鴉片類藥物的作用劑和阻斷劑

楊浥辰 廖淑眉

一、前言

痛覺在感覺上是最直接也是無法去掩飾的一種生理反應，疼痛的管理在臨床上更是首要的任務，急性的疼痛或輕微的疼痛，非類固醇消炎藥就足以緩解，除此之外對抗神經性疼痛有抗憂鬱劑(antidepressants)、抗癲癇藥(anticonvulsants)、及局部麻醉劑等等，而內臟性的疼痛、癌症造成的疼痛或其他中重度以上的非癌症疼痛則需考慮使用鴉片類藥物來治療，鴉片類藥物在臨床疼痛管理上可說佔了不可或缺的角色。

鴉片類藥物是具有鴉片功能和藥理特性並可作用在鴉片類受體上的任何藥物，這些產品結構與天然罌粟科植物罌粟(Papaver somniferum)的生物鹼相似，例如：Morphine、Codeine、Thebaine和許多半合成衍生物。根據它們與鴉片受體的作用位置，個別藥物可被分類為一種或多種鴉片受體的作用劑、拮抗劑和混合作用劑-拮抗劑(同時具有作用與拮抗的功能)。

二、分類[5]

鴉片類藥物可依臨床應用其主要治療用途細分，例：鎮痛藥、鎮咳藥和止瀉藥等或依鎮痛強弱來分類，以morphine 10mg為標準，可分為強效、中效和弱效作用劑，或依藥物作用在不同接受器來區分，分別為作用劑(包含鴉片受體全部作用或部分作用)，受體全部阻斷的拮抗劑，還有同時具有作用和阻斷的混合型作用劑－拮抗劑。

三、藥物動力學

大多數此類藥物經腸胃道吸收良好，但嗎啡、氫嗎啡酮和羥嗎啡酮會經歷廣泛的首度代謝，可做成栓劑經由直腸黏膜吸收給藥。親脂性更高的藥物，如：fentanyl，可經由鼻腔或臉頰黏膜吸收給藥。脂溶性高的藥物也可做成貼片透過皮膚來吸收，如：buprenorphine貼片和fentanyl貼片。除了少數例外，大部份鴉片類藥物會在先在肝臟代謝再從腎臟排除，因此腎功不佳的病患會導致代謝產物的蓄積，這在morphine的使用上續特別留意，因其主要代謝產物morphine-6-glucuronide是種活性代謝產物，血漿半衰期可達到2.5至7.5小時，若不調整morphine使用劑量會提高神經抑制、過度鎮靜和呼吸抑制的風險[2]。

四、鴉片類受體[3]

鴉片受體廣泛分布，受體在中樞分布密度較高，這些受體結構與痛覺的整合和感受有關。鴉片受體可以分為μ(mu)、δ(delta)、κ(kappa)三種，每一種受體都各有不同的亞型。作用劑(agonist)大都作用在μ受體，但也有同時作用在δ和κ受體的作用劑，拮抗劑(antagonist)則同時阻斷了μ、δ和κ受體。部分作用劑(partial agonist)則是在μ受體有拮抗作用，但κ受體卻有作用的效果，此部分作用劑可達到緩解疼痛用又可避免濫用的目的。鴉片受體除了廣泛分佈於大腦外，在脊髓與消化道中也有發現。

五、臨床應用[3]

止痛：治療中度至重度疼痛（例如骨折、癌痛等）是主要適應症。雖然腸胃外投予和口服製劑是最常使用的，但在急性情況和首度代謝的原因，可由口腔、鼻腔和栓劑形式給藥。硬脊膜外注射某些強效作用劑可延長鎮痛，並減少藥物不良反應（如：fentanyl和morphine）。Fentanyl也可經皮膚吸收，提供長達72小時的鎮痛作用。對於不太嚴重的疼痛和慢性疼痛，除了口服途徑給予鴉片類作用劑外，有時會與acetaminophen或NSAIDs搭配使用。

