鴉片類藥物在癌症患者的應用

林坤德[1] 謝雅琪[2] 楊鈺雯[3]



前言

鴉片類藥物(opioid)已長期使用超過一世紀，主要被應用在病人的止痛。在癌症(cancer)末期病患的使用上更是常見，鴉片類藥物可以緩解體表疼痛、內臟疼痛、甚至是神經痛等。根據世界衛生組織指引的三個疼痛控制(pain control)原則來給予止痛藥，可以緩解大約70%-90%癌症病人的疼痛[1]。疼痛控制對於癌症末期病患的身心靈以及生活品質有很大的影響，但鴉片類藥物本身卻也存在相當多的副作用，包含最讓人擔心的呼吸抑制效果，因此在綜合考量下，如何去調整劑量以及搭配輔助藥物的使用，對於癌末的患者來說，就顯得相當重要。

藥物機轉

鴉片類藥物的受體是以G-protein coupled receptor作為訊號傳遞(圖一)，主要包含μ受體、κ受體、以及δ受體；受體主要分布於中樞的腦和脊髓，其他周邊的肺臟、心臟、腸胃道也有少量的分布。根據2012年U.S pharmacist的文獻[2]，各受體之作用分述如下：

- μ受體會造成止痛、鎮靜、便祕、欣快感、縮瞳、成癮、甚至呼吸抑制的作用。
- κ受體會造成止痛、鎮靜、便祕、縮瞳、以及呼吸抑制的作用。
- δ受體作用在中樞，只有輕微的止痛效果、而且幾乎不會有呼吸抑制的作用。

1 彰化基督教醫院急診科 住院醫師
2 彰化基督教醫院安寧緩和療護科 主治醫師
3 彰化基督教醫院家庭醫學科 主治醫師
關鍵字：opioid, cancer, pain control, dyspnea
通訊作者：謝雅琪

疼痛控制

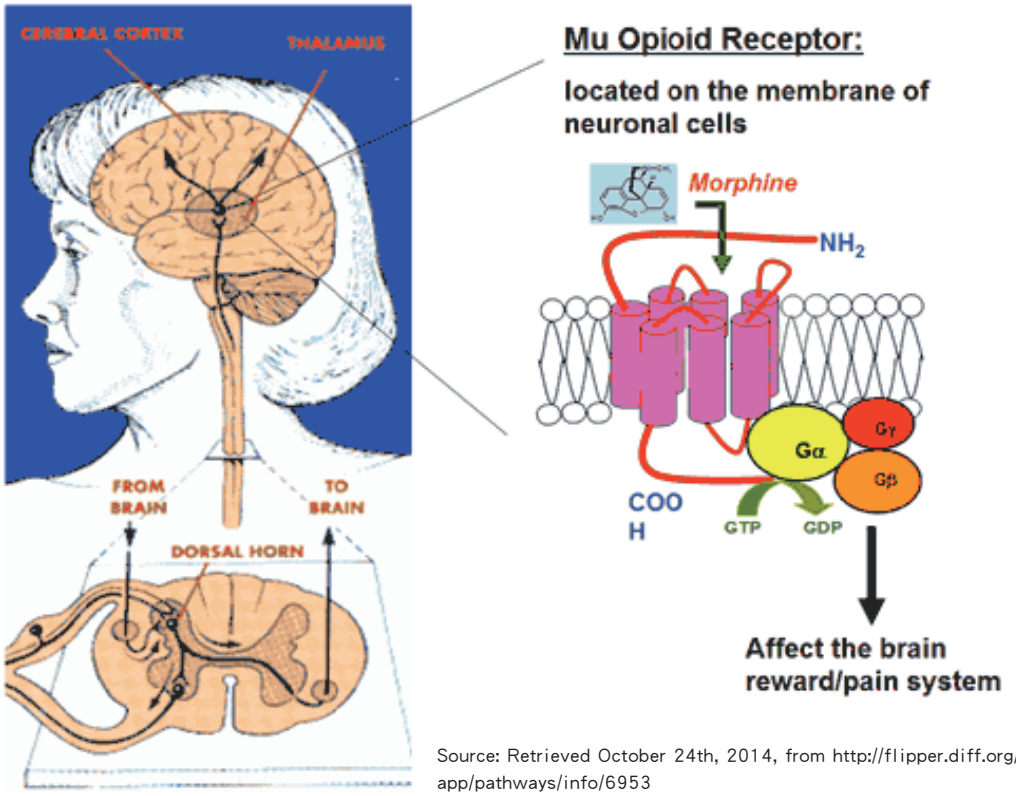
疼痛是癌症病人常見症狀，從未使用過止痛藥的病人，應該從小劑量開始給予。開始投藥時，必須一面評估效果並觀察副作用，一面調整藥量以減輕疼痛。根據世界衛生組織出版的癌症疼痛指引，三個止痛重要原則如下：

