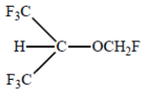
易可寧 吸入劑
Sevofrane（Sevoflurane）

特　性：(依文獻記載)

Sevoflurane 揮發性液態吸入劑為不具易燃性及爆炸性的液體，是一種以噴霧吸入方式投予的吸入式鹵化全身麻醉劑。Sevoflurane 的化學式為 Fluoromethyl 2,2,2,-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl ether。

其結構式為：



Sevoflurane 的物理常數為：

分子量	200.05
760 毫米汞柱壓力下的沸點	58.6℃
20℃時的比重	1.520-1.525
蒸氣壓（毫米汞柱）	20℃時為 257 毫米汞柱
	25℃時為 197 毫米汞柱
	36℃時為 317 毫米汞柱

37℃時的分佈分配係數：

血液/氣體	0.63-0.69
水/氣體	0.36
橄欖油/氣體	47-54
腦/氣體	1.15

於 25℃時對醫學上常使用之聚合物的平均成分/氣體分配係數：

傳導橡膠	14.0
丁基橡膠	7.7
聚氯乙烯	17.4
聚乙烯	1.3

根據國際電工委員會 601-2-13 的規定，Sevoflurane 並不具易燃性及爆炸性。

Sevoflurane 為一澄清無色的安定液體，不含任何添加物或化學安定劑。

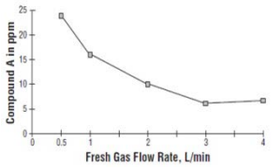
Sevoflurane 不具刺激性，可溶於乙醇、乙醚、氯仿及 Petroleum benzene，微溶於水。

Sevoflurane 在依指示儲存於正常室內照明環境下時安定。

Sevoflurane 具化學安定性，即使遇強酸或加熱也不會產生任何明顯的降解反應。其在臨床裝置中唯一已知的降解反應是在直接接觸 CO_2 吸收劑（鹼石灰及 Baralyme）時產生 Pentafluoroisopropenyl Fluoromethyl Ether（PIFE，$C_5H_2F_6O$，亦稱化合物 A）及微量的 Pentafluromethoxy Isopropyl Fluoromethylether（PMFE，$C_5H_6F_6O$，亦稱化合物 B）。

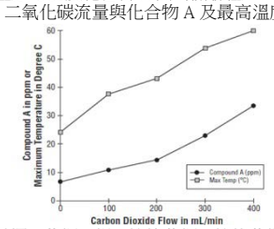
Sevoflurane 在遇強鹼（氫氧化鉀及/或氫氧化鈉）時因獲得酸性質子而在麻醉循環系統中生成降解產物 Alkene（化合物 A）的過程，與 Halothane 生成 2-Bromo-2-Chloro-1, 1-Difluoro Ethylene（BCDFE）的過程類似。Baralyme®所引發生成的化合物 A 較鹼石灰所引發生成者多。實驗室模擬試驗顯示，這些降解產物的濃度與新鮮氣體流速（fresh gas flow rate）成反比關係（見圖 1）。

圖 1：循環吸入器系統中的新鮮氣體流速與化合物 A 含量



Sevoflurane 在鹼石灰中的降解反應已證實會隨溫度升高而增強。由於二氧化碳與吸收劑的反應是放熱性的，因此其溫度上升的程度將取決於所吸收之 CO_2 的量，也就是要視麻醉循環系統中的新鮮氣體流量、病患的代謝狀況、及通氣程度而定。下列在循環吸入器系統中加入 CO_2 的體外模擬試驗說明了溫度與不同含量之 CO_2 及化合物 A 間的關聯性。

圖 2：二氧化碳流量與化合物 A 及最高溫度之關聯性



Sevoflurane 對不銹鋼、黃銅、鋁、鍍鎳黃銅、鍍鉻黃銅或鈹化銅並不具腐蝕性。

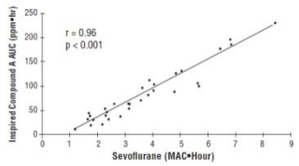
臨床藥理學：(依文獻記載)

Sevoflurane 是一種吸入式麻醉劑，可用於誘導及維持全身麻醉作用。對 40 歲的成人，在併有氧氣的情況下，Sevoflurane 的最低肺泡濃度（MAC）為 2.1%。Sevoflurane 的 MAC 會隨年齡而降低（詳見劑量與用法）。

化合物 A

化合物 A 乃是在 Sevoflurane 與鹼石灰及 Baralyme 產生交互作用時所生成的（見特性）。其在循環吸入器系統中的濃度會因 CO_2 吸收劑的溫度升高或組成不同（接觸 Baralyme 時所生成的化合物 A 濃度要高於鹼石灰）、體溫升高、每分鐘的通氣量升高、以及新鮮氣體流速降低等因素的作用而升高。曾有報告顯示，當 Baralyme 的脫水作用延長時，化合物 A 的濃度會明顯升高。化合物 A 在患者體內之曝藥量也已證實會隨著 Sevoflurane 之濃度提高及麻醉時間延長而上升。在一項臨床研究中，在低流量狀態下對患者以 1 L/min 的流速投予 Sevoflurane 達 2 小時以上，然後依化合物 A 的濃度測定結果來判定 MAC-hours 與化合物 A 之生成濃度間的關聯性。化合物 A 之濃度與 Sevoflurane 之曝藥量間的關聯性如圖 2a 所示。

圖 2a：在 1 L/min 的流速下，ppm-hr 與 MAC-hr 間的關聯性



在大白鼠的試驗中，於接觸化合物 A 一至三小時不等的時間之後，顯示會產生腎毒性。暴露在 270 ppm 的濃度下一小時之後，並未發現任何組織病理學方面的變化。大白鼠於接觸 114 ppm 之化合物 A 三小時後，曾有偶發性近端腎小管單一細胞壞死的報告。1 小時之 LC_{50} 為 1050-1090 ppm（公鼠-雌鼠），而 3 小時之 LC_{50} 則為 350-490 ppm（公鼠-雌鼠）。

