

淺談肝功能不全病人止痛藥物之選擇與劑量調整

李讚耿、柯榮川

一、前言

根據統計肝病在台灣每年奪走約13,000條人命，約占死亡人數的8%。許多的藥品在體內都需要經由肝臟的代謝後進而排除，或是透過肝臟的代謝才能產生有活性代謝物達到治療效果，若是患了肝臟疾病，藥品的代謝便會受到影響造成治療上的問題。

由於肝臟功能受損會導致蛋白質的製造量減少，蛋白質中用於代謝的酵素也會因此減少，而導致藥物於肝臟代謝降低；有些藥物會與體內的白蛋白結合，當體內的白蛋白減少會使這類藥物有效血中濃度上升；另外在肝臟疾病患者上流經肝臟的血液也會變少，這會降低藥物的首渡效應(first-pass effect)而增加生

體可用率。

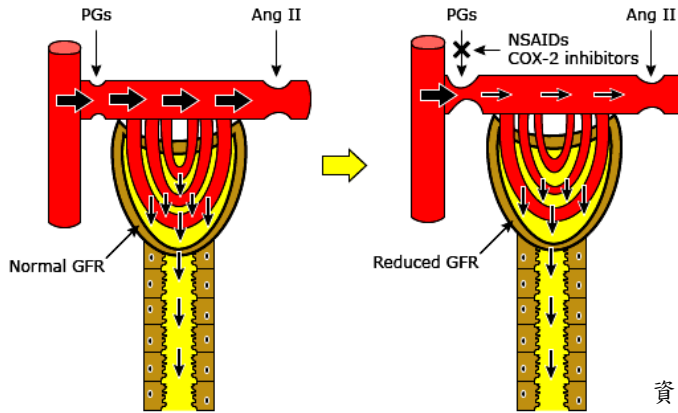
患有肝臟疾病的病人會因許多因素有慢性或急性疼痛發生，例如因為腹水造成的腹部或是下背部的疼痛、因為男性女性乳症而引起的乳腺疼痛等等。但如上面所提到的，此類病人的藥物動力學與一般人不同，且多數止痛藥物仰賴肝臟代謝與轉換為活性代謝物才能發揮藥效，因此針對各類止痛藥物整理文獻回顧，以作為在使用各類止痛藥物前的參考。

目前常用的止痛藥物有Non-Steroid Anti-Inflammatory drugs (NSAIDs)、Acetaminophen、COX-2 inhibitors、Opioids、及用於神經性疼痛的藥物。

二、NSAIDs

NSAIDs會減少prostaglandins對於胃壁的保護作用，也會抑制血小板的凝集，因此使用NSAIDs容易造成胃腸道的出血。患有肝臟疾病尤其是已併發胃、食道靜脈瘤的病人若是服用NSAIDs會提高胃、食道靜脈瘤出血之機率。其次在肝硬化的病人身上，由於有效的動脈血液容積減少，為了維持正常的腎小球血流量，體內會製造較多的prostaglandins以維持腎

功能，在使用了NSAIDs後會減少prostaglandins合成造成急性腎衰竭；另外有腹水的病人常需要使用利尿劑治療，NSAIDs造成的腎臟血管收縮會降低利尿劑的效果導致療效不佳。除此之外有些NSAIDs如diclofenac有顯著的肝臟毒性。綜合以上幾點看來NSAIDs在病情較嚴重的肝臟疾病病人身上並不是一個合適的選擇。



資料來源:Uptodate

三、COX-2 inhibitor

相對於NSAIDs，選擇性的COX-2 inhibitor造成出血與急性腎衰竭的風險較小，但卻有造成心血管事件風險的可能。目前使用COX-2 inhibitor在肝功能不全的病人身上的文獻資料較少，有研究比較在肝硬化與腹水病人身上使用Celecoxib與Naproxen，結果顯示使用Naproxen的組別GFR明顯的降低(用藥前:113±27用藥後: 84±22 mL/min, $P < 0.05$)，血小板凝集也明顯的減少(用藥前72%±8% 用藥後: 47%±8%, $P < 0.05$)，而使用Celecoxib與placebo的組別則沒有顯著的差異。

