

·国家药监局重点实验室·麻精药品质量研究专题·

中图分类号: R969; R971⁺.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)19-0006-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.19.002



芬太尼类药物制剂与临床应用研究进展*

陈菲^{1,2}, 唐华¹, 彭金林², 廖庆², 朱小康², 陈竹¹, 熊有明^{1Δ}

(1. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121;
2. 西南大学药学院, 重庆 400716)

专家简介:熊有明,男,大学本科,主任药师,研究方向为药品质量研究与评价。重庆市食品药品检验检测研究院院长,主持和参与省部级科研项目5项;发表学术论文13篇,其中SCI论文1篇;参编学术专著2部;获重庆市人民政府科技进步奖一等奖。



摘要:目的 总结芬太尼类药物制剂及临床应用的研究进展,为临床用药提供参考。方法 采用计算机检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang)及Web of Science, PubMed, Springer, Elsevier数据库和国家药品监督管理局(NMPA)、美国食品和药物管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)官方网站2013年1月至2023年7月的芬太尼相关文献,从药物制剂、临床应用、药品不良反应、药物滥用等方向梳理研究概况。结果 芬太尼作为阿片类麻醉镇痛药物,广泛用于联合麻醉、分娩镇痛,在大型手术镇痛治疗及癌痛管理方面具有独特优势,但引发的嗜睡、恶心、呼吸抑制、成瘾等ADR不容忽视。我国对芬太尼类药物实行整类列管;其已上市剂型主要有注射剂、口服制剂、透皮贴剂等,具有有效的疼痛缓解作用与良好的安全性和耐受性。临床使用过程中需根据制剂的特点进行选择,以减少ADR。结论 开发芬太尼新剂型对提高芬太尼类药物的使用安全性和防止滥用具有重要意义。

关键词:芬太尼;临床应用;药物制剂;麻醉;镇痛;研究进展

*基金项目:重庆市科学技术局科研机构绩效激励引导专项项目[estc2022jxj1120003];国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室开放课题项目[NPKF-2021-03]。

第一作者:陈菲,女,硕士研究生在读,研究方向为药学,(电话)023-86072739(电子信箱)752602872@qq.com。

Δ通信作者:熊有明,男,大学本科,主任药师,研究方向为药学,(电话)023-86072701(电子信箱)xiongyouming@cqifdc.org.cn。

- [27] 郭旭茜,叶子煜,雷春娟,等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定猪肉中14种局部麻醉类药物残留[J]. 分析实验室, 2021,40(8):948-953.
- [28] 吴少明,陈言凯,刘文菁,等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定水产品中18种卡因类麻醉剂的残留量[J]. 食品科技, 2023,48(1):285-291.
- [29] 吴少明,欧阳立群,孟鹏,等. 固相萃取净化-超高效液相色谱-串联质谱法测定畜肉中18种卡因类麻醉剂[J]. 色谱,2023,41(5):434-442.
- [30] 高平,杨曦,莫彩娜,等. 通过式固相萃取净化/高效液相色谱-串联质谱法快速测定水产品中6种麻醉剂残留[J]. 分析测试学报,2019,38(9):1059-1065.
- [31] 芦丽,方方,冯有龙,等. 固相萃取净化-超高效液相色谱-三重四极杆/线性离子阱串联质谱法测定化妆品中16个卡因类组分[J]. 药物分析杂志,2021,41(12):2178-2190.
- [32] 杨建英,朱虹,徐宁,等. QuEChERS/高效液相色谱-串联质谱法测定护肤品中的21种麻醉剂[J]. 分析测试学报, 2023,42(2):189-196.
- [33] 穆树荷,封腾望,刘欢,等. 高效液相色谱-三重四极杆复合线性离子阱质谱法检测水产品中氟喹诺酮类抗生素和镇静剂[J]. 理化检验:化学分册,2023,59(5):561-568.
- [34] 王玉梅,孙健,于泓,等. 动物源性食品中兽药残留检测方法的研究进展[J]. 食品工业,2021,42(6):414-417.
- [35] 邢倩倩,刘振民,洪青,等. 气相色谱-质谱联用技术在食品分析方面的应用进展[J]. 食品与机械,2023,39(6):234-240.
- [36] 赵丹妮,吴贝贝,吐尔洪·买买提. 分子印迹聚合物吸头整体柱固相萃取结合GC-MS测定化妆品中的局麻药[J]. 新疆大学学报(自然科学版):中英文,2022,39(6):688-695.
- [37] 翟纹静,朱振华,王莉莉,等. 用三重四级杆气质联用仪测定水产品中多种麻醉剂[J]. 大连海洋大学学报,2018,33(6):769-774.
- [38] 赵莹,尹丹阳,王伟,等. 通过式固相萃取-气相色谱-三重四极杆串联质谱法同时测定淡水鱼中14种麻醉剂的残留量[J]. 理化检验:化学分册,2022,58(10):1130-1136.
- [39] 戴晓娜,陆亦宽,蔡杨杨,等. 基于磁性纳米探针的渔用麻醉剂三卡因的快速检测方法[J]. 食品与发酵工业,2022,48(8):245-253.
- [40] 陆亦宽,徐迪,刘文悦,等. 多种渔用麻醉剂检测快速前处理方法的研究与建立[J]. 食品与发酵工业,2022,48(14):244-250.
- [41] 方方,张苗苗,张再平,等. 表面增强拉曼光谱法快速筛查化妆品中非法添加的利多卡因和辛可卡因[J]. 理化检验:化学分册,2023,59(2):166-171.

