doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.15.019

机械通气中氢吗啡酮与芬太尼应用效果比较

谢春梅，王鹏飞△

（重庆医科大学附属第二医院重症医学科，重庆 400010）

摘要：目的 比较氢吗啡酮和芬太尼在机械通气中的镇痛效果和安全性。**方法** 选取医院 2020 年 2 月至 2021 年 8 月收治的机械通气超过 48 h 的患者 60 例，随机分为氢吗啡酮组（H 组）和芬太尼组（F 组），各 30 例。H 组患者予氢吗啡酮 2～8 μg /（kg·h），F 组患者予芬太尼 0.5～2.0 μg /（kg·h），均持续静脉泵入镇痛，观察 48 h。**结果** 与用药前比较，两组患者给药后 2，4，8，12，16，24，48 h 的重症监护疼痛观察量表（CPOT）评分均显著下降（$P < 0.05$），但组间比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）；与用药前比较，两组患者给药后 5，30，60，180 min 的平均动脉压（MAP）比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），心率（HR）、呼吸频率（RR）变化显著（$P < 0.05$），但组间无显著差异（$P > 0.05$）；H 组平均药物用量（按最低等效剂量换算吗啡用量）为（71.36 ± 29.39）mg，显著低于 F 组的（121.75 ± 34.57）mg（$P < 0.05$）；F 组和 H 组药品不良反应发生率相当（46.67% 比 30.00%，$P > 0.05$），F 组发生心动过缓及呼吸抑制各 1 例（3.33%），H 组均未发生。**结论** 氢吗啡酮用于重症监护室机械通气患者的镇痛效果与芬太尼相当，患者血流动力学指标稳定，用量更低，且安全性更高。

关键词：机械通气；重症监护室；氢吗啡酮；芬太尼；镇痛效果；药品不良反应

中图分类号：R969.4；R971⁺.1 **文献标志码：A** **文章编号：1006 - 4931（2022）15 - 0087 - 04**

Comparison of the Application Effects of Hydromorphone and Fentanyl in Mechanical Ventilation

XIE Chunmei, WANG Pengfei

（Department of Critical Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010）

Abstract: Objective To compare the analgesic effect and safety of hydromorphone and fentanyl in mechanical ventilation. **Methods** A total of 60 patients with mechanical ventilation for more than 48 h admitted to the hospital from February 2020 to August 2021 were selected and randomly divided into the hydromorphone group（group H）and fentanyl group（group F），with 30 cases in each group. Patients in the group H were given 2 - 8 μg /（kg · h）of hydromorphone，while patients in the group F were

第一作者：谢春梅，女，硕士，主治医师，研究方向为重症医学，（电子信箱）523997867@qq.com。

△**通信作者：**王鹏飞，男，硕士，主治医师，研究方向为重症医学，（电子信箱）13436027816@163.com。

[5] HUANG YR, LIU KJ, HSIEH HS, et al. Histamine level and histamine - forming bacteria in dried fish products sold in Penghu Island of Taiwan[J]. Food Control, 2010, 21: 1234 - 1239.

[6] GAYÁN E, GARCÍA - GONZALO D, ÁLVAREZ I, et al. Resistance of *Staphylococcus aureus* to UV - C light and combined UV - heat treatments at mild temperatures[J]. International Journal of Food Microbiology, 2014, 172: 30 - 39.

[7] 陈 丹，朱东眉，孙 群. 水活度对牛肉中氧化品质的影响[J]. 食品科学，2007，28（10）：71 - 76.

[8] 杨晓莉，李 翠，谢毓华，等. 基于水分活度测定的发酵胡萝卜浓缩汁细菌检测方法[J]. 中国食品与营养，2020，26（3）：23 - 26.

[9] 培安公司. 水活度监测在食品质量安全控制中的重要意义[J]. 食品安全导刊，2014（27）：46 - 48.

[10] 赵君哲. 食品的水分活度与微生物菌群[J]. 肉类工业，2014（7）：51 - 54.

[11] JUNEJA VK, VALENZUELA - MELENDRES M, HEPERKAN D, et al. Development of a predictive model for *Salmonella* spp. reduction in meat jerky product with temperature, potassium sorbate, pH, and water activity as controlling factors[J]. International Journal of Food Microbiology, 2016, 236: 1 - 8.

