

[论著]

可待因及羟考酮、右丙氧芬复方制剂 依赖性的流行病学调查

刘锐克 孙桂宽 穆悦 连智 郭平 刘志民*

(北京大学中国药物依赖性研究所,北京,100083)

摘要 目的:调查评价7种可待因及羟考酮、右丙氧芬复方制剂(以下简称可待因复方制剂)的依赖性。方法:采用“回顾性调查”和“集中监测”相结合的调查方法,用自拟“可待因及羟考酮、右丙氧芬复方制剂使用情况调查表”,对北京、上海、天津和南昌四个城市21家医疗单位就诊患者中使用可待因复方制剂的情况进行调查。结果:在3910例符合条件的使用者中绝大多数用于治疗各种原因引起的疼痛。7个品种药品致欣快效应VAS值介于0.00-0.04之间;除少数患者在停用可待因复方制剂后出现轻度戒断症状外,绝大多数患者无戒断症状发生,各项症状OWS平均分介于0.00-0.09之间;7种可待因复方制剂的平均日剂量随使用时间的延长均有所增加。结论:医疗用途常规剂量使用可待因复方制剂依赖性潜力很低;长期使用后身体可产生一定程度的耐受性。

关键词 可待因复方制剂;药物依赖性;流行病学调查

EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF CODEINE CO. QXYCODONE CO. AND PROPOXYPHENE CO. DEPENDENCE

LIU Ruike, SUN Guikuan, MU Yue, LIAN Zhi, GUO Ping, LIU Zhimin*

(National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing, 100083)

ABSTRACT *Objective*: To investigate the drug produced dependence potential of the 7 compounds of codeine or oxycodone or propoxyphene (codeine Co.) *Methods*: Clients who used codeine Co. at least for 7 days were surveyed retrospectively or intensively at hospitalbase. Physical dependence and psychic dependence were assessed with *Opiate Withdrawal Scale* (OWS) and *Visual Analogue Scale* (VAS), respectively. *Results*: The survey was conducted in 3910 cases from Beijing, Shanghai, Tianjin and Nanchang. The mean time of unceasing use of each codeine Co. was more than 17 days. The main purpose of codeine Co. administration was for analgesia. Most clients encountered no withdrawal syndrome after stopping codeine Co. use. The OWS score was between 0.00 - 0.09. The psychic dependence assessed by VAS was low. The average daily dosage of codeine Co. increased as the use prolonged, showing a significant difference compared with the initial dose ($t = 16.514 - 23.698, P = 0.000$). *Conclusion*: Codeine Co. shows a little dependence producing potential for medical use, but the tolerance is significant.

KEY WORDS codeine compounds; drug dependence; epidemiological investigation

可待因及羟考酮、右丙氧芬复方制剂(以下简称可待因复方制剂)是20世纪90年代在我国陆续上市,临床应用于中等疼痛镇痛或世界卫生组织推荐“三阶梯镇痛”计划第二阶梯镇痛的代表药。在我国,此类药品列为第二类精神药品管制。为了解和

评价可待因复方制剂的依赖性潜力,进一步推动临床应用,受国家食品药品监督管理局委托,北京大学中国药物依赖性研究所于2002年5月-2003年7月对可待因复方制剂使用的一般情况和依赖性潜力进行了流行病学调查和评价,现将结果报告如下。

*通讯作者:Tel:010-82802460, Fax:010-62032624

E-mail:zhiminliu@bjmu.edu.cn

1 对象和方法

自拟可待因复方制剂使用情况调查表,采用“回

顾性调查”和“集中监测”方式对北京、上海、天津和南昌四个城市 21 家医疗单位就诊的患者进行可待因复方制剂使用情况的流行病学调查。调查对象为年龄 18 a 以上, 目前或曾经使用过可待因复方制剂的门诊或住院患者, 要求使用可待因复方制剂时间 1 周以上, 患者本人同意接受调查, 去除患严重肝肾疾病、精神障碍者和孕妇。调查内容包括患者的人口学特征、药物使用的一般情况(用药物目的、种类)、药物依赖性评价及其不良反应等项目。由医师对符合条件的调查对象结合其病情和病史进行询问并填写调查表, 由审核者对调查结果进行核查。

在“集中监测”过程中, 如遇下列情况, 制定了停止用药(观察)标准: (1) 患者疼痛已完全缓解, 不需继续用药; (2) 用药过程中出现严重药物不良反应; (3) 患者疼痛加重, 用可待因复方制剂不能完全缓解疼痛; (4) 其它不适宜继续用药的情况。

