

三總藥訊

(ISGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 96 年 03 月

本期專題：

Aspirin 在兒童心臟疾病之應用

Aspirin 在兒童心臟疾病之應用

葉爵榮 藥師

前言

談到阿斯匹靈的歷史，要從楊柳 (willow) 或繡線菊皮 (meadowsweet bark) 的用途開始，早期有許多人使用楊柳或繡線菊皮搗碎物來解除疼痛和減少熱病。Hippocrates (希波克拉提斯---古希臘名醫) 在其著作中提及關於楊柳皮粉末的有效作用，主要是鎮痛和解熱。長期使用從楊柳皮萃取出來複合物質易導致胃刺激和出血，而此複合物中，具鎮痛、解熱效果的活性成份為水楊酸。1897 年，Arthur Eichengrun 和 Felix Hoffman 製造出水楊酸的緩衝化合物乙醯水楊酸 (acetylsalicylic acid, ASA)，大幅降低服用後對腸胃道之不適影響。乙醯水楊酸經口服吸收，進入血液中，藥物會迅速地水解成具活性的水楊酸，在 1899 年 3 月 6 日，乙醯水楊酸由拜耳 (Bayer) 藥廠量產，並申請了專利名稱阿斯匹靈 (Aspirin[®])。[1,2]

在過去一世紀期間，阿斯匹靈被廣泛用於止痛、緩解發燒和減輕炎症傷害，在當時醫療市場嚴然成為一個中流砥柱的非處方藥物。阿斯匹靈在小兒疾病的應用上更具悠久歷

史，然而在 1980 年，因為雷氏症候群的副作用被發現，導致阿斯匹靈在小兒抗發炎或抗血小板凝集之治療應用上受到限制。本文旨在回顧阿斯匹靈藥理機轉及作用，了解其在小兒疾病治療的角色與使用禁忌，並進一步介紹阿斯匹靈當前對於兒童心臟疾病之應用發展。

阿斯匹靈的作用機轉

細胞中含有兩種環氧化酶 (cyclooxygenase)：環氧化酶-I (COX-1) 及環氧化酶-II (COX-2)。COX-1 可以參與前列腺素的合成來維持身體恆定，並具胃黏膜保護作用。而 COX-2 是體內發炎反應時所誘發的酵素，只存在於病態細胞中，所以在正常生理狀況下，COX-2 是不表現的，只有當細胞受到外來刺激時，COX-2 才會大量產生，並進而代謝出大量參與發炎反應的前列腺素。COX-1 和 COX-2 這些 isoenzymes 首先催化前列腺素合成，使得花生四烯酸 (arachidonic acid) 轉換成前列腺素 H₂ (prostaglandin H₂)，引起發炎反應。阿斯匹靈與 COX 分子上的 specific serine residue 結合，並且不可逆地乙酰化 COX 分子內之 serine residue，使得 arachidonate 無法進入 COX 分子內非常狹窄的疏水性通道，所以無法上達其作用部位。此機轉作用在血小板上，由於環氧化酶的作用被阻擋，使得 PGG₂ 代謝成 thromboxane A₂ 的生合成受到抑制。低劑量的阿斯匹靈經由 COX-1 的阻斷，來達到抑制抗血小板凝集的作用，大劑量的阿斯匹靈除了 COX-1 的阻斷作用外，連同 COX-2 會一併被阻斷，藉由調節 prostacyclin (prostaglandin I₂)，進一步抑制血小板凝集，亦同時增強了抗發炎效果。^[1-3]

