

Received: 28.08.2017
Accepted: 30.01.2018
Published: 03.07.2018

Fentanyl i jego pochodne jako grupa nowych substancji psychoaktywnych (dopalaczy)

Fentanyl and its derivatives as a group of new psychoactive substances (designer drugs)

Marcin Zawadzki, Karolina Nowak

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Fentanyl jest lekiem znanym od wielu lat, ma szerokie zastosowanie w medycynie ratunkowej i anestezjologii. Ze względu na silne działanie, zyskał miano popularnego środka uzależniającego. W ostatnich latach również pochodne fentanylu produkowane jako nowe substancje psychoaktywne (NSP, dopalacze) stają się zauważalnym problemem w toksykologii klinicznej i sądowej ze względu na pozaterapeutyczne zastosowanie. Zarówno zmienność w budowie fentanyli, a więc różnice właściwości toksykokinetycznych, a także ich duża toksyczność powodują, że osoby przyjmujące tę grupę związków często ulegają śmiertelnemu zatruciu.

Celem pracy jest przedstawienie różnych postaci fentanylu, omówienie właściwości fentanylu i jego pochodnych, ze szczególnym zwróceniem uwagi na toksyczność tej grupy związków chemicznych. Dokonując przeglądu dostępnej literatury, autorzy skupili się również na przedstawieniu terapeutycznych stężeń fentanylu i jego najpopularniejszych analogów zestawiając je ze stężeniami obserwowanymi w śmiertelnych zatruciach opioidami.

Słowa kluczowe: fentanyl • pochodne fentanylu • tanatodiagnostyka

Summary

Fentanyl has been known for many years. It has been widely used in emergency medicine and anaesthesiology. Due to its strong action, it gained a reputation of a popular addictive drug. Over the past years, fentanyl derivatives, produced as new psychoactive substances (designer drugs), have become a growing problem in clinical and forensic toxicology due to their non-therapeutic use. Both the variability in the construction of fentanyls and, consequently, the change in toxokinetic properties, as well as their high toxicity, often lead people to take this group of compounds to fatal intoxication. The purpose of this paper is to present various formulations of fentanyl and to discuss the properties of fentanyl and its derivatives, with particular emphasis on the toxicity of this group of compounds. Reviewing the available literature, the authors also focused on presenting the therapeutic concentrations of fentanyl and its most popular analogues, comparing them with the concentrations observed in lethal opioid poisonings.

Keywords: fentanyl • fentanyl analogues • tanatodiagnostics

| | |
|--------------------|---------------------------|
| GICID | 01.3001.0012.1687 |
| DOI: | 10.5604/01.3001.0012.1687 |
| Word count: | – |
| Tables: | – |
| Figures: | – |
| References: | 87 |

Adres autorki: mgr Karolina Nowak, Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 50-345 Wrocław, ul. Jana Mikulicza-Radeckiego 4; e-mail: karolina_nowak1@wp.pl

WSTĘP

W ostatnim czasie zwraca się uwagę na wzrost zatruc, w tym także śmiertelnych, z powodu przedawkowania opioidów. Jak podają Rudd i wsp. [63], w latach 2000-2014 w Stanach Zjednoczonych zanotowano wzrost zgonów z powodu przedawkowania narkotyków na poziomie 137%, a liczba zgonów związanych z przedawkowaniem opioidów wzrosła o 200%. Jak wynika z szacunków, między 2013 a 2014 r. w USA nastąpił 80% wzrost zgonów związanych ze stosowaniem syntetycznych opioidów innych niż metadon (np. fentanylu). Dla porównania, zgony na skutek przedawkowania heroiny wzrosły w przeciągu roku „zaledwie” o 26% [63]. Raport dotyczący częstotliwości zgonów w USA na skutek przedawkowania w latach 2010-2014 [83] podaje 23% wzrost tego typu zgonów w ciągu pięciu lat obejmujących badanie. Fentanyl znalazł się wśród dziesięciu substancji najczęściej powodujących śmierć z przedawkowania. W latach 2010-2012 w USA z powodu przedawkowania fentanylu odnotowano prawie 1600 zgonów każdego roku, w 2013 r. liczba ta wzrosła do 1905 zgonów, natomiast w 2014 r. zarejestrowano już 4200 przypadków. Natomiast statystyki CCENDU (Canadian Community Epidemiology Network on Drug Use) na lata 2009-2014 wskazują na 1019 zgonów z powodu zatruc narkotykami w Kanadzie, gdzie badania tanatochemiczne wykazały obecność fentanylu. Ponad połowa spośród tych zgonów dotyczyła dwóch ostatnich lat obejmujących badanie [12].

Zainteresowanie pozamedycznym stosowaniem fentanylu i jego pochodnych jest stwierdzane również w Europie. Pierwsze doniesienia o zgonach związanych z zażyciem fentanylu pochodzą ze Szwecji, gdzie w 1994 r. odnotowano 9 takich przypadków [32]. Według badań przeprowadzonych w Estonii w latach 2000-2009 [78], spośród 888 zgonów spowodowanych przedawkowaniem narkotyków za 45,7% zgonów odpowiadał 3-metylofentanyl, a za 19,6% fentanyl. Morfina/heroina były przyczyną 10,8% zgonów na skutek przedawkowania narkotyków, amfetamina 7,2%, a metadon 6,3%. Liczba zgonów w wyniku toksycznego zatrucia fentanylem i jego analogami wzrosła w tym kraju z 63 przypadków w 2002 r. do 138 w 2009 r. Jak podają Mounteney i wsp. [50], liczba zgonów związanych z przedawkowaniem fentanyli osiągnęła w Estonii 170 przypadków w 2012 r. i 111

w 2013 r. Znacznie przewyższa to statystyki innych krajów europejskich, takich jak Wielka Brytania (70 zgonów w okresie 2007-2012), Szwecja (180 zgonów w latach 2006-2013), Niemcy (160 zgonów w latach 2007-2012), Finlandia (40 zgonów odnotowanych w latach 2008-2010) czy Grecja (5 zgonów w latach 2005-2011) [50].

Powołując się na dane Estonian Drug Treatment Database, Mounteney i wsp. zwracają uwagę, że tylko w 2012 r. w Estonii spośród 516 osób skierowanych na leczenie odwykowe aż 449 (87%) zadeklarowało zażywanie 3-metylofentanylu lub fentanylu [50].

Zatrucia po zażyciu fentanyli, w tym także śmiertelne, odnotowuje się również w Polsce. Zgodnie z raportem WHO dotyczącym acetylfentanylu [84], po raz pierwszy w Europie zidentyfikowano tę substancję w Polsce w 2014 r. w próbce zawierającej biały proszek, zarekwirowanej przez pracowników urzędu celnego. Breindahl i wsp. [10], powołując się na dane Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA), przywołują 32 przypadki zgonów związanych z zażyciem acetylfentanylu, do których doszło w 2015 r. na terytorium Polski, Niemiec, Szwecji i Wielkiej Brytanii. W marcu 2014 r. do Systemu Wczesnego Ostrzegania (Early Warning System) zgłoszono 4-fluorobutyrfentanyl, jako nową substancję psychoaktywną po raz pierwszy stwierdzoną w Polsce [21]. Rojkiewicz i wsp. [58] opisują dwa przypadki śmiertelnego zatrucia tą substancją, do których doszło w 2015 r. Obecność 4-fluorobutyrfentanylu wykazali zarówno w materiałach biologicznych pobranych podczas sekcji zwłok, jak i w znalezionych na miejscu zdarzenia płynie i e-papierosie oraz w woreczku zawierającym jasnożółty proszek. Do zatruc dochodzi także z powodu przedawkowania fentanylu. Magdalan [43] opisuje przypadek ciężkiego zatrucia po dożylniej iniekcji fentanylu wyekstrahowanego z czterech przezskórnych plastrów.

