

HPTN 058

第三期随机对照试验
用于评估药物治疗在鸦片成瘾注射吸毒者中预防
艾滋病病毒感染的效果

丁丙诺非/纳洛酮治疗手册

2006 年 7 月

改编自：*Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction TIP 40*（丁丙诺非在治疗阿片类物质成瘾中的临床使用指南：治疗改进方案系列第 40 号），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 药物治疗与咨询之间的关系	3
2.0 丁丙诺非/纳洛酮的药理学综述	5
2.1 大脑中的阿片反应	5
2.2 鸦片戒断反应	6
2.3. 安全性、不良反应和药物交互作用	6
2.3.1 呼吸抑制	7
2.3.2 突发性戒断反应	7
2.3.3 肝脏反应	8
2.3.4 孕妇和新生儿	8
2.3.5 药物交互作用	8
2.4 暂时停药、调整或停药研究药物	10
3.0 HPTN 058 试验服药随访期间的程序	11
3.1 治疗导入的第 1 天到第 3 天	11
3.1.1 第 1 天的程序	12
3.1.2 第 2 天和第 3 天的程序	12
3.2 戒毒组：第四天	14
3.2.1 第六个月的第二次戒毒治疗	15
3.3 替代治疗组：第 4 天到第 21 天的稳定服药阶段	16
3.4 维持到第 47 周	16
3.4.1 服药随访失约	18
3.4.2 第 47 周到第 52 周的减药期	20
3.5 尿毒品检测	21
3.6 孕检	21
附录 A：药品说明书	22
附录 B：培训幻灯片	23

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）合剂作为治疗鸦片成瘾的药物，商标名为Suboxone®（赛宝松）。丁丙诺非是一种常用的治疗鸦片滥用的替代药物；添加纳洛酮能减少将丁丙诺非滥用为注射药物的风险。考虑到这一药物的安全性记录、易于管理以及能减少滥用风险等特点，HPTN 058试验将其定为研究使用的药理制剂。

1.1 目的

本丁丙诺非/纳洛酮治疗手册涵盖两个方面。首先，本手册对丁丙诺非/纳洛酮进行介绍。其次，本手册详细说明在HPTN 058试验中管理丁丙诺非/纳洛酮的研究程序。丁丙诺非/纳洛酮使用方法的介绍是为了指导如何在研究对象均为门诊病人这一特定环境中进行最有效的药物管理。研究程序则是为了明确说明研究点的工作程序和要开展的实践活动，从而确保各研究点之间保持最大程度的一致性。本手册假设所有参加HPTN 058试验的临床医生都对鸦片成瘾和治疗方法有基本的认识，同时假设本手册的读者对058试验方案有充分的了解。

除了本手册以外，临床医生在开展HPTN 058试验的过程中还会用到以下文件：

- HPTN 058试验方案最新版
- 研究程序手册（SSP）
- 赛宝松药品说明书（本手册的附录A）
- 给058试验工作人员提供专业培训期间使用的幻灯片（本手册的附录B）

本丁丙诺非/纳洛酮治疗手册主要针对058试验制定，这次研究的主要目的是比较丁丙诺非/纳洛酮短期戒断组和丁丙诺非/纳洛酮长期（52周）维持组采用药物和危险降低咨询后的治疗效果。本手册使用的术语“临床医生”可能指医生、护士或其他有资质给研究对象服用丁丙诺非/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丁丙诺非/纳洛酮处方或更改研究对象服用丁丙诺非/纳洛酮的剂量；不过，其他接受过培训并符合当地相关资质要求的工作人员也可以给研究对象服用丁丙诺非/纳洛酮。

改编自：*Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction TIP 40*（丁丙诺非在治疗阿片类物质成瘾中的临床使用指南：治疗改进方案系列第40号），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，www.samsha.gov。

1.2 药物治疗与咨询之间的关系

咨询和药物处理在随机分组中同时开始，与研究对象的随访一起进行。应尽可能在相同的时间和地点进行，以减少研究对象的不便，提升其依从性。临床医生和咨询员应该定期就

研究对象在物质滥用治疗过程中的总体情况交换意见；不过，每一种治疗方案的发展都要遵循试验方案、研究程序手册 (SSP) 和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，从而很好地协调研究对象的治疗。