阿斯匹靈的藥物動力學

阿斯匹靈通過消化道時，主要經由被動擴散從胃和小腸被迅速地吸收，然後水楊酸迅速地被水解，在胃腸道黏膜和血漿中被酯化。口服或經直腸直接投予阿斯匹靈，水楊酸一般達到最高血中濃度所需時間約在 1~2 小時之內，可廣泛分佈在肝臟、腎臟皮質、心臟和肺。透過肝臟代謝酶結合，水楊酸形成 salicyluric acid 和其它數種代謝產物。在成人，血漿半衰期是大約 6 個小時；而在一個為數 10 名兒童的藥物動力學研究報告顯示，投與 9.43±0.34 mg/kg 單一劑量的阿斯匹靈，在兒童的血漿平均半衰期為 3.43 小時。當水楊酸代謝達到飽和，總身體清除率降低，則血漿濃度可能推升的更高。在劑量過高的案例中，阿斯匹靈半衰期也許會延長至超過 20 個小時以上。原型態的水楊酸和代謝產物由尿中排除，鹼化的尿則會增加阿斯匹靈之排除。^[3]

阿斯匹靈在川崎氏病之應用

川崎氏病 (Kawasaki disease) 於 1961 年，由日本醫師川崎教授首度發現，又被稱為黏膜皮膚淋巴節症候群 (mucocutaneous lymph node syndrome)，該疾病初期會在皮膚、結膜及口腔等部位出現病變，黏膜腫脹、結膜充血、舌呈現草莓樣色澤、嘴唇紅腫易

裂、皮膚紅腫脫屑、頸部淋巴結腫大，且伴隨著五天以上的高燒症狀。川崎氏病是嬰幼兒或兒童後天性心臟病形成主因之一，其心臟併發症包含血栓、血管炎、心搏過速、心肌梗塞、冠狀動脈瘤等，據統計，兒童川崎氏病未經治療的案件中，約 15% 到 25% 會出現急性血管炎症狀，後期易發展成冠狀動脈動脈瘤。2004 年，二個專家學者在出版的著作中，推薦使用阿斯匹靈於川崎氏病之治療。^[4,5]另外在美國七所醫學院胸腔科醫師會議 (ACCP) 中，針對抗血栓與血栓溶解的治療共同指引中，亦推薦高劑量阿斯匹靈 (80-100 mg/kg/day) 合併靜脈輸注免疫球蛋白 (IVIG) 在川崎氏病急性期使用。發燒症狀、ESR、CRP 發炎指數上升及白血球、免疫球蛋白等檢驗數值的升高可以作為川崎氏病急性期的判斷依據，投予高劑量的阿斯匹靈有助於抗發炎作用，免疫球蛋白則可降低冠狀動脈血管病變的發生率。^[6]待急性期緩解後，則需改為低劑量阿斯匹靈 (3-5 mg/kg/day) 使用，持續治療 7 個星期或更長的時間，因為在川崎氏病的後期，血管易因急性期的擴張而產生結痂組織，使得血管腔變得狹窄，阻礙血流，而易導致心肌梗塞發生，利用低劑量阿斯匹靈的抗血小板凝集作用，可降低後期心肌梗塞發生率。^[4]至於兒童冠狀動脈瘤之預防及治療，長期使用 warfarin 抗凝血劑和低劑量的阿斯匹靈是被推薦的。^[1]

同年美國心臟協會亦更新了川崎氏病的治療指南，將 ACCP 的會議結論納入，推薦 IVIG 和阿斯匹靈在川崎氏病的使用。^[5]高劑量阿斯匹靈 (80-100 mg/kg/day) 被推薦在病症急性期使用，治療期間的長短由開方醫師視病情發展而定 (建議範圍從 48 小時到 14 天)。急性期後，低劑量阿斯匹靈 (3-5 mg/kg/day) 被進一步推薦使用，直到後續 6-8 個星期內未顯示冠狀動脈有異常變化，可停用阿斯匹靈。若已產生冠狀動脈擴張肥大的兒童，則建議繼續使用阿斯匹靈療法，治療期間的長短仍由開方醫師視病況而定。

