**芬太尼**

文章版本号：4

最后发布时间：2014-6-16 14:24:13

**【特别警示】**

1.暴露于本药的患者具有阿片成瘾、滥用、误用风险，这可导致药物过量及死亡。用药前应对患者进行评估，并定期监测患者是否出现以上行为或情况。(FDA药品说明书-芬太尼透皮贴剂)

2.本药可导致严重、危及生命或致死性呼吸抑制，应监测是否出现呼吸抑制，尤其在开始用药及增加剂量时。(FDA药品说明书-芬太尼透皮贴剂)

3.意外暴露于本药可出现致死性过量。(FDA药品说明书-芬太尼透皮贴剂)

4.妊娠期妇女长期使用本药可导致新生儿撤药综合征，如未治疗可能危及生命。(FDA药品说明书-芬太尼透皮贴剂)

5.与细胞色素P450(CYP) 3A4抑制药合用或停止与CYP 3A4诱导药合用可导致本药血药浓度升高，不良反应增加或延长，并可导致致死性呼吸抑制。本药与CYP 3A4抑制药或诱导药合用时应监测以上情况。(FDA药品说明书-芬太尼透皮贴剂)

6.使用本药透皮贴剂时，用药部位及周边区域的暴露量与外界温度相关。高温可促进本药吸收，导致致死性过量。发热或体力活动所致的体表温度升高同样可增加本药暴露量，故需调整剂量。(FDA药品说明书-芬太尼透皮贴剂)

**【药物名称】**

中文通用名称：芬太尼

英文通用名称：Fentanyl

其他名称：多瑞吉、Duragesic、Durogesic、Fentanylum、Subsys。

**【药理分类】**

麻醉用药及麻醉辅助药>>麻醉辅助药

镇痛药>>阿片类镇痛药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.本药注射剂用于：(1)麻醉前给药及诱导麻醉，并作为辅助用药与麻醉药合用于多种手术。(2)手术前、中、后等多种剧烈疼痛。

2.本药贴剂用于治疗中至重度慢性疼痛及仅能用阿片样镇痛药治疗的难消除的疼痛。

**其他临床应用参考**

1.用于防止或减轻手术后出现的谵妄。

2.与氟哌啶醇配伍制成“安定镇痛剂”，用于大面积换药及小手术。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·全身麻醉

1.静脉给药  以芬太尼计：(1)小手术：初始剂量为0.001-0.002mg/kg，静脉注射。(2)大手术：初始剂量为0.002-0.004mg/kg，静脉注射。(3)体外循环心脏手术：以0.02-0.03mg/kg计算全量，维持剂量可每30-60分钟给予1次，剂量为初始剂量的一半，静脉注射；亦可持续静脉滴注，滴注速度为0.001-0.002mg/(kg·h)。(4)全麻吸入氧化亚氮时：初始剂量为0.001-0.002mg/kg，静脉注射。