被调查的可待因复方制剂包括: (1) 氨酚待因号片(以下称安度芬) 规格: 每片含磷酸可待因 15 mg、扑热息痛 300 mg, 由国药集团工业股份有限公司北京顺义分公司提供; (2) 氨酚待因 I 号片 规格: 每片含磷酸可待因 8.4 mg、扑热息痛 500 mg, 由青海制药厂有限公司、深圳市制药厂、沈阳第一制药厂、国药集团工业股份有限公司北京顺义分公司共同提供; (3) 氨酚待因复方片(以下称舒尔芬) 规格: 每片含磷酸可待因 15 mg、双氯芬酸钠 25 mg, 由山西省太原晋阳制药厂提供; (4) 萘普待因片(以下称西泰孟) 规格: 每片含磷酸可待因 15 mg、萘普生 150 mg, 由广西宙宙制药股份有限公司提供; (5) 丙氧氨酚复方片(以下称达宁, 同力妥) 规格: 每片含无水萘磺酸右丙氧芬 50 mg、扑热息痛 250 mg, 由江苏恒瑞医药股份有限公司和沈阳第一制药厂共同提供; (6) 双氢可待因/醋氨酚复方片(以下称路盖克) 规格: 每片含双氢可待因酒石酸盐 10 mg、扑热息痛 500 mg, 由中美合资威海路坦制药有限公司提供; (7) 氨酚羟考酮片(以下称泰勒宁片) 规格: 每片含盐酸羟考酮 5 mg (相当于羟考酮 4.4815 mg)、扑热息痛 325 mg, 由中国医药对外贸易公司提供。

评价标准: 采用“视觉类比量表”^[11] (VAS) 对可待因复方制剂治疗前后疼痛强度及其精神依赖性进行评价, 后者用于测量使用可待因复方制剂后出现的欣快感程度, VAS 理论分值范围 0 - 10 cm: 0 为无任何欣快心境或感受, 10 为有强烈欣快心境或感

受; 采用“阿片戒断症状评价量表”^[12] (OWS) 测量可待因复方制剂的身体戒断症状, 0 为无症状, 1 为轻微症状, 2 为中度症状, 要求治疗, 3 为严重症状, 强烈要求治疗。

用药时间界定: 连续用药时间 ≥ 21 d 为“长期用药”, 连续用药时间 ≥ 7 d 但 < 20 d 为“非长期用药”。

原始数据采用 EPI 平行双录入; 采用 SPSS 8.0 软件统计。

2 结果

2.1 一般情况

对上述四个城市符合调查对象条件的 3910 例患者进行了调查, 其中北京 752 例 (19.2%), 天津 1295 例 (33.1%), 上海 1144 例 (29.3%), 南昌 719 例 (18.4%); 来自综合医院患者 2969 例 (80.9%), 来自肿瘤医院患者 663 例 (18.1%), 其它医疗单位患者 39 例 (1.1%, 有效应答 3671 例); 住院患者 1653 例 (44.9%), 门诊患者 2027 例 (55.1%, 有效应答 3680 例)。

调查对象的年龄为 $58.10 \text{ a} \pm s 13.87 \text{ a}$ ($n = 3875$); 其中男性 2182 例, 占 56.6%, 女性 1681 例, 占 43.4% ($n = 3873$); 汉族 3447 例, 占 98.9% ($n = 3486$)。

2.2 使用可待因复方制剂的时间、主要目的及疼痛治疗情况

患者连续使用可待因复方制剂的时间详见表 1。

患者使用可待因复方制剂的主要目的是镇痛, 其中用于治疗肿瘤疼痛的 3189 例, 占 81.6%。7 种制剂用于肿瘤镇痛的例数分别为: 氨酚待因号 587 例, 占 92.0% ($n = 638$); 安度芬 451 例, 占 78.6% ($n = 574$); 西泰孟 348 例, 占 72.8% ($n = 478$); 路盖克 474 例, 占 96.3% ($n = 492$); 达宁(同力妥) 436 例, 占 75.8% ($n = 575$); 泰勒宁 439 例, 占 77.4% ($n = 567$); 舒尔芬 454 例, 占 77.5% ($n = 586$)。

可待因复方制剂在止痛的治疗中, 缓解慢性疼痛 3719 例 (95.2%), 缓解急性疼痛 185 例 (4.7%), 其它情况 4 例 (此项应答例数 = 3908)。

