

# 戒菸之藥物治療

台北榮民總醫院家庭醫學部 劉瑞瑤醫師

大部分的吸菸者都曾經嘗試戒菸，但成功率只有 5% 左右，主要原因還是因為尼古丁成癮。尼古丁是一種植物鹼，主要作用於腦部的尼古丁乙醯膽鹼接受體，具有影響腦部認知功能及調節情緒的藥理作用。一支菸約含有 10mg 的尼古丁，市售香菸不論其包裝上標示尼古丁含量多少，能讓人攝取的尼古丁量約每支菸 1mg。吸菸者可經由自我調節吸菸頻率、吸入量及吸入深度而達到自己所需的固定血中尼古丁濃度。吸菸時尼古丁經肺泡吸收，直接進入體循環，迅速到達腦部，通過 blood-brain barrier，改變腦部許多 neurohumeral pathways，增加 dopamine, norepinephrine, 5-hydroxytryptamine, GABA, endogenous opioid peptides 等 neurotransmitters 的釋出（圖一），讓吸菸者感到愉悅、提神、放鬆、集中注意力，增加工作效率等正向加強的作用（reinforcement），同時神經細胞也會對尼古丁產生適應性（neuroadaptation）及耐受性（tolerance）。尼古丁在肝臟代謝，血中半衰期只有一至兩小時。若不繼續吸菸，血中尼古丁濃度不斷下降，幾個鐘頭後吸菸者便會出現注意力不集中，焦慮、易怒、坐立不安、沮喪、飢餓感、渴求香菸等戒斷症狀（withdrawal symptoms）。為了緩解這些症狀，吸菸者不得不再吸下一根菸（self-medication）。吸菸者剛開始可能是為了獲得尼古丁的正向加強作用而吸菸，但之後則是為了緩解尼古丁的戒斷症狀而吸菸。隨著對尼古丁耐受性（tolerance）的增加，不吸菸時的戒斷症狀也會隨之增加，這種惡性循環便形成慢性的尼古丁依賴。再加上心理、社會、生活習慣等各層面的複雜影響，使得吸菸行為很不容易戒除。

吸菸者對尼古丁的依賴程度可用每日吸菸量，血中、尿中、或唾液中之 nicotine、cotinine（尼古丁的主要代謝產物，半衰期近二十小時）濃度，呼氣中的一氧化碳濃度，戒斷症狀的嚴重程度等指標來評估。尼古丁依賴測試

（Fagerstrom Test for Nicotine Dependence）是 Heatheron 根據 Fagerstrom 的尼古丁耐受問卷（Fagerstrom Tolerance Questionnaire）加以修改，去除一些較無鑑別能力的問題（如香菸標示之尼古丁含量、是否吸入肺部），提高最具鑑別力問題的比重（如早上起床後多久抽第一支菸、每日吸菸量）而來（表一）。內容包含六個問題，將尼古丁（香菸）的攝取量、早上起床對香菸的渴求及滿足程度，無法吸菸時的忍受程度加以量化評分而加總，共 0 至 10 分，總分大於等於四分或每日吸菸量大於等於十支者表示有尼古丁依賴，需要使用藥物來幫助戒菸。

## 戒菸之藥物治療

戒菸的藥物主要是在緩解尼古丁的戒斷症狀，減少對尼古丁的渴求，讓戒菸者能以較穩定的情緒，專心致力於行為的改變。尼古丁戒斷症狀在戒菸後數小時便會出現，數日內最為嚴重（所以大部分嘗試戒菸的人皆在第一周內失敗復燃），第二週後症狀逐漸減緩，至第四周後消失。（表二）但食慾的增加可長達十周以上，對香菸的渴求甚至可持續數月或數年之久。尼古丁依賴程度不高的人不一定要靠藥物戒菸，意志力及決心才是主要的關鍵。但尼古丁生理依賴越高的人，藥物對戒菸的幫助就越大。

