

嗎啡類止痛貼片的使用指導方針

江政賢 藥師

治療因癌症而引起的疼痛是非常重要的議題，在剛診斷出有癌症的病患三分之一會有疼痛的發生，在嚴重的癌症病患中約 65-85%會有疼痛的報導，目前的止痛方式約可以明顯改善 90% 癌症病患的疼痛情形，但是仍然有許多的病患無法得到良好的疼痛治療照護。因癌症引起的疼痛及治療疼痛的藥物皆可能會影響癌症的治療，例如會導致噁心、疲倦、虛弱、呼吸困難、便秘及影響意識等，除此之外，疼痛控制不良會降低病患的生活品質，或病患害怕疼痛而自我限制日常生活的活動，導致健康情形的逐漸惡化，因此醫療照護人員需特別關心癌症病患的疼痛問題。

每個癌症的病患皆須執行疼痛的評估，評估的內容包括年齡、疼痛的嚴重度、病源學、疾病嚴重度、最近的藥物使用問題和生理精神狀態評估。每一位病患皆須被視為是單一的個人，進行初步評估後再進行藥物治療的修正，盡可能的降低病患的疼痛，使得病患獲得最好的生活品質。世界衛生組織(WHO)建議不應只依病患的疾病，而是應依照病患疼痛的程度選用適當的止痛藥，嗎啡類的止痛藥如 morphine、hydromorphone、oxycodone、fentanyl 和 buprenorphine 在非神經性引起的疼痛皆可以獲得非常良好的疼痛控制。

嗎啡類止痛藥的選擇

最近的疼痛治療指引方針建議，治療癌症引起的疼痛以病患的個別情形為主要的考量，在評估疼痛治療時應先考慮病患的疼痛情形、活動情形和病患同時存在的疾病。癌症病患常需因無法忍受止痛藥的副作用、價格考量或需改變投與路徑而需要進行止痛藥品的轉換，轉換成非口服給予的嗎啡類止痛藥可以有效降低胃腸道的副作用，因此在病患有因為腫瘤導致胃腸道阻塞、浸潤或受到壓迫時，可以考慮改變給藥途徑。有研究顯示在 80 位有使用止痛藥的癌症患者，在其治療期間，總共有 182 次的止痛藥品的轉換，所以醫療照護者對於嗎啡類藥品的使用方式、轉換計量的考量需要有進一步的認識(參考表一、表二)。目前常使用的嗎啡類止痛藥的種類與彼此之間的計量轉換的方式可以由表一和表二得到，但是較可惜的是，此表格的數據大多是由健康的患者在手術後給予單一次的低劑量嗎啡類止痛藥，且美國及英國所常用的口服藥與貼片的轉換劑量表在部分病患會有劑量不足的現象。

表一：嗎啡類藥品強度的對照表

Medication	IM, IV, SC (mg) ^a	Oral (mg)
------------	------------------------------	-----------

Morphine	10	30
Hydromorphone	1.5	7.5
Levorphanol	2	4
Pethidine (meperidine)	75	300
Methadone	10	5
Oxycodone	NA	20
Oxymorphone	1	NA

a Although no controlled studies are available, in clinical practice it is customary to consider the doses of opioid given IV, IM or SC to be equivalent.

IM = intramuscular; IV = intravenous; NA = not applicable; SC = subcutaneous.

參考文獻: *Drug* 2004; 64(23): 2629-38.

表二：Fentanyl 貼片與 24 小時口服 morphine 劑量換算表 (美國與英國)

24-Hour oral morphine dosage (mg/day)	Transdermal fentanyl dose ($\mu\text{g}/\text{h}$)
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

參考文獻: *Drug* 2004; 64(23): 2629-38.