W Polsce brakuje danych epidemiologicznych odnoszących się do zatruc różnymi substancjami z grupy fentanyli. Związki te są rozpatrywane jedynie spośród grupy innych nowych substancji psychoaktywnych. Fentanyle ze względu na ich mechanizm działania,

analizowane są w grupie opioidów. Raport Głównego Inspektora Sanitarnego [25] za lata 2015-2016 wykazuje, że opioidy stanowiły 1,22% wśród nowych grup narkotyków odnotowanych w Polsce w 2016 r.

W raporcie Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) przedstawiono statystyki dotyczące liczby nowych substancji psychoaktywnych na europejskim rynku: w 2015 r. zidentyfikowano 98 nowych substancji [22], dla porównania w 2014 r. aż 101, w 2013 - 81, w 2012 - 74, w 2011 - 49, natomiast w 2010 - 41 [21]. Nie maleje również w Europie wykrywalność sklepów internetowych zajmujących się nielegalnym handlem: 651 (2013 r.), 693 (2012 r.), 314 (2011 r.), 170 (2010 r.) [20].

Analiza raportów światowych instytucji wskazuje na rosnącą tendencję w pojawianiu się nowych nielegalnych substancji chemicznych i wzrost zainteresowania używkami. Zwiększający się odsetek zgonów z powodu przedawkowania fentanyli wzbudził obawy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), która w odpowiedzi na doniesienia opracowała raporty dotyczące acetylfentanyli (2015 r.) oraz butyrfentanyli (2016 r.), które wydają się szczególnie niebezpiecznymi syntetycznymi opioidami. Daje to niewątpliwie asumpt do podejmowania wszelkich działań zmierzających do identyfikacji i wprowadzenia zakazu używania nowych substancji psychoaktywnych, w tym pochodnych fentanyli.

HISTORIA FENTANYLI

Fentanyl został pierwszy raz zsyntetyzowany w grudniu 1960 r. w Belgii przez Paula Janssena [69]. Powodem syntezy była konieczność stworzenia związku o silniejszych niż w przypadku morfiny, właściwościach lipofilnych [67]. W 1957 r. otrzymano fenoperydynę, która wykazywała 25-krotnie silniejsze działanie niż morfina [69]. Kolejne badania doprowadziły do zsyntetyzowania fentanyli (Sublimaze) [18]. W badaniach, przeważnie na modelach zwierzęcych wykazywał 100-200-krotnie większe działanie niż morfina. Wyróżniał się spośród znanych opioidów najszybszym działaniem, bardzo dobrą rozpuszczalnością w tłuszczach oraz najwyższym wówczas indeksem terapeutycznym (277 vs. 4,7- meperydyna, 71- morfina, 39,1- fenoperydyna) [67].

Agencja Food and Drug Administration (FDA), wobec silnego działania fentanyli, długo wstrzymywała się przed wydaniem decyzji o wprowadzeniu tego leku na rynek amerykański. W 1968 r. dopuszczono do użycia fentanyli połączonego z droperidolem w stosunku 1:50 [67]. Połączenie to występowało w USA jako Innovar, natomiast w innych krajach Thalamonal [69]. W tamtych czasach stosowano głównie dwie techniki znieczulania: technikę neuroleptanalgezji (podawanie krótko działającego analgetyku z silnym neuroleptykiem) oraz neuroleptoanestezji (połączenie neuroleptoanalgezji z podażą tlenu diazotu oraz środka miorelaksacyjnego). Przy doborze odpowiedniego stosunku droperidolu i fenta-

nyli Janssen korzystał z badań doktora George de Castro nad „stress-free anesthesia”. Głównym założeniem było uzyskanie głębokiego znieczulenia pacjenta przy braku lub minimalnej zmianie dynamiki krążenia i blokowaniu wzrostu hormonów stresu, do których dochodziło podczas interwencji chirurgicznej. Badania de Castro i zespołu Janssena, na zwierzętach, a następnie na pacjentach, zaowocowały wprowadzeniem nowej techniki zwanej „analgesic-anesthesia”. Dowiedli bowiem, że stosowanie dożylnie wysokich dawek fentanyli może prowadzić do „stress-free anesthesia” [67].

Fentanyl po 4 latach od wprowadzenia na amerykański rynek został dopuszczony do stosowania w monoterapii [67]. Przełomowym momentem w światowej anestezjologii było opublikowanie przez Lowensteina i wsp. [39] wyników badań nad stosowaniem wysokich dawek morfiny w celu wywołania znieczulenia przy jednoczesnej stabilizacji dynamiki krążenia przed, w trakcie oraz po zabiegu na otwartym sercu u pacjentów z wadami zastawek serca. Podobne badania rozpoczęto nad fentanylem [70]; jego zastosowanie w kardiochirurgii zmniejszyło liczbę epizodów hipo- i hipertensyjnych w czasie zabiegu oraz skróciło czas rekonwalescencji [68].

W ciągu 16 lat od zsyntetyzowania fentanyli, otrzymano wiele nowych pochodnych, w tym: sufentanyl (po raz pierwszy zsyntetyzowany w 1974 r., wprowadzony w Europie w 1979 r., w USA w 1985 r.), alfentanyl (zsyntetyzowany w 1976 r., wprowadzony na europejski rynek w 1983 r., a w USA w 1987 r.) oraz carfentanyl (po raz pierwszy zsyntetyzowany w 1974 r., używany w weterynarii do immobilizacji dzikich zwierząt od 1986 r.) [17, 69]. Nowy krok w rozwoju światowej anestezjologii nastąpił w 1996 r., kiedy remifentanyl został wprowadzony w USA do stosowania klinicznego [59].

W latach 80. XX w. zaczęto wykorzystywać fentanyl do znieczulenia kanałowego oraz zewnątrzoponowego [67]. Wtedy też zaczęto podawać fentanyl w postaci przezskórnych plastrów oraz przezsłuzówkowo, jako pastylki do ssania. Docelową grupą pacjentów mieli być chorzy z chronicznym bólem oraz osoby po zabiegach chirurgicznych, w późniejszych latach także pacjenci onkologiczni [19, 60, 67]. FDA kilkakrotnie wydała ostrzeżenia dotyczące niebezpieczeństwa stosowania fentanyli w postaci plastrów. Pierwsze z nich pojawiło się po czterech latach od wprowadzenia ich na rynek. Obawy wzbudzały m.in. doniesienia o przypadkowym przedawkowaniu fentanyli. FDA zaleciła prowadzenie transdermalnej terapii wyłącznie u chorych z silnym bólem, u których nie można zastosować opioidów o słabszym działaniu [72]. Uznano, że plastry z fentanylem nie powinny być także stosowane u pacjentów z ostrym bólem oraz pooperacyjnie, jeśli osoby nie były wcześniej poddane terapii opioidami, a obecnie wymagają krótkotrwałego leczenia analgetycznego [72].

Prześluzówkowe podawanie fentanylu w postaci cytrianu (OTFC, oral transmucosal fentanyl citrate) było z założenia prostą i nieinwazyjną metodą. Cechuje ją szybkie (początek działania widoczny po 5-15 min) i stosunkowo krótkie (1-2 h) działanie analgetyzujące [67]. Dzięki dużej lipofilności jest łatwo wchłaniany przez błonę śluzową jamy ustnej; przenikanie do mikrokrążenia ułatwia dodatkowo pH śliny. Biodostępność tej postaci oceniana jest na 50%, tj. 25% fentanylu wchłaniane jest przez śluzówkę (brak wpływu tzw. efektu pierwszego przejścia), natomiast 75% zostaje połknięte, z czego 1/3 wchłaniana jest w przewodzie pokarmowym do krwiobiegu [62]. Fentanyl w postaci lizaków pod handlową nazwą Oralet, został wprowadzony na rynek w 1993 r. jako środek znieczulający przed zabiegami chirurgicznymi u dzieci i dorosłych [67]. W późniejszych latach wykazano możliwość zastosowania Oraletu u pacjentów onkologicznych z przebijającym bólem (breakthrough pain) [23]. Wyniki badań stworzyły przesłankę do zaaprobowania przez FDA w 1998 r. wprowadzenia na rynek innej postaci OTFC, o handlowej nazwie Actiq, którego głównym wskazaniem było leczenie przebijającego bólu nowotworowego [67]. W następnych latach wytworzono nowe postaci leku. Do użytku wprowadzono tabletki podpoliczkowe (USA - Fentora) oraz podpoliczkowe filmy adhezyjne (buccal soluble film) (USA - Onsolis, Europa - Effentora), składające się z dwóch warstw: mukoadhezyjnej, zawierającej substancję czynną oraz nieaktywnej warstwy zapobiegającej dyfuzji fentanylu do jamy ustnej [24]. Na rynku znalazły się również tabletki podjęzykowe (USA - Abstral). Ich postać była niewątpliwie łatwiejsza do stosowania u pacjentów poddanych terapii paliatywnej mających problemy z połknięciem [56]. W 2011 r. FDA zaaprobowала lek Lazanda jako pierwszy aerazol do nosa (fentanyl pectin nasal spray) zawierający fentanyl (Europa - PecFent) [51]. Tego typu formuła wydawała się przede wszystkim użyteczna u pacjentów borykających się z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej, nudnościami, wymiotami, zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, u których doustne podawanie leków jest utrudnione [79]. Natomiast w 2012 r. FDA wydała pozytywną opinię na wprowadzenie podjęzykowego aerozolu (USA - Subsys). Niewątpliwie był lepszy od donosowego aerozolu, głównie dla pacjentów borykających się z chorobami śluzówki nosa czy stroniącymi od aplikowania leku donosowo [74].

