

第三章 癌症疼痛藥物治療

3.1 癌症疼痛藥物治療原則

根據 2018 年美國國家綜合癌症網絡 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 提出之「成人癌症疼痛指引」中的藥物使用原則¹，癌症疼痛管理的目標在於改善病人生活中的不適與提升生活品質，進而達到疼痛處置的「5A」：使止痛效果最佳化 (optimize Analgesia)、使日常活動能力最佳化 (optimize Activities of daily living)、使藥物不良反應最小化 (minimize Adverse effects)、避免不當用藥 (Avoid aberrant drug taking)、以及改善疼痛和心情之間的關係 (Affect relationship between pain and mood)。治療過程須包含縝密疼痛評估、定期給予止痛藥物、並搭配輔助性療法 (adjuvant therapy) 以有效控制病人的背景疼痛 (background pain) 及突發性疼痛 (break-through pain)。

NCCN 指引¹ 建議用藥應根據疼痛診斷、合併症、及藥物交互作用風險，選擇最適合的藥物；投藥時也應預期並準備處置相關不良反應 (如類鴉片藥物可能引起之便秘問題)。對於需要長期疼痛管理的病人，應採用「給藥時間最簡單」的療程以提升病人的用藥遵從性。對於使用劑量穩定之短效型類鴉片藥物控制慢性持續疼痛的病人，NCCN 指引建議改用緩釋型 (extended release, ER) 或長效型 (long-acting, LA) 類鴉片藥物作為主要止痛藥物，並視情況搭配超速效 (rapid onset, RO) 劑型之短效型類鴉片藥物作為控制突發性疼痛之救援劑量 (rescue dose)。救援劑量則建議以類鴉片藥物之每日總劑量的 10-20% 為宜，每小時依需求給予一次；不過救援劑量每日給予的次數若太多，就應考慮調高緩釋型 / 長效型類鴉片藥物的劑量。

許多指引^{2,3} 與臨床文獻^{4,5} 亦建議以「最低副作用」及「微痛至無痛狀態 (即 NRS 分數 ≤ 3)」作為疼痛用藥之原則。上述原則與世界衛生組織 (World Health Organization,

WHO) 所強調的「3R」與「3B」疼痛管理原則相互呼應，其中「3R」為正確的止痛藥物 (Right drug)、正確的劑量 (Right dose)、及正確的用藥間隔 (Right interval)；而「3B」為經由非侵入性途徑 (by non-invasive route)、按時給藥 (by the clock)、及遵循止痛階梯 (by the ladder)⁶。

疼痛治療可參考「階梯」式疼痛控制原則進行操作，其最早為止痛四階梯 (4-step analgesic ladder，圖 3-1)，後來演變成 WHO 於 1986 年依疼痛程度首次提出之止痛三階梯 (WHO 3-step analgesic ladder^{6,7}，圖 3-2)。此兩者在前三階處置皆為：針對輕度疼痛病人，採第一階 (Step I) 的乙醯胺酚 (acetaminophen) 或非類固醇消炎藥物 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 作為治療手段；對於中度疼痛病人，以第二階 (Step II) 的弱效性類鴉片藥物 (weak opioids) 及依病人狀況選擇之非類鴉片藥物 (non-opioids) 或其他輔助性藥物治療；而至於重度疼痛病人，則選用第三階 (Step III) 的強效性類鴉片藥物 (strong opioids) 單一療法或是合併非類鴉片止痛藥物。兩者不同之處，在於止痛四階梯尚會採用腹腔神經叢溶解術 (neurolytic celiac plexus block)、上下腹神經阻斷術 (superior hypogastric block)、腰交感神經節阻斷術 (lumbar sympathetic ganglion block)、或植入式椎管內止痛藥物注射系統 (implantable intrathecal drug delivery system) 等侵入性處置 (invasive procedures) 作為第四階 (Step IV) 治療，進而降低前三階止痛藥物劑量以減少毒性及副作用^{8,9}。然而，隨著止痛技術及藥物研發的進展，控制癌症疼痛之止痛藥物的使用與其理論觀點已有許多改變。

許多文獻指出對於中度癌症疼痛之病人，只以止痛三階梯的第二階弱效性類鴉片藥物合併非類鴉片藥物作為疼痛控制手段，其效果往往不如預期，副作用也較單用非類鴉片藥物為多¹⁰⁻¹²。對此，許多學者深入探討第二階疼痛藥物的使用方針，並提出改進方案⁵。許多臨床證據顯示，以低劑量強效性類鴉片藥物取代第二階之弱效性類鴉片藥物更能有效

降低病人疼痛程度^{13,14}；而這些結果也和 2012 年歐洲緩和醫療照護協會 (European Association for Palliative Care, EAPC) 所發表的臨床建議¹⁵，及 2012 年 WHO 針對控制患病兒童之持續性疼痛所發表的用藥指引 (WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses)¹⁶ 中，建議「有中度 / 重度疼痛或是無法以口服非類鴉片藥物控制輕度 / 中度疼痛之病人，可採用低劑量之強效性類鴉片藥物進行疼痛控制」的止痛二階梯 (2-step analgesic ladder) 觀念相呼應。

綜上所述，針對癌症疼痛病人未來可能的主要指導方針及趨勢為結合實證醫學改良之癌症疼痛處理模式，其要點如下 (圖 3-3)：

- (1) 輕度疼痛：優先使用非類鴉片藥物 (Step I)。
- (2) 中度疼痛：可單獨使用低劑量之「強效性類鴉片藥物」或合併非類鴉片藥物 * (New Step II)。
- (3) 重度疼痛：單獨使用適當劑量之強效性類鴉片藥物或合併非類鴉片藥物 (Step III)。
- (4) 各治療階段中之適當時機：以侵入性處置 (Step IV) 和 (或) 輔助性藥物治療。

若能遵循上述藥物治療基本原則，估計 70-90% 的癌症疼痛將可獲得控制。其主要核心觀念為透過最低劑量的用藥與最簡單的療程，為病人進行最安全、有效、以及個人化的疼痛處置。主要用藥原則整理如下：

- 口服給藥 (by mouth)
- 按時給藥 (by the clock)
- 依階梯給藥 (by the ladder)
- 因人而異給藥 (for the individual)
- 注意細節 (attention to detail)

WHO 指引⁶ 建議疼痛控制應以按時給藥 (by the clock) 為原則，而一旦疼痛情況穩定，即應改為長效型藥物以增加病人與其照顧者的方便性。而 NCCN 指引¹ 以及相關臨床文獻^{17,18} 在轉換止痛藥物的劑量和天數方面，則建議可優先使用短效型類鴉片藥物迅速解除病人疼痛，並根據疼

痛程度在 1-3 天內積極調整至能有效控制疼痛的劑量後，依劑量轉換公式換成長效之日夜連續劑型 (around-the-clock) 類鴉片藥物，亦即使用 3 天短效型類鴉片藥物後轉換為長效劑型。不過仍然有一些類鴉片藥物不建議常規使用於癌症疼痛的治療 (表 3-1)。

* 與 2018 年 NCCN 成人癌症疼痛指引¹ 所提倡之原則一致 (於癌症病人 NRS 分數 ≥ 4 時可開始使用低劑量強效性類鴉片藥物)。而在初次使用類鴉片藥物 (opioid-naïve) 或是對類鴉片藥物已產生耐受性 (opioid-tolerant) 的病人，選擇用藥和起始劑量 (starting dose) 有不同的原則；舉例來說，初次使用類鴉片藥物的病人不適合一開始就以長效型的強效性類鴉片藥物控制急性疼痛 (acute pain)，而是應該選擇適當劑量之短效型類鴉片藥物作為起始治療 (詳見附錄一)。

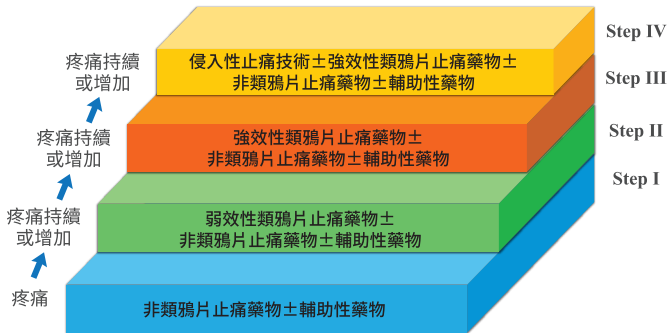


圖 3-1 癌症疼痛治療四階梯

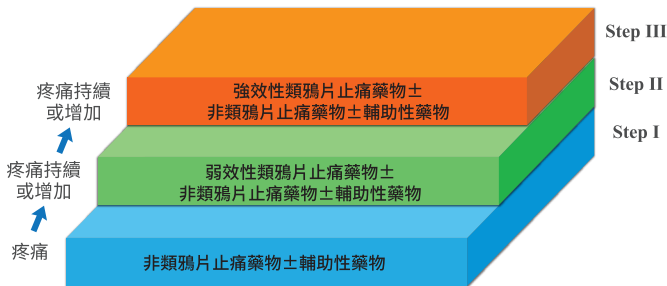


圖 3-2 目前的 WHO 癌症疼痛治療三階梯



圖 3-3 新的癌症疼痛治療二階梯

表 3-1 不建議常規使用，或應謹慎使用之癌症疼痛治療用藥¹⁹⁻²⁵

藥品種類	藥物名稱	不建議常規使用之原因
短效型類鴉片藥物	如 meperidine (又稱 pethidine)。	成癮性、具神經毒性之代謝物的累積。
促效 - 拮抗混合型 (mixed agonist-antagonist) 類鴉片藥物	如 nalbuphine、butorphanol 等。	療效會受限於天花板效應 (ceiling effect)，可能會降低類鴉片藥物的止痛效果，也可能會導致使用類鴉片藥物的病人產生戒斷症候群 (withdrawal syndrome)。
拮抗型 (antagonist) 類鴉片藥物	如 naloxone。	可能引起戒斷症候群，僅適用於緩解由類鴉片藥物引起之嚴重呼吸抑制，或作為類鴉片藥物使用過量之解毒劑。

3.2 突發性疼痛藥物治療原則

在 1990 年，Portenoy 和 Hagen 首次將突發性癌症疼痛 (breakthrough cancer pain) 定義為一種不同類型的癌症疼痛²⁶。突發性疼痛是在背景疼痛相對穩定或受到充分控制的情況下，自發 (spontaneous) 或受誘發 (incident) 產生的短暫疼痛。其強度比一般背景疼痛更高，且在 3-5 分鐘即會達到最大強度，並持續 30-60 分鐘^{1,27}。根據最近一項統計，突發性疼痛大約會影響 60% 之癌症病人²⁸；但因診斷標準和人群的不同，發生率可能落在 19-95% 之間²⁹⁻³⁶。對於病人來說，這類疼痛往往難以處理，更為病人與照顧者帶來顯著身體、心理、及經濟負擔，嚴重影響生活品質^{1,27}。

2009 年，由大不列顛與愛爾蘭緩和醫療協會 (Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland, APM) 發表之突發性疼痛診斷公式³⁷，已成為臨床普遍用以確診突發性疼痛之工具³⁸，其評估要點有三 (圖 3-4)：

- (1) 病人是否有背景疼痛 (過去一週每天疼痛持續 12 小時以上)？
 - (2) 背景疼痛是否充分控制 (疼痛於過去一週，每天有 12 小時以上處於緩解或輕微狀態)？
 - (3) 病人的疼痛是否有惡化？
- 若三項皆為「是」即可診斷為突發性疼痛。

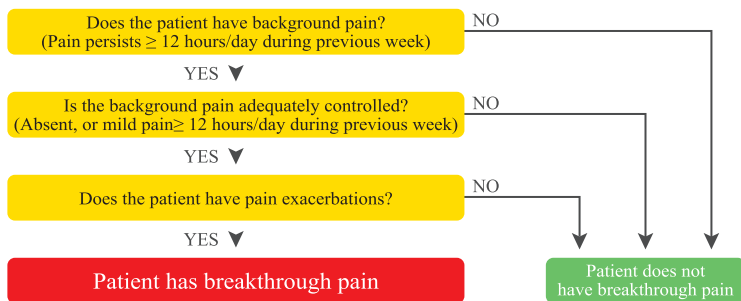


圖 3-4 APM 突發性疼痛診斷公式

大型研究指出，目前最被認為可確認突發性疼痛的方法為^{26,38}：

- (1) 疼痛發生次數。
- (2) 疼痛最大強度。
- (3) 疼痛發生及持續時間。

從針對臨床醫師進行的大型調查所獲之結果，進一步歸納得到之突發性疼痛用藥共識中，理想的突發性疼痛救援用藥 (rescue medication) 應具備以下特性^{38,39}：

- (1) 作用快速 (15 分鐘以內)；
- (2) 作用短暫 (≤ 2 小時)；
- (3) 給藥方便 (口服或經黏膜給藥)。

在突發性疼痛發生時，上述特性不僅讓病人方便服藥，亦可確保藥效得以快速發揮，同時也可避免藥物在體內停留過久，有助於減少副作用的發生。

若每日發生超過 3 次突發性疼痛且持續 2 天以上，在評估是否給予救援用藥前，應先考慮調高 25-50% 控制背景疼痛的止痛藥物劑量⁴⁰。而臨床上用以治療突發性疼痛的救援用藥則包含短效型或超速效型類鴉片藥物 (rapid-onset-opioids, ROOs)。對於已穩定使用長效型類鴉片藥物而發生突發性疼痛的病人，短效型或超速效型類鴉片藥物均可用於止痛；其中超速效型類鴉片藥物具有作用快速、作用短暫、及給藥方便等特性，在治療這類突發性疼痛有一定的優勢^{41,42}。不過對於正由短效型類鴉片藥物轉換為長效型類鴉片藥物而發生突發性疼痛的病人，則僅能以短效型類鴉片藥物作為救援用藥。

每次突發性疼痛的救援用藥劑量，若以口服用藥為例，一般採全日劑量 (24 小時基本計量) 之 10-20% (或 1/6) 換算為救援用藥劑量；而皮下 (subcutaneous, SC) 或是靜脈 (intravenous, IV) 注射則採 24 小時注射全日劑量之 10-20% (或 1/8 至 1/12)⁴²。若給予救援用藥後，突發性疼痛仍未改善，且病人無明顯副作用出現，則 1 小時後可考慮以相同劑量再給予一次。而如果是選擇超速效型類鴉片藥物 (如經口頰吸收之 ROOs) 進行救援，病人第一次使用此類藥物

