

疑似瑞芬太尼致痛觉过敏一例

何青青¹, 朱琳^{1*}, 洪浩斌², 张博²

1. 咸阳市第一人民医院 药学部, 2. 胃肠外科, 陕西 咸阳 712000

【摘要】 本文报告了1例临床药师协助医师完成疑似瑞芬太尼致痛觉过敏患者的临床治疗过程。分析了该患者发生该药品不良反应的关联性, 瑞芬太尼致痛觉过敏(OIH)的可能危险因素, 以及基于作用机制相关研究的药物预防措施、非药物预防措施等, 为临床OIH的诊治提供参考。

【关键词】 瑞芬太尼; 痛觉过敏; 药学监护

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)09-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.019

Remifentanyl induced hyperalgesia: a case report

HE Qing-qing¹, ZHU Lin^{1*}, HONG Hao-bin², ZHANG Bo²

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Xianyang First People's Hospital, Shaanxi Xianyang 712000, China

阿片类药物在围术期镇痛及维持重症患者血流动力学稳定方面有着非常重要的作用,这使得其在手术室和重症监护室的使用量逐年上升^[1]。阿片类药物中,瑞芬太尼以其起效快、半衰期短、消除迅速、连续输注体内无蓄积、肝肾功能异常者无需调整剂量等优点,成为临床中普遍使用的镇痛药^[2]。而阿片类药物的使用可能导致痛觉过敏(opioid-induced hyperalgesia, OIH),OIH是以突然停用瑞芬太尼患者的疼痛阈值提高、痛阈降低和对正常疼痛刺激的超敏反应为特征的感觉异常现象,其中瑞芬太尼是阿片类药物中最易引起OIH的药物^[3]。现分析1例疑似瑞芬太尼致OIH患者的病例,以期为该类患者的救治提供参考。

1 病例介绍

患者,男,75岁,65 kg,因主诉流涕5 d,黑便3 d,呕血4 h于2020年8月16日入住咸阳市第一人民医院重症医学科。患者自8月13日起无明显诱因出现黑便,每日1~2次,未予重视,入院前4 h无明显诱因

出现恶心、呕吐(非喷射性),呕吐物为咖啡样胃内容物,具体量不详,伴头晕、乏力、腹胀,无视物旋转、意识障碍、大小便失禁等不适,为求进一步诊治,遂来该院,急诊以上消化道出血收住院。发病来,患者神志清、精神差、食纳差、夜休可及小便正常。既往冠心病5年余,未规律治疗,目前症状不明显;5年前因消化道出血治疗,具体不详。入院查体:体温36.5℃;脉搏87次;呼吸19次;血压127/72 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。诊断:①上消化道出血;②冠心病。8月17日,患者出现中上腹部疼痛灼样痛,伴大汗淋漓,考虑存在上消化道大出血,休克、穿孔可能,于8月18日在急诊局部麻醉下行消化道造影及栓塞术,术后给予瑞芬太尼 $0.050 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续泵入镇痛。8月19日13:30护士在更换瑞芬太尼输液管路时患者出现腹痛不适,表情痛苦伴全身骨骼肌不自主颤栗,通过视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评估患者为重度疼痛,管路更换成功后患者症状消失, VAS评估为轻度疼痛。

*通信作者:朱琳, E-mail: 179559277@qq.com

2 诊疗经过

8月20日,患者病情平稳后转入普通病房,医师停止应用瑞芬太尼,患者立即出现腹痛,伴面部表情痛苦(VAS:重度疼痛)、全身骨骼肌不自主颤栗。医师考虑患者冠心病发作或介入术后引起的疼痛,遂请心内科医师会诊,查心电图、心肌酶8项示正常,因此冠心病、介入手术后疼痛不考虑。继续给予瑞芬太尼 $0.051\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 泵入后患者症状缓解(VAS:轻度疼痛),期间多次停用瑞芬太尼上述症状立即出现,继续给予瑞芬太尼后患者症状即可缓解。8月24日9:00医师为证实是否为该药物引起的上述症状,在患者未知的情况下将瑞芬太尼更换为生理盐水,10:30时患者症状发作,11:00时请麻醉医师会诊,建议给予地佐辛注射液 $5\text{ mg}+$ 枸橼酸芬太尼 0.02 mg ,静脉推注,给药后患者症状缓解,22:00时上述症状再次出现。8月25日请临床药师会诊,临床药师考虑患者可能为瑞芬太尼引起的OIH,建议逐渐停用瑞芬太尼,每2~3 d减少原有剂量的20%,直至停药,若上述方案不理想,必要时给予患者丁丙诺啡舌下片含服。医师按临床药师方案执行,8月26日—27日给予瑞芬太尼 $0.038\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,患者VAS:轻度疼痛,8月28日—29日继续给予瑞芬太尼以 $0.026\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 泵入,8月30日给予瑞芬太尼以 $0.013\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 泵入,患者均未出现上述症状,VAS:轻度疼痛。9月1日停用瑞芬太尼,患者仍未出现上述症状,VAS:轻度疼痛,9月5日患者达到出院标准,遂出院。

