

## •安全合理用药•

# 芬太尼透皮贴剂的安全性及其合理使用

## Safety of transdermal fentanyl patch and its rational use

樊艳丽<sup>①</sup> 尹珊珊<sup>②</sup> 朱珠<sup>①\*</sup> (①中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院药剂科, 北京 100730; ②首都医科大学北京同仁医院药剂科, 北京 100730)

**摘要** 芬太尼透皮贴剂是一种新型强效镇痛透皮缓释给药剂型, 使用方法简便, 不良反应较低, 止痛效果好, 广泛用于癌性疼痛(CP)和非癌性疼痛(NCP)的治疗。常见的不良反应有便秘、恶心、呕吐和嗜睡等。但如果使用不当或过量, 可造成呼吸抑制甚至死亡。因此, 使用芬太尼透皮贴剂时应正确选择适应证, 掌握个体用药剂量, 避免严重不良反应的发生。

**关键词** 芬太尼透皮贴剂; 不良反应; 安全性; 合理使用

中图分类号: R971.2

文献标识码: A

文章编号: 1008-5734(2007)1-0028-05

芬太尼透皮贴剂(transdermal fentanyl patch, 商品名多瑞吉)是一种新型的强效麻醉性镇痛剂, 可用于治疗癌痛。其主要特点为药物通过皮肤吸收发挥疗效, 具有无创性。由于其具有良好的镇痛效果, 给药方便, 不良反应较低, 1990 年被美国 FDA 批准上市, 1992 年在我国开始广泛用于临床。然而, 因其在应用中出现多起过量使用而致死的病例, FDA 于 2005 年 7 月对其安全性向医护人员发出严重警示<sup>[1]</sup>, 引起了国内外医务工作者的广泛关注。为此, 本文对芬太尼透皮贴剂的药理作用特点、临床疗效、不良反应及合理应用作一概述, 为安全用药提供参考。

### 1 药理作用及药代动力学

芬太尼透皮贴剂主要成分为枸橼酸芬太尼, 是一种高选择性与阿片  $\mu$  受体相结合的强阿片类镇痛药, 药理作用与吗啡类似。其镇痛强度约为吗啡的 75~100 倍, 盐酸哌替啶的 1 000 倍<sup>[2]</sup>。由于芬太尼的分子量小、脂溶性好和刺激性小的特点, 适合于透皮给药, 这是芬太尼相对于其他镇痛药的一个显著的优点, 故它是现阶段唯一可供临床使用的阿片类透皮剂, 尤其适用于不能口服镇痛药的患者<sup>[3,4]</sup>。

该贴剂由透皮缓释给药系统及枸橼酸芬太尼组成。其有效成分透过透皮缓释给药系统的特殊微孔缓释膜渗透入皮肤, 在真皮层经毛细血管吸收, 皮肤吸收率为 92%~94%, 芬太尼的血浆蛋白结合率高(84%), 表观分布容积大(200 L)<sup>[5]</sup>, 在首次使用贴剂后 6~12 h 达血浆峰浓度, 12~24 h 达

稳态血浓度, 且在 72 h 内持续释放芬太尼, 其释放速率相对保持恒定<sup>[6]</sup>。

首次使用阿片制剂的患者, 芬太尼的最小有效血浓度范围为 0.3~1.5 ng/ml, 血浓度 >2 ng/ml 时则不良反应发生率增加; 与其他强效  $\mu$  阿片受体激动药一样, 芬太尼镇痛浓度与血浓度密切相关, 但也存在明显的个体差异。镇痛作用有耐受性, 最小有效浓度和产生毒性的浓度均随耐受性的提高而增加<sup>[7]</sup>。芬太尼主要经肝代谢, 其代谢产物无止痛作用, 约 75% 的药物以代谢物形式排泄入尿, 10% 以原形从尿中排出, 约 9% 经粪便排出, 取下贴片后血药浓度逐渐下降。半衰期平均为 17 h (13~22 h)<sup>[8]</sup>。

老年人的药代动力学参数与年轻人无显著差异, 但清除率可能会减少, 血药浓度有增高趋势, 应梯度增加剂量或酌情减量。严重肝肾疾病患者的药代动力学参数仅稍有改变, 但仍需减低用量或缓慢增加剂量。