病患第一次使用嗎啡類貼片止痛劑時，需要給予短效的止痛藥以預防疼痛控制不良或是產生嗎啡類的副作用，從口服變成貼片的時建議以下列步驟進行以免產生副作用：

1. 先累計前 24 小時的止痛藥需要量。
2. 將止痛藥需要量轉換成嗎啡的口服量。
3. 將 24 小時嗎啡口服量轉換成 Fentanyl 貼片的使用量
4. 然後逐漸增加劑量至適當的止痛效果出現。

此治療方式在治療的初期須注意是否出現副作用，或是因為劑量不足而導致疼痛控制不良的情形，因為 fentanyl 貼片的排除半衰期為 13-22 小時，所以約需

6 天才可以達到平穩的血中濃度，所以可在治療初期時需給予短效的止痛劑，避免疼痛控制不良。

戒斷症狀(withdraw symptom)通常是因為開始治療時，使用劑量過低而造成生理方面的影響，fentanyl 貼片較少有精神方面的依賴情形。fentanyl 貼片通常在開始使用 12-18 小時後會達到治療效果，因此，在病患已經有生理依賴且停止使用口服的嗎啡類止痛藥，而改用 fentanyl 貼片時最容易產生戒斷症狀，此類病患在開始治療的藥品治療濃度不夠時，也容易產生戒斷症狀。

Fentanyl 貼片的劑量轉換方式

治療癌症病患的疼痛而給予 fentanyl 貼片時，建議給予較積極的治療方式，避免因為藥品劑量不足，導致疼痛控制不良而影響病情，在藥品劑量的轉換上亦可以參考表三的劑量轉換方式，此劑量轉換方式，為 24 小時內每增加 60mg 的口服嗎啡，即增加 fentanyl 每小時 25 µg/h 的使用量(參考表三)，若在嚴重疼痛治療控制不良的病患，亦可以考慮使用 fentanyl 針劑(劑量轉換方式為貼片與針劑劑量比為 1:1)，以改善急性惡化的疼痛情形，fentanyl 貼片的每日最大量使用量為 500 µg/h。

表三：Fentanyl 貼片與 24 小時口服 morphine 劑量換算表 (德國)

24-Hour oral morphine dose (mg/day)	Transdermal fentanyl dose (µg/h)
0-90	25
91-150	50
151-210	75
211-270	100
Every additional 60mg	25

參考文獻: *Drug* 2004; 64(23): 2629-38.

劑量調整(titration)與止痛

開始使用 fentanyl 貼片的前 72 小時，評估是否有足夠的劑量來緩解疼痛是非常重要的，若病患在開始治療的前 24 小時，仍需要使用超過 2 次以上額外的止痛藥，就須考慮增加貼片的使用劑量。在低劑量嗎啡類藥品的使用下，可以增加 25µg/h fentanyl 的方式改善疼痛，若是在嚴重的疼痛控制不良的病患，可以增加 50 µg/h fentanyl 的方式調整劑量。嗎啡類貼片止痛劑的理想使用劑量，需依靠持續性的評估病患疼痛情形，和需要多少額外的止痛藥來達到止痛的效果。在開始使用貼片時需 12-18 小時才開始有止痛的效果，16-20 小時才可以達到治療效果，約需 72 小時才可以達到穩定狀態。

在調整劑量的初期，爲了避免使用 fentanyl 貼片前 18 小時發生戒斷症狀，可以每 3-4 小時給予病患口服嗎啡類止痛藥，其劑量爲 10-15% 的 fentanyl 貼片的一日使用量，例如：病患每 72 小時使用 50 μ g/h 的 fentanyl 貼片，若病患產生戒斷症狀，則可以在頭 18 小時，每 3-4 小時給予 8-12mg oxycodone (如果需要)。少數病患疼痛控制不良，或是前 18 小時中，每 4 小時至少需給予 8mg oxycodone，則考慮改用其他的止痛藥。若 24 小時內需要 2 次以上的短效止痛藥，可以增加 25-30% fentanyl 貼片的劑量。

