

世界卫生组织 药物依赖专家委员会 第二十五个报告

世界卫生组织 编

世界卫生组织报告丛书 775

954

人民卫生出版社

ISBN 92 4 120775 2

© 世界卫生组织 1989

根据《全世界版权公约》第二条规定,世界卫生组织出版物享有版权保护。要获得世界卫生组织出版物的部分或全部复制或翻译的权利,应向设在瑞士日内瓦的世界卫生组织出版办公室提出申请。世界卫生组织欢迎这样的申请。

本书采用的名称和陈述材料,并不代表世界卫生组织秘书处关于任何国家、领土、城市或地区或它的权限的合法地位、或关于边界或分界线的划定的任何意见。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品,并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较,已为世界卫生组织所认可或推荐。为避免差讹和遗漏,专利产品第一个字母均用大写字母,以示区别。

世界卫生组织药物依赖专家委员会

第二十五个报告

世界卫生组织 编

人民卫生出版社 出版
(北京市崇文区天坛西里 10 号)

人民卫生出版社 印刷厂印刷

新华书店北京发行所 发行

787×1092毫米32开本 1 $\frac{1}{4}$ 印张 36千字

1990年9月第1版 1990年9月第1版第1次印刷

印数: 00,001—2,100

ISBN 7-117-01396 -6/R 1397 定价: 1.45 元

世界卫生组织药物依赖专家委员会

日内瓦 1988年4月18至23日

成员*

- Dr T.L. Chrusciel, Professor and Chairman, Department of Clinical and Social Pharmacology, Centre for Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland
Professor J.C. Ebie, Office of the Chief Medical Director, University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria
Dr J.C. Garcia-Fernandez, Professor of Toxicology, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
Professor A.H. Ghodse, Professor and Director, Department of Addiction Behaviour, St George's Hospital Medical School, University of London, London, England (副主席)
Dr J.H. Jaffe, Director, Addiction Research Center, National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD, USA (起草人)
Professor G. Lagier, Department of Clinical Pharmacology, Fernand-Widal Hospital, Paris, France
Professor H. Maghazaji, Head, Neuropsychiatric Department, Medical City Teaching Hospital, Baghdad, Iraq
Dr A. Showanasai, Adviser in Neuropsychiatry, Pramongkut Khao Army General Hospital, Bangkok, Thailand
Professor T. Yanagita, Director, Preclinical Research Laboratories, Central Institute for Experimental Animals, Kawasaki, Japan (主席)

其他组织代表

国际刑事警察组织(ICPO)

- Mr I.H. Bain, ICPO-INTERPOL Drugs Sub-Division, St Cloud, Paris, France
Mr T.W. Woodworth, ICPO-INTERPOL Drugs Sub-Division, St Cloud, Paris, France

国际麻醉剂控制委员会(INCB)

- Professor S.O. Kayaalp, Member, INCB, Ankara, Turkey

联合国麻醉药物处

- Dr K. Szendrei, Senior Scientific Officer, Applied Scientific and Technical Information Section, United Nations Division of Narcotic Drugs, Vienna International Centre, Vienna, Austria

秘书处

- Dr I. Khan, Senior Medical Officer, Division of Mental Health, WHO, Geneva, Switzerland (秘书)
Dr N. Sartorius, Director, Division of Mental Health, WHO, Geneva, Switzerland
Dr Yng-Shiuh Sheu, Staff Pharmacologist for Medical and International Affairs, Office of the Director, National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD, USA (临时顾问)

*未能到会的还有: Dr Hye Humayun, Director, Institute of Public Health, Dhaka, Bangladesh.

