

# 癌症突發性疼痛用藥之探討

林口長庚紀念醫院藥劑部藥師 周心怡、鄭吉元、陳琦華

## 摘要

癌症突發性疼痛是癌症病人在使用止痛藥物治療後已呈穩定狀態，卻又出現短暫性強烈之疼痛感。突發性癌痛之臨床特徵包括了發作快速、疼痛強烈及持續時間短。依據突發性癌痛的特性，鴉片類止痛藥為治療之首選。在台灣，fentanyl 口頰溶片 (fentanyl buccal film, Painkyl) 是目前唯一上市用來治療突發性癌痛的藥物。此外，oxycodone 口服短效劑型 (OxyNorm) 也已取得台灣藥物許可證，不久後即將上市。鴉片類藥物治療具有相當大的個體差異性，因此在做劑量調整時要十分謹慎，如此方能在安全有效之前提下達到良好的疼痛控制。

**關鍵字：**突發性疼痛、鴉片類止痛藥、breakthrough pain、opioid analgesics、fentanyl buccal film、oxycodone

## 壹、前言

疼痛是癌症病人普遍也是令他們害怕的症狀之一。疼痛控制不佳，不僅影響病人的生活品質，亦會提高反覆就醫的次數，造成醫療成本負擔的增加，因此如何有效解決癌症患者的疼痛是十分重要的課題。癌症突發性疼痛 (breakthrough pain) 又是其中較難處理的疼痛。

突發性癌痛常會被誤認為是癌症惡化或是化療所引發的副作用，而忽略了病人有突發性癌痛的問題，因此未給予適當的治療。國外針對突發性癌痛之治療，已有詳細的規範與指引，但是國內討論突發性癌痛相關文獻則較為缺乏<sup>1-3</sup>。全球藥廠目前積極研發許多新劑型或新的給藥途徑藥物，作為突發性癌痛治療用藥。然而，其中只有 fentanyl 口頰溶片 (fentanyl buccal film, Painkyl) 是台灣

目前唯一取得藥物許可證，用來治療突發性癌痛的藥物。本文將介紹突發性癌痛的定義以及其臨床特徵、治療原則、治療藥物，希望能提供癌症病人突發性疼痛更好的治療。

## 貳、突發性癌痛

### 一、定義

依據2009年英國和愛爾蘭保守治療協會提出，突發性癌痛的定義是指「突然發生於病人疼痛控制穩定基準線外短暫加劇之疼痛」<sup>4</sup>。簡單地說就是癌症病人在使用止痛藥物治療後已呈穩定狀態，卻又出現短暫性強烈之疼痛感。2011年 Davies 探討癌症病人的疼痛控制研究中發現，竟然有高達83%癌症患者存在突發性癌痛的問題<sup>5</sup>。

### 二、臨床特徵

突發性癌痛特徵包括了：（一）發作快速，約在發生的3-10分鐘內即達疼痛之高峰。（二）持續時間短，平均約為30-90分鐘，每日發生次數1-10次，發生次數中位數為4次<sup>2,6</sup>。（三）疼痛度嚴重。

有別於慢性疼痛的止痛模式，因突發性癌痛發生的很急促，在疼痛當下應給於即時的治療。突發性癌痛治療目標：使每日發生次數小於3次，並降低疼痛的強度；臨床處置通常以藥物治療合併非藥物治療<sup>1-2,7</sup>。

### 三、非藥物治療

若是疼痛的原因與動作有關，則建議病人的生活型態改變，或者進行姿勢矯正，可減少因動作引發的疼痛。若疼痛已然發生，可以使用冷敷、熱敷、按摩等緩解疼痛的物理性方法，或是採取音樂、催眠、冥想或芳香精油等可以讓心情放鬆之心理治療<sup>1</sup>。

### 四、藥物治療

依照止痛需求，理想的突發性癌痛治療藥物應包括下列要件：為強效止痛劑、起始作用快速、短效、容易服用及副作用低之優點，以下分別介紹各個藥物。

#### （一）Morphine

Morphine 為  $\mu$  ( $\mu$ ) 類鴉片作用劑 (opioid agonist)，與受體結合後產生止痛效果。為方便病人在疼痛發作時能方便取得，治療時以口服藥品為主，通常選用短效性 morphine 錠劑 (10 mg/tab)，其起始作用時間為30-40分鐘，投藥頻率為疼痛發作時每一小時服用一次。使用劑量則因人而異，範圍可從5-1000 mg。首次突發性疼痛發作時，服用的劑量建議為病人常規全日止痛劑量的六分之一，然後再逐漸調高劑量直到疼痛得到滿意控制<sup>1</sup>。Morphine 的副作用包括了便

