

7th
Edition

癌症疼痛之 藥物治療指引

Guidelines for
the Pharmacological
Management of
Cancer Pain
in Taiwan

第七版



台灣疼痛醫學會



台灣癌症安寧緩和醫學會

GlobalMedNews
全球醫藥新知

This publication is commissioned by Taiwan Society of Cancer Palliative Medicine and Taiwan Pain Society as a service to the medical profession. No responsibility is assumed by GlobalMedNews, its licensors or associates, for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. Although advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

Produced by GlobalMedNews ©2018 GlobalMedNews.

或為驚濤駭浪，或為涓涓細流；形影不離，糾纏不休……

這是為疼痛所苦的癌症病人之真切心聲，而最新研究也顯示超過半數的癌症病人有疼痛問題，甚至有超過三分之二的晚期癌症病人表示疼痛嚴重影響其睡眠、情緒，和日常生活。事實上，在良好疼痛管理下，80-90% 的癌症疼痛是可以獲得有效控制。而隨著本次《癌症疼痛之藥物治療指引》的翻修以及第七版的出版，期盼能有助於推廣以最新實證為基礎之癌症疼痛治療觀念和原則，進而提升癌症疼痛的照護與癌症病人和家屬的生活品質。

癌症疼痛的表現相當多元，成因也非常多，可能是癌症本身所致，亦可能是癌症治療的過程所引起。本次《癌症疼痛之藥物治療指引》針對癌症疼痛的分類和評估增添許多新的內容，同時也納入 2018 年美國國家綜合癌症網絡 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 所發表之「成人癌症疼痛指引」的重要見解。此外，目前於台灣核准上市之類鴉片止痛藥物，以及常運用於癌症疼痛治療之非類鴉片藥物的相關用藥資訊，也經過完整翻修和更新。最後對於癌症疼痛治療之護理和衛教資訊，以期能提供更簡明、清楚、易懂之資訊予醫護人員、病人，和家屬 / 照顧者。

本指引有幸與台灣疼痛醫學會合作進行編修，指引的編修是非常辛苦的工作，敝人在此特別感謝所有參與這次編輯工作之專家委員、編輯人員，及學會人員。基於各位的犧牲及貢獻，本次《癌症疼痛之藥物治療指引》第七版方能順利付梓，並為癌症疼痛的管理和治療引入許多重要新知與實務建議。

台灣癌症安寧緩和醫學會第七屆理事長

吳 錦 榕

中華民國一百零七年十月

民國 96 年，台灣疼痛醫學會的疼痛專家們曾參與國家衛生研究院臺灣癌症臨床研究合作組織所編訂的《癌症疼痛處理指引》，對於癌症疼痛評估、癌症疼痛藥物治療、癌症疼痛非藥物治療等議題有詳盡且重要的介紹與建議。醫療發展與變異與時俱進，在 11 年後，欣見台灣癌症安寧緩和醫學會編修《癌症疼痛之藥物治療指引》，台灣疼痛醫學會並盡微薄之力在「疼痛定義、成因與評估」及「癌症疼痛藥物治療」等章節內容修訂。

本次指引的內容，將癌症疼痛評估、處置、用藥、和整體照護的最新實證資訊和觀念融入，並引入美國、歐洲、加拿大等地區之最新癌症疼痛指引的重要政策，這些資訊的整合有助於第一線醫護人員更新對於癌症疼痛的評估和處置的概念，對用藥策略將大有助益；在第七章的疼痛衛教單張建議更直接提供護理人員及病人詳盡的指導訊息，在臨床的運用上有直接的幫助。

這次的指引編修，有賴各界專家委員、編輯人員、和學會行政人員無私的奉獻，投入大量的人力和時間在編輯工作上，終能讓新版指引付諸實現，在此謹代表台灣疼痛學會致上最誠摯的感謝與敬意。

為使本指引的流通與閱讀更便利，本次《癌症疼痛之藥物治療指引》第七版也將於線上平台呈現、並得到台灣癌症安寧緩和醫學會的授權，同時可在台灣疼痛醫學會的網站下載電子檔，期能有效助益癌症疼痛治療原則的推廣和應用，也歡迎各種臨床實務的回饋，以提供內容增修與討論間互相增長的機會。

台灣疼痛醫學會第十五屆理事長

程 廣 義

中華民國一百零七年十月

< 癌症疼痛之藥物治療指引 > 第七版編輯小組名單

發行人	吳錦榕	台灣癌症安寧緩和醫學會理事長暨國泰綜合醫院放射腫瘤科主任
發行人	程廣義	台灣疼痛醫學會理事長暨高雄醫學大學附設中和紀念醫院麻醉部主任
召集人	謝瑞坤	永長欣診所院長
副召集人	陳仁熙	林口長庚紀念醫院血液腫瘤科系主任
審稿委員	王正旭	基隆長庚紀念醫院血液腫瘤科主治醫師
審稿委員	宋詠娟	國泰綜合醫院內科部血液腫瘤科主任
審稿委員	張正雄	彰濱秀傳醫院血液腫瘤科總監暨癌症防治中心主任
審稿委員	張明志	馬偕紀念醫院血液腫瘤科主治醫師
審稿委員	陳美碧	臺北榮民總醫院護理部副主任
審稿委員	趙祖怡	雙和醫院癌症中心主任
撰稿委員	王蕙茜	超越復健診所院長
撰稿委員	何景良	三軍總醫院內科部 部主任
撰稿委員	吳志成	臺中榮民總醫院疼痛科主任
撰稿委員	吳銘芳	中山醫學大學附設醫院腫瘤內科主任
撰稿委員	李宜恬	臺北榮民總醫院護理長
撰稿委員	李淑慧	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院督導
撰稿委員	沈雯琪	林口長庚紀念醫院血液腫瘤科主治醫師
撰稿委員	周文其	林口長庚紀念醫院腫瘤科主治醫師
撰稿委員	林炯森	馬偕紀念醫院血液腫瘤科主治醫師
撰稿委員	林峯盛	臺大醫院疼痛科醫師
撰稿委員	林群書	三軍總醫院放射腫瘤部主任
撰稿委員	邵幼雲	臺大醫院腫瘤醫學部主治醫師
撰稿委員	高振益	桃園長庚紀念醫院安寧病房主任
撰稿委員	高偉堯	台北慈濟醫院醫務部主任兼癌症中心主任
撰稿委員	莊永毓	和信治癌中心醫院身心科主治醫師
撰稿委員	陳秉聰	嘉義長庚紀念醫院血液腫瘤科主治醫師
撰稿委員	廖裕民	台北醫學大學附設醫院血液腫瘤科主治醫師
撰稿委員	趙大中	臺北榮民總醫院腫瘤醫學部藥物治療科及乳房醫學中心主治醫師
撰稿委員	劉彥青	成大醫院麻醉部基礎麻醉科主任
撰稿委員	謝麗鳳	臺北榮民總醫院護理長
撰稿委員	顏家瑞	國立成功大學附設醫院血液腫瘤科主治醫師
撰稿委員	饒坤銘	義大癌治療醫院副院長

3.5.2.3.4	Morphine sulfate sustained release tablets.....	54
3.5.2.3.5	MXL® prolonged release capsules	54
3.5.2.4	Hydromorphone.....	55
3.5.2.5	Oxycodone	56
3.5.2.5.1	短效型 oxycodone	56
3.5.2.5.2	長效型 oxycodone	57
3.5.2.6	Fentanyl.....	57
3.5.2.6.1	長效型 fentanyl 經皮貼片劑型	58
3.5.2.6.2	超速效型 fentanyl 經黏膜吸收劑型.....	59
3.5.2.7	Buprenorphine.....	61
3.5.2.7.1	Buprenorphine 經皮貼片	62
3.5.2.7.2	Buprenorphine 舌下錠	63
3.5.3	類鴉片藥物轉換	63
3.5.3.1	類鴉片藥物轉換調整原則.....	63
3.5.3.2	類鴉片藥物互換調整時機.....	63
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	64
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	65
3.5.4	類鴉片藥物主要副作用及處理方式.....	78
3.5.4.1	便秘 / 糞便嵌塞	78
3.5.4.2	噁心與嘔吐	79
3.5.4.3	神經系統副作用	80
3.5.4.4	呼吸抑制	81
3.5.4.5	其他副作用	82

第四章 輔助性藥物 90

4.1	抗憂鬱劑	91
4.2	抗癲癇劑	92
4.3	外用製劑	94

4.4	皮質類固醇	94
4.5	蝕骨細胞抑制劑	95
4.5.1	雙磷酸鹽類藥物	96
4.5.2	RANKL 抑制劑.....	96
4.6	特殊情況	97
第五章	其他 / 非藥物治療措施.....	104
5.1	緩和性放射線治療	104
5.2	侵入性處置	104
5.3	外科方式止痛	105
5.4	復健對止痛的幫助	105
5.5	認知 / 行為的介入.....	107
第六章	特殊狀況處理	110
6.1	老年病人的治療 – 注意事項.....	110
6.2	肝功能不佳者的治療 – 注意事項.....	111
6.3	腎功能不佳者的治療 – 注意事項.....	111
6.4	透析病人的治療 – 注意事項.....	112
第七章	建議的疼痛衛教單張實例	114
7.1	護理指導訊息 (護理人員篇)	114
7.2	衛教單張 (病人篇)	115
7.2.1	癌症疼痛	115
7.2.2	止痛原則	116
7.2.3	常見的止痛藥種類	116
7.2.4	止痛藥常見副作用與處理.....	116
7.2.5	居家生活注意事項	117
附錄一	未使用過類鴉片藥物病人以短效型 morphine 展開起始治療之範例	119
附錄二	疼痛評估工具	120
附錄三	醫療照護資源及醫學期刊網站	123
附錄四	Cancer Pain Guideline Glossary.....	128

第一章 前言及簡介

1.1 楔子

提供有效的止痛方法、持續追蹤疼痛、並使病人免於疼痛恐懼，不僅是醫護人員的天職，也是所有疼痛病人的基本人權¹。對台灣癌症病人而言，完整的疼痛評估以及適當的疼痛處置是整體照護中的重要環節。在積極進行抗癌治療的同時，應緩解疼痛及其他不適症狀，並應兼顧病人社會、心理、及心靈上的需求，方能有效提升癌症治療效果，增進病人與家屬的生活品質。

疼痛是個人主觀的不愉快感覺，也是癌症的主要症狀之一，往往對日常生活造成莫大影響。雖然統計數據指出90%的癌症病人之疼痛症狀在妥善治療下可獲得控制²⁻⁴，可惜目前處理不當的情形仍相當普遍⁵⁻⁷。中華民國癌症醫學會及台灣癌症安寧緩和醫學會分別於1999年、2009年、及2014年針對全台之醫學中心及區域醫院門診癌症病人進行疼痛問卷評估，發現超過半數(1999年有54%；2009年有51%；2014年有63%)主訴門診前一週內有出現疼痛情形，且三次全國性問卷皆顯示疼痛程度愈高的病人之日常活動受限程度及心理相關症狀愈明顯，嚴重衝擊生活品質。更重要的是，已接受疼痛藥物治療的病人中，仍有1/3不滿意其疼痛處置。由此可見癌症病人疼痛的評估及處置為亟需改進的重要課題。

目前仍有不少因素會對癌症疼痛的臨床處置造成阻礙(見表1-1)，故醫護同仁務必採取正確的因應措施(如病人衛教)並排除各種障礙，為癌症病人提供安全與有效的疼痛管理。

表 1-1 阻礙癌症疼痛治療的因素

醫護人員方面

- 不重視癌症疼痛治療
- 對疼痛評估不足
- 對疼痛治療知識不足
- 使用管制藥物過度保守
- 對類鴉片藥物有所誤解，包括過度憂慮成癮性 (addiction) 及耐藥性 (tolerance)
- 對止痛劑的耐受性 (tolerability) 及相關副作用之處理認知不足

病人方面

- 誤以為必須忍受疼痛
- 誤以為疼痛反映癌症惡化，而不願積極面對
- 擔心醫師將注意力放在疼痛控制而忽略癌症本身的治療
- 未能配合記錄日常疼痛
- 未能養成日常服藥習慣，醫囑遵從性 (compliance) 不足^{8,9}
- 對止痛藥物認知不足，包括對成癮性、耐藥性、及副作用的誤解

1.2 癌症疼痛處理之重要原則

- 疼痛乃主觀症狀，必須重視病人及（或）其家屬對疼痛的觀察與記錄；
- 瞭解病人對疼痛治療的期望，並協助建立合理目標（可參考疼痛評估量表的描述）；
- 持續評估病人動態狀況，以靈活變通的方式提供個人化治療；
- 除止痛療效外，亦應考慮治療措施的便捷性及對病人日常生活的影響；
- 重視類鴉片藥物於癌症疼痛治療中的重要性及不可取代性，並正確使用之；
- 為所有需要接受類鴉片藥物治療的病人提供預防便秘措施；
- 為病人及其家屬提供必要的相關資訊。

參考資料

1. World Health Organization (WHO). Access to Pain Treatment as a Human Right. World Health Organization 2010; Geneva, Switzerland. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js18774en/> [Accessed July 02, 2018]
2. Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63:65-76.
3. Friedman LL, Rodgers PE. Pain management in palliative care. *Clin Fam Pract* 2004; 6:371.
4. Hsieh RK. Pain control in Taiwanese patients with cancer: a multicenter, patient-oriented survey. *J Formos Med Assoc* 2005; 104:913-9.
5. Rau KM, Chen JS, Wu HB, et al. The impact of pain control on physical and psychiatric functions of cancer patients: a nation-wide survey in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45:1042-9.
6. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51:1070-90.
7. 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.
8. Rau KM, Chen JS, Wu HB, et al. Cancer-related pain: a nationwide survey of patients' treatment modification and satisfaction in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47:1060-5.
9. Xu X, Luckett T, Wang AY, et al. Cancer pain management needs and perspectives of patients from Chinese backgrounds: a systematic review of the Chinese and English literature. *Palliat Support Care* 2018 Jan 17:1-15. doi: 10.1017/S1478951517001171. [Epub ahead of print]

