

## 末期病人疼痛治療原則

花蓮慈濟醫院緩和醫學中心 王英偉

癌症病人常見疼痛的原因：

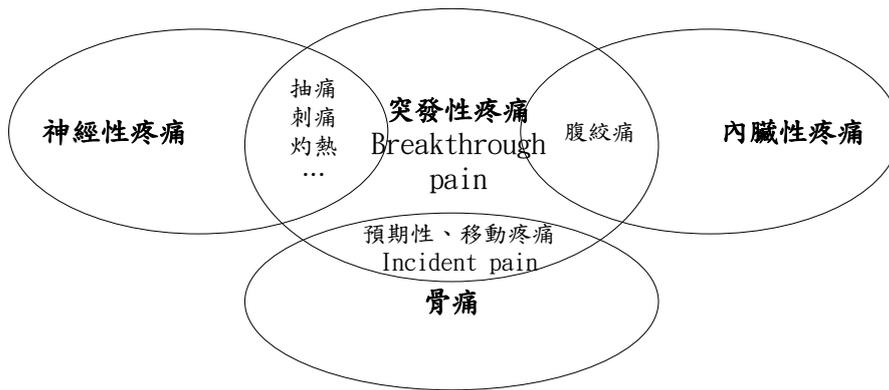
癌症相關原因	治療有關
骨頭	手術後疤痕或粘連
神經被壓逼或浸潤	放射治療後纖維化
軟組織癌細胞浸潤	化療後神經變化
內臟器官受影響	
肌肉痙攣	其他與不活動有關
淋巴水腫	便秘、壓瘡、關節僵硬、膀胱抽蓄
臚內壓增加	帶狀疱疹

癌末病人疼痛的型態與特徵

疼痛型態	疼痛機轉	疼痛特性
軀體性疼痛 (Somatic pain)	體表及深部組織之痛覺接受器 (receptor) 被興奮所引起	可定位的局部壓痛感，持續性穿刺痛或尖銳痛，可因移動而加劇疼痛，如骨痛
臟器性疼痛 (Visceral pain)	胸腹腔的臟器被癌組織滲入，壓迫或腫脹而引起疼痛接受器 (pain receptor) 的活化	不易定位的絞痛，持續性鈍痛或悶痛，可伴有轉移(referred pain) 及噁心嘔吐的伴隨症狀發生
神經性疼痛 (Neuropathic pain)	腫瘤壓迫滲入周邊神經或脊髓而造成損傷，引起神經自發性放電，或因外科、放射治療、化學治療引起周邊神經的化學損傷	持續性鈍痛伴有間隔性抽痛，燒灼感，穿刺及壓迫性感覺異常，通常較為嚴重，對止痛藥效果較差，需合併輔助性止痛劑使用

### 陣發性疼痛 Episodic pain

- 一般是指急性短暫性疼痛，包括突發性疼痛 (breakthrough pain) 及預期性疼痛 (incident pain)。
- 突發性疼痛是指疼痛發生在定時給予嗎啡類藥物的下一個劑量之前。
- 預期性疼痛是指疼痛發生在一些自主性活動，如移動身體，大小便，癌症傷口的換藥等，常發生在骨頭轉移的病患
- 因突發性疼痛而增加的嗎啡劑量，須加上每天定時使用的嗎啡總量，再於第二天把前一天的總量平均分配至定時劑量
- 預期疼痛發生前可給予適量止痛藥，但不需加入每天的總使用量



先作評估：

疼痛強度

視覺類比量表

沒有痛 ————— 極痛

數字量表

沒有痛 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 極痛

疼痛形容量表

|-----|-----|-----|-----|  
 沒痛 輕度痛 中度痛 嚴重痛 非常痛 極痛

疼痛特性：以分辨身體性疼痛、臟器性疼痛、神經性疼痛…

- ◆ 部位：以圖作表示
- ◆ 性質—刺痛、刀割痛、鈍痛、悶痛、酸痛、抽痛、感覺異常痛…
- ◆ 加強或緩解因素—按摩、觸碰、移動、飲食、…
- ◆ 治療反應：改善程度，與原來疼痛量表比較

無法表達的病人，可用24分法評估 (Edmonton comfort assessment form CAF)

	移動時仍 沒出現	在刺激時 出現	偶而出現	常常出現	持續出現
	0	1	2	3	4
A. 痛苦的表情					
B. 呻吟 — 單字					
C. 大叫					
D. 觸摸或揉擦身體部位					

