

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林 炳 文
總編輯：周 辰 熹
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

尼古丁取代療法

梁瀟云¹、蔡瑞真²、周辰熹³

前言

菸害防制是全球公認重要的健康議題，因為煙品中含有許多有害與致癌物質，使得每年有許多人因菸害而罹病甚至喪失生命。台灣業已施行「菸害防制法、菸品健康捐、公共場所禁止吸菸」等，意在鼓勵或強制台灣 500 萬的吸菸人口戒菸，但菸品之容易成癮與不易戒斷有如毒品一般，單純地武裝起「意志力」進行戒菸，往往成功率會隨著戒斷症狀的出現而急轉直下，所以如何成功戒菸，常常有賴外力的協助與支持。

要幫助吸菸者戒菸，得瞭解其動機以提供適切的指導，先討論吸菸的問題，確定個人狀況，簡短評估健康情形和吸菸的相關性，探索戒菸意願，之後建立信心加以鼓勵，最後為行為的改變簽訂戒菸契約，擬定戒菸計劃，選擇戒菸日，約定追蹤日程，之後付諸實現。

依照 Prochaska 和 DiClemente 提出的行為改變階段模式，時期分成矇懂期、沈思期、準備期、行動期和維持期：

1. 於矇懂期尚未考慮改變吸菸行為，此時應增強動機，請吸菸者思考吸菸的原因、戒菸後的反應和好處。
2. 在沈思期已有改變的動機，宜強調吸菸的壞處，鼓勵其思考戒菸計劃，教導戒菸的

本期要目

- 尼古丁取代療法……梁瀟云、蔡瑞真、周辰熹
- 抗癲癇藥物在雙極性疾患的角色……
……姜幸呂、許美英、李怡慧
- 新藥通知……藥品諮詢組

重點並提供支持。

3. 於準備期已認真計劃在一個月內停止吸菸，並指導處理戒斷症狀及心理依賴，討論尼古丁取代治療。
4. 在行動期已戒菸但未滿六個月，宜加強支持且使尼古丁取代治療達最佳成效，指引飲食，教導應付壓力及復發的高危險情境，調整生活和環境，提醒戒菸的理由。
5. 最後在維持期已成功不吸菸半年以上，應找出適合戒菸者避免菸癮復發的方法。

發展背景

尼古丁(nicotine)是菸品中導致成癮的重要成份，可附在焦油顆粒上，與煙霧一起進入吸菸者的肺部，經由黏膜非常快速的吸收而進入血液，之後直接作用於中樞神經系統的 nicotinic cholinergic 受器，可在 5-10 秒內產生正向的強化作用(positive reinforcing)，使得吸菸者產生愉快輕飄飄的感覺，即吸菸者暱稱的「快樂似神仙」。

在吸菸持續一段時間後，身體會逐漸對尼古丁產生依賴性。所以在戒菸過程中，長期吸菸者因為突然停止或減少吸菸，使得身體因尼古丁量降低而在 24 小時內陸續引發「戒斷症

¹ 梁瀟云為成大臨床藥學研究生

² 蔡瑞真為國立成功大學臨床藥學研究所教授

³ 周辰熹為國立成功大學臨床藥學研究所所長

狀」，如渴求、焦慮、緊張、煩躁、昏昏欲睡等。這些戒斷症狀和負面感受可能持續 2-4 星期，且可能同時產生其中一種或數種的戒斷症狀，雖然對身體無害，但是不容易控制；若此時使用較低劑量尼古丁，非但不會導致成癮，反而可緩解戒斷症狀。

目前尼古丁取代療法包括：咀嚼錠(gum)、經皮吸收貼片(transdermal patch)、鼻噴劑(nasal spray)、吸入劑(oral inhaler)與較新的口含錠(lozenge)；各種劑型的設計是依據尼古丁的物理化學特性、藥物動力學、藥效學與臨床戒菸需求而發展。

藥物化學及動力學特性

尼古丁是根據一種菸草植物 *Nicotiana tabacum* 所命名，化學名稱 S-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine，分子量 162.23 g/mol，為無色的液態生物鹼，會自動氧化變成淡黃色甚至褐色，具有令人不快的辛辣味，溶點低(-79°C)、揮發性高，具有吸濕性，可溶於水和酒精。開始作用時間很快(< 5-10 秒)，最高血中濃度可達 30-40 ng/mL；廣泛經由肝臟(CYP2A6)代謝，藉由腎臟排除，半衰期為 2-3 小時；主要代謝產物 cotinine 約占 88%，半衰期為 15-20 小時。

