



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

106 年 4 月第 145 期

## 本期專題

1. 酒精使用疾患的治療藥物介紹：Naltrexone
2. 睪固酮 (Testosterone) 及其他同化性男性類固醇 (Anabolic Androgenic Steroids; AAS) 之成癮與依賴性風險

### 酒精使用疾患的治療藥物介紹：Naltrexone

撰稿：黃思瑩藥師；校稿：楊淑瑜主任

## 壹、前言

酒精使用疾患(Alcohol use disorder, AUD)是常見物質使用疾患，罹病率高，是一般人死亡率的三倍。<sup>1,2</sup>WHO 估計全世界約有七千五百萬人以上都有酒精濫用和酒精依賴的問題，每年約有將近兩百萬人因此而死亡<sup>3</sup>。酒精使用疾患容易忽略自身健康問題，或者害怕被發現酒癮問題而不就醫。以美國為例，AUD 患者接受治療的比率低於三分之一，接受藥物治療的患者更是少於百分之十。<sup>4,5</sup>酒精重度攝取定義為，男性一天飲酒大於五個飲酒單位（根據世界衛生組織，每一「酒精單位」含有十克純酒精），女性大於四個單位。<sup>6</sup>酒精重度攝取會增加健康風險，包括癌症、認知障礙、肝硬化、慢性胰臟炎、中風、憂鬱、自殺、傷害與暴力，帶來許多家庭社會甚至治安問題。台灣健保資料庫分析結果也顯示，酒精使用疾患的門急診或是住院機率都較非酒精使用疾患來的高。<sup>7</sup>社會心理介入治療對酒精濫用與酒精依賴是有效的，卻仍有百分之七十會再犯，透過藥物治療可降低酒精飲用量及延長戒酒(abstinence)時間。COMBINE Study 也指出藥物治療必需合併認知行為及心理治療才能有效治療酒精使用疾患，改善個人健康風險。<sup>8</sup>目前常用於治療酒精使用疾患(Alcohol use disorder, AUD)的藥物有 naltrexone, acamprostate 及 disulfiram 等。本文僅針對與 naltrexone 同樣性質的 disulfiram 做介紹及比較。

## 貳、適應症

Naltrexone 是在 1963 年由 Endo Laboratories 合成，FDA 於 1984 年核准用於治療鴉片類毒品成癮，到了 1994 年 FDA 才核准 naltrexone 用於酒精使用疾患治療。<sup>9</sup>Naltrexone 尚未取得台灣許可證，目前由衛福部以專案方式進口。Naltrexone 建議用量為每日一次，一次 50mg。2015 年，英國國家健康與照顧卓越研究院指引(The National Institute for Health and Care Excellence guideline, NICE guideline)建議，naltrexone 每日一劑，一次 50mg，用於中重度酒精依賴患者，預防再度飲酒，最多服用六個月。如果服用超過四到六星期仍有飲酒情形，應該考慮停藥。

## 參、作用機轉及藥物動力學<sup>10</sup>

Naltrexone 是非選擇性的類鴉片受體拮抗劑，是 oxymorphone 同種合成物，結構上與 oxymorphone 不同點在於氮原子上以 cyclopropylmethyl group 取代甲基。Naltrexone 結構與另一個類鴉片受體拮抗劑 naloxone 類似，naltrexone 可競爭性結合鴉片類受體，阻斷嗎啡、海洛因...等鴉片類藥品的藥理作用。鴉片成癮者使用 naltrexone 後，利用其抵消鴉片類藥物的正增強作用(positive reinforcement)，使個案在濫用鴉片類藥物時，無法產生預期的欣快效果(euphoria)，進而降低其對鴉片類藥物之渴求(craving)，減低其濫用誘因而放棄使用。Naltrexone 核准於酒精物質使用疾患之適應症，可能與 naltrexone 抑制飲酒後產生的內生性嗎啡的欣快感(euphoria)有關，降低對酒精的渴求(craving)及正向回饋(reward response)。動物試驗顯示 naltrexone 會降低酒精攝取量及回饋程度。<sup>11</sup>口服的 naltrexone，生體可用率為 5%至 40%，naltrexone 可於口服一小時後達到最高血中濃度，並經肝臟代謝為活性代謝物 beta-naltrexol。Naltrexone 的平均半衰期是 4 小時，beta-naltrexol 是 13 小時。

## 肆、臨床實證

2010 年，一個世代研究(Cochrane Study)，包含 50 個隨機分配臨床試驗(randomized clinical trial, RCT)，總計 7793 個案，發現 naltrexone 能降低酒精使用疾患者之重度飲酒風險及減低飲酒日數(relative risk [RR] 0.83, 95% CI= 0.76~0.90)。<sup>12</sup>2014 年，JAMA 一篇文章，以系統性文獻回顧(systematic review)和統合分析(meta-analysis)方法，收納 53 個研究，共 9140 個案例，分析使用 naltrexone, acamprosat, disulfiram 治療酒精使用疾患，並合併社會心理方法介入的療法，評估患者的(1)酒精耗用情形，包括再度飲酒、再度重度飲酒、飲酒天數、重度飲酒天數；(2)健康評估，包括交通意外事故、受傷、生活品質、生活功能及死亡率；(3)不良反應。每天口服 naltrexone 50 mg，預防再次飲酒(prevent return to any drinking)之 NNT(Number Needed to Treat)為 20；預防再次重度飲酒(prevent return to heavy drinking)之 NNT 為 12，即每 20 個患者每天接受口服 50mg naltrexone 治療，可以有一個患者不再度飲酒；每 12 個患者每天接受口服 50 mg naltrexone 治療，可以有一個患者不會重度飲酒。<sup>13</sup>

