

## idine 對海洛因戒斷症狀之治療效果：一開放性試驗

林式穀<sup>1,2</sup> 張良慧<sup>3</sup> 陳建煒<sup>4</sup> 簡錦標<sup>1</sup>

**目的：**Lofexidine 是一種 clonidine 類構物，在臨床上與 clonidine 類似有減緩鴉片類藥物成癮戒斷之作用，但是對於降低血壓的作用較不顯著，可高劑量使用而不造成姿勢性低血壓。本研究比較於海洛因成癮戒斷時，使用 lofexidine 與否對戒斷症候羣之療效。

**方法：**本研究採開放式比較性試驗，共 42 位海洛因成癮住院解毒病人（男／女：32／10），平均年齡約  $32.9 \pm 5.9$  歲；體重： $59.9 \pm 9.5$  公斤；海洛因使用時間： $3.8 \pm 3.8$  年。在一般處理戒斷的症狀控制藥物治療之外，隨機給予 lofexidine 共 21 位病人為研究組，另 21 位未給予 lofexidine 為對照組。Lofexidine 最高使用劑量每天 1.6 mg。以戒斷症狀量表每天三次評估，每天四次服藥前皆記錄其血壓。**結果：**研究組的戒斷症狀在第二至第四天顯著低於對照組，單項戒斷症狀出現頻率之比較以肌肉酸痛及背痛改善最多。研究組平均血壓較對照組降低 5–10 mmHg。**結論：**lofexidine 的確會減輕鴉片類藥物成癮之戒斷症狀，血壓降低之副作用輕微，故建議可於海洛因成癮患者門診解毒使用。

關鍵詞：鴉片類藥物成癮，解毒，lofexidine，低血壓

(台灣精神醫學 1998; 12: 36~44)

### 前　　言

藥物濫用是全世界許多國家近年來的趨勢，台灣也不能免除藥物或毒品的危害。從早年之紅中、白板、賜速康、強力膠到近期之安非他命、海洛因，可謂終年不斷皆有人沈醉在藥物濫用國度而不能自拔，造成許多家庭破裂，社會治安惡化及浪費醫療資源[1]。其中尤其海洛因上癮後最難戒除。其生理戒斷症狀非常嚴重，常常造成病人痛苦不堪而無法進入戒毒的第一期—解毒。鴉片類藥物戒斷症狀其主要機轉在於自主神經系統的過分活化，即在

藍斑區 Locus Coeruleus (第四腦室底上角之色素陸凸) 分泌過多之正腎上腺素，造成所謂的正腎上腺素風暴 (noradrenergic storm) [2]。

多年來國外鴉片類藥物成癮解毒，大多以美沙酮 (methadone) 為主要藥物[3,4]，但其主要短處為容易過量使用或濫用或黑市轉賣等問題，另外在某些海洛因流行之國家如台灣則尚未允許使用[5]。因美沙酮本身亦為鴉片類藥物，除了有強烈成癮性外其戒斷症狀亦相當困擾病人，故他種非鴉片類藥物且無成癮性之戒斷藥物便顯得相當重要。其中甲型正腎上腺素促動劑 ( $\alpha$ -adrenergic agonist) 如 clo-

台北市立療養院成癮防治科<sup>1</sup> 私立台北醫學院精神科<sup>2</sup> 亞東紀念醫院精神科<sup>3</sup>

國立台灣大學流行病學研究所及臨床醫學研究所<sup>4</sup>

受理日期：1997 年 8 月 11 日；修正日期：1998 年 2 月 4 日；接受日期：1998 年 3 月 18 日

通信作者地址：林式穀，台北市松德路 309 號 台北市立療養院



nidine 在近年來引起相當的注意。Clonidine 作用於甲型正腎上腺素神經元之突觸前之受體，經由回饋作用而抑制甲型正腎上腺素之分泌，依此藥理作用以治療高血壓。在鴉片類藥物依賴的動物研究上，clonidine 被證明對於其戒斷有相當程度之療效 [6,7]。人體試驗也證明 clonidine 可以有效治療鴉片類藥物戒斷症狀，雖然對於渴癮、倦怠、激躁不安、和肌肉疼痛之效果並不顯著 [8, 9]。但是因為其降低血壓的效果明顯，故在臨床應用上限制了其廣泛使用，尤其是不適合門診病人的使用 [10,11]。