目 录

1. 引言	(1)
2. 会议的筹备和报告提纲的拟定	(3)
3. 镇静、催眠剂	(4)
3.1 溴异戊酰脲 (bromisoval)	(4)
3.2 二乙溴乙酰胺 (carbromide)	(6)
3.3 安眠酮 (methaqualone)	(7)
3.4 三聚乙醛 (paraldehyde).....	(11)
4. 鸦片类激动、拮抗镇痛剂.....	(13)
4.1 总论.....	(13)
4.2 叔丁啡(buprenorphine)	(18)
4.3 环丁羟吗喃 (butorphanol)	(21)
4.4 氮甲苯环癸醇 (dezocine)	(24)
4.5 甲氮萘酚 (meptazinol)	(26)
4.6 纳丁啡 (nalbuphine)	(28)
4.7 镇痛新 (pentazocine)	(30)
5. 兴奋剂及杂类药物.....	(35)
5.1 可乐宁 (clonidine)	(35)
5.2 匹莫林 (pemoline)	(37)
5.3 环己丙甲胺 (propylhexedrine)	(41)
5.4 吡咯戊酮 (pyrovalerone)	(44)
6. 总建议.....	(46)
6.1 药物重新列入控制表中或从控制表中取消 的审查程序指南.....	(46)

6.2 使用精神活性药物的资料·····(46)
致谢 ····· (47)
参考文献 ····· (49)

世界卫生组织药物依赖 专家委员会

第二十五个报告

1. 引 言

世界卫生组织 (WHO) 药物依赖专家委员会于 1988 年 4 月 18 至 23 日在日内瓦召开会议。会议一开始, 由助理总干事胡庆礼博士代表总干事作了报告。他重申了专家委员会工作总目标, 特别指出 WHO 在控制药物滥用方面的重要作用。他回顾了现有两项药物控制国际条约, 即 1961 年关于麻醉药物的单项协定 (Single Convention on Narcotic Drugs, 本草案在 1972 年进行了修改) 和 1971 年的精神活性物质公约 (Convention on Psychotropic Substances) 的指导下, 联合国秘书长授权给 WHO, 根据已有的材料, 按照这些条约中的某一项, 将那些麻醉药和精神活性物质列入国际控制范围, 控制到一个适宜的水平。1986 年 1 月, WHO 理事会 (WHO Executive Board) 讨论并通过了《WHO 审查国际控制的产生依赖的精神活性物质的指南》⁽¹⁾。该指南是本次会议的主要文件。胡博士提醒: WHO 的另外一个任务是为方案计划工作组 (Programme Planning Working Group) 在预审时如何选择麻醉药和精神活性物质提供指导。目前, 某顾问正在起草一个具有指导意义的文件, 打算提交给预计在 1989 年 3 月召开的方案计划工作

组第六次会议讨论。

随后，胡博士着重谈了药物依赖专家委员会本次会议的议程，包括第四方案计划工作组选出供审查的 14 种药物。审查过程中由于联合国麻醉药委员会 (United Nations Commission on Narcotic Drugs) 提出专门申请，这个工作组纳入了若干鸦片类兴奋剂、拮抗剂和镇静、催眠药。该委员会在第八次特别会议上还采纳了 1984 年 2 月的一项决议⁽²⁾，并向 WHO 提出申请在 1961 年的麻醉药单项协定指导下，进一步检查列入鸦片类兴奋、拮抗药物的可能性。

议程里有两个通知，内容是按照 1971 年的精神活性物质公约取消一些药物制剂。其一是美国政府取消的两种制剂，一种含环己丙甲胺 (propylhexedrine)，另一种含有左旋甲基苯丙胺 (levometamfetamine)。其二是泰国政府取消含有苯巴比妥 (phenobarbital) 的几种制剂。1988 年 3 月第五方案计划工作组召开会议，他们认为如果 WHO 推荐的有关取消制剂的方案被采纳，则进一步的工作就不需要 WHO 来完成。所以这些通知只是给委员们提供一些信息。

然后，胡博士简述了本次会议委员会的主要任务：

- (1) 建议大家认真讨论这 14 种药物的某种或全部是否需要国际控制；如果是，按哪项公约，控制在什么水平；
- (2) 向 WHO 推荐改进方案，可用来指导控制药物取舍的审查过程；
- (3) 向 WHO 提出可促进合理使用精神活性物质的建议。

