

HPTN 058

评价药物治疗对注射阿片类制剂人群预防HIV感染和死亡效果的III 期随机对照临床试验

丁丙诺非/纳洛酮治疗手册

2010年8月

6.0 版本

根据美国丁丙诺非在治疗鸦片类药物成瘾中的临床使用指南，治疗改进
方案系列第40号改编
美国卫生与人类服务部，毒品滥用与精神卫生服务局，物质滥用治疗中心

目录

1.0 概述.....	3
1.1 目的	3
1.2 药物治疗与咨询的关系	3
2.0 丁丙诺非/纳洛酮的药理学综述.....	4
2.1 大脑中的鸦片反应.....	4
2.2 鸦片戒断反应.....	5
2.3. 安全性、不良反应和药物交互作用.....	5
2.3.1 呼吸抑制.....	5
2.3.2 突发性戒断反应.....	6
2.3.3 肝脏反应.....	6
2.3.4 孕妇及新生儿.....	7
2.3.5 药物交互作用.....	7
3.0 HPTN 058服药随访期间的程序:.....	8
3.1 治疗导入的第1-3天.....	8
3.1.1 第1天的程序.....	9
3.1.2 潜在突发性戒断症状的处理.....	10
3.1.3 第2及第3天的程序.....	10
3.2 短期药物治疗组: 第4天及其以后.....	11
3.2.1 6个月时第二次短期药物治疗.....	12
3.3 长期药物治疗组: 第4天到第21天的剂量稳定期.....	13
3.4 维持到第47周.....	14
3.4.1 治疗合约.....	15
3.4.2 失访.....	15
3.4.3 第47-52周的剂量减少期.....	17
4.0 临时停用或停用丁丙诺非/纳洛酮的程序	17
4.1 临时停药.....	17
4.2 停用研究药物.....	18
5.0 其他检测.....	18
5.1 尿毒品监测.....	18
5.2 孕检.....	18
附录A: 药物使用说明书.....	19
附录B: 治疗合约	32

1.0 概述

2002年10月,美国联邦药物管理局(FDA)批准将舌下服用的丁丙诺非/纳洛酮(BUP/NX)复合制剂、商标名为Suboxone[®]赛宝松作为治疗鸦片成瘾的药物。丁丙诺非是一种常用的治疗鸦片滥用的替代药物;添加纳洛酮能减低将这一药物注射滥用的风险。考虑到这一药物的安全性记录、易于管理,以及其能减低误用的危险,HPTN 058试验将其定为研究使用的药物制剂。

1.1 目的

本丁丙诺非/纳洛酮治疗手册涵盖两个方面。首先,对丁丙诺非/纳洛酮进行介绍。其次,详细说明在HPTN 058中丁丙诺非/纳洛酮的研究管理程序。对丁丙诺非/纳洛酮的使用进行介绍,是为了指导如何在研究参加者均为门诊病人这一设定环境中进行最有效的药物管理。从研究方面来说,是为了清晰地说明研究项目现场的工作程序和所进行的实践活动,从而保证各个项目现场之间最大程度的一致。本手册假设所有参加HPTN 058的临床医生都对鸦片成瘾和治疗方式有基本的认识,并假设本手册的读者对058项目书有充分了解。

除了本手册以外,在进行HPTN 058的过程中临床医生还会使用以下文件:

- HPTN 058项目方案,最新版本
- 研究特殊操作程序指南(SSP),最新版本
- 赛宝松使用说明书(本手册的附录A)
- 治疗合约(本手册的附录B)

本研究的主要目的——在本手册中也有所指出——是为了比较在丁丙诺非/纳洛酮短期药物治疗(18天)和丁丙诺非/纳洛酮长期(52周)长期药物治疗组中采用药物和减低危害咨询相结合的治疗效果。在本手册中使用的术语“临床医生”,所指的可能是医生、护士或其他授权管理丁丙诺非/纳洛酮的工作人员。只有接受过充分培训的内科医师可以开具处方或更改研究参加者服用丁丙诺非/纳洛酮的剂量;不过,其他接受过培训并符合当地相关规定的工作人员也可以对研究参加者执行丁丙诺非/纳洛酮服药程序。

本手册的依据是*治疗改进方案第40号:丁丙诺非在治疗鸦片成瘾中的临床使用指南*,物质滥用和心理健康服务部(www.samsha.gov)。

1.2 药物治疗和咨询的关系

咨询和药物治疗管理同时开始于随机分组，与参加者的随访同时进行。应尽可能在相同的时间和地点进行，以减少参加者的不便，提升其依从性。临床医生和咨询员应该定期就参加者在药物滥用替代治疗过程中的总体情况交换意见；不过，每一个治疗方式的进展都要遵循项目方案、研究特殊程序操作手册(SSP)和各自的治疗手册中规定的指定程序。临床医生和咨询员应该对咨询手册和丁丙诺非/纳洛酮治疗手册都很熟悉，使参加者的治疗能够保持协调一致。

2.0 丁丙诺非/纳洛酮的药理学综述

有关丁丙诺非/纳洛酮的药理学详细信息请参见附录 A 的药品使用说明书。“opioid”这个术语在整个手册中作为一个广义的术语来描述“鸦片制剂 和 阿片类药物”。

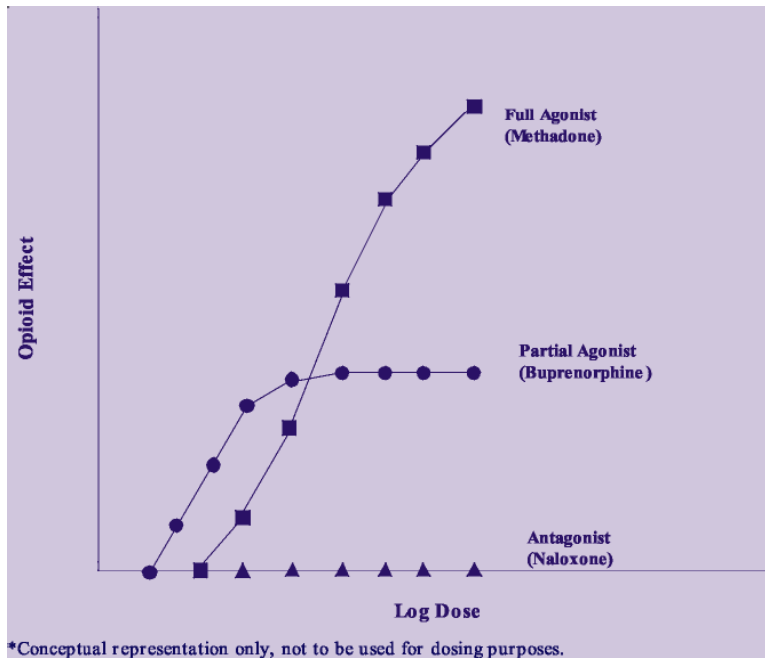
2.1 大脑中的鸦片反应

鸦片受体是分布在脑细胞表面的分子，鸦片类物质与其结合后就会释放出效力。鸦片类物质是通过激活mu受体而达到止痛、欣快感和成瘾的效果的。

吗啡、海洛因和美沙酮是鸦片受体的完全兴奋剂，是非常有效的止痛剂并且可以制造欣快感。随着完全鸦片兴奋剂的剂量增加,就会最大程度地达到鸦片类的效果，造成呼吸抑制、呼吸停止直至死亡。纳洛酮是一种鸦片抑制剂，也就是说这种药物会与鸦片受体紧密结合在一起但完全不会激活受体(它会阻挡受体)。纳洛酮有时被急诊医疗人员用于完全鸦片兴奋剂造成的服药过量。

丁丙诺非是吗啡的生物碱二甲基吗啡的衍生物，从70年代起就作为止痛药物被使用。丁丙诺非是鸦片受体的不完全兴奋剂，也就是说丁丙诺非会与鸦片受体紧密地结合在一起，但无法像诸如海洛因或美沙酮等完全兴奋剂一样完全激活受体。在低剂量的情况下，完全兴奋剂和不完全兴奋剂会产生同样的效果(事实上在低剂量的情况下丁丙诺非是比吗啡更有效的止痛剂)。但与完全兴奋剂不同的是，在高剂量的情况下，即使继续增加剂量，不完全兴奋剂也会停止产生更多的鸦片效果，这种现象被称为“天花板”效应。(见图1) 这种天花板效应意味着使用丁丙诺非而导致服药过量的风险比使用完全兴奋剂要低得多。

图1. 完全鸦片兴奋剂、不完全兴奋剂和抑制剂产生的鸦片效果比较



由于口服丁丙诺非会在第一轮肝代谢中代谢掉，所以其生物药效率是很低的。但舌下含服溶解的丁丙诺非是具有充分的生物药效率的。相反，无论是口服还是舌下含服纳洛酮其生物药效率都很低。因此，舌下含服的丁丙诺非/纳洛酮复合制剂会产生显著的丁丙诺非的效果而不受纳洛酮的影响。但是，一旦丁丙诺非/纳洛酮复合制剂被误用为捣碎后溶解并进行皮下或静脉注射，纳洛酮的鸦片受体抑制剂的效果将会显现出来。鸦片依赖者如果这样误用了丁丙诺非/纳洛酮复合制剂，就很有可能会出现强烈的鸦片戒断症状。因此，在丁丙诺非/纳洛酮复合制剂中添加纳洛酮是为了防止将该药物误用为注射，并减低该药物的市场价值。

2.2 鸦片戒断反应

重复使用 μ 鸦片兴奋剂的结果就是产生耐药性和身体依赖。如果一个人已经形成身体依赖而又减少或停止使用鸦片类物质，通常会出现典型的鸦片戒断征兆和症状。戒断征兆和症状包括恶心、呕吐、肌肉和关节痛、腹泻、出汗、流鼻涕、起讪皮和打哈欠。戒断反应一般并不会造成生命危险，除非是健康状况不好的人。患有心血管疾病或身体条件有严重问题的病人则需要特别的医疗关注。

与鸦片有关的戒断反应有两种类型：自发性戒断反应和突发性戒断反应。当一个鸦片依赖者突然停止使用鸦片类物质或大量减少鸦片类物质的使用量时，自发性戒断反应就会产生。自发性戒断反应通常在上一次使用短效的鸦片类物质如海洛因后的6-12小时内出现，并在36-72小时后达到最高点。

当一个鸦片依赖者在鸦片完全兴奋剂仍然起效的情况下使用鸦片抑制剂或不完全兴奋剂，通常也会产生突发性戒断反应。突发性戒断反应的发作比自发性戒断反应要快得多(快几分钟到几小时)但症状是相似的。058项目的参加者在第一次服用丁丙诺非/纳洛酮之前必须说明自己的自发性戒断反应的症状，从而将突发性戒断反应发生的风险减到最小。

2.3. 安全性、不良反应和药物交互作用

关于毒性管理、剂量调整和安全报告的附加说明，请研究工作人员参见本指南的第4节、HPTN项目研究方案第6节，以及研究特殊程序操作手册(SSP)第12节。

由于丁丙诺非的肠胃生物药效率很低，所以吞服的效果要比舌下含服温和得多。吞服丁丙诺非的生物药效率大约只有舌下含服丁丙诺非的五分之一。丁丙诺非的“天花板”鸦片效应也增加了其在意外或有意的服药过量中的安全性。尤其是丁丙诺非导致呼吸抑制的风险比美沙酮等鸦片完全兴奋剂要低得多。对研究参加者的肝功能必须进行严密的监控，尤其是对那些患有慢性病毒性肝炎的参加者。