幫助戒菸的藥物分為兩類：(1)尼古丁製劑：包括口嚼錠、貼片、口腔吸入劑、鼻噴劑、口含錠。尼古丁在胃酸環境中很難被吸收，且口服後大部分在肝臟被代謝掉（first-past metabolism），故由腸胃道投藥效果並不好，皆由黏膜或皮膚吸收。(2)非尼古丁的口服藥物：緩釋型的 bupropion (Zyban) 為目前最常用的口服戒菸藥物。尼古丁製劑及 Zyban 皆可提高戒菸成功率至兩倍左右。在藥物治療配合適當的行為諮商下，有意願戒菸者可達到治療結束時 40-60% 及一年後 20-30% 的戒除率。

## 尼古丁置換治療

無論哪一種尼古丁製劑都無法達到像吸菸一樣快速上升的血中濃度（圖二），無法產生如吸菸一樣的欣快感以及其他的加強作用。尼古丁製劑大部分為緩釋型，提供低劑量、緩慢上升而較無起伏的血中尼古丁濃度。（圖三）一般的治療劑量約達到吸菸時血中尼古丁濃度的 1/2。（圖四）因每個人抽菸所吸收的尼古丁量有個別差異（圖五），每次回診時要根據患者的戒斷症狀或副作用的情況來調整劑量。千萬不要給予超過平常吸菸時所攝取的尼古丁量，以免產生尼古丁中毒。若接受尼古丁置換治療的同時又抽菸，會有尼古丁過量的危險。

## 尼古丁經皮吸收貼片

經皮吸收貼片可穩定持續釋放出尼古丁，使血中維持平穩的尼古丁濃度，貼上後約 8 至 10 小時才能達到血中最高濃度（plateau level），2 至 3 天後達穩定血中濃度。24 小時的貼片夜間仍維持一定的血中尼古丁濃度，易造成失眠。解決的方法是於睡前撕去，早上起床時再貼上新的一片，但這樣做無法緩解晨間的戒斷症狀。24 小時貼片的優點為可減少早上起床時對香菸的渴求，且使用簡單、方便、副作用較少。

- ◆用法：一天貼一片，每日應換貼不同的位置。最好在腰部以上，頸部以下毛髮較稀少之處，通常貼於上臂或肩膀。
- ◆劑量：因其劑量平均分布於白天及晚上，所以要達到同樣的血中濃度，所需的每日劑量較嚼錠高（嚼錠都集中在白天清醒時使用）。21mg/24hrs 貼片所能達到的血中尼古丁濃度約為 10.3~17.7ng/ml，為每天吸一包菸的人血中濃度（25~35ng/ml）的一半。（圖四）使用後的貼片仍殘存 60%的尼古丁，丟棄的貼片不要讓兒童拿來玩，以免發生尼古丁中毒的危險。

商品名	大小	每片含尼古丁量	一天釋出之尼古丁量	每小時釋出 尼古丁量
Nicotinell	30cm <sup>2</sup>	52.5mg	<b>21mg</b>	0.88 mg
TTS	20cm <sup>2</sup>	35mg	<b>14mg</b>	0.58 mg
	10cm <sup>2</sup>	17.5mg	<b>7mg</b>	0.29 mg
Smokfree	15cm <sup>2</sup>	31.mg	<b>12.5mg</b>	0.52 mg
TDDS	10cm <sup>2</sup>	20.8mg	<b>8.3mg</b>	0.35 mg
	5cm <sup>2</sup>	10.4mg	<b>4.2mg</b>	0.18 mg

