

麻醉用药的市场分析及研究进展

曾昭雁 董泽民* 张玲玲

(西南药业股份有限公司 重庆 400000)

摘要: 临床麻醉需要安全、科学地使用麻醉药, 以保障患者的安全性和无痛苦。广义的麻醉用药分为麻醉药和麻醉辅助用药两类, 前者根据作用范围分为全身麻醉药和局部麻醉药, 后者包含麻醉镇痛药、肌松药、肌松药拮抗剂等。本文对麻醉药市场情况进行了分析, 并对主要的几类麻醉药进行了介绍和举例, 结合已上市制剂及其市场情况进行了总结。

关键词: 麻醉药 全身麻醉药 局部麻醉药 麻醉镇痛药 肌松药 肌松药拮抗剂

自 1996 年以来, 疼痛因其对身心健康的重要性而被视为“第五大生命体征”^[1]。国际疼痛研究协会将疼痛定义为与实际或潜在的组织损伤相关的令人不快的感觉和情绪体验。多数患者在术后会出现中度至重度的疼痛, 若不能得到及时、有效的处理, 可严重影响术后恢复, 降低患者满意度, 并且极有可能导致术后慢性疼痛的形成^[2]。因此, 有效的术后疼痛管理对于缓解患者疼痛以及预防术后并发症非常重要。

麻醉的含义是用药物或其他方法使患者整体或局部失去感觉, 以达到无痛的目的进行手术治疗。近年来, 主要依赖药物的临床麻醉

表 3 麻醉药国内城市公立医院年度销售趋势

年份	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
销售额 (亿元)	89.21	103.84	117.06	127.95	124.61

麻醉药根据其作用范围可分为全麻药及局麻药, 前者根据其作用特点和给药方式不同, 又可分为吸入性麻醉药和静脉麻醉药。米内网数据显示, 2015 年至 2020 年全麻药市场规模明显多于局麻药, 约为局麻药的 3~5 倍。2020 年, 在全麻药细分市场上, 吸入性麻醉

表 4 麻醉药国内城市公立医院小类年度销售趋势

小类名称	销售额 (万元)				
	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
全身麻醉剂	773104	894933	992465	1085417	1070468
局部麻醉剂	119360	144137	178617	194755	176215

广义的麻醉用药分为麻醉药和麻醉辅助用药两类, 前者根据作用范围分为全身麻醉药和局部麻醉药, 后者包含麻醉镇痛药、肌松药、肌松药拮抗剂等。

2 全身麻醉药

全身麻醉是指各种全身麻醉药通过吸入或静脉进入体内, 以达到意识消失、遗忘和制动的状态。已有研究证实, 全身麻醉药作用机制涉及多个靶点和神经通路 (例如: 丘脑-皮层通路、皮层-皮层通路^[3]等), 主要靶点包括各种受体、离子通道、酶和其他蛋白质等, 其中, γ -氨基丁酸 A 型受体 ($GABA_A$) 是麻醉药作用的经典靶点。

2.1 吸入麻醉药

吸入麻醉药作为挥发性液体或气体, 通过呼吸道而进入人体内发挥由浅至深的麻醉作用, 麻醉功能强、可控性高。目前临床上应用主流的吸入性麻醉药为地氟烷、七氟烷、异氟烷。

目前市场占有率最高的吸入性麻醉药是七氟烷, 七氟烷对气道没有刺激反应, 麻醉诱导快, 循环干扰小, 溶解度低, 麻醉后苏醒快, 对肝脏的毒性小。其次是地氟烷, 地氟烷是现有吸入麻醉药中血/气分配系数最小的, 其麻醉诱导和苏醒均很迅速, 可精确控制肺泡浓度, 从而快速调节麻醉深度。七氟烷是目前最理想的吸入性麻醉剂, 而且全球尚无更好的吸入麻醉剂处于临近商业化的研发中。

2.2 静脉麻醉药

目前临床常用的静脉麻醉药是咪达唑仑、依托咪酯和丙泊酚, 近年来麻醉药的创新和研发也围绕这几种药物开展。

2.2.1 咪达唑仑类似物

醉是保障整个临床医学日常诊治工作和发展进步的巨大平台。这些极其重要和数量巨大的临床工作都需要安全、科学地使用麻醉药, 以保障患者的安全性和无痛苦。

1 麻醉药的市场情况分析

麻醉剂由于市场壁垒较高, 在生产、流通、销售等均受国家严格管制, 与其他药品品类相比格局较好, 市场集中度高。米内网数据显示, 2016 年至 2019 年, 麻醉药国内城市公立医院销售额逐渐增加, 2020 年稍有回落, 但仍然有将近 124.61 亿的销售额。