### 2 临床应用

#### 2.1 对癌性疼痛的疗效

疼痛是癌症最常见的症状, 通常疼痛程度随病程进展而逐渐加重。由于芬太尼透皮贴剂能够持续释放芬太尼, 获得长达 72 h 的镇痛效果而被广泛用于癌性疼痛的治疗。它不仅可替代其他强效吗啡类药物, 还可用于替代弱阿片类药物以及从未使用过阿片类药物的患者。

Clark 等<sup>[9]</sup>报道芬太尼透皮贴剂用于治疗癌性疼痛, 与缓释吗啡(sustained release morphine,

\* 通讯作者: 朱珠, 女, 研究员, Tel: 65296537, E-mail: Zhuzhu666777888@yahoo.com.cn

SRM) 比较, 治疗 28 d 后, 2 组疼痛分数均有改善, 但贴剂组疗效较 SRM 组更为显著 (降低 26.7: 18.7,  $P=0.002$ )。

Tawfik 等<sup>[10]</sup>报道 1 组国际多中心开放性研究, 患者按照芬太尼透皮贴剂治疗前用药分为强阿片组、弱阿片组和非阿片组。使用芬太尼透皮贴剂治疗后 3 组患者的疗效均超过原用药的疗效, 达到“好或者优秀”, 疼痛控制分数提高近 80%~90%。

徐国柱等<sup>[11]</sup>对 941 例患者进行芬太尼透皮贴剂临床观察, 其中自身对照组 169 例, 90%以上的患者达到中度以上缓解; 而 765 例开放性试验结果显示仅有 0.3%患者无效或者疼痛轻度缓解。于世英等<sup>[12]</sup>报道 1 664 例使用芬太尼透皮贴剂治疗的老年癌痛患者, 总有效率达到 97.18%, 生活质量良好的病例治疗前为 25.4%, 治疗 30 d 后提高到 73.04%。仅有 0.84%患者没有缓解。疼痛的缓解与是否用辅助药物、疼痛类型、性别和年龄均无显著相关性。2005 年该作者加大样本量至 4 492 例, 有效率为 96.8%, 疼痛缓解与是否初次使用、年龄、性别、病种均无相关性<sup>[13]</sup>。2004 年邸立军等<sup>[14]</sup>报道 433 例使用芬太尼透皮贴剂治疗重度癌痛患者, 可评价有 336 例, 缓解率为 100%。生活质量评分由 11.43 提高到 17.25。

目前, 我国研究者的样本量较国外报告例数大, 使用芬太尼透皮贴剂治疗癌痛的总有效率也比国外报道的高<sup>[12,13]</sup>, 这可能与使用的评价指标以及患者的耐受性差异有关。我国学者还从多种因素如年龄、性别、辅助用药等对芬太尼透皮贴剂治疗癌痛疗效的影响进行分析, 结果显示, 不同年龄、性别、辅助用药的患者使用芬太尼透皮贴剂治疗癌痛均安全有效且患者满意度高<sup>[11-13]</sup>。

## 2.2 对非癌痛的疗效

以前认为使用吗啡类药物治疗急慢性、中度至重度非癌性疼痛应谨慎, 主要是可能产生成瘾性及药物滥用。目前的研究报道包括前瞻性临床试验、药物试验以及短期的随机对照试验表明, 阿片类药物长期用于治疗非癌性疼痛, 没有预期的不良反应, 因而成为常规使用的镇痛剂, 并得到了 WHO 的认可<sup>[15]</sup>。

Milligan 等<sup>[16]</sup>报道 1 组多国、多中心、开放性研究。该研究使用芬太尼透皮贴剂治疗慢性非癌性疼痛 532 例, 其中有 301 例完成 12 个月随诊。67%的患者认为该贴剂能够控制中度以上的疼痛, 完全满意患者达到 42%, 86%的患者愿意接受该贴剂长期治疗。

Allan 等<sup>[17]</sup>在一项多中心随机对照试验中, 使用芬太尼透皮贴剂与 SRM 对照治疗慢性腰背疼痛 680 例, 治疗组和对照组 VAS 评分分别为 56 和 55.8, 2 组没有显著性差异。其他的大样本研究<sup>[18-19]</sup>也证实了芬太尼透皮贴剂对非癌性疼痛的疗效。

