

创伤疼痛的药物处理进展

魏显招¹, 田 径², 陈盛新² (1. 第二军医大学研究生管理大队学员1队, 上海 200433; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 疼痛是危害机体健康, 加重创伤的重要因素, 疼痛处理是创伤救治中不可忽视的一项内容。无论是战伤救治, 还是平时院前急救或院后治疗过程中, 合理的疼痛处理对于减少伤员痛苦, 促进伤员恢复有重要意义。药物处理是创伤疼痛处理的主要措施, 主要包括镇痛药物的选择和给药的策略。本文对近年来创伤疼痛药物的临床应用进展, 以及镇痛药物的给药策略等作一综述。

关键词 创伤疼痛; 镇痛; 药物

中图分类号: R97 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2008)06-0401-04

机体受到外界各种致伤因子的作用发生组织器官形态破坏或功能障碍即为创伤, 疼痛是创伤引起的结果之一。疼痛这一有害性刺激会引起机体各系统发生防御反应, 但若疼痛得不到有效缓解, 可对肌体各系统产生有害的影响, 不利于伤员的治疗和康复^[1]。药物处理是减轻伤员疼痛的有效方法之一, 可以降低交感神经兴奋性, 减少儿茶酚胺等激素的释放, 防止心动过速、心肌缺血, 减少外周血管收缩, 特别是对于失血过多的低血容量伤员, 镇痛药物的恰当使用可以防止休克的发生。镇痛药的及时使用还可缓解伤员焦虑、紧张情绪, 有利于伤员的治疗和恢复^[2,3]。

1 创伤疼痛的原因及其临床表现

疼痛是一种因组织损伤或潜在的组织损伤而产生的不愉快的主观感觉与情感体验。人的皮肤、肌肉、关节和内脏器官内分布有伤害性感受器, 以游离神经末梢的形式存在。传导痛觉的传入神经纤维有两类: A δ 有髓鞘纤维和 C 类无髓鞘纤维。机体组织受损伤时, 受损细胞可释放出内源性致痛物质包括 K⁺、H⁺、5-羟色胺、缓激肽、前列腺素和 P 物质等, 激活或敏感化伤害性感受器, 引起 A δ 和 C 类神经末梢产生动作电位, 传入脊髓整合后进入中枢, 沿脊髓丘脑束和感觉投射系统到达大脑皮层, 产生痛觉^[4]。

战时各类火器伤, 冲击伤、化学伤、辐射伤等和平时的钝挫伤、利器伤等都可以引起伤员不同程度的疼痛。创伤疼痛属伤害性疼痛, 是由较短时间内作用于机体组织的伤害性刺激所引起, 因此, 创伤疼痛大多是急性疼痛, 会导致伤员的生理和心理功能

异常, 如剧烈的血压波动和脉搏改变; 呼吸加快、变浅, 咳嗽无力; 肢体扭曲颤抖、面部表情痛苦; 体温升高, 出汗等。严重疼痛会增强机体强烈的应激反应, 造成消化道溃疡, 甚至出血。此外, 伤员还可出现惊恐、焦虑、压抑、紧张等情绪反应。

2 药物镇痛的进展

目前使用的镇痛药物可分为四类: 阿片类镇痛药、非甾体抗炎药、局部神经传导阻滞药、辅助性镇痛药。

2.1 阿片类镇痛药 内源性阿片肽和阿片受体共同组成机体的镇痛系统, 内源性阿片肽可以激动中枢神经系统如下丘脑、导水管周围灰质及脊髓背侧角等部位感觉神经元突触前、后膜上的阿片受体 (μ 、 κ 、 σ 等) 发生一系列作用后, 减弱或阻滞痛觉信号的传递, 产生镇痛作用, 而阿片类镇痛药正是模拟内源性阿片肽起到镇痛作用, 常用的有吗啡、海洛因、可待因、芬太尼、哌替啶及一些替代药。

