

美沙酮与丁丙诺啡联用治疗海洛因依赖的临床效果

家有荣

(广州市戒毒所, 广东 广州 510530)

中图分类号: R395.9

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2001)01-0060-03

Effect of Methadone Plus Buprenorphine on the Alleviation of Heroin Withdrawal Symptoms

JIA You-rong

Guangzhou Detoxification and Rehabilitation Treatment Institute, Guangzhou 510530, China

【Abstract】 Objective: To explore the effectiveness of methadone combined with buprenorphine on the alleviation of heroin withdrawal symptoms. **Methods:** One hundred and twenty patients with heroin dependence were randomly divided into two groups, namely the methadone combined buprenorphine treatment group (n = 60) and the methadone alone treatment group (n = 60). Rating scales were employed to assess the treatment outcomes. **Results:** Compared with patients in the methadone alone treatment group, patients in the combined treatment group reported fewer withdrawal symptoms, especially in first four days. They also subjectively considered the combined treatment as more acceptable. This effect was more pronounced in patients with relatively high levels of initial withdrawal symptoms. **Conclusion:** Methadone with buprenorphine was proved to be a favourable combination treatment in terms of reducing withdrawal symptoms, as well as improving the short-term detoxification success rate, especially in patients with severe heroin withdrawal symptoms.

【Key words】 Heroin dependence; Substitute treatment; Withdrawal symptoms

在国外于 1978 年 Jasinsk 等人首次报导了丁丙诺啡用于海洛因依赖的脱瘾治疗。我国于 1982 年合成此药, 1992 年部分单位开始试用于海洛因的脱瘾治疗^[1], 效果理想。随后几年, 发现其在某些重度依赖者脱毒治疗的前 1~4 天, 对戒断症状的控制尚不够满意时, 便相继有人提出采用三天用美沙酮, 后几天用丁丙诺啡的联合脱毒法以提高脱毒率^[2]。但随着成瘾者滥用时间和量的增加, 以及戒毒次数的增多, 近年来发现某些重度依赖者于停用美沙酮的第 1~2 天, 戒断反应仍然较重, 过渡不够平稳。为使患者顺利脱毒, 本研究以头 4 天用美沙酮, 之后几天用丁丙诺啡的联合用药治疗了 60 例海洛因依赖患者, 并以单纯丁丙诺啡替代为对照, 评价联合用药的效果。

1 材料与方

1.1 一般资料

所有观察对象来自本所 1998 年 12 月至 1999 年 8 月间的自愿戒毒者, 将海洛因成瘾者随机按 1:1 的比例分为 A、B 两组: A 组为美沙酮与丁丙诺啡联合组 60 例; B 组为单纯丁丙诺啡治疗组 60 例。两组一般吸毒情况具有较好的可比性(表 1)。

1.2 入组标准

(1)符合 DSM-IV 依赖诊断标准并符合阿片类戒断反应诊断标准的海洛因依赖者。

- (2)有确实可靠的滥用海洛因毒品史。
- (3)尿液毒物检测为阳性。
- (4)经系统体检, 以及血、尿常规、肝功能、心电图及心肺 X 线检查, 无明显躯体合并症、传染病和精神病。

表 1 两组一般吸毒情况的比较

项 目	A 组 (n = 60)	B 组 (n = 60)	P 值
性别 男	48(80.0%)	50(83.3%)	>0.05
女	12(20.0%)	10(16.7%)	
年龄(岁)	21.7 ± 9.2	25.8 ± 8.7	>0.05
体重(kg)	50.1 ± 10.6	51.6 ± 11.3	>0.05
成瘾时间(月)	51.4 ± 35.9	48.5 ± 33.5	>0.05
日吸毒量(g/日)	1.46 ± 1.2	1.43 ± 1.3	>0.05
距末次吸毒时间(hr)	9.3 ± 3.6	8.7 ± 3.4	>0.05
吸毒方式 烟仔	1(1.7%)	1(1.7%)	
烫吸	22(36.7%)	21(35.0%)	>0.05
肌注	2(3.3%)	2(3.3%)	
静注	35(58.3%)	36(60.0%)	
戒毒次数 0~5 次	24(40.0%)	25(41.7%)	>0.05
6~10 次	21(35.0%)	21(35.0%)	
>10 次	15(25.0%)	14(23.3%)	

