

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 12 月

藥物諮詢 Q & A

NOVAMIN INJ 5MG/ML 1ML 可以 IV 途徑給藥嗎？

VANCO POWDER FOR INJ 1 GM 給藥輸注速率為何？

本期專題

Vancomycin 引起的 Red man syndrome

ADR 相關警訊—全國藥物不良反應中心公告

衛生署再次呼籲二級管制藥品 fentanyl 之用藥安全資訊

骨質疏鬆治療藥物可能引起下顎骨壞死不良反應

使用 Carbamazepine 應謹慎監視嚴重皮膚傷害之不良反應

藥物諮詢 Q & A

藥物諮詢室 趙正宜 藥師

Question：本院 NOVAMIN INJ 5MG/ML 1ML 可以 IV 途徑給藥嗎？

Answer：本院藥品 NOVAMIN INJ 5MG/ML 1ML (成分為 prochlorperazine dimethanesulfonate)，僅可用於肌肉注射，不可以靜脈注射給藥。

說明：

NOVAMIN INJ 5MG/ML 1ML 以靜脈注射給藥，血中濃度會急速上升，容易出現因抗 dopamine 作用所產生的急性肌肉張力障礙(dystonia)反應等錐體外路症狀以及因 noradrenaline (α_1 阻斷作用)所產生的血壓降低(特別是姿勢性低血壓)、暈眩、反射性頻脈、過度鎮靜、或催眠作用等情形。全國藥品不良反應通報中心曾接獲因 NOVAMIN INJ 5MG/ML 1ML 以靜脈注射給藥而造成嚴重藥物不良反應發生之案例。

雖然在 USPDI 及 Micromedex 查得 prochlorperazine edisylate 可以靜脈注射，乃因其鹽類與 NOVAMIN INJ 5MG/ML 1ML 主成分 prochlorperazine dimethanesulfonate 之鹽類不同，因此不可依 USPDI 或 Micromedex 的資訊推斷本院品項 NOVAMIN INJ 5MG/ML 1ML 可以靜脈注射。

此外注射 prochlorperazine dimethanesulfonate 有可能產生錐體外路症狀的藥物不良反應，投與 NOVAMIN INJ 5MG/ML 1ML 或其他類似藥品時，不可與易誘發錐體外路症狀之藥物如 domperidone (MOTILIUM[®] TAB 10MG)、metoclopramide (PRIMPERAN[®] TAB 5MG、PRIMPERAN[®] INJ 10MG 2ML)等併用。

Question：本院 VANCO POWDER FOR INJ 1 GM 給藥輸注速率為何？

Answer：含 Vancomycin 成分之注射劑，建議**每次靜脈輸注至少一個小時以上，輸注速率不得大於 10mg / min**，若是輸注劑量超過 1 g，輸注時間需再增長，或是採用其他預防措施，並同時注意監測病人血壓。若發生與輸注速率有關的嚴重低血壓時，建議可使用抗組織胺或類固醇類藥物來改善。本院同成分藥品有：VANCO POWDER FOR INJ 1 GM, VANCOCIN CP. 500MG INJ

Vancomycin 引起的 Red man syndrome

趙正宜 藥師

Vancomycin 為目前治療 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 及 MRSE (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*) 的首選藥物，紅人症候群 (red man syndrome or red-neck syndrome) 是 vancomycin 臨床上常見的不良反應，這種反應常出現於輸注開始後數分鐘，亦可能於輸注完成後才發生，通常於停止輸注 1 到數小時後會自動緩解，引發紅人症候群原因可能是因為輸注速率過快導致組織胺釋放使得病人臉部、頸部、胸部、及四肢出現發紅、紅腫現象，嚴重時甚至會造成低血壓現象。

根據統計，大約有 5-15% 的住院病人可能會發生院內感染，而其中在加護病房的病人約有 25-33% 會因院內感染而造成其他併發症。Vancomycin 為加護病房常用藥，為治療 MRSA 及 MRSE 的首選藥物，此外對 penicillin 及 cephalosporin 過敏，發生嚴重的 staphylococcal 及 streptococcal 感染，包括心內膜炎的病人，vancomycin 是可替代的選擇藥物。

Vancomycin 會引起二種主要的過敏反應 (hypersensitivity reaction)，一是主要與 IgE 相關的過敏反應 (anaphylaxis)，另一則是 red man syndrome。Red man syndrome 主要與 vancomycin 給藥輸注速率有關，常有紅疹、紅腫現象出現於臉部、頸部、身體上部軀幹，少數會出現低血壓、血管性水腫現象，病人常抱怨有擴散性灼熱感、發癢及全身不舒服，也可能後續會有暈眩、易激動、頭痛、寒顫、發熱、嘴唇周圍發麻等不適，嚴重時甚至可能會有胸痛或呼吸困難等情形。