最常见的丁丙诺非/纳洛酮相关副作用与鸦片相关副作用相近，例如恶心、肌肉疼痛、便秘。对这些副作用的耐受性有可能在开始持续治疗后的几周内产生。058项目的临床医生要对这些副作用提供适当的临床管理，可以根据症状的情况给以治疗或适当调整丁丙诺非/纳洛酮的剂量。对于过渡期可能会出现暂时的不适这一点，临床医生要给参加者心理准备，并向参加者说明大部分的副作用是会消退的。

2.3.1 呼吸抑制

丁丙诺非/纳洛酮的服药过量并不会在非混用药物的个体中出现致命的呼吸抑制。不过，和其他药物或非法药物，尤其是与其他镇静类药物或酒精一起误用丁丙诺非会产生致命的服药过量(详见第2.3.5节)。曾有调查员报告过在非鸦片依赖者身上出现的丁丙诺非引起的呼吸抑制。在HPTN 058项目中大剂量的服药是会受到监督的，可以极大地减低服药过量的危险。另外，大多数与丁丙诺非有关的服药过量而死亡也与注射丁丙诺非单一制品有关。丁丙诺非/纳洛酮复合制剂中包含的纳

洛酮对鸦片依赖者而言有着强有力的震慑作用，使他们不敢滥用该药物去注射。

对于疑似的服药过量病例(例如嗜睡、一睡不醒)，应该立即联系研究医师。最重要的是保证病人的呼吸道畅通，监控呼吸、脉搏和血压。还要考虑其他药物、酒精或急性的身体状况等因素。

2.3.2 突发性戒断反应

突发性鸦片戒断反应的发生在两种情况下与丁丙诺非/纳洛酮有关。第一种是丁丙诺非/纳洛酮被蓄意误用，捣碎药片之后注射，这是最有可能在鸦片依赖者身上产生鸦片戒断反应的原因，因为在注射情况下的纳洛酮作为鸦片抑制剂的作用占主导地位。应该要知会研究参加者这种药物的特性。第二种情况是，鸦片依赖者在体内鸦片完全兴奋剂仍然起效的情况下服用丁丙诺非/纳洛酮而引起的突发性戒断反应。与海洛因等鸦片全兴奋剂相比，丁丙诺非能更紧密地与鸦片mu-受体结合在一起。所以在与鸦片全兴奋剂并存的情况下，丁丙诺非的作用是占主导地位的。因为丁丙诺非是一种半兴奋剂，无论其剂量或浓度是多少，它能制造次一级的鸦片效果。参加者在体内鸦片完全兴奋剂仍然起效的情况下服用丁丙诺非，就会感受到鸦片“效果”的降低即戒断反应。

这种突发性戒断反应通常只会在第一次服用丁丙诺非后出现，而且也会比纳洛酮或吗啡酮等鸦片抑制剂引起的戒断反应温和。058项目中减低突发性鸦片戒断反应风险的策略包括：1) 教育参加者，让他们知道进行随机化访问的原因就是要减轻和缓和戒断反应；2) 询问参加者他们最近使用鸦片类药物的详细情况以及使用的是哪种鸦片类药物；以及3) 通过在随机分组和导入治疗时监控临床鸦片戒断指标(COWS)，以减轻和缓和戒断反应。通过一些辅助的药物(如服用布洛芬治疗肌肉抽筋，服用止吐剂和止泻剂)，突发性戒断反应可以控制的，并且随着服用丁丙诺非/纳洛酮的深入而减弱。

2.3.3 肝脏反应

服用丁丙诺非需要考虑肝脏转氨酶(ALT)升高这一问题。曾有过患有肝炎又长期服用丁丙诺非的病人出现转氨酶轻微升高的记录。HPTN 058项目的所有参加者在纳入后的第一年都要在基线调查和每个季度进行胆红素和转氨酶检测。临床医生要监控这些实验室结果以评估肝炎的好转和恶化或血清胆红素的升高。临床医生还要监控参加者身上有否急性肝炎的临床征兆——恶心、呕吐、腹部不适和黄疸。所有肝炎的疑似病例都要立即上报到研究医生处。诱发肝炎的原因——包括酒精性肝炎、急性病毒性肝炎和其他药物性的——包括丁丙诺非/纳洛酮都要考虑到。

在包括黄疸在内的所有急性肝炎或参加者的转氨酶值升高到正常值上限的10倍以上的情况下，应该暂时停止服用丁丙诺非/纳洛酮。为了预防严重的戒断症状发生，临床医生应根据自己的最佳判断，为参加者慢慢减少丁丙诺非/纳洛酮的用量直到停药。这种事件应通报项目方案安全监督小组(PSRT)(058PSRT@HPTN.org)。在评估、治疗和解决肝炎的问题之后，经项目现场PI同意，并且经由PSRT问询表咨询了PSRT之后，可以继续服用丁丙诺非/纳洛酮。PSRT会给项目现场临床医生关于如何进行再次导入治疗、永久停用药物，及/或何时需要再次进行肝功能检测的建议。

2.3.4 孕妇和新生儿

妊娠是HPTN 058项目的排除标准，丁丙诺非是一种妊娠慎用的C级药。美国食品与药物管理局(FDA)制定了C级处方药的定义：1)在动物研究中出现对胎儿的不良反应；2)没有充分的人体研究证实其效果；以及3)无论其潜在的风险如何，孕妇使用该药物的好处是可以接受的。纳洛酮对发育中的胎儿的风险是未知的。因为母亲和胎儿都会对母亲服用的鸦片类药物产生依赖，服用纳洛酮可能会对两者都诱发戒断反应。因此，如果一名妇女要参加研究，她必须是无法再怀孕，或者她正在采取避孕措施或愿意在研究的头52周内采取可接受的方式避孕。

丁丙诺非会进入母乳中。参加HPTN 058项目的妇女不能进行母乳喂养。所以参加研究的妇女都要在筛查、入组、随机化（如果与入组不在同一天）和第四周时进行尿样孕检；参加长期药物治疗组的妇女要在接受治疗的52周的每个月进行孕检。在研究药物治疗期间临床医生必须评估尿孕检结果，并将每月评估结果记录于原始记录表上。在服用丁丙诺非/纳洛酮期间怀孕或喂奶的妇女要逐渐停用丁丙诺非/纳洛酮并转介到恰当的孕产期监护机构。不过，即使停止了服用丁丙诺非/纳洛酮，该孕妇仍然会继续进行其他的研究活动，包括咨询和HIV检测随访。

2.3.5 药物的交互作用

苯二氮草类和其他镇静药物。在丁丙诺非与其他药物，尤其是中枢神经系统(CNS)镇静剂如苯二氮草类联合使用的情况下曾有报告过死亡病例。在这些病例中，丁丙诺非药片都被研磨成粉状并进行静脉注射。虽然没有充分的研究显示使用其他中枢神经系统镇静剂如巴比妥和酒精有着同等的风险，但研究会假定以上结论成立的情况下进行。多种药物滥用或依赖应该在筛查时进行评估，定期注射其他替代药物的依赖者也会被排除在项目之外，HPTN 058项目的工作人员在整个研究过程中都要警惕其他替代药物滥用情况的出现。如果参加者继续滥用其他替代药

物，临床医生可以决定继续服用丁丙诺非/纳洛酮是否安全。

细胞色素P450 3A4的药物代谢。丁丙诺非是由细胞色素P450 3A4同功酶进行代谢的，并且有可能与由同一系统进行代谢的其他药物产生交互作用。在病人服用丁丙诺非期间，其他会与这一酶系统发生交互作用的药物都要慎用。表1列出了已知的由细胞色素P450 3A4进行代谢的一些药物。

在某些病例中，这些药物既不会增加也不会减低丁丙诺非的血清浓度和分布。CYP-450 3A4抑制剂可能会抑制丁丙诺非的代谢从而增加丁丙诺非的血清浓度。其他导入细胞色素P450 3A4系统的药物可能会减少丁丙诺非的血清浓度，潜在地引起鸦片戒断或减低其效果。这些药物包括一些抗结核和抗痉挛药物。当参加者在服用丁丙诺非/纳洛酮的同时需要服用的药物是3A4的潜在抑制剂或诱导剂，就要对该参加者的镇静反应或鸦片戒断反应的征兆和症状分别进行监控。丁丙诺非/纳洛酮的剂量应该根据临床效果进行调整。由CYP-450 3A4代谢的其他药物的酶作用物也可能被丁丙诺非影响。丁丙诺非是一种效果微弱的3A4抑制剂，对3A4的酶作用物也起不到显著的临床效果。

表1. 可能通过CYP 3A4系统影响丁丙诺非血清浓度的药物

抑制剂 (BUP水平升高)	诱导剂 (BUP水平下降)
<input type="checkbox"/> 红霉素	<input type="checkbox"/> 利福平
<input type="checkbox"/> 克拉红霉素	<input type="checkbox"/> 卡马西平
<input type="checkbox"/> 氟康唑	<input type="checkbox"/> 苯妥英
<input type="checkbox"/> 酮康唑	<input type="checkbox"/> 苯巴比妥
<input type="checkbox"/> 奥美拉唑	<input type="checkbox"/> 奈韦拉平
<input type="checkbox"/> 葡萄柚汁	<input type="checkbox"/> 依非韦仑
<input type="checkbox"/> 帕罗西汀	

3.0 HPTN 058服药随访期间的程序：

所有参加HPTN058项目研究随访的工作人员都应该使用随访检查表模版来指导每一次和参加者的接触。随访检查表在SSP第6节。在遵循方案要求的前提下，每一现场可根据需要修订访问检查表。

理论上来说，参加者在治疗期间由一位临床医生来进行监控服药情况、临床状况和药物效果。临床医生应该努力与参加者建立起认可和支持的关系，并向其传达对治疗结果抱持的乐观态度。临床医生应该将在所有的咨询环节中对参加者体现出的期望和参加者对药物治疗的依从性清晰地联系起来。

除了早期的随访要持续几个小时以便研究医生可以调整剂量的情况之外，大部分的服药随访应维持在15分钟之内。所有的随访程序应该在一个私密的环境下进行，所有的对话不应被其他病人或工作人员听到。随访应该做好日程，从而将等待时间减低最少，可能的话也可以和其他研究活动例如咨询结合在一起，以减轻研究参加者的负担。

注意：

- 只有医师可以开具处方、更改或终止服药。不过其他获得授权的工作人员也可以给药。
- 如果病人在同一天内既接受咨询又服药，那么先咨询再服药的顺序比较好。
- 研究协调员或其他指定工作人员可以查看戒断症状，完成伴随药物表 (CML)，并在病人见临床医生前约定好下一次会见。
- 不良事件的分级和报告程序在DAIDS不良事件快速报告手册(见SSP的附录D)中

已有说明

3.1 治疗导入的第1-3天

每一次随访的详细检查表在SSP第6节中。

当参加者准备好导入治疗时，他们要接受大量的检测程序，研究者已经对他们详细解释了这些检测并获得了知情同意。有关丁丙诺非/纳洛酮的好处和风险都已经讨论过，并且所有参加者的问题都在随机分组时得到了回答。在随机分组随访前，研究医师会确认参加者的合格性。在导入之前，参加者应避免在头一天晚上6点以后使用鸦片类毒品；若参加者滥用长效鸦片类毒品（美沙酮）应该至少有24小时不使用这些毒品。在导入时对于鸦片类毒品的一个长期间的节制可减低发生突发性截断反应的风险。

参加者在第一次服药前必须表现出鸦片戒断反应的征兆和症状(例如流汗、流泪、起鸡皮疙瘩、脉搏加快)。戒断症状由临床鸦片戒断指标(COWS，必须大于等于8分，见下面)来衡量。没有明显戒断反应的参加者要等到戒断症状出现才能被随机分组。对我报告近期内（例如导入治疗的当天早上）使用过鸦片类药物的参加者，要向其详细解释为什么要等到戒断症状出现才能开始服用丁丙诺非/纳洛酮，通常要重新约定导入时间，这种情况下工作人员应该再次解释在导入丁丙诺非/纳洛酮之前需要避免使用鸦片的时间。

