

镇痛药物在临床中的应用

韩爽, 张威, 甄健存*

(北京积水潭医院药剂科, 北京 100035)

【摘要】 疼痛是临床最常见的症状之一。积极、及早地治疗疼痛, 不仅能提高生活质量, 还可以增强对引起疼痛的原发疾病的治疗效果。通过检索、阅读、总结相关内容及文献, 笔者综述了镇痛药物治疗措施及镇痛药物特点。

【关键词】 疼痛; 镇痛药物; 镇痛治疗

【中图分类号】 R971

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)05-0071-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.017

Analgesic drug in clinical application

HAN Shuang, ZHANG Wei, ZHEN Jian-cun*

(Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

【Abstract】 Pain is one of the most common clinical symptoms. Positive and early treatment of pain, can not only improve the quality of life, but also enhance the treatment effect of primary diseases as to the cause of the pain. Through searching, reading, and summarizing the relevant literatures, we reviewed the analgesic drug treatment measures and features of analgesic drugs in this paper.

【Keywords】 pain; analgesic drug; analgesia therapy

疼痛是临床最常见的症状之一, 临床上应加强对疼痛的重视。疼痛一方面是机体面临刺激或疾病的信号, 另一方面又是影响生活质量的重要因素之一。慢性疼痛是一种疾病, 不仅表现为疼痛, 更重要的是在慢性疼痛中, 长期的疼痛刺激可以反过来引起中枢神经系统的病理性重构, 导致疼痛疾病的进展和愈加难以控制。及早控制疼痛, 可以避免或延缓这一过程的进展^[1-2]。因此, 镇痛是医务工作者面临的重要任务。

1 疼痛概述

世界卫生组织(WHO)和国际疼痛学会(IASP)将疼痛定义为: 疼痛是组织损伤或潜在组织损伤所引起的不愉快感觉和情感经验。

1995年, 美国疼痛学会主席 James Campbell 将疼痛列为心率、血压、脉搏、呼吸之外的第五大生命体征。

2 疼痛药物治疗

镇痛药物主要包括阿片类药物, 非甾体抗炎

药(NSAIDs)及其他辅助药物, 如抗抑郁药、抗焦虑药、离子通道类药物等。

2.1 阿片类药物

阿片类镇痛药是一类主要作用于中枢神经系统, 选择性减轻或消除疼痛以及疼痛引起的精神紧张和烦躁不安等情绪反应, 但不影响意识及其他感觉的药物。本类药物的镇痛作用强大, 多用于剧烈疼痛^[3-5]。表1为阿片类药物品种及常用剂量。

阿片类药物之间的剂量转换^[6-7]如表2和表3所示。表2为根据单剂量研究, 与吗啡相比, 口服及肠外给药的等效剂量以及相对效能转换表。表3为吗啡与芬太尼剂量转换。

芬太尼透皮贴剂使用时需特别注意, 对于需要经常调整剂量的不稳定疼痛, 不建议使用芬太尼透皮贴剂; 仅阿片类药物耐受的患者使用芬太尼透皮贴剂。发热或局部热疗(如烤灯、电热毯等)可加速芬太尼透皮贴剂的吸收, 应避免使用。

阿片类药物剂量调整需注意一些要点^[8]。第

[收稿日期] 2015-06-29

[作者简介] 韩爽, 女, 药师, 硕士研究生, 研究方向: 医院药学, E-mail: shuangtx@sina.com.

