



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

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

108 年 09 月第 174 期

## 本期專題

1. 戒酒藥物 **acamprosate**
2. 藥物安全資訊：Zolpidem、zaleplon 與 eszopiclone 可能使病人夢遊而導致嚴重傷害

## 戒酒藥物 **acamprosate**

撰稿：吳宗憲藥師；校稿：許馨丰總藥師

### 壹、前言

酒精是日常生活中容易合法取得，且可能引起成癮的物質。從家庭煮菜的料理米酒，到聚餐的酒精性飲料，酒精的蹤跡無所不在。現代社會中，有些人會為了紓解平日所面對的壓力，選擇使用酒精來使自己忘卻煩惱；甚至少部份的人可能因此從原本的小酌，變成飲酒過量，除了影響危害到自身健康，亦可能影響家庭、工作及人際關係，更甚者將衍生其他的社會問題，例如酒後駕車肇事、暴力事件等。

根據美國酒精濫用與酒癮研究院定義，標準酒精單位，是指一罐 354mL 濃度 5% 的啤酒所含乙醇量（約 14 克純酒精重）；所謂的高風險飲酒，指的是小於或等於 65 歲的男人每週癮酒超過 14 單位或每次飲酒超過 4 單位；以及 65 歲以上男性或所有女性每週癮酒超過 7 單位或每次飲酒超過 3 單位。<sup>1</sup>

對於高風險飲酒者可以使用心理治療或自我管理，但若同時已有酒精成癮狀況，則還可搭配藥物的治療來降低飲酒頻率、酒精攝取量。常用藥物有 naltrexone、disulfiram 及 acamprosate，目前皆無國內藥品許可證，都是以專案進口方式供國內病人使用，本篇將介紹 acamprosate。

## 貳、機轉與適應症<sup>2</sup>

目前 acamprosate 對酒精成癮治療的作用機轉不明，長期飲酒可能會改變神經元中的興奮性，以及抑制性傳導物質之間的平衡。動物實驗中發現 acamprosate 可作用在腦部興奮性神經傳導物質 glutamate 與抑制性神經傳導物質 GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) 系統，所以可修復神經傳導物質的不平衡，臨床應用於酒癮病人戒酒的維持治療。

## 參、藥物動力學<sup>2,4</sup>

Acamprosate 的口服生體可用率為 11%，服藥後 3-8 小時可以達到最高血中濃度，五天內可以達到穩定血中濃度。食物對本藥的吸收影響不大。血中蛋白結合率極低。本藥在體內不經代謝，大部分由腎臟排除，平均半衰期為 20-33 小時。

## 肆、用法用量與使用方法<sup>2</sup>

一般建議一天服用三次，一次服用兩錠 333 毫克的錠劑。儘管本藥可以不用飯後服用，但是臨床試驗受試者皆為飯後服用。為了增加服藥順從性，通常也會建議飯後服用。低劑量在某些病人中也有看到療效（一天 4 顆）。

## 伍、藥物交互作用<sup>2</sup>

Acamprosate 對於 CYP1A2 與 CYP3A4 系統無誘導作用，也不經由細胞色素 P450 系統代謝。當與酒精、diazepam、disulfiram 併用時，藥動特性不會改變。與 naltrexone 併用時，會增加  $C_{max}$  33% 以及 AUC 25%，然而這類病人並不需調整 acamprosate 使用劑量。

## 陸、副作用及注意事項<sup>3</sup>

本藥禁止使用在  $Cl_{cr} \leq 30 \text{ mL/min}$  病人。常見副作用為腹瀉（10-17%）、厭食（2-5%）、失眠（6-9%）、焦慮（5-8%）等。

## 柒、懷孕分級與授乳<sup>3</sup>

動物試驗中顯示本藥有致畸胎的風險，但沒有針對孕婦的研究可證明其危險性。目前有觀察到老鼠投與 acamprosate 後，藥物會分泌至乳汁，但還不確定 acamprosate 是否會分泌至人類乳汁。

## 捌、戒酒藥物比較<sup>2, 5, 6</sup>

酒癮治療包含心理治療以及藥物治療，而後者在本院目前有三種專案進口藥物提供選擇。Naltrexone 是一種鴉片類藥物拮抗劑，可減少飲酒後的刺激與愉悅的效果，減少對酒精的渴求。Acamprosate 可以減少酒精戒斷的不適與渴求。Disulfiram 導致飲酒後產生嫌惡反應，如面潮紅、冒汗、噁心、嘔吐，讓個案不輕易喝酒，提供病人不再使用酒精的約束力。

學名	Acamprosate	Naltrexone	Disulfiram
劑量	333mg/tab	50mg/tab	500mg/tab
劑型	tablet	tablet	tablet
作用機轉	不明	鴉片受體拮抗劑	抑制乙醛脫氫酶
建議劑量	一天 333-666mg	一天 50mg	一天 250-500mg
注意事項	禁止使用在腎功能不佳( $Cl_{cr} \leq 30\text{mL/min}$ )的病人	停用鴉片類止痛劑至少一週	必須在最後使用酒精 12 小時後，才可服用

## 玖、結論

酒精相關社會問題例如酒駕及暴力事件，近幾年成為司法、醫療、公共衛生體系所關注的重大議題。目前三種專案進口藥物均無健保給付，自費藥物費用可能使少部分病患降低治療意願；但若病人已有意願戒除酒癮，新進不同作用機轉之 acamprosate，確實可增加臨床藥品選擇性。

