



戒必適—戒菸藥物新選擇

薛光傑¹ 周明岳² 杜明勳³

前言

根據世界衛生組織公佈，全世界每年約有500萬人死於菸害；台灣方面的研究也發現，每年有超過18,800人死於與吸菸相關的疾病；每年有超過新台幣300億元(佔全年健保費用的8.5%)的醫療花費，用於治療與吸菸有關的疾病。

根據國民健康局2006年「成人吸菸行為電話調查」之初步報告中顯示，男性吸菸率達39.56%，女性則為4.12%。雖然已經逐年下降，但是台灣之吸菸人口估計仍有400萬以上。如何有效的戒除菸癮並提高戒菸之成功率是預防醫學與公共衛生的重大課題。

戒菸藥物種類

目前之戒菸藥物可分為兩大類；第一類為尼古丁類，即尼古丁替代療法。依實證醫學資料庫Cochrane library 資料顯

示，尼古丁類藥物整體而言對於戒菸成功率的提昇與安慰劑比較，勝算比(odds ratio, OR值)為1.77 (95% CI: 1.66 - 1.88)。各種不同劑型之尼古丁替代療法與安慰劑比較之OR值分別為：尼古丁貼片1.81 (95% CI: 1.63 - 2.02)，尼古丁口嚼錠1.66 (95% CI: 1.52 - 1.81)，尼古丁吸入劑2.14 (95% CI: 1.44 - 3.18)，尼古丁鼻噴劑2.35 (95% CI: 1.63 - 3.38)，尼古丁口含錠2.05 (95% CI: 1.62 - 2.59)。可以提高戒菸成功率之OR值介於1.66與2.35之間(表一)。

第二類戒菸藥物為非尼古丁類，目前市面上使用之第一線藥物為耐菸盼(Zyban)，其對於戒菸成功率的提昇與安慰劑比較，OR值為1.99 (95% CI: 1.73 - 2.30)，與尼古丁替代療法相似，但亦有研究指出其戒菸率較尼古丁貼片為佳，比較一年之連續戒菸率，耐菸盼vs 尼古丁貼片為18.4% vs 9.8%， $p < 0.001$ 。而目前市面上新一代的戒菸藥戒必適(champix)，也屬非尼古丁類，其平均戒菸之療效比安慰劑對照組OR值為3.22 (95% CI: 2.43 - 4.27)，若與耐菸盼比較，其OR值為1.66 (95% CI: 1.28 - 2.16)。戒必適在2006年5月已經由美國食品藥物管理局核

1 高雄榮民總醫院家庭醫學部主治醫師

2 高雄榮民總醫院家庭醫學部總醫師

3 高雄榮民總醫院家庭醫學部主任

關鍵字：varenicline tartrate, smoking cessation, nicotine replacement therapy



表一：尼古丁替代療法勝算比比較表

| 尼古丁替代療法種類 | 臨床試驗數 | 受試人數 | 勝算比 (95% CI) |
|-------------|-------|--------|------------------|
| 口嚼錠 | 52 | 17,783 | 1.66 (1.52–1.81) |
| 貼片 | 37 | 16,691 | 1.81 (1.63–2.02) |
| 鼻噴劑 | 4 | 887 | 2.35 (1.63–3.38) |
| 吸入劑 | 4 | 976 | 2.14 (1.44–3.18) |
| 口含錠 | 4 | 2739 | 2.05 (1.62–2.59) |
| 二種或以上 vs 單一 | 7 | 3202 | 1.42 (1.14–1.76) |
| 所有之臨床試驗統計 | 103 | 39,503 | 1.77 (1.66–1.88) |

