



藥物治療

成人加護病房止痛劑與鎮靜劑的選擇

頂怡平 楊禮瑜*

高雄長庚紀念醫院藥劑科 高雄長庚紀念醫院呼吸胸腔科*

對於所有住進加護病房的病患，維持穩定的情緒及疼痛的控制是一項基本的人性目標。因為在處於危急狀態下的病患，減緩壓力的緊張，不僅對病人心理有鎮靜效果，對生理上因壓力而產生的病理變化也有紓解的幫助。可惜的是，疼痛與焦慮是很難量化與形容的，因此在臨床上往往容易忽略了病患的感受而間接延遲了病情的治療。

在一些止痛劑與鎮靜劑的藥物治療準則上，目前仍有一些盲點存在，其原因在於沒有一個單獨的止痛劑或鎮靜劑可以適用於加護病房內所有的病患，必須隨每位病患及每種病情來決定藥物的選擇。而且至今尚欠缺一項可以完全讓醫學界信賴的評估疼痛與焦慮的方法。

理論上，選擇一個適合的藥物應該以藥物動力學及藥物藥效學為基礎，再配合考慮藥價(包含藥品本身與附帶的配備)以及副作用處置的費用。加護病房的病患通常是病危、多重器官衰竭、血液動力學不穩定的病例，因此也就限制了許多藥物的選擇，其中包括了止痛劑與鎮靜劑。本篇文章將討論在加護病房中因疼痛與焦慮所引發的生理反應，評估疼痛與焦慮的方法，以及各種止痛劑與鎮靜劑的藥動及藥效性質。

疼痛與焦慮所引發的生理反應

疼痛未適時且適當的處理會影響到病情的發展，當人體內因為受傷、敗血症或手術時，自主神經系統受到刺激，一些荷爾蒙因子會釋放出來，例如兒茶酚胺 catecholamine (包括 dopamine, epinephrine, norepinephrine)、可體松 cortisol、血糖激素 glucagon、白三烯素 leukotriene、前列腺素 prostaglandin 及血管收縮素

vasopressin 以對抗外來的壓力，此種反應稱為壓力反應 (stress response)。自主神經活化的結果會加快心跳速率、血壓上升、增加心肌耗氧量、導致心肌缺血或心肌梗塞。這些荷爾蒙的改變也會造成過度凝血反應，增加第八凝血因子及纖維蛋白原-血小板 (fibrinogen-platelet) 活性及抑制纖維蛋白分解作用 (fibrinolysis)。除此之外，隨壓力產生之荷爾蒙也會有胰島素抗阻現象 (insulin resistance)，加速新陳代謝速率及蛋白質分解代謝 (catabolism) 作用。並且藉著減少淋巴細胞的數目與降低它們的功能，造成免疫不全的反應。之前醫學界認為這些壓力反應是有助於調適身體內恆定機轉，不過近幾年醫學研究卻發現對於生理調適是有傷害的。因此有許多的研究都顯示適當的治療疼痛可以減輕身體內荷爾蒙的變化，也會減少手術後的併發症。

加護病房週遭的環境常常會影響到病患的心理反應，有些病患從加護病房轉出後總是難忘在加護病房時的恐懼經驗，甚至會出現幻覺與妄想現象。尤其曾經插管或麻醉過的病患，會出現與真實脫離的幻想，這些不愉快的經驗，反而會造成病患日後出現創傷後壓力症候群 (post-trauma stress syndrome)。對這類病人而言，有效的控制疼痛與緩解焦慮的情緒，對日後病患續發神經質的現象有絕對改善的效果。

評估疼痛與焦慮的方法

疼痛與焦慮是很難由主觀去判斷及量化的，因此在加護病房中病患情緒的平緩是一項具有挑戰性的醫術。目前最普遍評估疼痛的指標為 visual analogue scale (VAS)，由病患自己評斷本身的痛感，從無疼痛感到最難受的感覺 (no pain to the worst pain)。VAS 很簡單而

且也具有極高的信賴度，但是卻無法形容出疼痛的性質與深度。並不是所有加護病房病人均使用此表，有些護士會依臨床上的行為表現，例如臉部的表情、姿勢的移動或是其他如心跳加速、血壓升高或呼吸偏喘等生理變化來推測病患的感受。

焦慮的監測至今為止仍沒有一項完整的評估指標。Glasgow Coma Scale (GCS) 是一個可以評估病患意識狀態的評表，不過僅適用在神經系統有損傷的病人。另一項更普遍使用的評表為 6 分的 Ramsay Scale 可以依病患的鎮靜程度以數字的方式呈現，大部分的研究都採取此評表。不過因為病患的鎮靜程度會因併用的肌肉鬆弛劑而受到偏差，因此專一性不足。其他還有一些常用的評表，例如 Sedation-Agitation Scale (SAS) 及 Motor Activity Assessment Scale (MAAS)，不過都具有相同的缺點。在手術室及開刀房麻醉中，大多喜歡採用 Bispectral Index (BIS) 提供腦波圖中皮質及皮質下區域之間的情形。BIS 由 0 分至 100 分來表示意識的反應，目前有學者建議將 BIS 應用在加護病房中，不過意義並不相似，畢竟 BIS 是以肌肉的電流反應為主，與加護病房中的病人在一些新陳代謝或腦部有某些結構的變化之病情是不同的，所以在目前加護病房中並不採用 BIS，而以 Ramsay Scale 及 Sedation-Agitation Scale 使用最廣泛，如表一及表二所示。

