

盐酸丁丙诺啡的研究进展

储 靖, 陈 宁

(武警医学院附属医院麻醉科, 天津 300162)

中图分类号: R971.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2009)02-0271-03

摘要: 盐酸丁丙诺啡为部分阿片激动剂。它对 μ 受体有很大亲和力, 并缓慢释放, 镇痛作用强且持久。它能有效减轻术中及术后疼痛与各种急慢性疼痛, 成瘾性很低, 同时对阿片成瘾治疗有效。用药后, 血浆药物峰值浓度在静脉注射后 30 min 出现, 半衰期约 3 h, 血浆蛋白结合率约为 96%。经静脉注射常用剂量为 0.15~0.3 mg。不良反应少, 主要表现为嗜睡、头晕、恶心和(或)呕吐。

关键词: 丁丙诺啡; 镇痛; 戒毒

Research Progress of Buprenorphine Hydrochloride CHU Jing, CHEN Ning. (Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Armed Police Medical College, Tianjin 300162, China)

Abstract: Buprenorphine hydrochloride is classified as a partial opioid excitomatory. It has a high affinity to μ receptor, release slowly, has effective function and long duration. It can effectively alleviate perioperative pain, postoperative pain, various acute and chronic pain, has little drug addiction, is effective for treating opioid dependence. Peak plasma concentrations occurs 30 minutes after intravenous injection and its half-life was 3h. The rate of plasma protein binding was 96%. Buprenorphine tartrate is available as intravenous formulation, normally taken as 0.15-0.3mg dose. The most common adverse events are drowsiness, dizziness, nausea and vomiting.

Key words: Buprenorphine; Analgesia; Detoxification

盐酸丁丙诺啡(Buprenorphine hydrochloride), 又称丁丙诺啡, 化学名称为 21-环丙基-7 α [(S)-1-羟基-1,2,2-三甲基丙基]-6,14-桥亚乙基-6,7,8,14-四氢东罂粟碱盐酸盐, 属于阿片受体激动-拮抗药, 主要激动 μ 受体, 对 δ 受体也有一定的激动作用, 而对 κ 受体则有不同程度的拮抗作用。丁丙诺啡除了具有镇痛作用外, 还对嗜吸毒品者产生戒毒治疗作用。

1 丁丙诺啡的药理作用

1.1 受体亲和特性 丁丙诺啡对 3 种阿片受体亚型 μ 、 δ 和 χ 结合部位都有亲和力。体外试验发现^[1], 丁丙诺啡对它们的亲和力基本相似; 体内试验的结果则不尽相同^[2]: 对 μ 和 χ 受体的识别部位亲和力基本相似, 而对 δ 受体部位亲和力相对较小。小剂量的丁丙诺啡对 μ 受体部位有较高的选择性和内在活性, 大剂量则对 δ 受体亲和力有选择性而且内在活性较低。该药对整体药理效应显示自我抑制作用。

1.2 阿片受体的拮抗活性 低于镇痛剂量的丁丙诺啡能对抗完全激动剂的镇痛作用。丁丙诺啡 8 mg/d 能阻断高剂量(120 mg/d)吗啡的主观效应和缩瞳作用达 29.5 h。这种效应与阿片拮抗剂纳曲酮的拮抗活性相当^[3]。丁丙诺啡在引起中等度的减少 CO₂ 兴奋呼吸的剂量下能对抗完全激动剂阿芬太尼产生的呼吸抑制。因此, 丁丙诺啡对阿片类药物用药过量发生中毒的患者具有一定的解毒作用, 其解毒作用是用纳洛酮剂量的 2 倍。

1.3 镇痛作用 丁丙诺啡有很强的镇痛靶向性, 比吗啡强 25~40 倍。丁丙诺啡是高亲脂性化合物, 注射或舌下含化起效较快。在一定剂量范围内, 镇痛作用有量效关系。若剂量进一步增加, 镇痛作用不仅不增加反而减弱。肌内注射 0.3 mg 的丁丙诺啡与 10 mg 的吗啡具有同等的镇痛药效。丁丙

