

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.20.024
文章编号: 1005-8982(2019)20-0119-04

羟考酮复合右美托咪定对 ≥ 75 岁老年结肠癌患者术后自控静脉镇痛的效果分析

黎阳¹, 刘金凤¹, 李春莲¹, 梁月影¹, 王晨¹, 任蕾¹, 于大勇²

(1. 天津市第三中心医院分院 麻醉科, 天津 300250; 2. 天津市人民医院 麻醉科, 天津 300121)

摘要:目的 评价羟考酮复合右美托咪定用于 ≥ 75 岁老年结肠癌患者术后自控静脉镇痛(PCIA)的效果。
方法 选取2017年10月—2018年10月在天津市第三中心医院分院择期全身麻醉腹腔镜结肠癌手术的90例老年患者作为研究对象。采用随机数字表法分为A、B及C组, 每组30例。手术结束前15 min时分别静脉注射托烷司琼4 mg和羟考酮0.1 mg/kg, 同时连接PCIA泵。A、B及C组药物配制分别用羟考酮0.6、0.4及0.2 mg/kg+右美托咪定2 μ g/kg+托烷司琼4 mg。用生理盐水配成100 ml, 患者自控单次给药剂量0.5 ml, 锁定时间15 min, 背景输注速率2 ml/h, 维持视觉模拟评分 ≤ 4 分。记录术后 <48 h PCIA泵有效按压次数和镇痛补救情况, 计算镇痛补救率; 记录术后恶心、呕吐、头晕、嗜睡、呼吸抑制、皮肤瘙痒、心动过缓、低血压及过度镇静的发生情况; 记录术后72 h镇痛满意度。**结果** 3组患者术后未出现呕吐、呼吸抑制、皮肤瘙痒、过度镇静、心动过缓及低血压等不良反应。3组患者头晕发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。A组患者恶心、嗜睡发生率高于B、C组($P<0.05$); C组PCIA泵有效按压次数和镇痛补救率高于A、B组($P<0.05$); C组镇痛满意度低于A、B组($P<0.05$)。**结论** 羟考酮0.4 mg/kg复合右美托咪定2 μ g/kg更适合 ≥ 75 岁老年结肠癌患者术后自控静脉镇痛。

关键词: 结肠肿瘤; 老年人; 麻醉品; 镇痛, 病人控制

中图分类号: R614.2

文献标识码: A

Effect of oxycodone combined with dexmedetomidine on postoperative patient-controlled intravenous analgesia in elderly patients over 75 years of age with colon cancer

Yang Li¹, Jin-feng Liu¹, Chun-lian Li¹, Yue-ying Liang¹, Chen Wang¹, Lei Ren¹, Da-yong Yu²
(1. Department of Anesthesiology, Tianjin Third Central Hospital Branch, Tianjin 300250, China;
2. Department of Anesthesiology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of oxycodone combined with dexmedetomidine on postoperative patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) in elderly patients over 75 years of age with colon cancer. **Methods** Totally 90 elderly patients underwent total anesthesia for elective laparoscopic colon cancer surgery were divided into 3 groups ($n = 30$ each) by using a random number table. 15 min before the end of the operation, tropisetron 4 mg and oxycodone 0.1 mg/kg were injected intravenously, and the PCIA pump was connected simultaneously. Drug preparation: In A, B and C groups, the PCIA solution contained oxycodone 0.6, 0.4, and 0.2 mg/kg+ dexmedetomidine 2 μ g/kg+ tropisetron 4 mg in 100 ml of 0.9% normal saline, respectively. The PCIA pump was set up to deliver a 0.5 ml bolus dose with a 15-min lockout interval and background infusion at 2 ml/h, and the

Visual Analogue Scale (VAS) score was maintained at ≤ 4 points. The number of PCIA effective compressions and analgesic remediation within 48 hours after surgery were recorded, and the analgesic remediation rate was calculated. Postoperative nausea, vomiting, dizziness, lethargy, respiratory depression, itchy skin, bradycardia, hypotension, and excessive sedation were recorded. The analgesic satisfaction was recorded 72 h after surgery. **Results** No adverse reactions, such as vomiting, respiratory depression, pruritus, excessive sedation, bradycardia, or hypotension, occurred in the 3 groups after surgery. There was no significant difference in the incidence of dizziness among the three groups ($P > 0.05$). The incidence of nausea and sleepiness in group A was higher than that in group B and C ($P < 0.05$). PCIA pump effective compressions and analgesia recovery rate in group C were higher than those in group A and group B ($P < 0.05$). Analgesia satisfaction of group C was lower than that of group A and group B ($P < 0.05$). **Conclusions** Oxycodone 0.4mg/kg combined with dexmedetomidine 2 μ g/kg is more suitable for postoperative patient-controlled intravenous analgesia in elderly patients over 75 years of age with colon cancer.