處理突發性疼痛時，一律應從最低劑量開始，若效果不佳則下次疼痛時可增加劑量。若對止痛效果滿意，日後即可固定使用前次劑量。

3.3 止痛藥物的類別

止痛藥物大致可分為三大類：非類鴉片藥物、弱效性類鴉片藥物、及強效性類鴉片藥物。首先在表 3-2 列出台灣現有常見的疼痛治療藥物供讀者綜覽，後續將以此分類逐一介紹。

表 3-2 台灣現有常見疼痛治療藥物	
阿斯匹靈 (aspirin)、acetaminophen	
NSAIDs	
類鴉片藥物 (opioids)	
Tramadol Tramadol 37.5 mg + Acetaminophen 325 mg Codeine	Morphine Hydromorphone Oxycodone Fentanyl Buprenorphine
抗憂鬱劑 (antidepressants)	
Amitriptyline (TCA) Imipramine (TCA) Clomipramine (TCA, SNRI) Maprotiline (TCA) Duloxetine (SNRI) Venlafaxine (SNRI)	Fluoxetine (SSRI) Sertraline (SSRI) Paroxetine (SSRI) Trazodone Moclobemide
抗癲癇劑 (anticonvulsants)	
Phenytoin Lamotrigine Carbamazepine Oxcarbazepine	Clonazepam Gabapentin Pregabalin

局部麻醉劑

Cocaine Tetracaine Ropivacaine hydrochloride	Lidocaine Bupivacaine Prilocaine + Lidocaine
--	--

皮質類固醇 (corticosteroids)

Prednisone Hydrocortisone Methylprednisolone	Prednisolone Dexamethasone Triamcinolone
--	--

抗偏頭痛製劑

Ergotamine tartrate	Dihydroergotamine Metoclopramide
---------------------	-------------------------------------

其他類

Bisphosphonates Denosumab	Hyoscine-N-butylbromide Capsaicin cream
------------------------------	--

肌肉鬆弛劑

Baclofen	Chlorzoxazone
----------	---------------

鎮靜、安眠、抗焦慮劑

Alprazolam Flunitrazepam Midazolam	Lorazepam Estazolam Zolpidem
--	------------------------------------

註：以上各藥品之用法、用量、及適應症請詳閱仿單或包裝上之說明。

3.4 非類鴉片藥物

3.4.1 Acetaminophen 與 NSAIDs

此類藥物又稱非麻醉性或非類鴉片止痛藥物，在癌症疼痛控制扮演重要角色已超過一世紀（其中 aspirin 開發於 1899 年），主要用於輕度體感性疼痛，如骨轉移或軟組織疼痛，目前是歸於 WHO 止痛階梯之第 1 階用藥^{6,7}。NSAIDs 是透過抑制環氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 以達到鎮痛與解熱效果，而雖然近期的綜合分析報告指出 NSAIDs 與類鴉片藥物合併使用未能顯著減少癌症疼痛病人的類鴉片藥物用量⁴³，但另一項前瞻性研究則發現類鴉片藥物合併 NSAIDs 較單獨使用類鴉片藥物之持續皮下注射有更好的疼痛控制效果⁴⁴。

至今仍未有證據顯示長期使用 acetaminophen、aspirin、或 NSAIDs 何者止痛效果較佳，故選擇用藥主要取決於醫師對個別病人的風險效益評估。例如老年病人 (> 60 歲) 或慢性疾病（如腎臟病、心臟衰竭、或肝功能障礙）病人，使用 NSAIDs 須更為謹慎⁴⁵。而除了上述危險因子，如果有吸菸、消化道潰瘍病史、及口服類固醇或抗凝血劑治療，亦會導致病人於 NSAIDs 治療期間較容易出現嚴重的胃腸道不良反應^{45,46}。同時，這類藥物存在天花板效應，即用藥達到相當劑量後，既使再增加劑量也不會提升止痛效果。有鑑於此，若給予最高劑量仍未能有效止痛，則應考慮使用類鴉片止痛藥物。

NSAIDs 的副作用包括胃刺激、造成潰瘍、消化不良、以及腎功能障礙等。而選擇性 COX-2 抑制劑之胃腸道副作用雖已大大減少，但長期使用仍可能增加心血管疾病和血栓的風險，尤其在已經有心血管疾病的病人更應該加以權衡^{45,46}。此外，許多癌症病人由於免疫功能已經受損，NSAIDs 的解熱作用可能誘發機會性感染^{47,48}；再加上這類病人的胃腸道出血風險較高，故用藥務必提高警覺。

常用的非麻醉性止痛劑（包含 acetaminophen 與

NSAIDs) 列於表 3-3。此類藥物選擇眾多，醫師應根據病人的狀況與反應選用適當藥物並調整至合適劑量。給藥途徑建議以口服為優先，只有在口服出現障礙時才考慮其他型式，像是直腸塞劑或靜脈注射。肌肉注射 (intramuscular, IM) 由於有藥物吸收程度不可靠及施打時疼痛的問題，故一般並不建議經此途徑給予止痛藥物。

此類藥物 (acetaminophen 除外) 會抑制血小板功能，因此不適用於具凝血障礙和 (或) 出血傾向的病人。此外，使用 NSAIDs 尚包含下列安全注意事項：

- 使用 NSAIDs 時應密切觀察病人的耐受性，慎防較嚴重的不良反應如胃出血、腎衰竭、與肝功能障礙等。
- NSAIDs 與血中蛋白高結合率的特性可能會改變其他藥物之療效和 (或) 毒性，如 warfarin、digoxin、口服降血糖藥物、cyclosporine、methotrexate、及 sulfonamide 類藥物等，因此合併用藥時應加倍注意。
- 若病人產生胃腸道副作用的風險較高，使用 NSAIDs 治療時，建議可一併給予 misoprostol 每天 2-3 次，每次 200 μg 作為預防；若病人已出現胃腸道副作用但仍須持續 NSAIDs 治療時，則可給予每天 1 次 omeprazole 20 mg 或其他治療胃腸道潰瘍之藥物來進行改善。
- 用藥前必須先確認病人是否對 NSAIDs 有過敏。

表 3-3 NSAIDs (含選擇性 COX-2 抑制劑) 與 acetaminophen 之使用劑量⁴⁵

編號	藥物	成人一般劑量	成人最大劑量	備註
口服藥物				
1	Aceclofenac	1 粒 q 12 h (100 mg/粒)	200 mg/天	
2	Acemetacin	1-2 粒 q 8 h-qd (60 mg/粒)	300 mg/天	
3	Acetaminophen (paracetamol)	250-650 mg q 4-6 h ; 或 1,000 mg q 6-8 h	3,000 mg/天 ; 美國食品藥物管理局 (US FDA) 則建議為 2,600 mg/天	每 4-6 小時可重覆使用，每次 1-2 錠；24 小時內不可超過 4 次 (500 mg/粒)。
4	Alclofenac	4-6 粒 / 天於 q 6-8 h 分開劑量給予 (250 mg/粒) ; 或 2-3 粒 / 天於 q 12 h 服用	1,500 mg	成人 1 日 4-6 粒，分 3-4 次服用； 或 1 日不得超過 2 次，每次服用 2-3 粒。
5	Aspirin	2 粒 q 4 h (300-325 mg/粒) ; 或 1-2 粒 q 6-8 h (650 mg/粒)	4,000 mg/天 或 12 粒 / 天 (300-325 mg/粒)	每 4-6 小時可重覆使用，24 小時內不可超過 4 次 (325 mg/粒)。 1 次 1 粒，1 日 2 次 (650 mg/粒)。
6	Benzzydamine	1 粒 q 8 h (50 mg/粒)	150 mg/天	待症狀減輕或症狀輕微，病人可一次服用半粒 (25 mg)，一日 3-4 次

編號	藥物	成人一般劑量	成人最大劑量	備註
7	Celecoxib	100-200 mg q 12 h	400 mg/ 天	
8	Choline magnesium trisalicylate	2-3 粒 q 12 h (500 mg/ 粒)	3,000 mg/ 天	老年病人建議降為 750 mg q 8 h
9	Dexketoprofen	1 粒 q 8 h (25 mg/ 粒)	75 mg/ 天	
10	Diclofenac	1-2 粒 q 8 h (25 mg/ 粒) 或 50-200 mg/ 天，以 q 5-12 h 分開劑量給予；或 1 粒膠囊 q 8 h-qd (50 mg/ 粒)；或 1 粒緩釋型膠囊 qd (75 or 100 mg/ 粒)	200-225 mg/ 天	建議起始劑量為每日 100-150 mg，症狀較輕及 14 歲以上青少年則每日劑量為：75-100 mg；前述用量須分 2-3 次投予，且每日最大劑量不超過 100 mg。
11	Diflunisal	500-1,000 mg 即時給予後，再 250-500 mg q 8-12 h	1,500 mg/ 天	
12	Etodolac	200-400 mg q 8-12 h；或 1 粒 q 6-12 h (200 mg/ 粒)	1,200 mg/ 天	鎮痛：每 6-8 小時給予 200-400 mg，建議每日最高劑量為 1000 mg。

編號	藥物	成人一般劑量	成人最大劑量	備註
13	Etoricoxib	60-120 mg qd ; 120 mg 僅用於急性症狀期	120 mg/ 天	120 mg/ 天僅適用於急性症狀期，治療期間不可超過 8 天。 原發性經痛：建議劑量為 120 mg，每日 1 次。 牙科術後疼痛：建議劑量為 90 mg，每日 1 次；最多使用 3 天。 婦科術後疼痛：建議劑量為 90 mg，每日 1 次；最多使用 5 天。
14	Fenbufen	600-1,000 mg/ 天， 以 q 8-12 h 分開劑量給予； 或早上給予 300 mg 及晚上 600 mg；或 450 mg q 12 h	1,000 mg/ 天	
15	Flufenamic acid	100-200 mg q 8 h	600 mg/ 天	成人一次 1 粒，一天 3 次 (100-200 mg/ 粒)。
16	Flurbiprofen	1 粒 q 6-8 h (40-50 mg/ 粒)	6-7 粒 / 天 (40-50 mg/ 粒) 或 300 mg/ 天	通常口服 1 次 1 粒，每日 3-4 次 (40-50 mg/ 粒)；對急性症狀，若有所需要可增加劑量至一日 6 次，並分數次服用。

編號	藥物	成人一般劑量	成人最大劑量	備註
17	Ibuprofen	600-2,400 mg/天， 以 q 6-8 h 分開劑量給予；或 1 粒 q 6-8 h (400 mg/粒)	3,200 mg/天，但是單 次劑量不可超過 800 mg	輕度至中度疼痛：每 4-6 小時投 予 400 mg；除非需進一步臨床 治療，否則不推薦 2,400 mg/ 天劑量；若發生胃腸不適，可 與食物或制酸劑併服。
18	Indomethacin	25-50 mg/天， 以 q 6-12 h 分開劑量給予；或 1 粒 q 12 h-qd (75 mg/粒)	150-200 mg/天 或 3 mg/kg 體重，以量 低者優先	
19	Ketoprofen	25-75 mg q 6-8 h 或 1 粒 qd (200 mg/粒)	300 mg/天	每次 1 粒，每日 3-4 次。
20	Ketorolac	20 mg 即時給予後， 再 10 mg q 4-6 h	40 mg/天	
21	Lornoxicam	8 mg q 12 h (4-8 mg/粒)	16 mg/天	
22	Meclofenamic acid	200-400 mg/天， 以 q 6-12 h 分開劑量給予或 50-100 mg q 6-8 h	400 mg/天	輕度至中度疼痛且伴有發炎現 象的病人；起始劑量為 100-200 mg，以後每 6-8 小時服用 50- 100 mg。

編號	藥物	成人一般劑量	成人最大劑量	備註
23	Mefenamic acid	500 mg 即時給予後， 再 250 mg q 4-6 h 或 500 mg q 8 h	1,000 mg/ 天	
24	Meloxicam	7.5-15 mg/ 天	15 mg/ 天	
25	Mepirizole	200-400 mg/ 天， 以 q 6-12 h 分開劑量給予	400 mg/ 天	通常成人每天 2-4 粒 (100 mg/ 粒)，分 2-4 次服用；請依年齡症狀適宜增減。
26	Nabumetone	1,000 mg/ 天， 以 q 12 h-qd 分開劑量給予 或 2 粒 qn (500 mg/ 粒)	2,000 mg/ 天，但是老年病人不應超過 1,000 mg/ 天	每日劑量 2 粒 (500 mg/ 粒)，在睡前一次服用。 嚴重或頑固症狀或在急性加重期，則在早上可加服 1-2 粒 (500 mg/ 粒)。
27	Naproxen	500-750 mg 即時給予後， 再 250 mg q 6-12 h 或 1 粒 q 8 h-12 h (250-500 mg/ 粒) 或 750 mg qd (750 mg/ 長效型或緩釋型膠囊)	1,250-1,500 mg/ 天	通常成人每次 1 粒，每日 2 次 (250-500 mg/ 粒)。

編號	藥物	成人一般劑量	成人最大劑量	備註
28	Nefopam	30 mg q 6-8 h	300 mg/ 天，但是單次劑量不可超過 90 mg	
29	Niflumic acid	1 粒 q 6-8 h (250 mg/ 粒)	1,500 mg/ 天	應與食物共同服用，建議在餐後用藥。
30	Nimesulide	1-2 粒 q 12 h (100 mg/ 粒)	400 mg/ 天	
31	Piroxicam	10-40 mg qd ; 或前一天 40 mg/ 天， 以單一或分次劑量給予，之後 20 mg qd	40 mg/ 天	
32	Salsalate	2 粒 q 12 h (500 mg/ 粒) 或 1 粒 q 6-12 h (750 mg/ 粒)	3,000 mg/ 天	建議血液透析病人和老年病人應調降劑量。
33	Sulindac	100-200 mg q 12 h	400 mg/ 天	
34	Tenoxicam	10-40 mg qd	40 mg/ 天，適用於手術後的疼痛處置，且不得超過 5 天	痛風除外，其他適應症均每天 1 次，每次 20 mg。 需長期治療的病人之維持劑量，建議每天 1 次，而每次 10 mg。

編號	藥物	成人一般劑量	成人最大劑量	備註
35	Tiaprofenic acid	1 粒 q 8 h (200 mg/粒)	600 mg/天	
36	Tiaramide	100 mg q 8 h	300 mg/天	
37	Tolmetin	400 mg q 8 h ; 或分次給予 600-1,800 mg/天	1,800 mg/天	
注射藥物				
38	Diclofenac	75 mg IM q 12 h-qd	150 mg/天	注射後 30 分鐘，若疼痛仍未改善則可注射第二劑，兩劑須注射在不同部位。
39	Ketoprofen	25-100 mg IM q 12 h-qd	200 mg/天	通常每天 1-2 次，每次 1 安瓿肌肉注射之，依年齡症狀增減劑量，亦可增加至每天 3-4 次，但是不宜超過 200 mg/天。
40	Ketorolac	30 mg IV/60 mg IM q 6 h ; 65 歲以上、腎功能不全、及體重 < 50 kg 者，劑量減半。	120 mg/天 ; 65 歲以上的病人不可超過 60 mg/天	

