

专家讲者



姚泽宇

主任医师，现任中国医师协会麻醉学医师分会委员；中国心胸血管麻醉学会基层委员会常委、心血管麻醉分会委员；中国整形美容协会麻醉与镇静镇痛分会常委；中国医药教育协会临床合理用药专业委员会委员；青海省医学会麻醉学分会副主任委员；青海省医师协会麻醉医师分会副主任委员；青海省麻醉质控中心委员；青海省加速康复外科分会委员。从事临床麻醉工作二十余年，具有丰富的临床专业经验，熟悉各种常见、疑难、危重疾病手术及不同年龄患者的麻醉，主持青海省科技厅、卫健委科研课题4项及“三新”项目十余项。

锐宁® 盐酸氢吗啡酮注射液

指南推荐术后及癌症中重度镇痛的一线用药！

10

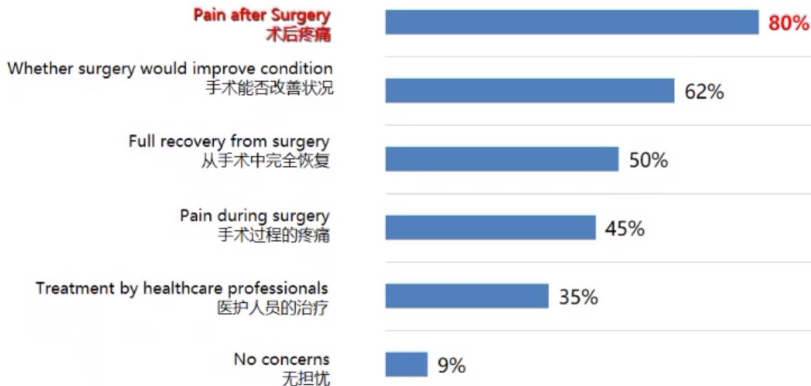
倍吗啡作用更强不封顶

无毒性代谢产物副作用更少低成瘾

围术期镇痛管理-氢吗啡酮的临床应用



术后疼痛是患者的主要担忧



Gan, TJ, et al: Curr Med Res Opin. 2014, 30(1)149-160.



术后疼痛的长期不利影响

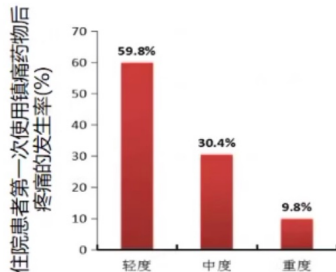
术后痛如果不能在初始状态下被充分控制，则可能发展为**慢性术后疼痛（CPSP）**或**持续术后疼痛**，其性质也可能转变为**神经病理性疼痛**或**混合性疼痛**。

研究表明小至腹股沟疝修补术，大到体外循环手术，都可能发生CPSP，多为中度疼痛，亦可为**轻度或重度疼痛**，持续达半年甚至数十年。

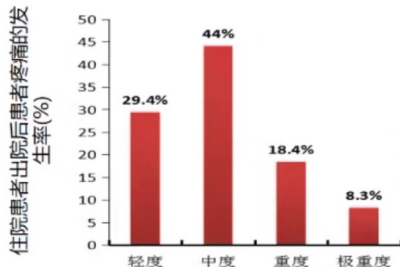
CPSP的**易发因素**包括：术前有长于1个月的中到重度疼痛、精神易激、焦虑、抑郁、多次手术；术中或术后损伤神经；采用放疗、化疗等。其中**最突出的因素**是**术后疼痛控制不佳**和术前、术后有精神抑郁或焦虑。



术后镇痛不足的情况仍然普遍存在



接受了第一次镇痛治疗的住院患者中，仍然有**82.3%**存在疼痛



出院后，仍然有**87.9%**的患者存在疼痛



术后急性疼痛治疗无明显进展

Journal of Pain Research

Dovepress

Open Access to Scientific and Medical Research



ORIGINAL RESEARCH

No evidence of real progress in treatment of acute pain, 1993–2012: scientometric analysis

Darin J Correll
Kamen V Vlassakov
Igor Kissin

Department of Anesthesiology,
Perioperative and Pain Medicine,
Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston,
MA, USA

