

## 术后急性疼痛药物治疗的不良反应及其防治

【作者】 闫琦 安海燕 冯艺

北京大学人民医院麻醉科 (北京 100044)

【摘要】 控制术后急性疼痛的一线药物主要包括麻醉性镇痛药、非甾体消炎药 (NSAIDs) 及用于神经阻滞的局部麻醉药。临床医生在关注镇痛效果的同时, 还应当注意可能发生的不良反应, 并及时处理。

【关键词】 术后急性疼痛; 药物治疗; 不良反应; 防治

【中图分类号】 R971.2; R971.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -04-0033-04

## Adverse drug reactions for acute postoperative pain

【Writers】 Yan Qi An Hai-yan Feng Yi

【Abstract】 There are varieties of drugs for acute postoperative pain management, including narcotic analgesics, NSAIDs and local anesthetics for nerve block. Clinicians should concern not only about their analgesic effect, but also possible adverse reactions.

术后急性疼痛 (acute postoperative pain) 是指手术后即刻发生的急性疼痛 (通常持续  $\leq 7d$ ), 其性质为伤害性疼痛, 也是临床最常见和最需紧急处理的急性疼痛。术后疼痛可导致患者躯体和精神上的双重打击, 不同程度地影响其机体各系统功能, 从而引起一些严重并发症, 甚至危及生命。正确处理术后疼痛能减少患者不必要的痛苦, 减少伤害性刺激, 加速患者机体功能恢复。控制术后急性疼痛的一线药物主要包括麻醉性镇痛药、NSAIDs 及用于神经阻滞的局部麻醉药。

### 1 阿片类药物的不良反应及其防治

阿片类镇痛药又称麻醉性镇痛药 (narcotic analgesics) 是一类能消除或减轻疼痛并改变情绪反应的药物。临床常用的阿片类药物主要包括: 芬太尼、苏芬太尼、吗啡、哌替啶。阿片类药物通过与中枢和外周神经系统的受体结合而发挥镇痛作用。其不良反应主要发生于用药初期及过量用药时, 大多是暂时性或可耐受的反应, 如呼吸抑制、恶心、呕吐、过度镇静、嗜睡等。

阿片类药物不良反应的发生与多种因素有关, 如药物剂量、患者年龄、个体差异、肝肾功能、药物相互作用等。临床医生有必要全面了解阿片类药物的不良反应, 进而采取积极的防治措施。

#### 1.1 呼吸抑制

呼吸抑制是阿片类药物最严重的不良反应, 处理不及时可致缺氧甚至窒息死亡。约 0.25% 的患者在应用阿片类镇痛泵时发生呼吸抑制, 尤其在静脉给药时, 以及儿童和青少年中更易发生<sup>[1]</sup>。

芬太尼及苏芬太尼在静脉单次镇痛及患者自控镇痛中应用最为广泛。两者治疗剂量均可能引起呼吸抑制, 主要表现为呼吸频率减慢, 呼吸变浅, 通气量减少, 对  $CO_2$  增加的通气反应减弱。

Lipszyc 等<sup>[2]</sup>设计了瑞芬太尼 PCA-TCI 镇痛泵, 其对于术后急性疼痛 (术后  $< 4h$ ) 的镇痛效果好于吗啡泵, 提示瑞芬太尼在术后镇痛中具有应用前景。应当注意的是, 瑞芬太尼比芬太尼更容易引起呼吸抑制, 通气抑制的半数有效浓度 ( $EC_{50}$ ) 约为  $0.92ng \cdot mL^{-1}$ <sup>[3]</sup>, 单次静脉注射瑞芬太尼的呼吸

抑制最早在给药后 2.5min 出现,但持续时间较短,停药后恢复较快。Noseir 等<sup>[4]</sup>的研究结果显示,瑞芬太尼会产生剂量依赖的呼吸频率减慢及呼气末 CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>) 的上升,且这种抑制与静脉注射速度有关,减慢注射速度可减少呼吸抑制的发生。

当呼吸频率每分钟  $\leq 8$  次或 SpO<sub>2</sub> < 90% 时,应立即给予治疗。治疗方法包括:强疼痛刺激;吸氧;建立人工气道或机械通气;静脉注射纳洛酮,参考剂量为每次 0.1 ~ 0.2mg,少量多次,一般单次给药  $\leq 0.4\text{mg}$ <sup>[5]</sup>。

