

# 新型戒菸藥物--- Varenicline (Champix®)

章麗卿 江政賢

## 一、前言：

根據統計，目前全球吸菸人口約 11 億，相當於三分之一的成年人口，其中中國大陸之吸煙人口超過一億為世界之最。根據衛生署國民健康局的統計，目前台灣的吸菸人口約 450 萬人，而且以每年增加 20 萬人的速率在成長。更令人憂心的是這些吸菸人口的"生力軍"絕大多數都是在學的青少年。

香菸及其燃燒後所產生的煙霧含有 4000 種以上之化學物質，包括：尼古丁、焦油、一氧化碳、十幾種刺激物質及 40 多種致癌物質，這些物質對身體產生極大的傷害。抽菸的人常有呼吸道方面的問題，在吸煙的人口中約有四分之一患有慢性阻塞性肺炎 (COPD) 的疾病。而且在國人之十大死因中的癌症、腦血管疾病、心血管疾病都和吸煙有極大的相關性。根據 WHO 的統計，每年因菸害而死亡的人口約 500 萬人，其中華人就佔了五分之一(約 100 萬人)，而在台灣每年也有 2 萬人因菸害而死亡。

根據問卷調查統計，在吸煙的人口中約有七成的人想過戒菸，但真的有嘗試戒菸的只有 46%，而能成功戒菸的其實不到 5%。"菸癮"之所以難戒主要是因為"尼古丁戒斷症狀"教人難以忍受，所謂"尼古丁戒斷症狀"是指抽菸者在停止抽菸後血液中尼古丁的濃度急速降低，身體因為無法忍受這突然的改變而引發的一些症狀。通常最早出現的症狀是頭暈、注意力無法集

中，之後開始出現煩躁易怒、坐立難安、情緒低落、渴望香菸、食慾增加的情形，這些症狀可能在數週後消失，但有時會持續長達數月之久。"渴望香菸"的情況在開始戒菸的前兩週最嚴重，意志力不夠的戒菸者常常熬不過這種"渴望"而再度臣服於香菸。

戒菸之藥物治療包括尼古丁替代療法及非尼古丁療法兩類，所謂尼古丁替代療法是藉由投與低劑量之尼古丁來減低吸煙者在戒菸期間之成癮性及戒斷症狀，目前 FDA 核准之尼古丁藥物包括嚼片、貼片、吸入劑、噴鼻劑及錠劑。早期使用的非尼古丁療法的藥物例如：Clonidine、Nortriptyline，主要是用來緩解尼古丁戒斷症狀，但由於這些藥物作用較廣及副作用較多，常引發其他問題。目前戒菸藥物的選擇是直接作用於尼古丁接收器而減低戒斷症狀之發生。FDA 核准的藥物有 Bupropion 及 Varenicline 兩個藥物。Bupropion 原本是一個新型的抗憂慮藥物，其化學結構不同於傳統的 TCA、SSRI 及 MAOI 等抗憂慮藥物，臨床使用後發現 Bupropion 對戒菸有相當好的成效。在抗憂慮方面 Bupropion 其主要的作用機轉為抑制 NE 及 Dopamine 的再吸收，但關於戒菸方面的作用機轉並不是很清楚。Varenicline 是一個新型的戒菸藥物，上市不到兩年，在美國的商品名為 Chantix®，在歐洲的商品名為 Champix®，台灣於 96 年 10 月核准

上市，商品名和歐洲一樣為

Champix®。

## 二、作用機轉及藥物動力學：

香菸中的 Nicotine 會和 Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) 結合，造成 Dopamine 及 NE 的釋放而引發一連串的生理反應。nAChR 有多種次單元，目前在人類體內發現的有 17 種，分別出現於自主神經、神經肌肉及大腦中神經節。Varenicline 是一種  $\alpha 4\beta 2$  菸鹼受器部分致效劑 ( $\alpha 4\beta 2$  nAChR partial agonist)，由於 Varenicline 對  $\alpha 4\beta 2$  nACh receptor 具有高度親和力，故 Varenicline 可阻止 Nicotine 和  $\alpha 4\beta 2$  nACh receptor 結合，減少 Dopamine 及 NE 的釋放，降低"尼古丁戒斷症狀"的發生及香菸的誘惑。

Varenicline 之身體可用率高，口服可完全吸收不受食物的影響，口服約 3~4 小時後可達最高血中濃度，排除半衰期為 24 小時，投與後約 4 天後可達穩定血中濃度 (Steady State) 的狀態。蛋白結合率低 (<20%)，92% 以原型由腎臟排泄，故在腎功能障礙的病患須注意劑量的調整。

