Zneužívání fentanylových náplastí

Abuse of Fentanyl Transdermal Patches

ROMANA JELÍNKOVÁ¹

JIŘÍ PATOČKA²

Abstrakt

Syntetický opioid s názvem fentanyl je známým terapeutickým prostředkem k tlumení chronické i extrémní bolesti. V medicínské praxi je pacientům aplikován několika způsoby. Mimo zdravotnická zařízení pacientům pomáhá především aplikace náplastí, z nich je účinná látka postupně uvolňována a proniká transdermálně do organismu. Fentanyl a jeho deriváty ovšem vykazují i nežádoucí účinky, jež představují nebezpečí především v případě neodborného zacházení a cíleného zneužívání drogově závislými jedinci. V uplynulých letech bylo celosvětově evidováno poměrně vysoké množství případů, kdy byl fentanyl z náplastí extrahován a došlo k předávkování uživatele.

Klíčová slova

fentanyl, transdermální aplikace, náplast, darknet, antidotum

Abstract

A synthetic opioid called fentanyl is a well-known therapeutic agent for the relief of chronic and extreme pain. In medical practice, it is applied to patients in several ways. Outside medical facilities, patients are mainly helped by the application of patches, from which the active substance is gradually released and penetrates transdermally into the body. However, fentanyl and its derivatives also have side effects, which are a danger, especially in the case of unprofessional treatment and targeted abuse by drug addicts. In recent years, there has been a relatively high number of cases worldwide where fentanyl has been extracted from a transdermal patch and an overdose has occurred.

Key words

fentanyl, transdermal application, transdermal patch, darknet, antidote

DOI

<http://dx.doi.org/10.37355/fvpk-2021/3-02>

1 Ing. Romana Jelínková, Ph.D., Ústav ochrany proti zbraním hromadného ničení Vyškov, Univerzita obrany, Brno

2 Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc., Ústav radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva, Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Úvod

Fentanyl (*N*-fenyl-*N*-[1-(2-fenylethyl)piperidin-4-yl]propanamid) byl syntetizován belgickým chemikem Paulem Janssenem v roce 1959 ve snaze o strukturní modifikaci molekuly pethidinu [1]. Do praxe byl zaveden belgickou farmaceutickou společností Janssen Pharmaceutica jako intravenózní celkové anestetikum pod obchodním názvem Sublimaze [2]. Patří do skupiny syntetických opioidů a používá se jako opioidní analgetikum (anodynum). Je asi 100krát účinnější než morfin, vykazuje ale mnohem kratší dobu účinku [3].

Fentanyl je superpotentní agonista μ -opioidních receptorů. V organismu se váže především na μ -opioidní receptory, kde působí jako čistý agonista. K jiným typům opioidních receptorů má téměř zanedbatelnou afinitu [4]. Protože navázání agonistů na μ -receptory vede také k uvolnění endorfinů, což jsou endogenní opioidní peptidy sehrávající důležitou úlohu při vzniku pocitů štěstí, odměny a útlumu náhlé bolesti, stal se fentanyl nejen významným analgetikem v lékařské praxi, ale také vyhledávanou drogou. Za příčinu vzniku euforie a silné psychické závislosti po delším podávání fentanylu je považována jeho vazba na μ -opioidní receptory dopaminergních neuronů ventrální tegmentální oblasti a v nucleus accumbensu [5, 6].

Vzhledem k nízké perorální biodostupnosti a vysoké lipofilitě se podává především intravenózně, sublingválně a bukálně (k rozpuštění pod jazykem/v sliznici dutiny ústní) a intranasálně ve formě nosního spreje. Ve zdravotnickém prostředí je obvykle předepisován v přísném opiátovém režimu onkologickým pacientům k tlumení mimořádně silných a chronických bolestí a je rovněž využíván jako anestetikum při chirurgických zákrocích.