參考資料：Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub2

准使用於戒菸治療，2007年6月亦經衛生署審核通過，國民健康局並於2007年10月亦將其納入門診戒菸之補助藥物，是未來戒菸藥物的新選擇。

結構與藥理作用

戒必適學名為varenicline tartrate，是一種 $\alpha 4 \beta 2$ 菸鹼酸乙醯膽鹼接受器之部份促效劑（ $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist）。此接受體被認為在吸菸的行為方面扮演重要的角色，因此當戒必適與此接受器結合時，理論上其部份促效之效果將會降低戒菸過程產生對尼古丁之渴望與戒斷症候，又因為其將部份之尼古丁接受器佔據，使吸菸者在吸菸時進入體內之尼古丁無法再與接受器結合，吸菸所得之滿足感亦下降。也就是用新的機轉、雙重作用幫助吸菸者戒除菸癮。戒必適的最高血漿濃度通常出現在口服投與後的3-4小時內。戒必適口服投與多

次劑量後，血漿濃度在4天內到達穩定狀態；至於戒必適的口服吸收並不受食物或當天投藥時間所影響。

使用方法

戒必適為口服劑型，其使用方法為：以0.5mg 一天一次開始服用，至第4天增為0.5mg一天兩次，第8天開始使用1mg一天兩次；共需服用12週。建議於飯後並配合大量開水使用。患者若無法忍受戒必適的不良反應（如最常見的噁心），則可以暫時或永久調降服用劑量。建議患者應使用戒必適治療12週。患者若未能在12週的初始治療期間成功戒菸或治療成功後又復吸，仍應該鼓勵這些患者繼續嘗試戒菸。

效果

在5個實證醫學資料庫Cochrane



library納入分析的臨床試驗中，共有接近5,000名的受試者參與。其中除了與安慰劑比較外，其中3個臨床試驗也同時與耐菸盼比較。臨床試驗納入之對象為有戒菸動機但無重大疾患（如癌症、精神疾病等）之健康吸菸者。在經過整合分析（meta-analysis）後，使用戒必適之個案其一年之連續戒菸成功率為20%左右，與使用安慰劑之對照組比較其一年之OR值為3.22（95% CI=2.43~4.27）；若與使用耐菸盼之個案比較，一年之連續戒菸成功率OR值則為1.66（95% CI=1.28~2.16），皆有統計上顯著差異。

至於戒必適在台灣與韓國針對亞洲人所做的多醫學中心、隨機、雙盲之臨床試驗之結果，此研究共收入250位平均每天吸菸23支的個案；其中126位使用戒必適（平均年齡39.7歲，菸齡20.2年），124位使用安慰劑（平均年齡40.9歲，菸齡22.1年）。經過3個月之治療並追蹤3個月（統計半年之連續戒菸成功率）。使用戒必適組與安慰劑組比較其半年之連續戒菸成功率為46.8% vs 21.8%，OR值為3.38（95% CI=1.91~5.99， $p < 0.001$ ）。

耐受性

與戒必適相關的最常見不良事件或副作用（發生率 $>5\%$ ，且為治療組安慰劑發生率至少兩倍）有噁心、睡眠障礙、便秘、脹氣和嘔吐。其中最常見的為噁心或反胃。發生之機率大約是29%（Gonzales

2006 and Jorenby 2006）至40%（Reeves 2006），患者經過一週的初始劑量0.5mg每天一至二次調整後使用至最大建議劑量每日兩次1mg時，噁心的發生率約為30%，以相同給藥方式使用安慰劑的患者為10%。患者在初始劑量調整後使用戒必適每日兩次0.5mg時，噁心的發生率為16%，安慰劑組為11%。噁心症狀一般描述為輕度或中度，而且通常為暫時性，不過對某些患者會持續幾個月之久。在台灣及韓國之研究中，噁心的發生率則為43%。這些個案會經歷程度不一之噁心感，70%之個案其噁心感是輕度且短暫的，且會隨著治療持續逐漸消失。

其他常見之副作用還包括失眠、頭痛或作夢。因為無法忍受副作用而中斷治療之個案數在治療組與對照組並無顯著差異。

安全性

在所有之臨床試驗與追蹤之過程中，並未發現有藥物濫用或嚴重之安全問題。而根據戒必適的特性和現有的臨床經驗，戒必適並無臨床上有意義的藥動學藥物交互作用。體外研究顯示，戒必適不會抑制下列的細胞色素P450酵素（ $IC_{50} > 6,400$ ng/mL）：1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1及3A4/5。此外，使用人類肝細胞的體外試驗發現，戒必適不會誘導細胞色素P450酵素1A2和3A4的活性。研究顯示，戒必適在治療濃度範圍內不會抑制人



