

复方丁丙诺啡纳洛酮制剂 临床使用指南

郝 伟 主编



科学出版社

复方丁丙诺啡纳洛酮制剂 临床使用指南

主 编 郝 伟

副主编 李 静 赵 敏 张锐敏

科学出版社

北 京

内 容 简 介

复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的临床使用较为复杂,为解决技术层面上的种种问题,中南大学湘雅二医院精神卫生研究所郝伟教授组织一批长期从事临床戒毒工作、曾主持或参加复方丁丙诺啡纳洛酮制剂在我国的Ⅲ期临床试验工作,并有丰富的理论知识与临床经验的精神科医师编写了本指南。本指南的编写思想是培养基层医院相关医务人员的戒毒理论知识及使用复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的知识与技能,包括阿片类物质临床药理学、患者评估、治疗方案、特殊患者的治疗、复方丁丙诺啡纳洛酮制剂中毒的处理等。

本书以实用为核心,以证据为基础。适宜于精神卫生、戒毒机构专业人员及从事阿片类依赖维持治疗的工作人员参考阅读。

图书在版编目(CIP)数据

复方丁丙诺啡纳洛酮制剂临床使用指南 / 郝伟主编. —北京: 科学出版社, 2014. 6

ISBN 978-7-03-040804-4

I. 复… II. 郝… III. 阿片-药瘾-药物治疗法-指南 IV. R595.305-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 113329 号

责任编辑: 杨小玲 刘丽英 / 责任校对: 韩 杨

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014 年 6 月第 一 版 开本: A5 (890mm×1240mm)

2014 年 6 月第一次印刷 印张: 5 7/8

字数: 167 000

定价: 35.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

作者简介



郝伟，中南大学湘雅二医院精神卫生研究所副所长，教授，博士生导师。现为中国医师协会精神科医师分会前任会长、中国药物滥用防治协会副会长、WHO 药物与酒精专家顾问委员会委员，WHO 社会心理因素、成瘾行为与健康合作中心主任，WHO 西太区控制酒相关危害战略实施国家联系人。曾两次作为医学官员（Medical Officer）在世界卫生组织总部与西太区主持药物滥用与精神卫生项目。主编的全国统编教材《精神病学》第4~7版，共发行100余万册。

李静，四川大学华西医院心理卫生中心物质依赖专业主任，精神病学教授，博士生导师。现为英国 *Addiction* 杂志编委、《中国药物滥用防治杂志》副主编，中国药物滥用防治协会社会心理干预专委会主任。牵头及参研精神及戒毒药物临床研究20余项，负责国家“十一五”支撑计划、国家“863”课题、卫生部全球基金等课题（共计800余万研究基金），在国内外发表论文50余篇。主编全国统编教材《康复心理学》，以及主编专著《灾后本土化心理干预指南》等。





张锐敏，云南省药物依赖防治研究所副所长，主任医师，从事药物滥用防治专业24年。现为中国药物滥用防治协会副会长、《中国药物滥用防治杂志》编委、中国药物滥用防治协会药物维持治疗专业委员会主任和国家级美沙酮维持治疗培训中心的副主任及主要教师。负责国家“十一五”科技重大

专项及支撑计划课题、国家全球基金、中美和中澳国际合作等项目。主编专著《海洛因等阿片类物质依赖的临床与治疗》和《戒毒社会工作基础》，发表专业论文30余篇。

赵敏，医学博士，教授/主任医师、博士生导师，上海交通大学医学院附属精神卫生中心副院长。现任 *Addiction* 助理编辑、*International Journal of Mental Health and Addiction* 杂志副编辑、《中国药物依赖性杂志》等杂志编委，担任 *AIDS and Behavior* 等多种 SCI 杂志同行审稿人。长期从事精神科临床、教学与科研工作，主攻药物依赖方向，先后主持国家“十一五”科技支撑计划、国家自然科学基金、WHO、美国 NIH 项目，上海市禁毒基金项目，上海市科委等10多项国际国内科研项目，已在国内外杂志上发表相关论文100余篇（SCI杂志21篇），主编专著3部，参与编写的专著20部。



