

DOI:10.19803/j.1672-8629.20220376 中图分类号: R969.3;R974 文献标志码: A 文章编号: 1672-8629 (2022) 10-1097-03

右美沙芬滥用风险分析

王丹, 吴晨, 任经天(国家药品监督管理局药品评价中心, 国家药品监督管理局药物警戒研究与评价重点实验室, 北京 100022)

摘要:目的 探讨右美沙芬的滥用风险, 为临床合理用药提供依据。方法 分析 1999 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日中国知网, 万方数据中文文献报道及世界卫生组织药品不良反应数据库中有关右美沙芬滥用病例情况及特征, 讨论导致右美沙芬滥用风险的原因和监管部门采取措施的考量因素。**结果和结论** 右美沙芬单方制剂存在非医疗目的滥用风险, 包括在青少年人群中滥用。非处方药右美沙芬易于购买及自我药疗不当可增加滥用风险。

关键词: 右美沙芬; 药物滥用; 药品不良反应; 风险分析

Risk analysis of dextromethorphan abuse

WANG Dan, WU Chen, REN Jingtian (Center for Drug Reevaluation, NMPA/ NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Pharmacovigilance, Beijing 100022, China)

Abstract: Objective To explore the risk of dextromethorphan abuse and provide basis for clinical rational drug use. **Methods** The occurrence and characteristics of dextromethorphan abuse cases in literature reports in CNKI and Wanfang from 1999 to 2020 and related drug safety databases were analyzed. The causes of dextromethorphan abuse and the measures taken by the regulatory authorities were discussed. **Results and conclusion** Dextromethorphan preparations are at risk of abuse for non-medical purposes, including in the adolescent. The availability of over-the-counter drugs and improper self-medication can increase the risk of abuse.

Keywords: dextromethorphan; drug abuse; adverse drug reaction; risk analysis

右美沙芬为非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂, 通过抑制延髓咳嗽中枢发挥作用, 属于中枢性镇咳药, 镇咳作用与可待因类似或略强。氢溴酸右美沙芬是国家药品监督管理局于 1999 年遴选出的第一批国家非处方药(OTC)目录品种^[1], 作为 OTC 已经使用了 20 余年, 在患者自我药疗中发挥了重要作用。1989 年世界卫生组织(WHO)将右美沙芬认定为一种无麻醉性、无耐药性、高效、安全、可替代可待因的非依赖性中枢镇咳药^[2]。然而近些年, 我国因右美沙芬滥用引起的安全事件时有发生。2020 年至 2021 年, 部分省市药品监管部门陆续接到有关成人和青少年聚众滥用右美沙芬以及患者服用右美沙芬上瘾并严重危害身体健康的问题反映, 引起了高度关注。国家药品监督管理局组织对右美沙芬的滥用风险进行了评估, 并于 2021 年 12 月发布《关于氢溴酸右美沙芬口服单方制剂转换为处方药的公告》^[3], 宣布将氢溴酸右美沙芬的口服单方制剂由 OTC 转换为处方药, 并在药品说明书中增加有关药物过量的风险提示。本文将对文献报道和

WHO 药品不良反应数据库中有关右美沙芬成瘾、滥用、过量使用的病例进行分析, 并讨论监管部门采取风险管理措施的原因和考量因素。

1 我国右美沙芬滥用个案报道

检索中国知网、万方数据 1999 年至 2020 年期间收录的有关右美沙芬滥用、成瘾、过量使用的文献报道, 其中检索到个案(包括个案系列)报道 8 篇, 发表时间分别为 2007 年^[4]、2008 年^[5]、2015 年^[6]、2017 年^[7]各 1 篇, 2019 年^[8-9]和 2020 年^[10-11]各 2 篇。8 篇文献共涉及右美沙芬滥用、成瘾个案 39 例, 其中广东 1 篇文献报道了 27 例^[6]。

39 例患者中, 男性 36 例, 女性 3 例; 年龄在 12~18 岁的未成年人 5 例, 18~33 岁成年人 34 例。使用右美沙芬片剂的 38 例, 口服溶液剂的 1 例。以右美沙芬片剂正常使用的最大次剂量 30 mg(即 2 片)计算, 滥用、过量使用的剂量是正常次剂量的 3~36 倍, 其中以 1 次使用 48 片(一般为 2 盒)居多; 这些患者都存在长期使用药品的情况, 用药时间 1~10 年不等。