貼片使用注意事項

使用貼片前，應先衛教病患如何使用貼片，因爲貼片是否可以緊貼在皮膚上會明顯影響藥效。使用貼片前，應先將皮膚上的毛髮剪掉，但是不可以用刮除的方式去除毛髮，皮膚也要保持乾淨、乾燥且不可以有傷口，在移除貼片後面的保護膠後，應緊緊將整個貼片按壓在皮膚上 30 秒鐘，之後再以手指按壓貼片的周圍一圈，以確保貼片有確實與皮膚緊密黏合。有研究指出，82% 使用 fentanyl 貼片的病患不會有貼片與皮膚黏合的問題，但在天氣炎熱的地方或是容易流汗的病患須注意貼片黏合的問題，另外應衛教病患每次使用新的貼片時，應該換不同的部位貼，以避免因爲 Build-up 效應導致血中濃度的改變。fentanyl 貼片是不可以切開或是損毀，因可能導致 fentanyl 無法從貼片中釋出或是導致無法預期的效果。

大多數病患的止痛效果可以維持 72 小時，因此每三天換一片新的 fentanyl 貼片，原則上不建議 48 小時使用第二片的止痛貼片，若病患止痛效果不良，應考慮增加 fentanyl 劑量而非縮短給藥間隔。只有極少數的病患，在前 48 小時可以獲得良好的疼痛控制，但 48 小時後--開始感到疼痛，60 小時後--疼痛控制不良，若發現病患使用第 1 天時疼痛控制良好，而第二、三天時，每日需使用短效止痛藥超過 4 次，才可以考慮給藥間隔改爲 48 小時，這類的病患使用 fentanyl 貼片的方式應被視爲例外，而非非常態的建議使用方式。

副作用、注意事項與禁忌

Fentanyl 貼片的耐受性良好，只有少數因爲劑量調整不佳而有不適的情形發生，常見的副作用包括噁心、嘔吐和便秘。有臨床試驗證實，fentanyl 貼片造成便秘的發生率明顯低於口服嗎啡的發生率(27% vs. 45%)。皮膚反應例如：紅、腫、癢等的發生率約爲 1-2%；嗎啡類的戒斷症狀爲噁心、嘔吐、腹瀉、焦慮或顫抖 (shivering) 等，可能會發生在停止使用 fentanyl 貼片、轉換成其他的嗎啡類止痛藥或是起始治療劑量過低的病患。換氣不足 (hypoventilation) 的定義是每分鐘換氣次數少於 8 次，或是血中二氧化碳分壓高於 55 毫米汞柱，一臨床試驗中的發生率爲 2%，而在另兩個臨床試驗中沒有此副作用的發生。病患若同時使用其他中

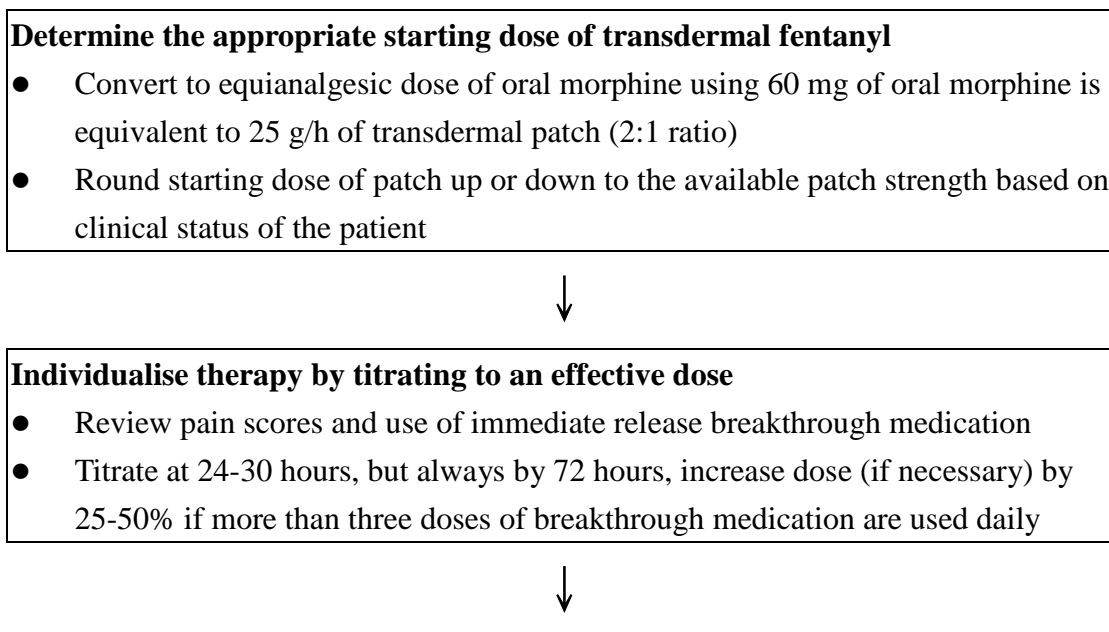
樞性抑制劑如：鎮定劑、其他嗎啡類藥品、安眠藥、肌肉鬆弛劑、麻醉藥品、抗組織胺藥品或是酒精等，可能會發生換氣不足的現象。

