

芬太尼缓释制剂的安全应用

孔建¹ 孙忠实² 朱珠^{1*} (¹ 中国医学科学院北京协和医院药剂科, 北京 100730; ² 海军总医院, 北京 100037)

摘要 芬太尼是阿片受体激动剂, 为强效麻醉镇痛药, 是临床最常使用的麻醉镇痛药之一。目前上市的 3 种芬太尼缓释制剂包括芬太尼透皮贴剂、芬太尼口腔黏膜贴片和芬太尼口颊含片。这 3 种制剂仅用于对阿片耐受和其他止痛药无法有效控制的慢性疼痛患者; 但不能用于治疗突发、偶发、轻度疼痛以及术后疼痛。医生不适当处方或患者不正确使用这些制剂, 可能引致死亡和危及生命的不良反应。因过量而出现的症状有呼吸困难、心率减慢、重度嗜睡、行走或语言困难、晕厥、头晕、以及意识模糊。由于芬太尼同一剂量的不同制剂作用强度不同, 因此相互之间不能直接替代, 必要时需要经过剂量换算。

关键词 芬太尼缓释制剂; 安全使用

中图分类号: R 971.2

文献标识码: A

文章编号: 1008-5734(2008)3-0195-04

Safe use of fentanyl sustained-release preparations

Kong Jian¹, Sun Zhongshi², Zhu Zhu¹ (¹ Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ² Navy General Hospital, Beijing 100037, China)

ABSTRACT Fentanyl is an opioid agonist, and is a potent narcotic analgesic. It is one of the most commonly used narcotic analgesics in clinical practice. Three fentanyl sustained-release preparations on the market now include fentanyl transdermal system, oral transmucosal fentanyl citrate, and fentanyl buccal tablets. These fentanyl preparations should only be used for patients who are opioid-tolerant and chronic pain that is not well controlled with other analgesics. They are not to be used to treat sudden, occasional, or mild pain or pain after surgery. Death and life-threatening adverse effects may occur after doctors inappropriately prescribe the preparations of fentanyl or patients incorrectly use them. The symptoms of fentanyl overdose include trouble breathing, slow heartbeat, severe sleepiness, trouble walking or talking, feeling faint, dizzy, and confused. The dosage strength of fentanyl in a certain product is not to the same dosage strength of fentanyl in other fentanyl-containing products. Therefore, they must be not directly substituted with each other. If necessary, the conversion of dosage should be performed.

KEY WORDS fentanyl sustained-release preparation; safe use

芬太尼为合成的阿片受体激动剂, 属于强效麻醉性镇痛药; 其镇痛作用是吗啡的 75 ~ 125 倍, 是临床中使用频率较高的镇痛镇静药物之一。为了临床需要和方便个体化治疗, 芬太尼缓释制剂除芬太尼透皮贴剂 (fentanyl transdermal system, 商品名: Duragesic) 外, 近年又上市了 2 种新剂型: 芬太尼口腔黏膜贴片 (oral transmucosal fentanyl citrate, 商品名: Actiq) 和芬太尼口颊含片 (fentanyl buccal tablets, 商品名: Fentora)。这些缓释制剂具有作用时间长、持续止痛、给药方便等特点, 但使用不当仍可致严重不良反应甚至死亡。根据美国 FDA 于 1998 年至 2005 年收到的严重药物不良事件数据分析, 在药物所致死亡人数排序中芬太尼制剂居第二位 (3545 例), 并随着芬太尼制剂的增多和广泛使用而呈上升趋势^[1]。2005 年 7 月至 2007 年 12 月间 FDA 多次发

布警告, 就芬太尼缓释制剂因使用不当或过量 (包括适应证不符、处方剂量有误、使用剂量过大过频或替代换算不当等原因) 造成患者呼吸抑制甚至死亡等严重事件, 重申要高度关注芬太尼制剂的安全使用问题^[2,3]。因此, 本文对芬太尼 3 种缓释制剂的特点、适应证、使用方法、安全使用要点、各种芬太尼缓释制剂之间以及与其他阿片类止痛剂之间的剂量换算等问题加以介绍, 旨在提醒相关医务人员正确合理使用芬太尼缓释制剂, 避免其严重不良反应的发生。

