

麻醉性镇痛药

芬太尼族药品临床应用手册

主编 张友干



 人民卫生出版社

麻醉性镇痛药

芬太尼族药品临床应用手册

顾 问 李 杰 徐华斌

主 编 张友干

副主编 何争荣 李莉娥
杨家柱 陈小清

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 湛 王婷婷

李莉娥 杨家柱

何争荣 张 帆

张友干 陈小清

姚承烨 徐高俊

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

麻醉性镇痛药:芬太尼族药品临床应用手册/张友干主编.
—北京:人民卫生出版社,2013
ISBN 978-7-117-17602-6

I. ①麻… II. ①张… III. ①芬太尼-临床应用-手册
IV. ①R971-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 158575 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

麻醉性镇痛药——芬太尼族药品临床应用手册

主 编:张友干
出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)
地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编:100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830
印 刷:北京铭成印刷有限公司
经 销:新华书店
开 本:787×1092 1/32 印张:3.5 插页:4
字 数:73 千字
版 次:2013 年 9 月第 1 版 2013 年 9 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号:ISBN 978-7-117-17602-6/R·17603
定 价:18.00 元
打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



国家中医药管理局原局长、国家卫生部原副部长胡熙明
主任中医师(左)为张友干同志(右)题词

准确掌握药品剂量
保证人民用药安全
张友干同志题
一九九八年十月廿日 胡熙明

姚尚龙简介

姚尚龙, 1956 年 3 月生, 中国医师协会麻醉医师分会会长、中华医学会麻醉学会常委、湖北省麻醉学会主任委员、《国际麻醉与复苏杂志》副主编、《中华麻醉学杂志》副主编、《中华实用诊断与治疗杂志》副主编、《中华生物医学工程杂志》副主编、《临床麻醉学杂志》副主编, 华中科技大学同济医学院附属协和医院副院长、麻醉科主任、ICU 主任, 博士生导师、二级教授、主任医师, 享受国务院政府特殊津贴专家, 卫生部有突出贡献的中青年专家。主要从事 ARDS 重症治疗、围术期重要脏器保护和麻醉机制研究工作。承担国家自然科学基金项目 4 项(其中重点项目 1 项)和省部级基金项目多项。发表学术论文近 300 篇, 其中 21 篇被 SCI 收录。主编、主译和参编专著 20 余部。曾获国家实用新型专利 2 项, 湖北省科技进步一等奖、二等奖、三等奖各 1 项, 以及中华医学科技三等奖、高等学校科技进步二等奖等。获得“湖北省优秀研究生导师”等荣誉称号。



张友干简介

张友干,1954年6月生,湖北鄂州市人。《中国药典临床用药须知:化学药和生物制品卷(2010年版)》编审(唯一聘请审核)、“全国医疗机构特殊管理药品管理和临床应用培训项目”培训授课老师、《中国药师》杂志编辑部和《医药导报》杂志编辑部特邀审稿专家、《中国医药报》临床药师专栏特邀撰稿专家、湖北省药学会第十二届理事会药事管理专业委员会委员、主任药师、执业药师、执业中药师。先后取得药剂、法律、卫生管理、中药4个专业文凭,曾在湖北省卫生局(厅)、湖北省鄂州市中医医院、鄂州市卫生局、鄂州市药品检验所、宜昌人福药业有限责任公司工作,现任职于鄂州市食品药品监督管理局。研究方向为特殊药品临床应用与管理的融合。在《中国药学杂志》、《中国医院药学杂志》、《中成药》杂志等医药报刊上发表特殊药品文章90多篇;推出的每张处方最大量数据填补了我国一项空白;推出了一个药学名词,即每张处方最大量药品;主编特殊药品工具书16部。取得湖北省科技成果两项。先后被湖北省卫生厅、鄂州市人民政府、中共鄂州市委评为药品监督执法先进个人、享受鄂州市人民政府专项津贴专家、优秀共产党员。



内 容 提 要

本手册内容包括三个方面,一是麻醉性镇痛药——芬太尼族药品的临床应用资料,包括适应证、特点(包括药效学和药动学)、药物相互作用、不良反应、禁忌、注意事项、给药说明、用法与用量、临床应用等。二是麻醉性镇痛药与镇痛药等多方面的多种关系(包括研究成果)。三是芬太尼族药品临床应用指导原则。可供临床各科医务工作者、医学院校的师生、卫生行政管理人员,尤其是麻醉疼痛领域(包括从事急、慢性疼痛治疗)的医师使用。