POZATERAPEUTYCZNE UŻYCIE FENTANYLI

Już w 1985 r. Baum [5] zdefiniował dopalacze (designer drugs) jako substancje stanowiące analogi związków o potwierdzonej aktywności farmakologicznej, wytwarzane w podziemnych laboratoriach w celach czarnorynkowej sprzedaży. Zaliczył do nich m.in. pochodne fentanylu, co świadczy o ich wieloletnim udziale w nielegalnym obrocie. Henderson [28] powoływał się na przypadki piętnastu zgonów z przedawkowania, do których doszło w hrabstwie Orange w ciągu 12 miesięcy, od końca 1979 r. Choć historia denatów, jak i wyniki autopsji wiązały przyczynę śmierci z zażywaniem heroiny, to

badania toksykologiczne nie potwierdzały tego. Zgony zostały skojarzone z rekwirowanymi w ówczesnym czasie narkotykami, które miały zawierać heroinę. W rzeczywistości „nowe” narkotyki sprzedawane pod nazwą „China white” lub „syntetyczna heroina” miały w składzie m.in. α -metylofentanyl. Gdy w 1981 r. został wpisany na listę substancji kontrolowanych, do nielegalnego obrotu weszły p-fluorofentanyl oraz benzylfentanyl [66]. W 1984 r. na rynku pojawił się α -metyloacetylfentanyl, słabszy od fentanylu, jednak o dłuższym okresie działania. W tym samym roku w zabezpieczonych próbkach narkotyków zidentyfikowano 3-metylofentanyl (3-MF) uznawany za silną pochodną fentanylu [28]. Już Janssen Pharmaceutica szacowała, że izomer *cis*-3-MF może wykazywać ponad 6000 razy silniejsze działanie niż morfina, podczas gdy izomer *trans* charakteryzował się około 8-krotnie słabszym działaniem w porównaniu z izomerem *cis* [80]. W 1985 r. na nielegalnym rynku pojawił się tienylofentanyl [66].

Zarówno nazwy jak i wygląd preparatów zawierających pochodne fentanylu są zróżnicowane. Henderson [28] zwraca uwagę na minimalną ilość analogów fentanylu w badanych próbkach (poniżej 1%) i dużą domieszkę manitolu oraz laktozy, jak również na rozbieżność tekstury: od jasnej, drobno sproszkowanej do przypominającej okruszki ciasta lub mleko w proszku. Natomiast różnice w nazewnictwie, wydają się nawiązywać do barwy próbek: biała („Persian white”), jasno opalizująca („China white”, „fentanyl”, „syntetyczna heroina”), ciemnobrązowa („Mexican white”). Substancje przyjmowane są przeważnie doustnie, chociaż odnotowywane są przypadki innych dróg podawania: insuflacja, podjęzykowo, doodbytniczo oraz przez palenie [66, 85].

Szacuje się, że fentanyle obecne w europejskiej czarnej strefie pochodzą zarówno z produkcji przemysłu narkotykowego, jak i nielegalnego obrotu wyrobami medycznymi. Wśród krajów spoza strefy Unii Europejskiej zajmującymi się produkcją fentanyli na czarny rynek (głównie fentanyl i 3-metylofentanyl) wymienia się Rosję, Białoruś i Ukrainę. Nielegalne laboratoria zlokalizowano również m.in. w Rumunii, Grecji, Bułgarii, Portugalii i Słowacji [50]. Na bezprawne wykorzystywanie leków zawierających fentanyl lub jego pochodne składa się m.in. kradzież z aptek, odzysk odpadów szpitalnych, zbyt leków pacjentów i pracowników służby zdrowia, fałszowanie recept. Znacznie częściej proceder ten dotyczy transdermalnych plastrów, w mniejszym stopniu pastylek, tabletek podjęzykowych czy płynów infuzyjnych. Nierzadko postaci leków przyjmowane są niezgodnie z przeznaczeniem. Znane są przypadki iniekcji fentanyli po ekstrakcji z plastrów, inhalacji po podgrzewaniu plastrów w szklanych pojemnikach czy ssania i połknięcia pociętych fragmentów plastrów [50].

Coraz częściej docierają informacje o zgonach związanych z zażyciem acetylfentanylu. Lozier i wsp. [40] przeanalizowali 14 przypadków śmiertelnego przedawkowania tej substancji, do których doszło od marca do maja 2013 r. w Rhode Island. Yonemitsu i wsp. [86]

przedstawili przypadek 30-letniego mężczyzny zmarłego z powodu przedawkowania. Zarówno w próbkach sekcyjnych, jak i w zabezpieczonych przy denacie strzykawce i torebce z jasnobrązowym proszkiem, oznaczono acetylfentanyl oraz 4-metoksy PHPP należący do katynonów. Cunningham i wsp. [15] przedstawili badania analizy toksykologicznej prób pobranych od 28-letniego denata oraz zawartości strzykawki znalezionej przy nim, w których również potwierdzili obecność acetylfentanylu.

W czasie realizowania szwedzkiego projektu STRIDA [27], od kwietnia do listopada 2015 r., przebadano prawie 350 osób, u których zdiagnozowano ostre zatrucie. W czterech przypadkach zatrucie wywołały pochodne fentanylu: acetylfentanyl (n=9), 4-metoksybutyrfentanyl (n=3), furanylfentanyl (n=1), w jednym przypadku zatrucie furanylfentanylem w połączeniu z 4-metoksybutyrfentanylem. Wiek pacjentów wynosił 20-40 lat (średnio 28,5), w dwunastu przypadkach do zatrucia doszło u mężczyzn. Drogi przyjęcia substancji: doustne spożycie tabletek lub proszku (n=3), donosowe (n=1) oraz domięśniowe wstrzyknięcie preparatu, po braku oczekiwanych efektów po przyjęciu donosowym (n=1).

Fentanyl i pochodne podlegają w Polsce regulacji ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii, która zalicza je do grup I-N oraz IV-N środków odurzających. W Stanach Zjednoczonych zostały zaliczone do I i II grupy substancji kontrolowanych.

Pozamedyczne wykorzystywanie fentanyli obejmuje również wykorzystywanie ich jako gazu bojowego. Najbardziej znanym przypadkiem użycia fentanyli była akcja rosyjskich sił specjalnych, które w październiku 2002 r. użyły gazu bojowego w celu odbicia zakładników z rąk czezeńskich terrorystów w ataku na moskiewski teatr [8]. Doniesienia mówią o użyciu w akcji m.in. mieszaniny remifentanylu i carfentanylu. Skład ten sugerują Riches i wsp. [57], po przeprowadzeniu badań odzieży i próbek moczu pobranych od kilku zakładników.