編號	藥物	成人一般劑量	成人最大劑量	備註
41	Lysine acetylsalicylate	500-1000 mg IV (緩慢注射) qd, 兩次給藥應至少間隔 4 小時, 但對嚴重疼痛者可即刻給予 1,000 mg IV	2,000-4,000 mg/ 天 (老年病人為 2,000 mg/ 天), 但單次劑量不可超過 2,000 mg	限用於成人; 採全身性 IV 輸注可避免疼痛幅度過於波動。
42	Piroxicam	10-40 mg IM qd	40 mg/ 天	僅適用短期 (14 日內) 的治療, 長期治療建議使用口服劑型。
43	Tenoxicam	20 mg IV/IM qd, 1 或 2 天後, 每天同一時間繼續口服 20 mg, 或直腸給藥 200 mg	20 mg/ 天	
肛門栓劑				
44	Acetaminophen	325-650 mg q 4-6 h ; 或 1,000 mg q 8 h	3,000 mg/ 天 ; 或 4 粒 / 天 (650 mg/ 粒), US FDA 建議為 2,600 mg/ 天	
45	Aspirin	325-650 mg q 4-6 h	4,000 mg/ 天	

編號	藥物	成人一般劑量	成人最大劑量	備註
46	Diclofenac	75-100 mg/天， 以 q 8-12 h 分開劑量給予	100 mg/天	每天最大劑量不建議大於 100 mg，症狀較輕或長期治療時，每天給予 75-100 mg 即足夠，並應分 2-3 次使用。為避免夜間疼痛，日間以錠劑治療外，可於睡前補充一粒栓劑 (12.5-25 mg/粒)。
47	Indomethacin	50 mg q 12 h； 或 100 mg qd/qn	100 mg/天	通常成人每日 100 mg，每次 1 粒 (50-100 mg/粒)，於夜間就寢前或早晨排便後使用。
48	Naproxen	1 粒栓劑 q 12 h-qn (500 mg/粒)，兩劑需間隔 12 小時	1,000 mg/天	
49	Piroxicam	1 粒栓劑 q 12 h-qn (20 mg/粒)	40 mg/天	

註 1：本表僅列出台灣地區核准使用之單方藥物，未列複方藥物。

註 2：表內所列之使用方式會因不同製造藥廠或不同劑型而有不同的建議，本表僅作為參考。

qd = 每天用藥一次；q 4 h = 每 4 小時 (依 q x h 為每 x 小時) 用藥一次；qn = 每晚用藥一次。

3.5 類鴉片藥物

3.5.1 類鴉片藥物：觀念闡釋

在癌症疼痛的控制上，類鴉片藥物乃最主要且最有效的藥物；然而因為病人，甚至醫師，對類鴉片藥物的認識不足，包括對耐藥性、生理依賴性 (dependence)、及心理依賴性 / 成癮性有所誤解，使類鴉片藥物優異的止痛效果往往未能獲得充分發揮，導致不少癌症病人仍得面對不必要的痛苦^{49,50}。

使用類鴉片藥物之正確觀念如下：

- 耐藥性：此為長期使用類鴉片藥物的生理變化；然而，因耐藥性而須增加類鴉片藥物劑量的案例並不常見，大多數乃反映癌症病況的惡化⁵⁰。更重要的是，在長期接受類鴉片藥物治療下，不少病人的不良反應（如鎮靜、呼吸抑制等）反倒因耐藥性的出現而有所改善。
- 生理依賴性：亦是長期使用類鴉片藥物的生理變化，表現為病人在治療期間突然中止用藥或劑量驟降時，出現戒斷症候群⁵⁰。但事實上，只要使用類鴉片藥物的方法正確，生理依賴性並不會構成治療的阻礙。
- 成癮性：成癮性是病人對類鴉片藥物所產生之異常心理狀態，會引起藥物濫用 (drug abuse) 行為，更可能對病人本身、家庭、及社會造成重大的危害。不過成癮現象並非使用類鴉片藥物的必然後果，其出現與否仍取決於用藥方式、用藥遵從性的好壞、及病人本身的藥物濫用史和精神狀態等因素^{51,52}。舉例來說，長期使用高劑量類鴉片藥物、用藥遵從性不佳、病人本身有藥物濫用史（包含抽菸、酗酒、吸食強力膠）、或病人有精神疾病或心理創傷，均為類鴉片藥物成癮的風險因子⁵¹。IASP 於 2018 年針對類鴉片藥物發表的立場聲明表示，以類鴉片藥物治療嚴重短期疼痛的成癮風險不高，但仍應搭配成癮防範措施，而長期使用類鴉片藥物治療慢性疼痛就應考慮耐藥性、生理依賴性、以及成癮性的風險對於用藥療效和安全性的衝

擊，並審慎評估之⁵²。近期研究顯示類鴉片藥物用於治療癌症疼痛的成癮性風險確實可能存在⁵³⁻⁵⁵；而為避免成癮性發生，在擬定用藥策略時，建議採用最低有效劑量進行治療，並搭配成癮防範措施，如施測類鴉片藥物濫用風險評估量表或問卷、進行尿液篩檢評估類鴉片藥物的用量與代謝情形、追蹤病人的用藥和疼痛控制情形、以及採用防範濫用的藥物劑型 (abuse-deterrent formulations, ADFs) 等⁵¹。在評估成癮性時，亦應考慮和排除因疼痛控制不佳而出現的「偽成癮」(pseudoaddiction) 現象 (如過度服用突發性疼痛的救援藥物)，因為這類病人確實需要調整疼痛治療以達到更佳疼痛控制^{51,53}。

由於大多數類鴉片藥物主要在肝臟代謝，所以肝功能與藥物的排除相關。但肝功能異常並非使用上的禁忌，僅須特別注意即可。此外，類鴉片藥物的代謝產物一般均由腎臟排泄，因此腎功能異常會導致代謝產物累積。這在使用嗎啡 (morphine) 時尤須特別留意，因為其主要代謝產物 morphine-6-glucuronide (M6G) 是一種活性代謝產物，血漿半衰期介於 2.5-7.5 小時之間，若不減少 morphine 劑量可能會加重中樞神經抑制，而導致過度鎮靜甚至呼吸抑制，故於腎功能不佳者使用 morphine 須特別小心劑量。

表 3-4 和表 3-5 呈現肝功能與腎功能異常對類鴉片藥物代謝的影響：

表 3-4 肝、腎功能異常對類鴉片藥物代謝的影響^{56,66}

功能異常類型	類鴉片藥物	藥理影響
肝硬化 (liver cirrhosis)	Codeine	減少清除率及止痛作用 ^{56,60} 。
	Tramadol	減少清除率及止痛作用 ^{56,60} 。
	Morphine	減少清除率；增加生體可用率 (bioavailability) ^{56,60} 。
	Hydromorphone	減少清除率；增加生體可用率 ^{56,60} 。
	Oxycodone	減少止痛作用 ^{56,60} 。
	Fentanyl	減少清除率 ^{56,60} 。
	Buprenorphine	減少清除率；增加生體可用率 ^{56,60} 。
	Codeine	減少清除率 ⁵⁶ 。
	Tramadol	導致活性代謝產物 <i>O</i> -demethyltramadol 累積，有腎功能疾病者應注意每日最高劑量 ^{56,63,64} 。
腎衰竭 (kidney failure)	Morphine	導致活性代謝產物 M6G 累積 ^{56,63,64} 。
	Hydromorphone	導致 hydromorphone-3-glucuronide 代謝產物累積 ^{56,63,64} 。
	Oxycodone	導致排除半衰期增加以及代謝產物 oxymorphone (代謝濃度低，無明顯臨床止痛活性) 累積 ^{56,63,64} 。
	Fentanyl	長期使用須注意；代謝產物無活性 ^{56,63,64} 。
	Buprenorphine	Norbuprenorphine、buprenorphine-3-glucuronide、及 norbuprenorphine-3-glucuronidebuprenorphine 等代謝產物之藥物動力學參數並未改變 ^{56,65} ，不須調整使用劑量。

表 3-5 洗腎病人使用類鴉片止痛藥物 56,63-66

藥物	主要代謝途徑	主要排除途徑	透析是否影響藥物血液濃度	透析病人注意事項
Codeine	肝臟	腎臟	是	盡量避免，以防活性代謝物堆積。
Tramadol	肝臟	腎臟	是	須考慮調整劑量*。
Tramadol 37.5 mg + acetaminophen 325 mg	肝臟	腎臟、肝臟	是	無須調整劑量*。
Morphine	肝臟	腎臟	是	盡量避免，以防活性代謝物堆積。
Hydromorphone	肝臟	腎臟	是	小心監測並注意副作用*。
Oxycodone	肝臟	腎臟	程度不一	小心監測並注意副作用*。
Fentanyl	肝臟	腎臟	否	須考慮調整劑量*。
Buprenorphine	肝臟	肝臟	否	無。

*小心使用並注意副作用

3.5.2 類鴉片藥物之種類

類鴉片藥物可區分為強效性類鴉片藥物及弱效性類鴉片藥物，兩者除了藥效強度外，最大的差異在於有無天花板效應。Morphine 及其他無天花板效應的類鴉片藥物，如 oxycodone、hydromorphone、及 fentanyl，被歸類為強效性類鴉片藥物；而使用上有明顯天花板效應的藥物，如 tramadol 及可待因 (codeine)，則被歸類為弱效性類鴉片藥物。另外，buprenorphine 在臨床上有類似強效性類鴉片藥物的效果，但其定位尚不明確。

相同活性成分的藥品可依生效速度及持續時間區分為緩釋型 (ER)、立即釋放型 (immediate release, IR)、超速效型 (RO)、及長效型 (LA) 等。其中緩釋劑型多用於控制背景疼痛以及減少突發性疼痛的發生，應按時間規律使用；而超速效劑型僅用於已經規律使用緩釋型藥物，卻仍發生突發性疼痛時的處置。至於立即釋放劑型，除用在突發性疼痛外，亦可於劑量調整及持續釋放型藥物效果出現前的空窗期彈性使用。

類鴉片藥物根據對類鴉片受體 (opioid receptor) 的作用可區分為完全促效型 (full agonists)、部分促效型 (partial agonists)、及促效 - 拮抗混合型。完全促效型包括所有強效性類鴉片藥物，其止痛效果隨藥物劑量增加且無上限 (無天花板效應)；換言之，如果病人耐受性允許，可逐漸增加劑量直至產生足夠的止痛效果。而部分促效型 (如 tramadol) 對於類鴉片受體的促效能力不如完全促效型，且止痛效果在藥物劑量增至某個程度後就不會再提升 (天花板效應)；若貿然混用完全促效型和部分促效型不僅會造成用藥複雜化，更可能影響療效。上述完全促效型以及部分促效型都是純促效劑 (pure agonist)，不會對類鴉片受體有相反的作用；但促效 - 拮抗混合型 (agonist-antagonist，如 nalbuphine) 不僅止痛效果有天花板效應，若使用不當 (例如添加至使用完全促效型類鴉片藥物的止痛療程) 甚至可能造成戒斷症候群或止痛品質下降等問題，故促效 - 拮抗混合型類鴉片藥物並不適合用於癌症疼痛的處置。

下節開始為台灣目前核准用於癌症病人的類鴉片藥物，不過其共同副作用如便秘、噁心、嘔吐、嗜睡、呼吸抑制、尿滯留、與皮膚癢症等將於第 3.5.4 章節一併討論，不在藥物個論中贅述。

3.5.2.1 Codeine

Codeine 須經由 cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) 酵素轉換成 morphine 後才有止痛效果⁶⁷，但因該酵素的作用能力及速率限制導致使用上有天花板效應，故 codeine 仍歸類為弱效性類鴉片藥物。病人根據 CYP2D6 表現型可區分為 ultra-rapid metabolizer、extensive metabolizer、intermediate metabolizer、及 poor metabolizer。Codeine 用於 ultra-rapid metabolizer 則毒性會增加，而用於 poor metabolizer 則止痛效果會大幅降低。雖然上述兩者在台灣的比率都小於 1%⁶⁸⁻⁷⁰，但因台灣 intermediate metabolizer 的比率較高加索人低得多，故台灣病人使用 codeine 止痛仍常會出現效果不佳之情形。有鑑於 codeine 的止痛效果較無法預期，加上現今止痛藥物選擇眾多，故其作為止痛藥物的重要性已大幅降低，現在反而多以低劑量用於止咳、止瀉等其他用途。

目前台灣核准的 codeine 劑型有口服 codeine phosphate (15 mg/粒及 30 mg/粒) 錠劑以及針劑 (15 mg/mL/amp)，可用肌肉注射、靜脈注射、或皮下注射等方式給予，每 4-6 小時一次。每日的最高建議劑量為 240 mg/day⁷¹，但因仍有許多強效性藥物可供選擇，臨床上很少用至最高劑量。目前台灣食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 已宣布除非無其他替代藥物可用，否則哺乳婦女禁用 codeine。腎功能不佳的病人須調整用藥劑量，肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) 介於 10-50 mL/min 者應酌減至 75% 的劑量，而 CrCl < 10 mL/min 者須減至 50% 的劑量⁷²。而於 2017 年發表之慢性腎臟病病人疼痛管理臨床建議則指出，晚期慢性腎臟病病人不宜

使用 codeine⁷³。此外，相較其他類鴉片藥物，達到相同止痛效果時，codeine 的副作用不見得比較低，反而常在較低劑量即開始出現便秘等副作用。

3.5.2.2 Tramadol

Tramadol 除了作用於類鴉片受體外，亦可影響脊髓內的 monoaminergic 系統，似乎可產生雙重疼痛抑制效果，但目前仍不清楚後者對其臨床效果所占比重之多寡。Tramadol 在使用上有顯著的天花板效應，因此也是弱效性類鴉片藥物。對比強效性類鴉片藥物，其呼吸抑制副作用較為輕微。

目前國內單方 tramadol 成分的藥物種類繁多，針劑 (50 mg/mL) 可用肌肉注射、靜脈注射、或皮下注射給予，每 6 小時一次；口服短效型膠囊為 50 mg/粒，同樣為每 6 小時服用一次；而口服長效型錠劑則有 100 mg/粒及 200 mg/粒，服用頻率則視不同藥物而定，可能為每天 1 次或 2 次。但不論何種藥物，每日最高劑量均為 400 mg⁷⁴。

