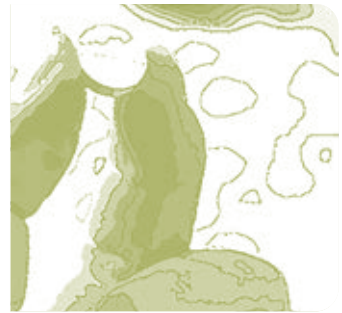




治療癌症疼痛新武器-Hydromorphone 緩釋錠

黃琨祥¹ 王培銘² 黃志芳² 江瑞錦²



前言

癌症伴隨的疼痛會對個人的生活品質造成很大的影響，根據統計，約有4到5成的癌症病患併有中度到重度的疼痛，而在癌症末期或癌症合併轉移的病人更有高達60%的人有中重度疼痛的問題^[1]。且目前疼痛也已經被世界衛生組織列為第五生命徵象，顯示了疼痛在臨床上的重要性，也提醒臨床醫師應該重視癌症病人疼痛的問題。處理疼痛問題可依世界衛生組織建議的止痛三階段治療來做介入，應以口服藥為優先。目前台灣現有的口服鴉片類止痛藥有弱效的codeine, tramadol, 強效的短效型morphine及長效型morphine(Morphine sulfate continus, MST 30mg/f.c tab), Fentanyl長效型貼片，除了MST可以一天服用兩次以及Fentanyl貼片以外，其餘藥物持續的時間都較短，需要較高的服藥頻率。因此，在台灣長效型嗎啡類止痛口服藥選擇實在有限。Hydromorphone已經合成將近九十年，在

國外已經做過許多臨床試驗，而新科技將此藥物製作成緩釋劑型，其藥效可以長達一天，不久前才在台灣上市，是目前除了MST以外，另一種口服長效型嗎啡類止痛藥的選擇，因此以下將針對此藥物做基本的介紹及認識。

Hydromorphone簡介

Hydromorphone為半合成的嗎啡衍生物，於1924年在德國合成製造，在1926年首次用於臨床止痛用途，而緩釋錠的劑型在2007年首先在歐洲部分國家核准上市，2009年通過加拿大食品藥品管理局(Food and Drug Administration, FDA)核准，在2010年也通過美國FDA核准上市，緩釋錠劑型在台灣於2012年取得藥證，並在2014年7月開始上市，為第二級管制藥品^[2]。

Hydromorphone OROS釋通緩釋錠(以下皆簡稱為hydromorphone緩釋錠)的分子構造如圖一所示，而緩釋錠的劑型是以滲透型幫浦控釋系統技術(Osmotic controlled Release Oral delivery System, OROS)合成(如圖二)，外層為半滲透性包膜，控制水分進入錠劑內的速度，水分慢

1 高雄長庚醫院 家庭醫學科住院醫師

2 高雄長庚醫院 家庭醫學科主治醫師

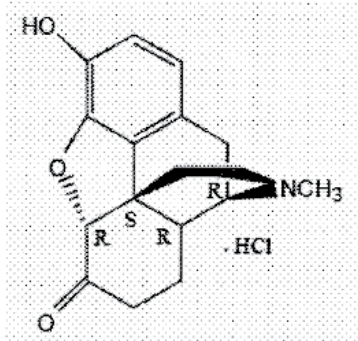
關鍵詞：hydromorphone, cancer pain

通訊作者：王培銘





圖一

4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-morphinan-6-one hydrochloride