表一、Ramsay Scale

Score	Response
1	Anxious or restless or both
2	Co-operative, oriented and tranquil
3	Responding to commands
4	Brisk response to stimulus
5	Sluggish response to stimulus
6	No response to stimulus

表二、Sedation-Agitation Scale (SAS)

Score	Response
7	Dangerous agitation. Pulling at endotracheal tube, thrashing, climbing over bed rails
6	Very agitated. Does not calm, required restraints, bites endotracheal tube
5	Agitated. Attempts to sit up but calms to verbal instructions
4	Calm and co-operative. Follows commands
3	Sedated. Difficult to arouse, follows simple com-
2	Very sedated. Arouses to stimuli but does not follow commands
1	Unarousable. Minimal or no response to noxious stimuli

止痛劑的選擇

對於嚴重危急的病患，最佳的止痛劑就是鴉片類止痛劑，目前市面上所有的鴉片類止痛劑都是作用在 μ 接受體，所以必須以藥動性質來選擇所需藥品。最近一些準則大多偏向以 morphine、fentanyl 及 hydromorphone 做為選擇用藥，另外如 methadone 長效型鴉片類止痛劑也可經腸道或注射使用，ketamine 具有止痛性質的鎮靜麻醉劑也被建議適用在特別難以安靜的病患。至於 meperidine (pethidine)、非類固醇止痛劑與混合的相似——拮抗性質鴉片類止痛劑，因為神經毒性副作用的緣故，並不常使用在加護病房。加護病房內建議使用的止痛劑，其性質及最小建議劑量，如表三所示。

表三、加護病房常使用的止痛劑性質及最小建議劑量

藥名	排除半衰期	尖峰時間	最小建議劑量
Morphine	2-4 h	30 min	1-4mg bolus 1-10mg/h infusion
Fentanyl	2-5 h	4 min	25-100 μ g bolus 25-200 μ g/h infusion
Hydromorphone	2-4 h	20 min	0.2-1mg bolus 0.2-2mg/h infusion
Ketamine	2-3 h	30-60 sec	1-2 μ g/kg/min infusion

Morphine：是優先選擇在加護病房使用的鴉片類鎮痛劑，因為是水溶性，因此比起脂溶性的 fentanyl 更慢達到尖峰濃度 (fentanyl 4 分鐘，morphine 30 分鐘才達到尖峰作用)。Morphine 有血管擴張作用，藉由抑制交感神經作用與直接作用在竇房處而降低心跳速率。Morphine 主要副作用為呼吸抑制，其他包括鎮靜、噁心、歐地氏 (Oddi) 括約肌痙攣。另外因為釋放組織胺，所以也偶有低血壓、心悸、在某些特異體質病人會出現氣管收縮的不良反應。Morphine 排除半衰期為 2-4 小時，其代謝產物 morphine-6-glucuronide 為活性物，因此在腎衰竭的病患會有蓄積性及過度鎮靜現象。

Fentanyl：當病患處於血液動力學不穩定或對 morphine 過敏的病患，fentanyl 是一種優先選擇的止痛劑。Fentanyl 為一種合成的鴉片類製品，效力為 morphine 80-100 倍，與 morphine 副作用相似，但是並無組織胺釋放的不利反應。Fentanyl 對血液動力學影響很小，即使在大劑量的 fentanyl 使用下，仍不會影響到心臟輸出量、全身及肺臟血管阻力等的血液動力學變化，不過在大劑量快速注射下，會有心搏減慢及胸壁僵硬等情形。因為 fentanyl 是脂溶性，所以在低劑量下，從腦部再分布至其他組織的作用期很短，而蓄積劑量則仰賴再分佈的排除速度。Fentanyl 藥動學並不會因肝腎功能而改變，其代謝物無活性且無毒性，最終半衰期由組織存量釋放而非由肝臟決定，只有在極高的劑量下使

用於嚴重肝衰竭的病患，其藥動學才會受到改變。

Hydromorphone：是一種半合成的鴉片類製品，效力為 morphine 的 5-10 倍，發生作用時間及作用期與 morphine 相似，並不會誘發組織胺的釋放，且較不影響血液動力學改變。研究指出搔癢症、鎮靜、噁心與嘔吐的副作用比 morphine 少，所以當病患無法忍受 morphine 副作用時，可以將 hydromorphone 當取代藥物。Hydromorphone 的代謝產物比原形更具止痛效果，所以當長時間連續使用大劑量時會有蓄積現象。