使用 7 种可待因复方制剂治疗前后疼痛强度的 VAS 值, 详见表 2。

表 1 患者连续使用可待因复方制剂的时间(n = 3910)

	连续使用时间(d)			
	7 - 21 n(%)	22 n(%)	最长连续用药时间	平均连续用药时间 ($\bar{x} \pm s$)
氨酚待因 号(n = 638)	378(59.2)	260(40.8)	1095	23.45 \pm s 47.1
安度芬(n = 574)	363(63.2)	211(36.8)	120	18.2 \pm s 10.4
西泰孟(n = 478)	332(69.5)	146(30.5)	240	17.9 \pm s 16.1
路盖克(n = 492)	203(41.3)	289(58.7)	730	25.1 \pm s 36.8
达 宁(n = 575)	329(57.2)	264(42.8)	720	26.9 \pm s 44.9
泰勒宁(n = 567)	354(62.4)	213(37.6)	60	18.4 \pm s 9.8
舒尔芬(n = 586)	436(74.4)	150(25.6)	90	17.0 \pm s 8.4
总计(n = 3910)				21.0 \pm s 30.2

表 2 采用 VAS 测量患者使用可待因复方制剂前后的疼痛强度(cm, $\bar{x} \pm s$)

	用药前 VAS 值	用药后 VAS 值	t 值	P 值
氨酚待因 号(n = 638)	5.41 \pm s 1.36	0.86 \pm s 0.91	91.876	0.000
安度芬(n = 574)	5.07 \pm s 0.89	0.61 \pm s 0.78	115.480	0.000
西泰孟(n = 478)	6.14 \pm s 1.56	1.12 \pm s 1.02	81.993	0.000
路盖克(n = 492)	5.45 \pm s 1.19	1.00 \pm s 1.04	79.827	0.000
达宁(n = 575)	5.67 \pm s 1.20	0.72 \pm s 1.01	101.965	0.000
泰勒宁(n = 567)	5.91 \pm s 1.05	0.67 \pm s 0.82	117.405	0.000
舒尔芬(n = 586)	5.42 \pm s 1.36	0.78 \pm s 0.98	87.146	0.000
总计(n = 3910)	5.57 \pm s 1.28	0.81 \pm s 0.95	244.626	0.000

2.3 可待因复方制剂的依赖性

2.3.1 精神依赖性 测量结果表明,7 个品种的可待因复方制剂 VAS 平均分范围介于 0.00 - 0.04 cm 之间,可待因复方制剂致欣快感程度的 VAS 值(cm) 分别为氨酚待因 号 0.03 \pm s 0.25,安度芬 0.00 \pm s 0.05,西泰孟 0.04 \pm s 0.26,路盖克 0.03 \pm s 0.23,达宁(同力妥) 0.00 \pm s 0.06,泰勒宁 0.02 \pm s 0.18,舒尔芬 0.03 \pm s 0.28。

患者在疼痛缓解后“不想再使用”可待因复方制剂的有 3728 例(95.9%),“仍想使用”的 158 例(4.1%,此项有效应答例数 = 3886);对可待因复方制剂“没有渴求”的 3813 例(97.7%),“有渴求”的 90 例(2.3%,此项有效应答例数 = 3903),其中氨酚待

因 号 23 例,安度芬 4 例,西泰孟 18 例,路盖克 13 例,达宁(同力妥) 7 例,泰勒宁 14 例,舒尔芬 11 例。患者是否“为保证药物的使用而花许多时间找医生开药,或经常想到服用”一题,回答“是”的 105 例,占 2.8%，“否”的 3703 例,占 97.2%(此项有效应答例数 = 3808)。

渴求使用药物的主要原因:为“体验欣快感者”安度芬 1 例;为“治病(止痛需要)”者氨酚待因 号 21 例,安度芬 3 例,西泰孟 18 例,路盖克 12 例,达宁(同力妥) 7 例,泰勒宁 14 例,舒尔芬 11 例。

2.3.2 身体依赖性 7 种可待因复方制剂 28 项戒断症状 OWS 平均分范围介于 0.00 - 0.09 之间,说明部分患者出现轻微戒断症状。

2.3.3 耐受性 患者是否“感到可待因复方制剂药效作用愈来愈差,必须不断增加药量才能达到原来效果”一题,回答“是”的有 452 例,占 11.6%，“否”的 3441 例,占 88.4% (有效应答例数 = 3893)。可待因复方制剂的平均日剂量随用药时间的延长而增加,详见表 3。