尼古丁的治療範圍非常狹窄，一般成人若服用 2-5 mg 可能會發生噁心的症狀，而 40-60 mg 可能會致死；對於幼兒，僅僅服用 1 mg 即可產生噁心、嘔吐、腹痛、流口水、呼吸過快、心跳過快、高血壓等症狀，若服用 1.4 mg/kg 可能發生嚴重毒性症狀(如：意識混亂、癲癇、昏迷、心律不整、低血壓等)。

劑型設計

因尼古丁揮發性高、肝臟首度代謝程度高、治療範圍狹窄，所以在進行劑型設計時須注意賦形劑、給藥途徑與劑量的選擇。

另外，若要有效地緩解戒斷症狀，製劑所提供的尼古丁需在 10 分鐘內於血液達到至少 5 ng/mL 的濃度，最好是 ≥ 10 ng/mL，並維持 30 分鐘。

咀嚼錠

尼古丁咀嚼錠自 1984 年上市至今，目前台灣有「克菸 Nicotinell」與「尼古清 Nicorette」，分別有 2 mg 與 4 mg 的劑量，有原味、薄荷與水果口味。

咀嚼錠的主要成分是 nicotine polacrilex，為尼古丁與 polacrillin 所形成的複合樹脂。Polacrillin 是一種不溶於唾液的羧酸陽離子交換樹脂，可與尼古丁形成鍵結，使揮發性高、氧化程度高的尼古丁「安定」下來。當戒菸者使用尼古丁咀嚼錠時，羧酸陽離子交換樹脂會將尼古丁慢慢釋出。但剛釋出的尼古丁陽離子吸收程度不如中性尼古丁佳，且對咽喉的刺激較大，可藉由加入緩衝劑(如：重碳酸鈉/鉀等)提高 pH 值，將尼古丁陽離子轉為中性尼古丁，降低刺激性並增加吸收程度。尼古丁可經由「口腔黏膜」快速吸收進入血液，到達最高血中濃度的時間約 15-30 分鐘，再進入中樞神經系統作用。

一個 2 mg 的咀嚼錠，真正被吸收的尼古丁大約是 0.8 mg，有 0.2 mg 被吞服進入腸胃道，其中有 0.06 mg 進入肝臟的首渡代謝，可產生的最高血中濃度約 5-10 ng/mL。

使用尼古丁咀嚼錠時不是單純以口香糖般咀嚼，而需遵循如下的步驟：

1. 當煙癮來臨時，拿一顆咀嚼錠。
2. 放入口中，慢慢咀嚼直到味道變強。
3. 暫時停止咀嚼並將咀嚼錠放在臉頰與牙齦間。
4. 幾秒之後釋出之尼古丁由口腔內膜吸收。
5. 味道變淡或消失時，再開始慢慢咀嚼。
6. 味道再次出現後重複第 3 步驟。

7. 約 30 分鐘後咀嚼錠失去效用。

對於每天抽菸量小於 20 枝香菸者，一開始可選用 2 mg 的咀嚼錠，對於每天抽菸量超過 20 支香菸或曾使用 2 mg 咀嚼錠，但戒菸失敗者，可使用 4 mg 的咀嚼錠。戒菸初期(1-12 星期)每 1-2 小時 1 顆或每天使用 8-12 顆；戒菸中期(13-14 星期)每 2-4 小時 1 顆或每天使用 4-6 顆；戒菸後期(15-16 星期)每 4-8 小時 1 顆或每天使用 2-3 顆。一天使用量不可超過 24 顆，可能需持續使用 3 個月之久，之後，即可逐漸降低咀嚼錠的用量，直到完全戒菸為止，一般不建議持續使用超過 12 個月。

口含錠

尼古丁口含錠在 2002 年上市，目前台灣有「力抗菸 NiQuitin」2 mg 與 4 mg 的劑量，皆為薄荷口味。

口含錠的主要成分與咀嚼錠相同，為 nicotine polacrilex，同樣在口腔黏膜進行吸收，但到達最高血中濃度時間可能比咀嚼錠稍快些，由 2-60 分鐘不等。

