

重症患儿医源性阿片类戒断的风险因素研究

鲍仕慧^{1a}, 郑映^{1a}, 姜鹏程^{1b}, 林正锋^{1a}, 凌颖娴²(1.温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院, a.药学部, b.PICU, 浙江温州 325027; 2.温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035)

摘要: 目的 探讨重症患儿医源性阿片类戒断(iatrogenic opioid withdrawal, IOW)的风险因素, 为临床预防 IOW 提供依据。方法 选取 2016 年 10 月—2018 年 10 月在重症监护室住院并接受阿片类药物连续使用 ≥ 5 d 的患儿 111 例, 采用临床病例资料回顾性分析的方法, 收集研究对象的年龄、性别、并发症、阿片类药物用量用法及停药方式等, 根据索菲亚戒断症状量表(Sophia observation withdrawal symptoms scale, SOS)进行戒断评分, 对上述指标进行单因素分析, 得出 IOW 的风险因素。结果 SOS 评分 ≥ 4 组 50 例, SOS 评分 ≤ 3 组 61 例, IOW 发生率为 45.05%, 2 组患儿的芬太尼累积剂量与是否发生戒断反应没有显著关系($P=0.1$), 但可认为强风险因素。2 组患儿年龄、性别、并发症、维持剂量、持续时间、间歇给药、停药方式比较, 差异均无统计学意义。结论 芬太尼累积剂量是 IOW 最具预测性的风险因素, 其他因素和 IOW 评估关系证据不足。

关键词: 重症患儿; 阿片类戒断; 风险因素

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)03-0339-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.03.016

引用本文: 鲍仕慧, 郑映, 姜鹏程, 等. 重症患儿医源性阿片类戒断的风险因素研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(3): 339-343.

Risk Factors of Iatrogenic Opioid Withdrawal in Critically Ill Pediatric Patients

BAO Shihui^{1a}, ZHENG Ying^{1a}, LOU Pengcheng^{1b}, LIN Zhengfeng^{1a}, LING Yingxian²(1.The Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, a.Department of Pharmacy; b.PICU, Wenzhou 325027, China; 2.School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the risk factors of iatrogenic opioid withdrawal(IOW) in critically ill pediatric patients, and to provide evidences for clinical prevention of IOW. **METHODS** The 111 pediatric patients hospitalized in intensive care unit from October 2016 to October 2018 who received continuous opioid for ≥ 5 d were selected. The datas of dosages, complications and weaning plan of opioid use, the age and gender of these subjects were collected by retrospective analysis. The withdrawal items were scored according to the Sophia observation withdrawal symptoms scale(SOS), and the risk factors of IOW were analyzed by univariate methods. **RESULTS** The incidence of IOW was 45.05%, with 50 patients scores of SOS ≥ 4 and 61 patients scores ≤ 3 . There were no significant differences in age, gender, complications, maintenance dose, duration of therapy, intermittent infusion, and weaning plan between the two groups. While the occurrence of withdrawal reaction of fentanyl was significantly correlated with its cumulative dose in the two groups($P=0.1$). **CONCLUSION** Cumulative dose and duration of therapy are the most predictive risk factors of IOW. While other risk factors failed to evaluate the occurrence of IOW.

KEYWORDS: critically ill pediatric patients; opioid withdrawal; risk factors

阿片类药物常用于消除重症患儿疼痛以及减轻焦虑和躁动, 然而, 为重症患儿提供足够镇痛和镇静的治疗目标往往导致连续数天至数周的阿片类药物使用疗程, 持续的阿片类药物暴露可能导致医源性依赖, 停药后会导致医源性阿片类戒断(iatrogenic opioid withdrawal, IOW), 对患儿住院和康复产生不利影响^[1-3], 且增加医疗成本。防治 IOW 的重要一环就是了解其发生的风险因素。文献报道^[1]即使采用减量停药, IOW 的发生率也波动在 5%~87%, 发生率差异很大。国内阿片类药

物相关 IOW 风险因素的数据也很少有研究报道, 目前与重症患儿 IOW 相关的风险因素尚不明确。因此, 本研究使用经过验证的索菲亚戒断症状量表(Sophia observation withdrawal symptoms scale, SOS)^[4]评分工具回顾性评估接受阿片类药物治疗的重症患儿 IOW 发生率以及评估该患儿群体中与阿片类药物相关的 IOW 风险因素。

