

阿片类药物在慢性疼痛控制中的成瘾风险与评价

李潇潇, 邓艳萍*

(北京大学中国药物依赖性研究所临床药理室, 北京 100191)

【摘要】 所有的阿片类镇痛药物都具有不同程度的依赖性(成瘾)潜力。阿片类镇痛药在有效控制慢性疼痛的同时,也带来了药物成瘾和非医疗目的用药的风险。本文结合国内外阿片类镇痛药的使用现状,介绍药物成瘾的诊断与评价,阿片类药物在慢性疼痛治疗中的成瘾风险,以及合理评价药物成瘾风险。希望加强临床人员对阿片类药物成瘾风险及评价方面的了解,推动我国疼痛控制的规范化进程。

【关键词】 阿片类镇痛药;慢性疼痛;药物滥用;药物成瘾

doi:10.3969/j.issn.1006-902X.2013.05.008

Risk and assessment of addiction in opioid treatment of chronic pain

LI Xiao-xiao, DENG Yan-ping*

(Department of Clinical Pharmacology, National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Opioid analgesics have a potential for drug dependence, to some degree. While Opioid analgesics have been used effectively to treat chronic pain, the risks of addiction and non-medical use also have been presented. This text is focus on diagnosis, the risk in opioid treatment of clinic pain, and risk assessment of addiction. All we are likely to be looking at is that clinicians can understand the risk and assessment of addiction clearly, and promote the establishment of standard pain management.

【Key words】 opioid analgesics; chronic pain; risk assessment; drug addiction

阿片类镇痛药在慢性疼痛的多样化药物治疗中占有重要地位。然而由于所有阿片类镇痛药物都具有不同程度的依赖性(成瘾)潜力,药物成瘾及非医疗目的用药的风险永远存在。因此,正确使用阿片类镇痛药,客观评估成瘾风险,尽量避免各种因素引发的成瘾现象,对疼痛病人的需求,对医生的职责和保护,甚至对社会的安定,都十分重要。

1 药物成瘾的概念

我们知道,世界卫生组织(WHO)已经不再使用“成瘾性”这一术语。替代的术语是“药物依赖性”,药物依赖性分为身体依赖性和精神依赖性。精神依赖性即过去习惯所称的“成瘾性”。精神依赖性是指药物所产生的特殊精神效应,表现为对该药物的强烈渴求感和欣快感,出现反复的、难以自我控制的强迫性觅药行为和用药行为,多为非医疗目的使用。身体依赖性是指阿片类药物镇痛治疗过程中或

突然停药出现戒断症状等,为正常药理作用,并非成瘾。

不能因为慢性疼痛患者要求使用阿片类药物或由于发生耐受需要不断增加剂量就把他们当作成瘾者。临床上对长期使用阿片类药物是否产生依赖应如何判断?

1.1 物质滥用和物质依赖的诊断标准

神经生物学研究表明阿片类药物的成瘾机制是一种与药物、环境和基因的复杂关联作用。目前通行的物质滥用和物质依赖诊断依据为《国际疾病分类》第10版(International Classification of Diseases, ICD-10)和《美国精神疾病诊断标准》第4版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, DSM-IV)。

“药物滥用”是指使用或不恰当地使用医学上不必要的药物,ICD-10称为有害使用。DSM-IV对“物质滥用”的诊断标准^[4]为患者出现“物质使用适

作者简介:李潇潇(1986.11-),硕士研究生,主要研究方向:临床药理学与药代动力学。

应不良所导致的显著临床障碍”,并满足4项条目中的1项。根据DSM-IV对“物质依赖”的定义是“物质使用适应不良所导致的显著临床障碍”,在1年内至少出现7项诊断条目中的3项^[4]。ICD-10,需至少出现6项条目中的3项才可被诊断为“物质依赖”^[5]。

1.2 阿片类药物戒断主观评定量表

阿片类药物的成瘾是以出现渴求与追求欣快为代表,更多的表现系主观症状。阿片类药物戒断主观评定量表(Subjective Opiate Withdrawal Scale, SOWS)从肌肉运动、自主神经、骨骼肌肉与胃肠道系统的症状对戒断症状及严重程度做出评估,目前已应用于阿片类镇痛药的临床试验。SOWS共16项指标,包括^[7]:焦虑、哈欠、出汗、流泪、流涕、寒战、震颤、发热、发冷、骨骼肌肉痛、激动不安、恶心、呕吐、肌肉痉挛、胃痛和渴求。每项指标的理论分值范围为0~4分,0分为无任何症状,4分为出现极严重症状。

