

第五章尼古丁依賴之藥物治療

第一節 尼古丁藥物

第二節 非尼古丁藥物

第三節 合併治療

第一節 尼古丁藥物

前言

菸品中的尼古丁成癮性極高，使用菸品時尼古丁經由呼吸道吸收，迅速作用於大腦的尼古丁乙醯膽胺受體（nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs），引發多巴胺（dopamine）分泌，再刺激腦部多巴胺受體，進而釋放出更多神經傳導物質，反覆曝露一段時間後導致尼古丁依賴。一旦停止補充尼古丁，如嘗試戒菸或無法吸菸時，便會出現各種身心不適的戒斷症狀¹。在戒菸初期，藥物輔助治療相當重要，可協助克服尼古丁依賴¹⁻⁴，根據藥物是否含有尼古丁成份，區分為尼古丁藥物及非尼古丁藥物兩大類，治療時不同藥物可單獨使用，若有必要，亦可依建議併用不同藥物。

臨床問題

國內核准用於治療尼古丁依賴的尼古丁藥物？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	尼古丁藥物用於戒菸治療可有效緩解戒斷症狀。 (強建議，證據等級高)	[3-9]
1A	目前在我國核准適用於戒菸治療的尼古丁藥物有尼古丁貼片、尼古丁咀嚼錠、尼古丁口含錠、尼古丁口腔吸入劑及尼古丁噴霧劑，各藥品單一治療之療效相當。 (強建議，證據等級高)	[3-9]

尼古丁藥物透過不同的吸收路徑，如皮膚、口腔黏膜或鼻黏膜，提供穩定但相對低量的尼古丁，取代菸品經由肺部迅速吸收的高濃度尼古丁，因此被稱為「尼古丁替代療法」(nicotine replacement therapy, NRT)。不同吸收途徑其給藥方式與藥物動力學也不同，將影響病人實際使用狀況³⁻⁵，臨床指引建議尼古丁藥物為嘗試戒菸時，效果佳、副作用小的第一線輔助治療用藥⁶⁻⁹。(WHO 2024 guideline, p.19)

目前我國核准使用的尼古丁藥物包括經皮貼片、咀嚼錠、口含錠、口腔吸入劑及噴霧劑。

一、尼古丁經皮貼片 (transdermal patch)

屬於指示藥品可不需醫師處方，經由皮膚吸收後提供穩定劑量，為 16-24 小時長效型製劑，血中濃度在 4-8 小時後達到高峰。應黏貼於頸部至膝蓋之間，無毛髮、脂肪層較厚部位，如：上臂、軀幹、臀部，每日輪流黏貼於不同部位，可減少皮膚紅疹發生，並於每日洗澡時或清晨更換貼片，為避免

失眠可選擇於清晨更換或在睡前移除貼片。

依據廠牌與劑型設計不同，尼古丁貼片 24 小時釋出劑量，範圍在 7~21mg 間，給藥時需評估個案尼古丁依賴程度來選擇適當劑型，通常前 4 週使用高劑量貼片，之後逐步降低劑量，平均每日吸菸量超過 20 支或中、重度尼古丁依賴者〔尼古丁成癮度分數 (FTND) ≥ 6 ，Fagerstrom Test for Nicotine Dependence〕從高劑量貼片開始使用，輕度依賴者可從較低劑量之貼片開始。一般建議高劑量貼片應使用 4-6 週，之後改用較低劑量貼片，並每 2 到 4 週穩定調降。低劑量貼片，用於中、重度尼古丁依賴者宜多加考量，以免戒菸效果不佳。劑量選擇與療程設定以參照藥品仿單、具實證之臨床指引、臨床醫師藥師建議為主。常見副作用有局部皮膚紅疹、刺激或癢。治療時如出現突發菸癮，個案無法自行調整貼片劑量，可考慮合併短效型尼古丁製劑使用，依據國民健康署修正後之「戒菸服務用藥原則」，合併用藥時機由醫師或藥師依臨床狀況專業判斷，並明確記錄於病歷或個案紀錄表。

二、尼古丁咀嚼錠 (gum)

