



成人戒菸藥物治療

吳映萱 黃柏誠



前言

根據統計，僅靠意志力戒菸成功率約為2-3%^[1]，成效不彰的常見原因為尼古丁成癮及尼古丁戒斷症狀引發的身體及心理不適，想要成功戒除菸癮，除需有強烈的意願外，還需要接受專業的戒菸治療。目前戒菸的治療方法有非藥物治療及藥物治療。非藥物治療包括維持正常生活型態、接受戒菸衛教等。藥物治療大致分為尼古丁藥物及非尼古丁藥物。

我國自2013年推動二代戒菸後，大幅提高戒菸藥物的補助，降低藥物治療負擔，提升戒菸成功率，進而減少相關疾病的威脅。本文將先簡述各種藥物的用法與適應症，再比較不同藥物之間的治療成效。

戒菸藥物

第一線戒菸藥物包括尼古丁藥物與

非尼古丁藥物兩大類。目前國內尚未核准或補助18歲以下患者使用戒菸藥物，針對懷孕、哺乳之患者亦不建議使用戒菸藥物為第一線的治療方式。

尼古丁藥物亦稱尼古丁替代療法(nicotine replacement therapy, NRT)，其原理為經由不同途徑，如皮膚、口腔黏膜給予穩定且低量的尼古丁，來取代原本吸菸者由肺部吸收獲得的高濃度尼古丁，在2018年Cochrane針對尼古丁藥物的系統性文獻回顧中指出尼古丁藥物約可提高50%-60%之戒菸率(表1)^[2]。

NRT依不同的給藥方式共有七種不同劑型，貼片、咀嚼錠、口腔吸入劑、口含錠、鼻噴劑、口噴劑、舌下錠。國內現今有前述四種劑型，而口噴劑及舌下錠僅使用於歐洲國家，目前仍未經美國FDA核准。NRT依據藥物動力性質可分為兩大類，尼古丁貼片為長效、定量式劑型，其餘六種皆為短效、自控式劑型。非尼古丁藥物，目前核准的有varenicline、bupropion SR(緩釋劑型)。

以下針對國內現有藥物做介紹，各藥物使用劑量列於表2。

高雄醫學大學附設中和紀念醫院家庭醫學科

關鍵詞：smoking cessation, pharmacotherapy, nicotine replacement therapy, addiction

通訊作者：黃柏誠



表1 尼古丁替代療法相對安慰劑的戒菸成功率比較^[2]

NRT (收錄研究數)	RR (95% CI)
尼古丁藥物(133)	1.55(1.49-1.61)
吸入劑(4)	1.90(1.36-2.67)
貼片(51)	1.64(1.53-1.75)
口含錠(8)	1.53(1.36-1.74)
口嚼錠(56)	1.49(1.40-1.60)

尼古丁替代療法

1. 尼古丁貼片

為24小時長效型持續釋放，於血中濃度約4-8小時達到最高。每24小時更換一片，貼於頸部以下無毛髮脂肪層較厚處，例如：手臂、腹部、大腿，每天應更換不同部位。常見的副作用有局部刺激、紅疹及失眠，前者可藉由每天更換不同部位而改善，後者只要睡前將貼片撕去即可。尼古丁貼片的好處是一天貼一次，缺點是想吸菸的時候，可能需要額外使用咀嚼錠或口腔吸入劑等短效型藥物。

2. 尼古丁咀嚼錠

藉咀嚼釋出尼古丁，由口腔黏膜吸收，於血中濃度約20分鐘達到最高。

正確的使用方式為緩慢咀嚼10-20次，使尼古丁釋出，此時口腔會有辛辣味，之後暫停咀嚼而將其停置於口腔內側，以利口腔黏膜吸收尼古丁，待味道變淡後再如前述方式咀嚼-停置(chew and

park)於口腔黏膜，如此反覆約30分鐘至尼古丁已完全釋放再丟棄。使用時應避免咀嚼太快導致內含的尼古丁大量釋放或不慎吞入咀嚼錠，造成局部食道及胃部的刺激、噁心、消化不良等副作用，且尼古丁經腸胃道吸收後會在肝臟代謝，降低藥效。另外，在咀嚼之前及咀嚼的同時，應避免酸性飲料，例如：碳酸飲品、咖啡、茶、檸檬或柳橙果汁等，影響尼古丁吸收。

