

慢性腎臟病病人之疼痛控制

臺北榮民總醫院 家庭醫學部 卓明潔 陳育群 張曉婷 林明慧

前言

自1997年來，慢性腎臟病一直位列臺灣十大死因之一¹。根據美國腎臟資料登錄系統(United States Renal Data System, USRDS)於2018年公佈的最新報告，臺灣末期腎病發生率為每百萬人口每年523人，盛行率則為每百萬人口3587人、透析率每百萬人口3429人，皆為全球最高²。

疼痛是慢性腎臟病患者常見的主訴，根據2021年Emilie等人的統合分析，在慢性腎臟病患者，疼痛的平均盛行率約為60%，慢性疼痛為42%，神經性疼痛則為10%³。此外，在慢性腎臟病患者身上，疼痛—尤其是慢性疼痛—被認為與心理困擾；憂鬱症狀；工作、家庭、社交生活功能受限；生活滿意度與生活品質下降；住院與急診需求增加相關⁴。

國際疼痛研究協會將疼痛描述為「是實際或潛在的可能性組織損傷，或與其相似之不愉快感受與情感體驗」⁵。疼痛包含生理與社會心理的多重層面，若僅從單面向著手，常常導致治療效果的不彰。除了藥物治療外，非藥物治療同樣也扮演重要的角色，將兩種治療方式互相結合更能達到緩解疼痛的目的。

疼痛評估

正確的疼痛評估決定了治療的成效。完整的疼痛評估包含了對病患全面性的問診—現有疾病史、用藥史、疼痛史（可使用「PQRST」來詢問）—與身體檢查、抽血、影像檢查。

- P - Precipitating or Palliating factors
誘發與緩解因子：什麼會使疼痛好轉？什麼會使疼痛惡化？
- Q - Quality
性質：會如何描述疼痛的性質？刺痛？痠痛？燒灼感？
- R - Region or Radiation
範圍與轉移：可否指出疼痛的範圍？疼痛只存在一點，還是會移動？
- S - Severity
嚴重度：以0-10分為疼痛評分（0分是完全不痛、10分是極度疼痛）
- T - Timing
時間點：疼痛最初是何時發生的？會持續1整天還是斷斷續續？

慢性腎臟病患者之止痛藥物選擇考量

非嗎啡類藥物

1. 乙醯胺酚(Acetaminophen)
主要功用為退燒，具些微抗發炎效果。幾乎以肝臟代謝，<5%經由尿液排出。於慢性腎臟病患者無需調整劑量。
2. 非類固醇消炎止痛藥(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID)
除抗發炎外，此類藥物具有退燒與止痛效果。NSAID經由抑制環氧合酶(cyclooxygenase)，阻止花生四烯酸代謝為前列腺素，進而改善疼痛與發炎反應。NSAID的副作用包含腸胃道毒性、心血管

併發症和腎毒性⁶。

- (1)腸胃道毒性：消化不良(dyspepsia)、胃/十二指腸潰瘍、腸胃道出血與穿孔。
- (2)心血管副作用：高血壓、鬱血性心衰竭、心肌梗塞、中風/血栓。
- (3)腎毒性：電解子不平衡（低血鈉、高血鉀）、水腫、腎絲球過濾率下降、腎病症候群、急性間質性腎炎、腎乳頭壞死。

● NSAID與腎臟之關聯性

前列腺素在腎臟扮演重要角色：

- (1) 於近曲小管、亨利氏套、遠端腎元抑制鈉離子再吸收；(2) 促進腎素釋放、增加醛固酮分泌；(3) 減少水分再吸收；(4) 入球小動脈血管舒張，增加腎臟血流、腎絲球過濾率。慢性腎臟病患者被認為處在「前列腺素倚賴狀態(prostaglandin-dependent state)」，導致NSAID在此類患者尤其具潛在傷害性⁷—主因為入球小動脈血流量的減少，導致血流動力學的異常，造成腎絲球過濾率下降與缺血性腎小管損傷。

血容量不足、有效循環血液量減少，例如心臟衰竭、腎病症候群和肝硬化，都會增加使用NSAID時出現急性腎損傷的風險。年齡增長和高血壓會導致血管功能異常、動脈粥狀硬化和動脈血管狹窄，進而導致腎動脈更加倚賴前列腺素來舒張，以維持腎絲球灌流量。使用包含腎素-血管收縮素

