

# 鴉片類藥物替代療法之丁基原啡因 (Buprenorphine)

## 臨床治療準則制定研討會

**林式毅理事長**：今天下午的重點為討論維持治療治療準則，參考各地希望為台灣定出與各方差異不大但針對台灣的做法，以及如何用此藥物來做維持療法。手冊會分為兩部分，分別為美沙冬與 Buprenorphine。我們早期有做一些臨床試驗，病人的 preference 滿高的，所以用來做 detox 是很好的。有些海洛因成癮患者，即將入戒治所，得在短期內 detox，所以治療原則也應涵蓋這一塊，但重點仍在維持，維持多久、頻率、心理社會治療等。中國醫藥大學附設醫院是第一個參與這各領域的醫學中心，未來若醫策會評鑑定可在這裡加分。

### **Guidelines for Buprenorphine Treatment: Induction, Stabilization and Maintenance**

**黃介良醫師**

P4：我們有成癮次專科訓練課程，近兩個月一直在討論鴉片類替代療法。臨床試驗收案最多的應該是市療與桃療，我們只收了 15、6 個個案，所以請大家給我們建議與指教。Guidelines 建議第一天就可達到 6 – 8mg，第二天到 12-16mg。

P5：維持量則為 12-24mg。

P6：因為藥理特殊性，可兩天或三天給一次(也就是一週給兩三次)，例如：若每日劑量為 16mg，可週一給 32，週二不給，週三給 32，週四不給，週五給 16，週六給 32。在臨床試驗中，有些個案的劑量可能為 12、10、8，所以每個人都不一樣，建議藥廠可做 dose table，便於臨床應用。

P7：我的問題是，給藥建議兩天來一次，但有些病人想要四天來一次，或產生 missing dose 的問題，且病人不想要單次劑量太高(可能因仍在使用海洛因，尚未穩定)。有些病人 missing dose，但又沒嚴重之 withdrawal 症狀，只是有點發汗、雞皮疙瘩，我們猜想 long term efficacy 可能不夠，但我們需要有實證的一些建議。

P8：自願減藥或入監，通常 1 至 3 天會有戒斷症狀出現，peak 為 3 到 7 天，戒斷症狀可能會維持 2 到 4 個禮拜。我今天提供的內容都是根據澳洲的 guidelines。減藥速度：16mg 以上則一週減 4mg，4 到 16 每日減 2-4mg，8mg 以下每週減 2mg。

P9：Induction 速度。一次 8mg，可一次給或分兩次，澳洲 **guideliness** 的建議是中間間隔 4 小時。建議最後一次海洛因使用為 6 或 12 小時，最後一次美沙冬使用為 24 小時。

P10：丁基原啡因第 1 天導入流程圖 (TIP 40 建議)。

P11：丁基原啡因第 2 天導入流程圖

P12：丁基原啡因穩定流程圖

P13：一天 12mg 以下其 **efficacy** 對有些病人是可以的，有些 **guideliness** 提出若小於 12mg 則不建議兩天/三天給一次。假設病人每日劑量為 4mg，但要求兩三天來一次，這樣可以嗎？這是臨床上會遇到的狀況。在中國醫藥大學的試驗中我們仍准許這樣的情況，單日劑量 4mg，三天來一次就給病人 12mg。但某些 **guideliness** 認為這樣的維持效果是不夠的。

**束主任**：這是臨床決定，有些病人不能每天來，所以一次給 2-3 天的劑量，但這應不是長期的狀況，應視病人狀況調整。尤其週日很難找到人來給藥，就實務考量一次給 2-3 天劑量一定是必要的，但不應將之視為穩定劑量，所以應先確定穩定劑量後才根據實際狀況調整給藥頻率。不應讓病人太早就兩三天才來一次，應等穩定後再調整。實務上很困難，病人往往可能想吃才來，也會要求較高劑量才能撐比較久，所以病人並不在穩定狀態(**steady state**)。**Guideliness** 應仍照原則來訂，但實務執行再給予彈性。

**與會者**：95 年在嘉南我們一開始並未遵守規定，所以讓病人帶藥回去，後來被糾正，就回復為病人每天來。當時的劑量為每天 8mg，很多病人習慣兩天來一次，吃一顆帶一顆回去，後來被糾正後，很多病人仍然兩天來一次吃 8mg，所以我不確定是不是每個病患在初期達成維持都得用到 12 或 16mg。當時的病人已服用兩個月，後來兩天來一次使用 8mg 都沒有太大的問題，也沒有太多戒斷症狀。很多個案都是三四天才來一次，想吃才來，**retention** 不好。若個案已 **stable**，習慣這樣的劑量，用這種標準反而會綁死我們的實務做法。

**黃介良醫師**：臨床試驗的穩定狀態約第一週就會出現，因第一週連續五天每天都要來，之後就可以有 **flexible dose**(非 **take home**)，兩三天給一次。所以我一直都以為第一週就會達到穩定，根據 **guideliness** 應儘快達到穩定，前三天就將劑量確定。

