

芬太尼的滥用及监测管理

【作者】 马军丽 逢立艳 钟蕾 张黎明*
北京市药品不良反应监测中心 (北京 100024)

【摘要】 **目的：**了解芬太尼的药理特性及滥用风险，分析其国内外的滥用情况，为该药在临床的合理使用及科学监管提供参考。**方法：**检索国内外芬太尼滥用的文献报道，汇总近年来国内外药物滥用数据中有关芬太尼的数据并进行分析。**结果：**芬太尼由于其独特的药理特性存在被滥用的可能，文献报告和监测数据表明，自芬太尼上市以来欧美国家相继发生芬太尼滥用现象，北京市也存在芬太尼滥用的监测报告。**结论：**芬太尼类化合物的不合理使用会带来严重的安全隐患，临床医生、患者、药品监管部门都应当增强对其滥用风险的认识，积极避免不合理用药情况的出现。

【关键词】 芬太尼；滥用；不良反应；监测；管理

【中图分类号】 R971.2;R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -06-0044-04

Abuse and rational use of fentanyl

【Writers】 Ma Jun-li Pang Li-yan Zhong Lei Zhang Li-ming

【Abstract】 **Object:** To provide information in the clinical rational use and for scientific supervision, by understanding of the pharmacological characteristics and the risk of abuse of fentanyl, and analysis of their abuse at home and abroad. **Method:** We retrieved fentanyl abuse reports at home and abroad, summarizing and analyzing drug abuse data related to fentanyl in recent years. **Result:** Fentanyl has the potential for abuse due to its unique pharmacological properties, literature and monitoring data show that fentanyl abuse occurred in Europe and the United States since the fentanyl listed, the report of fentanyl abuse also occurred in Beijing. **Conclusion:** The irrational use of the fentanyl class will lead to serious risks. Clinicians, patients, drug administration departments should enhance the understanding of its risk of abuse, and actively avoid the occurrence of irrational use, and put an end to the abuse incident.

芬太尼首先合成于 1960 年^[1]，又名枸橼酸芬太尼，属于强效麻醉性镇痛药，是列入世界卫生组织和我国基本药物目录的品种，被誉为“镇痛药中的王牌”。进入 21 世纪以来，对于芬太尼尤其是芬太尼透皮贴剂引起的严重不良反应以及滥用致死可能性，世界各国的药品监管部门都给予了高度关注。美国食品药品监督管理局 (FDA)、加拿大卫生部曾数次发布芬太尼安全性公告及警示信息；国家食品药品监督管理局于 2003 年发布《关于加强对瑞芬太尼、扎莱普隆等药品管理的通知》，强调对瑞芬太尼、

芬太尼的原料药 (包括其可能存在的盐) 及其制剂严格按照麻醉药品管理^[2]。本文汇总近年来有关芬太尼滥用的国内外文献报道，并结合国内外的监测数据对芬太尼的滥用及合理使用情况进行综述，为临床应用和药品监管提供参考。

1 药理作用

芬太尼类化合物是专一性的 μ 型阿片类受体激动药。动物实验表明，芬太尼的镇痛效力约为吗啡的 80 倍，镇痛作用产生快，但持续时间短暂，呼吸抑制作用较吗啡弱，不良反应比吗啡小^[3]。在临

*通信作者:张黎明 E-mail: beijing@adr.gov.cn

床, 芬太尼主要用做镇痛药、全身麻醉的辅助用药以及作为麻醉药用于麻醉的诱导和维持, 也作为呼吸抑制药在重症监护病房用于机械通气的患者^[4]。

2 管制及生产

1960 年芬太尼首先合成于比利时杨森制药公司, 1963 年在德国首次上市^[5]。芬太尼是列入联合国《1961 年麻醉品单一公约》管制的品种之一, 在受国际管制的阿片制剂中, 芬太尼是用于治疗中重度疼痛最常见的止痛药之一^[6]。2006 年, 芬太尼的销售额在美国非专利药零售市场名列第 8 位^[7]。芬太尼在我国属麻醉药品管制范围, 一直作为晚期癌症患者的止痛药来使用, 直到 2002 年才被国家食品药品监督管理局批准用于中重度慢性疼痛治疗^[8]。2012 年 9 月检索国家食品药品监督管理局数据库显示, 我国共有芬太尼批准文号 35 个, 其中国产批准文号 16 个, 进口批准文号 19 个; 剂型包括透皮贴剂和注射剂。目前国内市场上销售的芬太尼类麻醉性镇痛药有芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼 3 种。

