

中图分类号:R954 文献标识码:A 文章编号:1672-8629(2011)11-0667-03

## 从曲马多能否列入国际管制透视监测信息作用

逢立艳 马军丽 周立新 张黎明\* (北京市药品不良反应监测中心,北京 100024)

**摘要:**目的 分析世界卫生组织讨论能否将曲马多列入国际管制的技术报告,了解药品上市后监测数据所发挥的作用。方法 通过检索美国FDA和世卫组织网站,找出审评曲马多的技术报告。结果 在1992~2006年期间,世界卫生组织对曲马多进行了4次审评,基于各国提供的曲马多滥用情况及对公共健康和社会所造成的危害等监测数据,考虑多种因素,权衡利弊,最终没有将其列入国际管制。结论 药品上市后的监测数据,是对研发时期实验数据的一个重要补充,在专家决策及实施药品管制中发挥着重要作用。

**关键词:**精神活性物质;曲马多;药品管制;安全性监测;世界卫生组织

Reviewing of Tramadol for International Control Based on Drug Surveillance

PANG Li-Yan MA Jun-Li ZHOU Li-Xin Zhang Li-Ming\* (Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing 100024, China)

**Abstract:** Objective To analyze WHO Expert Committee's report on reviewing of tramadol for International Control, find out drug surveillance's data is a key factor which determines whether or not to recommend international control of substances. Methods US FDA and WHO website were retrieved and review data sheet of tramadol conducted by WHO Expert Committee are researched. Results During 1992 and 2006, tramadol had been submitted to the Expert Committee four times to determine whether or not to recommend under international control. According to the data subjected by countries, Committee considered that, even after a recent major increase in the extent of its use because of its therapeutic usefulness, tramadol continues to show a low level of abuse. Hence, the Committee concluded that there was not sufficient evidence to recommend international control of tramadol. Conclusion Surveillance of post-marketing psychoactive substances plays role in placing the substances under control.

**Key words:** psychoactive substance; tramadol; drug control; surveillance; WHO

曲马多(Tramadol):反胺苯环醇,又名曲马朵。1977年,曲马多在德国上市,1995年3月被美国食品与药品管理局(FDA)批准在美国上市,1997年进入英、法等国。我国自1994年起在临床上逐步推广此药。

曲马多至今没有列入《1961年麻醉药品单一公约》和《1971年精神药品公约》管制。在104个上市的国家中,有26个国家将其列入精神药品管制,3个国家列入麻醉药品管制(2个国家与可待因一样管制状态),其余国家没有将其列入管制<sup>[1]</sup>。我国2007年版《麻醉药品和精神药品品种目录》将曲马多(包括其盐和单方制剂)列为第二类精神药品进行管理,从2008年1月1日起执行。

自曲马多上市以来,鉴于世界各国不同的药品监测系统报告的曲马多在各个国家滥用及不良反应事件的发生情况,世界卫生组织(以下简称世界卫生组织)药物依赖性专家委员会(ECDD)(任何精神活性物质如没有经过世界卫生组织药物依赖性专家委员会的预先审评都不得进行国际管制)曾在1992年第28次专家委员会<sup>[2]</sup>、2000年第32次专家委员会<sup>[3]</sup>、2002年第33次专家委员会<sup>[4]</sup>及2006年第34次专家委员会<sup>[5]</sup>4次对曲马多进行了3

次预审评(Pre-review)及一次重点审评(critical-review),讨论是否将其列入国际管制。

从4次审评曲马多的技术报告看,随着曲马多使用人群的增加,上市后对该药监测数据不断累积,每次提交到世界卫生组织的信息也不断充实,有关曲马多使用及滥用的信息一次比一次丰富。这表明随着曲马多上市国家的增多及使用人群的逐渐增多,人们对该药依赖性及其滥用潜力的认识在逐步加深,其在人群中滥用情况的监测数据也日益完善。这些来自世界各国报告的曲马多上市后的监测数据,为世界卫生组织专家委员会讨论能否将其列入国际管制提供了信息依据。从中可以看出,对于一个药品能否列入国际或国家管制,决策的基础是该药上市后监测到的在人群中使用或滥用的数据,这些数据在决策中起着非常关键性的作用。这个案例充分体现了药物滥用监测工作是及时发现和报告医用麻醉药品和精神药品滥用问题不可或缺的信息保证,同时,更是麻醉药品和精神药品管理的一项重要基础性工作。