Lofexidine 為 clonidine 之類構物，原本亦被開發為抗高血壓劑，但在臨床試驗上其降低血壓效果並不明顯，故在上市後不久即被撤回 [12]。動物研究證明 lofexidine 與 clonidine 一樣，可以阻斷嗎啡戒斷症狀 [13]，而早期的開放式臨床試驗顯示對於鴉片類藥物成癮的戒斷頗具治療效果 [14–16]，且對血壓的影響不大。並且因為此類藥物不具成癮性，不致被病人濫用，故 lofexidine 再度在英國上市作為鴉片類藥物解毒劑 [11]，並且因副作用輕微而可適用於門診解毒病患。國內目前大都以 clonidine 作海洛因成癮解毒劑，然病人必須住院，所需成本較高。本研究以開放式評估 lofexidine 改善海洛因成癮患者戒斷症狀之情形、用藥前後之血壓變化、以及評估 lofexidine 於患者戒斷時必要時用藥 (PRN medication) 之影響，供日後臨床使用之參考。

## 材料與方法

### 研究對象

本研究之對象為台北市立療養院診斷為海洛因成癮患者符合以下標準：

(A) 目前年齡為 18 至 45 歲，(B) 診斷符合 DSM-IV 鴉片類藥物成癮，(C) 有戒癮動機，接受住院解毒治療且住院當日尿液檢驗有嗎啡類藥物反應，(D) 同意接受 lofexidine 治療且取得其同意書。如有下列任何條件者，將被排除：(A) 住院前兩週曾服用過三環類抗憂鬱症藥，單胺氧化酵素抑制劑，(B) 有懷孕之可能性，(C) 嚴重憂鬱症，或情感性疾病之症狀，(D) 精神分裂症或其他精神病，(E) 器質性精神病，(F) 智能不足，(G) Imidazole 藥物過敏者。

### 研究方法

研究對象隨機分為 2 組。對照組：使用一般支持性症狀治療之藥物（如抗組織胺，benzodiazepine 類抗焦慮劑及安眠劑等）。研究組：使用 lofexidine 合併對照組所使用的藥物。PRN 用藥情形為：抗精神病劑以控制激躁不安或行為問題，病人無法入睡時再給予安眠藥，渴癮時則給予 lorazepam 或蒸餾水交替注射。Lofexidine 首次劑量 0.2 mg 1 天 4 次，服藥時間為早上九點、中午一點、下午六點及晚上九點，每天劑量可增加 0.2 mg 至 0.4 mg，最多可達一天 1.6 mg，劑量由病人血壓及醫師依其戒斷症狀之嚴重度判斷而定。服藥前務必測量坐姿上臂血壓，如血壓低於 85 / 55 mmHg 或脈搏次數低於每分鐘 50 次，當次之 lofexidine 就暫停一次。研究所觀察之項目為：1. 每次服藥前均需測量血壓、脈博、呼吸速率等。2. 住院第 1、4、7 天做尿液毒物篩檢。3. 鴉片類藥物戒斷症狀評量表 (Abstinence Symptom Rating Scale, ASRS) 之臨床評估，包括以下 15 項：腹痛、激動、焦慮、背痛、下瀉、起雞皮疙瘩、激躁、流淚、肌肉酸痛、噁心、嘔吐、流鼻涕、顫抖、打哈欠、盜汗；症狀嚴重度採四點區分：0 = 無，1 = 輕微，2 = 中度，3 = 嚴重。凡得分 1 以上者視為症狀出現，作為出



