

DOI: 10.3969/j.issn.1005- 8982.2017.06.027
文章编号: 1005- 8982 (2017) 06- 0127- 03

羟考酮预防芬太尼诱发咳嗽反应的价值研究

丁锦屏, 肖剑, 姜义铁, 李丽芝
(华北石油管理局总医院 麻醉科, 河北 任丘 062552)

摘要:目的 探讨羟考酮对芬太尼诱发咳嗽反应的预防价值。方法 选取 2013 年 1 月 - 2015 年 11 月该院行全身麻醉下择期手术的 186 例患者为研究对象, 采用随机数字表法分为羟考酮组、右美托咪定组及对照组 3 组, 每组 62 例。羟考酮组患者给予羟考酮 0.1 mg/kg 静脉注射; 右美托咪定组患者给予右美托咪定 1 μ g/kg 静脉注射; 对照组患者给予生理盐水 10ml 静脉注射。所有患者 5 min 后静脉注射芬太尼 3 μ g/kg, 3~5 s 内注射完毕, 2 min 后再给予其他麻醉诱导药物。比较 3 组的术前基线资料及咳嗽反应发生状况。结果 3 组的术前基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。羟考酮组、右美托咪定组、对照组的咳嗽反应发生率分别为 3.2% (2/62)、12.9% (8/62) 和 27.4% (17/62), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 羟考酮组的发生率低于右美托咪定组和对照组。羟考酮组和右美托咪定组的咳嗽反应严重程度轻于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而羟考酮组与右美托咪定组的咳嗽反应严重程度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 应用芬太尼麻醉诱导前静脉注射 0.1 mg/kg 羟考酮能降低咳嗽反应的发生率和严重程度, 预防效果优于右美托咪定, 值得临床推广应用。

关键词: 羟考酮; 芬太尼; 咳嗽; 预防; 右美托咪定

中图分类号: R614.2

文献标识码: A

Value of Oxycodone in prevention of Fentanyl-induced cough

Jin-ping Ding, Jian Xiao, Yi-tie Jiang, Li-zhi Li

(Department of Anesthesiology, General Hospital of Huabei Petroleum Administration Bureau, Renqiu, Hebei 062552, China)

Abstract: Objective To investigate the value of Oxycodone in prevention of Fentanyl-induced cough. **Methods** In this study, 186 patients undergoing elective surgery under general anesthesia in our hospital from January 2013 to November 2015 were enrolled and randomly divided into Oxycodone group, Dexmedetomidine group and control group, each group had 62 cases. The patients in the Oxycodone group were given Oxycodone 0.1 mg/kg by intravenous injection; the patients in the Dexmedetomidine group were given Dexmedetomidine 1 μ g/kg by intravenous injection; and the patients in the control group were given normal saline 10 ml by intravenous injection. In 5 min after that, all the cases were given Fentanyl 3 μ g/kg by intravenous injection within 3-5 s, 2 min after they were given other anesthesia induction drugs. The preoperative baseline data and incidence of cough were compared among the three groups. **Results** There were no significant differences in the preoperative baseline data among the 3 groups ($P > 0.05$), so they had comparability. The incidence of cough response in the Oxycodone group, the Dexmedetomidine group and the control group was 3.2% (2/62), 12.9% (8/62) and 27.4% (17/62) respectively, there were statistically significant differences among them ($P < 0.05$), and the incidence in the Oxycodone group was significantly lower than that in the Dexmedetomidine group and the control group ($P < 0.05$). The cough response in the Oxycodone group and the Dexmedetomidine group was significantly milder than that in the control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the Oxycodone group and the Dexmedetomidine group ($P > 0.05$). **Conclusions** Intravenous injection of Oxycodone 0.1 mg/kg could significantly reduce the incidence and severity of Fentanyl-induced cough, and its preventive effect is better than that of Dexmedetomidine. It is worthy of clinical popularization and application.