系統抑制劑和利尿劑等藥物，也會增加NSAID相關急性腎損傷風險。

在慢性腎臟病患者之NSAID用藥原則：優先使用短效NSAID。

- (1)病況穩定的慢性腎臟病第1或2期患者，若沒有合併風險因子，NSAID使用與監測原則與常人無異。
- (2)風險低的慢性腎臟病第3期患者，可短期使用（<5天）NSAID作為疼痛控制藥物，使用後應於2-3週內抽血追蹤腎功能與電解質。長期使用NSAID會增加這類病患不良後果的風險。使用NSAID前與使用期間之體液容量、心臟功能會影響不良事件的風險。血容量、有效循環血液量不足的肝硬化、心臟衰竭和腎病症候群患者，需避免使用。
- (3)慢性腎臟病第4期患者須經過謹慎評估。處在穩定期的患者可短期使用（<5天）低劑量NSAID，並須依據使用藥物調整用藥間隔時間，治療期間需密切監測。
- (4)除非用作安寧緩和照護，慢性腎臟病第5期患者不應使用NSAID藥物，以避免嚴重腎臟相關併發症。

相較於口服藥，外用NSAID劑型可有效緩解急性與慢性疼痛，同時避免全身性不良事件⁸。近年來，因著可能發生的副作用與不良事件，醫療人員逐漸開始避免使用NSAID藥物，進而使得鴉片類藥物的使用增加。

表一 慢性腎臟病患者使用非類固醇消炎止痛藥之潛在腎毒性風險¹¹

腎毒性	第1-2期	第3期	第4期	第5期
急性腎損傷	低風險 若使用腎素-血管收縮素系統抑制劑或利尿劑會增加風險	低風險，年長者風險較高	中風險	高風險
慢性腎臟病惡化	低風險		中風險	中到高風險
高血鉀	低風險		中風險	高風險
低血鈉	低風險，糖尿病患者風險可能增加		風險些微增加	風險些微增加
高血容量	低風險		風險增加	高風險
證據等級	強到中	中	低	低
建議	短期(<5天)使用是可接受的。長期使用須謹慎 個別評估風險，並密切監測腎毒性與相關風險因 子。		評估個別患者 短期使用風險， 並密切監控。	絕對禁忌症(除非 用作安寧緩和醫 療)

鴉片類藥物

沒有天花板效應—止痛效果與投予劑量成正比。口服：皮下注射、靜脈注射的效價比為1：2：3。於肝臟進行代謝，其代謝產物經由腎臟排除。肝臟代謝可分為第一與第二階段，第一階段由細胞色素P450主導，主要是CYP2D6和CYP3A4，在這個階段藥物會進行氧化、還原、水解反應，許多藥物都經由CYP3A4進行代謝，透過其代謝的鴉片類藥物較容易發生藥物交互作用；第二階段則由Conjugation pathways主導，進行葡萄糖醛酸化反應(glucuronidation)。

鴉片類常見副作用包含 (1) 中樞神經：呼吸抑制、縮瞳、軀幹肌肉張力增加、肌陣攣、噁心想吐。(2) 精神情緒：欣快感、睡眠障礙、幻覺。(3) 心血管：可能發生低血壓（組織胺釋放導致）。(4) 腸道：便秘、膽道收縮。(5) 泌

尿道：尿液滯留。

在慢性腎臟疾病患者之鴉片類藥物選擇，建議使用Hydromorphone、Fentanyl、Methadone、Buprenorphine，謹慎使用下，Oxycodone也可用作慢性腎臟病患者的止痛藥物。慢性腎臟病患者較不建議使用Morphine、Hydrocodone、Codeine、及緩釋型Tramadol。

1. Tramadol

止痛效果約為嗎啡的十分之一，但能抑制神經突觸血清素及正腎上腺素再吸收，增加神經傳導物質在神經突觸中的濃度，達到緩解神經性疼痛的效果。不會造成呼吸抑制的副作用，對人體心肺循環系統影響甚小。Tramadol和其代謝產物幾乎完全經由腎臟排出，其主要代謝產物M1 (O-desmethyiltramadol)若累積於體內，會導致嗜睡、降低癲癇閾值等副作用。

2. 嗎啡(Morphine)

嗎啡的代謝產物包M3G (morphine-3-glucuronide)和M6G (morphine-6-glucuronide)，M3G不具有止痛效果，卻可能造成神經興奮，例如觸摸痛(allodynia)、肌陣攣和癲癇。M6G相較於嗎啡具有更強效止痛效果；M3G與M6G相較於嗎啡，更容易在慢性腎臟病患者體內累積。

3. 經考酮(Oxycodone)