By the mouth：盡量口服用藥。除非病患無法口服，才考慮針劑注射。

By the clock：按時給藥；定時給予止痛藥，以維持血中濃度穩定，而不是等病患痛起來才給。

By the ladder：階梯式逐漸調整止痛藥種

圖一　鴉片類藥物的受體傳遞訊號



Source: Retrieved October 24th, 2014, from http://flipper.diff.org/app/pathways/info/6953

類與劑量。

輕微疼痛：以非鴉片類的藥物像Acetaminophen、Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)、以及Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors，加以輔助藥物治療。

中度疼痛：過去觀念以弱效鴉片類的藥物如Codeine、Tramadol、或Ultracet，加上非鴉片類止痛藥或輔助藥物治療，但是近年在中度的疼痛控制上開始有一些不同的見解，證據顯示足夠劑量的Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)效果也不比弱效鴉片類差，而低劑量強效鴉片比弱效鴉片類的效果更好，副作用也不會比較多，因此可考慮以低劑量強效鴉片取代弱效鴉片止痛[3]。

強烈疼痛：以強效鴉片類的藥物Morphine、Fentanyl貼片、Oxycodone、Methadone、或是 Buprenorphine，加上非鴉片類止痛藥或輔助藥物治療。

輔助用藥包含Benzodiazepine (BZD)類鎮靜藥、緩解神經病變疼痛的Tricyclic antidepressant (TCA)、anticonvulsants或steroid，至於骨頭轉移則可以搭配bisphosphonate治療[4]。

嗎啡與中樞神經之opioid receptor結

合後，可產生止痛效果。嗎啡沒有天花板效應(ceiling effect)，止痛效果與投予劑量成正比，口服:直腸黏膜吸收:皮下注射:靜脈注射的效價比為1:1:2:3。投予嗎啡後，大約三十分鐘開始作用，可持續四小時；故一開始給藥頻率通常每四小時給予一次(須依據患者腎功能調整)，針對突發性疼痛可以每小時給予額外止痛，每次給予當天等效嗎啡總劑量的1/6。嗎啡的藥物調整根據病人反應而定，當給予突發性疼痛治療的次數超過一天三次時，就要考慮往上調整劑量。調整方法可以將額外給予控制突發疼痛的劑量平均加到隔日的常規劑量中，再觀察病人止痛效果。

當疼痛控制穩定時，就要考慮將短效嗎啡換成長效劑型，可考慮Fentanyl貼片或是以下的長效口服劑型：morphine SR 30mg Q12h, morphine 60MXL 60mg QD, morphine MST 30mg/ 60mg Q12h, Oxycodone(OxyContin CR 10mg/ 20mg/ 40mg Q12h), Hydromorphone(Jurnista OROS 8mg QD)，舉例來說：將病患過去二十四小時所使用的嗎啡總劑量除以2，改為每十二小時投與一次morphine SR 30mg。實施轉換時，只需將morphine SR 30mg直接取代下一劑之短效型嗎啡，而不用同時給予；至於轉換成長效型嗎啡時，仍然可以用短效型嗎啡來治療突發性疼痛。另一種轉換方式是換成Fentanyl貼片。Fentanyl貼片經皮吸收，可以提供較穩定藥物濃度，每三天換一片，僅少數人需要每二天換一次(例如患者發燒時，代謝也會加快)。Fentanyl貼片與嗎啡之間的劑量換算是25mcg/hr的貼片劑量約相當於口服60mg/day嗎啡的劑量，當病患疼痛獲得穩定控制時，可考慮將嗎啡換成Fentanyl貼片。Fentanyl貼片經皮膚緩慢吸收，在血清中的濃度要12~24小時才達到高峰，故建議剛轉換成貼片的前十二小時內，應該持續給予相當於貼片劑量的等效嗎啡劑量來涵蓋。表一所示為各種常見鴉片類止痛藥物之劑量換算表，表二則是