Obr. 1: Strukturní vzorec fentanylu

Fentanyl ve formě transdermální náplasti

Transdermální fentanyl je preferován kvůli jeho snadné administraci, možnosti kontinuálního systémového dodání během intervalu aplikace a také pro zjištěný nižší výskyt nežádoucích účinků (např. zácpa) ve srovnání s perorálním morfinem.

Transdermální fentanyl je užitečným analgetikem pro pacienty s rakovinou, kteří nejsou schopni polykat nebo mají gastrointestinální potíže [7, 8]. K léčbě onkologických pacientů je nejčastěji podáván v podobě náplastí pod obchodními názvy Fentalis, Matrifen, Dolforin, Durogesic a další.

Náplasti jsou výrobcem navrženy obvykle tak, že do systémového oběhu uvolňují přibližně 12,5; 25; 50; 75 a 100 mikrogramů fentanylu za hodinu v závislosti na zdravotním stavu pacienta [9]. Z náplasti je dlouhodobě uvolňován, a tak i krátkodobě účinkující analgetikum s rychlým nástupem působí po dostatečně potřebnou dobu [10, 11].

Obr. 2: Transdermální náplast s obsahem fentanylu [7, 12]

Fentanyl jako neletální zbraň

Biologický účinek fentanylu je tak silný, že byl již koncem minulého století v mnoha zemích studován jako možná bojová otravná látka [13, 14]. Vedle analgetického účinku snižuje reakční dobu a zhoršuje schopnost rozhodování člověka, což lze využít k možnému pacifikování davů. Nejznámějším případem využití fentanylu, resp. jeho derivátů, pro tyto účely je útok čečenské teroristické skupiny vedené Movsarem Barajevem na moskevské divadlo Na Dubrovce [15]. Skupina desítek ozbrojenců vtrhla do divadla a zajala návštěvníky představení jako rukojmí. Zprvu úspěšné a klidné vyjednávání bylo vystřídáno postupnou eskalací napětí, a když zhruba po padesáti hodinách došlo k popravě dvou rukojmí, došlo k protiakci speciálních ruských vládních jednotek.

Do budovy divadla byl přes systém klimatizace vpuštěn nespecifikovaný plyn, který měl včasným usmáním zabránit teroristům v odpálení náloží. Uspání však byli nejen teroristé, ale také rukojmí, z nichž mnozí inhalačním účinkům plynu po mnohahodinovém vyčerpání v uzavřených divadelních prostorách podlehli. Konkrétní složení plynu/aerosolu bylo vládou utajováno, lékaři proto nemohli včas podat adekvátní antidotum. Tato skutečnost byla důvodem zbytečné smrti desítek rukojmí. Až o 10 let později byly publikovány výsledky studie britských vědců, kteří analyzovali oblečení přeživších rukojmích a zjistili, že ruská vláda použila směs remifentanilu a carfentanilu [16].

Negativní role fentanylu

Řada opioidů fentanylového typu se vyznačuje nízkým terapeutickým indexem (malý rozdíl mezi smrtelnou a účinnou dávkou), jeho neodborné použití je tudíž velmi nebezpečné. Přesto se z něj, zřejmě díky masivnímu využívání ve zdravotnických zařízeních, stala poměrně snadno dostupná nelegální droga; původně především ve Spojených státech amerických. Vysoká účinnost těchto syntetických opioidů znamená, že i malé objemy se rovnají mnoha tisícům pouličních dávek.

Již celá desetiletí existuje tzv. „darknet“, černý trh, který umožňuje globální obchod s fentanylem získaným z různých zdrojů včetně odklonu od farmaceutické výroby, tajné výroby a získávání léků na předpis. Přítomnost fentanylu na trzích darknet umožňuje relativně snadnou dostupnost látky prakticky ve všech skupenstvích.