序

麻醉性镇痛药(narcotic)来源于希腊语,意为麻木或失活,指具有消除或减轻疼痛并能改变对疼痛的情绪反应的药物。麻醉性镇痛药主要是指阿片受体类的药物。芬太尼族是合成的阿片受体激动药,具有强效镇痛效应。自20世纪60年代,保罗杨森博士发明了芬太尼,短短的半个世纪芬太尼族药品的研发应用开创了临床麻醉镇痛的新篇章。芬太尼族药品是目前临床上使用最广泛的麻醉性镇痛药之一,因良好的镇痛效果和低依赖性,芬太尼族药品在合成类麻醉药品中发展最快。已有130多个国家将其用于临床,且大多数国家的使用量逐年增加。目前临床应用的芬太尼族阿片类镇痛药主要有芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼等,适用于手术前、中、后的镇静与镇痛,分娩镇痛以及各种急、慢性疼痛如癌性疼痛、神经病理性疼痛的治疗。此外,还不断研发出新的剂型以及新型的给药方式,包括患者自控镇痛(PCA)和以计算机为基础的靶控输注技术。

本手册的主编湖北省鄂州市药监局张友干同志,长期工作在基层药政管理部门,潜心研究药政管理,尤其在特殊药品管理领域取得了很大的成绩。本手册详细介绍了芬太尼族药品的药理特性,临床评价,在手术麻醉、疼痛治疗等各个领域的剂量和用法,不良反应,注意事项及相关的法律法规,是一本资料新颖、齐全,内容丰富、翔实的工具书。本书适用于从



事急、慢性疼痛治疗的医务人员、医学院校的师生以及从事药政管理的专业人员。尤其对指导临床医生在临床工作中正确使用芬太尼族药品,提高医疗质量和保障患者安全具有重要的参考价值。

急性疼痛是一种症状,慢性疼痛被认为是一种疾病。疼痛不仅影响人体健康,而且显著降低患者的生活质量。世界卫生组织已将疼痛列为第五大生命体征,疼痛治疗已上升到人权的高度。伴随着各种镇痛技术的完善以及各种镇痛药物相继问世,人们对疼痛的诊治手段越来越多,镇痛效果趋于满意,逐渐实现了“科学战胜疼痛”的理念。疼痛治疗不仅在手术过程中,在临床疾病治疗中以及患者的康复甚至在我们的日常生活领域里都有所涉及。临床医务工作者尤其是麻醉疼痛领域医师应掌握各种镇痛药的合理使用,从而使临床麻醉与疼痛治疗更加规范,期望读者从本书中有所受益。

中国医师协会麻醉医师分会会长 姚尚龙

二〇一三年三月十二日

前 言

在数以万计的药品中,只有少数药品兼具镇痛与麻醉作用,即所谓的麻醉性镇痛药。其中芬太尼族药品因其具有强效镇痛与麻醉作用,已经成为临床使用最为广泛的麻醉性镇痛药之一。然而,出于种种原因,芬太尼族药品在临床上仍存在诸多不合理使用现象。为充分发挥芬太尼族药品的作用,让芬太尼族药品造福于需要镇痛和麻醉的患者,我们特此编写了这本手册。

本手册的特点主要体现以下几个方面,一是在各药品中首次出现了“特点”项,通过特点来反映药效学和药动学。二是突出了重点品种,有利于进一步发挥重点品种的作用。三是将麻醉药品临床应用研究与管理研究成果融于一体。四是充分采用了比较的写法。

卫生部前副部长胡熙明曾为本手册主编亲笔题词,中国医师协会麻醉医师分会姚尚龙会长在为本手册的编写做了大量工作的基础上又为本手册写序,中国麻醉药品协会李杰副会长等对本手册的编写提出了指导性意见。在此,表示衷心的感谢!