Methadone：是一種可以經腸或注射的鴉片類製品，比 morphine 作用期還長，且較少鎮靜副作用。口服的生體可用率為口服 morphine 的 3 倍，Methadone 較容易發生上癮及鴉片中毒現象。在加護病房中因為半衰期長，對非常危急的病患較難調整劑量，因此並不是首選藥物。Methadone 代謝物不具活性，大部分經肝臟代謝，少部分由腎臟排泄，所以在腎衰竭的病患並沒有蓄積現象。

Ketamine：為 phencyclidine 化合物，具有鎮痛性質的注射型麻醉劑。傳統上，在加護病房此藥常用在預備進行一些醫療行為時，為減輕病患的痛苦而投予 ketamine，例如換衣或清創處理。其優點對呼吸抑制較少，不過因為會釋放兒茶酚胺，所以有血壓升高、心跳速度及心臟輸出量增加的現象。在加護病房住院較久的病患，因為兒茶酚胺儲存量會大量釋放，而 ketamine 的投予會加速兒茶酚胺的耗竭，因此會造成心肌功能的缺損。在無法以鴉片類止痛劑或 benzodiazepine 安撫情緒的病患，若以低劑量的 ketamine 不僅有鎮靜作用，且沒有高血壓、心悸、顱內壓升高及幻覺的副作用。不過在大劑量使用下會有耐受性，且增加副作用發生機率，所以臨床上並不常用 ketamine 當止痛劑，僅建議在某些特殊難控制的病患。因為 ketamine 另具有氣管擴張的特性，所以在麻醉過後的病患需要插管時，使用 ketamine 具有一定的重要性。此藥在肝臟代謝成 norketamine，仍具有 20-30% 的活性，在肝腎衰竭的藥動學研究不多，因此並無推薦的調整劑量。

鎮靜劑的選擇

在危急的病患經過適當的疼痛處理與矯正血氧過低、代謝失調、神經不平衡、感染、肝腎衰竭現象後，可用 benzodiazepine 治療焦慮情緒。所有 benzodiazepine 皆作用在 GABA 接受體上，目前常被推薦使用在加護病房的有 diazepam、lorazepam、midazolam 及 propofol，其他如 haloperidol 適用於瞻妄病情，或是新一代 α_2 接受體作用新藥 dexmedetomidine。加護病房常使用的抗焦慮劑性質及最小建議劑量，如表四所示。

Lorazepam：比 diazepam 強 5-10 倍的 benzodiazepine，對於需要長期使用抗焦慮劑的病患是不錯的選擇。與 diazepam 不相同的是，注射給藥時不會有注射部位疼痛或靜脈炎的現象。Lorazepam 脂溶性較低，所以到達尖峰作用時間較長。與 midazolam 相比，lorazepam 作用期較長，較少低血壓副作用，對順行性健忘同樣有效，且費用較節省。因為 lorazepam 溶解於 propylene glycol，因此對其他溶液不穩定，會在靜脈導管內沈澱，需要單獨一條的靜脈管。當大劑量或長時間注射時，需注意 propylene glycol 的毒性，例如急性腎小管壞死、乳酸酸中毒及滲透壓過高症狀。Lorazepam 也可以經腸給藥，不過需注意在高劑量 propylene glycol 下，某些病患會出現腹瀉副作用。Lorazepam 經由肝臟進行 glucuronidation 代謝成去活性代謝物，這種作用比一般肝臟 microsomal 系統，對肝硬化或肝衰竭的病人比較沒有抗拒作用，因此在肝功能不佳的病患，lorazepam 是 benzodiazepine 中最佳的選擇用藥。

表四、加護病房常使用的抗焦慮劑性質及最小建議劑量

藥名	排除半衰期	尖峰時間	最小建議劑量
Diazepam	20-40 h	3-5 min	5-10mg bolus infusion not recommended
Midazolam	3-5 h	2-5 min	1-2mg bolus 0.5-10mg/h infusion
Lorazepam	10-20 h	2-20 min	1-2mg bolus 0.5-10mg/h infusion
Propofol	20-30 h	90 sec	Bolus not recommended 25-100 μ g/kg/min infusion
Haloperidol	10-24 h	3-20 min	2-10mg bolus 2-10mg/h infusion
Dexmedetomidine	2 h	1-2 min	Bolus not recommended 0.2-1 μ g/kg/h infusion

