

芬太尼透皮贴剂的研究进展

汪平^{1,2*},熊维政²,武惠斌^{1,2},张军兵²(1.北京羚锐伟业科技有限公司,北京 100070;2.河南羚锐制药股份有限公司,河南 信阳 465550)

中图分类号 R979.1⁹

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)32-4596-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.49

摘要 目的:为临床合理使用芬太尼透皮贴剂提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对芬太尼透皮贴剂的作用机制、药动学、临床研究、不良反应及药物相互作用进行归纳和总结。结果与结论:芬太尼透皮贴剂起效快、作用时间短、止痛作用强、成瘾性小,在癌痛治疗领域有一定应用前景,但不能忽视其不良反应,对患者用药需严格指导和观察。

关键词 芬太尼透皮贴剂;疼痛;药理学;药动学;临床应用

癌性疼痛是恶性肿瘤在其发展过程中产生的疼痛,通常为慢性疼痛^[1]。50%~70%的癌症患者伴有不同程度的癌性疼痛,晚期癌症患者癌性疼痛的发生率在80%以上。癌性疼痛通常使用阿片类止痛药,对约90%的患者有良好的控制效果^[2]。世界卫生组织(WHO)提出癌痛三级止痛方案,芬太尼透皮贴剂为首选药物^[3]。

芬太尼为合成于1960年的苯基哌啶类衍生物,化学名为*N*-(1-2-苯二基-4-哌啶基)-*N*-苯基丙酰胺,分子质量为336.46,属阿片受体激动药,是目前临床普遍使用的麻醉性镇痛药^[4]。储库型芬太尼透皮贴剂(Duragesic)于1990年被美国食品与药物管理局(FDA)批准上市,疗效确切,毒副作用小,作为治疗癌痛的药物在临床上得到较普遍应用,但其生产工艺复杂,成本高,突释效应使其存在风险^[5]。骨架型芬太尼透皮贴剂可在充分发挥储库型芬太尼透皮贴剂优点的基础上避免突释效应,可按面积调整剂量,满足不同人群需求。芬太尼透皮贴剂释药速率稳定,可持续释药3 d。本文就芬太尼透皮贴剂的作用机制、药动学、临床研究、不良反应及药物相互作用作一综述。

1 作用机制

芬太尼对 μ 、 κ 、 δ 受体有高选择性,对 μ 受体亲和力更高^[6],为高选择性 μ -阿片受体结合的强阿片类镇痛药,与 α -酸性糖蛋白的结合较疏松,滞留血浆中的量少,容易分布于组织。芬太尼的解离常数(pK)值为8.43,溶解度为92 g(pH 7.4),血浆蛋白结合率为84%,分布容积为4.1 kg/L,排泄半衰期为240 min,清除率为11.6 ml/(kg·min)。

芬太尼具有低分子量及高脂溶性的物理化学特性^[6],皮肤渗透率为吗啡的43倍。此外,芬太尼的止痛效果可达吗啡的100倍,所以仅需少量的芬太尼就能透过皮肤进行止痛,且在经皮渗透过程中不会出现生物转化。

2 药动学

2.1 吸收与分布

芬太尼透皮贴剂的药物经皮肤吸收进入血液循环,血浆蛋白结合率为84%,稳态分布容积大,组织/血气分配系数大,组织摄取与贮存快,起效时间短。

芬太尼的释放速度受皮肤渗透性能限制,透皮给药过程中其血药浓度与透皮给药系统的释放、药物的表皮扩散、血管

真皮内的运动、血管系统内的扩散、药物从血管到中央室外的腔室运动及药物清除有关^[7]。芬太尼透皮贴剂已进行过多种动物实验^[8],其中在犬中的平均稳态浓度为1.6 ng/ml^[9]。Egger CM等^[10]的研究测得8只体质量为2.3~4.3 kg未经麻醉的猫施药后8、25、49、73 h时平均血药浓度分别为2.6、4.1、2.4、1.6 ng/ml,低于麻醉条件下的动物血药浓度值。