Red man syndrome 的徵候可於開始輸注 4-10 分鐘就出現，或是在完成輸注時隨即發生。通常發生在施打第一個劑量且輸注時間小於 1 小時的情形下，但亦有延遲反應的案例，使用超過 7 天的病人在給藥完成後 90-120 分鐘，出現了 red man syndrome。大多數醫院均建議 vancomycin 至少需輸注超過 60 分鐘。

早期懷疑 red man syndrome 是因為 vancomycin 藥品製劑的不純物所造成的，也因此 vancomycin 有『密西西比河泥漿』的稱號，但在藥品製劑純度改善後仍有此現象。研究發現，某些比例的人口，在使用 vancomycin 後，傾向於發生釋出大量組織胺的反應，因此懷疑 vancomycin 對肥大細胞 (mast cell) 的作用可能引發過敏反應，而在老鼠(rat)組織細胞中也發現 vancomycin 會造成腹膜的肥大細胞的去顆粒化(degranulation)；過敏反應 (anaphylactic reaction) 一般來說與 IgE 有關，而 red man syndrome 則為一種類過敏反應 (anaphylactoid reaction)，主要因肥大細胞及嗜鹼性白血球(basophil) 的去顆粒化造成組織胺的釋放，與 IgE 或補體(complement)無關。

Vancomycin 最常發生的過敏反應為 red man syndrome，在有感染的病人發生率大約 3.7-47%，有研究指出最嚴重的反應多發生在 40 歲以下的病人，特別是小孩子。在其他的研究也發現 vancomycin 用於健康受試者則有 30-90%會發生 red man syndrome，遠超過感染病人的最高發生率(47%)，可能因為受感染的病人產生的自然免疫反應，一部份會誘發組織胺產生，若是體內原本有較多組織胺，會調降 vancomycin 對肥大細胞及嗜鹼性白血球的作用。此外有實驗指出症狀的發生率與 vancomycin 的輸注花費時間成反比，輸注量越高，輸注花費時間需要更長，實驗中 1 g vancomycin 輸注 1 小時，有 82%(9 / 11)自願受試者產生反應，500 mg vancomycin 輸注 1 小時者，則無任何反應發生；另一實驗，1 g vancomycin 輸注 1 小時，有 80%(8 / 10)自願受試者產生反應，同樣劑量輸注超過 2 小時，則只有 30%(3/10)的自願受試者產生症狀。

其他抗生素如：ciprofloxacin、amphotericin B、rifampicin 及 teicoplanin 等亦可能會引起 red man syndrome，這些抗生素跟 vancomycin 相似同樣會造成肥大細胞 (mast cell) 及嗜鹼性白血球 (basophils) 的去顆粒化。若 vancomycin 與這些抗生素任一種併用時，可能會擴大 red man syndrome 的反應。此外 vancomycin 與鴉片類止痛劑、肌肉鬆弛劑、顯影劑等會誘發組織胺釋放的藥物併用亦可能會加重 red man syndrom 的反應。

Red man syndrome 造成的影響可使用抗組織胺類藥物來緩解，預先給予 hydroxyzine，可有效改善紅皮及搔癢的情形。於 vancomycin 給藥前先給予 diphenhydramine 則可預防 vancomycin(1 g 輸注 1 小時以上)使用第一個劑量所造成的 red man syndrome；另有其他研究指出併用 H₁ 及 H₂ 阻斷劑如 cimetidine 亦可有效預防或降低 red man syndrome 發生的風險。

若在 vancomycin 輸注時出現 red man syndrome，應立即停止輸注，靜脈或口服給予 50 毫克 diphenhydramine 可中斷大部份的反應，疹子、發癢情形消失後，可將給藥輸注速率再調降以及(或是)降低給藥劑量恢復輸注。若出現低血壓的情形可利用靜脈輸注補充體液來改善，若情形較嚴重則必須使用血管收縮劑 (vasopressors)，但是在手術麻醉前預防性使用 vancomycin 造成的低血壓情形則較難處理，治療經驗顯示在手術前先給予 β -blockers 可避免因 vancomycin 給藥輸注造成的低血壓。

建議 vancomycin 每次給藥輸注時間至少需 60 分鐘，此外若給藥劑量超過 1 公克以上則需拉長輸注時間。研究顯示，降低給藥劑量並增加給藥頻次，可大幅增加對 vancomycin 的耐受程度。不過臨床上延長輸注時間有時是不切實際的，尤其是在加護病房或是開刀房，在輸注 vancomycin 前，先合併使用 antihistamines 與 H₂ 阻斷劑可預防使用 vancomycin 引起的輸注相關反應。

Reference:

Soupramanien Sivagnanam, Dirk Deleu: Commentary Red man syndrome. Critical care 2003, 7:119-121.