一個 2 mg 口含錠可產生的最高血中濃度約 4.4 ng/mL，而一個 4 mg 口含錠可產生的最高血中濃度約 10.8 ng/mL。

尼古丁口含錠使用也需遵循如下的步驟：

1. 當煙癮來時，將一顆口含錠置入口內。
2. 置於口腔頰側，直到完全溶解為止。
3. 溶解時間需 20-30 分鐘。
4. 不可以咀嚼或吞服。
5. 使用口含錠時，不建議飲食，因可能會影響尼古丁的吸收。

對於起床 30 分鐘後才會抽第一支菸者，可選用 2 mg 的口含錠，而對於 30 分鐘內就會抽第一支菸者，可使用 4 mg 的口含錠。戒菸初期(1-6 星期)每 1-2 小時 1 片；戒菸中期(7-9 星期)每 2-4 小時 1 片；戒菸後期(10-12 星期)每 4-8 小時 1 片。在治療初期，一天至少使用

9 次，一次不可使用超過一片，且一天不可使用超過 15 片。

口腔吸入劑

尼古丁口腔吸入劑在 1997 年上市，目前台灣有「尼古清口腔吸入劑 Nicorette Inhaler」，適合有香菸行為依賴的戒菸者。

使用前先取一個圓筒藥液匣(含 nicotine)置於吸入器，當吸氣時，空氣會通過吸入器釋放藥液匣中的尼古丁，釋放出之尼古丁可經由「口腔黏膜」吸收。

一個藥液匣可取代 4 支香菸並可連續使用達 20 分鐘。為有效控制想抽菸的慾望，吸的次數建議增加到正常吸菸的兩倍；但如果維持與吸菸相同的次數，則每支藥匣可分成四次使用，每次 5 分鐘。

每一個圓筒狀藥液匣含有 10 mg 尼古丁，約 4 mg 會釋放於口腔內，其中約 2 mg 會被吸收，吸入後 15 分鐘可達最高血中濃度，產生之血中濃度為 6-8 ng/mL；其藥物動力學與咀嚼錠相似。

對於每天抽菸量 1-24 支者，每天建議藥液匣用量為 6 個；每天抽菸量 25-40 支者，每天建議藥液匣用量為 8 個；每天抽菸量超過 40 支者，每天建議藥液匣用量為 12 個。正常情況下，剛開始治療約需 3 個月，之後，在 6-8 週內慢慢降低藥液匣數目至完全戒菸。為避免菸癮再犯，建議隨身攜帶備用的藥液匣。

鼻噴劑

尼古丁鼻噴劑在 1996 年上市，目前台灣無類似產品。國外有 Nicotrol[®]，每瓶 10 mL，含有 100 mg 尼古丁，以 disodium phosphate、sodium dihydrogen phosphate、citric acid 調整 pH 為 7，具等張性，不含 chlorofluorocarbon。噴出的微粒大小超過 8 μ m，接近理想鼻噴劑建議的 10 μ m。每使用一次可噴出 0.5 mg，每

個鼻腔各噴一次，即「每一個劑量」為 1 mg，其中約有 50-75 % 可經由鼻黏膜進入血液，15 分鐘之後可達最高血中濃度；在間歇性使用者可達 6-8 ng/mL、持續性使用者可達 10-12 ng/mL。

一開始應每小時使用 1-2 個劑量，為達最佳療效，每天至少須使用 8 個劑量，最多 40 個劑量。

經皮吸收貼片

尼古丁因其特殊的物理化學性質(只有 162.23 g/mol 的分子量、可溶於水與油、低熔點)，非常適合做成經皮吸收貼片。

在 1991 年尼古丁經皮吸收貼片上市，目前台灣有「力抗菸 Niquitin」、「尼古清 Nicorette transdermal patch」、「淨菸 Smokefree nicotine TDDS」、「克菸 Nicotinell TTS」，劑量規格如表一。

經皮吸收貼片的優點：每天只需使用一片即可持續一整天的療效、使用方便、且多種劑量可供選擇。24 小時貼片可防止想抽早上第一根菸的人，16 小時貼片適合晚上容易因尼古丁的興奮作用而影響睡眠者。但仍有劑量彈性不夠及容易刺激皮膚等缺點。