**林式毅理事長：**早期也是一三五來，一次服用兩顆共 16mg，禮拜五三顆共 24mg。我們應設定建議劑量，國外病人有給付，台灣病人要自己買，有些爲了省錢所以減少用量。所以在 **guideliness** 中要列出對 **violation** 可容忍之程度。維持很重要但終極目標是 **drug free**。Guideliness 中也應明定驗尿頻率，若結果爲 **positive**，就規定頻率要增加。**Family supervision** 也是可以考慮的。

**Dr. Fiellin:** You are struggling with the recommendations you want to provide regarding dosing and appropriate dosage. The appropriate dosing is to allow patients to be abstinent. If an individual patient is 4mg or 8mg and they're able to maintain abstinence without withdraw symptoms toward the end of the dosing cycle, I don't think you want to make a guidelines that mandates a higher dose. You might want to provide some level of recommendation about target dose but also have a statement indicating that there is a subset of patients who may be comfortable after a period of stabilization with a reduction in their dose. As far as the issue of thrice weekly dosing, there is some good literature that has looked at every other day and thrice weekly dosing. They even at one point want to take out at every 72 hours of dosing and found it was too uncomfortable for the patients. A recommendation at least acknowledges good research support to say thrice weekly dosing is a reasonable strategy. You may want to be able to assess substance use that may occur in an intermittent period of time.

**與會人：**我同意 David 的想法，**Guidelines** 是提供大原則，比較是保護醫師，避免病人做出不合理要求，例如要求一天開四顆，但拿回去可能不是自己要吃的。所以 **guidelines** 可做爲第一線人員做法的準則。

**周醫師：**怕 **guidelines** 定下來，沒照著做我們就 **violate**，這是臨床醫師擔心的事。

**與會人：**當時的狀況是只有北市療與嘉南才有，所以很多人想要但拿不到藥。若日後與美沙冬一樣普遍，就不用擔心病人拿藥回去給別人用。過去 **Methadone** 在黑市也有很好的行情，但現在已不會這樣。周醫師的考量是若日後 **guidelines** 這樣定，沒照著做就會遭處分，例如 **guidelines** 規定 12mg 以上才能 **QOD** 來一次，那麼你怎麼 8mg 就讓病人 **QOD** 來一次？這樣的 **guidelines** 就是訂的太死，沒有保護醫師的意義。應要有一個 **range**。

**與會人：**我的意思是說只要病人不中毒就好。

**束主任：**我曾經參加法國的研討會，當中提到 **guidelines** 就是用來打破的。所以第一天就給 32，第二天要更多就給更多。我們應訂出合理的 **guidelines**，針對每天的劑量訂出一個範圍，也許在 4-24 之間。兩天/三天給一次(**alternated dosing or three times per week dosing**)，若 **guidelines** 認為病人穩定後可 **take home** 服藥，就沒有這個問題，因為兩天吃一次是在 **supervised dosing** 才會發生。常見的是這個病患還不到穩定，未符合 **take home** 標準之前，病患會要求兩天來一次或三天來一次，讓我們難以確認穩定劑量。若訂的很嚴格，一定要 **urine heroin free**、劑量穩定超過多久後才能 **take home**，那就不會有爭議。但在未達到穩定之前，也病人要求兩三天才來一次也是可能的。所以應訂一合理之 **daily dose range** 及合理的給藥頻率。

**林式毅理事長：**Daily dose 4-12，強調有些需要較低劑量，有些需要較高劑量。有關 Day 1 induction，根據過去經驗，都會先給 4mg，觀察半小時到一小時的反應，之後再給 4mg。病人應該在稍有戒斷症狀時給藥，Withdrawal 出來時給 4mg，觀察一小時後再給 4mg。

**束主任：**If we give a patient the first test dose of 4mg of Suboxone, for how long should we wait to determine the possible specific withdraw? Does it have to be 2 hours? Is 30 min enough?

**Dr. Fiellin:** My clinical experience is an hour. Oftentimes 2 hours may be too long for most patients. 30 min is too short. 1 hour is typically the right duration. 4 hours sounds like a very long period of time for waiting so I hope you can avoid that.

**黃介良醫師：**維持劑量我們的建議是 4 到 24。

**林式毅理事長：**這樣範圍可能太大。24mg 三顆要 400 多塊，價格滿貴的。應該在半顆到兩顆之間，4-16mg，再說明有些病人可能需要較高劑量，例如 32mg。

**黃介良醫師：**那麼維持劑量我們建議 4 到 16mg，有些病人可能需要較高/低劑量。附帶說明低劑量無法隔天給藥，因藥理方面的考量。第一天 **waiting** 時間會降到一小時。

**與會人：**若每日劑量為 17、18，若 QOD 來，最大劑量也只能到 32。

**黃介良醫師：**我們可稍後再討論這些技術性問題。

P14：澳洲有六個省，每個省的 **take away policy** 不同，新南威爾斯省要求要做訓練，醫師看診之個案數亦有限制，需經衛生部審核。**Take away** 的方式為需有 3 個月 **stable** 時間，共有五個階段。**Step1**：第一週可有兩次 **take away**；**Step2**：接下來四週可以有四次；採逐漸增加的方式。