诺啡 0.15 mg 与哌替啶 50 mg 等效。丁丙诺啡舌下含化 0.2~0.4 mg 能有效治疗低度至中度的疼痛^[4]。

丁丙诺啡与阿片受体相互作用的动力学过程比较缓慢, 尤其是解离速度很慢。这种受体结合特征决定了其镇痛作用持续时间长。国外有学者在对剖宫产术后患者分别用丁丙诺啡或吗啡进行镇痛比较, 结果丁丙诺啡的作用时间为 7~8 h, 而吗啡仅为 3~4 h^[5]。

1.4 丁丙诺啡的体内代谢 丁丙诺啡是高亲脂性物质, 吸收后迅速分布到脑及其他组织中, 分布容积 1.5~7.8 L/kg, 与血浆蛋白结合率为 96%。30 min 达血药浓度峰值, 在体内存在肠肝循环, 90 min 达第 2 次峰值, 半衰期约 2.75 h。消除相非常缓慢, 能在血脑中维持有效血药浓度长达 72 h, 且多次给药明显蓄积^[6]。

1.5 药物依赖性和滥用潜力 丁丙诺啡停止用药后不产生严重的戒断症状, 只出现中等程度的进行性缓慢的戒断症状。经丁丙诺啡处理的动物, 纳洛酮很难建立戒断症状模式。这种现象归结于其从 μ 阿片受体缓慢的解离理论。

研究表明^[7], 丁丙诺啡具有强化效应, 在长期维持治疗中滥用潜力比其他药物低。丁丙诺啡对人的作用也会产生欣快和满足感, 但没有像海洛因的那种飘飘欲仙的感觉。

1.6 呼吸效应 呼吸抑制是阿片类最严重的, 能威胁生命的不良反应。研究发现, 丁丙诺啡仅有较弱

的呼吸抑制效应,与吗啡等阿片受体激动剂的呼吸抑制作用有重要区别。丁丙诺啡存在升限效应,不随给药剂量的增加而加深。国外曾有 1 例剖宫产患者一次静脉注射 7.0 mg 丁丙诺啡,没有出现明显的呼吸抑制^[8]。丁丙诺啡对氧分压(PO_2)和对二氧化碳分压(PCO_2)的影响比吗啡轻,比芬太尼的安全指数高。

2 丁丙诺啡的临床应用

2.1 神经痛

神经痛在人群中的发病率为 1%,很难控制治疗。早期研究显示用纯阿片类治疗神经痛效果不好。在多项回顾性调查研究中发现了丁丙诺啡控制神经痛的优越性,神经病综合征对丁丙诺啡最为敏感,且丁丙诺啡较少引起传统阿品类药物不良反应,丁丙诺啡对多种神经痛有持续镇痛作用,对镇痛不存在升限作用^[9]。

2.2 癌痛等慢性疼痛

一项随机双盲研究选择了 1000 余例严重慢性疼痛患者(平均年龄为 64.9 岁),对他们进行 3 个月的经皮予丁丙诺啡治疗,600 余例患者完成了全部治疗。初始剂量每天 0.8 mg(相当于 35 $\mu\text{g}/\text{h}$),经皮注射,每 72 h 调整一次剂量。在处理开始之后,患者每 1 个月进行一次评估。在研究过程中,表示效果非常好后疼痛大大减轻的患者明显增加($P < 0.001$),1 个月后从 3.6% 增加到 63.2%,3 个月后为 56.8%。同时,生活质量也提高,3 个月后从 40.6% 增加到 56.8%,42.3% 的患者产生了不良反应。调查者判断有 32.5% 与研究药物有关。非癌痛患者比癌痛患者更容易产生药物相关不良反应。最多见的不良反应为恶心(11.1%)、呕吐(9.2%)、便秘(7.8%);最常见的局部不良反应为瘙痒(1.4%)、皮炎(1.3%)、红斑(1.3%)。由此研究者认为,经皮予丁丙诺啡减轻癌痛等慢性疼痛是有效的,并有良好耐受性^[10]。