1 对象和方法

1.1 对象

2016 年 10 月—2018 年 10 月温州医科大学附

基金项目: 温州市基础性科研项目(Y20180734); 浙江省药学会医院药学专项科研项目(2017ZYY22)

作者简介: 鲍仕慧, 男, 硕士, 副主任药师

Tel: 13757718157

E-mail: bsh5171@126.com

属第二医院儿童ICU和胸外ICU收治的重症患者。纳入标准：①应用阿片类药物(包括芬太尼、吗啡、舒芬太尼等)，且连续使用 ≥ 5 d；②年龄29 d~12岁。排除标准：①惊厥持续状态应用咪达唑仑者，应用肌松剂或因神经系统疾病导致的行为障碍者；②中枢神经系统原发病患儿。

1.2 方法

采用临床病例资料回顾性分析的方法，收集研究对象的年龄、性别、体质量、诊断、并发症、阿片类药品种类、用药起始时间、给药剂量及调整、使用天数、给药及停药方式等，根据患儿是否发生戒断分为SOS评分 ≥ 4 组和SOS评分 ≤ 3 组，数据以病历病程及护理记录单为准，逐项调查并记录。

根据病历病程及护理记录资料对患儿进行阿片类药物停药后的SOS戒断评分，SOS包括15项阿片类戒断的症状和体征，这些在评分表上都有明确的评分标准，为防止偏差，各项目有进一步的解释。SOS评分至停药后72 h，排除评分期间自动出院及死亡的患儿。评分项目包括自主神经功能障碍，中枢神经系统、胃肠功能障碍，其中自主神经功能障碍包括4项(心动过速、呼吸急促、发烧、出汗)，中枢神经系统评估项目包括9项(躁动、焦虑、震颤、运动障碍、肌张力增加、痛哭流泪、怪相、失眠、幻觉)，胃肠功能障碍包括2项(呕吐、腹泻)，以上15个项目，每个项目1分。如果在过去8 h之内任意时刻符合症状或体征，就将其勾选，总分最大为15分，停药后每隔8 h评估1次，取当日最高分纳入研究样本，SOS评分1次或多次 ≥ 4 ，即判断为IOW发生。

1.3 变量说明

①如果在前24 h内给予超过一半的预定“按需”剂量，那么患者被认为接受了定期的间歇性给药；②从先前的稳定输注速率中持续超过4 h给药量降低 $\geq 10\%$ ，那么被认为减量停药的开始；③为消除苯二氮草类镇静药如咪达唑仑对阿片类戒断评分的影响，联用苯二氮草类且在SOS评分期间停用苯二氮草类如咪达唑仑的患儿不作记录。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0版统计分析软件对数据进行处理。计量资料根据是否为正态分布，不符合正态分布者以中位数(四分位距)表示，以 t 检验或秩

和检验比较组间差异，计数资料以 χ^2 检验比较组间差异，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料与SOS评分情况

患儿111例，其中男65例，女46例，年龄在29 d~12岁，年龄总体中位数为5个月(四分位距为3~11岁)，各年龄分布及评分情况见表1。研究样本的体质量中位数为8.6 kg(四分位距为6.2~11.3 kg)。被诊断为先天性心脏病、心功能不全及肺炎的患儿有83例(74.8%)。在所有SOS评分症状项目中，研究样本共确认346次，其中出现频率较高的依次是心动过速、发烧、呼吸急促、躁动、呕吐、腹泻等。

111例患儿中，选用芬太尼静脉输注治疗的102例(91.9%)，选用吗啡静脉输注治疗的9例(8.1%)，阿片类药物使用时间中位数为9 d(四分位距为7~13 d)，SOS评分 ≥ 4 的疗程中位数为10 d(四分位距为7~14 d)。患儿SOS评分总平均分为3.1，SOS评分 ≤ 3 分的有61例，SOS评分 ≥ 4 的有50例(女21例，男29例)，基于SOS评分 ≥ 4 即认为IOW发生的标准，该研究样本中的IOW发生率为45.05%，2组患儿在体质量和诊断方面的差异均无统计学意义。