[通讯作者]*甄健存, 女, 主任药师, 研究方向: 医院药学, Tel: 010-58516532, E-mail: zhenjiancun@163.com

表1 阿片类药物品种及常用剂量

品种	镇痛强度	镇痛常用剂量与用法
吗啡	1	po , 5~15 mg/次, 15~60 mg·d ⁻¹ 静脉注射: 5~15 mg/次, 10~40 mg·d ⁻¹ 缓释片每片 10 mg, 2次/d
芬太尼	80	静脉注射: 0.1 mg/2mL, 0.05~0.1 mg/次 透皮贴剂: 未使用过阿片类药物的患者: 25 μg·h ⁻¹ 为起始剂量; 使用过的需计算转换剂量
羟考酮	2	po , 5~15 mg/次, 3次/d 或必要时服用 缓释片每片 5 mg, q12 h
哌替啶	1/10~1/8	po , 50~100 mg/次, 200~400 mg·d ⁻¹ 肌肉注射: 25~100 mg/次, 100~400 mg·d ⁻¹ 静脉注射: 不超过 0.3 mg·kg ⁻¹ /次
曲马多	1/10	po , 50~100 mg/次, 2~3次/d 静脉注射: 100 mg/次, 400 mg/d
¹⁾ 布桂嗪	1/3	皮下或肌肉注射: 50~100 mg/次, 1~2次/d

注: ¹⁾ 布桂嗪为非阿片类中等强度镇痛药。

表2 阿片类药物剂量转换表

阿片受体激动剂	肠外用剂量/mg	po 剂量/mg	转换系数(静脉: po)	作用持续时间/h
吗啡	10	30	3	3~4
氢吗啡酮	1.5	7.5	5	2~3
芬太尼	-	-	-	-
美沙酮	-	-	-	-
羟考酮	-	15~20	-	3~5
氢可酮	-	30~45	-	3~5
羟吗啡酮	1	10	10	3~6
可待因	-	200	-	3~4

表3 吗啡与芬太尼贴剂量转换表

芬太尼透皮贴剂/mcg·h ⁻¹	吗啡/mg·d ⁻¹	
	静脉/皮下注射	po
12	10	30
25	20	60
50	40	120
75	60	180
100	80	240

一、剂量增加的幅度。应根据疼痛的严重程度增加镇痛药物剂量, 当疼痛程度 ≥ 7 时, 剂量增加50%~100%; 疼痛程度为5~6时, 剂量增加25%~50%; 当疼痛程度 ≤ 4 时, 剂量增加25%。第二、长期用量恒定, 如突然显著变化, 应重新评估病情。第三、高危病人初始量低, 滴定增幅小。

第四、阿片类药物停药问题。若镇痛药物剂量相当于吗啡 30~60 mg·d⁻¹, 一般不需减量停药; 长期大剂量使用镇痛药物时, 突然停药可能出现戒断综合征, 建议最初两天内减量 25%~50%, 继后每两天减量 25%, 直至日用量减至 30~60 mg 时停药。疼痛 $> 3\sim 4$, 或有戒断症状时, 应缓慢减量; 缓控释剂半衰期长(多瑞吉 13~22 h), 停药后需观察。

2.2 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药是一类具有解热镇痛, 而且大多数还有抗炎、抗风湿作用的药物, 但其抗炎作用与糖皮质激素不同, 故称为非甾体抗炎药。非甾体抗炎药广泛应用于术后急性疼痛的治疗^[9-10]。表4及表5为常用的口服及注射用非甾体抗炎药的常用药物及用法用量。

还有一些复方制剂, 如氨酚羟考酮是由 5 mg 盐酸羟考酮与 325 mg 对乙酰氨基酚组成的复方制剂, 氨酚曲马多是由 37.5 mg 盐酸曲马多与 325 mg 对乙酰氨基酚组成的复方制剂, 去痛片是由氨基比林 150 mg、非那西丁 150 mg、咖啡因 50 mg 和苯巴比妥 15 mg 4 种成分组成的复方制剂等。

使用非甾体抗炎药物要注意一些高危因素^[11-12]。如年龄 > 65 岁(男性易发); 缺血性心脏病或脑血管病史(冠状动脉搭桥围术期禁用, 脑卒中或脑缺血发作史慎用); 肾功能障碍; 出血、凝血机制障碍(包括使用抗凝药); 同时服用皮质激素或血管紧张素转换酶抑制剂及利尿剂; 长时间、大剂量服用; 高血压、高血糖、吸烟、酗酒等。对有以上高危因素的患者, 慎用 NSAID。对乙酰氨基酚大剂量使用可能引起肝损害, 一般 650 mg 每 4 h 1 次或 1 g 每 6 h 1 次, 每日最高剂量 4 g·d⁻¹。