咀嚼錠釋出之尼古丁經由口腔黏膜吸收，使用安全性高，同屬指示藥品，為短效型製劑，有 2mg 與 4mg 兩種劑量。平均每日吸菸量小於 20 支者，起始劑量為 2mg，而每日吸菸量超過 20 支者，從 4mg 用起，戒菸初期應每日使用 8-12 錠，使用 2-4 週後，若停止吸菸可改用 2mg 劑型，並逐步減量。

使用時先緩慢咀嚼 5-10 次，以釋出所含之尼古丁，味道出現後即暫停咀嚼，並將藥物停置於口頰內側，讓尼古丁從口腔黏膜吸收，味道轉淡後再重覆「咀嚼-停置」(chew & park) 步驟，每錠使用 30 分鐘。應注意避免咀嚼太快，而將含尼古丁的唾液吞入腸胃，除被胃酸破壞、降低藥效，也會導致噁心與消化不良。使用之前 15 分鐘與使用中，需避免酸性飲料（咖啡、果汁與碳酸飲料）或飲食，常見副作用有口腔痠痛、下頷疼痛、打嗝、胃部不適，通常症狀輕微，可隨正確咀嚼而改善。

三、尼古丁口含錠 (lozenge)

為從口腔黏膜吸收之短效型製劑，分成 2mg 與 4mg 兩種劑量，屬指示藥品，使用時直接含於口頰黏膜內側即可，每隔幾分鐘輪流放置於兩側黏膜，約 30 分鐘可完全溶化吸收。不可咀嚼或直接吞嚥，否則會降低治療效果，且會產生燒灼感、打嗝與噁心等不適症狀。使用前 15 分鐘及使用中應避免飲食或飲水，尤其是酸性飲料，會大幅降低口含錠之吸收率。

每天起床後 30 分鐘內即吸菸者，建議由 4mg 開始用起，若起床 30 分鐘後才吸菸者，可由 2mg 用起，治療前 6 週每 1-2 小時使用一錠，第 7-9 週每 2-4 小時使用一錠、第 10-12 週每 4-8 小時使用一錠，通常每日建議使用 9-15 錠，勿超過 20 錠。常見副作用為喉嚨痛、口腔刺激、打嗝、胸口灼熱感等，通常在療程開始幾天之後症狀就會逐漸緩解。相較於咀嚼錠，有牙齒

及咬合問題者更適合使用口含錠。

四、尼古丁口腔吸入劑 (inhaler)

也是經由口腔黏膜吸收之短效型製劑，屬指示藥品，尼古丁含量低，輕吸時可於口腔黏膜吸收，不會達肺部，故稱為口腔吸入劑，其構造包括重複使用之口含器 (mouthpiece) 與可替換之尼古丁藥液匣 (cartridge)，每一藥液匣含有 10mg 尼古丁。密集吸入法 (20 分鐘內深吸 80 次) 平均可釋放出每支藥液匣中 4 毫克的尼古丁，其中約 2 毫克會被全身吸收，每 1-2 小時使用一個藥液匣，前 3-6 週平均每天至少使用 6 個藥液匣，建議前 12 週每天使用 6-12 個藥液匣，於 6-8 週後逐漸降低藥液匣數目至戒菸成功。

一個藥液匣可以取代 3-4 支菸品，每日吸菸量未超過 24 支者使用 6 個，25 至 40 支者使用 8 個，超過 40 支者使用 12 個，每日勿超過 16 個藥液匣。使用前與使用中宜避免飲料，氣溫低於 10-15°C 時不利口腔吸入劑用藥，因溫度越低，需越長的使用時間才能達到相同效果。常見副作用有口腔與咽喉之局部刺激、咳嗽，症狀多數輕微並隨時間改善。

五、尼古丁噴霧劑 (spray)

為短效型製劑，能快速緩解菸癮，為指示藥品，每噴一次含 1mg 尼古丁，使用劑量依吸菸狀況而異，以每次 1-2 噴替代 1 支菸為原則，以一般平均每天吸 15 支菸為例，建議一天 15 至 30 噴。戒菸初期 (前 1 至 6 週) 想要吸菸時，可使用噴霧劑 1-2 次，使用一次噴霧後，若菸癮無法在 2 分鐘內緩解，可再噴 1 次；或每隔 0.5-1 小時使用 1-2 次噴霧劑，每小時最多可使用 4 噴，一天最多使用 64 噴；第 7-9 週建議開始減少用量，第 10-12 週時逐步減少至每天 2-4 噴，之後便可停止用藥。噴藥時請勿吸氣，以免噴霧吸入喉嚨引起刺激，噴藥後數秒內請勿吞嚥才能達到最佳效果。噴霧劑常見的副作用包括打嗝、喉嚨刺激和噁心，症狀大多發生在初期用藥階段。