P15：維多利亞省都用 **Suboxone** 帶回家的方式，分為高中低不同等級。病人需要慢慢穩定才能帶回家。

P16：昆士蘭亦使用 **Suboxone**，可帶回家的只有 **Suboxone**，三個月可以第一次帶回家，三到五個月可帶回家兩次，五到七個月帶回家三次，七到十個月帶回家四次，一年可帶回家五次，十三個月則是一週來一次，其餘帶回家。

P17：西澳洲，所有新的都使用 **Suboxone**，舊的 **Subutex** 可換新的 **Suboxone** 再帶回去。**Subutex** 不可帶回去，除非特殊情況如孕婦。6 至 24 個月可帶回去 1 次，24 個月以上可帶回兩次。

P18：南澳建議用 **Suboxone** 帶回家，穩定後一週來一次。

P19：台灣目前的政策為使用 **Suboxone**，除非特殊情況如孕婦，我們是不用 **Subutex**。建議中列出可帶回家的條件，病人需為 **regular follow-up**、需達到穩定濃度才符合帶回去的條件。建議連續兩次驗尿 **drug screen tests** 需為 **negative**，且一個月前無任何物質之 **toxication**，另不可由其它 **comorbidity** 問題，包括安非他命或酗酒問題。

P20：目前最快為三個禮拜可帶回去，第一週為調劑量的穩定期，若第一週都是 **drug negative**，第二週持續穩定且 **drug negative**，第三週就可帶回家。一週可帶回家六天，一次是當場吃，所以複診時吃藥，帶回去 6 天。有人建議較保守的方式，要第二個月驗尿都 **drug negative** 第三個月才能帶回去。

P21：處方方式，不管是 **supervision** 或 **takeaway**，**Suboxone** 目前為三級管制藥，有些醫院可開兩週的處方籤，所以這部分有爭議。但 3 到 4 個禮拜對有些人來說會有困難，所以不建議 **step3**，希望仿照澳洲最多可帶回去一週。不帶回去是否可開到兩週仍有爭議。

## **Discussion on Takeaways- Taiwan**

**Dr. Fiellin:** The decision is made that there would be no takeaway for **Subutex** or for the mono product and I think it's probably a good decision. The only

exception is for pregnant women who might need the mono product. With the two consecutive drug screens, how frequently are we making the assumption that the screens are taken? Is it Monday and Tuesday? The recommendation is to have it on a weekly basis. I think it's a good issue to discuss and debate. From our research we do have some good information that if you're able to maintain abstinence within the first 2 weeks after induction, that is a fairly strong predictor for long term success. That's abstinence from anything including cocaine and opioids. But it's not 100%. It's not as if everybody who is able to maintain abstinent within that period of time will always have abstinence in the entire period of time. Correspondingly there are patients who are able to string two weeks together but then relapse and don't do well for a long period of time. It's arbitrary to say 2 weeks. What are we trying to protect against? I think the issue is related primarily to diversion. You're making the assumption that 2 weeks of abstinence helps identify patients who are less likely to divert the medication and that may not be true. There are other factors that go along with diversion including financial gain, the number of individuals surrounding you who may need the medication to have it diverted to them. The big risk of diversion is diversion to opioid naïve individuals: people who should not have access to this medication for whom it could create more problems than it's going to help. You might make an argument that somebody may lose their access to takeaways if they have evidence of that type of behavior. I think the other criteria is totally appropriate and reasonable.

**林式毅理事長：**澳洲的標準雖每省不同，但看起來是滿嚴格的。DSM IV 提到 **early remission** 為一個月，或許我們可用一個月為基準，連續四週四次驗尿 **drug-free**，就可處方一週回去。我認為最好不要超過兩週，對這種藥還是保守一些，兩週來一次是可以接受的，也許半年或一年後，可一個月來一次。

**束主任：**我認為 **takeaway** 越早越好，這樣可讓需要的人快速得到藥品，只要尿檢為 **negative**，達到 **stabilize**，就應可 **takeaway**。但考量社會觀感，連續兩次尿檢 **negative** 應為很好的 **indicator**，以兩個禮拜為上限，若中間中斷治療則取消其對回去的 **privilege**，達到管理目的。也許可將第一個半年視為監視期，之後再做調整，因為目前不清楚台灣做 **takeaway** 到底會怎樣。因為做計畫所以我們有藥物可用，也可讓病人帶回去，有些病人就拿去賣，一顆賣 2,000 塊。即使是 **supervised dosing**，病人仍會藏藥拿去賣。若允許 **takeaway**，大家都可透過正常管道拿到藥，也許就可解決黑市問題。**Guidelines** 之後會送衛生署，但與之前的準則(只有 **supervised dosing**)相差很多。

**與會人：**目前醫院用 Buprenorphine (Temgesic)，一天 1.6mg 來做維持，病人來會給 1.6mg (8 顆)，再讓他們帶一週回去，許多個案都管理的很好。之後轉成 Suboxone 或 Subutex 會是問題。