CAS: 71-68-1

C₁₇H₁₉NO₃·HCl

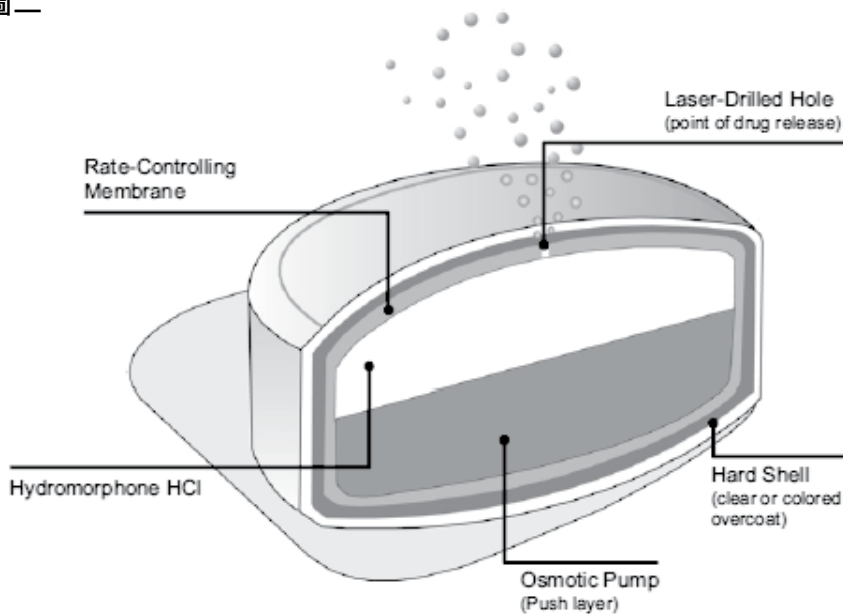
MW: 321.8

資料來源：參考資料8

慢進入錠劑後，藥物由錠劑上的鐳射小孔慢慢被推出，以達到在腸胃道中長時間作用之效果。Hydromorphone緩釋錠最主要的特點為作用持續時間長，此藥物經口服

後，約6到8小時可達高原期區間，並且持續約24小時，其生物可利用率約為22-26%。臨床上和高脂質的食物一起服用不影響其吸收，但須避免與酒精併用，因

圖二



資料來源：參考資料9





酒精會增加藥物的尖峰濃度。此藥物代謝途徑為glucuronidation，其主要代謝產物為hydromorphone-3-glucuronide(H3G)，與其他代謝產物經腎臟由尿液排泄，其主要代謝產物H3G較不具有生物活性，不若morphine主要代謝產物morphine-3-glucuronide(M3G)及morphine-6-glucuronide(M6G)具有生物活性，在腎功能不全的人身上可能因代謝物累積而造成毒性。因此，腎功能不全的人使用hydromorphone可以減少因活性代謝物造成毒性累積的副作用。且hydromorphone的代謝途徑較不受Cytochrome P450酵素之影響，減少藥物間的交互作用^[3]。

臨床研究結果

Felden等學者在2011年針對morphine和hydromorphone(原型藥物，非緩釋劑型)效用及副作用做了統合分析(meta-analysis)^[4]，其收錄了11篇研究，共1,004個病人，其中8篇比較兩種藥物在急性及慢性疼痛的結果顯示，hydromorphone對於急性疼痛的緩解在統合分析中略佔優勢(Numerical Rating Scale差0.4分)，具統計上的顯著意義；然而在慢性疼痛的部分，兩種藥物則是效果相當；而副作用如噁心、嘔吐及皮膚搔癢的部分兩種藥物相似。因此，該作者認為，在目前規模有限且具異質性的研究中，hydromorphone的止痛效果與morphine相當，只有在急性疼痛部分稍微比morphine

好一點。值得注意的是，此篇研究所討論的hydromorphone為原型藥物(速效)，與本文題旨討論之hydromorphone緩釋錠劑型不同，雖然研究結果顯示原型hydromorphone針對急性疼痛的緩解較morphine佳，但目前在台灣，手術後急性疼痛的緩解仍然是hydromorphone緩釋錠的禁忌症。美國FDA在2009年的報告也表示，hydromorphone緩釋錠因為藥理作用時間較長，不適合用在急性疼痛治療，會有藥物過量的風險^[5]。因此，目前在台灣的hydromorphone緩釋錠不可用於急性疼痛之緩解。Pigni等學者在2011年也刊出一篇系統性回顧(Systemic review)^[6]，針對hydromorphone在中度到重度癌症疼痛的治療效果，收集了13篇文獻，結果顯示hydromorphone與morphine的治療效果和副作用相當，因此hydromorphone在治療中重度癌症疼痛上，可作為morphine的替代用藥。

