

阿片类药的功过评价与少阿片麻醉的集约化应用

张雨涵¹ 邓硕曾²

¹北京中医药大学研究生院,北京市 100029;²北京中医药大学东方医院麻醉科,北京市 100078

通信作者:邓硕曾,Email:18801248187@163.com

【摘要】 自2017年美国发生“阿片危机”之后,于2018至2020年先后提出了“无阿片麻醉”(OFA)和“少阿片麻醉”(ORA)的建议。OFA是一种极端的阿片节俭技术,而ORA则是阿片类药的集约化应用。事实上我们目前还离不开阿片类药物,所以ORA更符合当前麻醉的现状。在ORA中神经阻滞+多模式镇静/镇痛能显著减少阿片类药物用量及其不良反应。我们应开发更多更好的非阿片类镇痛药和新技术,OFA应从ORA开始做起。

【关键词】 阿片类药物; 无阿片麻醉; 少阿片麻醉; 集约化应用

DOI: 10.3760/cma.j.cn101658-20210531-00082

An evaluation of opioids merits and intensive use of opioid reduced anesthesia

Zhang Yuhuan¹, Deng Shuozeng²

¹Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing City 100029, China; ²Department of Anesthesiology, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing City 100078, China

Corresponding author: Deng Shuozeng, Email: 18801248187@163.com

【Abstract】 After the “opioid crisis” in USA in 2017, “opioid free anesthesia (OFA)” and “opioid reduced anesthesia (ORA)” have been proposed successively between 2018 and 2020. OFA is an extreme technique of no opioids and ORA is an intensive use of opioids. In fact, the opioids can't remove from anesthesia at present, therefore, ORA may be in accord with current situation of anesthesia. Nerve block + multimodel sedation/analgesia can obviously decrease the dosage of opioids and the adverse reactions with ORA. More and better non-opioid analgesics and new techniques should be developed, and OFA should begin with ORA.

【Key words】 Opioids; Opioid free anesthesia; Opioid reduced anesthesia; Intensive use

DOI: 10.3760/cma.j.cn101658-20210531-00082

阿片类药物用于止痛已有上千年历史,1803年从阿片中提取吗啡距今已有200多年。阿片类药物在麻醉/镇痛中为人类作出重大贡献,但2017年美国发生了一场“阿片危机”,两万人因服用过量芬太尼类药物而导致死亡^[1],使得阿片类药物镇痛的主导地位遭受质疑,为人类使用阿片类药物敲响警钟。为了降低阿片类药物滥用的风险,2018年Lavand'homme和Estebe^[2]提出“无阿片麻醉”(opioid free anesthesia, OFA)概念。Urman等^[3]认为OFA可以看作是一种极端化的阿片节俭技术,但能否实施目前仍未有定

论。Chia等^[4]质疑OFA可行吗?我们在麻醉与镇痛中能完全告别阿片类药物吗?阿片麻醉应遵循何种发展趋势?

阿片类药的贡献

阿片类药物在疼痛治疗中的应用改善了无数患者(包括术后疼痛、癌痛、慢性痛等)的生活质量。阿片类药物在麻醉/镇痛中已无所不在,吗啡用量也成为发达国家与发展中国家先进与落后的又一区分。阿片



类药不仅用于全麻大手术,在日间无痛胃肠镜、宫腔镜、胆管胰逆行内镜及支气管镜等诊疗中也得到广泛应用。阿片类家族逐渐发展壮大,1960年人工合成芬太尼,比吗啡强100倍,它既能抑制手术中的交感应激反应,又能保持血液动力学的稳定,对心脏手术患者尤其有利。大剂量(50~100 μg/kg)芬太尼麻醉成了心血管麻醉的代名词^[5],有人甚至夸它为“无应激麻醉”(stress-free anesthesia)^[6]。继芬太尼后又先后合成舒芬太尼(1974年)和瑞芬太尼(1990年)等,达10余种之多。

阿片类药可以按阿片受体分为μ、κ、δ受体激动药,依照阿片受体和作用靶点选用阿片类药物利大于弊^[7]。如羟考酮具有μ、κ双重作用,强度与吗啡相当。而纳布啡、布托啡诺和地佐辛等则为κ受体激动和μ受体部分拮抗药,它们能较好地抑制内脏痛(κ),又能拮抗μ受体的呼吸抑制和恶心呕吐不良反应。

阿片类药的开发给癌症患者带来福音,例如氢吗啡酮比吗啡强5~7倍,对难治性癌痛效果更佳。氢吗啡酮与羟考酮在缓解疼痛的同时,还能减轻吗啡的不良反应,成为肿瘤科的常用止痛药。