**理事長：**今天做了決議之後，醫院可進藥採購，實際做法應依照今天做的結論。帶回家是否違法其實沒關係，因為這是三級管制藥，所以沒有罰則問題。所以不要打壞行情，讓南北有通用的準則，病人就不會亂竄，而會就近取藥。澳洲每一洲的法規都不同，這樣也不好，最好是有共通的做法。

**與會人：**可否以學會名義發文醫事處來要求醫師遵守 Guidelines。許多診所如陳醫師所說大量開出 0.2mg，其它醫院也開記者會 promote 自己有(0.2mg)，可能連內科診所也可開藥。若開 take home 開 28 天出去，也沒有罰責。

**與會人：**有時會擔心病人亂用美沙冬，而產生傷害，所以強調 supervision，面對 Suboxone 則採 liberal 態度，擔心原本用美沙冬的病人也許會因為怕麻煩而要求改用 Suboxone。昨天一直在談 medication 不等於 treatment，一週七天若兩天為 supervised dosing，我們可確保病人在這兩天有得到治療。也許 risk 不在於 intoxication 或 diversion，我擔心病人沒有得到適當治療，而非去賣藥。我擔心不想接受治療的病人就去找藥頭拿 Suboxone。重點在於要病人接受治療，而不再去使用海洛因。所以這裡有兩個面向：Intensive supervision=low access，Takeaway=more access but no treatment。尿液測試應確保有 Buprenorphine positive，但 Guidelines 中未看到這個部分。

**理事長：**目前台灣沒有 Buprenorphine 的尿液測試，只有研究用的。管管局提供資料指出去年 0.2 公絲賣了 58 萬顆。大家是否同意四週 negative 尿液測試即可帶藥回家，一次一週，也許四週或八週後可變為兩個禮拜一次，但以兩週為上限？目前 Methadone 治療大多只提供服藥，多數沒有心理社會治療。

**與會人：**剛提到去年 0.2mg 賣了 58 萬顆，明年是否會更多？

**東主任：**大家似乎都同意可以帶藥回家，但怎麼實施？也許 Guidelines 該加入但書，看看台灣運用後情形，分析管管局得到的資料，再做修正。我個人認為越早越好，確定每日穩定劑量、尿檢兩次 negative 後就可帶回。另需討論處方醫師的資格。

**與會人：**有關緩起訴與強制治療，使用美沙冬與 Buprenorphine 用的都是一樣的 Guidelines 嗎？

**理事長：**重點應是驗尿，我們答應地檢署每週驗尿驗六個月。

**與會人：**假設檢察官要求我讓個案做緩起訴強制治療，依照 **Guidance** 讓病人帶回家結果都沒吃，那麼這一年內什麼治療也沒做。

**束主任：**緩起訴做法相當複雜，討論 **Guidelines** 也許應先避開緩起訴。因為緩起訴戒癮治療非單純醫療行為，而與地檢署契約相關，每個地檢署的做法差異太大，難以做成 **Guidelines**。建議執行緩起訴戒癮治療的醫院應依據個別契約來做。

**與會人：**尿液篩檢是否須著名 **morphine**？還是要結合其他？

**與會人：**這可讓個別醫院自己定。

**Dr. Fiellin:** Are there going to be criteria of losing the takeaway privilege? How severe does your drug use need to be? Two consecutive and any one positive that would lead to the takeaway of takeaway privileges?

**束主任：**After the patient takes away but positive urine test result dose not necessarily take away his/her privilege. But missing appointments/follow-ups is definitely a criteria. Sign of diversion would also take away the takeaway privilege.

**與會人：**藥物篩驗若沒做好，診所/家醫科可能全年的尿液檢測都是 **negative**。有沒有好的做法？

**與會人：**就 **no severe co-morbidity** 問題，若為海洛因成癮者，**morphine negative** 仍因安非他命 **positive** 而不讓他帶藥回去嗎？

**蔡醫師：**可分主要(一定要有)與次要(僅供參考)。

**Dr. Fiellin:** You're doing well by indicating you want negative opioid screens in combination with no evidence of uncontrolled comorbid substance use disorder. Benzodiazepine dependence or abuse, episodic positive urines for methamphetamine might be ignored but consistent repeated ongoing evidence of uncontrolled methamphetamine would be a reason to not provide takeaways.

