

阿片类药物使用障碍患者应用丁丙诺啡 /纳洛酮合剂的围手术期管理



Drs. Alan Tung¹, Clinton Wong², Nadia Fairbairn³

¹加拿大圣保罗医院 麻醉住院医师

²加拿大圣保罗医院麻醉科 急性介入疼痛管理 临床教授

³加拿大圣保罗医院药学部 英国哥伦比亚药物滥用管理中心 助理教授

Dr. Amanda Baric

北部卫生局 围术期医学麻醉科 麻醉医生

通讯地址 atotw@wfsahq.org

2018年1月9日

要点

- 非法阿片药使用是一个日益严重的全球性问题，世界上有 0.4% 的人使用海洛因或鸦片。
- 丁丙诺啡用于治疗阿片类药物使用障碍(OUD)患者，它与 μ -受体具有高亲和性，但固有活性较低。
- 纳洛酮用于预防肠外转移，当舌下含服或肠内给药时并没有显著的临床效果。
- BUP/N 减量、停用或是继续使用需要根据以下几个方面来定夺：患者术后急性疼痛的预期，多模式非阿片药镇痛方式的应用以及复发风险等社会心理因素。
- 多学科团队是由麻醉医生，手术医生和药物成瘾医学专家组成，可以为使用 BUP/N 的 OUD 患者围手术期管理提供指导。

简介- 阿片类药物使用障碍

美国大约有 2.1% 的人患有阿片类药物使用障碍(OUD)，全球总数仍未可知⁽¹⁾。OUD 的诊断标准为：患者在 12 个月内至少达到第五版诊断统计手册 11 个标准中的 2 个，疾病的严重程度取决于满足的标准的数量(见表 1)⁽²⁾。OUD 患者的治疗有多种方法可供选择，包括：丁丙诺啡/纳洛酮、美沙酮、缓释吗啡、注射用二氢吗啡酮或二乙酰吗啡(海洛因)。应用阿片受体激动剂是治疗 OUD 的主要手段⁽³⁾。

丁丙诺啡-纳洛酮合剂 (Suboxone®(丁丙诺啡-纳洛酮), Zubsolv®(丁丙诺啡-纳洛酮舌下速溶片), Bunavail®(丁丙诺啡-纳洛酮颊膜片))用于治疗 OUD 的常规剂量为 8~24 mg/日，其应用日渐广泛且有循证医学的支持。2014 年一项丁丙诺啡用于治疗 OUD 效果的系统评价发现：丁丙诺啡在对 OUD 患者治疗方面比安慰剂有效，与剂量无关。BUP/N \geq 16mg 时可以通过监测尿中药物浓度来帮助监测非法阿片类药物的使用⁽⁴⁾。丁丙诺啡中等剂量(7~15 mg)和大剂量与美沙酮的中等剂量(40~85 mg)和大剂量(\geq 85 mg)在治疗维持、阿片类药物滥用、检测尿液药物含量确定非法阿片类药物使用等方面作用相似。

Subscribe to ATOTW tutorials by visiting www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

尽管与美沙酮作用相似，BUP/N 合剂因其安全性的特点常作为治疗 OUD 患者的一线用药⁽³⁾。丁丙诺啡呼吸抑制作用较低，因此比美沙酮安全 6 倍^(3,5,6)。相比于美沙酮，丁丙诺啡还具有其他一些优势，如性价比更高以及长期使用能更方便容易测得血药含量，从而降低 OUD 的复发率。随着北美地区阿片类药物和芬太尼过量应用的风险增高，对 OUD 的治疗也越来越受关注，麻醉医生也更多的将 BUP/N 应用于急诊和择期手术患者来预防 OUD 的发生风险。

阿片类药物的错误使用会对患者造成明显的损伤和痛苦，诊断标准为在 12 个月内出现以下情况中至少两种：

1. 阿片类药物比最初预期的使用剂量更大或者使用时间更长。
2. 成瘾，停药失败，控制阿片类药物用药失败。
3. 在购买、应用和用药后恢复等方面花费较长时间。
4. 对阿片类药物成瘾倾向。
5. 经常使用阿片类药物从而导致无法从事家庭、学习和工作活动。
6. 社会人际关系因阿片类药物的应用受到更严重的影响，但仍不愿停药
7. 减少甚至取消社会、娱乐和工作中的活动。
8. 在身体状况较差的情况下，仍继续使用阿片类药物。
9. 因药物使用而致的心理和生理问题日趋严重，但仍不愿停药。
10. 阿片类药物耐受。
11. 停用阿片类药物后出现戒断反应。