使用 tramadol 須依肝腎功能調整劑量如下^{61,73}：

- 肝硬化：50 mg q 12 h；
- CrCl < 30 mL/min 及洗腎病人：q 12 h (最高 200 mg/day)；
- CrCl < 30 mL/min 及 Child-Pugh class C 病人應避免使用長效劑型的 tramadol 藥物。

由於 tramadol 也會影響 monoaminergic 系統，因此併用含血清素作用機轉的藥物 (像是三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressants, TCAs)、選擇性血清素再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、與血清素 - 正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 等須提高警覺，且使用單胺氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitor, MAOIs) 時更要注意，以避免出現血清素症候群 (serotonin syndrome)。此外，TFDA 於 2017 年公告 tramadol 應謹慎使用於肥胖、有阻塞型睡眠呼吸中止症、或有嚴重肺部疾病等情形之病人，因為可能增加嚴重呼吸問題之風險；而用

藥期間也不建議哺乳，因為 tramadol 可能會對哺餵之嬰兒產生異常嗜睡、哺乳困難、或嚴重呼吸問題等嚴重不良反應。

Tramadol 除了單方製劑，在台灣目前亦有結合 acetaminophen 的複方製劑，比例為 tramadol hydrochloride 37.5 mg 與 acetaminophen 325 mg，屬於短效藥物，每 4-6 小時服用一次，最高劑量每日 8 顆⁷⁵。由於內含 acetaminophen，故不建議用於嚴重肝功能不全之病人。

3.5.2.3 Morphine

Morphine 是從罌粟花 (*Papaver somniferum*) 豆莢萃取出的天然鴉片植物鹼，為最早使用於癌症病人止痛的類鴉片藥物，因此臨床證據最為充分，也最為人所瞭解。

Morphine 是類鴉片受體的完全促效劑，也是一強效性類鴉片藥物，藥效沒有天花板效應。此藥在口服後經胃腸道吸收，並經由肝臟代謝。基於肝臟首渡效應 (first-pass effect)，平均生體可用率約 20~30%^{76,77}，且會受個體差異及疾病影響。一般而言，口服藥與靜脈注射 / 皮下注射的強度比約為 1:3。Morphine 最主要在肝臟進行尿苷酸化 (glucuronidation) 代謝反應，另有少量在腎臟、小腸、和腦中進行。進入人體後，約 90% 會轉化為代謝物，主要為 morphine-3-glucuronide (M3G, 45-55%) 和 M6G (10-15%)^{61,63}；其中 M6G 亦可作用於類鴉片受體而具有止痛效果。由於代謝物主要由腎臟排出，因此腎功能不全者產生副作用的風險較高。

使用 morphine 在調整劑量 (titration) 和維持劑量 (maintenance) 期間都可能發生副作用，其種類和上述代謝物有關，如 M6G 主要造成嗜睡、流汗、呼吸抑制、和瞳孔縮小，而 M3G 與 normorphine 主要與幻覺、興奮過度、肌躍症 (myoclonus)、以及大抽筋有關。

目前國內臨床使用之 morphine 劑型，除了有肌肉注射、靜脈注射、皮下注射、甚至脊椎內直接注射的 morphine hydrochloride 針劑 (10 mg/mL、20 mg/mL) 外，口服

劑型包含立即釋放型的 morphine sulfate (15 mg/ 粒) 和 morphine sulfate oral solution (2 mg/mL)，及緩釋型的 morphine sulfate sustained release tablets (30 mg/ 粒)、MST Continus® tablets (30 mg/ 粒)、和 MXL® prolonged release capsules (60 mg/ 粒)。

傳統上對於未曾用過強效性類鴉片藥物的病人，會先從單次口服 morphine 5-15 mg 開始，若能有效止痛，便依此劑量每 4-6 小時規律給予。如果病人服用 1 小時後，疼痛仍然無法緩解或控制不足（如改善程度 < 50%）且無嚴重副作用，則可口服給予原劑量或視疼痛情形提升劑量；而以此方式穩定控制疼痛達 48 小時後，可依前日給予之總劑量轉換成長效型藥物，以方便病人服用並增加血中藥物濃度穩定性。日後若對疼痛控制仍不滿意，可緩慢調升長效型藥物的劑量。若選擇以靜脈 / 皮下注射 morphine 作為起始治療，則先從單次注射 morphine 2-5 mg 開始，如果能有效止痛，便依此劑量每 4-6 小時規律給予。但若病人用藥 15 分鐘後，再評估顯示疼痛仍然無法緩解或控制不足（如改善程度 < 50%）且無嚴重副作用，則可注射原劑量或視疼痛情形提升劑量；而以此方式穩定控制疼痛達 48 小時後，可依前日給予之總劑量轉換成長效型藥物。日後若對疼痛控制仍不滿意，可緩慢調升長效型藥物的劑量。

近年由於單一劑量較低的長效型藥物選擇增加，且越來越多癌症病人完全在門診治療，故許多專家開始考慮直接以低劑量長效型藥物作為起始治療。目前有兩項臨床試驗比較短效型或長效型藥物作為起始治療的效果，結果皆顯示兩種作法具有類似之安全性與療效^{78,79}。因此，對於肝腎功能正常的病人，直接以低劑量長效型藥物作為起始治療也是可被接受的¹⁵。

3.5.2.3.1 Morphine hydrochloride injection

- (1) 靜脈注射：靜脈注射可迅速控制突發性疼痛，然而重複注射實非正常生活的一部分，因此通常僅適用於醫院或安寧照護中心。門診病人現今已經有多樣立即釋放型或

超速效型藥物可用以解決突發性疼痛，後者甚至也可用於完全無法藉腸道吸收的病人；因此目前需使用靜脈注射以解決病人突發性疼痛的時機已相對減少。不過由於靜脈注射具有幾乎立刻生效的特性，對於嚴重疼痛需快速調整劑量的病人，連續性 morphine 靜脈注射可能有助於快速為病人找出其所需之全日劑量。

- (2) 病人自控式止痛 (patient-controlled analgesia, PCA)：利用輸液電動幫浦，以連續性輸注的方式輸送麻醉性止痛藥物至病人體內，常使用在疼痛嚴重且難以控制的病人。PCA 的給藥設定包含固定劑量 (regular infusion dose) 及間歇性止痛劑量 (bolus infusion dose)，病人可藉由控制鈕自行給予間歇性止痛劑量，以解決突發性疼痛。此外，透過記憶功能即可記錄病人每次使用間歇性止痛藥物的日期、時間、與劑量，作為日後調整劑量的依據（一般根據病人 24 小時間歇性止痛之總劑量進行調整）。
- (3) 皮下注射 / 肌肉注射：皮下注射因仍須建立輸注途徑，效果又較靜脈注射緩慢，故使用時機相當有限，僅作為完全無其他替代途徑時的選擇。肌肉注射則因為吸收方式不可靠及施打時的疼痛問題，一般並不建議用作止痛藥物的給藥方式。
- (4) 脊椎內輸注：椎管內 (intrathecal) 或硬膜外 (epidural) 給予之類鴉片藥物也可與局部麻醉劑混合使用，對於少數長期患有頑抗性或（和）下半身疼痛之病人具有獨到的止痛療效。其中椎管內輸注使用劑量雖僅需靜脈注射的百分之一，但因途徑特殊，使用並不廣泛。

3.5.2.3.2 Morphine sulfate

本藥品屬短效劑型 morphine，口服後約 30 分鐘開始生效，1 小時後藥效到達頂點，而效果最多僅持續 4 小時，故不適合作為長期疼痛控制使用，多用於起始劑量調整或突發性疼痛處置。

3.5.2.3.3 Morphine sulfate oral solution

Morphine sulfate 口服液與口服短效型 morphine 類似，但效果出現更快，約 15-20 分鐘即會生效，適合吞服藥物較不方便的病人。

3.5.2.3.4 Morphine sulfate sustained release tablets

Morphine sulfate 緩釋型膜衣錠屬於長效型藥物，MST Continus[®] 膜衣錠亦屬此類藥物，適合病人規律服用，每 12 小時口服一次，不可剝半、磨粉、或嚼碎。初次使用時，應從每 12 小時給予 30 mg 開始，而可控制疼痛且病人在用藥後 12 小時內沒有副作用或可耐受副作用的劑量，即為合適的劑量。由於長效型藥物較慢出現效果，因此劑量調整頻率每 2-3 天一次即可，不建議進行更頻繁的調整。少數藥效無法持續 12 小時的病人，則可能需改為每 8 小時用藥一次。

從短效型 morphine 口服錠劑改用此類緩釋型膜衣錠時，每日 morphine 總劑量仍與原先使用短效劑型的每日總劑量一樣維持不變，惟須將此劑量分開給予，每 12 小時服用一次。而當疼痛程度加重時則須提高劑量，每次劑量視需要調增 30-50%，直至達到合適劑量為止。

從短效型 morphine 針劑改用此類緩釋型膜衣錠時，應將劑量提高以彌補口服途徑對於止痛效果的影響，通常需將口服劑量提高至針劑劑量的 100% 以上，但仍需依病人情況進行個別調整，直至達到合適劑量為止。

3.5.2.3.5 MXL[®] prolonged release capsules

MXL[®] 膠囊也是長效型藥物，適合病人規律服用，每天只需口服 1 次。但由於其藥物濃度在第 20 小時左右可能會稍低，因此使用高劑量或藥效無法持續 24 小時的病人，可能需每 12 小時服用一次。對於無法吞服整粒膠囊的病人，

可打開膠囊將內含小顆粒加於不含酒精的冷飲內，混勻後飲用。使用鼻胃管灌食的病人，可將內含顆粒直接加於灌食營養品內，以鼻胃管灌服。而由於長效型藥物較慢出現效果，劑量調整頻率每 2-3 天一次即可，不建議進行更頻繁的調整。

3.5.2.4 Hydromorphone

Hydromorphone 如同 morphine 一樣，是強效性類鴉片藥物，止痛效果沒有天花板效應。Hydromorphone 的止痛效果主要經由 μ 類鴉片受體，但對 κ 及 δ 類鴉片受體也有些許作用¹。Hydromorphone 的止痛效力約為等重量 morphine 的五倍⁸⁰，其肝臟代謝不透過 cytochrome P450 而僅經由尿甘酸化，所以使用 hydromorphone 較不需擔心藥物交互作用⁸¹。然而 hydromorphone 也需經過腎臟代謝，所以當病人腎臟功能急遽惡化時要考慮減低劑量。Hydromorphone 代謝物 hydromorphone-3-glucuronide 沒有止痛活性，對比 morphine 的活性代謝物 M3G 及 M6G，使用 hydromorphone 在老年人及肝腎功能稍微受損的病人身上較不需擔心活性代謝物累積的問題。

Hydromorphone OROS[®] (如 Journista[®] prolonged release tablets，目前有 8 mg/粒的劑量) 每天僅需服用一次，1 天一顆 8 mg 錠劑的效果約等於 1 天 40 mg 的 morphine。此藥特殊的給藥系統 (osmotic controlled-release oral delivery system，簡稱 OROS[®]) 使藥物吞服後能停留在病人大腸中，持續穩定地釋放出 hydromorphone^{82,83}。病人僅須於每天固定一個時間服用一次藥物，即能維持相當穩定之血中藥物濃度超過 24 小時，故很少出現前次劑量衰竭 (end of dose failure)，是長效日夜連續用藥 (around-the-clock) 原則下理想的選擇。

Hydromorphone OROS[®] 在第一次服藥約 6 小時後開始有作用，最高效果則在 13 至 16 小時出現。對於已使用短效型口服類鴉片藥物且劑量已達穩定之病人，轉換至 hydromorphone OROS[®] 後應密切監測，並在必要時調整

劑量。劑量增加的頻率不應超過每 2 天一次。此藥物只可吞服，與食物一同服用不影響其效果；但不能剪破或磨碎，釋放完 hydromorphone 的藥物空殼則會隨糞便排出，病人及家屬無須緊張⁸⁴。不過由於此藥物需經由大腸吸收，故對於因腸造口而大腸功能不足的病人沒有效果。

3.5.2.5 Oxycodone

Oxycodone 是一種半合成類鴉片止痛藥物，主要是作用於 μ 與 κ 類鴉片受體，屬於強效性類鴉片藥物，止痛效果沒有天花板效應。其生體可用率良好（約 60-87%），藥物強度為 morphine 之 1.5-2 倍。過去曾有臨床研究探討 oxycodone 用於治療神經病變性疼痛的效果，不過近期發表的系統性分析顯示相關實證有限，不足以驗證 oxycodone 在這方面的療效⁸⁵。

Oxycodone 會經由肝臟酵素 CYP3A4 及 CYP2D6 代謝為多種代謝產物，如 noroxycodone、conjugated oxymorphone、及 oxymorphone，並經由尿液排出⁸⁶。其中 oxymorphone 為唯一具有止痛藥理活性的代謝物，但由於此代謝物血中濃度甚低，因此在 oxycodone 止痛機轉的角色並不顯著⁸⁷⁻⁸⁸。Oxycodone 用於輕度腎臟或肝臟受損之病人有高安全性；但一開始用於老年病人應慢慢由較低劑量調整至合適的劑量^{61,89}。

台灣目前可用之 oxycodone 劑型包含短效型的口服膠囊 (OxyNorm[®] 5 mg/ 粒) 及長效型的口服錠劑 (Oxycontin[®] 10 mg/ 粒、20 mg/ 粒)。

3.5.2.5.1 短效型 oxycodone

目前台灣可用的短效型 oxycodone 僅有一種 (OxyNorm[®] immediate release capsules)，劑量為 5 mg/ 粒，效果約等同 7.5-10 mg 的口服 morphine。口服後約 20-30 分鐘即會出現效果，約可持續 6 小時。此藥物可作為

未曾用過強效性類鴉片藥物者的起始藥物，藉以找出合適的全日劑量；或可用於處理突發性疼痛。

3.5.2.5.2 長效型 oxycodone

目前台灣可用的長效型 oxycodone 僅有一種 (Oxycontin® controlled release tablets)，劑量有 10 mg/粒及 20 mg/粒。長效型 oxycodone 應按時規律服用以控制背景疼痛，非用於突發性疼痛，使用上每 12 小時口服一次。口服最低劑量為每 12 小時口服 1 粒 oxycodone 10 mg，大約等同於全日口服 morphine 30-40 mg。初次使用可於 24-36 小時達到穩定濃度⁹⁰。若未能良好控制疼痛，每 2 天可考慮調整劑量一次。而當病人不再需要以長效型 oxycodone 治療疼痛時，為避免具有生理依賴性的病人發生戒斷徵象與症狀，故應逐漸遞減藥物劑量，勿突然停用。