1 芬太尼缓释制剂的特点

芬太尼透皮贴剂、芬太尼口腔黏膜贴片、芬太尼口颊含片均属于缓释制剂, 但在剂型、使用部位和药代动力学方面各有其特点。

1.1 芬太尼透皮贴剂

芬太尼透皮贴剂是由保护性衬垫和 4 个功能层

* 通讯作者: 朱珠, 女, 研究员, Tel: (010)65296537, Email: zhuzhu666777888@yahoo.com.cn

组成的一个长方形的透明贴剂,其有效成分枸橼酸芬太尼透过特殊微孔缓释膜渗透入皮肤,在真皮层经毛细血管吸收,吸收率为 92%~94%^[4-6]。贴皮后 12~24 h 内血药浓度保持相对恒定,有一定的波动,残余的药物继续释放,大约 24~72 h 达到峰浓度。贴剂撕掉 17 h 后血浆浓度降低 50%,通过细胞色素 P450 代谢^[5]。

1.2 芬太尼口腔黏膜贴片

芬太尼口腔黏膜贴片为带手柄的白色圆形片,置于口颊处,遇唾液后缓慢溶解和吸收。口腔黏膜吸收约 22%,各种规格口腔黏膜贴片的平均 T_{max} 为 20~40 min;总剂量的 25% 经口颊黏膜迅速吸收进入全身,其余 75% 随唾液咽入胃肠道后缓慢吸收。研究显示,12 名成年男性受试者给予芬太尼口腔黏膜贴片 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后,其绝对生物利用度为 50%,血浆蛋白结合率为 80%~85%,稳态平均分布容积为 4 L/kg,约 1/3 可避免首过代谢,其余主要由肝脏和肠黏膜的细胞色素 P450 代谢转化成无活性物质。药物以原型从尿中排泄 <7%,只有约 1% 经粪便排泄;血浆清除率为 0.5 L/(kg·h)^[7]。

1.3 芬太尼口颊含片

芬太尼口颊含片为表面平坦、周围有斜边的圆形白色药片,它采用 OraVescent 药物释放技术通过口腔黏膜释放药物。当药片接触到唾液时会发生水解反应释放二氧化碳,膨胀的气体使药片迅速崩解和吸收。口腔黏膜吸收约 48%,各种规格口颊含片的平均 T_{max} 约 35~45 min;总剂量的 50% 左右经口腔黏膜吸收进入全身,其余部分随唾液咽入胃肠道后逐渐吸收。绝对生物利用度为 65%,血浆蛋白结合率 80%~85%,平均分布容积为 25.4 L/kg。90% 以上经肝脏和肠黏膜的细胞色素 P450 代谢转化成无活性物质。药物以原型从尿中排泄 <7%,只有约 1% 经粪便排泄^[8]。

2 芬太尼缓释制剂的适应证和禁忌证

芬太尼注射剂可用于麻醉前、中、后的镇静与镇痛,而芬太尼的 3 种缓释制剂只能用于癌症止痛以及其他止痛药无法有效控制的慢性疼痛。FDA 在致医务人员的公告中多次强调,芬太尼透皮贴剂、芬太尼口腔黏膜贴剂和芬太尼口颊含片均只限于对阿片类药物耐受的癌痛患者^[14, 8-10]。即只能用于那些已经从低剂量开始、并已定期常规使用吗啡、可待因、美沙酮等阿片类药物镇痛治疗 1 周以上的中、重度癌痛患者。

