

阿芬太尼临床应用的研究进展

刘 枫¹ 刘红梅² 李同舟¹ 吴 影¹ 张静怡¹

1华北理工大学; 2唐山市工人医院

【摘 要】阿芬太尼是芬太尼的衍生物, 主要作用于 μ 阿片受体, 具有起效快, 半衰期短的特点。阿芬太尼的药代动力学受到年龄、体重、血浆蛋白含量、电解质、肝肾功能等的影响, 其中年龄的影响非常明显。而手术部位的不同对其药代动力影响并不显著。阿芬太尼还十分适用于麻醉诱导过程, 能有效抑制气管插管反应。儿童阿芬太尼的清除率也明显快于成年。阿芬太尼应用于小儿手术, 可以提供较好的插管条件, 并且能降低吸入麻醉小儿术后躁动的发生率。目前, 阿芬太尼已广泛用于消化道内镜手术, 且在老年人及肥胖人群的应用中取得了良好的效果。

【关键词】阿芬太尼; 临床应用

引言

芬太尼的衍生物包括舒芬太尼、阿芬太尼和瑞芬太尼。阿芬太尼 1976 年由 Janssen 等在英国合成, 主要作用于 μ 阿片受体, 为短效镇痛药。盐酸阿芬太尼 1983 年在荷兰首次上市, 1987 年被引入美国市场, 作为芬太尼家族较早应用的药物, 至今已在临床安全应用长达 40 年之久。2020 年, 盐酸阿芬太尼注射液成功在国内上市, 并逐渐应用于临床麻醉, 将来有望对镇静、镇痛麻醉的诱导与维持提供更多元化的选择。目前阿芬太尼的应用更加倾向于短小操作、日间手术、保留自主呼吸以及门诊诊疗的麻醉。阿芬太尼起效快, 镇痛作用强的特点使其适用于麻醉诱导与插管过程。

1. 阿芬太尼的作用机制及药理特点

阿芬太尼是芬太尼的衍生物, 主要作用于 μ 阿片受体, 为短效强镇痛药。阿芬太尼在人体中大量以非电离形式存在, 因而大部分可以通过血脑屏障。这也使得阿芬太尼具有了起效非常迅速的特点^[1]。阿芬太尼单次静注起效时间为 0.75 min, 约 1.4min 达到效应室浓度峰值, 维持 10 到 15min。主要经肝脏代谢, 产物无活性, 代谢主要通过肝细胞色素 P450 (CYP) 3A3 /4 酶 (CYP3A3 /4) 完成^[2], 这也可能是阿芬太尼的清除个体差异性大的原因^[3]。

阿芬太尼的药代动力学受到年龄、体重、血浆蛋白含量、电解质、肝肾功能及体外循环的影响, 其中年龄的影响非常明显。Davis 等人的研究发现在使用阿芬太尼后, 9 到 10 岁的儿童相较于早产儿消除速率更快, 半衰期更短^[4]。且儿童与成年人相比, 儿童阿芬太尼的清除率也明显快于成人^[4]。Burm 团队在比较了胸部、上腹及下腹手术的阿芬太尼使用效果后指出阿芬太尼的药代动力学不因患者手术不同而异^[5]。

2. 阿芬太尼的临床应用

阿芬太尼作为短 $t_{1/2}$ 的阿片类药物, 更倾向于应用于短小手术。而 $t_{1/2}$ 更长的阿片类药物如芬太尼和舒芬太尼则常用于耗时更长的手术。此外, 阿芬太尼还十分适用于麻醉诱导过程, 其 $t_{1/2}$ 的特点使其麻醉效果更加可控。如果手术所需要的效果为一过性峰效应, 如抑制气管插管时的反应, 则阿芬太尼是相当不错的选择。而当这个峰效应需要维持一段时间, 即便是数分钟时, 其与舒芬太尼及芬太尼之间则没有明显区别。值得一提的是, 在时长少于 6 到 8h 的手术中, 输注舒芬太尼时苏醒速度或优于阿

