

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 97 年 04 月

ADR 相關警訊— 全國藥物不良反應中心公告

使用女性避孕貼片藥品應小心副作用

醫療人員病患謹慎小心使用非類固醇抗發炎劑

本期專題

非類固醇抗發炎劑(NSAIDs) ketorolac 藥物不良反應與其使用之探討

ADR 相關警訊— 全國藥物不良反應中心公告

使用女性避孕貼片藥品應小心副作用

(2008 年 01 月 21 日刊於 ADR 網站)

衛生署提醒，使用女性避孕貼片藥品應小心副作用，婦女民眾應在合格婦產科醫師監督下正確使用

Johnson and Johnson 委託 Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) 進行一項有關避孕貼片「Ortho EVRA Contraceptive Transdermal Patche」的藥物流行病學研究，該項研究對象為15~44歲的婦女，結果顯示相較於口服避孕藥丸，婦女使用荷爾蒙類藥品避孕貼片有較高風險產生靜脈栓塞或進而導致肺栓塞等副作用，因此婦女民眾應經合格婦產科醫師診斷後，依個別病患情形開立處方，婦女朋友亦應遵循醫師處方小心使用，用藥期間亦須作詳細觀察。衛生署核准之女性避孕貼片「EVRA Transdermal Patches/ 以芙避孕貼片」適應症為「女性避孕用」，該品為一穿皮貼片劑，屬於醫師處方藥品，衛生署核准該藥品仿單載明禁忌症包括血栓性靜脈炎、血栓性栓塞疾病或曾有深層靜脈血栓性靜脈炎或血栓性栓塞疾病之病史者等；其警告及注意事項...血栓、栓塞及其他血管疾病之風險增加所導致的永久失能或死亡，可能

與荷爾蒙避孕法有關...。嚴重不良反應包括血管異常：高血壓、腦血管意外、深層靜脈栓塞、動脈血栓-栓塞；肺部血管栓塞及其他血栓-栓塞、偏頭痛等。以芙避孕貼片自93年4月13日核准上市後列入監視，於監視期間(自發證日起七年)內，廠商必須收集國內、外副作用報告，每六個月定期送本署藥物不良反應通報中心，以確保國人用藥安全。衛生署呼籲婦女民眾，應在合格婦產科醫師監督下使用，對自己的身體才有保障，切勿自行使用避孕藥品，讓婦女同胞能在「安全」之環境下安心使用本藥品。

摘自：

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#orthoeverapatch>

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01781.htm1>

醫療人員病患謹慎小心使用非類固醇抗發炎劑 (2008年01月29日刊於ADR網站) 衛生署提醒醫療人員病患謹慎小心使用非類固醇抗發炎劑

印度曾有患者使用「Brufen」藥品而導致嚴重不良反應發生。Brufen所含主成分為ibuprofen (異布洛芬)，係非類固醇類抗發炎劑(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) 類藥品之一，衛生署核准ibuprofen 成分藥品之適應症為：「消炎、鎮痛(風濕性關節炎、風濕性關節痛、神經痛、神經炎、背腰痛)手術、外傷後之發炎、疼痛」，其類別屬於醫師處方或醫師藥師藥劑生指示用藥，病患需經醫師診治後開立處方，或經醫師藥師藥劑生指示使用，病患亦應遵循處方或指示小心使用藥品。衛生署持續針對非類固醇類抗發炎劑進行再評估，於93年12月28日衛署藥字第0930338433號公告，有關選擇性抑制第二型環氧酶(Selective Cox-2 Inhibitors)之非類固醇抗發炎藥仿單加刊「本藥品之類似藥品曾發生心血管嚴重副作用，國人長期使用本藥品之安全性尚未建立。患有心血管病變等高危險群病人，應特別謹慎使用」之警語，另於93年10月1日及12月27日發布新聞，提醒醫療人員、病患於使用Cox-2類之NSAID藥物時，應小心心血管疾病之風險；而傳統非類固醇抗發炎劑引起之不良反應以腸胃道出血較嚴重，長期使用也應注意腎臟之不良反應；nimesulide之NSAID藥品曾於國外發生嚴重肝毒害之案例報告，衛生署評估其風險效益後，於96年7月6日公告含nimesulide成分藥品之NSAIDs藥品仿單加註肝毒害相關警語，97年1月8日再次公告nimesulide成分之NSAID藥品適應症修訂為「急性疼痛之緩解」，且該藥品連續處方不得超過15日，同時將肝毒性之警語以粗體字黑框刊載於藥品仿單之起始，以醒目提醒醫療人員及病患。在非類固醇類抗發炎劑之注射劑型藥品方面，衛生署於97年1月7日公告含ketorolac成分藥品之口服及注射劑型仿單應加刊相關警語，同時函文相關公會及所屬會員，提醒其應謹慎使用非類固醇類抗發炎劑之注射劑(例如ketorolac、diclofenac、ketoprofen...等)，該類注射劑型藥品不宜做為發燒用途。非類固醇抗發炎劑，不論是口服、注射劑型或栓劑均廣泛被用於消炎或止痛，病患應小心遵循醫師處方或指示使用藥品，衛生署會持需嚴密監視該類藥品之用藥安全，也再次呼籲醫師為病患處方非類固醇類抗發炎劑藥品時應謹慎評估病患之風險效益。