E. 不自主運動					
F. 費力的呼吸聲					
分數總分(0-24)					

生理疼痛治療的原則：

1. 訂定減輕痛苦目標：

1. 改善疼痛引起的睡眠障礙



2. 減輕身體靜止時之疼痛



3. 減輕身體移動時之疼痛

2. 世界衛生組織疼痛治療之三 B 原則

By the mouth (口服) — 在病人狀況許可下，以口服為原則

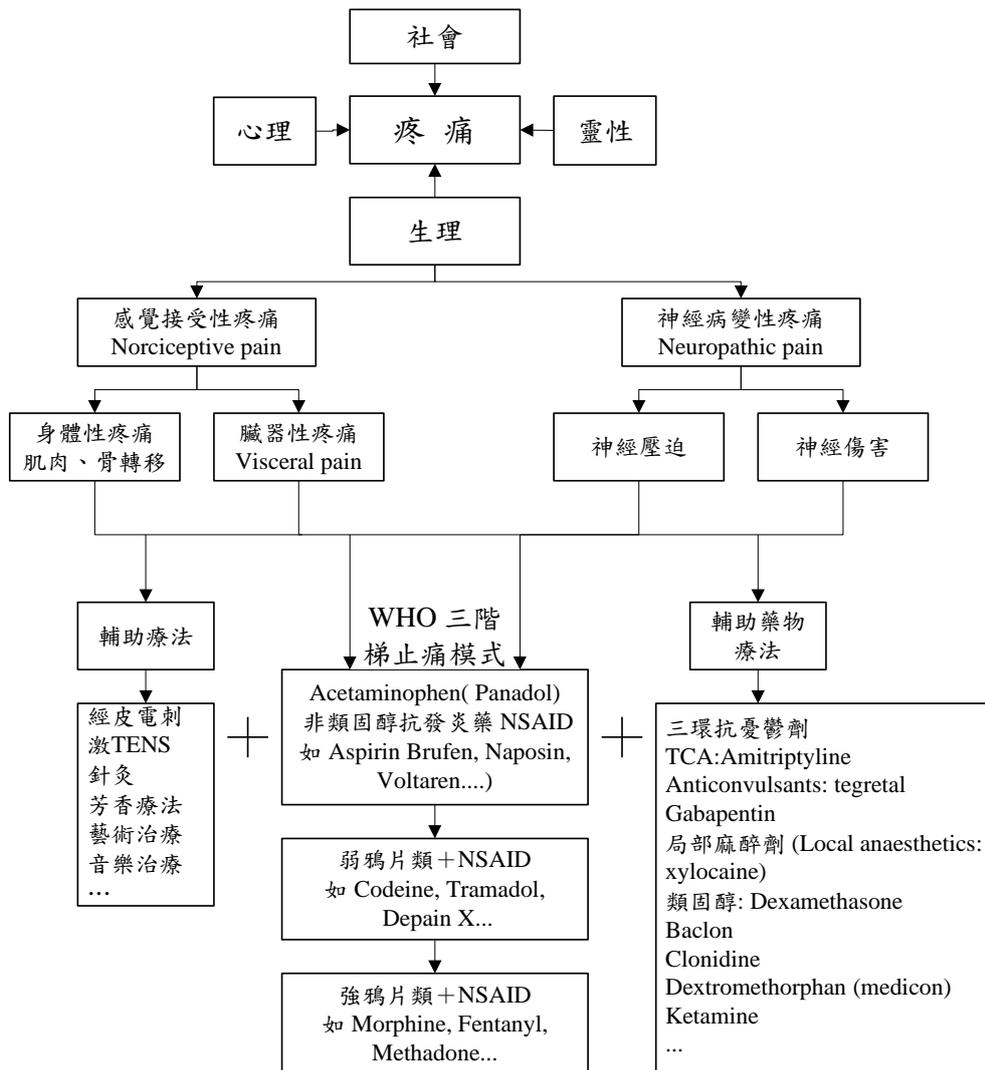
By the clock (定時給藥) — 在前一劑量藥效尚未消失時即予下一劑量，以維持穩定血中濃度，不必病人感覺疼痛時才要求給藥。

By the ladder (依三階段給藥) —

第一階：非鴉片類 ± 輔助療法

第二階：弱鴉片類 (或低劑量強鴉片類) ± 非鴉片類 ± 輔助療法

第三階：強鴉片類 ± 非鴉片類 ± 輔助療法



### 3. 個別性劑量調整：

- ◆ 每人需要量差別很大，一般在每日口服 60-120mg Morphine 量，少部份病人每天使用超過相當於口服 Morphine 2000 mg 以上
- ◆ 強鴉片類並無最高劑量效應(ceiling effect)，止痛藥效隨劑量增加而增加，但弱鴉片類達到相當劑量後，劑量增加並不能再增加藥效。
- ◆ 癌症疼痛病患不必太擔心成癮，一般因疼痛使用嗎啡者極少成癮。

#### 開始劑量：

- ◆ 一般為 Morphine 5-10 mg q4h PO，但 65 歲以上，患有肝腎功能異常者應減少劑量或延長給藥時間（ 5 mg q6h PO）

#### 調整劑量：

- ◆ 前一天基礎量加上臨時使用劑量，作為當天總所需劑量，再除以當天準備使用次

數，一般增加為 5 mg -> 10 mg -> 15 mg -> 20 mg -> 30 mg -> 45 mg-> 60 mg -> 90 mg

- ◆ 口服短效嗎啡時睡前劑量可加倍 (15 mg-> 30 mg)，但若原劑量較高時則加半量 (20 mg -> 30 mg)，半夜時跳過一劑量，使病人有較好的睡眠；但最近一篇實證研究顯示，固定時間使用者比晚上加量者有較好的疼痛控制效果，因此若可能還是以每四小時使用較理想。

#### 4. 對某些疼痛使用特定藥物

- ◆ 軀體疼痛 (Somatic) : opioid + adjuvant (NSAID ± steroid)
- ◆ 臟器痛疼痛 (Visceral) : opioid + adjuvant ( steroid ± NSAID)
- ◆ 神經性疼痛 (Neuropathic): adjuvant ( tricyclic antidepressant, anticonvulsant, steroid) ± opioid

#### \*\*對世界衛生組織三階段莫式的新見解

病人因不適症狀住院或門診，病人需要馬上提供症狀控制，當弱麻醉性止痛劑增加劑量時，此時與低劑量的強麻醉性止痛劑相同，有研究指出依 WHO 三階段指引作治療與開始即以嗎啡作治療比較，結果顯示在生活品質、身體活動力上兩者並無差異，但早期使用嗎啡組在疼痛的強度、藥物調整的次數及病人的滿意度上都三階段有較好的表現，因此嚴重疼痛病人可以直接從第一階段跳至第三階段，使用強麻醉性藥物作為末期癌症的疼痛治療。