止咳：咳嗽是一種有用的生理機制，用於清除異物和過多分泌物的呼吸道。不應該不分青紅皂白地壓制。然而，在某些情況下，咳嗽沒有任何用處，反而可能造成患者休息和睡眠的困擾，常用的鴉片類鎮咳劑有codeine and dextromethorphan。

治療腹瀉：鴉片類藥物作為一種抗腸蠕動劑，其止瀉的原理為減慢腸道蠕動增加水分和電解質在腸道內的再吸收，進而減少大便的水分改善腹瀉的症狀。常用的藥物有diphenoxylate and loperamide。藉由作用在腸胃道的鴉片類受體來改善腹瀉的症狀。Diphenoxylate 常與低劑量atorpine搭配成複方藥品來避免濫用的情況。

麻醉：親脂性高、低劑量、作用時間快能快速達到血中濃度的鴉片類藥物可在手術前誘導麻醉(如：Fentanyl、Sufentanil和Alfentanil)，Fentanyl還可以緩解中重度的疼痛。

鴉片類藥物使用過量的解毒劑：瞳孔收縮、昏迷狀態和呼吸抑制是藥物過量時的特徵性，可經由靜脈注射或鼻腔給予拮抗劑(如:naloxon)來競爭結合鴉片類受體，阻斷鴉片類藥品的藥理作用。

六、疼痛藥物治療原則

疼痛是很主觀的感覺，未能充分控制疼痛會對生理功能產生重要的負面影響，並降低活動能力，也可能導致心理狀態的有害變化，在臨床上適當的疼痛評估和足夠的疼痛管是必須的，疼痛被認為是“第五個生命徵象”。依世界衛生組織提出的鎮痛三階梯指引(WHO 3-step analgesic ladder)[3]，針對輕度疼痛病人，採第一階的

乙醯胺酚(acetaminophen)或非類固醇消炎藥物(NSAIDs)作為治療手段；對於中度疼痛病人，以第二階的弱效性類鴉片藥物 (weak opioids) 及依病人狀況選擇非類鴉片藥物(non-opioids)或其他輔助性藥物治療；而至於重度疼痛病人，則採用第三階(表一)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治療。

表一、World Health Organization Analgesic Laddera[3]

Step 1 Mild-to-Moderate Pain

Nonopioid ± adjuvant agent

- Acetaminophen or an NSAID should be used, unless contraindicated. Adjuvant agents are those that enhance analgesic efficacy, treat concurrent symptoms that exacerbate pain, or provide independent analgesic activity for specific types of pain.

Step 2 Mild-to-Moderate Pain or Pain Uncontrolled After Step 1

Short-acting opioid as required ± nonopioid ATC ± adjuvant agent

- Morphine, oxycodone, or hydromorphone should be added to acetaminophen or an NSAID for maximum flexibility of opioid dose.

Step 3 Moderate-to-Severe Pain or Pain Uncontrolled After Step 2

Sustained-release/long-acting opioid ATC or continuous infusion + short-acting opioid as required ± nonopioid ± adjuvant agent

- Sustained-release oxycodone, morphine, oxymorphone, or transdermal fentanyl is indicated.

七、鴉片類作用劑和部分作用劑(表二)[3]和阻斷劑(表三)[3]：

表二、鴉片類作用劑[3]

Drug		Clinical Pharmacology
Agonists		
Morphine	• Oral: 15mg 、60mg (MXL) • Inj : 10mg、20mg	• Potent μ agonists. • In moderate-to-severe pain states. • Oxycodone is more potent than morphine.
Hydromorphone	• Jurnista 8mg/tab	
Oxycodone (OxyNorm IR) (Oxycodone CR)	• IR: 5mg/tab • CR:10 mg/tab	
Fentanyl	• Patch: 25 mcg/h 12μg/h (Durogesic) • Buccal:200mcg/film (Painkyl) • Inj: 0.05mg/ml(10ml/amp、2ml/amp)	• Potent μ agonist. • Rapid onset, short duration of action. • Fentanyl are more potent than morphine.
Alfentanil	• 0.5mg/ml ; 2ml/amp	• Potent μ agonist. • Rapid onset, short duration of action.
Meperidine	• Pethidine 50mg/1ml/amp	• Potent μ agonist • Seizure-inducing
Codeine	• Oral: 30mg/tab 120ml/bot(0.48mg/mL) • Inj: 15ml/amp	• μ agonists. • prodrug for morphine • Mild-to-moderate pain and antitussive