无论参加了哪一个治疗组，对所有参加者而言头3天的服药程序（导入）是一样的。

3.1.1 第1天的程序

最初的服药随访会持续4-6小时，在随机分组的当天进行。在开始导入这次随访之前，参加者应该已经会见了临床医生或其他指定工作人员，回顾了实验室检测结果，接受了孕检(如果是女性)，并签署了纳入知情同意书。

在导入前参加者出现的应是自然引发的戒断症状而不是突发性戒断症状。临床医生会询问参加者他们上一次使用鸦片类药物、其他药物和酒精的情况。不管上一次使用药物是什么时间，参加者在第一次服用丁丙诺非/纳洛酮之前应该感到轻微的鸦片戒断反应，如COWS测量的一样。通过使用COWS，临床医生可以对11个项目进行评估，并估算出各个项目在当时的数值。

如果COWS数值小于8，随机分组应该延迟，且在1小时后进行再一次的COWS评分。如果COWS数值为8或以上，指定的工作人员就要在有一个证人在场的情况下拆开随机分组信封，信封里装有治疗分组的情况，不是“替代组/长期药物治疗组”

就是“戒毒组/短期药物治疗组”。工作人员要遵照SSP第4.6节和第6节里规定的随机分组程序，向参加者大致介绍其所被分派到的那个治疗组的情况（例如如果在短期药物治疗组，要解释服用丁丙诺非/纳洛酮是短期的而咨询会持续一年），并回答他/她的问题。工作人员要做好准备和计划，在本次访谈的稍后时间需要重复这些内容，在以后的随访中也是。

下面几点与丁丙诺非/纳洛酮第1天导入有关：

- 参加者在第一次舌下含服丁丙诺非/纳洛酮之前可以喝点水湿润口腔，但当药片放置到他或她口中后则不可以再喝水。研究人员要保证参加者将丁丙诺非/纳洛酮药片放在舌下前已经喝过水，并保证药片不被不小心吞咽下去。
- 有些参加者在含服药片前的20分钟内吸烟，将导致药片溶解非常困难。因此，要提醒参加者不要在这段时间内吸烟。
- 研究人员要确认丁丙诺非/纳洛酮药片已正确地放置到参加者舌下，并指导参加者不要咀嚼或吞咽，直至药片完全溶解。
- 研究人员应观察参加者直到药片溶解。如果在少见的情况下参加者吞服了一剂药，仅可重复给药一次。
- 在服用首次剂量后，参加者将被观察至少1个小时，然后再次进行COWS评分，并有可能给与第二次剂量（见表2）。注意，时间的计数应该在药片完全溶化后开始，可是，对于那些药片不容易溶化的参加者，时间的计数可从药片溶化一半时开始。
- 绝大多数参加者在导入的第1天只需要丁丙诺非/纳洛酮8mg。
- 尽管研究方案没有对第一天导入丁丙诺非/纳洛酮的最大剂量进行详细说明，从实际经验看，第一天的最大剂量应该是8mg，除非是非常特殊的情形（如在服用第二次剂量的丁丙诺非/纳洛酮2小时后仍有严重的鸦片戒断症状），第一天的剂量可大于8mg（见表2）。
- 如果参加者依赖于一种长效鸦片类制剂（如美沙酮），首剂给与丁丙诺非/纳洛酮2mg，并观察1小时。如果适宜，可再给2mg。在接下来的1小时以后再给一个最终剂量4mg。
- 应再次确认这几个小时内参加者没有感到丁丙诺非/纳洛酮的峰效应。
- 如果丁丙诺非/纳洛酮首次剂量使参加者感觉更坏，有可能药物治疗导致突发

性鸦片戒断症状（见3.1.2节）。

当访问结束时，研究人员应该向参加者强调其他药物，如酒精和安眠药不要使用，除非医生开了处方。海洛因、美沙酮，以及其他鸦片类也不要使用，以避免第2天服用丁丙诺非/纳络酮时出现突发性戒毒症状。即使第1天已经服用8mg的丁丙诺非/纳络酮，仍有足够的鸦片受体可以用于接受外在的鸦片。因此，如果在服用第2天丁丙诺非/纳络酮之前的8小时内使用海洛因或其他鸦片制剂，就有可能出现突发性戒断症状。参加者应在确定丁丙诺非/纳络酮对本人能造成的影响前，注意不要驾驶汽车或摩托车，或操作机器。

3.1.2 潜在突发性鸦片戒断症状的处理

- 如果一名参加者在服用首次剂量的丁丙诺非/纳络酮后的20-40分钟出现戒断症状的充分加强，可认为是突发性戒断症状。
- 突发性戒断症状的主要危险因素是 1) 鸦片的近期使用；2) 经常使用长效鸦片类制剂（如美沙酮）；3) 高的鸦片耐受和使用量大，和4) 首次剂量较大（如是这个原因，初始丁丙诺非/纳络酮剂量可仅为2mg）。
- 如果被导入者依赖短效鸦片制剂（如海洛因），则很少出现突发性戒断症状。
- 重申这些症状将会消失；
- 对症治疗可给与—NSAIDS治疗疼痛、抗恶心药物，以及明智的使用苯二氮草类药物治疗显著的兴奋。
- 如果参加者感觉好转，在1-2小时后可继续进行导入。这种情况，给以2mg丁丙诺非/纳络酮，如果需要再观察1小时后给以另外的2mg。

3.1.3 第2天及第3天的程序

第2天再次进行COWS。如果COWS ≥ 2 或如果参加者报告头天晚上出现戒断症状（包括使用了鸦片类药物或强烈想要使用的欲望），那么可以在第1天总剂量的基础上再增加4 mg的丁丙诺非/纳洛酮。2小时后可以再给以4 mg。可以预期的是大部分参加者在第2天会接受16mg剂量的丁丙诺非/纳洛酮。不过，在一些参加者中8mg或12mg的剂量就可以控制住戒断症状了，第2天丁丙诺非/纳洛酮的最大剂量是16mg。

不要在自报使用海洛因或其他鸦片类药物8小时内，或服用美沙酮后24小时内服用丁丙诺非/纳洛酮，可避免出现突发性戒断症状的可能性。如果参加者前一天服用12mg或以上的丁丙诺非/纳洛酮，危险将会减少，因为没有许多受体可供占用。

第3天导入，剂量应该等于第2天相同的总剂量或在第2天的总剂量的基础上再增加4mg，如果需要。其他所需要的剂量亦在第3天给与(最大剂量为32 mg)以控制持续的戒断症状。

跟所有药物疗法一样，丁丙诺非/纳洛酮治疗的原则是使用最少的有效剂量。丁丙诺非/纳洛酮疗法的直接目标是减轻戒断症状。长期目标是减低对毒品的渴望，并减少或停止使用非法的鸦片类药物。承认滥用药物的行为有一个主要的心理因素很重要。继续使用毒品和复染较为常见，但是，应该使用持续的治疗和咨询来牵制，并使其发生率降低。

表2提供的是第1-3天的导入指南。希望临床医生在给前10-15名参加者研究药物时能严格遵守这一指南；不过，只要是在遵守项目方案规定的剂量范围的基础上，临床医生仍然可以通过他们自己的临床判断来衡量合适的剂量水平。

表 2. 治疗导入指南

第一天	第二天	第三天
<p>如果COWS = 0-7，不给药，并在一小时内再次进行COWS，如果仍然 < 8，临床医生可为参加者制定次日来访的计划</p>	<p>如果COWS < 2*，并参加者自述前一夜没有戒断症状，给丁丙诺非/纳洛酮剂量为第一天的总计（即8mg）；第二天的剂量完成后，观察30分钟；</p>	<p>如果COWS < 3*，并参加者自述前一夜没有戒断症状，给丁丙诺非/纳洛酮剂量为第二天的总计（即16mg），第三天的剂量完成，观察30分钟；</p>
<p>如果COWS ≥ 8，开始给丁丙诺非/纳洛酮4mg，服完第一个剂量1小时后再次进行COWS</p>	<p>如果COWS ≥ 2，或参加者自述前一夜有戒断症状，给丁丙诺非/纳洛酮剂量为第一天的总计加4mg； 服完第一个剂量1-2小时后重复COWS</p>	<p>如果COWS ≥ 3*，或参加者自述前一夜有戒断症状，给丁丙诺非/纳洛酮剂量为第二天的总计加4mg，服完第一个剂量1-2小时后重复COWS</p>
<p>如果COWS = 0或参加者出现昏昏欲睡症状，第一天剂量结束（总剂量为4mg）</p>	<p>如果COWS < 2*或参加者出现昏昏欲睡症状，第二天剂量结束</p>	<p>如果COWS 依然 ≥ 4* 以4mg的增量增加剂量，且每次增加剂量之间至少间隔1小时</p>
<p>如果COWS ≥ 1*，再给药4mg，总剂量8mg，第一天导入结束（除非在服用第二次剂量的丁丙诺非/纳</p>	<p>如果COWS ≥ 2*，给丁丙诺非/纳洛酮4mg（总剂量至16mg）</p>	<p>第三天的最大剂量为32mg</p>

络酮2小时后仍有严重的鸦片戒断症状，医生可决定再给4mg)		
*这些COWS得分具有指南的意义；应用临床判断。例如，需要考虑自参加者第一天的最初COWS有多少COWS得分已被改变，COWS分数是否基于客观的发现或单独依据主观的报告		

3.2 短期药物治疗组：第4天以后

从第4天开始，短期药物治疗组的剂量将每天递减2mg直到达到0mg。在戒毒期间每日剂量的改变是灵活的。在一些病例，它可能适合一个特殊的剂量超过1天，甚或小量增加剂量来缓解戒断症状。可是，戒毒必须在第19天时结束。在这期间，临床医生可以用其他药物治疗出现的症状，可介绍其他社会组织，如自救组织或其他治疗项目来补助BDRC咨询。目标是提供一个支持性的有同情心的环境来持续地帮助他们远离毒品并保持在队列中。下表是一个参加者在第三天服用16mg，而后剂量递减的例子。

表3.短期药物治疗组减药

治疗天数	星期	丁丙诺非/纳洛酮剂量 (mg) (相当于丁丙诺非的剂量)
1-3	周一	12
	周二	16
	周三	16
4-7	周四	14
	周五	12
	周六	18 如果是两天的剂量 10 如果只是当天剂量
	周日	0 如果周六已服两天的剂量 8 如果周六剂量中不包括
8-12	周一	6

	周二	4
	周三	2
	周四	0

3.2.1 第26周的第二次短期药物治疗

短期药物治疗组的参加者如果继续注射鸦片制剂在第六个月可进行第二次短期药物治疗。参加者必须符合以下标准：

符合“精神疾病诊断与统计手册”（DSM-IV）中的阿片依赖标准，由研究临床医师决定

- 符合“精神疾病诊断与统计手册”（DSM-IV）中的鸦片依赖的标准，由现场临床医师决定。
- 尿检测鸦片阳性。
- 在近28天中，注射鸦片制剂至少12次。
- 自我报告现在或近期（在过去的12周内）未接受临床医生指导下的鸦片、美沙酮、左旋 α -乙酰美沙酮、环丙甲羟二羟吗啡酮，或纳美芬依赖治疗。
- 目前未参加任何其他HIV预防研究和药物干涉研究。
- 自报未知对丁丙诺非或纳洛酮有过敏反应。
- 由临床医师判断不符合对酒精，苯二氮^草类，或其他物质（除了香烟）依赖的DSM-IV标准，不需要紧急采取对酒精，苯二氮^草类，或其他物质（除了香烟）依赖的治疗措施。
- 自述目前没有除鸦片类制剂以外每28天注射其他制剂两次以上。
- 未怀孕或哺乳
- 研究医师诊断无急、慢性肾功能障碍。
- 转氨酶低于正常上限3倍。
- 男性血色素不低于8g/dL，女性血色素不低于7g/dL。
- 血小板计数不低于50,000/mm³。
- 总胆红素低于正常上限2.5倍。
- 现场研究医生认为参加者没有影响依从研究程序和步骤的心理障碍或者认知缺陷。
- 研究者认为没有可能给参加者带来不安全或者妨碍研究结果或解释的其他可能的医学或心理状况