肖礼祖等<sup>[20]</sup>使用芬太尼透皮贴剂治疗带状疱疹及疱疹后神经疼痛 31 例, 有效率达到 100%, 生活质量显著提高。房文学<sup>[21]</sup>等报道 1 组门诊使用芬太尼透皮贴剂治疗顽固性疼痛患者, 其中非癌性疼痛患者 102 例, 明显缓解率为 45.0%, 完全缓解 13.7%, 总缓解率为 58.7%, 生活质量在治疗前后有显著性差异 ( $P<0.01$ )。

## 3 不良反应

芬太尼透皮贴剂常见的不良反应与吗啡等阿片类药物相似, 例如便秘、恶心、呕吐和嗜睡等。在治疗癌性疼痛与非癌性疼痛时常见的不良反应见表 1<sup>[10-17]</sup>。

### 3.1 消化系统反应

如表 1 所示<sup>[10-17]</sup>: 胃肠道症状是最常见的不良反应, 发生率约为 50%, 包括便秘、恶心和呕吐。便秘在 SRM 治疗中最为常见, 发生率 NCP 组为 48%, CP 组为 37%; 采用芬太尼透皮贴剂治疗 2 种疼痛, 便秘的发生率为 9.8%~52%, 多饮水、调节饮食可缓解, 必要时可使用开塞露、果导或乳果糖 (杜秘克) 等药物辅助治疗。采用芬太尼透皮贴剂治疗的患者与 SRM 组比较, 恶心的发生率较少, 特别是 NCP 患者。治疗组与 SRM 组比较, 呕吐的发生率为 20%~30%, 2 组没有显著性差异, 但是 NCP 患者较 CP 患者更常见。

### 3.2 中枢神经系统反应

精神抑郁及嗜睡是常见的不良反应。文献报道<sup>[9]</sup>使用芬太尼透皮贴剂者其发生率明显低于使用 SRM 患者, 前者约为 13%, 而在后者中为 25%。国内使用芬太尼透皮贴剂治疗癌性疼痛的患者其发生率仅为 2%~4.4%<sup>[12-14]</sup>。

### 3.3 呼吸系统反应

与其他的阿片类药物一样, 芬太尼透皮贴剂引起的严重不良反应是呼吸抑制和死亡。于世英等<sup>[13]</sup>报道芬太尼透皮贴剂治疗 CP 组呼吸抑制发生率为 0.25% (11/4 492), 经对症处理均缓解, 进一步分析发现, 发生呼吸抑制的 11 例患者中, 仅 4 例 (0.09%) 与用药有关。徐国柱等<sup>[11]</sup>报道其发生率为 1.2%, 很可能与用药有关。而在 SRM 组中, 发生率为 0.6%, 并显示其与用药明显相关。国外文献报道呼吸抑制或者低排气量发生率 <1%<sup>[9]</sup>。

表 1 芬太尼透皮贴剂常见不良反应发生率

作者	时间	疼痛 类型	例数	不良反应(%)										
				恶心	便秘	呕吐	焦虑	嗜睡	皮肤 瘙痒	出汗	呼吸 抑制	排尿 困难	头晕	局部 过敏
Milligan 等 <sup>[16]</sup>	2001	NCP	530	31	19	15	4.50	3.40	2.00	11	17	0.10	0.30	7.90
Mystakidou 等 <sup>[15]</sup>	2001	CP	130	10	13.80	4.60						1.50		9.20
徐国柱等 <sup>[11]</sup>	2003	CP	768	23.60	16.80	11.20	0.40	12.20		3.80	0.10	1.60	3.40	20.60
于世英等 <sup>[12]</sup>	2003	CP	1 664	11.96	10.70	3.85	0.48	2.40			0.30	0.12	0.72	6.85
Tawfik 等 <sup>[10]</sup>	2004	CP	292	23	12	17		9						5
邱立军等 <sup>[14]</sup>	2004	CP	433	15.70	13.20	6.00		4.40			0.20	0.20	0.90	6.90
Allan 等 <sup>[17]</sup>	2005	NCP	338	54	52	29	16	27		15	25	0	9	25
于世英等 <sup>[13]</sup>	2005	CP	4 492	13.60	9.80	3.90	0.30				0.30	0.20	0.60	6.50