3.5.2.6 Fentanyl

台灣目前有多種 fentanyl 劑型可供臨床使用於癌症疼痛的處置，包含長效型經皮貼片 (如 Durogesic D-TRANS® transdermal patch 12 µg/hr、25 µg/hr、50 µg/hr、75 µg/hr，及國產之 fentanyl transdermal patch 50 µg/hr)、及超速效型經黏膜吸收藥物 (如 Painkyl® buccal soluble film 200 µg/片、600 µg/片，及 Fentora® buccal tablets 100 µg/粒、200 µg/粒)。長效型經皮貼片適合規律使用以控制背景疼痛；而超速效型經黏膜吸收藥物則適合用於已規律使用長效型類鴉片藥物，卻仍發生突發性疼痛的情形。

Fentanyl 主要經由肝臟代謝並轉換為幾乎沒有活性的代謝物 norfentanyl⁹¹。而對於輕微腎臟功能不全的病人，fentanyl 是安全的選擇；但用於嚴重腎功能不全或使用較高劑量時，即應斟酌其劑量⁶¹。此外，由於 fentanyl 是經由 cytochrome P450 酵素中的 CYP3A4 代謝，故可能與其他會影響 CYP3A4 的藥物產生交互作用^{91,92}。

由於 fentanyl 腸道吸收率差，因此目前含有 fentanyl 的藥物均採用注射或經皮膚 / 黏膜吸收的方式進行給藥。臨床研究顯示 fentanyl 經皮貼片的便秘發生率明顯低於口服 oxycodone 及口服 morphine^{93,94}。

3.5.2.6.1 長效型 fentanyl 經皮貼片劑型

目前台灣可用的 fentanyl 經皮貼片有兩種型式，分別為儲藥型 (reservoir) 系統 (如國產之 fentanyl transdermal patch) 及基質型 (matrix) 系統 (如 Durogesic D-TRANS[®] transdermal patch)。儲藥型系統貼片較厚，藥物儲於一塊較厚的凝膠；而基質型系統貼片較薄，藥物分佈在與皮膚的接著處。在相同劑量下，基質型系統貼片的尺寸通常明顯小於儲藥型系統貼片；而研究顯示使用三天後，基質型系統仍牢貼於病人皮膚的比率勝過儲藥型系統，引起皮膚不適的比率也較低⁹⁵。國內現有的國產儲藥型系統貼片有 25 µg/hr 及 50 µg/hr 的劑量，而基質型系統貼片 Durogesic D-TRANS[®] transdermal patch 則有 12 µg/hr、25 µg/hr、50 µg/hr、與 75 µg/hr 等劑量，其中最低的 12 µg/hr 劑量之確切劑量實為 12.5 µg/hr，主要是為了在包裝上與 125 µg/hr 劑量進行區隔。

第一次使用 fentanyl 經皮貼片通常會在貼用 12-24 小時達到相對高原期，平均於 29-36 小時達最高血中濃度，並在約 5-6 天後維持穩定的血中濃度。經使用 24 及 72 小時移除貼片後所計算的平均半衰期分別為 13-22 小時及 20-27 小時。貼附位置應選擇平坦較無毛髮處。建議使用周期為 3 天，且無論使用幾片，經 3 天應一律撕除並於不同位置立即貼上新貼片。少數病人因吸收速率或貼片牢附性問題，可能須要每 2 天替換一次貼片。

由於 fentanyl 經皮貼片產生效果及到達穩定血中濃度的時間較慢，故應持續規律使用以預防或減少突發性疼痛的發生，不適合用於突發性疼痛的即時處置。而調整 fentanyl 經皮貼片劑量的間隔最少需 3 天，對於老年病人或代謝較

慢者甚至需要更長時間，故 fentanyl 經皮貼片較不適合需快速調整劑量的病人。此外，熱能可能會影響經皮貼片的吸收速率，所以病人應避免將貼片靠近熱源（如烤燈、熱敷墊等），並減少長時間的泡澡、日光浴、及三溫暖烤箱等。如果有發生長時間的高燒，則應考慮使用解熱劑。

3.5.2.6.2 超速效型 fentanyl 經黏膜吸收劑型

經黏膜吸收之 fentanyl 藥物均屬於超速效劑型，此類藥物經黏膜吸收後直接進入血液循環，能較其他口服經腸道吸收的藥物更快達到止痛效果，且使用方便，適合作為突發性疼痛的救援用藥。但由於會造成血中類鴉片藥物的濃度快速增加，使用前務必確認病人為 18 歲以上且過去固定使用長效型類鴉片藥物一星期（含）以上並具耐受性 (opioid-tolerant)¹，其定義為：已使用口服 morphine 60 mg/day；或經皮 fentanyl 25 µg/hr；或口服 oxycodone 30 mg/day；或口服 hydromorphone 8 mg/day；或口服 oxymorphone 25 mg/day；或其他等止痛劑量之類鴉片藥物。使用同時應排除肇因於長效型藥物前次劑量衰竭的疼痛或是仍未經由穩定劑量之長效型類鴉片藥物所控制的背景疼痛。綜上所述，此類藥物僅能作為癌症病人疼痛處理的配角以補充長效型藥物不足之處，但不適合單獨使用，服用時仍需維持使用日夜連續型 (around-the-clock) 類鴉片藥物。

由於各類超速效劑型藥物的黏膜吸收率在單一病人可能差異很大，故此類藥物不適合根據包裝劑量進行簡單互換¹。而由於超速效劑型可在短時間內大幅增加血中藥物濃度，且臨床研究指出病人使用低於預期的劑量即可能有止痛效果⁹⁶，所以此類藥物應一律從最低劑量開始試起，不適合以長效型藥物的用量比例推算合適劑量¹。另外，超速效型藥物的使用次數或總劑量也不建議在調整長效型類鴉片藥物劑量時將其列入計算。

(1) Fentanyl 口 頰 溶 片 (fentanyl buccal soluble film, FBSF)：國內現有之 Painkyl[®] buccal soluble film，目

前共有 200 μg /片 和 600 μg /片 兩種劑量。這類口頰溶片使用生物可溶性黏膜黏附 (BioErodible Mucoadhesive, BEMA[®]) 雙層釋放技術，臨床試驗結果顯示病人最快於使用 9 分鐘後即可在血中偵測到藥物，15 分鐘後明顯感到止痛效果，藥效則可持續 1-2 小時⁹⁷。FBSF 白色一面為保護層，粉紅色一面含有藥物。總劑量的約 51% 會由頰內口腔黏膜吸收，其餘部分則隨唾液吞入並於腸胃道緩慢吸收；但因會受到肝臟與腸道的首渡排除 (first-pass elimination) 影響，故僅總劑量的 20% 能經腸道吸收而為全身所利用⁹⁸。使用 FBSF 時，應先將粉紅面朝上置於乾燥指尖，接著把粉紅面貼附於口腔臉頰內壁或嘴唇內壁，再按壓並維持於固定位置上 5 秒使其固定貼上，5 分鐘後即可飲用液體。FBSF 平均於 15-30 分鐘後會徹底溶散消失，在此之前應避免進食或以舌頭、手指觸弄口頰溶片。病人第一次使用 FBSF 處理突發性疼痛時應一律自 200 μg 開始，若 30 分鐘後評估效果不佳，則下次疼痛時改用 400 μg ，依此間次調整至合適劑量。但切勿同時使用超過 4 片口頰溶片，且單次劑量也不宜超過 1,200 μg 。若滿意止痛效果，日後即可固定使用前次劑量。每次使用至少須間隔 2 小時，每日使用不應超過 4 次。如果反覆發生突發性疼痛，則應考慮增加規律使用之長效型止痛藥物劑量，或再度評估是否有更適合病人的其他處置。

- (2) Fentanyl 口頰錠 (fentanyl buccal tablets, FBT)：國內現有之 Fentora[®] buccal tablets，目前共有 100 μg /粒 和 200 μg /粒 兩種劑量。這類口頰錠使用 OraVescent[®] 藥物傳送技術，能在藥錠接觸病人唾液時造成局部 pH 值短暫波動以增加藥物溶解度與吸收度。臨床試驗中，病人最快於使用 5-10 分鐘後即可明顯感到止痛效果，藥效能維持 1 小時以上^{99,100}。FBT 總劑量約 48% 會由頰內口腔黏膜吸收，其餘部分則隨唾液吞入並於胃腸道緩慢吸收；但因受肝臟與腸道的首渡排除影響，因此僅總劑量的 17% 能經腸道吸收而為全身所利

用⁹⁹。FBT 有兩種使用方式，一為置於上牙齦及上嘴唇間，使用時以手指向上頂入口頰錠使其自然停留於該處；一為舌下使用。口頰錠會在 14-25 分鐘後完全崩散消失，使用時可能有輕微的發泡感。病人初次使用 FBT 時，應一律自最低劑量開始，若效果不佳則於 30 分鐘後補給相同劑量，並於下次突發性疼痛時增量使用（例：首次使用 100 μg ，30 分鐘後評估效果不佳可再給予 100 μg ，下次突發性疼痛時則直接使用 200 μg ），並依此間次調整至合適劑量。但切勿同時使用超過 4 錠，而且單次劑量也不宜超過 800 μg 。如果滿意止痛效果，日後即可固定使用前次劑量。每次使用至少須間隔 4 小時，每日使用不應超過 4 次。如果反覆發生突發性疼痛，應考慮增加規律使用之長效型止痛藥物劑量，或再度評估是否有更適合病人的其他處置。

3.5.2.7 Buprenorphine

Buprenorphine 的機轉較為複雜，其對於 μ 類鴉片受體屬部分促效劑，但對於 κ 類鴉片受體則具拮抗活性¹⁰¹。儘管如此，其長效型貼片的臨床療效在建議劑量區間內無天花板效應，類似強效性類鴉片藥物；不過值得注意的是，buprenorphine 貼片 (Transtec[®]) 有最高劑量限制，目前法定最高上限為 52.5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 。Buprenorphine 止痛強度約為 morphine 的 25-30 倍^{101,102}，目前台灣有長效型貼片劑型（如 Transtec[®] transdermal patch 35 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 、52.5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ ）及短效型舌下錠劑型（如 Temgesic[®] sublingual tablets 0.2 mg/粒）可用於癌症疼痛的處置。當病人原本已經使用高劑量的其他類鴉片止痛藥物（尤其是 μ 類鴉片受體完全促效劑，如 morphine、fentanyl、oxycodone、或 hydromorphone）時，使用短效型 buprenorphine 應謹慎，以免出現戒斷症狀。

Buprenorphine 進入體內後，三分之二以原型態經糞便排除，另三分之一主要由肝臟 CYP3A4 代謝為非活性物質

norbuprenorphine 後經膽汁或尿液排除¹⁰³；因此，即便有腎功能不全或末期腎衰竭也無需調整劑量⁶⁵。另一方面，buprenorphine 不會受透析移除，故進行透析後不需追加劑量¹⁰⁴。此外，由於 buprenorphine 幾乎無活性代謝物，故老年病人使用上可能較為安全^{105,106}。

3.5.2.7.1 Buprenorphine 經皮貼片

目前國內可用於癌症疼痛之 Transtec® transdermal patch，有 35 µg/hr 和 52.5 µg/hr 兩種劑量，屬於基質型系統貼片，可長效持續釋放 96 小時，故每 3 天或 4 天更換即可。值得注意的是，buprenorphine 貼片 (Transtec®) 有最高劑量限制，目前法定最高上限為 52.5 µg/hr。醫師及病人可選擇固定間隔，於每週更換 2 次（例如固定在週一早上與週四晚上更換），病人比較不會忘記或算錯時間，有助於提高病人的用藥順從性。初次使用時，止痛效果需 12-24 小時才會出現，約 3 天後達到頂點，因此不適用於急性疼痛的處置，且調整劑量時宜觀察 3 天以上再予以調整。在建議之止痛劑量下，buprenorphine 的呼吸抑制副作用有天花板效應，但止痛效果無天花板效應¹⁰¹。此外，維持治療期間仍須準備其他補充止痛劑，以應對突發性疼痛或作為進一步調整劑量的參考。

Buprenorphine 經皮貼片應黏貼於不會造成刺激或不適之乾淨、無毛髮、且表面平坦的皮膚，並應避開有大傷疤的部位。上半身較佳黏貼位置為上背部或胸部鎖骨下。使用此貼片不受泡澡、淋浴、或游泳影響，但不可暴露於高熱（例如蒸汽浴、紅外線照射）；此外，相同皮膚位置至少需隔 3 週才可再黏貼新的貼片。

雖然 buprenorphine 與 μ 類鴉片受體有高度親和力，但在建議的止痛劑量下， μ 類鴉片受體並未被 buprenorphine 完全占據^{107,108}，發生突發性疼痛仍可使用其他短效型之強效性類鴉片藥物控制，並不至於產生拮抗作用^{108,109}；臨床研究也顯示在建議止痛劑量下，buprenorphine 與其他類

鴉片藥物相互轉換並未發生拮抗作用，安全性及止痛效果未受影響^{110,111}。

3.5.2.7.2 Buprenorphine 舌下錠

目前國內可用於癌症疼痛之 Temgesic® sublingual tablets 的劑量僅有 0.2 mg/ 粒，用法為每隔 6-8 小時給藥，或視需要 (pro re nata, prn) 於必要時給予。使用時應將錠劑置於舌下使其溶化經由黏膜吸收，約 10-20 分鐘可達最高血中濃度，生體可用率約 55%。由於 buprenorphine 舌下錠的持續作用時間較長 (約 6-8 小時)，似乎和 buprenorphine 與 μ 類鴉片受體的異常親和力相關，因此 buprenorphine 舌下錠劑型可能不適用已規律服用其他強效性類鴉片藥物卻仍出現之突發性疼痛的處置¹¹²。

3.5.3 類鴉片藥物轉換

3.5.3.1 類鴉片藥物轉換調整原則

- (1) 藥物單純化：建議使用單一成份長效型或短效型之類鴉片藥物，除較容易調整藥物外，也較容易在止痛療效與副作用之間取得最佳平衡；不建議同時使用多種長效型類鴉片藥物。
- (2) 使用純促效劑之類鴉片藥物，以減少戒斷症候群的產生。

3.5.3.2 類鴉片藥物互換調整時機

- (1) 癌症疼痛穩定控制後，由短效型類鴉片藥物轉換為長效型類鴉片藥物 (例一、例二)。
- (2) 因癌症疼痛治療效果不佳，為達到良好癌症慢性疼痛控制而進行之類鴉片藥物轉換 (opioid switch)；包含初步用藥產生不適或無效所進行的藥物轉換 (例三)，或用藥一段時間後療效不佳所進行的藥物轉換 (例四)。