[12] 鲍方名，沈海英. 水分活度与非无菌药品微生物控制[J]. 中国药事，2018，32（7）：913 - 918.

[13] 张 静，谢 茵，吴良发，等. 水分活度在化妆品微生物控制方面的应用分析[J]. 中国医药科学，2019（16）：59 - 61.

[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典（四部）[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：11 - 12.

[15] OSAILI TM, AL - NABULSI AA, NAZZAL DS, et al. Effect of storage temperatures and stresses on the survival of *Salmonella* spp. in halva[J]. Letters in Applied Microbiology, 2017, 65（5）：403 - 409.

[16] WIJNKER JJ, KOOP G, LIPMAN LJA. Antimicrobial properties of salt（NaCl）used for the preservation of natural casings[J]. Food Microbiology, 2006, 23（7）：657 - 662.

[17] 绳金房，李 辉，马仕洪，等. 浅析水分活度测定在非无菌制剂微生物控制中的应用[J]. 药物分析杂志，2018，38（10）：1837 - 1841.

[18] 聂少勇. 水活度测定及其在制药工业的应用[J]. 中国医药工业杂志，2018，49（12）：1710 - 1715.

（收稿日期：2021 - 09 - 07；修回日期：2022 - 03 - 21）

given 0.5 - 2.0 μg/(kg · h) of fentanyl. Both groups were continuously pumped with corresponding drugs through vein for analgesia and observed for 48 h. **Results** Compared with those before medication, the scores of the Critical - Care Pain Observation Tool (CPOT) in the group H and group F were significantly lower at 2, 4, 8, 12, 16, 24, 48 h after medication ($P < 0.05$), while the above scores in the group H had no significant difference with those in the group F ($P > 0.05$). Compared with those before medication, the mean arterial pressure (MAP) in the group H and group F had no significant difference at 5, 30, 60, 180 min after medication ($P > 0.05$), while the heart rate (HR) and respiratory rate (RR) in the group H and group F changed significantly ($P < 0.05$), but the above three indexes in the group H had no significant difference with those in the group F ($P > 0.05$). The average dosage (morphine dosage converted by the lowest equivalent dose) in the group H was (71.36 ± 29.39) mg, which was significantly lower than (121.75 ± 34.57) mg in the group F ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the group F was similar to that in the group H (46.67% *vs.* 30.00%, $P > 0.05$). There were one case of bradycardia (3.33%) and one case of respiratory depression (3.33%) in the group F, while none in the group H. **Conclusion** Hydromorphone has the similar analgesic effect with fentanyl in patients with mechanical ventilation in the intensive care unit, whlie it has lower dosage and higher safety than fentanyl, and patients treated with hydromorphone had stable hemodynamics.

Key words: mechanical ventilation; intensive care unit; hydromorphone; fentanyl; analgesic effect; adverse drug reaction

重症监护室(ICU)患者受自身严重疾病、环境因素影响,各种有创诊疗措施等导致的疼痛,以及焦虑情绪,使机体常处于强烈的应激反应中。机械通气是危重患者常用的救治措施,但气管插管对患者刺激极大,严重影响其顺应性及依从性,甚至导致焦虑、躁动、谵妄等不良反应[1]。镇痛治疗可减轻甚至消除患者的疼痛及躯体的不适感,减少不良刺激及交感神经系统过度兴奋,减轻应激反应,减轻患者的焦虑、躁动甚至谵妄情绪,防止患者类似挣扎等无意识行为干扰治疗[2]。阿片类药物是强效中枢镇痛剂,镇痛效果强、起效快,是ICU患者镇痛治疗的基本药物[2]。其药品不良反应主要有呼吸抑制、血压下降及胃肠道蠕动减弱。吗啡类衍生物氢吗啡酮是高选择性μ受体激动剂[3-4],在降低患者呼吸抑制及胃肠道不良反应方面有一定优势[2]。目前,氢吗啡酮在术中、术后、癌症镇痛等方面已有较多研究[5-8],但在危重患者机械通气治疗过程中的镇痛效果及安全性研究较少。本研究中比较了氢吗啡酮与芬太尼在机械通气中的镇痛效果,验证其有效性和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:有创机械通气超过48 h,重症监护疼痛观察量表(CPOT)评分≥3分;年龄18~75岁。本研究方案经医院医学伦理委员会批准[科伦预审第(2019)327号],患者或家属签署知情同意书。