2.3 手术后镇痛常用方法

2.3.1 经硬膜外给药

经硬膜外复合予以丁丙诺啡能有效减轻剖宫产术后刀口部位的疼痛。国外对 78 例剖宫产术后患者进行研究,经硬膜外予 0.015% 布比卡因的同时加入 3 mg/L 的丁丙诺啡,镇痛效果良好。在使用过程中,患者能正常走动,仅有少数患者产生呕吐或瘙痒的不良反应,没有发现呼吸抑制和其他严重不良反应^[11]。

2.3.2 经静脉给药

临床及动物实验表明,经静脉给予丁丙诺啡镇痛是安全有效的,即使使用过量的丁丙诺啡,也未发现明显的呼吸抑制^[8,12]。有研究对经静脉患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)和经硬膜外 PCA 进行了比较。研究选择老年患者(>65 岁)54 例,其均为经腹腔镜切除胆囊术后

患者,ASA I~II 级,随机分为两组。A 组丁丙诺啡经静脉 PCA,剂量为 20 mg/L;B 组丁丙诺啡经硬膜外 PCA,剂量为 5 mg/L,联合 0.125% 的布比卡因。结果发现,经静脉 PCA 组较经硬膜外 PCA 组不易引起低血压和心动过缓,血流动力学稳定性更高。由于经静脉 PCA 免去了硬膜外麻醉操作过程,患者感觉更为满意^[13]。

2.4 对特殊人群的疼痛治疗特点

2.4.1 用于儿童镇痛

美国毒品中心对儿童使用过量丁丙诺啡进行回顾性研究,共 86 例 <6 岁的患儿,其中有 54 例产生过毒不良反应,包括嗜睡或呆滞 55%、呕吐 21%、缩瞳 21%、呼吸抑制 7%、焦虑或烦躁 5%、苍白 3% 及昏迷 2%。出现不良反应的平均时间为 62.4 min(20 min~3 h),使用剂量 ≥ 2 mg 的儿童产生更多临床应用临床镇痛作用,而所有使用 >4 mg 的均产生某些不良反应。22 例儿童给予了纳洛酮,至少 67% 产生了部分反应。由此,研究者得出,儿童普遍能很好的耐受过量使用丁丙诺啡(由此,研究者得出结论,即使过量使用丁丙诺啡,绝大多数儿童仍能较好耐受,仅有 7% 产生了中枢神经系统及呼吸抑制^[14])。

2.4.2 分娩镇痛

国外对新生儿在子宫内接触丁丙诺啡产生的结果进行了实验研究。实验对象为 54 例孕妇和她们的 58 例新生儿。检测母亲及新生儿前 3 d 尿中的丁丙诺啡及降丁丙诺啡的浓度,用 Finnegan 评分来评估新生儿戒断综合征。并记录其他用药问题及社会结果,结果发现所有新生儿尿中都含有丁丙诺啡。总共有 38 例新生儿需要用吗啡处理新生儿戒断综合征其中有 38 例新生儿出现的新生儿戒断综合征较严重,需要用吗啡治疗纠正(20 ± 10) d。所有新生儿的平均住院时间为(25 ± 19) d。新生儿前 3 d 的最高尿中降丁丙诺啡浓度与住院时间长短、吗啡处理过程相关($P < 0.05$)。这提示,新生儿出生时,母体内的丁丙诺啡可能引起新生儿戒断综合征,并需要更长时间住院治疗^[15]。