(收稿日期:2023-07-15;修回日期:2023-08-07)

Research Progress on Fentanyl Preparations and Its Clinical Application

CHEN Fei^{1,2}, TANG Hua¹, PENG Jinlin², LIAO Qing², ZHU Xiaokang², CHEN Zhu¹, XIONG Youming¹

(1. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing, China 400716)

Abstract: Objective To summarize the research progress of fentanyl preparations and clinical applications, and to provide a reference for clinical medication. **Methods** Fentanyl-related studies in the CNKI, VIP, WanFang, Web of Science, PubMed, Springer, Elsevier databases, and official websites of the National Medical Products Administration (NMPA), the US Food and Drug Administration (FDA), and the European Medicines Administration (EMA) from January 2013 to July 2023 were searched. The research on drug formulations, clinical applications, adverse drug reactions, and drug abuse were reviewed and summarized. **Results** Fentanyl, as an anesthetic analgesic, is commonly used in combination with anesthesia and analgesia in labor. It has distinct advantages in large-scale surgical pain relief treatment and cancer pain management. However, the side effects should not be ignored such as sleepiness, nausea, respiratory suppression, and addiction. In China, fentanyl formulations are categorized into several dosage forms, such as injections, oral formulations, transdermal patches, etc., which have effective pain relief effects, good safety and tolerability. During clinical medication, the selection of fentanyl formulations should be based on the characteristics of the formulation to reduce adverse drug reactions. **Conclusion** The research and development of new dosage forms of fentanyl has significance in improving the safety of fentanyl formulations and preventing abuse.

Key words: fentanyl; clinical application; pharmaceutical preparations; anesthesia; analgesia; research progress

芬太尼是20世纪60年代初由Paul Janssen^[1]设计的一种强效阿片类镇痛药,镇痛效力约为吗啡的100倍^[2],具有强亲脂性、起效快的特点^[3],用作镇痛剂、全身麻醉剂的辅助药物及诱导和维持麻醉剂,也用作重症监护机械通气患者的呼吸抑制剂^[4]。其临床主要以枸橼酸盐的形式使用,已上市剂型包括注射剂、口服制剂、贴剂、离子电渗系统等,涉及活性药物成分(API)包括枸橼酸芬太尼、枸橼酸舒芬太尼、盐酸瑞芬太尼和盐酸阿芬太尼。过量或不当使用芬太尼会造成滥用风险,导致药物依赖^[5],欧美国家芬太尼的滥用问题尤其突出,故开发具有防滥用性能剂型的芬太尼类药物具有重要意义。本研究中通过查阅文献,对芬太尼类药物的研究概况、药理活性、临床应用、药物制剂、药品不良反应(ADR)等进行综述,为芬太尼类药物的临床合理应用及防滥用剂型的开发提供参考。现报道如下。

1 研究概况

采用计算机检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang)及Web of Science, PubMed, Springer, Elsevier等数据库,以及国家药品监督管理局(NMPA)、美国食品和药物管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)等官方网站,以“芬太尼”“fentanyl”为检索关键词。检索时限为2013年1月至2023年7月。共检索到中文文献4 415篇,其中药物制剂197篇,临床应用2 560篇,ADR 1 586篇,药物滥用72篇;共检索到英文文献6 511篇,其中药物制剂286篇,临床应用533篇,ADR 3 642篇,药物滥用2 050篇。可见,关于芬太尼ADR的文献最多(5 228篇),其次为临床应用(3 093篇)、药物滥用(2 122篇)、药物制剂(483篇)。详见图1。

2013年1月至2023年7月,芬太尼药物滥用相关文

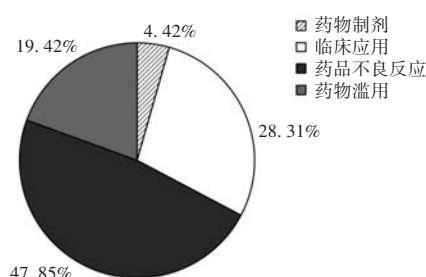


图1 2013年1月至2023年7月芬太尼不同研究方向占比
Fig. 1 Proportion of different research directions of fentanyl-related studies from January 2013 to July 2023

献数量随着时间的持续而增长,表明芬太尼的药物滥用现象引起了学术界的关注,已成为研究热点。可能原因在于芬太尼类物质结构改变衍生容易^[6]。近年来,各国对芬太尼实行严格管控,实现整类列管,但其滥用现象依然突出。2013年1月至2023年7月,芬太尼临床应用文献呈逐年下降趋势,表明芬太尼的临床应用功能基本稳定,新的适应证的开发并不多,主要集中于手术麻醉、胃肠镜检查、无痛分娩、癌症疼痛等方面。芬太尼ADR一直为研究重点,发文量占比最大,但总体趋势平稳。芬太尼ADR类型临床表现多样,临床应用时应提高警惕,避免严重药品不良事件(SAE)发生,以免影响患者的用药安全性和有效性^[7]。芬太尼类药物制剂发表文献数量相对稳定,研究具有持续性,目前的研究热点集中在芬太尼的ADR,临床用药时需平衡芬太尼的药用价值和ADR;近年来,芬太尼的滥用性研究也逐渐成为研究热点。详见图2。