委员会获悉在 1987 年 WHO 举行的有关控制药物滥用的一些学术活动。在伦敦开过一个有关药学院在合理使用精

神活性药物中的作用的会议，会议的报告⁽⁵⁾还在联合国麻醉药委员会的第十次特别会议上讨论过，这个会议注意到该报告的建议，并采纳了一项有关这个问题的决议〔1(S-X)〕。委员会还了解到，WHO曾提醒各国注意出现药物的非法生产问题，特别是模拟控制药（designer drugs），并在控制非法生产方面做出了努力。在拉巴特（摩洛哥首都）召开了一次会议，会议召集法律实施人员和卫生部门官员，主要讨论了要在全国际范围内采取措施保护人民，免遭模拟控制药的毒害，这些措施就是使人们不容易获得这种药物和避免它们所产生的不良作用。WHO还和若干国家官方、国际机构及制药厂协会国际同盟（the International Federation of Pharmaceutical Manufactures Associations）的代表合作，从事一项将苯二氮杂革类列入控制范围和所产生后果的研究计划。

鉴于最近WHO财政预算的削减，N. Sartorius博士，精神卫生处处长，欢迎并建议专家委员会成员依据国际条约设法提高审查药物工作的效率。

2. 会议的筹备和报告提纲的拟定

在筹备专家委员会的本次会议时，遵循了WHO审查产生药物依赖的精神活性药物的程序。为此，第五方案计划工作组在1988年3月开会⁽⁴⁾，讨论了WHO秘书处提交的这份重要文件⁽⁶⁾¹。根据这个工作组讨论的意见，我们随后又准备了一份该文件的附录。

根据联合国麻醉药委员会和WHO理事会的建议，该方

¹. 在专家委员会开会前，WHO秘书处对委员会要审查的所有药物进行了详细的评定，并在一份重要的文件中汇集了全部有关情报。然后，再把遵照该提纲经修改的文件提交给委员会讨论。

案计划工作组在第三次会议上提交了一个报告提纲，供药物依赖专家委员会报告每一药物的审查结果时使用。专家委员会在第二十三、第二十四号报告^(2,7)中使用过这个提纲。

3. 镇静、催眠剂

3.1 溴异戊酰脲 (bromisoval)

3.1.1 药物辨认

溴异戊酰脲 (INN, CAS 496-67-3)¹, 化学结构为 (2-溴-3-甲丁酰) 脲 [(2-bromo-3-methylbutyryl)urea], 又称 bromisovalum, bromisovalerylurea 和 bromvalerocarbamide。分子中有一个手位 (chiral) 碳原子, 所以可能有两个立体异构体 (stereoisomer), 一个消旋体 (racemate)。

3.1.2 与已知药物的相似性及对中枢神经系统的作用

溴异戊酰脲属于溴酰脲类 (bromoureide) 中的非巴比妥类镇静、催眠剂, 溴酰脲类包括二酰二乙溴乙酰脲 (acecarbromal) 和二乙溴乙酰脲 (carbromal)。它可产生巴比妥样的镇静、催眠效应, 如与剂量有关的困倦、意识模糊、运动不协调。该药在代谢过程中脱溴, 长期使用会导致慢性溴中毒, 出现诸如记忆丧失、意识模糊、注意力不集中、幻觉、妄想、谵妄等体征和症状。溴异戊酰脲同巴比妥药物一样, 主要在肝脏代谢, 在胆汁内以谷胱苷肽结合物的形式排泄。在尿液中以硫醇尿盐 (mercapturates) 的形式排泄。

¹. 下列简写用于药物辨认: CAS (Chemical Abstracts Service), INN (International Nonproprietary Name)。

3.1.3 依赖的可能性

在有对照组的实验研究中，尚未获得有关溴异戊酰脲在动物或在人身上能产生躯体或精神依赖的资料。然而，已有报告长期使用溴异戊酰脲的病例有产生巴比妥样的依赖可能性，尽管比巴比妥的要小。

3.1.4 滥用药物及其可能性

过量、为自杀目的或长期使用溴异戊酰脲导致中毒和死亡的病例，70年代和80年代在比利时、联邦德国及瑞士均有报道。这些病例可能包括溴异戊酰脲的滥用，但非法生产或交易在1985至1987年间的许多报告均未提及。这些报告来自国际刑警组织、联合国秘书长及54个WHO的会员国，还包括提交给药物依赖专家委员会本次会议的审查文件。这可能表明由该药滥用所造成的国际范围的严重公共卫生问题或社会问题尚不存在。