·局麻镇痛不全

1.静脉注射  作为辅助用药，剂量为0.0015-0.002mg/kg。

·平衡麻醉或全凭静脉麻醉

1.静脉注射  负荷剂量为0.002-0.01mg/kg，维持输液速率为0.002-0.01mg/(kg·h)，间断推注量为0.025-0.1mg。

·麻醉前用药

1.静脉注射  按体重0.0007-0.0015mg/kg。

2.肌内注射  参见“静脉推注”项。

·术后镇痛

1.静脉注射  参见“麻醉前用药”。

2.肌内注射  参见“麻醉前用药”。

3.硬膜外给药  初量0.1mg，加氯化钠注射液稀释到8ml，每2-4小时可重复，维持剂量为初量的一半。

·中至重度慢性疼痛及仅能用阿片样镇痛药治疗的难消除的疼痛

1.局部用药  (1)初始剂量选择(未使用过阿片类药物的患者)：用于此类患者的临床经验有限。推荐使用低剂量的阿片类药物进行剂量调整直至达到与规格为25μg/h的本药贴剂等效为止，随后转换为规格为25μg/h的贴剂。如有需要，可进行剂量调整，调整幅度为25μg/h，依据镇痛需要来补足剂量，以达到最低的适合剂量。(2)初始剂量选择(从口服或非胃肠道给阿片类药物转变为使用本药的患者)：用于此类患者应遵循以下步骤：①计算前24小时镇痛药用量。②将镇痛药用量转换为等效的吗啡剂量。③根据24小时口服吗啡的剂量范围折算出的本药剂量。如有需要，可进行剂量调整，调整幅度为25μg/h，依据镇痛需要来补足剂量，以达到最低的适合剂量。④在首次使用本药至镇痛作用开始起效期间，应逐渐停止前面使用的镇痛药。(3)剂量的调整及维持治疗：每72小时应更换一次贴剂。应根据个体情况调整剂量直至达到足够的镇痛效果。如在首次使用后镇痛不足，可在用药3日后增加剂量。其后每3日进行一次剂量调整。必要时可能同时需要定时使用短效镇痛药。剂量增加的幅度通常为25μg/h。(4)治疗终止：停用本药贴剂后，应逐渐开始其他阿片类药物的替代治疗，并从低剂量起始，缓慢加量。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 镇痛作用等效转换参考表 | | |
| 药物名称 | 肌注等效镇痛剂量(mg) | 口服等效镇痛剂量(mg) |
| 吗啡 | 10 | 30(若为重复给药) |
| 吗啡 | 10 | 60(若为单次或间歇给药) |
| 氢吗啡酮 | 1.5 | 7.5 |
| 美沙酮 | 10 | 20 |
| 羟考酮 | 15 | 30 |
| 左啡诺 | 2 | 4 |
| 羟吗啡酮 | 1 | 10(直肠给药) |
| 二乙酰吗啡 | 5 | 60 |
| 哌替啶 | 75 | - |
| 可待因 | 130 | 200 |
| 丁丙诺啡 | 0.4 | 0.8(舌下含服) |

注：表中所有肌注和口服剂量相当于肌注吗啡10mg的等效镇痛剂量。

|  |  |
| --- | --- |
| 根据吗啡口服日剂量折算出的本药贴片推荐剂量表 | |
| 24小时口服吗啡剂量(mg/24h) | 芬太尼贴片剂量(μg/h) |
| ＜135 | 25 |
| 135-224 | 50 |
| 225-314 | 75 |
| 315-404 | 100 |
| 405-494 | 125 |
| 495-584 | 150 |
| 585-674 | 175 |
| 675-764 | 200 |
| 765-854 | 225 |
| 855-944 | 250 |
| 945-1034 | 275 |
| 1035-1124 | 300 |

◆老年人剂量

老年患者首次剂量应适当减量，并根据首次剂量的效果确定剂量的增加量。

◆其他疾病时剂量

发热可增加贴剂中本药的释放及皮肤通透性，故发热患者剂量应减少1/3。

**儿童**

◆常规剂量

·镇痛

1.静脉注射  2岁以下儿童尚无推荐剂量；2-12岁儿童用量为0.002-0.003mg/kg。

2.肌内注射  参见“静脉注射”项。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

1.本药注射液有一定的刺激性，不得误入气管、支气管，亦不得涂敷于皮肤和黏膜表面。

2.本药贴剂应在躯干或上臂未受刺激及未受照射的平整皮肤表面贴用，不可切割使用。如有毛发，应剪除(勿用剃须刀剃除)。使用前皮肤应完全干燥，可用清水清洗贴用部位，不可使用肥皂、油剂、洗剂或其他可能会刺激皮肤或改变皮肤性状的用品。使用时需用手掌用力按压30秒，以确保贴剂与皮肤完全接触，尤其应注意其边缘部分。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.支气管哮喘患者。