表 1 OUD 诊断标准，精神障碍诊断统计手册第五版¹。OUD 的严重程度取决于所满足的标准数量(2~3 = 轻度, 4~5 = 中度, ≥6 = 重度)。

丁丙诺啡和纳洛酮—药理学特性

丁丙诺啡的药效动力学特性

丁丙诺啡为部分 μ -受体激动剂⁽⁷⁾，它具有低固有活性、高亲和力、低解离率等特点⁽⁸⁾。它的作用效果是吗啡的 30 倍，但当剂量在 8-16mg 之间时，它对 μ -受体的激动有封顶效应。丁丙诺啡舌下含服的起效时间是 30-60 分钟，90 分钟达峰值⁽⁹⁾。丁丙诺啡使用剂量越大，持续时间越长，4-8mg 可持续 4-12 小时，8-12mg 可持续 24 小时，≥12 mg 可持续 2-3 天。丁丙诺啡与 μ -受体具有强结合作用($K_i = 0.22$, K_i 值越低亲和力越高),因此它可以竞争其他亲和力低且能产生阿片类戒断症状的阿片类药，并且与无镇痛效果的药物竞争结合位点(见表 2)。

药物	K_i 值(nM)
可待因	734.2
哌替啶(度冷丁)	450.1
羟考酮	25.87

美沙酮	3.378
纳洛酮	1.518
芬太尼	1.346
吗啡	1.168
二氢吗啡酮	0.3654
丁丙诺啡	0.2157
舒芬太尼	0.1380

表 2 常见阿片类药物和纳洛酮与 μ -受体结合的 K_i (2)。 K_i 值越小亲和力越高。

丁丙诺啡也具有 κ (kappa)-受体拮抗作用，因此丁丙诺啡可以降低阿片类药物应用过量时所产生的呼吸抑制的风险，另外它也可以治疗阿片类药物应用后的抑郁、精神压力和成瘾(9)。但是，当丁丙诺啡与其他非阿片类镇静药(如苯二氮卓类药)合用时仍有呼吸抑制的风险(7)。

丁丙诺啡药代动力学

BUP/N 主要为舌下含片、舌下薄膜片、颊膜片，这些制剂形式可以增加其在口腔中的吸收率并提高丁丙诺啡的生物利用率(30~52%) (7,10)。单纯丁丙诺啡制剂(例如 Butrans® 透皮贴, Subutex® 舌下含片)主要用于治疗慢性疼痛等症状，但为避免私藏的风险通常不用于治疗 OUD 患者。丁丙诺啡具有高亲脂性，可快速分布于组织中，但释放缓慢，故表现为类似于储存效应，剂量越大作用时间越长。丁丙诺啡主要与 α 和 β 球蛋白结合(96%)。在肝内，丁丙诺啡主要通过 CYP3A4 途径经 *N*-脱烷基化代谢，其产物为去甲丁丙诺啡，可经葡萄糖醛酸化修饰代谢。去甲丁丙诺啡在体外可与阿片类受体结合，但并无临床研究证明。丁丙诺啡及其代谢产物可经尿液(30%)和排泄物(69%)排出体外。肝肾功能损伤对丁丙诺啡的作用并无明显影响。

纳洛酮的药理学特性

纳洛酮为 μ -受体拮抗剂。与丁丙诺啡合用，为避免丁丙诺啡的欣快反应而肠外给药时，可产生药物的戒断反应。静脉注射的纳洛酮与丁丙诺啡比值为 1:4 时(例如丁丙诺啡 2mg: 纳洛酮 0.5mg)即会产生阿片类药物的戒断反应，但当比列为 1:8 时药物戒断症状较轻(7)。纳洛酮舌下给药后生物利用率仅为 7~9%，无临床意义(10)。纳洛酮在肝内直接经葡萄糖醛酸化作用代谢为纳洛酮-3-葡萄糖醛酸，经尿液排出体外。