药 (主要氟烷类) 市场规模弱于静脉麻醉药 (丙泊酚等), 市场占有率仅 20% 左右。而在局麻药细分市场上, 注射用局麻药市场规模最大, 市场占有率达 64% 左右, 口服类局麻药和外用类局麻药市场规模稍弱, 占有率分别为 20% 和 16%。

苯二氮^[4]类药物是 ICU 患者重要的镇静药物之一, 特别是用于焦虑、癫痫发作以及酒精戒断治疗。咪达唑仑作为第一个水溶性苯二氮卓类药物, 广泛应用于临床镇静和全麻诱导。然而, 咪达唑仑无镇痛作用, 其代谢产物 (α -羟基-咪达唑仑) 具有活性且可蓄积, 从而显著延长了患者苏醒时间。

瑞马唑仑是咪达唑仑的类似物, 是在咪达唑仑的结构上引入了可以代谢的丙酸甲酯侧链。瑞马唑仑在体内能够快速被非特异性酯酶水解为羧酸代谢物, 该代谢物对 $GABA_A$ 受体的亲和力比瑞马唑仑低 300 倍, 几乎不具有药理活性, 因此患者恢复时间短于咪达唑仑^[5]。目前, 国内有江苏恒瑞医药和宜昌人福药业两家药企的注射用甲苯磺酸瑞马唑仑获批上市, 前者产品自 2019 年获批以来, 占据主要市场, 2020 年销售额达 1752 万, 2021 年销售增速迅猛, 仅上半年就有 5555 万元的销售额, 同比增长 2167.35%。

2.2.2 依托咪酯类似物

依托咪酯是咪唑类药物, 它能够增强 $GABA_A$ 受体的传递, 并且具有极小的心脏和呼吸系统抑制这一优势。依托咪酯为速效、短效催眠药, 无镇痛作用, 适用于麻醉诱导或其他复合麻醉组成药。然而, 依托咪酯对肾上腺皮质的抑制作用显著影响了其临床应用, 由此催生了一系列依托咪酯类似物的研发。

甲氧甲酯-依托咪酯 (MOC 依托咪酯) 是在现有依托咪酯的末端引入了不稳定的酯基 (图 1 A)。MOC 依托咪酯与 $GABA_A$ 受体的亲和力与依托咪酯相当, 但在体内能够快速被非特异性酯酶水解为羧酸代谢物, 该代谢物既无麻醉活性, 也不能抑制肾上腺类固醇的合成^[6], 因此起效快, 且对肾上腺皮质功能抑制轻, 苏醒时间短。

碳依托咪酯是一种吡咯依托咪酯类似物(图1B),是由一个5位吡咯环替代依托咪酯咪唑环设计而成^[6]。与依托咪酯相比,这种分子结构的改变使其肾上腺抑制效力降低了三个数量级。碳依托咪酯保留了对GABA_A受体的亲和力,其全身镇静效应和作用时间与依托咪酯相似。

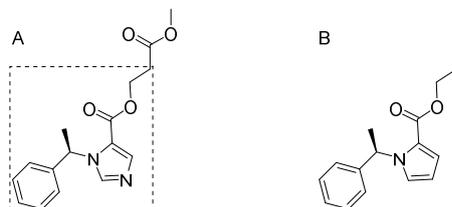


图1 甲氧甲酰-依托咪酯(A)与碳依托咪酯(B)化学结构式
2.2.3 环泊酚

丙泊酚也是ICU常用的镇静药物之一,其特点是起效快、作用时间短、撤药后能快速清醒、且镇静深度呈剂量依赖性,丙泊酚亦可产生遗忘作用和抗惊厥作用。丙泊酚主要的副作用是使用时可出现外周静脉注射痛,还可能出现呼吸和循环抑制,导致呼吸功能和心血管功能不全等危象。环泊酚在丙泊酚化学结构的基础上引入环丙基,形成手性结构,增加了立体效应,从而增强了与GABA_A受体的亲和力^[7]。环泊酚的效能显著高于丙泊酚,且安全性好于丙泊酚。目前国内仅辽宁海思科制药有限公司生产的环泊酚注射液(20ml:50mg)于2020年12月获批,5ml:50mg规格于2021年2月获批。

3 局部麻醉药

局部麻醉是指在患者神志清醒状态下,将局麻药应用于身体局部,使机体某一部分的感觉神经传导功能暂时被阻断,运动神经传导保持完好或同时有程度不等的被阻滞状态。这种阻滞完全可逆,不产生任何组织损害。目前临床常用的局麻药物主要包括罗哌卡因、利多卡因和丁卡因等。其中销售额占比最大的是罗哌卡因,罗哌卡因是一种新型长效局麻药,安全性高,不良反应小,其中枢神经系统和心血管系统毒性低,低浓度应用时对感觉-运动神经阻滞分离明显,常被用于椎管内麻醉的术中及术后镇痛。