3.呼吸抑制患者。

4.重症肌无力患者。

5.对本药或其他阿片类药物不耐受者(有严重或致命性呼吸抑制的风险)(国外资料)。

6. 40岁以下非癌性慢性疼痛患者禁用本药贴剂。

**【慎用】**

1.心律失常患者。

2.肝、肾功能不全者。

3.慢性梗阻性肺病患者。

4.呼吸储备力降低及脑外伤昏迷、颅内压增高、脑肿瘤等易陷入呼吸抑制的患者。

5.甲状腺功能减退者。

6.肾上腺皮质功能减退者。

7.前列腺癌患者。

8.急性酒精中毒者。

9.病因不详的腹痛综合征患者。

10.有药物滥用史者。

11.老年患者。

12.妊娠期妇女。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童用药的安全性和有效性尚不明确。

**老人**

研究数据表明，老年患者对本药的体内清除率下降，半衰期延长，可能较年轻患者对药物更敏感，故慎用。如用药，应监测用药时的毒性症状。

**妊娠期妇女**

1.有妊娠期妇女长期使用本药，新生儿出现戒断症状和短暂性新生儿肌肉僵直的报道，故妊娠期妇女慎用。

2.本药可透过胎盘，可能引发新生儿呼吸抑制，不推荐在分娩过程中使用本药。

3.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为C级。

**哺乳期妇女**

本药可随乳汁排泄，对乳儿可能有影响(如暂时性新生儿肌肉僵硬)，故不推荐哺乳期妇女使用。

**特殊疾病状态**

1.慢性肺病患者：伴有慢性阻塞性或其他肺病患者使用本药可能产生较严重的不良反应。此类患者使用本药可能会出现呼吸力降低，气道阻力增加。

2.肾功能损害者：对于伴有肾功能损害者，须监测使用本药的毒性症状，必要时可减量。

3.肝功能损害者：肝功能损害者对本药的清除延迟，对于伴有肝功能损害的患者应监测使用本药的毒性症状，必要时可减量。

4.发热患者：发热患者使用本药时应监测其阿片类药物不良反应，必要时应调整本药剂量。

**【不良反应】**

1.心血管系统  可见循环抑制、心脏停搏等。极罕见(＜1/10000，包括单个案例)低血压、高血压、心动过缓、心动过速。

2.代谢/内分泌系统  极罕见食欲减退。

3.呼吸系统  可见喉痉挛、窒息，有呼吸频率减慢和潮气量减小的可能。极罕见呼吸抑制(包括呼吸窘迫、呼吸暂停和呼吸减慢)、肺通气不足、呼吸困难。

4.肌肉骨骼系统  可见肌肉僵直。偶见肌肉抽搐。

5.泌尿生殖系统  极罕见尿潴留、性功能障碍。

6.神经系统  可见眩晕。极罕见惊厥(包括阵挛性惊厥和惊厥大发作)、记忆减退、嗜睡、头晕、头痛、震颤、感觉异常。

7.精神  极罕见抑郁、意识模糊、幻觉、焦虑、欣快、失眠。

8.肝脏  可见胆道括约肌痉挛。

9.胃肠道  极罕见恶心、呕吐、便秘、腹泻、消化不良、口干。

10.皮肤  可见多汗、全身瘙痒。极罕见皮疹、红斑。

11.眼  可见视物模糊。

12.过敏反应  极罕见过敏性休克、过敏反应、类过敏反应。

13.其他  本药有成瘾性，轻度的戒断症状有呵欠、打喷嚏、流涕、冒汗、食欲缺乏；中度为神经过敏、难以入眠、恶心、呕吐、腹泻、全身疼痛、原因不明的低热；严重时表现为激动、不安、发抖、震颤、胃痉挛痛、心动过速、极度疲乏等，最终可导致虚脱。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.CYP 3A4抑制药(如利托那韦、酮康唑、醋竹桃霉素、克拉霉素、那非那韦、萘法唑酮、维拉帕米、胺碘酮)：