### 1 曲马多第一次预审评<sup>[2]</sup>

在1992年9月28日至10月2日,当时曲马多在研发国德国上市15年,但没有在美国及中国上市。第一次预审评文件的内容较少,指出:曲马多作用持续时间长且很少产生耐受性。在非医疗目的使用阿片类物质的非

**作者简介:**逢立艳,女,副教授,药物滥用监测。

\***通讯作者:**张黎明,女,副主任药师,药品安全性监测。

E-mail: beijing@adr.gov.cn

药物依赖者中,尽管 300mg 的曲马多用量就会产生阿片类效果,但肌肉注射 75mg 和 150mg 的曲马多与安慰剂组没有差别。给予最大剂量的曲马多也不可能产生明显的与吗啡、苯丙胺类相同的“渴求”等级,没有缩瞳,且没有明显的滥用报道。最后结论:基于曲马多较低的滥用潜力,委员会建议对其不进行重点审评。

## 2 曲马多第二次预审评<sup>[3]</sup>

在 2000 年 9 月 12 日至 9 月 15 日,该期间曲马多在研发国德国上市 23 年,在美国上市 5 年,在我国上市 6 年。这次审评文件的内容较 8 年前较为丰富,但是专家委员会指出许多国家没有向世界卫生组织提供评估药物所必需的数据。因此,专家委员会建议世界卫生组织及其成员国在这类重要事物上要加强合作。专家委员会还鼓励世界卫生组织直接从国际麻管局、国际刑警组织(Interpul)、联合国国际毒品管制署(UNDCP)寻求相关的信息。建议对其进行重点审评。第二次预审评文件的主要内容包括:

### 2.1 曲马多药理学

曲马多是人工合成的止痛药,主要用于治疗中度至中等重度疼痛。作用机理是:母药(parent drug)和 O- 去甲基代谢物(M1)结合到  $\mu$  型阿片受体,并且微弱的抑制去甲肾上腺素和 5- 羟色胺的再摄取。曲马多的阿片类活性主要是由于 M1 代谢物对  $\mu$  型阿片受体的高度亲和性。在临床前期的研究模型中,M1 代谢物对  $\mu$  型阿片受体的亲和性是曲马多的 200 ~ 300 倍,产生的镇痛效果是曲马多的 6 倍多。在一系列的动物实验中,阿片类拮抗剂纳洛酮能部分消除曲马多的镇痛作用。人体服用后约 1 小时开始起效,2 ~ 3 小时达到顶峰,这个时间与 M1 代谢物的形成有关。

在临床试验中,给与外科手术后以及口腔手术(阻生磨牙的拔除)后的疼痛患者以单一口服剂量的曲马多,分别为 50、75、100、150 和 200mg。结果显示:100mg 曲马多的镇痛效果要好于 60mg 磷酸可待因,但不如 650mg 阿司匹林和 60mg 磷酸可待因联合使用的效果。

### 2.2 曲马多依赖性实验研究

来源自我给药(self-administration)和药物辨别(DD)及动物依赖性实验数据显示,曲马多和阿片类药物没有显示出任何相似性。此外在单个加热板试验(single hot plate)中,曲马多的止痛作用只表现为中度;没有检测出对  $\mu$  型阿片受体有明显选择性的 M1 代谢物。在体外受体结合实验中,M1 代谢物对  $\mu$  型阿片受体的亲和性是可待因的 20 ~ 40 倍,是曲马多的 160 ~ 300 倍;吗啡对  $\mu$  受体的亲和性是 M1 代谢物的 7 ~ 12 倍。

### 2.3 曲马多上市后的监测数据

在临床上,曲马多产生药物渴求、觅药行为以及药物耐受性。已经有曲马多滥用和依赖性的案例报道。在有药物滥用倾向、药物依赖史以及长期使用阿片类的人

群中不再推荐使用曲马多进行治疗。如突然停止使用曲马多,可能出现停药综合征(包括焦虑、出汗、失眠、寒颤、疼痛、恶心、颤抖、腹泻、上呼吸道症状、汗毛直立和极少数的幻觉等症状)。文件还提及了新生儿停药综合征的表现。截至 1999 年 9 月,世界卫生组织药品不良反应数据库收到了 236 例曲马多依赖的报告,在所有将依赖性报告当作不良反应报告的药物中排在第 6 位。在世界卫生组织药物监测系统中,曲马多在已报告的全部停药综合征的药物中排在第 8 位(截至 1999 年 9 月共收到 222 例报告),在已报告的有欣快感的药物中排在第 2 位(截至 1999 年 9 月共收到 80 例报告)。