2.2 2组SOS评分和危险因素分析

111例患儿中，50例(男/女=29/21)患儿发生IOW(有IOW组)，61例(男/女=36/25)未发生IOW(无IOW组)。对11项变量进行单因素分析，结果显示，芬太尼累积剂量与是否发生戒断反应没有显著关系($P=0.1$)，但可认为强风险因素，2组患儿在年龄、性别、并发症、维持剂量、持续时间、间歇给药、停药方式等进行比较，差异均无统计学意义，结果见表1~3。

3 讨论

重症患儿常接受阿片类药物用于镇痛镇静治疗，导致IOW更常见，本研究显示IOW的发生率为45.05%。目前，重症患儿IOW风险因素尚不明确，也很少有前瞻性研究提供阿片类药物的医源性戒断风险因素的详细数据。患儿发生IOW的风险因素可分为2类：第一类是患儿自身因素，包括年龄、性别、并发症等；第二类是医疗过程因素，包括阿片类药品种类、疗程、累积剂量、给药及停药方式等。

表 1 基本资料及 SOS 评分分析结果

Tab. 1 Basic information and SOS score

风险因素	例数(n=111)	无 IOW(SOS≤3)(n=61)	有 IOW(SOS≥4)(n=50)	P 值
性别(男/女)/n(%)	65(58.6)/46(41.4)	36(59.0%)/25(41.0%)	29(58.0)/21(42.0)	0.695
年龄 ^a				
≤6 月	68(3/2~4)	35(3/2~4)	33(3/2~4)	
7~12 月	19(8/7~9)	12(8/7~9.5)	7(8/7.5~9)	
13~24 月	11(15/14.5~17)	4(17.5/15~20.25)	7(15/13.5~16.5)	0.590
25~60 月	10(36/34.5~36)	8(36/33.25~39)	2(36/36~36)	
61 月~12 岁	3(84/78~96)	2(78/72~84)	1(108/0)	
停药方式/n(%)				
骤停	97(87.4)	55(90.2)	42(84)	0.318
减量	14(12.6)	6(9.8)	8(16)	
并发症/n(%)				
无缺血缺氧性脑病	100(90.1)	55(90.2)	45(90.0)	0.960
有缺血缺氧性脑病	11(9.9)	6(9.8)	5(10.0)	
给药方式/n(%)				
间歇性	106(95.5)	58(95.1)	48(96.0)	0.918
持续性	5(4.5)	3(4.9)	2(4.0)	

注: ^a 中位数/四分位距。Note: ^aMedian/interquartile range.

表 2 芬太尼使用情况及 SOS 评分分析结果

Tab. 2 Use and SOS score of fentanyl

风险因素	总数(n=102)	无 IOW(SOS 评分≤3)(n=57)	有 IOW(SOS 评分≥4)(n=45)	P 值
维持剂量 ^a /μg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹				
<1	27(0.865/0.775~0.95)	17(0.85/0.6~0.9)	10(0.935/0.83~0.96)	0.486
1~2	56(1.46/1.105~1.745)	30(1.41/1.19~1.667)	26(1.54/1.06~1.85)	
>2	19(2.52/2.1~2.8)	10(2.155/2.08~2.6)	9(2.7/2.52~3.08)	
使用天数 ^a /d				
<7	13(6/5~6)	9(6/6~6)	4(5.5/5~6)	0.209
7~14	73(9/8~11)	41(9/8~10)	32(9.5/7.75~11)	
>14	16(17/16~21)	7(16/15.5~23)	9(17/16~19)	
累积剂量 ^a /mg·kg ⁻¹				
<0.24	31(0.167/0.135~0.216)	22(0.156/0.135~0.206)	9(0.217/0.165~0.225)	0.1
0.24~0.72	55(0.371/0.282~0.47)	28(0.35/0.272~0.426)	27(0.376/7/0.304~0.487)	
>0.72	16(0.923/0.809~1.02)	7(0.997/0.84~1.188)	9(0.902/0.813~0.976)	

注: ^a 中位数/四分位距。Note: ^aMedian/interquartile range.