3 滥用情况

芬太尼的相似物较多, 因其母体结构中含有 2 个苯环和 1 个哌啶环, 极易被取代, 因此改变合成的原料或路线可制成不同的芬太尼类物质^[9], 如舒芬太尼、瑞芬太尼等。这类药物与芬太尼的结构和药效相似, 可能随时被合成并被滥用。通过检索文献, 能够了解芬太尼类化合物滥用的实验研究和病例报告, 同时药物滥用监测数据提供了广泛人群中芬太尼类化合物的滥用及流行情况。

3.1 文献报道

3.1.1 滥用潜力 2000 年在雷米芬太尼和芬太尼的滥用倾向性研究中, Baylon 等^[10]设计了随机、双盲的病例交叉研究。通过对志愿者主观感受和生理指标的测定和比较, 认为追求持久药效的药物滥用者更倾向于选择使用芬太尼, 追求短暂、重复效果的药物滥用者则相反, 从而在理论上揭示了芬太尼类化合物的滥用潜力。与此同时, 临床应用过程中发现, 芬太尼类化合物是一类具有耐受性的物质, 临床上接受芬太尼持续输注的婴儿, 为了达到良好镇静作用需要不断增加芬太尼血药浓度,

提示对芬太尼镇静效应耐受性的增加^[11]。由于芬太尼类化合物具有滥用潜力和耐受性, 一旦被药物滥用者使用, 极有可能导致依赖和用量逐渐加大, 需引起我们注意。

3.1.2 间接成瘾 长期大量直接地使用芬太尼能够导致成瘾。研究人员还发现, 某种职业因素间接或被动暴露于芬太尼的人群也能够对芬太尼产生依赖。2006 年, Gold 等^[12]通过对医师滥用行为的调查发现, 由于职业因素接触或间接暴露于芬太尼, 可能导致医师滥用芬太尼或对此种物质产生依赖。对医师的分类研究表明, 麻醉师相对于其他内科医生更易产生阿片类物质的滥用和依赖行为, 滥用芬太尼的医师中 75% 是麻醉师。基于此项研究, Gold 等提出了芬太尼间接暴露致成瘾的研究假设。

3.1.3 滥用方式 随着不同剂型芬太尼类化合物的研发上市, 尤其是芬太尼透皮贴剂的上市, 有关芬太尼不同滥用方式的病例报道也逐渐增多, 甚至出现了突破剂型限制的滥用报道。

Liappas 等^[13]报道了非致命性的慢性疼痛患者经口腔黏膜使用芬太尼透皮贴剂成瘾的病例, 揭示了芬太尼透皮贴剂经口腔黏膜滥用的新途径。2004 年, Tharp 等^[14]报道了从芬太尼透皮贴剂提取有效成分经静脉注射后死亡的 4 个病例, 4 例患者均为男性, 血液中芬太尼的浓度范围为 $5 \sim 27 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。无独有偶, 2009 年, Magdalan^[15]报道了 1 例滥用芬太尼导致严重的、非致死性的中毒病例。该患者为 18 岁男性, 静脉注射由 4 片芬太尼透皮贴剂 (释放速率: $75 \text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$) 中提取的有效物质导致中毒。以上病例报道明确了芬太尼透皮贴剂经口腔黏膜滥用, 以及贴剂中的有效成分经静脉注射滥用甚至致死的新的滥用方式。

鉴于芬太尼透皮贴剂中有效成分存在被不同方式滥用的安全隐患^[13-15], FDA 建议, 对于芬太尼等过期或不再使用的废弃药品, 应该冲入水池或厕所, 以免造成危害^[16]。国际麻醉品管制局 (INCB) 呼吁各国政府注意几个国家提交的关于滥用芬太尼贴剂的报告, 建议采取具体措施, 安全处置用过的芬太尼贴剂, 并且在生产阶段就应当采取特别的管

制, 防止未用尽或剩余的芬太尼透皮贴剂流入非法市场^[17]。

3.2 芬太尼滥用的监测数据

3.2.1 芬太尼滥用的国内监测数据 芬太尼类化合物属于阿片类物质, 存在被阿片类成瘾者滥用的可能性。检索2005-2009年北京市药物滥用监测数据库发现: 北京市药物滥用人员中曾经滥用过芬太尼的报告14例(0.45%) ; 以芬太尼为主要滥用物质的报告2例(0.06%) , 2例病例合并使用的主要滥用物质为吗啡和美沙酮口服液, 滥用药物的年限分别为2年和10年; 没有芬太尼透皮贴剂、芬太尼、瑞芬太尼的滥用报告。