Midazolam：是短效，親脂性，會快速通過 BBB，其發生作用時間與再分佈時間比 diazepam 短，因此與 propofol 一樣，適用於非常危急的病患短時間使用（小於 24 小時）的抗焦慮劑。Midazolam 強度約為 diazepam 2-3 倍，在血容積過少的病患大劑量投予下，容易產生呼吸抑制及低血壓的副作用。在肝功能不佳者，其排除半衰期會延長 2-12 小時不等。長期給藥下，需特別留意藥物交互作用，如 erythromycin，propofol 及 diltiazem 因為會抑制肝臟細胞色素 cytochrome P450 系統，延遲 midazolam 代謝，而增加嗜睡等副作用。

Diazepam：具脂溶性，作用快速，僅輕微抑制呼吸系統及血液循環系統。不過有些病危病患在長時間使用下，因為代謝物仍具活性，因此對呼吸抑制及低血壓的副作用極敏感。目前 diazepam 適用於當其他器官是穩定狀態，不過卻很難自呼吸器拔管，且需要較長時間住院觀察的病患。因為其非水溶性，需溶解於有機溶液，因此在靜脈注射時小心會有疼痛及靜脈炎

的反應。Diazepam 會經過肝臟 microsomal 系統代謝，代謝物有 N-desmethyldiazepam 及 oxazepam，皆具活性，在老年人或肝腎不良的病人，半衰期會延長，嗜睡程度會增加，需小心調整劑量。

Propofol：具有很好的鎮靜安眠效果，作用機轉與 GABA 接受器有關，不過真正原因未明。快速達到預期的鎮靜效果，一旦停藥後，也可迅速恢復神智。Propofol 適用於非常危急的病患短時間使用(小於 24 小時)的鎮靜劑，需注意低血壓及心肌抑制副作用。含有 1% soybean oil, glycerol 及 egg phosphatide，可提供 1.1 kcal/ml。因為含脂質，所以同時給予全靜脈營養補充劑時，需考量 propofol 的脂肪量。長期注射小心會有三酸甘油脂過高及胰臟炎的不良反應。Propofol 含有 EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) 賦形劑，會阻礙人體正常的微生物生長，因此目前另有 sodium metabisulfite 賦形劑的產品。因為有增加感染的疑慮，因此每 12 小時，必須重新更換新的 propofol bottles 及注射管。另外在某些病患會有注射部位疼痛，代謝性酸中毒，橫紋肌溶解症及心血管萎陷等不良反應。Propofol 經由肝臟及肝外循環代謝，所以在肝衰竭者，作用一樣迅速，而腎功能並不影響其動力學。

Haloperidol：為 butyrophenone 抗精神藥物，可治療危急病患譫妄情形，靜脈注射較適合加護病房使用。在極端躁動病患，其起始劑量 2mg，接著每 15-20 分鐘授予加倍劑量。Haloperidol 有錐體外症候群，會延長 QT interval 導致 torsades de points，因此在心律不整、酗酒、心肌肥大病史，甚至於服用 amiodarone、procainamide 的病患在使用此藥時需經常監測心電圖。

Dexmedetomidine：為一種比 clonidine 高 8 倍結合在 (α-2 受體的新一代鎮靜劑，優點在於有明顯的鎮靜作用，卻對呼吸系統，及對拔管或插管時血液動態學影響較少，能增加病患抗壓力及加強鎮痛劑的效果。1999 年在美國 FDA 已核准使用於 24 小時內短期適用於危急病情之鎮靜劑。肝功能不良者，半衰期會延長，副作用包括先出現高血壓，接著再出現因抑制中樞神經作用而導致的低血壓及心搏減慢，對於有低血壓，心跳過慢或心輸出量低者會使副作用更明顯，因此使用 dexmedetomidine 需選擇適合的病患。

結論

在歐洲，63% 加護病房病患會使用 midazolam，35% 使用 propofol，9% 使用 haloperidol 當鎮靜劑。鴉片類止痛劑當中，三分之一使用 morphine。在英格蘭，propofol 使用率略高於 midazolam。大部分的病例除非在特殊的情形，才會使用神經肌肉阻斷劑。急症醫學協會訂定之鎮靜劑與止痛劑使用治療準則，如表

五所示。

在加護病房中如何正確適時使用鎮靜劑與止痛劑，已逐漸受到醫學界的重視，雖然何謂正確時機看法分歧，不過仍有準則可依循，至於在藥物的選擇上，應著重在快速誘導，無活性代謝物的藥理作用。期待將來有更多加護病房內適當的使用鎮靜劑與止痛劑，可以減少死亡率與住院天數的實証研究，以提供臨床執行者更能適當適時的使用鎮靜劑與止痛劑。

表五、急症醫學協會訂定之鎮靜劑與止痛劑使用治療準則

疼痛

1. 規則性使用適當的疼痛評估表以評估疼痛及對治療的反應
2. 應對所有病患規劃出治療計畫及目標
3. 推薦使用注射鴉片類止痛劑為：急性痛苦建議選擇 fentanyl；血液動力學不穩定或腎功能不佳者建議選擇 fentanyl 或 hydromorphone；需長期使用建議選擇 morphine 及 hydromorphone
4. 連續注射方式比間歇性給藥方式佳
5. NSAIDs 及 acetaminophen 可當輔助用藥，不過需小心腎功能損傷及腸胃出血副作用