根据成瘾者的吸毒史, 近三周的日吸量、滥用方式、戒断症状的轻重而自拟评分表计分^[3], 并依据总

计分 T 值分为轻 ($T \leq 4$ 分), 中 ($4 < T \leq 8$ 分), 重 ($T > 8$ 分) 三度 (表 2)。

表 2 成瘾度评分表

	1分	2分	3分
吸 毒 史	1年以内	1~3年	3年以上
日吸毒量(g)	<0.5	0.5~1.0	>1.0
滥用方式	烟仔或追龙	im	iv
戒断症状	不明显	较明显	明显

根据以上标准, A 组中: 轻度 6 例占 A 组的 10%, 中度 16 例占 A 组的 26.7%, 重度 38 例占 A 组的 63.3%; B 组中: 轻度 8 例占 B 组的 13.3%, 中度 15 例占 B 组的 25%, 重度 37 例占 B 组的 61.7%。以上 A、B 两组成瘾度比例经 χ^2 检验 ($\chi^2 = 0.33, P > 0.05$), 两组间具有可比性。

1.3 用药原则与方法

1.3.1 A 组用药 8~9 天为一疗程, 前 4 天用美沙酮口服液, 剂量个体化, 首日量主要根据成瘾程度, 并参考患者入院前三周的日吸毒量、滥用方式、海洛因的纯度、既往戒毒次数, 以及个人体质、耐受性等适当调整剂量, 通常在 20~60 mg/日之间, 然后逐日递减 5~10 mg, 调整至以控制症状为宜, 个别戒断症状严重, 美沙酮不能很好控制者, 临时予 5% 葡萄糖 250ml + 氯硝西泮 4 mg 静滴, 每日一次。从第 5 日起改用丁丙诺啡, 具体用量根据各自成瘾程度, 分别按 B 组第 5~8 天或 5~9 天剂量给药。

1.3.2 B 组用药 单用丁丙诺啡, 8~9 天为一疗程, 轻中度病例用 8 天疗法, 每日剂量依次为: 0.90 mg、1.20mg、0.90mg、0.75mg、0.60mg、0.45mg、0.30 mg、0.15 mg, 第 9 天停药并进行疗效评定, 重度病例用 9 天疗法, 每日剂量依次为: 0.90 mg、1.20 mg、1.20mg、0.90mg、0.75mg、0.60mg、0.45mg、0.30 mg、0.15 mg, 第 10 天停药。个别戒断症状严重者, 于其停毒后的第 1~3 天戒断高峰期, 每日加服一次美沙酮 20~40mg, 共服 1~3 次, 以提高戒断症状缓解速度。

A、B 两组于治疗初期给予 3~5 天的能量输液 500~1000 ml/日。必要时睡前可给予氯硝西泮 6 mg 顿服, 以帮助入睡。整个脱瘾期间均常规给予谷维素及维生素类口服药。

1.4 观察方法与指标

1.4.1 戒断症状评定 在参考其他戒断症状量表的基础上^[4] 本所制定了相应的海洛因戒断症状量表, 由经治医师逐日登记评分。观察指标共 23 项:

(1) 流泪 (2) 流涕 (3) 怕冷 (4) 寒战 (5) 打哈欠 (6) 起鸡皮疙瘩 (7) 周身疼痛 (8) 骨痛 (9) 食欲差 (10) 恶心 (11) 呕吐 (12) 腹痛 (13) 腹泻, (14) 软弱无力 (15) 肌肉抽动 (16) 烦躁不安, (17) 瞳孔散大 (18) 心率加快 (19) 胸闷 (20) 出汗 (21) 入睡困难 (22) 紧张焦虑 (23) 情绪变化 (a、易激惹, b、出现攻击行为, c、抑郁)。每项评分标准是 0 分无症状, 1 分症状轻微或偶有, 不要求治疗, 2 分症状明显, 要求治疗, 但能忍受, 3 分症状明显, 要求治疗, 难以忍受。其中瞳孔直径 (D): 0 分 = $D < 4$ mm, 1 分 = $4 \sim 5$ mm, 2 分 = $5 \sim 6$ mm, 3 分 = > 6 mm)。上表满分为 69 分。