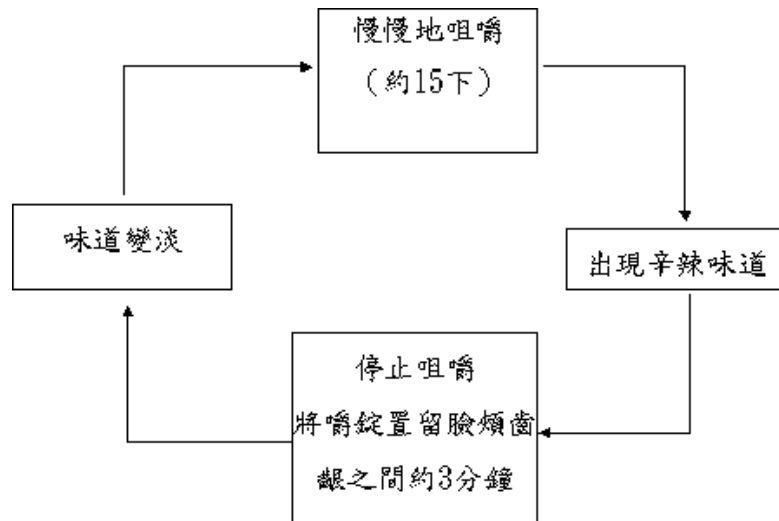
- ◆療程：階梯式遞減劑量的療程，一般為 8 週。每日吸菸量達一包以上，中至高度尼古丁成癮者（尼古丁依賴測試分數 $\geq 6$ ），先以 21mg/24hrs 貼片治療 4 週，再換用 12.5mg~14mg/24hrs 貼片 2 週，最後換用 7mg~8.3mg/24hrs 貼片 2 週而停藥，療程以不超過 12 週為原則。體重小於 45 公斤、每日吸菸量小於 20 支（但 $\geq 10$ 支）、或低度尼古丁成癮者（ $4 \leq$  尼古丁依賴測試分數 $\leq 5$ ），要從 12.5mg~14mg/24hrs 貼片開始使用。
- ◆副作用：皮膚刺激、失眠
- ◆優點：提供穩定濃度的尼古丁，使用容易。
- ◆缺點：尼古丁釋放緩慢，渴求香菸時無法調整劑量。

## 尼古丁嚼錠

尼古丁嚼錠經咀嚼後由口腔黏膜吸收，約 20-30 分鐘後達到最高血中濃度。作用維持時間短（約 2 小時），一天要定期多次投予。

- ◆劑量：有 2mg、4mg 兩種嚼錠，約 50%的尼古丁可被吸收。每顆 2mg 嚼錠可取代 2 支菸（達到吸兩支菸所吸收尼古丁量的一半），每顆 4mg 嚼錠可取代 3~4 支菸（達到吸 3~4 支菸所吸收尼古丁量的一半）。對於高度尼古丁依賴（尤其是早上起床後五分鐘內需吸菸者）或每日菸量 $\geq 25$ 支者，要使用 4mg 嚼錠。每日菸量 $< 25$ 支者，則使用 2mg 嚼錠。剛開始要每 1-2 小時定時嚼一顆，四周後可視情況遞減用量（每週減 1~2 顆），最後才能改成需要時投藥(ad libitum)。

- ◆用法：



- ◆療程：8-12 週
- ◆副作用：口腔刺激，下頷關節酸痛，胃部不適，打嗝
- ◆優點：使用者可自行操控劑量，有行為取代的效果
- ◆缺點：需適當的咀嚼技巧以避免副作用及達到成效，同時飲用咖啡及酸性飲料會阻斷尼古丁的吸收，裝假牙者困難使用

### 尼古丁口腔吸入劑

尼古丁口腔吸入劑是由口腔及咽喉的黏膜吸收尼古丁，約 20 分鐘後達到最高血中濃度，仍屬緩釋劑型，不會像吸菸一樣使血中尼古丁濃度快速上升。

- ◆劑量：每藥匣含 10mg，可釋出 4mg 尼古丁蒸氣，在密集抽吸之下，人體最多可吸收 2mg。其實吸一口 35c.c.的蒸氣只能吸收 0.01mg 的尼古丁（吸一口香菸平均可吸收 0.1mg 尼古丁），所以要達到有效的血中尼古丁濃度並不容易。一般每天使用 6-12 個藥匣，四周之後漸次減少每日用量。
- ◆用法：含尼古丁藥液的藥匣置入吸入器中，經口抽吸所揮發出的尼古丁蒸氣。
- ◆療程：3-6 月
- ◆副作用：口腔及喉嚨刺激，咳嗽。
- ◆優點：使用者可自行控制劑量，有以手至口的行為取代作用。
- ◆缺點：需經常抽吸。