在第26周随访时，接待员和咨询师将提示参加者是否合格进行第二次短期药物治疗。例如，尿毒品检测是鸦片阳性，危险评估说明目前有注射行为，工作人员要问参加者如果合格是否有兴趣参加第二次短期药物治疗。如果参加者愿意也可能合格，工作人员将按照26周的随访清单的步骤进行第二次短期药物治疗。参加者将完成26周的随访评估，包括DSM-IV诊断及体检，临床医师在决定第二次短期药物治疗的合格性之前要审阅实验室结果和其他原文件。如果参加者符合第二次短期药物治疗的标准，本人也愿意，现场工作人员将联系参加者并安排导入时间。第26周的药物导入和减药过程将和纳入时相同。在第六个月参加第二次短期药物治疗的女性须在戒毒治疗前及治疗后大约4周进行尿孕检。

3.3 长期药物治疗组：稳定服药 从第4天到第21天

从第4天起，长期药物治疗组的参加者将继续每日服用丁丙诺非/纳洛酮直到第21天。在前三个星期可能需要调整剂量。几乎所有病人将稳定在每天剂量16-24mg之间；有些情况下可能要求32mg每天。在稳定服药阶段，丁丙诺非/纳洛酮每日增加的剂量不要超过2mg/每天。在一些病例中，如果参加者反映服药后有镇静或行动迟缓现象，每天剂量可能要减少。

一旦参加者已连续5天服用稳定的剂量，剂量调整已好，参加者将转入每周3次服药剂量。因为丁丙诺非为半激动剂，产生最大效果低于全激动剂产生的效果，因此剂量增加导致过量风险会降到最低，通常参加者有很好的耐受性。从每日服药可以直接转换成每周3次服药，可以从周一开始，以周一/三/五计划表。例如，病人的剂量已稳定在12mg/每天，将在周日服用12mg（如果门诊周日休息，周六服用24mg），然后：

- 周一服用24mg（两天的稳定剂量）
- 跳过周二
- 周三服用24mg
- 跳过周四
- 周五服用36mg（三天剂量）
- 下一周的周一/三/五 重新再服药

周二/四/六也可作为每周3次服药计划。

每周3次服药的第一周，需严密观察参加者的戒断反应。每周3次服药的最高剂量为32/32/48mg，符合每日16mg的剂量。参加者的每日稳定剂量为16mg或更高时，转入的每周3次服药计划为32/32/48mg。不常发生的情况是参加者的丁丙诺非/纳洛酮每日稳定剂量很高，当使用每周3次服药计划32/32/48mg时出现无法接受的戒断症状。在这种情况下，参加者可保持每日剂量或其他服药计划。例如，当病人很有可能出现戒断症状时，可使用每周4次服药计划，周一/三/五/六，而除去72-小时剂量。

3.4 维持到第47周

在HPTN058所有阶段，调整丁丙诺非/纳洛酮剂量是依据戒断症状的估计、继续对非法鸦片制剂的渴望和使用，以及丁丙诺非/纳洛酮的副作用。如果有对非法鸦片制剂的渴望和使用现象，临床医生需考虑增加丁丙诺非/纳洛酮的剂量。就像其他鸦片制剂，丁丙诺非/纳洛酮会产生鸦片类副作用如便秘或肌肉疼痛。轻度副作用可用其他治疗方法像阿司匹林（肌肉疼痛），大便软化剂和轻泻剂（便秘）。

在前52周对所有参加者每3个月进行肝功能测试（ALT和总胆红素），安全期间检测更频繁些。丁丙诺非/纳洛酮药物治疗可能会有轻度的肝脏酶升高，需严密监测。任何疑似肝炎病例应马上报告给项目医生。其他原因的肝炎-包括酒精性肝炎、急性病毒性肝炎，和其他药物治疗-除丁丙诺非/纳洛酮外。任何急性肝炎包括黄疸或ALT比正常值上限升高10倍以上时，须停用丁丙诺非/纳洛酮。应根据临床医生的判断，慢慢减少BUP/NX用量，直到停药。此时须立即通知PSRT（058PSRT@HPTN.org）。肝炎经过评估、治疗和康复后，由现场PI和PSRT经由PSRT问询表决定是否重新丁丙诺非/纳洛酮治疗。在这种情况下，参加者可能需要重新导入。临床医生须和病人讨论在服用丁丙诺非/纳洛酮时继续使用酒精和药物滥用的危害性。

除非有任何严重的安全问题要停止或终止丁丙诺非/纳洛酮（见研究方案4.4节），参加者将在维持药物期间按照既定的服药计划服药，直到47周。

下表说明在维持药物期间常规服药来访的内容。

表4：稳定服药期间的常规服药访问

时间	内容	表格
----	----	----

开始	欢迎，登记，确认身份 检查以往剂量表	剂量表
中间	检查每月例行尿检的结果(如果怀孕或发现使用苯二氮草类，决定是否 需要调整剂量)	尿检结果
	检查所有新的实验室结果	实验室结果
	发药，观察直到片剂完全溶解	剂量表
结束	提醒使用其他药物，酒精和驾驶(早期治疗)的危害性 约定下次来访日期	病历表

3.4.1 治疗合约

药物依赖个体常常表现狂躁或难于自控的行为。通常，与查找潜在原因相比致力于改变不适宜的行为更有意义。现场可以决定与参加者一起使用治疗合约(附件B)。

3.4.2.失访

本研究方案要求参加者参加大量的预先指定的随访活动(尤其是长期药物治疗组)。偶尔的错过随访是经常发生的，而且延期随访的原因多种多样(如监禁、出差)。基于设备和工作人员的要求，现场工作人员要设定清楚合理的界线，哪些失访或晚服是允许的。表5为失访处理指南。参加者如果错过1次计划的服药随访，现场工作人员应在允许的情况下尽可能早的补服。例如，参加者的服药计划是周二、四、六，如果在周二漏服1次常规剂量，可在周三服半个常规剂量，而后在周四、周六回到他的常规服药计划。长期组的参加者，如果连续漏服1-3次，或短期组参加者连续漏服1-2次剂量，在下次计划服药随访日可给与常规剂量的丁丙诺非/纳络酮。

如果一个短期药物治疗组的参加者连续漏服了3天及3天以上剂量的丁丙诺非/纳络酮，可考虑结束戒毒治疗。

当一个长期药物治疗组的参加者漏服了1或2个剂量的丁丙诺非/纳络酮(少于连续3天给药)，且参加者自停止治疗后又复吸鸦片类制剂，当再次服用丁丙诺非/纳络酮时，有出现一些突发戒断症状的危险，研究者应谨慎使用。当一名长期组的参加者错过了连续2个剂量(超过连续3天)，应考虑下列情况和处理：

- 自停止研究药物治疗后，如果参加者重新使用了鸦片类制剂，当再次使用丁丙诺非/纳络酮时，可能有发生突发性戒断症状的危险。

- 若参加者连续漏服**4-14天** (大致约2-7次的连续给药) ,可重新开始使用原先剂量的丁丙诺非/纳络酮。可是,应在上次使用鸦片类制剂后至少有8-10小时没有使用过,以尽量减少发生突发性戒断症状的危险。亦可采用简单的再导入方式。例如:可先给参加者4mg的丁丙诺非/纳络酮,并观察1-2小时。如果可以耐受且没有突发性戒断症状,然后给与剩余的常规剂量。这种方式适用于采用每周三次服药方式的参加者。因为较高的第一次丁丙诺非/纳络酮剂量是发生突发性戒断症状的一个危险因素(较高的剂量通常为每周三次用药),一个较小的剂量随后一个较大剂量的维持将为首选。
- 参加者连续漏服了**14天**(大致约6或7次给药)以上的丁丙诺非/纳络酮,应与正规的再次导入,以减少发生突发性截断症状的危险,因为他们的丁丙诺非/纳络酮需求量可能改变。在这种正规再导入期间,应鼓励研究者在首次给药之前进行COWS评分,但不要求像首次导入时那样评分达到8
- 任何长期药物治疗组的参加者**连续漏服了14天(大致是6或7次给药)以上**,再次开始服用丁丙诺非/纳络酮,若出现任何与再次服用丁丙诺非/纳络酮有关的问题,现场可与PSRT商量。
- 对于一些参加者不依从治疗的诸多情况(已经再次导入 > 3次),可能适合拒绝再次为其服用丁丙诺非/纳络酮,此类病例应与PSRT讨论后决定是否再次导入。
- 不应为处于服药46周及距随机分组更远的参加者进行再次导入,因为此时已经到达开始逐步减量停药时期。

在计划随访结束日之前停用丁丙诺非/纳络酮或咨询治疗的参加者,不管研究组别或原因,均应留在研究队伍中,按原计划完成所有每周、每月的咨询和随访,除非另有说明。

表5. 处理失访指南

治疗组	阶段	情况	处理
短期药物治疗组或长期药物治疗组	导入期	在导入期漏服1或2天	<ul style="list-style-type: none"> ● 按照上一个给药日的总剂量开始给药 ● 可额外给与一定的剂量,以控制戒断症状,如方案的导入部分中描述的那样
短期药物治疗组	减量期	连续漏服1或2天	<ul style="list-style-type: none"> ● 给以与最后一次服用的相同剂量或稍低一点的剂量 ● 服药在18天时结束

短期药物治疗组	导入或减量期	连续漏服≥3天	<ul style="list-style-type: none"> ● 戒毒结束 ● 继续咨询和其他随访活动
长期药物治疗组	导入期之后	连续漏服≤3天	<ul style="list-style-type: none"> ● 在下一次随访时继续按原计划剂量服用
长期药物治疗组	导入期之后	连续漏服 > 3天至14天	<ul style="list-style-type: none"> ● 如果发生突发性戒断症状的风险较小，可服用常规剂量 ● 确认上次使用鸦片类制剂后有8-10小时没有用过 ● 如果较长时间没有服用丁丙诺非/纳络酮，且使用了鸦片类制剂、参加者为每周三次服药，可考虑进行简单的再次导入
长期药物治疗组	导入期之后	连续漏服 > 14天(大致约6或7次给药)	<ul style="list-style-type: none"> ● 按照导入方案进行正规导入 ● 若参加者服药依从性不好，再次导入开始前与PSRT商议(需要第4次再次导入之前) ● 如果参加者处于46周随访期或离随机入组更远，不应进行再次导入

3.4.3 减药期第47-52周

长期药物治疗组的参加者在治疗的最后阶段(47-52周)进行约六周的减药。由于个人剂量的不同，减药期的计划和剂量是不同的。一般说，剂量是每周慢慢减少，直到0剂量。例如某人的保持剂量为一周3次24/24/36mg，在周一/三/五服药，可以根据下表计划来进行六周的减药：

表6. 长期药物治疗组的减药例子

周	星期	丁丙诺非/纳洛酮剂量 (mg) (相当于丁丙诺非的剂量)
47	周一	24(12mg/日)
	周三	20(10mg/日)
	周五	30(10mg/日)
48	周一	18(9mg/日)
	周三	16(8mg/日)
	周五	24(8mg/日)
49	周一	14(7mg/日)
	周三	12(6mg/日)
	周五	18(6mg/日)
50	周一	10(5mg/日)
	周三	8(4mg/日)
	周五	12(4mg/日)
51	周一	6(3mg/日)
	周三	4(2mg/日)
	周五	6(2mg/日)
52	周一	2(1mg/日)
	周三	2(1mg/日)
	周五	0