Cochrane 的統合分析納入 133 個臨床試驗 64,640 位個案，發現使用 NRT 可提高長期戒菸成功率 (6-24 個月) 50-60%，相較於未用藥之對照組其相對風險 (relative risk) 為 1.55 (95% CI 1.49-1.61)。表一列出部分於國內上市 NRT 的個別戒菸療效⁵，其中噴霧劑為較新產品僅納入一項試驗結果，療效雖優於其他 NRT 藥物，但仍須持續觀察。以長期戒菸率而言，無論使用短效型 NRT 或長效型貼片之療效相當 (相對風險 0.90, 95% CI 0.77-1.05; $I^2 = 0\%$; 8 項試驗, 3319 人)⁴。

表一、尼古丁藥物 vs. 對照組的戒菸結果

NRT 類別	相對 風險	95% CI	納入 試驗數	個案數 (實驗組/對照組)
貼片	1.64	1.53-1.75	51	13,773 / 11,981
咀嚼錠	1.49	1.40-1.60	56	10,596 / 11,985
吸入劑	1.90	1.36-2.67	4	490 / 486
口含錠	1.52	1.32-1.74	8	2326 / 2113
噴霧劑	2.48	1.24-4.94	1	1318 / 161

參考：Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD000146

第二節 非尼古丁藥物

臨床問題

國內核准用於治療尼古丁依賴的非尼古丁藥物？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	目前在我國核准適用於戒菸治療的非尼古丁藥物包含 Bupropion SR 及 Varenicline 之單一治療，皆為有效戒菸藥物。 (強建議，證據等級高)	[3,10-15]

一、Bupropion SR

Bupropion SR 為緩釋型口服錠劑，每錠 150mg，需醫師處方才能使用，原為抗憂鬱藥物，後來被發現可用於戒菸。Bupropion SR 除了具有部分拮抗尼古丁受體之功能外，也可稍微抑制多巴胺與正腎上腺素的再吸收，其協助戒菸的藥理作用較複雜且尚未完全清楚。

使用 Bupropion SR 治療尼古丁依賴者因為 bupropion SR 具有抗憂鬱適應症，如果同時有憂鬱症或憂鬱傾向的戒菸者，可能具有額外益處。活動性癲癇或有癲癇病史者應避免使用，有一些因素會增加癲癇的發作機率，包括併用其他可能誘發癲癇的藥物、飲酒、腦部創傷病史。亦不建議用於貪食症或神經性厭食症病人、併用其他的 Bupropion 製劑者、對 Bupropion 過敏、目前使用 MAOIs 或停藥未滿 14 天者、突然停止使用酒精或鎮靜劑的病人。副作用如失眠、頭痛、口乾、胃腸障礙（如噁心、嘔吐）。

開始戒菸日之前 1-2 週即開始先服用 Bupropion SR，戒菸治療的起始劑量為 150mg，第 1-3 日每日早上口服使用 150 毫克，之後增加劑量至每日早晚各一次，每次 150 毫克，持續 8 至 12 週，若個案在 7 週治療內無明顯改善，必須考慮停藥，必要時可延續治療至六個月。對於肝腎功能不全者，應考慮降低治療劑量³。相較於對照組，發現使用 Bupropion 可提高長期戒菸成功率（6 個月以上），其相對風險為 1.60（95% CI 1.49-1.72）¹⁰。

二、Varenicline

專為戒菸治療而研發之藥物，屬醫師處方用藥，不含尼古丁、亦非抗憂鬱藥物，為尼古丁受體的部分致效劑（partial agonist），其協助戒菸之機轉主要與大腦內 $\alpha 4\beta 2$ 型尼古丁受體有關，能刺激尼古丁受體而分泌少量多巴胺，而有類似吸菸的刺激、減緩戒菸時的戒斷症狀；同時 Varenicline 與尼古丁受體的親合力高於尼古丁，能阻斷尼古丁的作用，而逐漸脫離菸癮達成順利戒菸。