其他可能副作用包括口腔局部刺激、口腔潰瘍、頭痛、下顎痠痛。若吸菸者本身有顳顎關節疾病(temporomandibular joint disease)、牙齒狀態不佳、有牙齒裝置，例如假牙、矯正器，或有無法忍受之副作用時，則建議使用其他NRT，例如：口含錠、吸入劑或使用非尼古丁之口服藥物。

3. 尼古丁口含錠

藥物動力學類似尼古丁咀嚼錠。使用時直接置於黏膜內側，每隔幾分鐘輪流置於對側，通常30分鐘可完全溶化吸收。口含錠不需咀嚼亦不可吞嚥，否則會降低藥效且導致局部刺激、打嗝、噁心等腸胃道副作用，同樣應避免在口含錠使用前及使用時服用酸性飲料。

4. 尼古丁口腔吸入劑

包括一個重複使用的口含器(mouthpiece)及每次更換的尼古丁藥匣(cartridge)，將藥匣置入口含器後，便可



表2 國內戒菸藥物建議治療劑量

廠牌及商品名	劑型	用法
尼古丁藥物(指示用藥)，懷孕分級 D		
信東生技 淨菸貼片 SMOKFREE NICOTINE® TDDS	5(10.4 mg,4.2mg/day) 10(20.8mg,8.3mg/day) 15(31.2mg,12.5mg/day)	前2-8週 12.5mg/day 後2-4週 8.3mg/day 後2-4週 4.2mg/day 若體重<45.5 kg，吸菸量<10支，心血管疾病 前2-8週 8.3mg/day 後2-4週 4.2mg/day
葛蘭素史克 克菸貼片 NICOTINELL® TTS	10(17.5 mg,7mg/day) 20(35 mg,14mg/day) 30(52.5 mg,21mg/day)	吸菸>20支/天 第1-4週 21mg/day 第5-8週 14mg/day 第9-12週 7mg/day 吸菸≤20支/天 第1-4週 14mg/day 第5-12週 7mg/day
葛蘭素史克 克菸咀嚼錠 NICOTINELL® Chewing gum	2mg 4mg	起始劑量一般 2mg 菸癮較大則改 4mg 用量：8-12片/天，再逐步減低劑量 療程：至少三個月，不建議超過一年
嬌生 尼古清薄荷咀嚼錠 NICORETTE® Chewing gum	2mg 4mg	起始劑量 吸菸>20支/天，4mg 吸菸≤20支/天，2mg 用量：8-12片/天(最高：24片/天) 療程：不建議持續超過三個月
信東生技 停菸戒菸薄荷片口含錠 SMOKQUIT® Mint lozenges	2mg 4mg	起始劑量： 每天起床30分鐘內吸菸者，4mg 每天起床30分鐘後才吸菸，2mg 前6週每1-2小時一錠，第7-9週每2-4小時一錠，第10-12週，每4-8小時一錠 (最高劑量：15錠/天)
嬌生 尼古清口腔吸入劑NICORETTE® Inhaler	10mg	一個藥匣約可取代3-4支菸，前6-8週每天使用6-12藥匣，後6-8週再逐步減低劑量 (最高劑量：12藥匣/天)
非尼古丁藥物(處方用藥)，懷孕分級 C		
葛蘭素史克 威博雋持續性藥效錠 WELLBUTRIN SR® (Bupropion SR)	150mg	預定戒菸日前1-2週開始服用 前1-3天150mg QD，第4天起150 mg BID ，治療至少7週
輝瑞 戒必適 CHAMPIX® (Varenicline)	0.5mg 1mg	預定戒菸日前1-2週開始服用 前1-3天0.5mg QD，後4-7天0.5mg BID，第8天起1mg BID，治療12週，可延長至24週 註：重度腎功能受損患者(Ccr<30 mL/min)起始劑量為0.5 mg QD，最高劑量0.5mg BID；末期腎病患者(ESRD)，最高劑量0.5 mg QD