而另一篇Hanna和Thippawong等學者在2008年特別針對hydromorphone緩釋錠及長效劑型morphine(controlled-released morphine)在慢性癌症疼痛的病人來比較其效用^[7]，這是一篇雙盲隨機分配控制對照研究，共有200人參與此研究，利用BPI(Brief pain inventory)作為疼痛的評估，結果顯示hydromorphone緩釋錠在24小時內最疼痛分數(worst pain)和下午疼痛分數(pain now PM)較長效型嗎啡好(Worst pain: hydromorphone 3.5分, morphine 4.3分; Pain now PM:





hydromorphone 2.6分, morphine 3.4分), 且都有達到統計上的顯著意義; 其餘項目, 如平均疼痛分數、早上疼痛分數以及對生活的影響等指標則是效果相當。兩者在副作用和安全性方面也沒有顯著的差異, 因此結果也是顯示hydromorphone緩釋錠的臨床效果略優於長效型嗎啡。

臨床使用

此藥物為長效劑型, 一般每24小時給藥一次, 且因其藥物特殊設計, 不可剝半或磨粉使用。雖然此藥物在國外的研究有針對非癌症病人做疼痛控制(如退化性關節炎), 但其目前在台灣的適應症為針對癌症末期病患之嚴重疼痛, 病患已使用口服morphine, 且劑量已達穩定至少2週, 而有更換其他鴉片類藥物止痛的需求者。

表一 劑量轉換表

先前鴉片類藥物	口服之先前鴉片類藥物(係數)
Morphine	0.2
Hydromorphone	1

註: 先前鴉片類藥物每日劑量(mg/day) × 係數 = Hydromorphone OROS每日劑量(mg/day)

資料來源: 參考資料8

表二 輔助型救急用藥之建議起始劑量

Hydromorphone OROS 每日劑量(mg)	速放型morphine(mg)
8	10
16	10-15
32	20-30
64	40-60

資料來源: 參考資料8

Hydromorphone緩釋錠的劑量為8mg, 本藥物對口服morphine之劑量以1:5的方式做轉換(如表一), 因此其一顆8mg的緩釋錠約和口服morphine 40mg的等效價, 由口服morphine轉換至hydromorphone緩釋錠需依照標準等止痛比(standard equi-analgesic ratio)來做轉換。由於台灣目前沒有速效劑型的hydromorphone, 因此針對breakthrough pain(突發性疼痛)只可用口服嗎啡取代, 其轉換劑量可參考表二。

禁忌症及注意事項

此藥品的禁忌症如表三, 除了表列之禁忌症外, 在下列特別族群的病人身上使用時須特別注意:

呼吸功能不全

使用嗎啡類止痛藥最大的副作用在



於呼吸抑制，特別容易發生在過量、老年、虛弱、肺功能儲積下降或慢性阻塞型肺病的人身上。嚴重的疼痛會拮抗鴉片類藥物的呼吸抑制作用，因此當疼痛突然消失時，呼吸抑制的作用就可能變得很明顯。所以這類病人在使用此藥物時須特別謹慎小心。

頭部創傷及顱內壓升高

鴉片類藥物的呼吸抑制作用會伴隨二氧化碳滯留及繼發性腦脊髓液壓力升高，此情況會因頭部創傷或是顱內壓升高而顯著的增強，此外鴉片類藥物也可能掩蓋掉頭部創傷病患其顱內壓上升的神經學表現，因此這類病人在使用上要相當小心。

腸胃道及其他平滑肌

和其他鴉片類藥物一樣，hydromorphone 容易減緩腸胃道蠕動而造成便秘，也會造成歐迪氏括約肌痙攣而導致膽管壓力上升，因此 hydromorphone 緩釋錠用於有發炎性或阻塞性腸疾患，膽管相關繼發的急性胰臟炎以及即將進行膽道手術的人應謹慎注意。此外，由於緩釋錠外殼在腸道中不會被分解，有些病人會在糞便中發現藥物外殼，此為正常現象，但若臨床上懷疑病人有做過腸道手術，懷疑