現頻率之分析。臨床評估分別由三班的資深護理人員完成；本研究之戒斷症狀評估之護理人員皆曾接受正式訓練使用該表。於參加本研究之前，至少有 6 個月使用 ASRS 評估之經驗。本研究之戒斷症狀評估，凡有輕微的以上症狀者，皆視為 positive。因此，其誤差範圍因人為差異之故，應屬微小。其評估時間為早上八點、下午四點及夜晚十二點。

### 統計分析

兩組比較在 ASRS 分數及血壓於時間序列中的差異，repeated measures ANOVA 為統計分析方法；兩組於 ASRS 症狀差異則由 Chi-square test 作測試；PRN 用藥頻率差異及樣本之 screen 資料，則以 t-test 來分析其差異度。顯著標準設定於  $\alpha = 0.05$ 。

## 結 果

本研究共選取 42 位個案（研究組，對照組各 21 位）住院前後達五天以上作為結果之比較。研究對象在人口特性上（表一）無顯著差異。平均年齡約為三十三歲，平均藥物濫用時間約為四年，平均住院 5.86 天。超過半數以上為注射使用者。

Lofexidine 之平均使用劑量在第三天達到最高，為  $1.25 \pm 0.27$  mg（範圍為 0.8–1.6 mg），之後逐日遞減。戒斷症狀在第二天最為嚴重，之後逐日減輕，各項戒斷症狀出現的頻率在第二至第四天皆類似。圖一顯示每天三班 ASRS 的分數。研究組分數顯著低於對照組。以戒斷症狀最為嚴重之第二天及第三天而言，對照組在小夜班的分數最高，其次為白班，大夜班時降到最低；而在研究組則是白班最高，次為小夜班，同樣以大夜班最低，白班及小夜班之分數差異為 3~4 分。Lofexidine 對於戒斷症狀改善的效果在第四天之後其差異性趨於緩和。各項戒斷症狀出現的頻率以住院第二天為代表（表二），在大部份症狀研究組比對照組皆低，尤其背痛、肌肉酸痛、噁心及嘔吐此四項戒斷症狀達統計學意義。

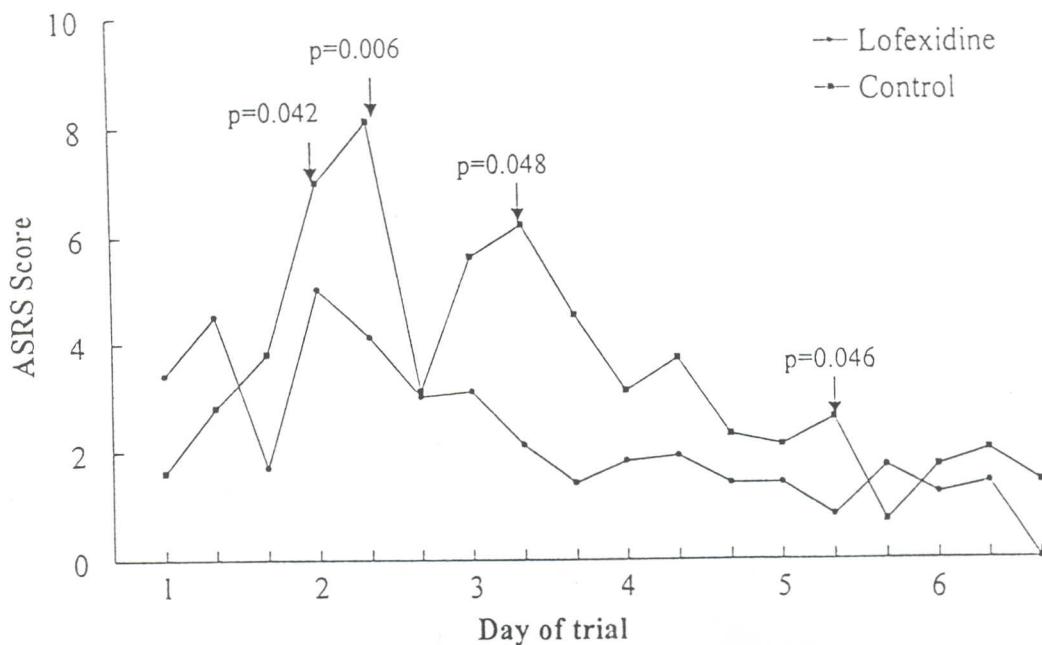
圖二顯示兩組病人每天四次血壓變化的結果。在六天的測量結果，研究組比對照組之平均收縮壓及舒張壓下降  $4.6 / 0.6$  mmHg ( $P = 0.004 / P = 0.68$ )，雖然收縮壓之差異達到統計學上顯著意義，但在臨牀上未見病人明顯的低血壓後遺症，如頭暈或昏倒。研究進行當中總服藥數 382 位次中共有 19 位次 (5.0%) 病人因血壓下降 ( $< 85 / 55$  mmHg) 而需停