#### 對癌症疼痛的快速調整嗎啡劑量 (Rapid Opioid Titration)

##### ▼ 對從未使用嗎啡之病人

方法一：

- 先緩慢注射 metoclopramide 10 mg
- 以每十分鐘注射 1.5 mg 嗎啡，直至病人的疼痛獲得緩解或出現頭昏副作用，此時總劑量定為病人每四小時的口服劑量

方法二：嗎啡靜脈注射

1. Morphine 1 mg/min 直至疼痛控制或達 10 mg --> 休息 5 分鐘--> 再以 Morphine 1 mg/min 直至疼痛控制或達 10 mg --> 休息 5 分鐘 -->再以 Morphine 1 mg/min 直至疼痛控制或達 10 mg ，若疼痛被控制，此為每四小時的嗎啡使用量。
2. 若嗎啡量超過 30 mg 病人仍有疼痛，應重新評估
3. 一般疼痛在 20 分鐘內可緩解
4. 使用快速調整嗎啡劑量時應先把 Naloxone 準備好

方法三：Morphine sc 2mg q5 min 直至疼痛被控制

##### ▼ 對已使用口服嗎啡但仍異常疼痛之病人

1. 每天口服嗎啡總量 / 3 / 24 = 每小時使用量
2. 2 x 每小時使用量，每 15 分鐘注射，直至疼痛控制
3. 預期疼痛 incident pain 所使用的嗎啡量不必加入換算
4. 其他方法：Fentanyl: 10% 每日靜注嗎啡量，相隔五分鐘注射兩次-->若仍疼痛增加 50% 劑量，相隔五分鐘注射兩次

舉例：口服嗎啡量

對從未使用者

- 以每三十分鐘 5 mg 給予，若病人在三次劑量後疼痛解除，則維持量為 15 mg q4h PO，補救量(Rescue dose)為 15 mg q2H PRN

對已使用口服嗎啡者

- 每天總量 + 所有補救量 --> 加總為緩慢釋放型嗎啡(MST) q12h
- 再以兩倍原補救量每三十分鐘給予，直至沒有疼痛為止
- 或使用：Oral transmucosal fentanyl : 200 -400 mcg q30 min

5. 除了定時給予止痛藥物外，同時準備補救劑量( rescue doses)，以作用快及藥效短之止痛藥為主：Morphine, Fentanyl (針劑型)，劑量為全日止痛藥總劑量六分之一 (1/6 total dose) 作調整。

6. 嗎啡中毒的警訊

- 嗜睡 Drowsiness
- 幻覺 Hallucinations
- 混亂 Confusion
- 嘔吐 Vomiting
- 抽搐 Myoclonus
- 瞳孔變小 Pin point pupils

7. 早期預防藥物 (嗎啡類) 之副作用：

鎮靜／嗜睡：

- ◆ 於開始使用嗎啡藥物的前幾天發生，其後大部分慢慢適應
- ◆ 減少其他嗜睡藥物
- ◆ 若病人的呼吸次數及深度可接受，且疼痛已改善，可繼續原劑量
- ◆ 若呼吸次數變慢，應調低劑量，繼續疼痛時可合併他輔助性止痛藥物
- ◆ 若需要可給予 Methylphenidate ( Ritalin) 10 mg PO at 8 am, 5 mg at 12 pm，但長時使用會有耐藥性的出現。
- ◆ 有報告使用 Donepezil (cholinesterase inhibitor) 5 mg qd 可減輕 嗎啡所引起的嗜睡。另 Modafinil 100 mg qam 亦有提神效果

噁心嘔吐：

- ◆ 於開始使用嗎啡藥物的前幾天發生，其後大部分慢慢適應
- ◆ 可使用止吐藥物，特別對反應強烈之病人
- ◆ Haldol, primperan (口服、皮下或靜注)、Scolpolamine 貼片、Ativan (0.5 mg) 舌下
- ◆ Prochloroperazine (Wintermine) 10 mg PO/IM q6h PRN
- ◆ Meclizine (Bonamine) 25-50 mg PO q8h PRN

便秘：

- ◆ 需於使用嗎啡藥物過程中持續存在，便秘常對病人日常生活影響很大
- ◆ 應作預先防備
- ◆ 藥物包括軟便劑 (MgO, Lactulose…)，增加腸蠕動 (Prepulsid, Primperan, Dulcolax, Senokot…)，增加大便容積 (Normacol, Metamucil…)
- ◆ 必要時使用灌腸 (glycerine enema)
- ◆ 難以控制者可使用口服低劑量 naloxone (0.8-1.2 mg PO qd-bid，可慢慢增加至 3-12 mg)

小便滯留：

- ◆ 於開始使用嗎啡藥物的前幾天發生，其後大部分慢慢適應
- ◆ 常見於老年男性
- ◆ 有時須暫時使用導尿方式解決

呼吸抑制：

- ◆ 臨床上一般影響不大，病人很快適應
- ◆ 呼吸次數降至每分鐘 6-8 次時可考慮使用 Naloxone 0.4 mg in 10 cc normal saline 緩慢靜注 (打 1 ml 後觀察，藥效退後再繼續打 1 ml 直到呼吸恢復正常…)

陣發性肌肉抽搐 Myoclonus

- ◆ 常與長時期使用或大劑量有關
- ◆ 使用 Demoral 病人較常出現
- ◆ 使用 Ativan 0.5 mg tid PO
- ◆ Clonazepam 2-4 mg/24hr
- ◆ Gabapentin 600-1200 mg/24 hr

皮癢：

- ◆ 使用 antihistamine 如 Benadryl, Bonamine, Orotoretin 睡前服用

- ◆ 亦有用 naloxone, droperidol, ondansetron 以減輕 嗎啡引發的皮癢。
- ◆ 因嗎啡引發之皮癢，可使用 5-HT3 antagonist (ondansetron)

