財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL
臺 安 藥 訊
VOL.2 ,NO.3 87 年 03 月 05 日
發行人：院長蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科藥物諮詢室

壹藥品專題研討

兒童手術後止痛劑的新趨勢---ketorolac

林幸漶藥師

一、前言:

Ketorolac 是一種兼具抗發炎及解熱作用的止痛劑，有口服及注射兩種。臨床研究顯示 Ketorolac 用於手術後止痛，可單獨使用或合併一種 Opioid 止痛劑。Ketorolac 的藥理特性顯示它十分適合用於小孩; 它是一個強力止痛劑，不會抑制 ventilation ，也不會造成鎮靜或 emesis 。

二、藥理作用:

(一) Cyclo--oxygenase 抑制作用:

Ketorolac 第一個作用位置在 arachidonic acid 代謝的 endoperoxide enzyme cyclo--oxygenase 上，雖然有一些証據顯示 Ketorolac 會抑制 hydroperoxide enzyme lipoxygenase ，所有的 NSAIDS 都抑制 COX (prostandglandin 合成的重要酵素) ，

但作用都不盡相同， COX 最近被發現以兩種型式存在，包括 COX--1 及 COX--2。NSAIDS 的療效被認為是 COX--2 被強力抑制，而副作用則藉由 COX--1(constitutive enzyme)被調控，此說法告訴我們如果 NSAIDS 和 COX--2 之間親合力較低，則具較弱的止痛力，若和此 isoenzyme 有較高的親合力，則具較高止痛力，除此之外， NSAIDS 和 COX--1 的低親合力造成一個危險性較小的副作用，若和此親合力較高, 則可能和副作用危險性提高有關。

Ketorolac 在體外試驗顯示， NSAIDS(除了 Aspirin)，Ketorolac 可逆抑制 Thromboxane 合成及延緩血小板凝集。Ketorolac 在 CNS 方面沒有抑制作用，且 Ketorolac 並不能改變 ventilatorty 的調控，然而，除了它在周邊神經的 antinociceptive 作用之外, Ketorolac 也可抑制脊髓的 nociceptive 作用及 supraspinal 分泌 excitatory amino acids(例如: Glutamate，N--methyl--D--asparate)、伴隨機械損傷所分泌的 Substance--P。Ketorolac 的中樞作用非常重要, 因為 neuroplasticity 會明顯減少，此結果可能是手術後減輕疼痛的主要機制。

最常被用來緩解小孩手術後疼痛的是 opioid 止痛劑 codeine 或 morphine；然而，一般使用 subtherapentic 劑量，因為考慮會引起呼吸抑制或 aponea、延長嘔吐及過度鎮靜、尿液滯留、ileus 等副作用。因為 opioid 可快速通過新生兒及小孩子的血管障壁，提高了 CNS depression 的危險性，也使止痛作用減小了。

三小兒科建議劑量:

1.小兒用藥的基準

要建立小兒的劑量須先評估在臨床試驗上使用劑量的效果

及小兒的藥物動力學，Ketorolac 可有效止痛時，成人的血中濃度須大於 0.3mg/l，小兒須大於 0.5mg/l，Ketorolac 在成人的 Vss 為 0.13--0.25l/kg，CL 為 0.3--0.62ml/min/kg，t1/2 為 4.45--5.56hours，小孩的 Vss 為 0.26l/kg，CL 為 0.5--1.33ml/min/kg，t1/2 為 6.1hour，由以上藥物動力學可知，小兒所須劑量較成人為高，但因 t1/2 並未改變，所以用藥間隔和成人相同。

2 建議劑量和注射途徑

一般在術後，先使用 Ketoorolac 是使用靜脈注射，因此時若使用口服方式較無效果。而不論是靜脈注射或肌肉注射，使用劑量方式均為:第一劑 0.5mg/kg，之後 6 小時注射 1.0mg/kg 直到每日最大劑量 90mg，維持劑量在大於 14 歲的小孩所使用劑量為 0.5--0.75mg/kg，而小於 5 歲則為 1.25--1.5mg/kg， 而在小於 1 歲的小孩尚不建議使用此藥。使用口服 Ketorolac 不可超過 7 天，而注射伴隨口服使用時，也是不得超過 7 天，注射方式最好用靜脈注射(1.omg/kg/dose)或加入點滴(0.17mg/kg/hour)，因為若用肌肉注射，施打時會非常疼痛，至於口服 Ketorolac 則等到病人已經可以口服藥物時再開始使用，此時不管是否已經使用注射的. Ketorolac，其口服劑量為每 6 小時 0.25mg/kg，最大劑量為 1.0mg/kg/day。