Abstract: Over the past 2 decades, many new techniques and drugs for the treatment of acute pain have achieved widespread use. The main aim of this study was to assess the progress in their implementation using scientometric analysis. The following scientometric indices were used: 1) popularity index, representing the share of articles on a specific technique (or a drug) relative to all articles in the field of acute pain; 2) index of change, representing the degree of growth in publications on a topic compared to the previous period; and 3) index of expectations, representing the ratio of the number of articles on a topic in the top 20 journals relative to the number of articles in all (>5,000) biomedical journals covered by PubMed. Publications on specific topics (ten techniques and 21 drugs) were assessed during four time periods (1993–1997, 1998–2002, 2003–2007, and 2008–2012). In addition, to determine whether the status of routine acute pain management has improved over the past 20 years, we analyzed surveys designed to be representative of the national population that reflected direct responses of patients reporting pain scores. By the 2008–2012 period, popularity index had reached a substantial level ($\geq 5\%$) only with techniques or drugs that were introduced 30–50 years ago or more (epidural analgesia,

术后镇痛质量不高的原因，并不是新技术或新药发展不足，而主要是**由于对传统的药物和方法不能正确地应用和/或管理不当所致。**



阿片类药物是镇痛的基石



阿片类药物具有镇痛作用是因为他们能够直接抑制脊髓背角伤害性刺激的上传，以及通过激活从中脑下行经延髓头端腹内侧区（RVM）到达脊髓背角的疼痛控制回路。¹



阿片类药物是治疗**中 - 重度疼痛的最主要**的镇痛药物。²

Opioid are the most commonly prescribed analgesic in the treatment of moderate and severe pain.

[1]米勒麻醉学，第7版

[2]JAMA 2003; 290:2455-2463



正确使用阿片类药物可以减少不良反应

OPIOID CONSIDERATIONS IN PAIN TREATMENT

Despite important advances in pain treatment, opioids remain the most potent class of analgesic medications available. They relieve most types of pain, are widely available, and are generally safe when used appropriately. Unlike some other analgesics, opioids do not cause organ toxicity when used appropriately; in contrast, NSAIDs and acetaminophen can cause serious gastric, hepatic, and renal toxicities, which are responsible for 15.3 deaths per 100,000 users per year (Lanas et al., 2005; Nourjah et al., 2006). However, opioids may be misused by indi-

prone to falls. Common adverse reactions with opioids use include:

- constipation, nausea and vomiting;
- sedation;
- impaired judgement;
- impaired psychomotor function;
- respiratory depression.

With all opioids, these can be limited by using lower starting doses, longer dose intervals, and slow titration; however, constipation, nausea, and vomiting often require prophylaxis or therapy.

阿片类药物是最有效的镇痛药物¹

阿片类药物恰当的使用是安全的，不同于其他镇痛药物，阿片类药物不产生器官毒性；NSAIDs及对乙酰氨基酚会产生严重的胃肠道以及肝肾毒性¹

阿片类药物不良反应是可通过降低起始剂量、延长间隔时间和缓慢滴定降低²

1. Savage SR, et al. Addict Sci Clin Pract. 2008;4(2):4-25.
2. Pergolizzi J, et al. Pain Pract. 2008;8(4):287-313.



阿片类药物镇痛机制

阿片生物碱 + G-蛋白耦联的阿片受体



腺苷酸环化酶抑制



激活 内向的钾通道



降低 神经兴奋性



抑制 电压依赖性钙通道



中枢性镇痛



阿片受体及其作用

阿片受体	μ		δ		κ			σ
受体亚型	μ_1	μ_2	δ_1	δ_2	κ_1	κ_2	κ_3	--
内啡肽	内啡肽、脑啡肽		脑啡肽		强啡肽			--
镇痛作用	脊髓以上水平		脊髓水平		脊髓水平			--
典型副作用	呼吸抑制		同 μ		烦躁不安			致幻

- μ 受体镇痛活性最强，是产生中枢性镇痛作用的主要受体。
- δ 受体镇痛作用不明显，副作用与 μ 受体相当。
- κ 受体镇痛活性介于 μ 受体和 δ 受体之间，镇痛的同时有明显的致焦虑作用。