**黃介良醫師：**許多人提到嚴重的 **comorbidity** 會是一大問題，但 **BCD** 問題可能

更大。理事長建議四次，束主任建議兩次，可先就此討論，到專家會議可以再做修正。

**與會人：**剛提到 comorbid substance disorder，可否以二級為主，一級為輔。病人可能把 Suboxone 賣掉去買安非他命，所以驗尿不能只驗 opioid。

**黃介良醫師：**是否要引進 buprenorphine 的 urine cup，不知 Reckitt Benckiser 是否會考慮這樣的市場。

**Reckitt Benckiser：**我們有自美國進 buprenorphine 的 urine cup，但為研究用。此 urine cup 並非 Reckitt Benckiser 所有，我會與英國方面討論是否有這樣的臨床需求，供大家後續決定。

**束主任：**高雄輔英大學可做 buprenorphine 的檢驗，輔英拿到國科會研究計畫來發展檢驗方法，可供臨床使用。也許未來可集中進行檢驗。

### **Guidelines for the Management of Heroin Withdrawal**

**束主任：**海洛因我們並沒有太多經驗知道該怎麼處理，之前在市療有針對住院與門診病患做過試驗，用 buprenorphine 做 detox，病患接受度高但 relapse 一樣。於現行法規中，Suboxone 在台灣的 indication 是用在替代療法上。若法規未改，我們用此藥來做解毒/withdraw 也會產生問題。我認為應該就治療原則，提出建議。我建議採美國標準，就各種狀況提出劑量說明。以後也會有 Methadone withdraw 問題，應出醫療 Guidelines。可否針對「解毒」給予更醫學化的名詞？我聽過 Medically-assisted withdrawal 而非 detox，把它當成治療的一部份。

**P23：**Medically-assisted withdrawal 長遠效果並不好，重點為減少 distress，處理戒斷中 complication 的發生，建立關係提供後續其它治療。

**P24：**這是我們提供臨床治療的一部份而非全部。

**P27：**若沒有 Suboxone 來處理戒斷症狀，用 Short acting opioid 也可以處理，但很多醫師不知道，多次病人因意外住入 ICU，而 ICU 醫師不知道該怎麼處理戒斷症狀，所以應推廣教育。

**P28：**所有對於 withdrawal 的研究都得到相同的結果。個案對藥物成癮問題依然存在，medically assisted withdrawal 並未解決這些問題。Suboxone 相對其他藥物來說是比較方便的，Methadone 也可做 medically assisted withdrawal，但

時間需要較長。問題在於 **Guidelines** 要定的多詳細，似乎其他國家之 **guidelines** 較像是原則性規範，穩定後 **slow taker**，若有其它症狀可加入症狀控制藥品。建議 **Guidelines** 可抄美國的原則，劑量再做說明。

**P38**：我們不確定這樣做是不是最好，該定半年或一年後再做 **review**。

**蔡醫師**：這很像在跳探戈，用藥是安全的，**Guidelines** 應建議什麼時間點要給多少劑量就可以了。

**與會者**：可否就危險性提供建議？

**束醫師**：國內許多醫師很有經驗，可列出相關藥品，但我認為只需原則性規範即可。

**理事長**：這是針對門診病人，有研究顯示只需給一次高劑量(24mg)，之後就開 **hypnotic** 就可以了。也許我們可以列一些 **reference**，說明建議與其它可能做法。

**束醫師**：我們並未提供 **recommendation**，只是原則性說明藥品的特殊作用，有 **reference** 參考，台灣做一陣子後再評估 **Guidelines** 該怎麼做。

**與會者**：**Buprenorphine** 可帶回去，而有些病人即將入所服刑，這是立即會遇到的問題需要 **Guidelines** 參照。法務部欲將附設在看守所的觀察勒戒所移至戒治所，變成 **drug abuse treatment center**，後續會需要 **Guidelines** 來做 **detox**。

**束醫師**：因做強制而停止之 **Methadone** 停止該如何處理，也許可用 **Buprenorphine** 處理。若原本就在用 **Suboxone**，入所後該停止還是繼續？過去有一個案是繼續提供他 **Suboxone**，所以是在法務體系中繼續使用替代藥物。

**Dr. Fiellin**: So you will have separate recommendations for inpatient and outpatient? For the inpatient, you opted to go for a 5-day protocol? Any rationale for 5 over 3? It may be easy to handle that in the text of a document and provide examples such as a 5-day scenario that you can follow. What would constitute a need dose? Do we identify a certain number on withdraw scale or identify specific symptoms or just leave it open?

**束醫師**：這裡只是做原則說明，主要參考其他國家的做法，而非定一套全新的東西。**Guidelines** 提出建議，供醫師實做時參考。

與會者：衛生署委託我們做的仍以替代療法為主體，所以不要把它複雜化。Guidelines 應不要納入一、兩次的臨床使用案例，因為我們要有長期的 evidence-based 的資料，以免搬石頭砸自己的腳。

## **Complications and Adverse Events with Buprenorphine Treatment**

黃介良醫師

P42：最常見的副作用是 opioid withdrawal，我有一個案，早上起床有一些 withdraw 症狀，所以去施打海洛因，所以第二天要給更高劑量的 Suboxone 有困難。晨起 withdrawal 造成無法停止使用海洛因。是否大家有更好的做法？增加 psychotherapy？

**Dr. Fiellin:** It sounds like the patients I took care of. Could we have given him more medication on the first day. My interpretation is that you're uncomfortable doing that because heavy heroin use within a recent period of time?

黃介良：He used so much heroin that he refused to use higher dosage of Suboxone.