3 讨论

患者为中年男性,此次因消化道出血住院治疗,因病情需要给予瑞芬太尼镇痛,突然停药后出现腹痛加重,伴面部表情痛苦(VAS:重度疼痛)、全身骨骼肌不自主颤栗。患者既往有冠心病史,症状发作时查心电图及心肌酶谱正常,排除冠心病发作。患者治疗期间3次停药,3次上述症状反复出现,继续应用药物后症状缓解。瑞芬太尼在临床应用过程中常常会导致OIH,有部分患者在应用阿片类药物时除OIH外亦可出现急性阿片类药物耐受(acute opioid tolerance, AOT),OIH与AOT均表现为对阿片类药物的需求增多,但

是目前临床上很难将两者明确地区分出来,最终采用逐渐减量的方法成功为患者停药,证实该药品不良反应系OIH。由于瑞芬太尼药品说明书(2 mg,宜昌人福药业有限公司)记载该药品典型的不良反应有恶心、呕吐、呼吸抑制、心动过缓、低血压和肌肉僵直,且上述不良反应在停药或降低输注速度后几分钟内可消失,与该患者救治过程临床表现不一致,临床药师通过查阅文献、结合患者救治过程考虑该药品不良反应可能系瑞芬太尼导致的OIH。因此根据药品不良反应/事件关联性评价的5条标准,评估该药品不良反应为很可能。

3.1 瑞芬太尼引起痛觉过敏的特点

目前,多数文献支持OIH的发生与瑞芬太尼的输注速度、输注时间及输注剂量相关^[3-5],但也有部分文献指出OIH的发生与性别、年龄、手术时间等因素具有相关性^[6]。一项随机、双盲、安慰剂对照试验发现瑞芬太尼以 $0.100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 速度持续输注60~90 min可能会发生OIH^[7],Guignard等^[8]研究表明术中持续输注瑞芬太尼($0.3\pm0.2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$),OIH发生率提升。一项纳入1620例患者的logistic回归分析结果显示,年龄<16岁、男性、手术时间>2 h、瑞芬太尼用量>30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 与OIH的发生相关,且结果具有统计学差异($P<0.05$),OIH的发生率为16.1%^[9]。但另有文献认为女性由于雌激素作用导致对痛觉的敏感性更高,与上述观点不一致^[6]。

3.2 瑞芬太尼引起痛觉过敏的防范

由于OIH的发生机制非常复杂且尚不十分明确,目前其防治方法主要依靠现有的研究机制制定。基于可能导致OIH的机制,目前的主要预防措施包括①N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂或阻断剂:研究表明,术前给予低剂量氯胺酮(静脉滴注 $\leq 0.5\text{ mg}/\text{kg}$ 或 $\leq 5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)可减少术后吗啡的消耗和疼痛强度,而不会增加不良反应的发生率^[10];②非甾体抗炎药:有学者研究表明,环氧化酶2与OIH的激活更有相关性^[11],术前应用塞来昔布可有效减轻OIH^[12];③ α_2 受体激动剂:右美托咪定可提高术后机械痛觉阈值从而抑制大剂量瑞芬太尼引起的术后OIH^[13];④阿片受体拮抗剂:研究证实麻醉期间在大剂量瑞芬太尼中加入小剂量纳洛酮可显著减少切口周围区域的术后OIH发生率^[14];⑤阿片受体部分激动剂:在肺部手