2.3 辅助药物

辅助药物主要包括抗抑郁药、抗焦虑药、离子通道类药物、NMDA 受体阻断药、 $\alpha 2$ 受体激动剂等。近年来在癌痛治疗领域, 辅助药物与阿片类药物联合, 能够协同镇痛、减少阿片类药物用量、减轻不良反应^[13]。

2.3.1 抗抑郁药 抗抑郁药物根据化学结构和作用机制的不同主要包括三环类抗抑郁药, 如盐酸阿米替林; 四环类抗抑郁药, 如盐酸马普替林; 选择性 5-HT 再摄取抑制剂, 如盐酸氟西汀; 5-HT 及去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 如盐酸文拉法辛等。常用的抗

抑郁药分类及代表药物^[14-16]见表6。

2.3.2 抗焦虑药 抗焦虑药包括苯二氮䓬类及其他类。苯二氮䓬类药通过与大脑边缘系统内BZ受体

表4 常用口服非甾体抗炎药

口服非甾体 抗炎药	剂量 /mg	特点	用法用量
双氯芬酸钠 肠溶片	25	COX 非特 异性抑制剂	1日4~6片,分2~3次服; 对1岁或1岁以上的儿童, 根据病情,每日剂量为 0.5~2 mg·kg ⁻¹ ,分2~3次服
双氯芬酸钠 缓释片(IV)	75	COX 非特 异性抑制剂	1日1~2次,1次1片。晚 餐后用温开水送服,需整 片吞服
氯诺昔康片	8	COX-2 选 择性抑制剂	8~16 mg·d ⁻¹ , 2~3次/d
洛索洛芬钠片	60	COX-2 选 择性抑制剂	60 mg/次, 3次/d
尼美舒利片	100	COX-2 选 择性抑制剂	0.05~0.1g/次, 2次/d, 餐 后服用
塞来昔布胶囊	200	COX-2 特 异性抑制剂	100~200 mg·d ⁻¹ , 1~2次/d

表5 常用注射非甾体抗炎药

注射非甾体抗炎药	规格	注意事项	用法用量
注射用氯诺昔康	8 mg	18岁以下人群不推荐使用	肌肉(>5s)或静脉(>15s)注射8 mg, 每日2次
注射用帕瑞昔布钠	40 mg	建议临床连续使用不超过3d;不推荐在儿童或青少年中使用;严禁与其他药物混合	40 mg, iv 或 im, 随后视需要间隔6~12 h 给予20 mg 或 40 mg, 每天总剂量不超过80 mg
氟比洛芬酯注射液	5 mL:50 mg	没有中枢抑制作用,不影响处于麻醉状态病人的苏醒;儿童不宜使用	50 mg/次, 1~2次/d, iv 或 ivgtt

表6 抗抑郁药分类及代表药物

药物分类	代表药物	特点	注意事项
三环类(TCAs)	阿米替林 氯米帕明	带状疱疹后遗神经痛和痛性糖尿 病性外周神经病	改善抑郁,改善失眠 最常见的副作用是抗胆碱能作用
选择5-羟色胺再摄取抑制药(SSRIs)	帕罗西汀 氟西汀 西酞普兰	镇痛2~4周见效	较具争议性,有研究表明在治疗神经痛中几乎没有 镇痛效果
选择性5-HT和去甲肾上腺素(NE) 再摄取双重抑制剂(SNRIs)	文拉法辛 度洛西汀	糖尿病和带状疱疹后遗痛	改善抑郁 文拉法辛可能有心血管风险