2.0 丁丙诺非/纳洛酮的药理学综述

有关丁丙诺非/纳洛酮的药理学的详细信息，请参见附录A的药品说明书。

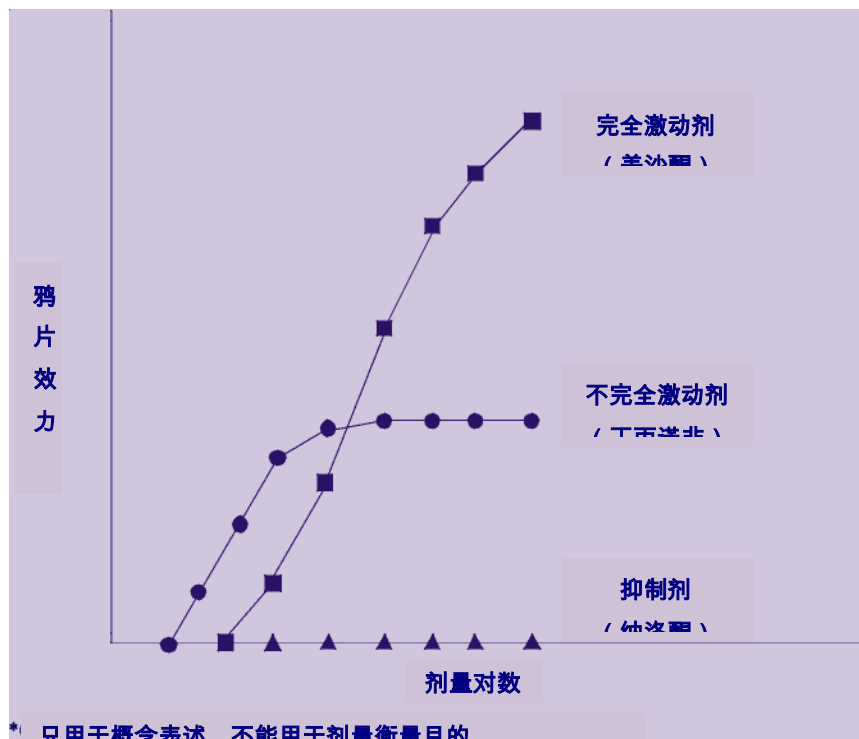
2.1 大脑中的阿片反应

阿片受体是分布在脑细胞表面的分子，阿片类物质与这些分子结合后就会释放出效力。阿片类物质通过激活mu受体达到止痛、欣快感和成瘾的效果。

吗啡、海洛因和美沙酮是阿片受体的**完全激动剂**，是非常有效的止痛剂并且可以制造欣快感。随着阿片完全激动剂的剂量的增加，阿片类物质能达到最大的效力，造成呼吸抑制、呼吸停止直至死亡。纳洛酮是一种阿片**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治疗阿片完全激动剂造成的服药过量。

丁丙诺非是吗啡生物碱二甲基吗啡的衍生物，从二十世纪70年代起就作为止痛药物被使用。丁丙诺非是鸦片受体的**不完全激动剂**，也就是说丁丙诺非会与鸦片受体紧密地结合在一起，但无法像海洛因或美沙酮等**完全激动剂**一样完全激活受体。在低剂量的情况下，完全激动剂和不完全激动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）。但与完全激动剂不同的是，在高剂量的情况下，即使继续增加剂量，不完全激动剂也会停止产生更大的鸦片效力，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导致服药过量的风险比使用完全激动剂要低得多。

图1：阿片完全激动剂、不完全激动剂和抑制剂产生的阿片效力比较



由于吞服丁丙诺非会在第一轮肝代谢中代谢掉，所以其生物利用度很低。但舌下含服溶解的丁丙诺非却具有充分的生物利用度。相反，无论是吞服还是舌下含服，纳洛酮的生物利用度都很低。因此，舌下含服的丁丙诺非/纳洛酮合剂会产生显著的丁丙诺非效果，而不会受到纳洛酮的影响。但是，一旦丁丙诺非/纳洛酮合剂被捣碎和溶解后用作皮下或静脉注射药物，纳洛酮作为阿片受体抑制剂的效果将会显现出来。鸦片依赖者如果这样滥用了丁丙诺非/纳洛酮合剂，就很有可能会出现强烈的鸦片戒断症状。因此，丁丙诺非/纳洛酮合剂中的纳洛酮能有效防止鸦片依赖者将该药物滥用为注射药物，并能降低该药物的市场价值。

2.2 鸦片戒断反应

重复使用 μ 阿片激动剂的结果就是产生耐药性和身体依赖。一个人如果已经形成身体依赖，一旦减少或停止使用阿片类药物，通常会出现典型的阿片戒断体征和症状。戒断体征和症状包括恶心、呕吐、肌肉和关节痛、腹泻、出汗、流鼻涕、起鸡皮和打哈欠。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。患有心血管疾病或其他严重疾病的病人需要特别的医疗护理。

与鸦片依赖有关的戒断反应分为两种类型：*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阿片类药物或大量减少阿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鸦片类药物（如海洛因）后的6到12小时内出现，并在36到72小时后达到最高点。

当一个鸦片依赖者在阿片完全激动剂仍然起作用的情况下使用阿片*抑制剂*或*不完全激动剂*，通常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），但症状相似。058试验的研究对象在第一次服用丁丙诺非/纳洛酮之前必须说明自发性戒断反应的体征，从而将发生突发性戒断反应的风险减到最小。