2 芬太尼的药理活性及临床应用

芬太尼能在血浆和中枢神经靶位点之间快速穿过,与血浆结合,通过血脑屏障进入中枢神经系统,通

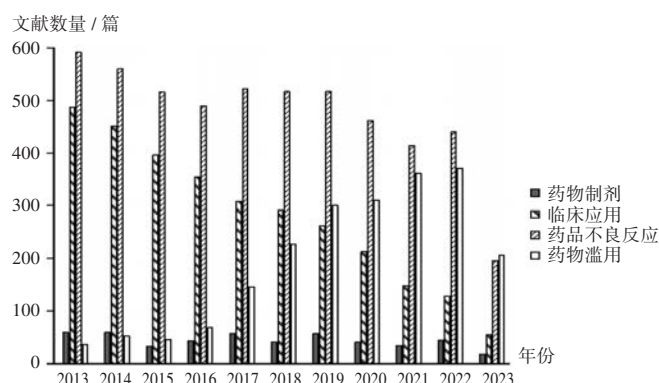


图2 2013年1月至2023年7月芬太尼不同研究方向文献数量
Fig. 2 The number of fentanyl-related studies with different research directions from January 2013 to July 2023

过与 μ 阿片受体结合来发挥作用^[8]。芬太尼是一种强效麻醉剂,具有较强的内在活性,副作用主要有昏迷、嗜睡、呼吸抑制、呼吸骤停等^[9];与吗啡和哌替啶相比,作用迅速,维持时间短,不释放组胺,对心血管功能影响小,能抑制气管插管时的应激反应^[10];主要通过肝脏途径代谢,口服有较强的肝首过效应^[11]。镇痛作用产生快,持续时间较短,临床主要应用于联合麻醉、分娩镇痛、大型手术治疗、癌痛管理等方面。

联合麻醉:芬太尼可与麻醉药物、肌肉松弛药物、局部麻醉药物及镇静药物联用,在特定手术过程中,联用瑞芬太尼和其他麻醉药物的麻醉效果明显,可减轻患者的疼痛和不适,同时减少用药量和ADR的发生。芬太尼与丙泊酚、异丙酚等静脉麻醉药物联用,可增强麻醉和镇痛效果。BAGSHAW等^[12]报道了丙泊酚-瑞芬太尼混合物用于儿童全静脉麻醉的安全性和有效性,发现SAE的发生率较低。HUH等^[13]报道了芬太尼可与琥珀胆碱、罗库溴铵等肌肉松弛药物联用,以实现全身肌肉松弛和协助手术操作。LV等^[14]报道了芬太尼与利多卡因、布比卡因等联用,通过改变酰胺局部麻醉剂的镇痛特性来提高其效力,增强局部麻醉效果。ALBRECHT等^[15]报道了芬太尼与地西洋、咪达唑仑等镇静药物联用,可增强镇静效果和减少术中的焦虑情绪。芬太尼与异丙酚联用可降低异丙酚相关疼痛的发生率及严重程度^[16],同时降低芬太尼引起咳嗽的频率^[17]。在老龄心脏病患者非心脏手术麻醉诱导中应用右美托咪定联合依托咪酯和舒芬太尼,对机体血流动力学、围术期心脏指数的影响较小,患者术后苏醒快,ADR少^[18]。

分娩镇痛:理想的分娩镇痛药可提供足够的疼痛缓解,同时无任何运动阻滞或不良母婴影响。芬太尼用于宫内干预期间的体位固定和麻醉,有助于抑制胎儿运动、减弱激素应激反应,防止ADR的长期影响^[19]。芬太尼与脊柱麻醉联合硬膜外分娩镇痛更能有效延长腰

麻镇痛时间,有效降低新生儿窒息发生率,缓解生产疼痛^[20]。预防性使用小剂量舒芬太尼可降低剖宫产期间卡前列素给药引起的胃肠道反应的发生率^[21]。芬太尼还可用于腰-硬联合麻醉下宫外分娩过程中的胎儿体位固定和镇痛^[22]。ZHI等^[23]以鞘内注射10, 15, 30, 60 min后评估的视觉模拟量表(VAS)评分为主要结果指标,发现舒芬太尼用于腰麻联合硬膜外分娩镇痛,将脊髓镇痛持续时间延长了25 min,产妇出现副作用的概率风险降低了48%,婴儿更安全。WANG等^[24]比较了罗哌卡因联合舒芬太尼连续硬膜外麻醉和腰硬联合麻醉在分娩镇痛中的应用效果,发现罗哌卡因联合舒芬太尼组相对于腰硬联合麻醉组的起效时间短,产程短,镇痛效果显著,ADR发生率低,受试者满意度高。