表7 苯二氮䓬类抗焦虑药

药名	药理作用	药动学	适应证	用法用量	注意事项
地西洋	镇静催眠、遗忘、 抗惊厥	达峰0.5~2 h, $t_{1/2}$ 20~70 h 肝代谢, 肾排泄	镇静催眠、肌松、震颤、 惊厥、焦虑癫痫	2.5~10 mg, 2~4次/d	儿童静脉注射最大剂量不能超过每日10 mg
阿普唑仑	同上, 抗焦虑作用 比地西洋强10倍	1~2 h 达峰, $t_{1/2}$ 12~15 h	失眠、焦虑抑郁	0.4 mg, tid	肝肾功能损害、重症肌无力、严重慢性阻 塞性肺部疾病慎用
艾司唑仑	同上, 且高效, 较 地西洋强2~4倍	3 h 达峰, $t_{1/2}$ 10~24 h	失眠、焦虑癫痫、术前 麻醉	1~2 mg, tid, 1~2 mg, pn	肝肾功能损害、重症肌无力、严重慢性阻 塞性肺部疾病慎用
咪达唑仑	同上	0.5~1.5 h 达峰, $t_{1/2}$ 1.5~2.5 h	失眠、麻醉前给药、 ICU病人镇静	7.5~15 mg, qn	治疗时限以数天至2周为宜
劳拉西泮	抗焦虑、镇静催眠、 骨骼肌松弛	1~1.5 h 达峰, $t_{1/2}$ 10~20 h	失眠、焦虑癫痫、术前、 内镜麻醉、癌症化疗 止吐	1~2 mg 每次, 2~3次/d	大剂量连续使用, 不应超过2周

结合, 开放氯离子通道, 激动GABA受体, 发挥镇静、催眠、抗焦虑、肌松、抗惊厥作用。该类药物作用呈剂量依赖性, 小剂量产生抗焦虑作用, 随着剂量增大, 逐渐产生遗忘、镇静和催眠作用, 从而降低患者对疼痛的焦虑和恐惧, 有效减轻术后疼痛程度^[17-18]。常用苯二氮䓬类及其他类抗焦虑药物特点简介见表7, 表8。

2.3.3 离子通道类药物 离子通道类药物包括卡马西平、利多卡因等, 多用于神经病理性疼痛。常用的离子通道类药物^[19], 见表9。

2.3.4 NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸受体)受体拮抗剂 主要是氯胺酮, 可与NMDA受体非竞争性结合, 起到阿片受体、烟碱和毒蕈碱作用, 起效快, 静脉注射后1 min、肌肉注射后5 min达峰。主要用于神经病理性疼痛、周围神经病变等。

2.3.5 $\alpha 2$ 受体激动剂 常用药物如可乐定、替扎尼定、右美托咪定等, 该类药通过抑制中枢和外

表 8 其他抗焦虑药

药名	药理作用	药动学	适应证	用法用量	注意事项
佐匹克隆	缩短入睡时间	1.5~2 h 达峰, $t_{1/2}$ 5 h	入睡困难的失眠	7.5 mg, 临睡前服	重症肌无力、重症睡眠呼吸暂停综合征患者禁用
扎来普隆	改善睡眠	1 h 达峰, $t_{1/2}$ 1 h	入睡困难的失眠症的短期治疗	5 ~ 10 mg·d ⁻¹	老年人、糖尿病人和轻中度肝功能不全病人, 持续用药时间限制在 7~10d
唑吡坦	催眠	0.5~3 h 达峰, $t_{1/2}$ 2~3 h	偶发性、暂时性及慢性失眠症	10 mg/ 次, 睡前服	治疗时间尽可能短, 最长时间不超过 4 周