第二章 疼痛定義、成因、與評估

2.1 疼痛與癌症疼痛的定義

根據國際疼痛研究學會 (International Association for the Study of Pain, IASP)，疼痛的定義為：「一種感覺及情緒上的不適經驗，可能與真實或潛在的組織傷害相關，或是能以組織傷害相關的用詞進行描述¹。」癌症疼痛則定義為：「由癌症或癌症治療所引起之疼痛²。」

2.2 癌症疼痛的成因

一般而言，疼痛可分為三大類，癌症疼痛亦然，如下所述：

- (1) 體感性疼痛 (somatic pain)：引發原因為體表、肌肉、或是骨骼的受損（如骨轉移等因素），病人可明確指出痛處，其性質常為刀刺痛 (stabbing)、銳痛 (sharp)、搏動性痛 (throbbing) 等。此類疼痛對一般止痛藥物反應良好。
- (2) 內臟性疼痛 (visceral pain)：引發原因包含臟器受損、中空器官阻塞、或平滑肌痙攣等，其特點為定位上困難，表現亦較含糊，如悶痛 (dull)、絞痛 (cramping)，甚至會表現轉移痛 (referred pain)，像是身體某處發生問題，但在其他部位感受到疼痛。病人亦可能會出現自主神經障礙的症狀，如噁心/嘔吐、低血壓、心搏過緩、冒汗等。出現內臟性疼痛的癌症病人，通常須接受類鴉片藥物止痛治療^{3,4}。
- (3) 神經病變性疼痛 (neuropathic pain)：引發原因為神經組織受損，容易引起劇烈疼痛。其性質多變化，如灼痛 (burning)、刺痛 (tingling)、電擊痛 (shock-like)。病人亦可能出現以往從未經歷過的不愉快感覺，即所謂的不悅異常感 (dysesthesia)，屬感覺異常 (paresthesia) 的一種。其他表現尚包括觸摸痛 (allodynia)、痛

覺敏感 (hyperalgesia)、痛覺遲鈍 (hypoalgesia) 等，常需合併使用輔助性藥物 (adjuvants) 才會有較佳的止痛效果。

表 2-1 詳列各種癌症疼痛症候群，而在評估疼痛時，如果能同時考量引發疼痛的可能原因和機轉，也會有助於選擇適當的治療方式。

表 2-1 各種常見於癌症的疼痛症候群^{3,4}

(1) 以腫瘤病變或診療過程的相關性進行分類

因腫瘤或相關病變所致	與腫瘤相關 • 脊椎塌陷或其他病理性骨折 • 急性腸阻塞 (acute ileus) • 急性膽道阻塞 • 急性尿路阻塞 • 顱內壓升高引起之頭痛 • 腫瘤出血 與感染相關 • 因敗血症引起之肌肉痛及關節痛 • 因表皮傷口或膿瘍所引發之疼痛 • 疱疹後神經痛 (post-herpetic neuralgia)
癌症診療過程所致	與診斷過程相關：常發生於執行部位 • 切片 (biopsy) • 脊椎穿刺 (lumbar puncture) • 靜脈穿刺 (vein puncture) • 腹腔穿刺術 (paracentesis) • 胸腔穿刺術 (thoracentesis) • 脊椎穿刺引發頭痛 與手術相關 • 手術後急性傷口疼痛 • 手術後慢性疼痛：胸廓切開術後、乳房切除術後、根除性頸部清除術後、或截肢後幻肢痛或疼痛 • 尿液滯留 (urinary retention) • 腸阻塞 • 與其他治療過程相關：肋膜粘合 (pleurodesis)、腫瘤栓塞、植入腎造口術、與骨髓移植相關之疼痛 (如移植對抗宿主引起之口腔潰瘍及腸炎) 與化學療法注射方式相關 • 靜脈注射引起疼痛 (如靜脈痙攣、滲漏、靜脈炎)

癌症診療過程所致	• 肝動脈栓塞 • 腹膜內化學藥物注射 • 椎管內化學療法所致之頭痛 與化學療法藥物毒性相關 • 口腔咽喉黏膜炎所致之疼痛 • 周邊神經病變 • 血球生長激素 (colony-stimulating factors) 或化學療法 (如 paclitaxel) 引起之瀰漫性骨骼或肌肉痛 • 心肌病變 (cardiomyopathy) 與荷爾蒙療法相關 • 男性女乳症 • 攝護腺癌或乳癌因荷爾蒙治療而造成疼痛暫時加劇 與免疫療法相關 • 干擾素及介白素 (interleukin) 所致之關節痛與肌肉痛 與放射線治療相關 • 黏膜炎 (mucositis)、食道炎 (esophagitis)、咽喉炎 (pharyngitis)、腸炎、直腸炎 (proctitis)、及結腸炎 (colitis) • 神經叢病變 (plexopathy) • 周邊神經病變 • 肌肉病變 (myopathy)
----------	---

(2) 以腫瘤侵犯部位及其治療分類

A. 體感性疼痛

與腫瘤侵犯骨骼引起之疼痛症候群相關	骨骼疼痛：多處病灶或瀰漫性疼痛 (局部轉移或骨骼擴散) • 顱部轉移： • 眼眶症候群 (orbital syndrome) • 副蝶鞍症候群 (parasellar syndrome) • 顱內窩小孔症候群 (middle cranial fossa syndrome) • 頸靜脈孔症候群 (jugular foramen syndrome) • 枕骨髁症候群 (condyle syndrome) • 枕骨斜坡症候群 (clivus syndrome) • 蝶竇 (sphenoid sinus) 轉移 • 脊椎症候群： • 硬腦膜外或馬尾神經壓迫 (cauda equina compression)
-------------------	--

與腫瘤侵犯骨骼引起之疼痛症候群相關	• 寰椎或樞椎破壞與齒狀骨折 (atlanto-axial destruction and odontoid fracture) • 第 7 頸椎至第 1 胸椎症候群 • 第 12 胸椎至第 1 腰椎症候群 • 薦骨症候群 • 骨盆及髖關節症候群 • 長骨 (long bone) 轉移或腫瘤侵犯
與治療相關	骨壞死：放射線或皮質類固醇引起之骨骼壞死
B. 內臟性疼痛	
與腫瘤相關	肝腫脹症候群 (hepatic distension syndrome) 上腹膜後腔症候群 (rostral retroperitoneal syndrome) 慢性腸阻塞及腹膜轉移 慢性輸尿管阻塞 惡性骨盆及會陰疼痛 其他實質器官受腫瘤直接侵犯
與治療相關	慢性腹部疼痛 • 因腹腔內化學療法 • 因放射線治療 放射線治療引起之慢性骨盆腔疼痛
C. 神經病變性疼痛	
與腫瘤直接侵犯或壓迫相關	腦神經病變 (cranial neuropathy) 脊神經根病變 (spinal neuropathy) 周邊神經病變 (peripheral neuropathy) 神經叢病變 • 頸部神經叢 • 臂神經叢 • 腰薦神經叢 • 薦部神經叢 硬腦膜外壓迫
與治療相關	手術後神經病變 • 乳房切除術後 • 胸廓切開術後 • 頸部清除術後 • 腎臟切除術後 • 截肢後幻肢痛或疼痛 放射線治療後 • 頸部、臂神經、或腰薦神經叢之放射線治療神經病變 • 放射線引起之脊髓病變 化學療法後 • 多發性神經病變

2.3 癌症疼痛的評估

2.3.1 通則

常規疼痛評估必須涵蓋疼痛的每個面向，如強度、特性、原因、與其他因子的交互作用、以及對病人的影響等。首先，強度必須量化並記錄相關特性，像是性質、部位、隨時間變化的情形、與加強及緩和因子等（詳見 2.3.2）。接著可再透過全面疼痛評估，找出可能的原因、病理機轉、是否屬於特殊疼痛症候群（如肌筋膜疼痛症候群等）、以及病人對功能性和舒適度的特殊要求（詳見 2.3.3）。全面疼痛評估在疼痛持續、疼痛惡化、或有新的疼痛時皆須執行，同時也要收集正在使用的其他治療、對生活及心理造成的影響、止痛滿意度、及類鴉片藥物濫用與誤用危險因子等資訊，必要時可訪談其家人或照護者以進一步瞭解病人的情況。

2.3.2 疼痛強度評估

疼痛強度評估至少須包含現在的強度與過去 24 小時之最高強度、平均強度、及最低強度；而完整的全面疼痛評估則須收集「過去一週最痛強度」、「休息時的疼痛強度」、以及「活動時的疼痛強度」等更詳細資訊。表 2-2、表 2-3、和表 2-4 為常用之簡易疼痛強度評估量表，而進行全面疼痛評估時可參考表 2-5。

表 2-2 數字評定量表 (Numeric Rating Scale, NRS)^{5,6}

口語：0 分為不痛，10 分為最痛（例如生育、手腳斷掉等）。

請問您的疼痛是 0 到 10 分中的幾分？

書寫：請從 0 分（不痛）到 10 分（最痛）圈出最能代表您疼痛強度的數字。

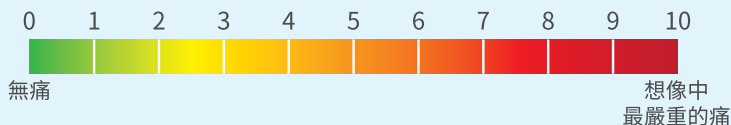


表 2-3 臉譜疼痛量表 (Faces Pain Scale, FPS)⁵⁻⁷

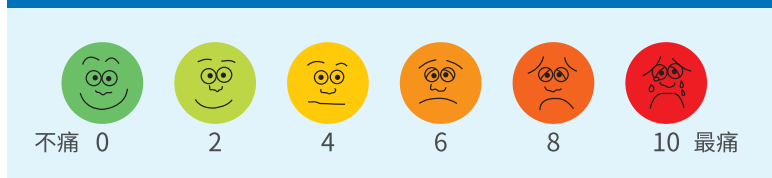


表 2-4 疼痛程度分類量表

無痛	輕度疼痛	中度疼痛	重度疼痛
0 分	1-3 分	4-6 分	7-10 分

2.3.3 全面疼痛評估

全面疼痛評估目的為分析疼痛成因、特質、及病理變化，並依據病人身體狀況制定個人化疼痛治療。評估時應收集過去病史（包含心理社會層面）、身體和實驗室檢查結果、及影像證據。在疼痛成因方面，須瞭解癌症本身的侵犯部位、有無可能導致疼痛的癌症治療（如化療、放療、手術）或處置、以及其他共病引起之非癌疼痛（如關節炎）。病理變化則須區分為體感性疼痛、內臟性疼痛、神經病變性疼痛、以及情感、行為、與認知的影響。疼痛資訊一般是由病人自己報告，但若無法自行表達，就須以其他方式進行評估（詳見 2.3.4）⁸。

全面疼痛評估應收集以下資訊：

- (1) 疼痛評估與疼痛藥物使用史
 - 疼痛位置、影響範圍、擴散情形。
 - 疼痛強度（詳見 2.3.2）：
 - 過去 24 小時與目前的疼痛強度。
 - 休息與移動時的疼痛強度。

- 對活動的影響 (表 2-5)：
 - 包含情緒、行動能力、人際關係、睡眠、食慾、生活樂趣等。
 - 時間因素：何時發作、發作多久、時間性變化、持續性、或陣發性等。
 - 疼痛描述或特性：
 - 刺痛、抽痛、或壓痛常與皮膚、肌肉、或骨骼的體感性疼痛相關。
 - 啃咬般的痛、絞痛、或尖銳痛常與內臟性疼痛相關。
 - 燒灼痛、刀刺痛、或電擊痛常與神經病變性疼痛相關。
 - 疼痛惡化 / 緩減的因素。
 - 其他同時存在的症狀或叢發症狀 (symptom clusters)。
 - 目前疼痛處置計畫 (包含藥物與非藥物)，若使用藥物則須瞭解：
 - 藥物種類，如處方藥、指示藥、成藥、中藥等。
 - 用藥劑量、途徑、頻次等。
 - 目前主要負責將處方藥物給予病人的人員。
- (2) 癌症治療現在史與過去病史
 - 癌症治療：包含現在與過去的化療、荷爾蒙治療、放療、與手術等。
 - 其他重要疾病或情況。
 - 之前存在的慢性疼痛。
- (3) 身體檢查
- (4) 實驗室檢測結果與影像結果，以評估疾病進展
- (5) 其他心理社會層面
 - 病人的煩惱。
 - 家庭與其他支持：評估對照顧者的衝擊與負擔並提供適當建議。
 - 精神病史評估：包含病人、照顧者、與家屬的藥物濫用史。
 - 藥物誤用或濫用的風險因子。
 - 疼痛治療不足的高風險病人：
 - 如兒童、老人、少數民族、女性、溝通困難者，或有特殊文化因素的族群等⁹⁻¹³。

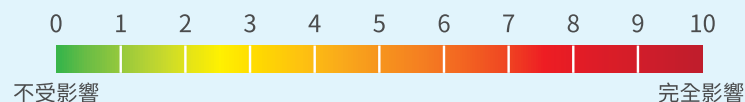
若疼痛持續或屬於頑固性疼痛，則須追加評估：

- 對目前治療的反應：
 - 疼痛緩解程度。
 - 對治療計畫的依賴或遵循程度。
 - 藥物副作用，如便秘、昏睡、反應變慢、噁心等。
- 先前的疼痛治療：
 - 使用原因、使用時間長短與效果如何、停止原因、有無副作用等。
- 特殊的疼痛議題：
 - 疼痛對病人、家屬、照護者的意義與影響。
 - 病人、家屬、照護者的知識與信仰對疼痛與疼痛藥物的看法。
 - 宗教靈性上對疼痛受苦的想法。
 - 病人對疼痛治療的目標與期待。
 - 評估使用綜合治療。
 - 評估可能的副作用。
 - 評估類鴉片藥物可能的濫用、誤用、或積存，同時應列出所有可能與濫用或誤用相關的危險因子。

