

# 丁丙诺啡与丁丙诺啡 / 纳洛酮合剂的药理作用

丁丙诺啡为蒂巴因的衍生物,20世纪60年代由英国药物学家合成,最初被当作强效镇痛剂进行开发和应用。药理学和临床研究表明,丁丙诺啡属阿片受体部分激动剂,对阿片受体具有部分激动作用( $\mu$ 受体)和部分拮抗作用(Kappa受体),同时,它也是阿片样受体-1(ORL-1)的激动剂。由于丁丙诺啡分别具有激动剂和拮抗剂作用,随着初剂量的增加,药效逐渐升高,当达到一定效应后,丁丙诺啡的拮抗剂特性使药效逐渐下降,其剂量—效应主要表现为一种钟形曲线。因此,与全 $\mu$ 阿片受体激动剂相比,丁丙诺啡的最大效益较低。最初人们认为丁丙诺啡剂量效益曲线的特点可能只跟它的Kappa受体拮抗剂的特性有关,而越来越多的临床前研究表明ORL-1激动作用(一种非阿片作用)能够解释丁丙诺啡的这个剂量效应特性。

由于丁丙诺啡的口服生物利用度相对较低,但其舌下含服的生物利用度很好,人们就将注意力集中在开发其舌下含服的剂型,70年代中期开始研制舌下含片,这项研究十多年前在英国开展得很成功。随着临床研究的不断扩展,发现丁丙诺啡可缓解阿片类戒断症状,其成瘾性低于强激动剂和部分激动剂,副作用小,与吗啡、美沙酮等比较更为安全可靠,由此丁丙诺啡被确定为一种很有前景的治疗阿片类依赖的药物。

丁丙诺啡作为阿片依赖治疗药物仍存在一些问题。当阿片类依赖者使用丁丙诺啡时,丁丙诺啡相关的戒断症状风险相对很低,但是由于丁丙诺啡对 $\mu$ 受体具有部分激动作用,在某些情况下丁丙诺啡本身就会产生阿片类欣快效应。由于丁丙诺啡注射比舌下含服的利用度更高,达到有效浓度更快,阿片类依赖者容易将丁丙诺啡舌下含服片剂溶解后注入体内,这样无疑增加了丁丙诺啡注射滥用的可能性。如果考虑到由注射滥用药物而带来的并存风险(如丙型肝炎和HIV感染),后果无疑就更令人担忧。

为了降低滥用者溶解并注射丁丙诺啡片剂的风险,人们研发出了一种含有丁丙诺啡和纳洛酮的舌下含服剂型。理论上讲,如果阿片类依赖者通过舌下含服的方式摄入丁丙诺啡/纳洛酮混合剂型时,就会产生预期的疗效。由于其含有纳洛酮,如果将丁丙诺啡/纳洛酮混合剂型溶解后注射,个体很可能因为注射了纳洛酮而产生戒断症状,这在一定程度上降低了滥用和注射丁丙诺啡的可能性。纳洛酮是阿片类拮抗剂,它的舌下含服生物利用度低,但肠外生物利用度高,对非阿片类依赖的个体没有影响。针对这种混合新剂型,研究者主要进行了以下几个方面的研究:这种混合剂型是否能达到降低滥用者注射丁丙诺啡风险的可能性;纳洛酮的加入是否会拮抗丁丙诺啡的治疗效果;作为部分激动剂,注射丁丙诺啡/纳洛酮是否会增加阿片依赖人群的戒断症状。研究者发现:当阿片类依赖者注射纳洛酮后会产生一种类似阿片类戒断综合反应,患者会感觉到不适,但不至于带来生命危险;而舌下低剂量、多次含服丁丙诺啡/纳洛酮混合剂型不会造成严重的戒断症状;同时,实验室的临床实验进一步阐明了阿片类依赖患者和非阿片类依赖个体(主要是存在误用此类药物的个体)对丁丙诺啡和丁丙诺啡/纳洛酮混合剂型的不同反应,为临幊上研究丁丙诺啡的作用机制奠定了基础。

根据丁丙诺啡的药理学特性,临幊医师可以利用含服剂型缓解阿片类依赖病人的戒断症状。针对阿片类依赖的内科疗法(特别是与非药物干预相关的疗法)能够有效地帮助他们停止非法的阿片类药物的使用。

(Eric C. Strain. Pharmacology of Buprenorphine and Buprenorphine/Naloxone. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA. 史海水摘译)