丁丙诺啡/纳洛酮合剂围手术期应用管理

BUP/N 合剂是否应该继续用药或是减量甚至停药

丁丙诺啡治疗慢性疼痛的剂量极低(通常为舌下服用 150~900 μ g，日两次，或透皮贴 5~20 mcg/hr)，一般情况下围手术期丁丙诺啡无需停药。

目前，关于围手术期治疗 OUD 患者的 BUP/N 用药管理仍无指南所依；只有 Anderson 等发表了他们的管理方案(9)。至今仍无证据或实验研究阐述 BUP/N 的用药管理准则，应根据患者个体化来决定 BUP/N 的围手术期用药管理。BUP/N 继续用药、减量或停药的优缺点及使用建议见表 3。

	优点	缺点	使用建议
维持原有剂量	<ul style="list-style-type: none"> • 无需更改处方 • OUD 复发风险最低 • 保持 BUP/N 的其他有益效应 (例如, 降低抑郁, 精神压力大, 成瘾等风险) • 术后无需再次制定 BUP/N 使用方案 	<ul style="list-style-type: none"> • 可能需要更大剂量的纯阿片激动剂来竞争丁丙诺啡对 μ-受体的高亲和力 • 如需应用阿片类药物, 疼痛控制效果可能不佳 	<ul style="list-style-type: none"> • 可用于术后轻度疼痛 • 中度疼痛可用非阿片类药的镇痛方式辅助(例如周围神经阻滞)
减量	<ul style="list-style-type: none"> • BUP/N 减量后, 阿片激动剂将有更多的受体结合位点, 可能会增强镇痛效果 • 低 OUD 复发风险(与停药相比) • 保持 BUP/N 的其他有益效应 (例如, 降低抑郁, 精神压力大, 成瘾等风险) • 术后较容易再次测定 BUP/N 滴度 	<ul style="list-style-type: none"> • 药物逐渐减量后可能会出现药物戒断症状 	<ul style="list-style-type: none"> • 可用于术后中度疼痛 • 严重的术后疼痛可用非阿片药镇痛方式(如硬膜外镇痛) ± 全身性阿片类药物
停药	<ul style="list-style-type: none"> • 其他阿片药可以完全与受体结合, 从而提高它们的镇痛效果。 	<ul style="list-style-type: none"> • 逐步减药至停药至少需要 1~5 天 • 停药后可能会发生严重的戒断症状, 且需要辅助短效阿片药以过渡 • 复发风险高 • 仍存在阿片药耐受情况 • BUP/N 诱导阶段的问题(疼痛管理时毒麻药的用药情况, 在诱导阶段即出现突发的戒断反应), 可能会导致之后的停药困难。 	<ul style="list-style-type: none"> • 需要大剂量全身性阿片药的严重的术后疼痛 • 仅能用阿片药控制疼痛, 不适合做其他镇痛方式

表 3 围手术期 BUP/N 继续用药、减量或停药的优缺点及使用建议(BUP/N = 丁丙诺啡/纳洛酮 OUD = 阿片药使用障碍)

BUP/N 围手术期应用管理问题比较复杂, 受多种因素影响, 包括 BUP/N 药物本身和患者的自身条件。虽然问题比较复杂, 但可以总结为以下两点:

1. 应用 BUP/N(维持原剂量或减量)是否可以控制特定患者的围术期疼痛?
2. 如停药, 是否有明确的计划, 在适当的时间重新启用丁丙诺非/纳洛酮, 以避免复发?

用于治疗 OUD 时, 大剂量 BUP/N 对丁丙诺啡的镇痛效果影响较大。丁丙诺啡的高亲和力和缓慢解离的特性可以防止其他高 K_i 值的纯阿片激动剂结合 μ -受体而镇痛, 但丁丙诺啡固有活性较低, 因此不能提供足够的镇痛效果。虽然对术后轻微疼痛的影响较小, 但 BUP/N 可能会影响术后需要应用阿片药控制疼痛的大手术。例如, 相比于 BUP/N 停药 5 天择期行 C5-T11 节段椎体后路内固定术的患者, 急诊行 C6-

C7 椎体减压骨折内固定的 BUP/N 患者，麻醉与镇痛要求较高⁽¹¹⁾。Anderson 等⁽⁹⁾的研究建议，对于可预测的术后中至重度疼痛患者应停用 BUP/N，确保阿片类激动剂可以达到更好的镇痛效果。