2.3. 安全性、不良反应和药物交互作用

有关毒性处理、剂量调整 and 安全性报告的详细说明，研究人员应参见HPTN试验方案第4.4和6.0节以及研究程序手册（SSP）第12节。

由于丁丙诺非的肠胃生物利用度很低，所以吞服的效果要比舌下含服轻微得多。吞服丁丙诺非的生物利用度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”阿片效应也提高了其在意外的或有意的服药过量中的安全性。特别值得一提的是，丁丙诺非导致呼吸抑制的风险比美沙酮等阿片完全激动剂要低得多。研究对象的肝功能必须接受严密的监控，尤其是患有慢性病毒性肝炎的研究对象。

丁丙诺非/纳洛酮最常见的副作用与鸦片的副作用相似，如恶心、肌肉疼痛、便秘。研究对象只要坚持治疗，几周内就能耐受大多数副作用。058试验的临床医生要对这些副作用提供

适当的临床处理，可以对症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，临床医生要帮助研究对象做好心理准备，并向研究对象保证大部分副作用会自行消退。

2.3.1 呼吸抑制

只要不与其他药物混用，丁丙诺非/纳洛酮的过量用药并不会出现致命的呼吸抑制。但是，如果与其它药物或非法药物尤其是其它镇静类药物或酒精一起混用，丁丙诺非的滥用会产生致命的服药过量后果。（有关详细信息，请参见下文第2.3.5节。）曾有调查员报告过非鸦片依赖者出现了丁丙诺非引起的呼吸抑制。在HPTN 058试验中，绝大多数的服药剂量会受到监督，这样能够极大地减少服药过量的危险。另外，大多数与丁丙诺非服药过量相关的死亡病例主要与单一注射丁丙诺非有关。丁丙诺非/纳洛酮合剂中包含的纳洛酮对鸦片依赖者有着强大的震慑作用，使他们不敢将该药物滥用为注射药物。

对于疑似的服药过量体征（如嗜睡、一睡不醒），应该立即联系研究医师。首先要保证病人的呼吸道畅通，监控呼吸、脉搏和血压。还要考虑其它药物、酒精或急性疾病等因素。

2.3.2 突发性戒断反应

突发性阿片戒断反应的发生在两种情况下与丁丙诺非/纳洛酮有关。第一种情况是丁丙诺非/纳洛酮被蓄意捣碎后滥用作注射药物，这是最有可能在鸦片依赖者身上产生阿片戒断反应的原因，因为在注射情况下纳洛酮作为阿片抑制剂的作用会占主导地位。应该向研究对象解释这种药物的特性。第二种情况是鸦片依赖者在体内阿片完全激动剂仍然起作用的情况下服用丁丙诺非/纳洛酮引起的突发性戒断反应。与海洛因等阿片完全激动剂相比，丁丙诺非能更紧密地与阿片 μ 受体结合在一起。因此，在与阿片完全激动剂并存的情况下，丁丙诺非的作用会占主导地位。由于丁丙诺非是一种不完全激动剂，无论其剂量或浓度是多少，只能制造次一级的鸦片效力。研究对象在体内阿片完全激动剂仍然起作用的情况下服用丁丙诺非，就会感受到阿片“效力”的降低，即戒断反应。

这种突发性戒断反应通常只会会在第一次服用丁丙诺非后出现，而且比纳洛酮或吗啡酮等阿片抑制剂引起的戒断反应要轻微。058试验使用各种策略来降低出现突发性阿片戒断反应的风险，包括：1) 教育研究对象，向他们解释为什么要在出现轻度到中度戒断症状时进行随机分组；2) 询问研究对象最近使用阿片类物质的详细情况以及使用的阿片类物质种类；3) 随机分组和导入治疗之前确保使用“临床鸦片戒断等级”（COWS）监控到轻度到中度戒断症状。通过安抚、使用辅助药物（如服用布洛芬治疗肌肉抽筋，服用止吐剂和止泻剂）和缓慢导入丁丙诺非/纳洛酮等策略，可以控

制突发性戒断反应。

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。曾有过肝炎患者长期服用丁丙诺非后出现转氨酶轻微升高的记录。HPTN 058试验的所有研究对象在第一年都要在基线调查期间和每个季度接受胆红素和转氨酶检测。临床医生要监控这些实验室结果，评估肝脏炎症的波动或血清胆红素的升高。临床医生还要监控研究对象是否有急性肝炎的临床体征，如恶心、呕吐、腹部不适和黄疸。所有疑似病例都要立即报告给研究医师。除了丁丙诺非/纳洛酮之外，还应考虑诱发肝炎的其他原因，包括酒精性肝炎、急性病毒性肝炎和其它药物。如果急性肝炎引起黄疸或研究对象的转氨酶值升高到基线水平的10倍以上时，应该停止服用丁丙诺非/纳洛酮。肝炎评估、治疗和康复后，由研究点PI和方案安全性评审小组 (PSRT) 决定是否重新丁丙诺非/纳洛酮治疗。方案安全性评审小组会指导研究点临床医生如何再次导入治疗程序、永久停用药物和/或何时需要再次进行肝功能检测。

