

嗎啡類止痛藥最新發展及其用藥安全

◎長庚大學天然藥物研究所教授 方嘉佑

癌症高居國人十大死因第一位

癌症在今天的社會裡成了一種非常普遍的疾病，根據衛生署逐年來有關癌症的統計資料顯示，民國 53 年癌症即躍居台灣地區十大死亡原因的第二位，而民國 71 年至今則一直高居第一位，且因癌症死亡的人口也逐年增加，發生癌症的人口比例也更高，平均每四個人便有一人會罹患癌症。按目前的醫療水準而言，平均每四個癌症病患，只有一個獲得治療的可能，其餘 4 分之 3 的病人絕大部分還是死於癌症，因此有關癌症的治療方法仍有極大的進步及發展空間。

止痛藥—嗎啡

與癌症相關之用藥，最主要為殺傷癌細胞的抗癌藥及抑制癌細胞擴散所引起之疼痛的止痛藥。許多抗癌藥及止痛藥在投與後會產生一些令臨床工作者困擾的問題極需解決，以止痛藥嗎啡（morphine）為例，現今較常使用於癌症或手術後止痛，嗎啡起名於 Morpheus，意為「夢之神」。首先，自鴉片中抽提出來，也是第一種純化的生物鹼，具有鎮痛及催眠作用，其鎮痛作用是自然存在的化合物中無可匹敵者。嗎啡在臨

床上有口服及注射劑兩種形式，但是傳統口服劑型需 4 小時便投與一次，而嗎啡靜脈注射其於人體內半衰期僅 1.4~3.4 小時，因此適合設計為持續控制釋放劑型以注射方式投與或以經由皮膚吸收穿透之模式增長嗎啡於生體內之半衰期並提升身體可用率。

前驅藥的設計是由一個已知藥理活性的化合物經過化學方法修飾後在體內會產生生化轉換，目的是為了改變藥物動力學以增強藥物的傳輸能力及提升治療指數。前驅藥首次在 1958 年由 Adrien Albert 所提出，他證實前驅藥是無藥理活性的衍生物，在體內自發性產生或經酵素轉換釋放為具有活性的原母藥。

前驅藥能優於原母藥，藥物設計上則需要具備下列原則：(1)改變藥物吸收動力學：控制藥物吸收以改善藥物在體內輸送、分佈及代謝；(2)增加生物可利用率：改善藥物脂溶性並提高藥物的釋放，增加其在體內中濃度；(3)延長體內半衰期；(4)減少副作用，降低毒性；(5)藥物之特定組織器官標靶效應（drug targeting）；(6)組織選擇性輸送；(7)增加藥物的穩定性。

將嗎啡修飾成具有不同長碳鏈之酯

類衍生物可達到上述的目的，而提供酯化的位置為 3' 和 6' 端的氫氧基團，且由於碳鏈長短的不同而有不同的物理化學性質，依據這些不同的性質可以控制嗎啡在體內產生不同的半衰期及血中濃度，因此可以針對不同的病患提供適當的需要。嗎啡前驅藥會在血中或是以經皮膚吸收方式經過酵素的水解成為具有活性的原母藥且達到藥物緩慢釋放效果，嗎啡的前驅藥修飾促使藥物經過水解後其半衰期的時間可以提高至 0.5~300 小時，且文獻中指出在兔子動物體內口服酯化後的前驅藥具有延長在血中的半衰期達到延長止痛的療效。

其他同類止痛藥

除了嗎啡外，其同類藥物如納布芬（nalbuphine）及丁基原啡因（buprenorphine）皆有酯化前驅藥之相關研究。納布芬是一種半合成的麻醉性 agonist-antagonist 的止痛劑，此藥物最大特色為同時具有鴉片感受體的親合性及拮抗性雙重作用，分別為 μ -receptor 之拮抗劑及 κ -receptor 之親合劑，在臨床使用時，納布芬的強度及效期約和嗎啡相當。在丁基原啡因方面，由於過去醫界使用美沙酮（methadone）協助病患戒除毒癮，但是其副作用大且容易成癮，而使用丁基原啡因作為替代藥物可以改善美沙酮的臨床問題，但是以丁基原啡因治療毒癮患者必須請其到醫院門診把藥物含在舌頭下，這種戒毒方法很容易出問題，而且也難保患者會持續投藥或離開診療室後把藥物吐出。將丁基原啡因製成前驅藥之長效肌肉注射劑型應可解決這些問題，相信病患的依順性也會大幅提升。

止痛藥的不良反應

嗎啡類止痛藥最為人所知的不良性

反應即為其成癮性，除此之外在某些患者身上也會產生噁心、嘔吐、便秘、暈眩、輸尿管及膽管痙攣等副作用，長期投藥或使用於高劑量之下亦容易導致呼吸抑制、血壓下降甚至昏迷等現象，因此使用時一定要依醫生所指定的劑量服用，切記服藥後勿抽菸，沒有扶助時亦勿自行走動以免發生危險，若發現有中毒現象時應即刻至醫院診療，一般情況下會使用嗎啡拮抗劑 naloxone 注射劑 400 微克來解毒，必要時可以重覆給藥。兒童解毒劑量之計算以每公斤體重 5~10 微克為準。總之，使用嗎啡類止痛藥時還是要依照醫師建議使用，以免劇烈疼痛反而造成更危險的副作用。

嗎啡、丁基原啡因為管制藥物

依衛生署管制藥品管理局規定管制藥品依習慣性、依賴性、濫用性及社會危害性的程度分為四級，其中嗎啡屬於第一級管制藥品，丁基原啡因為第三級，而納布芬已不列為管制用藥。依政府規定第一級至第三級的管制藥品，必須接受非常嚴格的管理和監控，管制藥品平時應置於醫療處所保管，管制藥品的標籤，應載明警語及足以警惕的圖案或顏色，屬於第一級至第三級管制藥品者，應專設櫥櫃，加鎖儲藏。而這些管制藥品也需定期接受管制藥品管理局的查驗並向其申報使用情況。

自德國化學家 Sertuner 於 1806 年從罌粟花的生果子上切一刀其所流出來的白色乳汁乾燥變成褐色的鴉片後，嗎啡類止痛藥便廣泛應用於醫療的用途，近幾年之前驅藥物研究發展更促使此老藥重生而有更廣泛的應用，當然水能載舟亦能覆舟，在使用這一類藥品時還是要嚴謹地了解其作用機轉及毒性作用，使其應用於正確的用途。☞