患者自身情况也会影响 BUP/N 患者的术后疼痛管理：OUD 患者通常对阿片药耐受、焦虑、对疼痛更为敏感，原因可能是痛阈下降或阿片类药物长期使用后所继发的痛觉过敏^(9,12)。Chern 等研究发现，首次进行妇科手术的 BUP/N 患者与第二次进行妇科手术且术前停用 BUP/N 的患者所需镇痛要求均较高。MacIntyre 等⁽¹³⁾研究发现术日晨停用丁丙诺啡的患者在术后第一天需要使用更多的镇痛药。因此，停用 BUP/N 并不一定会对之后的疼痛管理更有益。

BUP/N 患者仍需进行术后疼痛管理。Kornfeld 等⁽¹⁴⁾研究发现，7 例行大手术(右半结肠切除术，膝关节成形术，双侧乳房切除术等)患者，术后应用外周神经阻滞和/或静脉自控给药等镇痛方法疼痛控制良好。继续使用 BUP/N 的优点包括以下几个方面：避免重新制定急性疼痛患者术后丁丙诺啡使用方案，利用其潜在的 κ -受体拮抗作用减轻抑郁和精神压力。

围术期持续使用 BUP/N 可以降低 OUD 的复发风险。BUP/N 逐步减量后复发率可高达 90%⁽³⁾。术前几天停用 BUP/N 将会导致阿片类药物的戒断症状，常需短效阿片类药物在减药期间进行过渡。另外，手术、术后疼痛、院内环境对于患者来说都是一种无形的压力，这会促使 OUD 患者违反医嘱使用非法阿片药⁽¹⁵⁾。BUP/N 持续使用可有助于缓解患者心理压力下所导致的复发风险，从而改善患者的长期预后。

目前，医学文献主要的探讨方向侧重于围术期是否应继续使用 BUP/N(如“停或者不停药，这是个问题”一文⁽⁹⁾)，但是对于此问题仍有第三种选择：减量但不停药。有趣的是，在文献中并没有经常提到这种选择，仅有一篇文章⁽¹⁶⁾报道了一例使用 BUP/N 患者术后出现了严重的难治性疼痛，但当用量减为 8mg 时，患者术后镇痛效果良好。BUP/N 用量越小，其他阿片类药物与 μ -受体结合的越多从而增强镇痛效果。另外，持续应用 BUP/N 术后较易达到术前 BUP/N 血药浓度，从而降低了戒断反应的风险。患者术前低 BUP/N 剂量可能会使患者产生药物戒断反应，但与完全停药相比，此风险较低。因此，更推荐 BUP/N 减量而非停药。

多学科团队与社会心理生理学团队对于 BUP/N 围术期用药管理和疼痛管理是至关重要的。早期咨询成瘾药专家可以帮助决策围术期 BUP/N 的用药管理以及术后的疼痛管理。外科医生、家庭医生、社工以及护士等互相协作，使患者得到最优化的镇痛方案，减少他们的心理负担。

择期手术患者继续或停用 BUP/N

术前应获取患者的以下信息：手术麻醉史，体格检查，非法药物应用史(包括药物的种类及最后一次用药时间)，疾病治疗中的用药情况(静脉药物的应用：HIV，感染性心内膜炎，病毒性肝炎等)以及 BUP/N 的剂量和治疗时间。与 OUD 患者建立融洽关系尤为重要，应避免使用那些带有批判性的词汇，如“上瘾”“习惯”“滥用”，取而代之，应该用一些客观的医学专业术语，如“不遵医嘱用药”“阿片类药物使用障碍”。如上所述，相关医护人员(例如 BUP/N 开药人员)和成瘾药物医学专家可以为患者制定个体化的围术期用药方案并为患者解决他们的顾虑。麻醉术前访视应了解患者对疼痛的预期，告知患者急性疼痛的典型过程和镇痛方案，并告知患者疼痛是可控的。最后，在无禁忌的情况下，应考虑术前开具对乙酰氨基酚，非甾体抗炎药(NSAIDs)和/或加巴喷丁。

术中可能会需要更大剂量的麻醉药⁽¹¹⁾。对于疼痛管理，可采用多模式非阿片类镇痛药，包括但不限于静脉内给药，也包括外周神经阻滞以及区域麻醉(见表 4)。如需应用阿片药，相较于非 OUD 患者，阿片药应加大用药剂量从而达到满意的镇痛效果。根据药物的结合亲和力比较发现(见表 2)，舒芬太尼和二氢吗啡酮是与丁丙诺啡竞争 μ -受体结合位点的理想阿片药。

门冬氨酸(NMDA)拮抗剂(氯胺酮，镁)
非甾体抗炎药(NSAIDs) (布洛芬，双氯芬酸，酮洛酸)
类固醇(地塞米松)
 α -2 激动剂 (可乐定，右美托咪定)
局部麻醉 (静脉注射利多卡因，布比卡因伤口浸润)
神经阻滞 (单次给药，连续给药)
区域阻滞麻醉 (脊髓，硬膜外)

表 4 非阿片药镇痛方法.