嗎啡引發的神經毒性 Opioid-induced neurotoxicity (OID)

包括嚴重的嗜睡、瞻妄、幻覺、抽搐、及大發作 grand mal seizures

處置：補充水分，輪流使用不同的嗎啡、增加補助療法…

常用麻醉性止痛藥之強度比較

麻醉性止痛藥	對等劑量		打針／ 口服比	作用時間 (小時)
	IM, SC, IV	口服		
Morphine	10	20-30	2/3:1	3-6
Codeine	130	200	1.5:1	2-4
Pethidine (Demoral)	75	300	4:1	2-4
Tramadol	100	120	1.2:1	2-4
Propoxyphene (Depain X)		100		2-4
Methadone	10	20	2:1	4-8
Fentanyl	0.1			1-3

	止痛效果	便秘	呼吸壓抑	鎮靜
Morphine	++	++	++	++
Codeine	+	++	+	+
Fentanyl	++	+	++	--

Fentanyl TTS (DURAGESIC) 貼片之使用

1. 為一強麻醉性止痛劑，其作用與一般嗎啡類相似。
2. 只適用於嚴重、持續的慢性疼痛，病人曾使用非類固醇藥物及嗎啡類藥物仍無法有效止痛，病人需為對嗎啡可耐性，每天使用相當於口服60mg之嗎啡(相當於一片25 mcg/h)，當病人使用嗎啡劑量在30-60 mg/24 hr時，可能在最低Fentanyl 貼片仍會感到頭暈噁心。
3. 同時使用Duragesic及強的cytochrome P450 3A4 inhibitors (ketoconazole, itraconazole, clarithromycin)會增加fentanyl的血中濃度，可能增加呼吸抑制的危機。
4. 副作用與 morphine 類似，但較少之便秘、噁心、嘔吐，可能造成嚴重之呼吸壓抑，由於初次使用者之藥物濃度在 24-72 小時達到最高，此時應注意影響呼吸的效應。過量時可以用 naloxone。
5. 每 72 小時換一次，部份病人需 48 小時換一次
6. 下列狀況禁止使用

- ◆ 嗎啡所需劑量不超過 30 mg/24h 之病人。
- ◆ 發燒冒汗病人容易因流汗影響貼片藥效的吸收
- ◆ 兩歲以下的幼童
- ◆ 無法忍受嗎啡的病人
- ◆ 處理急性疼痛, 或只須短時間使用嗎啡的病人
- ◆ 手術後之疼痛
- ◆ 處理輕度或偶發性的疼痛

7. 使用方式：

- ◆ 使用短效嗎啡者：貼上 Fentanyl 貼片後繼續口服藥物 12-24 小時
- ◆ 使用長效嗎啡病人於服用最後劑量時同時貼上
- ◆ 準備短效嗎啡作為突發痛( Breakthrough pain)，在第一次使用 Fentanyl 貼片前 1-3 天，突發痛頻率會增加
- ◆ 預防便秘之瀉劑應減一半量
- ◆ 以每三天增加 25 ug/hr 為原則
- ◆ 貼片只適用於完整的皮膚，貼於清潔乾燥無毛的平面，一般為軀體或外上臂，病人可作淋浴，但熱水泡澡或局部加熱會增加藥物經皮吸收
- ◆ Fentanyl 貼片需透氣才能達到足夠藥效，貼片四邊不可都用膠布黏貼。

8. 停止 Fentanyl 貼片

- ◆ 當病人疼痛變化很快或病人無法忍受副作用時
- ◆ 當貼片撕除後，藥物仍會在皮膚上繼續 24 小時
- ◆ 若疼痛已被穩定控制：轉換相當嗎啡劑量，撕下 Fentanyl 貼片 6-8 小時後開始服用長效劑型嗎啡。
- ◆ 若疼痛未被控制：轉換相當嗎啡劑量後再增加 30%劑量，馬上給予第一劑短效之嗎啡量，可於貼片撕下 8 小時後開始使用 PCA 或定時注射。

9. 使用經皮吸收的 fentanyl 病患，若出現突發性疼痛，亦可改用靜注的 fentanyl(IV)，把經皮吸收劑量轉為注射劑量，可採用 1:1 (transdermal:IV) 的轉換比率，對於需要快速調整劑量的病人，使用靜脈注射 fentanyl 後會在 5 分鐘內達到最高止痛的效果。

10. Transmucosal fentanyl citrate (OTFC) 是一種特殊的釋放劑型，能經口腔黏膜迅速吸收，很快達到血中治療濃度，同時作用時間短，正符合治療突發疼痛的條件。

■ 口服嗎啡量中與 Fentanyl 貼片劑量轉換

每四小時口服嗎啡量(mg)	24 小時口服嗎啡總量(mg)	Fentanyl 貼片劑量(µg/h)
5-20	30-130	25
25-35	140-220	50
40-50	230-310	75

55-65	320-400	100
-------	---------	-----

轉換因子：Conversion factor：3.6

24 小時口服嗎啡總量(mg) / 3.6 = Fentanyl 貼片劑量(μg/h)

Fentanyl 貼片劑量(μg/h) x 3.6 = 24 小時口服嗎啡總量(mg)