《复方丁丙诺啡纳洛酮制剂临床 使用指南》编写人员

主 编 郝 伟

副主编 李 静 赵 敏 张锐敏

编 者 (按章节顺序排序)

郝 伟 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所

张瑞岭 新乡医学院第二附属医院

张锐敏 云南省药物依赖防治研究所

李 静 四川大学华西医院心理卫生中心

赵 敏 上海精神卫生中心

王达平 广州市脑科医院戒毒中心

李 毅 武汉市精神卫生中心

学术秘书 王 刚 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所

前 言

虽然以甲基苯丙胺、氯胺酮为代表的合成毒品在我国滥用有逐渐增加的趋势，但阿片类滥用，特别是海洛因滥用仍然是吸毒所导致的各种社会、心理、生理问题的主要来源。

以减少危害为策略的美沙酮维持治疗在我国取得了长足的发展，但接受治疗者依从性较差、长期维持率低依然是影响美沙酮维持治疗的主要障碍。国外的研究表明，丁丙诺啡，特别是复方丁丙诺啡纳洛酮制剂由于其特殊药效与药代作用，能够增加服药者的依从性，进而促进长期的维持率。

由于种种原因，在我国复方丁丙诺啡纳洛酮制剂尚未批准上市，但据我所知，至少有三家企业已经完成了或者正在进行根据我国药监局要求的Ⅲ期临床工作。

复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的市场需求较大。根据美国 IMS Health (Midas) 的统计，在 2012 年第四个季度，复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的原研产品 Suboxone 占整个美国处方药物销售额的第 27 位。随后虽然有所下降，但在 2013 年的第三季度，仍然排在第 36 位。由于复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的临床使用较为复杂，可以预计复方丁丙诺啡纳洛酮制剂临床使用会在技术层面上遇到种种问题。因此，我们组织专家编写了本书。这些专家均是长期从事临床戒毒工作的精神科医师，曾主持或参加复方丁丙诺啡纳洛酮制剂在我国的Ⅲ期临床试验工作，有着丰富的理论知识与临床经验，在国内外药物滥用领域均有较大的影响。

本书编写的基本思想是培养基层医院的戒毒理论知识及使用复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的知识和技能，以实用为核心，以证据为基础，做到言简意赅、通俗易懂。在编写本书过程中，专家们广泛复习了国内外文献，特别是《丁丙诺啡用于阿片类物质成瘾治疗的临床指南》（美国）、《丁丙诺啡用于阿片类物质依赖维持治疗的临床指导手册及程序》（澳大利亚）、《丁丙诺啡/纳洛酮用于阿片依赖的临床实用手册》（加拿大）、美国 FDA 及欧盟丁丙诺啡/纳洛酮相关资料等。本书的编写也参

考了南昌立健药业有限公司相关研究资料，并得到了该公司的大力支持。

本书的读者对象为精神卫生、戒毒机构专业人员及从事阿片类依赖维持治疗的工作人员。

由于编者对于复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的使用经验有限，且有关该方面的研究更新较快，因此本书难免有不妥之处，请各位读者在使用过程中提出宝贵的意见，使之日臻完善。

郝 伟

中南大学湘雅二医院精神卫生研究所

2014年2月1日

目 录

第一章 概述	(1)
第一节 μ 阿片受体激动剂用于阿片类物质依赖治疗现状	(1)
第二节 编撰临床使用指南的目的	(5)
第二章 物质依赖相关概念	(7)
第三章 阿片类物质临床药理学	(21)
第一节 基本概念	(21)
第二节 丁丙诺啡的临床药理学	(24)
第三节 纳洛酮的临床药理学	(34)
第四节 复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的临床药理学	(36)
第五节 小结	(42)
第四章 患者评估	(44)
第一节 阿片类物质依赖患者的筛查和评估	(44)
第二节 阿片类物质依赖诊断	(52)
第三节 复方丁丙诺啡纳洛酮制剂维持治疗前评估	(54)
第四节 小结	(61)
第五章 治疗方案	(62)
第一节 概述	(62)
第二节 复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的维持治疗方案	(69)
第三节 复方丁丙诺啡纳洛酮制剂用于阿片类物质依赖的脱毒 治疗	(84)
第四节 复方丁丙诺啡纳洛酮制剂维持治疗的管理	(87)
第五节 小结	(99)
第六章 特殊患者的治疗	(100)
第一节 合并躯体疾病患者	(100)
第二节 妊娠期妇女和新生儿	(104)
第三节 青少年和老年患者	(110)
第四节 合并其他精神障碍的患者	(111)

