

行政院衛生署食品藥物管理局

管制藥品簡訊



雜誌



發刊日期\中華民國一百零二年四月
 發行人\康照洲
 總編輯\蔡文瑛
 副總編輯\許炳章
 編輯委員\羅維新、楊惠華、鍾玉琳
 張家榮、尤心正、陳清淵
 執行編輯\齊萱
 執行單位\行政院衛生署食品藥物管理局
 地址\11561 台北市南港區昆陽街161-2號
 台北雜字第1613號
 電話\ (02)2787-8000
 網址\ www.fda.gov.tw
 印刷設計\ 中華民國領航弱勢族群
 創業暨就業發展協會
 電話\ (02)23093138
 ISSN : 02556162
 統一編號(GPN) : 2008800098

管制藥品簡訊

1



長效鴉片類製劑在癌症疼痛的應用與進展

臺大醫院麻醉部¹暨腫瘤醫學部²
 林至芃^{1,2} 林文瑛^{1,2} 林峰盛¹ 周韋翰¹ 孫維仁¹

前言

疼痛是癌症患者在病程變化進展中最常面對的問題，約有80%的癌症患者存在疼痛問題。癌症造成疼痛的原因包括 (1)腫瘤本身直接造成，例如骨轉移、神經壓迫或軟組織的侵犯(2)治療癌症過程中所引起的，例如放射線治療所致的纖維化、化學治療藥物引發的神經病變。(3)與癌症相關疾病所造成的，例如淋巴水腫、便秘、褥瘡等。(4)其他與癌症並存的疾病如關節炎或慢性下背痛等。當疼痛未能有效緩解時，容易使患者產生憂鬱、恐懼、易怒，甚至會有自殺的情緒

反應。因此疼痛控制在癌症治療過程中是很重要的。

台灣鴉片類止痛藥的現況

相較於歐美國家，台灣目前可供臨床使用的鴉片類藥物種類甚少，第二階止痛藥的弱效鴉片類止痛藥有Codeine、Tramadol、Butorphanol及Buprenorphine可供選擇，其中Codeine及Tramadol較常被用來做癌症止痛的初步用藥，Codeine不僅有止咳作用，因其在體內部份會代謝成Morphine，因而具有止痛的效果，其強度約是Morphine的1/30 - 1/8倍，

可緩解輕度至中度的疼痛。Tramadol則經由與嗎啡受體 μ -receptor 鍵結和抑制Serotonin及Norepinephrine的再回收(類似三環類抗憂鬱劑)而達到止痛效果，兼具鴉片和非鴉片2種的中樞作用，止痛強度約是Morphine的1/4倍。但每日藥量不可超過400mg否則會有抽搐等問題。用於重度疼痛的第三階藥物之強效的鴉片類藥物則僅有Morphine、Fentanyl及配西汀(Pethidine 即Meperidine)三種。其中Pethidine雖為強效鴉片類，但是屬於短效藥物，止痛效果只有2-3小時，而且其活性代謝物Normeperidine又會引起神經毒性，如抽筋、顫抖，因此無法調高劑量使用，所以僅適合急性疼痛的短期治療，不適合作為癌症患者的長期止痛用藥！

Morphine是強效鴉片類藥物中運用最廣泛的，主要是經由與鴉片受體(μ 、 κ receptor)鍵結達到止痛作用。經由肝臟代謝，主要代謝物有Morphine-6-glucuronide(M6G)及M3G，再由腎臟排泄，其中M6G為活性代謝物，半衰期達2.5-7.5小時，所以腎功能不全的患者須減量，避免M6G在體內蓄積引起中樞神經抑制作用。Morphine有多種投與方式，除了常用的口服(PO)、皮下注射(SC)及靜脈注射(IV)之外也可以經直腸、舌下、硬膜外(Epidural)及脊椎管內(Intrathecal)給藥。依不同的給藥路徑止痛強度也有差異，PO:SC:IV約為1:2:3。硬膜外跟及脊椎管內給藥則更可達到靜脈給藥的10倍及100倍的效力。考量病患用藥的方便性與無侵入性，口服藥物仍是所有給藥途徑的首選，口服劑型又分長效及短效劑型。短效劑型用於評估起始劑量和治療偶發性疼痛。它們可以依需求或依時間給予，然後依偶發性疼痛微調劑量。然而要達到長期穩定的疼痛控制，則必須仰賴長效劑型。台灣多年來已有一天服用二次的長效型硫酸嗎啡膜衣錠(MST)供醫療院所使用，目前有30毫克與60毫克兩種劑量，大幅提升了病患使用藥物的方便性與順從性，避免患者因疼痛或需要服藥而中斷睡眠，得以有更充分的休息。然而膜衣錠劑型雖然號稱有十二小時的效力，臨床上卻有約四分之一的病患需要縮短投藥間隔到8小時才能達到穩定的疼痛控制，此外膜衣錠不能嚼碎或磨粉管灌給藥，也讓其臨床應用受到限制。

