

人工膝关节置换术患者丁丙诺啡透皮贴剂中毒 1 例报道

杨昌凤¹, 何洁¹, 张媛¹, 王璇², 张玉梅^{1△}

(陆军军医大学新桥医院: 1. 骨科; 2. 药剂科, 重庆 400037)

[中图分类号] R248.2 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)34-4441-02

人工膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 的术后疼痛管理对于康复的顺利进行十分重要, 阿片类药物在镇痛中发挥了重要作用。呼吸抑制是阿片类镇痛药物最严重的不良反应, 解救不及时可出现呼吸暂停、深昏迷甚至死亡等严重后果。丁丙诺啡是一种阿片受体部分激动剂, 其透皮贴剂高效镇痛而不良反应轻, 广泛用于中重度疼痛治疗。经皮吸收的阿片类药物有较高安全性, 相较口服类制剂的不良反应低。本文就 1 例 TKA 术后丁丙诺啡透皮贴剂中毒患者的病例进行总结分析, 报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 80 岁, 于 2017 年 3 月 28 日以“双膝骨性关节炎”收治入院。患者既往胃溃疡史 3 年, 高血压 1 年。用药史: 硝苯地平缓释片。入院时数字评定量表 (NRS) 疼痛评分: 运动痛 7 分, 静息痛 5 分, 膝关节功能评分 (KSS) 58 分; NRS2002 营养筛查 3 分。入院血气分析: pH 7.44, 二氧化碳分压 (PCO₂) 37 mm Hg, 氧分压 (PO₂) 59 mm Hg, 血氧饱和度 (SO₂) 91%, 3 月 29 日检验血清蛋白 (ALB) 31.0 g/L。其余检查均无异常。积极纠正后血气恢复至正常后于 3 月 30 日行 TKA, 术毕安返病房。术后予抗感染、活血化瘀、保胃治疗, 予术后 48 h 静脉自控镇痛后序贯丁丙诺啡透皮贴 10 mg 外用。术后第 3 天开始使用帕瑞昔布 (40 mg 静脉滴注, 每天 2 次) 序贯塞来昔布 200 mg (口服, 每天 2 次)。

术后第 3 天患者精神差, 食欲减退。术后第 4 天 20:30 护理查体示: 嗜睡, 面部潮红, 问答切题, 四肢肿胀, 裸耳闻及痰鸣音。立即报告并予心电监护: SO₂ 83%, 遂予面罩吸氧 5 L/min, 并急查血气分析示: pH 7.37, PCO₂ 36 mm Hg, PO₂ 58 mm Hg, SO₂ 89%, 碱剩余 (BE) 3.90 mmol/L, HCO₃⁻ 20.8 mmol/L。考虑: 脑梗死、肺栓塞、感染性休克、阿片性呼吸抑制。立即去除丁丙诺啡透皮贴剂, 并予激素治疗。持续动态监测并请相关科室会诊, 逐一排除脑梗死、肺部血栓性栓塞、感染性休克。患者于 21:30 出现针尖样瞳孔。患者 12 h 未解小便, 予留置导尿并静脉推注速尿后尿量于术后第 6 天恢复至 1 815 mL。

综合判断, 明确患者为 TKA 术后丁丙诺啡透皮贴剂中毒所致呼吸抑制, 立即给予纳洛酮拮抗, 利尿等

治疗, 并予动态监测。患者于 4 月 6 日完全逆转中毒反应, 血气分析显示: pH 7.38, PCO₂ 38 mm Hg, PO₂ 80 mm Hg, SO₂ 97%, NRS2002 营养筛查 2 分。出院前 TKA 相关指标评估: NRS 运动痛降至 3 分, 静息痛降至 0 分, KSS 升至 82 分, 且已开始拄拐行走。患者于 4 月 8 日出院。

2 讨论

2.1 丁丙诺啡透皮贴剂的应用评估

2.1.1 营养评估 患者存在低蛋白血症, 而丁丙诺啡的血浆蛋白结合率高, 应用于该患者时可能会导致血浆蛋白数量进一步降低。但应用后的副作用是否会更严重, 治疗剂量是否即可引起中毒反应并无相关参考, 也未见说明书或指南称其为使用禁忌。

2.1.2 疼痛评估 患者症状符合慢性疼痛的定义, 即罹患关节疾病导致的长期疼痛, 符合用药指征。

2.1.3 用药评估 丁丙诺啡透皮贴的呼吸抑制有天花板效应^[2], 即在可用剂量范围内, 其抑制效应不会随剂量上升而增强, 呈现封顶效应。按说明书中推荐的 5~10 mg 剂量进行使用, 其对呼吸抑制的最大次数也不超过每分钟 4 次, 无需临床处理^[3]。本科室数百例使用 10 mg 丁丙诺啡透皮贴的患者未发生过相关不良反应。另外丁丙诺啡的药动学和不良反应不随患者年龄的变化而改变, 因此用于老年人时也无需调整剂量^[4]。基于药物安全性, 丁丙诺啡透皮贴被本科室选为术后患者疼痛评分大于 5 分的基础镇痛药。因此选用丁丙诺啡透皮贴 10 mg 是合理的。

2.2 丁丙诺啡透皮贴剂的中毒判断及分析

2.2.1 中毒判断 患者使用该药 10 g 48⁺ h, 出现的症状体征遵循阿片类药物中毒的判断标准: 昏迷、呼吸深度抑制、两侧瞳孔对称但极度缩小、血压下降、尿量减少等。