由肝臟CYP3A4代謝為noroxycodone，少部分藉由CYP2D6轉化成oxymorphone，由腎臟排泄。透析治療對其濃度影響有限，因此透析後不須給予額外劑量。Oxycodone為選擇性 μ 受體促效劑，高劑量下可和 k 受體結合。 μ 受體作用於中樞及周邊鎮痛， k 受體作用於脊髓與周邊鎮痛，因此Oxycodone可用來治療混合性癌症疼痛，對神經性疼痛也有一定效果。口服生體可用率高達60-87%，有速效型膠囊(OxyNorm 5mg)及持續錠(OxyContin 10mg/20mg)可使用，速效型建議每6小時給予一次，持續錠每12小時給予一次。Oxycodone於腎功能不全($CrCl < 60$ mL/min)者身上，血漿濃度高出常人50%，開始用藥時，應從低劑量開始使用，並依臨床狀況調整劑量。

4. 二氫嗎啡酮(Hydromorphone)

口服效價為嗎啡5-7倍，靜脈注射效價為嗎啡3倍。經由肝臟代謝進行葡萄糖醛酸化反應，主要代謝產物為hydromorphone-3-glucuronide (H3G)，H3G與其他代謝產物

經腎臟由尿液排泄。因並非透過細胞色素代謝，較不易受藥物交互作用影響。H3G不具生物活性，不會因腎功能受損導致代謝物累積造成毒性。但H3G仍舊可能造成神經興奮，引起激動、幻覺、肌陣攣。雖然H3G透析治療清除率高，但並不影響Hydromorphone之止痛效果，於透析治療後無需服用補充劑量。相較嗎啡，較不會誘發組織胺釋放，也比較不容易出現嗜睡、意識不清、噁心、嘔吐等副作用，且較不影響血液動力學。

5. 美沙酮(Methadone)

Methadone經由包含CYP3A4在內多種細胞色素代謝，生成不具活性的代謝物，易與其他藥物產生交互作用。Methadone同時為NMDA受體拮抗劑，對於神經性疼痛具止痛效果。口服吸收良好，生體可利用率約85-90%。因代謝產物不經由腎臟排出，特別適用於慢性腎臟病患者。然而，其半衰期長達24-36小時，且受個體差異影響，甚至在同一患者身上，半衰期也會改變，不易找到適當止痛劑量，不建議作為門診止痛藥物使用。此外，Methadone也較容易發生上癮及鴉片中毒。

6. 吩坦尼(Fentanyl)

與Methadone類似，經由細胞色素代謝，生成不具活性之代謝物，易與其他藥物產生藥物交互作用。效價為嗎啡的50-100倍，與Morphine副作用相似，但不會誘發組織胺釋放，發生便秘、噁心嘔吐的機會較低，且

表二 適用慢性腎臟疾病患者之鴉片類藥物建議起始劑量¹³

	腎功能正常 (eGFR>100 mL/min/1.73 m ²)	慢性腎臟病第4期 (eGFR 15-30 mL/min/1.73 m ²)	慢性腎臟病第5期 (eGFR<15 mL/min/1.73 m ²)
Hydromorphone (短效)	2-4 mg PO Q4-6H	1 mg PO Q6H	0.5 mg PO Q6H
Fentanyl (長效貼片)	由口服藥物換算劑量	由口服藥物換算劑量，減量50-75%	由口服藥物換算劑量，減量50%
Methadone	建議轉至疼痛專科處方，治療前後須追蹤心電圖。		
Buprenorphine (長效貼片)	應停用其他長效鴉片類藥物	無證據顯示需調整劑量，建議謹慎使用	
Oxycodone	10-30 mg Q4-6H	5 mg Q6-8H	2.5-5 mg Q8-12H

對血液動力學影響微小。

7. 丁丙諾啡(Buprenorphine)

為 μ 受體部分致效劑和 κ 受體拮抗劑。主要代謝物為B3G (Buprenorphine-3-glucuronide)和Norbuprenorphine，B3G不具活性，沒有止痛效果。Norbuprenorphine相較Buprenorphine止痛效果較弱。透過糞便排出體外，僅有10-30%經由尿液排除。口服吸收率低，可透過舌下或經皮吸收使用。使用需注意延遲的呼吸抑制，時間延遲外，在不同個體、不同用藥階段都可能有不一致性。若出現呼吸抑制，往往需要長時間使用大量的Naloxone來解毒。