从患者超剂量使用后的不良反应表现看, 用药后出现兴奋、幻觉、轻快感、头晕、醉酒样反应、精神恍惚、晕厥等躯体症状, 部分患者在出现严重症状后入院治疗。长期超剂量使用后出现药物渴求、懒散、

基金项目: 重大新药创制国家科技重大专项 2017 年度(2017ZX09101001-001-003)。

作者简介: 王丹, 女, 硕士, 主任药师, 药物警戒与药事管理。

无心工作、焦虑、易激动、悔恨、内疚、自杀观念等心理和精神症状,部分个案报道患者因滥用药品出现家庭关系紧张、甚至发生犯罪行为。

CHEN 等^[7]报道了 4 例 13 岁以下儿童使用 90~300 mg (4~20 片) 右美沙芬片约 20 min 后出现头晕、头痛、视物不清、恶心、呕吐、意识模糊、反应迟钝、嗜睡、站立不稳、意识障碍等毒性症状;实验室检查出现中性粒细胞、白细胞、血钾、肌钙蛋白、心肌酶异常等体征。

39 例患者中一些报道停药后出现了戒断症状,包括头痛、头晕、失眠、烦躁、情绪低落、记忆减退、胸闷、心慌、四肢震颤、乏力、精神不集中、精神不振等。一些报道了患者同时并用了其他精神类药物,如含可待因成分的止咳水、曲马多、冰毒、K 粉、摇头丸或酒精等^[4-11]。

从滥用原因分析,有 3 例初始用药为镇咳,后因追求疗效逐步加大药量并致成瘾;其他病例滥用的起因主要是受他人影响或唆使;有些则是将右美沙芬代替其他精神物质使用^[4-11]。

2 WHO 药品不良反应数据库情况

WHO 国际药物监测合作计划始于 20 世纪 60 年代。作为该计划的重要组成部分,WHO 在瑞典乌普萨拉设立药品不良反应监测中心,负责收集来自各成员国的不良反应监测信息,并与成员国共享。截至 2020 年 11 月,在 WHO 药品不良反应监测数据库 (VigiLyze) 中共检索到右美沙芬单方制剂不良反应报告 1.1 万余例。按 MedDRA 术语排列,药物滥用 1 148 例 (10%)、有意误用产品 378 例 (3.3%)、有意过量用药 268 例 (2.3%)。药物滥用仅次于药物无效,排列在所有不良反应表现的第 2 位 (图 1)。

3 美国右美沙芬滥用及评估情况

右美沙芬是美国 OTC 专论中的产品,可以单

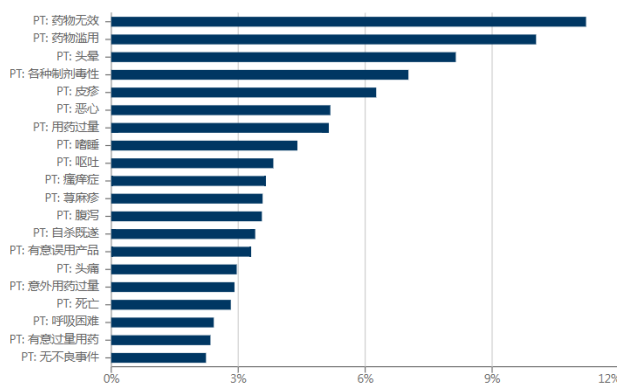


图 1 WHO-VigiLyze 数据库中右美沙芬不良反应 (截至 2020 年 11 月)

Figure 1 Adverse reactions of dextromethorphan in WHO VigiLyze database (as of November 2020)
1098

独或与其他专论中的成分组方,用于感冒和咳嗽的治疗。右美沙芬是美国最广泛使用的 OTC 类感冒 / 咳嗽治疗药之一,含右美沙芬的 OTC 药品有 120 余种^[12]。