## 拾、參考資料

1. The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Available at <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/what-standard-drink> Accessed August 2019
2. Acamprosate prescribing information. Available at <https://glenmarkpharma-us.com/acamprosate-calcium-delayed-release-tablets/> Accessed August 2019
3. UpToDate : Acamprosate: Drug information. Available at [https://www.uptodate.com/contents/acamprosate-drug-information?search=acamprosate&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~13&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F129041](https://www.uptodate.com/contents/acamprosate-drug-information?search=acamprosate&source=panel_search_result&selectedTitle=1~13&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F129041) Accessed August 2019
4. Scott LJ, Figgitt DP, Keam SJ, et.al. Acamprosate: A Review of its Use in the Maintenance of Abstinence in Patients with Alcohol Dependence. CNS Drugs. 2005;19(5):445-64.
5. Naltrxone prescribing information. Available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6073/smpc> Accessed August 2019
6. UpToDate : Disulfiram: Drug information. Available at

[https://www.uptodate.com/contents/disulfiram-drug-information?search=disulfiram&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~70&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F161757](https://www.uptodate.com/contents/disulfiram-drug-information?search=disulfiram&source=panel_search_result&selectedTitle=1~70&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F161757) Accessed August 2019

## 藥物安全資訊

### Zolpidem、zaleplon 與 eszopiclone 可能使病人夢遊而導致嚴重傷害

撰稿：李俊達藥師；校稿：許馨丰總藥師

#### 壹、失眠治療用藥可能使病人出現複雜睡眠行為<sup>1</sup>

美國藥物食品管理局 (U.S. Food & Drug Administration, FDA) 於 2019 年 4 月 30 日發出公告，針對用於治療失眠之三種特定藥物，因服藥所引發的睡眠行為而導致嚴重傷害之風險，要求加註黑框警語標示。

美國 FDA 指出，一些常見用於幫助睡眠的處方藥物，可能會因為服藥後，出現如夢遊、睡夢中駕駛行為、或未完全清醒狀態從事某些活動等睡眠行為，因而導致意外傷害。這樣的事件發生機率雖低，問題卻非常嚴重；有些複雜型的睡眠行為，甚至還會導致死亡。

相較其他助眠劑，zolpidem、zaleplon 與 eszopiclone 這三種藥物，似乎更容易產生這樣的睡眠行為。因此，針對這三種藥物，美國 FDA 要求藥廠於仿單及病患服藥指引 (Medication Guides) 中加註黑框警語標示。同時針對禁忌症，這也是美國 FDA 強調一定要標註的警示：若病患過去的病史中，曾發生複雜型的睡眠行為，則嚴禁使用這三種藥品。

#### 貳、美國藥廠因應作為

##### 一、仿單加註黑框警語標示<sup>2</sup>

以美國 FDA 於 1992 年核准的 AMBIEN CR<sup>®</sup> (zolpidem tartrate) 為例 (台灣申請的商品名為 Stilnox CR<sup>®</sup>)。美國 FDA 在 2019 年 4 月發出公告後，該藥廠已於 2019 年 8 月，在仿單中加註黑框警語、禁忌症及複雜型睡眠行為的警告與預防等三項內容，黑框警語內容如下：

#### 警告：複雜型的睡眠行為

服用 AMBIEN CR 後，可能會發生一些未完全清醒的複雜型睡眠行為，包括夢遊、睡夢中駕駛行為、或從事某些活動。這些行為可能會導致嚴重的傷害，甚至死亡。若您發生這些問題，請立即停用本藥。

##### 二、病患服藥指引內容警語範例<sup>2</sup>

在該仿單說明結束後，另有 4 頁的病患服藥指引，病人服藥指引亦有標註黑框警語內容 (同仿單標示)，節錄其他與複雜睡眠行為相關重點如下：

- 服藥後，“立即”躺下來睡覺；是“立即”，不是儘快。

服用 zolpidem CR，可能會發生嚴重的副作用如複雜型睡眠行為，這些行為可能會導致嚴重的傷害，甚至死亡。服藥後，您可能會在未完全清醒的狀態下，起床而去從事一些您自己都不知道的行為（複雜型睡眠行為）。隔天早上，您可能都不記得在昨夜您所做過的事。除了服用 zolpidem CR，若您又喝了酒或服用其他助眠的藥物，也可能使這樣的行為發生。這些複雜型睡眠行為包括了：夢遊、睡夢中駕駛、準備食物及吃東西、講電話、發生性行為等。一旦發生這些行為，請立即停用藥物，並與您的醫師聯絡。服藥後，您不應該開車或做一些需要清晰思考的事情。

### 參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OSTIL2	Stilnox CR 6.25mg /使蒂諾斯長效錠 6.25 毫克	Zolpidem
(建檔中)	Zodin CR 6.25mg /舒快眠長效錠 6.25 毫克	Zolpidem
OSOTA1	Sotalon 10mg /舒得夢膠囊 10 毫克	Zaleplon
OONSL1	Onsleep 10mg/入眠順膠囊 10 毫克	Zaleplon

### 肆、資料來源

1. U.S. Food & Drug Administration : FDA adds Boxed Warning for risk of serious injuries caused by sleepwalking with certain prescription insomnia medicines. Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia> . Accessed August 2019.
2. U.S. Food & Drug Administration : Medication Guides/ Ambian CR. Available at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/021774s027lbl.pdf#page=26%20](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021774s027lbl.pdf#page=26%20). Accessed August 2019.