Keywords: colonic neoplasms; aged; narcotics; analgesia, patient-controlled

老年人对疼痛耐受性差, 易产生术后疼痛^[1]。腹腔镜是结肠癌优选的手术方法, 但由于术中气腹和脏器牵拉等原因, 术后仍会有切口和内脏痛^[2]。羟考酮作用于 μ 和 κ 受体, 既能抑制内脏痛, 又对手术切口有良好的镇痛效果^[3]。右美托咪定有镇静、镇痛及抑制交感神经活性的作用, 对术后腹腔黏连有预防作用^[4-5]。本研究拟评价羟考酮复合右美托咪定对 ≥ 75 岁老年结肠癌患者术后自控静脉镇痛 (patient-controlled intravenous analgesia, PCIA) 的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月—2018 年 10 月在天津市第三中心医院分院择期全身麻醉腹腔镜结肠癌手术的 90 例老年患者作为研究对象。其中, 男性 57 例, 女性 33 例; 年龄 75 ~ 88 岁; 体重 45 ~ 80 kg。采用随机数字表法将患者分为 A、B 及 C 组, 每组 30 例。纳入标准: ①美国麻醉医师协会 (American society of anesthesiologists, ASA) 分级 II、III 级; ②择期腹腔镜手术; ③病理确诊为结肠癌。排除标准: ①认知功能障碍或精神病史; ②慢性疼痛史及长期使用镇痛或精神药物 (阿片类药物、非甾体抗炎药、镇静药及抗抑郁药) 史; ③心、肺、肝及肾功能异常。本研究通过本院伦理委员会批准, 患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

3 组患者无术前用药, 入手术室后建立外周静脉通路, 行桡动脉和右颈内静脉穿刺置管术, 连续监测血压、心率、中心静脉压、心电图、脉搏血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压及脑电双频谱指数。麻醉诱导: 依次静脉注射咪唑啉 0.03 mg/kg, 舒芬太尼 0.3 μ g/kg, 依托咪酯 0.3 mg/kg 和罗库溴铵 0.6 mg/kg。

气管插管术后行机械通气, 潮气量 6 ~ 8 ml/kg, 通气频率 10 ~ 15 次/min, 吸呼比 1 : 2, 维持呼气末二氧化碳分压 35 ~ 45 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。麻醉维持: 靶控输注丙泊酚 (2 ~ 3 μ g/ml) 和瑞芬太尼 (血浆靶浓度 3 ~ 4 ng/ml), 维持脑电双频谱指数值 40 ~ 60, 间断静脉注射罗库溴铵 0.2 mg/kg 维持肌肉松弛。

1.3 术后镇痛方法

手术结束前 15 min 时分别静脉注射托烷司琼 4 mg 和羟考酮 0.1 mg/kg, 同时连接 PCIA 泵 (珠海福尼亚医疗设备有限公司)。A、B 及 C 组药物配制分别用羟考酮 (批号: BR192, 英国 Hamol Limited 公司) 0.6、0.4 及 0.2 mg/kg+ 右美托咪定 (批号: 20160202, 江苏恩华药业股份有限公司) 2 μ g/kg+ 托烷司琼 4 mg。用生理盐水配成 100 ml, 患者自控单次给药剂量 0.5 ml, 锁定时间 15 min, 背景输注速率 2 ml/h, 维持视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) ≤ 4 分。VAS 评分 > 4 分时静脉注射羟考酮 0.05 mg/kg 进行镇痛补救。

1.4 观察指标

记录术后 < 48 h PCIA 泵有效按压次数和镇痛补救情况。计算镇痛补救率; 记录术后恶心、呕吐、头晕、嗜睡、呼吸抑制、皮肤瘙痒、心动过缓 (心率 ≤ 50 次/min)、低血压 (收缩压下降值 \geq 基础值 30%) 及过度镇静 (Ramsay 镇静评分 ≥ 4 分) 的发生情况; 记录术后 72 h 镇痛满意度。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 进

一步的两两比较用 χ^2 分割法; 等级资料以等级表示, 比较用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料比较