1.3 成问题的阿片类药物使用

针对DSM-IV“物质依赖”诊断标准没有纳入的觅药行为,Chebal等人就“成问题的阿片类药物使用”提出诊断标准(Criteria for problematic opioid use)^[6]:(1)患者在诊所治疗疼痛期间,表现出对使用阿片类药物所可能带来的问题有过分担忧,这占据治疗的大部分内容,并阻碍治疗进展。该行为在第三次治疗后依然存在;(2)患者在病情无剧烈变化的情况下,有早期续杯(3次或更多)或升级使用药物的行为;(3)患者多次致电或探访诊所,要求更多的阿片类药物和早期续杯,或询问处方相关问题;(4)出现各种原因的处方问题,包括丢失、散落、或被盗药物;(5)患者自多个提供者、急诊室或非法渠道补充阿片类药物来源。

2 阿片类药物在慢性疼痛控制中的成瘾风险

美国药物滥用警告网络系统1990~1996年的调查显示^[8]:阿片类镇痛药的医疗目的用药明显增加(吗啡、芬太尼和羟考酮的使用量分别上升了19%、1168%和23%),而在此期间阿片类药物在药物滥用人群中的使用比例却自5.1%下降至3.8%。中国药物滥用监测中心2006~2011年的报告也表明^[9]:医疗用麻醉和精神药品在药物滥用人群中的滥用比例呈明显下降趋势。这些数据提示医疗目的用药并不一定增加阿片类药物滥用的风险。

在癌性疼痛的治疗中,鲜见患者阿片类药物成瘾的报道。孙燕院士回顾其40余年临床工作,仅在1990年开展“癌症三阶梯止痛治疗原则”以前,经历过4例非缓释制剂阿片类药物医源性成瘾患者。类似的,2006~2007年于世英对1823例中重度癌痛患者进行了一项为期14~56d羟可酮控释片的临床研究,发现分别有5例和1例患者出现精神类不良反应“幻觉”和“谵妄”^[10]。孙华等人于2010年回顾3500余名使用阿片类药物的癌痛患者,仅发现1例有精神依赖表现^[11]。

阿片类药物成瘾的报道在非癌症疼痛的治疗中也非常少见。1982年Perry等人发表了一项治疗急性烧伤疼痛的研究^[12],显示10000余例患者无一例出现医源性阿片类药物成瘾。1980年Porter等人分析了用阿片类药物进行慢性非癌症疼痛治疗的11882例无物质滥用史的住院患者,仅4例表现精神依赖^[13]。1986年Portenoy等人报道^[14]:在38例接受低至中剂量阿片类镇痛药的慢性非癌症患者(其中23例用药时间≥4年)中,仅2例有物质滥用史的患者出现异常行为。2007年Martell等人对接受7~112d阿片类药物治疗慢性背痛的患者进行Mata分析^[15]:由于各项研究所采用诊断标准不同,尽管显示分别有3~43%和5~24%的患者当前出现物质使用障碍和异常用药行为;但其中的1项对照研究表明,接受与未接受阿片类药物的两组,出现物质使用障碍的差异无统计学意义。2010年Edlund等人对2项用阿片类镇痛药治疗慢性非癌症疼痛(>90d)的报道做了回顾性研究^[16]:显示来自州援助中心和某数据库的记录中分别出现3.2%和2.9%的“成问题的阿片类药物使用”。在我国,2004年刘锐克等人就可待因复方制剂进行调研^[17]:在平均连续用药时间为7.0~26.9d的3910例患者中,自述有“渴求”90例。但是进一步排除“因止痛需要”和“避免停药后不适”引起的“渴求”后,仅1例因“体验特殊精神效应”(欣快感)引起的“渴求”。

3 阿片类镇痛药物成瘾风险评价

大部分疼痛治疗指南指出“阿片类药物用于治疗慢性疼痛是有效的,但必须给予合适的人群”。尽管阿片类镇痛药治疗癌性疼痛的效果明确,但由于试验的短期性,没有充足证据表明它可用于慢性非癌症疼痛长期治疗,尤其是药物成瘾的高危人

群^[18]。本节将就疼痛患者的筛选、风险评价和分类、剂量方案以及治疗药物监测进行介绍。

国外临床常用的成瘾风险评价方法包括:疼痛患者筛选和阿片类评估量表(the Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain version 1, SOAPP)及其修订量表、阿片类药物风险工具(the Opioid Risk Tool, ORT)以及诊断、可行性、风险和疗效评价方法(Diagnosis, Intractability, Risk, Efficacy Tool, DIRET)。