腸道狹窄或腸阻塞者則不建議使用，曾有罕見因服用不崩解緩釋劑型藥物而發生阻塞症狀報告。

肝腎功能不全者

中度及嚴重腎功能缺損會使 hydromorphone 的生體可利用率分別增加兩倍和四倍，中度肝功能缺損會使藥物血漿濃度增加四倍。因此針對肝腎功能不佳的病患應降低起始劑量，並密切注意治療期間是否有出現鴉片類藥物相關的不良反應發生。

老年人

老年人更容易有中樞神經系統的不良反應(混亂)及腸胃道不適的症狀，且老年人腎臟生理功能較差，因此必須更謹慎並減低起始治療的劑量。對於合併多重用藥的老人，尤其是三環類抗憂鬱劑，會增加混亂及便秘的風險^[8]。

副作用與不良反應

Hydromorphone 緩釋錠的副作用與 morphine 相似，根據美國FDA在2009年針對 hydromorphone 緩釋錠的報告，在 2,335 例因慢性疼痛接受此藥物治療的

表三 Hydromorphone 緩釋錠之禁忌症

已知對 hydromorphone 或錠劑中任何一種賦形劑會產生過敏反應的病患
曾動過手術及/或有潛在疾病而使胃腸道變窄，盲管(blind loops)或腸胃道阻塞的病患
手術後急性疼痛之照護
持續性氣喘病患
兒童，懷孕、分娩或是生產期間之婦女

資料來源：參考資料8





病人中，有80.5%的病人有出現一般不良反應事件(common adverse events)，而最常見的副作用依序為便秘、噁心、嘔吐、嗜睡、頭痛及頭暈；約有10%的病人出現嚴重不良反應事件(serious adverse events)。hydromorphone緩釋錠和morphine一樣，針對低血壓，呼吸衰竭及便秘腸阻塞的病人在使用上要特別小心^[5,8]。

結論

Hydromorphone緩釋錠在目前的研究，都顯示其止痛的效果不亞於長效型嗎啡，甚至在某些方面還比長效型的嗎啡好，而緩釋錠最大的優點就是一天只需要服用一次，比起MST一天需服用兩次，或是短效型嗎啡一天服用三次四次甚至更高服藥頻率，可以說是方便許多。這樣的優點讓患者可以方便服用，增加藥囑遵從性，免於吞服很多藥物的困擾，增進患者的生活品質。而且其安全性方面也證實與長效型嗎啡相當，因此，hydromorphone緩釋錠可以做為臨床醫師在處理癌症疼痛時一項新的有效利器。

利益衝突宣告

本文章純粹供學術研究及新知分享，特此聲明作者群與藥廠公司並無任何財務或非財務上的利益衝突關係。

參考資料

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J: Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann of Oncol.* 2007; 18:1437-49.
2. 王基昇：新引進癌症病患疼痛控制藥物Hydromorphone。管制藥品簡訊。2014；60；5-6。
3. Gardner-Nix J, Mercadante S: The Role of OROS® Hydromorphone in the Management of Cancer Pain. *Pain Practice.* 2010;10: 72-7.
4. Felden L, Walter C, Harder S et al: Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011; 107: 319-28.
5. EXALGO™ (hydromorphone HCl) Extended-Release Tablets CII. Advisory Committee Briefing Document. Neuromed Pharmaceuticals, Ltd; August 2009.
6. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A: The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med.* 2011; 25:471-47.
7. Hanna M, Thippawong J: A randomized, double-blind comparison of OROS® hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care* 2008; 7:17.
8. Jurnista (OROS® Hydromorphone)[product information]. JANSSEN-CILAG Pty Ltd; September 2011.
9. Gupta S, Sathyan G: Providing Constant Analgesia with OROS Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: S19-24.