注：NCP(non-cancer pain), 非癌性疼痛；CP(cancer pain), 癌性疼痛

Clark 等<sup>[9]</sup>总结芬太尼透皮贴剂的疗效时，分析试验过程中死亡的病例发现，芬太尼透皮贴剂组死亡病例显著低于 SRM 组。严重不良反应常发生于 CP 患者，在 61 个死亡患者中，CP 组占 59 个，均与原发病相关；NCP 组 2 例，其中仅有 1 例可能与药物使用相关。在 NCP 组中，芬太尼透皮贴剂和 SRM 严重不良反应的发生无差别。用芬太尼透皮贴剂治疗的患者中，约 1/2 严重不良反应可能与治疗相关，而用 SRM 治疗的患者中 4/5 与治疗相关。因为严重不良反应而停药的患者芬太尼透皮贴剂组少于 SRM 组<sup>[9]</sup>。

2005 年 FDA 在公共卫生公告中向公众提出警示：芬太尼透皮贴剂是强阿片类镇痛药，可能因过量使用而导致死亡<sup>[1]</sup>。我国也有因严重呼吸抑制导致死亡的报道<sup>[22]</sup>。

中枢性镇静药可能增加芬太尼引起呼吸抑制的危险，一旦出现呼吸抑制应立即停用并使患者保持清醒及气道通畅，吸氧，必要时使用纳洛酮解救<sup>[3]</sup>。

3.4 皮肤反应

芬太尼透皮贴剂由于剂型的原因，局部的皮肤过敏现象也很常见，在停药 24 h 内多可自行消失，严重的可于患处涂羊毛脂软膏或冰片滑石粉治疗。应注意经常改变贴药片的部位。

3.5 其他不良反应

幻听、幻视、肾功能降低、排尿困难等不良反应也偶有报道<sup>[23]</sup>。

Milligan 等<sup>[16]</sup>报道芬太尼透皮贴剂阿片撤药综合征 (opioid withdrwal syndrome) 的发生率为 3%，但是即使长期使用也没有出现成瘾现象。目前尚未见成瘾的报道。

4 药物的相互作用

4.1 与其他中枢抑制剂(包括阿片类、镇静剂、催眠药、全身麻醉药、吩噻嗪类药、安定药、肌肉松弛剂、单胺氧化酶抑制剂、抗 5-羟色胺药和乙醇性饮料)有镇静协同作用，甚至发生低通气、低血压和深度镇静或昏迷<sup>[7]</sup>。

4.2 芬太尼是一种高清除率的药物，由细胞色素 P<sub>450</sub>3A4 酶代谢，而伊曲康唑和利托那韦是其强抑制剂，后者可使芬太尼清除率降低 2/3<sup>[24]</sup>。

4.3 与 M 胆碱受体阻断剂（尤其是阿托品）合用时，不仅使便秘加重，还可有发生麻痹性肠梗阻和尿潴留的危险。

4.4 芬太尼透皮贴剂可增加硫酸镁静注后的中枢抑制（尤其是呼吸抑制和低血压）作用。

4.5 与钙离子通道拮抗剂及 β 肾上腺素受体阻滞剂合用，可引起严重的低血压。使用芬太尼透皮贴剂后再使用胺碘酮可使心血管并发症增加。两者机制尚不明确<sup>[25]</sup>。

因此，联合应用任何以上药物，都应慎重并对患者进行严密观察。

5 使用方法及注意事项

5.1 使用方法

使用芬太尼透皮贴剂时要先取下保护层，然后将粘贴面均匀贴于皮肤上。药片可贴在除毛发生长区以外的任何部位的皮肤上，一般贴于胸部无病变（无创伤、放射损伤）的皮肤，贴前用清水清洁并干燥皮肤（若使用肥皂、溶剂或洗涤剂，会影响药物吸收）<sup>[4]</sup>。每 72 h 更换 1 次，同时调整剂量，使患者 24 h 疼痛缓解或基本缓解。更换贴剂时，应另选部位，以免药物蓄积。

芬太尼透皮贴剂适用于治疗中度和重度的疼痛。掌握好个体用药剂量是有效镇痛和避免药物不良反应的关键。



使用芬太尼透皮贴剂前,需询问病人的既往病史来确定其适当的初始剂量。对于慢性疼痛的癌症患者,既往未使用过强阿片类药物的患者初始剂量从 25  $\mu\text{g/h}$ (2.5 mg/贴)开始;有既往阿片药物使用史的患者,如正在使用吗啡类药物的,应参照美国综合癌症治疗网络(NCCN)疼痛治疗中推荐的转换公式进行转换,计算初始剂量。