摘自：

http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=52609

非類固醇抗發炎劑(NSAIDs) ketorolac 藥物不良反應與其使用之探討

王筱萍 藥師

前言

Aspirin 於 1897 年由德國拜耳藥廠研發成功，是最早被開發出來的非類固醇抗發炎劑 (Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents, 簡稱 NSAIDs)。1950 年後其他 NSAIDs 陸續研發上市，並廣被使用，根據 2000 年一項調查，平均每年每人消耗掉 80 錠非類固醇抗發炎劑。我們這次所要討論的主角“ketorolac”則在 1990 年於美國上市，然上市後有許多藥物引起的不良反應相繼被發現，針對這些不良反應，相對應之使用指南也隨之建立，本文即重新針對這些不良反應提出簡要說明，提醒臨床工作者對此藥之用藥安全多一些謹慎與用心。

Ketorolac 引起不良反應的比率

NSAIDs 藥物是常見引起不良反應之藥品之一，最常見之不良反應為腸胃道出血，同時也有蕁麻疹、血管性水腫至過敏性休克等嚴重程度不同的過敏反應報告出現。根據全國藥物不良反應通報中心針對 87 年至 91 年間對 NSAIDs 及 acetaminophen 通報案例所做的統計，288 件案例中，Ketorolac 引起之不良反應為 51 件(11.4%)，而使用 NSAIDs 類藥物造成皮膚過敏或全身過敏之過敏反應通報案例件數，ketorolac 為第三名，僅次於 ketoprofen 及 diclofenac⁽¹⁾。97 年本院第一季 ketorolac 通報至全國藥物不良反應通報中心的 ADR 案例共 9 件，其中 2 件病人曾經對 ASPIRIN 和(或)其他 NSAIDs 藥物過敏。

NSAIDs 引發過敏之可能機轉

Aspirin 和這些 NSAIDs 藥物包括 ketorolac 之主要藥理作用為抑制 COX 酵素 (cyclooxygenase)而達到抗發炎效果，然此酵素活性受抑制後，前列腺素 E 合成減少，leukotriene 合成增加，導致氣管收縮與白血球蓄積於皮膚的量增加，激發全身性 T 細胞增生的反應，造成嚴重無法忍受的過敏反應。⁽²⁾

Ketorolac 引起的不良反應⁽²⁾

- a. 血液方面的影響：Ketorolac 抑制 thromboxane A₂ 的形成，抑制血小板凝集；然目前 ketorolac 與引起手術部位出血反應之相關性甚低，但對於高劑量、長時間(>5 天)使用的老年患者，仍須審慎評估使用的風險。
- b. 腸胃道方面的影響：Ketorolac 直接對腸胃道產生刺激並會降低 prostaglandin-dependent 的胃酸抑制作用。有研究顯示，ketorolac 引起胃毒性的機會是其他 NSAIDs 的五倍，禁忌使用於活動性胃潰瘍患者、新罹患胃腸道出血或穿孔患者，以及曾有消化道潰瘍或胃腸道出血情況的病人。

