

阿芬太尼的药理学和临床应用

崔洁¹ 刘红梅²

1 华北理工大学 2 唐山工人医院

DOI:10.12238/bmtr.v3i1.3953

[摘要] 阿片类药物在临床镇痛中发挥着重要作用。阿芬太尼是新型的 μ 阿片受体激动剂,阿芬太尼起效迅速,药物作用可预见性强,剂量容易控制,停药后病人苏醒快。阿芬太尼在国外应用广泛,国产阿芬太尼最近上市,关于阿芬太尼的应用报道还较少。本文对阿芬太尼的药理学进行分析,并讨论其在临床应用的情况,为其在国内临床研究和应用中提供可靠依据。

[关键词] 阿芬太尼; 药理学; 临床应用

中图分类号: R96 **文献标识码:** A

The Pharmacology and Clinical Application of Alfentanil

Jie Cui¹, Hongmei Liu²

1 North China University of Technology 2 Tangshan workers' Hospital

[Abstract] Opioid drugs play an important role in clinical analgesia. Alfentanil is a new type of μ opioid receptor agonist. Alfentanil has rapid onset, strong predictability of drug effect, easy to control the dose, and rapid recovery after drug withdrawal. Alfentanil is widely used in foreign countries. Domestic alfentanil has been listed recently, and there are few reports on the application of alfentanil. This paper analyzes the pharmacology of alfentanil and discusses its clinical application, so as to provide reliable basis for its clinical research and application in China.

[Key word] alfentanil; pharmacology; clinical application

阿芬太尼是新型的 μ 阿片受体激动剂,它具有特殊的药理学特性,阿芬太尼起效迅速,药物作用可预见性强,剂量容易控制,停药后病人苏醒快。阿芬太尼在国外应用广泛。本文通过对阿芬太尼的药理学进行分析,并讨论其在临床中的应用,为其在国内临床研究和应用中提供可靠依据。

1 阿芬太尼的药理学

1.1 阿芬太尼的化学结构和化学特征

阿芬太尼是芬太尼的四氧衍生物,阿芬太尼化学名称是N-[1-[2-(4-乙基-4,5-二氢-5-氧-1H-四唑-1-基)乙基]-4-甲氧甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺。阿芬太尼药用其盐酸盐,盐酸阿芬太尼注射液为无色透明液体。国产盐酸阿芬太尼注射液规格有2ml:1mg, 5ml:2.5mg, 和10ml:5mg。使用前可用生理盐水、5%的

葡萄糖水溶液和乳酸林格氏液将阿芬太尼注射液稀释使用。

阿芬太尼的血浆蛋白(主要是糖蛋白)结合率是92%。阿芬太尼pKa为6.5,在生理PH下,约有10%的部分以解离形式存在^[1],这是阿芬太尼起效迅速的原因。

阿芬太尼是 μ 受体激动剂,通过作用于中枢神经系统的 μ 受体发挥镇痛、镇静作用。

1.2 药代动力学

阿芬太尼是芬太尼的衍生物,与芬太尼一样是脂溶性很高的药物,静脉注射后能很快通过血脑屏障进入中枢。

尹文记^[2]等人的实验研究证明,阿芬太尼在国人手术病人体内的药代动力学过程符合三室模型,阿芬太尼的快、慢分布半衰期都很短,说明阿芬太尼在体内分布迅速。

阿芬太尼主要经过肝脏代谢,主要由细胞色素P450A3/4完成。主要途径是氧化脱羟作用和脱甲基作用、芳香基的羟化作用和葡萄糖醛酸化。阿芬太尼其代谢产物无药理活性^[3]。阿芬太尼的全身清除率受肝脏血流量和内在清除率变化的影响。肝脏对阿芬太尼的代谢受到肝脏血流量的影响。根据动物实验表明,阿芬太尼的代谢产物主要经尿液排泄,不到11%以原型排泄。

阿芬太尼可在肝脏清除率降低的地方蓄积,对于老年患者或肝功能受损的患者,应考虑降低阿芬太尼的剂量。由于阿芬太尼代谢产物主要经肾脏排泄,对于肾功能衰竭患者,应减少用药剂量。

