

术后慢性疼痛的药物治疗

【作者】张挺杰

北京大学人民医院疼痛科(北京 100044)

【摘要】手术是治疗许多疾病最为有效的方法之一,但手术本身会造成组织和(或)神经的损伤,造成慢性术后疼痛综合征(chronic post-surgical pain syndrome, CPSPS),如腰椎手术失败综合征(failed back surgery syndrome, FBSS)、开胸手术后疼痛综合征(post-thoracotomy pain syndrome, PTPS)、乳房切除术后疼痛综合征(post-mastectomy pain syndrome, PMPS)等。CPSPS 目前常用的药物主要有非甾体消炎药、中枢镇痛药、抗癫痫药及抗抑郁药等。

【关键词】慢性术后疼痛综合征;药物治疗;非甾体消炎药;阿片类药物;抗癫痫药

【中图分类号】R9; R6

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2012)-04-0022-04

Pharmacotherapy of post-surgical pain

【Writers】Zhang Ting-jie

【Abstract】Surgery is one of the most effective methods for treatment of many diseases, but can lead to tissue and/or nerve injury, which results in chronic post-surgical pain syndrome (CPSPS), such as failed back surgery syndrome (FBSS), post-thoracotomy pain syndrome (PTPS), and post-mastectomy pain syndrome (PMPS), etc. The mechanism of CPSPS is very complicated, and it's difficult to treat this kind of clinic syndrome. Drug therapy is still one of the most important methods to treat various CPSPS, and option of drug depends on the severity and characteristic of the pain. Currently, the most commonly used drugs include nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids, and anti-epileptic drugs (AED), etc.

慢性术后疼痛综合征(CPSPS)机制复杂,治疗难度大,严重影响患者的生活质量^[1-8, 12-18]。药物治疗仍是治疗各种术后慢性疼痛的最重要方法之一,不同药物的选择主要取决于疼痛的性质和程度。

1 术后慢性疼痛的发生率

术后慢性疼痛是临床医生容易忽视的主要问题,外科手术后疼痛总的发生率为10%~50%,其中2%~10%患者的疼痛非常剧烈。术后慢性疼痛的发生率:腰椎间盘突出手术5%~11%;开胸手术30%~40%;截肢术30%~50%;冠脉搭桥术30%~50%;乳腺手术20%~30%;腹股沟疝修补术10%;剖宫产10%^[5-8, 11, 15, 20-24]。

2 术后慢性疼痛的发生原因

术后慢性疼痛中有很一部分为神经病理性疼痛,但在临床上往往与其他疼痛同时存在,共同组成CPSPS。常见的原因有:①术前因素如术前已存

在的疼痛、患者的心理因素;②术中因素如不同的手术方式、神经损伤;③术后因素如术后急性疼痛、神经瘤、瘢痕、炎症粘连等^[1, 3, 5, 7-8, 11-13]。

3 术后慢性疼痛的症状和体征

3.1 症状和体征

手术部位或手术部位损伤神经的支配范围的自发性疼痛、诱发痛、感觉异常,伴或不伴情绪反应、内脏反应、躯体反应、运动功能障碍、自主神经功能障碍以及反射消失等。手术部位或手术部位损伤神经的支配范围的痛觉过敏、触诱发痛、感觉过敏或减退等^[11-13, 7-12]。

3.2 辅助检查

除腰椎手术后疼痛综合征外,大部分无特殊针对性的辅助检查。必要时可做X线、CT、骨扫描等检查排除器质性病变。应用神经病理性疼痛评估量表进行神经病理性疼痛筛查。必要时行疼痛区域

神经电生理检查, 确定是否存在神经病理性疼痛。

4 术后慢性疼痛的药物治疗

药物治疗仍然是术后疼痛治疗的主要方法之一。对于药物控制不佳的患者, 还可行神经阻滞或神经毁损^[18-20], 必要时可安装植入性可编程吗啡泵或脊髓电刺激仪^[24]。治疗术后疼痛的药物主要有以下几种。

