



嗎啡緩解末期呼吸困難的臨床應用

陳紓涵¹ 林明慧^{1,2} 陳曾基^{1,2,3}



前言

美國胸腔科醫學會指出：呼吸困難是一種呼吸不適的感受，包括強度不同、性質也不同的主觀感受，其機轉極為複雜^[1,2]。每個人或許都曾經歷過呼吸困難的時刻，例如劇烈運動時。在某些時候，呼吸困難會令人難以忍受，甚至威脅生命，尤其在末期的心臟疾病、肺部疾病和癌症病人經常發生。呼吸困難最有效的治療方法是潛在病因的矯治，但當疾病進展至末期，大多已無法逆轉，常讓病人與家屬感到恐懼與焦慮。此時症狀的緩解更顯得重要。所以，臨床上如何評估呼吸困難，並給予適當的處置以減少病人呼吸困難的症狀，是非常重要的。

歷史及緣起

直至今日，慢性呼吸困難相對在臨床上較慢性疼痛獲得較少關注，也相對較少有相關文獻的研究^[3]。然而，隨著高齡

醫學及安寧醫學發展，臨床上越來越多於疾病末期出現呼吸困難的病人，因症狀控制不佳而導致臨床上功能惡化及生活品質下降。因此，呼吸困難的診斷和治療，逐漸被視為一項基本人權^[4,5]。在許多實證研究中，慢性呼吸困難的症狀治療方法包括藥物和非藥物治療。在藥物治療方面，以低劑量口服緩釋嗎啡錠(morphine)具有最強烈的實證證據^[6,7]。

1981年Woodcock等人是第一個運用臨床試驗評估鴉片類藥物(dihydrocodeine)對慢性肺病病人因為運動引起呼吸困難症狀治療效果的團隊。其研究指出口服 dihydrocodeine(1mg/kg)可有效減少因運動引起的呼吸困難達20%；15 mg低劑量的dihydrocodeine則可減少COPD病人呼吸困難將近18%^[8,9]。在1990年則開始有針對末期病人呼吸困難的臨床治療研究發表：20例罹患限制性呼吸衰竭的末期癌症呼吸困難病人給予嗎啡5mg皮下劑量注射，結果有19名病人(95%)自述於嗎啡注射後其呼吸困難得到改善。該篇文章結論也指出，嗎啡似乎可以改善呼吸困難，且不會造成末期癌症病人的呼吸功能顯著惡化；在此之後，接續有許多雙盲對照研究也有類似的發現^[10]。

1 臺北榮民總醫院家庭醫學部

2 國立陽明大學醫學院醫學系家庭醫學科

3 國立陽明大學醫學院醫務管理研究所

關鍵詞：Opioid, dyspnea, breathlessness, terminal illness, palliative care

通訊作者：林明慧



機轉與副作用

呼吸在正常情況下是一個無意識活動，身體透過化學感受器(chemoreceptors)、機械感受器(mechanoreceptor)和肺部感受器(stretch receptors)等途徑傳出傳入信號至腦中樞，直接調整呼吸的速率與深度。中樞信息處理過程會將傳入與傳出信號進行對比，當傳導過程受阻礙，或是出現兩者「無法協調」的結果時，人們就會察覺呼吸活動，並出現呼吸困難的感受。

嗎啡可以改善呼吸速度及呼吸困難的感覺，但可能不會改變氧氣飽和度(oxygen saturation)或二氧化碳分壓(PCO_2)^[11]。根據藥理學及分子生物學以及最近的神經生理學研究，嗎啡緩解呼吸困難的機轉包括：1. 嗎啡作用在肺泡壁及支

氣管平滑肌上的三種鴉片類受體(μ , δ 和 κ)^[12]。2. 另有一說是嗎啡可抑制乙醯膽鹼(Ach, acetylcholine)的釋放，進而抑制乙醯膽鹼誘發呼吸道平滑肌收縮及黏液分泌^[13]。3. 嗎啡作用於後扣帶皮層(posterior cingulate cortex)的中樞受體。在使用低劑量嗎啡之下較不會影響呼吸，但在使用大劑量嗎啡時，有可能降低呼吸速率及降低大腦皮質活躍程度而導致意識不清。除此之外，呼吸困難和疼痛之間存在驚人的相似機轉已逐漸被廣泛接受及認可^[14]，研究也發現這兩者的中樞調節涉及到許多相同的大腦結構^[15,16]。2000年發表的研究指出，同時由呼吸困難和疼痛所激活的一個關鍵大腦區域位於前腦島(圖一)^[17,18]。這也解釋為什麼嗎啡可同時緩解疼痛及呼吸困難。