曾在一項實驗中，將 Sevoflurane 加上 75 或 100 ppm 的化合物 A 與活性對照藥物進行比較，以評估化合物 A 在非人類之靈長類動物體內的潛在腎毒性。結果顯示，彌猴在併有化合物 A 的情況下連續接觸 Sevoflurane 8 小時後，會發生單細胞腎小管退化及單細胞壞死的現象。臨床病理評估顯示，這些變化與第一天及第三天所發生的尿中蛋白質、葡萄糖及酵素活性升高的現象一致。化合物 A 所產生的腎毒性與曝藥劑量及曝藥時間成正比關係。

在成人病患體內，當新鮮氣體流速為 1L/min 時，化合物 A 在臨床環境下之麻醉循環中的平均最高濃度，於併用鹼石灰時約為 20 ppm（0.002%），而在併用 Baralyme 時則為 30 ppm（0.003%）；在兒童病患體內，於併用鹼石灰時的平均最高濃度約為成人的一半。在單一患者體內所見之最高濃度，於併用 Baralyme 時為 61 ppm（0.0061%）而於併用鹼石灰時則為 32 ppm（0.0032%），目前尚不確知化合物 A 在何種濃度下會對人體造成毒性。

藥物動力學：(依文獻記載)

吸收與分佈

溶解度

由於 Sevoflurane 在血液中的溶解度極低（血液/氣體分配係數@37℃=0.63-0.69），因此在肺泡分壓與動脈分壓達到平衡之前，必須將最低量之 Sevoflurane 溶入血液中。

如此，在麻醉誘導期間，肺泡（終端呼吸潮）濃度（F_A）才能夠快速地增加至與吸入濃度（F_I）相當的程度。

麻醉之誘導

在一項研究中，對七位男性志願者投予 30 分鐘的 70%N_2O/30%O_2，然後再投予 30 分鐘的 1.0%之 Sevoflurane 及 0.6%之 Isoflurane，結果在所有時間點中所測得的 Sevoflurane 的 F_A/F_I 比值均大於 Isoflurane。Isoflurane 的肺泡濃度達到吸入濃度之 50%所需的時間為 4-8 分鐘，Sevoflurane 則約為 1 分鐘。

將此研究中所獲得之 F_A/F_I 數據與另一項研究中所獲得之其他鹵化麻醉劑的 F_A/F_I 數據相比較，結果顯示，Sevoflurane 的吸收與分佈速度均較 Isoflurane 及 Halothane 為快，但較 Desflurane 為慢。此結果如圖 3 所示。

麻醉後之恢復

由於 Sevoflurane 的溶解度甚低，因此很容易快速地透過肺臟排除。其排除速率可根據麻醉終了後之肺泡（終端呼吸潮）濃度（F_A）與麻醉劑中止投予前立即測得之最後肺泡濃度（F_{a0}）的相對變化速率來加以量化。在上述之健康志願者研究中，Sevoflurane 的排除速率與 Desflurane 相近，但較 Halothane 或 Isoflurane 為慢。此結果如圖 4 所示。

圖 3：肺泡氣體及吸入氣體中之麻醉劑濃度的比例

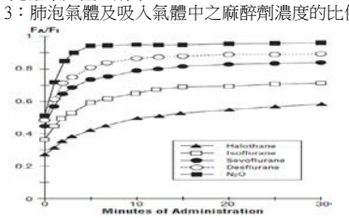
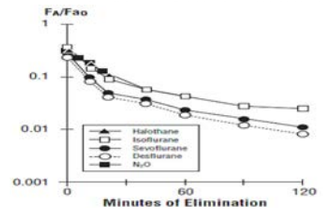


圖 4：麻醉終了後，肺泡氣體中之麻醉劑濃度



Yasuda N, Lockhart S, Eger EIII, etal：Comparison of kinetics of Sevoflurane and Isoflurane in humans. Aneth Analg 72：316, 1991.

蛋白質結合

尚未曾研究過 Sevoflurane 是否具有將藥物自血清蛋白及組織蛋白中置換出來的作用。體外試驗顯示，其它揮發性氟化麻醉劑會將藥物自血清蛋白及組織蛋白中置換出來，但並不確知其在臨床上的意義。臨床研究顯示，當對使用蛋白結合率高且分佈體積小之藥物（如 Phenytoin）的病患投予 Sevoflurane 時，並無任何不良影響。

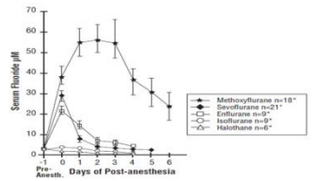
代謝

Sevoflurane 會經細胞色素 P450 2E1 代謝成 Hexafluoroisopropanol（HFIP），並釋出無機氟化物及 CO_2。一但形成 HFIP 之後，便會迅速地與葡萄糖醛酸結合，並以尿液代謝物的型態排除。尚未發現 Sevoflurane 有任何其它的代謝途徑。體內代謝研究的結果顯示，將近 5%的 Sevoflurane 劑量可能會被代謝。

細胞色素 P450 2E1 是參與 Sevoflurane 之代謝作用的主要同功異構酶，此酵素可能會因長期接觸 Isoniazid 及乙醇而引發。其代謝過程與 Isoflurane 及 Enflurane 相似，但與 Methoxyflurane 不同，因為 Methoxyflurane 是透過另一種不同的 P450 異構酶來進行代謝的。Sevoflurane 的代謝作用並不會被 Barbiturates 所引發。

如圖 5 所示，大多數病例（67%）的無機氟化物濃度會在 Sevoflurane 麻醉結束後 2 小時內達到峰值，並於麻醉後 48 小時內回復到基礎濃度。由於 Sevoflurane 會快速而廣泛地經由肺臟排除，因此，殘留在體內進行代謝作用的麻醉劑含量極低。

圖 5：Sevoflurane 及其它揮發性麻醉劑所產生之血清無機氟化物的濃度



Cousins M.J., Greenstein L.R., Hitt B.A., etal：Metabolism and renal effects of enflurane in Man. Anesthesiology 44：44; 1976*and Sevo-93-044+.