阿芬太尼在儿童中代谢^[4]与成人相当,儿童与成人的区别是表观分布容积比成人小,导致阿芬太尼在儿童中消除半衰期缩短。

老年患者,对阿芬太尼的敏感性可能增加,65岁以上的患者对阿芬太尼血浆清除率下降,老年患者应适当减少该药的用量。

1.3 药效动力学

阿芬太尼是 μ 受体激动剂。与其他 μ 阿片受体激动剂一样具有相似的镇痛、镇静作用。阿芬太尼的镇痛作用呈剂量依赖性,具有封顶效应。

对血流动力学的影响阿芬太尼对血流动力学的影响呈剂量依赖性^[5]。30 μ g/kg的阿芬太尼在诱导前静注可以维持血流动力学稳定。Kovac等人研究结果^[6]表明阿芬太尼联合艾司洛尔可以减轻因插管反应导致的心率加快,维持血流动力学稳定。

对呼吸系统的影响呼吸抑制是阿片类药物常见的反应,且呈剂量依赖性。麻醉维持期间,阿芬太尼的泵注速度超过1 μ g/kg/min时,会延长恢复时间,增加呼吸抑制发生率。此外,阿芬太尼对呼吸的影响还受年龄、机体情况、疼痛及刺激等影响。阿芬太尼的呼吸抑制可被纳洛酮拮抗。

对中枢神经系统的影响:Scott等人研究^[7]显示,阿芬太尼对EEG(脑电图)的抑制呈剂量依赖性,EEG的频率随着血液中阿芬太尼的浓度增加而逐渐减慢。

阿芬太尼对于脑血流(CBF)、颅内压(ICP)和脑代谢(CMR)的作用与芬太尼等其他 μ 阿片类受体药物类似,可用于ICP轻度升高的患者。

药物的不良反应:阿芬太尼的不良反应与血药浓度有关,存在一定的剂量依赖性,常见的不良反应有恶心、呕吐,呼吸抑制,肌肉强直等。

2 阿芬太尼与其他麻醉药物的相互作用

麻醉药物联合使用时,能发挥药物的协同作用,减少了单一药物的用药剂量,增强麻醉效果,最大限度地减少不同药物的副作用。阿芬太尼与不同麻醉药物的相互作用如下

2.1 吸入麻醉剂

有研究表明^[8],小剂量阿片类药物可显著降低吸入麻醉剂的最低肺泡有效

浓度(MAC)。McEwan等人的研究^[9]结果显示,芬太尼可以降低异氟醚的MAC。当芬太尼的血浆浓度为1.7ng/ml时,异氟醚的MAC可降低50%。但是,芬太尼对异氟醚MAC的降低有最大限制。阿芬太尼和芬太尼一样,可以降低异氟醚的MAC。Westmoreland等人的一项研究^[10]结果显示,阿芬太尼的血浆浓度是28.8ng/ml时,能使异氟醚的MAC降低50%。

2.2 丙泊酚

阿芬太尼和丙泊酚常一起用于静脉镇静。Pavlin等人^[11]研究了镇静浓度下丙泊酚和阿芬太尼之间的药代动力学和药效学相互作用。研究结果表明,丙泊酚和阿芬太尼同时给药时存在药代动力学相互作用,导致血浆丙泊酚和阿芬太尼浓度增加;联合应用阿芬太尼可以增强丙泊酚的镇静作用;丙泊酚在达到镇静作用的血浆浓度下能增强阿芬太尼的镇痛作用,此外镇静剂量的丙泊酚还可以减轻阿芬太尼引起的呕吐等副作用。

有研究^[12]表明,阿芬太尼和丙泊酚用于麻醉诱导时,阿芬太尼可以显著降低睫毛反射和意识消失时所需要的丙泊酚的血药浓度。

3 阿芬太尼的临床应用进展

3.1 全身麻醉诱导

麻醉诱导的关键是减轻放置喉镜和气管插管操作时的心血管反应。多项研究表明,阿芬太尼用作麻醉诱导,可有效抑制插管时的心血管反应。Miller等^[13]认为阿芬太尼能抑制插管操作时儿茶酚胺水平的升高,减轻插管反应。推荐麻醉诱导前静脉注射阿芬太尼30 μ g/kg可以减轻插管反应。

对于短小的手术,不使用肌松药诱导进行气管插管,可以避免肌松药的副作用。Samar等^[14]以随机对照的方法比较了没有肌松药的情况下,阿芬太尼复合利多卡因和丙泊酚与芬太尼复合利多卡因和丙泊酚的气管插管条件。研究结果表明健康成人择期手术患者麻醉诱导和气管插管时使用阿芬太尼20 μ g $\cdot$ kg⁻¹、利多卡因1.5mg $\cdot$ kg⁻¹、异丙酚3mg $\cdot$ kg⁻¹可获得良好的插管条件。