表 2-5 疼痛對活動的影響^{14,15}

從 1 到 10 中選一個在過去 ☐ 24 小時 ☐ 7 天 內，最能代表疼痛對你影響的數字：

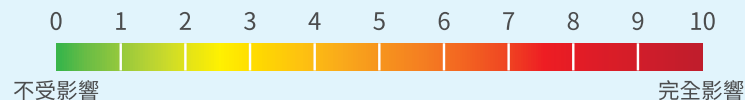
(1) 一般活動



(2) 情緒



(3) 走路能力



(4) 正常工作 (包括可走到家外面或做家事)



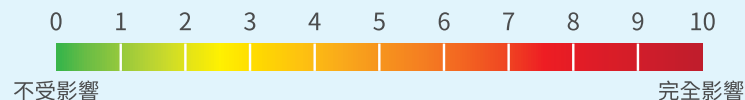
(5) 人際關係



(6) 睡眠



(7) 生活意義



2.3.4 無法以言語表達的病人之疼痛評估

對於因認知或生理問題而無法以言語表達的病人，可參考美國疼痛照護護理學會 (American Society for Pain Management Nursing, ASPMN) 所發展之姿勢描述與臨床建議來進行疼痛評估⁶。執行時一般採直接觀察，並從家屬 / 照顧者及疼痛治療反應取得多方資訊；但須注意行為改變也可能導因於情緒壓力或譫妄，應進一步釐清。以下為針對不同類型的病人可運用之評估工具，此外也鼓勵醫師多發展新的評估方式：

- (1) 重度失智症病人：
 - 失智症的不舒適評估法¹⁶。
 - 非語言疼痛指標檢查表^{6,17}。
 - 重度失智症的疼痛評估法¹⁸。
- (2) 意識不清或氣管插管病人：
 - 行為疼痛指數¹⁹。
 - 重症疼痛評估工具²⁰。

2.3.5 因應文化與語言差異進行評估

文化與語言的差異會影響疼痛評估之結果，建議應會同受過訓練的翻譯人員，並配合適當工具進行評估^{9,10}。

參考資料

1. IASP Taxonomy. <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain> (Accessed March 16, 2018).
2. IASP Cancer Pain. <https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/CancerPain> (Accessed March 16, 2018).
3. Portenoy RK. Contemporary Diagnosis and Management of Pain in Oncologic and AIDS Patients, 2nd Ed. Newtown PA, USA: Handbooks in Health Care Co., 1998.
4. Fitzgibbon DR, Loeser JD. Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management. Philadelphia PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
5. Ware LJ, Epps CD, Herr K, et al. Evaluation of the Revised Faces Pain Scale, Verbal Descriptor Scale, Numeric Rating Scale, and Iowa Pain Thermometer in older minority adults. *Pain Manag Nurs* 2006; 7:117-25.
6. Herr K, Coyne PJ, McCaffery M, et al. Pain assessment in the patient unable to self-report: Position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manag Nurs* 2011; 12:230-50.
7. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, et al. The Faces Pain Scale-Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93:173-83.
8. Tsao SL, Hsieh YJ. Pain management experience at a central Taiwan medical center. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015; 53:66-70.
9. Al-Atiyyat NMH. Cultural Diversity and Cancer Pain. *J Hosp Palliat Nurs* 2009; 11:154-64.
10. Ezenwa MO, Ameringer S, Ward SE, et al. Racial and ethnic disparities in pain management in the United States. *J Nurs Scholarsh* 2006; 38:225-33.
11. Kaye AD, Baluch A, Scott JT. Pain management in the elderly population: A review. *Ochsner J* 2010; 10:179-87.
12. CS Cleeland. Undertreatment of cancer pain in elderly patients. *JAMA* 1998; 279:1914-5.
13. KO Anderson, Richman SP, Hurley J, et al. Cancer pain management among underserved minority outpatients: Perceived needs and barriers to optimal control. *Cancer* 2002; 94:2295-304.
14. Cleeland CS, Nakamura Y, Mendoza TR, et al. Dimensions of the impact of cancer in a four-country sample: New information from multidimensional scaling. *Pain* 1996; 67:267-73.
15. MD Andersen Cancer Center: The Brief Pain Inventory. <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html> (Accessed March 16, 2018).
16. Kovach CR, Noonan PE, Griffee J, et al. The assessment of discomfort in dementia protocol. *Pain Manag Nurs* 2002; 3:16-27.
17. Feldt KS. The checklist of nonverbal pain indicators (CNPI). *Pain Manag Nurs* 2000; 1:13-21.
18. Panke JA, Kuntupis M, MacDonald S, et al. A pain assessment tool for people with advanced Alzheimer's and other progressive dementias. *Home Healthc Nurse* 2003; 21:32-7.

19. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001; 29:2258-63.
20. Céline G, Céleste J. Pain Assessment in the Critically Ill Ventilated Adult: Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and Physiologic Indicators. *Clin J Pain* 2007; 23:497-505.

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)。

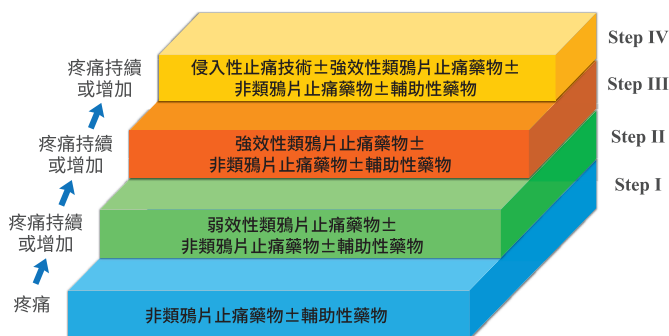


圖 3-1 癌症疼痛治療四階梯

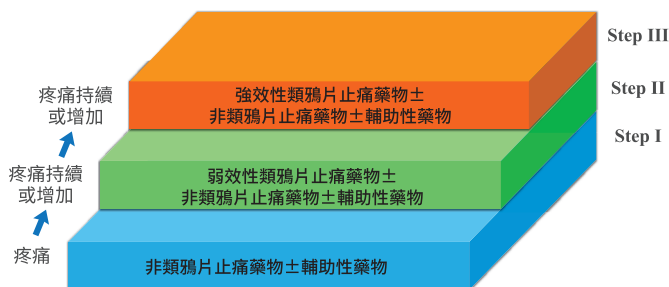


圖 3-2 目前的 WHO 癌症疼痛治療三階梯



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。

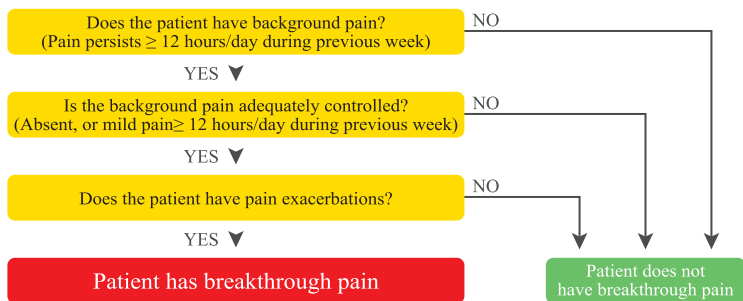


圖 3-4 APM 突發性疼痛診斷公式

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	Lidocaine
Tetracaine	Bupivacaine
Ropivacaine hydrochloride	Prilocaine + Lidocaine

皮質類固醇 (corticosteroids)

Prednisone	Prednisolone
Hydrocortisone	Dexamethasone
Methylprednisolone	Triamcinolone

抗偏頭痛製劑

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

其他類

Bisphosphonates	Hyoscine-N-butylbromide
Denosumab	Capsaicin cream

肌肉鬆弛劑

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

鎮靜、安眠、抗焦慮劑

Alprazolam	Lorazepam
Flunitrazepam	Estazolam
Midazolam	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	Benzydamine	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 trisilicylate	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	Diffunisal	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} 。
腎衰竭 (kidney failure)	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} 。
	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，口服用藥與靜脈注射 / 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-glucoronide 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 µg/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 µg/hr、52.5 µg/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 $60\text{ mg} \div 60\text{ mg/粒} = \text{每日 } 1\text{ 粒}$ 。

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 $60 \text{ mg} \times 2 = 120 \text{ mg}$ ，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 $45 \text{ mg} \div 20 \text{ mg/粒} = 2 \text{ 粒}$ ，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 $40 \text{ mg} \div 6 = 6.67 \text{ mg}$ ，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。

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 $60 \text{ mg} \times 2 = 120 \text{ mg}$ ，若轉換至長效型 hydromorphone OROS® (如 Journista® 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 $24 \text{ mg} \div 8 \text{ mg/粒} = 3 \text{ 粒}$ ，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 $120 \text{ mg} \div 6 = 20 \text{ mg}$ ，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
“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)	Morphine sulfate 30 mg/ 粒	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。 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。
硫酸嗎啡長效膜衣錠 30 毫克 (MST Continus® tablets 30 mg)		
默痛舒持續性藥效膠囊 60 毫克 (MXL® prolonged release capsules 60 mg)	Morphine sulfate 60 mg/ 粒	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。

藥品名稱	主要成分	產品特性
釋通緩釋錠 8 毫克 (Jurnista® prolonged release tablets 8 mg)	Hydromorphone HCl 8 mg/ 粒 (OROS® formulation)	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。
奧諾美 5 毫克速效膠囊 (OxyNorm® immediate release capsules 5 mg)	Oxycodone HCl 5 mg/ 粒	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。
疼始康定 10 毫克持續藥效錠 (OxyContin® controlled release tablets 10 mg)	Oxycodone HCl 10 mg/ 粒	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。
疼始康定 20 毫克持續藥效錠 (OxyContin® controlled release tablets 20 mg)	Oxycodone HCl 20 mg/ 粒	

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附性問題，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，並減少長時間間洗澡、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)	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附性問題，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。
“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)	

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
全克痛穿皮貼片 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。
全克痛穿皮貼片 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)	(µg/hr)	(µg/hr)	
口服	口服	SC	IV	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		
		40	40	120	24	60-80	50		52.5 [★]
		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，若以排便次數為客觀標準，每週排便頻率小於3次，就算是便秘。便秘的臨床表現為糞便乾、硬，有解不乾淨的感覺，或是排便時需要用力解便。根據最新 2016 年 5 月出版的羅馬準則 IV (ROME IV)，鴉片類藥物所致便秘 (opioid-induced constipation, OIC) 的診斷標準首次被列入準則中¹¹⁶。

表 3-9 OIC 診斷標準：羅馬準則第四版

(1) 當開始使用鴉片類藥物、改變或增加鴉片類藥物的治療時，出現新的便秘症狀或便秘症狀惡化。需符合下列至少 2 項條件：

- A. 每 4 次排便中有 1 次以上(25%)需要用力解便
- B. 每 4 次排便中有 1 次以上(25%)糞便呈團塊或硬便 (BSFS 第 1/2 型)
- C. 每 4 次排便中有 1 次以上(25%)感覺排便排不乾淨
- D. 每 4 次排便中有 1 次以上(25%)有肛門直腸陽塞感
- E. 每 4 次排便中有 1 次以上(25%)需要手動協助解便
- F. 每週自發性排便小於 3 次

(2) 在沒有使用緩瀉劑的情況下，幾乎不會出現鬆軟的糞便。

臨床上常見引起便秘的原因如下¹¹⁷：神經/精神性因素（如：自律神經病變、腦血管病變），內分泌與代謝因素（如：尿毒症、糖尿病、電解質不平衡等），胃腸道疾病（如：肛門狹窄、腸躁症等），肌肉、結締組織和發炎性疾病，藥物（如：止瀉藥、止痛藥/鴉片類藥物、抗精神病藥物），飲食與生活型態（如：纖維攝取不足、水分攝取不足），及其他（如：接受手術後、腫瘤或癌症壓迫）。

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。儘管有些證據顯示嗎啡貼片相較於嗎啡較不易產生便秘^{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(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，但是治療便秘之前須排除是否有腸阻塞，再給予所需藥物，讓病人按指示自行處理。

末梢性 μ 型類鴉片受體拮抗劑 (peripherally acting μ -opioid receptor antagonists, PAMORAs) 已獲得治療 OIC 的適應症，可供 OIC 病人使用。對於確診 OIC 的病人，如果先前已使用過傳統緩瀉劑，但便秘症狀仍持續出現，則可增加 PAMORA 類藥物合併治療。若病人未曾使用過緩瀉劑，可選擇先給予傳統緩瀉劑或直接給予 PAMORA 類藥物^{118.119.120.121}。同時應提醒病人，緩解便秘的藥物需每日規律服用，而非症狀出現時才使用。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。

台灣目前僅有的末梢性 μ 型類鴉片受體拮抗劑 (PAMORA) 為 naldemedine。此藥物使用方式僅需每日一次一錠即可有效改善 OIC，不需隨著鴉片類藥物的劑量調整，且不會影響鴉片類藥物的止痛效果。服用第一劑藥物 4.7 小時後，大約半數病患就會排便。若出現藥物不良反應如腹瀉及腹痛，建議調降緩瀉劑劑量或停用藥物。台灣常見 OIC 治療藥品，請見表 3-10^{122.123.124.125}。

表 3-10 台灣常見 OTC 治療藥物

學名	Naldemedine	Sennoside	Bisacodyl	MgO	Lactulose
藥品 機轉	PAMORA	刺激性緩瀉劑		滲透性緩瀉劑	
劑型	口服	口服	口服	口服	口服液
使用 方式	一天一錠 若發生不良反應可降 至一天 0.5 錠	隨著便秘嚴重程度，調整劑量			
副作用	腹瀉、腹痛	腹瀉、腹絞痛		腹瀉、腹痛	腹瀉、腹脹
注意 事項	停止投與類鴉片藥物 時，亦應停止投與本 藥	長期使用恐有依賴性		有高鎂血症 風險，故腎 功能不佳病 患不建議使 用	糖尿病及半 乳糖血症病 患應小心使 用

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類鴉片藥物進行止痛治療。

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、皮膚症等，必要時可使用藥物治療，例如以抗組織胺治療皮膚症或以 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:vii139-54.
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 Symp 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 (FBSF) 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.