圖例：

Pre-Anesth.=Pre-anesthesia

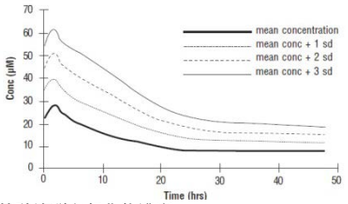
排除

約達 3.5%的 Sevoflurane 劑量會以無機氟化物的型態出現尿液中。對氟化物的研究顯示，約 50%之氟化物的廓清方式是不經腎臟的（因為氟化物會被吸收進入骨骼）。

氟化物離子的藥物動力學

氟化物離子的濃度會受麻醉時間、Sevoflurane 之投予濃度以及麻醉氣體混合物之組成的影響。在完全以 Sevoflurane 維持麻醉 1 至 6 小時的研究中，氟化物的峰值濃度範圍為 12 μM 與 90 μM 之間。如圖 6 所示，峰值濃度出現於麻醉結束後的 2 小時之內，且於 10 小時之後，多數人的濃度均低於 25 μM（475ng/mL）。其半衰期的範圍為 15-23 小時。曾有報告顯示，在投予 Methoxyflurane 之後，其＞50 μM 之血清無機氟化物濃度與腦下垂體後葉血管收縮素（vasopressin）阻抗、多尿症及腎衰竭之形成有關。在以 Sevoflurane 所進行的臨床試驗中，並無任何與氟化物離子濃度升高相關之毒性報告。

圖六：投予 Sevoflurane 後之氟化物離子濃度（平均 MAC=1.27，平均時間=2.06 小時）平均氟化物離子濃度（n=48）



重複投藥後及特殊族群之氟化物濃度

曾針對正常手術病患及特殊病患群測量於單次投予、延續投予、及重複投予 Sevoflurane 後所產生之氟化物濃度，並測定其藥物動力學參數。

相較於健康個體，腎功能受損病患之氟化物離子的半衰期會延長，但老年病患則無此現象。一項針對 8 位肝功能受損病患所進行之研究顯示，其半衰期會略為延長。其在腎功能受損病患體內的平均半衰期約為 33 小時（其範圍為 21-61 小時），相較之下，在正常健康者體內則約為 21 小時（其範圍為 10-48 小時）。老年病患（65 歲以上）之半衰期約為 24 小時（其範圍為 18-72 小時）。肝功能受損病患之平均半衰期為 23 小時（其範圍為 16-47 小時）。在個別特殊族群研究中所測定之平均最大氟化物含量（C_{max}）如下表所示。

表 1：特殊族群於投予 Sevoflurane 後之氟化物離子濃度的估計值

	n	年齡（歲）	時間（小時）	劑量（MAC-hr）	C_{max}（μM）
小兒病患					
麻醉劑					
Sevoflurane-O_2	76	0-11	0.8	1.1	12.6
Sevoflurane-O_2	40	1-11	2.2	3.0	16.0
Sevoflurane/N_2O	25	5-13	1.9	2.4	21.3
Sevoflurane/N_2O	42	0-18	2.4	2.2	18.4
Sevoflurane/N_2O	40	1-11	2.0	2.6	15.5
老年病患	33	65-93	2.6	1.4	25.6
腎功能受損病患	21	29-83	2.5	1.0	26.1
肝功能受損病患	8	42-79	3.6	2.2	30.6
肥胖病患	35	24-73	3.0	1.7	38.0

n=受試患者數

藥效學：依文獻記載

Sevoflurane 的麻醉深度會迅速地隨吸入濃度之變化而改變。

在 Sevoflurane 的臨床試驗計劃中，曾評估過下列恢復變量：

1.自研究藥物結束投予後開始算起，至下列事件所需的時間

* 移除氣管內管的時間（拔除插管的時間）
* 病患能夠依口頭指示張開眼睛所需的時間（甦醒時間）
* 對簡單的指示（如抓緊我的手）能夠產生反應時間，或出現有意識動作的時間（對命令產生反應的時間、恢復辨向力的時間）

2.根據下列項目來評估認知功能與運動協調能力的恢復程度

* 精神運動能力測驗（數字符號替代測驗〔DSST〕，Treiger Dot 測驗）
* 主觀（視覺類比評分法〔VAS〕）及客觀（客觀疼痛不適評分法〔OPDS〕）評估的結果
* 麻醉後首度投予鎮痛藥物的時間
* 麻醉後之病患狀態的評估

3.其他恢復時間包括：

* Aldrete 分數達到≧8 的時間
* 病患根據當地之標準規範而適合離開恢復室的時間
* 病患適合出院的時間
* 病患能夠佇起或站立而不感暈眩的時間

部分的這些變量摘述如下：

表 2：兩項比較性研究中之小兒病患的誘導變量及恢復變量：Sevolfurane 及 Halothane

終點時間（分鐘）	Sevolfurane Mean ± SEM	Halothane Mean ± SEM
誘導時間	2±00.2（n=294）	2.7±0.2（n=252）
甦醒時間	11.3±0.7（n=293）	15.8±0.8（n=252）
可對指示產生反應的時間	13.7±1.0（n=271）	19.3±1.1（n=230）
首度使用鎮痛劑的時間	52.2±8.5（n=216）	67.6±10.6（n=150）
適合離開恢復室的時間	76.5±2.0（n=292）	81.1±1.9（n=246）

n=有紀錄評估項目之患者數

表 3：在兩項比較性研究中，可評估之成人病患的恢復變量：Sevoflurane 及 Isoflurane

參數時間：（分鐘）	Sevolfurane Mean±SEM	Isoflurane Mean±SEM
甦醒時間	7.7±0.3（n=395）	9.1±0.3（n=348）
可對指示產生反應的時間	8.1±0.3（n=395）	9.7±0.3（n=345）
首度使用鎮痛劑時間	42.7±3.0（n=269）	52.9±4.2（n=228）
適合離開恢復室的時間	87.6±5.3（n=244）	79.1±5.2（n=252）

n=有紀錄恢復評估項目之患者數

表 4：在兩項比較性研究中，
可評估之成人病患的誘導變量及恢復變量的綜合分析：Sevoflurane 及 Propofol

參數	研究數	Sevolfurane Mean±SEM	Halothane Mean±SEM
維持麻醉之平均曝藥量	3	1.0MAC-hr.±0.8（n=259）	7.2mg/kg/hr±2.6（n=258）
誘導時間：（分鐘）	1	3.1±0.18*（n=93）	2.2±0.18**（n=93）
顯現時間：（分鐘）	3	8.6±0.57（n=255）	11.0±0.57（n=260）
對指示產生反應的時間：（分鐘）	3	9.9±0.60（n=257）	12.1±0.60（n=260）
首度使用鎮痛劑的時間	3	43.8±3.79（n=177）	57.9±3.68（n=179）
適合離開恢復室的時間（分鐘）	3.00	116.0±4.15（n=257）	115.6±3.98（n=261）