芬太尼的 3 种制剂因系缓释制剂,故禁用于治

疗短期或轻度疼痛,包括头疼或偏头疼、急性疼痛、术后疼痛或外伤所致疼痛等;禁用于初次或偶尔使用阿片类止痛剂的患者^[7, 8, 11]。

3 芬太尼缓释制剂的用法用量及注意事项

3.1 芬太尼透皮贴剂

芬太尼透皮贴剂的使用方法和注意事项,可参见樊艳丽等^[6]的“芬太尼透皮贴剂的安全性及其合理使用”一文,需要补充和再次强调的是^[4, 11, 12]:(1)首次应用透皮贴剂患者,所用镇静剂用量应减少 1/3 至 1/2;(2)<12 岁的儿童或 >18 岁但体重不足 50 kg 的患者慎用;(3)患者发热或靠近热源可增加芬太尼释放及透皮吸收,故发热患者剂量应减少 1/3,且严禁将正使用贴剂的部位暴露于电热毯、热水袋、蒸气浴、暖气、火炕、产热的理疗仪等任何热源;(4)不得擅自增加剂量和贴剂,不得频繁更换贴剂;(5)医疗机构可制定芬太尼贴剂临床用药指南,电子医嘱系统可设置剂量警示(首次剂量 > 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ 时出现警示语);必要时在电子处方系统中设置处方权限,只有具备资质的疼痛科医师才能审方核准;(6)务必对患者及家属说明芬太尼贴剂使用要点和注意事项,一旦出现过量迹象,需及时通知医师处理。

3.2 芬太尼口腔黏膜贴片^[7]

3.2.1 使用方法 将装药的泡罩剪开,取出贴片,将其放在口颊和牙龈之间,吸吮贴片上面逐渐溶解的药物。必要时可持手柄把片剂从一侧移致另一侧口颊,15 min 左右药物可达到最大释放。如果吸吮过快,将因吞咽下较多的药物而使口腔黏膜吸收减少、疗效减弱。如果在片剂还没完全含化之前就出现了阿片类药物的不良反应,要立即从口中取出 Actiq 片并告知医师采取必要措施。

3.2.2 使用剂量 起始剂量:用于癌症患者止痛的起始剂量为 200 μg ,为了限制患者储备药的数量,对首次使用的患者只给处方规格为 200 μg 的贴片 6 片。用药期间应密切关注患者止痛情况及用药量,对患者使用情况进行记录。由其医生决定剂量,以使用 1 片适宜规格的贴片就能达到止痛效果为好。

追加用药:若需要,可在前 1 次用药后 30 min 时再加用 1 片相同规格的贴片。每次止痛时的用量不得超过 2 片。

增加剂量:如果患者连续几次都需要追加止痛剂量,就要考虑适当提高剂量。每次更换剂量规格较高的贴片时,建议只处方 6 片,连续观察几个疗程(一般每个疗程 1~2 d)以确定是否有满意的疗效和可以耐受的不良反应。

最大剂量:每天止痛用药不得超过 4 次。否则应考虑增加剂量或改用较高的剂量规格。

3.2.3 使用注意事项 使用芬太尼口腔黏膜贴片应注意以下几点:(1)16 岁以下对阿片类耐受的儿童所需止痛剂量和安全性尚未确定;(2)芬太尼可进入乳汁,导致婴儿镇静和/或呼吸抑制,故哺乳期妇女禁用;(3)不得咀嚼或吞咽贴片;(4)在使用贴片前可以喝水,但服药过程中不能饮水和进食;(5)芬太尼可增加单胺氧化酶抑制剂(MAOI)的不良反应,因此服用 MAOI 时 14 d 内不得使用贴片;(6)本品每片含糖 2 g,糖尿病患者需要注意;对口腔干燥症患者可增加龋齿的危险;(7)如果需要停用阿片类药物,应逐渐减少剂量,避免戒断反应。

3.3 芬太尼口颊含片^[8,9]

3.3.1 使用方法 本品为水泡眼锡箔包装,使用时将取出的药片放置在臼齿上面的牙龈部位,直到药片分解,一般需要 14~25 min。30 min 后如果还有残余药片存在,用清水送服。