3.1 疼痛患者的筛选

为保证长期阿片类药物治疗(Chronic Opioid Therapy, COT)的安全和有效,患者在开始COT治疗前,需由医生对其进行合理的评价,包括^[19]:诊断是否全面合理(组织学和影像学等),开展COT是否利大于弊,以及治疗方案的可行性(剂量方案和药物监测方案)等。同时,患者也必须知情同意医生所采取的一切治疗药物监测措施(管制药物协议和风险评价方法等)、不良反应(恶心、镇静和便秘等)、药物成瘾和滥用风险以及长期用药的潜在风险(痛觉过敏,内分泌或性功能障碍等)。

3.2 疼痛患者的风险评价和分类

SOAPP采用患者自评方式,从物质滥用史、医患关系、药物相关行为、生活方式、精神病史和心理社会问题等方面评价患者COT的成瘾风险^[20]。共设24项指标,每项指标的理论分值范围为0~4分,0分为“从不”,4分为“经常”。ORT也采用患者自评方式,根据物质滥用家族史、个人物质滥用史、年龄、童年性虐待史和精神疾病五个方面评价成瘾风险^[21]。共设10项指标,每项指标的成瘾倾向分为低、中、高三类,分值分别为0~3、4~7和 ≥ 8 。DIRET则由医生对患者打分,风险评价指标包括心理健康、生理状况、可信任度和社会支持四个方面^[22]。每项分值范围为1~3分,分数越低,成瘾风险越大。我国目前进行癌症疼痛的全面评估,其评价内容和方式分别与SOAPP和DIRET的类似。

Courlay等人提议临床按成瘾倾向将疼痛病人分为低、中、高风险三类^[23]:对低风险患者,即无物质滥用史和精神疾病、无异常行为或药物滥用倾向的患者,采取疼痛基础治疗;中等风险患者,即可能有物质滥用史或精神疾病的患者,需在专家的指导下进行疼痛基础治疗;对高风险患者,即目前存在药物滥用或异常行为增加的患者,需进行专门的疼痛管理。Passik等人则制订了疼痛评价和管理方法

(Pain Assessment and Documentation Tool, PADT),又称“4As”,对镇痛药物、药效、不良反应和异常行为进行评价^[24]。其中,异常行为是滥用阿片类镇痛药物的标志,可表现为未遵医嘱用药(例如改变剂型)、药物流失以及骗取药物等。

应该看到,我国的阿片类镇痛药医疗消耗水平仍低于发达国家。2007年中国的人均吗啡用量仅为世界的8%,美国的0.6%^[1]。这或是由于阿片类药物的管理较为棘手因而导致临床使用不便,或是由于临床医生在疼痛治疗与药物依赖方面所受指导不足,为规避患者成瘾、药物流失和滥用的风险,采取减少处方种类或剂量等方式,从而较大程度地限制了阿片类镇痛药的合理使用。同时患者本身也因中国特殊的历史背景存在抗拒阿片类镇痛药的心理。加强疼痛治疗领域从业人员的专业素质,正确认识“药物成瘾”,扭转“医生不敢开,患者不敢用”的局面,通过对患者进行全面合理的评价,平衡镇痛和成瘾之间的关系,仍然是我国在慢性疼痛控制中亟待解决的问题。

【参考文献】

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington D. C: American Psychiatric Press, 1994.
- [2] 卫生部卫生统计信息中心,北京协和医院世界卫生组织疾病分类合作中心. 国际疾病分类ICD-10应用指导手册. 第1版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2001.
- [3] Dijkstra BA, Krabbe PF, Riezebos TG, et al. Psychometric evaluation of the Dutch version of the Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)[J]. Eur Addict Res, 2007, 13(2): 81-88.
- [4] Chabal C, Erjavec MK, Jacobson L, et al. Prescription opiate abuse in chronic pain patients: clinical criteria, incidence, and predictors[J]. Clin J Pain, 1997, 13(2): 150-155.
- [5] Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, et al. Trends in medical use and abuse of opioid analgesics[J]. JAMA, 2000, 283(13): 1710-1714.
- [6] SFDA. 国家食品药品监督管理局发布国家药物滥用监测年度报告(2011年). 2012-08-01. [2012-08-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/73928.html>.
- [7] Yu SY. Postmarketing surveillance study of OxyContin tablets for relieving moderate to severe cancer pain[J]. Oncology, 2008, 74(Suppl 1): 46-51.
- [8] 孙华,陈秀珍,赵丽君. 阿片类镇痛用于癌痛的再认识[J]. 中外医疗, 2010, 29(16): 180-182.
- [9] Perry S, Heidrich G. Management of pain during debridement: a survey of U. S. burn units[J]. Pain, 1982, 13(3): 267-280.
- [10] Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics

- [J]. N Engl J Med, 1980, 302(2):123.
- [11] Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases [J]. Pain, 1986, 25(2): 171-86.
- [12] Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction [J]. Ann Intern Med, 2007, 146(2): 116-127.
- [13] Edlund MJ, Martin BC, Fan MY, et al. Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: results from the TROUP study [J]. Drug Alcohol Depend, 2010, 112(1-2): 90-98.
- [14] 刘锐克, 孙桂宽, 穆悦等. 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 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2004, 13(3): 213-216.
- [15] Hariharan J, Lamb GC, Neuner JM. Long-term opioid contract use for chronic pain management in primary care practice [J]. A five year experience [J]. J Gen Intern Med, 2007, 22(4): 485-490.
- [16] Jamison RN, Serrallier J, Michna E. Assessment and treatment of abuse risk in opioid prescribing for chronic pain [J]. Pain Res Treat, 2011, 2011: 941808.
- [17] Butler SF, Fernandez K, Benoit C, et al. Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R) [J]. J Pain, 2008, 9(4): 360-372.
- [18] Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool [J]. Pain Med, 2005, 6(6): 432-442.
- [19] Moore TM, Jones T, Browder JH, et al. A comparison of common screening methods for predicting aberrant drug-related behavior among patients receiving opioids for chronic pain management [J]. Pain Med, 2009, 10(8): 1426-1433.
- [20] Gourlay DL, Heit HA, Almahrezi A. Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain [J]. Pain Med, 2005, 6(2): 107-112.
- [21] Passik SD, Kirsh KL, Whitcomb L, et al. Monitoring outcomes during long-term opioid therapy for noncancer pain: results with the Pain Assessment and Documentation Tool [J]. J Opioid Manag, 2005, 1(5): 257-266.
- [22] 曲直, 刘志民. 世界卫生组织在国家、地区和全球层面对阿片类镇痛药消耗和需求的比较 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2012, 21(2): 152-158.

(收稿日期: 2013-04-02; 修回日期: 2013-04-28)

(上接第 265 页)

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部. 卫生部介绍全国肺结核疫情现状 [J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2011, 7(2): 186.
- [2] 种粮. 吸毒人员肺结核患病情况调查 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 1996, 4: 8-9.
- [3] 林祥通, 林新榕. 海洛因依赖者中肺结核患病情况 [J]. 中国药物依赖性杂志, 1998, 20(4): 223-224.
- [4] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年第五次全国结核病流行病学抽样调查方案和实施细则. 北京: 中国疾病预防控制中心.
- [5] 中华人民共和国卫生行业标准《肺结核诊断标准》(WS 288-2008). 北京: 人民卫生出版社, 2008 年 5 月第一版.
- [6] 钟球, 尹建军, 钱明, 等. 广东省第五次结核病流行病学抽样调查分析 [J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(6): 317-322.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 卫生部介绍全国肺结核疫情现状 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版). 2011, 7(2): 186.
- [8] 邵茜, 夏云, 杨芝, 等. 1475 例肺结核病人密切接触者连续 8 个月随访调查分析 [J]. 热带医学杂志, 2009, 9(7): 812-814.
- [9] 马杰, 田翼, 芦宗正. 海洛因依赖者戒毒前后的免疫功能变化 [J]. 医药导报, 2003, 22(4): 245-246.
- [10] 卢家泽, 邝浩斌, 邝小佳. 海洛因依赖合并肺结核患者 56 例临床分析 [J]. 新医学, 2006, 37(2): 98-100.
- [11] 陆兰英, 张和武. 滥用海洛因者患肺结核的临床特点 [J]. 临床内科杂志, 1999, 16(5): 273-274.
- [12] 卫生部、公安部、国家食品药品监督管理局《关于印发〈滥用阿片类药物成瘾者社区药物维持治疗工作方案〉的通知》(卫疾控发[2006]256 号).

(收稿日期: 2013-03-10; 修回日期: 2013-04-03)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎批评