氢吗啡酮 Hydromorphone

- 氢吗啡酮 (*Hydromorphone*) 又名二氢吗啡酮或双氢吗啡酮
- 吗啡的半合成衍生物，强效作用于中枢 μ 阿片受体
- 在欧美国家，氢吗啡酮被制成多种制剂，广泛应用于各种中、重度疼痛的镇痛治疗

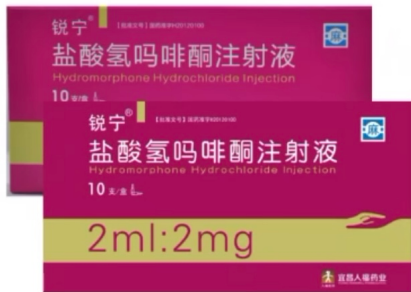
德国成功合成	引入临床应用	200余篇文献报道其临床效能	在英国上市后开始用于慢性疼痛的治疗，缓解癌性疼痛	据美国零售药品年处方量统计显示，氢吗啡酮于2000年、2001年连续两年处方数量位居前列	2006-2007 年，美国处方量达490 万份，约170 万门诊病人使用	2008年，处方量为250 万份（生产量：3300kg）	2011年，处方量达350 万份（生产量：3455kg）
1924	1926	1933	1997	2000-2001	2006-2007	2008	2011



宜昌人福药业有限责任公司
YICHANG HUMANWELL PHARMACEUTICAL CO., LTD.

氢吗啡酮 Hydromorphone

宜昌人福药业于 2004 年底立项，近 10 年研发，2013 年上市，属 3 类化药新药。



- 通用名：盐酸氢吗啡酮注射液
- 商品名：锐宁®
- 英文名：Hydromorphone hydrochloride Injection
- 药理学分类：纯 μ 受体激动剂，阿片类镇痛药
- 管理学分类：麻醉性镇痛药，红处方，
麻醉药品管制同芬太尼系列
- 品 规：

2ml: 2mg	10支/盒
5ml: 5mg	5支/盒
1ml: 10mg	5支/盒



常用阿片类药物镇痛强度等级表

镇痛级别	药物	镇痛强度
非常强	舒芬太尼	1000
	瑞芬太尼	100-200
	芬太尼	100-200
	阿芬太尼	40-50
	氢吗啡酮	8-10
中等	布托啡诺	4-6
	美沙酮、羟考酮	1.5
	吗啡	1
	纳布啡	0.5-0.8
	喷他佐辛	0.3
弱	可待因	0.2
	杜冷丁	0.1
非常弱	烯丙左啡喃	0.07-0.1
	曲马多	0.05-0.07

氢吗啡酮为强阿片类药物，适用于中至重度疼痛治疗。

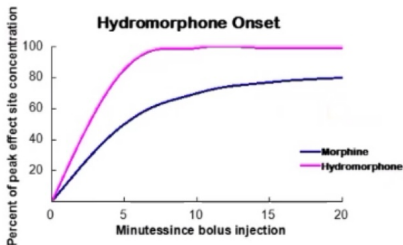




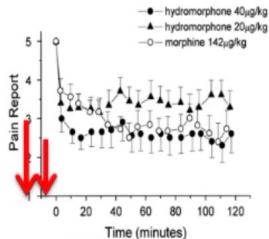
氢吗啡酮-药代动力学

- 和吗啡相比，脂溶性高，易穿透血脑屏障快速作用于中枢神经系统
- 通常静脉用药5-10分钟起效，半衰期2~3小时
- 肝脏代谢、肾脏清除，有肾脏疾病的病人其半衰期延长

氢吗啡酮静脉起效时间



氢吗啡酮椎管内起效时间





氢吗啡酮-达峰和起效时间

A bolus dose of hydromorphone reaches its **peak effect** in approximately **20 minutes**, whereas an equivalent morphine bolus requires 94 minutes to reach peak. Analgesia after hydromorphone **lasts 4 to 5 hours**. (Miller's Anesthesia, EIGHTH EDITION p902)

氢吗啡酮团注剂量在大约**20分钟内**达到**峰值效应**，而等效吗啡需要94分钟才能达到峰值。氢吗啡酮镇痛可持续**4-5小时**。

J Clin Pharmacol. 1981 Apr;21(4):152-6.

Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone following intravenous and oral administration to human subjects.

**Pharmacokinetic Information Obtained After
Administration of 2 mg Hydromorphone
Intravenously to Six Subjects***

Subject no.	$K_d(\text{hr}^{-1})$	$t_{1/2 \text{ elim}}(\text{hr})$	$V_d(\text{L/kg})$	$AUC(\text{ng/ml} \cdot \text{hr})$
1	0.179	3.87	1.10	140.79
2	0.327	2.12	1.08	68.93
3	0.200	3.47	1.18	102.65
4	0.350	1.98	1.37	62.36
5	0.255	2.72	0.97	83.26
6	0.412	1.68	1.60	40.30
Mean	0.287 ± 0.091	2.64 ± 0.88	1.22 ± 0.23	83.05 ± 35.14



氢吗啡酮-代谢产物无活性

氢吗啡酮是通过肝脏中的葡萄糖醛酸大量代谢，**95%**的代谢产物为氢吗啡酮-3-葡萄糖苷酸和少量的6-羟基还原代谢产物，两种主要代谢物**无明显药理学活性**。

➤ 吗啡主要代谢产物：

- **4.7%~11%** 的吗啡-6-葡萄糖苷酸 (**M-6-G**) 具有镇痛活性，蓄积后副作用明显增加；
- **57%~74%** 的吗啡-3-葡萄糖苷酸 (**M-3-G**) 无镇痛活性，但有明显神经兴奋性。

➤ 吗啡代谢产物导致的临床表现：

- 降低了吗啡的镇痛效果
- 长期吗啡治疗产生副作用的原因



Miller's Anesthesia

Table 87-1 Intravenous Patient-Controlled Analgesia Regimens

Drug Concentration	Size of Bolus*	Lockout Interval (min)	Continuous Infusion
Agonists			
Morphine (1 mg/mL)			
Adult	0.5-2.5 mg	5-10	—
Pediatric	0.01-0.03 mg/kg (max, 0.15 mg/kg/hr)	5-10	0.01-0.03 mg/kg/hr
Fentanyl (0.01 mg/mL)			
Adult	10-20 µg	4-10	—
Pediatric	0.5-1 µg/kg (max, 4 µg/kg/hr)	5-10	—
Hydromorphone (0.2 mg/mL)			
Adult	0.05-0.25 mg	5-10	—
Pediatric	0.003-0.005 mg/kg (max, 0.02 mg/kg/hr)	5-10	0.03-0.005 mg/kg/hr
Alfentanil (0.1 mg/mL)	0.1-0.2 mg	5-8	—
Methadone (1 mg/mL)	0.5-2.5 mg	8-20	—
Meperidine (10 mg/mL)	5-25 mg	5-10	—
Oxymorphone (0.25 mg/mL)	0.2-0.4 mg	8-10	—
Sufentanil (0.002 mg/mL)	2-5 µg	4-10	—
Agonist-Antagonists			
Buprenorphine (0.03 mg/mL)	0.03-0.1 mg	8-20	—
Nalbuphine (1 mg/mL)	1-5 mg	5-15	—
Pentazocine (10 mg/mL)	5-30 mg	5-15	—

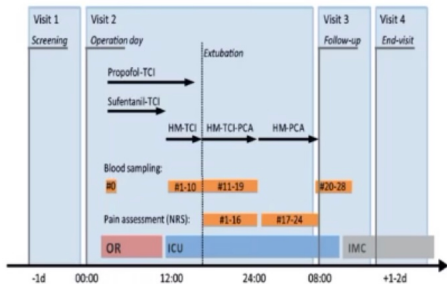
50Kg
50×0.004=0.2mg
每小时 1 ml

*All doses are for adult patients unless noted otherwise. Units vary across agents for size of the bolus (mg versus mg/kg versus µg versus µg/kg) and continuous infusion (mg/kg/hr versus µg/kg/hr). The anesthesiologist should proceed with titrated intravenous loading doses if necessary to establish initial analgesia. Individual patient requirements vary widely, with smaller doses typically given to elderly or compromised patients. Continuous infusions are not initially recommended for opioid-naïve adult patients.