Fentanylové náplasti poskytují po extrakci dobrý zdroj zájmové látky, a jsou tudíž předmětem častého nelegálního obchodování mezi narkomany. Nelegálně využívané fentanylové náplasti jsou drogově závislími jedinci často získávány na lékařský předpis, ze skládek zdravotnického odpadu nebo krádežemi ve zdravotnických zařízeních. Se zneužíváním fentanylových náplastí je v posledních letech spojena řada úmrtí. Existuje několik způsobů, kterým zájemci dostávají drogu z náplastí do těla:

- extrakcí získaný fentanyl je následně aplikován intravenózně, často v nesterilních podmínkách, což vede k řadě zdravotních komplikací;
- dalším zjištěným způsobem zneužívání náplastí je tzv. multiple patches, neboli přiložení více kusů náplastí na kůži, čímž narkoman dosáhne vyšší dávky účinné látky;
- další metoda nedovoleného požití fentanylu zahrnuje namáčení náplastí v horké vodě nebo jejich uvaření ve vodě a následné vypití výsledné tekutiny;
- orální požití fentanylu zahrnuje žvýkání náplastí bez jejich jiné úpravy. Mechanicky je tedy rozmělněna vrstva fentanylu v náplasti a látka je absorbována sliznicemi úst;
- kouření, podobně jako u heroinu. Vrstva fentanylu z náplastí je zahřívána a vzniklý kouř je následně vdechován. Látka vstupuje do krevního oběhu přes tenké membrány v plicích, tudíž se rychle dostává do mozku;
- šňupání práškové formy fentanylu získané z náplastí [17].

Nebezpečí předávkování spočívá zejména v diferenci obsahu účinné látky v náplasti a zvláště u náplastí již použitých pacientem je zbytková koncentrace extrahovaného fentanylu uživateli zcela neznámá. Vedle smrtelného předávkování hrozí uživatelům různá ischemická poranění, amputace končetiny, tromboflebitida a závažné kožní vředy. Mezi další závažné důsledky patří endokarditida, septická embolie a osteomyelitida.

Vysoká účinnost fentanylu a některých jeho derivátů (fentals) spolu s jejich relativně nízkou cenou, např. oproti heroinu, zvyšuje pro nelegální trh atraktivitu těchto látek. Ke konci 20. století došlo k prudkému nárůstu spotřeby této drogy, o čemž svědčí rychle se zvyšující počty úmrtí mezi drogově závislími zejména v USA, ale údaje EMCDDA zaznamenávají vyšší spotřebu po celém světě; v Evropě je tento druh opioidů populární např. v Estonsku [18, 19, 20].

Sledování prodeje fentanylu a jeho analog na několika populárních trzích darknet po dobu 3 měsíců v roce 2019 odhalilo mezi cca 127 tisíci identifikovaných seznamů léčiv přes 10 % opioidů, z čehož téměř 1 % zaujímal fentanyl nebo jeho analogy. V daném období bylo k dispozici v průměru 33 kg fentanylu a jeho derivátů. Průměrná cena fentanylu se pohybuje kolem 99 USD za gram. Některé zdroje uvádějí až 303 aktivních prodejců specializujících se na prodej produktů fentanylu na těchto trzích darknet [21].

Nelegálním obchodníkům s drogami bylo cestou internetu zpřístupněno množství syntetických analogů fentanylu, včetně acetylfentanylu, butyrylfentanylu, akrylfentanylu, furanylfentanylu a β -hydroxythiofentanylu, které se vyrábějí v Číně [22]. V roce 2018 bylo ve Francii zachyceno přes půl kilogramu 4-anilino-*N*-fenethylpiperidinu (ANPP) a v Belgii 3 kg *N*-fenethyl-4-piperidonu, což jsou prekurzory fentanylu [20].

Obr. 3: Počet záchytů opioidních látek [20]

Počet záchytů

Prekurzorové chemikálie pro různé stimulanty, opioidy a nové psychoaktivní substance jsou často vyráběny v Číně a Indii a odesílány lodní dopravou do Mexika a z tamních laboratoří cílové produkty dále pašovány do Severní Ameriky. Nelegální organizované dodavatelské skupiny těchto látek se aktivně přizpůsobily příležitostem, které nabízejí trhy darknet [23]. Darknet trhy fungují spíše krátkodobě a jsou přístupné prostřednictvím společností „Tor“, „Dream market“ nebo „Tochka“, které provozují překryvnou síť anonymních serverů a maskování původních IP adres uživatelů. Anonymita je zajišťována i použitím kryptoměn, například bitcoin nebo monero pro elektronické platby [24, 25].