3.3.2 使用剂量 对所有患者都应逐步增加剂量,以确保在不良反应最少的情况下发挥充分的止痛作用。如果 100 μg 不能达到满意的止痛效果,在双侧口颊各放 100 μg ,即总量 200 μg 。如果 200 μg 仍不能达到满意的止痛效果,在双侧口腔各放两片 100 μg ,即总量 400 μg 。以此类推。

由于同时使用 4 片以上的吸收和代谢作用尚不清楚,当单次剂量高于 400 μg 时应适当加大剂量规格,以每次止痛时只用 1 片适宜规格的口颊含片为宜,避免造成混乱或过量。如果使用 30 min 内未能缓解疼痛,可以追加 1 片相同规格的口颊含片,两片间隔时间至少 4 h。

3.3.3 使用注意事项 使用芬太尼口颊含片应注意以下几点:(1)药片一旦从水泡眼包装中取出,就必须立即使用;(2)切忌不要掰开药片,咀嚼、吮吸或吞咽药片可使其吸收减少,止痛作用降低;(3)本品不得与酒精、镇静催眠药同时使用;尽量避免同时给患者使用 CYP3A4 酶抑制剂(如红霉素、酮康唑、蛋白酶抑制剂等),如有必要,应给予最低剂量;(4)尽量避免用于肝、肾功能不全及 18 岁以下的患者,如需应用,给予最低剂量;(5)对于轻度口腔黏膜炎患者,可调整剂量;对于口腔黏膜炎较重的患者,使用芬太尼口颊含片的安全性和有效性尚未见研究报道;(6)通常当患者连续多次疼痛发作后,要求使用 1 片以上的剂量来继续缓解疼痛时,可以增加芬太尼口颊含片的剂量;如果患者 1 天疼痛发作超过 4 次,应重新调整

维持剂量。

4 芬太尼缓释制剂的剂量换算

为了保证癌症患者持续止痛、方便用药、提高患者治疗的依从性和生活质量,在有经验的疼痛科医师指导下,在确定患者已耐受阿片类止痛剂的基础上,才可换用芬太尼透皮贴剂、芬太尼口腔黏膜贴片或芬太尼口颊含片。从其他阿片类止痛剂转换使用芬太尼缓释制剂时,应根据原先使用的阿片类止痛剂的品种和剂量计算芬太尼缓释制剂的剂量,并选择合适的规格,见表 1。

在临床应用时,各种芬太尼缓释制剂之间不能任意替换,除规格和含量不同外,药物的剂型不同,其药代动力学就不同,致使药物等量不等效。例如:芬太尼口颊含片中芬太尼的吸收速度和程度要比其口腔黏膜贴片高 30%,相同剂量的 2 种制剂是不等效的,用相同规格的芬太尼口颊含片替代芬太尼口腔黏膜贴片可致过量,引起患者呼吸抑制而死亡^[3,9]。两者之间的剂量换算见表 2。

5 安全提示

由于各种芬太尼缓释制剂所含剂量可对儿童造成致命的后果,务必将此类药品存放在儿童接触不到的地方^[4,9,10]。即使是芬太尼缓释制剂的包装残片或口颊含片的手柄,也应丢弃在儿童接触不到的地方;剩余和残余的芬太尼片剂,应该用热水溶解后倾倒在下水道里^[7,9]。

各种芬太尼缓释制剂有误用、滥用、成瘾或被挪用的危险,应详细记录用药数量、频次和复配情况;定期随诊有利于及早发现成瘾或挪用,限制滥用^[8]。各种芬太尼缓释制剂属于特殊管制药品,擅自销售或给予他人属于违法行为。

医师、患者及其家属都应该对芬太尼过量的征兆有所了解。如果患者出现呼吸困难或呼吸变浅、心率减慢、疲倦、重度嗜睡、晕厥、头晕、语言及行走困难等症状时,患者或其看护人员应立即呼叫医师^[2,4,8,9]。