3.1.5 治疗用途

溴异戊酰脲作为镇静和催眠剂或以各种混合制剂的形式加以使用，但在最近的医疗实践中，溴酰脲类已被新制剂取代，似乎只在少数国家的市场销售。

3.1.6 建议

基于已知的有关它的药理学特点、可能产生的赖药性和实际的滥用的资料，委员会评估溴异戊酰脲的滥用可能性为中等，治疗用途为低等。与该药有关的公共卫生和社会问题相当少见。委员会认为这些问题还不足以严重到将该药列入

国际控制范围的程度。委员会不建议将溴异戊酰脲列入表中。

3.2 二乙溴乙酰胺 (carbromide)

3.2.1 药物的辨认

二乙溴乙酰胺 (INN, CAS 511-70-6), 化学结构为 2-溴-2-乙丁酰胺 (2-bromo-2-ethylbutyramide), 又称 diethylbromoacetamide。没有立体异构体。

3.2.2 与已知药物的相似性及对中枢神经系统的作用

二乙溴乙酰胺是二乙溴乙酰脲的初级活性代谢物。所以被认为是溴酰脲类中具有非巴比妥药理特性的镇静、催眠剂。该药的母体——二乙溴乙酰脲在 1987 年 4 月的药物依赖专家委员会第二十四次会议上受到审查。专家委员会没有建议将该药列入国际控制范围。二乙溴乙酰胺的药理作用与二乙溴乙酰脲相似, 可产生与剂量有关的巴比妥样的镇静、催眠效应, 如困倦、意识模糊、运动不协调。然而人们必须了解它具有二乙溴乙酰脲的所有已知的药理和中毒特性。在代谢过程中, 复合物脱溴。溴离子的排泄较分子的有机成份的排泄要慢得多。其结果是, 重复使用, 溴离子蓄积, 出现溴中毒的体征和症状, 包括记忆丧失、意识模糊、注意力不集中、幻觉、妄想和谵妄。

3.2.3 依赖的可能性

二乙溴乙酰胺滥用的临床病例报告非常少, 但其母体——二乙溴乙酰脲及与溴酰脲类相关的乙酰二乙溴酰脲 (acecarbromal) 可能产生赖药的报道却很多。两者相关的

药物依赖模式和巴比妥类相似。

3.2.4 滥用药物及其可能性

据报道，二乙溴乙酰胺滥用的病例相当少，目前，似乎不存在重大的滥用问题。过去，它的前体——二乙溴乙酰胺脲在某些国家同公共卫生问题有关，如联邦德国。二乙溴乙酰胺不再被出售了。由于有了易得到的更新的抗焦虑剂和催眠剂，二乙溴乙酰胺作为治疗剂重新出现是不大可能了。

3.2.5 治疗用途

二乙溴乙酰胺作为治疗剂，现在使用相当有限。

3.2.6 建议

基于已有的有关它的药理学特性、可能产生的赖药性和实际滥用的资料，委员会评估二乙溴乙酰胺滥用的可能为中等，治疗用途非常少。发现相当少的公共卫生问题和社会问题与该药有关，委员会认为这些问题还没有严重到将该药列入国际控制范围的程度，不计划建议将其列入表中。

3.3 安眠酮 (methaqualone)

安眠酮列在 1971 年的精神活性物质公约原稿的表Ⅳ中，当该公约开始实施时，该药就成为受国际控制的药物。可是，由于安眠酮转入非法交易场所且该药滥用的证据越来越多，在 1979 年，WHO 提出建议之后，该药列到该公约的表Ⅰ中⁽⁸⁾。

