

盐酸丁丙诺啡片用于海洛因依赖脱毒治疗 II 期临床试验报告

西安市莲湖区戒毒专科医院(西安 710015) 李振斌 徐 震 张捧相 蒋随龙 徐国柱*

摘 要 目的: 研究丁丙诺啡含片在海洛因依赖脱毒试验时的疗效、安全性和副作用。方法: 采用丁丙诺啡含片和美沙酮随机双盲双模拟对照试验。结果: 临床试验显示, 丁丙诺啡含片在海洛因依赖脱毒时疗效显著、安全、副作用轻微。结论: 丁丙诺啡含片可作为一种新型的安全有效的海洛因依赖脱毒药, 在临床中予以推广。

主题词 海洛因瘾/药物治疗 菲类/治疗应用 对比研究

由北京大学中国药物依赖性研究所负责组织全国 4 家戒毒专科医院进行丁丙诺啡含片用于海洛因依赖脱毒 II 期临床试验。我院是其中一家, 于 2000 年 9 月至 2001 年 8 月, 我院共完成 78 例临床试验, 现总结报告如下。

资料和方法

1 一般资料 本组病例 80 例, 实际完成 78 例, 其中, 男 68 例, 女 10 例, 年龄 18~ 43 岁, 所有受试对象为强制戒毒及自愿戒毒的海洛因依赖者, 均符合 DSM-IV 阿片类依赖性诊断标准及阿片类戒断反应诊断标准, 尿液微量吗啡检测阳性或纳络酮催瘾试验阳性。临床资料见表 1。

表 1 78 例临床资料

| 项 目 | 丁丙诺啡 | | 美沙酮 14d 组 (n= 39) |
|--------------|---------------|---------------|----------------------|
| | 10d 组(n= 20) | 14d 组(n= 19) | |
| 性别(男/女) | 15/5 | 18/2 | 36/3 |
| 年龄(岁) | 30.80 ± 5.08 | 31.50 ± 6.35 | 30.87 ± 4.15 |
| 毒品种类 海洛因 | 17 | 19 | 37 |
| 合用吗啡 | 3 | 1 | 2 |
| 方式 烫吸 | 18 | 13 | 28 |
| 烟枪 | 1 | 4 | 6 |
| 注射 | 1 | 3 | 5 |
| 使用毒品时间(m in) | 58.40 ± 36.85 | 59.95 ± 29.22 | 59.21 ± 29.32 |
| 成瘾时间 (d) | 7.95 ± 3.76 | 8.15 ± 2.46 | 7.41 ± 2.18 |
| 近上周平均日用量(g) | 0.43 ± 0.23 | 0.47 ± 0.25 | 0.34 ± 0.17 |
| 吸毒史 第 1 次 | 6 | 5 | 12 |
| 第 2 次 | 10 | 5 | 17 |
| 3 次以上 | 4 | 10 | 10 |
| 复吸次数 0 次 | 5 | 5 | 12 |
| 1~ 3 次 | 14 | 8 | 22 |
| 4~ 6 次 | 1 | 7 | 4 |
| 7 次以上 | 0 | 0 | 1 |

2 方 法 采用随机双盲双模拟对照试验, 试验分组: 第一组: 丁丙诺啡疗程 10 d; 第二组: 丁丙诺啡疗程 14 d; 对照组: 美沙酮口服液疗程两组均为 14 d。试验用药, 盐酸丁丙诺啡含片每片 0.2mg、0.5mg、1.0mg, 青海制药厂提供。对照用药:

盐酸美沙酮口服液每支 5mg、10mg, 天津中央药业生产。模拟药: 与上述两种药外观完全一致的安慰剂, 分别由以上药厂提供。试验药与对照药进行双盲编号。受试者按就诊先后顺序入组。

结 果

1 3 组不同依赖程度例数分布均衡, 无显著性差异($P > 0.05$), 用药后各组戒断总分逐日下

* 北京大学中国药物依赖性研究所

降非常明显, 10d 内 3 组隔日无显著差异, 第 11~14 日除丁丙诺啡 10d 组因停药服用安慰剂, 其戒断症状总分稍有反弹外, 丁丙诺啡和美沙酮 14d 组, 戒断总分基本上保持继续下降趋势, 第 15d 停药后各组均无反复现象, 说明丁丙诺啡能迅速改善戒断症状, 疗效确切, 控制戒断症状效能与美沙酮相似。试验各组戒断总分变化情况, 见表 2。

表 2 丁丙诺啡对照试验各组戒毒总分变化情况

| 用药时间 | 丁丙诺啡 | | 美沙酮 14d 组 (n= 39) |
|-----------------|--------------|--------------|----------------------|
| | 10d 组(n= 20) | 14d 组(n= 19) | |
| d ₁ | 106 70±6 68 | 106 89±8 76 | 106 69±7 55 |
| d ₅ | 9 55±7 21 | 7 58±5 74 | 10 23±9 54 |
| d ₁₀ | 5 10±6 21 | 6 26±7 22 | 3 74±4 18 |
| d ₁₄ | 3 55±4 63 | 4 21±6 44 | 3 49±4 78 |
| d ₁₇ | 2 20±3 47 | 3 16±6 18 | 3 23±5 17 |