芬太尼在肠壁、肝及肌肉中的最大浓度稍滞后于灌注良好的组织,脂肪中的最大浓度出现在注射后约30 min^[11-12];人体的浓度-时间曲线在三室模型中得到最好的表达,快速分布阶段半衰期为1.7 min,缓慢分布阶段半衰期为13 min,末端清除半衰期为219 min;呈弱碱性,在生理pH环境中以离子化及非离子化形态存在^[13];在大脑内部,与受体的结合取决于药物与受体的亲和性以及与非受体点结合的程度。

芬太尼透皮贴剂透过特殊微孔渗透入皮肤,经毛细血管吸收,吸收率为92%~94%,给药后12~24 h血药浓度保持相对稳定,约24~72 h达到峰浓度^[14]。取下贴片后,血药浓度缓慢降低,消除半衰期平均为17 h。

芬太尼的止痛和其他效应受患者年龄、敏感性、用药方案和疾病状态等因素影响。Thompson JP等^[15]的研究显示,老年患者(64~82岁)血药浓度上升速度明显慢于青年患者(25~38岁)。Collins JJ等^[16]的研究显示,患儿使用25 μ g/h贴剂后,达峰时间为18~66 h,平均清除率和分布容积与成人相似。

2.2 代谢与排泄

芬太尼主要在肝内生物转化,形成多种无药理活性的代谢产物,约75%以代谢产物随尿排出,约10%以原形随尿排出,少量随大便、胆汁排出。芬太尼在血浆内浓度衰减符合开放式二室模型,清除率为11.6~13.3 ml/(kg·min),消除半衰期约2~4 h。

静脉注射芬太尼后,直接排出量少于总剂量的8%,超过75%以代谢物方式随尿排出,9%随大便排出。Moore RA等^[17]的研究显示,在约80%静脉注射芬太尼的患者中发现了代谢产物(尿液中76%,大便中8%);给药2 min后血浆中检测出代谢产物,给药30 min后含量超过原药;质谱鉴定显示,尿路排泄主要为4-*N*-(*N*-丙酰苯胺基)哌啶基、4-*N*-(*N*-羟丙基丙醛-苯胺基)哌啶基及1-(2-苯乙基)-4-*N*-(*N*-羟丙基丙醛苯胺基)哌啶基,无活性、毒性。

3 临床研究

芬太尼透皮贴剂被禁止用于急性疼痛^[18],可用于慢性疼痛,包括良性病因疼痛。芬太尼透皮贴剂药物缓慢经皮吸收,

*副主任药师。研究方向:临床药理。电话:010-63984513。E-mail:funnyyping@sina.com

12 h内不能达到有效血药浓度,可加服吗啡控释片弥补这一阶段的镇痛效果不足。刘晶煜等^[19]的研究显示,对慢性癌症疼痛的患者,芬太尼透皮贴剂治疗过程中患者的视觉模拟评分法(VAS)疼痛分值的变化范围为增加10%(较疼)至减少>50%(较少疼痛);该疗法给药简单、较少引起便秘,每隔3 d换药,95%的患者在试验结束后要求继续该疗法。

芬太尼透皮贴剂于1999年进入我国医疗市场,在临床上得到广泛应用。杨传胜^[20]的研究观察了芬太尼透皮贴剂对80例中/重度癌痛患者的镇痛效果和和不良反应,治疗前疼痛强度(PI)值为 7.5 ± 1.6 ,芬太尼透皮贴剂治疗后PI值为 2.2 ± 1.2 ,疼痛程度明显减轻,其中完全缓解34例(42.5%),明显缓解32例(40.0%),中度缓解9例(11.2%),轻度缓解5例(6.3%),总缓解率82.5%;不良反应轻,嗜睡32例,头晕28例,恶心呕吐15例,便秘12例,皮肤反应9例,排尿困难6例,均在停药后自行消失。张志俊等^[21]纳入63例中/重度癌痛患者的研究表明,使用芬太尼透皮贴剂治疗中/重度癌痛患者的镇痛有效率为69.8%,不良反应24例(38.1%),与用药前比较患者生存质量显著改善。韩蓓明等^[22]的研究纳入21例中/重度癌痛患者,使用芬太尼透皮贴剂1~2周后,完全缓解15例,明显缓解5例,轻度缓解1例,总疼痛缓解率为95.2%。刘伟等^[23]的回顾性分析中,芬太尼透皮贴剂组缓解29例(46.3%),显著缓解20例(31.74%),轻度缓解10例(15.87%),总疼痛缓解率为93.64%。程俊^[24]随机选取4 492例癌症患者的研究显示,芬太尼透皮贴剂组的疼痛缓解率为96.8%。以上临床数据均显示,芬太尼透皮贴剂用于癌痛患者可在一定程度上缓解疼痛,提高患者的生存质量。