## 1.2 恶心、呕吐

阿片类药物对延髓呕吐中枢有兴奋作用,故可引起恶心、呕吐。恶心、呕吐的发生不仅影响患者的恢复质量,还可因脱水、电解质紊乱和吸入性肺炎等并发症而导致一定的死亡率。使用阿片类药物是术后恶心、呕吐 (postoperative nausea and vomiting, PONV) 的高危因素之一。目前提倡预防性镇吐及联合用药,常用药物包括 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗药 (昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼), NK-1 受体拮抗药 (阿瑞匹坦), ACh 受体阻滞药 (长托宁,东莨菪碱),多巴胺受体阻滞药 (氟哌利多) 等。

研究结果提示,临床医生应当充分认识 PONV 的高发生率及其对患者的危害,并积极给予预防性镇吐措施<sup>[6-7]</sup>。

给予预防性镇吐措施后患者仍然发生恶心、呕吐时,可在不影响镇痛效果的基础上减少阿片类药物的用量,加用镇吐药。若减少用量后并不能见效,则应当考虑阿片类药物以外的因素。有文献指出,性别、吸烟史、晕动史、手术类型、吸入麻醉药、补液量、阿片类药物等均会增加 PONV 的发生<sup>[8-9]</sup>。因此,当患者发生恶心、呕吐时,并不能完全认为是阿片类药物所致,临床应注意辨别。

纳洛酮是一种纯  $\mu$  受体拮抗药,它能减轻患者术后自控镇痛时阿片类药物引起的恶心、呕吐以及瘙痒等不良反应,同时并不影响其镇痛作用,甚至有可能增加镇痛效果<sup>[10]</sup>,因此对应用术后镇痛泵的患者,同时应用纳洛酮可能具有一定的临床意义。

参考剂量为静脉持续滴注  $0.20\sim 0.25\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

阿片类药物可引起胆管平滑肌痉挛,奥狄括约肌收缩,吗啡尤为显著;同时可使胆囊内压力升高,引起胆绞痛,阿托品可部分缓解。用于胆、肾绞痛时,应与阿托品合用或选用其他种类的镇痛药。

## 1.3 过度镇静

阿片类药物引起的镇静为剂量依赖性,适度的镇静可减轻患者的焦虑,减少其对镇痛药物的需求量。若出现明显的过度镇静症状,需停药或减低药物剂量 20%~50%,待症状减轻后再逐步调整剂量至满意的镇痛效果。

## 1.4 皮肤瘙痒

文献报道,应用阿片类药物时皮肤瘙痒的发生率为 55%~60%,硬膜外给予吗啡时发生率最高。

可考虑的治疗药物包括抗组胺药 (赛庚啶)、纳洛酮、丙泊酚、NSAIDs、5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗药、氟哌利多。阿片受体拮抗药虽然效果较为明显,但可逆转镇痛效果,应慎用。静脉应用丙泊酚治疗瘙痒的参考剂量为每次 10mg。

## 1.5 尿潴留

阿片类药物作用于脊髓和膀胱的阿片受体而引起尿潴留,全身用药及椎管内用药均可发生尿潴留。目前比较肯定的是  $\mu$  受体介导了尿潴留的发生。

预防措施主要是使用合适的药物剂量并与其他镇痛药物联合减低阿片类药物的剂量来降低尿潴留的发生率。对可能发生术后尿潴留的高危患者,应当留置尿管。纳洛酮 0.1~0.2mg 静脉注射或肌内注射对尿潴留有一定疗效。部分学者认为抗胆碱酯酶药有一定治疗效果,如新斯的明<sup>[11]</sup>,参考剂量为 0.5~2mg 静脉注射或肌内注射,使用时必须注意心动过缓等不良反应。

## 1.6 眩晕

眩晕主要发生于用药初期,以老年、体质虚弱、合并贫血患者的发生率最高。因此应避免初始用药剂量过大。

## 1.7 精神错乱及中枢神经不良反应

阿片类药物引起精神错乱罕见,主要出现于老年人及肾功能不全的患者。

### 1.8 便秘、药物耐受、精神依赖

以上不良反应是长时间使用阿片类药物最突出的不良反应，但在术后疼痛治疗中不常见。

## 2 曲马朵的不良反应及其防治

曲马朵具有阿片受体的激动作用，对  $\mu$  受体有选择作用，但其亲和力很弱，同时可通过调节中枢单胺类神经递质（去甲肾上腺素和 5-HT）的释放和吸收，增加中枢神经系统对疼痛的下行传导抑制作用。静脉或口服应用曲马朵最为常用，对轻中度疼痛具有良好的疗效，尤其在创伤后痛、绞痛（胆绞痛、输尿管绞痛）、胸痛、分娩痛的镇痛方面应用广泛<sup>[12]</sup>。