將尼古丁蒸氣(nicotine vapor)吸入，因為所含之尼古丁含量低，在口腔黏膜即會吸收，無法到達肺部。除了減緩戒斷症狀以外，口腔吸入劑亦會讓患者有吸菸行為及感受的效果。

應避免在使用口腔吸入劑前及使用時服用酸性飲料。常見的副作用有口腔及咽喉局部刺激、氣管痙攣，故有嚴重反應性氣道疾病(severe airway reactivity)較不適合使用。

Bupropion SR

為去甲基正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors, NDRI)，是一種非典型的抗憂鬱劑。目前對於戒菸機轉仍不明，但相信與增強中樞神經系統分泌去甲基正腎上腺素以及多巴胺有關。於血液中達到穩定濃度需要5-7天，故於預定戒菸日起前1-2週即開始服用。

副作用包括癲癇、失眠、躁動、口乾、頭痛，其中癲癇需要特別注意，由於bupropion會降低癲癇閾值，並且與劑量相關，在每日使用最高劑量300 mg下，癲癇的發生率為0.1%。

服用此藥之常見禁忌症為癲癇、同時服用單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)、突然停止使用酒精或鎮靜劑的病人。而具有癲癇發作的危險因子，例如：同時服用誘發癲癇藥物、飲酒、頭部外傷、併用口服降血糖藥物或注射胰島素，於使用此藥治療時亦須極為小心。

Varenicline

專為戒菸治療而研發的藥物，是大腦內 $\alpha 4 \beta 2$ 尼古丁受體(nicotine acetylcholine receptor, nAChRs)的部分促效劑(partial agonist)，當其與nAChRs結合後，將促進多巴胺釋放，濃度約為吸菸時的30-60%，可在戒菸初期有效減緩戒斷症狀，同時因為與nAChRs的親和力強，可與腦部之尼古丁拮抗，減少吸菸的快感，阻斷吸菸成癮機制，一般建議於預定戒菸日起前1-2週即開始服用。

常見的副作用包括噁心、失眠、做夢。噁心可以透過逐一增高至治療劑量即1mg BID、餐後服用、減低治療劑量為0.5mg BID而改善；睡眠障礙通常出現於用藥初期，且隨持續用藥而減輕，通常一個月後便會改善，另外透過提早服用varenicline(晚餐後提前至中餐後服用)亦可獲得改善。根據近期發表之系統性回顧與統合分析，及於2016年發表之雙盲隨機對照試驗：EAGLES trial皆證實，不管是在有精神疾患或一般吸菸族群，使用varenicline比起其它戒菸藥物或安慰劑，皆不會顯著增加神經精神症狀副作用(neuropsychiatric symptom)，例如：行為改變、嚴重情緒或精神障礙、自殺意念、嘗試自殺^[6,9]。但FDA仍建議醫師在處方前應先了解使用者是否有精神疾病相關病史，處方後必須密切觀察患者服用後之情緒或精神狀態的變化。



比較戒菸輔助藥物的相關研究

2013年Cochrane review共收錄267個隨機對照試驗，101,804個個案，觀察持續至少六個月的戒菸成功率，其中NRT(OR 1.84; 95% CI 1.71-1.99)、bupropion(OR 1.82; 95% CI 1.60-2.06)、varenicline(OR 2.88; 95% CI 2.40-3.47)皆比安慰劑有較好的戒菸效果。NRT及bupropion之戒菸效果相同(OR 0.99; 95% CI 0.86-1.13)。varenicline雖較NRT(OR 1.57; 95% CI 1.29-1.91)及bupropion(OR 1.59; 95% CI 1.29-1.96)有更好的戒菸效果，但與合併長效及短效NRT(combination NRT)之戒菸效果相比並無顯著差異(OR 1.06; 95% CI 0.75-1.48)^[3]。