**Dr. Fiellin:** I'll ask him to go home and come back the next day. He has to stick around in your environment for maybe 8 hours and then you give him the first dose. But you try to give him 8mg as quickly as possible because his ongoing drug use is because he's going through withdrawal before he gets his next dosage. This is a more difficult situation to handle when you don't have access to take-homes. With this type of individual, I might be able to allow him to take 4mg in the office, send him home with 2 or 3 tablets for him to take throughout the day. You could do this in an inpatients site and give them a dose every other hour. I made a point yesterday that you want to be empathetic with the patient but scare them that if they don't get heroin out of their system, Buprenorphine will be their worst enemy. Patients who don't stop using heroin and have Buprenorphine and feel sick will never come back. You need to stress that they need to get heroin out of their system as much as possible.

黃介良(P44)：這些是表列的所有副作用。少數個案的副作用與劑量無關，有人吃 4mg 就會造成嗜睡，但一兩週後就穩定下來。有些病患有 insomnia 的問題，他們會使用 BCD。有一個案有體重減輕，一週內降了 10 公斤，但之後恢復。

P46：Overdose 急救時 antagonist 需要較高劑量。

P47：Beuprenorphine 的 half life 較長，其 antagonist half life 較短，需一到三小時，需重複給。

P49：面對中毒的病人，中毒當天不給，但之後幾天要不要給？或等出現戒斷症狀時再給？

**Dr. Fiellin:** Is your question about when you would anticipate the onset of withdrawal symptoms? Intoxication from Beuprenorphine? I've never seen it. If I saw it, I would reconsider if I made the right diagnosis of opioid dependence to begin with just because of the partial agonist properties so you shouldn't see that kind of impact. The other thing I would look for is the other reason to intoxication, is the patients using benzodiazepine or something else that might decrease cognition. The withdrawal profile from Buprenorphine typically presents earliest would be 24 hours in an under-dosed patient. More commonly is 48-72 hours after the last dose. We should be cautious about specifying specific Buprenorphine adverse effect. The only description I think that I come across in the literature relates to HIV positive are patients who are receiving atazanavir? which leads to an increased level of Buprenorphine and can lead to some cognitive decline. I would rethink the diagnosis if you had this kind of intoxication because it's such a low dose.

黃介良醫師：我們會在 Guidelines 中提到葡萄柚汁的部分。

蔡醫師：我最近才注意到有兩個 overdose 的 case，症狀還滿明顯的。他們中毒的原因是磨粉再注射，所以 withdrawal 症狀明顯。一顆等於 5 支，所以量很大。

黃介良醫師(P51)：若有錯誤給藥需密切注意，例如：sedated、剛進入之治療者以及錯給劑量為 8 顆以上(64mg)。

P52：Diversion

P53：SOP 應確實才能解決 diversion。檢查口腔、打碎藥劑避免攜出，確實倒入後維持 5 到 10 分鐘，吃後再檢查。

P54：這無法根治問題，每次篩檢只能確認前一天有沒有吃，再之前則無法確定。唯一的 indication 是確認病人是否有吃藥。

P55 : Dr. Fiellin 之前提過不再重複。

P57: 若有疼痛產生, 停掉 Beuprenorphine 使用 morphine 是否會有危險? Partial agonist 加上 agonist 是否會造成更大的危險? 若是 methadone 我們會建議 morphine 的量應慢慢的給, 否則會有 OD 的風險。Suboxone 該怎麼處理? 有時病人骨折需要開刀麻醉, 怎麼做才是安全?

**Dr. Fiellin:** So there are two scenarios. One is a planned procedure. You can make a recommendation that it needs to be at least 24 hours between the last dose of Beuprenorphine and the first dose of anesthesia. If it's not a planned procedure, you can provide the antagonist immediately within 2 hours after the last dose of Beuprenorphine. You probably want to do that under observation. You would lose the blockade property of Beuprenorphine. As dose level decrease, you get more and more agonist activity. The recommendation is to provide adequate analgesia. If it takes such a high dose of morphine compound, you are likely to run into respiratory depression that you recommend that patient to be observed on an inpatient basis. Do you have PCA? I think it's a useful strategy for patients like this because they lock themselves out so that can't administer too much.

**黃醫師(P58):** 針對懷孕與哺乳, Guidelines 會建議美沙冬為第一線。

P59/P60/P61: 替代療法在懷孕個案上是需要的, 可降低很多危險。目前各院所都有使用 Methadone 的懷孕個案。

**與會者:** Guidelines 是否要建議懷孕婦女到 MMT 較好?

**黃醫師:** 建議仍以美沙冬仍為首選。

**東主任:** A patient of mine started Suboxone at 8mg the first day. The patient said when I went home I used heroin again and used a lot. So I gave him 4mg and see what happened. The third day the patient came back and said I still used heroin a lot. The third day I added it to 24mg and the patient came back and still used a lot of heroin. What should we do?

**Dr. Fiellin:** I would probably start at 16 or 24 and work on coping strategies. I have to imagine that experiencing some level of narcotic blockade so he's not getting the same effect. He must be very rich! I won't push the dose so early on

in the treatment. I probably will wait 2 weeks before I go any further.