類腎轉運蛋白質，因此經由腎臟清除的藥物受戒必適影響之可能性不大。

目前尚無針對懷孕婦女的臨床研究，因此只有在對懷孕婦女及胎兒之潛在利益大於潛在危險時，戒必適才可以在懷孕期間使用。戒必適懷孕分類等級為C。

戒必適用於兒童患者的安全性及有效性尚未建立，因此戒必適並不建議用於18歲以下的患者。

一項合併單劑量和多劑量藥動學研究顯示，16名健康老年男性及女性吸菸者(年齡65-75歲)給予戒必適每日一次或兩次1mg連續七天後的藥動學和較年輕之受試者相似。年老受試者和較年輕受試者的安全性或有效性並無整體性差異，但是仍不能排除有些老年人對本藥敏感性較高的可能性。戒必適主要經由腎臟排泄，由於年老患者比較可能發生腎功能下降，因此選擇投與劑量時應特別小心，須視情況監測腎功能，此可能有助決定或調整劑量。

對於腎功能受損患者，輕度至中度腎功能受損(肌酸酐廓清率 $\geq 30\text{mL}/\text{min}$ ，且 $\leq 80\text{mL}/\text{min}$)無須調整劑量；嚴重腎功能受損(肌酸酐廓清率 $<30\text{mL}/\text{min}$)，戒必適的建議起始劑量為每日一次0.5mg，患者接著可以視需要調整至最大劑量每日兩次0.5mg。正在進行血液透析的末期腎病(ESRD)患者若對本藥耐受度良好，可以使用劑量為每日一次0.5mg。

上市後之安全性通報方面，除一般之不良作用回報外，另有回報指出自殺死亡之個案。至2008年2月為止英美共回報48

例自殺死亡之個案，自殺行為則出現400例以上(至2008年2月美國使用人數超過400萬，英國則為25萬)。此一疑慮經美國食品與藥物管理局於2007年11月介入調查後在2008年2月1日發表聲明，表示無法確定這些行為是使用戒必適引起，但也無法排除其可能性。故決定在藥品加註警語，註明使用戒必適而產生無法預期之行為或奇怪想法(包括自殺)時，必須停藥並請教醫師。至於台灣地區自2007年7月上市以來，並未接到相關之報告。

結論

吸菸行為目前已經是公認最嚴重的公共衛生問題，亦是最不好的習慣之一，其引起之相關疾病也造成許多不必要的死亡與醫療成本。根據美國疾病管制局2004年統計，全世界每年因抽菸造成的生命損失達到560萬人/年；而許多研究亦證實戒菸治療是目前最具有成本效益之治療之一。因此有效提高戒菸意願與戒菸治療之成功率將是未來之重點。戒菸新藥物戒必適之出現，其特殊之作用機轉，可同時提高戒菸成功率與降低吸菸者吸菸渴望，給了戒菸病患與臨床醫療工作者一個新的選擇。

參考資料

1. 國民健康局2007年菸害防制年報，2007：18-21。



2. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
3. Cahill K, Stead LF, Lancaster T: Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub2.
4. Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS et al: A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clinical Therapeutics* 2007; 29 : 1027-39.
5. CDC: The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2004.
6. Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al : Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
7. Jorenby DE, Jorenby DE, Hays JT et al: Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
8. Burstein AH, Clark DJ, O'Gorman M et al: Lack of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between a Smoking Cessation Therapy, Varenicline, and Warfarin: An In Vivo and In Vitro Study, *J Clin Pharmacol*, 2007;47:1421-9.
9. Zierler-Brown SL, Kyle JA: Oral Varenicline for Smoking Cessation. *Ann Pharmacother* 2007; 41:95-9.
10. Burstein AH, Fullerton T, Clark DJ et al: Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability After Single and Multiple Oral Doses of Varenicline in Elderly Smokers. 2006; 46:1234-40.