FENTANYL - MECHANIZM DZIAŁANIA W ORGANIZMIE

Opioidy to związki wykazujące działanie na receptory opioidowe (μ , κ oraz δ). Większość z nich (np. morfina, kodeina, fentanyl, meperydyna, metadon) jest zaliczana do agonistów tych receptorów [77].

Receptory μ (μ), zwane również OP3 lub MOR (morphine opioid receptors) znajdują się m.in. w pniu mózgu. Pobudzenie receptorów może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, euforii, zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego, zatrzymania moczu czy analgezji [77].

W wyniku aktywacji receptorów opioidowych uwalniana jest część białka G, która dyfunduje przez błonę, aż zwiąże się z kanałem jonowym lub enzymem. Oddziaływanie (części białka G) z cyklazą adenylową powoduje jej inhibicję i zmniejszone wytwarzanie cyklicznego

AMP (cAMP), co prowadzi do aktywacji kinaz białkowych, które wpływają na transkrypcję genów. Agoniści opioidowi (np. fentanyl), aktywując receptory opioidowe umiejscowione na presynaptycznych zakończeniach włókien C oraz A-delta, pośrednio blokują napięciowo-zależne kanały wapniowe. Skutkiem jest hamowanie uwalniania neuroprzekazników, m.in. glutaminianu, substancji P, peptydu związanego z białkiem kalcytoniny, a rezultatem jest zniesienie bólu [77].

Fentanyl, N-(1-fenetylo-4-piperidylo) propionanilid, jest silnym syntetycznym opioidem, agonistą μ -receptorów, głównie działa na centralny układ nerwowy [83]. Do skutków działania fentanylu zalicza się m.in. analgezję, działanie sedacyjne, senność, zaburzenia nastroju, euforię, depresję oddechową, zaparcia, zwężenie źrenic, nudności, świąd, pocenie się, niedociśnienie ortostacyjne [46, 72]. Znaczna lipofilność przyczynia się do dużej objętości dystrybucji fentanylu (3,2-5,6 l/kg) [53]. Silnie wiąże się z białkami osocza w 80-85%, m.in. z albuminą oraz α -1-kwasną glikoproteiną [7].

Po dożylnym podaniu fentanylu początek działania jest niemal natychmiastowy, chociaż działanie przeciwbólowe oraz depresja oddechowa mogą się uwidocznić dopiero po kilku minutach od podania. Po dożylnym bolusie w dawce do 100 μ g działanie przeciwbólowe utrzymuje się przez 0,5-1 godz. Okres półtrwania po dożylnej iniekcji wynosi około 7 godzin (2-12 godzin) [46]. Może wzrosnąć u osób w podeszłym wieku [6] oraz u noworodków (aż do 16 godzin [31]). Po domięśniowym podaniu fentanylu początek działania obserwuje się po 7-8 min, a czas działania wynosi 1-2 godziny. Przezśluzówkowe preparaty (OTFC) mogą indukować szybkie działanie przeciwbólowe, nawet już podczas konsumpcji (fentanyl zaczyna przenikać barierę krew-mózg w 3-5 min). Czas działania analgetycznego wynosi w tym przypadku 2-3 godziny, a okres połowicznej eliminacji wynosi około 7 godzin. Po przezskórnym podaniu fentanylu lek jest uwalniany na stałym poziomie w jednostce czasu. Po usunięciu plastra ze skóry stężenie fentanylu w surowicy krwi zmniejsza się stopniowo; okres półtrwania szacuje się na 17 godzin (przebieg 13-20 godzin) [46].

Po wchłonięciu następuje szybka dystrybucja fentanylu do mózgu, serca, płuc, nerek oraz śledziony. Dalej dochodzi do redystrybucji fentanylu do mięśni oraz tkanki tłuszczowej, a następnie do krwi [46]. Jest głównie metabolizowany w wątrobie przez izoenzym CYP 3A4 cytochromu P450, który pośredniczy w N-dealkilacji fentanylu do norfentanylu (nieaktywnego metabolitu). Poniżej 1% fentanylu jest metabolizowane do innych nieaktywnych cząsteczek: despropionylfentanylu (hydroliza amidów), N-fenylpropionamidu (N-dealkilacja), hydroksyfentanylu oraz hydroksynorfentanylu (hydroksylacja terminalnych grup metylowych) [33, 37]. Dowiedziono, że izoformy 3A5 i 3A7 izoenzymu CYP3A również uczestniczą w metabolizmie fentanylu [41, 87].

Jak podają Labroo i wsp. [34], powołując się na wcześniejsze doniesienia [44, 45], w badaniach przeprowadzonych na ochotnikach po dożylnym podaniu fentanylu, w mniej niż 8% eliminowany był w postaci niezmienionej (około 6% wraz z moczem, 1% z kałem), a u pacjentów chirurgicznych zaledwie 2% fentanylu zostało wydalone z moczem. Metabolity są obecne w surowicy już po 2 min od podania dożylnego. W badaniach McClain i wsp. [45] ponad 80% podanej dawki zostało przekształcone w metabolity, z czego 76% zidentyfikowano w moczu, a 8% w kale. Mimo że metabolity fentanylu stanowią duży odsetek, to do tej pory nie wykazano ich biologicznej aktywności.

75% dożylną dawkę fentanylu jest wydalaną z moczem w ciągu 72 godzin. W czasie 3-4 dni ilość ta wzrasta do 85%, z czego 26-55% to norfentanyl, natomiast odsetek hydroksyfentanylu oraz hydroksynorfentanylu nie został określony [42]. W badaniach Silversteina i wsp. [65] fentanyl był wykrywalny w moczu po 24 godz. u zaledwie 3 z 7 osób badanych, natomiast norfentanyl wykryto w moczu 4 pacjentek nawet po 96 godz. od dożylnego podania fentanylu. Despropionylfentanyl nie został zidentyfikowany w moczu żadnej z siedmiu pacjentek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie fentanylu z innymi opioidami, środkami nasennymi, uspokajającymi, zwiotczającymi, fenotiazynami czy alkoholem, może powodować hipotensję, depresję oddechową, sedację, a nawet śpiączkę. Podobnie jak w przypadku innych leków nie zaleca się spożywania soku grejpfrutowego, który może powodować spadek aktywności CYP 3A4. Inhibitory izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P450 (np. ketokonazol, klarytromycyna, wera-pamil, erytromycyna) stosowane jednocześnie z fentanylem mogą spowodować wzrost jego stężenia i nasilić lub wydłużyć działania niepożądane obserwowane po podaniu fentanylu, czy nawet doprowadzić do depresji oddechowej. Przeciwwskazaniem do terapii fentanylem jest również stosowanie przez pacjentów inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO), po doniesieniach o przypadkach spotęgowania działania przez IMAO w terapii z opioidami analgetycznymi [46].

METODY WYKRYWANIA FENTANYLU

Ze względu na małe stężenia fentanylu i jego analogów w materiale biologicznym, rzędu nanogramów na mililitr lub gram tkanki, analizy testami przesiewowymi nie są wystarczające. Wymagane jest wykonywanie celowanej analizy [66]. Wśród metod analitycznych wyróżnia się m.in.: metody immunoenzymatyczne [30], radioreceptorowe [2], radioimmunologiczne (RIA) [29, 64, 75], spektrometrię w podczerwieni [52], chromatografię cieczową [1, 11, 16, 30, 35, 38, 75], chromatografię gazową [13, 30, 61, 71, 81].

STĘŻENIE KLINICZNE FENTANYLU

W badaniach Christrupa i wsp. [14] maksymalne stężenie fentanylu po dożylnym podaniu wynosiło 0,9 ng/ml (przy dawce 75 µg) i wzrosło do 2,6 ng/ml po podaniu 200 µg substancji. Podając fentanyl donosowo, naukowcy

oznaczyli stężenie maksymalne na poziomie 0,7 ng/ml i 1,7 ng/ml, odpowiednio dla dawki 75 µg i 200 µg. Początek działania przeciwbólowego zaobserwowano po 6-8 min, przy czym nie zależał od podanej dawki, jak również nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między podaniem dożylnym i donosowym. Działanie przeciwbólowe utrzymywało się do 49 min po dożylnym bolusie oraz do 56 min po donosowym podaniu.