*Propotol 對一個 Sevoflurane 組的誘導作用=平均 178.8mg±72.5SD（n=165）

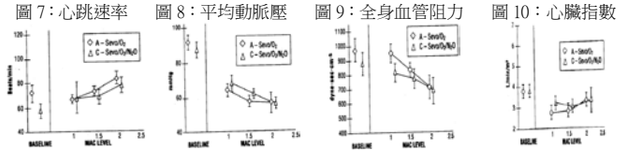
**Propotol 對所有 Propofol 組的誘導作用=平均 170.2mg±60.6SD（n=245）

n=有紀錄評估項目之患者數

心血管作用

曾對 14 位健康志願者（18-35 歲）進行 Sevoflurane 之研究，比較 Sevoflurane-O_2（Sevo/O_2）及 Sevoflurane-N_2O/O_2（Sevo/N_2O/O_2）於 7 小時麻醉期間中的作用。於通氣控制期間所測得之血液動力學參數如圖 7-10 所示

圖 7：心跳速率　圖 8：平均動脈壓　圖 9：全身血管阻力　圖 10：心臟指數



Sevoflurane 的心臟抑制作用與劑量相關。於 2MAC 的劑量下，Sevoflurane 並不會產生使心跳速率增加的作用。

在一項針對接受穿蝶骨腦下腺切除手術之成年病患所進行的研究中，比較 Sevoflurane 與 Isoflurane 經腎上腺素所誘發之心律不整促進作用（即最初發現心律不整徵候的劑量），結果顯示，與 Sevoflurane 或 Isoflurane 併用而引發多重心室心律不整之腎上腺素的閾值劑量均為 5 mcg/kg。因此，Sevoflurane 與腎上腺素之交互作用似乎與 Isoflurane 相當。

臨床試驗：(依文獻記載)

曾在將 Sevoflurane 提送 NDA 之前對總共 3185 位病患投予 Sevoflurane。病患類型摘述如下：

表 5：在臨床試驗中接受 Sevoflurane 的病患：

病患類型	受試人數
成人	2223
剖腹生產者	29
心血管疾病患者及有心肌局部缺血之危險的病患	246
接受神經外科手術	22
肝功能缺損者	8
腎功能缺損者	35
兒童	962

這些病患之臨床經驗如下所述。

成人麻醉

在 3 項門診病患研究及 25 項住院病患研究中，針對總共 3591 位成年病患，將 Sevoflurane 的效果與 Isoflurane、Enflurane 及 Propofol 進行比較。結果發現，在成年病患中，Sevoflurane 維持麻醉的效果與 Isoflurane、Enflurane 及 Propofol 相當。在接受 Sevoflurane 的病患中，某些恢復評估項目（拔除插管、對指示產生反應、辨向力）所需的時間較接受 Isoflurane 或 Propofol 者短（具統計意義）。

口罩式誘導麻醉

Sevoflurane 的氣味不具刺激性，而且不會導致呼吸刺激。Sevoflurane 適用於成人之口罩式誘導麻醉。在 196 位病患的研究中，口罩式誘導麻醉的過程極為順利且快速，其併發症及發生頻率如下：咳嗽（6%）、呼吸暫停（6%）、焦躁不安（6%）、喉部痙攣（5%）。

門診手術

在兩項共涵蓋 786 位 ASA Class I、II 或 III 之成年病患（18-84 歲）的研究中，比較 Sevoflurane 與 Isoflurane 及 Propofol 在 N_2O 輔助之下的麻醉維持效果。結果發現 Sevoflurane 組的甦醒時間（time to emergence）及對指示產生反應的時間均較 Isoflurane 組及 Propofol 組為短（具統計意義）。

表 6：兩項門診手術研究中的恢復參數：

參數	Least Squares Mean±SEM			
	Sevoflurane / N_2O	Isoflurane/ N_2O	Sevoflurane / N_2O	Propofol/ N_2O
維持麻醉之平均曝藥量±標準偏差	0.64±0.03 MAC-hr.（n=245）	0.66±0.03 MAC-hr.（n=249）	0.8±0.5 MAC-hr.（n=166）	7.3±2.3 mg/kg/hr.（n=166）
甦醒時間：（分鐘）	8.2±0.4（n=246）	9.3±0.3（n=251）	8.3±0.7（n=137）	10.4±0.7（n=142）
對指示產生反應的時間：（分鐘）	8.5±0.4（n=246）	9.8±0.4（n=248）	9.1±0.7（n=139）	11.±0.7（n=143）
首度使用鎮痛劑的時間：	45.9±4.7（n=160）	59.1±6.0（n=252）	46.1±5.4（n=83）	60.0±4.7（n=88）
適合離開恢復室的時間：（分鐘）	87.6±5.3（n=244）	79.1±5.2（n=252）	103.1±3.8（n=139）	105.1±3.7（n=143）

n=有紀錄恢復評估項目之患者數

住院手術

在兩項共涵蓋 741 位 ASA Class I、II 或 III 之成年病患（18-92 歲）的多中心研究中，比較 Sevoflurane 與 Isoflurane 及 Propofol 在 N_2O 輔助之下的麻醉維持效果。結果發現 Sevoflurane 組的甦醒時間（time to emergence）、對指示產生反應的時間、以及麻醉後首度使用鎮痛劑的時間均較 Isoflurane 組及 Propofol 組為短（具統計意義）。