2005 年,美国华盛顿州、佛罗里达州和弗吉尼亚州的 5 名青少年因过量摄入右美沙芬粉末而死亡,引起了美国舆论的广泛关注^[13]。美国缉毒局 (Drug Enforcement Administration) 在 2019 年的 1 份报告中称,右美沙芬在美国所有年龄段人群中均存在滥用现象,但在青少年中的滥用尤其受到关注,这种滥用是由右美沙芬的 OTC 可及性和各种网站上关于如何滥用的信息助长的。报告还引用了美国毒物控制中心协会 (American Association of Poison Control Centers, AAPCC) 的统计数字:2016 年和 2017 年该协会收到与右美沙芬有关的病例分别为 12 077 例和 11 931 例;2018 年 1 项名为监测未来 (Monitoring the Future) 的调查显示,美国 8、10 和 12 年级学生过去 1 年使用右美沙芬的比例分别为 2.8%、3.3% 和 3.4%^[14]。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 评估档案资料显示,该局曾于 1990 年和 1992 年 2 次召开右美沙芬滥用问题专家咨询会议,2005 年发布有关右美沙芬滥用的安全警示信息。FDA 不良事件数据库 2004 年至 2008 年共收到 177 例与右美沙芬单方或复方制剂相关的成瘾、滥用、药物过量报告,报告数量呈现逐年增长趋势。2010 年, FDA 因该药滥用再次召开专家咨询会,讨论药品是否列入管制药品目录,专家会以 15 比 9 票的结果否决了该提议,但据称美国至少有 12 个州通过了禁止向未成年人销售右美沙芬的法律^[15]。

FDA 在评估资料中引用了美国胸科医师学会《咳嗽的诊断和治疗:基于证据的临床实践》^[16]中有关镇咳药治疗作用的意见,其中对于上呼吸道感染引起的咳嗽,认为中枢性止咳药 (包括右美沙芬) 缓解症状的效果有限,不推荐使用;对于感冒引起的急性咳嗽,除非随机对照试验证明其有效,否则不建议使用 OTC 抗感冒复方制剂 (包括右美沙芬)。

4 讨论

右美沙芬为中枢性镇咳药,用于干咳的治疗。在正常用法用量下总体安全性良好,严重不良反应较少,在我国一直按甲类 OTC 管理。右美沙芬片成人日剂量在 45~120 mg 之间,过量用药可能发生中枢神经系统不良反应,出现兴奋、精神混乱、呼吸抑制等症状^[17]。

因右美沙芬滥用问题,美国在 20 年间先后 3

次启动安全性评估工作,但最终未在国家层面上采取更有力的风险管理措施。在我国,右美沙芬的滥用报道近几年出现增长趋势,在青少年中的滥用尤其受到关注。根据对国家药品不良反应监测中心相关数据库的分析,右美沙芬滥用的诱因主要包括:缓解烦恼或抑郁情绪、追求欢快和刺激、满足对药物渴求、家人或同伴影响/教唆、满足好奇心等。此外,右美沙芬作为 OTC 容易获取、价格相对便宜也为药品非医疗目的使用提供了便利。

咳嗽的原因复杂,并不是所有咳嗽都在自我药疗范围之内。国家药品监督管理部门公布的 OTC 适应证中,咳嗽类疾病纳入的范围仅包括上呼吸道感染、感冒、咽炎、气管和支气管炎以及外界刺激等引起的咳嗽,且疗程仅限 7 d^[18]。其他疾病引起的咳嗽,如咳嗽变异性哮喘、上气道咳嗽综合征、嗜酸性粒细胞支气管炎等,均不在自我药疗的范围内。WHO 药品不良反应数据库中,右美沙芬“药物无效”排在不良反应的第一位,可能与患者不区分适应证盲目用药有关。如果患者在治疗效果不佳后加大剂量或延长治疗时间,可能会导致药物成瘾。根据文献个案报道,患者使用右美沙芬可长达几年至十几年。儿童和青少年属于特殊群体,因好奇心、情绪波动、受他人怂恿或不良网络视频等的影响,更容易滥用某些药物,大剂量使用右美沙芬还可能危及生命。