大型手术治疗:芬太尼可用于心脏手术、腹部手术、骨科手术等大型手术的全身麻醉和镇痛。在心脏手术中,芬太尼常与其他麻醉药物联用以维持患者血流动力学指标平稳,减轻应激反应^[25-26]。在手术治疗心脏病的麻醉诱导中,与其他麻醉药物联用的安全性和有效性更高^[27]。与常规镇痛治疗相比,单次硬膜外注射芬太尼和布比卡因能有效减轻腰椎减压手术的早期疼痛,镇痛药物给药剂量显著降低,且无阿片类药物相关并发症^[28]。蒋文军等^[29]在小儿腹股沟斜疝腹腔镜手术中采用七氟烷联用舒芬太尼注射液进行麻醉,发现其诱导时间和苏醒时间均快于对照组,且ADR少。张帅等^[30]对66例先天性心脏病患儿给予瑞芬太尼及瑞芬太尼联用地佐辛进行术后镇痛,发现小儿瑞芬太尼联用地佐辛组的拔管时间、苏醒时间、VAS评分、镇静评分等各项指标均优于对照组。

癌痛管理:癌症中晚期患者会面临严重的疼痛与呼吸困难,严重影响其生活质量及生存时间,作为强阿片类药物,芬太尼在癌痛管理中发挥着重要作用。芬太尼静脉注射时血药浓度较稳定,可用于治疗癌症疼痛^[31-33]。刘敏^[34]选取晚期癌痛患者48例,对比舒芬太尼联用罗哌卡因组和纯硬膜外镇痛组的疗效,发现舒芬太尼联用罗哌卡因治疗重症癌痛可有效降低VAS评分,提高患者的总满意度。宫小文^[35]研究发现,重症晚期癌痛患者给予舒芬太尼腰硬联合治疗后暴发痛的VAS评分显著降低,患者的总满意度显著提升。此外,芬太尼透皮贴剂在中重度癌痛治疗中的疗效已得到确认。晋鑫等^[36]报道了小剂量芬太尼透皮贴剂治疗老年阿片未耐受癌痛患者的效果,发现总体疼痛强度显著下降,ADR发生率低,患者治疗依从性良好。ZHU等^[37]报道了芬太尼透皮贴剂联合术后加速康复有助于肝癌患者的术后恢复,显著提高了患者的生活质量。

表1 不同芬太尼制剂特点及其药品不良反应

Tab. 1 Characteristics and adverse drug reactions of different fentanyl preparations

剂型	优点	缺点	药品不良反应	参考文献
注射剂	药效持久,减少患者给药次数,依从性较好	引起呼吸抑制,与剂量和注射速率有关	产生蓄积作用,持续时间延长	[38]
口服制剂(舌下含片、口颊片)	口腔黏膜表面积相对较大,快速发挥治疗作用	对持续疼痛效果不佳,长期大量服用引起胃肠道反应,会影响血糖水平,使牙齿松动	剂量选择不当导致呼吸抑制及死亡、嗜睡、消化道反应	[5,39]
透皮贴剂	吸收起效更快,缺少储存库,滥用可能性小	不适用于突发性疼痛与剧烈疼痛,载药剂量有限,个体差异较大	联用镇静类药物可导致过度镇静或不必要的呼吸抑制及便秘	[40-41]
离子电渗透皮系统	无创,可自我控制给药量,易透过血脑屏障	导入药物量少,不能精确控制剂量,全身治疗效果不佳	恶心发生率为31%~67%,发生率与静脉注射吗啡相当	[42-43]

3 芬太尼药物制剂及 ADR

为满足不同临床需求和患者的个体差异,欧美国家批准上市了多种芬太尼类药物剂型,包括注射剂、口服制剂、贴剂、离子电渗系统等;为防止流弊造成滥用,国内仅有注射剂和透皮贴剂被批准上市。不同芬太尼制剂特点和ADR见表1。

注射剂:注射剂是芬太尼临床常用剂型之一,可快速缓解剧烈疼痛,对急性疼痛的效果明显,目前已在欧美等发达国家上市。NMPA数据库显示,目前国内仅有国药集团工业有限公司廊坊分公司(简称国药廊坊)、宜昌人福药业有限责任公司(简称宜昌人福)和江苏恩华药业股份有限公司(简称江苏恩华)是芬太尼类药物注射剂的定点生产企业,并分别持有枸橼酸芬太尼注射液等4种类型注射剂的上市许可(表2)。芬太尼相较其他止痛药效更持久(可持续4~6h),可减少患者给药次数,增加用药依从性^[44]。研究表明,注射低浓度麻醉剂的产妇助产率更低,行动力更强,有利于第二产程的进行,但分娩镇痛无差异^[45]。BUYSE等^[46]通过对171名孕妇进行双盲试验发现,在局部麻醉剂中加入芬太尼,可减少镇痛分娩所需局部麻醉药物总剂量的3/4。但芬太尼注射剂在使用时可能引起呼吸抑制,与剂量、注射速率有关^[38]。芬太尼单次注射的作用时间短暂,与再分布无关;若反复多次注射,会产生蓄积作用,延长作用持续时间。注射给药风险较大,依从性较差,且副作用较大,有创给药途径更易发生感染。

口服制剂:芬太尼口服制剂的研发得益于其高脂溶性、可经黏膜迅速吸收、高生物利用度,Cephalon公司开发的舌下含片和口腔贴片分别于1997年和2006年经FDA批准上市,国内目前未批准上市。口腔黏膜表面积相对较大,药物可经口腔黏膜直接进入血液循环,快速发挥治疗作用^[39]。对于活动困难的癌症疼痛患者,长期接受芬太尼口服制剂控制暴发性疼痛是有效、安全的^[41]。芬太尼口服制剂对于持续疼痛患者效果不佳,若长期大量服用可能会引起胃肠道反应,出现反酸、胃胀