依照治療指引的建議，阿斯匹靈應該與 IVIG 併用，因為單獨使用阿斯匹靈並未顯示可以減少冠狀動脈瘤發生。^[7]雖然美國七所醫學院胸腔科醫師會議與美國心臟協會對於阿斯匹靈建議劑量是一致的，但高藥量阿斯匹靈在川崎氏病急性期的使用的好處依然是有爭議的。^[7-9]2002 年，Saulsbury 比較了高劑量和低劑量阿斯匹靈在 70 名川崎氏病急性期兒童的使用，所有患者均接受 IVIG。^[8]在 47±8 小時，使用高劑量小組與在 34±5 小時，使用低劑量小組比較結果 (p=0.13)，其間發燒症狀改善的表現，兩組並無顯著差異。Heish 和其同事，回顧過去在川崎氏病急性期單獨使用 IVIG 治療的 162 名兒童案例，發現有 153 名患者 (94%) 對治療起反應。^[9]根據他們的研究結果可以推論，使用高劑量的阿斯匹靈對川崎氏病急性期治療，並沒有顯著預期效果。^[1]

阿斯匹靈在兒童心臟病術後預防之應用

先天性心臟病童，在動心臟手術後，大多數需長期接受抗血小板凝集療法，以防止血栓形成。在美國七所醫學院胸腔科醫師會議 (ACCP) 中，針對抗血栓與血栓溶解的治療共同指引中亦提及，低劑量阿斯匹靈 (1-10 mg/kg/day) 主要被推薦在出生不滿一個月的嬰兒與使用 Blalock-Taussig 分流器病患的預防性投予。ACCP 並推薦每日 6-20 mg/kg 劑量的

阿斯匹靈，可作為對 warfarin 抗凝血劑無療效反應或有禁忌症之兒童另一種抗凝劑選擇。
[4]

阿斯匹靈與其他藥物的交互作用

阿斯匹靈與其他抗凝血劑或非固醇類抗發炎劑併用可能會增加患者出血的風險。除了阿斯匹靈和 warfarin 抗凝血作用的重疊性外，阿斯匹靈可能會使 warfarin 蛋白質結合位置偏移，造成更多的游離態 warfarin 而增強 warfarin 的藥效，使得抗凝血時間延長，INR 值上升。因此患者凝血反應需嚴密被監測。^[1] 阿斯匹靈可能取代其它高蛋白結合率的藥物，例如 phenytoin 和 valproic acid，而增加這些藥物在血中游離態濃度，使其藥效上升。阿斯匹靈亦會抑制 acetazolamide 和 methotrexate 經由腎臟排除，因腎清除率降低使得 acetazolamide 和 methotrexate 血中濃度上升，易導致毒性反應。若病患正接受高劑量的 methotrexate 治療，期間是禁止併用阿斯匹靈。此外，阿斯匹靈可能會增加口服降血糖藥物的作用，併用時需小心監測病人的血糖變化。^[1] 對抗高血壓藥物影響方面，當患者併用阿斯匹靈時，beta 阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑、利尿劑的藥效可能會被降低，原因是由於前列腺素被抑制及腎臟血流減少所致。阿斯匹靈亦可能會減少 probenecid 和 sulfipyrazone 的尿酸排泄效果。^[1]

阿斯匹靈的副作用

阿斯匹靈最常見的副作用包括胃痛和胃灼熱。若患者長期服用阿斯匹靈且出現嘔吐、胃痛、腸胃不適、胸口灼熱感，可能是引發消化道潰瘍或穿孔的症兆。對於兒童，由於雷氏症候群副作用發生的潛在風險，阿斯匹靈不再被推薦作為單純退燒和鎮痛的一般治療用藥。雷氏症候群是一種罕見疾病，由 Drs. Reye、Morgan 和 Baral 在 1963 年首度提出報告，他們描述了 21 個孩子產生腦病變，且因脂肪變性而導致內臟肥厚、腫脹及功能退化，在 1984 年期間，全美國出現了 204 個案例報告，直到 1989 年才完全沒有病例發生。雷氏症候群通常伴隨著病毒感染，在流行性感冒或水痘末期階段 13 天的復原期發生，患者經常出現嚴重嘔吐和腦病變，血清轉氨酶 (Serum transaminases)、膽紅素 (bilirubin) 和氨 (ammonia) 濃度經常顯著上升。因影響粒線體頂端的分裂，在病理變化方面，會導致皮脂腺微泡病變和腫脹。雷氏症候群在出現嘔吐症狀後，會快速惡化，少數病人可能會慢慢復原，大多數病人會產生肝衰竭，進一步引發代謝性腦病變。