第四章 輔助性藥物

輔助性藥物（或稱共同鎮痛藥），係指某些主要適應症並非鎮痛，但亦具有鎮痛療效的藥物，若合併類鴉片藥物使用即能呈現加成的鎮痛效果。在癌症病人的疼痛治療上，這類藥物有機會緩解類鴉片藥物治療無效的疼痛；亦可藉由合併治療達到類鴉片藥物的劑量減量（dose sparing），為已使用類鴉片藥物的病人減少副作用的發生或降低其嚴重程度^{1,2}。

這些藥物適用於 WHO 止痛階梯之任何一階，且於癌症疼痛的治療上也越來越重要。雖然類鴉片藥物合併適當輔助性藥物可能有助於成功治療疼痛，但研究結果顯示輔助性藥物在多數癌症病人的止痛治療尚未充分運用¹。

這些輔助性藥物的主要適應症相當廣泛，而治療主要適應症的標準劑量可能也不同于止痛需使用的劑量，因此使用方式與用量需視病人情況進行個別化調整³。2017 年發表的系統性分析顯示，有低品質的臨床證據支持 gabapentin、pregabalin、amitriptyline、和 venlafaxine 用於治療癌症疼痛的療效；而目前尚無足夠證據驗證 lamotrigine、levetiracetam、大麻素（cannabinoids）、NMDA 受體拮抗劑（N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists）、皮質類固醇、及局部麻醉劑對於癌症疼痛的治療效果³。不過該分析也認為特定病人仍有機會受惠於輔助性藥物，因此建議任何搭配輔助性藥物的癌症疼痛治療均應配合病人的情況和偏好，打造個人化的治療模式³。

針對病人疼痛症候群（pain syndromes）詳細檢查以釐清產生疼痛的機制，是能否選擇適當輔助性藥物的關鍵⁴。例如臨床醫師必須精確區分體感性疼痛、內臟性疼痛、和神經病變性疼痛；其中神經病變性疼痛在癌症病人的盛行率約有四成，但對於類鴉片藥物的反應較差^{4,6}。輔助性藥物用於治療神經病變性疼痛時，止痛效果不若高劑量的類鴉片藥物來得迅速，通常需要幾天至幾週的時間逐漸調整劑量，才能達到最大的治療效果；不過比較不會發生額外的副作用^{4,7}。

另外，判斷疼痛是否屬於慢性疼痛症候群 (chronic pain syndromes) 也至關重要。慢性疼痛症候群常因為已經有中樞神經敏感化，因此處置方式不同於急性疼痛 (如術後或創傷疼痛)。在一般情況下，低劑量的 NMDA 受體拮抗劑 (如 ketamine) 或許可使用於慢性癌症疼痛症候群之中樞神經敏感化治療^{8,9}，但目前的臨床證據不甚明確，用藥時應密切監控¹⁰⁻¹²。Methadone 可能適用於合併有神經病變性疼痛的病人，但是目前相關證據僅來自小型臨床試驗，尚需更嚴謹的大型研究驗證^{13,14}。另外，皮質類固醇可能有助於治療發炎性疼痛 (inflammatory pain)，如腫瘤急速增長造成的壓迫症候群 (compression syndrome)，或腫瘤直接侵犯器官和神經結構所引起之疼痛，但現有實證亦來自小型研究為主¹⁵⁻¹⁷。以下分別介紹不同類別的輔助性藥物 (表 4-1)^{1,4}：

4.1 抗憂鬱劑

抗憂鬱劑已成為合併有神經病變性疼痛的癌症病人所不可或缺之輔助性藥物，主要的止痛作用機轉是抑制血清素和正腎上腺素在脊髓背側突觸的再吸收，也可能會參與阻斷鈉離子通道 (sodium channels) 和 NMDA 谷氨酸受體 (NMDA glutamate receptors) 等機制^{1,18}。抗憂鬱劑用於輔助止痛的效果與其抗憂鬱的療效無關，達到止痛所需之劑量往往低於達到抗憂鬱所需劑量，而且達到有效止痛的時間也比較快^{1,4,19}。

抗憂鬱劑中，三環類抗憂鬱劑是用於治療神經病變性疼痛最傳統的藥物；而 SSRIs 則由於止痛療效並不確定，所以較少被使用。新一代的 SNRIs 已被證明在治療神經病變性疼痛上，會比 SSRIs 更為有效²⁰⁻²²。傳統上，這些藥物先被用來治療糖尿病神經病變及帶狀皰疹後神經痛。而在癌症病人，三環類抗憂鬱劑適用於放射治療、神經壓迫、及化療所造成的神經病變性疼痛。抗憂鬱劑也有治療憂鬱、焦慮、和失眠等的效果，不過三環類抗憂鬱劑的療效有時會受到負責代謝之 CYP2D6 酵素所影響。CYP2D6 基因突變的病人 (約 10%

的高加索人和 1% 的亞洲人) 之酵素活性較低，因此建議使用三環類抗憂鬱劑應從低劑量開始給藥 (如 amitriptyline 從睡前 10-25 mg 開始給予)，之後再視病人情況逐步調高劑量²³。有研究顯示三級胺類三環類抗憂鬱劑 (如 amitriptyline 或 imipramine) 的鎮痛效果較二級胺類三環類抗憂鬱劑 (如 desipramine 或 nortriptyline；目前這兩種藥物在台灣之藥證均已註銷) 為佳，但副作用較嚴重²⁴。

三環類抗憂鬱劑應慎用於過去有充血性心臟衰竭、缺血性心臟疾病、心律不整 (特別是傳導支阻滯) 和青光眼病史的病人，因為這些藥物可能會引起心臟傳導阻滯、低血壓、和心律異常等併發症。其他副作用則包括鎮靜 (由 H1 blockade 所致)、抗膽鹼作用 (如口乾、便秘、尿滯留)、及坐立不安；而老年病人特別容易發生上述不良反應^{21,22}。另外，停用這些藥物也必須逐漸調低劑量，以避免戒斷症狀產生。突然停藥可能引發的症狀包括頭痛、全身無力、噁心、和嘔吐。此外，用藥時也需注意三環類抗憂鬱劑、SSRIs、和其他會增加血液中血清素濃度的藥物 (如 dextromethorphan 或 tryptophan) 若合併使用，即可能會引發血清素症候群 (serotonin syndrome)，臨床特徵包括精神狀態改變、自律神經功能紊亂、和神經肌肉異常等^{24,25}。

近年來，SNRIs 愈來愈常用於神經病變性疼痛的治療，其中 duloxetine 即屬於 SNRIs，而其療效證據主要來自糖尿病周邊神經病變性疼痛的隨機對照試驗²⁶。Duloxetine 與用藥劑量相關之常見副作用包括噁心和嗜睡；而整體來說，SNRIs 比起傳統之三環類抗憂鬱劑具有較佳安全性以及較輕微的副作用，使 duloxetine 逐漸成為治療神經病變性疼痛的重要選擇。另一項同屬 SNRIs 的 venlafaxine (其正腎上腺素再吸收效果較弱) 也具有類似特性²⁴。

4.2 抗癲癇劑

抗癲癇劑已成功用於治療神經病變性疼痛^{21,27}，而這些藥物可能是藉由降低神經元的不正常活動並穩定神經元的細

胞膜來達到減低神經病變性疼痛的強度^{1,28}，可用於治療癌症病人的劇烈刺痛，包括尖銳或燒灼性的慢性神經病變性疼痛。在一般情況下，這些症狀可能是因腫瘤直接對周邊神經或脊髓之侵襲、或因骨侵犯或椎骨塌陷等所造成之壓迫所致；也可能是因放射治療或化療引起神經損傷所致^{4,29}。

常見的抗癲癇劑作用機轉，包括抑制鈉離子通道以減少不正常放電（如 phenytoin、lamotrigine、carbamazepine、和 oxcarbazepine），以及調節鈣離子通道影響神經傳遞物質的釋放（如 gabapentin 和 pregabalin，兩者均屬於 gabapentinoids）¹。

Carbamazepine 有治療神經病變性疼痛的臨床療效，而目前 TFDA 核准的主要適應症為治療癲癇症、三叉神經痛、及原發性舌咽神經痛等。由於 carbamazepine 具有明顯的相關副作用，故使用的癌症病人人數相當有限，並非癌症合併神經病變性疼痛的首選用藥²⁴。其常見的副作用包含嗜睡、頭暈、便秘、及共濟失調；其他嚴重的副作用尚包括皮疹、白血球減少、和肝毒性。而帶有 HLA-B*1502 基因型者，發生史蒂文斯-強生症候群 / 毒性表皮溶解症的風險較未帶有 HLA-B*1502 基因型者高³⁰⁻³²，在台灣病人需留意此風險。

Oxcarbazepine 類似 carbamazepine，統計顯示其對糖尿病病人之神經病變性疼痛的治療具有效果，也沒有血液或肝臟的副作用，但會產生具有危險性的低鈉血症。因此建議使用前需檢驗基礎鈉含量，並在用藥 6 週和 8 週後再次檢驗^{33,34}。

Gabapentin 和 pregabalin 為二種類似的抗癲癇劑，已在許多神經病變性疼痛治療指引中，被建議作為治療神經病變性疼痛的第一線藥物³⁵。但 gabapentin 因口服生體可用率差，且劑量提升時會出現非線性藥物動力學，兩種特性均不利其使用。這些因素使得 gabapentin 難以預測適當的治療劑量，而需延長時間做劑量調整。其常見的副作用包括頭暈、嗜睡、頭痛、腹瀉、噁心等症狀。Pregabalin 則屬於較新的 gabapentinoids，臨床上可與 gabapentin 互相

取代。相較於 gabapentin，pregabalin 於劑量提升時的線性藥物動力學更利於其使用，也較容易預測適當治療劑量，可較迅速調升劑量為其重要優點³⁶。尤其在一些確定有神經病變性疼痛的病人，使用 pregabalin 比單獨使用類鴉片止痛藥物具有更好的止痛效果，且副作用較少³⁷。

至於其他類抗癲癇劑可否用於神經病變性疼痛的癌痛病人，仍應以原主要適應症依循使用，方能得到最大的效果，也比較不會發生額外的副作用；而是否可作為癌症疼痛病人輔助廣泛性神經病變性疼痛的處置，仍需要更多的實證研究驗證。

4.3 外用製劑

Lidocaine 5% 透皮貼布，主要用於緩解帶狀疱疹後神經痛。如果使用於未受損的皮膚上，在 24 小時期間最多可同時使用 3 片，但每次使用不可超過 12 小時，貼片亦可用剪刀減為更小片以符合疼痛區域面積。全身吸收的程度不大，最常見的副作用是局部皮膚反應²⁴。而高劑量外用辣椒素 (8% capsaicin cream)，對疱疹後神經痛的疼痛控制也有效^{1,24}。

4.4 皮質類固醇

皮質類固醇治療仍是癌症疼痛控制的重要支柱。皮質類固醇產生鎮痛作用的病理生理機轉，主要是透過抑制磷脂酶 A2 (phospholipase A2) 的花生四烯酸途徑 (arachidonic acid pathway)；而這類藥物也有助於減少疼痛敏感組織的周邊水腫。皮質類固醇亦被認為可能有助降低神經元間的接觸 (ephaptic) 所引起之異常放電；相關治療也會有利於病人的胃腸道功能，包括增加食慾和減少噁心^{1,15}。皮質類固醇過去常被用於治療有骨轉移且伴有疼痛、惡性硬膜外壓迫、和腦內病變續發的腦水腫，亦可用於治療末梢神經受腫瘤壓迫之神經病變性疼痛。

Dexamethasone 的礦物皮質素效應最低且半衰期也最長，適合每天 1 次或每天 2 次使用。為了減少類固醇的刺激效應並預防失眠，較適合白天使用^{15,38}。一開始可先用低劑量，如每天口服 1 次 dexamethasone 4-8 mg，後續劑量則隨著是否達到止痛效果或發生副作用而調整。重度急性疼痛發作或脊髓受壓迫時，使用高劑量 (16-32 mg) 可能更為合適。若使用皮質類固醇無效時，必須逐漸調降劑量後才停用^{15,16}。皮質類固醇應避免長期使用以避免副作用，包括胃腸功能紊亂（即胃炎和潰瘍）、高血糖、高血壓、白蛋白低下、體液滯留、骨質疏鬆症、免疫抑制、和肌病等。

4.5 蝕骨細胞抑制劑

成骨細胞和蝕骨細胞會處於相互平衡以維持骨質的更新；但當癌細胞擴散到骨骼時，蝕骨細胞和成骨細胞的正常動態平衡會被破壞。若成骨細胞的活性較蝕骨細胞高，是為骨性骨轉移 (osteoblastic metastasis)；而若蝕骨細胞的活性較成骨細胞高，則為蝕骨性骨轉移 (osteolytic metastasis)。其中成骨性骨轉移較為少見，最常出現於攝護腺癌骨轉移，而蝕骨細胞抑制劑對於成骨性骨轉移的作用較不清楚。蝕骨性骨轉移則可見於各類癌症（包括攝護腺癌），是一般比較常見的情況。

在蝕骨性骨轉移的情形下，蝕骨細胞的數量或功能會增加，使得骨骼的破壞提高，而可能導致各類骨骼相關併發症，如疼痛、骨折、高血鈣症、或神經壓迫等¹。蝕骨細胞抑制劑 (osteoclast inhibitors) 又稱為骨修飾劑 (bone-modifying agents)，可藉由抑制蝕骨細胞的活性而改善或避免上述併發症的發生。

蝕骨細胞抑制劑可分為雙磷酸鹽 (bisphosphonates) 及 RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) 抑制劑兩種，這些藥物被證實可以降低骨骼相關的併發症，並改善蝕骨性骨轉移所造成的疼痛，因此為蝕骨性骨轉移疼痛治療的重要輔助性藥物³⁹⁻⁴¹。由於長期使用這