4.0 暂时停药或停止服药的程序

4.1 暂时停药

临床医生可依据情况决定暂时停用丁丙诺非/纳洛酮。例如：参加者来门诊点时有显著的其他药物兴奋状态（显著的神经系统镇静作用，如苯二氮草类）或酒精作用，适合暂时停用研究药物。暂时停药的第二种原因是，如果参加者发生需要鸦片类制剂控制疼痛的急性伤害或医学状态，待症状缓解后该参加者可进行再次导入丁丙诺非/纳洛酮；如果不用鸦片类制剂控制病情，则不必要暂停研究药物。如果参加者被监禁或

其他不许可状态亦可暂时停药。任何需要停用研究药物的情况，研究者必须通报PSRT (058PSRT@HPTN.org)。

4.2 停用研究药物

在罕见的情况下，参加者可能有必要停用丁丙诺非/纳络酮，这种情况多发生于长期药物治疗组。任何需要停用研究药物的情况，研究者必须通报PSRT (058PSRT@HPTN.org)。

停用研究药物的情形包括：1) 由丁丙诺非/纳络酮引起的一个严重的医学事件（如过敏反应或肝毒性），2) 女性参加者有了身孕（这种情况需要将参加者转诊到美沙酮门诊治疗），或3) 参加者表现无法接受或有危险行为。该参加者的行为将对工作人员或其他参加者造成威胁。破坏治疗环境，且不能被容忍（见3.4.1节）。另外，以利用或出售药品为前提是不许可的。

在参加者中继续用毒或饮酒或久病复发较为常见。大多数鸦片依赖的个体滥用物资很多年，且行为很难改变。对于正在发生的物资滥用应该干涉，并给与咨询。在绝大多数情况下，如果他/她继续治疗与丁丙诺非/纳络酮治疗终止相比，参加者较为安全。为了防止戒断症状，任何需要停用研究药物的情况（妊娠除外），采用逐渐停药优于一次停用所有药物。

注意：若有任何问题，鼓励现场人员咨询PSRT。

5.0 其他检测

5.1 尿毒品检测

所有参加者每个月进行一次尿毒品检测；检测包括美沙酮，苯二氮草类，安非他命和鸦片。尽管，不是研究方案所要求的，对于接受丁丙诺非/纳络酮替代治疗方案的参加者，较频繁的尿毒品检测是适用的。一般此检测将和在咨询来访时进行。咨询师和参加者讨论检测结果，现场医务人员也会审阅结果。在研究中如发现继续使用违禁药物是不会受到处罚的，但对参加者混用其他药物，如苯二氮草类和中枢神经抑制剂有安全性的考虑。临床医生需根据他们的临床评估来估计继续服用剂量的安全性并记录在病历中。

5.2 孕检测

所有女性将参加筛查、纳入、随机化(如果与纳入不在同一天)及第四周的妊娠检测。所有纳入长期药物治疗组的女性服用丁丙诺非/纳洛酮时应进行有效节育的讨论，并每个月进行孕检；短期药物治疗组的女性参加者在第六个月进行第二次短期药物治疗前和约4周以后也要进行孕检。如果孕检结果阳性，将逐步减药，丁丙诺非/纳洛酮的减药方法为每日减2mg直到0为止。现场医务人员要与PSRT协商关于转诊和随访。

附录A：药品使用说明书

SUBOXONE (CIII) (盐酸丁丙诺非和盐酸纳洛酮舌下含片)

SUBUTEX (CIII) (盐酸丁丙诺非舌下含片)

处方药

该药受 21 U.S.C.823(g) 药物滥用治疗法案的管制 , 用于鸦片类药物依赖治疗的处方权仅限于获得资质并在美国人类和健康事务部注册的医生。

处方：

SUBOXONE 舌下含片盐酸丁丙诺非和盐酸纳洛酮含量比例为 4 : 1。

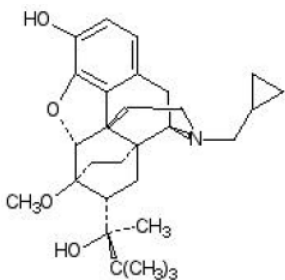
SUBUTEX 舌下含片含盐酸丁丙诺非。

丁丙诺非是 mu- 鸦片受体部分激动剂以及 kappa- 鸦片受体的拮抗剂。纳洛酮为 mu- 鸦片受体的拮抗剂。

依据药品控制法案，丁丙诺非属 III 类管制麻醉药品。

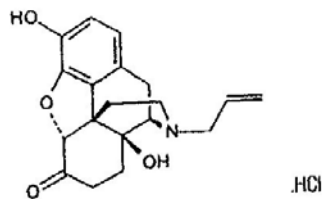
盐酸丁丙诺非为白色粉末，弱酸性，微溶于水 (17mg/ml)。其化学名称为 17-(环丙基甲基)-7-(1,1-二甲基乙烷基)-4,5-环氧-18,19-双氢-3-羟基-6-甲氧基-7-甲基-6,14-乙烯基吗啡喃-7-甲醇, [5a, 7a(S)] 盐酸盐。盐酸丁丙诺非的分子式为 $C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$ ，分子量为 504.10。

丁丙诺非的结构分子式



盐酸纳洛酮为白色或类白色粉末，溶于水，弱酸及强碱。其化学名称为 17-烯丙基-4,5a-环氧-3,14-双羟基吗啡喃-6-酮盐酸盐二水合物。盐酸纳洛酮的分子式为 $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ ，分子量为 399.87。

纳洛酮的结构分子式



SUBOXONE为橙色六边形裸片,用于舌下含服。有两种剂量规格,分别为2mg丁丙诺非加0.5mg纳洛酮及8mg丁丙诺非加2mg纳洛酮,含量均指自由基。片剂含乳糖,甘露醇,玉米淀粉,聚维酮K30,柠檬酸,柠檬酸钠,FD&C黄色第6及酒石酸镁等成分,还含有A-K糖甜味剂及柠檬和酸橙等味素。

SUBUTEX为口服白色卵圆形裸片,用于舌下含服。有两种剂量规格,分别为2mg丁丙诺非及8mg丁丙诺非,含量均指自由基。片剂含乳糖,甘露醇,玉米淀粉,聚维酮K30,柠檬酸,柠檬酸钠及酒石酸镁等成分。

临床药理学特征

主观效应:

研究数据显示,与美沙酮及氢吗啡酮等的比较,经舌下使用赛宝松可致典型的鸦片激动剂效果,但受高限效应限制。

对非依赖性个体,急性舌下使用赛宝松(SUBOXONE)片可致鸦片激动剂效果,但其受限于介于8mg与16mg之间丁丙诺非的激动剂效果的高限效应。

在一项比较不同剂量的单剂丁丙诺非舌下溶液(1, 2, 4, 8, 16或32mg)、安慰剂,及等剂量的全激动剂对照的双盲平行临床试验中,鸦片激动剂的高限效应被观察到。试验是在16名曾用过鸦片制剂但未产生依赖的个体中进行,剂量按由小到大的顺序给予,间隔至少一周。两种药物均产生了典型的鸦片激动剂作用。在所有药物能发挥作用的个体中,丁丙诺非都产生了与剂量相关的反应,但对每一个体,都有一个剂量,若继续增量,不再有进一步效果。相反,最大剂量的全激动剂对照总能产生最大效应。大剂量丁丙诺非(8~32mg)的激动剂辅助评估较小剂量丁丙诺非持续时间长,而且在给药48小时后会回到基线水平。丁丙诺非起效较全激动剂对照快,多数剂量下,100分钟后即达峰效,而全激动剂对照则需150分钟。

生理效应:

丁丙诺非按与治疗鸦片成瘾相当的剂量经静脉(2mg, 4mg, 8mg和16mg)和舌下(12mg)给药给非依赖个体曾被用以测试心血管、呼吸道及个体反应。与安慰剂相比,各治疗组的血压、心律、呼吸频率、氧饱和度及体表温度都未呈现显著差异。8mg组的血液收缩压较安慰剂(3小时血药浓度时间曲线下面积值)组高。各治疗组的最小和最大效应都相似。研究对象对低语仍有回应,也能对计算机程序作出应答。有些个体有兴奋表现,但没观察到其他异常。

丁丙诺非舌下片对呼吸的影响曾与美沙酮进行双盲平行比较，研究在曾用过鸦片制剂但未产生依赖的志愿者中开展，比较内容为单剂丁丙诺非溶液（1，2，4，8，16或32mg）和口服美沙酮（15，30，45或60mg）。该研究曾报导无需医疗干预的肺换气不足发生率在4mg丁丙诺非组较美沙酮组高。两种药物降低氧饱和度的程度相同。

纳洛酮作用

赛宝松若经舌下给予，尽管能在血中检测到纳洛酮成分，但其并无显著临床效应。赛宝松经舌下即便投用给鸦片依赖者，亦被认作鸦片激动剂，但若作肌内注射，丁丙诺非与纳洛酮混用所致鸦片拮抗剂作用与纳洛酮单用相似。在美沙酮维持治疗的病人和海洛因依赖的个体中，静脉给予丁丙诺非/纳洛酮混合制剂可致急速鸦片撤离反应，且感觉不适及烦躁不安。在吗啡稳定的个体，静脉给予丁丙诺非及纳洛酮混合制剂可致跟二者比例相关的鸦片拮抗剂和戒断效果：最强的戒断效果发生在 2:1 和 4:1 的比例，较弱的效果发生在 8:1 的比例。SUBOXONE 片剂所含丁丙诺非和纳洛酮的比例为 4:1。

药代动力学特征

吸收

血浆丁丙诺非水平与舌下服用的丁丙诺非和赛宝松量成正比，血浆纳洛酮水平与舌下服用的赛宝松量成正比（表 1）。丁丙诺非和纳洛酮的舌下吸收在病人之间个体差异很大，而同一病人则差异小。丁丙诺非的最大血药浓度（Cmax）和血药浓度时间曲线下面积（AUC）都和药物剂量增加（在 4mg 至 16mg 范围内）呈线形相关，尽管这种增加同药物剂量并不直接成比例。纳洛酮不影响丁丙诺非的药代动力学，因纳洛酮水平太低而无法评估其剂量关系。在 1mg，2mg 和 4mg 三种纳洛酮剂量下，八名服药者中有七名于 2 小时后纳洛酮的水平都没有超过其检测下限（0.05 纳克/ml）。其中一位服药者，在 4mg 剂量下，浓度能被检测的最长时间是 8 小时。就同一个体而言（适合于大多数服药者），无论使用何种剂量，血中纳洛酮浓度随使用剂量而增加。在 1~4mg 的剂量范围内，纳洛酮的均峰水平波动在 0.11 到 0.28ng/ml 之间。

表 1. 服用 4mg，8mg 和 16mgSUBOXONE 和 16mgSUBUTEX 剂量后丁丙诺非的药代动力学参数[变异系数平均值]

药代动力学	SUBOXONE®	SUBOXONE®	SUBOXONE®
最大血药浓度、纳克/ml	1.84 (39)	3.0 (51)	5.95 (38)
血药浓度时间曲线下面积	12.52 (35)	20.22 (43)	34.89 (33)

分布

丁丙诺非约 96%为蛋白结合形式，主要同 alpha 和 beta 球蛋白结合。

纳洛酮约 45%为蛋白结合形式，主要同白蛋白结合。

物化特征

丁丙诺非 pK 值为 8.4。因此，唾液的 pH 对丁丙诺非之吸收起重要作用。溶剂性 pH 值为 6 为好，但当 pH 为 7 时，溶解性会降低 10 倍。丁丙诺非溶解性极好。