4 不良反应

芬太尼透皮贴剂对慢性疼痛的疗效和不良反应与肌内注射吗啡相似,但芬太尼透皮贴剂的不良反较轻^[25-27],常见的不良反应有便秘、恶心呕吐和嗜睡等,大多在1周内自行消失,停药后均未出现戒断症状。余华琴等^[28]对60例已确诊为晚期恶性肿瘤的癌痛患者使用芬太尼透皮贴剂1周后,患者疼痛缓解率及Karnofsky功能状态(KPS)评分均有上升,药品不良反应发生率为36.67%,未见严重不良反应。

目前,我国暂未出现芬太尼透皮贴剂致死报道。原食品药品监督管理局(SFDA)曾委托广东省药监局对芬太尼透皮贴剂的不良反进行调研,调研中出现因过量使用而导致呼吸抑制等案例,但患者伴有其他疾病且同时服用多种药物,无直接证据证明芬太尼透皮贴剂致死。

5 药物相互作用

芬太尼与其他中枢抑制剂有镇静协同作用,可能会发生低通气、低血压和深度镇静/昏迷^[29]。芬太尼由细胞色素P₄₅₀3A4酶代谢,伊曲康唑和利托那韦是芬太尼的强抑制剂,可使其清除率降低66.67%。芬太尼与M胆碱受体阻滞药合用会加重便秘,致麻痹性肠梗阻和尿潴留。芬太尼与钙离子通道拮抗药及β肾上腺素受体阻滞药合用,可引起严重的低血压^[30]。芬太尼透皮贴剂联合用药时,务必慎重考察芬太尼与其他药物间的相互作用,并进行严密观察,避免药物相互作用引起的严重不良反应。