在 1980 年，Starko 發表了關於使用水楊酸引起雷氏症候群的首次流行病學評估，比較了 7 個對兒童產生影響的案例及 16 個對照個案，研究員發現兒童在使用水楊酸治療期間，易出現雷氏症候群前驅症狀。往後十年間，其它幾位研究員亦得到了近似結果。1989 年，Forsyth 和同事作了一項較嚴謹的個案回溯研究，比較 24 名雷氏症候群患者與 48 個對照個案，其中 24 名受影響的患者，有 88% 接受阿斯匹靈治療，相對的 48 個未發生雷氏症候群的對照個案中，只有 17% 接受阿斯匹靈治療。隨後又在英國及愛爾蘭進行了長

期觀察監測的實驗性研究，亦證實了這項發現。在 1982 年 12 月 28 日，美國藥物食品管理局首次針對含有水楊酸成份的 OTC 和處方藥物產品提出了必須於藥品仿單上加註警語的要求，「由於有導致雷氏症候群發生的可能，禁止 16 歲以下兒童使用含水楊酸成份藥物，用在流感或水痘的治療」。小兒心臟病患者長期使用阿斯匹靈作為抗發炎或抗凝血作用，發生雷氏症候群的個案極為罕見，但在 2005 仍然有一名 10 個月大的川崎氏病兒童，接受高劑量阿斯匹靈治療後，出現了活動力降低、昏睡、心搏過速和呼吸急促症狀，且合併有肝腫大、血清轉氨酶增加、高氨血症和凝血異常，與雷氏症候群症狀一致。[10-14]

結論

雖然阿斯匹靈使用於兒童可能導致雷氏症候群的發生，而減少了其在退燒及鎮痛用途的使用，但因其具有抗發炎和抗血小板凝集的特性，因此阿斯匹靈在兒童心臟疾病治療領域中，仍經常扮演著長期抗血小板凝集治療之角色。

References

1. Marcia L. Use of Aspirin in Children with Cardiac Disease. *Pediatr Pharm.*2007;13 (1)
2. Amann R, Peskar BA. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. *Eur J Pharmacol.* 2002; 447:1-9.
3. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2373-83.
4. Monagle P, Chan A, Massicotte P. Antithrombotic therapy in children: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 645S-687S.
5. Newburger JW, Takahasi M, Gerber MA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114:1708-33.
6. 陳銘仁. 認識小兒心臟血管系統疾病之川崎症. P115-130
7. Durongpitsikul K, Gururaj VJ, Park JM, et al. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995; 96:1057-61.
8. Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immune globulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr* 2002; 41:597-601.
9. Hsieh K, Weng K, Lin C, et al. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics* 2004; 114:e689-e693.
10. Orłowski JP, Hannah UA, Falls MR. Is aspirin a cause of Reye's Syndrome? A case against. *Drug Safety* 2002;25:225
11. Glasgow JFT. Reye's Syndrome: the case for a causal link with aspirin. *Drug Safety* 2006; 29:1111-21.
12. Starko KM, Ray CG, Dominguez LB, et al. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980; 66:859-64.
13. Forsyth BW, Horwitz RI, Acampo D, et al. New epidemiologic evidence confirming that bias does not explain the aspirin/Reye's syndrome association. *JAMA* 1989; 261:2517-24.
14. Wei C, Chen H, Lee P, et al. Reye's syndrome developing in an infant on treatment of Kawasaki syndrome. *J Pediatr Child Health* 2005; 41:303-4.