## 3 曲马多第三次重点审评<sup>[4]</sup>

根据第 2 次预审评的建议,2 年后,在 2002 年 9 月 17 日至 20 日进行了第 3 次重点审评,这期间该药在研发国德国上市 25 年,美国上市 7 年。专家委员会建议:在药理学上,曲马多比典型的  $\mu$  阿片受体激动剂更为复杂,但是它的代谢物之一是有效的  $\mu$  阿片受体激动剂。这符合它与阿片滥用者有着相似的阿片滥用模式,也有着与阿片类相同的镇痛效果。曲马多滥用的可能性在不同的国家是不同的,这取决于阿片类物质依赖的流行情况,市场战略的类型及其他因素。但现有的信息还不足以让专家委员会做出对曲马多进行国际管制的建议,有足够的信息建议世界卫生组织对该药进行不断的监测。第 3 次预审评文件的主要内容包括:

### 3.1 曲马多的物质结构

化学结构式( $\pm$ )-E-2-[(二甲氨基)甲基]-1-(3-甲氧基苯基)环己醇盐酸盐和化学 CAS 登记号(CAS 27203-92-5)或盐酸盐的 CAS 登记号(CAS 36282-47-0)。有 100 多个商品名。

### 3.2 曲马多药理学

已发现曲马多有选择性地与  $\mu$  阿片受体结合是阿片激动剂,但与  $\kappa$ - 和  $\delta$ - 阿片受体有弱的亲和性。与  $\mu$  阿片受体的亲和性比可待因约小 10 倍,比吗啡约小 6 000 倍。曲马多的 O- 去甲基代谢物(ODT 或 M1)与  $\mu$  阿片受体的亲和力比前体化合物多 200 倍。作用于脑部的阿片受体,曲马多抑制去甲肾上腺素和 5- 羟色胺的再摄取。

曲马多有镇痛作用,且与其他阿片类药物相比产生更少的呼吸抑制,对心脏没有明显的作用。已发现曲马多减少癫痫的发作及降低出汗阈值,并减少术后寒战。曲马多常见的对中枢神经系统的一些作用,包括眩晕、镇静、头痛;较小程度的欣快、中枢神经系统兴奋(例如震颤、激动、焦虑和幻觉);烦躁和癫痫。有 1% 的患者患癫痫,这与服药前的因素诸如癫痫、酒精或停药或抗抑郁治疗有关。单胺氧化酶抗抑郁药或中枢神经系统镇静药能加重曲马多毒性作用。已报道曲马多过量引起心动过缓、抽搐、呼吸抑制及昏迷。

### 3.3 曲马多依赖潜力

动物性研究显示曲马多产生很小的耐受性,有温和的停药症状,与可待因和镇痛新比有较低的滥用潜力。然而,随着曲马多在全世界医疗使用上的迅速增加,已经有依赖性和滥用的报告,尤其是在阿片类药物依赖者。药物作用于脑部单胺类神经递质认为与它的滥用潜力有关。

### 3.4 各国滥用报告

在应答的103个国家中,有88个国家表示在医疗中使用曲马多,在这些问卷中,有21个国家报告了一些滥用和非法交易。报告的滥用病例最初来自于欧洲和美国。过量死亡的报告来自法国和美国。在某些国家,因曲马多滥用采取了管制行动,例如暂时中止上市注册或使用专门的处方形式。然而,由于缺乏大量的数据以及在不同的国家表现的状况也相当不同,因此,对曲马多滥用倾向性的评估比较困难。在研发国德国,曲马多已经上市了25年,没有采取任何额外的管制措施,只是处方药。