表 7：兩項住院手術研究中的恢復參數：

參數	Least Squares Mean±SEM			
	Sevoflurane /N_2O	Isoflurane /N_2O	Sevoflurane /N_2O	Propofol/ N_2O
維持麻醉之平均曝藥量±標準偏差	1.27 MAC-hr.± 0.05（n=271）	1.58 MAC-hr.± 0.06（n=282）	1.43 MAC-hr.± 0.94（n=93）	7.0mg/kg/hr.±2.9（n=92）
甦醒時間：（分鐘）	11.0±0.6（n=270）	16.4±0.6（n=281）	8.8±1.2（n=92）	13.2±1.2（n=92）
對指示產生反應的時間：（分鐘）	12.8±0.7（n=270）	18.4±0.7（n=281）	11.0±1.20（n=92）	14.4.±1.21（n=91）
首度使用鎮痛劑的時間：	46.1±3.0（n=233）	55.4±3.2（n=242）	37.8±3.3（n=82）	49.2±3.3（n=79）
適合離開恢復室的時間：（分鐘）	139.2±15.6（n=268）	165.9±16.3（n=282）	148.4±8.9（n=92）	141.4±8.9（n=92）

n= 有紀錄恢復評估項目之患者數

小兒麻醉

維持全身麻醉所需之 Sevoflurane 的濃度與年齡相關（見劑量與用法）。曾針對 1588 位 1 日大至 18 歲大，且 ASA 身體狀態分類為 I 或 II 的兒童病患，以 Sevoflurane 或 Halothane 進行麻醉（927 位使用 Sevoflurane，661 位使用 Halothane）。在一項涵蓋 90 位嬰兒與兒童的研究中，於 1 MAC 的劑量下，其心跳速率與甦醒值相比較，並無任何臨床上明顯的降低現象。投予 1 MAC 的 Sevoflurane 之後，相較於甦醒值，其收縮壓降低了 15-20%；但並未發生具臨床意義且須立即加以治療血壓過低現象。在對照研究中，Sevoflurane 組之心搏徐緩〔超過 20 beats/min，低於正常值（80 beats/min）〕的整體發生率為 3%，Halothane 組則為 7%。接受 Sevoflurane 之病患的顯現時間較快（12 vs. 19 minutes），麻醉後焦躁不安的發生率也較高（14% vs. 10%）。

口罩式誘導麻醉

Sevoflurane 的氣味不具刺激性，且適用於兒童之口罩式誘導麻醉。在針對兒童進行口罩式誘導麻醉的對照研究中，不良反應的發生率如下所示（見不良反應：可能/也許有因果關係者）。

表 8：兒童不良反應發生率

	Sevoflurane（n=836）	Halothane（n=660）
焦躁不安	14%	11%
咳嗽	6%	10%
閉氣	5%	6%
分泌物	3%	3%
喉部痙攣	2%	2%
支氣管痙攣	<1%	0%

n=患者數

門診手術

曾針對兒童門診病患比較 Sevoflurane（n=518）與 Halothane（n=382）的麻醉維持效果。所有病患均接受 N_2O，並有許多人接受 Fentanyl、Midazolam、Bupivacaine 或 Lidocaine。結果發現，這兩種麻醉劑的適合離開恢復室的時間相同（見臨床藥理學及不良反應）。

心血管手術

冠狀動脈繞道手術（CABG）

在一項涵蓋 273 位接受 CABG 手術之病患的多中心研究中，比較於 Opioids 之外加上 Sevoflurane 或 Isoflurane 作為輔助麻醉劑的效果。本研究乃是以 Midazolam（0.1-0.3 mg/kg）、Vecuronium（0.1-0.2 mg/kg）及 Fentanyl（5-15 mcg/kg）來誘導麻醉。Isoflurane 與 Sevoflurane 兩者都是在失去意識時投予 1.0 MAC 的劑量，並於開始進行心肺繞道手術前調整至最高為 2.0 MAC 的劑量。Fentanyl 的劑量並未超過 25 mcg/kg。Sevoflurane 的平均 MAC 劑量為 0.49，Isoflurane 則為 0.53。血液動力學、心臟活化藥物之使用情形或局部缺血的現象，在這兩組間都沒有明顯的差異。麻醉結果也相當。這項小型的多中心研究顯示，在作為冠狀動脈繞道手術之 Opioid 麻醉的輔助麻醉劑時，Sevoflurane 的效果及安全性似乎與 Isoflurane 相當。

有心肌局部缺血之危險的非心臟手術病患

在一項涵蓋 214 位 40-87 歲之病患的多中心研究中，將 Sevoflurane-N_2O 的麻醉維持效果與 Isoflurane-N_2O 進行比較。這些病患都有輕至中度的心肌缺血危險，並且正要進行非緊急性的非心臟手術。這些手術中有 46%是心血管手術，其餘則等分為胃腸道手術與肌肉骨骼手術，以及少數的其他外科手術。平均手術時間少於 2 小時。一般都是以 Thiopental（2-5mg/kg）及 Fentanyl（1-5 mcg/kg）來進行麻醉誘導。手術期間也會投予 Vecuronium（0.1-0.2mg/kg）來幫助插管、鬆弛肌肉及抑制運動。這兩種麻醉劑的平均 MAC 劑量都是 0.49。雖然在 Sevoflurane 組中只有 83 位病患接受完整的缺血監視，在 Isoflurane 組中也只有 85 位病患，但這兩個麻醉劑試驗組在手術期間之血液動力學、心臟活化藥物之使用情形及局部缺血現象等方面都沒有明顯的差異；在不良反應、死亡及手術後心肌梗塞等方面的結果也相當。在這項針對具輕至中度心肌缺血危險性之病患所進行的小型多中心研究之範圍內，Sevoflurane 在靜脈注射麻醉劑之外提供輔助性吸入式麻醉效果的作用與 Isoflurane 相當。

剖腹生產

曾針對 ASA ClassI 或 II 之病患比較 Sevoflurane（n=29）與 Isoflurane（n=27）在剖腹生產過程中的麻醉維持效果。紀錄內容包含新生兒評估及恢復評估項目。這兩種麻醉劑在 1 分鐘及 5 分鐘時的平均 Apgar Score 分別為 8 及 9。在非緊急性之剖腹生產過程中使用 Sevoflurane 作為全身麻醉的一部份，對母親或新生兒並不會造成不良的影響。結果顯示 Sevoflurane 之恢復特性與 Isoflurane 相當。以 Apgar Score 及 Neurological and Adaptive Capacity Score（平均分數=29.5）進行評估的結果顯示，Sevoflurane 與 Isoflurane 對新生兒的影響並無任何差異。尚未評估過 Sevoflurane 在分娩及陰道生產過程中的安全性。