鎮靜

1. 躁動病患應先處理疼痛或其他可能引起焦躁的原因
2. 應對所有病患規劃出治療計畫及目標
3. 急性躁動病患建議選擇 midazolam 或 diazepam
4. 需要病患快速甦醒時，建議選擇 propofol，不過在給藥 2 天後，必須監測三酸甘油脂數值
5. 長期使用建議選擇 lorazepam
6. 每天需作情緒評估以遞減鎮靜劑藥量
7. 譫妄病患建議選擇 haloperidol

致謝

感謝高雄長庚醫院呼吸加護病房楊禮瑜主任，於百忙中撥冗校稿，並提供臨床上的一些寶貴經驗。

參考資料

1. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, et al. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51 (12) : 1539-54.
2. Bodenham A, Shelly MP, Park GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokin* 1988; 14 (6) : 347-73.
3. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30 (1) : 119-41.
4. Liu LL, Gropper MA. Postoperative analgesia and sedation in the adult intensive care unit: a guide to drug selection. *Drugs* 2003; 63 (8) : 755-67.



藥物治療

類風濕關節炎之最新藥物治療

林則先 蔡育菁 鄭奕帝
嘉義長庚紀念醫院藥劑科

前言

類風濕關節炎 (rheumatoid arthritis ; RA) 為一發病原因不明的自體免疫疾病，其主要的特徵為全身的關節都有可能被侵犯而產生對稱性的關節發炎 (symmetric synovitis)，甚至有糜爛 (erosive) 現象和關節外症狀 (extraarticular syndromes)。大部份類風濕關節炎之病情發展是漸進式的，病人覺得身體關節活動逐漸不靈活和變形，而終至影響日常生活作息，甚至造成死亡。RA 在全世界的盛行率約為 1%。臨床上類風濕關節炎的最終治療目標是預防及控制關節的損傷、減輕疼痛、維持關節的功能及提高患者的生活品質。¹

目前臨床上使用的治療方式包括非藥物及藥物治療，非藥物治療包括病患教育 (patient education)、物理治療 (physical therapy)、職能治療 (occupational therapy)。¹ 傳統藥物治療包括有非類固醇類止痛劑 (Non-steroid Anti-Inflammatory Drugs ; NSAIDs)、改善疾病狀態的抗風濕藥物 (Disease Modifying Antirheumatic Drugs ; DMARDs) 及甾質類固醇 (glucocorticosteroids)。² 新一代藥物治療分成三類 (如表一所示)：(1) COX-2 抑制劑 (inhibitors of type 2 cyclooxygenases)；(2) 生物製劑 (biological agents)；(3) 新一代的 DMARDs。³

新一代類風濕性關節治療藥物

一、COX-2 抑制劑 (COX-2 inhibitors)

NSAIDs 藥物可減緩關節疼痛腫脹和改善其運動功能，這類藥品雖然具止痛及消炎效果，但對於 RA 病程改善及關節損害的預防並沒有幫助，所以不應單獨使用於 RA 的治療。在 21 世紀中，新一代選擇性 COX-2 抑制劑將一改以往只能使用非選擇性 NSAIDs，也逐漸成為急、慢性疼痛和大部分類風濕性疾病用藥的第一個選擇。⁴ 將來在臨床上也有可能被運用於腫瘤轉移和阿滋海默症的治療。選擇性 COX-2 抑制劑最大特色在於胃腸道副作用較一般 NSAIDs 少，然兩者在臨床並無療效上的明顯差異，只是前者每個月的藥費卻是一般 NSAIDs 的 15-20 倍。¹ 雖然藥費較高，但在健康照護的經濟模式下，COX-2 抑制劑單獨使用、

NSAIDs 單獨使用、COX-2 抑制劑或 NSAIDs 與胃腸道保護製劑併用等四種情況比較後，證明使用 COX-2 抑制劑仍具良好經濟利益考量的選擇，由於降低了胃腸道副作用發生率，病人因胃腸道潰瘍、穿孔、出血而住院的比率降低，間接降低健康照護花費。因此 COX-2 抑制劑可使用於具高危險胃腸道出血發生率的病患族群。⁴ celecoxib 及 rofecoxib 是目前已獲美國 FDA 批准的二個 COX-2 抑制劑。³