Michiels i wsp. [49] podając sześciu pacjentom terapeutyczną dawkę 0,2 mg fentanylu w dożylnym bolusie, po 2 min od iniekcji oznaczyli stężenie fentanylu w osoczu krwi na poziomie 2 ng/ml. Bovill i wsp. [9] podając pięciu pacjentom przed operacjami kardiochirurgicznymi dawkę 60 µg/kg m.c. fentanylu w bolusie dożylnym, po 1 min oznaczyli u badanych stężenia w osoczu w przedziale 31,2-200 ng/ml (średnio 102,4 ng/ml).

Zgodnie z opinią Gourlaya i wsp. [26] obserwuje się dobrą korelację między stężeniem fentanylu w osoczu a jego farmakodynamiką. Minimalne stężenie analgetyczne wynosi 0,63 ± 0,25 ng/ml, depresję oddechową obserwuje się przy stężeniu 1-5 ng/ml, zmiany w EKG 6,9 ± 1,5 ng/ml, natomiast utratę przytomności przy stężeniu 34 ± 7 ng/ml.

W przypadku przezskórnego podawania fentanylu [46] w stężeniu: 12,5, 25, 50, 75 oraz 100 µg/godzinę, średnie stężenia w surowicy krwi wynosiły odpowiednio: 0,3 (SD ± 0,2), 0,6 (SD ± 0,3), 1,4 (SD ± 0,5), 1,7 (SD ± 0,7), 2,5 (SD ± 1,2) ng/ml w ciągu 24 godzin po podaniu. We wcześniejszych badaniach [36] wykazano średnie stężenie fentanylu w surowicy krwi na poziomie 1,9 (± 0,9) ng/ml po 24 godz. od transdermalnej podaży fentanylu (dawka 75 µg/godz.).

Andresen i wsp. [4] przebadali 27 osób (18 kobiet) w wieku: 40-82 lata (średnio 64), 63% stanowili pacjenci onkologiczni. Dawka fentanylu, przyjmowana w postaci przezskórnych plastrów wynosiła 12,5-100 µg/h. W czternastu przypadkach stężenie fentanylu było poniżej granicy detekcji, natomiast w pozostałych 13 przypadkach, stężenie mieściło się w przedziale 1,06-3,64 ng/ml.

Vasisht i wsp. [82] badając farmakokinetykę podpoliczkowych filmów adhezyjnych, wyznaczyli następujące maksymalne stężenia fentanylu w surowicy krwi: 1,46 ± 0,66 ng/ml (dożylna podaż 200 µg cytrynianu fentanylu), 0,69 ± 0,21 ng/ml (800 µg cytrynianu fentanylu w postaci roztworu doustnego), 1,33 ± 0,31 ng/ml (film zawierający 800 µg fentanylu), 1,33 ± 0,43 ng/ml (cztery filmy adhezyjne podane w ciągu 2 min, o łącznym stężeniu 800 µg fentanylu).

POŚMIERTNE STĘŻENIE FENTANYLU I JEGO POCHODNYCH

Z powodu popularności pozamedycznego stosowania fentanylu i jego pochodnych, obserwuje się pewien odsetek zgonów powiązanych z przedawkowaniem syntetycznych opioidów. Thompson i wsp. [76] ocenili 23

przypadki, w których analiza tanatochemiczna wykazała obecność fentanylu. Spośród badanych przypadków 19 dotyczyło przedawkowania narkotyków, przy czym w 8 przypadkach za śmierć odpowiedzialny był wyłącznie fentanyl. Średnie stężenie fentanylu wynosiło 36 ng/ml (przedział 5-120 ng/ml). W pozostałych 11 przypadkach doszło do zatrucia złożonego; średnie stężenie fentanylu we krwi denatów wynosiło 31 ng/ml (przedział 5-152 ng/ml). Anderson i wsp. [3] przeanalizowali 25 zgonów związanych z użyciem plastrów zawierających fentanyl. Do 12 zgonów doszło w wyniku przedawkowania narkotyków, w tym w trzech przypadkach wyłącznie fentanylu. Przyczyna 8 zgonów nie była bezpośrednio związana z transdermalnym przyjmowaniem fentanylu, a dwoje denatów przyjmowało fentanyl w związku z chorobą nowotworową. Pośmiertna dystrybucja fentanylu rozkładała się następująco: krew pobrana z serca: 1,8-139 ng/ml (n=23), krew z żyły udowej: 3,1-43 ng/ml (n=13), płyn z gałki ocznej: <2,0-20 ng/ml (n=4), mocz: 2,9-895 ng/ml (n=19), wątroba: 5,8-613 µg/kg (n=22), żółć: 3,5-262 ng/ml (n=15), śledziona: 7,0-79 ng/ml (n=3), nerki: 11 ng/ml (n=1), płuca: 31 µg/kg (n=1). Przy denatach zabezpieczono różną liczbę plastrów (1-6, a nawet 11, w jednym przypadku). Ze względu na brak informacji o dawce fentanylu przyjmowanego w postaci plastrów, naukowcy nie mogli określić korelacji między podażą fentanylu a jego pośmiertnym stężeniem i dystrybucją [3].

Luckenbill i wsp. [42] przeanalizowali 9 zgonów związanych z przyjmowaniem fentanylu. W dwóch przypadkach doszło do przedawkowania wyłącznie fentanylu, w 5 przypadkach zgon nastąpił z powodu zatrucia kilkoma substancjami, natomiast dwa przypadki uznano za śmierć naturalną. Do substancji oznaczonych łącznie z fentanylem, należały: etanol (n=3), kokaina (n=2), benzodiazepiny, tramadol oraz inne opiaty. W pięciu przypadkach fentanyl przyjmowany był w postaci plastrów, jedna osoba przyjmowała go doustnie, dwie prawdopodobnie dożylnie, a w jednym przypadku droga przyjmowania fentanylu była nieznana. Średnie stężenie fentanylu we krwi z żyły udowej wynosiło 17,4 ng/ml (przedział 2,7-52,5 ng/ml), przy czym najwyższe stężenie wykazano w przedawkowaniu samego fentanylu, a najniższe u zmarłego z przyczyn naturalnych. Średnie stężenie w wątrobie wynosiło 83,1 µg/kg (przedział 37,0-179 µg/kg). Biorąc pod uwagę stężenie fentanylu w próbkach wątroby, dwa najwyższe stężenia oznaczono w przypadku śmierci na skutek złożonego zatrucia oraz izolowanego przedawkowania fentanylu, natomiast najniższe u zmarłego z przyczyn naturalnych.

Szczegółowej analizie poddano czternaście przypadków zgonów na skutek przedawkowania wielu substancji. W każdym jedną z oznaczonych substancji był fentanyl, acetylfentanyl lub oba opioidy występowały jednocześnie [55]. W przypadkach obejmujących wyłącznie fentanyl (n=7) stężenie fentanylu we krwi wynosiło 4-27 ng/ml (średnio 12 ng/ml), natomiast norfentanylu 0,2-3 ng/ml (śr. 1 ng/ml). W wyniku analizy zgonów, w których oznaczono acetylfentanyl (fentanyl nieobecny, n=4)

stężenie acetylfentanylu we krwi wynosiło 310-600 ng/ml (śr. 467 ng/ml), a acetylnorfentanylu 2-86 ng/ml (śr. 53 ng/ml). W przypadku łącznego występowania fentanylu i acetylfentanylu (n=3) we krwi sekcyjnej oznaczono: fentanyl (15-21 ng/ml), norfentanyl (1-3 ng/ml), acetylfentanyl (6-12 ng/ml) oraz acetylnorfentanyl (1-2 ng/ml). Pozostałe substancje oznaczone w materiałach sekcyjnych to m.in. benzodiazepiny, heroina, kokaina, metadon, oksykodon.