美国药物滥用预警系统(DAWN)数据显示,曲马多与丁丙诺啡和镇痛新相比有较低的滥用倾向性。在美国,曲马多的滥用潜力可以粗略地与可待因或右旋丙氧芬相比。美国的监管机构要求成立一个独立的科学家团队以实施曲马多上市后依赖性和滥用性的研究。这些研究发现曲马多在美国上市的1995年,滥用率为2例/10万人~3例/10万人。随后,滥用率下降到1例/10万人。国际药物监测系统(international drug monitoring programme)药品不良反应报告显示,除布托啡诺外(该药排在已报告的药物依赖性首位),曲马多比其他任何镇痛药有更多滥用、依赖性和停药综合征的病例报告。这些报告的大部分来自美国。曲马多在美国上市后的消费迅速增长,这导致了不良事件报告率较高。

### 3.5 曲马多治疗用途

曲马多用于治疗中等到重度疼痛,20世纪70年代在德国上市,随后在非洲、美洲和亚洲上市,目前在104个国家使用。由于很难对其医疗目的使用是否迅速增加做出判断,这影响了对其治疗利用性的认识。

## 4 曲马多第四次预审评<sup>[5]</sup>

在2006年3月28至31日对曲马多进行了第4次预审评,这一时间曲马多已在研发国德国上市27年,在美国上市11年,这也是迄今最近的一次预审评。有意思的是,经过第3次的重点预审评,由于曲马多滥用的数据不够充分。4年后,再次预审评曲马多时,又重新回到了预审评。预审评的结论:这次会议增加了第3次重点预审评文件的信息,委员会认为即使近年来曲马多使用显著增加,但主要用于医疗用途,其滥用仍在低水平,因此,没有充分证据证明曲马多需重点预审评。至此,曲马多没有列入两个国际公约管制进行管制。

第4次预审评文件的主要内容包括:第33次会议

已经提及的药理学、治疗应用、已报告的不良反应等;增加了曲马多过量引起心动过速。此外还增加了在世界各国报告的一些曲马多非致命和致命的中毒案例,但这些与整个用药人群相比是微不足道的。临床前的动物试验显示曲马多有非常低的滥用潜力。临床研究和上市后的监测发现有可能产生依赖和滥用,尤其是在阿片类依赖或滥用史的人群。

上市后监测数据显示:1997~2003年曲马多滥用率为0.5例/10万人~1例/10万人。这一数字包括2002年以来生产的曲马多及其含曲马多和对乙酰氨基酚的复方制剂的统计数据。

根据各监测机构数据显示,已发现曲马多走私和流弊案件,但没有发现任何曲马多滥用增长的趋势,并且尚未发现非法生产证据。

## 5 案例讨论

自曲马多在德国研发上市之后的29年来(1977上市到2006年最后一次审评),世界卫生组织专家委员对曲马多进行了4次审评。每次审评各国递交给世界卫生组织的信息也日趋丰富。这表明,人们对药品的认识需要一个过程,需要通过遍布世界各地的各类药品监测系统不断的监测来发现该药品在人群中出现的不良反应、依赖性、滥用情况及中毒等事件,从而为药品的科学监管提供信息支持。

同时也可以看出,一个完善的药品监测体系对实行药品的科学监管起到了非常重要的作用。1992年曲马多的第一次审评,由于上市的国家不多,审评文件指出,没有明显的滥用报道,最后的结论是基于曲马多较低的滥用潜力,委员会建议对其不进行重点审评。2000年曲马多的第2次审评,信息较第一次充分,但仍有许多国家没有向世界卫生组织提供评估药物所必需的数据,世界卫生组织药品不良反应数据库在这次审评中提供了许多数据,审评的结论是下次会议进行重点审评。两年后的第3次重点审评,各国提供的信息较前2次丰富,有21个国家报告了滥用和非法交易。欧洲、美国都报告了滥用病例,尤其是美国的药物滥用预警系统(DAWN)提供的数据更为详实。但由于缺乏大量数据,这次审评委员会建议不对曲马多进行国际管制。4年后的第4次预审评,专家委员会再次对曲马多进行审评,这次的信息较前3次最为丰富,指出上市后的监测发现有可能产生依赖和滥用,尤其是在阿片类依赖或有滥用史的人群,并发现曲马多走私和流弊案件。最后的结论是没有充分证据曲马多需重点审评。

自曲马多上市29年来,世界卫生组织历经14年,对其进行了4次审评。依据平衡预防具有滥用潜力的医疗用麻醉药品和精神药品的流弊和保证医疗使用之间的关系这一指导方针,基于各国提供的曲马多滥用情况