EAGLES trial是在2016年發表於Lancet的雙盲隨機對照試驗，收錄8,144個吸菸者，以尼古丁貼片、varenicline、或bupropion治療12週，並於治療時起追蹤24週，發現每個藥物皆比安慰劑有較好的戒菸效果，其中varenicline比起bupropion或尼古丁貼片有更高的戒菸率，且不管是在具有精神疾患或是一般吸菸族群皆不會增加神經精神症狀副作用之發生率^[6]。2018年發表的EAGLES extension trial旨在研究戒菸藥物之心血管安全風險，其研究對象為穩定型心血管疾病(stable cardiovascular disease)或有心血管疾病風險的吸菸者，排除近兩個月有心肌梗塞、做過冠狀動脈繞道手術、中風、

暫時性腦缺血的吸菸者，或有無法控制之高血壓的吸菸者，在不另給藥物的情況下將追蹤時間再往後拉長為52週，結果顯示與安慰劑比較，varenicline、bupropion或NRT並無顯著增加重大心血管疾病發生(major adverse CV event, MACE)^[10]。

2015年於BMC public health發表的研究，收錄三個隨機對照試驗，904個個案，結果顯示合併varenicline及NRT之戒菸效果比單用varenicline好。(戒菸效果: 早期(治療期間或治療結束當下)OR 1.50, 95% CI 1.14-1.97; 晚期(治療後) OR 1.62, 95% CI 1.18 - 2.23)^[4]。

Tiffany Vogeler PharmD於2016年發表的一篇系統性回顧，收錄共2篇隨機對照試驗、一篇回溯性研究、一篇臨床試驗，共1,193個個案，發現併用varenicline及bupropion比起單用varenicline的戒菸效果更好，特別在男性且尼古丁依賴性高的族群^[5]。

在Baker TB於2016年發表於JAMA的隨機對照試驗，共1,086個個案，以尼古丁貼片、varenicline、或合併尼古丁貼片與口含錠治療12週，發現於26週、52週的戒菸率並無顯著差異，作者雖然提出有可能是因為長期變化，研究當時的族群對於尼古丁之依賴較先前研究的族群低，因而降低藥物之效果，進而降低此篇研究的效益量(effect size)，且此篇研究屬於開放式試驗(open-label study)，故參與者及評估者之期待與偏見，可能影響研究結果等解釋，但作者最終仍認為



無法找出造成與過去研究結果差異之確切原因^[7]。

結語

成人戒菸率透過藥物及非藥物戒菸治療，約可提升至20-35%^[6]。戒菸藥物的挑選，須以病人意願和禁忌症為據，針對一般族群，建議仍以單一藥物為優先，必要時才給予合併用藥，目前研究單用varenicline，或併用長效及短效NRT可達最佳戒菸療效。雖然近期有研究指出varenicline與bupropion或NRT併用，可再提升戒菸效果，但目前國健署之二代戒菸並無核准併用此類藥物，且其安全性及有效性仍有賴後續更大型研究來證實。

參考資料

1. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, et al: Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5: CD000165.
2. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al: Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane database Syst Rev 2018; 5: CD000146.
3. Cahill K, Stevens S, Perera R, et al: Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview of reviews. Cochrane Database Syst Rev 2011; 5: CD009329.
4. Chang PH, Chiang CH, Ho WC, et al: Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Public Health 2015; 15: 1-8.
5. Vogeler T, McClain C, Evoy KE: Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: A systematic review. Am J Drug Alcohol Abuse 2016; 42: 129-39.
6. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al: Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016; 387: 2507-20.
7. Baker TB, Piper ME, Stein JH, et al: Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 371-9.
8. 賴志冠等著：二代戒菸治療教育課程基本教材。第三版。台北：衛生福利部國民健康署，2017：53-62。
9. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, et al: Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015; 350: h1109.
10. Benowitz NL, Pipe A, West R, et al: Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. JAMA 2018; 178: 622-31.