代谢

丁丙诺非通过 N-去烷基化转化成去甲丁丙诺非并同时进行葡萄糖醛酸化。N-去烷基化通路由细胞色素 P-450 异构酶 3A4 协调完成。丁丙诺非是一种活性的代谢中间物，并可以进一步进行葡萄糖醛酸化。纳洛酮通过直接的葡萄糖醛酸化转化成 3-葡萄糖醛酸纳洛酮并且 6-氧基团进行 N-去烷基化和还原反应。

清除

一项关于丁丙诺非大样本平衡研究显示，用药后 11 天内收集的 30%的尿样和 69%的粪样中仍能检测到完全的放射性标记。几乎在所有的剂量中都能够检测到丁丙诺非，去甲丁丙诺非和两种没有鉴定的代谢中间物。在尿样中，大部分的丁丙诺非和去甲丁丙诺非都是偶联的（丁丙诺非有 1%处于游离态，9.4%是偶联的；去甲丁丙诺非则有 2.7%处在游离态，11%为偶联的）。在粪样中，几乎所有的丁丙诺非和去甲丁丙诺非都是处于游离态（丁丙诺非有 33%处于游离态，5%是偶联的；而对于去甲丁丙诺非有 21%是游离态，2%是偶联的）。

丁丙诺非在血清中的平均清除半衰期为 37 小时。

纳洛酮的平均清除半衰期为 1.1 小时。

特殊人群

肝脏疾病

肝损对丁丙诺非和纳洛酮的药代动力学的影响仍不清楚。既然两个药物均被彻底代谢，中重度肝损病人的预期血药浓度要高于其他病人。然而，并不清楚两个药物的受影响程度是否一致。因此，对于肝损病人需要调整剂量并观察其快速鸦片撤药的症状。

肾脏疾病

对 9 例透析病人与 6 例肾功能正常研究对象静脉注射 0.3mg 丁丙诺非后药代动力学的随访未观察到差异。

肾衰对于纳洛酮药代动力学影响不详。

药物-药物之间的交互作用

CYP 3A4 酶抑制剂和诱导剂：一项酮康唑 (400mg/天) 药代动力学影响的研究显示，12 例病

人稳定使用 SUBOXONE [8mg (n=1) 或 12mg (n=5) 或 16mg (n=6)]，一个强效 CYP 3A4 酶抑制剂在这组病人中分别导致了丁丙诺非平均最大血药浓度 (C_{max}) (从 4.3 升到 9.8, 6.3 到 14.4, 9.0 到 17.1) 和平均血药浓度时间曲线下面积 (AUC) (从 30.9 到 46.9, 41.9 到 83.2, 52.3 到 120) 的升高。使用 SUBUTEX 或 SUBOXONE 的个体如同时使用 CYP 3A4 酶抑制剂诸如：咪唑类抗真菌药物 (如酮康唑)、大环内酯类抗生素 (如红霉素)、及 HIV 蛋白酶抑制剂 (如 ritonavir、indinavir 和 saquinavir) 应严密监测，可能需要减量。丁丙诺非与 CYP 3A4 酶诱导剂之间的相互作用还未被研究；因此严密监测同时使用 CYP 3A4 酶诱导剂 (如苯巴比妥、卡马西平、苯妥英、利福平) 和赛宝松的病人 (应受到医生严密观察)。

临床研究

关于赛宝松的安全性有效性的临床资料来源于对含有或不含纳洛酮成分的丁丙诺非舌下含服片剂的研究，也来源于对具有更高的生物利用度的丁丙诺非的乙醇溶剂舌下使用的研究。

575 位病人使用 SUBOXONE 片剂，1834 例病人使用 SUBUTEX 片剂，另外 2470 例病人使用丁丙诺非舌下溶剂。在临床试验中总共有 1270 名女性使用丁丙诺非。推荐剂量是依据一项包含片剂的临床试验和两项含乙醇溶剂的临床试验的资料所定。所有临床试验均使用丁丙诺非并结合做为综合戒毒治疗一部分的精神心理咨询。没有仅单用丁丙诺非治疗的临床试验来评估丁丙诺非的有效性。

在一项含有安慰剂以及活性剂的双盲对照研究中，326 个海洛因成瘾者被随机分组，每天给予 16mg SUBOXONE，16mg SUBUTEX 或者是安慰剂。对于被随机分配的研究对象接受的两种主动治疗来说，第一天开始给予 8mg 的 SUBUTEX 片剂一片，第二天给予 16mg (两片 SUBUTEX 8mg 片剂)。第三天，那些随机接受 SUBOXONE 处理的对象调换成联合药物。随机接受安慰剂处理的对象第一天接受一片安慰剂处理，此后每天两片安慰剂，持续四周。研究对象每天 (周一到周五) 到医院服用药物并进行效果评估，同时提供周末所需剂量供研究对象回家服用。要求研究对象将药物含在舌下大约 5 到 10 分钟直至其完全溶解。研究对象每周接受一个小时的单独咨询和一期 HIV 教育。首要的比较研究的目的是分别评估相对于安慰剂来说 SUBUTEX 和 SUBOXONE 的效果。SUBUTEX 和 SUBOXONE 组，对非研究型鸦片制剂每周三次尿样呈现阴性反应的百分比在统计上高于安慰剂组。

在一项比较丁丙诺非的乙醇溶剂和全激动剂活性对照的双盲，双假的平行研究中，162 个对象随机接受每天 8mg 的丁丙诺非乙醇舌下溶剂 (这个剂量相当于每天 12mg 的 SUBUTEX 或者 SUBOXONE) 或者两个相对低剂量的活性对照，其中一个剂量较低，足够替代安慰剂。这个过程包含 3-10 天的诱导期，16 周的维持期和 7 周的解毒期。丁丙诺非在第三天即被滴定到维持剂量；活性对照的滴定则逐渐进行。维持剂量持续到第 17 周，在接下来的第 18-24 周中使用剂量每周降低 20-30%，最后两周则使用安慰剂。研究对象每周接受单独的或者团体的咨询。基于对非研究性鸦片制剂使用者治疗中的药物滞留以及每周三次尿检中阴性百分比的研究发

现，在治疗海洛因成瘾以及治疗中减少对鸦片的使用方面，丁丙诺非相对于低剂量的对照组来说更为有效。每天 8mg 丁丙诺非的效果相当于中等活性的对照剂量，但其等同性未被确定。在双盲平行剂量对照 16 周的试验研究中，731 位研究对象被随机分配并接受丁丙诺非的乙醇溶剂四种剂量中的一种。在 1 至 4 天内丁丙诺非被滴定到维持剂量然后持续 16 周 (表 2)。试验对象接受至少一期的 AIDS 教育以及额外咨询，基于不同地点，咨询时间从 1 月 1 小时到 1 周 1 小时不等。

表 2. 双盲剂量范围研究中用来诱导的舌下含服丁丙诺非剂量

丁丙诺非靶剂量*	诱导剂量			维持剂量
	1 天	2 天	3 天	
1mg	1mg	1mg	1mg	1mg
4mg	2mg	4mg	4mg	4mg
8mg	2mg	4mg	8mg	8mg
16mg	2mg	4mg	8mg	16mg

*舌下含服溶剂。本表格中的剂量不必以片剂形式给予，仅作参考目的：

2mg 溶剂大约等于 3mg 片剂

4mg 溶剂大约等于 6mg 片剂

8mg 溶剂大约等于 12mg 片剂

16mg 溶剂大约等于 24mg 片剂

基于对非研究性鸦片制剂使用者治疗中的药物滞留以及每周三次尿检中阴性百分比的研究发现，三个最高测试剂量均优于 1mg 剂量。因此，这项研究表明某一剂量范围内的丁丙诺非是有效的。1mg 舌下含服丁丙诺非溶剂剂量可看作略少于 2mg 的片剂剂量。这项研究中的其他剂量包括大约从 6mg 至大约 24mg 的片剂剂量范围。

适应证和用途

SUBOXONE 及 SUBUTEX 是用来治疗鸦片成瘾的。

禁忌证

SUBOXONE 及 SUBUTEX 不适于对丁丙诺非过敏的患者，SUBOXONE 不适于对纳洛酮过敏的患者。

注意事项

呼吸道抑制作用

丁丙诺非可引起严重呼吸抑制，尤其静脉用药时。许多死亡病例发生于成瘾者静脉误用丁丙诺非，通常发生在苯二氮草类药物合用时。死亡报道亦见于丁丙诺非与其他镇静药物合用，如酒精或其他鸦片类毒品。

万一药物过量，如有需要，首要的治疗措施是使用机械辅助通气重建有效通气。纳洛酮可能对逆转丁丙诺非所致的任何呼吸抑制无效。

呼吸功能不良者如：慢性阻塞性肺病、肺心病、呼吸储备减低、缺氧、高碳酸血症、或原有呼吸道抑制的病人应慎用赛宝松。

中枢神经系统抑制作用

病人在使用镇痛类药物、全身性麻醉剂、苯二氮草类药物、酚噻嗪、镇静安定催眠药以及其他中枢神经系统抑制剂（包括酒精）的同时接受丁丙诺非治疗，可能会加重中枢神经系统抑制。

药物依赖性

丁丙诺非是 μ 鸦片受体的部分激动剂，长期使用可产生对鸦片类药物的依赖性，特征为突然停药或撤药过快所致的戒断反应。其戒断综合症表现要较 μ 鸦片受体全激动剂所致的轻，并可延迟发作。

对肝脏的影响

在吸毒人群中使用了丁丙诺非的临床试验和药物上市后副反应事件的调查中，均报道有溶细胞性肝炎和黄疸型肝炎的病例。异常表现的范围从一过性无症状肝酶升高到肝衰竭、肝坏死、肝肾综合征、肝性脑病均有报道。在报道的许多病例中，肝损害起因于或归咎于病人原有的肝功能异常、乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染、合用其他潜在肝损药物以及静脉吸毒。在其他一些病例中，无足够的资料可用于确定肝损的病原。在某些病例中，丁丙诺非本身有可能造成肝功能异常。建议在初始治疗前检查肝功能以建立基线，并在治疗过程中定期随访肝功能。当疑及肝损时，推荐做生化和病原学检测评估。根据不同病例，药物应小心停药以预防发生戒断综合症及重新使用毒品，或开始严格监测病人。

过敏反应

临床试验和药物上市后均有报告丁丙诺非可引起急、慢性过敏反应。最常见的症状与体征包括皮疹，蜂窝织炎与瘙痒。支气管痉挛、血管神经性水肿、过敏性休克等病例亦有报道。既往丁丙诺非过敏史是使用 SUBUTEX 或 SUBOXONE 的禁忌证。既往纳洛酮过敏史是使用 SUBOXONE 的禁忌证。

在从事体力工作人群中使用

SUBUTEX 和 SUBOXONE 可能会对承担潜在危险工作（如驾驶或机械操作）所需的精力和体力产生损害，尤其在药物诱导和剂量调整期间。病人应被告诫停止操作危险机械，包括驾驶，直到他们能合理地确定丁丙诺非治疗对他们从事这类工作的能力没有影响。和其他鸦片类药物类似，SUBUTEX 和 SUBOXONE 可能会在从事体力工作的人群中引起体位性低血压。

头部损伤及对颅内压的影响

类似其他强效鸦片类药物，SUBUTEX 和 SUBOXONE 可能会升高脑脊液压力，脑外伤、颅内损伤和其他脑脊液压力可能升高的情况下须慎用。SUBUTEX 和 SUBOXONE 可引起瞳孔缩小和意识改变，这可能会干扰对病人的评估。

鸦片戒断反应

由于 SUBOXONE 含有纳洛酮，如果胃肠道外误用 SUBOXONE，对鸦片类激动剂如海洛因、吗啡、或美沙酮依赖的个体极有可能出现明显而强烈的戒断综合症。鸦片类激动剂的作用尚未消退的病人舌下含服 SUBOXONE 也可能产生鸦片戒断综合症。