第五节 多物质滥用患者	(112)
第六节 疼痛障碍患者	(113)
第七节 小结	(117)
第七章 复方丁丙诺啡纳洛酮制剂中毒的处理	(118)
第一节 急性中毒	(119)
第二节 小结	(122)
第八章 指南精要	(124)
第一节 基本概念	(124)
第二节 临床评估与诊断	(132)
第三节 治疗	(138)
参考文献	(156)
附录	(163)
附录 1 精神活性物质使用问题筛查量表	(163)
附录 2 酒精使用障碍筛查量表	(169)
附录 3 临床阿片类戒断症状量表	(170)
附录 4 渴求量表	(172)
附录 5 部分物质滥用相关精神障碍 ICD-10 诊断标准	(172)

第一章 概 述

摘 要 本章简要介绍了常用 μ 阿片受体激动剂代表药物:美沙酮、丁丙诺啡发展史及各自在临床治疗方面的优势与不足,同时对新型药物复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的药理学特点也做了简单概述。目前,复方丁丙诺啡纳洛酮制剂在我国即将正式上市,但尚无复方丁丙诺啡纳洛酮制剂用于阿片类物质依赖脱毒、维持治疗的指导性、实用性文献。编撰本指南旨在为使用复方丁丙诺啡纳洛酮制剂治疗阿片类物质依赖的临床医师在制订治疗方案时提供指导建议和帮助。

药物依赖和滥用给世界各国的经济和社会发展造成重大损失。根据 2012 年联合国毒品与犯罪办公室所提供的数据,全世界预计有 1700 万人滥用阿片类物质,其中约 1300 万人滥用海洛因,而实际的人数还远远高于这个数目。在美国估计有 98 万慢性海洛因滥用者,这个数字比 20 世纪 90 年代的吸毒人数增长了 50%。20 世纪以来,海洛因依赖是阿片类物质依赖的主要形式。截至 2012 年年底,我国累计登记吸毒人员 209.8 万名。从滥用毒品的种类看,吸毒人群仍以滥用海洛因等阿片类毒品为主,其总人数为 127.2 万名,占登记总人数的 60.6%。2005 ~ 2011 年,全国共破获毒品刑事案件 47 万起,强制隔离戒毒 162 万余人次。尽管合成毒品滥用有增加的趋势,但以海洛因为主的阿片类物质滥用对社会和个人的危害依然十分严重,对海洛因滥用相关问题的治疗与处理依然是我国药物滥用防治工作的重点。

第一节 μ 阿片受体激动剂用于阿片类物质 依赖治疗现状

阿片类物质依赖的治疗主要包括脱毒治疗、社会心理康复、防复吸
此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