Table 1. Demographic characteristics of patients

|  | Control           | Lofexidine       |
|--|-------------------|------------------|
| No. of patients                                  | 21 (M/F = 16/5)   | 21 (M/F = 16/5)  |
| Age (yrs)  | $33.0 \pm 5.4$    | $32.8 \pm 6.4$   |
| Body weight (kg)                                 | $621.6 \pm 12.7$  | $57.3 \pm 6.2$   |
| Blood pressure (mmHg)                            | $113/76 \pm 15/9$ | $113/74 \pm 9/7$ |
| Years of addiction                               | $3.4 \pm 4.5$     | $4.1 \pm 3.0$    |
| Administration route of heroin (No. of patients) |                   |                  |
| IV   | 14                | 9                |
| IM   | 1                 | 1                |
| Smoking  | 2                 | 4                |
| Mixed  | 4                 | 7                |

\* All variables were not significant between two groups.





Control Group N = 21      21      21      21      19      9  
 Study Group N = 21      21      21      21      20      17

Fig 1. ASRS scores of symptom severity in lofexidine and control groups.

Table 2. Symptom frequency (%) on the second day of both group

|                 |      |       |
|-----------------|------|-------|
| Back pain       | 90.5 | 42.9* |
| Lacration       | 90.5 | 71.4* |
| Muscular cramps | 85.5 | 38.1* |
| Yawning         | 80.9 | 76.2  |
| Rhinorrhea      | 66.7 | 66.7  |
| Agitation       | 66.7 | 57.1  |
| Irritability    | 66.7 | 57.1  |
| Perspiration    | 61.9 | 23.8* |
| Nausea          | 38.1 | 9.5*  |
| Vomiting        | 38.1 | 9.5*  |
| Anxiety         | 33.3 | 28.6  |
| Abdominal pain  | 14.3 | 14.3  |
| Diarrhea        | 14.3 | 9.5   |
| Goose flesh     | 4.8  | 9.5   |
| Tremor          | 4.8  | 9.5   |

\* p<0.05 ( $\chi^2$ )

