

行政院衛生署食品藥物管理局

管制藥品簡訊



雜誌



瑞吩坦尼(remifentanyl) —超短效鴉片類麻醉止痛藥物

臺大醫院麻醉部主任
臺灣麻醉醫學會理事長 范守仁醫師

衛生署在2012年4月公告了增列瑞吩坦尼(remifentanyl)為第二級管制藥品。remifentanyl是在1996年於美國及歐洲登記上市，衛生署公告後，可望在近期內有廠商引進此一藥物，可以讓國內的醫師在麻醉時對於病人的掌控，又多了一種選擇藥物。讓我們來看看這個藥物與國內現有的anilidopiperidine鴉片類藥物：吩坦尼(fentanyl)，阿吩坦尼(alfentanyl)和舒吩坦尼(sufentanyl)，有甚麼不同之處。

藥物的機轉與優異的藥動學特性

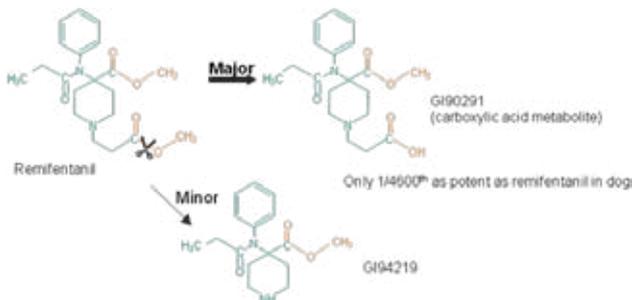
Remifentanyl為一種作用快速，且作用時間非常短的選擇性鴉片促進劑。如同其他吩坦尼類的藥物，remifentanyl也是作用在 μ -opioid受器上，但是獨特的代謝途徑，讓它與其他的吩坦尼類藥物有所不同。

Remifentanyl是一種由酯水解酵素(esterase)代謝的鴉片類藥物，這種酯水解酵素廣泛的分布在全身血漿、紅血球及組織液之

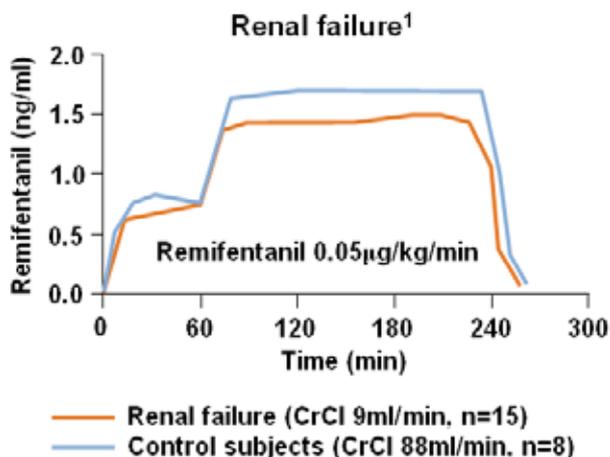
發行日期\中華民國一百零一年七月
發行人\康照洲
總編輯\蔡文瑛
副總編輯\許炳章
編輯委員\羅維新、李書芬、楊惠華
尤心正、陳清淵
執行編輯\齊萱
執行單位\行政院衛生署食品藥物管理局
地址\11561 台北市南港區昆陽街161-2號
台北雜字第1613號
電話\ (02)2787-8000
網址\ www.fda.gov.tw
印刷設計\ 曦望美工設計社
電話\ (02)23093138
ISSN : 02556162
統一編號(GPN) : 2008800098

中，使得remifentanyl很容易在血液及組織中分解代謝。remifentanyl代謝後會形成不具活性之羧酸(carboxylic acid)代謝產物，其效力只有remifentanyl的1/4600（圖一）。約95%的remifentanyl會以羧酸代謝產物的形式出現於尿液中。remifentanyl並非為血漿膽鹼酯水解酵素(cholinesterase)的基質，因此不會因為膽鹼酯水解酵素的異常而影響其代謝。在麻醉藥物中，還有超短效 β 受器阻斷劑、神經肌肉阻斷劑mivacurium在身體的主要代謝途徑，也同樣是經由酯水解酵素分解代謝，這類藥物因為代謝途徑有別於同機轉藥物，同樣也有短效、代謝快速的特性，使得臨床醫師對於麻醉有更多的掌控力。¹²