2.3.4 孕妇和新生儿

妊娠是HPTN 058试验的一个排除标准，育龄妇女必须同意采取有效的避孕措施才能参加试验。丁丙诺非是一种妊娠慎用C级药物。美国食品和药品管理局 (FDA) 给出了C级处方药的定义：1) 动物生殖研究中出现对胎儿的不良反应；2) 没有开展充分的人体对照研究；3) 无论潜在的风险如何，孕妇使用该药物的好处可以接受。纳洛酮对发育中的胎儿的风险尚未知。因为母亲和胎儿都会对母亲服用的阿片类药物产生依赖，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12个月内采取可接受的避孕措施。

丁丙诺非会进入母乳中。参加HPTN 058试验的妇女不能进行母乳喂养。所有参加研究的妇女都要在筛查期间和第四周时接受尿样孕检；参加替代组的妇女在接受治疗的当年每个月都要接受孕检。临床医生必须每月安排这项检查。在服用丁丙诺非/纳洛酮期间怀孕的妇女要逐渐停用丁丙诺非/纳洛酮，并被转介到适当的围产期护理服务。不过，即使停止了服用丁丙诺非/纳洛酮，孕妇仍然会继续参加其它的研究活动，包括HIV检测的咨询和随访。

2.3.5 药物交互作用

苯二氮和其它镇静药物。丁丙诺非与其它药物结合使用的情况下曾报告过死亡病例，尤其是中枢神经系统 (CNS) 镇静剂如苯二氮。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。虽然没有开展充分的研究，但应该假定丁丙诺非与其

它中枢神经系统镇静剂（如巴比妥酸盐和酒精）同时使用时有着同等的风险。虽然多种药物滥用或依赖应该在筛查时进行评估，而且定期注射其它物质的依赖者也会被排除在试验之外，但HPTN 058试验工作人员在整个研究过程中还是要警惕其它物质滥用情况的出现。如果研究对象也在滥用这些其它物质，临床医生可以决定研究对象继续服用丁丙诺非/纳洛酮是否安全。

由细胞色素P450 3A4代谢的药物。丁丙诺非由细胞色素P450 3A4同功酶代谢，可能会与同一系统代谢的其它药物产生交互作用。在病人服用丁丙诺非期间，其它会与这一酶系统发生交互作用的药物都要慎用。表1列出了已知由细胞色素P450 3A4代谢的一些药物。

在某些情况下，这些药物既不会增加也不会降低丁丙诺非的血清浓度和分布。CYP-450 3A4抑制剂药物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。其它导入细胞色素P450 3A4系统的药物可能会降低丁丙诺非的血清浓度，潜在地引起阿片戒断反应或降低其效果。这些药物包括一些抗结核和抗痉挛药物。如果研究对象在服用丁丙诺非/纳洛酮的同时需要服用另一种药物，而这种药物是3A4的有效抑制剂或诱导剂，则应分别监控该研究对象是否出现镇静过度或阿片戒断反应的体征和症状。丁丙诺非/纳洛酮的剂量应该根据临床效果进行调整。酶作用物是由CYP-450 3A4代谢的其它药物，可能会受丁丙诺非影响。丁丙诺非是一种效果微弱的3A4抑制剂，因此对3A4酶作用物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一些药物

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

2.4 暂时停药、调整或停药研究药物

有关根据临床和实验室异常情况或其它有显著临床意义的情况调整药物剂量的详细信息，**临床医师应查阅试验方案第4.4节**。包括：

- 分发药物时发现药物 (包括酒精) 中毒
- 需要暂时使用一种可能干扰丁丙诺非/纳洛酮的药物 (见上文表1)
- 与戒断反应无关、但与研究药物有潜在关系的不良反应，如过敏反应
- 临床医生诊断的禁忌症，如转氨酶升高
- 孕检结果呈阳性
- 安全方面的考虑，如注射苯二氮
- 加入其它可能干扰058试验的参加情况和结果解读的研究

3.0 HPTN 058试验服药随访期间的程序：

所有参加058试验研究随访的工作人员都应该使用“随访清单”来指导每一次和研究对象的接触。“随访清单”在研究程序手册 (SSP) 第6节。

在理想情况下，研究对象在整个治疗期间应由一位临床医生负责监控服药情况、临床状况和药物效果。临床医生应该与研究对象建立良好的支持关系，并向研究对象传达自己对治疗结果抱持的乐观态度。临床医生应该明确说明参与所有咨询随访有助于研究对象更好地遵从药物治疗方案。

最开始的几次随访通常持续几个小时，以便医师根据需要调整药物剂量，不过接下来的大部分服药随访都在20分钟左右。所有的随访程序应该在一个单独的房间内完成，防止医师和研究对象的对话被其他病人或工作人员听到。随访应该做好日程安排，从而减少不必要的等待时间，可能的话也可以与其它研究活动 (如咨询) 结合起来，以减轻研究对象的负担。