1.4.2 尿液毒物检测 采用美国制造的 SyvaE.T.S plus 酶标分析仪, 于治疗前后各查一次。

1.5 疗效评定标准^[4]

1.5.1 显效 经常规用药, 临床戒断症状在 72 小时内明显消减, 躯体状况有明显好转, 症状积分在 15 分以下, 停用丁丙诺啡后症状积分在 8 分以下, 尿吗啡定性试验阴性。

1.5.2 有效 经常规用药, 临床戒断症状在 72 小时内明显减轻, 仅偶有轻微戒断症状发生, 但能忍受, 不要求治疗, 躯体症状有所好转, 症状积分在 25 分以下, 停用丁丙诺啡后症状积分在 8~12 分之间, 尿吗啡定性试验阴性。

1.5.3 无效 经常规用药, 戒断症状在 72 小时以上缓慢消减, 并有阵发性戒断痛苦, 要求加大剂量或需用其他药物缓解症状, 躯体症状无明显好转, 症状积分在 25 分以上, 停用丁丙诺啡后症状积分仍在 12 分以上。

2 结 果

2.1 A、B 两组末期治疗结果

120 例吸毒者除 B 组的 2 例重度者脱失, 其余 118 例均临床脱毒成功 (表 3)。

表 3 A、B 两组末期脱毒结果统计表

	轻度		中度		重度		合计	
	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组
例数	6	8	16	15	38	37	60	60
显效	6	8	16	14	34	26	56	48
有效	—	—	—	1	3	6	3	7
无效	—	—	—	—	1	3	1	3
脱失	—	—	—	—	—	2	—	2
χ^2	—		1.49		4.92		5.00	
P	—		>0.05		<0.05		<0.05	

上表显示 联合用药组的总体疗效明显优于单用丁丙诺啡组($P < 0.05$),其中对轻中度依赖者无显著性差异($P > 0.05$),而对重度依赖者,联合用药组的疗效明显优于单纯用药组($P < 0.05$)。

2.2 临床戒断症状的逐日变化情况及其比较

两组相应轻中、重度依赖者于治疗前戒断症状总分无差异($P > 0.05$),用药后均呈快速下降,而在相应治疗天数的逐日比较中,A组的总评分均低于B组的总评分。脱毒过程中两组相应轻中、重度戒断症状总分逐日变化状况分别见表3、表4。

表3 轻中度依赖者戒断症状总分逐日变化表

疗程	A组(n=22)	B组(n=23)	t值	P值
D ₀	44.27 ± 8.82	43.32 ± 8.16	0.375	> 0.05
D ₁	16.22 ± 6.29	22.34 ± 8.64	2.706	< 0.01
D ₂	11.02 ± 5.21	14.98 ± 6.93	2.159	< 0.05
D ₃	8.49 ± 3.57	11.13 ± 4.72	2.109	< 0.05
D ₄	7.21 ± 2.93	9.02 ± 3.65	1.829	> 0.05
D ₅	6.15 ± 3.06	7.64 ± 3.12	1.616	> 0.05
D ₆	5.18 ± 2.91	6.37 ± 2.96	1.359	> 0.05
D ₇	4.13 ± 2.33	4.93 ± 2.67	1.069	> 0.05
D ₈	2.95 ± 2.05	3.56 ± 2.35	0.926	> 0.05