结果：合用可能使本药血药浓度升高，增加或延长本药的疗效和不良反应，并发生严重的呼吸抑制。

处理：不建议合用。如有必要，合用时应监测患者呼吸抑制的体征，并确保进行剂量调整。

2.中枢抑制药[如镇静药催眠药(如巴比妥类、地西泮等)、其他麻醉性镇痛药及全身麻醉药、抗精神病药(吩噻嗪类药物)、阿片类药物、安定类药物、镇静性抗组胺药]：

结果：合用可产生附加的抑制作用，可能发生肺通气不足、低血压、深度镇静或昏迷。其中与吩噻嗪类药合用时，血压常可出现大幅度波动。

机制：本药与以上药物有协同作用。

处理：合用应谨慎并适当调整剂量，并对患者进行特别护理和观察。对与氟哌利多合用产生的低血压，可用输液、扩容等措施处理，无效时可采用升压药，但禁用肾上腺素。

3.单胺氧化酶抑制药(如呋喃唑酮、丙卡巴肼、苯乙肼、帕吉林)：

结果：合用会发生难以预料的、严重的并发症，临床表现为多汗、肌肉僵直、血压先升高后剧降、呼吸抑制、紫绀、昏迷、高热、惊厥，终致休克而死亡。

处理：禁止合用，且在以上药物停用14日以上才能给予本药，且应先小剂量(常用量的1/4)试用。

4. 80%氧化亚氮：

结果：合用可诱发心率减慢、心肌收缩减弱、心排血量减少，在左室功能欠佳者尤其明显。

5.纳曲酮：

结果：合用可能会引起急性阿片戒断症状。

6.钙离子通道拮抗药及β-肾上腺素受体阻滞药：

结果：合用可引起严重的低血压。

7.西布曲明：

结果：合用有发生5-羟色胺综合征(高血压、体温降低、肌阵挛等)的风险。

8.利福布汀：

结果：合用时利福布汀可减弱本药的作用。

机制：利福布汀可增加本药的代谢。

9.纳洛酮等药物：

结果：合用时纳洛酮等能拮抗本药的呼吸抑制和镇痛作用。

10.肌松药：

结果：合用时肌松药能解除本药引起的肌肉僵直，但有呼吸暂停时，又可使呼吸暂停的持续时间延长。

处理：合用时肌松药的用量应相应减少。

**药物-食物相互作用**

含酒精的饮料：

结果：同服可产生附加的抑制作用，可能发生肺通气不足、低血压及深度镇静或昏迷。

处理：同服应对患者进行特别护理和观察。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.本药贴剂仅适用于对其他药无法控制的阿片类药物耐受的中至重度持续疼痛患者。

2.本药可能会影响驾驶或操作机械等具有潜在性的危险工作。

3.本药口腔膜剂、舌下片剂不适用于年龄小于18岁的癌症儿童，仅适用于阿片类药物耐受的、年龄大于或等于18岁的癌症患者。

**交叉过敏**

本药与哌替啶的化学结构有相似之处，两药间可有交叉过敏。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.用药期间应监测呼吸和循环功能，尤其是呼吸功能。

2.本药贴剂在首次使用后，应监测24小时。

**高警讯药物**

美国安全用药规范研究院(ISMP)将本药定为高警讯药物，使用不当将给患者带来严重危害。

**其他注意事项**

1.氟哌利多2.5mg和本药0.05mg的混合液肌内注射，可使患者术中保持安静，故常在麻醉前给药时小量肌内注射。

2.使用本药贴剂时需注意：(1)剂量应根据患者的个体情况而决定，并应在给药后定期进行剂量评估，初始剂量应依据患者目前使用阿片类药物的剂量而定。(2)可持续贴用72小时。在更换贴剂时，应更换粘贴部位。几日后方可在相同的部位重复贴用。(3)停药后血清药物浓度逐渐下降，故出现严重不良反应的患者应在停用贴剂后继续观察24小时。(4)避免将本药的贴用部位直接与热源接触，如加热垫、电热毯、加热水床、烤灯或日照灯、强烈的日光浴、热水瓶、长时间的热水浴、蒸汽浴及热涡矿泉浴等。

3.本药注射液应在3-5分钟内缓慢注射。快速静脉输注可能引起骨骼肌僵直和胸壁肌肉僵直、呼吸损害或呼吸骤停，可能需使用非去极化骨骼肌松弛药予以缓解。

4.使用μ型阿片类激动药长时间治疗后，同时使用激动药/拮抗性镇痛药，可能促发撤药症状和(或)镇痛效果减弱。长时间使用后突然停用亦可能导致撤药症状。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.由于存在通气不足的风险，经皮给予的本药制剂在牙科用药中不得用作疼痛缓解药。

2.本药含糖制剂频繁使用可能导致重大牙科问题，包括牙齿腐烂的风险。由本药引起的口干可能会增加龋齿的风险。应嘱患者保持良好的口腔卫生。

3.与牙科治疗相关的主要不良反应：口干、唾液分泌改变(停药后正常唾液流重新开始)、直立性低血压、龋齿、牙龈出血、口腔溃疡、口腔白色念珠菌病、唇炎。

4.成人牙科手术用法用量：(1)预防用药：肌内注射和缓慢静脉注射，于手术前30-60分钟给药，一次25-100μg。(2)局部麻醉辅助用药：缓慢静脉注射，一次25-100μg，于1-2分钟内给药。由于局部麻醉给药时静脉通路需建立就位，故肌内注射的给药途径极少使用。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：常见嗜睡、镇静、抑制，可能罕见引起反常性中枢神经系统兴奋或谵妄。