Keywords: Oxycodone; Fentanyl; cough; prevention; Dexmedetomidine

芬太尼是一种强效的麻醉性镇痛药,药理作用与吗啡类似,除用于止痛外,还可诱发咳嗽反射,发生率达 18%~65%^[1]。部分患者静脉推注芬太尼后出现剧烈咳嗽,导致胸内压、眼内压、颅内压等升高,引起血流动力学的剧烈波动,增加严重心脑血管并发症的发生风险^[2]。对于合并眼外伤、气胸、颅内压升高等患者而言,可引起严重的并发症,限制芬太尼的临床应用,故如何预防咳嗽反应的发生具有重要的临床意义。既往有研究在麻醉诱导前应用右美托咪定来预防咳嗽反应的发生,虽然其咳嗽反射发生率较对照组有明显降低,但是总体发生率和严重程度仍不理想^[3-4]。羟考酮是一种半合成的阿片类中枢神经止痛药,由生物碱蒂巴因提取物合成,其镇痛效果显著,副作用小,应用越来越广泛^[5-6],此外,羟考酮还有较强的镇咳作用,可用于芬太尼诱发咳嗽反应的预防中。本研究旨在比较羟考酮和右美托咪定预防芬太尼诱发咳嗽反射的疗效,为羟考酮的临床应用提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月 - 2015 年 11 月本院行全身麻醉下择期手术的 186 例患者为研究对象。纳入标准:① 采用芬太尼和其他药物进行麻醉诱导;② 年龄 18~65 岁,体重 45~75 kg;③ 美国麻醉医师协会 (american standards association, ASA) 分级 I、II 级;④ 自愿参加本研究,已签署知情同意书。排除标准:① 合并严重的心、肝、肾等功能不全,难以耐受手术;② 术前 2 周内上有呼吸道感染史;③ 合并慢性阻塞性肺病、哮喘、高血压等;④ ASA 分级 \geq III 级。采用随机数字表法分为羟考酮组、右美托咪定组及对照组,每组 62 例。本研究符合医学伦理学原则,已通过医院伦理委员会的批准。

1.2 实验方法

所有患者无术前用药,进入手术室后常规进行心电监测,在右上肢建立外周静脉通路。羟考酮组患者给予羟考酮 (英国 Hamd 公司,AWI99,生理盐水稀释至 10 ml) 0.1 mg/kg 静脉注射;右美托咪定组患者给予右美托咪定 (四川国瑞药业有限责任公司, H20110097) 1 μ g/kg 静脉注射;对照组患者给予生理盐水 10 ml 静脉注射。所有患者 5 min 后给予芬太尼 3 μ g/kg (江苏恩华药业股份有限公司, H20113508) 静脉注射,3~5 s 内注射完毕,2 min 后再给予其他

麻醉诱导药物。密切观察患者的有无咳嗽反应及其他不良反应,监测生命体征,给予对症处理。

1.3 观察指标

收集所有患者的性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、ASA 分级等基线资料。记录所有患者静脉注射芬太尼 2 min 内咳嗽反应的发生次数,并进行程度分级,具体为:将咳嗽发生 1~2 次者为轻度,3~4 次者为中度, \geq 5 次者为重度。

1.4 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,计数资料以率表示,用 χ^2 检验,两组比较用 t 检验,多组比较先用方差分析,若方差齐则通过 q 检验进行两两比较。采用 Kruskal-Wallis 法进行多组等级资料比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

3 组的术前基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 咳嗽反应发生状况

羟考酮组的咳嗽反应发生率低于右美托咪定组和对照组,而右美托咪定组的咳嗽反应发生率低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。羟考酮组和右美托咪定组的咳嗽反应严重程度轻于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而羟考酮组与右美托咪

表 1 3 组术前基线资料比较 ($n=62$)

组别	男性 例 (%)	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ASA I 级 例 (%)
羟考酮组	24 (38.7)	43.5 \pm 11.2	20.5 \pm 2.0	31 (38.7)
右美托咪定组	27 (43.5)	44.5 \pm 11.4	21.1 \pm 2.2	32 (51.6)
对照组	25 (40.3)	45.1 \pm 10.7	20.9 \pm 1.9	34 (54.8)
χ^2/F 值	0.312	1.361	1.855	0.302
P 值	0.856	0.519	0.416	0.860

表 2 3 组咳嗽反应发生状况比较 [$n=62$, 例 (%)]

组别	发生率	严重程度			
		无	轻度	中度	重度
羟考酮组	2 (3.2) ^{1,2}	60 (96.8) ¹	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
右美托咪定组	8 (12.9) ¹	54 (87.1) ¹	7 (11.3)	1 (1.6)	0 (0.0)
对照组	17 (27.4)	45 (72.6)	7 (11.3)	6 (9.7)	4 (6.5)
χ^2/Hc 值	14.818		15.955		
P 值	0.000		0.000		

注:1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与右美托咪定组比较, $P < 0.05$

定组的咳嗽反应严重程度比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

3 讨论

芬太尼诱发咳嗽反应的具体机制尚不明确,影响因素很多,可能与气道中的 C 类神经纤维感受器、肺刺激性感受器、 α 受体的激活、肌肉僵直、气管收缩等因素有关^[7],甚至有研究报道,嗜烟能预防咳嗽的发生^[8]。临床上医师尝试应用异丙酚^[9]、地塞米松等^[10]药物进行预防,但不良反应的发生率均较高,效果不甚理想。由于有研究报道,咳嗽反射的发生及严重程度与芬太尼的血浆峰浓度有关,注射液的注射速率、部位、浓度等均可以影响其发生^[11]。本实验结果表明,羟考酮和右美托咪定都能有效地降低芬太尼诱发的咳嗽反应发生率,且羟考酮的预防效果更好。