预防事项

概述

老年或体虚者以及肝、肺或肾功能严重不全者；粘液性水肿或甲状腺功能低下，肾上腺皮质功能不全（如 Addison's 病）；中枢抑制或昏迷；中毒性精神病；前列腺肥大或尿道狭窄；急性酗酒；震颤性谵妄；或脊椎侧曲应慎用 SUBUTEX 和 SUBOXONE。

肝损对丁丙诺非和纳洛酮的药代动力学的影响仍不清楚。因为两种药物均被机体广泛地代谢，中和重度肝损病人的预期血药浓度会升高。然而，并不清楚两个药物的受影响程度是否一致。因此，需要调整剂量并观察病人快速鸦片戒断的症状。

类似其他鸦片类毒品，丁丙诺非可增加胆总管压力，因此，对于胆道功能不良的病人须慎用。类似其他 mu 鸦片类受体激动剂，使用 SUBUTEX 和 SUBOXONE 可能干扰腹部急症的诊断或临床经过。

药物相互作用

在细胞色素酶 (CYP3A4) 的作用下，丁丙诺非代谢为去甲丁丙诺非。因为 CYP3A4 酶抑制剂可能增加血浆丁丙诺非浓度，故使用 CYP3A4 酶抑制剂如：咪唑类抗真菌药物 (如酮康唑)、大环内酯类抗生素 (如红霉素) 及 HIV 蛋白酶抑制剂 (如 ritonavir、indinavir 和 saquinavir) 的病人应调整 SUBUTEX 和 SUBOXONE 的剂量。

根据非对照临床病例报告，丁丙诺非与苯二氮草类药物之间可能存在相互作用。许多药物上市后经验报道显示，昏迷与死亡病例与成瘾者静脉同时误用丁丙诺非与苯二氮草类药物相关。许多这类病人通过注射碾碎的 SUBUTEX 片剂来误用丁丙诺非。对于使用苯二氮草类药物或其他作用于中枢神经系统药物的病人，要慎重给予 SUBUTEX 和 SUBOXONE，不论这些药物是否由医生建议或使用或药物成瘾者滥用。应告诫病人在使用 SUBUTEX 或 SUBOXONE 治疗同时静脉注射苯二氮草类药物的潜在风险。

给病人的信息

病人应通知他们的家属，在紧急情况下，经治医生、急诊室工作人员也应被告知病人有麻醉药品依赖并且正在进行 SUBUTEX 或 SUBOXONE 的治疗。

病人应被告诫，如果在 SUBUTEX 或 SUBOXONE 治疗的同时应用苯二氮草类药物、其他镇静安定催眠药、抗抑郁剂、或酒精，可能会导致严重药物过量或死亡。

SUBUTEX 和 SUBOXONE 可能会影响从事有潜在危险工作人员 (如驾驶或机械操作) 所需的精力和体力，尤其在药物诱导和剂量调整期。病人应被告诫停止操作危险机械，包括驾驶，直到他们能合理地确定丁丙诺非治疗对他们从事这类工作的能力没有影响。类似其他鸦片类药物，SUBUTEX 和 SUBOXONE 可能会在从事体力工作的人群中引起体位性低血压。

如果在治疗过程中病人正在或将要使用其他药物时，他们应咨询医生。

致癌性、致突变性及生殖损害

致癌性：目前还没有资料报道 SUBOXONE 有致癌性。用 SD 大鼠和 CD-1 小鼠对丁丙诺非致癌性的研究表明，在 SD 大鼠饲料中加入每天每公斤 0.6、5.5 和 56mg 的丁丙诺非 (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于推荐剂量的 0.4 倍、3 倍和 35 倍)，持续 27 个月，根据调下存活率的倾向性检验法，大鼠的睾丸间质细胞 (Leydig's) 性肿瘤的发生与丁丙诺非剂量增加有统计意义。但用 Pair-Wise 法比较高剂量组和对照组，没有显示统计学意义。在一项为期 86 周用 CD-1 小鼠作模型的研究中，在小鼠饲料中加入丁丙诺非的量高达每天每公斤 100mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于推荐剂量的 30 倍)，但没有观察到致癌作用。

致突变性：赛宝松：通过细菌学突变测定 (埃姆斯试验)，丁丙诺非和纳洛酮以 4:1 组成的混合物未引起四株鼠伤寒沙门氏菌及两株大肠杆菌的基因突变；体外对人淋巴细胞无致畸性，大鼠

静脉内微核试验未发现有致畸性。

SUBUTEX：应用基因、染色体及 DNA 交互作用等方法，研究了丁丙诺非对原核和真核细胞的致突变性。酵母菌(酿酒酵母)细胞的重组、基因转化或正向变异试验阴性；枯草杆菌重组试验阴性；CHO 细胞(中国仓鼠骨髓瘤细胞和精原细胞)的基因断裂试验阴性；小鼠淋巴瘤 L5178Y 测定阴性；埃姆斯试验结果不肯定：有两个实验室的结果为阴性，而第三研究报道，大剂量丁丙诺非(每皿 5mg)移码突变阳性；Green-Tweets 大肠杆菌存活实验阳性；在体内、体外用 ³H 标记的胸腺嘧啶核苷掺入法进行小鼠睾丸组织 DNA 合成抑制试验(DSI)，均为阳性；小鼠睾丸细胞程序外 DNA 合成试验阳性。

对生殖系统可能的影响：**SUBOXONE**：大鼠饲料中加入 SUBOXONE 500ppm 或以上(相当于大约每天每公斤 47mg 或以上，基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于推荐剂量的 28 倍)，可导致生育力降低，表现为雌性受孕力降低。饲料中加入剂量为 100ppm 的 SUBOXONE 时(相当于大约每天每公斤 10mg 或以上，基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于推荐剂量的 6 倍)，对生育力无不良作用。

SUBUTEX：用大鼠的试验表明，口服丁丙诺非每天每公斤 80mg(基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于推荐剂量的 50 倍)，或肌肉或皮下注射每天每公斤 5mg(基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于推荐剂量的 3 倍)，均未造成生殖损害。

对妊娠的影响

C 类药物

致畸作用

SUBOXONE：将丁丙诺非和纳洛酮混合物(口服时比例为 1:1，肌注时为 3:2)作用于 SD 大鼠及俄罗斯白兔进行胚胎-胎儿发育研究。大鼠及兔分别口服该混合物每天每公斤 250mg 和每天每公斤 40mg(基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于推荐剂量的 150 倍和 50 倍)时，均未发现有致畸变作用。大鼠及兔肌注剂量每天每公斤 30mg(基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于推荐剂量的 20 倍和 35 倍)时，没有发现与药物有明显相关的致畸性；在低剂量组，一只兔仔出现无头畸胎，在中等剂量组，同一窝兔仔中的两只兔出现脐疝；高剂量组中，没有异常。大鼠口服药片后，当剂量为每天每公斤 100mg(基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于推荐剂量的 6 倍)时，出现了与剂量相关的植入后胚胎丢失，表现为植入早期丢失多，而植入晚期丢失少；兔口服药片剂量为每天每公斤 40mg，出现了逐渐增多的胚胎植入后丢失；大鼠及兔肌注用药达每天每公斤 30mg 时，活胎明显减少，胚胎植入后丢失明显增多。

SUBUTEX：以下情况未出现致畸变作用：大鼠及兔，肌注或皮下注射 SUBUTEX 为每天每公斤 5mg(基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于推荐剂量的 3 倍和 6 倍)，大鼠静脉滴注每天每公斤 0.8mg(基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg，相当于

推荐剂量的 0.5 倍) 或口服每天每公斤 160mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐剂量的 95 倍), 免口服每天每公斤 25mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐剂量的 30 倍)。用每天每公斤 1mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐剂量的 0.6 倍) 的 SUBUTEX 皮下注射大鼠, 出现了明显的骨骼异常 (如胸椎增生, 胸腰肋骨增生), 但当口服剂量为每天每公斤 160mg 时, 未出现此类异常; 给予兔肌注每天每公斤 5mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐剂量的 6 倍) 或口服每天每公斤 1mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐的剂量), 会引起更多的骨骼异常, 但从数量上看, 这种增加无统计学意义; 免口服丁丙诺非每天每公斤 1mg 或以上时, 出现了明显的植入前胚胎丢失, 而静脉用药为每天每公斤 0.2mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐剂量的 0.3 倍), 出现了明显的植入后胚胎丢失。

关于 SUBOXONE 或 SUBUTEX 对孕妇的影响, 目前还没有合理设计并有对照的研究报道, 因此, 仅当该药物对胎儿的潜在利益大于潜在风险的时候, 才应用于妊娠期妇女。

非致畸作用

丁丙诺非每天每公斤 5mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐剂量的 3 倍) 治疗的妊娠大鼠出现难产; 对大鼠应用丁丙诺非后的生育力、围产期及产后发育研究表明: 口服剂量每天每公斤 0.8mg 以上 (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐剂量的 0.5 倍)、肌注剂量每天每公斤 0.5mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐剂量的 0.3 倍)、皮下注射剂量每天每公斤 0.1mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐剂量的 0.06 倍), 均导致新生儿死亡率增加。对大鼠新生儿口服丁丙诺非每天每公斤 80mg (基于每平方米 mg 计算的每天人用舌下剂量 16mg, 相当于推荐剂量的 50 倍), 可导致幼仔翻正反射、惊恐反应延迟。

新生儿脱瘾综合征

有报道显示, 妇女孕期服用 SUBUTEX 治疗会导致新生儿出现脱瘾综合征。从药物市场售后调查来看, 一般在生后第一至八天可能出现脱瘾综合征, 但生后第一天发生的最多。与脱瘾综合征有关的副作用包括张力过高、新生儿激惹和肌阵挛。有几例罕见的癫痫报道, 也有一例关于呼吸暂停和心动过缓的报道。

哺乳期母乳

大鼠的生殖研究表明丁丙诺非可造成产奶量明显下降, 降低幼仔生存率及泌乳指数。孕妇大剂量舌下应用丁丙诺非, 可导致丁丙诺非分泌进入母乳。因此, 建议用 SUBUTEX 或 SUBOXONE 治疗的母亲不要进行母乳喂养。

儿科应用

16 岁以下儿童应用 SUBUTEX 和 SUBOXONE 的安全性及有效性尚未建立, 因此不建议患儿

应用这些药物。

不良反应

对 497 名鸦片样物质依赖的受试者进行了一项 SUBOXONE 的安全性调查。应用 SUBUTEX (不含纳洛酮的丁丙诺非片剂) 的临床实验结果及其他舌下含服丁丙诺非的临床实验完全支持了对 SUBOXONE 的前瞻性评价。对 3214 名鸦片样物质依赖的受试者按照鸦片样物质成瘾者的治疗剂量给药，依然是安全的。有关 SUBUTEX 和 SUBOXONE (或丁丙诺非) 舌下用药的副作用，几乎没有区别。

一项对照研究表明，16mg 的 SUBUTEX 或 SUBOXONE 副作用类似；另一项为期四周的实验研究发现，在至少 5% 的患者中出现了如下的副作用 (见表 3)。

表 3. 一项为期四周的研究中所显示的机体系统和治疗组出现的副作用(≥ 5%)

