

染愛滋病人數之增加，故採用世界衛生組織所極力推薦之針具減害計畫及替代療法，目前，我國衛生署主管之美沙冬替代療法，業已與刑事訴訟法之緩起訴制度互相作有效結合，名為「緩起訴毒品病犯減害試辦計

畫」，本文亦持高度之肯定。不過，未來我國亦似有必要針對此一計畫，以科學實證之研究方法，評估其實際之毒品處遇戒治成效，諸如降低再犯之實際數據，可以預期的，似應有其高度之戒治效果。

## 丁基原啡因與哪囉克松 複方舌下錠： 海洛因戒癮替代療法另一選擇

◆台北榮民總醫院藥劑部 趙凡琇 臨床藥師  
◆台北榮民總醫院藥劑部部主任 周月卿

由管制藥品管理局對台灣地區濫用海洛因的尿液篩檢統計性資料顯示，自民國89年起至96年11月底，檢體呈陽性的比例由6%快速成長至23%，可見海洛因成癮的問題在台灣已日趨嚴重。近年來，政府衛生機關也相當重視海洛因成癮後可能造成愛滋、B型與C型肝炎等病毒之傳播，或營養不良、血栓、貧血、私娼、犯罪等問題。因此，積極地推廣全國性減害政策，包括提供免費清潔針具交換、替代療法、精神專科醫師予藥癮者特別的心理及行為治療等計畫，期將藥癮者的傷害降至最低。其中，最具成效的為使用和鴉片致效劑相同藥理作用之藥品取代海洛因的替代療法，如美沙冬(methadone)，自民國94年12月開始試辦替代療法以來，全國已有67家醫院陸續實施，初步結果成效良好，藥癮者多能持續接受治療，達到降低再度使用海洛因的癮頭，並開始新的生活。

目前美沙冬是戒除海洛因之替代療法的主流藥，根據英國國家處方集(British national formulary, BNF)記載以美沙冬治療鴉片類成癮者時，應投與藥癮戒治者每日美沙冬10-40毫克之初始劑量，每日劑量調升以10毫克為上限，而每週劑量調升以不超過30毫克為原則，直到無戒斷或中毒症狀的理想維持劑量

60-120毫克/天。美沙冬的半衰期長，達24-72小時，使得美沙冬維持穩定血中濃度的時間較久，因此能緩解戒斷症狀，但病人容易發生呼吸抑制或用藥過量致死的危險，故丁基原啡因(buprenorphine)合併哪囉克松(naloxone)複方舌下錠提供戒癮療法的另一替代選擇。

歐洲在90年代中期即廣泛以丁基原啡因投予治療海洛因藥癮病人，而美國藥物食品管理局也在2003年核准丁基原啡因與哪囉克松複方舌下錠上市，使其合法成為海洛因戒癮的替代療法。丁基原啡因是嗎啡類蒂巴因鹼(thebaine)的衍生物，為 $\mu$ 鴉片受體部份致效劑，與 $\mu$ 鴉片受體結合力高，臨床上足以取代鴉片劑，降低病人藥癮及戒斷症狀之發生，和純 $\mu$ 鴉片受體致效劑海洛因、嗎啡及美沙冬相較下，產生欣快、鎮靜的比例低。丁基原啡因另具備一般鴉片劑所缺乏的天花板效應(ceiling effect)<sup>1</sup>優點，當劑量增加時，丁基原啡因產生的止痛效果與導致呼吸抑制的危險會達固定頂點而趨平緩，較無以美沙冬作為替代療法過量致死的缺點。也因為丁基原啡因與 $\mu$ 鴉片受體結合力強，使得藥癮者無法於治療同時為求產生額外的欣快、鎮靜感而再度併用海洛因或其他鴉片類製劑，故可徹底根絕毒癮。哪囉克松則是鴉片抑制

劑，可以解除 $\mu$ 鴉片受體被活化後的反應，惟其舌下途徑的吸收效果差，不具鴉片抑制劑之作用，因此複方舌下錠中，只有丁基原啡因才具藥效。將哪囉克松合併做成舌下錠主要是防止藥癮者將藥錠溶解後當成注射劑使用，若故意被溶解成注射用途，一經靜脈給藥時，哪囉克松便會立即拮抗丁基原啡因藥效而產生戒斷效果，達到遏止目的。目前丁基原啡因與哪囉克松複方舌下錠共有2毫克/0.5毫克與8毫克/2毫克兩種劑量。

因為丁基原啡因在胃酸中易失效，且會迅速在肝臟經首渡代謝，故口服生體可用率很低，而必需做成舌下錠，經舌下服用後約90-150分鐘後可達尖峰血中濃度。於2-4 mg之低劑量下使用，藥效可維持12小時，投與16-32 mg之高劑量後，藥效最久可維持72小時，約3天即可達到穩定血中濃度。丁基原啡因的初始劑量約從每日8毫克或以更低劑量適度增減，觀察藥癮者是否在服藥後1-4小時內發生鎮靜現象，若有時則需減低劑量；或在投與下一劑藥物前出現藥癮渴、戒斷症狀，此時可以逐日增加2-4 mg的速度，直至每日維持劑量12-24 mg（每日最大劑量為32 mg）。

丁基原啡因與cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) 酵素促進劑如phenytoin、carbamazepine併用後，會加速丁基原啡因之代謝並使血中濃度及藥效降低。反之，若與CYP3A4酵素抑制劑如抗黴菌ketoconazole、抗愛滋病毒nelfinavir等藥物併用後，則會使丁基原啡因之血中濃度升高，若需長期併用者，應適度調整丁基原啡因劑量。丁基原啡因引起的不良反應包括便秘、睡眠干擾、發汗、頭痛、噁心、肝指數上升等，臨床上建議欲使用丁基原啡因前應測定肝指數，並對已知肝病患者定期追蹤肝指數。丁基原啡因與哪囉克松的懷孕危險級數是C級，目前缺乏大型的人體試驗證實致畸胎的危險，但已有文獻指出，若孕婦在懷孕末期使用丁基原啡因可能造成新生兒發生戒斷與呼吸抑制的

危險，故不建議投與懷孕及哺乳婦女。

從臨床療效分析美沙冬與丁基原啡因，兩者同樣具有成功替代海洛因藥癮的效果。但若以藥事經濟學角度評估，則美沙冬具價格較低及較便利之作業流程等優點而被英國國家衛生及臨床研究院(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 建議當作首選戒癮藥物，而丁基原啡因與哪囉克松複方舌下錠則適合投予美沙冬治療不理想或發生嚴重副作用之藥癮者。

#### 參考資料

1. Iheanacho I, Barnett H, McManus P et al. Buprenorphine for opioid dependence. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2007; 45:20-4.
2. Taikato M. What every psychiatrist should know about buprenorphine in substance misuse. *Psychiatric Bulletin* 2005; 29:225-7.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007. Technology Appraisal Guidance 114. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence [online]. Available: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA114/guidance/pdf/English/download.dspix>. Available: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA114/guidance/pdf> [Accessed 18 June 2008].
4. Sporer KA. Buprenorphine: a primer for emergency physician. *Ann Emerg Med* 2004;43:580-4.
5. National clinical guidelines and procedures for the use of buprenorphine in the treatment of opioid dependence. Canberra: Commonwealth of Australia. [online]. Available: <http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/Content/buprenorphine-guide> [Accessed 18 June 2008].

<sup>1</sup>註：天花板效應 (ceiling effect)：某一藥物達最大極量時，即使增加劑量，藥效與副作用也不會增加。