Remifentanyl不同的代謝途徑，也造成了其獨特的藥動學特點。不同於其他的anilidopiperidine鴉片類藥物（如吩坦尼，阿吩坦尼和舒吩坦尼）需要依賴肝臟的生物轉化和腎臟排泄來清除；remifentanyl的鎮靜和止痛作用，以及快速恢復的效果是不受腎功能或肝功能狀態所影響的。在腎功能受損程度不同之病人中，即使是在加護病房中連續3天接受輸注，remifentanyl的藥物動力學仍無顯著的變



圖一：Remifentanyl的代謝²

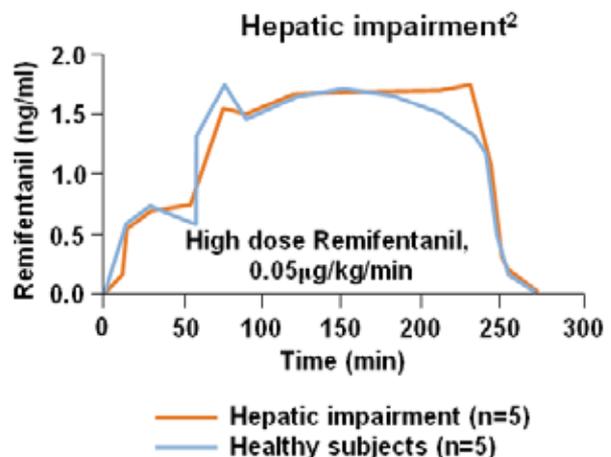


化。對於正在等待肝臟移植的重度肝功能損傷病人，或正處於肝臟移植手術之無肝期的病人，remifentanyl的藥物動力學並無變化（圖二）。但是重度肝功能受損的病人對於remifentanyl的呼吸抑制反應可能敏感性略高，這些病患應接受嚴密監測。¹²

與其他的anilidopiperidine鴉片類藥物比較，remifentanyl的pKa（藥物50%的電離pH值）比生理pH值低（表一）；因此，remifentanyl在體內主要是以非離子基的狀態存在，這點特性可以讓remifentanyl迅速穿透脂質血腦屏障，並迅速達到平衡態。因此，remifentanyl可以在體內快速的作用並且快速地代謝。長時間的滴注，仍然不會影響其消散的時間，即使經過長達8小時的輸液，停止輸注後，只要3.2分鐘，血中藥物濃度就衰減一半（表一與圖三），有助於麻醉術後的恢復。¹

在臨床上，remifentanyl也普遍應用於靜脈內注射的止痛與鎮靜針劑，因此在麻醉時的誘導或維持上，或是加護病房內插管病人的鎮靜，都可以看到它的應用。

在自主呼吸的病人需經歷疼痛的醫療處置時，remifentanyl可以在認知功能影響最小的情況下，達到不錯的止痛麻醉效果。在與其他吸入性麻醉藥或是靜脈注射麻醉藥並用時，也能降低併用麻醉藥的使用量。在remifentanyl 1.37 ng/mL的血中濃度下，吸入性麻醉藥isoflurane MAC的使用劑量可以降低50%⁷（圖四）；在remifentanyl以0.5 μ g/kg/min滴注下，靜脈注射麻醉藥物propofol、thiopental、etomidate可以分別降低29%、25%、32%的劑量。⁸



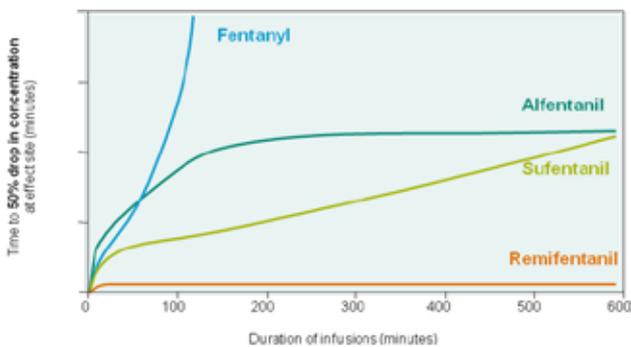
圖二：Remifentanyl在肝、腎功能不全病人的代謝與正常人的比較。^{4,5}