应用曲马朵进行术后镇痛，效果确切，不抑制呼吸，对心血管系统功能影响小，成瘾性及耐受性低，适用于轻中度术后疼痛，可作为 NSAIDs 的替代用药<sup>[13]</sup>。但由于其术后恶心、呕吐较为突出，可影响患者的镇痛满意度及术后恢复。其他不良反应包括眩晕、嗜睡、出汗和口干等，较少见的有心房纤维颤动、尿潴留、低钾麻痹、药物变态反应以及神经精神症状（如四肢抽搐、癫痫、意识丧失）等。曲马朵的不良反应可能是由其激动阿片受体作用引起（如恶心、呕吐、困倦、便秘、尿潴留等），或抑制 5-HT、去甲肾上腺素再摄取作用引起（如头痛、眩晕、出汗、口干等）。

其中最常见的是胃肠道反应，发生率可高达 42.9%<sup>[14]</sup>。可通过缓慢滴入以及预防性使用甲氧氯普胺（胃复安）避免。应当注意的是，使用曲马朵镇痛泵时，加入甲氧氯普胺预防恶心、呕吐的同时，可能增加过度镇静的发生率<sup>[15]</sup>。

## 3 非甾体消炎药的不良反应及其防治

NSAIDs 的主要作用机制是抑制环加氧酶（cyclooxygenase, COX）和前列腺素（prostaglandins, PGs）的合成。因其具有节省阿片类药物和抗炎作用，在术后疼痛治疗中占有重要的地位。对于中小手术，可作为单独的镇痛药物使用，对于大中型手术常需与阿片类镇痛药合用，能够明显减少阿片类药物用量及其不良反应。临床上用于术后镇痛的注射药物主要是氯诺昔康、酮咯酸、氟比洛芬酯等，口服药物有布洛芬、双氯芬酸、美洛昔康、氯诺昔康和塞

来昔布。

### 3.1 不良反应

对 COX-1 和 COX-2 作用的选择性是其发挥不同药理作用和引起不良反应的主要原因之一。COX 抑制药非选择性地抑制体内所有前列腺素类物质生成，在抑制炎症性前列腺素发挥解热镇痛抗炎效应的同时，也抑制了对生理功能有重要保护作用的 PGs，可能导致血小板抑制、消化道损害、肾脏损害和心血管损害等不良反应，其他不良反应还包括过敏反应、肝脏损害、免疫系统及神经系统损害等。

NSAIDs 最常见的不良反应是胃肠道损害。特异性的 COX-2 抑制药能提供与传统的非选择性 NSAIDs 相同的镇痛和抗炎作用，并且避免了抑制 COX-1 相关的胃肠道和肾脏并发症。对于存在胃肠道危险因素的患者，应当避免使用非选择性 COX 抑制药，同时加用质子泵抑制药和胃黏膜保护药<sup>[16]</sup>。

NSAIDs 造成的血小板抑制可增加术后出血的风险。对于本身存在血小板-血管壁功能障碍、酗酒、术中大出血、胃肠道手术以及合并使用抗凝药的患者，应尽量避免使用 NSAIDs 进行长时间的术后镇痛。

NSAIDs 可影响骨愈合。近年研究发现，短期（连续 5d）使用特异性 COX-2 抑制药如塞来昔布并不增加骨不愈合的发生率，但是较大剂量的酮咯酸（120 ~ 240 mg · d<sup>-1</sup>，连续使用 7d）则明显增加骨不愈合的发生率<sup>[17]</sup>。因而有学者认为其不适用于骨科手术后的长时间镇痛。

目前认为特异性 COX-2 抑制药存在心血管损害，尤其是罗非昔布，因为其明显增加心血管事件的风险已从市场撤出。大多数非选择性 NSAIDs 能同时抑制 COX-1 和 COX-2，保持致栓和抗栓 2 种作用的平衡，而选择性 COX-2 抑制药可能通过干扰 PGs 的合成，使抗栓作用减小，发生血栓的可能性增加。对于可能发生心血管事件的高危患者，如术前合并缺血性心脏病、心力衰竭、脑血管疾病以及有冠脉搭桥手术史的患者，应尽量避免使用选择性 COX-2 抑制药<sup>[18]</sup>。