表 3 吗啡使用情况及 SOS 评分分析结果

Tab. 3 Use and SOS score of morphine

风险因素	总数(n=9)	无 IOW(SOS 评分≤3)(n=4)	有 IOW(SOS 评分≥4)(n=5)	P
维持剂量 ^a /μg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹				
<10	0(0)	0(0)	0(0)	0.294
10~20	4(15.805/12.95~18.30)	1(20/0)	3(13.88/12.02~15.805)	
>20	5(20.42/20.2~22.645)	3(20.2/20.2~21.42)	2(26.06/23.24~28.88)	
使用天数 ^a /d				
<7	2(5.5/5.25~5.75)	1(5/0)	1(6/0)	0.455
7~14	4(9/8.5~9)	1(9/0)	3(9/8~9)	
>14	3(24/21~25.5)	2(22.5/21~25.5)	1(24/0)	
累积剂量 ^a /mg·kg ⁻¹				
<2.4	3(2.32/2.256~2.355)	0(0)	3(2.32/2.256~2.355)	0.544
2.4~7.2	4(5.46/4.24~6.28)	2(3.63/3.03~4.24)	2(6.70/6.28~6.69)	
>7.2	2(11.37/10.58~12.17)	2(11.37/10.58~12.17)	0(0)	

注: ^a 中位数/四分位距。Note: ^aMedian/interquartile range.

3.1 患儿自身因素

本研究结果显示,年龄 ≤ 6 月和13~24月的患儿与其他年龄组相比经历IOW的风险较高。很少有阿片戒断反应与年龄相关性差异的研究报道,鉴于儿童内在的身体发育差异,在关键的大脑发育期间阿片类药物治疗可能产生耐受性不同,同时不成熟的酶途径可能会影响阿片类药物的药动学。阿片类药物戒断发生率可能与年龄有关,还需要进一步研究。

文献报道^[5],儿童暴露于吗啡或芬太尼后发生的阿片类戒断不存在性别差异,本研究男女患儿的IOW发生率分别为44.6%和45.7%,也提示类似结果。

有文献报道^[6-8]患有缺血缺氧性脑病的儿童IOW的发生率更高,可能与重症疾病相关的全身性炎症和细胞因子的释放从而减少了细胞色素P450酶活性有关。但在本研究中,存在缺血缺氧性脑病并发症的重症患者,其IOW发生率并无明显差异。

3.2 医疗过程因素

研究发现,阿片类药物治疗持续时间、累积剂量与阿片类药物戒断之间存在显著相关性^[9],阿片类药物治疗持续时间增加了戒断的可能性。有文献研究^[1]提出,阿片类戒断的阈值为5 d,阿片类药物连续使用 ≥ 5 d可以预测IOW。有文献报道^[9],连续使用 ≥ 5 d的阿片类药物输注,重症患儿戒断几率高达50%;累积剂量 $\geq 0.415 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的芬太尼与戒断症状相关。本研究显示,芬太尼累积剂量与是否发生戒断反应没有显著关系($P=0.1$),但可认为强风险因素。尽管本项目中芬太尼连续使用天数与发生戒断反应无显著关系($P=0.209$),但与他人研究相似,本研究结果表明,随着芬太尼暴露时间的延长,戒断反应风险增加。可能由于观察到的累积剂量和连续使用天数之间的关系太相互依存,乃至难以确定单个因素对IOW的影响。尽管如此,笔者建议对阿片类药物连续使用 ≥ 5 d的患儿应当进行SOS评估。

芬太尼作用效力约为吗啡的100倍,同时其对循环系统影响小,尤其适用于循环功能不稳定的患儿,是目前重症监护室最常用的阿片类镇痛药。本研究结果显示芬太尼和吗啡在IOW发生率方面没有明显差异。多项研究^[1]发现芬太尼与儿童IOW之间的关联,接受吗啡治疗导致IOW的发生

率低于芬太尼注射组(9% vs 57%, $P=0.01$)。合成的阿片类药物例如芬太尼对阿片受体具有高亲和力,使用合成或短效阿片类药物可能导致更快发生耐受性和更高的戒断风险。鉴于样本量的局限性,需要更大规模的随机研究来证实。