注意：

- 只有医师可以开具处方、更改或终止给药。不过，其他有资质的工作人员也可以给药。
- 如果病人在同一天内既要接受咨询又要服药，最好先接受咨询，然后服药。
- 研究协调员或其他指定工作人员可以查看戒断症状，填写“伴随药物表”(CML)，并在病人见临床医生前约定好下一次会见。
- “DAIDS不良反应快速报告手册”介绍了不良反应的分级和报告程序 (参见研究程序手册 (SSP) 的附录D)。

3.1 治疗导入的第1天到第3天

研究程序手册 (SSP) 第6节提供了每一次随访的详细清单。

研究对象准备好导入治疗时，应该已经接受了大范围的筛查程序，获得了对研究的详细解释，并同意参加研究。有关丁丙诺非/纳洛酮的好处和风险都已经讨论过，并且所有研究对象的问题都在随机分组时得到了回答。在随机分组随访前，研究医师应该确认了研究对象的合格性。

研究对象在第一次服药前必须出现鸦片戒断反应的体征和症状 (如流汗、流泪、起鸡皮疙瘩、脉搏加快)。使用“临床鸦片戒断等级”(COWS) 来衡量戒断症状。没有明显戒断反应的研究对象要等到戒断症状出现才能被随机分组。对自我报告最近 (如导入治疗的当天早上) 使用过阿片类物质的研究对象，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。约定好第二天会见，或者尽量在随机分组和治疗导入开始前尽快会见。

无论研究对象参加了哪一个治疗组，头三天的服药程序都是一样的。

3.1.1 第 1 天的程序

最初的服药随访会持续4到6个小时，在随机分组的当天就会进行。在开始这次随访的导入部分之前，研究对象应该已经会见了临床医生或其他指定工作人员，查看了实验室检测结果，接受了孕检（如果是女性），并签署了知情同意书。

研究对象被导入前应该出现了自发性戒断反应，目的是避免突发性戒断反应。临床医生会询问研究对象他们上一次使用阿片类药物、其它药物和酒精的情况。不管上一次使用药物是什么时间，研究对象在第一次服用丁丙诺非/纳洛酮之前应该感到轻度到中度的鸦片戒断反应，如COWS测量的一样。临床医生会使用COWS逐一评估11项指标，并估算出各指标在当时的数值。如果COWS的得分为8或更高，研究工作人员就可以开始导入丁丙诺非/纳洛酮的第一次剂量。

研究对象被判定出现鸦片戒断反应时，指定的工作人员会在有一个证人在场的情况下拆开随机分组的信封，信封里会是治疗分组的情况，不是“替代组”就是“戒毒组”。工作人员会遵照SSP第4.6节和第6节里规定的随机分组程序，向研究对象大致介绍其被分派到的治疗组的情况（例如，如果研究对象被分派到戒毒组，工作人员要解释服用丁丙诺非/纳洛酮是短期的，而咨询会持续一年），回答研究对象提出的问题。工作人员应该想到在本次随访和后续随访中可能需要重复这些内容，应做好准备和计划。

研究对象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，但当药片放置到口中后则不可以再喝水。临床医生要保证丁丙诺非/纳洛酮药片被正确地放置到研究对象舌下，并指导研究对象不要咀嚼或吞咽，直至药片溶解。建议一次不要超过两片药片。观察研究对象直至药片溶解，在给药后应至少检查研究对象的舌下情况一次，以保证药片放置的位置正确。研究对象应接受至少一个小时的观察，然后再次进行COWS。服药指南见表2。许多研究对象在第1天服用两片4 mg的丁丙诺非/纳洛酮（即第1天的总剂量为8 mg）后鸦片戒断症状都减轻了。不过，如果研究对象在服用8 mg的丁丙诺非/纳洛酮后仍然出现戒断症状的话，可再给予一剂或两剂药物。在第1天的治疗导入中，每位研究对象服用的丁丙诺非/纳洛酮不能超过16 mg。

3.1.2 第 2 天和第 3 天的程序

第2天再次进行COWS。如果COWS ≥ 2 或如果研究对象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），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。1小时后可以再给予4 mg。可以预期的是大部分研究对象在第2天会接受16 mg的丁丙诺非/纳洛酮。不过，一些研究对象接受8 mg或12 mg的丁丙诺非/纳洛酮就可以控制住戒断症状，而有的研究对象可能会要求更大剂量的

丁丙诺非/纳洛酮。从第2天开始，丁丙诺非/纳洛酮的最大使用剂量可以达到32 mg。大部分研究对象在第3天的治疗导入中只需要单一剂量的丁丙诺非/纳洛酮，也就是与第2天相同的剂量或是在第2天总剂量的基础上再增加4 mg。在第3天，可再给予一剂或多剂药物（总剂量不能超过32 mg），以便控制持续的戒断症状。

跟所有药物疗法一样，丁丙诺非/纳洛酮的目的是使用最小的有效剂量。丁丙诺非/纳洛酮疗法的直接目标是减轻戒断症状，长期目标是降低对毒品的渴望，从而减少或停止使用非法的阿片类物质。如果病人对适应丁丙诺非/纳洛酮有困难（例如出现持续的戒断症状，或强烈想要使用非法的阿片类物质），则增加剂量的速度可以加快。