### 3.2 防治

预防不良反应的主要措施是合理应用 NSAIDs, 达到剂量个体化, 高危人群应禁用或慎用, 避免同时应用  $\geq 2$  种 NSAIDs 类药物。此外, COX 抑制药均有封顶效应, 不应超量给药。

### 4 局部麻醉药的不良反应及其防治

局部麻醉药主要通过椎管内用药、神经丛或外周神经干阻滞以及局部浸润等方法进行术后疼痛治疗。常用局部麻醉药包括布比卡因、罗哌卡因等。

局部麻醉药具有一些不良反应, 包括神经或肌肉损伤、全身毒性作用、过敏反应等。但局部麻醉阻滞镇痛使用的局部麻醉药浓度较低, 操作过程中切忌盲目地在神经内直接注射, 注意注射时回吸无血, 加强对患者的监测, 局部麻醉阻滞技术对患者而言是一种安全有效的镇痛方法。

### 5 小结

阿片类镇痛药效果确切, 但过量可能引发多种不良反应; NSAIDs 既可抗炎又可镇痛, 但有出血或增加心血管事件等风险; 曲马朵可作为 NSAIDs 的替代用药, 对轻中度疼痛效果较好, 但胃肠道反应发生率尤其高, 需积极预防; 神经阻滞技术虽然操作有难度, 但已经有不少文献证明其在抑制应激反应等方面的益处, 局部麻醉药的应用也会更加广泛。

### 【参考文献】

- [1] Duarte LT, Fernandes Mdo C, Costa VV, et al. [The incidence of postoperative respiratory depression in patients undergoing intravenous or epidural analgesia with opioids] [J]. Rev Bras Anesthesiol, 2009, 59:409–420.
- [2] Lipszyc M, Winters E, Engelman E, et al. Remifentanyl patient-controlled analgesia effect-site target-controlled infusion compared with morphine patient-controlled analgesia for treatment of acute pain after uterine artery embolization [J]. Br J Anaesth, 2011, 106:724–731.
- [3] Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, et al. A model of the ventilatory depressant potency of remifentanyl in the non-steady state [J]. Anesthesiology, 2003, 99:779–787.
- [4] Noseir RK, Ficke DJ, Kundu A, et al. Sympathetic and vascular consequences from remifentanyl in humans [J]. Anesth Analg, 2003, 96:1645–1650, table of contents.
- [5] Pasero C, McCaffery M. Reversing respiratory depression with naloxone [J]. Am J Nurs, 2000, 100:26.
- [6] Kranke P, Roewer N, Smith AF, et al. Postoperative nausea and vomiting: what are we waiting for [J]. Anesth Analg, 2009, 108:1049–1050; author reply 1050–1051.
- [7] Kranke P. Effective management of postoperative nausea and vomiting: let us practise what we preach [J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28:152–154.
- [8] Stadler M, Bardiau F, Seidel L, et al. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting [J]. Anesthesiology, 2003, 98:46–52.
- [9] Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers [J]. Anesthesiology, 1999, 91:693–700.
- [10] Crain SM, Shen KF. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability [J]. Pain, 2000, 84:121–131.
- [11] Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, et al. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. BJU Int, 2007, 99:85–96.
- [12] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol [J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43:879–923.
- [13] Veyckemans F, Pendeville PE. Tramadol for acute postoperative pain in children [J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2007, 26:564–569.
- [14] Montoya GA, Vaca C, Parra MF. Adverse events associated with tramadol and dipirone administration in a level III hospital [J]. Biomedica, 2009, 29:369–381.
- [15] Pang WW, Wu HS, Lin CH, et al. Metoclopramide decreases emesis but increases sedation in tramadol patient-controlled analgesia [J]. Can J Anaesth, 2002, 49:1029–1033.
- [16] Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010, 24:121–132.
- [17] Reuben SS, Ablett D, Kaye R. High dose nonsteroidal anti-inflammatory drugs compromise spinal fusion [J]. Can J Anaesth, 2005, 52:506–512.
- [18] Reuben SS. Update on the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs in the management of acute pain [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2007, 20:440–450.