3.2 全身麻醉维持

阿芬太尼在体内分布迅速,半衰期短,连续输注可以保持血药浓度稳定。临床上阿芬太尼常常联合其他麻醉药物^[15]进行麻醉维持,以提供最好的麻醉方案。

阿芬太尼与丙泊酚复合行全凭静脉麻醉^[16],是常用的麻醉维持方式。

3.3 神经外科手术麻醉

神经外科手术刺激大,对麻醉要求较高,对于神经外科患者麻醉过程中应保证血流动力学稳定,降低脑代谢,保持脑组织的自我调节能力,避免颅内压增高^[17]。麻醉后如果存在充血水肿、出血或者是颅内占位等都会造成颅内压升高,不仅影响正常的手术操作,而且还有可能危及患者生命安全。此外还要求患者在术后能够在没有呼吸抑制的情况下快速苏醒。临床研究表明,对于神经外科患者在手术过程中应用阿芬太尼实施麻醉,药物对于患者脑血管二氧化碳、脑血流量以及颅内压等影响较小,可用于神经外科手术麻醉。对于开颅手术患者,采用阿芬太尼复合丙泊酚麻醉,可以在麻醉诱导时,减轻插管反应,同时在麻醉维持过程中,保证脑组织灌注量。阿芬太尼用于神经外科手术有维持血流动力学稳定,保证脑组织代谢等优势^[18]。

3.4 心血管外科手术麻醉

心血管手术麻醉的基本要求是维持心血管功能稳定,术中应用阿片类镇痛药物能减轻手术引起的应激反应。然而大剂量阿片类药物可导致术后呼吸抑制,延长拔管时间。目前心脏手术麻醉常采用快通道麻醉^[19],术中通常联合应用低剂量短效或中效阿片类药物、丙泊酚、吸入麻醉药及肌松药等采取静吸复合的平衡麻醉方式,可降低交感肾上腺活性、抑制术中的应激反应。

心脏快通道麻醉术后早期拔管可改善患者心功能,提高患者舒适度,减少呼吸系统并发症,同时降低围手术期病死率。阿芬太尼可用于冠脉搭桥等心血管手术的麻醉^[20],术中循环稳定,术后苏醒早。

Hynynen等^[21]认为在冠脉搭桥手术中,用阿芬太尼6 μ g $\cdot$ kg⁻¹min维持麻醉,

可以减轻手术过程中的应激反应,维持术中血流动力学稳定,与芬太尼 $0.3\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}$ 维持麻醉有同样的效果。

冠脉搭桥手术中,阿片类药物输注达到目标的血浆浓度,可以提供充分的镇痛作用,并减少术后拔管时间。Blake等^[22]人研究表明,阿芬太尼靶控输注用于体外循环下的冠脉搭桥手术,在体外循环之前阿芬太尼血浆浓度接近 200ng/ml ,胸骨闭合之后阿芬太尼血浆浓度达到 100ng/ml ,此时可以提供充分镇痛。此外他们还认为,使用阿芬太尼的另一个优势是在手术结束时无需添加长效阿片类药物即可提供足够的镇痛作用。

3.5 门诊手术麻醉

门诊手术一般手术时间短,如妇科门诊手术宫腔镜检查,泌尿外科门诊手术输尿管镜检查,这类手术较小,患者基本不需要住院,所以在麻醉药物选择上,要求麻醉药物符合安全、高效、苏醒快以及并发症少等特点。以往常常采用丙泊酚静脉麻醉,术后病人苏醒快,恶心呕吐发生率低,但是单独给药时,其镇痛效果弱,与阿片类药物联合时能增强镇痛效果。Janet等^[23]人研究表明丙泊酚和阿芬太尼之间存在协同作用,阿芬太尼与丙泊酚复合应用时,能够减少丙泊酚的给药量,并减少不良反应发生率。阿芬太尼用于门诊手术时,具有麻醉诱导快、苏醒完全、代谢迅速和安全性高的优势,可以提高工作效率。

