



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

102年8月
第23卷第8期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千澄、李婉詩、王苾如

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

Hydroxyethyl Starch輸液 可能增加重症病人死亡率、洗腎及出血風險

胡藜方

經乙基澱粉輸液 (hydroxyethyl starch solutions, HES solutions) 常用於敗血症、燒傷、創傷或手術進行之低血容量症 (hypovolemia) 病人身上，其所含經乙基澱粉之比例常以平均分子量及莫耳置換比表示，如HES 130/0.4即表示該輸液平均分子量為130 kDa，其中可抓住水份之經乙基澱粉占40%。過去一般認為此類大分子膠體溶液 (colloids) 較晶體溶液 (crystalloids) 如生理食鹽水或林格氏液 (Ringer's solutions) 等，更能維持血漿量並可降低死亡風險。然而2013年6月美國FDA及歐洲EMA (European Medicines Agency) 分別發佈有關HES輸液之警訊，根據近來研究顯示HES輸液可能增加重症病人死亡率、洗腎及出血風險，不建議重症、敗血症、腎功能受損及因開心手術接受體外循環的病患使用，更提醒使用期間若有腎功能受損或凝血病變者應立即停用，並於使用後持續監測腎功能至少90天。本院現有HES輸液品項為Voluven® 6% 500 ml、Volulyte® 6% 500 ml及Tetraspan® 10% 500 ml。

本事件起因於HES研究權威Joachim Boldt醫師所爆發的論文造假醜聞，德國著名的麻醉學家Joachim Boldt為HES研究之重要推手，曾發表多篇指標性研究，聲名享譽國際。然而，2009年一篇發表於Anesthesia and Analgesia期刊的相關研究，因其結果過於完美一致，引發學者質疑聲浪，進而發現有竄改實驗數據與

捏造倫理審查之實，就此揭露該研究者長久以來的論文造假情事。2011年經擴大調查後，Joachim Boldt於1999年後發表過的102篇研究中有88篇被撤回，其遭醫院解職並取消教授資格。自此後，HES輸液用於重症病人之安全性便引起各方熱議，值得後續研究再予驗證。

2012年Perner等學者發表一篇隨機對照試驗，收錄798位加護病房嚴重敗血症病人，分別使用6% HES 130/0.42 (Tetraspan®)和Ringer's acetate，比較兩者90天內死亡率、腎臟衰竭和出血的風險差異，結果顯示使用HES可能增加17%死亡率($p=0.03$)和35%腎臟衰竭風險($p=0.04$)，嚴重出血風險雖高達52% ($p=0.09$)，但統計上並無顯著差異。同年Myburgh等人的另一項隨機對照試驗，7000位重症病人分別使用6% HES 130/0.4 (Voluven®)和0.9% sodium chloride，同樣比較90天內死亡率、接受血液透析和相關副作用風險。研究結果顯示，雖然使用HES組之死亡率並無顯著增加(RR 1.06, $p=0.26$)，但其接受血液透析的比率相較對照組高出21% ($p=0.04$)且相關副作用風險亦較高。

2013年各大期刊相繼刊載HES相關系統性回顧研究。首先Haase等學者針對9篇臨床試驗、總計3456位使用HES 130/0.38-0.45、晶體溶液或白蛋白(human albumin)之敗血症病人進行綜合分析，結果顯示兩者死亡率並無顯著差異(RR 1.04, $p=0.64$)，但會增加36%血液透

析之風險($p=0.009$)和29%因失血需要進行輸血之風險($p<0.001$)及30%相關嚴重不良反應($p=0.03$)。接著, Zarychanski等學者更進一步指出Joachim Boldt爭議論文所造成的偏差, 此研究共囊括38篇試驗(其中7篇為Joachim Boldt於1999年前發表之研究)、合計10880位重症病人, 欲了解使用HES相較晶體溶液、白蛋白及明膠(gelatin)三者對死亡率及腎功能之影響。結果顯示, HES組僅些微增加7%死亡率($p=0.05$), 進一步以作者進行次組分析後發現, Joachim Boldt所發表之7篇研究與其它28篇研究間存在高度異質性($I^2=59.4%$), 因此後續分析皆為剔除Joachim Boldt研究之結果。經校正後, HES組不僅些微增加9%死亡率($p=0.02$), 更大幅增加27%腎臟衰竭風險和32%血液透析之風險, 有統計學上意義。最後, Perel等學者亦深入分析各種膠體溶液與晶體溶液對重症病人死亡率之影響, 由結果可知, 明膠可減少9%死亡率, 白蛋白、HES和葡聚糖(dextran)則分別增加1%、10%和24%死亡率, 其中僅HES增加10%死亡率, 達統計學上顯著差異。