### 尼古丁鼻噴劑

鼻噴劑由鼻腔黏膜吸收，使用後約 5 至 10 分鐘即可達到最高血中濃度，其血中濃度的變化最接近吸菸，所以置換的效果最好，缺點是較易造成依賴性，且對鼻腔刺激性大。

- ◆劑量：1-2 劑/小時，一劑為每鼻孔各噴 0.5mg，共 1mg，每日最高劑量為 32mg。
- ◆用法：噴在鼻腔，噴時勿吸氣，由鼻黏膜吸收尼古丁。
- ◆療程：3-6 月

- ◆副作用：鼻腔刺激、打噴嚏，咳嗽，流眼淚。
- ◆優點：使用者可自行控制劑量，與其他尼古丁製劑相比其吸收最迅速，可達到的尼古丁濃度最高。
- ◆缺點：刺激性大，有氣喘及過敏性鼻炎者應避免使用，使用不當可能有成癮性。

不同的尼古丁製劑其效果可截長補短，故長效的貼片可與其他短效劑型合併使用（但應注意勿造成尼古丁過量）。尼古丁置換療法的禁忌症為不穩定性心絞痛或近期心肌梗塞。對穩定型心絞痛的病人或孕婦、授乳婦女，在不使用藥物之下無法戒菸，評估其利大於弊時，可小心使用。對於青少年是否適合使用戒菸藥物目前並無確切數據，因其菸齡較短，使用尼古丁藥物前應先確認其尼古丁成癮度，以免增加其尼古丁耐受度及依賴性。

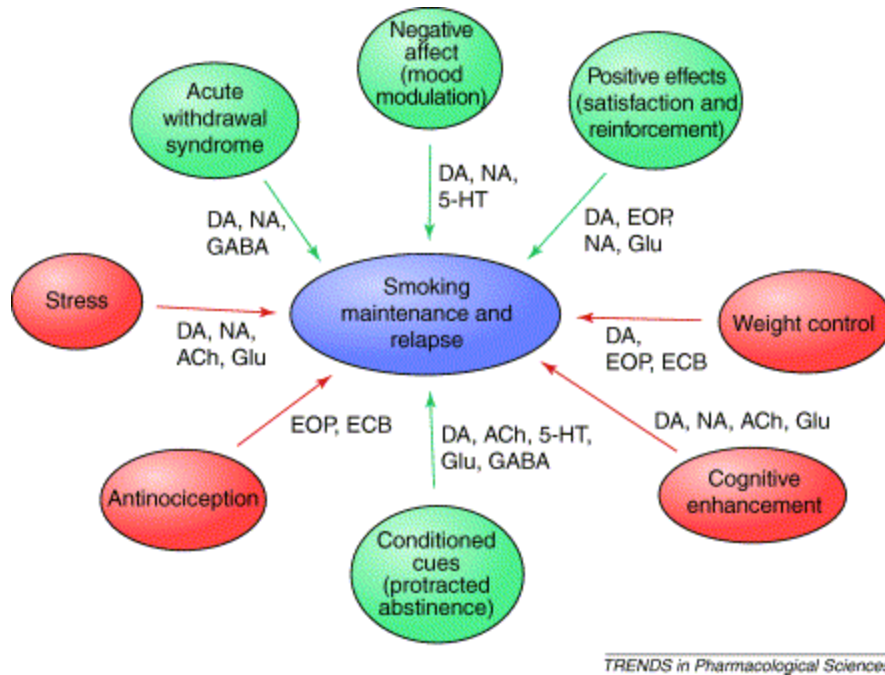
## 非尼古丁藥物治療

Bupropion (Zyban) 原為一種非典型的抗憂鬱劑，具抑制正腎上腺素及多巴胺再吸收的藥理作用。而尼古丁的許多重要生理作用便透過正腎上腺素及多巴胺而達成。緩釋型 bupropion 可減輕戒菸者的尼古丁戒斷症狀及對香菸的渴求，並可減少戒菸造成的體重增加，治療憂鬱症狀。但 Zyban 的戒菸作用和抗憂鬱的效果是互相獨立的。Zyban 可拮抗尼古丁乙醯膽鹼接受體，減少尼古丁的加強作用 (reinforcement)，使吸菸者無法享受吸菸的快感。其戒菸的成效與尼古丁置換療法差不多，也是約為對照組的兩倍左右。使用 Zyban 不需依尼古丁的依賴程度來調整劑量，若同時抽菸也不會造成尼古丁過量的危險。因其非尼古丁製劑，故可與尼古丁置換療法合併使用。有一項臨床試驗顯示 bupropion 合併尼古丁貼片使用，其效果比單獨使用尼古丁貼片好。此外 Zyban 也可用來預防復燃。