表2 芬太尼注射剂国内批准上市情况

Tab. 2 Approved fentanyl injection in domestic market

药品名称	上市许可持有人/生产厂商	规格
枸橼酸芬太尼注射液	宜昌人福*	2 mL:0.1 mg; 10 mL:0.5 mg
	江苏恩华	2 mL:0.1 mg; 10 mL:0.5 mg
	国药廊坊	2 mL:0.1 mg; 10 mL:0.5 mg
枸橼酸舒芬太尼注射液	宜昌人福*	1 mL:50 μg; 2 mL:100 μg; 5 mL:250 μg; 2 mL:10 μg
	江苏恩华*	1 mL:50 μg; 2 mL:100 μg; 5 mL:250 μg; 10 mL:50 μg
	国药廊坊*	1 mL:50 μg; 2 mL:100 μg
注射用盐酸瑞芬太尼	宜昌人福*	1 mg; 2 mg; 5 mg
	江苏恩华*	1 mg; 2 mg
	国药廊坊	1 mg; 2 mg
盐酸阿芬太尼注射液	宜昌人福*	2 mL:1 mg; 5 mL:2.5 mg; 10 mL:5 mg
	江苏恩华*	2 mL:1 mg; 10 mL:5 mg

注:*指已通过一致性评价。

Note:* refers to those have passed the consistency evaluation.

等症,也可能影响血糖、出现牙齿松动等,需提示患者控制使用时间与剂量,可能出现幻觉和精神错乱的副作用^[47]。

透皮贴剂:芬太尼透皮贴是一种经皮肤给药的癌痛常用镇痛药物,与其他止痛药物相比,芬太尼贴剂透皮给药具有血药浓度稳定、镇痛作用持久、胃肠道反应轻的特点,目前在国内外均已上市。药融云数据库显示,2022年中国芬太尼类透皮贴剂市场份额占全球的13.26%,已成为全球最主要的消费市场之一。芬太尼透皮贴剂包括骨架释放型和储库型,但储库型透皮贴剂因存在破损泄露风险,于2009年被FDA召回。NMPA数据库显示,国内已批准上市的芬太尼透皮贴剂有3家生产企业,分别为河南羚锐制药股份有限公司、比利时杨森制药有限公司和常州四药制药有限公司。其中,前2家公司生产的芬太尼透皮贴剂为骨架释放型贴剂,后者生产的为储库型贴剂。骨架释放型贴剂因缺少储存库,从贴片中提取出芬太尼滥用的可能性降低^[48]。但骨架释放型芬太尼不适用于突发性疼痛与剧烈疼痛,大面

积给药可能对皮肤产生刺激性与过敏作用。ISHII等^[49]报道,较大程度的全身出汗可能减少芬太尼透皮贴剂的药物吸收,提示芬太尼透皮贴剂在实际使用过程中受患者皮肤条件及外界影响较大。与其他阿片类药物一样,芬太尼透皮贴剂与其他镇静剂、阿片类药物、催眠药或乙醇联用时,可导致过度镇静或不必要的呼吸抑制、便秘等副作用。

离子电渗透皮系统:芬太尼离子电渗透皮系统是一种创新型的药物透皮给药体系,可通过控制贴膜上的发光二极管控制芬太尼的释放,主要用于初次快速镇痛。2006年,ALZA Ireland Ltd. 公司研发的芬太尼离子电渗透皮贴剂获FDA批准上市,但仅批准住院治疗中由授权的医护人员使用,国内尚未批准上市。JOSHI等^[50]设计了离子电渗透皮贴剂将芬太尼制成纳米药物负载在贴剂上,通过可检测疼痛标志物的传感器来控制芬太尼释放到正确位置,避免可能发生的副作用。但离子电渗透通过皮肤毛孔和汗腺管口将芬太尼导入皮肤的深度较浅,导入药物量少且不能精确控制剂量。芬太尼离子电渗透皮贴剂除局部有直接作用外,对全身的效果较小、较慢。

喷雾剂:芬太尼喷雾剂是由Nycomed公司于2009年开发,并获得EMA批准上市,用于治疗肿瘤患者暴发性癌痛发作。BTC PHARMA公司后续开发了鼻喷雾剂和舌下喷雾剂,分别于2011年、2012年经FDA批准上市,但只允许用于严重疼痛的癌症患者以缓解症状,国内尚未批准上市。喷雾剂具有快速起效、方便使用的优点,适合需紧急镇痛的患者^[51-52]。但喷雾剂剂量控制相对困难,易导致滥用和误用。芬太尼舌下喷雾剂可快速缓解阿片类药物耐受癌患者的疼痛,且有助于缓解急性或术后疼痛,但剂量较高时易发生恶心、呕吐、缺氧的副作用^[53-54],且多次剂量递增的情况下发生的呕吐症状更明显^[55]。使用芬太尼鼻喷雾剂治疗呼吸困难时,可能会导致慢性阻塞性肺疾病患者过度使用^[51]。