治疗、维持治疗、回归社会等。这些治疗应该成为一个整体,互为补充,不可偏废。本节主要介绍 μ 阿片受体激动剂用于阿片类物质依赖治疗目前概况。

一、美 沙 酮

20 世纪 60 年代美沙酮(methadone)的问世,在阿片类物质依赖的治疗上具有里程碑式意义。美沙酮为 μ 阿片受体激动剂,主要用于两个截然不同的治疗理念上,脱毒中的替代治疗(目的是摆脱依赖)与减少危害的维持治疗(目的是使患者处于美沙酮依赖状态,减少因使用海洛因等所带来的各种危害)。有关维持治疗的荟萃分析表明,阿片类物质依赖治疗中美沙酮较安慰剂在提高患者回访率及减少其他阿片类物质,如海洛因使用上有明显优势。研究也发现,美沙酮治疗能减少因毒品使用导致的死亡率和 HIV 感染率。我国在 2004 年开始美沙酮维持治疗工作。开展至今,吸毒人群中的艾滋病疫情得到了一定控制,海洛因依赖者的生存质量也有了显著提高。但是国内外许多研究也同时提示:美沙酮维持治疗工作中普遍存在服药者治疗依从性较差、长期维持率低的情况,这主要是由于美沙酮生物学和社会学效应共同作用,影响了吸毒人员对美沙酮治疗的态度。

虽然研究表明,美沙酮对人体是安全的,不良反应比较轻微,但是美沙酮维持治疗患者中还是广泛存在美沙酮对人体有较为明显危害的报道,如长期使用美沙酮会导致性欲下降及骨骼脱钙、牙齿稀松等。同时许多海洛因依赖者认为,美沙酮的戒断反应远较海洛因严重,并且在治疗前几周或过量服用时有较高致死可能。在国外维持治疗中,伦敦大学圣乔治医学院成瘾行为系调查和分析了英格兰和威尔士 1983~1992 年因药物中毒死亡人群中美沙酮过量中毒死亡的趋势和分布,结果发现,10 年间出现药物过量中毒死亡事件 2326 例,其中,美沙酮过量中毒死亡的比率为 24.7%。而我国也不乏美沙酮过量抢救的报道。

由于美沙酮的特殊药理作用,在其问世几年内,美国政府就制定了相

关治疗法规,对美沙酮维持治疗进行限制。相关制度规定,使用美沙酮维持治疗的机构和人员需要特定的执照和资质,使得综合医院医师难以使用美沙酮治疗阿片类物质依赖。而在美沙酮门诊申请治疗程序复杂、进入要求过高,没有足够的门诊数量更加重了海洛因依赖者的救治难度。同时,国内外研究均发现,海洛因依赖者担心美沙酮门诊会泄露他们的隐私,使身份暴露或被逮捕而不愿进行治疗,这种不信任感在有固定工作的患者中表现尤为严重。

因此,需要寻求其他疗效好,不良反应小的药物治疗方法,从而提高患者治疗的依从性,增加维持治疗的维持率,减少吸毒相关危害。

二、丁 丙 诺 啡

丁丙诺啡(buprenorphine)作为蒂巴因的衍生物,被广泛地用于海洛因成瘾的脱毒治疗及维持治疗。20世纪60年代英国药物学家合成丁丙诺啡,其注射液用于镇痛;70年代中期研制出丁丙诺啡舌下片;80年代丁丙诺啡作为镇痛药在许多国家临床使用,主要用于手术中镇痛。丁丙诺啡舌下片治疗海洛因依赖的Ⅰ、Ⅱ期临床试验始于70年代末和80年代初。80年代后期,开展了丁丙诺啡舌下片与美沙酮对照用于阿片类物质依赖维持治疗的大样本Ⅲ期临床试验。2002年许多国家已开始进行了Ⅳ期临床试验,如澳大利亚、法国和美国等。研究认为,丁丙诺啡能很好地控制海洛因的戒断症状、降低渴求,而且它所特有的“顶限效应(ceiling effect)”能有效地抑制其滥用的潜力。进一步的维持治疗研究显示,高剂量的丁丙诺啡比低剂量更能有效地减少海洛因的使用,降低脱落率。因此,丁丙诺啡被认为可望取代美沙酮,成为戒毒药物领域内最有潜力的药物。

临床研究表明,丁丙诺啡除了帮助患者有效脱毒外,甚至能改善患者的认知功能。有研究发现,丁丙诺啡可改善慢性可卡因多药滥用者局部脑血流的灌注,且脑血流的改善并非是药物戒断后自然恢复的结果。丁丙诺啡舌下片维持治疗患者在智力操作方面,尤其是视觉追踪测验中,明