芬太尼。Shafer 和 Var 的研究也表明对于短于 6 到 8h 的手术来说, 输注舒芬太尼优于阿芬太尼^[6]。

2.1 阿芬太尼用于小儿麻醉

阿芬太尼在儿童中半衰期较短, Kars 等研究认为其药动学有剂量依赖性^[7]。阿芬太尼联用异丙酚可用于儿童气管插管前的麻醉诱导, 剂量为 $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ ^[8]。在 1 到 3 岁小儿支气管镜检查术使用阿芬太尼 $40 \mu\text{g} / \text{kg}$ 的静脉诱导剂量有较好的麻醉效果和苏醒质量^[9]。阿芬太尼主要不良反应为咳嗽, 其机制可能是阿芬太尼激活接 μ 受体, 同时亦可激活肺迷走神经 C 纤维受体, 从而使声带及支气管收缩, 进而导致咳嗽^[10]。梅厚连等将盐酸阿芬太尼用于内镜下小儿扁桃体、腺样体等离子切除术, 结果显示阿芬太尼能够保持围术期血流动力学稳定, 且呛咳发生率低, 麻醉复苏平稳, 值得在此类手术中推广^[11]。小儿吸入麻醉可能诱发小儿术后躁动, 危及患儿安全。而 Sabourdin 等发现阿芬太尼可以减少患儿术后躁动的发生率^[12]。大剂量阿芬太尼还可抑制患儿中枢交感神经, 使患儿出现心动过缓、血压下降, 常规剂量较少发生^[13]。在儿童中阿芬太尼的用量可以根据瞳孔疼痛指数进行调整^[14]。

2.2 阿芬太尼用于消化内镜。

阿芬太尼因其独特的短半衰期使其非常适用于消化内镜手术, 阿芬太尼应用于无痛胃肠镜可提供满意的镇痛, 减少静脉麻醉药物用量的同时还可提供满意的镇痛, 术后不良反应较少, 常与丙泊酚联用。戴方分别对比了阿芬太尼, 瑞芬太尼和芬太尼应用于无痛胃肠镜, 三者都能提供良好的镇痛效果, 但是阿芬太尼组不良反应明显要少与其它两组^[15]。对于肥胖病人, 阿芬太尼复合瑞马唑仑相较于阿芬太尼复合丙泊酚更为安全有效^[16]。阿芬太尼复合瑞马唑仑同样适用于老年患者。李富贵等对比了阿芬太尼复合瑞马唑仑与阿芬太尼复合丙泊酚用于老年人用于老年患者无痛胃肠镜时对血流动力学的影响, 结果显示前者较后者循环稳定、呼吸抑制较轻且不良反应 发生率低, 然而值得注意的是前者咳嗽发生率更高^[17]。赵斌团队的研究也表明阿芬太尼用于消化内镜安全性优于舒芬太尼^[18]。总之, 阿芬太尼用于消化内镜手术在维持血流动力学稳定, 减少麻醉药物的使用, 降低不良反应发生率等方面均有优势。

2.3 阿芬太尼用于麻醉诱导及气管插管

注射 1 min 后镇痛效果达峰, 它对呼吸抑制作用仅持续数分钟, 短于

芬太尼,且不良反应发生率低,同时可以有效抑制气管插管反应。WHITE 等的回顾性研究确定了阿芬太尼用于麻醉诱导的安全性^[19]。PARK 等^[20]对比了罗库溴铵,阿芬太尼和丙泊酚用于小儿气管插管的效果,结果显示阿芬太尼组插管条件明显优于丙泊酚组。陈南瑾^[21]研究并计算抑制双腔支气管插管反应的阿芬太尼半数有效剂量及其 95%置信区间。结果显示阿芬太尼复合 2 mg/kg 丙泊酚时抑制双腔支气管插管反应的 ED50 存在性别差异。男性组 ED50 及其 95%置信区间为 77.9 (95%CI: 34.4 ~ 92.9) μ g/kg; 女性组的 ED50 及其 95%置信区间为 66.7 (95%CI: 60.5 ~ 76.0) μ g/kg, 男性组大于女性组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 阿芬太尼用于疼痛管理

阿芬太尼用于疼痛管理的数据相对较少。FERRAZ GONÇALVES 总结了过往研究,认为阿芬太尼可以作为二线阿片类药物使用^[22]。

总结。

阿芬太尼虽已问世 40 余年,但其 2020 年于我国上市,有望为我国临床应用阿片类药物镇提供更丰富的选择。目前已经广泛应用于麻醉的诱导与维持、镇静镇痛及门诊手术当中。其药代动力学特点使其在麻醉的诱导、支气管镜、消化道内镜以及小儿麻醉中展现出独特优势。

参考文献:

- [1]SCHOLZ J, STEINFATH M, SCHULZ M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil: an update[J]. Clinical Pharmacokinetics, 1996, 31 (4): 275 - 292. DOI: 10.2165/00003088-199631040-00004.
- [2]YUN C-H, WOOD M, WOOD A J J, et al. Identification of the pharmacogenetic determinants of alfentanil metabolism[J]. Anesthesiology, 1992, 77 (3): 467 - 474. DOI: 10.1097/0000542-199209000-00011.
- [3]KHARASCH E D, THUMMEL K E. Human alfentanil metabolism by cytochrome p450 3a3/4. an explanation for the interindividual variability in alfentanil clearance[J]. Anesthesia and Analgesia, 1993, 76 (5): 1033 - 1039. DOI: 10.1213/00000539-199305000-00022.
- [4]ROURE P, JEAN N, LECLERC A-C, et al. PHARMACOKINETICS of alfentanil in children undergoing surgery[J]. British Journal of Anaesthesia, 1987, 59 (11): 1437 - 1440. DOI: 10.1093/bja/59.11.1437.
- [5]BURM A G, AUSEMS M E, SPIERDIJK J, 等. Pharmacokinetics of alfentanil administered at a variable rate during three types of surgery[J]. European Journal of Anaesthesiology, 1993, 10 (4): 241 - 251.
- [6]SHAFER S L, VARVEL J R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection[J]. Anesthesiology, 1991, 74 (1): 53 - 63. DOI: 10.1097/00000542-199101000-00010.
- [7]Kars ms, mori by, ahn s, et al. fentanyl versus remifentanil based tiva for pediatric scoliosis repair: does it matter?[J]. reg anesth pain med, 2019, 44 (6): 627-631.
- [8]Darlong V, Som A, Baidya DK, et al. Effect of varying time intervals between fentanyl and propofol administration on propofol requirement for induction of anaesthesia: Randomised controlled trial[J]. Indian J Anaesth, 2019, 63 (10): 827-833.

[9]劳诚毅, 林育南, 苏烨, 等. 不同剂量盐酸阿芬太尼诱导对小儿支气管镜检查术麻醉效果和苏醒质量的影响[J]. 儿科学杂志, 2022, 28 (07): 39 - 42. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.010.

[10]李海文, 郭航, 吴庭楣, 等. 全凭静脉麻醉在儿科手术中的应用进展[J]. 医学综述, 2022, 28 (02): 349 - 354.

[11]梅厚连, 周强, 许涛, 等. 盐酸阿芬太尼注射液用于内镜下小儿扁桃腺、腺样体等离子切除的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21 (16): 1774 - 1778.

[12]Park S, Kim JH, Chan Bae J, et al. Tracheal intubation with or without a neuromuscular blocking agent for a short surgical procedure in children: Prospective, randomized, double-blind trial[J]. Paediatr Anaesth, 2021 May 16.

[13]郑景丹, 郑荣珍. 不同给药方法阿芬太尼与舒芬太尼在 120 例全身麻醉诱导时诱发咳嗽情况观察[J]. 延边大学医学学报, 2020, 43 (3): 203-204.

[14]Sabourdin N, Diarra C, Wolk R, et al. Pupillary pain index changes after a standardized bolus of alfentanil under sevoflurane anesthesia: First evaluation of a new pupillometric index to assess the level of analgesia during general anesthesia [J]. Anesth Analg, 2019, 128 (3): 467-474.

[15]戴方. 阿芬太尼在无痛肠镜检查中的应用效果[J]. 中国肛肠病杂志, 2021, 41 (06): 80.

[16]康鑫鑫, 王中玉, 周俊飞, 等. 苯磺酸瑞马唑仑联合阿芬太尼在肥胖患者无痛胃镜检查麻醉中的应用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36 (07): 744 - 746. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.07.022.

[17]李富贵, 王云, 马颖才. 苯磺酸瑞马唑仑在老年无痛胃肠镜检查中的应用及对患者血流动力学的影响[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51 (02): 222 - 225.

[18]赵斌, 张世龙, 王平. 盐酸纳布啡、舒芬太尼、阿芬太尼在无痛胃镜麻醉中的比较[J]. 中国社区医师, 2022, 38 (15): 93 - 95.

[19]WHITE L D, HODSDON A, AN G H, et al. Induction opioids for caesarean section under general anaesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. International Journal of Obstetric Anesthesia, 2019, 40: 4 - 13. DOI: 10.1016/j.ijoa.2019.04.007.

[20]PARK S, KIM J-H, BAE J C, et al. Tracheal intubation with or without a neuromuscular blocking agent for a short surgical procedure in children: prospective, randomized, double-blind trial[J]. Pediatric Anesthesia, 2021, 31 (8): 863 - 870. DOI: 10.1111/pan.14205.

[21]陈南瑾, 梁文华, 应婷婷, 陈玲阳, 蒋永波. 序贯法测定阿芬太尼复合丙泊酚时抑制双腔支气管插管反应的半数有效剂量[J]. 实用医学杂志, 2022, 38 (07): 889-892.

[22]FERRAZ GONÇALVES J A, SOUSA F, ALVES L, et al. Use of alfentanil in palliative care[J]. Pharmacy, 2020, 8 (4): 240. DOI: 10.3390/pharmacy8040240.

作者简介: 刘枫, 男, 汉族, 出生年月: 1995 年 8 月, 河北廊坊, 本科, 研究方向: 麻醉学。