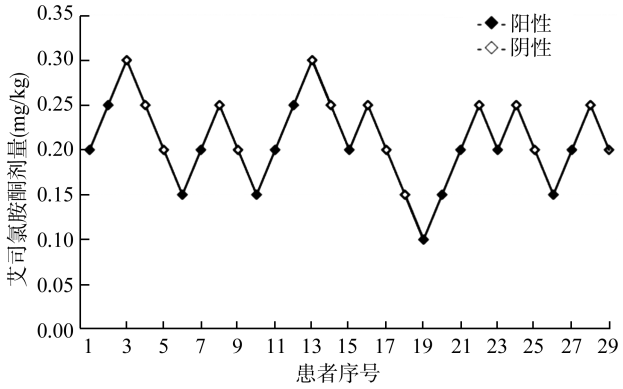


图 1 艾司氯胺酮剂量序贯试验图

2.3 艾司氯胺酮镇痛效果的剂量 - 效应曲线图

根据 *Probit* 检验结果绘制出预测艾司氯胺酮用于髋关节置换术中镇痛衔接效果的剂量 - 效应曲线图,结果显示:艾司氯胺酮术中辅助镇痛的 ED_{50} 为 0.207 mg/kg,95% *CI* 为 0.162 ~ 0.247 mg/kg;ED_{95} 为 0.298 mg/kg,95% *CI* 为 0.254 ~ 0.570 mg/kg(图 2)。

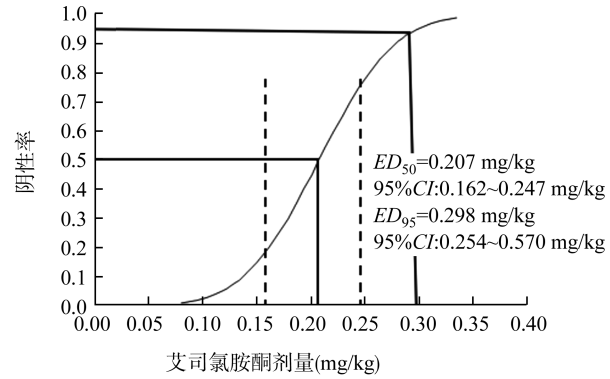


图 2 预测艾司氯胺酮术中镇痛效果的剂量 - 效应曲线图

2.4 患者不良反应发生情况

静脉给予艾司氯胺酮后,患者情绪稳定,未见苏醒期躁动,且未出现术后恶心呕吐、肌颤;静脉给予艾司氯胺酮后,血压、心率虽有短暂升高,但均未超过神经阻滞前的 30%;术中切皮时患者 RR、SpO_2 有轻微下降,多自行或仅需通过托起下颌即可恢复,仅有 1 例患者需面罩加压辅助通气。

3 讨论

艾司氯胺酮主要通过阻滞 NMDA 受体发挥作用,临床常单独或与其他药物联合,广泛应用于围术期麻醉方案的优化管理[5]。研究显示,艾司氯胺酮对阿片受体、NMDA 受体及单胺能和胆碱能递质受体的亲和力是左旋氯胺酮的 4 倍[6],消旋体氯胺酮的 2 倍[7]。因此,艾司氯胺酮麻醉起效更快,清除半衰期更短,苏醒时间更快,且艾司氯胺酮无呼吸抑制作用,对循环有轻度兴奋作用[8-10],精神症状、呼吸道分泌物等不良反应更少[11-12],因此,其临床应用可控性较高。