氢吗啡酮TCI-PCA可提供精准而满意的术后镇痛

- 拔管前氢吗啡酮采用TCI给药，拔管后6-8h，采用TCI-PCA联合给药的方式，随后单独PCA给药，无背景剂量，bolus 0.2mg，锁定时间10min。



- 1、深吸气下，NRS<5的病人有83%。
- 2、恶心30%，呕吐9%，通气不足5%。

3、氢吗啡酮TCI-PCA可提供精准而满意的术后镇痛。

Patient-controlled Analgesia with Target-controlled Infusion of Hydromorphone in Postoperative Pain Therapy.

Jeleszczyk C¹, Ihmsen H, Saari TJ, Rohde D, Mell J, Fröhlich K, Krainovich L, Fechner J, Schwilden H, Schüttler J.



氢吗啡酮-静脉应用

- **中度疼痛：**PCIA泵入（100ml）
 负荷剂量：0.1-0.2mg；
 HM 浓度：0.04mg/ml；
 单次给药量：0.5ml；
 输注速度：2ml/h；
 锁定时间：15min。
- **重度疼痛：**HM 浓度：0.08mg/ml



氢吗啡酮-静脉应用

- **中度疼痛：**PCIA泵入（100ml）
 负荷剂量：0.1-0.2mg；
 HM 浓度：0.04mg/ml；
 单次给药量：0.5ml；
 输注速度：2ml/h；
 锁定时间：15min。
- **重度疼痛：**HM 浓度：0.08mg/ml



氢吗啡酮-生物利用度

不同阿片药物用于椎管内其生物利用度与药物的脂溶性成反比，**脂溶性越高，生物利用度越低**。以辛醇-水的分配系数来判断药物的脂溶性。

- 吗啡是1，极亲水，起效慢（30-60min）持续时间长（6-24h）
- 芬太尼955，极亲脂，起效快（5-10min）作用时间短（2-4h）
- **氢吗啡酮**分配系数525，介于吗啡和芬太尼之间，**提供脊髓镇痛优于上述药物**



氢吗啡酮临床应用-术后镇痛

方案1：硬膜外单次给药

0.5mg氢吗啡酮（1/4-1/5支）用生理盐水稀释

方案2：持续硬膜外给药

PCEA泵入（100ml）：手术结束前10-15分钟先以氢吗啡酮0.5mg硬膜外注射，手术结束接镇痛泵（氢吗啡酮1.5mg），持续2ml，自控2ml，锁定时间15-30min



- ◆ 鞘内氢吗啡酮安全性高，并且对比其他阿片类药物能够提供更好的术中、术后疼痛管理；
- ◆ 同样的手术患者，鞘内接受100μg氢吗啡酮的剖宫产患者，**具有更好的镇痛效果及较少的副作用**；
- ◆ 鞘内使用吗啡的患者可以安全的替换成氢吗啡酮；¹

AANA Journals October 2011 • Vol. 79, No. 5



蛛网膜下腔或鞘内HM:

建议测试剂量: 0.04 ~ 0.2 mg

建议治疗初始剂量: 0.02 ~ 0.5 mg/d

每日治疗最大剂量: 10 mg

最高浓度: 15 mg/ml

——鞘内药物输注镇痛治疗和管理——多学科专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(10).



氢吗啡酮-实际用法用量

青海大学附属医院	氢吗啡酮2支+舒芬100 μ g配泵，氢吗啡酮2支+舒芬60-80 μ g+右美50 μ g+纳布啡1-2支
青海省人民医院	术后腹部以及妇科手术配泵配方：氢吗啡酮4支+纳布啡3支100ml盐水或者氢吗啡酮4支+纳布啡2支+右美1支100ml盐水
西宁市第二人民医院	(皮下泵) 氢吗啡酮2支+右美1支，(硬膜外泵) 舒芬2支+罗哌2支 100ml
门源县中医院	氢吗啡酮3支+纳布啡1~2支+阿扎司琼2支配泵100ml
青海省康乐医院	4mg氢吗啡+80mg纳布啡+阿扎司琼50ml+生理盐水38ml



氢吗啡酮-分娩镇痛

现阶段循证医学证据表明，神经阻滞技术，包括**硬膜外、鞘内以及腰硬联合镇痛**是分娩镇痛最安全，疗效最确切和可靠的镇痛方法。

产程早期的硬膜外镇痛会增加剖宫产率和阴道器械助产率？



BJOG. 2011 May;118(5):e55-61. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02906.x. Epub 2011 Mar 10.