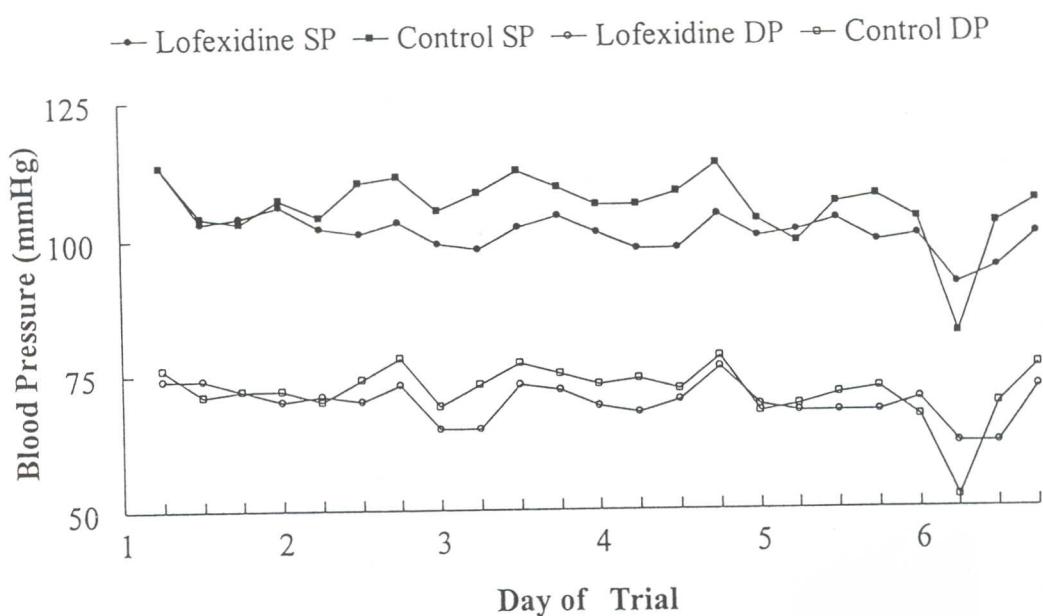


Fig 2. Comparison of daily systolic (SP) and diastolic (DP) blood pressure four times a day before medication in lofexidine and control groups.

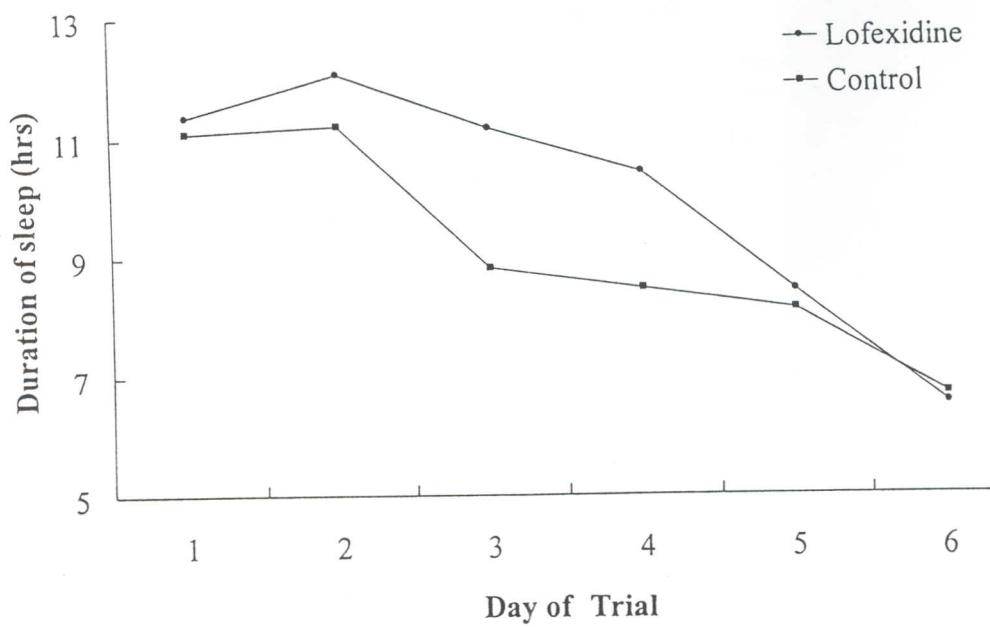


Fig 3. Comparison of duration of sleep in lofexidine and control group

服 lofexidine。

在 PRN 使用藥物上，研究組平均每人使用 PRN 為 1.15 次／日，明顯低於對照組之 1.72 次／日 ( $t = 2.04$ ,  $df = 40$ ,  $p = 0.049$ )。另外睡眠障礙是 ASRS 的一項評估症狀，也是最困擾病人的戒斷症狀之一。在本研究則單獨列出兩組之睡眠時間，圖三顯示兩組睡眠時間之比較，在第三天與第四天研究組似乎較長。