表 9 常用离子通道类药物

品种	机制	用法用量	镇痛适应证
卡马西平	Na 通道阻滞剂	开始 0.1 g, bid; 第二日后每隔一日增加 0.1 ~ 0.2 g, 直至疼痛缓解, 维持量每日 0.4 ~ 0.8 g, 最高不超过 1.2g·d ⁻¹	三叉神经痛
利多卡因	Na 通道阻滞剂	静注: 2 h 内输入 1 mg·kg ⁻¹ 或 2 mg·kg ⁻¹ 局部疼痛部位使用 5% 的利多卡因贴剂	神经病理性疼痛
加巴喷丁	Ca 通道调节剂	初始每晚 100 ~ 300 mg, 增加至每天 900 ~ 3 600 mg, 分 2 ~ 3 次给药。最大剂量 3 600 mg·d ⁻¹	疱疹感染后神经痛
普瑞巴林	Ca 通道调节剂	初始 75 mg, bid, 最大 600 mg·d ⁻¹	外周神经痛

周去甲肾上腺素的释放, 降低伤害性传导, 调控体温和运动行为而起到镇痛作用, 与局麻药、阿片类药物在中枢和外周均有止痛协同作用, 该类药物治疗阿片药物耐受的慢性疼痛有效。

3 小结

药物治疗是疼痛治疗的一个重要方面, 需要遵照药物治疗原则合理使用镇痛药物。但疼痛治疗绝不仅仅只是药物治疗, 在药物治疗效果不佳时, 还需要联合外科疗法、神经阻滞疗法、介入治疗、心理治疗等非药物治疗手段, 才能最大程度地减轻患者的疼痛, 提高患者的生存质量^[20]。

【参考文献】

- [1] 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心. 北京市癌症疼痛诊疗质控专家共识 [S]. 2014:5-17.
- [2] 程熠, 于世英. 癌痛机制及常见阿片类药物药物的镇痛机制 [J]. 药品评价, 2012, 9(3):6-9.
- [3] 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.
- [4] 胡榕, 张传汉. 阿片类药物在慢性非癌性疼痛中的规范化应用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(2):133-137.
- [5] 陈昼琳, 於挺. 阿片受体-阿片肽的免疫镇痛效果及价值研究 [J]. 医学信息, 2015, 28(6):207-207.
- [6] 车薛华, 梁伟. NCCN 成人癌性疼痛控制指南解读 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(13):84-85.
- [7] NCCN 临床实践指南: 人癌痛 [S]. 2010:19-21.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 麻醉药品临床应用指导原则 [S]. 2007:3-5.
- [9] 田雪, 安海燕. 非甾体消炎药在术后急性疼痛治疗中的合理应用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2012, 10(4):56-59.
- [10] 艾长良, 范学峰, 陈晓芳. 非甾体抗炎药联合糖皮质激素在术后疼痛治疗中的应用效果 [J]. 当代医学, 2015, 21(372):114-115.
- [11] 王红莲. 使用非甾体抗炎药导致的上消化道出血回顾性分析 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(22):158-159.
- [12] 王硕, 张梅. 非甾体抗炎药物与心血管病风险 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(8):718-720.
- [13] 邵月娟, 王昆. 辅助镇痛药物在癌痛治疗中的应用进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(10):530-534.
- [14] 陈雪梅, 许今, 王祥瑞. 神经病理性疼痛的机制分类与治疗策略 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(12):1131-1132.
- [15] 迟铨, 舒刚明, 楚勤英, 等. 神经病理性疼痛的药物治疗进展 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(10):748-751.
- [16] 李招胜, 林洪. 神经病理性疼痛的药物治疗研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(9):1076-1077.
- [17] 曹学伟, 路嵘, 万朝军. 抗焦虑治疗对减轻骨科术后疼痛的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(22):3511-3512.
- [18] 李晓玲, 赵长江, 张杏莲, 等. 慢性疼痛合并抑郁、焦虑的疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(6):847-849.
- [19] 水源, 樊碧发. 疼痛的药物治疗进展 [J]. 中华全科医师杂志, 2008, 7(11):769-770.
- [20] 宋莉, 宋学军. 慢性疼痛的研究模型、外周和脊髓机制及临床治疗进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(1):2-7.