6 结语

芬太尼因止痛作用强、成瘾性小,已成为临床常用的麻醉性止痛剂。开发多种剂型和规格的芬太尼缓释制剂是为了方便医师选择,提高患者用药依从性,实现剂量个体化。医务人员必须了解各种缓释剂型的临床适应证和用法用量,同时告知患者及家属安全使用要点和注意事项,以避免发生过量和死亡的严重事故。

表 1 其他阿片类止痛剂转换为芬太尼缓释制剂的剂量速查表^[7]

Tab 1 Guidance for dosage conversion from other opiates analgesics to fentanyl sustained-release preparations

止痛药物	日剂量范围 (mg/d)			
原用的药物				
口服吗啡片	60-134	135-224	225-314	315-404
肌注/静脉注射吗啡	10-20	23-37	38-52	53-67
口服盐酸羟考酮	30-67	67.5-112	112.5-157	157.5-202
肌注/静脉注射盐酸羟考酮	15-33	33.1-56	56.1-78	78.1-101
口服可待因	150-447	448-747	748-1047	1048-1347
口服氢吗啡酮	8-17	17.1-28	28.1-39	39.1-51
静脉注射氢吗啡酮	1.5-3.4	3.5-5.6	5.7-7.9	8-10
肌注哌替啶	75-165	166-278	279-390	391-503
口服美沙酮	20-44	45-74	75-104	105-134
肌注美沙酮	10-22	23-37	38-52	53-67
换用的药物				
芬太尼透皮贴剂	12.5-25 μg/h	50 μg/h	75 μg/h	100 μg/h
芬太尼口腔含片	100 μg ^[4]			
芬太尼口腔黏膜贴片		200 μg ^[10]		

表 2 美国 FDA 推荐 Actiq 与 Fentora 之间的剂量转换(μg)^[8]

Tab 2 Dosage conversion from Actiq to Fentora recommended by FDA

芬太尼口腔黏膜贴片的剂量	芬太尼口腔含片的初始剂量
200	100
400	100
600	200
800	200
1 200	400
1 600	400

参考文献

- [1] Moor TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998 ~2005[J]. Arch Intern Med, 2007, 167: 1752-1759.
- [2] FDA. Fentora (fentanyl buccal tablet). US Food and Drug Administration [EB/OL]. 2007-09-26. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Fentora>.
- [3] FDA. Important information for the safe use of Fentora (fentanyl buccal tablets) [EB/OL]. 2007-09-26. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/fentyl_n_buccal.htm.
- [4] FDA. Fentanyl Transdermal System (marketed as Duragesic and generics). US Food and Drug Administration [EB/OL]. 2007-12-21. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Fentanyl>.
- [5] FDA. Duragesic (fentanyl transdermal system). US Food and Drug Administration [EB/OL]. 2005-07-15. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/19813s0391bl.pdf>.
- [6] 樊艳丽,尹珊珊,朱珠. 芬太尼透皮贴剂的安全性及其合理使用[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(1): 28-32.
- [7] FDA. Actiq (oral transmucosal fentanyl citrate). US Food and Drug Administration [EB/OL]. 2006-06-27. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/sep_PI/Actiq_PI.pdf.
- [8] FDA. Fentora (fentanyl buccal tablet). US Food and Drug Administration [EB/OL]. 2007-09-13. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/fentora_PI_9-12-07.pdf.
- [9] FDA. Important safety information for Fentora by Cephalon [EB/OL]. 2007-09-10. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Fentora_DearHCP_Letter%2009-10-07.pdf.
- [10] Martindale; the complete drug reference [M]. 33ed. 2002; 37-40.
- [11] 国家药典委员会. 临床用药须知[M]. 2005 年版. 北京:人民卫生出版社, 2005; 103-104.
- [12] ISMP Issues: Fatal overdoses with fentanyl transdermal patches continue [EB/OL]. 2007-06-28. <http://www.ismp.org/Newsletters/acutecare/articles/20070628.asp>.

(收稿日期: 2008-01-30)