- ◆劑量及用法：前三天每日 150mg，然後每天 300mg 分兩次，須於戒菸前一週開始使用。
- ◆療程：7-12 周，維持性治療可至 6 個月。
- ◆副作用：失眠、口乾、躁動，且可能會增加癲癇發作的機會（緩釋劑型估計約 <0.1%），故不建議使用於有癲癇病史、腦部創傷、腦中風、厭食症、暴食症、或服用降低癲癇閾值藥物的人，且不可與單胺氧化酶抑制劑 (MAOI) 或其他抗憂鬱劑併用。

戒菸藥物的使用前提為針對有意願戒除且有尼古丁依賴的吸菸者所提供的戒菸輔助，可依患者的適應症、禁忌症、從前使用戒菸藥物的經驗及副作用來選擇藥物。之前使用某種藥物無效者，可嘗試換用另一種藥物。對高度尼古丁成癮者可考慮合併使用尼古丁製劑及 Zyban。未來針對尼古丁作用於腦部神經傳導物質的機轉，可能還有新的口服戒菸藥物會被開發出來。（表三）

圖一、各種影響及維持抽菸行為的神經傳導物質系統及外在因素。Ach: nicotinic acetylcholine receptor; DA: dopamine; ECB :endocannabinoid (CB<sub>1</sub> receptor) ; EOP: endogenous opioid peptide; Glu: glutamate; 5-HT: 5-hydroxytryptamine; NA: noradrenaline. (George TP & O'Malley SS, Trends in Pharmacological Sciences 2004;25:42-8.)



表一、尼古丁依賴測試 (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence)

問題	回答	記分
1.您早晨醒來後多久抽第一根菸？	5 分鐘內	3
	6-30 分鐘內	2
	31-60 分鐘內	1
	60 分鐘後	0
2.您在禁菸的場所是不是覺得難以克制？	是	1
	不是	0
3.您每日抽的香菸中，哪一支是你最不願放棄的？	早晨第一支菸	1
	早晨第一支以外的菸	0
4.您每日抽多少香菸？	<=10 支	0
	11-20 支	1
	21-30 支	2
	> 31 支	3
5.您早上起床一小時內抽菸的頻率是否比其他的時間來得高？	是	1
	不是	0
6.即使生病成日在床時您也吸菸？	是	1
	不是	0

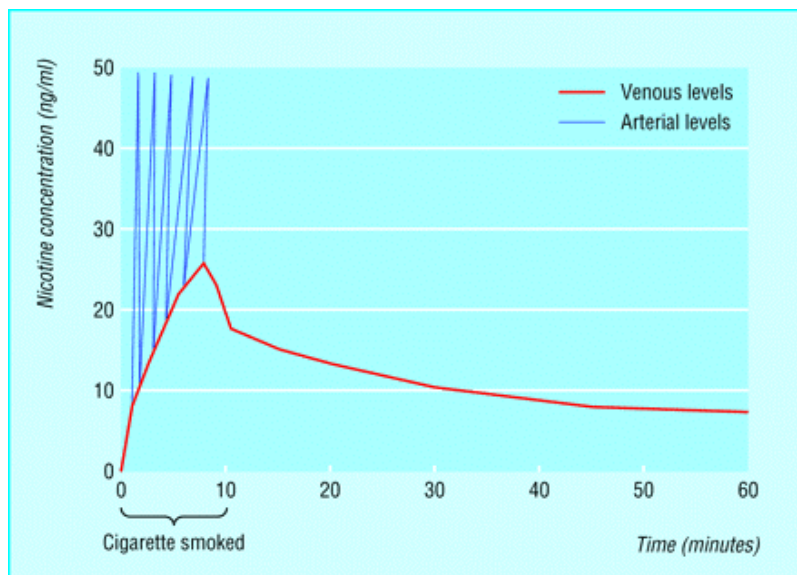
(Heatheron TF, Br J Addiction 1991;86:1119-27.)