临床医生应确认病人服药的方式正确，即含在舌下，而不是吞咽，并根据上一次使用阿片类物质的情况评估服药间隔时间、药物在舌下溶解所需的时间、服药的剂量等。如果第一剂丁丙诺非/纳洛酮让病人感觉很不好，则很有可能引起突发性戒断反应。

在每次随访结束时，临床医生要强调不可以使用其它诸如酒精、安眠药和苯二氮类药物。提醒研究对象在他们明白丁丙诺非/纳洛酮对自己的影响之前不要开车或骑摩托车。

以下表格提供的是第1天到第3天的指南。希望临床医生在前10到15名研究对象的给药中能严格遵守这些指南；不过，只要是在试验方案规定的剂量范围内，临床医生仍然可以通过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

时间	第一次服药剂量	第二次服药剂量	增加的剂量 (根据需要)
1	如果COWS = 0-7，不给药，并在 一小时内再次进行COWS 如果 COWS ≥ 8，给药 4mg	服完第一剂药物一小时后再次进行 COWS 如果COWS = 0或研究对象出现昏昏欲睡的症状，第一天的剂量结束 如果COWS ≥ 1，给药4mg 观察至少 30 分钟	针对持续戒断可继续给药，第一天最高剂量为16毫克 继续给药的剂量为4毫克，必须与前一次给药间隔1小时以上 最后一次剂量后观察 30 分钟
2	如果COWS ≤ 1，并且研究对象自述前一夜没有戒断症状，给予丁丙诺非/纳洛酮，剂量为第一天各剂量	服完第一剂药物一小时后重复 COWS 如果COWS = 0或研究对象出现昏	针对持续戒断可继续给药，第二天最高剂量为32毫克 继续给药的剂量为4毫克，必须与前

	<p>的总和；第二天的剂量结束，观察30分钟</p> <p>如果 COWS ≥ 2，或者研究对象自述前一夜有戒断症状，给予丁丙诺非/纳洛酮，剂量为第一天各剂量的总和再加 4 毫克</p>	<p>昏欲睡的症状，第二天的剂量结束</p> <p>如果COWS ≥ 1，给药4mg</p> <p>观察至少 30 分钟</p>	<p>一次给药间隔1小时以上</p> <p>最后一次剂量后观察 30 分钟</p>
3	<p>如果COWS ≤ 1，并且研究对象自述前一夜没有戒断症状，给予丁丙诺非/纳洛酮，剂量为第二天各剂量的总和；第三天的剂量结束</p> <p>如果COWS ≥ 2，或者研究对象自述前一夜有戒断症状，给予丁丙诺非/纳洛酮，剂量为第二天各剂量的总和再加4毫克</p> <p><u>观察至少 30 分钟</u></p>		<p>针对持续戒断可继续给药，第三天最高剂量为32毫克</p> <p>继续给药的剂量为4毫克，必须与前一次给药间隔1小时以上</p> <p>最后一次剂量后观察 30 分钟</p>

3.2 戒毒组：第四天

从第四天开始，戒毒组的剂量将每天递减2毫克直到达到0毫克。在这期间，临床医生可以用其它药物治疗出现的症状，可介绍其它社区资源，如自助小组或其它治疗项目。目标是提供一个支持性的和谐环境，持续地帮助研究对象远离毒品和保持在队列中。下表是一个研究对象在第三天服用16毫克，而后剂量递减的例子。

表 3：戒毒组剂量递减示例

时间	星期	丁丙诺非/纳洛酮剂量 (毫克)(丁丙诺非的剂量)
1 至 3 天	周一	12
	周二	16
	周三	16
4 至 7 天	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 至 12 天	周一	6
	周二	4
	周三	2
	周四	0

3.2.1 第六个月的第二次戒毒治疗

戒毒组的研究对象如果继续注射阿片制剂在第六个月随访时可接受第二次戒毒治疗。研究对象必须符合以下标准：

- 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。
- 阿片尿检呈阳性
- 在过去28天中，注射阿片制剂至少12次
- 自报目前未接受美沙酮、吗啡、左旋 α -乙酰美沙酮、纳曲酮或烯丙吗啡治疗
- 目前未参加任何其它HIV预防研究或药物干预治疗
- 自报对丁丙诺非或纳洛酮没有过敏反应
- 临床医师判断不需要立即采取对酒精、苯二氮或其它物质(烟草制品除外)依赖的治疗措施。
- 自报目前除阿片类制剂以外每月注射其它物质不超过两次。
- 未怀孕或哺乳
- 研究临床医师诊断无急、慢性肾功能障碍。
- 转氨酶不到正常上限的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
- 总胆红素不到正常上限的2.5倍