**理事長：**學會向衛生署標了兩個案子，一為 **treatment guidelines**，一為調查有無繼續使用毒品傾向的案子。自 9 月 27 日起會做四場專家意見。四個場次的座談會整理後會提交衛生署，衛生署仍有權修訂。這個藥已經上市，我們應該遵循剛才的規則，若衛生署覺得有可議的地方，我們會再商談。重點是誰可處方這個藥物？可處方美沙冬的醫師就能處方丁基原啡因嗎？我們應再辦兩個小時的課程，來談倫理、保險與品質等議題。

**與會人：**藥癮戒治指定醫療機構才能處方，且需指定精神科醫師為專科醫師。

**理事長：**理論上可開立美沙冬的都可 **qualify**，但 **compound** 因為藥理作用不同，處方行為不同，7 小時受訓應該足夠。

**蔡醫師：**應以病人的角度為考量，再以市場導向為機制。既然有學會做為平台，學會有責任做一些規範。此藥並非全然等同美沙冬，也許往後會有更好的藥物出現，**OTC** 即可購買。今天在此希望能學到東西，了解市場狀況。廖醫師剛才也提到，重點不在開藥，重點在於如何讓病人脫離藥物。**Psychiatric** 部分已非常清楚，**non-psychiatric** 的部分則仍有待釐清與規範。應利用學會平台，邀請其它學會來一起討論。

**理事長：**未來應做成癮精神專科，年底會有 **criteria** 出來讓大家申請。

## **Recommendations for the DOH on the Official Guidance for Opioid Replacement Treatment**

束主任

**P62：**目前針對替代療法的規範只有衛生署頒布之基準，此基準必須修改，我們可針對 **Suboxone** 提出具體建議。當時的基準乃因應 **CDC** 推出美沙冬而生。現在 **Suboxone** 與美沙冬的使用方法不同，所以不能比照美沙冬。大家都同意它可以 **take-home** 使用。接下來要討論使用對象與處方醫師。根據基準衛生署指定之單位可做替代療法，其它醫院診所只要符合標準也可以。處方藥品的單位或醫師必須要成為藥安機構或單獨申請執行替代療法核准。處方 **Suboxone** 的醫師作業可能會一下子湧入開業醫當中，若無控管恐成問題。是否要比照他國限定醫師處方的人數？美國早期限定 30 人，後來開放。**Suboxone** 通報是否也比照美沙冬，需要事先通報登錄？還是每個月通報總數即可？**Suboxone** 經費比較不是問題，但對 **HIV positive** 病患，疾管局應 **cover** 費用還是病人自費？**Suboxone** 的處方規則一定會與美沙冬分開，因為二者差異太大。我們先討論對醫師的資格限

定：

**蔡醫師：**我們擔心病人會到各醫院去開藥，所以一定會需要登錄。

**與會人：**目前這個軟體已由 CDC 交給管管局。我個人認為病人應該要登記，確認此藥用於戒癮治療。登錄也才能知道一個醫師最多可處理多少病人。CDC 一定會要求登記，健保局會希望所有處方都登錄於健保 IC 卡中。日後串資料庫也較容易。

**May of RB：**藥廠賣出 Suboxone 需向管管局提出 online 報告，此為根據政府規定，若我們賣了一批 Suboxone 給市療，市療在一定期限內也需向 NBCD 通報，我們報的品項數量不會有任何遺漏。但是否要做到 named-patient basis 則有待醫師討論。

**理事長：**若管管局同意讓我們用登錄軟體，這樣可以增加很多好處。

**與會人：**登錄的好處是也可藉此驗證沒有超過 Guidelines 規定的劑量。

**與會人：**中文名稱為丁基原啡因，0.2mg 要怎麼規範？

**理事長：**0.2 依三級管制藥品處理即可。

Dr. Fiellin: Are you entertaining not having registration for Beuprenorphine? Do you perceive any downside for registry? Oftentimes the argument that's made against registration is that it discourages patients from enrolling because their information becomes publicly available. In certain circumstances, they may lose certain privileges or rights. The WHO document recommends registry only if the privacy and confidentiality can be guaranteed.

**理事長：**美沙冬用了兩三年到現在，各方面應該都很安全。機密性應不是問題。

**東主任：**這會出現推廣上的問題，對診所來說會產生問題因為要登錄病人，做亦較複雜。但我同意要有 registration。

**蔡醫師：**醫師也需登錄嗎？

**東主任：**合格醫師是另一問題。若病人需要登錄，就可追蹤所有開立處方的醫師。管管局規範需掌握所有前三級管制藥品的流向。現在應討論合格醫師之資格，符

合執行替代療法的單位底下的醫師是否也須符合資格？

**蔡醫師：**技術上有困難。從機構角度較易於管理，較難從個別醫師來管理。

**理事長：**目前衛生署對 75 個診所掌握的很好，我們擔心的是 geographic distribution 與 access。若取得容易就不需要 office-based 的 LFD。希望 75 家診所都能符合資格，足夠讓病人來取得。