McIntyre i wsp. [47] wykonując analizę toksykologiczną materiału sekcyjnego 24-letniego mężczyzny zmarłego na skutek przedawkowania acetylfentanylu oznaczyli następujące stężenia substancji: 260 ng/ml (krew), 250 ng/ml (krew pobrana z komory serca), 240 ng/ml (płyn z gałki ocznej), 2600 ng/ml (mocz), 1000 ng/kg (wątroba). W badanym materiale nie wykryto innych substancji. Przyczynę zgonu potwierdziła analiza substancji w strzykawce, znalezionej przy denacie. Yonemitsu i wsp. [86] oznaczyli w próbkach 30-letniego denata acetylfentanyl we krwi, moczu oraz treści żołądka odpowiednio w stężeniu 153, 240 oraz 880 ng/ml. W materiałach biologicznych potwierdzili także obecność 4-metoksy PHPP oraz 7-aminonitrazepam, fenobarbitalu, przylofenidatu, chloropromazyny i risperidonu. W przypadku opisywanym przez Cunningham i wsp. [15] u 28-letniego denata oznaczono acetylfentanyl w stężeniu 235 ng/ml we krwi, 131 ng/ml w płynie z gałki ocznej, 234 ng/ml w moczu oraz 2400 ng/g w wątrobie. Takase i wsp. [73] przeanalizowali przypadki zmarłych z powodu zażycia dopalaczy drogą insuflacji. We krwi 34-letniego denata oznaczono acetylfentanyl w stężeniu 270 ng/ml; za przyczynę zgonu uznano obrzęk płuc jako skutek toksycznego zatrucia opioidem.

W ramach projektu STRIDA [27] dokonano analizy toksykologicznej przypadków ostrych zatruc pochodnymi fentanylu. Warto jednak zaznaczyć, że w żadnym z prezentowanych czternastu przypadków nie doszło do zgonu. Według przeprowadzonych badań stężenie acetylfentanylu wynosiło: w surowicy (n=7) 0,6-51,6 ng/ml (śr. 18,3 ng/ml), w moczu (n=8) 2,4-3180 ng/ml (śr. 936 ng/ml), po korekcji w oparciu o różnicę w diurezie: 0,1-686 ng/mmol kreatyniny (śr. 155 ng/mmol kreat.). Stężenie 4-metoksybutyrfentanylu: surowica (n=3) 1,3-11 ng/ml (śr. 5,1 ng/ml), mocz 15,8-1000 ng/ml (śr. 348 ng/ml), 5,1-51,3 ng/mmol kreatyniny (śr. 22,8). Oznaczone stężenie furanylfentanylu wynosiło: w surowicy 4,4 i 148 ng/ml, w moczu 179 i 1430 ng/ml (9,2 i 85 ng/mmol kreatyniny). W 93% przypadków oznaczono w materiale biologicznym również inne zakazane substancje.

Coraz częściej pojawiają się doniesienia o zatruciach wywołanych butyrfentanylem. McIntyre i wsp. [48] opisali przypadek śmierci 44-letniego mężczyzny znalezionego w łazience; na miejscu ujawniono także strzykawkę. Analiza toksykologiczna wykazała obecność butyrfentanylu (krew obwodowa - 58 ng/ml, krew pobrana z komór serca - 97 ng/ml, płyn z gałki ocznej - 40 ng/ml, mocz - 670 ng/ml, wątroba - 320 ng/g, treść żołądka - 170 mg)

oraz acetylfentanylu (krew obwodowa - 38 ng/ml, krew pobrana z komór serca - 32 ng/ml, płyn z gałki ocznej - 38 ng/ml, mocz - 540 ng/ml, wątroba - 110 ng/g, treść żołądka <70 mg). Dodatkowo w obrazie sekcyjnym zaobserwowano obrzęk i przekrwienie płuc.

Poklis i wsp. [54] przeanalizowali tanatochemicznie dwa przypadki przedawkowania narkotyków. W pierwszym, u 53-letniej kobiety, oznaczono wyłącznie butyrfentanyl, w stężeniu: krew - 99 ng/ml, krew pobrana z komór serca - 220 ng/ml, mocz - 64 ng/ml, płyn z gałki ocznej - 32 ng/ml, żółć - 260 ng/ml, wątroba - 41 ng/g, mózg - 91 ng/g, treść żołądka - 590 ng/ml. Drugi przypadek dotyczył 45-letniej kobiety, u której w materiale sekcyjnym zidentyfikowano: butyrfentanyl (krew - 3,7 ng/ml, krew pobrana z komór serca - 9,2 ng/ml, mocz - 2 ng/ml, płyn z gałki ocznej - 9,8 ng/ml, żółć - 49 ng/ml, wątroba - 39 ng/g, mózg - 63 ng/g, treść żołądka - 4 000 ng/ml), acetylfentanyl (krew - 21 ng/ml, krew pobrana z komór serca - 95 ng/ml, mocz - 8 ng/ml, płyn z gałki ocznej -

68 ng/ml, żółć - 330 ng/ml, wątroba - 160 ng/g, mózg - 200 ng/g, treść żołądka - 28 000 ng/ml), alkohol etylowy (krew - 0,11 g/dl) oraz alprazolam (krew - 40 ng/ml). W obu przypadkach odnotowano obrzęk płuc z widocznym przekrwieniem i obecnością pienistej cieczy.

PODSUMOWANIE

W związku z rosnącym zainteresowaniem nowymi substancjami psychoaktywnymi, w tym fentanylami, laboratoria toksykologiczne powinny opracować i wdrożyć metody umożliwiające identyfikację niedozwolonych substancji. Badania toksykologiczne powinny być prowadzone równocześnie z analizą okoliczności zgonu czy historii denata. Należy pamiętać, że mimo panującej światowej polityki antynarkotykowej zarówno fentanyle, jak i inne nowe substancje psychoaktywne wciąż są zażywane, co niewątpliwie jest dużym wyzwaniem dla współczesnej toksykologii i medycyny sądowej.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adamowicz P., Skulska A.: Determination of fentanyl in hair and urine of a person using transdermal patches. *Probl. Forensic Sci.*, 2013; 94: 578-589
- [2] Alburges M.E., Hanson G.R., Gibb J.W., Sakashita C.O., Rollins D.E.: Fentanyl receptor assay. II. Utilization of a radioreceptor assay for the analysis of fentanyl analogs in urine. *J. Anal. Toxicol.*, 1992; 16: 36-41
- [3] Anderson D.T., Muto J.J.: Duragesic transdermal patch: postmortem tissue distribution of fentanyl in 25 cases. *J. Anal. Toxicol.*, 2000; 24: 627-634
- [4] Andresen H., Gullans A., Veselinovic M., Anders S., Schmoltd A., Iwersen-Bergmann S., Mueller A.: Fentanyl: toxic or therapeutic? Postmortem and antemortem blood concentrations after transdermal fentanyl application. *J. Anal. Toxicol.*, 2012; 36: 182-194
- [5] Baum R.M.: New variety of street drugs poses growing problem. *Chem. Eng. News*, 1985; 63: 7-16
- [6] Bentley J.B., Borel J.D., Nenad R.E. Jr, Gillespie T.J.: Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth. Analg.*, 1982; 61: 968-971
- [7] Bista S.R., Haywood A., Hardy J., Lobb M., Tapuni A., Norris R.: Protein binding of fentanyl and its metabolite nor-fentanyl in human plasma, albumin and α -1 acid glycoprotein. *Xenobiotica*, 2015; 45: 207-212
- [8] Black R.: Development, historical use and properties of chemical warfare agents. W: *Chemical Warfare Toxicology: Volume 1: Fundamental aspects*, red.: F. Worek, J. Jenner, H. Thiermann. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2016, 1-28
- [9] Bovill J.G., Sebel P.S.: Pharmacokinetics of high-dose fentanyl. A study in patients undergoing cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.*, 1980; 52: 795-801
- [10] Breindahl T., Kimergård A., Andreasen M.F., Pedersen D.S.: Identification of a new psychoactive substance in seized material: the synthetic opioid N-phenyl-N-[1-(2-phenethyl)piperidin-4-yl]prop-2-enamide (acrylfentanyl). *Drug Test. Anal.*, 2017; 9: 415-422
- [11] Breindahl T., Petersen K.K., Rousing M.L., Andreasen K., Arendt-Nielsen L., Hindersson P.: Quantification of fentanyl in human serum by column-switching liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *J. Bioanal. Biomed.*, 2011; 3: 103-107
- [12] Canadian Centre on Substance Abuse: CCENDU Bulletin: Deaths involving fentanyl in Canada (2009-2014). <http://www.ccsa.ca/Resource%20Library/CCSA-CCENDU-Fentanyl-Deaths-Canada-Bulletin-2015-en.pdf> (01.05.2017)
- [13] Carson H.J., Knight L.D., Dudley M.H., Garg U.: A fatality involving an unusual route of fentanyl delivery: Chewing and aspirating the transdermal patch. *Leg. Med.*, 2010; 12: 157-159
- [14] Christrup L.L., Foster D., Popper L.D., Troen T., Upton R.: Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. *Clin. Ther.*, 2008; 30: 469-481
- [15] Cunningham S.M., Haikal N.A., Kraner J.C.: Fatal intoxication with acetyl fentanyl. *J. Forensic Sci.*, 2016; 61, Suppl. 1: S276-S280
- [16] Day J., Slawson M., Lugo R.A., Wilkins D.: Analysis of fentanyl and norfentanyl in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using electrospray ionization. *J. Anal. Toxicol.*, 2003; 27: 513-516
- [17] de Vos V.: Immobilization of free-ranging wild animals using new drugs. *Vet. Rec.*, 1978; 103: 64-68
- [18] Drug Enforcement Administration U.S. Department of Justice: *Drugs of Abuse 2005 Edition*. <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/abuse/doa-a.pdf> (01.05.2017)
- [19] Duthie D.J., Rowbotham D.J., Wyld R., Henderson P.D., Nimmo W.S.: Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br. J. Anaesth.*, 1988; 60: 614-618
- [20] EMCDDA-Europol: EMCDDA-Europol 2013 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. In accordance with Article 10 of Council Decision 2005/387/JHA on the information exchange, risk assessment and control of new psychoactive substances. http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2013_en (01.05.2017)
- [21] EMCDDA-Europol: EMCDDA-Europol 2014 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. In accordance with Article 10 of Council Decision 2005/387/JHA on the information exchange, risk assessment and control of new psychoactive substances. http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2014_en (01.05.2017)