1986年世界卫生组织(WHO)^[8]首次发布镇痛三阶梯指南,1999年我国卫生部提出《癌症病人三阶梯止痛疗法的指导原则》,简称WHO止痛三阶梯,它能为70%~80%的癌痛患者提供帮助,尤其是中度以上癌痛。该指南也适用于非癌性疼痛,如急性痛、慢性痛及神经痛等。2010年,三阶梯又延伸至四阶梯,增加了神经阻滞、硬膜外/鞘内自控镇痛泵及脊髓神经电刺激器等先进技术,并与阿片类药物相结合,为中重度疼痛患者增加更多选择。WHO三阶梯止痛也用于慢性痛患者^[9]。

由此看来,阿片类药为人类解除疼痛、舒适医疗提供支撑,在改善患者生活质量方面功不可没!

阿片类药的危害

阿片类药既是人类的朋友也是罪恶之源。长期或大量使用阿片类药,可能会出现呼吸抑制、恶心呕吐、皮肤瘙痒、便秘、肌肉僵硬、肌阵挛和惊厥等不良反应。有的顽固性癌痛患者会出现爆发痛,进而被迫加大阿片类药用量,镇痛的时效反而缩短,有的患者因恶心呕吐,不能进食而拒绝治疗,有的出现躯体依赖甚至精神依赖(成瘾)。我们在大剂量芬太尼麻醉中发现,即使芬太尼超过150 μg/kg还会出现高血压等应激反应,当μ受体被阿片类药饱和之后便出

现“封顶效应”(ceiling effect),打破了芬太尼“无应激麻醉”的神话,医生们开始对阿片类药进行反思。

近期发现,阿片类药不仅有镇痛作用,还有“促痛”“致痛”作用,阿片类药是把“双刃剑”,长期或大量应用会产生阿片类药诱发的“痛觉过敏”(opioid-induced hyperalgesia, OIH)^[10],其机制是阿片类药能促进中枢释放兴奋性氨基酸谷氨酸,谷氨酸一方面激活NMDA受体,增强突触后反应,另一方面激活脊髓释放OIH的神经肽(P物质和强啡肽)。瑞芬太尼不仅直接激活NMDA受体也增加强啡肽释放,促进OIH,大剂量瑞芬太尼在输注停药后会明显增加术后阿片类药物的需求量。近期的研究还发现阿片类药能促进肿瘤的复发和转移^[4],对此不可不慎。

从更大的范围来看,阿片类药的流行已成为一个亟待解决的公共卫生问题,当急性疼痛治疗不充分转变为慢性疼痛时,会提高医疗成本,降低患者满意度。而阿片类药镇痛作用越强,精神活性就越高,成瘾和中毒死亡人数也将越多,对社会和国家危害更大。至2016年芬太尼类物质合成已升至20种以上,其中卡芬太尼(carfentanyl, 1974年)强度是芬太尼的100倍,海洛因的5000倍和吗啡的10000倍,成人只需2 mg即可致命^[1]。在芬太尼化学结构式上只需稍加改动,即可合成一种新的芬太尼物质,这些物质已成为第三代毒品。美国阿片类药滥用成灾,从2012年开始,芬太尼和其他合成阿片类药物导致的死亡人数激增,有340万人滥用处方止痛药,有47.5万人吸食海洛因,因过度服用而死亡及非法使用的比例增加了4倍^[4]。阿片类药已转型为新的精神类活性物质(其中芬太尼类有23种),成为美国社会的一大公害。

相反,中国人民对毒品深恶痛绝具有深刻的历史记忆,“虎门销烟”提高了全民族对阿片危害的警惕^[11]。尽管我国吗啡人均消耗量落后于西方,但我国对阿片类药的管制力度居世界之首。2019年4月1日公安部、国家卫健委、国家药监局联合发布公告,将我国芬太尼类物质纳入毒品管制范畴,并防止输入他国,为全球毒品管制树立了典范^[12]。

阿片类药的集约化应用

现今关于术中完全避免应用阿片类药的文献研究依然较少,尽管阿片类药存在诸多问题和风险,但当前麻醉/镇痛仍离不开它。从历史和进化角度来看,少阿片麻醉(opioid reduced anesthesia, ORA)在

现阶段麻醉及术后恢复收益相对较高,为此特提出以下对策和建议。

1. OFA 应从 ORA 开始,实施少阿片麻醉技术和阿片节俭计划^[13]。由于目前还没能找到取代阿片类的非阿片镇痛药,现有的取代药物清单仅包括异丙酚、氯胺酮、右美托咪定、利多卡因、硫酸镁、地塞米松、艾司洛尔和非甾体抗炎药等。但仔细分析,除异丙酚、氯胺酮、艾司氯胺酮[S(+)-ketamine]外^[14],其他均为麻醉/镇痛辅助用药,无法担当阿片类药的重任。Beloeil^[15]研究表明,行 OFA 的患者术后疼痛并未减轻,且非阿片类药物大剂量复合使用导致其他不良反应发生的风险更高。OFA 尚存在诸多未知数,因此还不能实现真正的无阿片麻醉。邱郁薇与徐美英^[16]的看法是 OFA 仅推荐用于中、小型手术。但为避免“阿片危机”的再次发生,必须实施阿片类药的集约化管理,即集中和强化管理,阿片节俭计划是实施集约化的重要手段,就是合理应用阿片类药,实现神经阻滞+镇静/镇痛的优化和精准化。

