

尼古丁依赖的药物治疗:指南与经验

【作者】 刘晓芳

首都医科大学附属北京同仁医院呼吸科 (北京 100730)

【摘要】 吸烟是许多疾病的患病危险因素,戒烟可减少很多疾病的发病率及病死率,戒烟困难的原因在于尼古丁的成瘾性。尼古丁依赖是一种慢性高复发性疾病,属于精神神经疾病。有关戒烟指南指出针对戒烟者的尼古丁依赖鼓励使用戒烟药物。戒烟药物包括尼古丁替代药物,安非他酮及尼古丁乙酰胆碱受体 $\alpha_1\beta_2$ 亚型的选择性部分激动药(伐尼克兰),三类药物各有特点。伐尼克兰作为一种新型的戒烟药物,与尼古丁替代疗法(nicotine replacement therapy, NRT)存在不同的特点。我们比较了两组用于临床戒烟的有效性和不良反应,以期指导临床中不同特点戒烟者的尼古丁依赖的治疗。结果显示伐尼克兰应用和 NRT 都是安全有效的戒烟疗法,药物不良反应各有不同,临床工作中可根据戒烟者自身的不同特点进行相应的选择。

【关键词】 戒烟;尼古丁替代疗法;安非他酮;伐尼克兰

【中图分类号】 R56;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-06-0025-04

吸烟是给人类健康造成威胁的罪魁祸首之一。吸烟是许多疾病的患病危险因素,几乎可以损害人体的所有器官,诸如心血管系统、呼吸系统、生殖系统、内分泌腺和皮肤等。吸烟是导致呼吸道、心脑血管及消化系统等多种疾病的主要原因,与吸烟相关的疾病及病变包括慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、高血压、慢性心脏病(CHD)、卒中、癌症(肺、唇、口、鼻、咽、喉、食管、胃、肝、肾、膀胱、胰腺和子宫颈)、消化性溃疡、血栓闭塞性脉管炎、主动脉瘤、周围血管病、阳痿、粒细胞性白血病、肺炎、白内障、克罗恩病、髌关节骨折、牙周病等。吸烟量越大、烟龄越长和开始吸烟的年龄越早,吸烟相关疾病和死亡的风险就越大。中国是世界上最大的烟草生产国、消费国和受害国,我国现有吸烟人数 3.5 亿,受被动吸烟危害的人数有 5.4 亿,我国每年死于烟草相关疾病的人数高达 100 万,超过因艾滋病、结核、交通事故以及自杀死亡人数的总和,占全部死亡人数的 12%。

1 戒烟重要性及困难

戒烟可减少很多疾病的发病率及病死率,任何年龄的人,戒烟后都可以改善健康状况和生活质量。2006 年 1 月世界卫生组织(WHO)《烟草控制

框架公约》(FCTC)在中国正式生效。随着《烟草控制框架公约》在全世界范围内的实施和欧盟各国在公共场合禁止吸烟法规的出台,中国也拟订立法在公共领域划定禁烟区。戒烟是整个控烟工作的有机组成部分,是社会文明程度的重要体现。

然而,戒烟对于大多数吸烟者并不是一件容易的事,原因在于尼古丁的最大危害——成瘾性。卷烟烟雾是由 4000 多种化合物组成的复杂混合物,其中气体占 95%,如氮、 O_2 、CO、 CO_2 及氢化氰类、挥发性亚硝酸、烃类、氨、挥发性硫化物、腈类、酚类、醛类等,另外 5% 为颗粒物,如烟焦油、尼古丁(烟碱)等。在这些化合物中,烟焦油、CO、氢氰酸、氨及芳香化合物等是主要的有毒物质,其中至少有 69 种为已知的致癌物,而尼古丁是引起成瘾的物质。吸烟者一旦成瘾,每 30 ~ 40 分钟就需要吸 1 支烟,以维持大脑尼古丁稳定水平,当达不到这一水平时吸烟者就会感到烦躁、不适、恶心、头痛并渴望补充尼古丁。从烟草中反复摄取尼古丁会导致大脑的神经通路发生变化,从而在戒烟时会产生强烈的吸烟的欲望,这种欲望会削弱甚至摧毁戒烟的决心。吸烟成瘾的实质就是烟草依赖,又称尼古丁依赖,是一种慢性高复发性疾病,WHO 已将烟草

依赖作为一种疾病列入国际疾病分类 (ICD - 10) (F17.2, 属精神神经疾病)^[1]。烟草依赖的确切机制尚不清楚, 有证据显示与 $\alpha_4\beta_2$ 尼古丁乙酰胆碱受体上调和多巴胺能通路发生功能性改变有关。戒烟作为一个疾病的治疗过程, 需要针对吸烟者的生理、心理及行为依赖, 采取戒烟药物、心理支持、行为干预的综合措施进行。