- c. 腎臟方面的影響：Ketorolac 造成腎衰竭的情形目前很少見，其發生比率為1/1000-100000。但對腎臟受損或衰竭的病人仍需小心處方。
- d. 過敏反應：Aspirin引起過敏反應早已被報導過，這樣的反應也曾發生在其他NSAIDs的使用上。因為可能會有交叉過敏的情形產生，ketorolac禁忌用於已知對aspirin或其他NSAIDs有過敏反應或曾有血管性水腫、支氣管收縮及鼻息肉之病人。
- e. 肝功能方面：患有肝臟疾病之病人使用ketorolac需小心監測肝功能，約有15%病人曾發生肝指數上升現象，大部份於停藥後即可緩解。
- f. 其他：因鈉滯留導致水腫，曾於臨床試驗中被報導過；年紀是ketorolac引起體液滯留最常見的危險因子。Ketorolac使用於合併有心臟代償機能減退或是高血壓病人時須小心。

劑量投與指南⁽²⁾：

根據Ketorolac上市後所有的藥物不良反應發生的頻率和嚴重性，陸續有ketorolac使用指南出現，如表一所示。

表一、 Dosage guidelines for ketorolac in the US and UK⁽²⁾

Patient characteristics	Intramuscular	Intravenous ^a	Oral ^b
United States			
Age < 65 years	60mg(SD) or 30mg q6h NTE 120 mg/day for ≤ 5 days	30mg q6h NTE 120 mg/day for ≤ 5 days	20mg ^c SD then 10mg q4-6h NTE 40 mg/day
Age ≥ 65 years, renal impairment and/or bodyweight < 50Kg	30mg(SD) or 15mg q6h NET 60 mg/day for ≤ 5 days	15mg q6h NTE 60 mg/day for ≤ 5 days	10mg q4-6h NTE 40 mg/day
United Kingdom			
Age > 16 to < 65 years ^d	10mg bolus then 10-30mg q4-6h NTE 90 mg/day for ≤ 2 days	10mg bolus then 10-30mg q4-6h NTE 90 mg/day for ≤ 2 days	10mg q4-6h NTE 40 mg/day for ≤ 7 days
Age > 65 years	10mg bolus then 10-30mg q4-6h NTE 60 mg/day for ≤ 2 days	10mg bolus then 10-30mg q4-6h NTE 60 mg/day for ≤ 2 days	10mg q6-8h NTE 40 mg/day for ≤ 7 days

a Should be administered over ≥ 15 seconds.

b In the US, oral administration of ketorolac is indicated only as continuation therapy after intramuscular or intravenous administration; the duration of combined therapy should not exceed 5 days.

c 20mg may be administered as the first oral dose to patients who received a single dose of 60mg (intramuscular) or 30mg (intramuscular/intravenous) or multiple doses of 30mg.

d The dosage should be reduced in patients weighing < 50Kg and in those with mild renal impairment (creatinine clearance 1.2 to 3 L/h); avoid in patients with moderate or severe renal impairment.

NTE = not to exceed; **qxh** = every x hours; **SD** = single dose.

Minimising the adverse Effects of ketorolac. Drug safety 2000 Jun; 22(6):493

全民健康保險給付規定

依據台灣 96 年 7 月全民健康保險藥品給付規定：非類固醇抗發炎劑(NSAIDs)之注射劑使用：(1)限不能口服，且不能使用肛門栓劑之病患使用。(2)本類藥品不可作為急性上呼吸道感染之例行或長期性使用。(3)使用本類藥品，每次不可超過 5 天。

衛生署公告

另外，97 年 1 月 7 日衛生署公告含 Ketorolac 成分藥品之口服及注射劑型仿單應加刊「(1) Ketorolac 不可用於退燒。(2) 臺灣曾有病患使用 Ketorolac 導致過敏性休克，甚至死亡之案例發生，應小心使用本藥品。(3) 使用注射劑型之 Ketorolac 成分藥品時，需有急救設備備用，注射後半小時內應有人監控病患之安全性」等警語內容。

97 年 1 月 9 日衛生署公告呼籲 Ketorolac 成分藥品不得做為退燒用途。核准注射及口服劑型之適應症為：「疼痛之短期療法」。衛生署建置之全國藥物不良反應通報資料庫，曾有 7 件通報案例疑似因使用含 ketorolac 成分注射劑型藥品導致過敏性休克。上述 ketorolac 使用指南及規定，在提醒醫療人員使用 Ketorolac 成分藥品必須謹慎評估。

Ketorolac 在特殊族群之劑量調整

比起年輕族群，老年人在 ketorolac 的排泄上半衰期由 5 小時延長至 7 小時，而腎功能受損族群之平均半衰期為 6-19 小時，端視腎功能受損的程度而定；因此針對這兩類族群使用 ketorolac 時必須減低劑量使用。