2.4 可待因复方制剂的药物不良反应

3910 例被调查者使用可待因复方制剂的主要药物不良反应如下:恶心呕吐、头晕、胃不适、便秘或腹泻等,详见表 4。

表 3 7 个品种的可待因复方制剂平均日剂量使用情况 (单位:片或粒, $\bar{x} \pm s$)

	初始时	最多时	t 值	P 值
氨酚待因 I 号 (n=638)	3.5 ±s 1.5	5.1 ±s 2.1	19.267	0.000
安度芬 (n=574)	3.9 ±s 1.5	5.1 ±s 1.5	18.677	0.000
西泰孟 (n=478)	3.0 ±s 1.1	4.7 ±s 1.8	23.698	0.000
路盖克 (n=492)	3.6 ±s 1.6	5.4 ±s 2.0	20.619	0.000
达宁 (n=575)	4.0 ±s 2.0	5.0 ±s 1.8	16.828	0.000
泰勒宁 (n=567)	4.0 ±s 1.6	5.1 ±s 1.8	16.514	0.000
舒尔芬 (n=586)	3.3 ±s 1.1	4.6 ±s 1.7	18.460	0.000

表 4 7 个品种的可待因复方制剂的药物主要不良反应分布情况

不良反应	氨酚待因 号 (n=638)		安度芬 (n=574)		西泰孟 (n=478)		路盖克 (n=492)		达宁 (n=575)		泰勒宁 (n=567)		舒尔芬 (n=586)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	恶心呕吐	62	9.7	41	7.1	27	5.6	46	9.3	45	7.8	67	11.8	83
头 晕	25	3.9	15	2.6	25	5.6	18	2.6	7	1.2	33	5.8	24	4.1
胃不适	25	3.9	11	1.9	5	1.0	16	3.3	15	2.6	9	1.6	9	1.5
便秘或腹泻	18	2.8	10	1.7	7	1.5	20	4.1	12	2.1	12	2.1	13	2.2
出 汗	11	1.7	4	0.7	1	0.2	25	5.1	1	0.2	26	4.6	1	0.2
嗜 睡	5	0.8	3	0.5	0	0	1	0.2	0	0	8	1.4	12	2.1
过 敏	1	0.2	2	0.3	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0

3 讨论

此调查涉及 7 个品种的可待因复方制剂药品,调查地区为北京、上海、天津和南昌 4 个城市的 3910 例使用者,属大样本多地区、多中心调查,调查对象具有比较广泛的代表性。被调查者可待因复方制剂平均连续使用时间均 17 d,7 个品种的药品平均连续使用时间介于 17.0 - 26.9 d 之间,其中长期连续使用者共 1522 例 (38.9%),非长期连续使用者共 2388 例 (61.1%)。从使用目的看,除个别患者用于止咳或其它目的外,绝大多数患者用于各种原因引起的疼痛治疗,其中 81.6% 用于肿瘤镇痛,其它非癌症疼痛占 18.1%。对使用可待因复方制剂前后的疼痛程度结果调查表明,7 个品种的可待因复方制剂在用药前的 VAS 值介于 5.07 - 6.14 cm 之间,为中等程度疼痛;在使用药物后 VAS 值降至介于 0.61 (安度芬) 至 1.12 (西泰孟) 之间,7 个品种药品用药前后的平均疼痛强度差为 4.76 ±s 1.22,据此结果可以认为 7 个品种的可待因复方制剂镇痛效果肯定,可以缓解中度程度的疼痛。

药物依赖性评价是本研究的重要内容。本调查

药物依赖性评价包括精神依赖性和身体依赖性两个方面。根据世界卫生组织专家委员会对药物依赖性下的定义^[3],精神依赖性指对所使用药物产生欣快感的一种渴求;身体依赖性指反复用药机体对所使用药物产生某种适应,表现为一旦停止使用机体出现特征性戒断症状。本调查精神依赖性评价测量结果显示,氨酚待因 I 号、安度芬、西泰孟、路盖克、达宁(同力妥)、泰勒宁和舒尔芬 7 个品种药物的 VAS 值 (cm) 分别为 0.03 ±s 0.25、0.00 ±s 0.05、0.04 ±s 0.26、0.03 ±s 0.23、0.00 ±s 0.06、0.02 ±s 0.18 和 0.03 ±s 0.28。对使用此类药品是否有“渴求”的调查表明,在 3903 例有效应答者中,自陈“有渴求”的 90 例。对 90 例“有渴求”患者进行进一步调查分析,因“治病”(止痛需要)渴求用药 86 例,因“避免停药后不适”渴求用药 2 例,原因不明(未填写此项) 1 例,因“体验特殊精神效应”(欣快感)引起的“渴求” 1 例。调查组分析该病例的调查问卷,并询问负责填写问卷的医生,了解到:此患者来自上海,男,34 a,因肿瘤疼痛使用安度芬,持续使用时间为 30 d,最多时每天使用 3 次,每次 2 片。除安度芬外未用过其它麻醉药品和精神药品。该患者在回