术后由急性疼痛管理团队和/或成瘾医学专家共同指导术后疼痛管理。可以考虑将 BUP / N 分成每天三至四次 (间隔 6~8 小时) 给药，以最大化丁丙诺啡的镇痛效果^(9,12)。如无禁忌症，则应开具非阿片类镇痛药：常规使用对乙酰氨基酚和非甾体类抗炎药，静脉注射利多卡因或氯胺酮，和/或连续外周神经或硬膜外镇痛。如其他原因需要短时间的术后辅助通气，则考虑应用右美托咪定的镇静和镇痛作用。

如果需用阿片类药物，应该给患者提供自控静脉给药(IV-PCA)，且用药量应高于初次使用阿片类药物患者。二氢吗啡酮是首选，芬太尼因其高效能可作为次选。尽管吗啡的 K_i 值较高，但大剂量吗啡仍具有良好的镇痛效果^(14,17)。如果多模式镇痛效果不佳，则应考虑减少或停用 BUP / N⁽¹⁶⁾。一旦急性疼痛阶段结束，接下来应逐渐减少阿片类药物的应用，并恢复 BUP/N 的原始剂量。

许多医护人员对 OUD 患者大剂量使用阿片类药物和药物成瘾而感到担忧。疼痛是一种主观感受。如上所述，OUD 患者不仅对阿片类药物耐受，且疼痛阈值较低、痛觉过敏。当患者处于疼痛状态时，阿片类药物可以缓解疼痛且带来少量欣快感⁽¹²⁾。本机构专注疼痛治疗，已经采取了降低危害的方法，避免患者离院后违反医嘱使用阿片药从而导致复发，或由于缺乏护理而发生并发症。防止转移药物的措施包括口服阿片类药物，锁定的 PCA 泵。为避免过度使用阿片药，应常规对此类患者进行镇静评估并进行常规护理。考虑到这一点，术后早期 (即术后 6~12 小时) 应严密监控大剂量使用阿片类药物。

择期手术停用 BUP / N

若需停用 BUP / N，术前应与 BUP / N 供应商和成瘾药物专家沟通，以确保在术前安全地逐渐减少。停止 BUP / N 的时机与剂量直接相关：丁丙诺啡用量为 0~4mg 应停药 24 小时，4~8mg 应停药 48 小时，8~12mg 应停药 72 小时， ≥ 12 mg 应停药 3~5 天⁽⁹⁾。患者、供应商和成瘾医学专家共同讨论是否衔接短效阿片类药物，替代药物包括吗啡，氢吗啡酮和美沙酮^(9,12)。

若 OUD 患者停用 BUP/N 后仍有应用阿片药的需求，应关注重新启用 BUP/N 所带来的新问题。重新启用过早可能会导致戒断反应并恶化急性疼痛（导致复发和医患之间的不信任），而停用 BUP/N 患者则易于复发且有阿片类药物使用过量的风险。与成瘾药物医学专家和/或 BUP/N 的供应商共同研究将有助于解决此问题。通常情况下，一旦疼痛可以忍受且阿片药需要量下降，则可以重新启用 BUP/N。最好在出院前重新启用 BUP/N，但这就意味着延长了住院时间。如果不能在院内重新使用 BUP/N 且患者需要使用阿片类药，则应遵循处方安全用药：限制口服毒麻药的出院带药量，每天由药剂师或可信赖的亲属监督用药，每天接受社区随访，最终目的是在患者复发之前及时地重新使用 BUP/N。

急诊手术 BUP/N 用药管理

仔细询问最后一次用药时间与剂量，这对评估患者对阿片类药物的戒断反应以及麻醉药的需要量至关重要的。这些信息可来自于患者，患者的药房和患者的电脑社区药物购买清单（如果有的话）。