1987 年，第二十四次会议上，药物依赖专家委员会审查了非巴比妥的镇静、安眠剂，认为需要建议将安眠酮重新列

入到 1971 年的公约的表 I 中⁽²⁾。由于该药的广泛滥用和严重的非法交易，许多国家已禁止安眠酮在市场销售，这一点日趋明朗。委员会建议重新彻底检查有关安眠酮的情况，并将它列入第二十五次会议的正式考虑的审查性文件中。委员会同意，审查安眠酮应该按已建立的 WHO 审查精神活性物质的程序，提议联合国秘书长应该通知其成员国的政府，考虑将该药重新列入表 I。

1987 年，为了准备审查性文件供专家委员会讨论而收集资料的时候，联合国秘书长及 WHO 总干事向会员国索取有关安眠酮的确实的情报。另外，WHO 已经有了国际麻醉药控制委员会和国际刑警组织有关安眠酮使用和滥用的记录。

3.3.1 药物辨认

安眠酮 (INN, CAS 72-44-6) 是 2-甲基-3-O-甲苯基-4-(3H)-喹唑啉酮 (2-methyl-3-O-tolyl-4 (3H)-quinazolinone)。没有立体异构体。

3.3.2 与已知药物的相似性及对中枢神经系统的作用

安眠酮是中枢神经系统抑制剂，作用和效应与巴比妥类相似。安眠酮除有镇静、催眠作用外，还有抗惊厥、解痉、局麻和轻度抗组织胺的作用。此外，它的镇咳作用同可待因。有数个国家报告过安眠酮过量造成的急性中毒，以及与安眠酮相关的自杀及滥用者的死亡的病例。

3.3.3 依赖的可能性

已知安眠酮在动物和人体产生巴比妥型耐受和躯体依赖。恒河猴可自服 (self-administered) 此药，在人身上可

产生欣快感和戊巴比妥样的主观效应。

3.3.4 滥用药物及其可能性

安眠酮被广泛地滥用，主要是青年人，特别是在联邦德国、日本和美国这些国家。据报告，它可产生一种分离性的“快感”，而没有巴比妥类所产生的困倦。有些滥用者说，这种效应同鸦片类药的效应相似。药物滥用者在服安眠酮时，常同时服用苯海拉明(diphenhydramine)；含有苯海拉明的安眠酮制剂（即安眠酮-苯海拉明合剂，mandrax），常在东南亚地区滥用，此型的一种制剂在英国的海洛因依赖人群中倍受青睐。该药滥用的原因之一可能是使用者认为该药可促进性欲。

由于出现了相当严重的安眠酮滥用问题，许多国家政府命令禁止在市场上出售，一些制药厂减少或停止了该药的生产。

安眠酮和乙醇（酒精）或其他中枢神经系统抑制剂合用时，可对中枢神经系统产生较强的抑制作用。急性中毒症状同巴比妥类及大多数其他催眠剂所产生的症状相似。同苯海拉明合用时，安眠酮过量出现严重情况时可导致心动过速、不安、谵妄、肌张力增高、反射亢进、抽搐、昏迷，有时死亡。

国际麻醉药控制委员会的资料表明，每年安眠酮的合法消耗量近 20 吨，分布在 33 个国家和地区。在绝大多数的国家和地区，即在 1971 年的精神活性物质公约中规定的 186 个中有 153 个，安眠酮并非用于医疗目的。在总消耗量中，其中三个国家占 60%，即近 12 吨。

来自 22 个国家（包括非洲的 10 个发展中国家，不含美

国)的资料表明,1987年查封的量超出七百万片。这些安眠酮有多少是合法生产,有多少是秘密实验室生产的,这一点还不清楚。在过去的几年中,发现并关闭了若干非法实验室。最近,在非洲成功地制止了至少一座大规模的秘密实验室的建立,可能有助于制止非法生产量的进一步的增加。

3.3.5 治疗用途

安眠酮作为催眠、镇静剂使用,据报告苯海拉明可增强其催眠作用。在过去,安眠酮的治疗用途被WHO审查过数次(如:8),结论是,它和其他已有的催眠剂相比并没有什么特殊优点。由于安眠酮极易被滥用,这种滥用会产生严重的社会问题,所以在许多国家的医疗实践中,该药已被其他药取代。由于越来越多的国家禁止它在市场销售,该药作为治疗剂来使用已经变得越来越有限了。