3.2.2 芬太尼滥用的国外监测数据 芬太尼是欧美国家药物滥用者所使用的主要滥用物质之一, 尤其在美国, 芬太尼滥用现象定期出现, 且2005年下半年的一次爆发规模最大、地区最广和持续时间最长^[17]。根据2006年美国社区流行病学工作组(CEWG)的报告, 自2005年12月以来, 在CEWG的5个中心地区和两个州芬太尼相关的死亡报告不断出现。许多死亡报告都是在滥用芬太尼的同时加入了其他物质, 最常见的是海洛因。以芝加哥为例, 2005年4月至2006年5月共有102例芬太尼相关的死亡报告, 经检测其中40例只滥用芬太尼一种物质, 其余62例合并使用的物质有阿片类制剂(包含海洛因)、可卡因和酒^[18]。

欧洲药物和药物成瘾监测中心在2009年监测报告中指出^[19]: 在爱沙尼亚进行的芬太尼中毒的流行病学调查显示, 2005-2006年由于注射芬太尼中毒引起的死亡有117例; 2007年在爱沙尼亚首都塔林接受调查的静脉吸毒者中有2/3报告芬太尼是主要滥用的药物, 1/10参加针具交换的静脉吸毒者报告在过去1个月中曾经注射芬太尼; 在塔林进行的另外一项研究表明, 芬太尼作为主要滥用物质的吸毒者相对于苯丙胺吸毒者有更高的HIV感染率、更多的危险注射行为以及更多终生用药过量可能性。

4 不良反应

除了非医疗目的滥用芬太尼外, 出于正常医疗需求但患者没有合理使用芬太尼也可以造成严重后果。中国期刊全文数据库(CNKI)中有关芬

太尼透皮贴剂不合理使用导致中毒的病例报告两例^[20-21]。两例患者分别由于加热使用以及过量使用芬太尼透皮贴剂导致意识模糊、呼吸抑制等严重的中毒反应。

对于在临床接受芬太尼治疗的患者来说, 长期持续地使用芬太尼还可能造成医源性成瘾, 突然停药后患者会出现阿片类物质的戒断表现。据文献报道, 持续芬太尼输注结束后, 儿童患者会出现运动失调、易怒等阿片类戒断综合征的表现^[22-23], 提示长期使用芬太尼后可出现成瘾现象。当癌症患者由口服缓释吗啡改为芬太尼透皮贴剂时, 虽然镇痛作用仍存在, 但急性阿片类戒断症状也有发生^[4]。

5 合理配伍

芬太尼类化合物的不合理使用可造成严重后果, 因此临床应用芬太尼的过程中需格外谨慎, 严格按照规定的剂量、疗程和适应证使用, 避免中毒和医源性成瘾现象的发生, 尤其应当注意芬太尼的配伍禁忌和用法用量问题。

在与其他药品合并应用时, 应考虑到芬太尼的配伍禁忌。芬太尼不宜与单胺氧化酶抑制药(如苯乙肼、帕吉林)合用, 中枢抑制药如巴比妥类药、地西洋类药及麻醉药, 能够加强芬太尼的作用, 联合使用时芬太尼剂量应减少1/4~1/3, 烯丙吗啡、纳洛酮等可减弱芬太尼的作用^[3]。芬太尼也不能与硫喷妥钠和美索比妥钠配伍。使用芬太尼后, 接着给予芬太尼和氟哌利多时, 静脉输液管内出现粗的白色沉淀, 当芬太尼在PVC容器内与氟尿嘧啶混合时, 芬太尼会迅速、显著减少^[4]。

6 加强监测和管理

目前芬太尼的滥用在我国还没有文献报道, 北京市5年的药物滥用监测数据中以芬太尼为主要滥用物质的报表仅两份, 这提醒我们应当重视此类药品的监管, 避免芬太尼滥用现象在我国出现。另一方面, 从国外的研究经验及监测情况来看, 芬太尼类化合物的不合理使用会带来严重的安全隐患, 因此, 临床医生包括麻醉医师在处方芬太尼时应严格遵循其适应证, 在临床应用过程中注意其配伍禁忌及用法用量, 不超剂量超范围使用, 积极避免医源