芬太尼透皮贴剂每小时释放的剂量( $\mu\text{g}$ ) = 口服吗啡日用量(mg)  $\times 1/2$ <sup>[26]</sup>。

对于将吗啡改用芬太尼透皮贴剂的患者,在换药的最初 72 h 内,为避免其出现戒断反应,应再给予吗啡维持 6~12 h<sup>[8]</sup>。方法如下:如果患者每 4 h 口服速释吗啡片 1 次,在首次改用芬太尼透皮贴剂时,应继续口服速释吗啡片 2~3 次;如果患者每 12 h 口服 SRM 片 1 次,则应在改用芬太尼透皮贴剂时同时口服 SRM 片 1 次;如果患者用泵注射吗啡,改用芬太尼透皮贴剂时,应在芬太尼吸收达到有效镇痛剂量时关闭泵。

芬太尼透皮贴剂使用后,也应根据患者疼痛缓解的程度和紧急给药的需求对该药的有效剂量进行个体化调整。使用后其疗效常在 48~72 h 出现,而后 2~4 d 最为显著,若不再增加剂量,镇痛效果多维持在一个较为稳定的水平<sup>[27]</sup>。如果患者的疼痛仍持续且频繁发作,则应考虑增加剂量,通常以 25  $\mu\text{g/h}$  逐级递增,达到有效的止痛水平为止。但对于突发性疼痛的患者,不能增加芬太尼透皮贴剂的剂量控制疼痛,而需加用缓释性的强阿片类药物。

## 5.2 使用注意事项

**5.2.1** 芬太尼透皮贴剂为强效麻醉镇痛药,显效较慢,过量使用可导致死亡,故不应用于治疗短期疼痛、非连续疼痛或术后疼痛及从未用过阿片类药物的非癌痛患者。

**5.2.2** 芬太尼透皮贴剂不能切开或分割,有破损的贴剂不能使用。因其可能会导致药物异常释放。

**5.2.3** 下列情况使用芬太尼透皮贴剂时应谨慎:

(1)慢性肺疾病患者:在慢性阻塞性或其他肺疾患的患者,阿片类药物可减弱其呼吸动力,增加气道阻力而引起呼吸抑制。(2)脑外伤及颅内高压者:此类患者对二氧化碳潴留较敏感。(3)心脏疾病患者:芬太尼偶可引起心率减慢,因此给心动过缓的患者使用芬太尼透皮贴剂要注意观察。(4)肝、肾功能损害者:芬太尼主要在肝脏代谢,10%芬太尼以原型从肾排出;因此,有肝功能损害及肾病

的患者应适当减少剂量。(5)发热或体外受热器:据药代动力学模型模拟研究表明,体温升高至 40  $^{\circ}\text{C}$  的患者血浆芬太尼浓度会升高约 1/3<sup>[28]</sup>;这是由于皮肤的通透性及芬太尼从贴剂中释放的速度随温度升高而增加,故发热患者必要时调整剂量或暂停使用。严禁将正使用贴剂的部位暴露于热源,如热垫、电热毯、热水袋、热水床、热灯、强日光浴、热水瓶、产热的理疗仪、蒸汽浴和桑拿浴等。(6)特殊人群:①老年患者由于存在不同程度的器官功能退化,故芬太尼的清除率降低、半衰期延长。研究显示,芬太尼透皮贴剂的不良反应发生与高龄有明显关系<sup>[29]</sup>。建议老年患者用药从低剂量开始,并注意个体化剂量调整。②孕妇及哺乳期妇女的使用:芬太尼可透过胎盘,可分泌入乳汁,但无致畸的报告。故妊娠孕妇和哺乳期妇女不宜使用。③因其在儿童中的安全性和有效性尚未明确,故不应用于 12 岁以下的儿童或体重 <50 kg 18 岁以下的患者。

综上所述,芬太尼透皮贴剂用药简便,无肝脏的首过效应,生物利用度高,不良反应较轻,疗效肯定,是一种新型、无创性的镇痛剂。正确选择适应证,掌握好个体用药剂量是合理使用芬太尼透皮贴剂的关键,并应警惕呼吸抑制的发生。