表4 重度依赖戒断症状总分逐日变化表

疗程	A组(n=38)	B组(n=35)	t值	P值
D ₀	51.23 ± 9.86	50.35 ± 10.02	0.38	> 0.05
D ₁	24.78 ± 8.27	31.67 ± 10.35	3.12	< 0.01
D ₂	16.26 ± 7.12	23.13 ± 9.07	3.57	< 0.01
D ₃	10.73 ± 5.17	14.97 ± 8.14	2.63	< 0.01
D ₄	9.39 ± 4.02	12.66 ± 6.58	2.54	< 0.05
D ₅	8.75 ± 5.13	11.12 ± 5.63	1.87	> 0.05
D ₆	7.82 ± 4.32	9.86 ± 5.07	1.84	> 0.05
D ₇	6.76 ± 3.95	8.46 ± 4.96	1.61	> 0.05
D ₈	5.43 ± 3.62	6.82 ± 4.68	1.41	> 0.05
D ₉	4.52 ± 3.49	5.67 ± 4.42	1.23	> 0.05

3 讨 论

美沙酮是合成麻醉性镇痛药,系阿片受体的纯激动剂,具有吗啡样药理作用。由于其半衰期长,口服方便,无严重副作用等优点成为最常亦最为普遍的阿片类成瘾者的脱毒治疗药物之一^[5],但单用美沙酮脱毒,其用药时间长,后期停药困难,易产生戒断症状反跳现象,且药物本身具有依赖性。而丁丙诺啡是合成的阿片受体部分激动剂,用于阿片类依赖者的脱毒治疗具有疗效确切,安全可靠,滥用程度低,停药容易等特点而被广泛使用,但由于它的部分激动和部分拮抗特性,其激动量效关系表现为“平台

效应”即剂量增加到一定程度后继续增加剂量,其激动作用并不随之增加,故其在某些重度依赖的戒断初期对戒断症状的控制不够理想,而在增加过量时或体内有足够阿片类物质时,其拮抗作用变得明显,甚至诱发戒断反应,导致病人脱失。

两药在不同阶段的脱毒过程中有机联用,既能充分发挥美沙酮在戒断初期能彻底控制戒断症状,达到顺利脱毒的目的,又能克服戒断早期丁丙诺啡控制症状不够彻底和可能出现的催瘾反应,以及美沙酮停药困难的缺点,为丁丙诺啡顺利完成阶段治疗打下基础,且同时缩短了美沙酮和丁丙诺啡的用药时间,避免了发生药物的自身依赖。本所曾采用国内传统的头三天用美沙酮,后几天用丁丙诺啡的联合用药脱毒法治疗海洛因依赖600余例,发现在停用美沙酮的后1~2天,即改用丁丙诺啡的头1~2天,仍有部分重度依赖者断症状较重,减药困难,治疗合作性差。本研究采用头四天生用美沙酮替代治疗,于第5天时,患者的戒断症状已明显减轻,这时再改用丁丙诺啡替代递减治疗,其对患者“剩余”的戒断症状控制彻底,两药过渡平稳,症状波动少,患者情绪稳定,乐于接受,无明显觅药行为,后期停药同样容易,无戒断症状的反跳现象。因此,对于重度海洛因依赖的脱毒治疗,用此法要优于头三天用美沙酮,后几天用丁丙诺啡的联合脱毒方法,是一种较为理想的脱毒方案。

文中所定的观察指标及评定标准^[4],是参考苏木金等使用的方法及根据我们临床实际修改后制定的,通过对戒毒对象的临床使用,虽具有一定的可行性,但目前还尚属摸索之中,其信度、效度还需在今后进一步论证。

参 考 文 献

- 1 郑承旺,张开镛.丁丙诺啡治疗阿片依赖性的研究进展.中国药物依赖性通报,1992,(2):78
- 2 林和文,许正熊,钟景新.美沙酮联用丁丙诺啡对海洛因依赖者戒毒治疗的临床研究.中国神经疾病杂志,1996,5(1):45
- 3 唐志军.广州市105例自愿戒毒病人的治疗经验.中国行为医学科学杂志,1995,(4):180—182
- 4 薛丽燕,许昌麟.可乐宁加安定治疗海洛因成瘾125例临床总结.中国药物依赖性通报,1996,(1):45
- 5 万文鹏,李建华,张锐敏,等.美沙酮替代递减用于海洛因依赖者戒毒治疗的评估性研究.中国药物依赖性通报,1993,(1):19

(致谢:本研究曾得到湖南医科大学精神卫生研究所郝伟教授的大力帮助,谨此致谢。)

(收稿日期 2000-08-08)