些藥物有 1-5% 的機率導致下顎骨壞死，故開始使用前必須先確認病人的牙齒狀況；若有需要進行牙科治療，應於開始使用蝕骨細胞抑制劑前完成。使用蝕骨細胞抑制劑期間，需注意口腔保健並避免牙科治療^{40,41}。

由於並非所有蝕骨細胞抑制劑皆有使用於蝕骨性骨轉移的適應症，故以下僅討論有蝕骨性骨轉移適應症的藥物。

4.5.1 雙磷酸鹽類藥物

雙磷酸鹽類藥物發展歷史較久，可區分為單純的雙磷酸鹽類藥物（如 clodronate）及新一代的 amino-bisphosphonates（如 pamidronate 及 zoledronic acid），而 aminobisphosphonates 對蝕骨細胞的效果更強³⁹。Clodronate 目前僅有口服劑型，劑量為每日 1,600 mg 單次服用；而口服使用時需特別注意其可能導致胃食道逆流、食道炎、以及潰瘍等問題，故服用時應搭配充份的水，且服用後 30-60 分鐘內不可平躺。Pamidronate 及 zoledronic acid 皆為針劑劑型，因此無口服用藥的問題。Pamidronate 的用法是每 3-4 週以 2 小時輸注給予 60-90 mg。腎功能不佳的病人不需調整劑量，但需延長輸注時間；而若 $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/hr}$ 則輸注速度必須降至 20 mg/hr。Zoledronic acid 的用法則是每 3-4 週以 15 分鐘輸注給予 4 mg，腎功能不佳的病人需調整劑量⁴⁰。

雙磷酸鹽類藥物的副作用除了可能導致下顎骨壞死，及口服劑型特有的消化道傷害外，尚包括低血鈣症、類似感冒的症狀（如輕微發燒）、肌肉與關節酸痛等。

Clodronate 及 pamidronate 的健保給付目前較寬鬆，所有需要類鴉片藥物處理疼痛的蝕骨性骨轉移病人，不限原發癌別皆可使用。然而 zoledronic acid 則僅限於乳癌、攝護腺癌、及多發性骨髓瘤併有蝕骨性骨轉移之病人有健保給付。

4.5.2 RANKL 抑制劑

Denosumab (如 Xgeva[®]) 是目前唯一獲核准的 RANKL 抑制劑，而多項臨床試驗顯示其改善蝕骨性骨轉移疼痛的效果較 zoledronic acid 佳，也更能延遲骨骼相關副作用的出現⁴¹⁻⁴³。Denosumab 的用法是每 4 週以皮下注射給予 120 mg，以預防有骨轉移之癌症病人發生骨骼相關事件 (skeletal-related events)，腎功能不佳的病人不需調整劑量。除上述蝕骨細胞抑制劑均可能導致的下顎骨壞死外，由於 denosumab 導致低血鈣症的風險很高，所以在開始 denosumab 治療前，除非病人原有高血鈣症，否則所有病人每日應補充鈣質及維生素 D。目前健保僅給付 denosumab 使用於肺癌、乳癌、及攝護腺癌合併蝕骨性骨轉移。

4.6 特殊情況

癌症病人常併有骨骼肌肉疼痛，如神經系統病變而產生的肌肉張力緊縮，包括痙攣 (spasticity)、僵直 (rigidity)、或肌筋膜痛症候群 (myofascial pain syndrome)，這主要是因為病人長期處於緊張狀態，或因疼痛導致長期姿勢不良所致。除了復健和激痛點 (trigger point) 注射外，肌肉鬆弛劑 (如 chlorzoxazone、baclofen 等) 有助減輕病人此類骨骼肌肉的疼痛，但須留意肌肉鬆弛劑常見的副作用，如嗜睡、頭暈目眩等不適症狀³⁸。

Ketamine 屬於 NMDA 受體拮抗劑，因為慢性疼痛常會合併中樞神經系統的活化，包括 NMDA 受體活化，而導致中樞神經敏感化、痛覺敏感、以及產生類鴉片藥物耐受性⁴⁴。因此在某些情況下，當病人發生中度和重度癌症疼痛時，類鴉片藥物可能不是很有效。Ketamine 可用於改善類鴉片藥物無法達到有效止痛的情況，而與類鴉片藥物併用可能有助於控制癌性疼痛，但用於緩解癌症疼痛的效益與風險評估尚未真正被建立⁴⁵。雖然目前 ketamine 於癌症疼痛處置之相關研究的證據強度仍不足，但的確具有控制癌症疼痛的潛力^{8,45}。

表 4-1 常用輔助藥品使用方法與副作用¹

藥品	劑量	常見副作用
抗憂鬱劑 三環類抗憂鬱劑	Amitriptyline 起始劑量為 10-25 mg/ 每晚；視病人之耐受性，可於 4 週後提升至 100 mg/ 每晚。	嗜睡、乏力、噁心、尿液滯留、性功能減退、口乾、眼壓上升、心臟節律異常。
抗憂鬱劑 SNRIs	Duloxetine 起始劑量為每日 20-30 mg，應視病人之耐受性增加劑量，每週增加劑量至最少 60 mg，而每日最大劑量可至 120 mg。 Venlafaxine 起始劑量為每日 37.5 mg，每週增加劑量，最高可至每日 225 mg。	噁心、嗜睡、頭暈、震顫、出汗、視力模糊、焦慮。 噁心、嗜睡、較高劑量時發生收縮壓性高血壓
抗癲癇劑 Carbamazepine Oxcarbazepine	Carbamazepine 用於治療三叉神經痛之起始劑量為每晚 100 mg，每週增量可至 200 mg，而每日服用 3 次，一般維持劑量為每天 400-800 mg；不過至少每 3 個月即須嘗試降低劑量或停藥。 Oxcarbazepine 用於癌症疼痛的輔助治療，起始劑量為每日 150 mg，每 4 日增量 1 次，最高至 600 mg，每日服用 2 次。	嗜睡、頭暈、便秘、共濟失調、再生不良性貧血、低鈉血症、皮疹、光敏感、噁心、白血球減少、肝毒性，HLA-B*1502 基因型的病人有較高史帝文氏 - 強生症候群 / 毒性表皮溶解症的發生風險。 嗜睡、共濟失調、震顫、胃腸道障礙；可能產生具有危險性的低鈉血症，故建議使用前需檢驗基礎鈉含量，並在用藥 6 週和 8 週後再次檢驗。

藥品	劑量	常見副作用
抗癲癇劑 Gabapentinoids	Gabapentin 起始劑量為睡前 100-300 mg，每 3 日增量 50-100%，有效目標劑量為每日 900-3,600 mg，分成每日 2-3 次。	頭暈、嗜睡、乏力、胃腸不適、共濟失調、視覺與步態異常、腹痛、眼球震顫、皮疹、頭痛、認知功能障礙。
	Pregabalin 起始劑量為每日 75 mg，每 4 日增量 75 mg，可調整至每日劑量為 600 mg，分成每日 2-3 次給予。	同上；其他副作用包括周邊水腫與體重增加。
外用製劑	Lidocaine 5% topical patch 每次貼 12 小時，再停用 12 小時；在 24 小時期間最多可同時使用 3 片，貼片亦可用剪刀減為更小片以符合疼痛區域面積。	局部皮膚刺激；罕見的全身性影響則包括心律失常、嗜睡、胃腸道障礙。
	高劑量辣椒素 (8% capsaicin cream)，對疱疹後神經痛的疼痛控制也有效。	局部皮膚刺激。
皮質類固醇	Dexamethasone 較適合白天使用，一開始可先用低劑量，如每天口服 1 次 4-8 mg，後續劑量則隨著是否達到止痛效果或發生副作用而調整。重度急性疼痛發作或脊髓受壓迫時，使用高劑量 (16-32 mg) 可能更為合適。若使用皮質類固醇無效時，必須逐漸調降劑量後才停用，應避免長期使用。	胃腸功能紊亂（即胃炎、潰瘍）、高血糖、高血壓、白蛋白低下、體液滯留、骨質疏鬆症、免疫抑制、肌病。

藥品	劑量	常見副作用
蝕骨細胞抑制劑 單純雙磷酸鹽類藥物	Clodronate 僅有口服劑型，劑量為每日 1,600 mg 單次服用，而口服使用時應搭配充份的水，服用後 30-60 分鐘內不可平躺。	口服劑型相關之胃食道逆流、食道炎、潰瘍等，以及下顎骨壞死、低血鈣症、類感冒症狀（如輕微發燒）、肌肉關節酸痛。
蝕骨細胞抑制劑 Aminobisphosphonates	Pamidronate 為針劑劑型，每 3-4 週以 2 小時輸注 60-90 mg；腎功能不佳的病人不需調整劑量，但需延長輸注時間；而若 CrCl < 30 mL/hr 則輸注速度必須降至 20 mg/hr。	下顎骨壞死、低血鈣症、類似感冒症狀（如輕微發燒）、肌肉與關節酸痛；無口服劑型相關副作用。
	Zoledronic acid 為針劑劑型，每 3-4 週以 15 分鐘輸注 4 mg，腎功能不佳的病人需調整劑量。	
蝕骨細胞抑制劑 RANKL 抑制劑	Denosumab (如 Xgeva [®]) 改善蝕骨性骨轉移疼痛的效果較 zoledronic acid 佳，也更能延遲骨路相關副作用的出現。用法是每 4 週以皮下注射給予 120 mg，腎功能不佳的病人不需調整劑量。	下顎骨壞死，而引起低血鈣症的風險很高，所以在開始 denosumab 治療前，除非病人原有高血鈣症，否則所有病人每日應補充鈣質及維生素 D。
其他	Ketamine 或可用於改善類鴉片藥物無法達到有效止痛的情況，雖然目前用於癌症疼痛處置之相關證據強度仍不足，但具有控制癌症疼痛的潛力。	幻覺、妄想症、與現實脫節、焦慮、惡夢、視力模糊、暈眩、記憶力減退。

參考資料

1. Mitra R, Jones S. Adjuvant analgesics in cancer pain: a review. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29:70-9.
2. Khan MI, Walsh D, Brito-Dellan N. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *Am J Hosp Palliat Care* 2011; 28:378-83.
3. van den Beuken-van Everdingen MH, de Graeff A, Jongen JL, et al. Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review. *Pain Pract* 2017; 17:409-19.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain, Version 1.2018. 2018.
5. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21:144-50.
6. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153:359-65.
7. McDonald AA, Portenoy RK. How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Support Oncol* 2006; 4:43-52.
8. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, et al. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med* 2013; 14:1505-17.
9. Tsui PY, Chu MC. Ketamine: an old drug revitalized in pain medicine. *BJA Education* 2017; 17:84-7.
10. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77:357-67.
11. Zgaia AO, Irimie A, Sandesc D, et al. The role of ketamine in the treatment of chronic cancer pain. *Clujul Med* 2015; 88:457-61.
12. Jonkman K, van de Donk T, Dahan A. Ketamine for cancer pain: what is the evidence? *Curr Opin Support Palliat Care* 2017; 11:88-92.
13. Mannino R, Coyne P, Swainey C, et al. Methadone for cancer-related neuropathic pain: a review of the literature. *J Opioid Manag* 2006; 2:269-76.
14. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5:CD012499.
15. Leppert W, Buss T. The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16:307-13.
16. Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4):CD010756.
17. Lin KT, Wang LH. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids* 2016; 111:84-8.
18. Mika J, Zychowska M, Makuch W, et al. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep* 2013; 65:1611-21.
19. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11). doi: 10.3390/ijms18112483.
20. Lee YC, Chen PP. A review of SSRIs and SNRIs in neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:2813-25.

21. Guan J, Tanaka S, Kawakami K. Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain* 2016; 32:719-25.
22. Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr* 2018; 41:60-3.
23. Dean L. Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, et al., eds. *Medical Genetics Summaries*. 2017. US National Center for Biotechnology Information, Bethesda MD, USA. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425165/> [Accessed July 02, 2018]
24. Vadalouca A, Raptis E, Moka E, et al. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Pract* 2012; 12:219-51.
25. Litzinger MHJ, Takeshita J, Litzinger M. SSRIs and Serotonin Syndrome. *US Pharm* 2008; 33:29-37.
26. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1):CD007115.
27. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14:162-73.
28. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011; 25:553-9.
29. McGeeney BE. Adjuvant agents in cancer pain. *Clin J Pain* 2008; 24:S14-20.
30. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428:486.
31. Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16:297-306.
32. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011; 364:1126-33.
33. Lin CH, Lu CH, Wang FJ, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33:293-6.
34. Kim YS, Kim DW, Jung KH, et al. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia. *Seizure* 2014; 23:208-12.
35. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA* 2016; 315:1624-45.
36. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45 Suppl 6:13-8.
37. Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract* 2014; 14:32-42.
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Survivorship, Version 2.2017*. 2017.
39. Zaporowska-Stachowiak I, Łuczak J, Hoffmann K, et al. Managing

- metastatic bone pain: New perspectives, different solutions. *Biomed Pharmacother* 2017; 93:1277-84.
40. Coleman R. The use of bisphosphonates in cancer treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1218:3-14.
 41. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, et al. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39:97-104.
 42. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1125-32.
 43. Martin M, Bell R, Bourgeois H, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4841-9.
 44. Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:71-78.
 45. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6:CD003351.