秘、噁心、嘔吐、暈眩及嗜睡等症狀，因此造成其使用上的限制。

Morphine 因為起始時間慢，當 morphine 開始作用時，突發性癌痛強度本身已經減弱了，因此 morphine 並不是突發性癌痛治療之首選藥品，但是對於因移動或運動量增加等可預期會引起突發性癌痛之狀況，morphine 可先預防性給藥，如此可以達到有效的疼痛控制。

#### （二）Hydromorphone

Hydromorphone 與 morphine 同為  $\mu$  類鴉片致效劑，治療時也是以口服劑型為主，其效力約為 morphine 的五倍。Hydromorphone 速放 (immediate-release) 劑型，商品名為 Dilaudid (8 mg/tab)，給藥後15分鐘即能緩解癌痛，其主要副作用為便秘。本品適用於病人對 morphine 有耐藥性、過敏或明顯副作用時的另一種選擇。但台灣目前僅有 hydromorphone 緩釋 (extended-release) 劑型，而速放劑型尚未在國內上市<sup>8</sup>。

#### （三）Fentanyl

Fentanyl 也是  $\mu$  類鴉片致效劑，效力約為 morphine 的100倍。Fentanyl 具有脂溶性佳的優點，藥物分布快速，並具有高生體可用率的特點，為治療突發性癌痛之首選。因此許多藥廠積極研發 fentanyl 新劑型或新的給藥途徑藥物，藉以縮短藥物起始作用時間。目前 fentanyl 有多種經黏膜吸收劑型，包含口含棒、口頰錠、口頰溶片、舌下錠與鼻噴劑型，可依照病人需求做選擇<sup>3,7</sup>。以下將分別詳述之。

##### 1. Fentanyl 口含棒 (Oral transmucosal fentanyl citrate)：

Fentanyl 口含棒 (Actiq) 是最早研發出

來的 fentanyl 速效劑型，因產品呈現棒狀，且使用方式是將口含棒置於牙齦與頰面間，於口腔內不停地移動及吸吮，類似吃棒棒糖狀，因而得名。藥品在10-15分鐘內溶解，15分鐘內即能緩解疼痛症狀，可持續作用2小時。

### 2. Fentanyl 口頰錠 (Fentanyl buccal tablet) :

Fentanyl 口頰錠 (Fentora) 為第二代的 fentanyl 速效劑型。本品於2006年經美國食品藥品管理局 (US FDA) 核准用於治療突發性癌痛。使用方法為將藥片置於牙齦與頰面間，約10分鐘內溶解，10-15分鐘內即能迅速緩減疼痛症狀，但是需注意病人的口腔狀況，若口腔內乾燥可能會影響本品的吸收與效果。

### 3. Fentanyl 口頰溶片 (Fentanyl buccal film) :

Fentanyl 口頰溶片 (Painkyl) 是臺灣目前唯一上市可用來治療癌症病人突發性疼痛的藥物。本品適用對象僅限於18歲 (含) 以上且正在使用類鴉片藥物治療其潛在持續性癌疼痛並具耐受性者。其中具耐受性的定義為已使用口服 morphine 60 mg/day、口服 oxycodone 30 mg/day、口服 hydromorphone 8 mg/day 或使用 fentanyl 貼片25  $\mu$ g/hr 達一星期 (含) 以上之患者<sup>9</sup>。

Fentanyl 口頰溶片於10-15分鐘內會溶解，能迅速緩減疼痛症狀，持續止痛約1-2小時。初始劑量為 200  $\mu$ g，若給藥30分鐘後疼痛仍未緩解，則必須先給予其他止痛藥物，待下次突發性疼痛發生時，則調高劑量至400  $\mu$ g 來緩解疼痛。每次使用的劑量上限為1200  $\mu$ g，給藥間隔至少2小時，且每日不可使用超過4次。本品的副作用是噁心、嘔吐及頭暈等症狀。Painkyl 服用方式，需

將藥片粉紅色面朝上置於口腔內頰，按壓固定約5秒鐘，藥片即可黏著於內頰上<sup>9</sup>。

### 4. Fentanyl 舌下錠 (Sublingual fentanyl) :

Fentanyl 舌下錠可快速崩解，將藥物放置舌下黏膜，藥物即可快速有效地進入全身循環，給藥約8-11分鐘後，就可測得藥物血中濃度，10分鐘後癌痛明顯改善。本品兼具起始作用快速且使用方便的優點。

### 5. Fentanyl 鼻噴劑 (Intranasal fentanyl spray; IFS) :

Fentanyl 鼻噴劑能迅速透過鼻黏膜吸收，給藥2分鐘後就可測得藥物血中濃度，起始作用時間只需要7分鐘，可更快速地達到緩減疼痛的效果，且可持續鎮痛效果約一小時。IFS 於2009年經歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA) 核准用於突發性癌痛治療。2011年新上市的 fentanyl 果膠鼻噴劑 (Fentanyl pectin intranasal spray; FPNS) 用於突發性癌痛治療，同樣作用快速，且具有安全性高及病人耐受性較好的優點。

