

美沙酮治疗麻醉品成瘾的药理学基础

纽曼(R. G. Newman)

美国纽约州纽约市，贝斯·伊斯雷尔医疗中心(Beth Israel Medical Center)

摘要

二十几年来，世界各地一直都有使用美沙酮治疗海洛因成瘾取得令人满意的结果的报告，尽管如此，这种治疗方法仍旧饱受争议。即便是那些运用美沙酮来治疗成瘾的医生们，也对诸如最优剂量、疗程长度以及其他治疗所涉问题存在激烈的争论。具有讽刺意义的是，这种分化现象可能说明人们在对美沙酮疗法的药理学基础的认识上存在误区。

本篇论文除了给出适用于所有麻醉品的药理学原理以外，还将特别给出美沙酮的药理学原理。值得注意的是，美沙酮的效果（以及对美沙酮维持病人来说缺乏欣快感效果）是绝对无可争议的。医生和政策制定者必须在这些清晰明了的药理学性质的指导之下决定如何使用美沙酮来治疗患有这一可能致死的慢性病的病人。

美沙酮疗法的药理学基础

我不敢过于强调美沙酮的药理不是或从未成为博学的专家们争论的主题。是道德问题、政治问题、经济问题和操作问题可能引起谦恭的异见和深邃的讨论，但美沙酮给身体带来的影响（或没有影响）是绝对无可争议的。

美沙酮是一种麻醉药品，这只意味着它能够带来一系列与吗啡类似的反应。表1列举了这些反应的一部分。显然还有很多药物可以产生所列举的一种或多种效果，但只有那些能够引起全部药理学反应的药物才被列为麻醉品。

表1. 麻醉品：产生一系列与吗啡类似的反应的药物

中枢神经抑制

呼吸抑制（死亡）

嗜睡

止痛

欣快感

止咳

瞳孔收缩

恶心呕吐

呼吸道分泌液增多

便秘

出汗

欲望

你会注意到恶心呕吐是麻醉品的药理学效果之一。可是很明显，如果成瘾者每天、每次注射海洛因都经历这种非常不舒服的后果，我们就不会面临麻醉品成瘾问题了！但是既然我们——正确地——把恶心呕吐列在麻醉品药理学效果中，为何成瘾者没有体验到这些效果呢？答案很简单：反复接触麻醉品（事实上多数药物都是如此）使人体产生了耐药性。临床上，医生和在治疗疼痛上遇到很大挫折病人都知道这一点，他们只是发现即使是最强的麻醉品，对其镇痛作用的耐药性也发展得相当快，很快就到达痛感无法缓解的阶段。

关于耐药性必须强调几点。第一，对药物的不同作用的耐药性并不是以相同的速度来发展或发展到相同的程度的。因此，成瘾者可以很快发展出对恶心呕吐等负面效果的耐药性，但仍然能够体验到欣快感，并且由于中枢神经抑制效果而有吸毒过量的风险。

第二，尽管耐药性是反复接触某一特定药物的结果，但它对所有同类药物起作用。因此，如果一个病人一直只用吗啡做止痛药而且已经产生耐药性，那么他将不能通过使用可待因、杜冷丁或其他麻醉品来获得止痛效果。同样，虽然一个街头成瘾者可能一直只使用海洛因，但他或她也已经对吗啡、美沙酮和所有其他麻醉品产生了耐药性。