綜合上述研究結果發現, 相較於晶體溶

液, 價格較為昂貴的HES輸液並無降低死亡率之好處, 反而可能大幅增加重症或敗血症病人洗腎、出血等風險。2013年發表的敗血症治療指引亦建議應以晶體溶液作為嚴重敗血症或敗血性休克病人之起始選擇, 並避免使用HES輸液於此類病人身上。因此, 進一步考量療效、副作用及成本效益後, HES輸液於臨床應用上恐將再無立足之地, 本院目前建議替代品項有三大類, 分別為晶體溶液Normal saline[®] 0.9% 250/500/1000 ml、Ringer's solution[®] 500 ml、Lactated ringer's[®] 500 ml, 葡聚糖類之Rheomacrodex[®] 10% 500 ml及人類血漿白蛋白Plasmanate[®] 5% 250 ml、Plasbumin[®]-25 25% 50 ml可供使用。

參考資料：

1. FDA Drug Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings. Retrieved June, 2013, from the World Wide Web: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>
2. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2013;309:678-88.

用藥新警訊

Medication Watch

PInSAUn[®] vs. PISUtAm[®]

(抗憂鬱劑)

(抗生素)

邱保祥

案例：調劑藥師誤將口服藥品Pinsaun[®](平躁, amitriptyline, 25 mg/tab) 1 # tid調劑成針劑藥品Pisutam[®](必斯坦, piperacillin + tazobactam, 2.25 g/vial) 3支, 經複核藥師發現更改為正確藥品, 依美國國家用藥疏失通報與預防統籌委員會(National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP)用藥疏失分類為B級, 疏失未達病人端。

討論：Pinsaun[®]主成份為amitriptyline, 核准用於治療憂鬱症, 常用成人劑量為口服

25 mg tid, 嚴重時每次用量可增加至50 mg, 每日最大劑量為300 mg; 臨床上亦常用於慢性疼痛及糖尿病神經病變等適應症外用途, 每天睡前口服25 mg-100 mg。Pisutam[®]主成份為piperacillin及tazobactam, 成人常用劑量靜脈輸注4.5 g q6-8h。該病患診斷為腰部椎間盤位移, 無任何感染情形, 醫師處方Pinsaun[®]以緩解其疼痛。Pinsaun[®]與Pisutam[®]兩藥之臨床用途不同, 但藥名極為相似, 藥師調劑時應仔細核對藥品之商品名、學名、劑量、用法及用量, 並確認診斷與適應症相符, 才能避免此類疏失再度發生。

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似Carbimazole引起皮疹

鄭昕弦

案例：M小姐，26歲，因心悸、顫抖、手抖、流手汗持續半年且生化檢驗血中free T4值6 ng/dL(參考值：0.8-1.9 ng/dl)，診斷為甲狀腺亢進，醫師開立carbimazole tab 10 mg(Carbizo[®]) 1# bid。服用後皮膚搔癢，另加上fexofenadine tab 60 mg(Allegra[®]) 1# bid緩解過敏情形。二個月後抱怨有抽筋現象且血中free T4降低至0.5 ng/dL，診斷為暫時性甲狀腺低下，乃停用carbimazole改開立thyroxine tab 100 mcg (Eltroxin[®]) 1# qd，二個月後回診，血中free T4再度升至4.68 ng/dL，重新開立carbimazole並加上propranolol tab 10 mg (Cardolol[®]) 1# tid治療。用藥20天後病人全身起疹子、融合性斑塊、伴隨搔癢症狀，經診斷疑似藥物誘發不良反應後入院治療，停用抗甲狀腺藥品，並給予抗組織胺levocetirizine tab 5 mg (Xyzal[®]) 1# qd及類固醇prednisolone tab 5 mg 2# bid治療，搔癢嚴重時增加靜脈輸注chlorpheniramine 5 mg (Allermin[®])，外用clobetasol 0.05% cream (Clobesol[®]) 塗抹紅疹及doxepin 5% cream (Ichderm[®]) 塗抹搔癢患部。五天後因紅斑顏色變淡、病情穩定後出院，出院後以propylthiouracil tab 50 mg (Procil[®]) 1# bid、cetirizine tab 10 mg (Cetizin[®]) 1# qd與 propranolol tab 10 mg 1# bid治療，門診追蹤甲狀腺生化檢驗血中free T4值 1.12 ng/dL，改用propranolol緩解心悸、顫抖症狀，後續追蹤皆未再發生皮膚方面不良反應。本案例經Naranjo scale評估為5分，屬可能案例。

討論：皮膚方面不良反應為抗甲狀腺藥品常見副作用，carbimazole發生皮膚不良反應機率約5-6%。抗甲狀腺藥物為thioamide類藥物，它們皆含有thioureylene結構，目前市面上包括methimazole、

carbimazole與propylthiouracil三種藥物，propylthiouracil屬於thiouracil結構，methimazole和carbimazole屬於imidazole結構，carbimazole在體內會迅速代謝為methimazole (10 mg carbimazole代謝為6 mg的methimazole)，文獻指出使用propylthiouracil曾有引起多形性紅斑的報告，但carbimazole目前僅有引起皮疹之案例報告。目前對於抗甲狀腺藥品引起皮膚方面不良反應的機轉仍不明，推測與免疫反應有關，與使用劑量無關。美國甲狀腺協會與內分泌學會(American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists)於2011年公佈治療指引，若抗甲狀腺藥品引起皮膚方面過敏反應，症狀輕微建議追蹤觀察無需停藥，加上抗組織胺緩解症狀即可；若症狀持續未改善，應改用碘131或以手術方式治療亢進。由於抗甲狀腺藥品結構類似，交叉過敏反應約50%，僅於無法以替代方式治療時，才考慮更換另一種抗甲狀腺藥品。若為嚴重過敏反應，應立即停藥，並加上口服prednisone 0.5-1 mg/kg/day緩解症狀。