神經外科手術

曾有三項研究比較過 Sevoflurane 與 Isoflurane 在神經外科手術過程中的麻醉維持效果。一項涵蓋 20 位病患的研究顯示，在由麻醉狀態恢復的過程方面，Isoflurane 與 Sevoflurane 間並無任何差異。在另兩項研究中，共有 22 位病患在進行顱內壓（ICP）監測的情況下接受 Sevoflurane 或 Isoflurane。N_2O-O_2-Fentanyl 麻醉過程中吸入 0.5、1.0 及 1.5MAC 之吸氣濃度的揮發性藥物，由其所引發的 ICP 反應來看，Sevoflurane 與 Isoflurane 間並無任何差異。在因通氣量逐漸提高而使 $PaCO_2$ 由 40 降低至 30 的過程中，當 Sevoflurane 的濃度為 0.5 及 1.0 MAC 時，ICP 對血碳酸過低（Hypocarbia）的反應會維持不變。對 ICP 有升高之危險的病患，應小心投予 Sevoflurane，並同時採取降低 ICP 的措施，如提高通氧量。

肝功能缺損

曾在一項針對 16 位輕度至中度肝功能缺損之病患所進行的多中心（2 個中心）研究中，比較 Sevoflurane 與 Isoflurane 的安全性，並使用 Lidocaine MEGX 分析法來評估肝細胞的功能。所有病患均以靜脈注射 Propofol（1-3mg/kg）或 Thiopental（2-7mg/kg）的方式進行誘導麻醉，並使用 Succinylcholine、Vecuronium 或 atracurium 來幫助進行插管。Sevoflurane 或 Isoflurane 都是混在 100%的 O_2 中或高達 70%的 N_2O/O_2 中投予的。這兩種藥物都不會對肝功能造成不良的影響。兩者之血清無機氟化物含量均未超過 45（M/L），但 Sevoflurane 組之病患的氟化物終端清除作用有延長的現象，亦即其無機氟化物之半衰期要比肝功能正常之病患更長（23 小時比 10-48 小時）。

腎功能缺損

曾經評估過 Sevoflurane 對基礎血清肌酸酐含量＞1.5mg/dL 之腎功能缺損患者的作用。此項研究乃是將 14 位接受 Sevoflurane 的病患與 12 位接受 Isoflurane 的病患進行比較。在另一項研究中則是針對 21 位接受 Sevoflurane 的病患與 20 位接受 Enflurane 的病患進行比較。在接受 Sevoflurane 的病患中，肌酸酐含量升高者有 7%，在接受 Isoflurane 的病患中有 8%，而在接受 enflurane 的病患中則有 10%。由於參加研究的腎功能不全（基礎血清肌酸酐含量高於 1.5mg/dL）患者數太少，所以目前還無法完全確立 Sevoflurane 對這類病患的安全性。因此，Sevoflurane 應小心用於腎功能不全的病患。（見警告事項）

禁 忌 症：

Sevoflurane 可能會導致惡性高燒；因此不應用於已知對 Sevoflurane 或其它鹵化製劑有過敏病史的病患。

警告事項：雖然在對照性低流速臨床研究中所獲得的資料有限，但人體試驗及動物試驗的結果顯示有造成腎臟傷害的可能性，一般推測這是由化合物 A 所引起的。人體試驗及動物試驗顯示，當 Sevoflurane 之投予量超過 2 MAC-hours 且新鮮氣體流速＜2L/min 時，可能會導致蛋白尿及糖尿。由於尚未確立化合物 A 在何種濃度下可能造成臨床上的腎毒性，因此，應謹慎考量所有會導致人體接觸化合物 A 的因素，特別是接觸的期間、新鮮氣體流速以及 Sevoflurane 的濃度。在以 Sevoflurane 進行麻醉期間，醫師應調整吸入濃度及新鮮氣體流速，以降低接觸化合物 A 的機會。為降低接觸化合物 A 的機會，Sevoflurane 在 1 至＜2 L/min 之流速下的曝藥量不可超過 2MAC-hours。不建議採用＜1 L/min 的新鮮氣體流速。

由於對腎功能缺損患者（肌酸酐含量＞1.5mg/dL）投予 Sevoflurane 的臨床經驗有限，因此尚未確立其對這類病患的安全性。

在低流速的情況下長時間使用 Sevoflurane 可能會導致糖尿及蛋白尿。曾針對手術前腎功能正常的病患評估低流量之 Sevoflurane 的安全性。其中一項研究乃是針對新鮮氣體流速≦1Liter/minute 且投予時間≧2 小時之 Sevoflurane（N=98）與一種活性對照藥物（N=90）進行比較。根據研究所界定的條件（Houetal.）在 Sevoflurane 組中有一位病患除了糖尿及尿蛋白之外，還出現肌酸酐上升的現象。該位病患乃是在新鮮氣體流速≦800mL/minute 的情況下接受 Sevoflurane。在相同的條件下，活性藥物對照組並無任何病患出現須緊急治療的血清肌酸酐上升現象。

惡性高燒

對敏感個體，強效吸入性麻醉劑（包括 Sevoflurane）可能會觸發一種骨骼肌過度代謝的狀態，因而導致氧需求量升高以及所謂惡性高燒的臨床症狀。在臨床試驗中，曾有一個發生惡性高燒的個例報告。對遺傳性敏感的豬隻，Sevoflurane 會誘發惡性高燒的現象。其臨床症候群的表徵為血碳酸過高（hypercapnia），並可能包括肌肉僵硬、心跳過速、呼吸窘迫、發紺、心律不整及（或）血壓不穩定等現象。輕度麻醉、急性缺氧、血碳酸過高以及血容量減低時，也可能出現某些這類的非特異性表徵。惡性高燒的治療方式包括停用觸發藥物、靜脈注射投予 dantrolene sodium 並採取支持性療法。（關於 dantrolene sodium 靜脈注射劑的其它病患治療須知，請參閱其仿單說明書。）