3.6 分娩镇痛

分娩是一种特别的刺激因素,可引起机体一系列应激反应。适度分娩应激可增强母亲和胎儿的适应性,预防不利的分娩结局,但持久强烈的分娩应激会给母婴带来伤害作用^[24]。分娩的疼痛刺激可引发相关的应激反应,严重的可引发相关并发症,对产妇及胎儿都不利。无痛分娩是使用镇痛技术降低产妇分娩期间的疼痛和不良应激反应,使胎儿顺利娩出。硬膜外镇痛是常用的分娩镇痛方法。Hill等人^[25]研究表明硬膜外注射布比卡因和阿芬太尼可以降低产妇分娩时的疼痛。Hughes等人^[26]研究表明鞘内

注射阿芬太尼有一定程度的局部麻醉作用,这是鞘内注射后其有效镇痛作用的原因。在该研究中显示,阿芬太尼鞘内注射对胎儿的影响很小。

4 小结

阿芬太尼的药理学特性是起效迅速,消除半衰期短,代谢快。阿芬太尼由于其药理学特性的优点,在国外应用广泛,在全麻诱导、维持、术后镇痛,门诊手术等具有重要作用,且效果好。目前国产阿芬太尼最新上市,关于国产阿芬太尼的临床应用需要进一步探究。

【参考文献】

[1]Larijani G E,Goldberg M E. Alfentanil hydrochloride: a new short-acting narcotic analgesic for surgical procedures[J].Clinical pharmacy,1987,6(4).

[2]尹文记,刘立京,许光析,等.盐酸阿芬太尼在手术病人中的药代动力学研究[J].中国药物依赖性通报,1994,(02):103-108.

[3]Frederic Camu,Elisabeth Gepts,Michel Rucquoi,Jos Heykants. Pharmacokinetics of Alfentanil in Man[J]. Anesthesia & Analgesia,1982,61(8).

[4]Gerald V. Goresky,Gideon Koren, M. A. Sabourin,John P. Sale,Leo Strunin. The Pharmacokinetics of Alfentanil in Children[J].Anesthesiology,1987,67(5).

[5]杨坤淘.阿芬太尼、芬太尼、瑞芬太尼对中老年脑损伤患者脑血流动力学的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(24):5430-5431.

[6]Kovac Anthony L.,Bennets Paul S.,Ohara Susumu,LaGreca Brian A.,Khan Jemshed A.,Calkins John W.. Effect of Esmolol on hemodynamics and intraocular pressure response to succinylcholine and intubation following low-dose alfentanil premedication[J]. Elsevier, 1992,4(4).

[7]James C. Scott,Katherine V. Ponganis,Donald R. Stanski. EEG Quantitation of Narcotic Effect: The Comparative Pharmacodynamics of Fentanyl and Alfentanil[J]. Anesthesiology,1985,62(3).

[8]Peter S.A Glass,Tong J Gan,Scott Howell,Brian Ginsberg. Drug Interactions: Volatile Anesthetics and Opioids[J]. Journal of Clinical Anesthesia,1997,9(6).

[9]A I McEwan,C Smith,O Dyar,D Goodman,L R Smith,P S A Glass. Isoflurane Minimum Alveolar Concentration Reduction by Fentanyl[J]. Anesthesiology,1993,78(5).

[10]Cheryl L. Westmoreland,Peter S. Sebel,Adam Gropper. Fentanyl or Alfentanil Decreases the Minimum Alveolar Anesthetic Concentration of Isoflurane in Surgical Patients[J]. Anesthesia & Analgesia,1994,78(1).

[11]D.J. Pavlin,B. Coda,D. D. Shen,J. Tschanz,Q.Nguyen,R.Schaffer,G.Donaldson,R. C. Jacobson,C. R. Chapman. Effects of Combining Propofol and Alfentanil on Ventilation, Analgesia,Sedation, and Emesis in Human Volunteers[J]. Anesthesiology,1996,84(1).

[12]Jaap Vuyk, Frank H. M. Engbers, Anton G. L. Burm,Arie A. Vletter,Gerard E.R.Griever,Erik Olofsen,James G. Bovill. Pharmacodynamic Interaction between Propofol and Alfentanil When Given for Induction of Anesthesia[J]. Anesthesiology,1996,84(2).

[13]Donald R.Miller,Raymond J.Martineau,Heather O'Brien,Kathryn A. Hull,Linda Oliveras,Thomas Hindmarsh,Donald Greenway. Effects of Alfentanil on the Hemodynamic and Catecholamine Response to Tracheal Intubation[J]. Anesthesia & Analgesia,1993,76(5).