吗啡是最常用的院前镇痛药, 许多国际急救医疗组织认为它是安全和有效的^[5-7]。美国儿童急救医疗组织推荐儿科创伤镇痛使用吗啡硫酸盐, 并使用纳洛酮以拮抗副作用^[9]。芬太尼和吗啡硫酸盐相比至少有同等的药效, 并且容易控制剂量^[4,6,9,10], 一些麻醉医师认为芬太尼更适合用于神经外伤^[11]。芬太尼已被世界各急救医疗机构认为安全和有效, 一项针对芬太尼对血流动力学和呼吸影响的研究表明: 2 000 名使用芬太尼的患者维持血流动力学和呼吸处于安全状态^[10]。此外还有一些具有潜力的创伤镇痛药物, 需要临床试验进一步来证明效能和安全性。比如阿芬太尼, 在创伤镇痛领域研究较少, 但芬兰急救医疗组织报道认为通过实

基金项目: 上海市重点学科建设项目资助 (B907)。

作者简介: 魏显招 (1986-), 男, 第二军医大学临床医学 8 年制学生。

通讯作者: 陈盛新. E-mail: sxchen@smmu.edu.cn.

实践证明其针对心脏病人的创伤镇痛是有效安全的^[12];纳布非在美国从1988年开始使用,在英国的应用也取得一些进展,然而实际研究仍较少,英国急救机构提倡增加院前纳布非的使用^[13],纳布非广泛的接受需要将来的更多的研究支持;布托啡诺在无法静脉给药时可以使用,国外战场救治镇痛的综述认为,其鼻内给药有较大潜力,但需要更多的进一步的循证医学证据支持^[14]。

阿片类镇痛药具有成瘾性,尽管用治疗剂量处理创伤疼痛导致成瘾性的可能性较小,但其使用仍受严格控制,近年来一些合成替代药的研究应用避免了这一问题。英军在战伤救治中使用阿片类替代药环丁甲羟氢吗啡和反式胺苯环醇以避免成瘾性,这两个 μ 受体部分激动剂产生的镇痛效果不如吗啡,但是副作用比吗啡少,且不具成瘾性^[15,16]。环甲基羟氢吗啡是脊髓 μ 受体的激动剂,但通常认为在其剂量达10 mg以上时,对 μ 受体的拮抗占据主导,所以高剂量会限制镇痛效果。一些临床证据表明,环甲基羟氢吗啡可能会对抗吗啡的镇痛效应,从而导致伤员对吗啡更高的需求量^[17]。反式胺苯环醇是一个较弱的 μ 、 κ 、 λ 受体激动剂,并且还有些非阿片类的镇痛机制,常通过静脉给药。反式胺苯环醇一般比环甲基羟氢吗啡用的频率少,并且有较高的恶心和呕吐发生率^[16]。未来无成瘾性或低成瘾性阿片类药物的研究和应用将会是阿片类镇痛药的一个发展方向。

2.2 非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) NSAIDs的主要药理作用机制是通过抑制体内环氧酶COX的合成,进而抑制前列腺素(prostaglandins, PGs)合成而产生镇痛作用。用于创伤疼痛控制的NSAIDs有对乙酰氨基酚、布洛芬、双氯芬酸;近年来多类新型非甾体抗炎药NSAIDs在临床上受到了欢迎,如塞来昔布(celecoxib)^[18]、依托昔布(etoricoxib)^[19]、帕瑞昔布(parecoxib)^[20]等。研究表明选择性COX-2抑制剂塞来昔布和依托昔布可有效缓解轻度、重度疼痛,且无胃肠道和抗血小板凝集不良反应,其中依托昔布镇痛效果,明显好于对乙酰氨基酚/可待因。帕瑞昔布可以静脉或肌内注射给药,用于预防和治疗创伤中度、重度术后剧痛。帕瑞昔布为一水溶性前体药物,在体内可迅速完全地转化为戊地昔布,一定剂量的帕瑞昔布镇痛作用强度和持久性可以与吗啡相当。

非甾体抗炎药NSAIDs种类较多,适用于轻到中度的疼痛,可以根据疼痛的程度按剂量和药物种类选择性给药,国外有学者提出了用NSAIDs对轻到中度疼痛伤员镇痛的一种方法^[12],如图1。