舒芬太尼是镇痛效应最强的阿片类药物,镇痛强度为芬太尼的 5 ~ 10 倍,持续时间是其 2 倍。舒芬太尼剂量等级分为大剂量(8 ~ 50 μg/kg)、中剂量(2 ~ 8 μg/kg)、小剂量(0.1 ~ 2 μg/kg),其中小剂量常用于全身麻醉诱导和门诊小手术[13]。Wang 等[14]研究显示,舒芬太尼抑制老年患者喉罩插入反应的 ED_{50} 为 0.18 μg/kg。因此,本研究将 0.2 μg/kg 舒芬太尼作为联合艾司氯胺酮强化镇痛的剂量。有研究显示,小剂量(0.2 mg/kg)艾司氯胺酮诱导麻醉可更好地维持血流动力学的稳定,且不影响患者术后早期恢复[15]。另有研究将不同剂量(0.125 mg/kg、0.25 mg/kg 和 0.5 mg/kg)艾司氯胺酮与丙泊酚复合用于胃镜检查,结果显示麻醉诱导前单次静脉给予 0.25 mg/kg 艾司氯胺酮安全有效,患者苏醒时间短、不良反应少,还能有效减少丙泊酚用量[16]。结合以上文献及预实验研究结果,本研究将 0.2 mg/kg 艾司氯胺酮作为序贯试验的起始剂量,得出艾司氯胺酮术中辅助镇痛的 ED_{50} 为 0.207 mg/kg,ED_{95} 为 0.298 mg/kg。

石川等[17]的研究结果显示,切皮时、拔管时老年骨科手术患者的 MAP、HR 水平均较术前显著升高,这可能是因为艾司氯胺酮可使交感中枢兴奋,增加内源性儿茶酚胺释放,从而导致患者血压升高,HR 增快,心输出量增加;本研究 T2 ~ T5 时 MAP 和 HR 虽较 T0

时有所升高,但无统计学差异,可能是本研究样本量较小导致。本研究 T3 时患者 RR、SpO_2 虽有轻微下降,但多自行或仅需通过托起下颌即可恢复,仅有 1 例患者需面罩加压辅助通气,表明亚麻醉剂量艾司氯胺酮与小剂量阿片类药物联用的呼吸抑制作用轻微,这可能是艾司氯胺酮可以通过提高呼吸中枢对二氧化碳的化学敏感性,剂量依赖性地逆转阿片类药物引起的呼吸抑制作用,也可通过减少去甲肾上腺素再摄取以提高突触去甲肾上腺素浓度,从而刺激呼吸活动,增加呼吸中枢对二氧化碳的敏感性[18-22]。本研究中患者清醒后情绪稳定,未见苏醒期躁动,且未出现术后恶心呕吐,说明亚麻醉剂量艾司氯胺酮联合舒芬太尼用于髋关节置换术能够取得满意的镇痛效果且不良反应少。

综上所述,艾司氯胺酮在髋关节置换术中不良反应少,辅助镇痛的 ED_{50} 及其 95% *CI* 为 0.207(0.162 ~ 0.247) mg/kg,ED_{95} 及其 95% *CI* 为 0.298(0.254 ~ 0.570) mg/kg。

[参考文献]

[1] 夏俊伟,吴 茜,张 霜,等. 全髋关节置换术患者延迟出院的危险因素分析[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(4):354 - 358. doi:10.12089/jca.2020.04.010.

[2] 聂 磊,赵秉诚,刘卫锋,等. 髋关节置换术后胃肠道并发症的发生率和危险因素[J]. 临床麻醉学杂志,2018,34(6):545 - 549. doi:10.12089/jca.2018.06.006.

[3] Klose P,Lorenzen U,Berndt R,et al. Continuous noninvasive monitoring of arterial pressure using the vascular unloading technique in comparison to the invasive gold standard in elderly comorbid patients:a prospective observational study[J]. Health Sci Rep,2020,3(4):e204. doi:10.1002/hsr2.204.

[4] Zanos P,Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant[J]. Mol Psychiatry,2018,23(4):801 - 811. doi:10.1038/mp.2017.255.

[5] Ajub E,Lacerda ALT. Efficacy of esketamine in the treatment of depression with psychotic features:a case series[J]. Biol Psychiatry,2018,83(1):e15 - e16. doi:10.1016/j.biopsych.2017.06.011.

[6] Carstensen M,Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain:a qualitative review of randomized trials[J]. Br J Anaesth,2010,104(4):401 - 406. doi:10.1093/bja/aeq041.

[7] Daly EJ,Singh JB,Fedgchin M,et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression:a randomized clinical trial[J]. JAMA Psychiatry,2018,75(2):139 - 148. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.