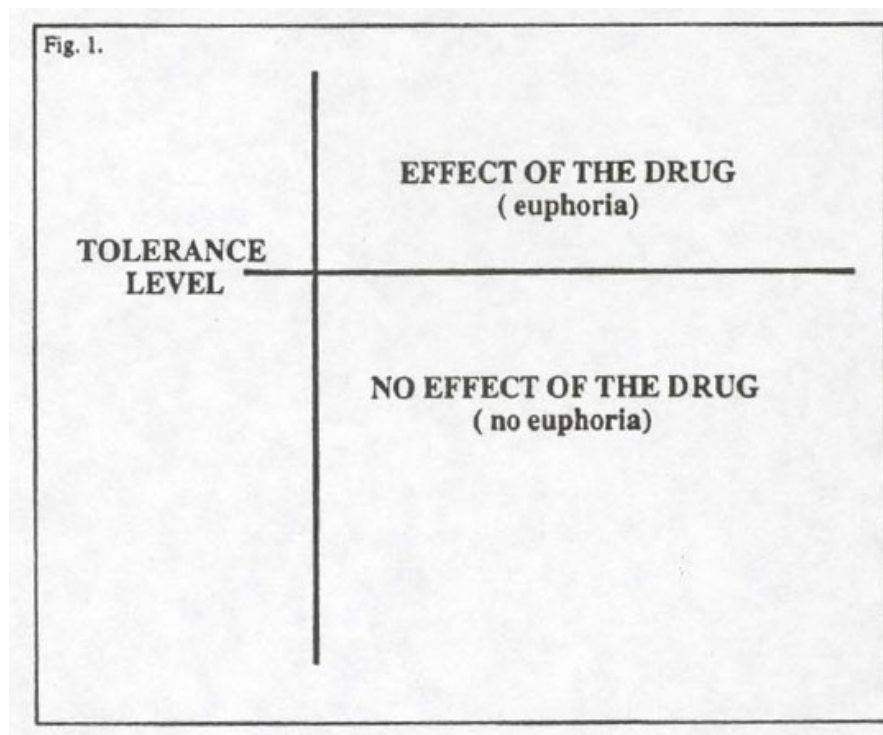
第三，尽管耐药性被定义为能够体验到药理学效果之前必须被超过的体内药物聚集水平（如图1所示），但这一水平可能高到无论摄取多大药量都无法达到。这种现象的非麻醉品例子是常用的鼻用解充血药。一开始患者可以得到很大缓解，但是耐药性发展迅速，最后达到无论多大药量都无法产生效果的程度。如前所述，同样的现象阻碍我们通过麻醉品给药来维持止痛，即便是逐渐加大剂量也不行。