近年来,将长效药物递送系统应用于局部麻醉药的递送成为研究热点,旨在降低其毒性并延长其作用时间,以更好地满足术后镇痛的需求。有文献报道或上市的局部麻醉药长效递送系统包括植入剂、微球、脂质体等^[8-10]。局部麻醉药长效递送系统可植入或注射于手术部位附近,药物从剂型中缓慢释放后,作用于周围神经离子通道,产生持续、可逆地神经阻滞作用,延长术后镇痛作用^[11]。

4 麻醉镇痛药

麻醉镇痛药属于麻醉辅助用药,即消除或减轻疼痛的药物,主要为阿片类药物,具有镇痛效果强、起效快、可调性强、价格低廉等优点,是ICU患者疼痛管理中的基本药物。临床常用的阿片类药物包括吗啡、芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、二氢吗啡酮、美沙酮、布托啡诺以及地佐辛等。

4.1 地佐辛

地佐辛是一种强效阿片类镇痛药,它能缓解术后疼痛,其镇痛强度、起效时间和作用持续时间与吗啡相当。单独使用地佐辛可用于术后轻、中度疼痛的镇痛,对于重度疼痛需使用多模式镇痛。该药脂溶性高,静脉注射起效较快,维持作用时间适中,一般在手术结束前给药,并根据术中用药情况和创伤程度决定使用剂量^[12]。2008年至2019年,地佐辛注射液为扬子江药业集团独家品种,2019年11月18日,南京优科制药地佐辛注射液上市申请获批,成为国内第2家该品种获批的企业。近5年扬子江药业集团的地佐辛注射液的市场份额一直稳居首位,2020年销售额近54亿元,而南京优科制药的产品仅有2334万元的销售额。

4.2 芬太尼类

芬太尼为合成的阿片受体激动剂,属于强效麻醉性镇痛药,其镇痛作用是吗啡的75~125倍,是临床中使用频率较高的镇痛镇静药物之一。芬太尼适用于各种疼痛及外科、妇科等手术后和手术过程中的镇痛,也用于防止或减轻术后出现的谵妄,还可与麻醉药合用,作为麻醉辅助用药。

阿芬太尼起效比芬太尼快4倍,作用时间为芬太尼的1/3,而根据相对于吗啡的镇痛效价顺序:舒芬太尼(1000x)>瑞芬太尼(300x)>芬太尼(100x)>阿芬太尼(15x)>吗啡(1x)>哌替啶(0.1x),阿芬太尼的镇痛效价约为芬太尼的1/7^[13]。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手术的麻醉,但国内近期才成功研制和上市。宜昌人福药业有限责任公司的盐酸阿芬太尼注射液于2020年2月获批,江苏恩华药业股份有限公司的盐酸阿芬太尼注射液于2021年11月获批。目前仅宜昌人福药业的产品上市销售,2020年销售额394万元,2021年上半年销售额3910万元,增速迅猛。

4.3 布托啡诺

布托啡诺及其主要代谢产物能够激动K-阿片肽受体,对U-受体则具激动和拮抗双重作用。它主要与中枢神经系统(CNS)中的这些受体相互作用间接发挥其药理作用包括镇痛作用。酒石酸布托啡诺注射液为江苏恒瑞独家品种,2020年销售额近12亿。

5 肌松药

肌松药,即神经肌肉阻滞剂,在全身麻醉实施过程中经常使用。它们通过使骨骼肌松弛来辅助气管插管和改善手术条件。有两类主要的肌松药,分为去极化和非去极化药物。

5.1 去极化肌松药

琥珀酰胆碱(司可林)是唯一市售的去极化肌松药。和乙酰胆碱一样,它可以激活位于神经肌肉接头处的乙酰胆碱受体,从而导致了去极化。由于琥珀酰胆碱不能被乙酰胆碱酯酶水解,它与受体的结合就更为持久,结果阻止了接头处的复极化,在这段时间内肌肉就变得松弛了。

5.2 非去极化肌松药

非去极化肌松药通过在神经肌肉接头处与突触后烟碱样受体结合来竞争性拮抗乙酰胆碱从而发挥其作用。目前市面上有多种非去极化肌松药,临床最常用的以下四种是药物:罗库溴铵、维库溴铵、顺式阿曲库铵和泮库溴铵。

尽管有明显的副作用,去极化肌松药琥珀胆碱仍然是目前临床上唯一使用的快速起效、超短时效的肌松药。截至目前由于药物起效时间慢和(或)各种副作用而限制了在研肌松药在临床的使用^[14]。