(四)Ketorolac 之副作用：

Ketorolac 副作用和 NSAID 類相似，.發生率低，一些在成人身上發生的副作用不大會發生在小孩身上，成人副作用的危險性較高，常見於有上消化道疾病，肝病以及有慢性高血壓且長

期使用 NSAIDS 的年長病患，而在小孩方面，主要的副作用為造成出血性疾病、脫水、對 NSAID 過敏以及腎功能破壞。在手術中使用 Ketorolac 的副作用主要有手術過量出血、上消化道出血、急性腎衰竭以及急性過敏反應。

1.胃腸方面：使用 Ketorolac 而發生胃腸副作用發生率為 0.2%，但有一半可能和使用 Ketorolac 無關，儘管如此，在 10 名發生嚴重副作用的病人中，仍有 2 人因此死亡，而這 2 例所使用的劑量均在建議劑量之內，此外，有 2 例 是嬰兒從母體得到 Ketorolac 而造成副作用，所以，在懷孕或哺乳之婦女是禁止使用 Ketorolac 的。

2. 出血問題：NSAID 雖雖會減緩血小板凝集，抑制 thromboxane 製造而造成出血時間的延長，但只有少數 NSAID 會造成出血時間大於 600 秒，使用 ketorolac 的出血時間大約 468 秒，至於會造成手術後出血的原因大多是手術技術問題或是壓力所造成，雖然在許多研究顯示 Ketorolac 並不會增加外科手術時出血的情形，但是在一些容易出血的手術，還是要特別小心使用。曾有病患在使用 Ketorolac 後產生出血或血小板減小(thrombocytopenia)的病症，但每個 case 均立即停止使用 Ketorolac，因 Ketorolac 抗血小板的作用在 2--4 倍 t1/2 時間內是可逆的 。在另外一項研究指出，切除扁桃腺手術後使用 Ketorolac 造成的出血性比使用 Opioids 止痛劑的危險性低的多。

3. 泌尿疾病： NSAID 會減少腎絲球濾過作用和破壞遠端腎小管排泄鈉及鉀的作用，而造成腎臟方面副作用的危險性摧會隨著脫水或體液的不平衡而增加。在一些研究報告顯示看到在使

用了 ketorolac 後有 2 例造成尿液滯留，有 1 例造成急性腎衰竭，而尿液滯留的案例在停用 Ketorolac 之後皆停止發生副作用，急性腎衰竭的病人則必須洗腎，但仍然造成腎衰竭的產生。另有一例則是因母親在懷孕第二週期間吃了 Ketorolac 所致。

4. 過敏及皮膚反應：使用 Ketorolac 的病人曾有嚴重的過敏反應，如 steven--johnson syndrome，皮膚脫屑等，甚至有致死的過敏反應，不過以上的副作用發生率很低。

(五)結論：

使用 Ketorolac 會減少 opioids 類藥物的使用，因此也會減少相關的副作用，例如呼吸抑制，嘔吐和腸阻塞等。如果在使用大量 opioids 之後並未達到很好的止痛效果時，如果接著用 ketorolac 來止痛的話，可能會造成呼吸抑制的現象，Ketorolac 和大於 8 歲小孩使用的 morphine-- based PCA 相比，已被證明為相同。許多小兒科病人常因使用一些局部麻醉劑而產生不適現象，而若是合併使用 Ketorolac 和一些感覺阻斷劑，會產生較少的副作用，因而適用於小兒科病人。

在對有 NSAID 或 Ketorolac 過敏病史的病人，絕不可使用 Ketorolac，而有鼻息肉、氣喘、血管腫(angioedema)及和 histamine 有關的氣管收縮反應者也不可使用 Ketorolac，若小孩有發炎性大腸疾病、出血或消化道潰瘍，也不可使用 Ketorolac，輕微腎衰竭的病人，Ketorolac 仍可使用，但劑量必須至少減輕為原來的一半，然而

在間質性腎炎、腎病症候群或有嚴重無尿性腎衰竭病人，則不可使用 Ketorolac。有血小板缺乏症的病人也不可使用，在手術後，病人若有脫水或體液不足的現象，則在使用 Ketorolac 前須補充回來。有些肝病病人在使用 Ketorolac 後會造成肝指數上升，所以任何肝指數異常的病人不可使用 Ketorolac。一些抗血液凝集的藥如 heparin、warfairn，若和 Ketorolac 併用時，會增加手術出血的危險性，許多藥物和 Ketorolac 都可能有交互作用，所以在併用這些藥時，Ketorolac 的劑量需加以調整 。