4.1 解热镇痛药

对乙酰氨基酚通过抑制 PG 等的合成和释放, 提高痛阈而起到镇痛作用, 属于外周性镇痛药, 作用较阿司匹林弱, 仅对轻中度疼痛有效。

4.2 非甾体消炎药

此类药物作用部位在外周, 主要通过抑制 COX 的活性, 从而抑制 PG 的合成。不良反应可见于胃肠道、造血系统、肾脏、中枢神经系统及心血管系统, 其中最常见的不良反应是消化性溃疡。

4.2.1 布洛芬, 作用强度与阿司匹林相似, 但抗炎作用更为突出。选择性抑制 COX-2 的作用较强。

4.2.2 COX-2 受体抑制药 塞来昔布为 COX-2 的特异性抑制药。因此, 胃肠道不良反应少, 安全性较好。

4.2.3 阿司匹林赖氨酸盐 阿司匹林赖氨酸盐[aspirin-DL-lysine, 又名赖氨匹林(venopirin)]这种剂型改变了阿司匹林传统的口服给药途径, 通过肌肉注射或静脉注射给药, 避免了口服对胃肠道的刺激, 而且起效快, 作用强, 维持时间长, 不良反应极小。

4.2.4 氟比洛芬酯脂微球注射液 氟比洛芬酯为氟比洛芬的前体药物, 是非甾体消炎镇痛药, 脂微球制剂具有靶向、控释、缩短起效时间的作用。用于术后镇痛的优点在于无中枢抑制作用, 不影响处于麻醉状态患者的苏醒, 可在术后立即使用。用法为静脉推注或滴注, 必要时可加入镇痛泵静脉泵入。

4.3 弱中枢镇痛药物^[17]

为弱阿片类中枢性镇痛药, 虽也可与阿片受体结合, 但其亲和力很弱, 主要不良反应是恶心、呕吐、头晕和头痛, 剂量过大可产生惊厥和 5-HT 综合征。

曲马朵是人工合成的非阿片类中枢性镇痛药。为非阿片类中枢性镇痛药, 虽也可与阿片受体结合, 但其亲和力很弱。曲马朵系消旋体, 其 (+)

对映体作用于阿片受体, 而 (-) 对映体则抑制神经元突触对去甲肾上腺素的再摄取, 并增加神经元外 5-HT 浓度, 从而影响痛觉传递而产生镇痛作用, 其作用强度为吗啡的 1/10 ~ 1/8。

4.4 强中枢镇痛药物^[9,17]

4.4.1 吗啡 通过激动体内阿片受体而产生强大的镇痛作用。它作用于脊髓、延髓、中脑和丘脑等痛觉传导区阿片受体而提高痛阈。对躯体和内脏的疼痛均有效, 对持续性钝痛的效果优于间断性锐痛。它还作用于边缘系统的阿片受体, 消除由疼痛所引起的焦虑、紧张等情绪反应, 甚至产生欣快感。常见不良反应为恶心、呕吐、便秘等。

4.4.2 羟考酮 羟考酮为中效阿片类镇痛药。其镇痛作用无封顶效应, 同时具有抗焦虑和精神放松作用。其不良反应和镇痛效能与吗啡相似。

4.4.3 芬太尼 芬太尼透皮贴剂(多瑞吉)是重度疼痛治疗的重要药物。芬太尼属强阿片类药物, 其镇痛强度是吗啡的 70 ~ 100 倍。因其分子量小, 脂溶性高, 对皮肤刺激小, 适于制成缓释透皮贴剂, 用于不能口服的患者。芬太尼的释放量与贴剂的药物含量及表面积成正比, 不良反应与吗啡相类似, 但比吗啡发生率低。

4.5 抗癫痫药^[16]

加巴喷丁被广泛用于神经病理性疼痛治疗, 由于术后疼痛有很多神经病理性成分, 可以推断加巴喷丁会起到镇痛的效果。一项使用加巴喷丁治疗开胸术后慢性疼痛的研究显示, 和萘普生(500mg, bid)相比, 加巴喷丁能明显减轻伤口疼痛和神经病理性疼痛。该研究使用最大剂量为 2400mg, 共 60d, 作者认为这个剂量患者更容易耐受, 而且可以起到良好的镇痛效果, 不良反应为恶心、嗜睡和头晕, 一般较轻, 患者可以耐受。