表三、鴉片類部分作用斷劑[3]

Partial Agonists		
Buprenorphine	• Patch:Transtec 35mcg/h Transtec 52.5mcg/h • Sublingual:Temgesic 0.2mg/tab	• Agonist at μ; κ antagonist • Mild-to-moderate pain (ceiling effect)
Nalbuphine	• Naldebain ER 150mg/2ml/vial	• κ agonist/ μ antagonist • Dinalbuphine is a prodrug for Nalbuphine. • Analgesia to moderate-to-severe pain. • Chronic pain.
Other Agonists		
Tramadol	• TRAMADOL MR 200mg/tab • Tramacet (Tramadol 37.5mg + Acetaminophen 325mg/tab)	• Weak μ agonist and a 5HT/NE uptake inhibitor. • Analgesia for moderate pain • Available as a fixed-dose combination with acetaminophen.
Central Antitussives		
Dextromethorphan	• Sodicon 15mg/tab • Regrow 60mg/tab • Medicon-A (dextromethorphan 20mg, cresolsulfonate 90mg, Lysozyme 20mg)	• Medulla • X MAOI • Has no analgesic、addictive properties and respiratory depression.

表四、鴉片類阻斷劑[3]

Antagonists		
Naloxone	• NALOXONE INJ 0.4mg/1ml/amp	• Antagonist at μ, δ, and κ • Used in treating opioid overdose. • Initial: 0.4 to 2 mg; may need to repeat doses every 2 to 3 minutes. • If no response is observed after 10 mg total.
Naltrexone	• Naltrexone Hydrochloride (專案進口) 50mg/tab	• Antagonist at μ, δ, and κ • Rapid onset, longer acting than naloxone. • Used in treating alcohol and opiate dependence.

八、鴉片類藥物的轉換

鴉片類藥品間互相的轉換使用(表五、表六)[1]，須由具有豐富經驗和能力的此領域醫師來指導執行。鴉片類藥品種類繁多，且在止痛機轉和其副作用間仍有些許差異，所以當某個藥品在使用後出現了不易處理的副作用時（如：耐藥性或其他嚴重副作用），則可以考慮做藥品間的轉換。除此之外藥物的單純化和疼痛穩定控制後的藥物調整，也是考慮做藥物轉換，建議使用單一成份長效型或短效型之鴉片類藥物，除較容易調整藥物外，也較容易在止痛與副作用之間取得最佳平衡，不建議同時使用多種長效型鴉片類藥物。鴉片類藥品轉換時還需考量：新舊二種藥品間療效比、藥效期長短差異、給藥途徑差異、個別病人情況差異等等。在新藥品轉換使用後

，應注意病人的反應是否藥量不足造成止痛效果不佳、產生戒斷症狀或藥效過量的情形，再予以重新調整劑量。

表五、和口服嗎啡同等止痛強度下藥品劑量換算表(opioid rotation table)[1]			
藥品	以下藥品之劑量皆為同等止痛強度		
	口服以外之途徑（注射劑型）	口服	MME(註1)
Morphine	10 mg	30 mg	1
Fentanyl	0.1mg	N/A	N/A
Oxycodone	N/A(註2)	20 mg	1.5
Hydromorphone	1.5 mg	7.5 mg	4
Oxymorphone(註5)	N/A(註2)	30 mg	3
Hydrocodone(註5)	N/A(註2)	30 mg	1
Codeine	120 mg	200 mg	0.15
Dihydrocodeine(註5)	N/A(註2)	120 mg	0.25
Buprenorphine	N/A(註2)	0.3mg SL(註3)	100
Tramadol	100mg	150 mg	0.2
Tapentadol	N/A(註2)	100 mg	0.3
Methadone	N/A(註2)	0-20 mg	4
		20-40 mg	8
		40-60 mg	10
		>60 mg	12
Fentanyl Patch	Patch(註4)	每日釋出相當於口服嗎啡之量(MME)	
	12mcg/hr	45 mg	
	25mcg/hr	90 mg	
	50mcg/hr	180 mg	
	100mcg/hr	360 mg	
以上之藥物間轉換係數為綜整國際上多種換算資料之結果，同一藥品，注射劑型的生體可用率為100%，口服或其他劑型則會下降，因此相對強度會降低。			
註1：MME：Oral morphine milligram equivalent，（該藥口服劑型和嗎啡口服劑型在同等止痛強度下藥品之劑量轉換係數）。 註2：N/A：目前無此劑型； 註3：SL：舌下錠； 註4：patch：貼片劑型。 註5：其中oxymorphone, hydrocodone, dihydrocodeine 目前國內未進口			