3.5.3.2.1 癌症疼痛穩定控制後之類鴉片藥物短效型轉長效型原則

根據 3.1 所闡明之癌症疼痛藥物治療原則，良好的疼痛控制必須依據病人的疼痛程度及最近使用的止痛藥物之情況做為考量，方能得到所謂的「合適劑量」。對大部分癌症疼痛病人而言，穩定而有效的疼痛控制，有賴於控制背景疼痛之長效日夜連續型類鴉片藥物及突發性疼痛處置用之短效型類鴉片藥物的正確使用；長效日夜連續型類鴉片藥物需定時使用，以達到背景疼痛的控制，同時必須視需要 (prn) 輔以救援用藥處置突發性疼痛。雖然短效型類鴉片藥物 (如口服短效型 morphine) 理論上均可做為背景疼痛與突發性疼痛的止痛用藥，但是為了促進病人對長期疼痛治療的醫囑遵從性，故日夜連續型止痛用藥仍以長效型類鴉片藥物最為適合，只在特別需要時才用短效型類鴉片藥物。由短效型類鴉片藥物轉成長效型類鴉片藥物控制癌症疼痛，可讓類鴉片藥物的體內濃度較為穩定，使用相對較低的劑量就能達到有效的疼痛控制，有助於減少類鴉片止痛藥物的相關副作用。另外對病人而言，使用長效型類鴉片藥物可減少用藥次數，進而減少定時服藥對作息造成的干擾；也因為可達到較有效的疼痛控制並減少用藥次數，故有助於增進睡眠品質。

在轉換短效型類鴉片藥物至長效型口服類鴉片藥物時，轉換藥物第一天必須維持幾個劑量 (通常為 2 至 4 次) 之短效型類鴉片藥物。由於長效型類鴉片藥物需投藥一段時間後，藥物濃度才會穩定，因此若未維持幾個劑量之短效型類鴉片藥物，病人可能會產生疼痛及戒斷症候群。

例一：A 病人每次服用短效型 morphine sulfate tablets 15 mg 一錠，若每天 4 次可穩定控制疼痛，則一天所需 morphine sulfate 總量為 $15 \text{ mg} \times 4 = 60 \text{ mg}$ ，轉成長效型 morphine sulfate (如 MXL[®] prolonged release capsules) 60 mg 即為每日總劑量 $60 \text{ mg} \div 60 \text{ mg/粒} = \text{每日 1 粒}$ 。

另外可同時給予 10%-20% (或 1/6) 每日總劑量作為突發性疼痛的救援劑量，故 A 病人需要 morphine 60 mg ÷

6 = 10 mg，轉成立即釋放型 morphine sulfate tablets 15 mg 即為每次 0.5-1 粒，視需要於每 4-6 小時 (q 4-6 h prn) 間隔給予。

例二：B 病人每次服用立即釋放型 oxycodone (如 OxyNorm[®] immediate release capsules) 5 mg 兩粒，若每天 4 次可穩定控制疼痛，則一天所需 oxycodone 總量為 $5 \text{ mg} \times 2 \times 4 = 40 \text{ mg}$ ，轉成長效型 oxycodone (如 Oxycontin[®] controlled release tablets) 20 mg 即為 $40 \text{ mg} \div 20 \text{ mg/粒} = 2 \text{ 粒}$ ，而該劑型作用時間 12 小時，故開立長效型 oxycodone 20 mg，每 12 小時 (q 12 h) 1 粒。

另外可同時給予 10%-20% (或 1/6) 每日總劑量作為突發性疼痛的救援劑量，因此 B 病人需要 oxycodone $40 \text{ mg} \div 6 = 6.67 \text{ mg}$ ，轉成立即釋放型 oxycodone 5 mg 即為每次 1-2 粒，視需要於每 4-6 小時 (q 4-6 h prn) 間隔給予。

3.5.3.2.2 癌症疼痛治療效果不佳之類鴉片藥物轉換原則

隨著國人對癌症疼痛治療控制的瞭解，以及醫師們及 TFDA 的努力下，近年來可以選擇的類鴉片藥物種類增加不少。因為藥物使用方法、代謝方式、生體可用率 (藥理學上是指所服用藥物的劑量能到達體循環的比率，是藥物的一種藥物動力學特性)、及禁忌症不同，再加上每位病人的病情不同，故治療癌症疼痛時可能會有治療效果不佳或副作用太大的情形發生。而面臨治療效果不佳或治療後副作用太大時，最好的處置方式之一，即是轉換另一種的類鴉片藥物來緩解病人的疼痛。是故，醫護人員必須瞭解現有的強效性類鴉片藥物之使用方式及禁忌症 (表 3-6)，也須瞭解不同類鴉片藥物之間的劑量該如何轉換。不同類鴉片藥物的劑量和口服 morphine 之間的藥效強度如表 3-7 所示，而表 3-8 則呈現不同類鴉片藥物之間的劑量轉換原則。

對於不同類鴉片藥物之間的轉換，操作方式建議如下：

(1) 計算出有效控制背景疼痛之「24 小時」內類鴉片藥物使

用總劑量。

- (2) 參考表 3-8 之轉換模式，或先轉成等效之 morphine，再由 morphine 轉換至其他類鴉片藥物。
- (3) 根據 NCCN 成人癌症疼痛指引 1.2018 版¹，對於有類鴉片藥物耐受性或無法忍受副作用之病人，在轉換不同成份的類鴉片藥物時，宜先給予新藥物總劑量之 50-75%，以避免藥物間發生交叉耐藥性 (cross-tolerance) 的問題。
- (4) 若療效不佳而須轉換類鴉片藥物，則給予新藥物總劑量之 100-125%。
- (5) 決定欲轉換之類鴉片藥物總劑量後，除以 1 天應給予的次數即為單次劑量。
- (6) 最後須再加上適當的救援劑量以視需要 (prn) 進行治療。以口服類鴉片藥物為例，一般會給予 24 小時基本劑量之 10-20% (或 1/6)；而注射 (SC/IV) 藥物則給予 24 小時注射總劑量之 10-20% (或 1/8-1/12)。

一般而言，強效性類鴉片藥物如 morphine、oxycodone、hydromorphone、和 fentanyl 的療效並無天花板效應，因此使用劑量並沒有上限。醫師應根據病人的需求與反應，靈活調整劑量並在止痛療效與副作用間取得最佳平衡，直到順利達成疼痛控制的目標或出現難以處理的副作用。例如：

- 如果出現過度鎮靜等副作用時，應減緩藥物劑量的增加速度，讓病人能夠逐漸適應以提高「副作用耐受性」。如病人無法適應相關副作用，則須考慮進行類鴉片藥物轉換。
- 若病人在特定情況下 (例如身體移動) 會出現疼痛，即所謂的誘發性疼痛 (incident pain)，則可建議病人於特定疼痛誘發情況發生前，先服用短效型或超速效型藥物進行預期性疼痛預防 (anticipatory analgesia)，有助於提升藥物作用並預防過度使用類鴉片藥物。

例三：初步用藥無效或產生不適所進行之藥物轉換

C 病人原服用長效型 morphine sulfate (如 MXL[®] prolonged release capsules) 60 mg 每日 2 粒，經評估因

無法忍受噁心、嘔吐的副作用而考慮減量並轉換為長效型 oxycodone (如 Oxycontin® controlled release tablets) 20 mg。原長效型 morphine 每日總劑量為 60 mg × 2 = 120 mg，降低 25% 後每日基礎劑量為 90 mg，以 2:1 的比例進行轉換，則相當於 45 mg 的長效型 oxycodone，故應給予病人 45 mg ÷ 20 mg/粒 = 2 粒，而該劑型作用時間 12 小時，因此開立長效型 oxycodone 20 mg，每 12 小時 (q 12 h) 1 粒。另外，可同時給予 10%-20% (或 1/6) 每日總劑量作為突發性疼痛的救援劑量，因此 C 病人需要 oxycodone 40 mg ÷ 6 = 6.67 mg，轉成立即釋放型 oxycodone 5 mg 即為每次 1-2 粒，視需要於每 4-6 小時 (q 4-6 h prn) 間隔給予。

例四：用藥一段時間後療效不佳所進行之藥物轉換

D 病人原服用長效型 morphine sulfate (如 MXL® prolonged release capsules) 60 mg 每日 2 粒，評估後發現效果不佳，而因 NCCN 成人癌症疼痛指引 1.2018 版¹ 建議可換成 100%-125% 相應劑量之長效型類鴉片藥物，故此處保守考慮以 100% 進行轉換。原長效型 morphine 每日總劑量為 60 mg × 2 = 120 mg，若轉換至長效型 hydromorphone OROS® (如 Jurnista® prolonged release tablets)，依 5:1 的換算比例相當於 24 mg 的長效型 hydromorphone OROS®，故應給予病人 24 mg ÷ 8 mg/粒 = 3 粒，每日服用一次。若選擇轉換至長效型 fentanyl 經皮貼片，由於每日總劑量 60 mg 之 morphine 相當於每 3 日使用一次之 fentanyl 25 µg/hr 經皮貼片，故應給予病人 50 µg/hr 之 fentanyl 經皮貼片，每 3 日使用一次。另外，可同時給予 10%-20% (或 1/6) 每日總劑量作為突發性疼痛的救援劑量，故 D 病人需要 morphine 120 mg ÷ 6 = 20 mg，轉成立即釋放型 morphine sulfate tablets 15 mg 即為每次 1-2 粒，視需要於每 4-6 小時 (q 4-6 h prn) 間隔給予。

表 3-6 強效性類鴉片藥物之使用方式及禁忌症

藥品名稱	主要成分	產品特性
鹽酸嗎啡注射液 10 毫克 / 毫升 (Morphine hydrochloride injection 10 mg/mL)	Morphine hydrochloride 10 mg/mL	可用於靜脈注射或病人自控式止痛，靜脈注射可迅速控制突發性疼痛，但通常僅適用於醫院或安寧照護中心。不過由於靜脈注射具幾乎立刻生效的特性，對嚴重疼痛需快速調整劑量的病人，連續性靜脈注射可能有助於快速為病人找出所需之全日劑量。另可用於皮下注射或脊椎內輸注。
鹽酸嗎啡注射液 10 毫克 / 毫升 (Morphine hydrochloride injection 20 mg/mL)	Morphine hydrochloride 20 mg/mL	
“管制藥品廠” 硫酸嗎啡錠 15 毫克 (“PPCD” Morphine sulfate tablets 15 mg)	Morphine sulfate 15 mg/粒	屬於短效型立即釋放錠劑，止痛作用約在服用後半小時出現，藥效則約 4 小時，不得用於胃腸道阻塞病人。
“管制藥品廠” 硫酸嗎啡口服液 (“PPCD” Morphine sulfate oral solution 2 mg/mL)	Morphine sulfate 2 mg/mL	屬於短效型立即釋放水劑，止痛效果更快，約 15-20 分鐘即會生效，適合吞服藥物不方便的病人。藥效則約 4 小時，不得用於胃腸道阻塞病人。

藥品名稱	主要成分	產品特性
<p>“管制藥品廠”嗎啡長效膜衣錠 30 毫克 (“PPCD” Morphine sulfate sustained release F.C. tablets 30 mg)</p>	<p>Morphine sulfate 30 mg/ 粒</p>	<p>屬於緩釋長效型錠劑，需整粒吞服不可咬碎、磨粉、或咀嚼，藥效可達 12 小時，不得用於胃腸道阻塞病人。</p> <p>初次使用應從每 12 小時給予 30 mg 開始，而由於長效型藥物較慢生效，因此劑量調整頻率每 2-3 天一次即可，不建議更頻繁的調整。少數藥效無法持續 12 小時的病人，可能需改為每 8 小時用藥一次。</p>
<p>默痛舒持續性藥效膠囊 60 毫克 (MXL® prolonged release capsules 60 mg)</p>	<p>Morphine sulfate 60 mg/ 粒</p>	<p>屬於緩釋長效型膠囊，內含白至灰白小顆粒，需整粒吞服，效用約在服用後 1 小時出現，第 2-6 小時達最大的止痛效果，並持續約 24 小時。吞嚥困難之病人可打開膠囊，將內含顆粒灑於非酒精冷飲內口服或經鼻胃管服用，惟不可壓碎或嚼碎內含顆粒，也不得用於胃腸道阻塞病人。</p>

藥品名稱	主要成分	產品特性
<p>釋通緩釋錠 8 毫克 (Jurnista® prolonged release tablets 8 mg)</p>	<p>Hydromorphone HCl 8 mg/ 粒 (OROS® formulation)</p>	<p>屬於緩釋長效型錠劑，不可壓碎或嚼碎。使用 2 小時後開始釋放藥物，到達最高血中濃度所需時間平均為 13-16 小時，藥效可維持 24 小時，每日只需服用 1 次。禁用於曾動過手術及 (或) 有潛在疾病而使胃腸道變窄，或有胃腸道盲管或阻塞的病人。</p>
<p>奧諾美 5 毫克速效膠囊 (OxyNorm® immediate release capsules 5 mg)</p>	<p>Oxycodone HCl 5 mg/ 粒</p>	<p>屬於短效型口服膠囊，止痛作用約在服用後半小時出現，持續約 4 小時，可每 4-6 小時服用一次。此藥在放入口中之前，請勿浸泡、舔舐或以任何方式將膠囊弄濕。不得用於胃腸道阻塞的病人。</p>
<p>疼始康定 10 毫克持續藥效錠 (OxyContin® controlled release tablets 10 mg)</p>	<p>Oxycodone HCl 10 mg/ 粒</p>	<p>屬於長效型口服藥錠，須整粒吞服不可咬碎、磨粉、或嚼碎，效用約服用後 1 小時出現，約第 3 小時可達最大止痛效果，並持續約 12 小時，因此須每 12 小時服用一次。初次使用可於 24-36 小時達到穩定濃度；若未能良好控制疼痛，每 2 天可調整劑量一次。不得用於胃腸道阻塞的病人。</p>
<p>疼始康定 20 毫克持續藥效錠 (OxyContin® controlled release tablets 20 mg)</p>	<p>Oxycodone HCl 20 mg/ 粒</p>	<p>屬於長效型口服藥錠，須整粒吞服不可咬碎、磨粉、或嚼碎，效用約服用後 1 小時出現，約第 3 小時可達最大止痛效果，並持續約 12 小時，因此須每 12 小時服用一次。初次使用可於 24-36 小時達到穩定濃度；若未能良好控制疼痛，每 2 天可調整劑量一次。不得用於胃腸道阻塞的病人。</p>

