



管制藥品簡訊

國內郵資已付
立法院郵局
許可證
北台字第12710號

北台字第5938號
登記為雜誌交寄

【季刊】

一、學術交流

二、資訊報導

三、稽核實況

四、生活簡訊

五、法規報導與公告

六、業務及活動報導

發行日期/中華民國九十六年四月十日
發行人/簡俊生
總編輯/賴璟賢
副總編輯/蔡文瑛
編審委員/潘志三、劉淑芬、鄭進峰、許嘉和、
羅維新、洪久美、馬靜然、吳求珍
執行編輯/曾異碩
執行單位/行政院衛生署管制藥品管理局
地址/10050台北市林森南路六號
電話/(02)2397-5006
網址/www.nbcd.gov.tw
承印商/南光堂印刷有限公司
電話/(07)286-4567



戒癮替代藥物- 美沙冬的藥物性質介紹

◆國防醫學院藥學系 鮑力恒、藥學研究所 李文義

自從Do1e及Nyswander在1965年發表以美沙冬(Methadone)作為鴉片戒癮的替代療法藥物後，Methadone在美國一直是戒除鴉片成癮不可或缺的藥物。而所謂替代療法是減少毒品傷害的治療方法之一，其所使用的替代藥品與所代替的毒品(如海洛因)有相似的藥理作用和鴉片性質，而有較長的作用期間，因此能減緩戒斷症狀產生

與施用毒品次數，較能避免因毒癮發作而影響日常生活作息。Methadone為合成的鴉片類致效劑，類似麻醉藥品嗎啡，有止痛、鎮咳的作用，其藥理機轉與一般被濫用的鴉片類藥物相同，雖然Methadone亦具有依賴性，但因其產生的速度較慢，程度也較輕，因此被當作鴉片戒癮的替代療法藥物。

Methadone作為鴉片成癮替代療法的藥物在國外行之有年，但目前有許多研究指出，Methadone在不同個體間的分佈體積、清除速率、半衰期及曝露劑量(藥物濃度-時間曲線下的面積)等藥物動力學參數值有很大的變異性，而這些變異性將會影響Methadone的生體可用率或是造成Methadone在體內血漿濃度的改變，使得Methadone過量或是劑量不足，進而產生毒性或是影響療效¹；因此，進行關於Methadone的藥物動力學研究的確是有其必要性的。

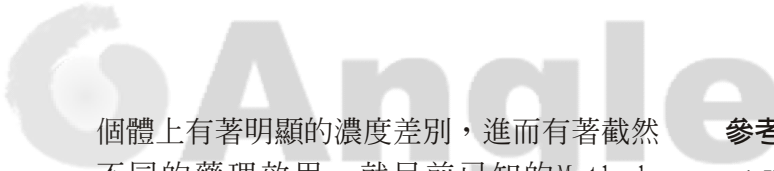
Methadone為脂溶性的鹼性藥物，pKa為9.2。Methadone的液體製劑和錠劑在體內到達最高血漿濃度的時間分別為2.5與3小時²；Methadone的口服生體可用率依照個體差異其範圍可從67%~95%³。在分布方面，Wolff等人的研究則發現²，在鴉片成癮的病人身上，Methadone在穩定狀態的擬似分佈體積(V_{ss})的範圍為4.2~9.2 L/kg；另外也有文獻指出，Methadone具有高度蛋白結合率(86%)。在代謝方面，大部分是經由肝臟代謝，Methadone的兩個鏡像異構物(enantiomers)主要是由細胞色素3A4(CYP 3A4)進行N端去甲基化(N-demethylation)轉化成為不具有藥理活性的EDDP(2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine)，又因為CYP 3A4存在於肝臟與小腸，故CYP 3A4會影響到Methadone在肝臟與小腸中的代謝；而在個體間CYP 3A4的活性有著極大的差異，其中在肝臟中有三十倍的差異，在小腸中有十一倍的差異，所以個體間CYP 3A4表現差異與Methadone的生體可用率好壞有著極密切的關係。而另一個涉及Methadone代謝的酵素是細胞色素2D6(CYP 2D6)，容易有基因多型性(genetic polymorphism)的問題；而CYP 2D6的對偶基因有許多已被確定⁴，其中代謝緩慢基因型的分布在種族間有顯著差異，以平均值來說歐洲人是7.4%(4~10%)，在東方

人只有1%(0.6~1.5%)；而代謝快速基因型的分布在德國人是1%、在西班牙人是7%、而在黑人是2~5%。雖說CYP 1A2也可能涉及Methadone代謝，但有些文獻資料卻持相反意見，此同功酶(isoenzyme)會被吸菸所誘導，但不易具有基因多型性的問題；但是由於個體差異其活性也不一樣，甚至於有40倍的差異。