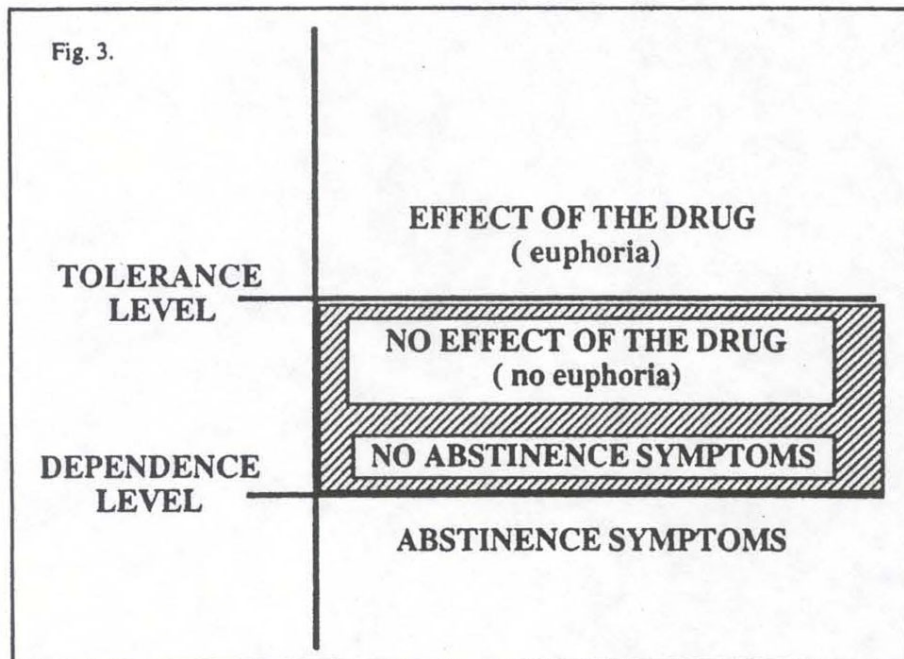
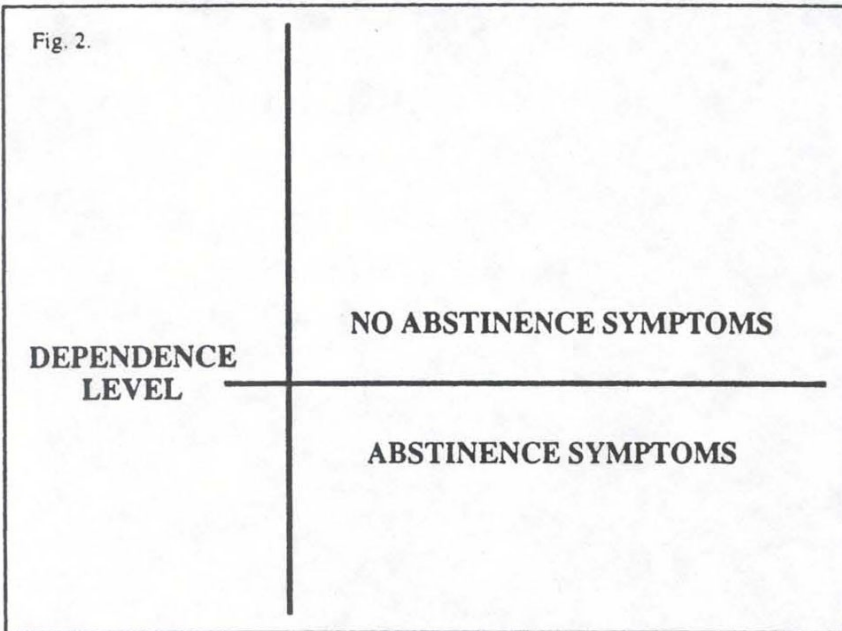
伴随着耐药性的还有另外一种反复接触麻醉品的后果，那就是依赖性。依赖性同样是指体内药物聚集水平，但与药物的药理学反应无关。依赖性是指为避免与缺药有关的症状，体内药物聚集必须超过的水平。如图2所示，当一个生理依赖者体内聚集的麻醉品量低于依赖水平时，他将出现戒断症状，体内药物聚集量高于这一水平时就没有这些症状。

与耐药性一样，依赖性——即使是只接触某一种特定药物的结果——事实上也是依赖整类药物。这意味着，一个只吸食过海洛因的成瘾者的戒断反应可以通过给予其他麻醉品得到有效治疗。

依赖水平和耐药水平之间存在一段距离，这对理解毒瘾治疗中美沙酮的使用至关重要。如图3所示，只要体内麻醉品聚集量低于耐药水平（即使患者无法体验到任何麻醉效果），但是高于依赖水平（即预防戒断症状），患者就会看起来和自我感觉都完全正常。即便是最机敏的临床观察者在这种情况下也不能分辨出成瘾者与非成瘾者。当然，海洛因依赖者如果不能再注射一针，就会因为上次注射的毒品代谢完毕，体内聚集量低于依赖水平而在几个小时之内出现戒断症状。