表一：Remifentanyl, Alfentanil, Fentanyl, Sufentanil藥動學的比較

| Variable | Remifentanyl | Alfentanil | Fentanyl | Sufentanil |
|-----------------------------------------------------|--------------|------------|----------|------------|
| Vd steady-state (L/kg) | 0.3-0.4 | 0.25-0.75 | 3.2-5.9 | 2.86 |
| Vd steady-state (L) ^a | 30 | 28 | 335 | 200 |
| Vd central compartment (L/kg) | 0.1-0.2 | 0.1-0.4 | 0.5-1.0 | 0.7 |
| Clearance (mL/min/kg) | 40-60 | 3-8 | 20 | 10-15 |
| Clearance (L/min) | 4 | 0.24 | 1.5 | 0.9 |
| Terminal elimination half-time (min) | 9 | 90 | 260 | 150 |
| t _{1/2k₀} (min) | 1.0-1.5 | 0.6-1.2 | 6.2 | 6.4 |
| pK _a | 7.26 | 6.5 | 8.4 | 8.0 |
| Non-ionised at pH 7.4 (%) | 58 | 89 | 9 | 20 |
| Protein bound at physiological pH (%) | 89-92 | 92 | 80-85 | 92 |
| Context-sensitive half-time after 3h infusion (min) | 3 | 50-55 | >100 | 25 |

a For a 70kg adult patient.

pK_a = pH at which the drug is 50% ionised; t_{1/2k₀} = half-time for equilibration across the plasma/effect compartment interface; Vd = volume of distribution.



圖三：Remifentanyl, Alfentanil, Fentanyl, Sufentanil藥物滴注的時間與在體內代謝50%所需的時間比較。³

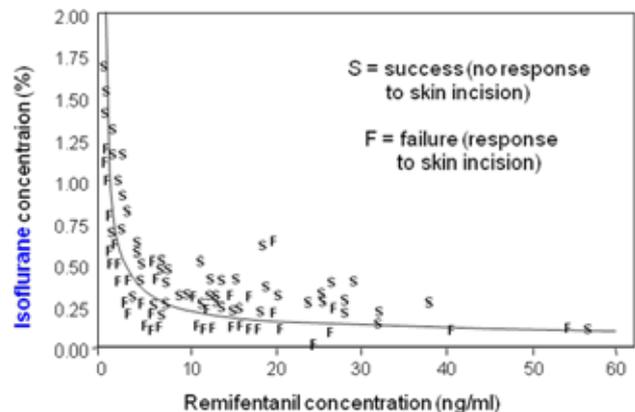
臨床上的應用

麻醉與鎮靜使用的優缺點

Remifentanyl對於施行醫療程序時所提供的止痛與鎮定效果，比起其他麻醉藥或嗎啡類的藥物有幾點好處：

第一，remifentanyl對於大腦皮質細胞的直接作用較少，所以對於認知功能的影響較小。與麻醉藥propofol比較，remifentanyl比較少在手術過程中引起病患驚嚇或譫妄的狀況。Remifentanyl的鎮靜作用，是間接抑制網狀甦醒系統 (reticular activating system) 上升支的皮質喚醒作用。

第二，remifentanyl的輸注速率可以有效率地抑制呼吸速率，到每分鐘大約8-12次。remifentanyl在低濃度下鴉片類藥物所引起的呼吸抑制，在腦電波 (EEG) 還沒抑制前，就會出現



圖四：Remifentanyl血中濃度與Isoflurane欲達到50%的麻醉病人對於外界刺激不動的狀態所需的最小肺泡濃度 (Isoflurane MAC)。⁶

呼吸抑制。因此，麻醉時，如果病患出現呼吸中止的狀況時，可以下“深呼吸”的命令給病患，也能改善他們的呼吸頻率。對於有自主呼吸的病人，也可以維持他們對於外界的反應。⁹