因為Methadone具有鹼性與親脂性的特質，所以尿中酸鹼值的改變是決定Methadone排除的重要因素，根據Inturrisi⁵等人的研究指出：當尿液的酸鹼度大於6時，排除的藥量只佔服用的4%；而當尿液的酸鹼度小於6時，排除的藥量卻佔服用的30%，這些排除上的特性可以解釋口服Methadone後清除率在個體間差異的高度關聯性。此外，Methadone與血漿中蛋白質結合的多寡亦被視為影響個體間不同清除率的潛在因子。

根據Kristensen³等人的研究指出Methadone的兩個鏡像異構物R-Methadone與S-Methadone在慢性疼痛患者的分佈體積分別為496.9公升與289.1公升，而清除率分別是0.158 1/min與0.129 1/min；在Foster⁶等人的研究發現在人體的微粒體缺乏立體異構物選擇性代謝(stereoselective metabolism)，這個結果顯示鏡像異構物間清除率的差異有可能是因為在血漿中蛋白質結合的不同。而在Boulton DW⁷等人的研究中，以8位健康女性為受試者，口服投與0.2 mg/kg劑量的Methadone，採集其血液及尿液後進行Methadone的鏡像異構物藥物動力學的分析，其結果發現S-Methadone的清除率要比R-Methadone來得高(分別是20.7 1/h與4.01 1/h)，在藥物濃度-時間曲線下的面積(AUC)及半衰期方面則是R-Methadone遠比S-Methadone大，而 α 1-AGP蛋白結合率同樣也是R-Methadone較高(分別是21.3±7.6%，13.9±5.5%)。

由於Methadone的藥物動力學因人而異，所以給予相同的藥物劑量往往在不同



個體上有著明顯的濃度差別，進而有著截然不同的藥理效用。就目前已知的Methadone與其他藥物的交互作用並不會產生危及病患生命的結果，但是卻會導致藥品濃度與效力的減少，甚至於有引起戒斷症狀與增進再次濫用海洛因的風險。

因為鴉片類藥物成癮者戒癮的理想化治療，使得在過去數十年間Methadone的使用增加，Methadone通常是用來預防快速中斷持續服用的鴉片類藥物之後所導致的戒斷症狀；Methadone具有高度的口服生體可用率 and 較長的排除時間，使得單日服用一顆的給藥方式得以實現，並且不會有影響日常工作的疑慮，再加上要是過量使用還有特定的拮抗劑來解救，這些藥理學特性是Methadone用在海洛因成癮者替代治療上的支持論點⁸；然而在Methadone吸收與代謝的個體差異往往會讓劑量、血中濃度與臨床效用不易預測，使得服用相同劑量的患者之間有著迥然不同藥物動力學。

近年來國際間如法國、瑞士等國亦接續美國、加拿大等國之後，相繼提出減少傷害策略部分，我國亦亟思盡速突破現狀，並於民國94年12月6日通過「毒品病患愛滋減害試辦計畫」，推動替代療法，嘗試採取替代性戒除毒癮藥物(如Methadone)以協助海洛因成癮患者的治療計畫。為配合政府國內使用替代療法藥物Methadone的政策，建立Methadone於國人的藥物動力學資料，以作為藥物使用判定的參考是很迫切需要。

誠如上述，Methadone用於成癮者替代治療上已有多年，但就文獻Methadone藥物動力學資料顯示，文獻中並無提及亞洲人種的藥動學資料，亦無我國國人使用Methadone的藥物動力學資料；然而Methadone的藥物動力學在個體間的差異卻與藥物的血漿濃度、療效、毒性等具有相當重要的關聯，政府近年來又實施以Methadone為戒除鴉片類毒癮的替代療法藥物，因此建立國人有關於Methadone的藥物動力學研究的確有其必要性。

參考文獻：

1. Ward J, Bell J, Mattick RP, Hall W. Methadone maintenance therapy for opioid dependence. *CNS Drugs* (1996); 6: 440-449
2. Wolff K, Hay AW, Raistrick D, & Calvert R. Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Clin Pharmacol* (1993); 44: 189-194
3. Kristensen K, Blemmer T, Angelo HR, Christrup LL, Drenck NE, Rasmussen SN, Sjogren P. Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients. *Ther Drug Monitor* (1996); 18: 221-227
4. Begre S, von Bardeleben U, Ladewig D, Jaquet-Rochat S, Cosendai-Savary L, Golay KP, et al. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* (2002); 22: 211-215
5. Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF, Houde RW, Foley KM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* (1987); 41: 392-401
6. Foster, D. J. R., Somogyi, A. A., & Bochner, F. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol* (1999); 47: 403-412
7. Boulton DW, Arnaud P, DeVane CL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after a single oral dose of racemate. *Clin Pharmacol Ther* (2001); 70: 48-57
8. Anna Ferrari, Ciro Pio Rosario Coccia, Alfio Bertolini, Emilio Sternieri Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research* (2004); 50: 551-559