Early versus late epidural analgesia and risk of instrumental delivery in nulliparous women: a systematic review.

Authors' conclusions This systematic review showed **no increased risk of caesarean delivery or instrumental vaginal delivery for women receiving early epidural analgesia at cervical dilatation of 3 cm or less in comparison with late epidural analgesia.**

镇痛时间的早晚并不影响剖宫产率、不延长第一产程

Early versus late initiation of epidural analgesia in labor: Does it increase the risk of cesarean section? A randomized trial

Table 11 Dependent clinical measures following randomization

	Group 1 (n = 221)	Group 2 (n = 208)	P value
Epidural not done	4.5%	13.4%	.0088
Rupture of membranes at start of epidural	80%	70%	.81
Dilatation at start of epidural (cm) [mean (SD)]	2.4 (0.7)	4.4 (1.1)	< .0001
Placement at start of epidural (%) [mean (SD)]	91.6 (8.5)	98.0 (5.1)	< .0001
Epidural, 1st stage	28%	27%	.57
Epidural, 2nd stage	0%	10%	.28
Dilation, 1st stage, from admission (h) [mean (SD)]	9.4 (3.8)	10.3 (4.4)	.84
Dilation, 1st stage from randomization (h) [mean (SD)]	5.9 (2.9)	6.8 (3.5)	.04
Dilation, 2nd stage (min) [mean (SD)]	85.4 (58.3)	105.2 (83.7)	.12
Fever	30%	31%	.85
Nausea	38%	34%	.38
Pethidine not given	51%	20%	< .0001
Revision of uterus	2%	4%	.37
Apgar at 5 minutes [mean (SD)]	9.9 (0.4)	9.9 (0.5)	.23
Days in hospital following delivery [mean (SD)]	2.3 (0.7)	2.3 (0.8)	.88



氢吗啡酮-分娩镇痛不影响产后哺乳

《Postoperative Pain Management After Hysterectomy – A Simple Approach》2012

2mg鼻内剂量，按公斤体重计，乳汁中药水平很低。

Hydromorphone (approximately seven to 11 times as potent as morphine) is sometimes used for extreme pain in a PCA, intramuscularly, intravenously, or orally. Following a 2 mg intranasal dose, levels in milk were quite low with a weight-adjusted RID of about 0.67%. This correlates with about 2.2 $\mu\text{g/day}$ via milk. This dose is probably too low to affect a breastfeeding infant, but this is a strong opioid, and some caution is recommended.

《Analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, revised 2012》

常用剂量，母乳中每日含药量约2.2 μg /日，不影响哺乳，但建议谨慎使用。



➤ 肝/肾功能损伤患者

使用常规剂量的1/4-1/2

➤ 老年患者

建议初始剂量减半，定期对患者进行重新评估。如镇痛未达满意效果，且无显著不良事件，则可逐步增加所用剂量。

➤ 儿童

≥12岁 使用成人全剂量

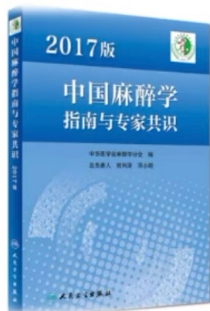
7-12岁 推荐使用成人剂量的50%

2-6岁 推荐使用成人剂量的20-25%

≤2岁 缺乏临床数据，不推荐使用



氢吗啡酮-共识推荐用药



➤ 成人手术后疼痛处理专家共识（2017）

氢吗啡酮（Hydromorphone）：强阿片药，主要用于中、重度疼痛。

➤ 小儿术后镇痛专家共识（2017）

- 1、氢吗啡酮水溶性好，可用于皮下注射。
- 2、其副作用较吗啡轻，在国外被广泛用于小儿。
- 3、使用剂量推荐：静脉和皮下起始剂量（按效果调整）
 - (1) 单次（分次）用药：体重 $<50\text{kg}$ ：10-20ug/kg 开始。
 - (2) 连续输注：2-8ug/kg/h。