2.对精神障碍治疗的影响：与低效价抗精神病药和三环类抗抑郁药同时使用，可能产生协同的降血压作用。

**心血管注意事项**

可能引发心动过缓、低血压和外周血压扩张，需监测血流动力学。

**麻醉注意事项**

1.在手术过程中本药可间歇给药用于预防疼痛，长时间的麻醉需要进行滴注。

2.由于缺乏组胺释放，本药比吗啡具有更小的降血压作用，但在较高剂量时，本药可能引起僵直。如患者需要较高剂量的麻醉或使用较长时间(约7日)，需逐渐减少剂量以预防撤药症状。

**护理注意事项**

1.应监测疼痛缓解的效果。

2.在治疗前和治疗期间应定期监测血压、中枢神经系统状态、呼吸状态、镇静程度。

3.在除去本药透皮帖剂后，应持续24小时密切监测撤药体征。

4.应对住院患者制订安全措施以防止跌倒。

5.应评估患者的生理依赖性和(或)心理依赖性。

6.在长时间使用后应缓慢停药。

**【药物过量】**

**过量的处理**

一旦出现用药过量的症状应立即停药。且采取对症措施：(1)出现肌肉强直者，可用肌松药或吗啡拮抗药(如纳洛酮、烯丙吗啡等)对抗。(2)呼吸抑制时立即采用吸氧、人工呼吸等急救措施，必要时亦可用吗啡的特效拮抗药，如静脉注射纳洛酮0.005-0.01mg/kg。(3)心动过缓者可用阿托品治疗。

**【药理】**

**药效学**

本药为阿片受体激动药，属强效的麻醉性镇痛药。作用机制至今尚未充分了解。可能是通过作用于中枢神经系统内的阿片受体而起效。已观察到阿片类药可选择性地抑制某些兴奋性神经的冲动传递，发挥竞争性抑制作用，从而解除对疼痛的感受和伴随的心理行为反应。本药的作用机制与吗啡相似，但作用强度是吗啡的60-80倍。与吗啡和哌替啶相比，其作用迅速，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。本药对呼吸的抑制作用弱于吗啡，但静脉注射过快也易抑制呼吸，其呼吸抑制和镇痛作用可被纳洛酮拮抗。此外，本药具有成瘾性，但较哌替啶轻。

**药动学**

本药口服可吸收，但临床一般采用注射给药。静脉注射1分钟即起效，4分钟达峰值，作用持续30-60分钟。肌内注射7-8分钟起效，可维持1-2小时。硬膜外给药一般4-10分钟起效，20分钟达脑脊液药物浓度峰值，作用时效3.3-6.7小时。肌内注射生物利用度67%，蛋白结合率80%。可透过胎盘屏障，分布容积为3.5-5.9L/kg。主要经肝脏CYP 3A4系统代谢，约10%的原形药与代谢产物经肾脏随尿液排出，约9%以无活性代谢产物的形式随粪便排出。清除率为574ml/min。半衰期约3.7小时。

本药贴剂的生物利用度为92%。首次使用6-12小时后可于血清中测到本药的有效浓度，12-24小时达到相对稳态，血药浓度达峰后即可维持72小时。当皮肤温度升至40℃时，血药浓度可能提高1/3。取下透皮贴剂后，血药浓度逐渐下降，消除半衰期约17小时。与静注相比，透皮贴剂通过皮肤持续吸收，其血药浓度下降较缓慢。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  哺乳动物细胞培养体外试验表明，本药仅在细胞毒性浓度和伴随代谢活化的条件下表现出与其他阿片类镇痛药一样的致突变作用。在啮齿类动物体内研究和细菌分析中，本药未显示致突变性。

◆生殖毒性  尚未发现本药有致畸作用。本药在雌性大鼠的有些试验中引起了生育力降低及胚胎死亡，这与本药对母体产生的毒性有关，对发育中的胚胎并无直接影响。

◆致癌性  尚无本药致癌性的长期动物试验研究相关数据。

**【制剂与规格】**

枸橼酸芬太尼注射液  (1)1ml:0.05mg(以芬太尼计)。(2)2ml:0.1mg(以芬太尼计)。

芬太尼透皮贴剂  (1)2.1mg(12μg/h)。(2)4.2mg(25μg/h)。(3)4.2mg(25μg/h)。(4)12.6mg(75μg/h)。

芬太尼舌下喷雾剂  (1)100μg。(2)200μg。(3)400μg。(4)600μg。(5)800μg。

**【贮藏】**

注射液：遮光，密闭保存。

透皮贴剂：15-25℃密封保存。

舌下喷雾剂：20-25℃密封保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 94083 版本 1.0