排除标准:药物滥用史;妊娠期或哺乳期;对氢吗啡酮或芬太尼过敏;精神疾病。

病例选择与分组:选取我院重症医学科2020年2月至2021年8月收治的机械通气超过48 h的患者60例,随机分为氢吗啡酮组(H组)和芬太尼组(F组),各30例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者治疗目标为CPOT评分≤3分。H组患者给予盐酸氢吗啡酮注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20120100,规格为每支2 mL∶2 mg)2~8 μg/(kg·h)持续静脉泵入,F组患者给予枸橼酸芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H42022076,规格为每支0.1 mg/2 mL)0.5~2.0 μg/(kg·h)持续静脉泵入。两组患者镇痛药物泵速超过最大而患者RAAS评分>1分时,加用丙泊酚或咪达唑仑镇静,维持RAAS评分为0~1分。两组患者均观察48 h。

1.3 观察指标与疗效判定标准

采用CPOT对所有患者进行疼痛评估[2],记录给药前及给药后2, 4, 8, 12, 16, 24, 48 h的CPOT评分;目标CPOT评分≤3分。记录给药前及给药后5, 30, 60, 180 min患者的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、自主呼吸频率(RR)。记录用药期间患者出现的心动过缓,低血压,呕吐、腹胀胃肠道反应,呼吸抑制、谵妄等药品不良反应发生情况。统计患者盐酸氢吗啡酮注射液及枸橼酸芬太尼注射液的总使用剂量。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示,基线资料比较采用独立样本t检验,多时间点重复测量数据采用重复测量方差分析;计数资料以率(%)表示,行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CPOT评分比较

两组患者用药后2, 4, 8, 12, 16, 24, 48 h CPOT评分与用药前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随着

表1 两组患者一般资料比较($n=30$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=30$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X}\pm s$,岁)	体质量指数($\bar{X}\pm s$,kg/m^2)	自主呼吸频率($\bar{X}\pm s$,次/分)	心率($\bar{X}\pm s$,次/分)	平均动脉压($\bar{X}\pm s$,mmHg)	血氧饱和度($\bar{X}\pm s$,%)	APACHEⅡ评分($\bar{X}\pm s$,分)	SOFA评分($\bar{X}\pm s$,分)	CPOT评分($\bar{X}\pm s$,分)	RASS评分($\bar{X}\pm s$,分)
F组	23/7	55.2±11.7	23.8±4.3	22.3±6.6	103.9±27.4	92.0±12.2	96.1±6.2	17.8±5.9	7.0±4.0	3.2±0.5	1.0±1.0
H组	16/14	55.7±13.0	23.5±4.2	20.3±5.6	104.8±26.7	87.8±13.0	97.3±3.0	17.7±4.3	7.4±3.1	3.2±0.7	1.0±1.2
χ^2/t	3.590	-0.167	0.326	1.289	-0.129	1.280	-0.945	0.126	-0.401	-0.445	-0.118
P值	0.058	0.868	0.745	0.203	0.898	0.206	0.349	0.901	0.690	0.658	0.906

注:1 mmHg = 0.133 kPa;APACHEⅡ为急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ;SOFA为脓毒症相关性器官功能衰竭评价;CPOT为重症监护疼痛观察量表;RASS为镇静程度评估量表。

Note: 1 mmHg = 0.133 kPa; APACHE Ⅱ is short for the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ scoring systems, SOFA is short for the Sepsis-related Organ Failure Assessment, CPOT is short for the Critical-Care Pain Observation Tool, and RASS is short for the Ramsay Sedation Scale.

表2 两组患者各时间点CPOT评分比较($\bar{X}\pm s$,分,$n=30$)

Tab. 2 Comparison of CPOT scores between the two groups at each time point ($\bar{X}\pm s$, point, $n=30$)

组别	用药前	用药后							组间比较		时间比较		交互作用	
		2 h	4 h	8 h	12 h	16 h	24 h	48 h	F值	P值	F值	P值	F值	P值
F组	3.17±0.46	1.40±0.86	1.23±0.93	1.17±0.91	1.13±0.82	1.17±0.83	1.03±0.76	0.83±0.70	1.060	0.308	77.549	0.000	1.063	0.400
H组	3.23±0.68	1.45±0.90	1.13±0.90	1.07±0.78	0.90±0.76	0.77±0.68	0.73±0.74	0.57±0.62						