REVIEW ARTICLE

CME

Neuraxial Analgesia in Neonates and Infants: A Review of Clinical and Preclinical Strategies for the Development of Safety and Efficacy Data

Suellen M. Walker, MBBS, PhD, FANZCA, FFPANZCA,* and Tony L. Yaksh, PhD†

Table 2. Spinally Administered Analgesics in Neonates and Infants (≤ 6 mo)

	Route	Concentration/dose	Age	Design/sample	Outcome/results	Complications	Ref. no.	
Opioids								
	Morphine	IT catheter	20 $\mu\text{g/kg}$ bolus + 3 $\mu\text{g/kg/h}$ postoperative (with 0.1 mL/h 0.125% bupivacaine)	2–11 mo; cardiac surgery with CPB; $n = 30$ (spinal group)	RCT; spinal versus systemic opioid	Decreased stress response in spinal group; no difference in time to extubation	CVS stable; no spinal complications	22
		IT	7 $\mu\text{g/kg}$ (with 2 mg/kg tetracaine)	3 mo to 6 y, $n = 20$ spinal group	RCT; spinal versus systemic opioid	Lower pain scores and decreased postoperative fentanyl requirement (no difference in opioid side effects)	CVS stable	25
		EP-B (C)	100 $\mu\text{g/kg}$ (with bupivacaine 0.25% 1 mL/kg + epinephrine 1:200000)	3–56 mo; $n = 63$ (31/32 per group)	RCT; preincision caudal versus postoperative IV opioid; cardiac surgery (single ventricle palliation)	No difference in extubation rates; postoperative morphine requirement NS	No adverse events specifically related to caudal	45
Hydromorphone	EP-B + I	5–10 $\mu\text{g/kg} + 0.6\text{--}1.5 \mu\text{g/kg/h}$	$n = 220$ (57 infants <12 mo)	Case series; cardiac surgery (range of drugs and techniques; not clear if all used in infants)	Regional safe and effective in cardiac surgery	Intravascular puncture 1; paraesthesia 7 (7age); no identifiable spinal hematoma on postoperative neurological examination	300	



氢吗啡酮VS吗啡-呼吸抑制、尿潴留发生率少

Table 3. Comparisons of clinical effects of hydromorphone (HM) and morphine (M) included in the meta-analysis. *HM > M: hydromorphone > morphine clinically flows hydromorphone because producing more analgesia or less side-effects, HM < M, the opposite case. †Data could not be included in meta-analysis of analgesia but were included for side-effects. CME, oral morphine equivalents. ‡Data could not be included in meta-analysis

Reference	Study score	Dosing	Route of administration	Diagnose/pain condition	Analgesia *	Side-effects*	Comments
30	5	61 HM: 4.9.9 M equivalents; M: 52.6 mg	I.V.	Post-abdominal surgery	HM > M [†]	HM < M	Treatment similarity also recorded for influences in mood, cognitive functioning, headache, and sleep disturbances [†]
21	5	198 Single bolus: HM: 0.015 mg kg ⁻¹ ; M: 0.5 mg kg ⁻¹	I.V.	Acute pain, presented to ED	HM > M (P=0.002)	HM < M	
22	5	194 Single bolus: HM: 0.0075 mg kg ⁻¹ ; M: 0.05 mg kg ⁻¹	I.V.	Acute pain, presented to ED	HM < M	HM < M	
23	4	119 PCA: M: 5 mg ml ⁻¹ ; HM: 1 mg ml ⁻¹	I.V.	Post-bone marrow transplantation	HM < M	HM < M	Sedation occurred less with morphine P=0.027 [†]
24	5	50 PCA: M: 1 mg ml ⁻¹ ; HM: 0.2 mg ml ⁻¹	I.V.	Lower abdominal or pelvic surgery	HM < M	HM < M	
25	5	200 HM: 12-108 mg day ⁻¹ ; M: 60-540 mg day ⁻¹	Oral	Cancer pain	HM < M (P=0.047)	HM < or > M	HM < M (P=0.028), fewer events of vomiting and somnolence were recorded under the influence of HM, more events of constipation recorded HM < M (P=0.027) [†]
26	0	74 2.5-300 mg HM vs 10-2500 mg M	Oral/s.c.	Cancer pain	HM < M	No side-effect profile reported	Higher opioid doses needed when rotating from M to HM than oppositely
27	3	74 Dose ratio 5:1 (no specified doses given)	S.C.	Hospice care, different diagnoses	HM < M	HM < M	
28	3	100 94.6-137.6 mg daily dose M equivalents	Oral	Cancer pain	HM < M (P<0.001)	HM < M (P=0.01)	Nausea and vomiting significantly less under HM, less constipation (P=0.04) [†]
29	5	55 M: 0.9 mg h ⁻¹ ; HM: 0.3 mg h ⁻¹	Epidural	Post-major surgery	HM < M [†]	HM < M	
31	4	90 M: 10 µg kg ⁻¹ h ⁻¹ ; HM: 1 µg kg ⁻¹ h ⁻¹	Epidural	Pre-, peri-, and postoperative orthopaedic procedures	HM < M [†]	HM < M (P=0.011)	Fewer patients with itching under HM. Additionally, fewer events of respiratory depression in the HM group (P<0.001), fewer patients with urinary retention under HM (P=0.001) [†]