显优于吗啡缓释片维持治疗患者。使用 Iowa 赌博任务对美沙酮及丁丙诺啡维持治疗患者的决策能力进行对比后发现,美沙酮可能会损害认知功能,而丁丙诺啡可提高成瘾者的决策能力。作者分析认为,决策能力的提高可能与丁丙诺啡作为 κ 受体拮抗剂的特殊药理作用有关,这对阿片类药物依赖者的康复治疗而言非常重要。

尽管丁丙诺啡滥用潜力相对较低,但仍有许多关于丁丙诺啡被滥用的报道。例如,爱尔兰、法国、澳大利亚、芬兰及新加坡等国家相继出现海洛因依赖者静脉注射滥用丁丙诺啡舌下片的流行趋势。Seet 等人报道了静脉注射滥用丁丙诺啡舌下片导致弥散性囊性脑白质病。来自 2004 年欧洲药物及药物成瘾监测中心(European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA)的数据表明,丁丙诺啡已经替代了海洛因,成为主要的、注射滥用的阿片类药物(占有注射用成瘾药物中的 73%)。

我国丁丙诺啡用于脱毒的历史并不长。1991 年我国研制的丁丙诺啡注射液上市;1998 年丁丙诺啡舌下片上市,均用于镇痛;2001 年完成了丁丙诺啡舌下片用于海洛因依赖脱毒治疗的大样本临床试验;2002 年开始进行用于阿片类药物依赖的维持治疗研究。然而,丁丙诺啡舌下含服制剂的滥用屡有报道,其中之一是许多毒品滥用者将丁丙诺啡舌下片溶化进行静脉注射,更为严重的是滥用者将丁丙诺啡舌下片溶于注射用水中,与东莨菪碱(scopolamine)、异丙嗪(promethazine)注射液混合静脉滥用(俗称“1+1”)。该类滥用在国内部分地区(如长沙、北海、东莞等)的海洛因成瘾人群中一度形成滥用趋势,滥用后果严重。54.9% 的滥用者报道有 5 种以上的躯体、行为、精神、智力方面的损害。进一步的神经心理测验显示,成瘾者在滥用上述药物后,即使未使用海洛因,但认知损害仍在继续加重,主要表现为记忆、注意力及执行功能方面存在不同程度的损害。因而,急需开发新型丁丙诺啡制剂,以减少丁丙诺啡静脉注射滥用。

三、复方丁丙诺啡纳洛酮制剂

复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的设计原理是丁丙诺啡与纳洛酮经舌下给

药的生物利用度不同。丁丙诺啡舌下给药时,生物利用度为 30%~55%,而纳洛酮舌下给药的生物利用度还不足 10%。因此,复方丁丙诺啡纳洛酮制剂舌下给药时就只有丁丙诺啡发挥作用,而纳洛酮没有明显作用,添加纳洛酮不会降低丁丙诺啡的生物利用度。然而,一旦静脉注射复方丁丙诺啡纳洛酮制剂,纳洛酮就会产生强烈效应,短期内减弱丁丙诺啡的作用,还可能导致使用阿片类完全激动剂的依赖者出现催促戒断症状。大量的研究证明,丁丙诺啡和纳洛酮按照 4:1 的比例配比,在每日 12~16mg,复方制剂和单方丁丙诺啡的临床效应相当,但前者静脉使用产生的戒断效应明显。因而复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的出现,大大减少了丁丙诺啡舌下含服制剂静脉滥用的机会。鉴于此,复方丁丙诺啡纳洛酮舌下含服制剂大有取代丁丙诺啡舌下含服制剂的可能。而且,丁丙诺啡舌下含服制剂(Subutex®)的原研厂家,Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc. 已经将其单方丁丙诺啡舌下片退市。

第二节 编撰临床使用指南的目的

目前国外单方丁丙诺啡制剂及复方丁丙诺啡纳洛酮制剂用于阿片类物质依赖脱毒、维持治疗的临床指南已有若干版本,但我国还没有类似的指南。有关单方丁丙诺啡制剂及复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的中文文献也较少,给基层医师使用复方丁丙诺啡纳洛酮制剂带来难度。为此,我们邀请了我国这方面的专家,对国内外现有文献资料进行分析总结和更新,同时结合临床治疗经验和我国目前国情对一些地方进行了修改,本着全面性、实用性、易懂性的特点,将临床理论与实践相结合,编撰了适合广大临床医师使用的既与国际接轨又符合我国戒毒实际情况的临床使用指南。