2.4.3 用于老年患者镇痛

俄罗斯有研究者对鞘内予布比卡因复合丁丙诺啡或复合芬太尼术后镇痛进行比较。所选患者为 60 例 >60 岁的经尿道前列腺切除术后的患者。随机分为 3 组,分别为高比重布比卡因 0.75% 2 mL($n = 20$)组,复合入丁丙诺啡 30 μg ($n = 20$)或芬太尼 10 μg ($n = 20$)组。比较 3 组的脊髓阻断特征、血流动力学稳定性、术后镇痛及不良反应。结果发现,所有患者的血压保持在基线 20% 以内,基本稳定。丁丙诺啡组的感觉阻断时间明显更长。观察结果表明:丁丙诺啡复合布比卡因

对老年患者有较好的疗效,镇痛时间长,但伴随发生较多的恶心、呕吐症状^[16]。

2.5 用于阿片成瘾者的治疗 丁丙诺啡大大减少因海洛因过量而导致的死亡,并由于控制海洛因滥用减少了人免疫缺陷病毒的传播^[17]。国外研究表明^[18-20],丁丙诺啡为一种安全有效的戒毒药,其主要优点是易引起呼吸抑制,更少产生欣快感,产生的戒断症状较轻,不影响定向力和性功能。并且起效较快,给药后第 2 天即可产生效果。意大利有研究表明,使用恰当剂量的丁丙诺啡可显著减少使用毒品的复发率,提高持续治疗患者的百分率^[21]。

在对成瘾的孕妇进行丁丙诺啡脱毒过程中发现,丁丙诺啡有其优越性。实验表明,使用后由于延长了怀孕时间,新生儿的体质量有所增加,住院时间也有所减短^[22]。

3 丁丙诺啡的不良反

使用丁丙诺啡的主要不良反应为嗜睡、头晕、恶心、呕吐。另外产生跟丁丙诺啡相关的不良反应如下,①中枢神经系统:常见为镇静、嗜睡、头晕、头痛^[11]。②胃肠道系统:常见为恶心、呕吐及便秘^[11]。③呼吸系统:过量使用可能引起呼吸抑制^[23]。④心血管系统:可使心率加快,收缩压升高或减低,舒张压减低^[24]。⑤肝肾毒性小^[25,26]。敏感患者可发生肝功能衰竭,尤其是丙型肝炎患者^[27]。有肾功能损害者使用后可发生肾衰竭^[27]。⑥皮肤组织:瘙痒、皮炎、红斑(均 < 2%)^[11]。

盐酸丁丙诺啡是阿片受体激动-拮抗药,其镇痛强,起效迅速,作用持久,不良反应小。目前在国内外已有效应用于多种疼痛治疗和阿片类成瘾者的戒毒治疗,并取得了很好疗效。随着临床进一步深入的研究,该药将更广泛的发挥其本身的优势。

参考文献

[1] Richards ML, Sadee W. In vivo opiate receptor binding of oripavines to mu, delta and kappa sites in rat brain as determined by an ex vivo labeling method [J]. Eur J Pharmacol, 1985, 114 (3): 343-353.

[2] Sadee W, Rosenbaum JS, Herz A. Buprenorphine: differential interaction with opiate receptor subtypes in vivo [J]. Pharmacol Exp Ther, 1982, 223 (1): 157-162.

[3] 张开锦. 盐酸丁丙诺啡临床应用药理学基础 [J]. 中国药物依赖性报, 1997, 6 (4): 193-197.

[4] 荆欣, 李密, 刘锐克. 国产丁丙诺啡术后镇痛临床评价 [J]. 北京医科大学学报, 1991, 23 (3): 243.

[5] Downing JW, Leary WP, White ES. Buprenorphine: a new potent long-acting synthetic analgesic. Comparison with morphine [J]. Br J Anaesth, 1977, 49 (3): 251-255.

[6] Park I, Kim D, Song J. Buprederm, a new transdermal delivery system of buprenorphine: pharmacokinetic, efficacy and skin irritancy studies [J]. Pharm Res, 2008, 25 (5): 1052-1062.