	样本数 %	样本数 %	样本数 %
机体系统	SUBOXONE 16mg/ 日	SUBUTEX 16mg/ 日	安慰剂
不良反应术语	样本数=107	样本数=103	样本数=107
整个机体			
虚弱	7 (6.5%)	5 (4.9%)	7 (6.5%)
寒战	8 (7.5%)	8 (7.8%)	8 (7.5%)
头痛	39 (36.4%)	30 (29.1)	24 (22.4%)
感染	6 (5.6%)	12 (11.7%)	7 (6.5%)
疼痛	24 (22.4%)	19 (18.4%)	20 (18.7%)
腹痛	12 (11.2%)	12 (11.2%)	7 (6.5%)
背痛	4 (3.7%)	8 (7.8%)	12 (11.2%)
戒断症状	27 (25.2%)	19 (18.4%)	40 (37.4%)
心血管系统			
血管舒张	10 (9.3%)	4 (3.9%)	7 (6.5%)
消化系统			
便秘	13 (12.1%)	8 (7.8%)	3 (2.8%)
腹泻	4 (3.7%)	5 (4.9%)	16 (15.0%)
恶心	16 (15.0%)	14 (13.6%)	12 (11.2%)
呕吐	8 (7.5%)	8 (7.8%)	5 (4.7%)
神经系统			
失眠	15 (14.0%)	22 (21.4%)	17 (15.9%)
呼吸系统			
鼻炎	5 (4.7%)	10 (9.7%)	14 (13.1%)
皮肤和附属物			
出汗	15 (14.0%)	13 (12.6%)	11 (10.3%)

一项为期四个月包含丁丙诺非多种剂量的对照研究也显示出丁丙诺非的副作用特征。表 4 列出了对照研究中的任一剂量组中发生在至少 5%以上病人中的副作用。

表 4. 一项为期十六周的研究显示的机体系统和治疗组出现的副作用(≥ 5%)

机体系统 不良反应术语	丁丙诺非的剂量				
	很低 样本数=184	低 样本数=180	中等 样本数=186	高 样本数=181	总量 样本数=731
	样本数 %	样本数 %	样本数 %	样本数 %	样本数 %
整个机体					
脓肿	9 (5%)	2 (1%)	3 (2%)	2 (1%)	16 (2%)
虚弱	26 (14%)	28 (16%)	26 (14%)	24 (13%)	104 (14%)
寒战	11 (6%)	12 (7%)	9 (5%)	10 (6%)	42 (6%)
发热	7 (4%)	13 (7%)	19 (10%)	8 (4%)	44 (6%)
流感症状	4 (2%)	2 (1%)	2 (1%)	10 (6%)	21 (3%)
头痛	51 (28%)	62 (34%)	54 (29%)	53 (29%)	220 (30%)
感染	32 (17%)	39 (22%)	38 (20%)	40 (22%)	149 (20%)
意外伤害	5 (3%)	10 (6%)	5 (3%)	5 (3%)	25 (3%)
疼痛	47 (26%)	37 (21%)	49 (26%)	44 (24%)	177 (24%)
背痛	18 (10%)	29 (16%)	28 (15%)	27 (15%)	102 (14%)
戒毒症状	45 (24%)	40 (22%)	41 (22%)	36 (20%)	162 (22%)
消化系统					
便秘	10 (5%)	23 (13%)	23 (12%)	26 (14%)	82 (11%)
腹泻	19 (10%)	8 (4%)	9 (5%)	4 (2%)	40 (5%)
消化不良	6 (3%)	10 (6%)	4 (2%)	4 (2%)	24 (3%)
恶心	12 (7%)	22 (12%)	23 (12%)	18 (10%)	75 (10%)
呕吐	8 (4%)	6 (3%)	10 (5%)	14 (8%)	38 (5%)
神经系统					
焦虑	22 (12%)	24 (13%)	20 (11%)	25 (14%)	91 (12%)
抑郁	24 (13%)	16 (9%)	25 (13%)	18 (10%)	83 (11%)
头晕	4 (2%)	9 (5%)	7 (4%)	11 (6%)	31 (4%)
失眠	42 (23%)	50 (28%)	43 (23%)	51 (28%)	186 (25%)
神经过敏	12 (7%)	11 (6%)	10 (5%)	13 (7%)	46 (6%)
嗜睡	5 (3%)	13 (7%)	9 (5%)	11 (6%)	38 (5%)
呼吸系统					
咳嗽增加	5 (3%)	11 (6%)	6 (3%)	4 (2%)	26 (4%)
咽喉炎	6 (3%)	7 (4%)	6 (3%)	9 (5%)	28 (4%)
鼻炎	27 (15%)	16 (9%)	15 (8%)	21 (12%)	79 (11%)
皮肤和附属物					
出汗	23 (13%)	21 (12%)	20 (11%)	23 (13%)	87 (12%)
特别反应					
流泪	13 (7%)	9 (5%)	6 (3%)	6 (3%)	34 (5%)

*舌下溶剂。本表格中的剂量不一定以片剂的方式给予，只是为了比较的目的。

“很低”剂量 (1mg 溶液) 不超过 2mg 片剂的剂量

“低”剂量 (4mg 溶液) 相当于 6mg 片剂的剂量

“中等”剂量 (8mg 溶液) 相当于 12mg 片剂剂量

“高”剂量 (16mg 溶液) 相当于 24mg 片剂的剂量

药物滥用与药物依赖

SUBOXONE 与 SUBUTEX 均属于“毒品药物管制法”中受控的成瘾药品。丁丙诺非是鸦片受体的部分拮抗剂，长期应用会产生鸦片样依赖性，如果突然中断或快速减量后会出现戒断症状。这种戒断症状比鸦片受体完全拮抗剂所引发的症状要轻，且出现较晚（参见注意事项部分）。妇女孕期服用 SUBUTEX 治疗会导致新生儿出现脱瘾性脑综合征已在注意事项中提及。

SUBOXONE 中含有纳洛酮，滥用于静脉注射可能会使那些对其他鸦片样拮抗剂有依赖性的受试者产生强烈的戒断症状。

药物过量

表现：

急性过量反应表现有针尖样瞳孔、镇静、低血压、呼吸抑制和死亡。

治疗：

需要仔细监控患者的呼吸及心脏状态，如出现呼吸及心脏功能抑制，主要注意力应放在重建气道或通过辅助呼吸设备来控制呼吸，以保证足够的气体交换，如有指征，应予以吸氧、静脉输液、升压药物等支持措施。如若出现药物过量，而所需用的纳洛酮又不能够有效逆转任何由丁丙诺非导致的呼吸抑制时，应即时用呼吸机等辅助设备重建通气功能。

高剂量盐酸纳洛酮（如 10-35mg/70 公斤）治疗丁丙诺非过量的作用有限。因此，有时也用多沙普伦（呼吸兴奋剂）。

剂量及用法

舌下含服 SUBOXONE 或 SUBUTEX 的每天剂量范围是 12-16mg。当舌下用药时，SUBOXONE 与 SUBUTEX 临床作用类似，可以互换应用。目前尚缺乏足够完善的研究来证明 SUBOXONE 可被作为初始用药。由于 SUBUTEX 不含纳洛酮，因而更多被作为初始诱导用药，在诱导后，应使用含有纳洛酮的 SUBOXONE 进行无医生监管的临床治疗。目前仅对于那些无法耐受 SUBOXONE 的患者（如对纳洛酮过敏），才在无医生监管情况下用 SUBUTEX 治疗。

服用方法：

将 SUBOXONE 与 SUBUTEX 置于舌下至其融化。对一次需服用两片以上的患者，建议将所有药片一次性放入；或者（如感觉一次含化两片以上的药物有明显不适）可每次舌下放入两片，分次放入。不管哪种方法，须持续保持药片于舌下，因为吞咽药物会降低药物的生物利用度。为保持良好而稳定的生物利用度，患者每次服用药物时应分次连续含服并采用同一服用方式。

导入：

在导入前，需考虑到鸦片类依赖的类型（长效鸦片类和短效鸦片类）、上次服用鸦片类毒品的时间，以及鸦片类依赖的程度等。为避免促发突发性阶段症状，应在有客观明确戒断症状出现时，立刻用 SUBUTEX 来诱导。

在一项为期一月，用 SUBUTEX 片剂诱导得 SUBOXONE 维持治疗的临床研究中：第一天用 8mg 的 SUBUTEX，第二天用 16mg 的 SUBUTEX，从第三天起一直用 SUBOXONE（丁丙诺非的剂量应与第二日所用 SUBUTEX 的剂量相同）。用丁丙诺非溶剂的研究表明，导入期在三至四天内完成，取决于靶剂量。

某些研究表明，几天时间的渐进性诱导用药会造成高比率的丁丙诺非患者在导入期退出药物试验。因此，建议应尽快试用出临床有效的适当的维持剂量，这样可以防止发生过份的鸦片戒断症状。

使用海洛因及其他短效鸦片类药物的患者:

初始治疗阶段，当患者最后一次吸食鸦片类药物至少四小时后，或是当鸦片类药物戒断症状刚一出现时开始服用 SUBUTEX。

用美沙酮治疗的患者及吸食长效鸦片类药物:

少有关于服用美沙酮维持治疗的患者改为用丁丙诺非治疗的报道。有实验研究显示：在用丁丙诺非初始诱导阶段就可能出现戒断症状。戒断症状常出现于大剂量服用美沙酮（30mg）的患者和当停用美沙酮不久就更换为丁丙诺非治疗的首次用药时。

维持用药:

由于 SUBOXONE 配方中含有纳洛酮，因此它是作为维持治疗的优选药物。

调整至合适的维持用药剂量:

推荐 SUBOXONE 的维持用药剂量是每日 16mg。临床试验表明，相比于安慰剂，16mg 的 SUBUTEX 或 SUBOXONE 是临床有效剂量，对于部分病人，12mg 也有效。SUBOXONE 的剂量应以 2mg 或 4mg 递增/递减的水平调整到病人能坚持治疗和不出现在鸦片戒断症状的剂量为止。根据个体情况每日的剂量范围在 4-24mg 之间。

减量与终止治疗:

作为综合治疗的一部分，在经过较长时期的维持或短暂稳定期后，应决定终止使用 SUBOXONE 或 SUBUTEX。曾尝试过递减用药或突然停药的方法，但是还没有关于如何选择最佳递减剂量的对照试验研究。

剂型

SUBOXONE 舌下含片包装为白色高密度聚乙烯瓶。

附录B：治疗合约

治疗承诺/合约（范例）

作为一名治疗鸦片滥用和依赖的丁丙诺非研究方案中的参加者，可在自愿和自主的前提下同意和接受如下治疗承诺/合约：

我承诺遵守持续，并准时参加研究医生和他/她的助手约定的访问。

我承诺在研究医生的办公室保持谦恭。

我承诺不在办公室酗酒或处于毒品的影响之下。如果我那样做了，医生将不会访视我，我将得不到任何药物治疗，直至下一次计划访问。我承诺不销售、共享，或给任何研究药物与他人。我明白如此违反治疗规程是一种严重的承诺违背，并会导致无权控诉的我的治疗终止。

我承诺不在医生的办公室做交易、偷盗，或做任何其他违法的或破坏性活动。

我同意，我的药物治疗（或处方）可仅在常规门诊访问日发放给我。任何错过门诊随访都将导致无法获得药物治疗直到下一次计划随访。

我承诺，接受药物治疗是我的责任，我会将药物保存在可靠、安全的地方。我同意，丢失药物将不会得到补发，无论任何原因的丢失。我承诺不会从我的治疗医生以外的任何医生、药房，或其他地方获得药物治疗。我明白丁丙诺非与其他药物混用，特别是苯二氮草类，比如安定和其他滥用的药品，可能是危险的。我也清楚有一些丁丙诺非与苯二氮草类混用导致死亡的报道。

我承诺如果没有事先咨询医生，我会按照医生的指导服用药物，且不改变服药方式。

我清楚我的疾病仅药物治疗是不够的，并且承诺参加病人教育和预防项目，以帮助我的治疗。

签字：_____ 日期：_____

引自：物资滥用治疗中心，丁丙诺非用于治疗鸦片依赖的临床指南，治疗改进方案 (TIP) 系列40.