Používaná antidota

Z antidot, využitelných při předávkování opiáty fentanylového typu, je známý především naloxon. Jedná se o polosyntetický morfinový derivát, látku řazenou mezi kompetitivní antagonisty opioidních receptorů. Z trávicího traktu je sice absorbován rychle, ale jeho perorální podání je nevýhodné s ohledem na výrazný jaterní tzv. first-pass efekt. Je indikován při respiračních depresích jak při hospitalizaci, tak ambulantně. Ruší centrální a periferní toxické projevy opioidů, tedy především útlum dýchání, miózu, dysforii a křeče. Množství počáteční bolusové dávky se pohybuje v rozmezí 400–2000 µg podle stavu pacienta. Podání je možné intravenózním, intramuskulárním, intratracheálním nebo subkutánním způsobem, případně ve formě nosního spreje. V současné době tvoří v mnoha zemích, především na americkém kontinentu, nezbytnou součást domácí lékárničky. Naloxon lze použít i u kojenců vystavených účinkům opioidů, které byly matce podány při porodu. K léčbě závislosti na opioidech je tato látka oficiálně schváleným lékem např. pod názvy Nyxoid, Intrenon®, Narcanti, Narcan, Suboxon [26, 27, 28, 29].

Látkou s účinky podobnými naloxonu je naltrexon, který je ovšem využíván spíše k dlouhodobější celkové léčbě závislosti; není doporučován v akutních případech [30]. Známý parciální agonista Nalorfin není k těmto účelům běžně používán.

Obr. 4: Strukturní vzorec naloxonu a balíček s naloxonem [31]

Kazuistika

Smrtelné následky intravenózního způsobu zneužití transdermálního fentanylu jsou poměrně vzácné a v literatuře existuje jen málo takových zpráv. Norský prof. Lilleng uvádí případ dvou mrtvých drogově závislých mužů, u nichž potvrzovací analýza prokázala přítomnost fentanylu v krvi v množství 2,7 ng/ml a 13,8 ng/ml. Policejní vyšetřování potvrdilo intravenózní zneužití transdermálních náplastí [32].

Během posledních 3 let bylo v USA identifikováno sedm případů, kdy fentanyl, buď samotný, nebo v kombinaci s jinými faktory, přispěl k úmrtí 3 žen a 4 mužů ve věku od 20 do 51 let po orálním zneužití náplastí Duragesic. Ve všech případech byly stanoveny posmrtné koncentrace fentanylu v krvi v rozmezí 7 až 97 ng/ml. Dvě úmrtí byla klasifikována jako předávkování fentanylem, další úmrtí byla klasifikována jako předávkování fentanylem ve spojení s jinou drogou či na základě zdravotních indispozic obětí. Tyto případy představují největší hlášenou sérii úmrtí způsobených zneužitím transdermálních fentanylových náplastí Duragesic [18].

V průběhu let 2006 až 2015 bylo ve Spojených státech sledováno použití náplastí u téměř 7 tisíc dospělých (započítáno úmyslné zneužití cca u 1 600 osob) a 2 tisíc dětí. K úmrtí v důsledku předávkování fentanylem ve spojení s „Transdermal drug delivery systems“ (TDDS) došlo u 80 dospělých a v 5 pediatrických případech [33].

K případům zneužívání náplastí předepsaných lékařem dochází i v České republice. V roce 2018 byli na Bruntálsku obviněni tři muži z přečinu nedovolené výroby a jiného nakládání s omamnými a psychotropními látkami a s jedy. Jeden z mužů získával s ohledem na svou nemoc náplasti na lékařský předpis [34].