在第26周随访时，访谈员和咨询员应该能发现研究对象是否适合接受第二次戒毒治疗。例如，如果尿毒品检测是阿片阳性，危险评估说明目前有注射行为，工作人员应询问研究对象如果合格是否有兴趣参加第二次戒毒治疗。如果研究对象愿意接受第二次戒毒治疗而且可能会满足相关条件，工作人员将遵循“第26周随访清单”的程序。

研究对象应该已经完成第6个月的随访评估，包括DSM-IV诊断及体检，临床医师在决定研究对象符合第二次戒毒治疗的条件之前应审阅实验室结果和其它原始资料。如果研究对象符合第二次戒毒治疗的标准，本人也愿意，现场工作人员将联系研究

对象并安排导入时间。第26周的药物导入和减药过程与首次入选的过程相同。在第六个月参加第二次戒毒治疗的女性须在戒毒治疗前及治疗后大约4周接受尿孕检。

3.3 替代治疗组：第4天到第21天的稳定服药阶段

从第4天起，替代治疗组的研究对象将继续每天服用丁丙诺非/纳洛酮的日剂量，直到第21天。如果需要，剂量可增加至每天最多32毫克，直到研究对象的副作用减到最弱或不再出现，并且研究对象对鸦片制剂不再有无法控制的渴望。在前三个星期可能需要调整剂量。几乎所有病人将稳定在日剂量16到24毫克之间；有些情况下可能要求每天32毫克。在稳定服药阶段，丁丙诺非/纳洛酮每天增加的剂量不能超过2毫克。在一些病例中，如果研究对象反映服药后有镇静或行动迟缓现象，丁丙诺非/纳洛酮的日剂量可能要减少。

一旦研究对象已连续5天服用稳定的剂量，并且适应效果很好，研究对象将开始改为每周3次服药。因为丁丙诺非是不完全激动剂，最大效力比完全激动剂要低，因此剂量增加的过量风险会降到最低，通常病人有很好的耐受性。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，遵循周一/三/五的计划表。例如，病人的剂量已稳定在每天12毫克，将在周日服用12毫克（如果门诊周日休息，周六服用24毫克），然后

- 周一服用24毫克（两天的稳定剂量）
- 跳过周二
- 周三服用24毫克
- 跳过周四
- 周五服用36毫克（三天剂量）
- 下周的周一/三/五重新再服药

周二/四/六也可作为每周3次服药的计划表。

在每周3次服药的第一周，需严密观察研究对象的鸦片反应。每周3次服药的最高剂量为32/32/48，符合每日16毫克的剂量。研究对象的每日稳定剂量为16毫克或更高时，转入的每周3次服药计划为32/32/48。比较罕见的是，研究对象的丁丙诺非/纳洛酮每日稳定剂量很高，当按照每周3次服药计划服用32/32/48的剂量时出现无法接受的戒断症状。在这种情况下，研究对象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，遵循每周4次服药的计划，分别为周一/三/五/六，避免各剂量之间间隔72个小时。

3.4 维持到第47周

在HPTN 058试验的所有阶段，丁丙诺非/纳洛酮剂量的调整主要依据对以下各方面的评估：戒断症状、对非法鸦片制剂的渴望、继续使用非法鸦片制剂、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。合格性评估阶段已经收集了研究对象的先前条件和病史的大量资料，临床医生需定期审阅

这些评估资料，以便及时发现新的问题。就像其它鸦片制剂，丁丙诺非/纳洛酮也会产生鸦片类副作用，如便秘或肌肉疼痛。轻度副作用可用其它治疗方法来治疗，如阿司匹林（肌肉疼痛）、大便软化剂和轻泻剂（便秘）或止泻剂（腹泻）。

在前52周对所有研究对象每3个月开展一次肝功能测试（转氨酶和胆红素）。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研究医师。除了丁丙诺非/纳洛酮之外，还应考虑诱发肝炎的其他原因，包括酒精性肝炎、急性病毒性肝炎和其它药物。如果急性肝炎引起黄疸或研究对象的转氨酶值升高到基线水平的10倍以上时，应该停止服用丁丙诺非/纳洛酮。肝炎评估、治疗和康复后，由研究点PI和方案安全性评审小组（PSRT）决定是否重新丁丙诺非/纳洛酮治疗。在这种情况下，研究对象可能需要重新导入。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吸毒的危害性。

除非有任何严重的安全问题表明应暂停或终止丁丙诺非/纳洛酮（参见试验方案第4.4节），研究对象将在维持药物期间按照既定的服药计划服药，直到第47周。下表说明在维持药物期间常规服药随访的内容。

表 4：稳定服药阶段后的常规服药随访

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，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
	给药，然后观察，直到片剂完全溶解	剂量表
结束	提醒使用其它药物、喝酒和驾驶（早期治疗）的危害性	病历表
	约定下次随访日期	