6 结语

芬太尼透皮贴剂具有独特的药动力学和药效学特点,起效快、作用时间短、止痛作用强、成瘾性小,在癌痛治疗领域有一定应用前景,可提高癌痛患者的生存质量。但不能忽视其不

良反,对患者用药需严格指导和观察,以避免发生过量使用、使用不当造成的事故。

参考文献

- [1] 钱羽,周亚娟,臧爱华.芬太尼透皮贴癌痛治疗回顾[J].中国疼痛医学杂志,2010,16(4):238.
- [2] 赵燕平,马绪臣.慢性疼痛与认知行为治疗[J].中华口腔医学杂志,2006,41(9):572.
- [3] 邸立军,刘淑俊,罗健,等.芬太尼透皮贴剂治疗中重度癌痛433例临床观察[J].中国肿瘤临床,2004,31(13):24.
- [4] Stanley TH.The history and development of the fentanyl series[J]. *J Pain Symptom Manage*, 1992, 7(Suppl 3):S3.
- [5] 孙燕,张海春,吴一龙,等.多瑞吉镇痛效果上市后的临床观察[J].中国肿瘤临床,2002,29(7):514.
- [6] Muijsers RB, Wagstaff AJ.Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control[J]. *Drugs*, 2001, 61(15):2 289.
- [7] Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2000, 38(1):59.
- [8] Pettifer GR, Hosgood G. The effect of inhalant anesthetic and body temperature on peri-anesthetic serum concentrations of transdermally administered fentanyl in dogs[J]. *Vet Anaesth Analg*, 2004, 31(2):109.
- [9] Kyles AE, Papich M, Hardie EM. Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs[J]. *Am J Vet Res*, 1996, 57(5):715.
- [10] Egger CM, Glerum LE, Allen SW, et al. Plasma fentanyl concentrations in awake cats and cats undergoing anesthesia and ovariohysterectomy using transdermal administration[J]. *Vet Anaesth Analg*, 2003, 30(4):229.
- [11] Mather LE.Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1983, 8(5):422.
- [12] Hess R, Herz A, Friedel K. Pharmacokinetics of fentanyl in rabbits in view of the importance for limiting the effect [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1971, 179(3):474.
- [13] Camu F, Lersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics[J]. *Best Pract Res Clin Anaesth*, 2002, 16(4):475.
- [14] FDA. *Duragesic: fentanyl transdermal system*[EB/OL]. (2005-07-15) [2014-12-20].<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/19813s0391b.1.pdf>.
- [15] Thompson JP, Bower S, Liddle AM, et al. Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients[J]. *Br J Anaesth*, 1998, 81(3):152.
- [16] Collins JJ, Dunkel IJ, Gupta SK, et al. Transdermal fentanyl in children with cancer pain, feasibility, tolerability, and pharmacokinetics correlates[J]. *J Pediatr*, 1999, 134(3):319.
- [17] Moore RA, Hand CW, McQuay HJ. Opiate metabolism and excretion[J]. *Bailliere's Clinical Anaesthesiol*, 1987, 1(4):829.
- [18] Jeal W, Benfield P. A review of its pharmacological prop-

晚期转移性三阴乳腺癌治疗进展

张婧*, 邹立群#(四川大学华西医院肿瘤中心肿瘤一病房, 成都 610041)

中图分类号 R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4598-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.50

摘要 目的:为临床治疗晚期转移性三阴乳腺癌(TNBC)提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对晚期转移性TNBC的治疗进展进行归纳和总结。结果与结论:晚期转移性TNBC的治疗主要以全身化疗为主,尤以蒽环类/紫杉类为最佳,铂类药物潜力较大。仍处于临床试验阶段的单药靶向治疗或与化疗方案的联合治疗、免疫治疗为其指出了新方向,有望为临床提供更多选择,有效改善预后。

关键词 晚期转移性三阴乳腺癌;化疗;靶向治疗;免疫治疗

三阴乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)是指采用基因芯片技术对乳腺癌基因进行表达谱分析,其雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)均为阴性且人表皮生长因子受体2(HER-2)缺乏过表达。TNBC的发病率占乳腺癌的15%,多见于40岁以下的女性^[1]。TNBC有特殊的生物学特性,恶性程度较高,预后差,5年生存率低,高侵袭性,易原位复发及远处转移(多见于脑、脑脊膜、脊髓、肺、肝)。晚期转移性TNBC的治疗一直是临床治疗难题,本文拟对晚期转移性TNBC的治疗进展进行归纳和总结。

1 TNBC 的治疗

TNBC的ER、PR、HER-2均为阴性,不能采用内分泌治疗和曲妥珠单抗治疗,可选治疗方法少,晚期TNBC的转移性及多药耐药性更增加了治疗难度。晚期转移性TNBC的治疗方案以化疗为主,手术切除范围极为有限,新辅助化疗对于晚期转移性TNBC疗效不明显。

1.1 化疗

晚期转移性TNBC的治疗以含蒽环类/紫杉类化疗药物为基础的化疗方案为最佳方案。Jones S等^[2]对这两种药物分别联合环磷酰胺进行了疗效对比。结果显示,中位随访时间(7年)后,紫杉醇+环磷酰胺组的无病生存率(DFS)明显高于阿霉素+环磷酰胺组,分别为81% vs. 75% [风险比(HR):0.74, 95%