表二、尼古丁戒斷症狀

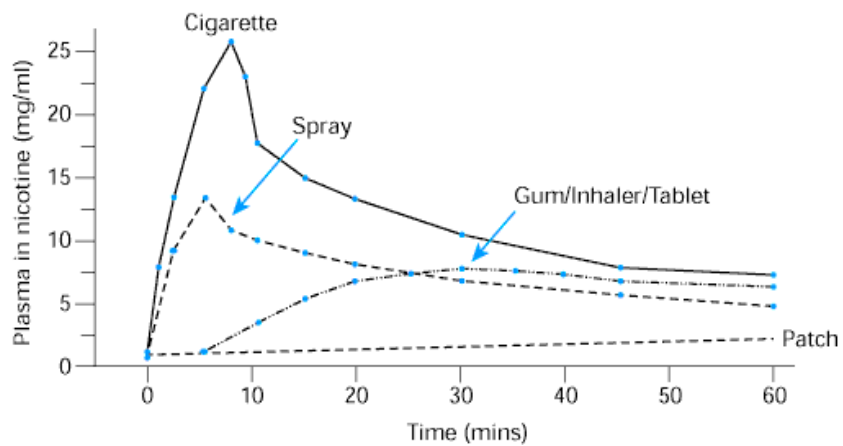
戒斷症狀	持續時間	出現比率
頭暈	小於 48 小時	10%
失眠	小於一週	25%
注意力不集中	小於二週	60%
渴求香菸	小於兩週	70%
煩躁、易怒	小於四週	50%
情緒低落	小於四週	60%
坐立不安	小於四週	60%
食慾增加	小於十週	70%

(Jarvis MJ, BMJ 2004;328:277-9.)

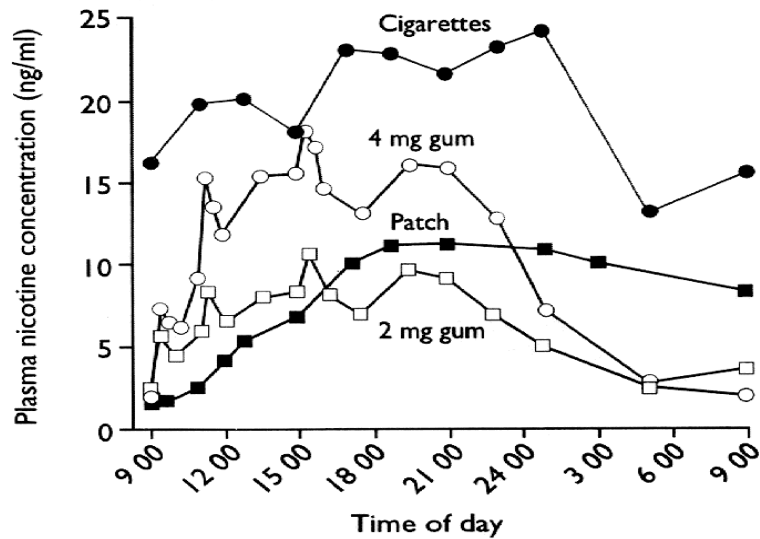
圖二、吸菸時動脈血及靜脈血中的尼古丁濃度 (Jarvis MJ, BMJ 2004;328:277-9.)