创新剂型:为了提高芬太尼的给药效果和安全性,实现芬太尼的持续释放和靶向输送,科研人员利用纳米技术来改进药物的输送方式和性能,以期提高镇痛效果和减少ADR。KOVALIOV等^[56]将芬太尼衍生物与聚乳酸/聚乳酸羟基乙酸共聚物(PLA/PLGA)在一定条件下共价连接,合成尺寸可控的芬太尼类制剂,达到了延长释放时间、减少副作用的效果。BAHRAMI等^[57]将枸橼酸芬太尼封装在脂质体中,发现可改变芬太尼的体内药物分布,提高镇痛效果,降低芬太尼过量使用的风险。同时,芬太尼脂质纳米颗粒具有靶向控释作用,对中枢神经系统的作用相对较弱,在周围炎性疼痛区域显示出显著的镇痛作用^[58]。创新性纳米制剂可将

芬太尼准确输送到疼痛部位,减少治疗过程中的副作用,避免频繁给药。

4 展望

芬太尼作为阿片类麻醉镇痛药物,被广泛用于癌痛管理和术后镇痛治疗,在临床大型手术中参与联合麻醉^[59],但芬太尼产生的嗜睡、恶心、呼吸抑制等ADR及成瘾性、滥用风险也不容忽视。目前,对芬太尼及类似物成瘾、戒断和复发的神经机制尚不完全清楚,且预防芬太尼滥用的研究报道也很少^[60-61],临床使用中的安全性和滥用风险是目前亟待解决的问题。

国外已上市芬太尼类制剂主要有注射剂、口服制剂、透皮贴剂、离子电渗系统等,均具有有效的疼痛缓解与良好的安全性和耐受性特点,且各具特点的剂型能有针对性地用于处理不同需求的患者人群,如癌症患者、术后患者、儿科患者、住院前和重症护理环境中的急性和暴发性疼痛患者,药物可及性远胜我国。但芬太尼独特的药理性质使其具有滥用和成瘾风险^[62],我国始终对芬太尼类药物采取最严格的管控措施。随着国内癌症发病率的不断上升,对控制因癌症引发的慢性疼痛的需求不断增大,芬太尼类药物在临床使用和监管过程中不断出现新的问题,迫切需要采用新的有效策略控制其ADR和药物滥用问题。采用纳米技术和新型制剂技术改变芬太尼类药物的递送方式,开发具有缓控释和防滥用性能的新型芬太尼制剂已成为麻醉镇痛药物研发的新趋势。目前,芬太尼新剂型的开发取得了不少成果,但还处于临床前研究的初级阶段,其安全性、有效性和防滥用性能仍有待进一步研究,以探索和实现更高效、个性化的麻醉镇痛治疗方案,提升镇痛药物的可及性。

参考文献

- [1] LÖTSCH J, WALTER C, PARNHAM WJ, et al. Pharmacokinetics of Non - Intravenous Formulations of Fentanyl [J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 52(1): 23 - 36.
- [2] SCHUG SA, TING S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update [J]. Drugs, 2017, 77(7): 747 - 763.
- [3] CHEN CP, GUPTA A. Clinical and pharmacokinetic considerations of novel formulations of fentanyl for breakthrough cancer pain [J]. Pain Manag, 2014, 4(5): 339 - 350.
- [4] HANNAM JA, BORRAT X, TROCONIZ IF, et al. Modeling Respiratory Depression Induced by Remifentanyl and Propofol during Sedation and Analgesia Using a Continuous Noninvasive Measurement of pCO₂ [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2016, 356(3): 563 - 573.
- [5] KUCZYŃSKA K, GRZONKOWSKI P, KACPRZAK Ł, et al. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face [J]. Forensic Sci Int, 2018, 289: 207 - 214.