图1、2、3略。



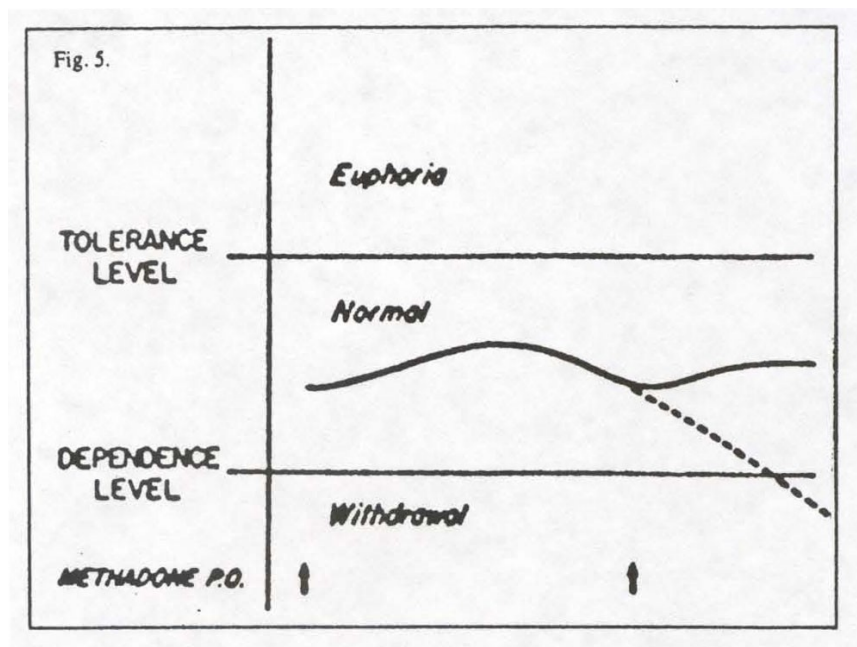
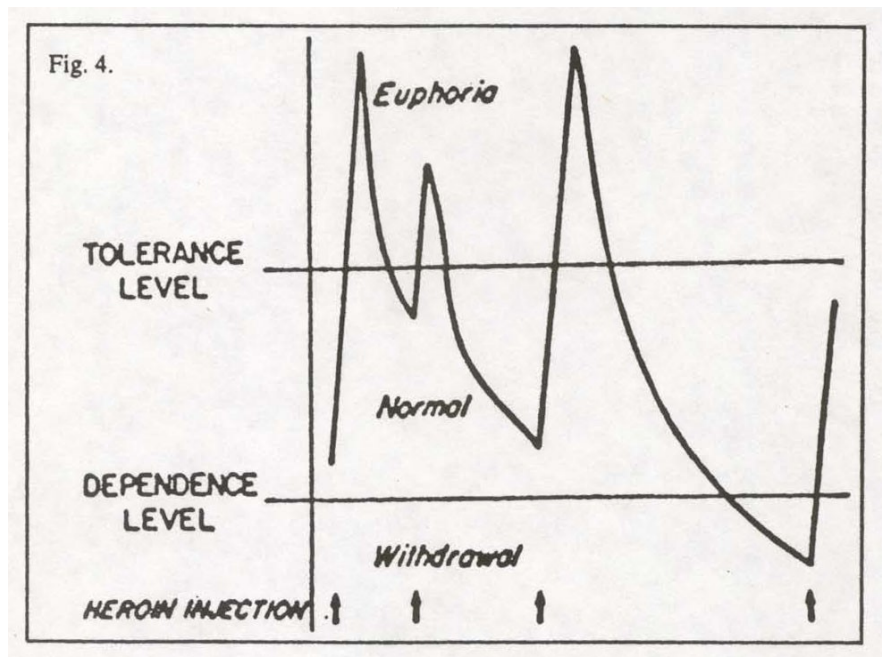


在化疗治疗成瘾时，无论目的是短期戒毒还是长期保持，目标是明确的：通过使体内的麻醉品聚集量保持在耐药水平和依赖水平之间，来使病人保持生理上的正常状态。从理论上说，人们可以试图用海洛因或吗啡来让一个病人“稳定”在正常状态，但这需要每天给4到5次药，并且是注射而非口服（图4）。显然如果从实际出发，这样的一种治疗制度是不可能的。另一方面，如果使用美沙酮的话，这一目标相对容易实现。首先，美沙酮有着非常可预期的效果，即便口服也是这样。其次，美沙酮的药效持续时间在24到36个小时之间，而事实上其他所有麻醉品的效果都不会超过3到6个小时（图5）。