**束主任：**若不另訂醫師處方資格，只以單位認定，這樣醫病比例也不需要規定。是否比照之前，藥品上市若干月之後再來評估。我擔心若不佳但書而有失控，所以應把它當成新藥上市的監視期，之後再依照實際執行修正。

**蔡醫師：**不應把它定成等同美沙冬，否則只需沿用 guidelines，改個藥名即可。

**束主任：**目前處方資格一樣，但執行 take home 不同。Beuprenorphine 有 office-based 的潛力，其它則與 Methadone 差不多。

**蔡醫師：**會不會到最後其它無照醫院也可以開此藥？因為管制藥品管理法中並無罰則。

**理事長：**因為三級管制藥，有管制藥品號碼即可，大多醫師都有此號碼。我們可於施行後半年來做調整。

**蔡醫師：**我希望能透過學會設立認證系統，而非只是延用 Methadone 的系統。否則大家多一事不如少一事，往後造成黑市問題。想開藥的可以開，但是安全有效的開立。應將 recommendation 白紙黑字寫下，立下但書。

**與會人：**我們應思考設施、人員與流程。提供替代治療需要什麼樣的空間條件，提出申請應有計畫書。我目前去考察台南、嘉義的藥癮戒治替代療法機構，未來應可透過學會建議一致的評鑑標準。個案須由精神專科醫師診斷，做 inclusion criteria，這樣的規則就排外了。我們不要這樣的限制，但病人登錄可提供一些管控。Guidelines 可做為品管的基礎，評鑑時可判斷是否該機構依照 guidelines 在做，若不符合，衛生署可吊銷其資格。美國不只是 FDA 需核准，也需得到 DEA 核准。

**蔡醫師：**對醫師資格來說，希望醫界有更多參與，多一些學習，能治好才是重點，誰來治都可以。在座都是專家，有義務把它做好。我原本認為應全面開放，但這兩天開會則認為應根據既有的東西予以調整，否則擔心政府不接受。

**Dr. Fiellin:** The discussion is in support of trying to allow non-psychiatrists to be able to prescribe Beuprenorphine. I think it's a wonderful idea as an internal medicine physician. The reason is that Beuprenorphine gives the opportunity for physicians to be successful in treating addiction. If they're successful, they'll be more interested in doing it in the future for other types of addictions as well. They are provided with useful tools to treat patients and successes will give them confidence in treating these patients. In addition, you can predict that 2-3 years down the line, you may start to see more integrated care in the system. The only question I'm not clear is the requirement for the physicians. You talked about the 8-hour training, opioid dependence training in general, pharmacology training and etc. You need to make sure that the trainings are frequent enough for physicians to attend to meet the criteria. I'd be curious to know how you provide this opportunity for people to become certified.

**理事長：**目前應以機構與人員雙管齊下。若其它科別的醫師要做，則應參加 8 小時的訓練，若機構也符合標準那該醫師即可處方。若他是偏遠地區的內科醫師，他應符合衛生署登錄要求，自己也應符合資格。門檻應較戒菸科醫師為高。

**與會人：**戒菸經費來自國民健康局，所以有相關規範。美沙冬為二級管制藥，所以有作業標準來依循。對三級管制藥，不需從管管局進藥，會不會定了一堆標準可是根本不適用？

**理事長：**應是不會。醫事法規範醫療做法，所以都有規範。

**RB：**我剛已向各位說明，三級管制藥並無太多 NBCD 限制。公司只要有販售就會做 NBCD 線上登記，醫院也會於 6 個月內做登記。是否需要嚴格限制，醫師資格部分我不能置喙，澳洲有全球最嚴格的 **guidelines** 因為藥品是政府提供，但在台灣是自費，是否要有如此嚴格的限制大家可以再思考。

**束主任：**管管局規定這些藥只能賣給指定執行替代療法機構，其它機構不能賣，且只能用於有登記的人身上。

**蔡醫師：**這樣可能會有衝突，但有解決辦法，就是寫研究治療計畫。我每年申請執照，每年更新一次，這樣便可仍在規定之下。

**束主任：**管管局有三級管制藥品的使用人紀錄，你必須簽名才能領藥。這個藥品只能用在提供替代療法的單位，否則便超出規定之 **indication**，這是可以監控的。

**與會者：**.....醫師及其他人員非依本作業基準使用管制藥品執行替代療法，所以前提很清楚。這裡只規範替代療法，其他非精神科醫師若做替代療法，就歸這一條管。澳洲定的很嚴格，但藥局可給藥，一天不超過 50 人，診所則不超過 150 人。若非替代療法則不需線上登錄。我們在此討論替代療法，就走這個規定要求線上登錄。

**束主任：**Guidelines 會指出針對非替代療法的藥品使用，需管管局監管。

**理事長：**Methadone 作業基準的制定為由上而下，由疾管局規定，大家遵守。這次是希望醫師參與達成共識，接下來會有會議，請大家把今天的決議向所有人做說明。以後會用 data 來呈現病人的處遇。希望這次的結論，讓我們能去評估病人的生理、心理，希望藉此機會請大家檢討 guidelines，達成共識，未來可有更有效的法律與醫療走向。謝謝大家。