[7] Mello NK, Lukas SE, Bree MP. Progressive ratio performance maintained by buprenorphine, heroin and methadone in macaque monkeys [J]. Drug Alcohol Depend, 1988, 21 (1): 81-97.

[8] Budd K. High dose buprenorphine for postoperative analgesia [J]. Anaesthesia, 1981, 36 (9): 900-903.

[9] Hans G. Buprenorphine-a review of its role in neuropathic pain [J]. Opioid Manag, 2007, 3 (4): 195-206.

[10] Muriel C, Failde I, Micó JA. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study [J]. Clin Ther, 2005, 27 (4): 451-462.

[11] Cohen S, Amar D, Pantuck CB. Epidural patient-controlled analgesia after cesarean section; buprenorphine-0.015% bupivacaine with epinephrine versus fentanyl-0.015% bupivacaine with and without epinephrine [J]. Anesth Analg, 1992, 74 (2): 226-230.

[12] Jessen L, Christensen S, Bjerrum OJ. The antinociceptive efficacy of buprenorphine administered through the drinking water of rats [J]. Lab Anim, 2007, 41 (2): 185-196.

[13] Nishikawa K, Kimura S, Shimodate Y. A comparison of intravenous-based and epidural-based techniques for anesthesia and postoperative analgesia in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. Anesth, 2007, 21 (1): 1-6.

[14] Hayes BD, Klein-Schwartz W, Doyon S. Toxicity of buprenorphine overdoses in children [J]. Pediatrics, 2008, 121 (4): 782-786.

[15] Hytiantti T, Kahila H, Renlund M. Neonatal outcome of 58 infants exposed to maternal buprenorphine in utero [J]. Acta Paediatr, 2008, (5) 8: 271-273.

[16] Khan FA, Hamdani GA. Comparison of intrathecal fentanyl and buprenorphine in urological surgery [J]. J Pak Med Assoc, 2006, 56 (6): 277-281.

[17] Sullivan LE, Moore BA, Chawarski MC. Buprenorphine/naloxone treatment in primary care is associated with decreased human immunodeficiency virus risk behaviors [J]. Subst Abuse Treat, 2007, 10 (12): 232-234.

[18] Helm S, Trescot AM, Colson J. Opioid antagonists, partial agonists, and agonists/antagonists; the role of office-based detoxification [J]. Pain Physician, 2008, 11 (2): 225-235.

[19] George S, Day E. Buprenorphine in the treatment of opioid dependence [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2007, 68 (11): 594-597.

[20] Soyka M, Zingg C, Koller G. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome; results from a randomized study [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2008, 21 (1): 1-13.

[21] Leonardi C, Hanna N, Laurenzi P. Multi-centre observational study of buprenorphine use in 32 Italian drug addiction centres [J]. Drug Alcohol Depend, 2008, 94 (1/3): 125-132.

[22] Binder T, Vavrinkova B. Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29 (1): 80-86.

[23] Mégarbane B, Hreiche R, Pirnay S. Does high-dose buprenorphine cause respiratory depression?: possible mechanisms and therapeutic consequences [J]. Toxicol Rev, 2006, 25 (2): 79-85.

[24] Downing JW, Leary WP, White ES. Buprenorphine: a new potent long-acting synthetic analgesic. Comparison with morphine [J]. Br J Anaesth, 1977, 49 (3): 251-255.

[25] Bruce RD, Altice FL. Case series on the safe use of buprenorphine/naloxone in individuals with acute hepatitis C infection and abnormal hepatic liver transaminases [J]. Am J Drug Alcohol Abuse, 2007, 33 (6): 869-874.

[26] Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease [J]. Anaesth Intensive Care, 2005, 33 (3): 311-322.

[27] Zuin M, Giorgini A, Selmi C. Acute liver and renal failure during treatment with buprenorphine at therapeutic dose [J]. Dig Liver Dis, 2008, 2 (20): 761-766.

收稿日期: 2008-07-25 修回日期: 2008-11-27