在世界上多个使用美沙酮疗法的国家中，已经证实美沙酮的初次剂量在30到40毫克之间会防止戒断症状而不会产生任何重大不良后果。无论成瘾者个人的海洛因用量、毒品纯度或吸毒品方式如何都是如此。一旦治

疗开始，身体便很快调整到使体内麻醉品聚集量大约保持在耐药水平和依赖水平之间的中间位置的开始剂量。

图4、5略



美沙酮用于戒毒

既然我们对付的就是那两条水平线之间的距离，而且这一距离相对较宽，那么在不超出两条水平线的前提下把美沙酮剂量加减5到10毫克是可能的。因此在戒毒治疗中，减少5毫克不会伴随戒断症状，几天以后，

在已经减少的新的水平上再次把剂量降低，重复这一过程，直到美沙酮给药完全停止（图6）。用这种方法，14天以内可以成功消除生理依赖，病人也不会有戒断症状。

这种短期美沙酮成瘾治疗的益处是非常重要的。这是一种完全安全、非常有效、相对便宜（尤其是提供给门诊病人时）的针对海洛因成瘾慢性病的医学干预方法。它能够非常迅速而且大规模地实施——到达事实上可以迅速帮助数量无限的病人的程度。这种方法可以大大缓解目前这种糟糕的局面——拼命希望治疗的成瘾者必须留在“等待名单”上，因为长期康复项目被病人塞满。另外，我们从世界各地的经验得知，没有其他任何一种治疗方法能够在成瘾人群中产生同样多的需求。例如在纽约市，仅有5家流动戒毒诊所组成的网络在20世纪70年代初——项目被决定减少开支的短视的政府官员叫停之前——每年接待超过22,000人。

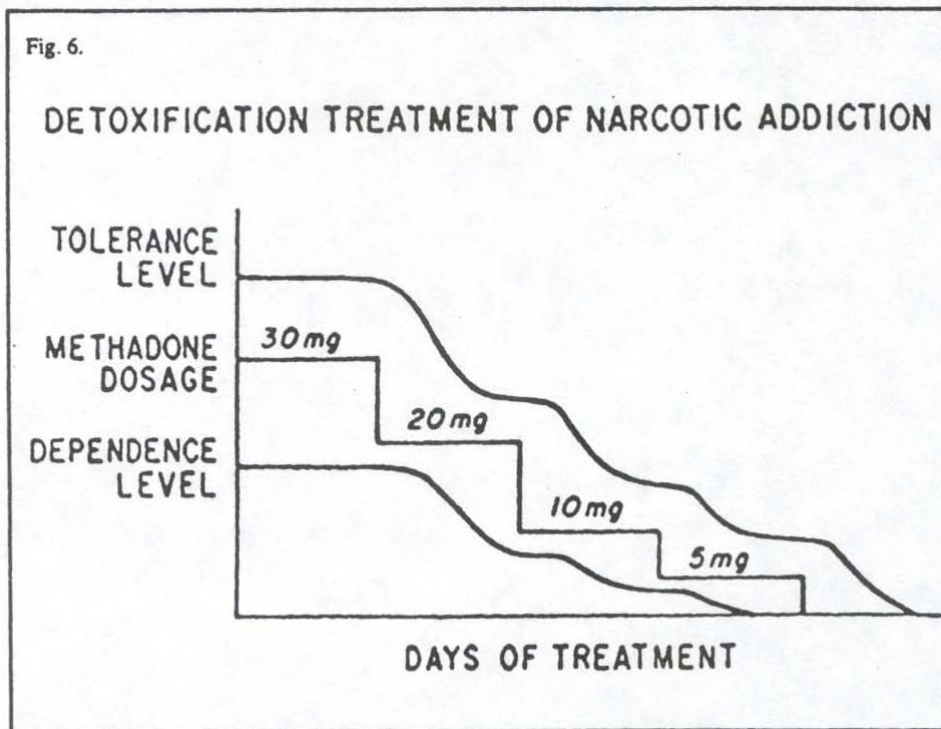
另一方面，戒毒治疗有一个主要局限性：我们知道，一旦摆脱生理依赖导致的戒断症状，从前的海洛因使用者几乎都会恢复使用非法毒品。这种情况可能发生在大约几天之后，在某些情况下是几个月之后，但或早或晚，复发是规律而不是例外。鉴于此，海洛因成瘾治疗中还有另外一种美沙酮应用方法：为有动机戒除海洛因使用和有关的生活方式的病人提供的维持治疗。