## 伍、副作用和注意事項<sup>10</sup>

Naltrexone 耐受性佳，常見副作用為噁心、嘔吐、腹痛、頭痛、頭暈、緊張、疲倦、睡眠障礙。在一個以肥胖族群的試驗中發現，每天以五倍的建議劑量，即300mg naltrexone，服藥3-8週後，其ALT指數上升3-19倍。在另一個placebo試驗中，每天使用naltrexone 50mg治療鴉片類成癮或酒精類成癮患者，發現轉氨基酶(transaminase)顯著比安慰劑組高。因此肝功能障礙者須謹慎使用，並監測肝功能。本藥禁用於肝炎患者及肝衰竭。Naltrexone是類鴉片受體拮抗劑，為避免服用naltrexone時產生急性戒斷症狀或加重既有戒斷症狀，使用前患者必須完全opioid-free，停用鴉片類止痛劑7至14天以上。一旦鴉片類藥品依賴者誤用naltrexone時，五分鐘之內會引發嚴重戒斷症狀，最長持續48小時，其戒斷症狀在精神方面為混亂、失眠、視幻覺，亦會因為嘔吐、腹瀉造成體液流失。對於正在使用Naltrexone的疼痛患者，此時體內的類鴉片受體可能因為被naltrexone拮抗過，鴉片類止痛藥品(如:codeine, morphine, oxycodone等)的止痛效果反而不如預期的好，建議使用非鴉片類止痛藥品(如:aspirin, NSAID)來止痛。<sup>9</sup>倘若必須要使用鴉片類止痛劑的話，需先停用naltrexone 48-72小時<sup>14</sup>，使用劑量可能需要大於一般劑量，但呼吸抑制的副作用也可能因此而延長並加重。建議使用速效型鴉片類止痛劑，並小心調整劑量，嚴密監測臨床症狀。首次開立naltrexone病患，臨床人員務必充分衛教，告知應隨身攜帶「Naltrexone藥物注意卡」，並於用藥指導單張上簽名，確定病患被告知。無論有無憂鬱症共病，物質使用疾患的自殺風險皆高，因此服用naltrexone患者需監測自殺及憂鬱症狀。

## 陸、與 Disulfiram 比較

Disulfiram(Antabuse) 在 1950 年代上市，是第一個核准用於治療酒精使用疾患的藥物。Disulfiram 作用機轉是抑制乙醛脫氫酶(aldehyde dehydrogenase)，使酒精在體內代謝停滯，造成乙醯醛(acetaldehyde)堆積於體內，引發身體不適反應，如：臉部潮紅、頭痛、呼吸困難、嘔吐、噁心、胸痛、心悸、低血壓、虛脫...等，屬於嫌惡療法。當患者於服用 disulfiram 期間，若不小心誤用含酒精食物或塗抹任何含酒精皮膚保養品或藥膏，都會引發上述不良反應，甚至出現生命危險。Disulfiram 禁用在心衰竭、冠狀動脈疾病、高血壓及有心血管疾病者。有強烈動機意願戒治酒精的患者服用 disulfiram，在密切監督下服藥，成功機率較大。雖然 disulfiram 上市時間早，根據良好控制的臨床試驗研究結果，並不足以證明 disulfiram 能夠預防再度飲酒或改善酒精的使用量，但其能減少飲酒天數。<sup>14, 15</sup>

與 disulfiram 作用機轉不同，naltrexone 能抑制患者對酒精的渴望，降低因飲酒產生的欣快感。Naltrexone 可使用於患者仍有飲酒的狀態，可以降低患者的飲酒量，降低對酒精的依賴，減少酒精對身體健康傷害，且臨床證實可有效降低酒精重度攝取量及重度飲酒的風險([RR]0.8, 95%0.71-0.91)。<sup>16</sup>故 The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 建議治療酒精使用疾患第一線治療藥物為 naltrexone，<sup>14</sup>而正在使用鴉片類藥物及肝功能障礙者不宜使用 naltrexone。Disulfiram 則為第二線用藥。然而 naltrexone 價格較高，也是影響處方選擇因素之一。

## 柒、結論

有別於傳統的治療酒精使用疾患是以完全戒治酒精為目標，目前較為接受的治療目的為減低飲酒攝取量。<sup>6,17</sup>對於一些重度飲酒者，還不想完全戒酒的個案，藉由藥物治療，降低飲酒頻率或飲酒攝取量，以改善個人健康。Naltrexone 是目前治療酒精使用疾患臨床實證最多的藥物，但在國內還沒有取得藥品許可證，台灣的使用經驗有限，臨床工作者處方該藥時須小心謹慎，監測肝功能，並充分衛教病人，善盡告知義務。