性成瘾现象的发生；患者在使用芬太尼尤其是芬太尼透皮贴剂时都应仔细阅读说明书，或遵医嘱，严格按照规定的剂量和疗程用药，对于作废或使用过的芬太尼产品应及时进行处理，防止有效成分释放造成危害；国内的药品监管部门应当加强芬太尼生产企业的资格审核、原料取材、制作过程、成品流通等方面的监管，杜绝芬太尼及其原料药流弊事件的发生。

【参考文献】

- [1] Stanley TH. Fentanyl[J]. J Pain Symptom Manage, 2005, 29: S67-S71.
- [2] 国家食品药品监督管理局.关于加强对瑞芬太尼、扎莱普隆等药品管理的通知(国食药监安[2003]90号)[R/OL]. 2003-06-10. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/9904.html>
- [3] 陈新谦, 金有豫, 汤光.新编药理学[M].北京: 人民卫生出版社, 2011: 167.
- [4] 希恩.C.斯威曼(Sweetman SC).马丁代尔药物大典(原著第35版)[M].北京: 化学工业出版社, 2009: 45-48.
- [5] 孙定人, 张石革, 梁之江.国家临床新药集[M].北京: 中国医药科技出版社, 2001: 90-91.
- [6] International Narcotics Control Board.Report of the International Narcotics Control Board for 2009[R].New York: UN, 2010.
- [7] 李梅梅.芬太尼:镇痛药中的王牌[N].中国医药报, 2008-3-24(A2).
- [8] 国家食品药品监督管理局.关于芬太尼透皮贴剂(多瑞吉)增加适应证的通知(国药监安[2002]194号)[R/OL].2002-05-30. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/10076.html>
- [9] 杨黎华, 牛何兰.阿片类毒品、麻醉品的药理毒理分析及滥用的防止[J].云南警官学院学报, 2009, 72: 44-48.
- [10] Baylon GJ, Kaplan HL, Somer G, et al.Comparative abuse liability of intravenously administered remifentanyl and fentanyl[J].J Clin Psychopharmacol, 2000, 20: 597-606.
- [11] Arnold JH, Truog RD, Scavone JM, et al.Changes in the pharmacodynamic response to fentanyl in neonates during continuous infusion[J].J Pediatr 1999, 119: 639-643.
- [12] Gold MS, Melker RJ, Dennis DM, et al. Fentanyl abuse and dependence: further evidence for second hand exposure hypothesis[J]. J Addict Dis, 2006, 25: 15-21.
- [13] Liappas IA, Dimopoulos NP, Mellos E, et al.Oral transmucosal abuse of transdermal fentanyl[J].J Psychopharmacol, 2004, 18: 277-280.
- [14] Tharp AM, Winecker RE, Winston DC. Fatal intravenous fentanyl abuse: four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches[J]. Am J Forensic Med Pathol, 2004, 25: 178-181.
- [15] Magdalan J.Severe nonfatal poisoning after intravenous abuse of transdermal fentanyl—a case report[J].Przegl Lek, 2009, 66: 341-342
- [16] 国家药品不良反应监测中心国家药品不良反应监测中心, 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 美国FDA提出废弃药品处理建议[J/OL].药物警戒快讯.[2010-01-31]http://www.cdr.gov.cn/jjkkx_258/ywjkkx/2010/201002/t20100220_2943.html.
- [17] International Narcotics Control Board.Report of the International Narcotics Control Board for 2008[R].New York: UN, 2009.
- [18] Community Epidemiology Work Group.Epidemiologic Trends in Drug Abuse[R].Bethesda: NIDA, 2006.
- [19] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.Annual Report 2009[R].Lisbon: EMCDDA, 2010.
- [20] 鲁晶, 郝莉燕.1例使用热水袋导致芬太尼透皮贴中毒病人的抢救[J].护理研究, 2009, 23: 1987.
- [21] 孙焯津, 陆青.芬太尼透皮贴剂严重中毒反应误诊1例分析[J].中国误诊学杂志, 2007, 7: 5330.
- [22] Lane JC, Tennison MB, Lawless ST, et al.Movement disorder after withdrawal of fentanyl infusion[J].J Pediatr, 1991, 119: 649-651.
- [23] Dominguez KD, Lomako DM, Katz RW, et al. Opioid withdraw in critically ill neonates[J].Ann Pharmacotherm, 2003, 37: 473-477.