Ketorolac 長期使用會造成嚴重的副作用，故一般建議使用短期方式。一般來說，靜脈方式的使用不要超過 2 天，而口服方式則不要超過 7 天。手術前一般不建議使用 Ketorolac，原因是在某些手術過程會增加出血的機會(如扁桃腺切除手術)，而另一個原因則是 Ketorolac 缺乏鎮靜和 anxiolytic 的作用，最適合使用的時間是在手術完成後已達止血狀態時。因為大人和小孩的 t1/2 並無很大的差別，所以服藥的間隔時間皆為 6 小時，而持續的點滴注射方式則常被使用在一些手術後 24--48 小時內特別需要止痛的病人。Ketorolac 是水溶性 NSAID，有抗發炎、解熱、止痛效果，具有明顯的周邊和中樞的抗傷害作用，但缺少任何 opioid 受體的作用，而且 Ketorolac 不像其他 opioid 止痛劑有呼吸抑制、嘔吐、尿液滯留等副作用，故 Ketorolac 常被指定用來做手術後疼痛的緩解

參考文獻：James B . Forrest , Ellen L. Heitlinger and Stephen Revell : Ketorolac for Postoperative Pain Management in Children . Drug Safety . 1997 May ; 16(5) : 309--329

Stahlgren LR ,Trierwiler M , Trommerassen , et al .Comparision of Ketorolac and meperridine in patients with postoperative pain--impact on health care

utilization . Clin Ther 1993 ; 15 : 571--580

Burke JP , Pestotnik SL , Classen DC , et al . Evaluation of the financial impact of ketorolac tromethammine therapy in hospitalized patients . Clin Ther 1996 ; 18 : 197--211

貳、每月一藥

AZITHROMYCIN(ZITHROMAX)

Azithromycin 是結構緣自紅黴素的衍生物，因紅黴素的缺點是需頻繁給藥、造成擾人的胃腸不適、曝露在胃酸下會逐漸失效。

新生代的藥品，Azithromycin 在化學結構上做了一些改進，不但對 M. pneumonia、H.influenzae 與 Chlamydia 的抗菌活性更高，對組織與細胞的穿透力也更強，使服藥頻率降低、胃腸副作用減輕、在胃酸的環境裡更加穩定，Azithromycin 口服後極廣泛深日入各處組織，使得它的血中濃度即使降得很低時，仍可持續長時間的高組織濃度，Azithromycin 可對抗許多化膿性細菌(例如：Nesscria gonorrhoeae)、一般 beta-lactam 抗生素無效的菌種(例如：Legionella、Chlamydia)、對 benzylpenicillin 及 erythromycin 有抗藥性的細菌(例如：H..influenzae)。

Erythromycin、clrithromycin、azithromycin 三者皆能有效治療一般呼吸道與皮膚感染，而 erythromycin 與 azithromycin 還能用來治療 Chlamydia trachomats 引起的尿道炎及子宮頸炎，在安全性的分析方面，三者在藥品交互作用與懷孕用藥級數有差別，Erothromycin 與 clarithromycin 會和 theophyllin、terfenadine 及 cabamazepine 等會發生藥品交互作用，但是此影響不曾出現於

azithromycin，此外 azithromycin 不會與肝臟 cytochrome P450 系統中的 CYP3A 酵素結合或誘導其合成，Erythrpmycin 與 azithromycin 的懷孕用藥級數為 B(亦即無證據顯示危險性)，臨床上最常見的副作用是胃腸不適。

用法及用量：呼吸道感染及皮膚感染，總治療劑量 1.5g，分三次到五天服藥，一種方法是每天一次，一次 500mg，使用三天，或是第一天服用 500mg，隨後四天每天服藥一次，一次 250mg。

。

參、新藥介紹

CELANCE (Pregolide mesylate)

為麥角衍生物 dopamine 接受器催動劑，它是直接刺激 nitrostriatal 系統突觸後神經 dopamine 接受體， 最主要的排除途徑是經由腎臟分泌,大約有 90%的 pergolide 可以和血漿蛋白結合,因此當須併用 pergolide mestlate 和其他已知會影響和蛋白結合的藥物時,應該慎重考慮.

適應症:輔助 levodopa/carbidopa 以控制巴金森式症。. 副作用:神經系統方面包括運動困難、幻覺、嗜眠、失眠，而消化系統方面便秘、消化不良；呼吸系統方面有鼻炎。上市後有不良事件的報告，包括胸膜炎、心包炎等。人類服藥過量可能產生嘔吐、抽搐、血壓降低和中樞神經興奮。

用法及用量：初劑量為每天 0.05mg，持續兩天後，在未來十

二天當中，每三天增加 0.1 至 0.15mg，治療十四天後，每三天再增加 0.25mg，直到發現理想的治療劑量則不必再增加劑量。

肆、藥委會動態

新藥	醫令代碼	藥理作用	規格
Survanta	LSUR	小兒呼吸窘迫	200mg/8ml/vial
Forsamax	OFOS	骨質疏鬆	10mg/tab
Sparting	ISPA	子宮收縮	100mg/vial