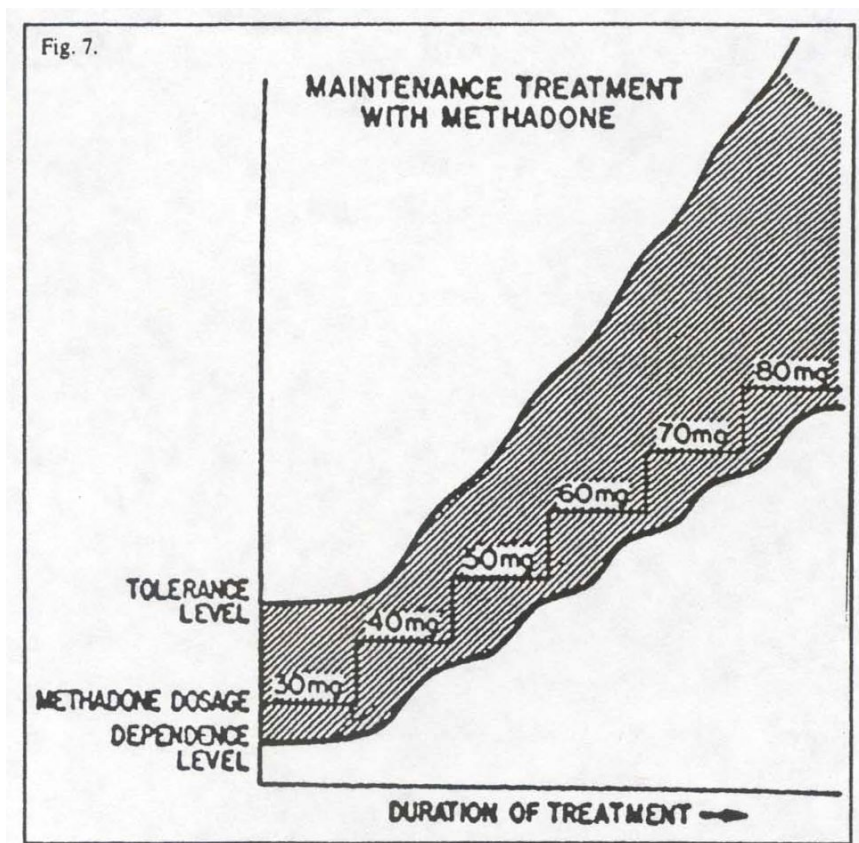
成瘾“维持”治疗中的美沙酮

美沙酮“维持”其实是一个相对的术语，并不意味着任何特定的疗程。从以上的药理学说明中，我们应该清楚：任何患者都可以用任何剂量的美沙酮无限期维持。恒定剂量可以将体内美沙酮聚集量保持在依赖水平和耐药性水平之间，因此戒断症状和麻醉效果都不会发生。还有一点应该明确：任何患者都可以用前面所叙述的方法，通过逐渐减少剂量的方式来戒除美沙酮，无论美沙酮治疗的剂量和持续时间如何。

一个基本问题是：为什么用美沙酮来维持患者？答案很简单：世界各国的经验证明，人们可以在用恒定剂量的美沙酮维持的情况下放弃非法使用海洛因，并且恢复（在很多情况下是第一次恢复）正常、有效率、被社会认可和自我实现的生活方式。这当然是美沙酮维持的一个有力理由！