## 捌、參考資料

1. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, et al. Prevalence, correlate, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(7):830-842.
2. Teesson M, Baillie A, Lynskey M, et al. Substance use, dependence and treatment seeking in the United States and Australia: a cross-national comparison. *Drug Alcohol Depend*. 2006; 81(2):149-155.
3. World Health Organization (WHO). WHO global status report on alcohol 2004. Available at [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_status\\_report\\_2004\\_overview](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_status_report_2004_overview) Accessed 2017.02
4. Ettner SL, French MT, Popovici I. Heavy drinking and health promotion activities. *Soc Sci Med* 2010; 71:134-42.
5. Grant BF. Barrier to alcoholism treatment: reasons for not seeking treatment in a general population sample. *J Stud Alcohol* 1997; 58:365-71.
6. Topic: Pharmacology for alcohol use disorder, UpToDate 2017.
7. 蔡旻珊、鍾其祥、簡戊鑑。2005年台灣酒精使用疾患三年內傷害情形之追蹤探討。護理暨健康照護研究 2012; 8:242-52。
8. LoCastro JS, Uoungblood M, Cisler RA, et al. Alcohol treatment effects on secondary nondrinking outcomes and quality of life: the COMBINE study. *J Stud Alcohol Drugs*. 2009; 70(2):186-196.
9. Center for Substance Abuse Treatment. Incorporating Alcohol Pharmacotherapies Into Medical Practice. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2009. (Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 49.) Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64041/> Accessed 2017.02
10. Naltrexone 仿單, 2014 Mallinckrodt Pharmaceuticals.
11. Worley MJ1, Witkiewitz K, Brown SA., et al. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 ;39(1):93-100
12. Rösner S1, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, et al. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD001867.
13. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;

311(18):1899-1900.

14. Taylor D, Paton C, Kapur S, et al. The Maudsley Prescribing Guidelines In Psychiatry, 12th ed. West Sussex: Wiley Blackwell. 2015:421-422.
15. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. JAMA. 1986 ;256(11):1449-55.
16. Rösner S, Leucht S, Leherer P, et al. Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. J Psychopharmacol. 2008;22(1):11-23.
17. Gastfriend DR, Garbutt JC, Pettinati HM, et al. Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence. J Subst Abuse Treat. 2007;33(1):71-80.

# 藥物安全資訊

撰稿：郭怡昕藥師；校稿：雷才萱藥師

## 睪固酮 (Testosterone) 及其他同化性雄性類固醇 (Anabolic Androgenic Steroids, AAS) 之成癮與依賴性風險

### 壹、睪固酮之醫療用途

睪固酮核准用於睪固酮低下之荷爾蒙替代療法。睪固酮分泌不足可能是因為遺傳問題，或因化療、感染而造成睪丸損傷，無法正常製造睪固酮。

### 貳、睪固酮之成癮與依賴

1990 年美國同化性雄性類固醇管制法(The Anabolic Steroids Control Act)，將睪固酮和其他同化性雄性類固醇列為管制品項。

睪固酮常被運動員或健身者濫用。睪固酮之濫用劑量通常高於建議治療劑量，且常會併用其他同化性雄性類固醇，因此濫用睪固酮對心、腦、肝、精神和內分泌系統會造成嚴重健康危害。目前已知的不良反應包括：心臟病發、心臟衰竭、中風、憂鬱症、具敵意(hostility)、攻擊行為(aggression)、肝毒性及男性不孕症。也有相關報告指出，濫用高劑量睪固酮者，停藥時可能會出現憂鬱、疲倦、煩躁不安、食慾不振、性慾減低和失眠...等戒斷症狀。

### 參、美國 FDA 於 2016 年 10 月針對睪固酮成癮與依賴性風險發布聲明

本次新增警語提醒處方醫師，睪固酮有成癮的風險，且會造成嚴重的不良反應，特別是合併濫用睪固酮及同化性男性類固醇，會造成心臟及精神方面嚴重的不良反應。上述的資訊除新增於仿單內警語的部分，亦同時加註於仿單內成癮與依賴性的說明段。另外在警語與注意事項的部分，提醒若病患疑似濫用睪固酮，可監測血中睪固酮濃度，並觀察是否出現相關副作用。

**肆、院內品項**

處置代碼	商品名	含量	成分
TANDR1	Androgel Gel 昂斯妥凝膠	10mg/gm, 5gm/sachet	testosterone
ITEST1	Testosterone inj. 持效睪丸素注射液	200mg/ml, 1ml/amp	testosterone
INEBI1	Nebido inj. 耐比多注射劑	250mg/ml, 4ml/amp	testosterone

**伍、資料來源**

1. FDA Safety Alerts for Human Medical Products: Testosterone and Other Anabolic Androgenic Steroids (AAS): FDA Statement - Risks Associated With Abuse and Dependence. Available at <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm526151.htm>. Accessed 10/2016.