[论著]

海洛因依赖者应付方式研究

刘海龙¹ 崔新华¹ 连智²

¹(北京市安康医院戒毒中心,北京,102406)

²(北京大学中国药物依赖性研究所,北京,100083)

摘要 目的:探讨海洛因依赖者的应付行为特点及与之相关因素。方法:采用“应付方式问卷”、“阿片成瘾严重程度量表”、“症状自评量表”对65名海洛因依赖者进行测查,并作相关因素分析。结果:海洛因依赖者对各种应付方式的使用程度依次是:解决问题、幻想、退避、自责、合理化和求助;海洛因依赖者应付方式在性别上差异无显著性($P > 0.05$);与应付方式相关的因素有依赖者的文化程度、年龄、初次吸毒年龄及SCL-90总分、精神病性、焦虑、抑郁和社会功能($P < 0.05$)。结论:海洛因依赖者的应付方式与其年龄、初次吸毒年龄、社会功能及心理健康状态有关,建议在对海洛因依赖者进行康复时,采取应付训练与心理矫治相结合、鼓励家庭社会共同参与、对其重新社会化等干预策略。

关键词 应付方式;海洛因依赖

答医生问题时表示造成渴求的原因是“体验特殊精神效应”,但VAS自评结果欣快感为“0”。经对填表医生进行进一步核实发现,此例患者是因为“觉得服药后疼痛缓解明显,心理上觉得服药后可以保证不再疼痛,而非追求欣快感而渴求服药”。因此,可以排除该患者是属于“药物滥用”或“成瘾”性质的渴求用药。对身体依赖性评价结果显示,7个品种OWS 28项戒断症状/体征均值介于0.00 - 0.09之间。对于本调查中个别患者出现某些“戒断症状”的情况,我们分析认为,由于调查对象中绝大多数是癌症患者,因此不排除该人群中因化疗、放疗而引起的不良反应;而这些不良反应,如无食欲、恶心、呕吐、全身软弱无力等同OWS的戒断症状极为相似,易造成放、化疗不良反应与OWS某些戒断症状/体征可能的相互混淆。

本调查表明,氨酚待因II号片(安度芬)、氨酚待因I号片、氯酚待因复方片(舒尔芬)、萘普待因片

(西泰孟)、丙氧氨酚复方片(达宁,同力妥)、双氢可待因/醋氨酚复方片(路盖克)、氨酚羟考酮片(泰勒宁)7个品种复方制剂精神依赖性和身体依赖性均很低,导致药物滥用的潜力很小,常规剂量医疗使用不产生药物依赖性。药物耐受性调查显示,11.6%的患者需要“不断增加剂量才能达到原来效果”,对7个品种制剂初始时和最多时平均每日使用剂量进行统计学比较,差异具有显著性,表明此类复方制剂具有一定程度的耐受性。

致谢:解放军307医院,铁路总医院,北京友谊医院,中国医学科学院肿瘤医院,北京大学肿瘤医院;上海长征医院,上海长海医院,上海市第一人民医院,上海市铁路中心医院,上海市市东医院,上海市市西医院,上海市黄浦区中心医院,上海市北站医院,上海市曙光医院,天津医科大学肿瘤医院;天津医科大学总医院,天津医科大学二附院,天津市胸科医院,天津中医学院一附院,天津市第二中心医院;江西医学院一附院肿瘤中心,特此谢忱!

4 参考文献

- Strang J, Bradley BP, Stock WJ. Assessment of drug and alcohol use[A]. In: Thompson C, ed. The instrument of psychiatric research[M]. New York: John Wiley & Son, 1989. 211 - 217
- Bradley BP, Gossop M, Phillips GT, et al. The development of an opiate withdrawal scale [J]. Br J Addict, 1987, 82: 1139 - 1142
- 杨德森,译. 药物依赖诊断量表(SCID-DD,1986). 见:张明园,主编. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科技出版社, 1993. 232 - 234

收稿日期:2003 - 12 - 02

修回日期:2004 - 03 - 20