2 尼古丁依赖的药物治疗

《2007 版中国临床戒烟指南》提出对于愿意戒烟的吸烟者采用 5A 法进行治疗, 即“询问 (Ask)、建议 (Advice)、评估 (Assess)、帮助 (Assist) 和安排随访 (Arrange)”。在帮助吸烟者戒烟的方法中指出针对吸烟者存在的高复发性的尼古丁依赖, 鼓励戒烟者使用戒烟药物。尼古丁依赖的药物治疗包括 NRT、抗抑郁药物和尼古丁乙酰胆碱受体部分激动药。

2.1 尼古丁替代疗法

2.1.1 尼古丁替代疗法 (NRT) 的作用机制及疗效

NRT 可以以非烟草的形式, 提供部分原来从烟草中获得尼古丁, 降低吸烟的欲望, 减轻尼古丁戒断导致的常见的或者至少是明显的症状, 使吸烟者保持正常功能, 以适应没有香烟的生活, 减轻戒断症状; 减轻通过使用烟草制品摄取的尼古丁的强化效应; 减缓一些心理性作用, 而这些作用以前来自于吸烟 (例如缓解压力或者厌倦、控制食欲和体重、改善情绪和提高注意力); 避免吸烟产生的有害物质对身体的毒害; 而治疗量的尼古丁远远低于从烟草中的获得量。包括尼古丁咀嚼片、尼古丁贴片、尼古丁含片。NRT 的有效率是安慰剂的 2 倍。

2.1.2 NRT 的不良反应 NRT 的不良反应主要包括局部不良反应: 主要是口、鼻、皮肤, 贴片皮肤过敏; 口服剂产生的不良味觉; 服入的尼古丁可产生咽部烧灼感和呃逆 (打嗝), 有时产生口腔溃疡。另一个主要的问题: 因尼古丁对身体所造成的影响有心跳加快, 血压上升, 基础代谢率增加, 戒烟者在使用 NRT 过程中, 如有再吸烟, 可能会出现多巴胺 (DA) 过度活化的不良反应, 如手心出汗、恶心, 甚至呕吐, 因而很多人会放弃治疗, 成为 NRT 戒烟治

疗失败的常见原因。

2.2 安非他酮

2.2.1 作用机制及疗效 安非他酮 (zyban) 以往作为一种抗抑郁药, 在中国被批准用于治疗吸烟成瘾的安非他酮是悦亭。安非他酮戒烟的确切机制不明, 可能机制为直接作用于成瘾通路的神经末梢, 增加脑内 DA 和去甲肾上腺素 (NA) 含量, 消除吸烟的渴望、减轻戒断症状, 可以与 NRT 联合应用。

2.2.2 安非他酮的不良反应 安非他酮的不良反应包括: 可以导致成人和青少年抑郁症的临床症状恶化以及自杀的风险增加; 癫痫发作的风险增加; 肝硬化患者的肝功能降低。

2.3 伐尼克兰

2.3.1 作用机制及疗效 由于尼古丁是 $\alpha_4\beta_2$ 受体的激动药。完全激动药导致 DA 大量释放, 使个体产生满足感和快感, 增加对吸烟的需求, DA 水平降低, 吸烟者对吸烟产生莫大渴求。 $\alpha_4\beta_2$ 受体的部分激动药可能是理想的戒烟药。一方面, 不吸烟时, DA 的少量释放使想吸烟的感觉不是非常强烈; 另一方面, 作为拮抗药, 阻断 DA 释放, 使吸烟行为不能得到奖赏或满足感。伐尼克兰 (varenicline) 是一种高选择性 $\alpha_4\beta_2$ 受体部分激动药, 具有激动药和拮抗药双重活性, 其与中脑腹侧背盖区尼古丁乙酰胆碱 $\alpha_4\beta_2$ 受体结合可以导致多巴胺释放, 可缓解对尼古丁的渴望与戒断症状; 并可阻断尼古丁与受体的结合, 减少伏隔核 (NAcc) 释放多巴胺, 从而降低吸烟的奖赏效应。

2.3.2 伐尼克兰的不良反应 伐尼克兰是选择性强的 $\alpha_4\beta_2$ 受体的部分激动药, 同时对 5-HT₃ 受体有激动作用, 这是临床上导致恶心和消化道症状的主要原因, 建议药物与食物同服或者服用部分食物, 以减小消化道不良反应; 其他包括失眠、异常梦境、便秘、头晕。