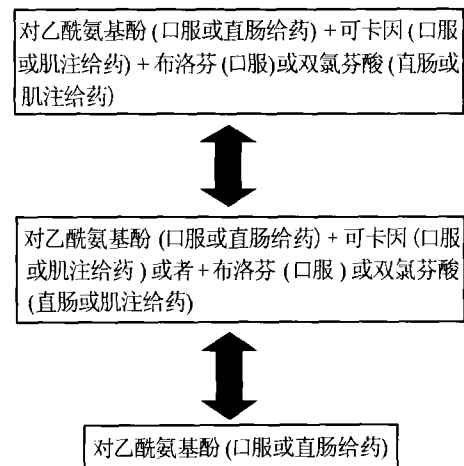


图1 轻到中度疼痛的药物控制:镇痛药效逐步增强的策略

2.3 局部神经传导阻滞药 是一类以适当的浓度应用于局部神经末梢或神经干周围的药物,可暂时阻断局部神经冲动的产生和传导,在伤员意识清醒的条件下使局部痛觉消失,常用的局部麻醉药有利多卡因、布比卡因、丙胺卡因等。

2.4 辅助性镇痛药 主要是镇静药和抗焦虑药。伤员的惊恐、焦虑、压抑、紧张等可以降低疼痛阈值,增加伤员的疼痛感,镇静药和抗焦虑药可以减少情绪反应,是镇痛药有效的辅助药物,可增强镇痛药的药效,常用的有氯胺酮、丙泊酚及苯二氮革类药物。

3 药物处理策略

镇痛药物可根据伤员疼痛的程度来选择和使用,并结合伤员的实际情况选择给药途径和剂量。临床上一般根据伤员疼痛的轻、中、重程度来选择镇痛药的种类。应注意对于一些复杂的伤情在未得到明确诊断之前慎用镇痛药,以免掩盖伤情,贻误诊断和治疗。

3.1 创伤疼痛程度评估 不同的创伤种类和创伤程度所造成的疼痛程度各有不同,加上伤员的性格、心理因素和受伤环境的影响,疼痛程度及机体反应存在个体差异性,对创伤疼痛进行药物处理时,需根据疼痛的程度选择合适的给药种类和给药途径。因此,在对伤员进行药物镇痛前,对创伤疼痛进行有效的评估显得尤为重要。目前临床上使用的疼痛分级方法有言语评分法(verbal rating scale, VRS法)、数字评分法(numeric rating scale, NRS法)、视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS法)等,各种方法各有优缺点^[22]。国内外临床上也有将这几种疼痛评级方法进行综合运用,如长海医院的“长海痛尺”,在实际运用中效果较好^[23]。创伤疼痛程度的评价方法应力求简单有效,利于操作,避免繁琐复杂。外军在战伤救治中选用VAS法评价创伤疼痛

的程度^[24]。VAS法将疼痛用线段表示,该线段分为10段,0为无痛,1-3为轻度疼痛,4-6为中度疼痛,7-9为重度疼痛,10为极度疼痛(见图2)。在线上标出能代表强度疼痛的点,0到标出点的距离即为疼痛强度评分值。VAS法具有较好的比衡性质,能较直观、灵敏地反映出疼痛的变化及其缓解程度。

3.2 药物选择原则和给药方法 世界卫生组织(WHO)对癌症疼痛推荐三阶梯疗法,其原则为:①按药效的强弱依阶梯方式顺序使用;②使用口服药;③按时服药;④用药剂量个体化;⑤及时治疗副反应。第一阶梯:非阿片类药物,如非甾体抗炎药

NSAIDs;第二阶梯:弱阿片类药物,代表为可待因;第三阶梯:强阿片类药物,如吗啡。国外学者建议在对创伤疼痛进行药物处理时,也应遵循这一原则,按照疼痛评估的结果,根据轻、中、重疼痛不同程度由弱到强给予药物处理^[21]。

对疼痛的有效控制是创伤治疗的一个重要方面,需根据伤员的不同情况合理选择镇痛药及给药途径和剂量,注意药物的副作用及处理措施。应该注意在任何情况下,必须先保证伤员的基础生命,而后再考虑镇痛。本文引用外军使用的一个战伤疼痛药物处理的基本策略^[24](见图2),以供参考。