图6、7略





另一个经常被提及的问题是：这种治疗应该持续多久？回答依然是简单和经验的：只要它有效就一直持续！与在其他任何医疗方式中一样，治疗制度成功与否取决于患者的反应如何，对治疗结果的满意评价不会由于病人一直接受治疗这个事实而受到丝毫贬低。

对以上两个问题的回答的基础是：海洛因成瘾者在接受治疗之后，无论所提供的治疗的形式、疗程和表面效果如何，都有恢复使用非法毒品的倾向。既然如此，保守方法——也是合乎常理的方法——就是一直保持有效的治疗。

有些人把复吸的持久风险无法避免的观点当作虚无主义加以拒绝。坦率地讲，这种拒绝没有道理，它无视所有成瘾治疗专业人员的经验，无论其个人技能和位置如何。酗酒的问题值得考虑，它在许多方面是相似的。匿名戒酒者协会 (Alcoholics Anonymous) 是酗酒治疗领域一个备受尊重的声音，它将一个假设作为自己的哲学基础：酗酒永远无法治愈，几十年滴酒不沾，酗酒的疾病仍然存在。全世界的麻醉品成瘾经验最强烈地显示：同样的假设也适用于药物滥用的形式。

最后说一些有关剂量的事。成瘾治疗领域最大的谬论之一就是认为开可能的最少剂量的美沙酮有着天然的益处。但事实上，唯一有关的考虑是药效；如果一个病人在某一特定剂量下感到舒服，报告不渴望毒品，临床表现也好，那么多大药量造成这种结果就是毫无意义的。因此，关于“最优”剂量的问题的回答也是经验的：只要剂量有效！这里的保守方法也是宁多勿缺，只要没有副作用发生，事实上美沙酮剂量高或低都不会有有关的重大副作用。

但一般来说，有一条药理学原理是依赖相对较高的药量。如图7所示，耐药水平不是与给予的美沙酮剂量同时上升的。美沙酮维持剂量在30到40毫克的人可以很容易地通过补充麻醉品（美沙酮、海洛因或任何其他此类药物）来达到或超过耐药水平，从而体验欣快感。但当维持剂量增加时，耐药水平会按比例会增加得更多，所以若想达到效果也就要摄取越来越多的补充麻醉品。最终，当维持剂量约为80到90毫克时，耐药水平会非常高，以至于在实践中患者无论摄取多大剂量的额外麻醉品，也不可能达到欣快效果和其他麻醉品对中枢神经系统产生的效果。唯一的例外是关于止痛效果的；病人已经对所摄取剂量的美沙酮的止痛作用产生耐药性，但任何普通止痛剂量的麻醉药物都可以超过这一耐药水平。但是再说一遍，关于欣快，病人在药理学上不能通过滥用麻醉品来实现欣快，最终也不会受到这么做的诱惑，无论可能发生什么情况或有什么机会。

结论

必须再次强调：以上药理学现象没有一个是理论演绎的或博学的人们所争论的焦点。它们反映了每一个为止痛或其它任何目的而开过麻醉品处方的医生、护士或医学院学生都知道的东西。总结如下：美沙酮维持无论如何与欣快无关，事实上合适的剂量能够使病人即便补充麻醉品，从药理学上也无法实现欣快。这种方法安全高效，在全世界有动机戒除非法麻醉品成瘾和有关的生活方式的成瘾者中有巨大的需求，即使他们也会失去他们曾经享受过的欣快感。

比较不同的麻醉品成瘾治疗方法，以期找出哪个方法“更好”，是不合适的。戒毒问题复杂而艰难，任何能够提供帮助且能够被成瘾者接受的治疗都应该能够得到。然而毋庸置疑的是，只有美沙酮治疗能够大规模实施。任何拒绝将美沙酮治疗包括在治疗体系之内的国家都仅能保证很小一部分需要和希望治疗的人戒毒者得到治疗。因此，拒绝美沙酮治疗相当于将大多数成瘾者——包括那些极度渴望戒除恶习的人——丢到继续非法使用毒品给他们自己和整个社会带来的无数危害中。