Celecoxib (Celebrex[®]) 治療適應症為解除成人類風濕關節炎和退化性關節炎 (osteoarthritis ; OA) 症狀及家族性腺瘤息肉症 (familial adenomatous polyposis ; FAP)。⁴ 超過 3500 的 RA 病人服用，評估其臨床上療效至少可維持 4~24 禮拜。用於治療類風濕關節炎時，可以 100~200mg 一天兩次方式投予。而 celecoxib 分別以 400mg 與 100~200mg 一天兩次方式投予作比較，臨床上的結果是不具藥效差異。² 以骨關節炎或類風濕關節炎患者為對象，它與安慰劑所作的十二項對照研究中， $\geq 2\%$ 患者會發生副作用的情況有腹痛、腹瀉、消化不良、脹氣、週邊水腫、頭暈、皮疹、上呼吸道感染和呼吸道方面症狀等。⁵ 因 celecoxib 藥物分子中含 benzensulfonamide 結構，所以對於 sulfonamides 過敏之病人禁忌使用。

Rofecoxib (Vioxx[®]) 治療適應症為骨關節炎之短期及長期症狀治療、緩解疼痛、治療原發性經痛、緩解類風濕性關節炎之病徵及症狀。用於治療類風濕關節炎時，其可以 25mg 一天一次方式投予。rofecoxib 分別以 50mg 與 25mg 一天一次方式投予，其臨床藥效是沒有差異的。以類風濕關節炎患者為對象，它與安慰劑所作的對照研究中， $\geq 2\%$ 服用患者發生副作用為腹痛、腹瀉、消化不良、噁心、脹氣、下肢水腫、頭痛、背痛、頭暈、高血壓、竇炎、上呼吸道感染和支氣管炎、尿道感染等。⁶

這兩者 COX-2 抑制劑在臨床上有兩個較大型的人體試驗：Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS)，及 Vioxx Gastrointestinal Outcome Research (VIGOR)，分別由 celecoxib 的製造廠-法瑪西亞普強公司 (Pharmacia) 及 rofecoxib 製造廠-默克 (Merck) 藥廠主導進行，其目的就是要確認選擇性 COX-2 抑制劑與

一般傳統非選擇性 NSAIDs 相較之下，其具有臨床療效相當性及胃腸道副作用較少等優勢。^{4,6} 臨床試驗顯示，這兩者與其他 NSAIDs 比較下，並不會影響血小板功能和出血時間；^{2,6} 所以當 NSAIDs 和 warfarin 必須併用時，rofecoxib 及 celecoxib 會是最佳的考量對象。⁴ 對於服用 aspirin 或其他 NSAIDs 之後，曾出現氣喘、蕁麻疹、或過敏反應者禁忌使用。對於使用在年紀小於 18 歲之兒童其有效性及安全性仍未知，因此不建議使用。然而兩者的懷孕用藥分級為 C 級，所以不建議懷孕婦女使用。^{5,6} 附帶一提的是，默沙東公司已於 2004 年 9 月 30 日宣佈全球性自願下市 rofecoxib (Vioxx[®])，原因在一臨床設計用來評估該藥於患有大腸直腸腺瘤病人可預防其大腸直腸息肉再生的試驗中，顯示服用 vioxx 18 個月療程以後的患者與安慰劑組相較，有增加心臟方面副作用的危險性如：心臟病及中風，目前衛生署已請廠商全面回收 Vioxx，並督促醫藥人員及時通報藥品不良反應。

二、生物製劑 (biological agents)

腫瘤壞死因子- α (tumor necrosis factor- α ; TNF α) 及白血球間素-1 (interleukin-1; IL-1) 為參與 RA 致病機轉的基本要素。臨床上在類風濕關節炎發生的早期，可在關節滑膜液和關節液中發現高量的 TNF α 及 IL-1。⁷ 這些病人的關節滑膜囊裡充滿了過多的淋巴球，當有抗原產生時，巨噬細胞會將抗原吞噬處理並表現給 T 細胞；而 T 細胞辯認出抗原後會將抗原移除，

且 T 細胞會被活化而產生細胞激素 (cytokines)，細胞激素會引來其他發炎細胞 (例如：其他的 T 細胞及巨噬細胞) 並產生另外的細胞激素。巨噬細胞被這些細胞激素刺激後而被活化分泌 TNF 和 IL-1，這些激素會進一步刺激軟骨細胞和滑膜囊細胞產生細胞毒素 (cytotoxins)，細胞毒素會傷害細胞和組織，進而導致滑液膜增生、骨頭與軟骨壞死。² 有很多科學家藉由生物技術發展出可特別抑制 IL-1 或 TNF α 生物活性的生物製劑。目前有三種生物製劑可用於治療類風濕性關節炎，包括 etanercept (Enbrel[®])、infliximab (Remicade[®])、anakinra (Kineret[®])，⁷ 這些藥物都適用於緩解已接受一個或多個 DMARDs 仍無適當療效之中至重度活動型類風濕性關節炎病人症狀，同時也可與 methotrexate 併用，來治療單獨使用 methotrexate 已無適當療效之病人。