伍、藥師藥品諮詢服務

請問停經必須注意哪些事情及必須做哪些治療？

藥師回答：

一般女性在 50 歲左右停經，定義為卵巢濾泡功能退化，造成月經停止。一般以長達一年無月經即可確定卵巢功能已經期停止。更年期是指由能生育到不能生育的過渡時期，停經則是更年期其中一個時期。許多婦女會為此現象而在身體及心理上產生變化。茲介紹如下：一、心血管疾病罹患率提高。

二、自主性神經失調：間歇性發熱、盜汗、心悸等。

三、精神方面：易怒、失眠、頭痛、疲勞等。

四、骨質疏鬆：易骨折、駝背、腰酸背痛等。泌尿及生殖系

統方面的衰退：不規則子宮出血、委縮性陰道炎、頻尿、性交疼痛等。以上種種改變，可經由自我調適或尋求醫療途徑而獲得改善。

早期症狀及晚期症狀的臨床治療：

一、 早期症狀及治療

1、不規則出血

2、 熱潮紅--是常見的症狀，約四分之三婦女會有此現象發生。可補充 estrogen、progestins 或是給予 alpha-agonist(ex. Clonidine)、inderal 治療。

3、生殖泌尿道委縮--estrogen 分泌減少，生殖泌尿道容易有傷口產生及細菌感染，可能有白帶、陰道搔癢等症狀。泌尿道方面則有尿急、尿失禁。治療方面可補充 estrogen，一般可使用口服劑型或使用陰道外用軟膏。

4、停經婦女通常會有憂鬱、記憶衰退、失眠，這方面問題可尋求精神科醫師協助，有些報告指出 estrogen 也許會有幫助。

二、晚期症狀及治療

1、骨質疏鬆症(osteoporosis)--由於 estrogen 減少，造成骨母細胞活動力降低，骨質強度也降低，所以容易造成故骨折。一般而言，骨密度在 35 歲以後就漸漸下降，特別是過早停經者。如何預防呢？補充荷爾蒙、鈣質、維生素 D 及適度運動、陽光為最佳的辦法。

治療方面 :補充鈣及維生素 D ，停經婦女每天應攝取 1500mg 的鈣離子 ，而維生素 D 每日應攝取 200-- 400unit , 常用藥物如 Oscal、Calcitriol 等。並且應補充荷爾蒙 ，常用

給藥方式以 28 天為一個週期，連續性 progesterone + estrogen(如:premarin) 但使用荷爾蒙之禁忌為子宮內膜癌、乳癌、血栓靜脈炎及高血壓等。

2、Bisphosphonates : bisphosphonates etidronat (Didronel)、alendronate(Fosamax)，其可抑制骨質吸收作用，曾有報只告指出，bisphosphonates 能夠增加骨質量並可減少骨折的發生。抑鈣素(calcitonin)也應使用。

2、心血管疾病方面- --因為內分泌的改變 ,例如 estrogen 的降低，使血中膽固醇及低密度酯蛋白的作法也降低 ,使停經後婦女在心血管疾病的罹患率提高,尤其以心肌梗塞的發生率上升最多。治療方面可補充 estrogen，降低血中膽固醇含量,尤其是低密度酯蛋白，以預防心肌梗塞。

4、子宮出血一般是短暫而且會自動停止，停經婦女雖然可用荷爾蒙治療來改善其泌尿道、生殖症狀或骨質疏鬆症，但在荷爾蒙或非荷爾蒙治療選擇中，都須考慮到病史、禁忌症，並且須長期作檢查和抹片定期追蹤。其實停經只是一個女性必經的過程，所有種種不適都只是過渡時期，除了配合醫療措施來改善外，自我調適更為重要。

陸、醫藥新知

Trovan(新的廣效抗生素)

1997 年 12 月 19 日，美國 FDA 已核准 Trovan 上市。Trovan 是第一個於獲准上市即核准用於最多適應症的抗生素，它可用於治療 14 種細菌性感染，其適應症包括：成人的急興細菌性支氣管炎、急性竇炎、社區感染肺炎、院內感染肺炎、複雜的腹腔內感染、婦科骨盆感染、慢性細菌性前列腺炎、披衣菌子宮頸炎、淋病、複雜性皮膚及皮膚組織感染(包括糖尿病足)、外科手術預防感染。

Trovan 可迅速被人體吸收，並廣泛的分佈到身體各部，其作用主要是分解細菌複製所需的 DNA，其最常見的副作用為輕微的暈眩、嘔吐及頭痛頭暈。Trovan 的上市對於許多抗生素的治療，可以改選用簡單而單一的治療方式。