术患者全麻期间以低剂量输注,丁丙诺啡治疗组患者发生 OIH 的风险显著低于未治疗组^[15]。

由于药物预防可能存在一定的不良反应,且持续输注瑞芬太尼后是否发生 OIH 与瑞芬太尼的停药方式有关^[3]。Comelon 等^[16]做了逐渐停用瑞芬太尼预防 OIH 的相关研究,瑞芬太尼以 2.5 ng/mL 的剂量给药 30 min,然后突然撤药或逐渐每 5 min 以 0.6 ng/mL 的剂量撤药。在热痛试验组突然停药出现 OIH,逐渐停用瑞芬太尼后没有出现 OIH;而冷压试验组无论突然停药还是逐渐停药,均出现 OIH。2 种疼痛模式下 OIH 的持续时间均 <105 min。Drala 等^[17]发现瑞芬太尼突然撤药诱导突触传递的长时程增强(long-term potentiation, LTP),而逐渐停药则不诱发 LTP,可能是递减停药预防瑞芬太尼 OIH 的机制。本文作者正是采用此方法达到让患者成功停用瑞芬太尼的目的。

瑞芬太尼诱发 OIH 的预防和治疗领域还需要更多的研究,希望未来能明确 OIH 与阿片耐受的区别方法,发现疗效确切且无明显不良反应的预防和治疗瑞芬太尼 OIH 的新方法。

【参考文献】

- [1] Kim S H, Stoicea N, Soghomonyan S, et al. Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance:systematic review[J]. Front Pharmacol, 2014, 5:108.
- [2] Yang D, Tian Y, Yuan G G. Intervention strategies for prevention of remifentanyl-induced hyperalgesia[J]. Int J Anesth Res, 2018, 39(8):784-788.
- [3] Yuan Y, Yu Y H, Wang G L. Research in the prevention and treatment of remifentanyl-induced hyperalgesia[J]. Mod Oncol, 2019, 27(18):3330-3333.
- [4] Wang Z Y, Yang Y L, Ren Y G. Advance in studies of hyperalgesia induced by remifentanyl[J]. China Clin Prac Med, 2010, 4(9):245-247.
- [5] LIU Y, YAO J M, LU X Q. Research progress on remifentanyl-induced hyperalgesia and its prevention and treatment[J]. J Clin Pathol Res, 2019, 39(10): 2298-2303.
- [6] Gao Q, Yuan D J. The new progress in the study of the mechanism of hyperalgesia[J]. Chin J Clinicians (Electronic Edition), 2016, 10(8):120-125.
- [7] Koppert W, Sittl R, Scheuber K, et al. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans[J]. Anesthesiology, 2003, 99(1):152-159.
- [8] Guignard B, Bossard A E, Fletcher D, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement[J]. Anesthesiology, 2000, 93(2): 409-417.
- [9] Ma J F, Huang Z L, Li J, et al. Cohort study of remifentanyl-induced hyperalgesia in postoperative patients[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011, 91(14):977-979.
- [10] García-Henares J F, Moral-Munoz J A, Salazar A, et al. Effects of ketamine on postoperative pain after remifentanyl-based anesthesia for major and minor surgery in adults: a systematic review and Meta analysis[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 921.
- [11] Lenz H, Raeder J, Draeqin T, et al. Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanyl infusion in humans[J]. Pain, 2011, 152(6): 1289-1297.
- [12] Ozmete O, Bali C, Cok O Y, et al. Preoperative paracetamol improves postcesarean delivery pain management: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Clin Anesth, 2016, 33:51-57.
- [13] Lee C, Kim Y, Kim J. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia[J]. Korean J Anesthesiol, 2013, 64(4): 301-307.
- [14] Koo C H, Yoon S, Kim B R, et al. Intraoperative naloxone reduces remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia but not pain: a randomized controlled trial[J]. Br Anaesth, 2017, 119(6): 1161-1168.
- [15] Mercieri M, Palmisani S, De Blasi R A, et al. Low-dose buprenorphine infusion to prevent postoperative hyperalgesia in patients undergoing major lung surgery and remifentanyl infusion: a double-blind, randomized, active-controlled trial[J]. Br J Anaesth, 2017, 119(4): 792-802.
- [16] Comelon M, Raeder J, Stubhaug A, et al. Gradual withdrawal of remifentanyl infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia[J]. Brit J Anaesth, 2016, 116(4):524-530.
- [17] Drala R, Gassner M, Gingl E, et al. Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal[J]. Science, 2009, 325(5937):207-210.

收稿日期:2020-12-30

本文编辑:郭美晨