2. 采用外周神经阻滞+多模式镇静/镇痛,可减少阿片类药的使用。目前依靠超声引导下的神经阻滞发展很快,方法多样,已成为麻醉创新的热点。神经阻滞对高龄患者更安全,其与镇静/镇痛的有机组合,不似全麻胜似全麻。

3. 按阿片受体(靶点)选对选准药物,可以提高镇痛效果降低不良反应。阿片类药并非越强越好,依照受体选择事半功倍。

4. 努力开发新型非阿片类镇痛药和长效局麻药^[17],进一步减少阿片类药用量。

5. 在中重度疼痛(包括癌痛)患者中开展“第四阶梯治疗”,如硬膜外/鞘内自控镇痛泵和脊髓电刺激器等介入治疗,可以更好地实施阿片节俭计划^[18],有效防止 OIH 的发生。

总 结

阿片类药的临床应用应理性看待其优劣,权衡利弊。目前看来,完全性的无阿片麻醉尚未成为主流方案,依然存在诸多不确定因素,抛弃阿片类药并不现实。临床上唯一的选择是实施少阿片麻醉和阿片类药的集约化管理,无阿片麻醉应从少阿片麻醉开始。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 邓硕曾,吴志松.为什么我们要全面严格管控芬太尼类药物?

[J].实用疼痛学杂志,2019,15(2):88-90. DOI:10.3760/cma.j.issn.1672-9633.2019.02.003.

[2] Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2018, 31(5): 556-561. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000632.

[3] Urman RD, Böing EA, Khangulov V, et al. Analysis of predictors of opioid-free analgesia for management of acute post-surgical pain in the United States [J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(2): 283-289. DOI: 10.1080/03007995.2018.1481376.

[4] Chia PA, Cannesson M, Bui C. Opioid free anesthesia: feasible? [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33(4): 512-517. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000878.

[5] 邓硕曾,李太富,潘耀东.阿片类麻醉在心血管手术的应用与评价[J].国外医学麻醉学与复苏分册,1994,15(2):65-68.

[6] 邓硕曾.应激与无应激麻醉[J].临床麻醉学杂志,2003,19(9):574-575. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2003.09.031.

[7] 邓硕曾,张金华,张谦,等.镇静镇痛的多元化与全麻理念的更新[J].中华疼痛学杂志,2021,17(1):25-27. DOI: 10.3760/cma.j.cn101379-20191231-00026.

[8] World Health Organization. Cancer pain relief [M]. Geneva: World Health Press, 1986.

[9] 邓硕曾,盛海忠,周英杰,等.论急性疼痛向慢性疼痛的转变:好了伤疤是忘了痛,还是忘不了痛?[J].实用疼痛学杂志,2019,15(5):332-335. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-9633.2019.05.003.

[10] 刘孝国,孙建良.阿片类药物诱发痛觉过敏与术后慢性疼痛的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(11):1086-1090. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2018.11.019.

[11] 杨括.林则徐传[M].北京:时代华文书局,2016:84.

[12] 刘志勇.我国将芬太尼类药物纳入毒品管制范畴[N].健康报,2019-4-2(001).

[13] 韩伟,吴云,张野.低阿片化麻醉的临床研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2021,42(4):429-434. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-2019123000268.

[14] 郑旭,顾小萍.右旋氯胺酮临床应用的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2019,40(7):674-677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.014.

[15] Beloeil H. Opioid-free anesthesia [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2019, 33(3): 353-360. DOI: 10.1016/j.bpa.2019.09.002.

[16] 邱郁薇,徐美英.阿片类药物节俭策略在胸腔镜手术中的应用[J].上海医学,2021,44(3):150-154.

[17] 刘欢.未来局麻药或能带来超长无痛时间[N].健康报,2020-07-22(006).

[18] 张金华,林磊,邓硕曾.癌痛治疗应进入“四阶梯治疗”新模式[J].实用疼痛学杂志,2019,15(4):250-252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-9633.2019.04.003.

(收稿日期:2021-05-31)

(本文编辑:张立生)

作者简介

张雨涵,女,1996年12月生,硕士研究生在读,北京中医药大学东方医院。