民國100年6月台灣已開始上市一天一次的口服硫酸嗎啡持續性藥效膠囊(MXL Capsules 60mg)。在英國及加拿大進行的臨床試驗中將這MXL與MST進行療效的比較。其中在英國的交叉隨機試驗中發現，在適當使用這兩種藥品的情況

下，都可以讓患者有良好的疼痛控制效果；50%的患者不需額外使用其他藥物，25%的患者不會覺得疼痛、其餘75%的患者則是疼痛都控制在3分以下，74%的患者在治療期間未曾因疼痛而中斷睡眠。在加拿大的隨機雙盲多中心交叉試驗也說明：兩個藥品在療效及安全性並無明顯的差異。唯一區別在於，一天一次的口服硫酸嗎啡持續性藥效膠囊能維持更穩定的藥物血中濃度，長達24小時的止痛效果，當患者被告知24小時和12小時長效嗎啡製劑在使用上的差異時，有68%的病人會選擇使用上更方便的一天一次劑型。MXL的持續性釋放機制在於膠囊內充填的藥物顆粒，因為膠囊外殼大約15分鐘就會完全溶解，而膠囊中的每一個藥物顆粒卻都是完整的緩釋結構，只要不壓碎、咀嚼或是將藥物顆粒磨粉就能維持這種獨特的持續釋放作用。因此MXL除了將整粒膠囊吞服外，還有下列的靈活運用方法：

1. 嗎啡的止痛劑量需求會因人而異，差異甚大。例如：安寧病房的癌症患者常須使用較高的劑量，需吞服的藥錠數量也較多。頭頸癌症的患者通常會有吞嚥不順的情形。針對這些患者，就可將該膠囊打開，讓膠囊內的藥物顆粒摻入優格、果泥等軟性、流質的食物或不含酒精的飲料中，方便患者服用。
2. 對於使用管灌飲食的患者，可以直接將該膠囊內的藥物顆粒以管灌的方式服用。不僅保有每日只需服用一次的持續釋放效果，還可以避免藥品磨粉時可能造成的污染、藥物減損及藥效快速釋放造成短時間藥物過量的問題。由於膠囊內的藥物顆粒直徑大約介於0.25-1.8mm，建議選用大於12號(12Fr.，內徑3.6mm)的餵食管施行管灌操作。要特別注意的是，藥物顆粒的外層包覆著一層用於延緩釋放的蠟質，一旦接觸到水份後，會出現宛如油滴到水面的凝聚現象，使藥物無法均勻分散。因此，在進行管灌、管灌前後的管內溼潤及沖洗時，搭配管灌牛奶的使用，即能順利的完成管灌餵食(藥)。

針對止痛效果不彰持續疼痛、高劑量嗎啡使用者或無法忍受嗎啡所造成的腸胃道副作用如便秘、噁心及嘔吐的患者，我們也可以考慮進行脊椎內嗎啡投予。若病患預估存活少於三個月可以考慮暫時性的以硬膜外導管投予嗎啡，若病患存活期預期有三個月以上，則可以考慮進行脊椎內嗎啡幫浦植入，可以提供長期而有效的止痛，不需長期住院，可體外遠端調控的幫浦可以在門診間進行劑量調整。缺點是非常地昂貴、植入技術也較複雜。這兩種脊椎內給藥的方式因為都不

需要經過腸胃道吸收及全身性的藥物散布，因此可以大幅降低嗎啡引發的副作用。也因為將嗎啡直接授予到藥物需作用的中樞神經系統，因此更大大提升了止痛的效力，是相當值得開發的治療模式。