Laboratoře plzeňského kraje zaznamenaly první letální předávkování fentanylem už v roce 2013, další případ v roce 2014 (intoxikovaní přežili díky rychlé hospitalizaci) a 2017 [35]. Toxikologické informační středisko eviduje mladého muže, toxikomana, u něhož se po rozžvýkání 2 náplastí s obsahem 50 µg/hod fentanylu projevila bradykardie, mióza, bezvědomí [36].

Závěr

Na trh s nelegálními drogami byly v průběhu posledních desetiletí zavedeny stovky syntetických látek, nicméně lze konstatovat, že žádná z těchto látek nevykazuje tak závažné důsledky jako zneužívání analog syntetického fentanylu. Jedná se o látky s vysokým potenciálem pro vznik závislosti, jejichž neodborné užití představuje pro spotřebitele abnormální zdravotní riziko, často končící smrtí. Transdermální systémy pro dodávání léčiv (TDDS) představují zvláštní rizika s ohledem k diferenčnímu množství léčiva, které obsahují, a rovněž s ohledem na jejich vlastnosti souvisejícími s modifikovaným uvolňováním fentanylu.

Postmortální koncentrace zjišťované v krvi obětí jsou extrémně nízké – v rozmezí pikogramů na mililitr (pg/ml), což určitým způsobem představuje výzvu pro forenzní laboratoře zabývající se analýzami těchto látek. Kritické následky zneužití fentanylu či jeho analog, ať už perkutánním, perorálním nebo parenterálním způsobem, představují celosvětový problém zasluhující odbornou pozornost.

Literatura

1. STANLEY, T. The history and development of the fentanyl series. *Journal of Pain Symptom Management*. 1992; **7**(3): S3–S7.
2. STANLEY, T. The fentanyl story. *The Journal of Pain*. 2014; **15**(12): 1215–1226.
3. BENTLEY, J. et al. Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesthesia Analgesia*. 1982; **61**(12): 968–971.
4. NARITA, M. et al. Possible involvement of μ 1-opioid receptors in the fentanyl- or morphine-induced antinociception at supraspinal and spinal sites. *Life Sci*. 2002; **70**(20): 2341–2354.
5. YOSHIDA, Y. et al. Fentanyl increases dopamine release in rat nucleus accumbens: involvement of mesolimbic mu- and delta-2-opioid receptors. *Neuroscience* 1999; **92**(4): 1357–1365.
6. WILDE, M. et al. Metabolic Pathways and Potencies of New Fentanyl Analogs. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00238>
7. MOORE, T. K. et al. Bioequivalence and safety of a novel fentanyl transdermal matrix system compared with a transdermal reservoir system. *Journal of Opioid Management*. 2011. **7**(2):99–107.
8. KORNICK, C. et al. Benefit-Risk Assessment of Transdermal Fentanyl for the Treatment of Chronic Pain. *Drug-Safety*. 2003. **26**. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200326130-00004#citeas>. doi.org/10.2165/00002018-200326130-00004
9. Fentalis. Dostupné z <https://nonstop-lekarna.cz/fentalis-100-mcg-h-transdermalni-naplast-2457/souhrn-udaju#head-4-1>
10. Durogesic. Dostupné z <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC30835.pdf>
11. NELSON, L. and R. SCHWANNER. Transdermal Fentanyl: Pharmacology and Toxicology. *Journal of Medical Toxicology*. 2009. **5**(4): 230–241.
12. Fentanyl-ratiopharm. Dostupné z <https://www.lekarna-bella.cz/zbozi/4030096102414/fentanyl-ratiopharm-50mcg-h-drm-emp-tdr-5x8-25mg>
13. HALÁMEK, E. and Z. KOBLIHA. Potential chemical warfare agents. *Chem Listy* 2011; **B**(5): 323–333.
14. STŘEDA, L. a J. PATOČKA. Zneschopňující chemické látky – ohrožení účelu a cíle Úmluvy o zákazu chemických zbraní? *Kontakt*. 2014; **1**: 65–72.
15. EMMET, S. and P. BLAIN. Chemical terrorism. *Medicine*. 2020; **48**(3): 182–184. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.12.008>
16. RICHES, R. J. et al. Analysis of Clothing and Urine from Moscow Theatre Siege Casualties Reveals Carfentanil and Remifentanil Use. *Journal of Analytical Toxicology*. 2012. **36**(9): 647–656.
17. *The Dangers of Abusing Fentanyl Patches*. Drug & Alcohol Rehab Centers. 2019. Dostupné z <https://americanaddictioncenters.org/fentanyl-treatment/dangers-of-abuse>
18. WOODALL, K., T. MARTIN and B. McLELLAN. Oral abuse of fentanyl patches (Duragesic): seven case reports. *Journal of Forensic Sciences*. 2008. **53**(1): 222–5. doi: 10.1111/j.1556-4029.2007.00597.x. PMID: 18279262