3 戒烟药物治疗的疗效比较

作为 NRT 的尼古丁透皮贴于 20 世纪 90 年代初进入美国市场, 曾经是美国 FDA 批准的一线戒烟药物。伐尼克兰是新型非尼古丁戒烟药物, 是高选择性的神经元烟碱型乙酰胆碱受体部分激动药, 能够与神经元烟碱样乙酰胆碱受体 $\alpha_4\beta_2$ 亚型高度选择性结合,

其戒烟作用在于与烟碱受体亚型结合,激动 N 受体,产生中轻度尼古丁样作用,刺激少量多巴胺释放,减轻戒烟者对尼古丁的渴求,减少戒断症状的发生,同时阻断尼古丁与乙酰胆碱 $\alpha_4\beta_2$ 受体结合,消除尼古丁对中枢边缘系统多巴胺能神经元的刺激效应,阻断吸烟产生的愉悦感,降低吸烟欲望,降低复发率,目前已被《美国烟草使用与依赖实践指南》最新版推荐作为戒烟治疗的一线药物^[2]。2009 年发表的伐尼克兰在我国健康志愿者及吸烟者中的药代动力学及耐受性研究^[3]和发表于《呼吸病学》的我国牵头的随机双盲安慰剂的对照研究^[4]也为该药在我国戒烟治疗的临床应用提供了重要参考。

Aubin 等^[5]对比伐尼克兰与尼古丁贴片用于戒烟治疗的随机开放性研究表明,两药的 4 周戒断率伐尼克兰高于 NRT(分别为 55.9%,43.2%, $P < 0.001$),伐尼克兰可以明显地降低对烟草的渴求和吸烟满足感等戒断症状。Joseph 等^[6]关于伐尼克兰和安非他酮及安慰剂在戒烟治疗中明尼苏达评分(MNWS)的分析也表明伐尼克兰均比安慰剂及安非他酮治疗组更显著降低戒烟者对烟草的渴求。

4 我们的临床经验

针对尼古丁的生理依赖,临床常用 NRT 及非尼古丁戒烟药物酒石酸伐尼克兰治疗。NRT 及伐尼克兰具有不同的作用机制,在应用指征、疗效、安全性等方面存在不同之处。为此,我们对就诊于我院戒烟门诊要求戒烟的吸烟者共 57 例,男 46 例,女 11 例,年龄 21~64 岁,平均年龄(40.6 ± 10.6)岁;吸烟史 > 1 年,每日吸烟 > 10 支,Fagerstrom 评分(F 评分) > 3 分,同意采用戒烟药物治疗辅助戒烟的吸烟者;排除年龄 < 18 岁,有高血压、不稳定性心绞痛、心力衰竭、心律失常未得到控制者,急性脑血管病,严重肝肾疾病,既往精神病史及精神病家族史者,近期有受孕可能及妊娠期或哺乳期的女性吸烟者;根据接受戒烟药物治疗的不同,分为两组:伐尼克兰组 35 例,NRT 组 22 例;观察戒烟成功率,治疗中不良反应及尼古丁依赖的明尼苏达评分比较。

我们的观察发现,伐尼克兰和 NRT 戒烟治疗 4 周

时均有较高的成功率(50%),表明两种药物对于尼古丁依赖的戒断治疗均有效。而在 12 周戒断治疗的成功率比较表明,伐尼克兰显著高于 NRT,差异具有统计学意义,伐尼克兰在最终的戒烟成功率较 NRT 更有优势。我们还发现,NRT 组因不良反应而终止治疗的例数高于伐尼克兰组,虽然统计学分析无显著性差异,但提示伐尼克兰可能较 NRT 治疗有更好的依从性,对最终戒烟成功有益。我们的观察只是对于临床资料的分析,样本量小,结果可能存在偏倚。

烟草依赖综合征是一种慢性成瘾性疾病,其戒断过程本身会产生很多戒断症状,尤其是对情绪的影响,其中的一些症状与戒烟药物的不良反应相似。通过针对尼古丁戒断症状的明尼苏达评分(MNWS)比较戒烟者治疗各阶段对于烟草的渴求,抑郁情绪的发生,易激惹及焦虑状态,注意力集中情况等可以帮助我们了解戒烟药物的治疗效果,认识药物的精神不良反应。Aubin 等^[5]利用 MNWS 分析显示开始治疗后各阶段的 MNWS 伐尼克兰组显著低于 NRT,表明伐尼克兰可以显著地降低戒烟者对于烟草的渴求。我们关于尼古丁戒断症状 MNWS 的观察表明对戒烟者对烟草的渴求症状和烦躁不安的情绪改变,在戒断治疗 12 周时均有降低,且伐尼克兰组较 NRT 组明显;而治疗第 4 周时 NRT 组有明显的睡眠障碍。