表一　鴉片類止痛藥物劑量換算表

藥物	靜脈注射劑量(mg)	口服劑量(mg)	作用時間(hr)
Morphine	10	30	3-4
Hydromorphone	1.5	7.5	2-3
Oxycodone		15-20	3-5
Hydrocodone		30-45	3-5
Oxymorphone	1	10	3-6
Codeine		200	3-4
Buprenorphine	0.3	0.4[a]	6-8

a: Buprenorphine的舌下含錠(sl)
註:目前台灣沒有Hydrocodone和Oxymorphone
資料來源：參考資料5, 6, 7

表二　口服嗎啡與fentanyl 貼片以100:1之比例修正之換算表

口服嗎啡劑量 (mg/day)	fentanyl貼片劑量 (mg/day)	fentanyl貼片劑量 (ug/h)
30～90	0.6	25
91～150	1.2	50
151～210	1.8	75
211～270	2.4	100
271～330	3.0	125
331～390	3.6	150
391～450	4.2	175
451～510	4.8	200
每增加60	+0.6	+25

資料來源：參考資料8

口服嗎啡與Fentanyl貼片之換算表。

止痛藥劑量需要增加，往往是因為癌症的惡化，而不是耐藥性(tolerance)上升；疼痛無法緩解時應該增加劑量，並持續追蹤治療反應與副作用。

癌症末期呼吸困難

呼吸困難(dyspnea)是末期癌症病人常經歷的痛苦，愈高的發生頻率代表疾病慢慢走向臨終。不同的癌症造成呼吸困難比率不同，以肺癌發生的機率最高；臨床醫師必須仔細評估呼吸困難的成因、嚴重度、急性或慢性。最常用來評估呼吸困難程度的工具是病人自述的視覺類比量表(visual analogue scale)以及Borg scale。除了仔細的病史詢問以及理學檢查之外，可以檢測血氧濃度、動脈血液氣體判讀、以及搭配胸部X光或肺功能測試來評估呼吸困難的成因以及嚴重度。例如肺炎、肺栓塞、以及癌性淋巴管炎(lymphangitic carcinomatosis)都是造成癌症病人呼吸喘的常見原因，這時除了使用嗎啡止喘之外，必須依據病因給予抗生素、抗凝血劑、或是類固醇，因此仔細評估癌症病人呼吸喘的原因也相當重要。

針對患者是因為癌症引起的呼吸困難，治療方式可以分成藥物以及非藥物介入。非藥物治療包含呼吸訓練、運動訓練、放鬆訓練、心理支持、以及氧氣給予等；藥物治療方面，美國胸腔學會以及NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guideline都建議使用嗎啡來治療癌症末期的呼吸困難。

嗎啡治療癌症病人呼吸困難的機轉目前尚不清楚，在2004年Critical Care Clinics文獻中提到：嗎啡是藉由抑制肺臟周邊受體，造成血管擴張而進一步減少前負荷(preload)和肺充血(pulmonary congestion)，達到治療呼吸困難[9]。在

2011年American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine的文獻中，提到嗎啡可能是透過抑制呼吸中樞感受體內二氧化碳上升的呼吸驅動力(respiratory drive)、以及減低病人的焦慮，來達到治療呼吸困難[10]。

2008年Support Care in Cancer的systematic review文獻中提到，針對癌症病人的呼吸困難，給予口服或皮下注射嗎啡治療，可以有效改善呼吸困難的症狀，甚至運動耐受性也大為增加；吸入型的嗎啡對於呼吸困難的治療則沒有顯著效果[11]。另外在2012年Acta Oncologica的systematic review文獻中，針對從未使用過嗎啡(morphine naive)和已經使用嗎啡一段時間的患者身上，都同樣支持以嗎啡治療癌症病人的呼吸困難[11]。