本指南第二章概述了物质依赖相关基本概念,希望能够增加读者对后面几章的理解;第三章从药理学的角度,介绍了阿片类物质,特别是阿片受体激动剂、部分激动剂与拮抗剂的药效学与药动学,其中主要阐述了复方丁丙诺啡纳洛酮制剂的药理学特点;第四章结合临床实际,内容涉及

丁丙诺啡维持治疗及戒断治疗前的患者评估与使用前注意事项;第五章是该书的重点,较为详细介绍了复方丁丙诺啡纳洛酮制剂用于阿片类物质依赖维持治疗的理念与技术;第六章是关于复方丁丙诺啡纳洛酮制剂对特殊患者的治疗;第七章介绍了丁丙诺啡过量中毒的处理;第八章是本书的精华部分,如果读者时间有限,可以略过前面七章,直接阅读本章,回答与解决临床实际问题。作者还在章节的某些地方,增加了知识链接,提供相关信息,以增加读者的阅读兴趣与知识广度。

本指南希望能为使用复方丁丙诺啡纳洛酮制剂治疗阿片类物质依赖的临床医师在制订治疗方案时提供指导建议和帮助。通过本指南,临床医师可以得到以下帮助:

(1) 较为全面理解阿片类物质的相关临床知识与药理作用。

(2) 掌握阿片类物质依赖患者进行复方丁丙诺啡纳洛酮制剂治疗前的筛选和评估技术。

(3) 制订使用单方丁丙诺啡或复方丁丙诺啡纳洛酮制剂治疗阿片类物质依赖患者的临床方案,按照已定治疗方案对阿片类物质依赖患者进行治疗。

(4) 对一些特殊患者进行评估,制订适合的治疗方案。

(郝 伟)

第二章 物质依赖相关概念

摘要 本章主要详细介绍精神活性物质、毒品、阿片类物质、依赖综合征(成瘾)、戒断综合征、有害使用(滥用)、耐受性、脱毒(戒毒)治疗、维持治疗、心理社会康复等概念及相关延伸知识。使读者对药物依赖和滥用的基本知识能够全面了解。

本章主要介绍精神活性物质、毒品、阿片类物质、依赖综合征(成瘾)、戒断综合征、有害使用(滥用)、耐受性、脱毒(戒毒)治疗、维持治疗、心理社会康复等相关概念。

一、精神活性物质

精神活性物质(psychoactive substances)又称物质(substances)或成瘾物质、药物(drug),指来源于体外、能够影响人类精神活动(如思维、情绪、行为,甚至意识状态),并能使用药者产生依赖的所有化学物质。使用者使用这些物质的目的在于获得或保持药物带来的某些特殊的心理和生理状态。根据其药理学特性,精神活性物质可分为六类。①中枢神经系统抑制剂(depressants):能抑制中枢神经系统,如巴比妥类药物、苯二氮草类药物、酒精等;②中枢神经系统兴奋剂(stimulants):能兴奋中枢神经系统,如可卡因、苯丙胺类物质、咖啡因等;③阿片类物质(opioids):包括天然、人工半合成或合成的阿片类物质,如阿片、吗啡、海洛因、美沙酮、二氢埃托啡、哌替啶、丁丙诺啡等;④大麻(cannabis, marijuana):主要成分为 Δ^9 -四氢大麻酚,吸入或食用可使人欣快,增加剂量可使人进入梦幻,陷入深沉而愉快的睡眠之中;⑤致幻剂(hallucinogen):能改变意识状态或感知觉,如麦角酸二乙酰胺(LSD)、仙人掌毒素(mescaline)、苯环己哌啶(PCP)、氯胺酮(ketamine)