第五章 其他 / 非藥物治療措施

以下治療均屬於癌症疼痛之輔助性治療措施，並不能取代藥物治療疼痛的地位。

5.1 緩和性放射線治療

放射線治療除可作為抗癌療程的一部分，亦可用於癌症疼痛的緩和。目前研究發現適當的放射線照射，可藉由局部殺死癌細胞和減小腫瘤體積而達到癌症病人疼痛治療的療效，亦有助減少疼痛藥物的長期使用^{1,2}。視病人的反應情況，放射線治療可以單次或多次給予，利用低於一般的治療性輻射量，務求減少不良作用的程度¹。放射線治療對緩和骨轉移疼痛、軟組織浸潤、及神經壓迫等方面有較顯著的療效²，醫師在有需要時可進行轉診。另外，針對攝護腺癌引起之多處骨轉移，目前國內少數醫學中心之核子醫學科有引進鐳-223 (Ra-223) 藥物注射，藉由鐳-223 與骨骼結合，達到體內全身骨骼放射治療，可緩解全身骨轉移的疼痛^{3,4}。

5.2 侵入性處置

過去侵入性處置又被稱為第四階止痛，亦即只有在病人經過三階藥物治療疼痛仍無法控制時，才會考慮進入第四階的侵入性止痛處置⁵。但近年來對治療癌症疼痛病人何時可採用侵入性處置之原則有相當之改變，因為 WHO 在最早的治療癌症疼痛三原則之外，又修正加入個人化治療的思維⁶。基於此一原則，加上侵入性處置在各種影像導引工具發展下，成功率不斷提高而危險性逐漸降低，使得侵入性處置已不再如同過去只能在三階藥物治療無效之情況下，才考慮為病人施行。目前則是視病人病情，可在第一階或第二階藥物治療無效後即施行，甚至在病人連第一階藥物都尚未使用時即可施行^{7,8}。

舉例來說，當腫瘤轉移至胸壁導致疼痛，疼痛科醫

師可以為病人施行肋間神經阻斷，包含使用神經破壞劑 (neurolytic agents) 以執行化學性神經阻斷，如酒精注射；或物理性神經阻斷，如高頻熱凝；治療成功時，病人甚至可完全不需使用任何止痛藥物。

除一次性神經阻斷外，疼痛科醫師亦可於病人之椎管內植入導管，以持續注射止痛藥物或類鴉片藥物至病人之椎管內，可得到更好的止痛效果及較少副作用。同時可視病人之預估餘命，決定植入暫時性使用之導管，或是植入可長期使用之導管及自動輸注幫浦於病人體內。

5.3 外科方式止痛

過去若病人經各種方式治療均無法有效止痛，且病人之疼痛僅限於身體一側，可考慮透過外科手術進行頸椎側索截斷術 (cervical cordotomy)。不過近年隨著新器械之發展，疼痛科醫師利用經皮穿刺方式即可完成頸椎側索截斷術。目前仍需外科方式方能止痛的情況，僅限於病人之疼痛位於頭部，且須由外科醫師於腦室內置放導管輸注 morphine 方可止痛之情形。

5.4 復健對止痛的幫助

癌症病人的疼痛可依其發生的時序，區分為：持續性疼痛 (persistent pain)、突發性疼痛 (breakthrough pain)、及誘發性疼痛 (incident pain)。持續性疼痛和無法預期之突發性疼痛，分別應該使用常規劑量和救援劑量的嗎啡進行控制，以緩解病人的不適；而誘發性疼痛則通常和癌症相關病情、治療後姿勢不良、骨轉移所造成的骨骼不穩定相關，或是和活動的肌肉牽扯到腫瘤部位引起的內臟痛相關。舉例來說，每當病人翻身起臥就會發生的疼痛，可能是和癌症脊椎轉移後造成脊椎的不穩定相關；每當行走就會發生的疼痛，可能和髖關節轉移後的骨骼不穩定相關；每當躺平就會發生的疼痛，可能和骨盆腔內的腫瘤壓迫，或髂腰肌拉長而拉扯

到腫瘤的疼痛相關。以上和特定活動相關之誘發性疼痛，復健科的介入特別有效，而可採取的策略如下：

- (1) 利用輔具從外部固定不穩定的骨骼，如脊椎輔具、骨盆帶、新型副木等。
- (2) 利用改變病人的活動模式來減少對腫瘤處的載重。如指導病人正位脊椎轉位法以改善翻身起臥的疼痛；給病人助行器並指導三點行走步態以減少髖關節轉移後的局部載重等。
- (3) 指導照顧者的照顧方式並調整居家生活配置，讓病人在最輕鬆的情況下進行最大量活動。
- (4) 使用各種物理儀器來減少患部的疼痛：
 - 溫熱敷：需用乾毛巾包裹熱源，溫度不超過 40 度，並可用計時器限制時間，以免燙傷。不適合用於曾接受放射線治療的部位，也不適合使用於開放性傷口。
 - 透熱療法 (diathermy) 及超音波療法：不適合使用在有出血傾向的病人，或是身體中有金屬物的病人。過去認為透熱療法也不應該用於癌症病灶附近，但近年來關於這點仍有爭議，臨床上可由醫師評估病人的狀況來決定。
 - 冷敷：溫度不宜低於 15 度，單次使用以不超過 15 分鐘為宜。不適合使用於曾接受過放射線治療的部位、或有周邊血管疾病病人。
 - 經皮神經電刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) 及干擾電流療法 (interference current therapy, IFC)：有短暫的止痛效果；雖然效果並不強，但不失為一個安全而溫和的介入法。
- (5) 按、壓、震動、徒手治療：需由物理治療師 (physical therapist) 施行，不宜於癌症病灶附近施行；不能取代病人主動運動的地位。
- (6) 如果是肌筋膜痛症候群 (myofascial pain syndrome, MPS)：常源自於癌症相關病情或治療後姿勢不良引起相關疼痛，可施予激痛點的局部注射緩解疼痛狀況，再配合伸展和復健。

有許多研究指出，癌症病人發生肌腱炎、關節炎、五十肩、筋膜疼痛症候群、纖維肌痛症等肌肉骨骼疾病的比例，是一般族群的 3-5 倍⁹⁻¹¹；再加上癌症本身和治療過程所造成的疼痛，可知癌症病人的疼痛情形相當複雜。復健科團隊的加入可讓病人的疼痛治療更為完善，有助於提升整體生活品質。

5.5 認知 / 行為的介入

在癌症的治療中，除了藥物治療及輔助性的物理性治療措施外，心理方面的支持亦是不可或缺的，其中病人教育更扮演重要角色，能有效提升疼痛治療成效^{12,13}。為病人及家屬提供有用的資訊與協助，不僅有助於醫病關係的提升，更能直接增加病人於治療過程中的參與感以及對癌症症狀的控制感。病人教育宜於癌症疼痛出現之初期開始進行，以免日後因病況及身體狀況的可能惡化而錯失良機。

支持病人及家屬的作法如下：

- 告知病人及家屬 / 照顧者對於疼痛會有情緒反應是正常的，而且處理情緒反應也是治療疼痛症狀的一部分。
- 提供病人及家屬 / 照顧者對於疼痛的知識，並提醒治療疼痛的重要性。
- 提供病人及家屬 / 照顧者情緒支持，並告知會協助治療疼痛。
- 可重複說明醫療團隊對於疼痛治療的重視，並實際採取治療計畫，減輕病人及家屬 / 照顧者的焦慮與無力感。

認知 / 行為介入的領域中，除了提供教育以及情緒支持外，其他的治療模式包括：

- 放鬆技巧訓練：如漸進式肌肉鬆弛法 (progressive muscle relaxation)，透過有意識的緊繃某部分肌肉然

後再放鬆，逐步達到全身放鬆。

- 引導式心像觀想法 (guided imagery)：透過專注於某愉悅的心理意象或景象達到放鬆。
- 分散注意力 (distraction)：將對疼痛的注意力轉移到其他念頭或活動。
- 催眠 (hypnosis)：透過心像觀想導引或暗示進入深度放鬆，轉化疼痛為其他溫暖的感覺¹⁴。
- 生物回饋 (biofeedback)：以監測生理活動指標，如血壓、脈搏，來增強放鬆練習的效果。
- 認知行為治療 (cognitive-behavioral therapy, CBT)：經由探索對於疼痛的自動化思考，討論替代想法與因應策略，重新架構對疼痛的認知與行為因應¹⁵。
- 正念減壓 (mindfulness-based stress reduction)：運用正念為基礎的技巧處理疼痛¹⁶⁻¹⁷。

參考文獻

1. Spencer K, Parrish R, Barton R, et al. Palliative radiotherapy. *BMJ* 2018; 360:k821.
2. Pin Y, Paix A, Le Fèvre C, et al. A systematic review of palliative bone radiotherapy based on pain relief and retreatment rates. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 123:132-7.
3. Wenter V, Herlemann A, Fendler WP, et al. Radium-223 for primary bone metastases in patients with hormone-sensitive prostate cancer after radical prostatectomy. *Oncotarget* 2017; 8:44131-40.
4. Gupta N, Devgan A, Bansal I, et al. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2017; 30:424-6.
5. World Health Organization (WHO). *Cancer Pain Relief*. World Health Press 1986; Geneva, Switzerland.
6. World Health Organization (WHO). *Cancer Pain Relief with a Guide to Opioid Availability*, 2nd Ed. World Health Organization 1996; Geneva, Switzerland.
7. Minson FP, Assis FD, Vanetti TK, et al. Interventional procedures for cancer pain management. *Einstein (Sao Paulo)* 2012; 10:292-5.
8. Bhatnagar S, Gupta M. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Interventional Pain Management in Cancer Pain. *Indian J Palliat Care* 2015; 21:137-47.
9. Marcus NJ. Pain in cancer patients unrelated to the cancer or treatment. *Cancer Invest* 2005; 23:84-93.
10. Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, et al. Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier. *Pain Med* 2007; 8:189-98.
11. Moryl N, Coyle N, Essandoh S, et al. Chronic pain management in cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:1104-10.
12. De Wit R, van Dam F, Zandbelt L, et al. A pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomised controlled trial. *Pain* 1997; 73:55-69.
13. Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, et al. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. *J Clin Oncol* 2001; 19:2206-12.
14. Wortzel J, Spiegel D. Hypnosis in Cancer Care. *Am J Clin Hypn* 2017; 60:4-17.
15. Gorin SS, Krebs P, Badr H, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:539-47.
16. Johannsen M, O'Connor M, O'Toole MS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy on late post-treatment pain in women treated for primary breast cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:3390-9.
17. Bower JE. Mindfulness interventions for cancer survivors: moving beyond wait-list control groups. *J Clin Oncol* 2016; 34:3366-8.

第六章 特殊狀況處理

6.1 老年病人的治療 – 注意事項

如同許多發生於老年病人之疾病，老年病人的疼痛治療至今仍缺乏完整、嚴謹的臨床數據可供參考；但與所有癌症疼痛病人相同的是，醫師也必需給予積極有效的治療，惟相較於年輕病人，老年病人更需要給予謹慎的評估，不能單純以年齡作為唯一考量。

一般需要特別注意的事項，列舉如下¹⁻⁶：

- 是否同時患有其他慢性疾病？是否正在服用其他藥物？控制疼痛的藥物是否會影響到既有疾病？不同疾病所使用的藥物是否可能產生交互作用？
- 視覺、聽覺、或認知功能是否會對臨床評估構成障礙？應考慮使用最簡單的評估工具（如臉譜疼痛量表），如果有需要則可增加複診的次數，或謹慎地從最貼近病人的照顧者取得病人疼痛資訊以輔助評估。
- 一般而言，老年病人被認為對鎮定劑 (sedatives) 較為敏感，如類鴉片藥物、三環抗憂鬱劑、抗癲癇劑，及 benzodiazepine 等藥物。另外，隨著年齡增加，體液體積會逐漸減少，可能會明顯地影響藥物（如 morphine）的分佈及濃度。
- 類鴉片藥物的療效可能變得更強、更持久，中樞神經所受的抑制也可能更明顯，特別是在大腦皮質基礎功能已有障礙的老人，更可能發生急性意識混亂 (acute confusion) 的情況。有鑑於此，老年病人可選擇半衰期較短的藥物，如短效型 morphine 等；若需調整用藥劑量亦應特別小心，使用長效型類鴉片藥物則宜採最低起始劑量。有些類鴉片藥物的副作用特別容易出現在老年人身上，其程度也常較嚴重，例如：便秘、低血壓、及有毒代謝產物的積存等，而有潛在或臨床腎功能不全的病人則風險更高。

- NSAIDs 在老年病人身上的不良作用需要格外小心，特別是對腎臟及胃部的作用，常常需小心的觀察並做適當的預防和處理，如併用 misoprostol 以降低胃毒性等。如有必要，應儘早轉換藥物。
- 若病人的吞嚥功能有障礙，或因其他因素造成用藥遵從性不佳而無法按時按量服用藥物時，可考慮給予經皮吸收之類鴉片藥物進行治療。
- 老年病人對侵入式處置或環境的變遷可能更為敏感，因此需要更頻繁、更細心的評估。
- 老年病人因常有共病及器官功能退化，故使用類鴉片止痛藥物的原則為先用低起始劑量，再慢慢調整劑量幅度 (start low and go slow)，以避免用藥產生副作用。

6.2 肝功能不佳者的治療 – 注意事項

Codeine 及 tramadol 因需靠肝臟代謝成有活性的代謝物，因此在肝功能不佳時，codeine 和 tramadol 的止痛效果可能會變差。當有中度或重度肝功能異常時，morphine 和 tramadol 的代謝會變差，故應減低劑量或延長給藥間隔。當併有血液白蛋白過低時，使用類鴉片止痛藥物產生毒性的風險會增加，此時較建議使用短效劑型。Fentanyl 的代謝雖不受肝功能問題的影響，但仍須小心使用。末期肝臟疾病病人應避免使用 NSAIDs 以防產生急性腎衰竭；而使用類鴉片止痛藥物時，應調整劑量以避免產生肝腦病變或 morphine 用藥過量的情形⁷⁻¹¹。

6.3 腎功能不佳者的治療 – 注意事項

輕度至中度腎功能異常時，所有的類鴉片止痛藥物雖可使用，但必須考慮減低劑量或減少使用頻率。當病人有惡體質 (cachexia)、低蛋白狀態、水腫、以及急性腎衰竭時，估計腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 的預估會比較不準確。當 eGFR < 30 mL/min 時，可

優先考慮使用 fentanyl 及 buprenorphine，而 tramadol + acetaminophen、tramadol、及 hydromorphone 要小心使用^{10,12,13}。

6.4 透析病人的治療 – 注意事項

表 6-1 透析病人使用類鴉片止痛藥物¹²

藥物	主要代謝途徑	可經透析移除	透析病人是否安全且有效
Codeine	肝臟	是	盡量避免以防活性代謝物堆積
Tramadol	肝臟	是	是★
Tramadol 37.5 mg + acetaminophen 325 mg	肝臟	是	是★
Morphine	肝臟	是	盡量避免以防活性代謝物堆積
Hydromorphone	肝臟	是	是★
Fentanyl	肝臟	否	是★
Buprenorphine	肝臟	否	是★
Methadone	肝臟	否	是★

★小心使用

參考資料

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain, Version 1.2018. 2018.
2. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8:287-313.
3. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1331-46.
4. Gloth FM 3rd. Pharmacological management of persistent pain in older persons: focus on opioids and nonopioids. *J Pain* 2011; 12:S14-20.
5. Huang AR, Mallet L. Prescribing opioids in older people. *Maturitas* 2013; 74:1239.
6. Guerard EJ, Cleary JF. Managing Cancer Pain in Older Adults. *Cancer J* 2017; 23:242-5.
7. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:17-40.
8. Bosilkovska M, Wlader B, Besson M, et al. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs* 2012; 72:1645-69.
9. Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A. Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:1356-60.
10. Gelot S, Nakhla E. Opioid Dosing in Renal and Hepatic Impairment. *US Pharm* 2014; 39:34-8.
11. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, et al. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. *Hepat Mon* 2016; 16:e32636.
12. 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.
13. 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.