副作用

常見鴉片類藥物的副作用包含鎮靜、便秘、尿滯留、噁心嘔吐、針狀瞳孔、成癮、藥物耐受性、以及呼吸抑制等；在使用鴉片類藥物之前，應該和患者詳加說明可能的副作用。接受鴉片類藥物治療的患者，通常都會搭配軟便藥、止吐藥來防止副作用的發生；經由適當治療，大部分的副作用都可以獲得控制。至於威脅生命的呼吸抑制，較常發生在從未使用過鴉片類藥物的患者、以及經由靜脈給藥的途徑。鴉片類藥物中毒的症狀為呼吸抑制(<8次/分)、神智不清、針狀瞳孔、低血壓、或肺水腫等等。

根據2008年Support Care in Cancer以及2012年Acta Oncologica的systematic review文獻，嗎啡在癌症病人的治療上，幾乎沒有觀察到呼吸抑制的副作用；相對地，反而可以應用嗎啡來治療癌症病患的呼吸困難[11, 12]。萬一真的發生了嚴重的呼吸抑制，可以用naloxone來反轉嗎啡的效果，一次給予0.4~2mg 的naloxone稀釋後經由靜脈注射，每2-3分鐘給予一次，最多可以給到10mg，直到呼吸恢復正常為止(提醒：naloxone的代謝較morphine快，所以要持續監測到morphine代謝完)，但在使用naloxone時須注意其可能產生的嚴重心肺副作用(如：心室性心搏過速及振顫，肺水腫和心跳停止並可能導致死亡)及戒斷症狀(如：劇烈疼痛、腹瀉、心搏過速等)。

結論

鴉片類藥物使用在癌症的病人，除了止痛效果之外、還對呼吸困難有顯著的治療功用。對於從未使用過嗎啡的患者，應該以口服方式，從低劑量開始投予，疼痛控制以WHO針對癌症疼痛指引的三原則方式來治療。不同鴉片類藥物的劑量換算、以及藥物的長效與短效都會影響疼痛控制的療效，鴉片類藥物的副作用應該小心預防，對於病患的衛教也很重要，如果出現了致命性的呼吸抑制，可以用naloxone來解毒，但須注意嚴重心肺副作

用及戒斷症狀。針對癌症病人，在適當時機使用適量的鴉片類藥物，不僅緩解病人症狀、更可以提升生活品質，讓患者有餘力去面對未來的人生。

參考資料

1. World Health Organization: Cancer pain relief: With a guide to opioid availability 2nd edition.1996; 14.
2. Rausch T, Jansen T: Gastrointestinal Side Effects of Opioid Analgesics. US Pharm. 2012; 37:36-9.
3. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F: Management of cancer pain: ESMO clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011; 22(suppl 6):vi69-77.
4. 林肇堂：台大內科住院醫師醫療手冊第三版。2006；776-8。
5. NCCN guidelines version 2.2015 Adult Cancer Pain: pain-E 5 of 11
6. 2011 Update to Demystifying Opioid Conversion Calculations: A guide for effective dosing: xxiv
7. Opioid Analgesics: Approximate Potency Equivalence with Oral Morphine. http://www.mims.co.uk/opioid-analgesics-approximate-potency-equivalence-oral-morphine/pain/article/1146201
8. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M : Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. Pain 1996; 64: 527-34.
9. Campbell ML. Terminal dyspnea and respiratory distress. Crit Care Clin. 2004;20: 403-17.
10. Banzett RB, Adams L, O'Donnell CR, Gilman SA, Lansing RW, Schwartzstein RM: Using laboratory models to test treatment: morphine reduces dyspnea and hypercapnic ventilatory response. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:920-7.
11. Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, Mackay JA, Wilson J, Wong RK: The management of dyspnea in cancer patients: A systematic review. Support Care Cancer 2008;16:329-37.
12. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM: Intervention for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review and meta-analysis. Acta Oncol 2012; 51:996-1008.