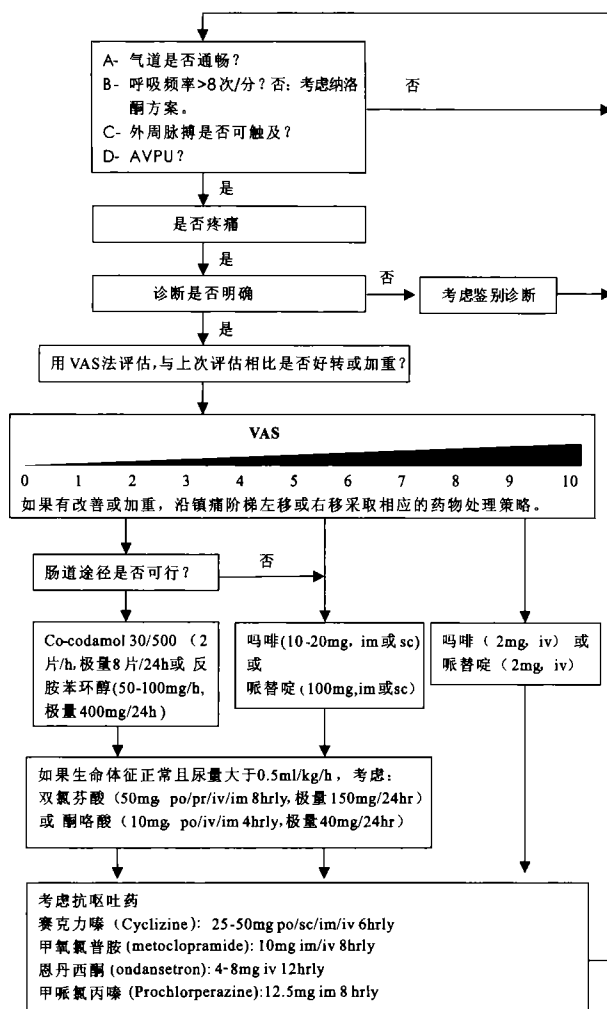


图2 战伤救治中创伤疼痛处理的基本策略

[注]AVPU:检测伤员知觉清醒状态,分别表示警觉(alert)、声音(voice)、疼痛(pain)和无意识(unconscious) IM:肌注;IV:静脉;SC:皮下注射;PO:口服;Pr:直肠。

3.3 其它辅助药物的使用 适当使用镇静药可有效提高镇痛效果。临床上可供选用的镇静药物有氯胺酮、丙泊酚及苯二氮草类药物。氯胺酮属静脉麻醉药,较低剂量可产生较好的镇痛效果,剂量较高时可产生分离麻醉效应;丙泊酚是一种广泛使用的静脉镇静药物,特点是起效快,作用时间短,撤药后迅速清醒,且镇静深度呈剂量依赖性,镇静深度容易控制;苯二氮草类药物如水溶性的咪达唑仑、安定等,但必须备有苯二氮草类受体拮抗药氟马西尼以防副反应。应注意,成人伤员的疼痛还有精神因素在内,不能一律给予麻醉镇痛药而应辅以心理治疗,并帮助伤员消除恐惧和焦虑心理。

速清醒,且镇静深度呈剂量依赖性,镇静深度容易控制;苯二氮草类药物如水溶性的咪达唑仑、安定等,但必须备有苯二氮草类受体拮抗药氟马西尼以防副反应。应注意,成人伤员的疼痛还有精神因素在内,不能一律给予麻醉镇痛药而应辅以心理治疗,并帮助伤员消除恐惧和焦虑心理。

4 小结

近年来创伤疼痛的药物处理在临床上了取得一定的进展,在药理研究方面不断有新的镇痛药物被发现。临床上药物选择使用也不断更新和发展,特别是对创伤院前镇痛处理用药的意见和观点被提出,各种药物处理策略不断在临床上接受着验证。由于创伤的复杂性和药物的副作用,创伤疼痛的药物处理还有许多问题尚待解决。

参考文献:

- [1] Middleton C. Understanding the physiological effects of unrelieved pain[J]. *Nursing Times*,2003,99(33):28.
- [2] De Mello WF, Hocking G. Battlefield analgesia[J]. *J R Army Med Corps*,1997,43(2):129.
- [3] Buckenmaier C 3rd. Battlefield trauma and pain[J]. *J R Nav Med Serv*,2006,92(2):57.
- [4] Besson JM. The neurobiology of pain[J]. *Lancet*,1999,353:1610.
- [5] Galinski M, Rusev M, Pommerie F. National survey of emergency management of acute pain in the pre-hospital setting[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*,2004,3:1149.
- [6] Lee C, Porter K. Pre-hospital management of lower limb fractures[J]. *Emerg Med J*,2005,22:660.
- [7] Ricard-Hibon A, Chollet C, Belpomme V, et al. Epidemiology of adverse effects of pre-hospital sedation analgesia[J]. *Am J Emerg Med*,2003,21:461.
- [8] McManus J, Sallee D. Pain management in the pre-hospital environment[J]. *Emerg Med Clin North Am*,2005,23:415.
- [9] Alonso-Serra H, Wesley K. Pre-hospital pain management[J]. *Prehosp Emerg Care*,2003,7:482.
- [10] Kanowitz A, Dunn TM, Kanowitz EM, et al. Safety and effectiveness of fentanyl administration for pre-hospital pain management[J]. *Prehosp Emerg Care*,2006,10:1.
- [11] Tentillier E, Ammirati C. Prehospital management of patients with severe head injuries[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*,2000,19:275.
- [12] Silfvast T, Saarnivaara L. Comparison of alfentanil and morphine in the pre-hospital treatment of patients with acute ischaemic-type pain[J]. *Eur J Emerg Med*,2001,8:275.
- [13] Moller J, Ballnus S, Kohl M, et al. Evaluation of the performance of general emergency physicians in pediatric emergencies[J]. *Pediatr Emerg Care*,2002,18:424.
- [14] Wedmore I, Johnson T, Czarnik J, et al. Pain management in the wilderness and operational setting[J]. *Emerg Med Clin North Am*,2005,23:585.
- [15] Clarke TNS, Ennis BP, Joicey P, et al. Paramedic administered analgesia-an appraisal of current practice[J]. *Pre-hospital Immediate Care*,1998,2:123.
- [16] Ward ME, Radburn J, Morant S. Evaluation of intravenous tramadol for use in the pre-hospital situation by ambulance paramedics[J]. *Prehospital and Disaster Medicine*,1997,12:158.
- [17] Hyland-McGuire P, Guly HR. Effects on patient care of introducing pre-hospital intravenous nalbuphine hydrochloride[J]. *J Accid Emerg Med*,1998,15:99.
- [18] Dougados M, Behier J M, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib. Cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug[J]. *Arthritis Rheum*,2001,44(1):185.
- [19] 黄世杰. 依托昔布[J]. *国外医学·药学分册*,2002,29(1):9.
- [20] 王宁,黄世杰. 一种镇痛新药帕瑞昔布[J]. *国外医学·药学分册*,2002,29(1):12.
- [21] R Mackenzie. Add on pre-hospital care- analgesia and sedation[J]. *J R Army Med Corps*,2000,146:117.
- [22] 孙燕,蒋健. 疼痛评价体系概述[J]. *中化现代中西医杂志*,2005,3(5):406.
- [23] 陆小葵,赵存凤,张婷婷,等. “长海痛尺”在疼痛评估中的应用[J]. *解放军护理杂志*,2003,20(4):6.
- [24] Hocking G, De Mello WF. Battlefield analgesia: an advanced approach[J]. *J R Army Med Corps*,1999,145(3):116.

收稿日期:2008-09-28

广州军区组织全区医疗机构开展药品器材招标采购工作

为贯彻落实国家、总部和军区有关法律法规,广州军区首次在全区范围内开展了药品、医用耗材和检验试剂集中招标采购工作。一是成立了招标工作领导小组、专家委员会和监督组,明确任务、分工负责。建立了评标专家库,制定了《广州军区医疗机构药品、医用耗材、检验试剂和部分医疗设备集中招标采购实施方案》以及与集中招标采购配套的评标细则、评分标准等规则。二是经专家委员会遴选,报领导小组审批,确定了由广东海虹药通电子商务有限公司代理此次药材集中招标采购工作。三是根据医疗机构数量及分布情况将军区分为9个药材采购保障区域,遴选确定了112家药品经销企业为保障区域的药品配送商,规范了药品配送渠道。四是通过互联网发布药材品种招标公告,对投标的生产企业和投标产品资质进行审核,以全区28家医疗机构最低采购价为药材投标基准价,通过网上报价解密、二次网上公开竞价等方式选择入围品种,提交评选专家进行评标,确定中选品种目录。据初步统计,经过此次招标可为全区医疗机构节约经费8 000多万元。

(赵冲,卢珊)