第三，對於一些術後並不會有嚴重疼痛反應的醫療措施，remifentanyl也是很好麻醉選擇，例如體外震波碎石術、小的婦科手術、攝護腺或膀胱切片、大腸鏡檢。因此，很適合能當天完成的門診手術或檢查。

雖然有以上的優點，但是remifentanyl在臨床上大量快速的輸注時，也常觀察到有比較多的病人會發生肌肉僵硬、呼吸抑制或呼吸中止的狀況。因此，在沒有受過訓練的人員，或是麻醉醫師的監控下，要避免大量快速的給予remifentanyl輸注，特別是在病患呼吸道不暢通的狀況。尤其，remifentanyl作用的時間非常快，因此臨床上要盡量避免快速大量的給藥方

式。

若是與propofol比較起來，remifentanyl引起面部癢、胸部僵硬、術後的噁心嘔吐也比較多。

全身麻醉輔助使用上的優缺點

Remifentanyl常與吸入性麻醉藥品或靜脈注射的麻醉藥品併用在全身麻醉上。它的使用基於幾點原因：

第一，remifentanyl有效地減少交感神經、體神經或腎上腺皮質對於外界刺激的反應，例如喉鏡、插管或手術等步驟。其次，remifentanyl對於吸入性麻藥MAC減量的效果，也會相對減少吸入性麻藥對於與劑量相關的心臟或血管抑制效果。remifentanyl即使在高劑量下，對於心臟的收縮影響也是微乎其微。第三，呼吸抑制的效果，是短暫的，可以在停藥後很快地改善；與其它鴉片類藥物相比，remifentanyl的影響是最輕微的。第四，在併用remifentanyl下，病患可以更快、更迅速地恢復認知功能；有助於術後，在短時間內就可以評估病患的神經與邏輯的功能。這也讓臨床上有很多快速路徑(fast-track)的麻醉步驟得以實施，以大幅減少病患恢復或住院的時間。

在併用remifentanyl下，還是有一些要注意的事項：第一，由於remifentanyl抑制了交感神經與副交感神經的反射功能，因此也抑制了身體的血行動力對於外界刺激的反射，因此病患有時會有低血壓的狀況。其次，要注意有時併用remifentanyl並無法維持麻醉的深度與病患自主性的呼吸。第三，一如其他的嗎啡類藥物，術後也會有噁心嘔吐，由於藥效消退比較快，所以會比其他嗎啡類藥物常見。術後的疼痛感，會比其他藥物來得快，所以要在停藥前，就做好止痛方案的規劃。

除了藥理作用上的考量，全身麻醉由於時間長，有時還有經濟上的考量。雖然remifentanyl優越的藥物動力學特性，可以減少其他麻醉藥的用量，還有術後醫療護理人員照護上的負擔；但是另一方面，麻醉醫師使用時，也會同時考量到藥費、持續滴注所需的設備、術後的止痛等，需要在兩者取得一個平衡點。

藥物剛進入台灣時，臨床醫師、還有麻醉科醫師，都需要一些時間的熟悉與適應remifentanyl的藥物動力學特性。這些術後的疼痛、噁心嘔吐，還有呼吸抑制的發生、血壓的控制，都可以隨著經驗的增加而降低事件的發生機率。

藥物的安全注意事項

Remifentanyl應在具備完整呼吸和心血管功能監測及支援的環境中使用，且操作人員必須經特別訓練能夠使用止痛藥，且能夠辨認並處置強效鴉片類藥物之預期不良反應，這類訓練必須包含暢通及維持病患的呼吸道以及輔助呼吸。

肌肉僵直： 在建議劑量下，可能會發生肌肉僵直。如同其他的鴉片類藥物，肌肉僵直的發生率與輸注之劑量和速率有關。治療remifentanyl引起的肌肉僵直時，可以停止輸注或降低輸注速率作為處置，肌肉僵直通常會在數分鐘內緩解。

呼吸抑制： 如同所有的鴉片類藥物，深度的止痛會伴隨顯著的呼吸抑制。發生呼吸抑制情形時，應做適當處置，包括調降50%的輸注速率或暫停輸注。不同於其他的fentanyl類藥物，在長時間使用下，並未觀察到反覆的呼吸抑制。然而，由於影響術後復原的因子眾多，在讓病患從手術恢復室離開前，務必要確認病患的意識完全恢復，且達到充份的自主呼吸。