#### 局部使用嗎啡

嗎啡接受體存在於週邊神經末端，在受傷或發炎時則會增加

對象：疼痛褥瘡或疼痛的癌症傷口

方法：

- ◆ 嗎啡 10mg 與凝膠 Intrasite gel 混合使用
- ◆ 有感染的傷口則使用嗎啡與 Sulfadiazine cream 或 metronidazole gel 的混合
- ◆ 使用於開放性的傷口，使用在完整的發炎傷口亦有報告有效
- ◆ 止痛的效果馬上發生或在數小時內，其中有報告指出止痛的效果可達兩天
- ◆ 使用的頻率及劑量並沒有一定的標準，基本上以病人的感受最重要
- ◆ 自成混合的劑劑有報告可保存一月之久。
- ◆ 部分使用局部嗎啡的病人在第三天開始出現嗎啡耐受性，但同時局部使用 Ketamine，則可減少耐受性的發生，
- ◆ 以局部麻醉劑 lidocaine 與嗎啡局部混合，兩者達到加成的效果

#### Tramadol

- 作用機轉為針對嗎啡的 mu-接受器，其親和力約為 Codeine 之 1/10，約為嗎啡的 1/6000，但代謝產物則有較強的親和力
- 靜脈或肌肉注射時止痛強度與 Pethidine 相當，約為嗎啡的 10%。
- 副作用為噁心、頭暈、鎮靜、口乾、流汗
- 因可能降低抽搐的閾值、對易抽搐者使用時要特別注意
- 與 Codeine 相同可作為第二階段的止痛藥物。
- 與 Panadol, midazolam 或 haloperidol 同時使用有加成作用
- 使用方法：
  - 開始時可先使用 metoclopramide 10 mg tid 預防副作用
  - 起始劑量可為 25-50 mg 再以 50%增加作調整，或以口服 100 mg Q12H 開始，每天最高劑量不超過 600 mg

#### 非嗎啡類止痛劑：

- ◆ 所有非嗎啡類止痛劑都有最高劑量效應 (Ceiling effect)，達到某個劑量後繼續增加藥量無法增加更多之止痛效果
- ◆ 同時使用非嗎啡類止痛劑可減少嗎啡藥物之用量 (dose sparing effect)
- ◆ 主要為兩大類：

- ◆ Acetaminophen (Paracetamol, Panadol, Scanol)
- ◆ 非類固醇消炎止痛劑 (Nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAID)

Acetaminophen (Paracetamol, Panadol, Scanol)

- ◆ 作用於腦部之前列腺素
- ◆ 有止痛及退燒效果，但無消炎作用
- ◆ 不影響胃黏膜，可使用於消化性潰瘍病人
- ◆ 不影響血小板功能
- ◆ 超過治療劑量會有肝毒性，每天最大劑量為 4000 mg
- ◆ 與 NSAID 共用，有加成之效果

非類固醇消炎止痛劑 (Nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAID)

- ◆ 經過抑制 Cyclo-oxygenase (Cox) 以達到減少前列腺素 prostaglandin 之產生，止痛及消炎功能與 NSAID 抑制發炎組織中 Cox2 有關。因此只針對 Cox2 作用的 NSAID 對腸胃的影響較少。

■ 適應狀況：

- ◆ 骨頭轉移
- ◆ 發炎引起之疼痛，如肋膜炎
- ◆ 肌肉痛，風濕關節炎
- ◆ 經痛、頭痛、牙痛…

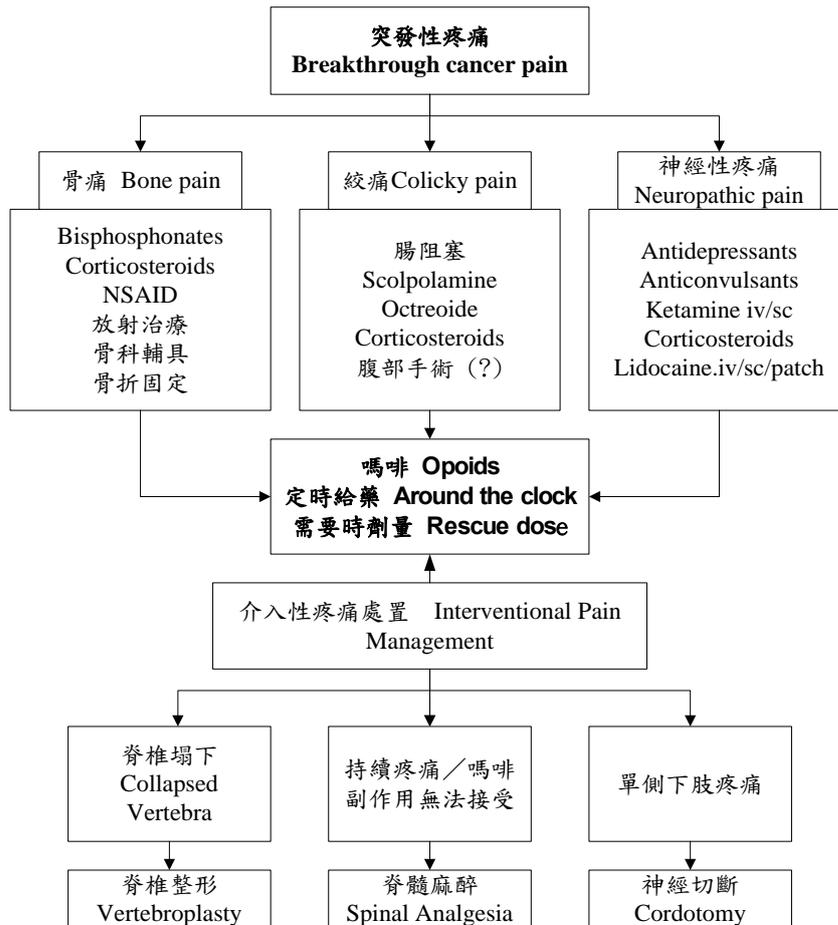
■ 常見副作用：

- ◆ 腸胃道不適，包括消化性潰瘍，消化道出血
- ◆ 腎病變：鹽分滯留、急性腎衰竭
- ◆ aspirin 會造成血小板不可逆性功能下降，但其他 NSAID 所造成之影響為可逆性，nonacetylated salicylate (Trilisate) 治療劑量不會影響血小板。
- ◆ 部分 Cox-2 NSAID(Vioix)因有增加腦中風及心血管疾病危險的疑慮而被停用