當患者無法忍受Morphine的副作用、無法口服或利用腸胃道吸收時，即可考慮使用另一種強效止痛藥Fentanyl。靜脈注射的Fentanyl被廣泛的使用於手術中麻醉與止痛，是一種具有高度脂溶性的半合成鴉片類藥物，由於其分子量低又高親脂性，因此特別適合經黏膜或經皮吸收，目前台灣有每小時12、25及50微克三種劑量的芬坦尼貼片可供選擇，劑量正比於貼片與皮膚接觸的面積。藥效一般可以持續72小時，使用上非常方便。在首次使用的患者，需12-14小時才能達到有效止痛，所以在使用第一片貼片後的初始18小時中，可能需要適時給予短效Morphine來止痛。而在貼片撤除後，藥效仍能維持16-24小時之久，基於這樣的特性，對於急性疼痛的緩解或疼痛嚴重度起伏不定的患者並不適用。此外病患使用貼片時，應貼於皮膚平整乾燥無毛的部位，可以淋浴方式但不可浸泡熱水澡或溫泉或對使用部位加熱，否則會增加藥物的吸收而造成劑量過高，發燒或冒汗病人亦不適用。

Morphine和Fentanyl貼片之轉換則須注意，對於初次使用貼片的患者，若僅由弱效嗎啡轉換而來，可以考慮用12 $\mu\text{g/hr}$ 做為起始劑量，若是接受Morphine每日60mg以上治療的患者要使用Fentanyl貼片，應從25 $\mu\text{g/hr}$ 開始進行等效轉換。少數患者在轉換時可能出現腹絞痛、腹瀉、噁心及流汗症狀等類似戒斷症候群（Withdrawal symptoms）的症狀，因此開始使用貼片時不要立即停止Morphine，而應慢慢減量，症狀也會慢慢

好轉消失。此外雖然Fentanyl貼片號稱有72小時的效力，但臨床上約有四分之一的病患會有所謂End-of-dose failure，藥效僅能維持48-60小時左右，因此兩天更換一次貼片在少部分病患是有其必要性的！

台灣的困境

相較於歐美先進國家，病患有多樣化的止痛藥物可供選擇，台灣的癌症疼痛病患目前的止痛藥物選擇不多。針對持續性疼痛，除了常用的芬坦尼止痛貼片及緩釋劑型嗎啡外別無他法。針對突發性疼痛更是只有口服嗎啡唯一一種選擇！相較於國外早已上市多年的藥物，在台灣仍然無法合法引進使用，甚至連美沙酮也只可以用於毒癮治療而不能用於癌症止痛，這不但增加了臨床醫師藥物調整的困難，更讓病患長時間忍受不必要的痛苦，實在是醫界與政府都應該正視的嚴肅議題！

參考文獻

限於篇幅，若需參考文獻詳細內容請與作者聯絡。

有關本篇作者於文中最後一段「臺灣的困境」所述，本刊說明如下：有關國內引進新成分、新劑型之癌症止痛藥，行政院衛生署食品藥物管理局「醫療使用管制藥品審核會」，分別於100年及101年審查同意引進第二級管制藥品Fentanyl成分之口頰含片及口頰錠，提供醫療使用上有多樣性選擇，以符合臨床醫師及病人需求，提升醫療照護品質。另規劃持續引進Hydromorphone長效錠、Oxycodone速效錠（或膠囊）、複（單）方Oxycodone長效錠等供國內醫療使用。並藉由產官學合作，與國內相關單位/民間業者共同研究開發新藥。



藥師與藥物濫用防制

世界衛生組織與世界藥學會曾經針對藥師在醫療照護中的角色描述「藥師除了提供藥品的販售與管理之外，尚包括宣導正確用藥資訊與疾病預防之觀念，以及擔負提供民眾健康概念之社會責任」；綜觀歐美國家的多項研究顯示，藥師在健康照護的專業能力與角色，皆獲民眾的認同。此外，美國聯邦政府於1990年通過「OBRA' 90」（Omnibus Budget Reconciliation Act of

行政院衛生署食品藥物管理局管制藥品組1990）法案，除要求藥師對病患提供藥物治療的諮詢外，亦要求藥師具備評估藥物成癮之實證資料的能力，顯示藥師在藥物濫用防制上角色的重要。

根據行政院衛生署統計資料顯示，我國藥物濫用情形日趨嚴重，因為藥物濫用對國人身心健康之傷害，影響廣泛深遠，近十年政府逐年投入人力與資源期能遏止藥物濫用繼續蔓延，並陸續