一项对比氢吗啡酮和吗啡临床疗效的荟萃分析显示，**氢吗啡酮比吗啡具有更明显的优势**，临床选择氢吗啡酮能提供**更好的镇痛、更少的副作用**。
氢吗啡酮呼吸抑制、尿储留发生率显著低于吗啡。

British Journal of Anaesthesia 107 (3): 319-28 (2011)



常见副作用及处理方法

1. 恶心和呕吐。

发生率约30%，一般发生于用药初期，持续4-7天左右，个体差异明显。

预防：建议在初次使用阿片类药物1周内同时给予止吐药，待恶心和呕吐症状消失后再停用止吐药。

治疗：轻度，选用胃复安、氯丙嗪或氟哌啶醇；重度，按时用止吐药，必要时用HT3受体拮抗剂。

2. 嗜睡和过度镇静。

少数患者在用药后的最初几天可能出现思睡或嗜睡等不良反应，大多会自行消失。初次使用锐宁时剂量不应太高，可以25%~50%的幅度增加剂量。



常见副作用及处理方法

3.尿潴留。

发生率低于5%，但同时使用镇静剂或在“腰麻术”后、或存在前列腺增生时可能增加尿潴留的发生率。合用镇静剂可使尿潴留发生率达20%，故应尽量避免使用镇静产品。

4.瘙痒。

发生率低于1%，老年人、皮肤干燥、晚期癌症、黄疸或糖尿病患者使用锐宁后更容易出现皮肤瘙痒。一般不需要治疗。

5.眩晕。

发生率约6%，主要发生于用药初期，使用几天后可自行缓解。晚期癌症、老年人或体虚者更容易发生眩晕，可以降低初始剂量予以预防。



常见副作用及处理方法

6.便秘。

便秘是锐宁常见的不良反应，但与前述不良反应不同，不会因患者继续用药而缓解。

预防：推荐患者在开始使用锐宁的同时，给予预防便秘的缓泻剂，减轻患者便秘症状。

鼓励患者多饮水、多食含纤维素的食物、适当活动和养成规律排便的习惯，有助于预防便秘的发生。

7.呼吸抑制。

呼吸抑制并非锐宁常见的不良反应，合理使用锐宁时，临床上罕见呼吸抑制，相对比较安全。

解救治疗：通畅呼吸道；严重时使用阿片受体拮抗剂如纳洛酮等



氢吗啡酮围术期镇痛的应用-小结

- ✓ 起效快速、疗效确切，氢吗啡酮TCI-PCA可提供精准而满意的术后镇痛
- ✓ 临床优势明显，氢吗啡酮和吗啡相比具有起效更快，镇痛强度更高，代谢产物无活性等优点，应用范围广（小儿、分娩镇痛）
- ✓ 氢吗啡酮和吗啡相比瘙痒、便秘、恶心呕吐、情绪影响和睡眠障碍等不良反应更少，更适于椎管内用药；
- ✓ 氢吗啡酮乳汁分泌量少，临床应用安全，可有效用于分娩镇痛。