- 預防腸道副作用：使用 Misoprostol 100 to 200 ug PO bid ~ qid 或 Omeprazole 20 to 40 mg qd PO, 同時使用類固醇之病人更要注意使用預防措施。預防：使用 Misoprostol 100 to 200 ug PO bid ~ qid 或 Omeprazole 20 to 40 mg qd PO, 特別對同時使用類固醇之病人

■ 引起消化道毒性可能之 NSAID

可能性最低	中度	很高
Ibuprofen	Diclofenac	Ketorolax
Meloxicam	Indomethacin	Azapropazone
Etodolac	Ketoprofen	
Nimesulide	Naproxen	
Celecoxib	Piroxicam	



突發性疼痛的多重處理模式  
Multimodal approach for breakthrough cancer pain management

*Journal of Hospice & Palliative Medicine* Vol. 24, No.5, October/November 2007

#### 出現預期性疼痛 Incident Pain 常見狀況

- 骨轉移
- 神經性疼痛
- 腹腔內疾病：與呼吸有關
  - » 呼吸動作
  - » 腹部器官發炎、肝出血
- 皮膚潰瘍：換藥/清瘡
- 處理硬便
- 放置導尿管

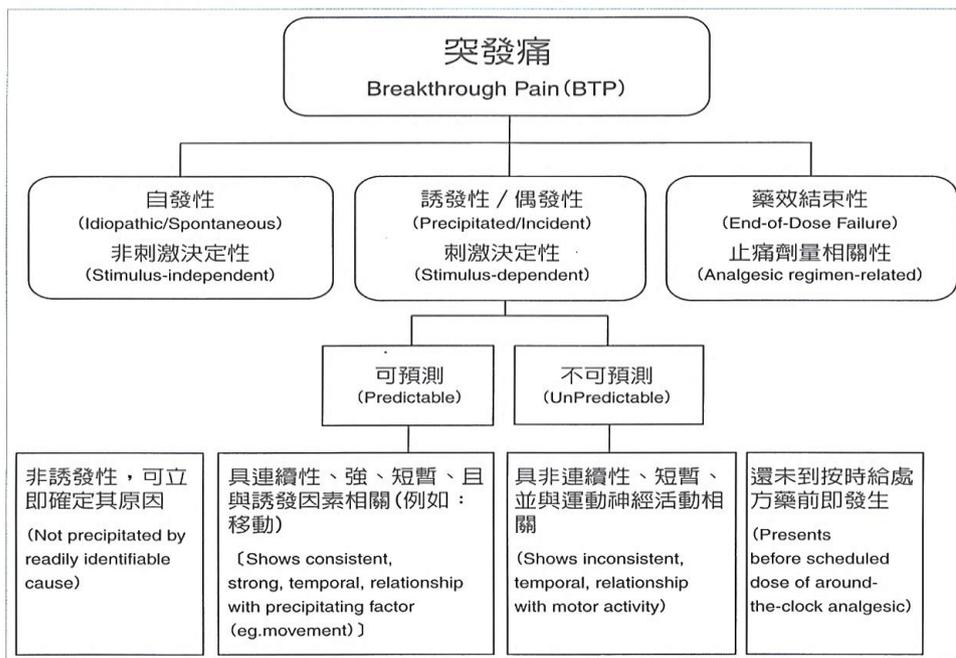
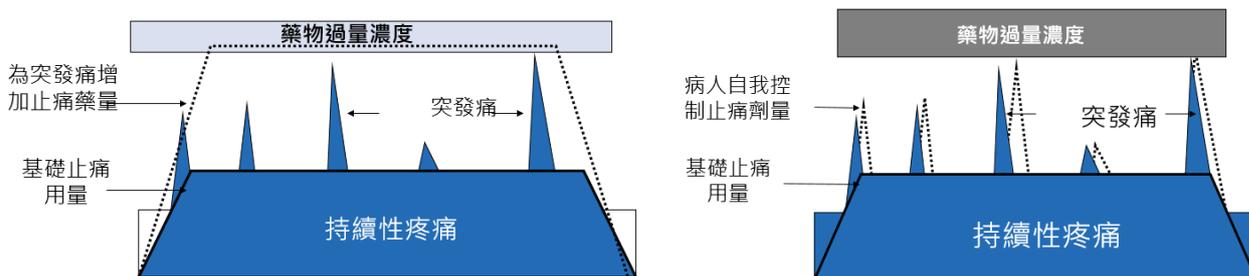


圖12-2 突發痛的分類與次型。



#### 疼痛之輔助性藥物使用

1. 主要的用途並不是治療疼痛，但對一些疼痛卻能有效發揮止痛的效果
2. 此類藥物一般與主要止痛劑如嗎啡類藥物共同使用，但亦可單獨使用。
3. 在治療經驗上，此類藥物作用會較嗎啡類藥物為慢，同時治療效果亦較難以預估，病人的個別性有很大的差異
4. 大部分藥物開始時應使用較低劑量，再慢慢增加劑量
5. 使用多種藥物於癌症病人應注意藥物的相互作用及副作用的產生。