NSAIDs 藥物間如何替換

COX 酵素分為 COX-1 和 COX-2，根據對 COX 酵素抑制的選擇性及與 Aspirin 間的交叉反應性(cross reactivity)，NSAIDs 藥物可區分為四類(如表二)⁽⁴⁾。當 NSAIDs 藥物在使用上發生不良反應時，可參考此五類藥物的區分，將藥物做適當的替換。

表二、Aspirin 和各種 NSAIDs 的交叉反應

1. 優先抑制 COX-1 的 NSAIDs，且與 aspirin 有交叉反應

Piroxicam (BREXIN SACHETS 20MG、FELCAM CAP 10MG)
 Indomethacin (TENTON CAP 25MG)
 Sulindac (SULINDEC TAB 200MG)
 Tolmetin
 Ibuprofen (IDEFEN SUSP 20MG/ML 60ML)
 Naproxen (NAPTON SR TAB 750MG)
 Meclofenamate
 Mefenamic acid (Ponstan 500mg tab)
 Flurbiprofen (LEFENINE FC TAB 100MG)
 Diflunisal
 Ketoprofen (Oruvail SR 200mg cap)
 Diclofenac (FLOGOFENAC R. CAP 100MG、VOREN EM CAP 50MG、VOLTAREN SR TAB 75MG)
 Ketorolac (KETO INJ 30MG/ML 1ML、KETO EM CAP 10MG)
 Etodolac (ERIC SR TAB 600 MG、LACOXIA SR TAB 400 MG、LONINE CAP 200 MG)
 Nabumetone
 Oxaprozin

2. 優先抑制 COX-2 但於高濃度下仍會抑制 COX-1 的 NSAIDs，與 aspirin 少有交叉反應

Nimesulide (Nimed 100mg tab 、 Mesulid 100mg tab) Meloxicam (BON JOUR TAB 7.5MG 、 MOBIC TAB 15MG 、 MOBIC 15MG/1.5ML INJ 、 MOBICAM TAB 15MG)
3.選擇性抑制 COX-2 的 NSAIDs，與 aspirin 無交叉反應 Celecoxib (CELEBREX CAP 200MG)
4.優先抑制 COX-1 但抑制效果差，且於高濃度才與 aspirin 有交叉反應 Acetaminophen (ANTI-PHEN SYR 24MG/ML 60ML 、 DEPYRETIN TAB 500MG)

Data from : Clinical review in Allergy & immunology volume 24,2003 p139

備註： 1. 交叉反應性(crossreactivity)- 不同但相似之抗原所引發具相似性抗體-抗原間反應。 2. 括弧內商品名全部大寫者為本院現有品項，僅字首大寫者為本院曾有但已刪除的品項

結論

臨床對於止痛的處置，應該在通盤考量個別藥物使用在病人上的風險與效益後才決定選擇哪種藥物，如此方能以最適當藥物用在相對的適應症上；僅單獨考量使用 NSAIDs 或 opiates 都過於偏頗。以 ketorolac 來說，仔細過濾病人的狀況是重要考量，ketorolac 禁忌使用於有腸胃道出血、腎衰竭、compromised haemostasis、對 aspirin 或任何 NSAIDs 過敏的患者。開立 ketorolac 須以最低劑量給予，除此之外，使用天數盡可能越短越好(注射途徑給藥不可超過 5 天，口服給藥不可超過 7 天)，注射後半小時內需監控病患可能有的過敏反應，並做好隨時對過敏反應處置的準備。惟有臨床醫療人員在 ketorolac 的使用上多一份謹慎與用心，方能確保病人在藥物使用上的安全性。

資料來源

1. ADR 通報之藥品分析- NSAID 類藥物與 Acetaminophen. Drug safety newsletter 2003,sept.vol.3.
2. Minimising the adverse Effects of ketorolac. Drug safety 2000 Jun; 22(6):487-497.
3. Ketorolac versus Acetaminophen for Treatment of Acute Fever in the Emergency Department. Southern Medical Journal. 92(12):1171-1173, December 1999.
4. Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions to aspirin and other NSAIDs. Eva A.Berkes. Clinical Reviews in Allergy & Immunology volume 24,2003 :137-145.