Fentanyl 不適用於治療急性或是術後造成的疼痛，在小於 12 歲或是小於 18 歲且體重小於 50 公斤的患者亦不適合使用。另外需衛教病患不可以使用電毯或加熱袋、蒸氣浴，因會加速 fentanyl 貼片的釋放，因此當病患有發熱的情形的時候，需注意監測藥物增強的效果，若需要時給予調整劑量。

結論

許多藥品都可以有效的治療因癌症引起的疼痛，健康照護者必須要能確定不同藥品之間止痛效果的比較，fentanyl 貼片是一個有效又安全治療中度到嚴重癌症疼痛的藥品，醫師需特別注意臨床上使用的嗎啡類止痛藥與 fentanyl 貼片的轉換表多是由單一次使用的病患所得到的數據，因此醫師仍需依照病患的臨床反應進行調整劑量，每一位病患的劑量調整皆須按個人的疼痛控制情形而定，以避免戒斷症狀的產生，並盡量使病患得道良好的疼痛控制而改善癌症病患的生活品質，調整劑量的注意事項與調整方式請參考表四。

表四：Fentanyl 貼片使用注意事項與處理方式



Prevent withdrawal and treat breakthrough pain

- During titration, prescribe IR opioid previously used. To prevent withdrawal during the first 18 hours of therapy, give with 10-15% of the previous 24-hour opioid dose used administered every 3-4 hours on schedule for the first 18 hours
- Patients should be instructed to take additional doses of this IR opioid (at the same dosage as antiwithdrawal) every 2 hours “if needed” for breakthrough pain during titration and thereafter
- After steady state is reached with transdermal fentanyl, patients should use no more than two doses of breakthrough medication daily. If breakthrough pain persists, and more than two breakthrough doses are required on a daily basis, then increase fentanyl dose by 25-50% and adjust the breakthrough dose correspondingly



Monitor need for new patches

- Apply a new patch every 72 hours
- Try increasing the dose of the patch first to address increased needs for breakthrough pain relief rather than reducing the dosage interval
- In rare instances only, consider applying new patch after 48 hours if more than four doses of rescue medication are consistently required, even after several dosage adjustments, between second and third day after patch application.

參考文獻: *Drug* 2004; 64(23): 2629-38.

參考文獻

1. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, et al. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf* 2003; 26 (13): 951-73.
2. Breitbart W, Chandler S, Egel H, et al. An alternative algorithm for dosing of transdermal fentanyl for cancer-related pain. *Oncology* (Huntingt) 2000 May; 14 (5): 695-705.
3. Kornick CA, Santiago-Palma J, Schulman G, et al. A safe and effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain. *Cancer* 2003; 97: 3121-4.
4. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, et al. A safe and effective method for converting patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer* 2001; 92: 3056-61.

5. Muijers RBR, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001; 61 (15): 2289-307.
6. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic pain. 5th ed. Chicago (IL): American Pain Society, 2004.
7. Simmonds MA. Pharmacotherapeutic management of cancer pain: current practice. *Semin Oncol* 1997; 24 (5 Suppl. 16): S16.1-16.6.
8. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: WHO, 1996.