輔助性止痛藥物的主要分類	
Antidepressants	
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, Doxepin, Imipramine, Clomipramine
Monoamine oxidase inhibitors	Moclobemide
Non-tricyclic antidepressants	Venlafaxine (Efexor) Paroxetine(Seroxat) Trazodone (Mesyrel)
Alpha-2-adrenergic agonists	Clonidine
Corticosteroids	Dexamethasone, Prednisolone, Methylprednisolone
Neuroleptics	Methotrimeprazine, Metoclopramide
Local anaesthetics	Mexiletine, Tocainide, Flecainide, Xylocaine
Anticonvulsants	Gabapentin(Neurontin) Pregabalin Carbamazepine (Tegretal) Phenytoin (Dilantin) Valproate (Deparkin) Clonazepam
Gamma aminobutyric acid agonists	Baclofen
N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor blockers	Dextromethorphan (Medicon, Regrow) Ketamine
Osteoclast inhibitors	Calcitonin
Bisphosphonates	Clodronate, Pamidronate,
Neuroimmunomodulatory agents	Thalidomide
Radiopharmaceuticals	Strontium-89
Topical agents	Capsaicin, local anaesthetics
Others: drug for sympathetically-maintained pain	Phenoxybenzamine Prazosin, Propranolol, Nifedipine

## I. 輔助性止痛藥物

### 1. 抗憂鬱劑( Antidepressant drugs)

- ◆ 止痛機轉與治療憂鬱症不同，劑量較治療憂鬱所需之劑量為低，較早開始出現效果。
- ◆ 能阻斷在疼痛機轉中 monoamines 之再吸收
- ◆ 副作用與劑量高低有關，最嚴重為心臟毒性
- ◆ 老人較易出現姿勢性低血壓

- ◆ 其他副作用如嗜睡、抗膽鹼副作用（嘴乾、視力模糊、便秘、小便滯留），急性青光眼。
- ◆ 神經性疼痛，特別對持續性之感覺不適有效
- ◆ 開始以 Amitriptyline 25 mg，老人則以 10 mg 為開始，數天後以起始劑量遞增，一般有效劑量為 Amitriptyline 50-150 mg，
- ◆ 通常在一週內會出現治療之效果
- ◆ 較新一代的抗憂鬱劑其止痛的效果並沒有增加，但相對副作用較少
  - ◆ Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs): Venlafaxine (Efexor) 可減輕 allodynia 及 hyperalgesia，作用為抑制 presynaptic uptake serotonin, norepinephrine, dopamine
  - ◆ Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): paroxetine (Seroxat), fluoxetine (Prozac), 雖為有效的抗憂鬱劑，但止痛效果較差

## 2. 類固醇 Corticosteroids

- ◆ 止痛效果以外，同時可增加病人之食慾，改善噁心嘔吐
- ◆ 止痛之確實作用機轉不明，可能減輕腫瘤週圍之水腫
- ◆ 類固醇可減輕痛組織所產生之炎性反應，特別是前列腺素 (Prostaglandins) 及 leukotrienes 之產生
- ◆ 副作用與使用劑量、時間及發病狀況有關，短期使用副作用不常見
- ◆ 精神狀態的改變（瞻妄、情緒變化），高血糖、水份滯留，胃腸不適等，長期使用則會體重增加、皮膚及結締組織變化、高血壓、骨質疏鬆、胃腸及精神狀態改變等情況，
- ◆ 緩和醫療中長期低劑量類固醇，約有三分一病人會出現念珠菌感染。
- ◆ 長期使用會增加潰瘍機會，特別是合併使用非類固醇消炎藥物。
- ◆ 適應性：包括急性脊髓壓迫，腦壓增加、上腔靜脈症候群、轉移性骨頭病變、壓迫性神經痛，疼痛之淋巴水腫、以及內臟器官之腫痛。
- ◆ 高劑量（100 mg Dexamethasone 開始劑量）可用於急性進行性之神經疼痛，如脊髓被腫瘤壓迫、上腔靜脈症候群等，情況穩定後應逐漸減量
- ◆ 低劑量（Dexamethasone 每天 1-2 mg）可用於對嗎啡類止痛效果不好的病人，以最低劑量達到最大效果為原則。

### ■ 常用類固醇劑之比較

藥品	相對強度 Glucocorticoid	相對強度 Mineralocorticoid	相當抗炎性劑 量	生物 半衰期
Cortisol Hydrocortisone	1	1	20 mg	8-12
Prednisolone	4	0.25	5 mg	18-36
Methylprednisolone	5	±	0.8 mg	36-54
Dexamethasone	25	±	0.8 mg	36-54
Betamethasone	25	±	0.6 mg	36-54
Fludrocortisone	10	300	-	18-36

### 3. 抗癲癇藥物 Antiepileptic drugs (AEDs)

- ◆ 常用於神經性疼痛，特別對突發性刺痛感覺，對持續性疼痛亦有效
- ◆ 可減低疼痛源之不正常放電及神經元之過度活化
- ◆ Gabapentinoid AEDs: gabapentin, pregabalin 為治療神經性疼痛的第一線藥物，主要作用於 voltage-gated calcium channels，有較少的副作用及藥物相互作用，主要的副作用為嗜睡，頭暈，注意力下降及水腫，Gabapentin(Neurontin)較不會造成白血球低下，作止痛劑時應從低劑量開始，再逐步增加劑量，可由 300mg qd -> bid-> tid PO 使用，最大劑量可到 3600mg per day
- ◆ Carbamazepine (Tegretal)，常會造成鎮靜、頭暈、噁心及步態不穩，應以低之起始劑量減輕這些副作用，一般可用 100mg q12h PO 為起始劑量，每三天增加 200mg；老人家可用 100mg qd PO 為起始劑量，每三天增加 100mg，約 2%之病人會出現白血球或血小板低下，因此病人治療前應先檢驗白血球之數量，若低於 4000/ul 則不建議使用，治療中若白血球降至 3000/ul 以下則應停止使用。
- ◆ Phenytoin 可從治療劑量開始