两组治疗均未出现严重不良事件,说明两种药物用于尼古丁戒断的临床治疗均具有较好的安全性。两组均有恶心、腹胀等胃肠道不良反应,但发生率均较低。伐尼克兰组出现恶心、异常梦境和情绪变化的例数多于 NRT 组,但总体发生率较低,恶心症状多为轻度,不影响饮食,调整服药时间后可以缓解;2 例接受治疗者曾出现悲伤情绪,但情绪改变仅于治疗初期出现数天,很快自行缓解,未影响继续治疗。NRT 组心悸及皮肤过敏显著高于伐尼克兰组,4 例因皮肤刺激导致治疗终止。原因可能是尼古丁对心血管系统的兴奋作用,及皮肤贴剂对局部皮肤的刺激。Aubin 等^[5]的研究表明,伐尼克兰最常发生的不良反应是恶心。临床戒烟治疗中,行为和心理治疗起着非常重要的作用,合并药

机械通气患者镇静镇痛药物的应用

【作者】 卓婕 孙永昌

首都医科大学附属北京同仁医院呼吸内科 (北京 100730)

【摘要】 镇静和镇痛是机械通气患者治疗的一部分,运用得当,可以改善患者的预后,缩短机械通气时间,降低危重病人的死亡率。本文综述了机械通气患者镇静镇痛治疗的目的、方式的选择以及最新研究成果等。

【关键词】 机械通气; 镇静药物; 镇痛药物; Ramsay 评分; Riker 镇静-躁动评分

【中图分类号】 R56;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-06-0028-04

随着重症医学的发展,机械通气已成为危重患者的常规救治方式,镇静和镇痛是机械通气患者治疗的一部分,运用得当,可以改善患者的预后,缩短机械通气时间和 ICU 住院时间,降低危重病人的死亡率。所以,对机械通气患者来说,正确运用镇静镇痛治疗对预后具有十分重要的意义。

1 机械通气患者镇静镇痛治疗的目的

机械通气患者镇静镇痛治疗的目的在于减轻疼痛和焦虑,降低机体的耗氧量,增加人机配合,改善肺通气。由于原发疾病和手术伤口造成的疼痛、频繁的有创和无创操作和监测(如穿刺、动静脉置管、血流动力学监测、引流、气管插管、气道内吸引等)、长时间卧床甚至制动引起躯体不适、对自身疾病和预后的担忧、对家属的思念、对 ICU 环境的恐

惧、各种医疗设备运转产生的噪声和报警、昼夜不息灯光剥夺患者的正常睡眠、其他患者病逝所产生的不良情绪影响,均可导致交感神经过度兴奋,表现为呼吸、心跳加速,代谢异常、机体耗氧量增加。患者焦虑和恐惧的情绪,可导致躁动、谵妄、对治疗的不配合,如拔除气管插管、动静脉导管和各种监测装置、发生人机对抗等。这些主客因素干扰了正常的治疗,增加了呼吸做功、产生人机对抗,加重了机体的负担,严重时可威胁病人的生命安全。由于疼痛和焦虑所导致的呼吸困难,如果不应用镇静镇痛治疗,很难使患者的呼吸与通气机形成同步,造成氧输送的降低和二氧化碳排出困难,内源性呼气末正压增高,增加气压伤的风险,同时对心排量产生不良影响。镇静镇痛治疗可减轻疼痛和焦虑,增

物和心理行为治疗,会取得更佳疗效。

(作者简介:副主任医师,硕士。从事呼吸内科临床工作 10 余年,在支气管肺癌诊治、呼吸系统危重症疾病、支气管哮喘的诊治及临床戒烟方面有较多的临床经验,擅长于支气管镜的诊疗技术。为北京市东城区医疗事故鉴定委员会呼吸专业专家组成员)

【参考文献】

- [1] 王辰,肖丹,孙永昌,等. 2007 版中国戒烟临床指南(试行本)[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:12.
- [2] 朱倩,李近磊,付文煥,等. 戒烟处方药伐尼克兰的有效性及安全性[J]. 中国新药与临床杂志,2009,128:891-894.
- [3] Xiao Y, Lv Y, Zhang X, et al. The pharmacokinetic and tolerability profile of varenicline in healthy Chinese volunteers[J]. International Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics, 2009, 47:246-254.
- [4] Wang C, Xiao D, Chan K P, et al. Varenicline for smoking cessation: a placebo-controlled, randomized study[J]. Respiriology, 2009, 14:384-392. 420.
- [5] Aubin H J, Bobak A, Britton J R, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open-label trial[J]. Thorax, 2008, 63:717-724.
- [6] West R, Baker C L, Cappelleri J C, et al. Effect of varenicline and bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt[J]. Psychopharmacology, 2008, 197:371-377.