6 肌松药拮抗剂

肌松药的残留可以造成患者缺氧、苏醒延迟、呼吸抑制、呼吸道梗阻、肺部并发症、二氧化碳储留、呼吸心跳停止、缺氧性通气反应等一系列后果,所以术后必须对残留的肌松药进行有效拮抗。传统的肌松药拮抗剂为胆碱酯酶抑制剂-新斯的明-,但新斯的明具有起效慢、仅部分阻滞有效、对深阻滞无效、毒覃样效应等副作用,并不是理想的肌松药拮抗剂。新型肌松拮抗剂舒更葡糖钠的出现为人们有效、及时、安全的拮抗肌松药的作用提供了可能。

舒更葡糖钠是一种新型氨基甙类肌松药特异性拮抗剂,为修饰后的γ-环糊精,具有亲脂内核心和亲水外端的圆柱体胶囊,能够高亲和性地包裹罗库溴铵或维库溴铵,并经肾脏排出,不需同时伍用抗胆碱药物。舒更葡糖钠注射液于2008年首先在瑞典上市,用于逆转由罗库溴铵或维库溴铵导致的肌肉松弛症状,随后于2015年在美国获得批准。国内由Merck Sharp & Dohme Limited申报的舒更葡糖钠注射液(2ml:200mg)于2017年获批,2021年上半年销售额1.7亿元,同比增长218.87%。近年来,国内陆续有十几家公司进行了本品仿制药申报,仅扬子江药业集团申报的舒更葡糖钠注射液于2022年3月获批,成为国内首仿。

(下转第117页)

(上接第 112 页)

7 结论与展望

近年来,麻醉学科已经从着眼于降低死亡率发展为改善患者围术期安全和促进患者长期的功能、认知和神经心理健康的恢复,这也促进了麻醉药物领域的扩展和创新,基于临床使用安全、利于患者身心健康的麻醉药物的研发层出不穷。目前全球在研的麻醉用药主要为结构改良型新药(如瑞马唑仑、环泊酚等)和已有药物的新剂型(如利多卡因贴剂、右美托咪定膜剂等),创新药较少,而自主创新药依靠更好的疗效及更低的副作用,在激烈竞争中能更有优势地获得市场及收益。随着麻醉理论的不断丰富和完善,现代研究技术的不断进步和革新,相信在不久的将来,国内会有更多新的麻醉药物被研发出来。

参考文献

- [1] Levy N, Sturgess J, Mills P. "Pain as the fifth vital sign" and dependence on the "numerical pain scale" is being abandoned in the US: Why?[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2018, 120(3):435-438.
- [2] LOVICH SAPOLA J, SMITH C E, BRANDT C P. Postoperative pain control [J]. *Surg Clin North Am*, 2015, 95(2): 301-318.
- [3] Li Z, Liu X, Zhang Y, Shi J, Zhang Y, Xie P, Yu T. Connection changes in somatosensory cortex induced by different doses of propofol. *PLoS One*. 2014 Feb 7;9(2):e87829.
- [4] Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg*. 2012 Aug;115(2):274-83.
- [5] Forman SA. Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology*. 2011 Mar;114(3):695-707.

- [6] Gin T. Hypnotic and sedative drugs--anything new on the horizon? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013 Aug;26(4):409-13.
- [7] Wei YG, Qiu GP, Lei BL, et al. Oral delivery of propofol with methoxymethylphosphonic acid as the delivery vehicle[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(20):8580-8590.
- [8] Kau Y C, Liao C C, Chen Y C, et al. Sustained Release of Lidocaine from Solvent-Free Biodegradable Poly[(d,l)-Lactide-co-Glycolide] (PLGA): In Vitro and In Vivo Study[J]. *Materials*, 2014, 7(9):6660.
- [9] Liu J, Lv X. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lidocaine-Loaded Biodegradable Poly(lactic-co-glycolic acid) Microspheres[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014.
- [10] Golovanevski, Ludmila, Ickowicz, et al. In vivo study of an extended release bupivacaine formulation following site-directed nerve injection.[J]. *Journal of Bioactive & Compatible Polymers*, 2015.
- [11] KIRKSEY M A, HASKINS S C, CHENG J, et al. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0137312.
- [12] 张利东, 徐建国, 王国林, 等. 地佐辛临床镇痛专家共识 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(06): 641-645.
- [13] Evers AS, Crowder CM, Balse JR, et al. General Anesthetics. In: Brunton B, Lazo J, Parker K, eds. *Keith. Goodman & Gilman's, the pharmacological basis of therapeutics*[M]. New York: Mc Graw Hill, 2006: 341-368.
- [14] Gyermek L, Lee C. The development of ultrashort acting neuromuscular relaxant tropane derivatives[J]. *J Crit Care*, 2009, 24(1): 58-65.