藥品名稱	主要成分	產品特性
“管制藥品廠” 吩坦尼穿皮貼片劑 25 微克 / 小時 (“PPCD” Fentanyl transdermal patch 25 µg/hr)	Fentanyl 25 µg/hr (2.5 mg/patch)	屬於經皮吸收之緩釋長效型貼片，採儲藥型系統。初次使用時，病人須已規律使用類鴉片藥物至少一星期且已有耐受性。療效約在首次貼上後約 6-12 小時顯現，於 29-36 小時到達最高，並可持續 48-72 小時。建議使用周期為 3 天，且無論使用幾片，經 3 天應一律撕除並於不同位置立即貼上新貼片。少數病人因吸收速率或貼片牢固性問題，可能須要每 2 天替換一次貼片。適用於無法口服或胃腸道阻塞的病人。熱能可能會影響貼片的吸收速率，故病人應避免將貼片靠近熱源，並減少長時間間泡澡、日光浴、及三溫暖烤箱等。
“管制藥品廠” 吩坦尼穿皮貼片劑 50 微克 / 小時 (“PPCD” Fentanyl transdermal patch 50 µg/hr)	Fentanyl 50 µg/hr (5 mg/patch)	

藥品名稱

主要成分

產品特性

“楊森”多瑞喜穿皮貼片劑
12 微克 / 小時
(Durogesic D-TRANS® transdermal
patch 12 µg/hr)

Fentanyl 12.5 µg/hr
(2.1 mg/patch)

“楊森”多瑞喜穿皮貼片劑
25 微克 / 小時
(Durogesic D-TRANS® transdermal
patch 25 µg/hr)

Fentanyl 25 µg/hr
(4.2 mg/patch)

“楊森”多瑞喜穿皮貼片劑
50 微克 / 小時
(Durogesic D-TRANS® transdermal
patch 50 µg/hr)

Fentanyl 50 µg/hr
(8.4 mg/patch)

“楊森”多瑞喜穿皮貼片劑
75 微克 / 小時
(Durogesic D-TRANS® transdermal
patch 75 µg/hr)

Fentanyl 75 µg/hr
(12.6 mg/patch)

屬於經皮吸收之緩釋長效型貼片，採基質型系統。初次使用時，病人須已規律使用類鴉片藥物至少一星期且已有耐受性。療效約在首次貼上後約 6-12 小時顯現，於 29-36 小時到達最高，並可持續 48-72 小時。建議使用周期為 3 天，且無論使用幾片，經 3 天應一律撕除並於不同位置立即貼上新貼片。少數病人因吸收速率或貼片牢固性問題，可能須要每 2 天替換一次貼片。適用於無法口服或胃腸道阻塞的病人。熱能可能會影響貼片的吸收速率，故病人應避免將貼片靠近熱源，並減少長時間間泡澡、日光浴、及三溫暖烤箱等。

藥品名稱	主要成分	產品特性
平舒疼口頰溶片 200 微克 (Painkyl® fentanyl buccal soluble films 200 µg)	Fentanyl 200 µg/film (BEMA® formulation)	屬於經黏膜吸收之超速效型溶片，可提供快速止痛功效，適用於緩解癌症突發性疼痛。初次使用時，病人須已規律使用類鴉片藥物至少一星期且已有耐受性。使用時置於頰內口腔黏膜上（如口頰或唇內），各單次劑量間應相隔至少 2 小時，溶片不可切割或撕裂後使用。溶片平均於 15-30 分鐘後會徹底溶散消失，在此之前應避免進食或以舌頭、手指觸弄口頰溶片。第一次使用應一律自 200 µg 開始。
平舒疼口頰溶片 600 微克 (Painkyl® fentanyl buccal soluble films 600 µg)	Fentanyl 600 µg/film (BEMA® formulation)	

藥品名稱	主要成分	產品特性
吩妥拉口頰錠 100 微克 (Fentora® buccal tablets 100 µg)	Fentanyl 100 µg/tablet (OraVescent® formulation)	屬於經黏膜吸收之超速效型口頰錠，可提供快速止痛功效，適用於緩解癌症突發性疼痛。初次使用時，病人須已規律使用類鴉片藥物至少一星期且已有耐受性。使用時可置於上牙齦及上嘴唇間或舌下，不可將藥錠切割、粉碎、吸入、咀嚼、或整顆吞服。口頰錠會在 14-25 分鐘後完全崩散消失，可能有輕微發泡感。若給藥 30 分鐘後仍無法緩解，可再給一次相同強度的額外劑量，故每回突發性疼痛發作最多可使用兩次；不過如果突發性疼痛再度發生，則必須相隔至少 4 小時才能再次使用。建議病人連續使用時應交替置於口腔兩側。
吩妥拉口頰錠 200 微克 (Fentora® buccal tablets 200 µg)	Fentanyl 200 µg/tablet (OraVescent® formulation)	

藥品名稱	主要成分	產品特性
全克痛穿皮貼劑 35 微克 / 小時 (Transtec® transdermal patch 35 µg/hr)	Buprenorphine 35 µg/hr (20 mg/patch)	屬於經皮吸收之緩釋長效型貼片，採基質型系統。初次使用時，病人須已規律使用類鴉片藥物至少一星期且已有耐受性。通常療效約在首次貼上後 12-24 小時顯現，於 60-80 小時到達最高，並持續 96 小時。建議可選固定間隔，於每週更換 2 次（如固定在週一早上與週四晚上更換），病人較不會忘記或算錯時間。適用於無法口服或胃腸道阻塞的病人。
全克痛穿皮貼劑 52.5 微克 / 小時 (Transtec® transdermal patch 52.5 µg/hr)	Buprenorphine 52.5 µg/hr (30 mg/patch)	
丁基原啡因舌下錠 0.2 毫克 (Temgesic® sublingual tablets 0.2 mg)	Buprenorphine HCl 0.2 mg	屬於短效型舌下錠，使用時應將錠劑置於舌下使其溶化經由黏膜吸收，約 10-20 分鐘可達最高血中濃度，用法為每隔 6-8 小時給藥，或視需要 (prn) 於必要時給予。由於持續作用時間較長（約 6-8 小時），因此可能不適用已規律服用其他強效性類鴉片藥物卻仍出現突發性疼痛之處置。

表 3-7 強效性與弱效性類鴉片藥物劑量效價比較表

藥物	效價 (potency)
Codeine	0.1
Tramadol	0.1
Morphine (oral)	1
Morphine (IV/SC)	3
Hydromorphone	5
Oxycodone	1.5-2
Fentanyl	50-100
Buprenorphine	75-115

表 3-8 強效性與弱效性類鴉片藥物劑量轉換表

Codeine		Tramadol		Morphine		Hydromorphone OROS®		Oxycodone	Fentanyl	Buprenorphine
(mg/day)	(mg/day)	(mg/day)	(mg/day)	(mg/day)	(mg/day)	(mg/day)	(mg/day)	(mg/day)	(µg/hr)	(µg/hr)
口服	口服	SC	IV	口服	口服	口服	口服	口服	穿皮貼片	穿皮貼片
200	150	10	10	30			15-20	12.5		
	200			40		8				
	300	20	20	60		8-16	30-40	25	35*	
		30	30	90		16-24	40-60	37.5		52.5*
		40	40	120		24	60-80	50		
		60	60	180		36	90-120	75		
		80	80	240		48	120-160	100		

* Buprenorphine patch 35 µg/hr 劑量相當於口服 morphine 60-90 mg/day；而 52.5 µg/hr 劑量則相當於口服 morphine 90-145 mg/day。

3.5.4 類鴉片藥物主要副作用及處理方式

類鴉片藥物副作用有便秘、嗜睡、噁心、嘔吐、及頭暈等，但透過正確的使用方式（如適當調整劑量）並配合適當之監測與處置計畫，通常不會構成疼痛治療上的重大障礙。不過因為部分副作用，包括嗜睡、噁心、嘔吐、頭暈、及呼吸抑制等，會隨治療過程出現耐藥性，故處置時應隨時注意並根據病人情況調整藥物劑量。以下為使用類鴉片藥物的副作用處理原則：

- (1) 類鴉片藥物副作用是常見的，必須瞭解並給予適當處理。
- (2) 教育病人及照顧者認識副作用及處理方式。
- (3) 除了癌症本身，癌症治療也可能是引起疼痛的原因之一。
- (4) 便秘以外的類鴉片藥物副作用通常會隨時間改善，可考慮非藥物處置；但若副作用持續，則須考慮轉換類鴉片藥物。
- (5) 多方面系統性評估是需要的。
- (6) 以病人及家屬對於症狀的描述作為處置基礎。

3.5.4.1 便秘 / 糞便嵌塞

便秘可見於大部分接受類鴉片藥物治療的病人，是一種主觀症狀，難以排便次數作為定義，臨床表現為糞便乾、硬，且有「解不乾淨」的感覺。不同於噁心與嗜睡等副作用，便秘並不會隨治療而出現耐藥性。儘管有些證據顯示 fentanyl 貼片相較於 morphine 較不易產生便秘^{93,94}，但對於每位接受類鴉片藥物治療的病人都應給予適當之便秘預防措施，包括：

- (1) 矯正潛在代謝問題或生化異常，如糖尿病、甲狀腺功能低下、低鉀血症、及高鈣血症等；
- (2) 確保病人每天攝取足夠水分（如 8 大杯水），除非有限制的必要（如有心臟或腎臟疾病）；
- (3) 在體力許可下，鼓勵病人每天運動；
- (4) 鼓勵病人每天多吃蔬果與全穀類製品等高纖維食物（腸

阻塞病人除外)，但不建議額外服用洋車前子 (psyllium) 等纖維素補充劑；

(5) 重視病人隱私，營造安靜的排便環境；

(6) 給予便秘治療藥物。

預防性便秘治療藥物應自開始類鴉片藥物治療的首日便同時給予。類鴉片藥物會抑制腸道蠕動，故使用軟便劑 (如 magnesium oxide) 合併刺激性瀉劑 (如 bisacodyl、cascara、或 sennoside) 較為有效。為避免早期出現依賴性，應從低劑量開始給予並密切觀察病人反應，包括症狀變化與糞便堆積的可能性 (以腹部 X 光檢查) 等。若有需要，亦可使用其他藥物 (如 lactulose) 幫助病人排便。不過糞便成形劑 (bulk-forming laxatives, 如 Normacol Plus® (sterculia + frangula) 等) 因可能造成腸阻塞，通常不建議使用。此外，醫師亦可為病人制定一套便秘處理流程，並給予所需藥物，讓病人按指示自行處理。須注意肛門塞劑或灌腸應保留至口服劑反應不足才使用，且若病人白血球或血小板數目較低則應避免此類處置。

便秘處理不當而使糞便過度堆積就可能形成糞便嵌塞 (fecal impaction)，繼而導致一系列嚴重的問題，包括心血管及呼吸系統功能障礙，甚至死亡。因此如果病人於治療期間出現不明症狀，例如背痛、排尿障礙、心搏過速、大便滲漏、或譫妄等，即應透過必要的檢查 (包括直腸檢查與腹部 X 光等) 排除糞便嵌塞之可能性，並做出合理處置。如便秘對上述處置仍無反應，則需考慮將目前使用之類鴉片藥物轉換為另一種進行止痛治療。

3.5.4.2 噁心與嘔吐

噁心與嘔吐亦為類鴉片藥物常見的副作用之一，通常出現於使用初期 (如開始治療後一週內) 與增加劑量之期間。因此，只須在上述時機讓病人短期使用止吐劑，如 prochlorperazine 或 domperidone，即可有效解決此副作用。其中 domperidone 除了止吐作用外，亦能促進腸蠕

動，因此能同時改善便秘；此外，其錐體外副作用（包括急性不自主運動、靜坐不能）也較少，可惜不能以針劑施打。而若病人因腸道阻塞不能使用促進腸蠕動的藥物，則可嘗試給予 haloperidol 或 prochlorperazine，兩者均可以針劑施打。

雖然大部分噁心與嘔吐副作用屬短暫性，但是仍有少數病人會在類鴉片藥物治療期間持續出現慢性噁心的問題。對這類病人須找出並處理其他可能的引發原因，如代謝異常或便秘處置不足等。另外，也有研究指出在少數長期接受 morphine 治療的病人中，持續噁心與嘔吐可能與其活性代謝物 M6G 的累積有關¹¹³。因此，處理慢性噁心亦應考慮類鴉片藥物的減量或轉換。

3.5.4.3 神經系統副作用

嗜睡為類鴉片藥物最為人知的副作用，不過隨著類鴉片藥物治療的進行及劑量漸趨穩定（如治療開始後 7-10 天），病人的嗜睡副作用通常會因耐藥性而緩解。不少接受固定劑量類鴉片藥物治療的癌症病人只要身體狀況良好，依然能進行正常活動，包括駕駛汽車。至於副作用耐藥性尚未發展成熟前，給予中樞神經興奮劑（如 methylphenidate）可能有若干幫助。另一方面，部分接受類鴉片藥物治療的病人，包括腎功能不良者，可能出現其他較複雜之中樞神經副作用，如認知障礙、幻覺、譫妄、肌躍症、抽搐、及痛覺敏感等。有證據指出，類鴉片藥物的神經毒性問題與 morphine 活性代謝產物（如 M3G 及 M6G）的累積有關^{114,115}，因此處理時也應考慮減少類鴉片藥物的劑量或是轉換用藥。此外，譫妄等神經功能障礙亦可能是特定可矯正因素的表現，包括脫水、敗血症、高鈣血症、或合併使用其他具神經活性的藥物等。而對於部分出現躁動及精神病症狀的病人，必要時亦可給予抗精神病藥物（如 haloperidol）或短效型 benzodiazepine（如 midazolam）。

3.5.4.4 呼吸抑制

成癮現象與呼吸抑制是導致不少醫護人員對類鴉片藥物產生誤解的兩大因素。基本上只要遵循用藥原則，很少會出現致命性呼吸抑制。如同嗜睡副作用，呼吸抑制亦會隨治療的進行（如治療開始後 7-10 天）逐漸出現耐藥性。對於必須處理的呼吸抑制，應依病人反應重複給予微量的拮抗型類鴉片藥物 naloxone。使用 naloxone 須注意下列原則：