研究顯示，嗎啡較顯著的副作用包



圖1. 疼痛和呼吸困難位於大腦前腦島

同時受呼吸困難和疼痛刺激活化的其中一個關鍵大腦區域位於前腦島。

P代表疼痛在在大腦橫切面島葉中被激活的位置。標記的較大圓圈表示呼吸困難被刺激活化的區域。

(資料來源:參考資料17,18)



括：便秘、噁心、嗜睡、呼吸抑制、意識混淆^[11]。末期癌症病人若規則使用低劑量持續緩釋的嗎啡是安全的，副作用通常在剛開始使用嗎啡的前兩天出現，例如：噁心及便秘，但並沒有呼吸抑制或其他嚴重副作用而導致住院或死亡的發生。另外，2014發表的文章也指出，在長期氧氣依賴的病人身上，無論之前是否使用過鴉片類藥物或是否有高碳酸血症，使用低劑量嗎啡與入院風險之增加無關，也不會增加住院及死亡風險^[19]。

臨床應用

在一些急慢性疾病持續進展情況下，臨床上有些病人會因不同的原因導致呼吸困難症狀的發生。其發生原因常受之前曾有的經驗、價值觀、情緒和信仰所影響。因此，臨床醫師在面對末期病人出現呼吸困難症狀時應進行全面評估，鑑別其原因屬於慢性、急性慢性同時發生或是末期臨終症狀，才能更有效地控制症狀並幫助病人。除此之外，也有許多末期病人會經歷偶發性的呼吸困難，其原因通常不明，而且經常在沒有任何誘發因子的狀況下發生^[2]。

2013年，世界衛生組織邀請國際臨終關懷和緩和治療協會(IAHPC)組成工作小組進行末期病人症狀控制的文獻回顧，其中針對末期病人呼吸困難的實證建議為使用嗎啡(口服或針劑)能有效緩解末期病人的呼吸困難，並建議嗎啡為治療成人末期疾病呼吸困難症狀控制之首選。此文獻

回顧包括各種藥物治療研究，卻僅發現嗎啡是唯一具實證有效證據的藥物。因此建議無論是末期呼吸困難，或是非末期的呼吸困難，皆可使用嗎啡作為緩解藥物。2013年文獻指出建議劑量為口服：每30分鐘給藥5-10mg直到病人感覺舒服；IV針劑：每30-60分給予2-4mg直到病人感覺舒服；若病人早已開始使用嗎啡，則依現有嗎啡劑量增加25-50%給藥^[20]。

2016年考科藍文獻回顧(cochrane systematic review)^[11]針對罹患癌症及非癌症晚期進展性疾病與末期疾病，包括COPD及其他肺部末期疾病病人，評估各種鴉片類藥物、各式給藥途徑與各種劑量在緩解呼吸困難的介入成效。

研究共納入26篇臨床試驗並根據這些試驗結果做出統合分析，結論建議：

1. 使用嗎啡緩解末期病人呼吸困難，可以短期增加病人的活動能力(exercise capacity)^[9]。
2. 強效鴉片類藥物主要有效的是嗎啡，包括口服或皮下針劑給藥途徑均有效，但並不建議使用吸入性嗎啡。
3. 末期疾病包括癌症及非癌症，如COPD等疾病均有療效，診斷為末期且病人有症狀緩解之需求即適用(並不限定使用於48小時內可能死亡者，某些病人甚至需使用長達一年以上)。但慢性心衰竭(CHF)因僅三篇文獻納入研究，因此尚無法確定其效果。
4. 各項研究之劑量建議範圍，相當於每日口服嗎啡劑量5~30mg。
5. 若原先已使用嗎啡，再加上鎮靜劑之



表 1 建議從未使用過鴉片類藥物的末期呼吸困難病人的嗎啡劑量

從低劑量的嗎啡開始治療（1-2mg IV靜脈注射），每15分鐘往上調升劑量一次直到達到預期效果。在患有嚴重呼吸困難的病人，則往上調升劑量的時間可縮短。
監測病人呼吸困難狀況、舒適度、呼吸速率，並用RASS鎮靜程度評估表(Richmond Agitation-Sedation Scale) 評估病人臨床反應。
若呼吸困難仍未緩解，改為持續滴注(Continuous infusion)。
須隨時記得每位病人正確的鴉片類藥物給予劑量和正確的給藥間隔，應視其用於每位病人已緩解呼吸困難，而沒有發生不良副作用反應而決定。
一旦病人的呼吸困難已有效控制，維持其有效基本滴注劑量之速度即可。
若病人開始出現明顯的鴉片類藥物引發副作用，像是噁心或嘔吐，可試著減少嗎啡劑量或改成使用其他同樣類似成分的hydromorphone(5 mg morphine equal to 1 mg hydromorphone).)
應避免鴉片類藥物造成的便秘。(可預防性使用給予瀉劑或mu-opioid receptor inhibitors)