急诊手术期间 BUP/N 管理尚不明确。Anderson 等⁽⁹⁾推荐停用 BUP/N 并提供术后 IV-PCA。但我们建议围术期继续使用 BUP/N。由于丁丙诺啡的作用时间较长，术后镇痛仍将受其影响。丁丙诺啡代谢后，术后急性疼痛应该有所改善，但随之而来的问题是再次使用 BUP/N。丁丙诺啡的缓慢代谢是影响阿片类药物血药浓度的不可预测变量。如果疼痛难以控制，则应考虑减少 BUP/N 剂量。建议采用灵敏度高的方法进行阿片类药物滴定与监测。

结论

由于丁丙诺啡/纳洛酮的独特药理学特性和阿片类药物使用障碍患者的复杂的社会心理特性以及阿片类药物耐受等情况，由外科医生，麻醉科医师，丁丙诺啡/纳洛酮供应商和成瘾医学专家组成的多学科团队可以帮助实现令人满意的镇痛效果和围手术期平稳。

小结

- 非法阿片药使用是一个日益严重的全球性问题，就此问题有几种阿片类激动剂疗法。
- 丁丙诺啡是一种部分 μ -受体激动剂，作用时间长，结合亲和力高。
- 无禁忌情况下，更多的应用如表 4 中的非阿片药镇痛方式。

REFERENCES AND FURTHER READING

1. Grant BF, Saha TD, Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, Jung J, et al. Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA psychiatry* 2016;73:39-47.
2. Substance-Related and Addictive Disorders. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed.* American Psychiatric Association; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm16> (accessed on August 22, 2017)
3. Provincial Opioid Use Disorder Treatment Guideline Committee. *A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder.* 2017. <http://www.bccsu.ca/care-guidance-publications/> (accessed on July 15, 2017)
4. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M, Rp M, Breen C, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane database Syst Rev* 2014;2:CD002207.
5. Marteau D, McDonald R, Patel K. The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. *BMJ Open* 2015;5:e007629.
6. Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend* 2009;104:73-7.
7. Suboxone monograph. 2017.

Subscribe to ATOTW tutorials by visiting www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM227949.pdf> (accessed on August 20, 2017)

8. Volpe DA, Tobin GAM, Mellon RD, Katki AG, Parker RJ, Colatsky T, et al. Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul Toxicol Pharmacol Elsevier Inc.*; 2011;59:385-90.
9. T. Anderson T, Quaye A, Ward N, Wilens T, Hilliard P BC. To Stop or Not, That Is the Question. *Acute Pain Management for the Patient on Chronic Buprenorphine. Anesthesiology* 2017;126:1180-6.
10. Chiang CN, Hawks RL. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Depend* 2003;70:39-47.
11. Khelemsky Y, Schauer J, Loo N. Effect of buprenorphine on total intravenous anesthetic requirements during spine surgery. *Pain Physician* 2015;18:E261-4.
12. Alford DP, Compton P, Samet JH. *Annals of Internal Medicine Perspective Acute Pain Management for Patients Receiving Maintenance Methadone or Buprenorphine Therapy. Ann Intern Med* 2006;149:698-707.
13. MacIntyre PE, Rusel RA, Usher KAN, Gaughwin M, Huxtable CA. Pain relief and opioid requirements in the first 24 hours after surgery in patients taking buprenorphine and methadone opioid substitution therapy. *Anaesth Intensive Care* 2013;41:222-30.
14. Kornfeld H, Manfredi L. Effectiveness of full agonist opioids in patients stabilized on buprenorphine undergoing major surgery: a case series. *Am J Ther* 2010;17:523-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19918165>
15. Onukwugha E, Saunders E, Mullins CD, Pradel FG, Zuckerman M, Weir MR. Reasons for discharges against medical advice: a qualitative study. *Qual Saf Health Care* 2010;19:420-4.
16. Huang A, Katznelson R, de Perrot M, Clarke H. Perioperative management of a patient undergoing Clagett window closure stabilized on Suboxone(®) for chronic pain: a case report. *Can J Anaesth* 2014;61:826-31.
17. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, et al. Safety and Effectiveness of Intravenous Morphine for Episodic Breakthrough Pain in Patients Receiving Transdermal Buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:175-9.

沈阳军区总医院

翻译审校：周锦