神經性疼痛

1. Gabapentin (Neurontin®)、Pregabalin (Lyrica®)

為Gamma aminobutyric acid (GABA)的結構類似物，透過與調控鈣離子通道的次單元結

合，減少流入細胞的鈣離子。腎臟代謝，在腎功能不全患者需調整劑量。此類藥物的副作用（暈眩與鎮靜）與劑量相關。

Gabapentin具有潛在的延遲止痛效果，需緩慢調高劑量，約需花2個月達成適當治療劑量。Pregabalin則具有較短的劑量調整期與有效的起始劑量，能更快速達到止痛效果。兩者皆不適合突然停藥，可能增加癲癇病患發作頻率。Pregabalin亦具有抗焦慮和抗癲癇效果。

2. 三環抗憂鬱劑(Tricyclic antidepressants)

透過抑制血清素與正腎上腺素再吸收、阻斷NMDA (N-methyl-D-aspartate)致效劑引起的痛覺過敏(hyperalgesia)和鈉離子通道，達到止痛效果。優點為藥費便宜、服藥方便（一天一次）。缺點為抗膽鹼副作用（口乾、便秘、尿液滯留與姿勢性低血壓），也可能造成心律不整、QRS期延長。其中

表三 Gabapentin與Pregabalin依據腎功能建議劑量

	Gabapentin	Pregabalin
eGFR 50-79 mL/min/1.73 m ²	max 1800 mg/day in 3 doses	75-300 mg/day in 2-3 doses
eGFR 30-49 mL/min/1.73 m ²	300-900 mg/day in 3 doses	
eGFR 15-29 mL/min/1.73 m ²	150-600 mg/day in 3 doses	25-150 mg/day in 1-2 doses
eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²	100-300 mg/day in 3 doses	25-75 mg QD

Nortriptyline和Desipramine具有較好的耐受性，出現鎮靜、嗜睡、抗膽鹼副作用機會較低。應以低劑量起始治療，於睡前給藥。慢性腎臟病患者無需調整劑量。

3. 血清素-正腎上腺素再回收抑制劑(Serotonin norepinephrine Reuptake Inhibitors)

常見藥物包含Duloxetine (Cymbalta®)與Venlafaxine (Efexor®)。Duloxetine抑制血清素與正腎上腺素再回收比例約為9:1，Venlafaxine為30:1，前者除了直接緩解身體疼痛，也可透過改善憂鬱達到減輕疼痛的效果，後者於低劑量使用時（每日<200毫克）僅具有抑制血清素再吸收的效果⁸。

結語

疼痛並非單一病症的描述，其背後潛藏著包含身體、情緒、心靈層面的病因，腎臟功能障礙會加劇此一情況，想用單一藥物立即緩解疼痛時常導致治療的失敗。止痛藥物在疼痛控制扮演不可或缺的角色，但卻並非是唯一的治療重點。在慢性疼痛的患者身上，涵蓋疾病和生活的非藥物治療往往能帶來療效，在這類患

者，藥物治療不該單獨用作止痛控制。止痛藥物在慢性腎臟病患者身上，須謹慎小心地評估與選擇，必須要正確辨識患者的疼痛類型與型態，才能對症下藥，並需詳細告知患者可能出現的副作用與風險。治療目標並非單純緩解疼痛，更包含促進功能和生活品質。

參考文獻

1. Taiwan, ROC, Ministry of health and welfare, Department of Statistics. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5069-113.html>. Access at 21st Aug 2022.
2. US Renal Data System: USRDS 2018 Annual Data Report. Available at: <https://adr.usrds.org/2020/end-stage-renal-disease/11-international-comparisons>. Accessed 17th Aug, 2022.
3. Lambourg E, Colvin L, Guthrie G, et al: The prevalence of pain among patients with chronic kidney disease using systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2021; 100(3): 636-49.

4. Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA: Longitudinal validation of a modified Edmonton symptom assessment system (ESAS) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21: 3189-95.
5. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al: The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020; 161(9): 1976-82.
6. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F: Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013, 16(5): 821-47.
7. Nath KA, Chmielewski DH, Hostetter TH: Regulatory role of prostanoids in glomerular microcirculation of remnant nephrons. *Am J Physiol* 1987; 252(5 Pt 2): F829-37.
8. Massey T, Derry S, Moore RA, et al: Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 16(6): CD007402.
9. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, et al: Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(6): 871-80.
10. Davison SN: Clinical pharmacology considerations in pain management in patients with advanced kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(6): 917-31.
11. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al: A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis* 2018; 9(1): 143-50.
12. Baker M, Perazella MA: NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis* 2020; 76(4): 546-57.
13. Lu E, Schell J, Koncicki H: Opioid management in CKD. *Am J Kidney Dis* 2021; 77(5): 786-95. 