由于我们水平有限,本手册难免存在这样或那样的问题,诚恳期待广大读者指正(编者邮箱:zyg5468@163.com),以利于再版时修订。

编者

二〇一三年五月二十八日

目 录

第一章 概论	1
第一节 阿片类药物的分类	2
一、按药物来源分类	2
二、按药理作用分类	2
第二节 阿片受体及芬太尼族药品的作用机制	4
一、阿片受体	4
二、芬太尼族药品的作用机制	5
第三节 芬太尼族药品的药代动力学特点	5
一、芬太尼	6
二、舒芬太尼	7
三、阿芬太尼	7
四、瑞芬太尼	8
第二章 芬太尼族药品的临床应用	9
第一节 枸橼酸舒芬太尼注射液	9
第二节 注射用瑞芬太尼	20
第三节 枸橼酸芬太尼注射液	34
第四节 盐酸阿芬太尼注射液	48
第三章 麻醉药品应用与管理研究	53
第一节 麻醉药品概念	53
一、麻醉药品不是毒品	53
二、关于修订麻醉药品概念的建议	56

三、浅析麻醉药品临床应用中的若干概念	62
四、关于重新界定麻醉药品品种范围的建议	68
第二节 四组药品之间的联系与区别	77
一、麻醉药品与麻醉药的联系与区别	77
二、麻醉药与镇痛药的联系与区别	78
三、镇痛药与麻醉性镇痛药的联系与区别	79
四、麻醉性镇痛药与麻醉药品的联系与区别	81
第三节 麻醉药品滥用	81
一、判定药物滥用的五个要素	82
二、麻醉药品滥用与不合理使用的区别	83
三、关于不滥用“麻醉药品滥用”的建议	84
参考文献	92
附录 麻醉药品临床应用指导原则(摘录)	93

第一章

概 论

消除疼痛是临床麻醉和疼痛治疗的主要内容之一,为消除疼痛最常用的药物是阿片类药物。阿片(opiate)及合成的各种阿片类活性碱(opioids)统称为“阿片类药物”,泛指能与不同阿片受体或受体亚型结合,并能表现出一种或多种内源性阿片肽某种特性的药物。阿片类镇痛药也称麻醉性镇痛药,是指作用于中枢神经系统能解除或减轻并改变对疼痛的情绪反应的药物。

阿片类药物用于镇痛已有数百年历史,除用于术中止痛外,还作为术前用药、麻醉辅助用药、复合麻醉和术后镇痛的重要组成部分,并用于各种急、慢性疼痛治疗。从1803年由Serturner从罂粟生物碱提取出吗啡晶体物质后,吗啡及类吗啡生物碱一直是此类药物的经典药物代表。早在1833年吗啡已应用于临床,但吗啡有呼吸抑制、产生依赖性等一系列不良反应,并非是一个理想的镇痛药,在麻醉及疼痛治疗等临床应用中受到一定限制。20世纪初,由于麻醉药物不断更新及麻醉技能不断完善,尤其是短效巴比妥类静脉药的出现及“平衡麻醉”概念的推出,阿片类药物与其他各类药物联合使用,获得了完善的麻醉和术后苏醒,避免了心血管及其他器官的



抑制,明显减少了麻醉手术并发症。为了减少阿片类药物的不良反应,在 20 世纪 60 年代人工合成阿片类药物芬太尼,在减少阿片类药物不良反应方面取得了突破性进展。近年来,芬太尼家族作为具有类吗啡特性的合成药物,相继投入临床使用,显示出各自临床应用的优势,并占据临床麻醉和镇痛的主导地位。

掌握阿片类药物的分类、镇痛作用模式以及药代动力学特征,对临床合理使用麻醉性镇痛药物、减少药物的不良反应具有十分重要的价值。

第一节 阿片类药物的分类

一、按药物来源分类

1. 天然的阿片生物碱 如吗啡、可待因。
2. 半合成的衍生物 如二乙酰吗啡、双氢可待因。
3. 合成的麻醉性镇痛药 按其化学结构不同,分为:
①苯基哌啶类,如哌替啶、芬太尼族;②吗啡喃类,如羟甲左吗喃;③苯并吗啡烷类,如喷他佐辛;二苯甲烷类,如美沙酮。