3.3.6 建议

基于已有的有关它的药理学特性、依赖的可能性,特别是在过去的十年内实际滥用的资料,委员会评估安眠酮的依赖可能性和滥用可能性均为高等,这和过去的WHO审查小组的结论是一致的。该药在国境线上仍在继续非法贩运。

专家委员会得到的情报表明,尽管通知各成员国该药已经考虑从1971年的精神活性物质公约的表Ⅱ重新列入表Ⅰ,但没有哪个国家指出安眠酮有什么特殊的治疗优点,因此在其滥用有关的公共卫生和社会问题面前并无理由要求它仍不受控制。虽然1979年它又重新列入表Ⅱ,但这些问题依然存在,因为安眠酮仍那么容易获得,非法贩运仍在继续。

虽然安眠酮在33个国家和地区,作为合法的临床用药还

可以得到，但是委员会从其滥用与公共卫生和社会问题的严重程度看，认为有必要从国际范围来进行控制，按 1971 年的精神活性物质公约将它放在更严格的控制的条款内，即如果这种转变与该公约的条款一致的话，再次将它列入表 I 中。做出这一决定，委员会要权衡以下三个问题，即该药的治疗用途、与其使用有关的公共卫生和社会问题严重程度和持续时间、得到其他令人满意的治疗替代剂的可能性。委员会深知，把一种尽管医疗用处不大、但总还有些用途的药物，同那些不具任何医疗价值的制剂一并放在表 I 中，会开一个与公约宗旨相背离的先例。委员会也了解，并不是所有的生产安眠酮的国家都是该公约的缔约国，并且安眠酮相对来讲容易合成，而且秘密生产可能完全取代合法生产，这就为非法交易提供了货源。

委员会一致向 WHO 总干事建议：要强烈要求所有国家，不论它们是不是 1971 年的精神活性物质公约的缔约国，停止生产安眠酮，禁止该药的进口或出口。另外，对现在医疗上使用安眠酮的国家，应要求它们停用，以便在世界所有地方降低对其合法生产的需求。

委员会进一步建议 WHO 总干事继续收集该药使用资料，提送 WHO 专家委员会以备研究讨论。

3.4 三聚乙醛 (paraldehyde)

3.4.1 药物辨认

三聚乙醛 (INN, CAS 123-63-7)，化学结构为 2,4,6-三甲基均三氧环己烷 (2,4,6-trimethyl-s-trioxane)，又称 paracetaldehyde, paraldehydum 或 paral。它有两个立体

异构体（顺式和反式 cis and trans）。

3.4.2 与已知药物的相似性及对中枢神经系统的作用

三聚乙醛被划分为非巴比妥类镇静、催眠剂。除具有镇静、催眠作用外，还有镇痛、抗抽搐的作用。用药过量可导致头痛、心动过速、肌张力降低、恶心、呕吐以及与酒精中毒类似的症状。长期使用三聚乙醛可导致慢性中毒，特征是出现幻觉、妄想、记忆和智能损伤、焦虑、言语不利、步态不稳、感觉异常及发抖。该药在肝脏代谢成乙醛，然后再代谢成二氧化碳和水。摄入的三聚乙醛，一部分从肺部呼出。

3.4.3 依赖的可能性

狗对三聚乙醛可产生急性耐受，在三聚乙醛和巴比妥类之间产生交叉耐受。慢性中毒的人身上可见到酒精样躯体依赖，停用有戒断体征。

味道不良和烧灼感可能会防止三聚乙醛的滥用。虽然存在有这些不利的效应，长期、不断地使用后也可见到对该药的的心理和躯体依赖。

3.4.4 滥用药物及其可能性

过去，许多既往的酒精滥用者，特别是当他们正在完全戒除酒精的时候滥用三聚乙醛。由这种滥用造成的明显的公共卫生问题未见报道。

3.4.5 治疗用途

三聚乙醛用于精神科治疗酒精性震颤谵妄、癫痫持续状态、兴奋状态，还有孕妇惊厥（或子痫）和破伤风。但目前