中图分类号:R954 文献标识码:A 文章编号:1672-8629(2011)11-0670-02

## 我院静脉用药调配中心差错分析及防范

邓雪娥 (首都医科大学附属北京友谊医院药剂科,北京 100050)

**摘要:**本文收集了北京友谊医院静脉用药调配中心 2011 年 1 至 6 月期间出现的各类差错,并对此进行分析,其中内差错发生率为 1.44‰,出门差错发生率为 0.105‰,主要发生在调剂、配置和成品输液核对等多个环节,针对这些问题提出了具体防范措施,以减少 PIVAS 差错,保障患者用药安全。

**关键词:**静脉用药调配中心;差错分析;防范措施

**Analysis of Errors in Pharmacy Intravenous Admixture Service of Our Hospital and Preventive Measures**  
DENG Xue-e (Department of pharmacy, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, 100050)  
**Abstract:** The article collected various errors in PIVAS of Beijing Friendship Hospital from January 2011 to June 2011, and analyzed the occurrence of the errors according to drug package inserts, Chinese Pharmacopoeia, Clinical Medication Information, Pharmaceutical incompatibility in intravenous infusion and clinical drug consulting system. The external ratio of errors in PIVAS was 0.105‰, and the internal ratio of errors was 1.44‰. The errors occurred mainly were errors of making up prescriptions, dispensing errors and errors of checking finished products. Meanwhile, PIVAS adopted the targeted preventive measures according to the reasons and to cut down the mistakes in order to guarantee safe drug of patients.

**Key words:** pharmacy intravenous admixture service; analysis of errors; preventive measures

静脉药物输注是临床常用的给药方式,是住院患者接受治疗的重要手段,我院于 2010 年 8 月成立了静脉用药调配中心(Pharmacy Intravenous Admixture Services, PIVAS)。自 11 月正式运行并分批为各病区配置静脉输液,截至 2011 年 6 月底已对 15 个病区开展服务。运作伊始,由于管理经验、专业素质、人员培训等原因,在输液调配过程中出现了各种问题。为规范静脉药物调配,促进合理用药,保证临床静脉用药安全,提高 PIVAS 服务质量,笔者就我院 PIVAS 成立以来,常见差错进行分析并提出防范措施。

### 1 资料与方法

收集我院 2011 年 1 月 -2011 年 6 月 PIVAS 共 56908 袋输液中出现的各类差错,根据药品说明书、《中国药典》、《临床用药须知》、静脉药物配伍禁忌和大医通软件系统,将差错进行归类、分析,并提出防范措施。

### 2 结果与分析

#### 2.1 结果

经统计,在此期间共出现差错 88 袋,差错率 1.55‰,其中未调配的差错(内差)48 袋,发生率为 0.843‰;已调配但未发出的(内差)34 袋,发生率为 0.597‰;由病区发

及对公共健康和社会所造成的危害等监测数据,考虑多种因素,权衡利弊,最终没有将其列入国际管制。这个案例充分体现了药品上市后监测数据在专家决策中所发挥的重要作用,为我们建立一个健全的监测体系,做好药物滥用监测工作,更好地为药品的科学监管提供参考。

#### 参考文献:

[1] FDA. Who questionnaire for review of dependence-producing psychoactive substances by the thirty-third expert committee on drug dependence[EB/OL].[2002-06-02].<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/Jul02/070202/02n-0101-1et0002-vol1.pdf>.

[2] WHO. WHO Expert Committee on Drug Dependence Twenty-Eighth Report [R].[1993].[http://www.who.int/substance\\_abuse/right\\_committee/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/right_committee/en/index.html).  
[3] WHO. WHO Expert Committee on Drug Dependence Thirty-second Report[R]. [2000].[http://www.who.int/substance\\_abuse/right\\_committee/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/right_committee/en/index.html).  
[4] WHO. WHO Expert Committee on Drug Dependence Thirty-third Report[R].[2003].[http://www.who.int/substance\\_abuse/right\\_committee/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/right_committee/en/index.html).  
[5] WHO.世界卫生组织药物依赖性专家委员会,第 34 份报告.北京大学中国药物依赖性研究所译[R].[2006].[http://www.who.int/substance\\_abuse/right\\_committee/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/right_committee/en/index.html).

**作者简介:**邓雪娥,女,副主任药师,临床药学。

(收稿日期:2011-05-04 编辑:郭述金)