置信区间(CI):0.56~0.98, $P=0.033$];总生存率分别为87% vs. 82% (HR: 0.69, 95% CI:0.50~0.97, $P=0.032$),差异均有统计学意义。Ghersi D等^[3]的Meta分析结果显示,晚期转移性乳腺癌(包括TNBC)治疗中,含紫杉醇的化疗方案明显优于不含紫杉醇的化疗方案,组间比较总生存期(OS)(HR:0.93, 95% CI:0.88~0.99, $P=0.002$)及无进展生存期(PFS)(HR:0.92, 95% CI:0.87~0.97, $P=0.002$)差异均有统计学意义。Rivera E等^[4]的研究表明,单周给予以紫杉醇为基础的辅助化疗疗效优于每3周给予1次的化疗方案。大量研究^[5-6]显示,白蛋白结合型紫杉醇的药效更优。

铂类药物的作用机制是通过直接与DNA结合,引起DNA链内或链间交联致双链DNA的解离,触发细胞生长停滞,也可能诱导细胞凋亡。在DNA双链损伤修复时,都需要进行有基因BRCA1和BRCA2参与的同源重组修复过程,其中的任何一个蛋白发生变异都将致同源重组修复失常。伴有BRCA1/2突变细胞的特点之一就是DNA交联药物敏感。Fan Y等^[7]的研究将53名晚期TNBC患者随机分配为多西他赛+顺铂(TP)组和多西他赛+卡培他滨(TX)组,化疗6个周期。结果显示,TP组的总缓解率(ORR)明显高于TX组,分别为63.0% vs. 15.4% ($P=0.001$);PFS分别为10.9月 vs. 4.8月 ($P<0.001$);OS分别为32.8月 vs. 21.5月 ($P=0.027$),差异均有统计学意

erties and therapeutic efficacy in pain control[J]. *Drugs*, 1997, 53(1):109.

[19] 刘晶煜,胥萍.芬太尼透皮贴剂不同治疗方案在癌痛治疗中的疗效观察[J]. *中国药房*, 2010, 21(4):360.

[20] 杨传胜.芬太尼透皮贴剂治疗中晚期癌痛80例临床观察[J]. *中国社区医师:医学专业*, 2011, 25(23):161.

[21] 张志俊,朱保国,王小峰.芬太尼贴剂治疗晚期癌痛的临床疗效分析[J]. *中国临床研究*, 2012, 25(2):63.

[22] 韩蓓明,李玲.芬太尼透皮贴剂在晚期癌痛治疗中的应用效果观察和护理[J]. *当代护士*, 2014, 10(3):121.

[23] 刘伟,孙一平,隋永佳.食管癌患者应用透皮贴剂止痛的效果观察[J]. *中国卫生产业*, 2014, 12(1):74.

[24] 程俊.应用芬太尼透皮贴剂治疗癌痛的临床效果观察[J]. *当代医药论丛*, 2014, 12(10):24.

[25] Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37(1):17.

[26] Tegeder I, Geisslinger G, Lotsch J. Therapy with opioids in liver or renal failure[J]. *Schmerz*, 1999, 13(3):183.

[27] 樊艳丽,尹珊珊,朱珠.芬太尼透皮贴剂的安全性及其合理使用[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(1):28.

[28] 余华琴,陈华英,任若梅.芬太尼透皮贴剂治疗晚期癌性疼痛的疗效观察[J]. *华西医学*, 2011, 26(7):1092.

[29] 路春雷,魏莉,鲍玉琳,等.芬太尼贴剂用于外科术后镇痛的临床研究[J]. *临沂医学专科学校学报*, 2003, 25(4):245.

[30] 四川美康医药软件研究开发有限公司. *药物临床信息参考*[M]. 成都:四川科学技术出版社, 2005:1253-1254. (收稿日期:2015-01-05 修回日期:2015-10-10) (编辑:陶婷婷)

* 硕士研究生。研究方向:肿瘤内科综合治疗。电话:028-85422565。E-mail:jjing_825@163.com

教授,博士。研究方向:肿瘤内科综合治疗。电话:028-85422565。E-mail:hxlcyxy@163.com