[14]Jabbour-Khoury Samar I,Dabbous Aliya S,Rizk Laudia B,Abou Jalad Naji M,Bartelmaos Tonine E,El-Khatib Mohamad F,Baraka Anis S. A combination of alfentanil-lidocaine-propofol provides better intubating conditions than fentanyl-lidocaine-propofol in the absence of muscle relaxants.[J]. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie,2003,50(2).

[15]Audrey Shafer,Man-Ling Sung, Paul F. White. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alfentanil Infusions during General Anesthesia[J]. Anesthesia & Analgesia,1986,65(10):

[16]Gordon Peter C.,Morrell David F.,Pamm Julian D.. Total intravenous anesthesia using propofol and alfentanil for coronary artery bypass surgery[J]. W.B. Saunders,1994,8(3):

[17]Van Aken H, Van Hemelrijck J, Merckx L, Möllhoff T, Mulier J, Lübbesmyer H J. [Total intravenous anesthesia using propofol and alfentanil in comparison with balanced anesthesia in neurosurgery]. [J]. Anesthesie, Intensivtherapie, Notfallmedizin, 1990, 25(1):

[18]Van Hemelrijck Jan, Van Aken Hugo, Merckx Luc, Mulier Jan. Anesthesia for craniotomy: Total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil compared to anesthesia with thiopental sodium, isoflurane, fentanyl, and nitrous oxide[J]. Elsevier, 1991, 3(6):

[19]高宇晨,王越夫,王春蓉,等.成年人心脏手术快速通道麻醉对术后并发症影响的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2019,4(06):585-589.

[20]Ahonen J, Oikola K T, Hynynen

M, Seppälä T, Ikävalko H, Remmerie B, Salm enperä M. Comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil for total intravenous anaesthesia with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery. [J]. British journal of anaesthesia, 2000, 85(4):

[21]Hynynen M, Takkunen O, Salmenperä M, Haataja H, Heinonen J. Continuous infusion of fentanyl or alfentanil for coronary artery surgery. Plasma opiate concentrations, haemodynamics and postoperative course. [J]. British journal of anaesthesia, 1986, 58(11):

[22]D.W.Blake, C.F.Royse, A.G.Royse, A. R. Bjorksten, P.F. Soeding, J. Pang. Alfentanil Infusion as a Component of Intravenous Anaesthesia for Coronary Artery Bypass Surgery with "Fast-track" Recovery[J]. Anaesthesia and Intensive Care, 2003, 31(2):

[23]Janet D. Pavlin, Rosalin H. Arends, Holly C. Gunn, Gail Van Norman, Meagan E. Koerschgen, Danny D. Shen. Optimal Propofol-Alfentanil Combinations for Supplementing Nitrous Oxide for Outpatient Surgery[J]. Anesthesiology, 1999, 91(1):

[24]覃慧君, 黄守国. 足月分娩应激反应的研究进展[J]. 海南医学, 2014, 25(3):

387-389.

[25]Hill D A, McCarthy G, Bali I M. Epidural infusion of alfentanil or diamorphine with bupivacaine in labour—a dose finding study. [J]. Anaesthesia, 1995, 50(5):

[26]D.A.Hughes, D. A. Hill. Intrathecal alfentanil with and without bupivacaine for analgesia in labour[J]. Anaesthesia, 2000, 55(11):

作者简介:

崔洁(1995—),女,汉族,山西人,华北理工大学研究生在读,研究方向:临床麻醉。

刘红梅(1972—),女,汉族,唐山市人,医学硕士,主任医师,华北理工大学硕士研究生导师。现任疼痛科主任,门诊急诊麻醉科主任。兼任世界疼痛协会中国分会委员,河北省医学会疼痛分会委员会委员,河北省疼痛学会神经性病理疼痛组副组长,中国民族医药学会疼痛分会常务理事,唐山市医学会疼痛分会常务委员。近年来从事临床麻醉、疼痛专业技术领域,擅长危重症手术的麻醉、心脑手术的麻醉、各种疑难疼痛的诊断和治疗。近年来先后主持参与省市级项目2项,获得市级科技进步二等奖1项,发表学术期刊11篇,其中SCI收录2篇,研究方向:临床麻醉、疼痛诊疗。