但此結果的研究時間較短且樣本數也不大，目前對於COX-2 inhibitor用於肝功能不全病人的安全性尚須更多研究探討。然而Celecoxib在肝功能不全的病人身上應可減低劑量小心使用。依據Uptodate建議，在肝衰竭分級為Child-Pugh class B的病人建議使用正常劑量之減半劑量；而在分級為Child-Pugh class C的病人則不建議使用。根據Etoricoxib仿單的建議Child-Pugh class A不可以超過每日60mg，Child-Pugh class B不可超過每隔一日60mg，Child-Pugh class C目前無相關資料不建議使用。

四、Opioids

使用Opioids在肝功能不全的病人身上可能會促進肝功能代償不全或者是惡化肝性腦病變，對於有酒精成癮的病人更會擔心是否會成癮，因此在使用上仍需多加注意。

從藥物動力學的觀點上看，有些Opioids要經過肝臟代謝後才產生止痛的

效果；有些opioids因為肝臟功能不全病人的首渡效應減少會使生體可用率上升。Fentanyl、Methadone不需要經由肝臟代謝成活性代謝物生體可用率也不會有所改變，相對其他Opioids而言是較好的選擇。Tramadol因為首渡效應減少，所以相對生體可用率會增加(約2到3倍)，另外

Tramadol 會降低癲癇的閾值，且與SSRIs、TCAs、Anticonvulsants 或 Morphine 併用時有造成 Serotonin syndrom的風險，通常

不作為第一線的藥物選擇，使用時要降低劑量與頻次。下表為文獻回顧對各種 Opioids藥物動力學之整理表格。

Table 11 | Metabolic changes of narcotic and other analgesics in patients with cirrhosis and recommendations for use*

Drug	Potency†	Active metabolite formed	Bioavailability in cirrhosis	Dose adjustment
Morphine	1x	Yes	Increased 100%	Reduce dose and frequency by half
Fentanyl	75–125x	No	Unchanged (CP A or B)	Usually none for single dose‡
Sufentanil	500–1000x	?	Unchanged	Normal dosing
Remifentanyl	250x	?	Unchanged	Normal dosing
Meperidine (pethidine)	0.1x	Yes	Increased up to 80%	Generally avoid using, or reduced dose and avoid chronic use§
Codeine (methylmorphine)	0.1 x	Yes	Reduced	Poor analgesic effect and should be avoided
Methadone	1x	No	Largely unaffected¶	None needed in compensated cirrhosis
Oxymorphone	7x	No	Increased 1.6–12.2 fold	Reduce dose to prevent accumulation
Oxycodone	1x	Yes	Increased 50–95%	Reduce dose to prevent accumulation
Hydromorphone	6–10x	Yes	Limited data	Limited data
Dextropropoxyphene	<1 x	?	Increased	Avoid in cirrhosis**
Tramadol	0.1 x	Yes	Increased two to threefold	Consider alternative agents††

CP, Child-Pugh score.

* After references. 6, 25, 55, 201, 204

† Relative to parenteral morphine (potency = 1).

‡ May be dependent on hepatic blood flow.

§ Accumulation may cause seizures from norpethidine metabolite.

¶ Accumulation may occur in severe hepatic impairment.

** Produces sedation and has caused severe hepatotoxicity in cirrhotics.

†† Can lower seizure thresholds in epilepsy; associated with serotonin syndrome when combined with SSRIs, TCAs, anticonvulsants or morphine.