4.6 三环类抗抑郁药

三环类抗抑郁药^[10,22]可以被用于短期镇痛, 它们的镇痛作用机制尚未明确, 但是可能包括脊髓背角单胺类复合物的增强和对 α_2 受体的刺激。它们在神经病理性疼痛的治疗中很有效, 并在权威的实验中被证实。药物的选择来自于经验, 对于入睡困难的患者应用阿米替林、丙米嗪或多塞平很有效,

去甲替林镇静作用较弱,地昔帕明的不良反应最小。由于这些药物通常都有镇静作用,因此最好夜间服用。如果初始剂量无效,应该隔几天增加剂量直到出现治疗效果或难以忍受的不良反应。

4.7 其他

若手术中明显存在神经损伤,术后表现为病理性神经痛,可给予腺苷钴胺、甲钴胺、神经妥乐平(牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物注射液)、神经生长因子等治疗,以期恢复神经结构和功能,缓解疼痛。

5 用药原则和方法

目前,术后慢性疼痛的用药方案还没有统一的标准,但用药准则还是由弱到强、由非阿片到阿片药物、由单一到复合用药、由口服到静脉或透皮给药。一般来说,若为炎性疼痛则首选非甾体消炎药,若为神经痛则首选抗癫痫药物如加巴喷丁,若疼痛剧烈则可选用强阿片类药物,若存在焦虑抑郁则可加用三环类抗抑郁药等。

6 疼痛评价和用药选择

一般来说,术后慢性疼痛含有较大的神经病理性疼痛成分,这可以通过神经痛量表来判断。目前 Leeds 神经病理性疼痛症状和体征评估量表(Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, LANSS)、神经病理性疼痛调查问卷(Neuropathic Pain Questionnaire, NPQ)和疼痛识别调查问卷(Identification Pain Questionnaire, ID pain)这 3 个中文版神经病理性疼痛诊断量表已经得到大样本多中心临床试验验证^[24]。对于术后神经病理性疼痛可首选抗癫痫药物如加巴喷丁,在此基础上可复合非甾体消炎镇痛药、弱阿片类药物(如曲马朵)、强阿片类药物(如羟考酮)等,但用药模式尚需大样本临床研究。

【参考文献】

[1] Ragab A, Deshazo RD. Management of back pain in patients with previous back surgery [J]. Am J Med, 2008, 121:272-278.
[2] Boswell MV, Trescot AM, Datta S, et al. Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain [J]. Pain Physician, 2007, 10:7-111.

[3] Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, et al. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study [J]. Anesthesiology, 2007, 106:1003-1012.
[4] Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 36:170-180.
[5] Steegers MAH, Snik DM, Verhagen AF, et al. Only half of the chronic pain after thoracic surgery shows a neuropathic component [J]. J Pain, 2008, 9:955-961.
[6] Vadivelu N, Schreck M, Lopez J, et al. Pain after mastectomy and breast reconstruction [J]. Am Surg, 2008, 74:285-296.
[7] Nienhuijs S, Staal E, Strobbe L, et al. Chronic pain after mesh repair of inguinal hernia: a systematic review [J]. Am J Surg, 2007, 194:394-400.
[8] Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, et al. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study [J]. Pain, 2000, 87:33-41.
[9] Wu CL, Tella P, Staats PS, et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain [J]. Anesthesiology, 2002, 96:841-848.
[10] Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85:1-6.
[11] Alfieri S, Rotondi F, Di Miceli D, et al. Chronic pain after inguinal hernia mesh repair: possible role of surgical manipulation of the inguinal nerves. A prospective multicentre study of 973 cases [J]. Chir Ital, 2006, 58:23-31.
[12] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention [J]. Lancet, 2006, 367:1618-1625.
[13] Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition [J]. Hum Mol Genet, 2005, 14:135-143.
[14] Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, et al. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 29:873-879.
[15] Pluijms WA, Steegers MA, Verhagen AF, et al. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2006, 50:804-808.
[16] Solak O, Metin M, Esme H, et al. Effectiveness of gabapentin in the treatment of chronic post-thoracotomy pain [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 32:9-12.
[17] Benedetti C, Brock C, Cleeland C, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer Pain [J]. Oncology, 2000, 14:135-150.
[18] Macdonald L, Bruce J, Scott NW, et al. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome [J]. Br J Cancer, 2005, 92:225-230.