Varenicline 為口服錠劑，分成 0.5mg 與 1mg 兩種劑量，需於預定戒菸日之前 1 週開始服用，建議於餐後服藥，並喝一整杯水，開始用藥的第 1-3 日

每日一次低劑量 0.5mg，第 4-7 日增至每日 0.5mg 早、晚各一次；若未出現噁心或其他不適症狀，第 8 日起增加為 1mg 每日早、晚餐後各服用一次，治療期為 3 個月，必要時可延長至 6 個月增加戒菸成功率，治療結束時可直接停藥，不需逐步減少用藥。

常見副作用為噁心，初期逐步增加劑量能有效降低不良反應機率，其他副作用有頭痛、失眠、便秘、脹氣及睡眠障礙等。初期增加劑量後，產生不適症狀者可延緩增加劑量時間，或是維持以較低劑量治療。對於嚴重腎功能不全病人 (eGFR<30 mL/min)，建議起始劑量為每日一次 0.5 mg，接著視需要調整至最大劑量每日兩次 0.5 mg，血液透析病人若對此藥耐受度良好，可以使用最大劑量每日一次 0.5 mg³。

上市初期，Varenicline 對神經精神方面的影響曾引發爭議，但後續大型研究與安慰劑、NRT 或 Bupropion 進行隨機分組比較，Varenicline 的神經精神不良反應不僅未增加，且可能減少¹¹⁻¹²。此外，對於 Varenicline 增加心血管不良反應的論調，亦曾被關注，但未獲後續研究支持¹³，因此 FDA 已移除仿單上有關神經精神或心血管事件的特殊警告。

根據統合分析與系統性回顧報告，Varenicline 可明顯提高長期成功戒菸率，與安慰劑相比之相對風險達 2.32 (95% CI 2.15-2.51)，比 Bupropion (相對風險 1.36，95% CI 1.25-1.49) 或 NRT 單一藥物 (相對風險 1.25，95% CI 1.14-1.37) 能幫助更多人戒菸¹⁴。若曾使用 Varenicline 治療後續又復發者，再次使用本藥治療 9-12 週成功率約 45% (風險比 7.08，95% CI 4.34-11.55)¹⁵。惟 Varenicline 因不純物從市場自主回收，暫未恢復供貨，帶給全球戒菸治療一大挑戰。

第三節 戒菸輔助藥物的合併治療與治療策略

臨床問題

不同尼古丁藥物併用（尼古丁貼片合併任一短效尼古丁藥物）的長期戒菸成功率是否優於單一尼古丁藥物？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1A	尼古丁貼片合併任一短效尼古丁藥物的長期戒菸成功率優於單一尼古丁藥物。 （強建議，證據等級高）	[3-4,7,16-17]

一、不同尼古丁藥物併用：貼片合併任一短效尼古丁藥物

合併尼古丁藥物時建議以被動、長效型的貼片為基礎，提供體內穩定的基礎尼古丁濃度，加上短效、自控型藥物如咀嚼錠、口含錠、吸入劑或噴霧劑，以抑制突發的菸癮需求。此合併治療方式之優點除可增加血清尼古丁濃度，提升療效外，加上貼片的遵醫囑性/用藥配合度，同時又賦予戒菸者自主運用短效藥物克服突發菸癮與戒斷症狀，戒菸效果顯然優於單一尼古丁藥物^{3-4,7,16-17}，根據 Cochrane 統合分析與系統性回顧報告，合併治療（貼片合併任一短效尼古丁）的長期戒菸成功率優於單一尼古丁藥物，相對風險為 1.27（95% CI 1.17-1.37； $I^2=13%$ ；16 項試驗，12,169 人），且耐受度良好、副作用輕微，不需顧慮尼古丁過量的風險⁴。