稍後可能會出現腎衰竭的現象，可能的話，應監測並維持病患的尿流量。已知對揮發性鹵化麻醉劑敏感的病患，Sevoflurane 可能會使其危險性升高。

注意事項

在麻醉維持期間，Sevoflurane 的濃度升高會導致與劑量成比例的血壓降低現象。由於 Sevoflurane 並不溶於血液，因此其血液動力學參數的改變速度要比其它揮發性麻醉劑快。血壓過度降低或呼吸抑制的現象可能與麻醉深度有關，將 Sevoflurane 的吸入濃度減低或許可以矯正這類現象。

在讓病患離開手術後觀察室之前，應仔細評估其全身麻醉後的恢復情況。

藥物交互作用

在臨床試驗中，並未發生任何與其它常於手術準備期間使用之藥物相關的明顯不良反應，這些藥物包括：中樞神經系統抑制劑、自主神經系統作用劑、骨骼肌鬆弛劑、抗感染劑、荷爾蒙及人工合成代用品、血液製劑以及心血管藥物。

靜脈注射用麻醉劑：

Sevoflurane 可與 Barbiturates、Propofol 及其它常用之靜脈注射用麻醉劑相容併用。

Benzodiazepines 及 Opioids：

一般認為 Benzodiazepines 及 Opioids 可能會降低 Sevoflurane 的 MAC，就像其對其它吸入性麻醉劑的作用一樣。但 Sevoflurane 仍可與 Benzodiazpines 及 Opioids 相容併用，這種使用方式在外科手術的實務中極為常見。

Nitrous Oxide：

與其它揮發性鹵化麻醉劑一樣，當與 Nitrousoxide 併用時，對 Sevoflurane 的麻醉劑需求量會減低。當使用 50%的 N_2O 時，成人達到等效之 MAC 的劑量需求量會降低約 50%，兒童病患則會降低約 25%（見劑量與用法）。

神經肌肉阻斷劑：

與其它揮發性麻醉劑一樣，Sevoflurane 會增加非去極化肌肉鬆弛劑所引發之神經肌肉阻斷作用的強度與作用時間。當用於輔助 Alfentanil-N_2O 麻醉時，Sevoflurane 與 Isoflurane 都會增強 Pancuronium、Vecuronium 或 Atracurium 的神經肌肉阻斷作用，且程度相當。因此，在 Sevoflurane 麻醉期間，這些肌肉鬆弛劑的劑量調整方式與使用 Isoflurane 時相似。

神經肌肉阻斷劑的作用必須在所釋出之 Sevoflurane 的局部壓力達到肌肉平衡之後才會增強。在麻醉誘導期間降低神經肌肉阻斷劑的劑量可能會導致形成適於進行氣管插管之狀況的時間延後，或肌肉鬆弛程度不足的現象。

在現有的非去極化藥物中，只有 Vecuronium、Pancuronium 及 Atracurium 曾進行過 Sevoflurane 麻醉期間的研究。在沒有特定準則的情況下：

1. 進行氣管插管時，請勿降低非去極性肌肉鬆弛劑的劑量。
2. 與 N_2O/Opioid 麻醉時所需的劑量相比較，麻醉維持期間所需之非去極化肌肉鬆弛劑的　劑量可能會降低。投予輔助劑量之肌肉鬆弛劑時，應根據肌肉對神經刺激的反應來決定劑量。

尚未研究過 Sevoflurane 對 Succinylcholine 所引發之去極化神經肌肉阻斷作用的作用時間的影響。

肝功能

對實驗室參數（如 ALT、AST、鹼性磷酸酶及膽紅素總量等）及研究者所報告之肝功能相關不良反應的發生率進行評估的結果顯示，Sevoflurane 可用於肝功能正常或輕至中度損害的病患。

但尚未研究過嚴重肝臟功能不良的病患。

Sevoflurane 及對照藥物都曾偶爾出現手術後肝功能檢測結果短暫改變的病例報告。在這些肝功能方面的變化上，Sevoflurane 的結果與 Isoflurane 相當。

致癌性、致突變性、生殖力損害

Sevoflurane 與 Compound A 均尚未進行過致癌性方面的研究。在 Ames 試驗、小白鼠小核試驗（Picronucleus Test）、小白鼠淋巴瘤誘變性分析、人類淋巴球培養分析、哺乳動物細胞變異分析及 32PDNA 化合物分析中並未發現 Sevoflurane 具有任何的致突變性，且在體外培養的哺乳動物細胞中，亦未誘發任何的染色體變異現象。同樣地，在 Ames 試驗、中國大頰鼠染色體錯亂分析、以及體內小白鼠小核分析中也未發現化合物 A 具有任何的致突變性。不過，在人類淋巴球染色體錯亂分析中曾出現陽性反應；這些反應僅見於高濃度且無代謝性活化作用的情況下（Human S-9）。

妊娠分類 B：曾以最高達 1MAC（最低肺泡濃度）的劑量對大白鼠與兔子進行生殖研究，且未使用 CO_2 吸收劑，結果顯示，並無任何因 0.3MAC（最高無毒性劑量）之 Sevoflurane 而導致生殖力損害或傷及胎兒的跡象。尚未進行過強齲（即 Sevoflurane 降解並生成化合物 A）下之 Sevoflurane 對動物之發育生殖毒性的研究。目前並無適當且控制良好之孕婦研究。由於動物生殖研究並不一定能夠預測人類的反應，因此，除非明顯須要，否則不應於懷孕期間使用 Sevoflurane。

分娩與生產：曾對 29 位婦女於非緊急性剖腹生產時使用 Sevoflurane 作為全身麻醉的部分藥物。結果對母親及新生兒均未造成任何不良影響。（見臨床藥理學之臨床試驗。）Sevoflurane 對分娩及生產的安全性尚未證實。

授乳母親：

麻醉後經過 24 小時，Sevoflurane 在乳汁中的濃度可能已經不具任何臨床重要性。由於排除快速，因此可預期 Sevoflurane 在乳汁中的濃度將低於許多其它的揮發性麻醉劑。