3.4.1 服药随访失约

工作人员要规定明确合理的界线，说明哪些失约或晚服是允许的。研究对象如果晚服一个剂量，应在工作人员允许的适当情况下尽早补服。例如，研究对象的服药计划是周二、四、六，如果在周二漏服一次常规剂量，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。如果研究对象完全漏了一次剂量，下一次来访时给予常规剂量。每个试验点要规定可接受的频率和条件，并在治疗开始时将这些信息告诉给研究对象。

任何一组的研究对象失约超过两周但不到12周，他们可以回到门诊后重新开始咨询随访。但是，如果研究对象是在替代治疗组，现场临床医生在与PSRT商议后将决定是否重新开始丁丙诺非/纳洛酮治疗。如果研究对象第二次失约超过两周，由PSRT来决定。（研究对象如果连续漏服3次，可能需要重新导入。）如果研究对象失约超过12周，则可能无法重新开始丁丙诺非/纳洛酮治疗。这些规定有助于防止研究对象在试验方案设定的治疗模式之外寻求其它戒毒服务。

表 5：失约处理指南

治疗组	剂量	情况	处理
替代治疗组	每日	连续失约一次、两次或三次	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 下一次来访时给予常规剂量。 ▪ 咨询和其它随访继续
戒毒组	每日	连续失约一次、两次或三次	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 下一次来访时给予常规剂量。减量期计划不应受漏服剂量的影响。 ▪ 咨询和其它随访继续
替代治疗组	每日	研究对象连续失约三次以上	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 研究对象可能要重新导入。 ▪ 如果研究对象失约超过两周但不到 12 周，PSRT 将进行评估。 ▪ 咨询和其它随访继续
戒毒组	每日	研究对象连续失约三次以上	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 戒毒治疗结束 ▪ 咨询和其它随访继续
替代治疗组	每周 3 次	研究对象完全漏了一次剂量(如研究对象在周一服药，直到周五才来继续服药)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 下一次来访时给予常规剂量。 ▪ 咨询和其它随访继续
替代治疗组	每周 3 次	研究对象比原定的日期晚了一天(如研究对象在周一服药，周三未到，周四来了。)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 给予研究对象半个漏服的常规剂量(如半个周三剂量)。 ▪ 回到常规服药计划 ▪ 咨询和其它随访继续
替代治疗组	每周 3 次	研究对象完全漏了两次或更多次常规剂量(如研究对象在周一服药，直到下周一才回来)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 研究对象需要重新导入。 ▪ 如果研究对象失约超过两周但不到 12 周，PSRT 将进行评估。 ▪ 咨询和其它随访继续

- | | | | |
|----|----|--------------|---|
| 其它 | 任何 | 失约达到或超过 12 周 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 不能重新开始丁丙诺非/纳洛酮治疗 ▪ 咨询和其它随访继续 ▪ 研究对象继续参加研究随访 |
|----|----|--------------|---|

3.4.2 第 47 周到第 52 周的减药期

替代治疗组的研究对象在治疗的最后阶段（第47周到第52周）将经历约六周的减药期。由于个人剂量的不同，减药期的计划和剂量也不同。一般说，剂量是每周慢慢减少，直到达到0剂量。例如某人的维持剂量为一周3次24/24/36毫克，在周一/三/五服药，可以根据下表来开展六周的减药计划：

表 6：替代治疗组的减药示例

周	星期	丁丙诺非/纳洛酮剂量 (毫克)(丁丙诺非的剂量)
47	周一	22 (11 毫克/日)
	周三	20 (10 毫克/日)
	周五	30 (10 毫克/日)
48	周一	18 (9 毫克/日)
	周三	16 (8 毫克/日)
	周五	24 (8 毫克/日)
49	周一	14 (7 毫克/日)
	周三	12 (6 毫克/日)
	周五	18 (6 毫克/日)
50	周一	10 (5 毫克/日)
	周三	8 (4 毫克/日)
	周五	12 (4 毫克/日)
51	周一	6 (3 毫克/日)
	周三	4 (2 毫克/日)
	周五	6 (2 毫克/日)
52	周一	2 (1 毫克/日)

	周三	2 (1 毫克/日)
	周五	0

3.5 尿毒品检测

所有研究对象每个月都要接受尿毒品检测；检测内容包括美沙酮、苯二氮、安非它命和鸦片。一般来说，检测将与咨询同时进行。咨询员和研究对象讨论检测结果；不过，临床医生也应该审阅结果。虽然研究对象在研究中被发现继续使用非法药物不会受到“处罚”，但研究对象混用其它药物存在安全上的风险，尤其是苯二氮和中枢神经系统抑制剂。临床医生应该根据临床状况来评估继续服用药物的安全性，并将评估结果记录在病历中。

3.6 孕检

替代治疗组的女性研究对象每个月都要接受孕检；戒毒组的女性研究对象在第六个月进行第二次戒毒治疗前和约4周后也要接受孕检。如果孕检结果为阳性，将逐步减药，丁丙诺非/纳洛酮的减药方法为每日减2毫克直到0为止。研究点临床医生要与PSRT协商关于适当转诊和随访的事宜。

附录A：药品说明书

附录B：培训幻灯片