19. JUMBELIC, M. Deaths with transdermal fentanyl patches. *Am J Forensic Med Pathol Actions*. 2010. **31**(1):18–21.
20. *European Drug Reports. Trends and Developments*. EMCDDA. 2020. ISBN 978-92-9497-544-7.
21. BROADHURST, R., M. BALL and H. TRIVERDI. Fentanyl availability on darknet markets. *Trends & issues in crime and criminal justice*. Australian Institut of Criminology. 2020. ISSN 1836-2206. Dostupné z: https://www.aic.gov.au/sites/default/files/2020_05/ti590_fentanyl_availability_on_darknet_markets.pdf
22. SCHUELER, E. H. Emerging Synthetic Fentanyl Analogs. *Academic Forensic Pathology International*. ISSN 1925-3621. <https://doi.org/10.23907/2017.004>
23. BROSEÚS, J. et al. Forensic drug intelligence and the rise of cryptomarkets. Part I: Studying the Australian virtual market. *Forensic Science International*. 2017. 279. DOI: 10.1016/j.forsciint.2017.08.026
24. SALEH, S., J. QUADIR and M. ILYAS. Shedding Light on the Dark Corners of the Internet: A Survey of Tor Research. *Computer Science*. 2018. DOI: 10.1016/j.jnca.2018.04.002
25. EMCDDA a Europol 2017:16.
26. GUPTA, R. et al. The Rising Price of Naloxone — Risks to Efforts to Stem Overdose Deaths. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 375:2213–2215. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1609578>
27. Naloxone. Dostupné z <http://www.drugs.com/monograph/naloxone-hydrochloride.html>
28. PAJEREK, J. Intoxikace opiáty. *Pediatr. pro praxi*. 2007; 2: 110–111.
29. Nyxoid. Dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nyxoid-epar-product-information_cs.pdf
30. ŠVESTKA, J. Naltrexon v léčbě závislosti na alkoholu. *Psychiatrie, časopis pro moderní psychiatrii*. Praha: Tigris, 2005, roč. 8, č. 2, s. 109–116. ISSN 1211-7579.
31. HEILMAN, J. MD – Vlastní dílo, CC BY-SA 4.0.
32. LILLENG, K. P. et al. Deaths after intravenous misuse of transdermal fentanyl. *Journal of Forensic Science*. 2004. 49(6):1364–6.
33. THORNTON, S. and M. DARRACQ. Patch Problems? Characteristics of Transdermal Drug Delivery System Exposures Reported to the National Poison Data System. *Journal of Medical Toxicology*. 2020. 16(1):33–40. doi: 10.1007/s13181-019-00723-0. Dostupné z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410729/>
34. Fentanylová náplast. Dostupné z https://bruntalsky.denik.cz/zpravy_region/fentanylove-naplasti-lek-i-droga-silnejsi-nez-heroin-20180131.html
35. PETROVÁ, V. a M. BALVÍN. *Zneužívání fentanylu*. PO>STUDIUM [online] 14. květen 2020, poslední aktualizace 25. květen 2020 [cit. 27. 7. 2021]. Dostupný z WWW: <https://postudium.cz/course/view.php?id=572>. ISSN 1803-8999.
36. KOLPACH, Z. *Intoxikace po požití opiátových náplastí*. Toxikologické informační středisko.