表六、Buprenorphine 和口服嗎啡在同等止痛強度下藥品之劑量換算表[1]		
Buprenorphine 舌下錠（mcg/day）(註1)	Buprenorphine 貼片（mcg/h）(註2)	口服嗎啡錠（mg/day）
240	5	10
480	10	24
960	20	48
1680	35	84
2520	52.5	126
註1：目前國內有之buprenorphine舌下錠劑量為0.2、2及8mg。 註2：目前國內有之buprenorphine貼片劑之釋出劑量為5、10、20、35、52.5 mcg/h。		

九、常見不良反應

在臨床試驗中，有50%到80%的患者至少經歷過鴉片類藥物造成的一種以上的副作用，但在日常使用中發生率可能更高。不良事件經常導致鴉片類藥物治療的中斷。呼吸抑制是一種與使用鴉片類藥物相關的令人擔憂的危害，通常是劑量增加或是給藥途徑發生變化，而產生的一個潛在問題。鴉片類作用劑作用在μ(mu)和κ(kappa)導瞳孔收縮並在麻醉期間阻斷瞳孔反射擴張，在高劑量的作用劑下，瞳孔縮小更是明顯的，針狀眼是其顯著的特徵。在腦波圖(EEG)中觀察到新生兒投予中高劑量的鴉片類藥物會導致腦電波異常，進而發生癲癇發作和抽搐的情形。鴉片類藥物引起的噁心和嘔吐是直接刺激化學受體刺激區（Chemoreceptor trigger zone，簡稱CTZ）嘔吐的化學感受器觸發區引起的副作用。用於麻醉誘導的高劑量鴉片類藥物會產生肌肉僵硬和肌陣攣，從輕度抽搐到全身痙攣，是一種偶發的副作用，所有臨床鴉片類作用劑均有可能發生，在使用高劑量的患者上尤為普遍，鴉片拮抗劑可逆轉其反應。接受鴉片類藥物治療的患者中有40%至95%會出現便秘和胃腸道蠕動功能降低。鴉片類藥物抑制排尿反射並增加外括約肌的張力，從而增加膀胱的體積並抑制排尿。

十、總結

疼痛是一種令人不愉快的感覺及情感的體驗，是患者尋求醫療照護的最常見症狀之一。在所有使用類鴉片藥品的病人，約一半的人報告至少發生一項藥品副作用，大多數的類鴉片藥品副作用在醫師的專業下調整藥品劑量或轉換藥品後而獲得改善。鴉片類藥品治療疼痛的目的，在緩解病人疼痛達到恢復日常作息及自主生活的能力，並非期待達到無痛狀態。依指示正確的服用藥品才可避免產生生理或心理的依賴性和成癮性，並輔以多種不同方式疼痛治療，才能擺脫疼痛的困擾，增進生活品質。

十一、參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管署:非癌慢性疼痛照護及成癮性麻醉藥品使用參考手冊
2. 台灣疼痛醫學會:癌症疼痛之藥物治療指引(第七版)
3. Goodman and Gilman‘s Manual of Pharmacology and Therapeutics,13e: Opioids,Analgesia,and Pain Management.
4. Pharmacotherapy:A Pathophysiologic Approach,11e: Pain Management.
5. Katzung & Trevor's Pharmacology:Examination & Board Review,13e; Opioid Analgesics & Antagonists.。