- [6] ARMENIAN P, VO KT, BARR - WALKER J, et al. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt A): 121 - 132.
- [7] 刘玉珍. 药物剂型的重要性及合理使用分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(7): 188.
- [8] BURNS SM, CUNNINGHAM CW, MERCER SL. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Fentanyl[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(10): 2428 - 2437.
- [9] COMER SD, CAHILL CM. Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 106: 49 - 57.
- [10] JANDHYALA R, FULLARTON JR, BENNETT MI. Efficacy of Rapid - Onset Oral Fentanyl Formulations vs. Oral Morphine for Cancer - Related Breakthrough Pain: A Meta - Analysis of Comparative Trials[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 46(4): 573 - 580.
- [11] KARILA L, MARILLIER M, CHAUMETTE B, et al. New synthetic opioids: Part of a new addiction landscape[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 106: 133 - 140.
- [12] BAGSHAW O, MCCORMACK J, BROOKS P, et al. The safety profile and effectiveness of propofol-remifentanyl mixtures for total intravenous anesthesia in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2020, 30(12): 1331 - 1339.
- [13] HUH H, PARK JJ, KIM JY, et al. Optimal dose of rocuronium bromide undergoing adenotonsillectomy under 5% sevoflurane with fentanyl[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2017, 101: 70 - 74.
- [14] LV BS, WANG W, WANG ZQ, et al. Efficacy and safety of local anesthetics bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in combination with sufentanil in epidural anesthesia for labor and delivery: a meta - analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(11): 2279 - 2289.
- [15] ALBRECHT M, HENKE J, TACKE S, et al. Influence of repeated anaesthesia on physiological parameters in male Wistar rats: a telemetric study about isoflurane, ketamine - xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl[J]. *BMC Vet Res*, 2014, 10: 310.
- [16] KIZILCIK N, MENDA F, BILGEN S, et al. Effects of a fentanyl - propofol mixture on propofol injection pain: a randomized clinical trial[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2015, 68(6): 556 - 560.
- [17] SEDIGHINEJAD A, NADERI NABI B, HAGHIGHI M, et al. Propofol is Effective to Depress Fentanyl - Induced Cough during Induction of Anesthesia[J]. *Anesth Pain Med*, 2013, 2(4): 170 - 173.
- [18] 梁瑞锋. 高龄心脏病患者非心脏手术麻醉诱导中应用右美托咪定联合依托咪酯和舒芬太尼对其血流动力学的影响[J]. *大医生*, 2023, 8(4): 15 - 17.
- [19] SRIDHARAN K, SIVARAMAKRISHNAN G. Comparison of Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanil and Alfentanil in Combination with Propofol for General Anesthesia: A Systematic Review and Meta - analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2019, 14(2): 116 - 124.
- [20] 房富平. 小剂量罗哌卡因复合舒芬太尼腰硬联合麻醉在无痛分娩中的应用[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(23): 4314 - 4315.
- [21] HU Q, GUO J, BAI P, et al. Sufentanil for carboprost - induced adverse reactions during cesarean delivery under combined spinal - epidural anesthesia [J]. *Ginekol Pol*, 2023, 94(5): 379 - 388.
- [22] FINK RJ, ALLEN TK, HABIB AS. Remifentanyl for Fetal Immobilization and Analgesia During the Ex Utero Intrapartum Treatment Procedure Under Combined Spinal - epidural Anesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 32(2): 141.
- [23] ZHI MJ, DIAO YF, LIU SY, et al. Sufentanil versus fentanyl for pain relief in labor involving combined spinal - epidural analgesia: a systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(4): 501 - 506.
- [24] WANG YS, XU MJ. Comparison of ropivacaine combined with sufentanil for epidural anesthesia and spinal - epidural anesthesia in labor analgesia [J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 1.
- [25] 何晓霞, 周婉红. 瑞芬太尼(REM)和右美托咪定(DEX)联合应用在心脏手术中麻醉效果分析[J]. *海峡药学*, 2019, 31(8): 198 - 200.
- [26] 吴鹏涛, 魏 来. 右美托咪定联合舒芬太尼对心脏瓣膜置换术麻醉患者心肌的保护作用及血流动力学的影响[J]. *中国药业*, 2021, 30(17): 46 - 49.
- [27] 梁莲兄, 韩旭东, 平春枝, 等. 右美托咪定复合舒芬太尼对先天性心脏病患儿镇静效果和围手术期血流动力学的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(14): 2006 - 2010.
- [28] ALICAN MFB, VER MR, RAMOS MRD, et al. Postoperative Single - shot Epidural Fentanyl and Bupivacaine for Postoperative Analgesia After Lumbar Decompression: A Prospective, Double - blind Randomized Study[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2020, 45(15): 1017 - 1023.
- [29] 蒋文军, 张 敏, 张 远, 等. 七氟烷联合舒芬太尼注射液在小儿腹股沟斜疝腹腔镜手术中的麻醉效果[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(16): 1534 - 1536.
- [30] 张 帅, 安 芳, 徐文婷. 地佐辛联合瑞芬太尼用于小儿快速通道心脏麻醉术后镇痛的临床效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(12): 58 - 59.
- [31] 潘晓平. 羟考酮与芬太尼治疗晚期癌症疼痛的效果比较[J]. *华夏医学*, 2020, 33(1): 96 - 98.
- [32] TIRUPATHI S, AFNAN L. Safety Considerations of Fentanyl Transdermal Patches Used for Third Molar Surgery Pain Relief[J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2023, 22(2): 371 - 372.
- [33] 肖 峰, 张琳玲. 天麻素联合瑞芬太尼对宫颈癌根治术后脑