## 討 論

藥癮患者之自動出院比率相當高，其相關因素相當複雜。本病房因採自主性住院、出院（不具任何強制性），故患者可自行決定何時出院。而粗略分析其自動出院或提早出院（anti-advice or premature）之原因可能如下：1.病人無法忍受戒斷症狀，渴癮太強而自行出院再度用藥。2.病人戒斷症狀在入院一、二天後即已明顯改善而出院。3.販毒者假裝為病人住院來招攬顧客，找到顧客後即與之一起出院。4.其他緊急變故者。

本研究係開放性試驗，研究對象兩組各 21 位，必需住院前後達五天以上。故 1~4 天沒有退出研究 (drop-out) 的問題，第 5、6 天的退出狀況可由圖一詳見各組研究對象人數。本研究結果顯示研究組之 ASRS 分數顯著低於控制組，尤其在戒斷症狀最為嚴重之第二至第四天更為明顯。此結果符合前人報告 [14~16]，即 lofexidine 可以減輕鴉片類藥物的戒斷症狀。

另外研究組病人所要求使用 PRN 藥物的次數明顯少於對照組，一般臨床上常見患者於戒斷時因為不舒服而會重覆要求用藥，故可以判斷 PRN 藥物的使用次數多寡與戒斷症狀有所相關。研究組平均每人使用 PRN 為 1.15

次／日，明顯低於對照組之 1.72 次／日，亦可反映出 lofexidine 的效果。本研究乃採開放式兩組同時進行，實務上常見控制組病人見到研究組病人戒斷症狀較為輕微而要求服用 lofexidine。戒斷症狀出現之時間以對照組而言在小夜班最為嚴重，其次為白班，大夜班時降到最低；而在研究組使用 lofexidine 後除整體性減輕鴉片類藥物戒斷症狀外，ASRS 評估則變為白班較嚴重、次為小夜班，同樣以大夜班最低，亦即藥效在小夜班達到最明顯結果。此種戒斷症狀的時間性差異讓我們考慮可以將早上的藥物劑量增加，尤其 lofexidine 對血壓影響不明顯，較不會出現姿勢性低血壓。其結果如何，有待將來更嚴謹的研究設計。而原本預期 lofexidine 對肌肉酸痛及背痛不具改善效果，然病人對此兩項戒斷症狀減輕的程度達統計意義。這是一項非常有趣的發現，因為早期的研究結果顯示 clonidine 無法有效的改善渴癮、疲倦、失眠、激躁不安、和肌肉疼痛 [11,17]；然而近年來 clonidine 常被使用於治療背痛和術後疼痛 [18,19]，顯示 clonidine 對疼痛緩解具某種程度的效果。是否 lofexidine 亦同樣對疼痛具有療效，亦有待將來深入研究。另外失眠乃是一項非常困擾病人的戒斷症狀，也是病人再度用藥的常見原因之一。雖然研究組 PRN 用藥之種類和數量皆較對照組為少，睡眠時間似乎較長。然而可能干擾因素甚多，睡眠時數與用藥關係將是一個有意義的研究課題，有待進一步探討。

在血壓變化方面，研究組之服藥前收縮壓雖比對照組低約 5 mmHg 左右，但在臨牀上未造成困擾，也未有病人因血壓降低而導致不能完成治療。當初 lofexidine 即是因為對降低血壓之效果不佳而被廠商回收下市，可見其降壓效果本就不明顯。臨牀上 clonidine 的使用，常受限於其降壓效果而無法處方至最高建



議劑量，甚至常造成跌倒摔傷等意外事件，醫師也很少在門診處方此藥。本研究 lofexidine 的最高劑量定於每天不超過 1.6 mg，所造成的血壓變化或其他副作用並不明顯，故如果將劑量再往上增高，或許對戒斷症狀的改善會更加顯著。