心血管作用： 若是有低血壓及心搏過慢的現象，可採取調降輸注速率或減低併用麻醉藥物的劑量，或於適當情況下使用靜脈輸液、血管加壓劑或抗膽鹼藥物等方式。衰弱、低血容量及老人家，會對remifentanyl的心血管反應較為敏感。

作用消失速度快： 由於remifentanyl的作用消失速度非常快，停用remifentanyl後5至10分鐘內即不會有殘餘的鴉片類藥物活性。對於預期會發生術後疼痛的病人，應在停止輸注前給予止痛藥，或於停止輸注後立即給予。必須保留足夠的時間讓長效型止痛藥完全生效。止痛藥的選擇應適合病人的手術操作以及術後照護的程度。

結語

有趣的是，remifentanyl的作用快速與消退快速是它的優點也是缺點。因為作用快速，在麻醉引導時，要注意癢、胸部僵硬與呼吸抑制的副作用，並且要避免快速大量的滴注。因為消退快速，也使得術後疼痛、嘔心、嘔吐的發生比例比較多，所以在術後恢復上多留意，並及早準備止痛計畫。但整體而言，remifentanyl對於麻醉的使用上，還是利多於弊。在anilidopiperidine鴉片類藥物的選擇中，若不考量經濟因素，仍是鎮靜、止痛、麻醉輔助的最好選擇。

參考資料

限於篇幅若需參考文獻詳細內容請與作者聯絡。



「“管制藥品廠” 硫酸嗎啡口服液2毫克/毫升(2mg/mL)」已上市供應國內醫療使用

行政院衛生署食品藥物管理局管制藥品製藥工廠

依據世界衛生組織(WHO)訂定之疼痛治療準則，口服製劑為止痛治療用藥之第一優先選項。有鑑於此，為增進國內鴉片類口服止痛製劑之選擇性，本局管制藥品製藥工廠已致力於口服製劑之開發，並於今(101)年6月1日開始供應「“管制藥品廠” 硫酸嗎啡口服液2毫克(2mg/mL)」，

供國內醫療使用。

本局管制藥品製藥工廠所生產供應之嗎啡類止痛藥劑均為第一級管制藥品，根據疼痛治療之準則屬於第三階段之重度止痛用藥，下表就目前本廠銷售之嗎啡口服製劑品項及產品特性略作簡介：

| 藥品名稱 | 主要成分 | 產品特性 |
|------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 鹽酸嗎啡錠10毫克 | 鹽酸嗎啡 10mg/Tab. | 速釋短效型錠劑，可迅速發揮止痛藥效，藥效約4小時。 |
| “管制藥品廠”嗎啡長效膜衣錠30毫克 | 硫酸嗎啡 30mg/ F.C.Tab. | 緩釋長效型錠劑，需整粒吞服不可咬碎或磨粉，藥效可達12小時。 |
| 硫酸嗎啡長效膜衣錠60毫克(MST Continus Tablets 60mg) | 硫酸嗎啡 60mg/ F.C.Tab. | 緩釋長效型錠劑，需整粒吞服不可咬碎或磨粉，藥效可達12小時，可提供較重度止痛藥效。 |
| 默痛舒持續性藥效膠囊60mg/cap.(MXL Capsule 60mg) | 硫酸嗎啡 60mg/cap. | 持續性藥效膠囊，膠囊內含白至灰白色小顆粒，需整粒吞服，藥效可達24小時。吞嚥困難之患者可打開膠囊，將內含小顆粒灑於非酒精冷飲內服用，或有利於以輔助工具服用，惟仍不可壓碎或嚼碎此內含之小顆粒。 |
| “管制藥品廠”硫酸嗎啡口服液2毫克/毫升(2mg/mL) | 硫酸嗎啡 2mg/mL | 液劑劑型，可方便具吞嚥困難或使用輔助方式進食之病患服用；此外，如病人不適合以口服嗎啡錠劑作為單位劑量或需要劑量調整時，本製劑有助醫師於用藥劑量上更為精確。 |