3 组患者年龄、身高、体重、性别构成比及 ASA 分级构成比比较, 经方差分析或 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组患者术后不良反应发生率比较

3 组患者未出现呕吐、呼吸抑制、皮肤瘙痒、过度镇静、心动过缓及低血压。3 组患者头晕发生率比较, 经 Fisher 确切概率法分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组患者恶心发生率、嗜睡发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组患者恶心发生率、嗜睡发生率高于 B、C 组 ($P < 0.05$),

B 组和 C 组患者恶心发生率、嗜睡发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组患者术后 PCIA 泵有效按压次数和镇痛补救率比较

3 组患者 PCIA 泵有效按压次数、镇痛补救率比较, 经方差分析或 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。C 组患者 PCIA 泵有效按压次数、镇痛补救率高于 A、B 组 ($P < 0.05$); A 组和 B 组患者 PCIA 泵有效按压次数、镇痛补救率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 3 组患者镇痛满意度比较

3 组患者镇痛满意度比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($H = 10.407, P = 0.005$); C 组镇痛满意度低于 A、B 组 ($P < 0.05$), A 组和 B 组患者镇痛满意度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组患者一般资料比较 ($n = 30$)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	身高 / (cm, $\bar{x} \pm s$)	体重 / (kg, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	ASA II / III 级 / 例
A 组	80.67 \pm 3.546	168.6 \pm 8.528	67.53 \pm 10.725	18/12	21/9
B 组	82.5 \pm 3.646	169.5 \pm 6.812	69.87 \pm 8.625	20/10	23/7
C 组	81.23 \pm 3.766	168.9 \pm 7.374	68.33 \pm 9.415	19/11	22/8
F/χ^2 值	1.980	0.109	0.455	0.287	0.341
P 值	0.144	0.897	0.636	0.866	0.843

表 2 3 组患者术后不良反应发生率、PCIA 泵有效按压次数及镇痛补救率比较 ($n = 30$)

组别	恶心例 (%)	嗜睡例 (%)	头晕例 (%)	镇痛补救率例 (%)	PCIA 泵有效按压次数 / ($\bar{x} \pm s$)
A 组	12 (40)	10 (33.3)	3 (10)	1 (3.3)	8.2 \pm 2.31
B 组	3 (10) ^①	2 (6.7) ^①	0 (0)	4 (13.3)	9.43 \pm 2.063
C 组	1 (3.3) ^①	1 (3.3) ^①	0 (0)	13 (43.3) ^{①②}	18.93 \pm 3.039 ^{①②}
χ^2/F 值	15.659	13.127	-	16.250	164.888
P 值	0.000	0.001	0.104	0.000	0.000

注: ①与 A 组比较, $P < 0.05$; ②与 B 组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 3 组患者镇痛满意度比较 ($n = 30$, 例)

组别	非常满意	满意	一般	不满意
A 组	11 [†]	13 [†]	5 [†]	1 [†]
B 组	10 [†]	13 [†]	4 [†]	3 [†]
C 组	5	7	12	6

注: †与 C 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

有研究表明, 年龄是影响羟考酮药代动力学的重要因素^[6]。静脉注射羟考酮后 ≥ 70 岁老年患者血药

浓度比年轻患者高 40% ~ 80%, ≥ 80 岁患者 8 h 后血药浓度是 20 ~ 40 岁患者的 2 倍。为对 ≥ 75 岁老年患者进行安全有效的术后镇痛、减少并发症, 本研

究参考上述文献和文献^[7-8],并结合预试验结果确定羟考酮的剂量为 0.6、0.4 和 0.2 mg/kg,右美托咪定剂量为 2 μ g/kg。

研究表明, κ 受体在内脏痛中尤为重要^[3]。羟考酮作为 μ 受体和 κ 受体双重激动剂,有较强的 κ 受体激动作用。相对于其他阿片类药物能较好地抑制内脏性疼痛,比单纯 μ 受体激动剂具有更好的镇痛效果^[9-10]。本研究 3 组患者未出现呼吸抑制、心动过缓及皮肤瘙痒等阿片类药物 μ 受体介导的不良反应低,可能与羟考酮对 μ 受体亲和力较低有关^[11]。本研究中,C 组患者 PCIA 泵有效按压次数和镇痛补救率增加,镇痛满意度低于其他两组,结果提示羟考酮 0.6 或 0.4 mg/kg 复合右美托咪定用于 ≥ 75 岁老年结肠癌患者术后自控静脉镇痛能提供较好的镇痛效果。