有文献报道^[5],接受阿片类药物持续输注的患者比间歇性治疗的患者更有可能发生IOW。虽然理论上持续输注有助于加快阿片类药物耐受性的发展,但本研究显示持续不间断给药和间歇给药对IOW发生率差别并无统计学意义(45.3% vs 40%, $P=0.918$)。儿童须谨慎采用每日中断静脉输注间歇给药的方法,因为觉醒可能导致其呼吸和血液动力学变化更为急剧,并且儿童比成人患者更容易发生拔管等不良事件,这也是导致本项目研究病例较少采用间歇给药的原因。间歇给药策略对IOW发展的影响仍然未知,需要更大规模的研究来确定其在儿童中的可行性和安全性。

目前尚无统一标准化的停药方案^[10],虽然有的医师为预防IOW在停药前减量,但临床上难以实现统一的金标准,相比突然停药,随时间逐渐减少药物剂量是预防戒断发生较可靠的方法。文献报道^[1]即使采用逐渐减量的停药方案,戒断发生率也波动在5%~87%之间,这也可以说明虽然采用逐渐减量停药方案,但也无法阻止IOW的发生。在本研究中的停药方案多数采用直接骤停(占87.4%),减量停药例数占比少(12.6%),虽然本研究结果显示停药方案与是否发生戒断反应无显著相关($P=0.318$),但也发现减量停药导致的IOW发生率(57.1%)反而比骤停导致的IOW发生率(43.3%)要高,原因可能跟本研究病例中阿片类药物使用的剂量相对偏小、医师停药方案存在差异以及样本数量局限等有关。

综上所述,在所有确定的因素中,累积剂量和治疗持续时间是IOW的最强风险因素,建议对阿片类药物连续使用 ≥ 5 d的患儿进行SOS评估。本项目研究还需要更大的样本量和更长的随访时间来确认这些初步的结果,本研究中提到的风险因素可以为未来在预防重症患儿的IOW方面提供参考。

本研究存在以下局限性:①因未能获取每例患儿的镇痛镇静程度评分,故风险因素研究未纳入镇痛镇静程度评分、标准化评估和IOW之间的关系;②基于入组例数有限以及单因素分析结果,

尚未对 IOW 相关性风险因素进行多因素分析,这也是本研究组下一步的研究方向,后续将开展多中心大样本的前瞻性随机试验研究。

REFERENCES

- [1] BEST K M, BOULLATA J I, CURLEY M A. Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: A systematic review and conceptual model [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015(16): 175-183.
- [2] VIPOND J M, HEIBERGER A L, THOMPSON P A, et al. Shortened taper duration after implementation of a standardized protocol for iatrogenic benzodiazepine and opioid withdrawal in pediatric patients: results of a Cohort study [J]. *Pediatric Quality Safety*, 2018, 3(3): e079.
- [3] BAO S H, CHEN L J, ZHENG Y, et al. Exploration for evaluation of iatrogenically induced opioid withdrawal in pediatric ICU [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2017, 34(10): 1459-1462.
- [4] GALINKIN J, KOH J L. Recognition and management of iatrogenically induced opioid dependence and withdrawal in children [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1): 152-155.
- [5] ANAND K J S, WILLSON D F, BERGER J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children [J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5): e1208-e1225.
- [6] JENKINS I A, PLAYFOR S D, BEVAN C, et al. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care [J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(7): 675-683.
- [7] MEYER M T, BERENS R J. Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant pediatric intensive care unit patients [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2001, 2(4): 329-333.
- [8] BACHIOCCO V, LORENZINI L, BARONCINI S. Severe withdrawal syndrome in three newborns subjected to continuous opioid infusion and seizure activity dependent on brain hypoxia-ischemia: A possible link [J]. *Paediatr Anaesth*, 2006, 16(10): 1057-62.
- [9] CHIU A W, CONTRERAS S, MEHTA S, et al. Iatrogenic opioid withdrawal in critically ill patients: A review of assessment tools and management [J]. *Ann Pharmacother*, 2017, 51(12): 1099-1111.
- [10] AMIRNOVIN R, SANCHEZ-PINTO L N, OKUHARA C, et al. Implementation of a risk-stratified opioid and benzodiazepine weaning protocol in a pediatric cardiac ICU [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19(11): 1024-1032.

收稿日期: 2019-03-16

(本文责编: 曹粤锋)