另外，依據文獻資料顯示，貼片使用部位會影響尼古丁的吸收程度，其中上手臂與背部的吸收皆比腹部的吸收更好，因此建議可依據個人習慣或需求將貼布用於上手臂或背部。

臨床療效

2004 年 Cochrane Database of Systematic Reviews 發表了一篇文獻，收錄了 123 項臨床試驗，其中 103 項為不同尼古丁製劑之比較、尼古丁製劑與安慰劑或非尼古丁取代療法的對照組比較。結果發現，目前市面上所有的尼古丁製劑對於戒菸皆有正面促進的作用，增加的戒斷差異(odds of quitting)大約為 1.5-2 倍；

其中咀嚼錠為 1.66 (95% CI: 1.52-1.81)、貼片為 1.81 (95% CI: 1.63-2.02)、鼻噴劑為 2.35 (95% CI: 1.63-3.38)、口腔吸入劑為 2.14 (95% CI: 1.44-3.18)、口含錠為 2.05 (95% CI: 1.62-2.59)。

治療選擇

雖然市面上的尼古丁製劑對於戒菸皆有正面促進的作用，但不同劑型間的選擇應依個人需求與經濟考量為依據。

尼古丁咀嚼錠有兩種劑量可供選擇，且能滿足味道和咀嚼動作的口感，但在某些社交場合可能不適用；對於裝有假牙或正在做牙科治療的患者也不適用；另外，對於愛喝咖啡或碳酸飲料的患者，因會造成口腔 pH 值降低，導致尼古丁陽離子的含量增加而影響吸收效果，因此不建議併服。

尼古丁口含錠也有兩種劑量可供選擇，雖不能滿足咀嚼動作的口感，但適用某些社交場合；適用於不便咀嚼的患者；但咖啡與碳酸飲料對口含錠吸收仍有影響，因此也不建議併服。

尼古丁口腔吸入劑雖然只有一種劑量，但適合有吸菸行為依賴的戒菸者，或藉由與吸菸相似的外觀和使用方式，緩解戒菸期間與吸菸朋友聚會的尷尬情況。

上述尼古丁咀嚼錠、口含錠與口腔吸入劑，因能在短時間內發揮作用，可作為「需要時使用」的戒菸輔助。尼古丁經皮吸收貼片，因為每天只需使用一片，使用方便且多種劑量可供選擇，可作為「常規使用」的戒菸輔助。

結論

近來雖然有許多非尼古丁的戒菸方法陸續登場，但因尼古丁取代療法之有效、安全、方便取得與使用、多種劑型劑量可供選擇等特性，在戒菸輔助治療中仍佔有一席之地。

表一、尼古丁經皮吸收貼片劑量規格

力抗菸 Niquitin	7 mg/24 hr 14 mg/24 hr 21 mg/24 hr	淨菸 Smokefree nicotine TDDS	5 cm ² /patch = 4.2 mg/day 10 cm ² /patch = 8.3 mg/day 15 cm ² /patch = 12.5 mg/day
尼古清 Nicorette transdermal patch	5 mg/16 hr 10 mg/16 hr 15 mg/16 hr	克菸 Nicotinell TTS	10 cm ² = 17.5 mg/patch 20 cm ² = 35 mg/patch 30 cm ² = 52.5 mg/patch

參考文獻

1. Wolters KH, Inc. Drug Facts and Comparisons. 2002.
2. US Patent 5362496 - Method and therapeutic system for smoking cessation. 1994. Inventor: Baker, et al.
3. Levi M, et al. Population pharmacokinetics of nicotine and its metabolites I. Model development. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2007;34:5-21.
4. Neal LB, et al. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: Comparison with cigarettes and nicotine gum. Clinical Pharmacology & Therapeutics 1988;44: 23-8.
5. US Patent 6344222 - Medicated chewing gum delivery system for nicotine. 2002. Inventor: L Cherukuri, et al.
6. Shannon G.M, et al. Guidelines for Nicotine Dose Selection for In Vivo Research. Psychopharmacology 2007;190: 269-319.
7. Jae H. Choi, et al. Pharmacokinetics of a nicotine polacrilex lozenge. Nicotine & Tobacco Research 2003;5:635-44.
8. Sobue S, et al. Effect of application sites and multiple doses on nicotine pharmacokinetics in healthy male Japanese smokers following application of the transdermal nicotine patch. Journal of Clinical Pharmacology 2005;45: 1391-9.
9. US Patent 5603947 - Method and device for providing nicotine replacement therapy transdermally/transbuccally. 1997. Inventor: Wong, et al.
10. Silagy C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; CD000146.