- [22] EMCDDA–Europol: EMCDDA–Europol 2015 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. In accordance with Article 10 of Council Decision 2005/387/JHA on the information exchange, risk assessment and control of new psychoactive substances. http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2015_en (01.05.2017)
- [23] Fine P.G., Marcus M., De Boer A.J., Van der Oord B.: An open label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*, 1991; 45: 149-153
- [24] Garnock-Jones K.P.: Fentanyl buccal soluble film: a review in breakthrough cancer pain. *Clin. Drug Investig.*, 2016; 36:413-419
- [25] Główny Inspektor Sanitarny: Report of the Chief Sanitary Inspector on Substitute Substances and New Psychoactive Substances - STOP designer drugs 2015-2016 http://pis.lodz.pl/data/other/raport_dopalcze_201516.pdf (18.11.2017)
- [26] Gourlay G.K., Kowalski S.R., Plummer J.L., Cousins M.J., Armstrong P.J.: Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth. Analg.*, 1988; 67: 329-337
- [27] Helander A., Bäckberg M., Beck O.: Intoxications involving the fentanyl analogs acetylfentanyl, 4-methoxybutyrfentanyl and furanylfentanyl: results from the Swedish STRIDA project. *Clin. Toxicol.*, 2016; 54: 324-332
- [28] Henderson G.L.: Designer drugs: past history and future prospects. *J. Forensic Sci.*, 1988; 33: 569-575
- [29] Henderson G.L., Harkey M.R., Jones A.D.: Rapid screening of fentanyl (China white) powder samples by solid-phase radioimmunoassay. *J. Anal. Toxicol.*, 1990; 14: 172-175
- [30] Katselou M., Papoutsis I., Nikolaou P., Spiliopoulou C., Athanasselis S.: Old opioids, new concerns: the case of acetylfentanyl. *Forensic Toxicol.*, 2016; 34: 201-212
- [31] Koehntop D.E., Rodman J.H., Brundage D.M., Hegland M.G., Buckley J.J.: Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesth. Analg.*, 1986; 65:227-232
- [32] Kronstrand R., Druid H., Holmgren P., Rajs J.: A cluster of fentanyl-related deaths among drug addicts in Sweden. *Forensic Sci. Int.*, 1997; 88: 185-193
- [33] Kuip E.J., Zandvliet M.L., Koolen S.L., Mathijssen R.H., Van der Rijt C.C.: A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2017; 83: 294-313
- [34] Labroo R.B., Paine M.F., Thummel K.E., Kharasch E.D.: Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy and drug interaction. *Drug Metab. Dispos.*, 1997; 25: 1072-1080
- [35] Lambropoulos J., Spanos G.A., Lazaridis N.V., Ingallinera T.S., Rodriguez V.K.: Development and validation of an HPLC assay for fentanyl and related substances in fentanyl citrate injection, USP. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1999; 20: 705-716
- [36] Latasch L., Lüders S.: Transdermal fentanyl against postoperative pain. *Acta Anaesthesiol. Belg.*, 1989; 40: 113-119
- [37] Lehmann K.A., Hunger L., Brandt K., Daub D.: Biotransformation of fentanyl. III. Effect of chronic drug exposure on the distribution, metabolism and excretion in the rat. *Anaesthesist*, 1983; 32: 165-173
- [38] Linnerz K., Wiesen H.J.M., Blaich C., Junghaenel-Welzing S., Welzing L., Roth B., Müller C.: Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantification of fentanyl and its major metabolite norfentanyl in critically ill neonates. *J. Chromatograph. Separat. Techniq.*, 2015; S6: 004
- [39] Lowenstein E., Hallowell P., Levine F.H., Daggett W.M., Austen W.G., Laver M.B.: Cardiovascular response to large doses on intravenous morphine in man. *N. Eng. J. Med.*, 1969; 281: 1389-1393
- [40] Lozier M.J., Boyd M., Stanley C., Ogilvie L., King E., Martin C., Lewis L.: Acetyl fentanyl, a novel fentanyl analog, causes 14 overdose deaths in Rhode Island, March-May 2013. *J. Med. Toxicol.*, 2015; 11: 208-217
- [41] Lötsch J., Walter C., Parnham M.J., Oertel B.G., Geisslinger G.: Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl. *Clin. Pharmacokinet.*, 2013; 52: 23-36
- [42] Luckenbill K., Thompson J., Middleton O., Kloss J., Apple F.: Fentanyl postmortem redistribution: preliminary findings regarding the relationship among femoral blood and liver and heart tissue concentrations. *J. Anal. Toxicol.*, 2008; 32: 639-643
- [43] Magdalan J.: Serve nonfatal poisoning after intravenous abuse of transdermal fentanyl. A case report. *Przegl. Lek.*, 2009; 66: 341-342
- [44] Mather L.E.: Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin. Pharmacokinet.*, 1983; 8: 422-446
- [45] McClain D.A., Hug C.C. Jr: Intravenous fentanyl kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980; 28: 106-114
- [46] McIntyre I.M., Anderson D.T.: Postmortem fentanyl concentration: a review. *J. Forensic Res.*, 2012; 3: 1-10
- [47] McIntyre I.M., Trochta A., Gary R.D., Malamatos M., Lucas J.R.: An acute acetyl fentanyl fatality: A case report with postmortem concentrations. *J. Anal. Toxicol.*, 2015; 39: 490-494
- [48] McIntyre I.M., Trochta A., Gary R.D., Wright J., Mena O.: An acute butyrfentanyl fatality: A case report with postmortem concentrations. *J. Anal. Toxicol.*, 2016; 40:162-166
- [49] Michiels M., Hendriks R., Heykants J.: A sensitive radioimmunoassay for fentanyl. Plasma level in dogs and man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1977; 12: 153-158
- [50] Mounteney J., Giraudon I., Denissov G., Griffiths P.: Fentanyls: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *Int. J. Drug Policy*, 2015; 26: 626-631
- [51] Nelson R.: FDA approves first fentanyl nasal spray for cancer pain. www.medscape.com/viewarticle/745673 (01.05.2017)
- [52] Ohta H., Suzuki S., Ogasawara K.: Studies on fentanyl and related compounds IV. Chromatographic and spectrometric discrimination of fentanyl and its derivatives. *J. Anal. Toxicol.*, 1999; 23: 280-285
- [53] Peng P.W., Sandler A.N.: A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology*, 1999; 90: 576-599
- [54] Poklis J., Poklis A., Wolf C., Hathaway C., Arbefeville E., Chrostowski L., Devers K., Hair L., Mainland M., Merves M., Pearson J.: Two fatal intoxications involving butyryl fentanyl. *J. Anal. Toxicol.*, 2016; 40: 703-708
- [55] Poklis J., Poklis A., Wolf C., Mainland M., Hair L., Devers K., Chrostowski L., Arbefeville E., Merves M., Pearson J.: Postmortem tissue distribution of acetyl fentanyl, fentanyl and their respective nor-metabolites analyzed by ultrahigh performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Forensic Sci. Int.*, 2015; 257: 435-441
- [56] Reisfield G.M., Wilson G.R.: Rational use of sublingual opioids in palliative medicine. *J. Palliat. Med.*, 2007; 10: 465-475
- [57] Riches J.R., Read R.W., Black R.M., Cooper N.J., Timperley C.M.: Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanil use. *J. Anal. Toxicol.*, 2012; 36: 647-656
- [58] Rojkiewicz M., Majchrzak M., Celiński R., Kuś P., Sajewicz M.: Identification and physicochemical characterization of 4-fluorobutyrfentanyl (1-((4-fluorophenyl)(1-phenethylpiperidin-4-yl)amino)butan-1-one, 4-FBF) in seized materials and post-mortem biological samples. *Drug Test. Anal.* 2017, 9: 405-414
- [59] Rosow C.E.: An overview of remifentanil. *Anesth. Analg.*, 1999; 84, Suppl. 4: S1-S3