老年人之使用：MAC 會隨年齡增長而降低。80 歲患者要達到 MAC 所需之 Sevoflurane 的平均濃度約為 20 歲者的 50%。

不良反應

不良反應的資料乃得自於美國、加拿大及歐洲等地所進行之對照性臨床試驗。對成人病患所使用之對照藥物為 Isoflurane、Enflurane 及 Propofol，對兒童病患所使用者為 Halothane。在這些研究的進行過程中，使用了各種不同的手術前用藥、其它麻醉劑以及時間長短不一的手術程序。大部分見於報告的不良反應都很輕微且短暫，並可能導因於手術程序、病患特性（包括疾病）及（或）所投予之藥物。

在 5182 位參與這些臨床試驗的病患中，有 2906 位使用 Sevoflurane，包括接受口罩式誘導麻醉的 118 位成人病患及 507 位兒童病患。每位病患只要發生一種不良反應就計數一次。見於臨床試驗之病患報告，且被認為可能或也許與 Sevoflurane 相關的不良反應，將以歸類於各個身體系統中的方式來表示，以減少下面的表列項目。在查驗登記前的臨床試驗中，曾有一個發生惡性高燒的個例報告。

誘導麻醉期間（自進行口罩式誘導麻醉開始至手術下刀切開為止）之不良反應，發生率＞1%者

成人病患（n=118）

心血管系統：心搏徐緩 5%、低血壓 4%、心跳過速 2%

神經系統：焦躁不安 7%

呼吸系統：喉部痙攣 8%、氣道閉塞 8%、閉氣 5%、咳嗽加劇 5%

兒童病患（n=507）

心血管系統：心跳過速 6%、低血壓 4%

神經系統：焦躁不安 15%

呼吸系統：閉氣 5%、咳嗽加劇 5%、喉部痙攣 3%、呼吸暫停 2%

消化系統：唾液分泌增加 2%

維持及甦醒期間之不良反應，

發生率＞1%者（n=2906）

全身反應：發燒 1%、顫抖 6%、體溫過低 1%、運動性 1%、頭痛 1%

心血管系統：低血壓 11%、高血壓 2%、心搏徐緩 5%、心跳過速 2%

神經系統：嗜睡 9%、焦躁不安 9%、暈眩 4%、唾液分泌增加 4%

消化系統：噁心 25%、嘔吐 18%

呼吸系統：咳嗽加劇 11%、閉氣 2%、喉部痙攣 2%

臨床試驗中之所有病患（n=2906）於所有麻醉階段中之不良反應，

發生率＜1%者（有 3 位以上之病患報告者）

全身反應：虛弱無力、疼痛

心血管系統：心律不整、心室期外收縮、上心室期外收縮、完全房室傳導阻滯、二聯脈、出血、T 波倒置、心房纖維性顫動、心房心律不整、二級房室傳導阻滯、暈厥、S-T 波凹陷

神經系統：啼哭、緊張、混淆、張力亢進、口乾、失眠

呼吸系統：多痰、呼吸暫停、缺氧、哮喘、支氣管痙攣、換氣過度、咽喉炎、打嗝、換氣不足、呼吸困難、喘鳴

代謝營養系統：LDH、AST、ALT、BUN、鹼性磷酸酶及肌酸酐之含量升高，膽紅素血症、糖尿、氟中毒、蛋白尿、低磷酸血症、酸中毒、高血糖

血液淋巴系統：白血球增多、血小板減少

皮膚及特殊感官：弱視、搔癢、味覺倒錯、發疹、結膜炎

泌尿生殖系統：解尿能力減弱、尿液異常、尿滯留、尿量減少

有關惡性高燒之資訊請見警告事項。

實驗室發現：與使用其它麻醉劑時一樣，可能發生葡萄糖、肝功能指數及白血球計數升高的現象。

過量

萬一發生過量或疑似過量的現象時，應採取下列措施：停止投予 Sevoflurane、維持氣道通暢、開始以氧氣輔助或控制通氣、並維持適當的心血管功能。

賦 形 劑：本產品組成為主成分，無賦形劑。

用法與劑量：使用者應知道麻醉期間自噴霧吸入器中釋出之 Sevoflurane 的濃度。使用 Sevoflurane 專用之劑有刻度的噴霧吸入器即可達到此項目的。用於全身麻醉時，必須根據個別病患之反應來決定劑量。

麻醉前用藥：

Sevoflurane 並無任何特別適用或禁用之手術前用藥。是否須使用手術前用藥，或選擇何種手術前用藥，將留待麻醉師自行斟酌決定。.

誘導麻醉：

Sevoflurane 的氣味不具刺激性，而且不會導致呼吸刺激；適用於兒童與成人之口罩式誘導麻醉。

維持麻醉：

通常使用濃度為 0.5 -0.3%之 Sevoflurane，不論併用或不併用 Nitrous Oxide，都可達到手術所需的麻醉程度。可使用任何類型之麻醉循環系統投予 Sevoflurane。

表 9：各種年齡之成人與兒童病患的 MAC 值

病患年齡（歲）	Sevoflurane in Oxygen	Halothane in 65% N_2O/35%O_2
0-1 個月＃	3.3%	
1-＜6 個月	3.0%	
6 個月-＜3 歲	2.8%	2.0%@
3-12	2.5%	
25	2.6%	1.4%
40	2.1%	1.1%
60	1.7%	0.9%
80	1.4%	1.7%

＃足月生產之新生兒。早產兒之 MAC 尚未確定。

@對 3-＜5 歲的兒童病患，使用 60%N_2O/40%O_2

安全性及操作指示：工作注意事項

Sevoflurane 並無任何特殊的工作接觸限制。不過，美國國家職業安全健康研究院建議，一般而言，鹵化麻醉劑的 8 小時累積接觸量平均不應超過 2 ppm（同時接觸 N_2O 時則為 0.5 ppm）。

包　　裝：揮發性液態吸入劑為 100 毫升以下、250 毫升琥珀色玻璃瓶裝。

儲　　存：於 25℃以下的控制溫度中儲存。

衛署藥製字第 048165 號　GMP G-9218

本藥限由醫師使用

藥　　商：寶齡富錦生技股份有限公司

地　　址：台北市南港區園區街 3 號 16 樓

製 造 廠：寶齡富錦生技股份有限公司　平鎮廠

廠　　址：桃園市平鎮區興隆路 266 號

DP482A01IN