OTC 与处方药的转换评价是动态双向的。基于对右美沙芬近年来潜在滥用风险的考量,国家药品监督管理局在组织技术力量开展评估后,决定将作为 OTC 使用了 20 余年的右美沙芬口服单方制剂重新转换为处方药管理。此外,评估中也考虑了含右美沙芬的复方类 OTC 品种,此类药品多为抗感冒药,鉴于目前尚无含右美沙芬复方制剂的滥用证据,此类药品仍作为 OTC 管理。

目前,右美沙芬口服单方制剂已按处方药管理,药品经营企业应当严格实施处方药与 OTC 分类管理制度。临床医务人员也应注意该类药品过量使用的风险,针对患者咳嗽的病因合理用药,避免因临床使用不当带来的成瘾性风险。

参考文献

- [1] NMPA. Notice on publishing the first batch of national OTC drugs catalogue (western medicine, chinese patent medicine) [EB/OL]. (1999-06-11)[2022-06-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/19990611010101639.html>.
- [2] DING Y, XIA L, DUAN L, et al. Clinical analysis of 13 patients with

- dextromethorphan dependence[J]. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment, 2021, 27(2): 155-158.
- [3] NMPA. Announcement of the NMPA on the conversion of dextromethorphan hydrobromide oral monoprescription into prescription drugs (No. 151, 2021) [EB/OL]. (2021-12-16)[2022-06-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgg/g/20211227162159192.html>.
- [4] QUAN DM. A case of forensic identification of mental disorders caused by abuse of dextromethorphan[C]. Proceedings of the 10th National Judicial Psychiatry Academic Conference, 2007: 355-357.
- [5] HE RH, WANG XL, CHEN HL, et al. A case of dextromethorphan abuse[J]. Chinese Journal of Drug Dependence, 2008, 17(5): 399.
- [6] DUAN L. Analysis of clinical characteristics of 27 cases of dextromethorphan abuse[C]. Proceedings of the 2015 National Symposium on drug abuse prevention and control and the 9th Symposium on drug abuse prevention and control in the mainland, Hong Kong and Macao, 2015: 340-344.
- [7] CHEN YL, XU W. Juvenile poisoning caused by drug abuse of dextromethorphan hydrobromide[J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2017, 24(5): 388-390.
- [8] XI W, LI SG. A case of severe drug dependence caused by dextromethorphan hydrobromide tablets[J]. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment, 2019, 25(1): 52.
- [9] XU FQ, XU J, LIU ZS. Two cases of dependence caused by abuse of dextromethorphan hydrobromide[J]. Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine(Electronic), 2019, 7(12): 188.
- [10] ZHANG XB. 2 cases of drug addiction caused by repeated oral administration of dextromethorphan[J]. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment, 2020, 26(1): 34-35,42.
- [11] XU J, SUN P, LIU Y, et al. A case of adult dextromethorphan hydrobromide drug abuse and literature review[J]. Chinese Journal of Drug Dependence, 2020, 29(1): 78-79.
- [12] SCHWARTZ RH. Adolescent abuse of dextromethorphan[J]. Clin Pediatr (Phila), 2005, 44(7): 565-568.
- [13] CAO J. Abuse of dextromethorphan is potentially dangerous and may cause death[J]. Foreign Pharmaceutical News, 2005(12): 33-35.
- [14] Drug Enforcement Administration. Dextromethorphan (Street Names: DXM, CCC, Triple C, Skittles, Robo, Poor Man's PCP) [EB/OL]. [2022-06-30]. https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/dextro_m.pdf.
- [15] FDA. Memorandum from September 14, 2010, DSARM Advisory Committee Meeting[EB/OL]. (2010-08-23)[2022-06-23]. <https://www.fda.gov/advisory-committees/human-drug-advisory-committees/drug-safety-and-risk-management-advisory-committee>.
- [16] IRWIN RS. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(1): 1S-292S.
- [17] LI DK, JIN YY, TANG G, et al. Martindale—The Complete Drug Reference[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2008: 1225
- [18] SFDA. Notice on printing and distributing 6 technical documents about the guiding principles for the evaluation of the conversion of prescription drugs to OTC drugs (for Trial Implementation) – Annex 6[EB/OL]. (2012-11-14)[2022-06-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20121114120001923.html>.

(收稿日期: 2022-07-08 编辑: 朱蓓)