- (1) Naloxone 不應給予嗜睡但容易被喚醒的病人，無論病人睡覺時的呼吸頻率是否低於每分鐘 10 次。假如在類鴉片藥物預計出現藥效高峰的時間點發生換氣不足及中度鎮靜現象，建議先暫停後續類鴉片藥物劑量，直到呼吸速率回升或疼痛再度產生。
- (2) Naloxone 應在同時合併反應遲鈍 (obtundation) 及呼吸頻率小於每分鐘 8 次的呼吸抑制下，方可使用。在其他狀況下，naloxone 有可能會引發戒斷症候群，應避免使用。
- (3) Naloxone 的治療目標是讓換氣充足，而不是讓病人恢復正常意識狀態。

使用 naloxone 時，建議將 1 mL 的 naloxone (0.4 mg) 以 9 mL 生理食鹽水稀釋為 10 mL，而每分鐘給予 1-2 mL (0.04-0.08 mg)，不可直接快速靜脈注射。另外，由於 naloxone 易引發胃痙攣而導致嘔吐及吸入性肺炎，因此注射時須備妥抽吸設備，並同時小心觀察病人的呼吸以及疼痛反應，直至呼吸速率恢復正常為止，以避免病人承受不必要的痛苦。

有時病人的呼吸功能衰退速度會較緩慢，先經歷數小時或數天的嗜睡後，再逐漸出現呼吸抑制。其原因除了類鴉片藥物過量，亦可能是疾病發生惡化，尤其在末期癌症病人。對於此類呼吸功能緩慢衰退者，假如其疼痛控制藥物為短效型 morphine，可嘗試暫停 1-2 劑並密切觀察病人變化。若呼吸功能恢復，可將藥物劑量減少 25% 後繼續使用；但若呼吸功能持續衰退，且疼痛加劇或出現戒斷症狀，則應儘快

恢復原有止痛療程並調查引發呼吸抑制的其他可能原因。

3.5.4.5 其他副作用

類鴉片藥物尚有其他較少見的副作用，包括口乾、尿滯留、皮癢症等，必要時可使用藥物治療，例如以抗組織胺治療皮癢症或以 prazosin 治療尿滯留等。同時，應避免使用具有抗膽鹼作用 (anticholinergic) 的藥物以預防口乾等問題。

參考資料

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain, Version 1.2018. 2018.
2. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:viii139-54.
3. Jara C, Del Barco S, Grávalos C, et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Transl Oncol* 2018; 20:97-107.
4. Coluzzi F, Taylor R Jr, Pergolizzi JV Jr, et al. Good clinical practice guide for opioids in pain management: the three Ts - titration (trial), tweaking (tailoring), transition (tapering). *Braz J Anesthesiol* 2016; 66:310-7.
5. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:182-96.
6. World Health Organization (WHO). *Cancer Pain Relief with a Guide to Opioid Availability*, 2nd Ed. World Health Organization 1996; Geneva, Switzerland.
7. World Health Organization (WHO). *Cancer Pain Relief*. World Health Press 1986; Geneva, Switzerland.
8. Krames ES. Interventional pain management. Appropriate when less invasive therapies fail to provide adequate analgesia. *Med Clin North Am* 1999; 83:787-808.
9. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000; 7:149-56.
10. Thapa D, Rastogi V, Ahuja V, et al. Cancer pain management-current status. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27:162-8.
11. Natoli S, Lazzari M, Dauri M. Open questions in the treatment of cancer pain: time for strong evidence-based approach? *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16:1-4.
12. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res* 2016; 9:515-34.
13. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31:242-7.
14. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol* 2016; 34:436-42.
15. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13:e58-68.
16. World Health Organization (WHO). WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. World Health Organization 2012; Geneva, Switzerland. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44540/9789241548120_Guidelines.pdf;jsessionid=77878D876DD33A98FE90C9DD007EF45B?sequence=1 [Accessed July 02, 2018]
17. Portenoy RK, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol* 2014; 32:1662-70.

18. Schuster M, Bayer O, Heid F, et al. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment: A systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115:135-42.
19. Stone PA, Macintyre PE, Jarvis DA. Norpethidine toxicity and patient controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:738-40.
20. Seifert CF, Kennedy S. Meperidine is alive and well in the new millennium: evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy* 2004; 24:776-83.
21. Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf* 1998; 19:173-89.
22. Liu JG, Prather PL. Chronic agonist treatment converts antagonists into inverse agonists at delta-opioid receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:1070-9.
23. Eguchi M. Recent advances in selective opioid receptor agonists and antagonists. *Med Res Rev* 2004; 24:182-212.
24. Wang D, Sun X, Sadee W. Different effects of opioid antagonists on mu-, delta-, and kappa-opioid receptors with and without agonist pretreatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321:544-52.
25. Helm S, Trescot AM, Colson J, et al. Opioid antagonists, partial agonists, and agonists/antagonists: the role of office-based detoxification. *Pain Physician* 2008; 11:225-35.
26. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41:273-81.
27. Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain* 2016; 157:2657-63.
28. Fortner BV, Demarco G, Irving G, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24:45-52.
29. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81:129-34.
30. Swanwick M, Haworth M, Lennard RF. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Palliat Med* 2001; 15:9-18.
31. Greco MT, Corli O, Montanari M, et al. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Clin J Pain* 2011; 27:9-18.
32. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46:619-28.
33. Wang CH, Lee SY. Undertreatment of cancer pain. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015; 53:58-61.
34. ACHEON Working Group, Kim YC, Ahn JS, et al. Current practices in cancer pain management in Asia: a survey of patients and physicians across 10 countries. *Cancer Med* 2015; 4:1196-204.
35. Shen WC, Chen JS, Shao YY, et al. Impact of Undertreatment of Cancer Pain With Analgesic Drugs on Patient Outcomes: A Nationwide Survey of Outpatient Cancer Patient Care in Taiwan. *J Pain Symptom Manage* 2017; 54:55-65.
36. Ho KY, Ahn JS, Calimag MM, et al. Inadequate treatment practices for pain relief and adverse event management in cancer patients across 10

- countries/regions in Asia: a call for greater efforts to improve standards for patient care. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018; 14:159-66.
37. Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13:331-8.
 38. Davies AN, Elsner F, Filbet MJ, et al. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: a review of international and national guidelines. *BMJ Support Palliat Care* 2018 Jun 6. doi: 10.1136/bmjspcare-2017-001467. [Epub ahead of print]
 39. Deandrea S, Corli O, Consonni D, et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47:57-76.
 40. Porta-Sales J, Pérez C, Escobar Y, et al. Diagnosis and management of breakthrough cancer pain: Have all the questions been resolved? A Delphi-based consensus assessment (DOIRON). *Clin Transl Oncol* 2016; 18:945-54.
 41. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: the challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80:460-5.
 42. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, et al. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer* 2016; 24:961-8.
 43. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7:CD012638. doi: 10.1002/14651858.CD012638.pub2.
 44. Moselli NM, Cruto M, Massucco P, et al. Long-term continuous subcutaneous infusion of ketoprofen combined with morphine: a safe and effective approach to cancer pain. *Clin J Pain* 2010; 26:267-74.
 45. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115:1634-42.
 46. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:1159-72.
 47. Payne R. Limitations of NSAIDs for pain management: toxicity or lack of efficacy? *J Pain* 2000; 1(3 Suppl):14-8.
 48. Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, et al. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cell Immunol* 2009; 258:18-28.
 49. Whitcomb LA, Kirsh KL, Passik SD. Substance abuse issues in cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6:183-90.
 50. Meera A. Pain and Opioid Dependence: Is it a Matter of Concern? *Indian J Palliat Care* 2011; 17(Suppl):S36-8.
 51. Pergolizzi JV, Zampogna G, Taylor R, et al. A Guide for Pain Management in Low and Middle Income Communities. Managing the Risk of Opioid Abuse in Patients with Cancer Pain. *Front Pharmacol*

- 2016; 7:42.
52. International Association for the Study of Pain (IASP). IASP Statement on Opioids. 2018. Available at: <http://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=7194> [Accessed July 02, 2018]
 53. Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:e593-9.
 54. Lee JS, Hu HM, Edelman AL, et al. New Persistent Opioid Use Among Patients With Cancer After Curative-Intent Surgery. *J Clin Oncol* 2017; 35:4042-9.
 55. Sutradhar R, Lokku A, Barbera L. Cancer survivorship and opioid prescribing rates: A population-based matched cohort study among individuals with and without a history of cancer. *Cancer* 2017; 123:4286-93.
 56. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:17-40.
 57. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:451-8.
 58. Bosilkovska M, Wlader B, Besson M, et al. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs* 2012; 72:1645-69.
 59. Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A. Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:1356-60.
 60. Imani F, Motavaf M, Safari S, et al. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon* 2014; 14:e23539.
 61. Gelot S, Nakhla E. Opioid Dosing in Renal and Hepatic Impairment. *US Pharm* 2014; 39:34-8.
 62. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, et al. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. *Hepat Mon* 2016; 16:e32636.
 63. King S, Forbes K, Hanks GW, et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25:525-52.
 64. Sande TA, Laird BJ, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review. *Support Care Cancer* 2017; 25:661-75.
 65. Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006; 20 Suppl 1:s17-23.
 66. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28:497-504.
 67. Poulsen L, Brøsen K, Arendt-Nielsen L, et al. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51:289-95.
 68. Liao HW, Tsai IL, Chen GY, et al. Simultaneous detection of single nucleotide polymorphisms and copy number variations in the CYP2D6 gene by multiplex polymerase chain reaction combined with capillary electrophoresis. *Anal Chim Acta* 2013; 763:67-75.
 69. Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, et al. Genetic polymorphisms of

- cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics* 2010; 11:537-46.
70. Liou YH, Lin CT, Wu YJ, et al. The high prevalence of the poor and ultrarapid metabolite alleles of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, and CYP3A5 in Taiwanese population. *J Hum Genet* 2006; 51:857-63.
 71. Electronic Medicines Compendium (eMC). Codeine Phosphate. 2016. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5753/smpc> [Accessed: July 02, 2018]
 72. Munar MY, Singh H. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am Fam Physician* 2007; 75:1487-96.
 73. Pham PC, Khaing K, Sievers TM, et al. 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2017; 10:688-97.
 74. Electronic Medicines Compendium (eMC). Tramadol hydrochloride. 2017. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5924/smpc> [Accessed: July 02, 2018]
 75. Electronic Medicines Compendium (eMC). Tramadol hydrochloride 37.5 mg + Acetaminophen 325 mg. 2017. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6630/smpc> [Accessed: July 02, 2018]
 76. Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, et al. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:499-505.
 77. Halbsguth U, Rentsch KM, Eich-Höchli D, et al. Oral diacetylmorphine (heroin) yields greater morphine bioavailability than oral morphine: bioavailability related to dosage and prior opioid exposure. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66:781-91.
 78. Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003; 101:193-8.
 79. Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med* 2003; 17:248-56.
 80. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29:S57-66.
 81. Gardner-Nix J, Mercadante S. The role of OROS hydromorphone in the management of cancer pain. *Pain Pract* 2010; 10:72-7.
 82. Sathyan G, Sivakumar K, Thippawong J. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled release OROS formulation of hydromorphone in the presence of alcohol. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:297-305.
 83. Gupta S, Sathyan G. Providing Constant Analgesia with OROS® Hydromorphone. *J Pain Sympt Manage* 2007; 33:S19-24.
 84. Grider JS. Clinical application of extended-release hydromorphone for pain management. *Therapy* 2009; 6:653-6.
 85. Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD010692.
 86. Kummer O, Hammann F, Moser C, et al. Effect of the inhibition of CYP3A4 or CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67:63-71.
 87. Heiskanen TE, Ruismäki PM, Seppälä TA, et al. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol* 2000; 39:941-7.

88. Andreassen TN, Klepstad P, Davies A, et al. Is oxycodone efficacy reflected in serum concentrations? A multicenter, cross-sectional study in 456 adult cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43:694-705.
89. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8:CD003870.
90. Biancofiore G. Oxycodone controlled release in cancer pain management. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2:229-34.
91. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, et al. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:1072-80.
92. Kuip EJ, Zandvliet ML, Koolen SL, et al. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83:294-313.
93. Staats PS, Markowitz J, Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med J* 2004; 97:129-34.
94. Minami S, Kijima T, Nakatani T, et al. Opioid switch from low dose of oral oxycodone to transdermal fentanyl matrix patch for patients with stable thoracic malignancy-related pain. *BMC Palliat Care* 2014; 13:46.
95. Freynhagen R, von Giesen HJ, Busche P, et al. Switching from reservoir to matrix systems for the transdermal delivery of fentanyl: a prospective, multicenter pilot study in outpatients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30:289-97.
96. Smith H. A Comprehensive Review of Rapid-Onset Opioids for Breakthrough Pain. *CNS Drugs* 2012; 26:509-35.
97. Vasisht N, Gever LN, Tagarro I, et al. Formulation selection and pharmacokinetic comparison of fentanyl buccal soluble film with oral transmucosal fentanyl citrate: a randomized, open-label, single-dose, crossover study. *Clin Drug Investig* 2009; 29:647-54.
98. Rauck R, North J, Gever LN, et al. Fentanyl buccal soluble film (FBFSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2010; 21:1308-14.
99. Taylor DR. Fentanyl buccal tablet: rapid relief from breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:3043-51.
100. Slatkin NE, Xie F, Messina J, et al. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 5:327-34.
101. Foster B, Twycross R, Mihalyo M, et al. Buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45:939-49.
102. Plante GE, VanItallie TB. Opioids for cancer pain: the challenge of optimizing treatment. *Metabolism* 2010; 59 Suppl 1:S47-52.
103. Cone EJ, Gorodetzky CW, Yousefnejad D, et al. The metabolism and excretion of buprenorphine in humans. *Drug Metab Dispos* 1984; 12:577-81.
104. Filitz J, Griessinger N, Sittl R, et al. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2006; 10:743-8.
105. Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly:

- focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008; 3:421-30.
106. Khanna IK, Pillarisetti S. Buprenorphine - an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J Pain Res* 2015; 8:859-70.
 107. Greenwald MK, Johanson CE, Moody DE, et al. Effects of buprenorphine maintenance dose on mu-opioid receptor availability, plasma concentrations, and antagonist blockade in heroin-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:2000-9.
 108. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; 10:428-50.
 109. Pergolizzi JV Jr, Mercadante S, Echaburu AV, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1517-28.
 110. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29:297-326.
 111. Aurilio C, Pace MC, Pota V, et al. Opioids switching with transdermal systems in chronic cancer pain. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28:61.
 112. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, et al. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3):CD009596.
 113. Hagen NA, Foley KM, Cerbone DJ, et al. Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6:125-8.
 114. Janicki PK. Pharmacology of morphine metabolites. *Curr Pain Headache Rep* 1997; 1:264-70.
 115. Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(5 Suppl):S10-24.