[8] Trimme lH,Helbok R,Staudinger T,et al. S(+)-ketamine:current trends in emergency and intensive care medicine[J]. Wien Klin Wochenschr,2018,130(9/10):356 - 366. doi:10.1007/s00508 - 017 - 1299 - 3.

[9] Argiriadou H,Papagiannopoulou P,Foroulis CN,et al. Intraoperative infusion of S(+)-ketamine enhances post-thoracotomy pain control compared with perioperative parecoxib when used in conjunction with thoracic paravertebral ropivacaine infusion[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2011,25(3):455 - 461. doi:10.1053/j.jvca.2010.07.011.

[10] Kaur U,Pathak BK,Singh A,et al. Esketamine:a glimmer of hope in treatment-resistant depression[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,2021,271(3):417 - 429. doi:10.1007/s00406 - 019 - 01084 - z.

[11] Weber F,Wulf H,Gruber M,et al. S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and i.v. administration in anesthetized children[J]. Paediatr Anaesth,2004,14(12):983 - 988. doi:10.1111/j.1460 - 9592.2004.01358.

[12] Wang J,Huang J,Yang S,et al. Pharmacokinetics and safety of esketamine in Chinese patients undergoing painless gastroscopy in comparison with ketamine:arandomized,open-label clinical study[J]. Drug Des Devel Ther,2019,13:4135 - 4144. doi:10.2147/DDDT.S224553.

[13] 俞 瑾,宋 云,刘 春,等. 丙泊酚复合小剂量舒芬太尼用于宫腔镜诊治术麻醉的半数有效剂量[J]. 中国药物依赖性杂志,2020,29(4):305 - 309. doi:10.13936/j.cnki.cjdd1992.2020.04.013.

[14] Wang S,Wang W,Xiao J,et al. Determination of the median effective dose of sufentanil for inhibiting the laryngeal mask insertion response in geriatric patients:aprospective,double-blinded,dose-response trial[J]. BMC Anesthesiology,2022,22(1):216. doi:10.1186/s12871 - 022 - 01758 - 7.

[15] Li J,Wang Z,Wang A,et al. Clinical effects of low-dose esketamine for anaesthesia induction in the elderly:a randomized controlled trial[J]. J Clin Pharm Ther,2022,47(6):759 - 766. doi:10.1111/jcpt.13604.

[16] 王 涵,伍志超,石祖安,等. 不同剂量艾司氯胺酮复合丙泊酚在无痛胃镜检查中的效果比较[J]. 川北医学院学报,2022,37(11):1405 - 1409. doi:10.3969/j.issn.1005 - 3697.

[17] 石 川,董补怀,吴绪才,等. 右美托咪定和亚麻醉剂量氯胺酮对老年骨科手术患者术后认知功能和苏醒质量的影响[J]. 实用临床医药杂志,2020,24(13):87 - 90. doi:10.7619/jcmp.2020 13025.

[18] Patrizi A,Picard N,Simon AJ,et al. Chronic administration of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine improves Rett syndrome phenotype[J]. Biol Psychiatry,2016,79(9):755 - 764. doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.018.

[19] De Oliveira GS Jr,Fitzgerald PC,Hansen N,et al. The effect of ketamine on hypoventilation during deep sedation with midazolam and propofol:a randomised,double-blind,placebo-controlled trial[J]. Eur J Anaesthesiol,2014,31(12):654 - 662. doi:10.1097/EJA.0000000000000025.

[20] Eikermann M,Grosse-Sundrup M,Zaremba S,et al. Ketamine activates breathing and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction[J]. Anesthesiology,2012,116(1):35 - 46. doi:10.1097/ALN.0b013e31823d010a.

[21] Jonkman K,van Rijnsoever E,Olofsen E,et al. Esketamine counters opioid-induced respiratory depression[J]. Br J Anaesth,2018,120(5):1117 - 1127. doi:10.1016/j.bja.2018.02.021.

[22] Ebru TK,Resul K. Comparison of ketamine-propofol mixture (ketofol) and midazolam-meperidine in endoscopic retrograde cholangiopancretography (ERCP) for oldest old patients[J]. Ther Clin Risk Manag,2019,15:755 - 763. doi:10.2147/TCRM.S201441.

(编辑:龙小芬)