- [60] Rowbotham D.J., Wyld R., Peacock J.E., Duthie D.J., Nimmo W.S.: Transdermal fentanyl for relief of pain after upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*, 1989; 63: 56-59
- [61] Ruan X., Chiravuri S., Kaye A.D.: Comparing fatal cases involving U-47700. *Forensic Sci. Med. Pathol.*, 2016; 12: 369-371
- [62] Rucińska M., Jakubów P., Kożuchowski D., Jabłoński J., Braszko J.J., Wojtukiewicz M.Z.: Evaluation of the effectiveness of oral transmucosal fentanyl in the treatment of breakthrough pain in cancer patients. *Pol. Med. Paliat.*, 2004; 48: 3-7
- [63] Rudd R.A., Aleshire N., Zibbell J.E., Gladden R.M.: Increases in drug and opioid overdose deaths- United States, 2000-2014. *Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2016; 64: 1378-1382
- [64] Schleimer R., Benjamini E., Eisele J., Henderson G.: Pharmacokinetics of fentanyl as determined by radioimmunoassay. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1978; 23: 188-194
- [65] Silverstein J.H., Rieders M.F., McMullin M., Schulman S., Zahl K.: An analysis of the duration of fentanyl and its metabolites in urine and saliva. *Anesth. Analg.*, 1993; 76: 618-621
- [66] Skulska A., Kała M., Parczewski A.: Fentanyl and its analogues in the forensic laboratory. Medical and analytical problems. *Probl. Forensic Sci.*, 2004; 59: 127-142
- [67] Stanley T.H.: The fentanyl story. *J. Pain*, 2014; 15: 1215-1226
- [68] Stanley T.H.: The history of opioid use in anesthetic delivery. W: *The Wondrous Story of Anesthesia*, red.: Eger II E., Saidman L., Westhorpe R. Springer, New York 2014, 641-659
- [69] Stanley T.H., Egan T.D., Van Aken H.: A tribute to Dr. Paul A. J. Janssen: entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology. *Anesth. Analg.*, 2008; 106: 451-462
- [70] Stanley T.H., Webster L.R.: Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth. Analg.*, 1978; 57: 411-416
- [71] Strano-Rossi S., Alvarez I., Taberner M.J., Cabarcos P., Fernández P., Bermejo A.M.: Determination of fentanyl, metabolite and analogs in urine by GC/MS. *J. Appl. Toxicol.*, 2011; 31: 649-654
- [72] Suzuki J., El-Haddad S.: A review. Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend.*, 2017; 171:107-116
- [73] Takase I., Koizumi T., Fujimoto I., Yanai A., Fujimiya T.: An autopsy case of acetyl fentanyl intoxication caused by insufflation of 'designer drugs'. *Leg. Med.*, 2016; 21: 38-44
- [74] Taylor D.R.: Single-dose fentanyl sublingual spray for breakthrough cancer pain. *Clin. Pharmacol.*, 2013; 24: 131-141
- [75] Thomasy S.M., Mama K.R., Stanley S.D.: Comparison of liquid chromatography-mass spectrometry and radioimmunoassay for measurement of fentanyl and determination of pharmacokinetics in equine plasma. *J. Anal. Toxicol.*, 2008; 32: 754-759
- [76] Thompson J.G., Baker A.M., Bracey A.H., Seningen J., Kloss J.S., Strobl A.Q., Apple F.S.: Fentanyl concentrations in 23 postmortem cases from the hennepin county medical examiner's office. *J. Forensic Sci.*, 2007; 52: 978-981
- [77] Trescot A.M., Datta S., Lee M., Hansen H.: Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 2008; 11, Suppl. 2: S133-S153
- [78] Tuusov J., Vals K., Tõnisson M., Riikoja A., Denissov G., Väli M.: Fatal poisoning in Estonia 2000-2009. Trends in illegal drug-related deaths. *J. Forensic Leg. Med.*, 2013; 20: 51-56
- [79] Ueberall M.A., Lorenzl S., Lux E.A., Voltz R., Perelman M.: Efficacy, safety, and tolerability of fentanyl pectin nasal spray in patients with breakthrough cancer pain. *J. Pain Res.*, 2016; 9: 571-585
- [80] Van Bever W.F., Niemegeers C.J., Janssen P.A.: Synthetic analgesics. Synthesis and pharmacology of the diastereoisomers of N-[3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide and N-[3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide. *J. Med. Chem.*, 1974; 17: 1047-1051
- [81] Van Rooy H.H., Vermeulen M.P., Bovill J.G.: The assay of fentanyl and its metabolites in plasma of patients using gas chromatography with alkali flame ionisation detection and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr.*, 1981; 223: 85-93
- [82] Vasisht N., Gever L.N., Tagarro I., Finn A.L.: Single-dose pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film. *Pain Med.*, 2010; 11: 1017-1023
- [83] Warner M., Trinidad J.P., Bastian B.A., Minino A.M., Hedegaard H.: Drugs most frequently involved in drug overdose deaths: United States, 2010-2014. *Natl. Vital Stat. Rep.*, 2016; 65: 1-15
- [84] World Health Organization: Acetylfentanyl. Critical review report. Agenda item 5.2. Expert Committee on Drug Dependence 37th Meeting, Geneva 2015. http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_Acetylfentanyl_CRev.pdf (18.11.2017)
- [85] World Health Organization: WHO Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-eighth Report. <http://www.who.int/iris/bitstream/10665/255046/1/9789241210140-eng.pdf> (01.05.2017)
- [86] Yonemitsu K., Sasao A., Mishima S., Ohtsu Y., Nishitani Y.: A fatal poisoning case by intravenous injection of 'bath salts' containing acetyl fentanyl and 4-methoxy PV8. *Forensic Sci. Int.*, 2016; 267: e6-e9
- [87] Ziesnitz V.C., König S.K., Mahlke N.S., Skopp G., Haefeli W.E., Mikus G.: Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *J. Clin. Pharmacol.*, 2015; 55: 708-717

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.