右美托咪定是一种特异的 α_2 受体激动剂,其可有效地抑制咳嗽反射,可能是由于其能抑制芬太尼导致的声带内收、肌肉僵硬等,且能解除支气管的收缩^[12]。贺亮等^[9]研究表明,在靶控输注瑞芬太尼前,给予右美托咪定 $1.0\mu\text{g/kg}$ 泵注,咳嗽反应的发生率为 20.0%,低于泵注右美托咪定 $0.5\mu\text{g/kg}$ 组的 36.0% 和生理盐水对照组的 52.0%,预防效果显著,且不增加恶心呕吐、呼吸抑制等副作用发生风险。胡胜红等^[13]同样报道,静脉注射右美托咪定 $1\mu\text{g/kg}$ 后咳嗽反应的发生率仍高达 22.5%。因此,临床上需要一个预防价值更佳的药物。与吗啡类似,羟考酮同样是一个阿片受体激动剂,主要激活中枢神经系统、平滑肌中的 μ 、 κ 受体,镇痛是其最主要的药理作用,其次是镇咳、缩瞳等。目前对于羟考酮的镇咳机制尚不明确,可能是其直接作用在髓鞘的咳嗽中枢而起作用。依据以往的文献^[13]及预实验结果,本研究中芬太尼使用前静脉注射羟考酮采用的剂量是 0.1mg/kg ,结果表明,羟考酮组的咳嗽反应发生率仅为 3.2%,低于右美托咪定组的 12.9% 和对照组的 27.4%,而右美托咪定组与对照组比较差异有统计学意义,提示在预防芬太尼的咳嗽反射方面,羟考酮和右美托咪定均有很好的效果,且羟考酮效果更胜一筹。严重程度方面,羟考酮组与右美托咪定组比较,差异无统计学意义,羟考酮组 2 例为轻度咳嗽,右美托咪定组 8 例咳嗽患者中仅有 1 例是中度咳嗽,而对照组轻、中、重度咳嗽的发生率分别为 11.3%、9.7% 和 6.5%,强度分布较羟考酮组和右美托咪定组更差。本研究仍有一定的不足,其为单中心的初步回顾性研究,虽然 3 组

术前性别、年龄、BMI、ASA 分级等基线资料比较,差异无统计学意义,但是没有对各个因素进行均衡控制,故羟考酮的预防价值有待今后大样本的随机对照试验来证实。

综上所述,应用芬太尼麻醉诱导前静脉注射 0.1mg/kg 羟考酮,能显著降低咳嗽反应的发生风险,预防效果优于右美托咪定,值得临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] AMBESH SP, SINGH N, GUPTA D, et al. A huffing maneuver, immediately before induction of anesthesia, prevents fentanyl-induced coughing: a prospective, randomized, and controlled study[J]. *Brit J Anaesth*, 2010, 104(1): 40-43.
- [2] YU M S, KIM J Y, KIM H Y. Intravenous dexamethasone pretreatment reduces remifentanyl induced cough[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 60(6): 403-407.
- [3] 贺亮, 徐军美, 贺涛. 右美托咪定对靶控输注瑞芬太尼所致咳嗽反射的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(5): 454-456.
- [4] 胡胜红, 王胜斌, 徐四七, 等. 右美托咪定与地佐辛抑制芬太尼诱发咳嗽反射效果的比较[J]. *临床医学*, 2013, 33(6): 43-44.
- [5] 蔡智慧, 张翠英, 李卉, 等. 羟考酮控释片联合复方苦参注射液治疗中重度癌性疼痛的临床观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(17): 64-66.
- [6] 张柏银, 唐吉伟, 李峰, 等. 羟考酮复合舒芬太尼经静脉自控镇痛在脊柱外科术后的镇痛作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(11): 59-62.
- [7] HE L, XU J M. Dexmedetomidine reduces the incidence of fentanyl-induced cough: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study[J]. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 2012, 117(1): 18-21.
- [8] JUNG H J, KIM J B, IM K S, et al. Effects of a priming dose of fentanyl during anaesthesia on the incidence and severity of fentanyl-induced cough in current, former and non-smokers[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(6): 2379-2384.
- [9] TANG Q, QIAN Y, ZHANG Q, et al. Effects of different priming doses of propofol on fentanyl-induced cough during anesthesia induction: a preliminary randomized controlled study[J]. *Ups J Med Sci*, 2010, 115(2): 121-124.
- [10] LIN J A, CHEN F C, LEE M S, et al. Intravenous dexamethasone pretreatment reduces fentanyl-induced cough[J]. *J Formos Med Assoc*, 2007, 106(8): 649-655.
- [11] YU H, YANG X Y, ZHANG X, et al. The effect of dilution and prolonged injection time on fentanyl-induced coughing[J]. *Anaesthesia*, 2007, 62(9): 919-922.
- [12] HUNG K C. The possible mechanism of clonidine to suppress fentanyl-induced coughing[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(5): 1227-1228.
- [13] 唐作奎, 吴畏. 盐酸羟考酮预防麻醉诱导中芬太尼诱发患者咳嗽的效果[J]. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(6): 668-669.

(童颖丹 编辑)