資料來源: Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide

五、Acetaminophen (Paracetamol)

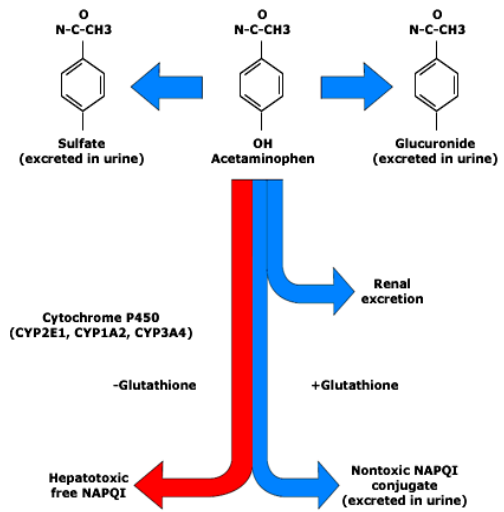
Acetaminophen是個相當常見的止痛藥物，在許多OTC藥品中也含有此藥品。Acetaminophen的建議每日最大劑量為4g，若超過此劑量容易導致急性肝中毒。因此許多醫療人員覺得有肝臟疾病的病人不適合使用Acetaminophen。但真的是如此嗎？

在一般劑量下90%的Acetaminophen在體內經由肝臟代謝後經由腎臟排除，2%的Acetaminophen維持原型經由尿液

排出，剩下的部分由肝臟的CYP 450 (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4 subfamilies) 代謝後形成具有高度活性與毒性的分子：N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI)。在合理適當劑量下，此有毒代謝物數量並不多，會很快速地與肝臟中的Glutathione結合成沒有毒性的物質，再藉由尿液排除。但是使用過高劑量的Acetaminophen時，正常的代謝途徑呈現飽和，會有更多的

Acetaminophen 代謝成NAPQI，當肝臟所儲存的glutathione不足以與NAPQI結合時，NAPQI就會造成肝細胞的損傷產生肝毒性。

在考慮到此肝臟毒性後，有肝臟疾病的病人看似不適合使用Acetaminophen，但目前的研究指出，在沒有飲酒的慢性肝病或肝硬化的病人身上使用較低劑量的Acetaminophen (< 2 gm/day)，是有效且安全的。但在有嚴重的酒精性肝炎或者是急性肝損傷的病人仍不建議使用Acetaminophen。



資料來源:Uptodate

六、Agents for neuropathic pain

Lidocaine 貼片、三環抗憂鬱劑與少數抗癲癇藥物常使用於控制神經性疼痛。Lidocaine 貼片只有少量會經由皮膚吸收進入體內循環，用於肝功能不全病人不需特別調整劑量是個很好的選擇；三環抗憂鬱藥經由肝臟代謝，使用在肝功能不全病人時劑量需要降低。抗癲癇藥部分，Gabapentin、Pregabalin 這兩個抗癲癇藥物

不經由肝臟代謝，可先由低劑量開始使用再慢慢往上調整，建議使用劑量分別為：Gabapentin 使用 300mg/day；Pregabalin 使用 150 mg BID。Carbamazepine 具有肝毒性，在有肝臟疾病的病人身上使用須小心，若是有肝硬化或嚴重肝臟疾病，會加速病人的肝功能惡化。

七、結語

由於在肝臟疾病或肝硬化的病人身上生理現象改變，如肝門靜脈高壓及蛋白質的製造減少，導致藥物代謝時與常人有所差異。一般而言，若是肝臟疾病程度屬於

中度或尚未有肝硬化發生，藥物選擇不需要做改變，但是還需注意藥物之間的交互作用以及考量病人的腎功能以把關病人用藥安全。

八、Reference

1. Management of pain in patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis from Uptodate
2. NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure) from Uptodate
3. J.H. Lewis & J.G. Stine Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide
4. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis from Uptodate
5. Natasha Chandok, MD, and Kymberly D. S. Watt, MD Pain Management in the Cirrhotic Patient: The Clinical Challenge
6. Effects of Celecoxib and Naproxen on Renal Function in Nonazotemic Patients With Cirrhosis and Ascites.