第七章 疼痛衛教單張建議 (範例)

7.1 護理指導訊息 (護理人員篇)

在癌症疼痛治療中，醫護人員必須讓病人及家屬有正確的觀念，同時讓病人瞭解持續服藥的重要性，並介紹止痛藥物的副作用及預防方法，疼痛才會控制的更好¹。而衛教內容因人而異，最好能提供書面資料，且內容應包括以下訊息^{1,2}：

(1) 提供癌症疼痛的正確觀念³：

- 不是每位癌症病人均會經歷明顯的疼痛，但疼痛不該被認為是得到癌症的必然後果，因而忽略了疼痛控制的重要性，且疼痛的加劇也並不代表死亡的接近。
- 大部份的癌症疼痛均可受到充分控制，至少也能得到部份緩解；很多癌症病人均過著積極、有意義的生活。

(2) 疼痛評估⁴：指導疼痛評估的方式，且須持續評估，並登錄於疼痛記錄表 (詳見附錄二)。

(3) 提供止痛藥物相關知識⁵：包括名稱、用途、使用方法、及副作用等。

(4) 指導按時服用藥物⁵：

- 不論疼痛是否正在發生，按時間使用止痛藥物才能預防疼痛再發生，劑量也須定期依病情進展而調整；若疼痛強度改變或出現新的疼痛，請主動告知醫師。
- 當發生突發性疼痛時，須使用醫師開立，視需要使用 (PRN) 之止痛藥物。

(5) 止痛藥物常見之副作用及處理⁵

- 便秘是強效性類鴉片藥物的常見副作用，病人可依醫師指示服用緩瀉劑或是末梢性 μ 型類鴉片受體拮抗劑 (PAMORAs)，同時應注重運動及飲食以減緩此副作用。
- 若呼吸變慢 (小於 10 次 / 分鐘)，而且伴隨有呼吸困難、嗜睡、意識狀態改變等情形，請通知醫護人員；若在家中發生，請立即返院求治。
- 類鴉片止痛藥物是用來減輕疼痛，藥物的使用及劑量的增加與否視疼痛的程度而定，不代表癌症已進入末期。

- (6) 心理情緒支持⁶：讓家屬知道病人疼痛帶來的情緒反應是正常的，也是治療疼痛的一部份；提供病人與家屬情緒支持，說明疼痛治療計畫及預期的止痛效果，並表達會盡量協助改善其疼痛問題。
- (7) 其他疼痛控制方法⁶：包括物理治療（如治療性按摩）、放鬆技巧、正念減壓等，並鼓勵病人培養個人嗜好及正面思考法；病人亦應得知其他較具侵入性之疼痛治療方式。
- (8) 返家病人的疼痛控制注意事項⁷：返家時確認主要照顧者對疼痛、藥物使用、以及副作用能正確處理；住院期間，醫護人員應監測服藥時間及頻率，不過一旦病人返家即有可能擔心長期使用會導致副作用而不按時用藥。

7.2 衛教單張 (病人篇)

以下衛教單張 (病人篇) 介紹有關癌症疼痛的重要資訊，醫護人員若有需要可自行影印提供病人及其家屬閱讀。然而，衛教單張的提供並不能取代面對面的病人教育及口頭的護理指導。

本衛教單張內容為您介紹有關癌症疼痛的重要資訊，包括：

- 認識癌症疼痛及正確藥物使用方式；
- 疼痛是可以有效受到控制的；
- 如何測量您的疼痛及如何詳細記錄；
- 疼痛治療需要您的參與、配合，請您提供醫療人員正確資訊；
- 如有任何疑問，請隨時向醫護人員求助。

7.2.1 癌症疼痛

癌症病人可能因腫瘤壓迫、阻塞、轉移等因素引起疼痛反應。面對疾病所產生的心理情緒、社會文化、以及靈性等複雜因素，可能會加重疼痛的感覺。

7.2.2 止痛原則

止痛原則是提供持續且有效之止痛藥來增進您的生活品質，並將副作用降至最低。醫生會依據您疼痛的強度、部位、與性質，漸進性的調整適合您的止痛劑及輔助性藥物。口服劑型的止痛劑為優先選擇，並且要持續且規律的服藥，才能維持血中藥物濃度，達到良好的止痛效果。

7.2.3 常見的止痛藥種類

- (1) 非類鴉片止痛藥物：常見為 acetaminophen，及非類固醇消炎藥物如 celecoxib、naproxen，治療輕度癌症疼痛及骨骼疼痛效果較佳。
- (2) 弱效性類鴉片止痛藥物：如 codeine、tramadol，可緩解輕度到中度癌症疼痛。
- (3) 強效性類鴉片止痛藥物：治療中度至重度癌症疼痛，首選藥物為 morphine，或視病人需求轉換相等 morphine 劑量之 fentanyl 止痛貼片，另外也有經黏膜吸收的 fentanyl 藥物。
- (4) 輔助性藥物：包括抗憂鬱劑、抗癲癇劑等，本身雖不能止痛，但可以增加上列藥物的療效。

7.2.4 止痛藥常見副作用與處理

- (1) 腸胃道出血：部分非類鴉片止痛藥物容易有腸胃道出血情形，可配合胃藥使用。
- (2) 便秘：可多增加活動，補充水分、多攝取高纖維之蔬果，很可能仍需要藥物治療如緩瀉劑或末梢性 μ 型類鴉片受體拮抗劑 (PAMORAs) 的介入。
- (3) 噁心與嘔吐：通常發生於服用類鴉片止痛藥物初期，但症狀不會持續太久，可配合止吐劑服用。
- (4) 嗜睡、呼吸變慢：先暫停使用下一個劑量，並觀察症狀變化；若持續太久，請盡快返診。

- (5) 心理依賴性：依醫囑正確使用藥物，並留意和記錄用藥與疼痛情形，有助防止藥物成癮。
- (6) 過敏反應：少數人可能會發生皮膚搔癢與紅疹，可使用抗組織胺類藥物改善症狀。

7.2.5 居家生活注意事項

- (1) 請按時服藥，勿自行停藥或增加劑量。
- (2) 建議每日用簡單的工具測量疼痛，並詳細記錄自己的疼痛性質、部位、頻率、用藥情況等，在回診時與醫師溝通，調整最合適您的治療方式。
- (3) 使用止痛藥物期間若有出現嚴重噁心嘔吐、嗜睡、呼吸抑制（小於 10 次 / 分鐘）、或超過 3 天以上未排便等情況，症狀如果持續未改善就請立即就醫。
- (4) 可合併其他非藥物處置方式，如放鬆技巧、音樂治療、看電視、冥想、聊天等分散注意力的方式來緩解疼痛。
- (5) 止痛藥物 fentanyl 經皮貼片使用記錄：請依各醫院使用說明填寫記錄表，並於回診時攜帶所使用過之貼片及記錄表就診。

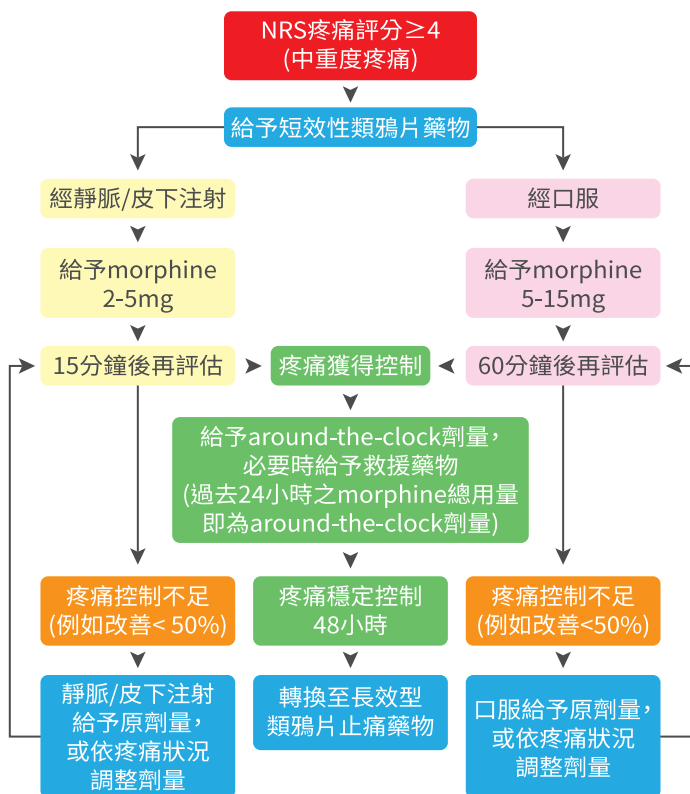
最後，請記住，您的疼痛是可以受到控制的！

參考文獻

1. Adam R, Bond C, Murchie P. Educational interventions for cancer pain. A systematic review of systematic reviews with nested narrative review of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns* 2015; 98:269-82.
2. Lovell MR, Luckett T, Boyle FM, et al. Patient education, coaching, and self-management for cancer pain. *J Clin Oncol* 2014; 32:1712-20.
3. 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.
4. Brant JM, Eaton LH, Irwin MM. Cancer-Related Pain: Assessment and Management With Putting Evidence Into Practice Interventions. *Clin J Oncol Nurs* 2017; 21(3 Suppl):4-7.
5. Hu WY, Chen WY, Lo SF, et al. Clinical Practice Guideline on Pain Control in Adult Cancer Patients. *J Oncol Nurs* 2011; 11:87-127.
6. Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, et al. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol* 2014; 32:1703-11.
7. Smyth JA, Dempster M, Warwick I, et al. A Systematic Review of the Patient- and Carer-Related Factors Affecting the Experience of Pain for Advanced Cancer Patients Cared for at Home. *J Pain Symptom Manage* 2018; 55:496-507.

附錄一 未使用過類鴉片藥物病人以短效型 morphine 展開起始治療之範例

未使用過類鴉片藥物病人以短效型 morphine 展開起始治療之範例*：



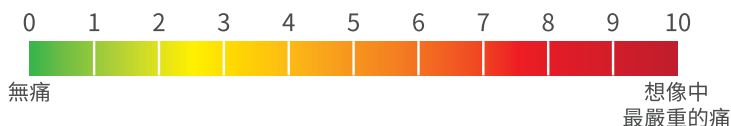
* 改編自 NCCN 成人癌症疼痛指引 1.2018 版：
National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:
Adult Cancer Pain, Version 1.2018. 2018.

附錄二 疼痛評估工具

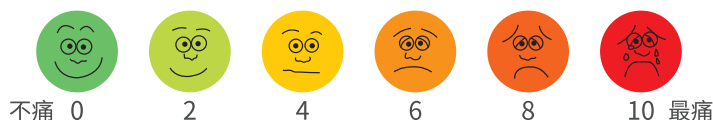
您每日可用簡單的工具測量，記錄您疼痛的變化，有下列 2 種方法：

- (1) 數字法*：0 代表不痛，10 代表最痛。

在紀錄表上劃線，記錄今天的痛是幾分；也可以直接記錄分數，疼痛分數不一定是整數的。



- (2) 表情臉譜法*：笑臉代表不痛、哭臉代表最痛。



* 意識不清或氣管插管病人另有非言語疼痛量表 (non-verbal pain scale, NVPS) 可供疼痛評估，故不適用上述量表。

您可以每天記錄日常疼痛紀錄表，搭配這些資料有助醫師為您調整最適合您的止痛藥物。

[illegible]

日常疼痛記錄表

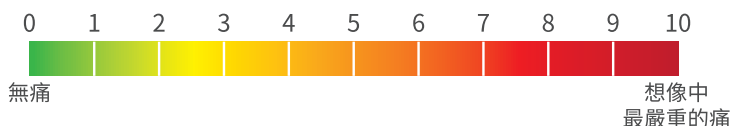
日期	時間	疼痛分數	藥物及劑量	其他方法	止痛藥物副作用
(例)02/22	9 pm	4	早上：釋通緩釋錠 8 mg 下午：嗎啡 10 mg 一劑	做按摩	便秘

我要如何描述我的疼痛程度？

請將疼痛情形盡快告知您的醫師或護理師，不要等到下次約診時間！您的醫師需要知道的是：

- (1) 您所得到的疼痛緩解有多少？
- (2) 疼痛解除的時間有多長？
- (3) 任何發生或未發生的副作用，特別是昏沉。
- (4) 疼痛對您的日常活動（如睡眠、工作、飲食、或生活等）之影響程度。