2.2.2 原因分析 单独使用丁丙诺啡导致呼吸抑制等中毒的程度有限。大多数与丁丙诺啡有关的严重中毒事件都发生在该药和其他共同摄入物 (如苯二氮卓类药物) 混合性过量的情况下, 但该患者未使用相关摄入物。丁丙诺啡在肝脏代谢, 随肠道粪便及尿液排泄, 该患者肝、肾功能正常, 提示对药物的代谢及排泄无明显影响。然而患者存在可能导致游离药物浓度增加的低蛋白血症, 从而提升了药物不良反应的发

生概率。

2.3 丁丙诺啡透皮贴中毒的治疗

2.3.1 中断药物吸收和拮抗剂的应用 当患者疑似药物中毒时应立即去除药源,可快速降低血药浓度。阿片类药物所致呼吸抑制均可用纳洛酮有效逆转,其给药剂量、时间、起效指征观察至关重要。丁丙诺啡与阿片受体亲和力高,解离速度慢^[3],而纳洛酮的半衰期为 20~30 min^[4],在实验模型中,需要高剂量的纳洛酮逆转呼吸抑制。由于生理状况的复杂性,呼吸抑制可在使用极高剂量纳洛酮时复发。这种效应被描述为“钟形”剂量反应曲线,并且可能由于丁丙诺啡对阿片受体的亲和力比纳洛酮高^[5],因此在拮抗时应注意出现导致呼吸抑制的再发生。具体做法可在初始逆转后给予肌注一额外剂量或持续缓慢静脉输注纳洛酮,同时须持续监测,以观察及发现渐进性呼吸抑制。

本病例的具体拮抗方法是:生理盐水 2 mL 加纳洛酮粉针 0.4 mg 静脉滴注,每 30 分钟重复给药,然后给予生理盐水 250 mL 加纳洛酮 4 mg 微泵输注,直至去除丁丙诺啡透皮贴剂 24 h 后,当患者直至瞳孔正常、自主呼吸稳定、血气结果改善后予纳洛酮粉针 0.4 mg 肌肉注射。

2.3.2 促进消除 包括强制利尿、碱化尿液、血液透析等,以及可使用“呼吸兴奋剂”,如盐酸多沙普仑。值得注意的是,本例患者血压低,利尿剂是在血压稳定正常后的少量多次应用。

3 结 论

3.1 用药前呼吸功能评估 患者有长时间的慢性咳嗽史 1 个多月,血气分析结果提示 I 型呼吸衰竭,术前虽已纠正低氧血症,因胸片结果正常,未足够重视。提示应进一步行肺功能、肺部 CT 检查,以便更准确判断患者呼吸功能,避免出现呼吸抑制。

3.2 高危因素把控 患者高龄、营养不良、低蛋白血症、呼吸功能不全,系丁丙诺啡透皮贴中毒的高危因素,说明书中明确提示慎用此药,但并没有相关指南或文献报道其为禁忌证。对于存有低蛋白血症、呼吸

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.34.033

功能不全的患者,是否会引发更严重的不良反应也不得而知。结合此例,认为对于合并有这些高危因素尤其是低蛋白血症但须使用丁丙诺啡透皮贴的患者,起始剂量应该考虑从 5 mg 开始,并且必须制订用药后的观察重点及应急预案。

3.3 缺乏诊断意识和抢救经验 丁丙诺啡是一种阿片受体部分激动剂,其透皮贴剂具有高效镇痛而呼吸抑制、戒断症状、成瘾性等不良反应轻的特点,本科室使用丁丙诺啡透皮贴 2 年多来,未发生过中毒反应,且国内外也无相关报道,加之患者既往基础疾病多,且有脑梗的阳性体征,也是导致早期诊断不明确的原因之一。而中毒反应发生后,因诊断意识的缺乏而导致有效抢救措施的延迟,如使用纳洛酮进行拮抗时初始剂量的不足等。这些经验教训对日后丁丙诺啡透皮贴的进一步规范使用有着十分重要的临床参考和借鉴意义。

参考文献

- [1] RICHARDS S, TORRE L, LAWTHORP B. Buprenorphine-related complications in elderly hospitalised patients: a case series[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2017, 45(2):256-261.
- [2] AL-TAWIL N, ODAR-CEDERLIF I, BERGGREN A C, et al. Pharmacokinetics of transdermal buprenorphine patch in the elderly[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(2):143-149.
- [3] VADIVELU N, HINES R L. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine[J]. *Clin Interv Aging*, 2008, 3(3):421-430.
- [4] VANKY E, HELLMUNDT L, BONDESSON U, et al. Pharmacokinetics after a single dose of naloxone administered as a nasal spray in healthy volunteers[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(6):636-640.
- [5] VAN DORP E, YASSEN A, SARTON E, et al. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(1):51-57.

(收稿日期:2018-06-12 修回日期:2018-08-26)

无颜面部血管瘤的脑面血管瘤病 1 例报道

刘星苗,张玉琴[△],朱 近,李 鸿,韦新平
(天津市儿童医院神经内科 300074)

[中图法分类号] R725 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)34-4442-03

脑面血管瘤病(Sturge-Weber 综合征, SWS)又名脑三叉神经血管瘤综合征,是一种少见的先天性神经

皮肤综合征,一种特殊的脑血管畸形,亦是一种特殊的错构瘤病,主要表现为一侧颜面三叉神经分布区的