本研究中复合应用右美托咪定,其剂量换算成泵注速率为 0.041 μ g/(kg·h),远低于临床镇静常用剂量 0.2 ~ 0.7 μ g/(kg·h)。研究结果显示,3 组患者未出现过度镇静,Ramsay 评分低于 4 分,表明右美托咪定在 PCIA 中未产生过度镇静作用。其与羟考酮复合使用后发挥协同作用、减少副作用,优化镇痛效果,与文献^[8]研究相符。这也提示本研究所选药物搭配和剂量可安全用于 ≥ 75 岁老年患者术后自控静脉镇痛。另有研究表明,羟考酮激活 κ 受体后,可通过抑制 RhoA/ROCK1 信号通路激活,抑制人结肠癌细胞的转移能力^[12]。因此,应用羟考酮进行术后镇痛,有利于结肠癌患者的术后转归。

本研究中,3 组患者未出现术后呕吐,这与术后持续应用具有止吐作用的托烷司琼有关。而 A 组患者术后恶心和嗜睡发生率高于其他两组,提示老年患者羟考酮用量增加时,恶心和嗜睡的发生率也会增加。这可能与老年患者各器官功能自然下降,血容量减少以及神经递质和外周伤害性神经元数量减少等内在因素的变化,使其对药物敏感性增加有关^[13]。因此,对老年患者使用羟考酮进行术后镇痛时,应充分权衡镇痛效果与不良反应之间的关系,选择适宜的剂量。

综上所述,羟考酮 0.6 或 0.4 mg/kg 复合右美托咪定术后 PCIA 能提供较好的镇痛效果且镇痛满意度高。

但羟考酮 0.4 mg/kg 复合右美托咪定 2 μ g/kg 术后恶心和嗜睡的发生率更低,更适合 ≥ 75 岁老年结肠癌术后患者自控静脉镇痛。

参 考 文 献:

- [1] JONES M R, EHRHARDT K P, RIPOLL J G, et al. Pain in the elderly[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(4): 23.
- [2] CHESNEY T, ACUNA S A. Do elderly patients have the most to gain from laparoscopic surgery[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2015, 21, 4(3): 321-323.
- [3] PEDERSEN K V, OLESEN A E, DREWES A M, et al. Morphine versus oxycodone analgesia after percutaneous kidney stone surgery: a randomised double blinded study[J]. *Urolithiasis*, 2013, 41(5): 423-430.
- [4] KULIKOV A S, LUBNIN A Y. Dexmedetomidine: new opportunities in anesthesiology[J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2013, (1): 37-41.
- [5] KURU S, BOZKIRLI O B, BARLAS A M, et al. The preventive effect of dexmedetomidine against postoperative intra-abdominal adhesions in rats[J]. *Int Surg*, 2015, 100(1): 87-95.
- [6] LIUKAS A, KUUSNIEMI K, AANTAA R, et al. Elimination of intravenous oxycodone in the elderly: a pharmacokinetic study in postoperative orthopaedic patients of different age groups[J]. *Drugs Aging*, 2011, 28(1): 41-50.
- [7] 雍芳芳,王合梅,李超,等. 右美托咪定混合羟考酮用于胃肠道手术后病人自控静脉镇痛的适宜配比[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(11): 1300-1303.
- [8] PENG K, LIU H Y, WU S R, et al. Effects of combining dexmedetomidine and opioids for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin J Pain*, 2015, 31(12): 1097-1104.
- [9] MITRA S, CARLYLE D, KODUMUDI G, et al. New advances in acute postoperative pain management[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(5): 35.
- [10] KOKKI H, KOKKI M, SJÖVALL S. Oxycodone for the treatment of postoperative pain. expert opin pharmacother[J]. 2012, 13(7): 1045-1058.
- [11] GUO K K, DENG C Q, LU G J, et al. Comparison of analgesic effect of oxycodone and morphine on patients with moderate and advanced cancer pain: a meta-analysis[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 132.
- [12] 郑雪琴,廖关娟,杨承祥,等. 羟考酮对人结肠癌细胞转移能力的影响: μ , κ 受体在其中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(4): 439-442.
- [13] ALI A, ARIF A W, BHAN C, et al. Managing chronic pain in the elderly: an overview of the recent therapeutic advancements[J]. *Cureus*, 2018, DOI: 10.7759/CUREUS.3293.

(唐勇 编辑)