最近有一些有關快速解毒之臨床報告，其方法為病人在重度鎮靜甚或全身麻醉狀態下合併使用 naltrexone 及 clonidine[20,21]，在一至二天內完成解毒。其著眼點在於縮短療程，或可在門診模式下進行，以增加病人戒毒之意願且可減少醫療費用。然而 clonidine 所造成之低血壓仍是一相當困擾之副作用，將來以 lofexidine 代替之，則或可更廣為推行。

綜合以上，lofexidine 可以有效地改善海洛因之若干戒斷症狀，其副作用輕微，作者建議 lofexidine 可安全地用於門診患者。因本研究是以開放性方式做試驗，個案雖然為隨機分配，但戒斷症狀評量並非雙盲形式，無法排除可能的偏見。未來仍需進行更為嚴謹之雙盲設計比較研究，才更能支持目前的結論。

誌謝：本研究經費由英國 Britania 公司及台灣美強股份有限公司提供，並感謝台北市立療養院 4A 病房全體工作人員對本研究之貢獻。本文稿撰寫承陳元祐博士提供寶貴意見，在此特誌謝意。

## 參考文獻

- 行政院衛生署。法務部。教育部：反毒報告書，台北市，1996。
- Gold MS: Opiate addiction and the locus coeruleus: The clinical utility of clonidine, naltrexone, methadone, and buprenorphine. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16: 61-73.
- Resnick R.: Methadone detoxification from illicit opiates and methadone maintenance. In: Cooper JR, Altman F, Brown VS, Czechowicz D eds. *Research on the Treatment of Narcotic Addiction: State of the Art*. Rockville, Maryland: National Institute on Drug Abuse, 1983: 160-7.
- Farrell M, Ward J, Mattick R, et al: Methadone maintenance treatment in opiate dependence: A review. *Br Med J* 1994; 309/6960: 997-1001.
- Strang J, Sheridan J, Barber N: Prescribing injectable and oral methadone to heroin misusers: results from the 1995 national postal survey of community pharmacies in England and Wales. *Br Med J* (in press).
- Tseng LF, Loh HH, Wei IE: Effects of clonidine on morphine withdrawal signs in the rat. *Eur J Pharmacol* 1975; 30: 93-9.
- Crawley JN, Laverty R, Roth RH: Clonidine reversal of increased norepinephrine metabolite levels during morphine withdrawal. *Eur J Pharmacol* 1979; 57: 247-50.
- Gold MS, Redmond DE, Kleber HD: Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. *Lancet* 1978 (September) 16: 599-602.
- Gerra G, Marcato A, Caccavari R, et al: Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *J Subst Abuse Treat* 1995; 12: 35-41.
- Charney DS, Sternberg DE, Kleber HD, Heninger GR, Remond DE: The Clinical use of clonidine in abrupt withdrawal from methadone: effects on blood pressure and specific signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1273-7.
- Cox S and Alcorn R: Lofexidine and opiate detoxification. *J Ment Health* 1995; 4: 469-73.
- Wilkin LH, Winternitz SR, Oparil S, et al: Lofexidine and clonidine in moderate essential hypertension. *Clin Pharmacol Therap*