二、戒菸治療合併用藥的建議

目前合併尼古丁藥物治療（貼片合併一種短效尼古丁藥物）的療效及耐受度有高强度證據支持，其他合併用藥方式的療效證據有限，且會增加用藥成本，並可能引起更多不良反應。通常以重度吸菸者、治療後戒斷症狀嚴重或曾嘗試戒菸治療失敗者為優先，須具有強烈戒菸意願，對單一藥物耐受良好，但仍無法完全停止吸菸時，再考慮啟動合併藥物療法，依據國民健康署修正後之「戒菸服務用藥原則」，方式以合併尼古丁藥物為主，或合併 Bupropion SR 與尼古丁藥物，合併用藥時機由醫師或藥師依臨床狀況專業判斷，並明確記錄於病歷或個案紀錄表，且應評估個案治療狀況逐步降低合併用藥劑量，並注意其耐受度及不良反應。

臨床問題

延長藥物療程是否能提高戒菸成功率？

GRADE 建議等級	臨床建議內容	參考文獻
1B	相較於各種藥品之 8 週療程，若延長療程至超過 12 週，可有效提高戒菸成功率，且嚴重副作用發生率無差異。 （強建議，證據等級中）	[18]

完成戒菸藥物標準療程後，復吸（relapse）狀況仍經常可見，若延長療程至

12 週以上，相較於 6-12 週的標準療程，可有效提高戒菸成功率（相對風險 1.22，95% CI 1.07-1.39）及降低治療失敗率（相對風險 0.43，95% CI 0.29-0.64），其嚴重不良反應發生率雖可能上升，但未達顯著差異（相對風險 1.37，95% CI 0.79-2.36）¹⁸。我國戒菸服務補助計畫目前一個療程可給付 8 週藥物，一年可有二個療程，合計 16 週；若有特定情事時，臨床醫師及藥師依據個案情況及專業評估，得於病歷或紀錄表敘明理由後，提供第三療程來提高戒菸成功率。

結論

有意戒菸者在剛開始停止吸菸時，常因無法克服尼古丁戒斷症狀而失敗，戒菸輔助藥物能有效緩解戒斷症狀，提高長期戒菸成功率。不同戒菸藥物可以單獨使用，必要時亦能合併使用以加強療效，戒菸藥物的副作用低、安全性高，應鼓勵嘗試戒菸者按醫囑服藥、接受完整療程，才能獲得最佳治療結果。

參考文獻

1. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010;362: 2295-303.
2. Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Treatment of tobacco smoking: a review. *JAMA* 2022; 327: 566-77.
3. Barua R, Rigotti N, Benowitz N, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3332-65.
4. Theodoulou A, Chepkin SC, Ye W, et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 6: CD013308.
5. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD000146.
6. NICE 2022 National Institute for Health and Care Excellence. Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence. www.nice.org.uk/guidance/ng209. Accessed January 25, 2024.
7. New Zealand Ministry of Health. The New Zealand Guidelines for Helping People to Stop Smoking. www.health.govt.nz/publication/new-zealand-guidelines-helping-people-stop-smoking-update. Accessed January 25 2024.
8. Patnode CD, Henderson JT, Melnikow J, et al. Interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), January 2021.
9. US Preventive Services Task Force. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 325: 265-79.
10. Hajizadeh A, Howes S, Theodoulou A, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 5: CD000031.
11. 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.
12. EvinsAE, BenowitzNL, WestR, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with psychotic, anxiety, and mood disorders in the EAGLES trial. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39: 108-

- 16.
13. Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 622-31.
 14. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 5: CD006103.
 15. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 390-6.
 16. US Department of Health and Human Services, Rockville. Smoking cessation: a report of the surgeon general-executive summary. MD 2020.
 17. Rábade-Castedo C, de Granda-Orive JI, Riesco-Miranda JA, et al. Clinical practice guideline of spanish society of pneumology and thoracic surgery (SEPAR) on pharmacological treatment of tobacco dependence 2023. *Arch Bronconeumol* 2023; 59: 651-61.
 18. Ellison-Barnes A, Galiatsatos P. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. *Med Clin North Am.* 2022 Nov;106: 1067-80.

作者

第五章 尼古丁依賴之藥物治療

賴志冠 天主教靈醫會醫療財團法人羅東聖母醫院副院長

張豫立 臺北榮民總醫院藥學部主任級藥師

李亞芳 天主教靈醫會醫療財團法人羅東聖母醫院家庭醫學科主治醫師