Etanercept 是一種 TNF 接受體融合蛋白質 (TNF-receptor fusion protein) 藥物，它會與 TNF- α 和 TNF- β 結合，進而阻斷 TNF- α 和 TNF- β 與 TNF 接受體結合作用，為一種含有二個 TNF 接受體 (p75) 分子與人體免疫球蛋白 G1 的 Fc 部分融合的組合。此藥亦適用於 methotrexate 治療無效或無法耐受的 4~17 歲兒童之活動性多關節幼年型關節炎 (active polyarticular juvenile RA)。⁵ 在皮下注射後於注射部位緩慢吸收，且在身體的清除率緩慢，半衰期長約為 70 小時。etanercept 每週授予二次，所達到的穩定狀態濃度約為單次授予的二倍。² 對於皮下注射使用於 RA 患者，出現藥效的時

表一、新一代類風濕性關節治療藥物 4,7,9

藥名	作用機轉	FDA 核准適應症	劑量	副作用
Celecoxib (Celebrex [®])	主要經由抑制環氧化酵素-2 (COX-2)，進而抑制前列腺素的合成作用。	OA, RA, FAP 急性疼痛，原發性痛經。	每天二次，每次 100mg。	消化不良、皮疹、水腫、高血壓。
Rofecoxib (Vioxx [®])	主要經由抑制環氧化酵素-2 (COX-2)，進而抑制前列腺素的合成作用。	OA, RA, 急性疼痛，原發性痛經。	OA：每天一次，每次 12.5 或 25 mg。 RA：每天一次，每次 25 mg。 急性疼痛/原發性痛經：每天一次，每次 50 mg；不超過 5 天給予。	水腫、高血壓、消化不良。
Leflunomide (Arava [®])	抑制 T 細胞 pyrimidine 的合成。	RA	起始劑量為每天 100 mg 連續 3 天，然後維持劑量為 10~20 mg/day。	噁心，腹瀉，皮疹，可逆性掉髮，肝功能指數微微提高。
Etanercept (Enbrel [®])	與 TNF- α 和 TNF- β 結合，進而阻斷 TNF- α 和 TNF- β 與 TNF 接受體結合作用。	RA, JRA	每週 2 次，每次 25 mg 皮下注射。	注射部位腫痛，感染。
Infliximab (Remicade [®])	與 IL-1 接受體結合，使 IL-1 α 和 IL-1 β 無法與 IL-1 接受體結合，而抑制發炎反應。	RA	每天一次，每次 100 mg 皮下注射。	注射部位腫痛，感染。

間約需幾天至 12 星期。¹其用於治療 RA 建議劑量為每週皮下注射兩次，每次 25 mg；而用於治療兒童之活動性多關節幼年型關節炎建議劑量為每週皮下注射兩次，每次 0.4 mg/kg。對於肝、腎功能受損病患無須調整劑量。常見副作用為注射部位反應 (injection-site reaction)，約有 37% 症狀為注射部位紅腫伴隨著搔癢及疼痛，平均發生期間為 3 至 5 天。其次為感染之報告，最常發生感染為上呼吸道感染及鼻竇炎，約為有 35%。⁵

Infliximab 是一種嵌合人類 (75%) 與老鼠 (25%) anti-TNF 單株抗體，會與 TNF- α 結合，中和 TNF- α 的作用及阻斷 TNF- α 與 TNF 接受體結合作用。此藥亦適用於治療 Crohn's disease。治療 RA 建議劑量為：在第 0、2、6 週靜脈輸注 0.3mg/kg，之後每 8 週給予一次。infliximab 半衰期約為 8~9.5 天，出現藥效的時間約需幾天至 4 個月。臨床上常見副作用為上呼吸道感染、頭痛、噁心等。輸注反應 (17%) 和感染 (26%) 也曾有案例報導。⁵

Anakinra 是一種利用基因工程合成新一代 IL-1 接受體拮抗劑 (interleukin-1 receptor antagonist; IL-1Ra)，它會和 IL-1 競爭性地與 IL-1 type I 接受器結合，來抑制 IL-1 的活性。其半衰期約為 24 小時。治療 RA 建議劑量為每天皮下注射一次，每次 100 mg。⁸ 常見副作用為輕微注射部位反應、感染、嗜中性白血球減少症等。⁷

在 etanercept、infliximab、anakinra 治療期間，病人若出現敗血症及感染，應馬上終止治療。對於有復發、慢性感染病史及容易感染的病人 (如晚期或難以控制的糖尿病患者)，醫師應特別小心使用。活疫苗不可以給予正在接受此類藥物治療的病人。由於 anakinra 與 anti-TNF 類藥物 (etanercept、infliximab) 併用會增加感染發生率，所以兩者是不建議併用的。etanercept、anakinra 的懷孕用藥分級為 B 級，在動物實驗上並未發現對胎兒或新生兒傷害的證據，雖未有懷孕婦女之臨床實驗數據，然仍不建議懷孕婦女使用；infliximab 的懷孕用藥分級為 C 級，故亦不建議使用。^{5,8}