註: RASS鎮靜程度評估表(Richmond Agitation-Sedation Scale) 是加護病房或安寧病房常用意識瞻妄評估表，由 Ramsay 教授於 1974 年提出，將病人的躁動程度量化。鎮靜目標-白天RASS (0 to -2)，夜間 (-1 to -3)。

資料來源:參考資料2

使用，如midazolam(臨床上常用商品名為DORMICUM®)也會有效。

有些研究指出，在罹患末期限制性肺疾病的病人身上進行持續嗎啡注射治療，在四小時後即可有效減少呼吸困難，且無呼吸速率減少的現象^[22]。在從未使用過鴉片類藥物的末期病人，其建議嗎啡治療之劑量用法如表1^[2]。

結語

疼痛和呼吸困難控制不佳都容易導致身體的活動功能惡化和生活品質下降。不幸的是，這兩種症狀在末期病人均非常常見。過去在台灣的安寧緩和照護經驗顯

示，患有呼吸困難的末期病人在一般病房和安寧病房使用嗎啡時常會出現爭議^[23]。或許因為華人文化從鴉片戰爭起始對於鴉片衍化物的誤解，讓許多病人和家屬在這樣的文化背景下，寧願選擇忍受疼痛或呼吸困難而不願意使用嗎啡^[24]。近年的研究結果顯示，醫護人員和末期病人家屬對於嗎啡治療末期呼吸治療有正向的滿意度回饋^[24]。研究並發現於入院時和死亡前48小時內使用嗎啡治療末期呼吸困難，並未顯著影響病人的存活率^[24]。隨著醫學實證經驗的累積，我們已有更多的證據證實，適當使用嗎啡控制末期病人呼吸困難症狀，將可為末期病人帶來更好的症狀控制與舒適度，有效改善末期病人生活品質。



參考資料

1. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 321-40.
2. Pisani L, Hill NS, Pacilli AMG, et al: Management of dyspnea in the terminally ill. *Chest* 2018; 154: 925-34.
3. Ahmadi Z, Sandberg J, Shannon-Honson A, et al: Is chronic breathlessness less recognised and treated compared with chronic pain? A case-based randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800887.
4. Currow DC, Abernethy AP, Ko DN: The active identification and management of chronic refractory breathlessness is a human right. *Thorax* 2014; 69: 393-4.
5. Başoğlu M: Effective management of breathlessness: a review of potential human rights issues. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602099.
6. Ekström MP, Abernethy AP, Currow DC: The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. *BMJ* 2015; 350: g7617.
7. Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA, et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1079-92.
8. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, et al: Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981; 305: 1611-6.
9. Johnson MA, Woodcock AA, Geddes DM: Dihydrocodeine for breathlessness in "pink puffers". *Brit Med J* 1983; 286: 675-7.
10. Bruera E, Macmillan K, Pither J, et al: Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 341-4.
11. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, et al: Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD011008.
12. Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB: Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. *Life Sci* 2000; 66: 2221-31.
13. Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*. 7th ed. Stamford: Appleton & Lange., 1998: 325-42.
14. Banzett RB, Moosavi SH: Dyspnea and pain: similarities and contrasts between two very unpleasant sensations. *APS* 2001; 11:1-8.
15. Von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, et al: Dyspnea and pain share emotion-related brain network. *Neuroimage* 2009; 48: 200-6.
16. Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB: The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 167: 53-60.
17. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L: Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 263-88.
18. Banzett RB, Mulnier HE, Murphy K, et al: Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport* 2000; 11: 2117-20.
19. Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, et al: Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ* 2014; 348: g445.
20. Blinderman CD, Billings JA: Comfort care for patients dying in the hospital. *N Engl J Med* 2015; 373: 2549-61.
21. Nosedà A, Carpioux JP, Markstein C, et al: Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: lack of effect of nebulized morphine. *Eur Respir J* 1997; 10:1079-83.



22. Matsuda Y, Maeda I, Tachibana K, et al: Low-dose morphine for dyspnea in terminally ill patients with idiopathic interstitial pneumonias. *J Palliat Med* 2017; 20: 879-83.
23. Hu WY, Chiu TY, Cheng SY, et al: Morphine for dyspnea control in terminal cancer patients: is it appropriate in Taiwan? *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 356-63.
24. Hu WY, Dai YT, Berry D, et al: Psychometric testing on the translated McGill quality of life questionnaire-Taiwan version in patients with terminal cancer. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 97-104.



徵稿啟事

「家庭醫學與基層醫療」為基層醫療醫師繼續教育的通訊教材和彼此間的連繫橋樑。歡迎本會會員、準會員，對家庭醫學有興趣者，及從事基層醫療工作的醫師踴躍投稿。來稿如經採用，酌予稿酬。

投稿相關規定請參閱本期封底裡所附之「家庭醫學與基層醫療投稿簡則」或上本學會網站 www.tafm.org.tw 查詢。