本例第一次使用carbimazole時有皮膚搔癢過敏反應，服用抗組織胺後緩解。再次使用carbimazole，全身引起融合性斑塊、疹子且有癢的情形，除將抗甲狀腺藥品停用，並給予抗組織胺、類固醇治療，加上外用抗組織胺與類固醇軟膏緩解局部紅疹與癢的情形，後續更換propylthiouracil治療亢進，未再發生皮膚方面不良反應。本文藉此案例提醒醫療人員，carbimazole投藥前應先給予病人衛教，留意過敏反應早期徵兆如皮疹、紅斑、發燒、全身無力，如感到任何不適現象，應儘速就醫。

參考資料：

1. Wing SS, Fantus IG. Adverse immunologic effects of anti-thyroid drugs. CMAJ 1987;136:121-7.
2. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2011;17:456-520.

用藥新警訊

Medication Watch

2013年6月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
6.10	因品管發現儲存18個月之樣品安定性檢測雜質含量上升，Sagent製藥公司主動回收3批流通於美國境內的Vecuronium bromide 10 mg針劑，藥碼為NDC 2502165710，批號為11I30481A、11I30721A、11I32581A。	Vecuronium bromide為一般麻醉劑之輔助劑，於手術或使用呼吸器時幫助氣管插管及鬆弛骨骼肌。雜質含量上升可能造成腎臟衰竭的重症病人延長神經肌肉阻斷期。
6.11	美國FDA發佈有關羥乙基澱粉輸液(hydroxyethyl starch solutions, HES solutions)之警示(boxed warning)，建議重症、敗血症、腎功能受損及因開心手術接受體外循環的病患不要使用該輸液；使用期間若有腎功能受損或凝血病變(coagulopathy)應停用；使用後應監測腎功能至少90天。	HES solution可增加低血容量症(hypovolemia)病患之血漿量。研究顯示重症及敗血症病患使用該輸液的死亡率及腎臟受損的風險增加；因開心手術接受體外循環的病患出血風險亦會增加。歐盟之藥物安全風險評估委員會進一步建議中止該輸液銷售，目前費森尤斯卡比及柏朗製藥廠正提起上訴。本院相關品項有Voluven® 6% 500 ml、Volulyte® 6% 500 ml及Tetraspan® 10% 500 ml。
6.12	因錠劑大小超過製劑標準，Zydus製藥廠主動回收1批流通美國境內的warfarin 2 mg錠劑，藥碼為NDC 6838205310，批號為MM5767。	Warfarin適應症有預防或治療靜脈栓塞及肺栓塞、預防或治療因心房顫動或心瓣膜置換引起之血栓心栓塞症。
6.18	美國FDA正在調查2起接受肌肉注射olanzapine pamoate(Zyprexa Relprevv®)後3-4日的死亡案件，死者經檢驗發現該藥品之血中濃度過高，但死因尚待釐清。FDA建議肌肉注射該藥品之病人應遵循仿單建議、風險評估及減緩辦法(risk evaluation and mitigation strategy)，即肌肉注射該藥品之病人應持續監測至少3小時，並有人陪伴返家。	Olanzapine針劑可治療精神分裂症及躁鬱症之急性躁症。仿單警示注射後產生之譫妄鎮靜症候群(post-injection delirium sedation syndrome, PDSS)，可能原因為該藥品快速進入血中導致藥品濃度上升，可能引發譫妄、鎮靜、昏迷、心律不整或心肺功能停止。臨床試驗顯示PDSS於注射後3小時內發生，先前無致死案例。台灣衛生署核准品項有olanzapine pamoate (Zypadhera®)針劑210 mg、300 mg及405 mg；本院無此品項。
6.19	因混雜acetaminophen 500 mg，Advance製藥廠主動回收1批流通美國境內的aspirin 81 mg腸溶錠，每瓶120錠，藥碼為NDC 0536308641，批號為13A026。	藥名aspirin 81 mg腸溶錠瓶身標示可暫時緩解疼痛，建議劑量為每4小時4-8錠，一天不超過48錠。若Acetaminophen 500 mg混雜其中，不慎一天可能服用acetaminophen 24000 mg，超過acetaminophen每日建議最大劑量4000 mg達6倍，可能造成肝損傷，已經併服acetaminophen、飲酒或有肝病之患者更具高風險。