试验显示, 丁丙诺啡脱毒治疗对各级别戒断症状都有明显作用。丁丙诺啡 1、2 组与对照组美沙酮在缓解受试者轻、中、重骨肌肉痛、腹痛、腹泻及失眠症状比较无明显差异(疗效相似)未见骨肌肉痛反跳现象, 两组治疗前后观察瞳孔变化无明显差异, 体重也无明显变化。

2 安全性评价

2 1 对血压、脉搏、呼吸的影响: 丁丙诺啡 10d 组与丁丙诺啡 14d 组同美沙酮 14d 组受试者用药前后血压、脉搏、呼吸变化无明显差异, 提示丁丙诺啡对血压、脉搏、呼吸没有明显影响。

2 2 对肝、肾功能影响: 丁丙诺啡组与美沙酮组受试者用药前后 ACT、BUN 均无异常改变, 提示丁丙诺啡对肝肾功能无不良作用。

3 不良反应 丁丙诺啡 1、2 组与美沙酮受试者在脱毒治疗中不良反应主要表现为消化道症状, 丁丙诺啡组便秘占 25%, 美沙酮组占 30.8%, 并伴有恶心 5.1%, 呕吐 5.1%, 丁丙诺啡的消化道症状较美沙酮轻微, 便秘予导泻后均能及时缓解, 不影响治疗的正常进行, 丁丙诺啡组精神障碍 1 例, 占 2.6%, 美沙酮组嗜睡 1 例, 占 2.6%, 精神障碍经专家会诊, 排除伪装, 诊断为急性短暂性精神障碍, 精神症状迅速缓解, 未留后遗症。

讨 论

丁丙诺啡为混合型阿片激动剂-拮抗剂, 上世纪 80 年代在欧美已广泛应用于临床镇痛, 并在一

些国家试用于阿片类依赖的维持和替代治疗, 被认为是很有前途的新型镇痛药和戒毒药^[1,2]。我国于上世纪 90 年代上市, 应用于中度和重度疼痛的镇痛治疗和阿片依赖者的脱毒治疗^[3]。由青海制药厂研制的盐酸丁丙诺啡舌下含片为国家四类新药, 由北京医科大学中国药物依赖性研究所负责组织临床验证, 西安市莲湖区戒毒专科医院承接 80 例, 实际完成 78 例。本试验是为了考察我国生产的丁丙诺啡舌下含片的脱毒效果, 安全性和副作用, 临床试验设计对照组为经典的美沙酮, 由于二者制剂不同, 则采取双模似的盲法试验, 丁丙诺啡组用药疗程分别设计为 10d 和 14d, 而美沙酮为常规的 14d 疗法, 各组在用药 14 d 后继续记录各项指标 3d, 对停药后有无戒断症状的反复、药物渴求等进行观察。试验结果显示, 盐酸丁丙诺啡舌下含片能全面控制戒断症状, 达到脱毒目的, 初次服药, 即可显著缓解症状, 一个疗程后, 戒断症状基本消失。对各种类型的失眠及各种疼痛有明显治疗作用, 对其他戒断症状的改善亦十分明显。其控制戒断症状的总体效能与美沙酮相当^[4]。特别是控制高峰期(戒毒头 3d)起效迅速, 递减与停药容易, 不良反应轻微, 具有疗程短、安全可靠、依赖性潜力低等特性。脱毒周期为 10~ 14d, 常规脱毒剂量治疗, 一般无严重不良反应。作为一种新型的安全有效的脱毒药可予以广泛推广, 在使用丁丙诺啡脱毒期间尽量不合并镇静催眠药, 不使用苯二氮卓类药, 及其它中枢抑制剂, 以免加强丁丙诺啡的呼吸抑制作用^[5], 防止吸毒者再次滥用阿片类毒品。

参考文献

- 1 张开镐 盐酸丁丙诺啡临床应用的药理学基础 中国药物依赖性通报, 1997; 6(4) 193
- 2 谢 璐, 陈 磊, 陆苏南 盐酸丁丙诺啡及镇痛效应 中国药物依赖性通报, 1997; 6(4) 263
- 3 徐国柱, 蔡志基 镇痛药临床评价方法学 中国新药杂志, 1995; 4(4) 20
- 4 张锐敏, 李建华, 万文鹏, 等 海洛因依赖者脱毒治疗中丁丙诺啡与美沙酮的比较研究 中国神经精神疾病杂志, 1993; 19 295
- 5 王士凡, 孙定人, 王功立, 等编译 药物不良反应 北京: 人民卫生出版社, 1988 252~ 254