## 参考文献

- [1] FDA. Safety Warnings Regarding Use of Fentanyl Transdermal(Skin) Patches[EB/OL]. US Food and Drug Administration. [2005-07-15]. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/fentanyl.htm>
- [2] Mather LE. Clinical pharmacokinetic studies of fentanyl and its new derivatives[J]. Clin Pharmacokinetics, 1983, 8:422-446.
- [3] 孙燕,顾慰萍. 癌症三阶段止痛指导原则[M]. 北京:北京医科大学协和医科大学联合出版社,1999:115-141.
- [4] Zech DF, Groud SU, Lynch J, et al. Transdermal fentanyl and initial dose finding with patient controlled and analgesia in cancer pain: a pilot study with 20 terminally ill cancer patients [J]. Pain, 1992, 50(3):293-301.
- [5] Hwang SS, Nichols KC, Southam M. Transdermal permeation: physiological and physicochemical aspects[M]. In: Lehmann KA, Zech D. Transdermal Fentanyl. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991:881.
- [6] 国家药典委员会. 临床用药须知[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:104.
- [7] 路春雷,魏莉,鲍玉琳,等. 芬太尼贴剂用于外科术后

- 镇痛临床研究[J]. 临沂医学专科学校学报, 2003, 25 (4):245-247.
- [8] 于世英. 芬太尼缓释透皮贴剂[J]. 中国新药杂志, 1999, 8(2):86-88.
- [9] Clark AJ, Shmnedzai SH, Allan LG, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain[J]. *Current Med Res Opin*, 2004, 20(9): 1419-1428.
- [10] Tawfik MO, Bryuzgin V, Kourteva G. Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20 (3):259-267.
- [11] 徐国柱, 段砺瑕, 邓艳萍. 芬太尼透皮贴用于癌痛的上市后评价[J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30(4):264-272.
- [12] 于世英, 孙燕, 张海春. 芬太尼透皮贴剂治疗 1 664 例老年性癌痛的临床疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(22): 1931-1935.
- [13] 于世英, 孙燕, 吴一龙. 芬太尼透皮贴剂治疗 4 492 例癌痛的临床疗效分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(6): 369-372.
- [14] 邸立军, 刘淑俊, 罗健. 芬太尼透皮贴剂治疗中重度癌痛 433 例临床观察[J]. 中国肿瘤杂志, 2004, 31(13): 741-743.
- [15] Mystakidou K, Befon S, Kouskouni E, et al. From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial[J]. *Anticancer Res*, 2001, 21:2225-2230.
- [16] Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain[J]. *J Pain*, 2001, 2(4):197-204.
- [17] Allan L, Richaz U, Simpson K, et al. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong opioid naïve patients with chronic low back pain [J]. *Spine*, 2005,30(22):2484-2490.
- [18] Allan L, Hys H, Jensen NH, et al. Randomized crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic noncancer pain[J]. *BMJ*, 2001, 322(7259):1154-1158.
- [19] Franco ML, Seoane A. Usefulness of transdermal fentanyl in the management of nonmalignant chronic pain: a prospective, observational, multicenter study[J]. *Pain Clin*, 2002,14(2):99-112.
- [20] 肖礼祖, 蒋劲, 熊东林. 芬太尼透皮贴剂治疗带状疱疹及疱疹后神经痛的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2004, 10(2):79-81.
- [21] 房文学, 杜敏逸, 许幸, 等. 慢性顽固疼痛患者芬太尼透皮贴剂的门诊治疗[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(9): 494-496.
- [22] 刘丽霞, 张玉想, 刘华琴. 芬太尼透皮贴剂致严重呼吸抑制 1 例[J]. 临床荟萃, 2005, 20(10):544.
- [23] MICROMEDEX(R) Healthcare Series. Fentanyl Citrate: Adverse Effects. Vol. 130 expires 12/2006. 1974-2006 Thomson MICROMEDEX.
- [24] Physicians' Desk Reference [M]. 60 th ed. New York: Thomson PDR, 2006:2450.
- [25] 四川美康医药软件研究开发有限公司编著, 国家食品药品监督管理局药品审评中心监制. 药物临床信息参考[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2005:1253-1254.
- [26] Sloan PA, Moulin DE, Hays H. A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain[J]. *Pain Symptom Manage*, 1998, 16(2): 102-111.
- [27] 许明珠, 杨钰贤. 观察芬太尼贴剂治疗晚期癌症疼痛患者的疗效和不良反应[J]. 广东药学院学报, 2002, 18 (2):157-159.
- [28] 罗素霞, 王黎, 邓巧荣. 芬太尼透皮贴剂治疗癌痛的临床观察[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(11):878.
- [29] 关英, 胡丽娟, 徐锋. 芬太尼透皮贴剂不良反应观察[J]. 中国药房, 2003, 14(7):421-422.