(下转第 32 页)

恶化与胺碘酮不良反应有关。

通过分析此病例,提醒临床医生注意胺碘酮没有绝对的安全剂量。有尸检报告表明,用药 > 48h 即可引起肺毒性组织学改变。临床应用时须警惕早期致肺毒性的危险。建议使用胺碘酮前进行获益及风险评价,特别是对原先有肺部疾病者、老年人、长期吸烟及过敏体质者,应遵循个体化诊疗原则,尽量使用最小有效剂量。在应用具有潜在肺毒性药物过程中出现任何难以解释的呼吸道症状,都应警惕是肺毒性的前驱表现,并及时诊治。对于临床确诊的胺碘酮肺毒性患者,并无特殊的治疗措施,重要的是及时减量或停药。早期轻度肺毒性停药可逆转,预后良好,但需定期随访^[5]。症状明显者可短期应用糖皮质激素治疗^[3]。糖皮质激素具有非特异性抗炎及免疫抑制作用,早期应用可促进病变吸收,但其剂量尚无统一标准,应根据患者具体情况使用。如已形成肺间质纤维化则难以逆转,预后亦不佳^[5]。Kosseifi 等^[6]的研究表明,服用血管紧张素转化酶抑制药或血管紧张素受体阻断药可明显减少胺碘酮肺毒性的发生率。这一理论可能为胺碘酮肺间质纤维化的防治提供新的思路,但有待进一步研究。如需长期应用胺碘酮治疗,除使用最小有效剂量外,

还需定期(3 ~ 6 个月)检测肺功能及胸片,以减少和及时发现肺毒性。

【参考文献】

- [1] 陶海龙, 马长生. 胺碘酮的肺毒性及其防治 [J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10: 24-28.
- [2] 夏洪颖, 任晓明. 胺碘酮肺毒性的研究进展 [J]. 医药导报, 2010, 29: 758-760.
- [3] 荀丽颖, 李树仁, 董洁, 等. 老年人应用胺碘酮早期出现肺间质纤维化 [J]. 临床误诊误治, 2007, 20: 85.
- [4] 陈延斌, 季成, 雷伟, 等. 胺碘酮肺毒性研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29: 242-243.
- [5] Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/ EHRA /ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) task force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [J]. Heart Rhythm, 2007, 4: 816-861.
- [6] Kosseifi SG, Halawa A, Bailey B, et al. Reduction of angiotensin converting enzyme inhibitors toxicity in patients treated with angiotensin receptor blockers [J]. Ther Adv Respir Dis, 2009, 3: 289-294.

(上接第 24 页)

- [19] Hazard RG. Failed back surgery syndrome: surgical and nonsurgical approaches [J]. Clin Orthop Relat Res, 2006, 443: 228-232.
- [20] Oh WS, Shim JC. A randomized controlled trial of radiofrequency denervation of the ramus communicans nerve for chronic discogenic low back pain [J]. Clin J Pain, 2004, 20: 55-60.
- [21] Guyer RD, Patterson M, Ohnmeiss DD. Failed back surgery syndrome: diagnostic evaluation [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2006, 14: 534-543.
- [22] Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis [J]. Arch Intern Med, 2002,

162: 19-24.

- [23] Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD000335.
- [24] Van Buyten JP. Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery syndrome [J]. J Pain Symptom Manage, 2006, 31: S25-S29.
- [25] 李君, 冯艺, 韩济生, 等. 三个中文版神经病理性疼痛诊断量表的制定与多中心验证 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17: 549-553.