二、按药理作用分类

1. 阿片类受体激动药 主要激动 μ 受体,如吗啡、哌替啶等。
2. 阿片受体激动-拮抗药 又称部分激动药,主要激动

κ 和 σ 受体,对 μ 受体有不同程度的拮抗作用,如喷他佐辛等。

3. 阿片受体拮抗药 主要拮抗 μ 受体,对 κ 和 σ 受体也有一定的拮抗作用。

芬太尼及其衍生物舒芬太尼、阿芬太尼和瑞芬太尼都是合成苯基哌啶类药物,均是人工合成的阿片受体激动剂。芬太尼(fentanyl)合成于1960年,是20世纪60年代中期被应用于临床的第一个芬太尼族药品,问世后在临床麻醉及疼痛治疗领域迅速推广应用。一度成为心血管麻醉及麻醉手术中主要用药,也作为疼痛治疗尤其是术后镇痛的首选阿片类药物。到目前为止,芬太尼仍然作为全身麻醉主要辅助用药以及在术后镇痛中广泛使用。继芬太尼之后,芬太尼家族又相继合成了舒芬太尼(sufentanil)、阿芬太尼(alfentanil)和瑞芬太尼(remifentanil)等一系列新型镇痛药。舒芬太尼与阿芬太尼均是芬太尼的衍生物,分别于1974及1976年合成,其作用基本和芬太尼相似。其中舒芬太尼镇痛作用更强,为芬太尼的5~10倍,作用持续时间约为其2倍;阿芬太尼镇痛强度较芬太尼弱,为其1/4,作用持续时间为其1/3。瑞芬太尼为芬太尼族最新成员,于1997年底通过临床验证。由于瑞芬太尼独特的药代、药效动力学特点,体内无蓄积作用,更适合静脉输注,在临床麻醉中显示出突出的优点,被誉为21世纪初阿片类镇痛药的代表性药物,是目前唯一适合临床静脉靶控输注的较为理想的麻醉性镇痛药物。



第二节 阿片受体及芬太尼族药品的作用机制

一、阿片受体

自 1973 年以来,国外学者相继发现在脑内和脊髓存在阿片受体。这些受体分布在导水管周围灰质、内侧丘脑、杏仁核和脊髓罗氏胶质区等,与痛觉传导及情绪行为有关。1975 年以来,又相继发现体内存在几种内源性阿片样肽(β -内啡肽、亮啡肽、强啡肽),是这些受体的内源性配基。阿片样受体和内源性阿片肽的发现,为研究麻醉性镇痛药的作用机制提供了理论基础。

根据受体激动后产生的效应将受体分为四型,即 μ 、 κ 、 δ 和 σ ,其中 μ 受体又分为 μ_1 和 μ_2 两个亚型(表 1-1)。

表 1-1 阿片受体的分类

型别	效应	内源性阿片样肽	激动药
μ_1	脊髓以上镇痛	β -内啡肽	吗啡、哌替啶
μ_2	呼吸抑制,心率减慢,欣快感,依赖	β -内啡肽	吗啡、哌替啶
κ	脊髓镇痛镇静,缩瞳,呼吸抑制(+)	强啡肽	喷他佐辛、布托啡诺
δ	调控受体活性	亮啡肽	—
σ	兴奋、烦躁、幻觉、瞳孔散大 呼吸 $\uparrow$ 、心率 $\uparrow$ 、BP $\uparrow$	—	喷他佐辛

二、芬太尼族药品的作用机制

芬太尼族药品的镇痛作用主要通过中枢神经系统的阿片受体介导,选择性地抑制某些兴奋性冲动传递,解除机体对疼痛的感受和伴随的心理行为反应。四种阿片受体广泛分布于大脑及外周感觉与自主神经索中,其中三种为特异性阿片受体(σ 、 κ 和 μ)。这些阿片受体均属于鸟苷酸蛋白(G 蛋白)偶联受体超家族。芬太尼、舒芬太尼及阿芬太尼对这三种受体均具有高度选择性,而瑞芬太尼是纯 μ 阿片受体激动剂。当芬太尼族药品与阿片受体结合后,激活 G 蛋白偶联受体(GPCR)的 G_i 蛋白,使 G 蛋白的 β 、 γ 亚基与 α 亚基解离。 β 、 γ 亚基与 α 亚基分别介导了胞内多条信号通路的激活,最终关闭 N 型电压门控型钙通道,开放钙依赖性内控型钾通道,由此导致超极化和神经元兴奋性下降,使神经末梢释放乙酰胆碱,而肾上腺素、多巴胺及 P 物质等神经递质释放减少,抑制腺苷酸环化酶,使 cAMP 含量降低,从而产生相应的生物学活性。

第三节 芬太尼族药品的药代动力学特点

各种芬太尼族药品的药代动力学参数如表 1-2 所示。总体来说,芬太尼族药品的动脉血浆浓度在静脉注射后一次循环时间内升高到峰值。而后,该类药物表现为可用房室模型描述的典型药代动力学特征,即快速再分布相及缓慢的消除相。