表3 两组患者各时间点HR,MAP,RR比较($\bar{X}\pm s$,$n=30$)

Tab. 3 Comparison of HR, MAP and RR between the two groups at each time point ($\bar{X}\pm s$, $n=30$)

指标	组别	用药前	用药后				组间比较		时间比较		交互作用	
			5 min	30 min	60 min	180 min	F值	P值	F值	P值	F值	P值
HR(次/分)	F组	103.90±27.41	97.00±27.43	98.80±24.58	98.67±24.33	97.03±23.38	0.063	0.803	3.814	0.008	0.282	0.889
	H组	104.80±26.67	101.70±23.72	99.10±28.80	99.43±20.83	97.73±20.73						
MAP(mmHg)	F组	91.57±12.25	91.40±10.45	90.83±12.64	92.67±11.37	87.93±9.79	1.515	0.223	1.446	0.231	0.416	0.797
	H组	87.77±13.11	89.27±13.58	88.63±14.65	87.73±13.55	85.87±10.58						
RR(次/分)	F组	22.30±6.60	21.00±6.21	20.70±5.50	21.20±6.34	19.67±4.70	2.473	0.121	15.079	0.000	0.134	0.969
	H组	20.33±5.51	19.00±4.76	18.80±4.11	19.03±4.08	118.03±2.92						

注:HR为心率,MAP为平均动脉压,RR为呼吸频率。

Note: HR is short for the heart rate, MAP is short for the mean arterial pressure, and RR is short for the respiratory rate.

镇痛用药时间的延长,患者的CPOT评分逐渐降低;但两组患者相同时间点CPOT评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表2。

2.2 HR,MAP,RR比较

与用药前比较,不同时间点两组患者RR,HR比较差异有统计学意义($P<0.05$),但MAP不同时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随着用药时间的延长,两组患者相同时间点的HR,RR,MAP比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表3。

2.3 药品不良反应发生情况比较

两组患者用药期间低血压、心动过缓、腹胀、呕吐、呼吸抑制等药品不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表4。

表4 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%),$n=30$]

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n=30$]

组别	低血压	心动过缓	腹胀、呕吐	呼吸抑制	合计
F组	8(26.67)	1(3.33)	4(13.33)	1(3.33)	14(46.67)
H组	5(16.67)	0(0)	4(13.33)	0(0)	9(30.00)
χ^2值	0.884	1.017	0.000	1.017	1.763
P值	0.347	1.000	1.000	1.000	0.184

2.4 吗啡等效剂量比较

根据药品说明书按最低等效剂量换算两组患者48 h的吗啡平均用量,以芬太尼60倍镇痛效果换算吗啡等效剂量,以氢吗啡酮5倍镇痛效果换算吗啡等效剂量。结果两组患者平均用药剂量比较差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表5。

表5 两组患者根据等效剂量换算的吗啡用量比较(mg,n = 30)

Tab. 5 Comparison of morphine dosage converted by equivalent dose between the two groups (mg,n = 30)

组别	$\overline{X} \pm s$	P_{25}	P_{50}	P_{75}
F组	121.75 ± 34.57	89.10	131.10	144.00
H组	71.36 ± 29.39	56.60	73.00	77.63
Z值	-5.195			
P值	0.000			

3 讨论

气管插管机械通气患者受多种因素影响,处于强烈的应激反应中,镇痛治疗可减轻应激反应[9-10]。目前阿片类药物已成为ICU疼痛治疗的基本药物,芬太尼、氢吗啡酮为ICU常用阿片类镇痛药物。芬太尼表观分布容积较大,反复多次给药易出现药物蓄积,不宜作为长期镇痛治疗药物[2]。盐酸氢吗啡酮是半合成阿片类药物,血浆蛋白结合率为8%~19%[11]。较低的血浆蛋白结合率可降低与其他药物代谢的干扰,对于ICU危重患者更有利[12],且盐酸氢吗啡酮半衰期为28 min,可避免致命的呼吸抑制[13],目前已用于产科、骨科、肝胆外科术后患者的镇痛,以及癌症患者的自控镇痛,安全性高[14-15]。