- 1981; 23: 752-7.
13. Shearman GT, Lal H, Ursillo RC: Effectiveness of lofexidine in blocking morphine-withdrawal signs in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 12: 573-5.
  14. Gold MS, Pottash AC, Sweeney DR, Extein I, Annitto WJ: Opiate detoxification with lofexidine. *Drug Alcohol Dependence* 1981; 8: 307-15.
  15. Washton AM, Resnick RB, Geyer G: Opiate withdrawal using lofexidine—a clonidine analogue with fewer side effects. *J Clin Psychiatry* 1983; 4: 4335-7.
  16. Wylie AS, Stewart AM: Lofexidine-based regimen for opiate addicts. *Br J Gen Pract* 1995; 393: 217-8.
  17. Jasinski DR, Johnson RE, Kocher TR: Clonidine in morphine withdrawal: differential effects on signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1063-6.
  18. Carroll D, Jadad A, King V, Wiffen P, Glynn C, McQuay H: Single-dose, randomized, double-blind, double-dummy cross-over comparison of extradural and i.v. clonidine in chronic pain. *Br J Anaesth* 1993; 71: 665-9.
  19. Lyons B, Casey W, Doherty P, McHugh M, Moore KP: Pain relief with low dose intravenous clonidine in a child with severe burns. *Inetns Care Med* 1996; 22: 249-51.
  20. O'Connor P, Waugh M, Carroll K, Rounsville B, Diagkogiannis I, Scottenfeld R: Primary care-based ambulatory opioid detoxification: the results of a clinical trial. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 255-60.
  21. Brewer C: Ultra-rapid, antagonist-precipitated opiate detoxification under general anaesthesia or sedation. *Addiction Biology* 1997; 2: 291-302.



## Lofexidine in the Treatment of Heroin Withdrawal: An Open Trial

Shih-Ku Lin, M.D.<sup>1,2</sup>, Liang-Hwei Chang, M.D.<sup>3</sup>,  
Kin-Wei Chan, M.D., Sc.D.<sup>4</sup> Ching-Piao Chien, M.D.<sup>1</sup>

**Objective:** Lofexidine is an analogue of the  $\alpha_2$ -noradrenergic receptor agonist clonidine, which is effective in the amelioration of opioid withdrawal symptoms. But the clinical application of clonidine, especially in outpatients, has been limited due to its marked hypotensive effects. Reports from preliminary open studies have suggested that lofexidine is at least as effective as clonidine in the management of opioid withdrawal symptoms, without producing the same side effects. In this open trial, we studied the effectiveness of lofexidine and supportive treatment in heroin withdrawal, and compared the results with those obtained from supportive treatment alone. **Methods:** Forty-two hospitalized heroin addicts (male/female: 32/10; age:  $32.9 \pm 5.9$  yrs; body weight:  $59.9 \pm 9.5$  Kg; duration of addiction:  $3.8 \pm 3.8$  yrs) managed by supportive therapy, were randomly assigned to lofexidine and control group. The maximum

daily dose of lofexidine was 1.6 mg. The abstinence symptom rating scale (ASRS) was used three times a day to monitor patients for the presence of opiate withdrawal syndrome. Blood pressure was checked four times a day before medication. **Results:** There was no significant difference in demographic data between the two groups. From the second to the fourth day of the withdrawal period, ASRS scores were significantly lower in the lofexidine group. Withdrawal symptoms of back pain and muscular cramp were markedly improved after lofexidine treatment. Mean systolic and diastolic blood pressure decreased by 4.6/0.6 mmHg in the lofexidine group, which was not clinically significant. **Conclusion:** The findings of this study suggest that lofexidine is an effective treatment for heroin withdrawal syndrome, the side effects of lofexidine treatment were sufficiently mild to allow treatment in an outpatient setting. (Full Text in Chinese)

Key words: opioid dependence, detoxification, lofexidine, hypotension  
(Taiwanese J Psychiatry 1998; 12: 36~44)

---

Department of Addiction Science, Taipei City Psychiatric Center<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Taipei Medical College<sup>2</sup>  
Department of Psychiatry, Far Eastern Memorial Hospital<sup>3</sup> Graduate Institutes of Epidemiology and Clinical Medicine, National Taiwan University<sup>4</sup>

Received: August 11, 1997; revised: February 4, 1998; accepted: March 18, 1998

Address correspondence to: Dr. shih-ku Lin, Taipei city Psychiatric Center, 309 Sung-Te Road, Taipei, Taiwan, R.O.C.