- 代谢及认知功能的影响[J]. 中国药业, 2019, 28(4): 73 - 75.
- [34] 刘敏. 舒芬太尼腰硬膜联合治疗重症癌痛的临床疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(7): 1197 - 1198.
- [35] 宫小文. 舒芬太尼腰硬联合在重症癌痛患者治疗的临床应用效果研究[J]. 系统医学, 2018, 3(10): 124 - 125.
- [36] 晋鑫, 王水英, 于洋, 等. 小剂量芬太尼透皮贴剂治疗阿片未耐受中重度癌性疼痛老年患者 62 例[J]. 医药导报, 2022, 41(1): 81 - 85.
- [37] ZHU HM, XIAO HM, LU GH, et al. Effect of Transdermal Fentanyl Patch Combined with Enhanced Recovery after Surgery on the Curative Effect and Analgesic Effect of Liver Cancer[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 1 - 10.
- [38] 王健, 张少军, 陈琳. 采用不同速度经静脉泵注射瑞芬太尼在全身麻醉诱导喉罩置入时对患者心率的影响[J]. 上海医学, 2016, 39(10): 619 - 620.
- [39] BRZAKAŁA J, LEPPERT W. The role of rapid onset fentanyl products in the management of breakthrough pain in cancer patients[J]. Pharmacol Rep, 2019, 71(3): 438 - 442.
- [40] 韩健, 杨萍, 贾爱华, 等. 骨架扩散型芬太尼透皮贴剂治疗中重度癌痛效果评价[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(12): 1110 - 1112.
- [41] PORTENOY RK, TAYLOR D, MESSINA J, et al. A Randomized, Placebo - controlled Study of Fentanyl Buccal Tablet for Breakthrough Pain in Opioid - treated Patients with Cancer[J]. Clin J Pain, 2006, 22(9): 805 - 811.
- [42] 郭志强. 舒芬太尼的药理学和临床应用分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(26): 62.
- [43] VISCUSI ER, SICCARDI M, DAMARAJU CV, et al. The Safety and Efficacy of Fentanyl Iontophoretic Transdermal System Compared with Morphine Intravenous Patient - Controlled Analgesia for Postoperative Pain Management: An Analysis of Pooled Data from Three Randomized, Active - Controlled Clinical Studies[J]. Anesth Analg, 2007, 105(5): 1428 - 1436.
- [44] 陈志林, 吴念花, 张娇娇, 等. 舒芬太尼注射剂与芬太尼注射剂用于经口气管插管患者镇痛镇静的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(2): 109 - 111.
- [45] NANJI JA, CARVALHO B. Pain management during labor and vaginal birth [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020, 67: 100 - 112.
- [46] BUYSE I, STOCKMAN W, COLUMB M, et al. Effect of sufentanil on minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in nullipara in early labour [J]. Int J Obstet Anesth, 2007, 16(1): 22 - 28.
- [47] COLUZZI PH, SCHWARTZBERG L, CONROY JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC[®]) and morphine sulfate immediate release (MSIR[®]) [J]. Pain, 2001, 91(1): 123 - 130.
- [48] KOSUGI T, HAMADA S, TAKIGAWA C, et al. A Randomized, Double - Blind, Placebo - Controlled Study of Fentanyl Buccal Tablets for Breakthrough Pain: Efficacy and Safety in Japanese Cancer Patients [J]. J Pain Symptom Manage, 2014, 47(6): 990 - 1000.
- [49] ISHII H, KOKUBUN H, TABATA K, et al. Case Reports of Transdermal Fentanyl Patch Administration Difficulties in Cancer Patients with Excess Sweating [J]. J Pain Palliat Care Pharmother, 2023, 37(1): 72 - 77.
- [50] JOSHI N, LEMKE J, DANESI H. Design and functionality of a smart fentanyl iontophoretic transdermal system for the treatment of moderate - to - severe postoperative pain [J]. Pain Manag, 2016, 6(2): 137 - 145.
- [51] JANSSEN DJA, VAN DEN BEUKEN - VAN EVERDINGEN MHJ, VERBERKT CA, et al. Fentanyl nasal spray in a patient with end - stage COPD and severe chronic breathlessness [J]. Breathe (Sheff), 2019, 15(3): e122 - e125.
- [52] HUI D, HERNANDEZ F, LARSSON L, et al. Prophylactic Fentanyl Sublingual Spray for Episodic Exertional Dyspnea in Cancer Patients: A Pilot Double - Blind Randomized Controlled Trial [J]. J Pain Symptom Manage, 2019, 58(4): 605 - 613.
- [53] RAUCK R, OH DA, PARIKH N, et al. Pharmacokinetics and safety of fentanyl sublingual spray and fentanyl citrate intravenous: a single ascending dose study in opioid - naïve healthy volunteers [J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(11): 1915 - 1920.
- [54] MALJEAN L, GAVAZZI G, GIBERT P, et al. Tolerance of Fentanyl Pectin Nasal Spray for Procedural Pain in Geriatric Patients [J]. J Am Med Dir Assoc, 2022, 23(6): 1005 - 1010.
- [55] ZEPPELELLA G. Fentanyl Sublingual Spray for Breakthrough Pain in Cancer Patients [J]. Pain Ther, 2013, 2(1): 1 - 9.
- [56] KOVALIOV M, LI SH, KORKMAZ E, et al. Extended - release of opioids using fentanyl - based polymeric nanoparticles for enhanced pain management [J]. RSC Advances, 2017, 7(76): 47904 - 47912.
- [57] BAHRAMI MA, FARHADIAN N, KARIMI M, et al. Improvement of Pain Relief of Fentanyl Citrate Drug Encapsulated in Nanostructured Lipid Carrier: Drug Formulation, Parameter Optimization, *in vitro* and *in vivo* Studies [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 2033 - 2045.
- [58] LI HJ, QIAO H, LU HJ, et al. Evaluation of the peripheral analgesic effect of sufentanil lipid nanoparticles [J]. J Anesth, 2014, 28(5): 702 - 707.
- [59] 王晓阁, 丁萌, 孙瑜. 舒芬太尼的临床应用进展 [J]. 天津药学, 2022, 34(3): 74 - 78.
- [60] DAVIS MP, BEHM B. Reasons to avoid fentanyl [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(2): 611 - 624.
- [61] HAN Y, CAO L, YUAN K, et al. Unique Pharmacology, Brain Dysfunction, and Therapeutic Advancements for Fentanyl Misuse and Abuse [J]. Neurosci Bull, 2022, 38(11): 1365 - 1382.
- [62] GEILE J, MAAS A, KRAEMER M, et al. Fatal misuse of transdermal fentanyl patches [J]. Forensic Sci Int, 2019, 302: 109858.

(收稿日期: 2023 - 07 - 19; 修回日期: 2023 - 09 - 03)