## (四) Oxycodone

Oxycodone 主要為  $\mu$  受體致效劑，也有一些  $\kappa$  (kappa) 受體的作用，效力為 morphine 的2倍，其口服短效劑型 (商品名為 OxyNorm) 於2014年12月31日取得台灣藥物許可證用於治療突發性癌痛。不同於 fentanyl 口頰溶片，低劑量 oxycodone 短效劑型 (即單次使用劑量不超過40 mg 或每日劑量不超過80 mg) 可以直接用於類鴉片藥物尚不具耐受性者，但是初次服用 oxycodone 仍必須考量到病人先前接受止痛藥物的經驗，並且於首次服藥後24-72小時內特別注意是否發生呼吸抑制作用。Oxycodone 不可

用於未滿18歲的患者，因為其療效與安全性評估並不確定<sup>10</sup>。

Oxycodone 短效劑型起始作用時間需要20-30分鐘，可持續作用4-6小時，一般初始劑量為5 mg，再依個別情況小心調整劑量以達到有效止痛，其劑量調整每天最多一次，每日劑量上限為400 mg，疼痛發作時每六

小時服用。副作用包括便秘、噁心及嗜睡等<sup>6,10</sup>。由於曾發生 oxycodone 不當濫用，導致用藥過量產生呼吸抑制的致死案例，因此臨床上使用本品需要注意其濫用的可能性<sup>3,10</sup>。

有關 fentanyl 口頰溶片 (Painkyl) 和 oxycodone 短效劑劑 (OxyNorm) 的比較 (表一)。

表一 Fentanyl 口頰溶片 (Painkyl) 和 oxycodone 短效劑型 (OxyNorm) 的比較

	相較於口服嗎啡的效力	起始作用時間 (分鐘)	持續作用時間 (小時)	是否可用於類鴉片藥物尚不具耐受性者
Painkyl	100	10-15	1-2	否
OxyNorm	2	20-30	4-6	是 (低劑量)

### 參、結論

突發性癌痛的治療，為了達到快速緩解疼痛的目的，設計以速放劑型給藥，在藥動學上具有藥物濃度會快速上升的特性。由於突發性癌痛治療用藥都屬於臨床上狹窄的治療指數 (narrow therapeutical windows) 的藥物，若血中的藥物濃度快速上升，容易超過治療濃度範圍，極有可能產生毒性反應。

FDA 曾經發布用藥安全警訊，關於不當使用 fentanyl 及 oxycodone 口服短效劑型所引起之死亡案例。此外，鴉片類藥物治療普遍存在個體差異性，病人對這類藥品的敏感性差異頗大，即使依建議劑量使用時亦然。因此醫療人員在給予突發性癌痛藥物時要特別注意投藥後病人的反應，然後再根據其反應做劑量調整，希望能在安全有效的前提之下，達到良好的疼痛控制。

## Cancer Breakthrough Pain Therapy

Hsin-Yi Chou, Chi-Yuan Cheng, Chi-Hua Chen

Department of Pharmacy, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou

### Abstract

Cancer breakthrough pain is defined as the pain that occurs despite regularly scheduled pain medication use. The clinical features of breakthrough pain include sudden onset, severe intensity and short duration. Depending on the nature of breakthrough pain, opioid analgesics are the first choice for this kind of pain management. In Taiwan, fentanyl buccal film (Painkyl)

is the only product marketed to treat cancer breakthrough pain. In addition, oral oxycodone short-acting tablet (OxyNorm) is also licensed and soon launched in Taiwan. Because opioid analgesics efficacy had considerable inter-patient variation, it should be cautious of dosing and dose adjustment individualized according to response and adverse reactions.

### 參考資料：

1. 國家衛生研究院：癌症疼痛處理指引。民國104年09月。
2. Caraceni A, Davies A, Poulain P, et al: Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:S29-36.
3. Mercadantes: Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs* 2012;72:181-90.
4. Davies A, 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.
5. Davies A1, Zeppetella G, Andersen S, et al: Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain*. 2011;15:756-63.
6. OxyNorm package insert, Cambridge, Bard Pharmaceuticals Limited.
7. Howard S: Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain. *J Pain Res*. 2013; 6: 189-200.
8. 黃安年：鴉片類藥物於癌症疼痛治療的最新觀念。 *安寧療護雜誌* 2010; 15 :196-205。
9. 平舒疼口類溶片仿單。民國102年04月。
10. 奧諾美速效膠囊仿單。民國104年01月。