三、新一代的 DMARDs：

Leflunomide (Arava[®]) 是一種新一代 DMARDs，具有抗增殖作用與抗發炎活性的免疫調節劑，它是一種前驅藥物 (prodrug)，口服投予後在體內快速代謝為 A77-1726 之活性代謝物，此活性代謝物會抑制與 pyrimidine 合成過程的第一步驟有關的酵素—dihydroorotate dehydrogenase (DHODH)，而產生抗增殖作用。該藥之適應症為治療成人類風濕關節炎，和其它傳統的 DMARDs (如：methotrexate、sulfasalazine) 相較之下，療效相當或更佳，安全性也較高。⁵對於不能忍受

MTX 副作用或臨床效果不佳的病人，leflunomide 更是首選的替代藥物。²在臨床研究上，發現其療效可以持續 2 年。³在治療類風濕性關節炎方面，由 100mg 作為起始劑量 (loading dose)，一天一次，連續服用 3 天，之後維持劑量 (maintenance dose) 建議為 10mg 至 20mg，一天一次，但建議每日總劑量不超過 20 mg，因會增加其副作用發生率。⁵Leflunomide 出現藥效的時間較快，約為 1 至 3 個月，與生物製劑相當。¹其半衰期很長 (約為 2 週)，可以使用 cholestyramine 來儘快降低血中濃度 (wash out)。對於想懷孕的女性在治療停止後，會被建議每次服用 cholestyramine 8g，一天 3 次，連續服用 11 天，藥物血中濃度低於 0.02mg/l 的確定須間隔至少 14 天的 2 次檢驗，則無致畸胎之危險性；對於想要當父親的男性病人建議還是要先停藥，並採用上述促進藥物排除之措施。該藥副作用包括腹瀉 (17%)、禿頭 (10%)、皮疹 (10%)、肝功能指數會提高 (5%)，因為會引起肝功能指數 (主要是 ALT 與 AST) 提高，所以服用之前必須先作基礎 ALT 值檢測，服用藥物後前 6 個月必須每個月或更短的時間的檢測 ALT 值，之後則每隔 8 週檢測。⁹對於肝功能衰竭及患 B 或 C 型肝炎病人不建議使用。⁵關於輕度腎臟功能不全及 65 歲以上之病患不需要調整劑量。目前尚無服用 leflunomide 治療後有關疫苗接種的藥效與安全性臨床資料，因此治療期間不建議使用活性減毒疫苗。由於尚無 18 歲以下的病患之療效性和安全性資料，故亦不建議使用。¹⁰

結論

類風濕關節炎的治療目標除了要減輕患者疼痛之外，最重要的還是要能預防並控制疾病進程，減緩關節損壞及防止關節失去功能，並且提高病患的生活品質。近幾年來治療 RA 的新藥開發大都集中在選擇性 COX-2 抑制劑與 DMARDs 這兩方面藥物。選擇性 COX-2 抑制劑的出現，大大減少以往傳統非選擇性 NSAIDs 胃腸道副作用的缺點，進而增加病人服藥之順服性優勢。而屬於新一代 DMARDs 類藥物 etanercept、infliximab、anakinra、leflunomide，對於已接受一個或多個 DMARDs 仍無適當療效或無法忍受 methotrexate 副作用的病人，提供另外一個用藥選擇。這些新一代 DMARDs 在臨床實驗結果也顯示，在 RA 病人身上已展現出具體的臨床效益。目前僅 infliximab、anakinra 尚未在台灣上市。

參考資料

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for moni-

- toring drug therapy in rheumatoid arthritis 2002 Update. *Arthritis & Rheumatism*. 2002 ; 46 (2) : 328-346.
2. Schuna AA, Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health-Syst Pharm*. 2000 Feb ; 53 (3) : 225-234.
 3. Simon LS, Yocum D. New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* . 2000 Jun ; 39 Suppl 1 : 36-42.
 4. McMurray WB, Hardy KJ. COX-2 Inhibitors : Today and Tomorrow. *The American Journal of the Medical Sciences* . 2002 April ; 323 (4) : 181-188.
 5. Luong BT, Chong BS, Lowder DM. Treatment Option for Rheumatoid Arthritis : Celecoxib, Leflunomide, Etanercept, and Infliximab. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2000 June ; 34 (6) : 743-760.
 6. Matheson AJ, Figgitt DP. A Review of its Use in the Management of Osteoarthritis, Acute Pain and Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2001 May ; 61 (6) : 833-865.
 7. Jenkins JK, Hardy KJ. Biological Modifier Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2002 April ; 323 (4) : 197-205.
 8. Calabrese LH. Anakinra Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2000 July/August ; 36 : 1024-1208.
 9. Sanders S, Harisdangkul V. Leflunomide for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Autoimmunity. *The American Journal of the Medical Sciences* . 2002 April ; 323 (4) : 190-193.
 10. 艾炎寧®膜衣錠使用說明仿單