### 4. Alpha -2 adrenergic agonist

- ◆ Clonidine 是一種多重效果之止痛劑，特別對神經疼痛有效，可經由口服，經皮或硬腦膜外注射( epidural )
- ◆ 全身性使用時約只有四分之一病人有效
- ◆ 作用機轉：影響在脊髓或腦幹之 alpha-2 接受器，減低痛覺傳遞到中樞神經，而對交感神經疼痛(sympathetically-maintained pain)亦能有效減輕。
- ◆ 副作用包括嗜睡(somnolence)，低血壓、及口乾，
- ◆ 為防止副作用的發生，應從低劑量開始 (0.1mg/day) 並於睡前使用

### 5. 抗精神病藥物 Neuroleptics

- ◆ 研究指出 Phenothiazine, Methotrimeprazine 對癌症慢性疼痛有緩解效果
- ◆ 其確實機轉不清楚，有可能與 dopamine 之阻斷有關
- ◆ 此外也有止吐及解除焦慮的效果
- ◆ 副作用有鎮靜、姿勢性頭暈及抗膽鹼副作用，最嚴重者為錐體外症候群( extrapyramidal syndrome)
- ◆ 一般安寧療護常用來治療譫妄情形

### 6. 口服及注射局部麻醉劑

- ◆ Xylocaine 皮下或靜脈注射，Mexiletine 口服
- ◆ 機轉可能與壓抑脊髓後角神經元之活性有關，藉由減低神經活性以降低痛的傳遞
- ◆ 低劑量時會出現頭暈、咀巴週圍發麻、抖動等症狀
- ◆ 高劑量時會造成腦病變，心臟傳導障礙及心肌壓抑，心臟衰竭

- ◆ Mexiletine 常有噁心嘔吐、抖動、頭暈及麻木，藥物可與食物共同服用，以減輕噁心嘔吐副作用。口服劑量為 150 mg qd-tid
- ◆ 對急性神經痛而嗎啡類藥物無效時，2% Xylocaine 200mg IV infusion >60 min (2-5 mg/kg)，其效果可延續數日至數週

#### 7. N-methyl-D-aspartate (NMDA)接受器阻斷劑

- ◆ 包括止咳藥 Dextromethorphan (Medicon, Regrow) 及全身麻醉藥 Ketamine
- ◆ 作用於脊髓後角(dorsal horn)之 NMDA 接受器，產生顛抗作用，在此部位引起之疼痛，嗎啡止痛效果一般並不佳
- ◆ 適當調整嗎啡的用量，以及預防性使用 haloperidol 或 benzodiazepine，能減輕 ketamine 所造成的精神性副作用
- ◆ Medicon 之開始劑量為每天 45-60 mg，最高劑量為每天 1 g，高劑量時可能產生鎮靜或神智混亂。
- ◆ Ketamine 可經由口服、皮下、肌肉、靜脈及脊髓注射，半衰期約為三小時，並沒有公認的劑量使用方式，有以下的建議：
- ◆ 持續皮下/靜注緩慢注射(CSCI)：開始為 0.1-0.15/kg/hr，一天劑量為 50-200mg/24hr，以 100mg/24hr 增加至 600mg/24hr，或以 20mg 開始，再以 3-4 mg/hr iv/sc，一般使用後數分鐘即產生效果。
- ◆ 口服劑量為 25 mg q4-6h，再以每次 25% 增加，直至疼痛減少，其吸收約為注射之 20%，但由於口服之代謝產物較注射時為高，一般轉換之劑量為 1:1
- ◆ 由於 ketamine 對嗎啡有增強的效果，當疼痛減低後，嗎啡量可能需要減少，研究指出嗎啡劑量在使用 ketamine 後平均減少 25%。
- ◆ 建議預先使用 Diazepam 或 Midazolam，以減少病人幻覺的機會，可在口服 ketamine 前 2 小時先給 Diazepam 2 mg PO 或同時以 midazolam 5mg/24h CSCI
- ◆ 由於會出現心跳增加及腦內壓增加，腦瘤及有癲癇 病史病人不能使用
- ◆ Ketamine 用於癌末病人止痛效果無法預知，部份病人無效

#### 8. 神經免疫調節劑 Neuroimmunomodulatory agents

- Thalidomide 為 TNF-alpha antagonists，可抑制 TNF-alpha 之產生，報告可減輕神經性疼痛。

#### 9. 局部止痛劑

- ◆ 可用於週邊神經及皮膚引發之神經痛
- ◆ 常見產品包括 Capsaicin, 非類固醇消炎類藥物(NSAID)，局部麻醉劑。
- ◆ Capsaicin 可減少週邊輸入神經元之 substance P 濃度，使用時會有局部燒灼感，濃度為 0.025% 及 0.075%，每日塗抹 3-4 次，最少連續四週。
- ◆ 局部麻醉劑如 EMLA(prilocaine / Xylocaine 1:1 混合)，可試用於慢性神經性疼痛，NSAID 藥膏製劑用於慢性神經痛效果並未確定

- ◆ Lidocaine patch 5% 對神經性疼痛有效
- ◆ 有研究報告指出 capsaicin and amitriptyline/ketamine 混合劑有加成效果，因作用於不同的接受體，另一研究 3%Doxepan + 0.025% capsaicin 有加成作用 (J Pain Symptom Manage 2007;33:356)
- ◆ 個案報告指出局部使用 ketamine (glutamate receptor antagonists)可降低 sympathetically maintained pain 及惡性腫瘤疼痛
- ◆ 局部使用 Nitrates ( glyceryl trinitrate GTN) 可增加嗎啡的止痛效果，其作用機轉為增加 glutamate 濃度及活化 potassium channel

II 治療指引