對於您的疼痛程度愈瞭解，將可幫助您的醫師決定如何治療疼痛。您可依照以下的疼痛量表來對您所感到的疼痛進行分級：



您可用 0 至 10 的數字來評估自己的疼痛，數字越大，所代表的疼痛程度就越嚴重。

例如 0 是完全不痛，10 表示您所能想像最嚴重的疼痛。

您也可以使用下列疼痛評估量表來回答以下問題：

- (1) 您的疼痛，最嚴重時是如何？
- (2) 大部份的時候，您的疼痛有多嚴重？
- (3) 輕微的時候，您的疼痛程度為何？
- (4) 您的疼痛隨著治療，有什麼樣的變化？

疼痛評估量表（不足使用時，您可自行影印）

日常疼痛記錄表（不足使用時，您可自行影印）

請記住，您的疼痛是可以受到控制的！這些資料有助醫師為您設計療程，希望您能每天記錄。

附錄三 醫療照護資源及醫學期刊網站

醫學資料庫

US National Library of Medicine

<http://www.nlm.nih.gov/>

Cochrane Library

<http://www.cochranelibrary.com/>

Guidelines International Network

<https://www.g-i-n.net/home>

醫學會

台灣癌症安寧緩和醫學會

<https://www.wecare.org.tw/>

台灣疼痛醫學會

<http://www.pain.org.tw/>

中華民國癌症醫學會

<http://www.taiwanoncologysociety.org.tw/>

中華民國血液病學會

<http://www.hematology.org.tw/web2/>

台灣麻醉醫學會

<https://www.anesth.org.tw/>

台灣腫瘤護理學會

<http://www.onst.org.tw/>

American College of Physicians-American Society of Internal Medicine

<https://www.acponline.org/>

American College of Surgeons

<https://www.facs.org/>

American Medical Association

<https://www.ama-assn.org/>

American Society of Clinical Oncology

<https://www.asco.org/>

American Society of Hematology

<http://www.hematology.org/>

American Cancer Society

<https://www.cancer.org/>

European Society for Medical Oncology

<http://www.esmo.org/>

Association of European Cancer Leagues

<https://www.europeancancerleagues.org/>

Cancer Research UK

<https://www.cancerresearchuk.org/>

World Cancer Congress

<https://www.worldcancercongress.org/>

基金會 / 財團法人

中華民國 (台灣) 安寧照顧基金會

<http://www.hospice.org.tw/2009/chinese/index.php>

台灣癌症基金會

<https://www.canceraway.org.tw/>

中華民國婦癌基金會

<http://www.femalecancer.org.tw/>

台灣疼痛治療資訊網

<http://www.pain-manage.org.tw/>

台灣癌症臨床研究發展基金會

<http://www.tccf.org.tw/>

中華民國兒童癌症基金會

<http://www.ccfroc.org.tw/>

國家衛生研究院癌症研究所

http://www.nhri.org.tw/NHRI_WEB/nhriw2001Action.do?status=Show_Data&uid=CA&mid=20081126544654820000&n_mk=0

US National Comprehensive Cancer Network

<https://www.nccn.org/>

醫學資訊相關網站

華人癌症資訊網

<https://www.totalcare.org.tw/>

衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢

<https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>

Medscape

<http://www.medscape.com/>

WebMD

<https://www.webmd.com/default.htm>

RxList

<https://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>

US Office of Disease Prevention and Health Promotion

<https://health.gov/>

癌症疼痛相關資源

腫瘤護理雜誌：成人癌症疼痛臨床照護指引

[http://www.hc.mmh.org.tw/cancer/ 癌症中心網路捷徑 _
護理規範 %5C 腫瘤護理學會照護指引 %5C 成人癌症疼痛 .pdf](http://www.hc.mmh.org.tw/cancer/癌症中心網路捷徑_護理規範 %5C 腫瘤護理學會照護指引 %5C 成人癌症疼痛 .pdf)

國家衛生研究院：癌症疼痛處理指引

[http://www.nhri.org.tw/NHRI_ADM/userfiles/file/tcog/
pain.pdf](http://www.nhri.org.tw/NHRI_ADM/userfiles/file/tcog/pain.pdf)

台灣癌症基金會癌症 e 學苑：止痛藥好多類，如何有效解決癌症疼痛？

<https://elearning.canceraway.org.tw/page.asp?IDno=2670>

台灣癌症基金會：疼痛的照護

<https://www.canceraway.org.tw/page.asp?IDno=1533>

台灣癌症防治網：如何處理癌症疼痛？

<http://web.tccf.org.tw/lib/addon.php?act=post&id=3086>

和信治癌中心醫院：疼痛

<http://www.kfsyscc.org/cancer/cancer-treatment/pain/>

癌症希望基金會：我該怎麼說出來～癌症疼痛的照顧

<https://www.ecancer.org.tw/uploadfile/HandBook/2017/20170724/20170724022218267.pdf>

American Cancer Society: Cancer Pain

<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/pain.html>

Cancer Pain Research Consortium: Managing Cancer Pain

<https://www.cancerpainresearchconsortium.org/assets/cancer%20pain%20guide%202016.pdf>

附錄四 Cancer Pain Guideline Glossary

2-step analgesic ladder	止痛二階梯
4-step analgesic ladder	止痛四階梯
abuse-deterrent formulations (ADFs)	防範濫用的藥物劑型
acetaminophen	乙醯胺酚
acute confusion	急性意識混亂
acute ileus	急性腸阻塞
acute pain	急性疼痛
addiction	心理依賴性 / 成癮性
adjuvant(s)	輔助性藥物
adjuvant therapy	輔助性療法
allodynia	觸摸痛
American Society for Pain Management Nursing (ASPMN)	美國疼痛照護護理學會
antagonist	拮抗型 (類鴉片藥物)
anticholinergic	抗膽鹼作用
anticipatory analgesia	預期性疼痛預防
anticonvulsants	抗癲癇劑
antidepressants	抗憂鬱劑
arachidonic acid pathway	花生四烯酸途徑
around-the-clock	長效日夜連續劑型
aspirin	阿斯匹靈
Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland (APM)	大不列顛與愛爾蘭緩和醫療協會
atlantoaxial destruction and odontoid fracture	寰椎或樞椎破壞與齒狀骨折
background pain	背景疼痛
bioavailability	生體可用率
biofeedback	生物回饋
biopsy	切片
bisphosphonates	雙磷酸鹽
bone-modifying agents	骨修飾劑
breakthrough cancer pain	突發性癌症疼痛
breakthrough pain	突發性疼痛
bulk-forming laxatives	糞便成形劑
burning pain	灼痛

cachexia	惡體質
cancer pain	癌症疼痛
cannabinoids	大麻素
cardiomyopathy	心肌病變
cauda equina compression	馬尾神經壓迫
ceiling effect	天花板效應
cervical cordotomy	頸椎側索截斷術
chronic pain syndromes	慢性疼痛症候群
clivus syndrome	枕骨斜坡症候群
codeine	可待因
cognitive-behavioral therapy (CBT)	認知行為治療
colitis	結腸炎
colony-stimulating factors	血球生長激素
compliance	醫囑遵從性 / 用藥遵從性
compression syndrome	壓迫症候群
condyle syndrome	枕骨髁症候群
corticosteroids	皮質類固醇
cramping pain	絞痛
cranial neuropathy	腦神經病變
creatinine clearance (CrCl)	肌酸酐清除率
cross-tolerance	交叉耐藥性
cyclooxygenase (COX)	環氧合酶
dependence	生理依賴性
diathermy	透熱療法
distraction	分散注意力
dose sparing	劑量減量
drug abuse	藥物濫用
dull pain	悶痛
dysesthesia	不悅異常感
end of dose failure	前次劑量衰竭
ephaptic	神經元間的接觸 (所致)
epidural (infusion)	硬膜外輸注
esophagitis	食道炎
estimated glomerular filtration rate (eGFR)	估計腎絲球過濾率
European Association for Palliative Care (EAPC)	歐洲緩和醫療照護協會

extended release (ER)	緩釋型 (劑型)
Faces Pain Scale (FPS)	臉譜疼痛量表
fecal impaction	糞便嵌塞
fentanyl buccal soluble film (FBSF)	fentanyl 口頰溶片
fentanyl buccal tablets (FBT)	fentanyl 口頰錠
first-pass effect	首渡效應
first-pass elimination	首渡排除
full agonist	完全促效型 (類鴉片藥物)
glucuronidation	尿甘酸化
guided imagery	引導式心像觀想法
hepatic distention syndrome	肝腫脹症候群
hypalgesia	痛覺遲鈍
hyperalgesia	痛覺敏感
hypnosis	催眠
immediate release (IR)	立即釋放型 (劑型)
implantable intrathecal drug delivery system	植入式椎管內止痛藥物注射系統
incident	受誘發
incident pain	誘發性疼痛
inflammatory pain	發炎性疼痛
interference current therapy (IFC)	干擾電流療法
interleukin	介白素
International Association for the Study of Pain (IASP)	國際疼痛研究學會
intramuscular (injection, IM)	肌肉注射
intrathecal (infusion)	椎管內輸注
intravenous (injection, IV)	靜脈注射
invasive procedure(s)	侵入性處置
jugular foramen syndrome	頸靜脈孔症候群
kidney failure	腎衰竭
liver cirrhosis	肝硬化
long-acting (LA)	長效型 (劑型)
long bone	長骨
lumbar puncture	脊椎穿刺
lumbar sympathetic ganglion block	腰交感神經節阻斷術
maintenance	維持劑量
matrix	基質型 (貼片) 系統

middle cranial fossa syndrome	顱內窩小孔症候群
mindfulness-based stress reduction	正念減壓
mixed agonist-antagonist	促效 - 拮抗混合型 (類鴉片藥物)
monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)	單胺氧化酶抑制劑
morphine	嗎啡
mucositis	黏膜炎
myoclonus	肌躍症
myofascial pain syndrome	肌筋膜痛症候群
myopathy	肌肉病變
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	美國國家綜合癌症網絡
neurolytic celiac plexus block	腹腔神經叢溶解術
neurolytic agents	神經破壞劑
neuropathic pain	神經病變性疼痛
N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists	NMDA 受體拮抗劑
N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptors	NMDA 谷氨酸受體
non-opioid analgesics/non-opioids	非類鴉片止痛藥物 / 非類鴉片藥物
non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	非類固醇消炎藥物
non-verbal pain scale (NVPS)	非言語疼痛量表
Numeric Rating Scale (NRS)	數字評定量表
obtundation	反應遲鈍
opioid-naïve	初次使用類鴉片藥物 (的病人)
opioid receptor	類鴉片受體
opioids	類鴉片藥物
opioid switch	類鴉片藥物轉換
orbital syndrome	眼眶症候群
opioid-tolerant	對類鴉片藥物有耐受性 (的病人)
osteoblastic metastasis	骨性骨轉移
osteoclast inhibitors	蝕骨細胞抑制劑

osteolytic metastasis	蝕骨性骨轉移
pain syndromes	疼痛症候群
paracentesis	腹腔穿刺術
parasellar syndrome	副蝶鞍症候群
paresthesia	感覺異常
partial agonist	部分促效型 (類鴉片藥物)
patient-controlled analgesia (PCA)	病人自控式止痛
peripheral neuropathy	周邊神經病變
persistent pain	持續性疼痛
pharyngitis	咽喉炎
phospholipase A2	磷脂酶 A2
physical therapist	物理治療師
pleurodesis	肋膜粘合
plexopathy	神經叢病變
potency	效價
proctitis	直腸炎
progressive muscle relaxation	漸進式肌肉鬆弛法
pro re nata (prn)	視需要給予 / 使用
pseudoaddiction	偽成癮
psyllium	洋車前子
pure agonist	純促效劑
rapid onset (RO)	超速效型 (劑型)
rapid-onset opioids (ROOs)	超速效型類鴉片藥物
referred pain	轉移痛
rescue dose	救援劑量
rescue medication	救援用藥
reservoir	儲藥型 (貼片) 系統
rigidity	僵直
rostral retroperitoneal syndrome	上腹膜後腔症候群
sedatives	鎮靜劑
selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)	選擇性血清素再回收抑制劑
serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)	血清素 - 正腎上腺素再回收抑制劑
serotonin syndrome	血清素症候群
sharp pain	銳痛
shock-like pain	電擊痛

skeletal-related events	骨骼相關事件
sodium channel	鈉離子通道
somatic pain	體感性疼痛
spasticity	痙攣
sphenoid sinus	蝶竇
spinal neuropathy	脊神經根病變
spontaneous	自發
stabbing pain	刀刺痛
starting dose	起始劑量
strong opioids	強效性類鴉片藥物
subcutaneous (injection, SC)	皮下注射
superior hypogastric block	上下腹神經阻斷術
symptom clusters	叢發症狀
Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)	台灣食品藥物管理署
thoracentesis	胸腔穿刺術
throbbing pain	搏動性痛
tingling pain	刺痛
titration	調整劑量
tolerability	耐受性
tolerance	耐藥性
transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)	經皮神經電刺激
tricyclic antidepressants (TCAs)	三環類抗憂鬱劑
trigger point	激痛點
urinary retention	尿液滯留
US Food and Drug Administration (US FDA)	美國食品藥物管理局
vein puncture	靜脈穿刺
visceral pain	內臟性疼痛
weak opioids	弱效性類鴉片藥物
WHO 3-step analgesic ladder	WHO 止痛三階梯
withdrawal syndrome	戒斷症候群
World Health Organization (WHO)	世界衛生組織

註：藥名統一以英文公定名呈現。



手冊的電子全文和參考文獻，歡迎掃描QR code至台灣癌症安寧緩和醫學會及台灣疼痛醫學會官網下載。

本手冊是由台灣癌症安寧緩和醫學會和台灣疼痛醫學會發行，台灣東洋藥品工業股份有限公司、台灣萌蒂藥品有限公司、哈佛生技藥業股份有限公司和嬌生股份有限公司(依筆畫排序)贊助，提供給醫療界做為醫藥信息的參考資料。本刊物中提出的觀點並不代表發行者或贊助人之觀點。讀者按本刊物提到的任何藥品開立處方前，請充份查詢有關的處方資料。



嬌生股份有限公司
楊森藥廠