Varenicline 的建議劑量為一天兩次、每次 1 mg，為期 12 週的療程。

但第一週為劑量調整期，開始服用的前三天建議劑量為一天一次、每次 0.5 mg，之後四天建議劑量為一天兩次、每次 0.5 mg，第二週才開始服用維持劑量一天兩次、每次 1 mg。12 週的療程結束後未能完全戒菸者，醫生可評估是否再增加 12 週的療程。60 歲以上之老人年使用 Varenicline 並不需要調整劑量，在 18 歲以下之未成年人因使用的數據不夠故不建議使用，有輕度到中度腎功能障礙的病患使用 Varenicline 並不需要調整劑量，但在重度腎功能障礙 (CL<30 ml/min) 的病患需調整劑量，建議劑量為一天一次、每次 0.5 mg，之後再慢慢加到維持劑量一天兩次、每次 0.5 mg。因血液透析可完全移除 Varenicline，故洗腎病患使用 Varenicline 的劑量為一天一次、每次 0.5 mg，洗腎後給藥。因不確定是否會由乳汁分泌，故不建議用於哺乳婦。懷孕分級為 C 級。

## 三、藥物交互作用、藥物不良反應及使用注意事項：

Varenicline 於 2006 年 5 月 FDA 核准使用至今不到兩年，有關其藥物不良反應或交互作用的資料並不完善。因 92% 的 Varenicline 以原型由腎臟排泄，僅有少部分會被肝臟代謝，故和其他藥物併用時鮮少發生藥物交互作用。目前僅發現 Varenicline 和 Cimetidine 併用時，Varenicline

之腎臟排除率會下降，血中濃度約會增加 1/3，故若兩者併用須調整 Varenicline 的劑量。在戒菸的過程中，病患可能因戒菸成效不佳而出現尼古丁替代療法併用 Varenicline 或 Bupropion 甚至 Varenicline 併用 Bupropion 的情形。目前發現 Varenicline 和 Nicotine 或 Bupropion

併用都不會改變血液中 Nicotine 或 Bupropion 的血中濃度，但報告指出可能會增加藥物不良反應發生，至今 Varenicline 和 Nicotine 或 Bupropion 併用的安全性並未確立。

Varenicline 最常見的藥物不良反應為噁心(發生率為 16~40%)，大部分的噁心症狀數天後會消失，但部份病患噁心症狀卻持續數月之久。因噁心症狀的發生率和劑量有關，故噁心症狀嚴重的病患需減低劑量並延長劑量調整的時間。頭痛(發生率為 15~19%)、失眠(發生率為 9~13%)也是 Varenicline 常見的藥物不良反應，醫生可視嚴重程度開立止痛藥或安眠劑來緩解。腸胃道方面的問題亦常見，包括：下腹部疼痛(發生率為 5~7%)、便秘(發生率為 5~8%)、消化不良(發生率為 5%)、食慾改變(食慾增加或降低)、味覺改變(發生率為 5~8%)。

除了對 Varenicline 過敏的患者不能使用外，Varenicline 並沒有其他的使用禁忌。但最近有數個自殺個案

指出病患自殺可能和服用 Varenicline 有關，美國食品藥物管理局於 2008 年 2 月 1 日發佈的警訊提到服用 Varenicline 可能造成會引發嚴重的神經精神方面的症狀，包括行為改變、暴躁、憂鬱及自殺傾向，故服用此藥物之病患應監測是否有行為改變的情形，原先有精神方面疾病之戒煙者並不建議服用此藥物。

服藥的期間除評估戒菸的療效外，在老年人及腎功能不健全的病患需定期監測腎功能變化。病患需每天定時服藥，若錯過了吃藥時間，可在想起時儘速服藥，若很久(已接近下個吃藥時間)才想起忘了吃藥，則等下個吃藥時間再吃一個劑量的藥，切勿吃兩倍劑量。Varenicline 應存放於幼童拿不到的地方，並注意避免放在太熱或有光照的地方。

#### 四、結論：

吸煙是一種成癮行為，當你一旦學會了就很難戒掉，想戒菸常需要專業人員的協助才能成功的戒掉，成功戒菸後還需要更多的毅力與堅持否則很容易又上癮了。如前言所述"菸癮"之所以難戒主要是因為"尼古丁戒斷症狀"教人難以忍受，但另一個原因是吸煙者"心理上的依賴"。大部分的抽菸者都知道吸菸有害健康，二手菸更是嚴重危害家人健康，但"飯後一根菸，快樂似神仙"、"香菸是我思緒的泉源"、"戒菸會變胖變醜"這些觀念一再成為抽

菸者不戒菸的藉口，而狂妄的青少年對成長的誤解又使他們輕易的學會抽菸，吸菸的問題真的越來越嚴重了。

服用 Bupropion 或 Varenicline 的病患在治療 12 週後成功戒菸率達三~四成，但一年後持續追蹤發現還是"成功戒菸者"僅有兩成，約一半的人在成功戒菸後又再度吸菸。雖然藥物治療可使戒菸成功率大幅提升，但要成功戒菸且不再吸菸僅靠醫生的幫忙是不夠的，更重要的是戒菸者強烈的決心和毅力並配合生活習慣的改變才能永

遠杜絕香菸的誘惑。

#### 五、參考資料：

1. Micromedex
2. Graham A, Court JA, Martin-Ruiz CM et al. Immunohistochemical localization of nicotinic acetylcholine receptor subunits in human cerebellum *Neuroscience* 2002 113(3);493~507.
3. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/varenicline/default.htm>.