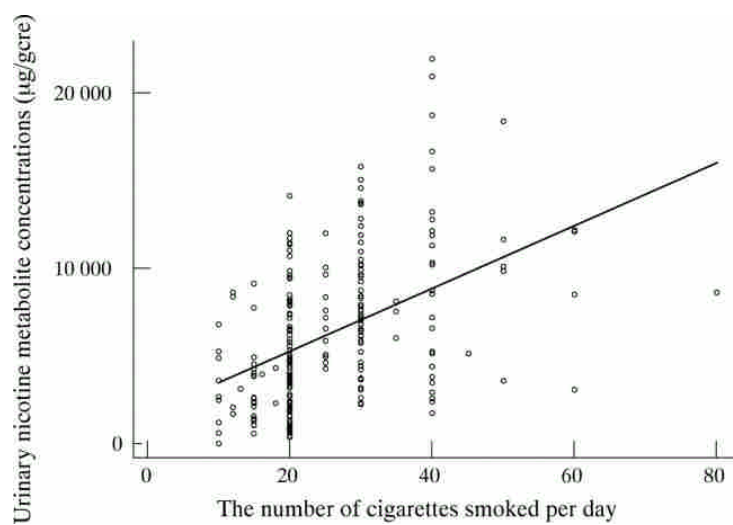
圖三、使用一劑各種形式的尼古丁製劑 (吸菸、鼻噴劑、嚼錠、吸入劑、口含錠、貼片等) 的靜脈血清尼古丁濃度。



圖四、從早上 9 點至晚上 9 點隨意抽 22 支菸、或每小時使用一顆 2mg、4mg 尼古丁口嚼錠、或使用一片 24 小時釋出 21mg 的尼古丁經皮貼片所造成之血中尼古丁濃度變化 (Tang JL, BMJ 1994;308:21-26.)



圖五、尿中尼古丁代謝物濃度與每日吸菸量相關性之散佈圖，顯示即使每日吸菸量相同，尼古丁的吸收、代謝量仍有個別差異 (Ueda, K et al. Tob Control 2002;11:55-60)





表三、可使用於治療尼古丁依賴的藥物及藥理機轉

藥物	途徑及劑量	藥理機轉
尼古丁貼片	經皮吸收 (7-21mg/天)	尼古丁補充療法：減低尼古丁渴求及戒斷症狀
尼古丁嚼錠	口腔黏膜吸收 (2-4mg/顆, 20-40mg/天)	尼古丁補充療法：減低尼古丁渴求及戒斷症狀
尼古丁含片	口腔黏膜吸收 (2-4mg/片, 20-40mg/天)	尼古丁補充療法：減低尼古丁渴求及戒斷症狀
尼古丁鼻噴劑	鼻腔吸收 (1-2mg/劑, 16-32mg/天)	尼古丁補充療法：快速刺激尼古丁乙醯膽鹼接受體，減低尼古丁渴求及戒斷症狀
尼古丁吸入劑	口腔黏膜及吸入 (6-16mg/天)	尼古丁補充療法：減低尼古丁渴求及戒斷症狀
Bupropion hydrochloride (sustained-release)	口服, 300mg/天 bid	阻斷多巴胺及正腎上腺素的再吸收，高親和、非競爭性尼古丁乙醯膽鹼接受體阻斷劑，減少尼古丁的加強作用、戒斷症狀及渴求
Clonidine	口服, 0.6-1.2mg/天 bid-tid	腎上腺 $\alpha_2$ 接受體阻斷劑，減少尼古丁戒斷症狀
三環抗鬱劑 (nortriptyline, doxepin)	口服, 100-250mg/天 qd or bid	阻斷多正腎上腺素及 5-HT 的再吸收，可能減低尼古丁戒斷及憂鬱症狀
Mecamylamine	口服, 5-20mg/天 bid (與尼古丁貼片併用)	高親和、非競爭性尼古丁乙醯膽鹼接受體阻斷劑，與尼古丁貼片併用可減少尼古丁的加強作用、戒斷症狀及渴求
Naltrexone	口服, 50-100mg/天 qd	Endogenous mu opioid peptide receptor antagonist, 與尼古丁貼片併用可減少尼古丁的戒斷症狀及渴求，減少酒癮
Buspirone	口服, 15-40mg.天 bid-tid	Partial agonist of 5-HT <sub>1A</sub> receptor, 對有焦慮症狀有效
Moclobemide	口服, 400mg/天 bid	Reversible MAO-A inhibitor, 增加正腎上腺素及 5-HT 的濃度，對有 mood disorder 者有幫助
Selegiline	口服, 10mg/天 bid	Irreversible MAO-B inhibitor, 增加神經突觸的多巴胺濃度，可能減少尼古丁的加強作用、戒斷症狀及渴求