本研究结果显示,两组患者用药后的CPOT评分均较用药前显著下降,氢吗啡酮、芬太尼均能达到满意的镇痛效果,但差异无统计学意义;H组用量(吗啡等效剂量)显著低于F组;H组药品不良反应发生率低于F组,可能与H组用药量较低有关。两组患者用药后的MAP,HR,RR均下降,但用药后血压较用药前比较差异无统计学意义,提示氢吗啡酮与芬太尼镇痛对患者血流动力学无显著影响;两组患者用药后的HR和RR低于用药前,但组间比较差异无统计学意义。提示氢吗啡酮与芬太尼镇痛对患者HR和RR有影响,但与用药种类无关,这与杨玲等[10]的研究结果一致。两组患者药品不良反应发生率相当,但F组发生心动过缓及呼吸抑制严重不良反应,H组并未发生,提示氢吗啡酮较芬太尼在危重患者的镇痛治疗过程中可能更安全。与胡静雯[16]的研究结果一致。

综上所述,氢吗啡酮用于ICU气管插管机械通气患者的镇痛效果与芬太尼相当,用量低于芬太尼(换算成吗啡等效剂量),尤其是可能避免致命性心动过缓及呼吸抑制,安全性高。但本研究纳入例数较少,且主要观察指标CPOT评分具有主观性,观察时间较短,后续研究应扩大试验规模、延长观察时间、选取客观指标。

参考文献

[1] 郭 昆,张红英,彭四萍. 每日唤醒与舒适化镇痛镇静两种方案在ICU机械通气患者中的应用比较[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(10):950-952.
[2] 中华医学会重症医学分会. 中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(6):497-514.
[3] FELDEN L,WALTER C,HARDER S,et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine:a meta-analysis[J]. British Journal of Anaesthesia,2011,107(3):319-328.
[4] 岳 悦,张 洁. 盐酸氢吗啡酮的临床应用进展[J]. 河南外科学杂志,2019,25(2):141-143.
[5] 鲁柏涛,康 凯,郜 杨,等. 右美托咪定和丙泊酚对ICU内接受有创机械通气的腹部外科术后患者应激反应的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2021,28(3):280-283.
[6] 潘晨宇,石彩连,潘 禹,等. 氢吗啡酮用于老年开胸患者术后镇痛效果的分析[J]. 中国实验诊断学,2019,23(9):1550-1552.
[7] 苏夏雯,黄智然,刘诗洋,等. 氢吗啡酮与吗啡用于剖宫产术后镇痛的有效性和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2019,19(2):165-172.
[8] 王延伟. 氢吗啡酮对中重度癌症疼痛患者的镇痛效果[J]. 中国医药指南,2020,18(25):77-78.
[9] 黄赛赛,沈施仁,陈秋萍,等. 氢吗啡酮超前镇痛对TLH患者应激反应及术后镇痛的影响[J]. 重庆医学,2018,47(14):1947-1948.
[10] 杨 玲,杨爱民,李建玲,等. 氢吗啡酮和芬太尼对全麻诱导气管插管应激反应的影响[J]. 承德医学院学报,2015,32(2):120-122.
[11] SAARI TI,IHMSEN H,MELL J,et al. Influence of intensive care treatment on the protein binding of sufentanil and hydromorphone during pain therapy in postoperative cardiac surgery patients[J]. British Journal of Anaesthesia,2014,113(4):677-687.
[12] LUSSIER D,RICHARZ U,FINCO G. Use of hydromorphone,with particular reference to the OROS formulation,in the elderly[J]. Drugs and Aging,2010,27(4):327-335.
[13] SHARPE EE,MOLITOR RJ,ARENDT KW,et al. Intrathecal Morphine versus Intrathecal Hydromorphone for Analgesia after Cesarean Delivery:A Randomized Clinical Trial[J]. Anesthesiology,2020,132(6):1382-1391.
[14] 尹明明,胡知齐,张小龙. 氢吗啡酮与右美托咪定联合用于腹腔镜胆囊切除术超前镇痛的效果研究[J]. 重庆医学,2021,50(3):406-409.
[15] 卫白杨,王 瑗,李正民,等. 罗哌卡因联合氢吗啡酮硬膜外自控镇痛在妊娠期糖尿病患者剖宫产术中的应用效果[J]. 现代生物医学进展,2021,21(14):2683-2686.
[16] 胡静雯. 盐酸氢吗啡酮国内外研究文献综述[J]. 科技创新与应用,2021(7):53-56.

(收稿日期:2022-01-18;修回日期:2022-03-28)