嗎啡類止痛藥主要作用於中樞神經系統，選擇性作用於中樞神經系統之鴉片類接收器(opioid receptors)，產生麻醉止痛之作用。一般常見之副作用有便秘、噁心、嘔吐、有睡意、頭暈、錯亂、排尿障礙、皮膚發癢、呼吸抑制，

患者如有以上症狀，應向醫師回報，透過適當處理即可減輕副作用帶來之不適。若不當使用嗎啡類製劑，亦可造成嚴重之呼吸抑制而危及生命安全，患者應謹慎遵循醫師指示用藥，不可擅自服用或隨意變更服用劑量或頻率。



機構照過來~第一級至第三級管制藥品「半年報」變「年度申報」囉！

行政院衛生署食品藥物管理局管制藥品組

「管制藥品管理條例施行細則」業經行政院衛生署101年6月20日署授食字第1011800324號令修正發布，醫療機構、藥局、獸醫診療機構、畜牧獸醫機構及醫藥教育研究試驗機構，其第一級至第四級管制藥品之申報規定，已修正為「每年一月應向所在地衛生主管機關及食品藥物局辦理前一年管制藥品之申報（即年度申報）」，並自101年6月20日生效。於該期間無任何管制藥品收入、支出或結存者，亦須辦理申報作業。違反規定者，將處新台幣3萬元以上15萬元以下罰鍰，其管制藥品管理人亦處以相同之罰鍰。

凡領有管制藥品登記證之前述機構，均應於每年1月31日前辦理前一年度1月1日至12月31日期間管制藥品收支結存情形之申報。申報方式可使用網路申報或書面申報，為響應環保，請盡量使用網路申報。使用網路申報者，於申報截止日前，可隨時上網申報管制藥品收支結存情形，倘申報資料有錯誤、疏漏，均可於申報截止日前自行上網修正。初次使用或不熟悉網路申報操作者，請至管制藥品管理資訊系統首頁（網址：<http://cdmis.fda.gov.tw>）下載專區->新版申報流程說明文件下載列印操作手冊。

修正「管制藥品管理條例施行細則」

行政院衛生署食品藥物管理局管制藥品組
證之規定。

管制藥品管理條例施行細則原名稱為麻醉藥品管理條例施行細則，於33年2月23日訂定發布施行後，歷經13次修正，其中於89年4月1日修正名稱為「管制藥品管理條例施行細則」及全文。本次配合管制藥品管理條例部分條文於100年1月26日修正公布，為落實該條例相關規定，行政院衛生署已於101年6月20日修正發布「管制藥品管理條例施行細則」，並自發布日施行，其修正重點摘要如下：

- 一、簡化從事成癮治療業務之醫療機構向中央衛生主管機關申請使用第一級、第二級管制藥品之應附資料，並增訂例外情形。
- 二、為落實相關公約關於國際貿易流通之規定，並防杜跨國文件遭偽變造，增訂於有查證必要時，得要求輸入許可文件須經駐外機構驗

- 三、為周延第一級、第二級管制藥品之流向管制，增訂製藥工廠配送政府機關因專案計畫所需第一級、第二級管制藥品之配送方式規定。
- 四、為加強申報資料之完整性，明定申報期間無管制藥品收支或結存者亦應辦理申報，且目前領有管制藥品登記證業者皆每月以電子媒體方式申報管制藥品之銷售流向，衛生主管機關已能確實掌握管制藥品之流向，爰修正機構定期申報第一級至第三級管制藥品之期限，使與第四級管制藥品一致；另為簡政便民，放寬變更管制藥品登記證登記事項時須辦理管制藥品申報規定。



101年度管制藥品管理法規宣導種籽師資培訓講習會

行政院衛生署食品藥物管理局管制藥品組

為增進承辦管制藥品業務同仁，對管制藥品相關法規與管理實務之認知，並配合「管制藥品

管理條例施行細則」之修正及增加管制藥品管理法規宣導講習之講座人力，爰舉辦「101年度管

制藥品管理法規宣導種子師資培訓講習會」，該講習會於6月25日、27日及28日，在高雄及臺北舉辦基礎課程二場次及進階課程一場次；參加對象為各地方衛生及獸醫主管機關承辦管制藥品管理相關業務同仁。基礎課程內容重點包括管制藥品之管理相關法規、證照異動辦理作業及錯誤態樣、申報資料勾稽實務及濫用通報實務，進階課程包括兩場專題演講「稽核與刑事訴訟實務」、「管制藥品管理條例與藥事法總論」以及管制藥品法規增修簡介、管制藥品業務執行策略及方法等。



活動剪影-101年度管制藥品管理法規講習會

新興濫用藥物知多少，停看聽

行政院衛生署食品藥物管理局管制藥品組

6月26日為「國際反毒日」，今年聯合國毒品與犯罪辦公室（UNODC）以「全球無毒健康社區行動」為主題，呼籲世界各國攜手營造無毒健康社區。行政院衛生署食品藥物管理局分析近五年「管制藥物濫用通報系統」及「濫用藥物檢驗通報系統」資料，發現海洛因、甲基安非他命等傳統濫用藥物濫用情形依然顯著，但尿液檢出陽性率、陽性件數已逐年下降。新興濫用藥物不斷推陳出新，Mephedrone（俗稱喵喵）、Methylone（又稱bk-MDMA）、MDPV及類大麻活性物質JWH-122、AM2201等之新興濫用藥物陸續被檢出。在通報管制藥品濫用案件中，愷他命逐年增加，91年僅23件，100年達1017件，成長達44倍，位居19歲以下年齡層濫用藥物第1名。如何防制愷他命及Methylone等新興藥物被濫用，危害國人身體健康，提醒民眾勿輕易嘗試，已為目前重要課題之一。

愷他命及Methylone目前為我國第三級毒品及管制藥品，愷他命濫用會導致罹患慢性間質性膀胱炎，變得頻尿、小便疼痛、血尿，嚴重者甚至會出現尿量減少、水腫等腎功能不全的症狀。長期使用不僅對泌尿系統造成傷害外，亦會損害神經、免疫和心血管等系統功能。服用Methylone會有興奮或煩躁不安、牙根緊咬、厭

食、噁心且會產生幻覺、情緒易激動且具攻擊性等症狀。服用過量Methylone會導致死亡，目前已有死亡案例發生。另，近日於美國發生的驚悚食臉魔案件疑似因服用新興藥物”浴鹽”（bath salt，主成分為Methylone、MDPV及Mephedrone）後，在精神錯亂的情況下攻擊無辜民眾導致重傷。

行政院衛生署食品藥物管理局提醒家長，平日多關心子女生活作息，傾聽孩子們的心聲，適時提供小孩正確藥物濫用危害知識、拒絕的技巧。行政院衛生署食品藥物管理局補助民間社團，辦理多項反毒宣導活動及辦理社區藥師之藥物濫用防制師資培訓計畫，鼓勵藥師走出藥局，投入社區服務，宣導用藥安全及毒品濫用防制工作，為社區居民提供一多元化的藥物濫用防制諮詢服務管道。

毒品防制及藥物濫用相關問題，可上行政院衛生署食品藥物管理局網站：http://www.fda.gov.tw/files/site_content/藥物濫用諮詢站掛網9912.PDF及反毒資源館<http://consumer.fda.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeID=374>查閱，也可撥打各縣市政府毒品危害防制中心專線電話0800-770-885求助。

活動預告

本局於101年7月至9月間於北、中、南、東區辦理”社區藥師藥物濫用防制師資培訓課程”，歡迎踴躍上網報名參加；相關訊息請上財

團法人中華景康藥學基金會網站查詢及報名，網址為：<http://www.ckf.org.tw>，如有疑義，請與該會王小姐聯繫，連絡電話為：02-2396-3910。

節能

成就美麗家園

今年6月10日起，
三階段調整電價後，
每月**超過330度**的度數才適用新費率，
120度以下及121~330度都用原來的費率來計算。

營造綠生活·持續落實生活節電

冷氣不外洩、冷氣室溫26-28度
照明節能、能源效率分級、少看電視多運動
你將擁有最酷(cool)的一夏！

更多節能訊息請上

EnergyPark 節約能源園地<http://www.energypark.org.tw/>



養成省電好習慣，落實節能減碳。