ADR 相關警訊— 全國藥物不良反應中心公告

衛生署再次呼籲二級管制藥品 fentanyl 之用藥安全資訊

吩坦尼 (Fentanyl) 是強力的麻醉性止痛藥，使用劑量過多有危及生命之風險，我國衛生署及美國FDA均曾多次提醒醫師、醫療照護者或病患**使用含fentanyl成分藥品時應注意其治療劑量，並監視其用藥安全**。美國FDA現亦陸續有病患因使用吩坦尼貼片止痛劑而導致死亡或危及生命之案例報告，這些案例多因不當使用（可能原因包括用於並非對於其他類鴉片治療藥物無效之病患、治療劑量不當或不當的使用fentanyl替代先前之治療藥物等因素），因此**再次提醒醫師為病患處方吩坦尼貼片劑時應謹慎評估病患是否對其他類鴉片止痛藥治療無效，同時評估其治療劑量**。

衛生署曾於94年7月將美國FDA發布之「吩坦尼貼片劑公共衛生警訊」中文摘要函送相關醫療機構及相關公學（協）會，復於96年9月17日發布「管制藥品吩坦尼用藥安全資訊」，為確保病患用藥安全，衛生署再次呼籲，衛生署核准含fentanyl成分藥品之許可證共9張，包括注射劑型與貼片劑型，所核**注射劑型之適應症為「麻醉和麻醉前給藥、急性疼痛之緊急治療」**，而貼片之適應症為「**需要使用類鴉片製劑控制的慢性疼痛和頑固性疼痛**」，醫師為病患處方該類管制藥品時宜**謹慎計算病患治療劑量並小心監視其用藥後之情形**。**吩坦尼貼片不應使用於短期疼痛、非持續性疼痛、手術後的疼痛**，醫師為病患處方吩坦尼貼片劑時，應告知病患及其照護者有關吩坦尼貼片劑之安全使用資訊，病患亦應遵循說明指示使用。

衛生署已建立藥物安全主動監控機制，除有藥物不良反應通報系統之外，對於安全有關訊息，隨時進行瞭解，以保障民眾之用藥安全，提醒醫療人員或病患疑似因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即回報所屬醫療單位之藥物不良反應工作小組。

衛生署提醒骨質疏鬆治療藥物可能引起下顎骨壞死不良反應

澳洲 TGA 於 2007 年 12 月 11 日發布 Bisphosphonate 藥品安全資訊，這類藥品包括 alendronate sodium、alendronate sodium with colecalciferol、disodium etidronate、disodium etidronate with calcium carbonate、disodium pamidronate、ibandronate sodium、risedronate sodium、risedronate sodium with calcium carbonate、tiludronate disodium、zoledronic acid 等，這類（雙磷酸鹽類，Bisphosphonate）藥品可能導致罕見卻極嚴重之下顎骨壞死（Osteonecrosis of the jaw, ONJ），尤其是在靜脈注射給藥，或是先前已存在口腔衛生不佳、拔牙或其他牙科手術後病患。

經查，衛生署核准 bisphosphonate 類藥品有：alendronate、etidronate、ibandronate、pamidronate、risedronate 及 zoledronic acid 等，所核這類藥品適應症大致為「停經婦女骨質疏鬆症之治療」、「Paget's disease 之症狀治療劑、異位性骨化症之預防與治療」、「治療惡性腫瘤之高血鈣併發症。針對 multiple myeloma, breast cancer, prostate cancer 發生於骨骼或產生骨轉移之病患，可預防其骨骼受傷事件」，衛生署核准之該些藥品仿單中亦有載明「口服 bisphosphonate 極少發生局部性顎骨壞死，其發生通常與拔牙或不易復原之局部感染相關。大部分與 bisphosphonate 相關之顎骨壞死，發生於以靜脈注射 bisphosphonate 治療癌症伴隨的治療、不良的口腔衛生...」。

衛生署會嚴密監視 bisphosphonate 類藥品之安全性，並呼籲醫師為病患處方含該類藥品時，除謹慎評估其用藥之風險與效益外，倘若罹患有口腔疾病或曾經歷牙科處理者，應主動告知主治醫師，以利醫師評估其用藥風險，降低不良反應之發生。衛生署已建立藥物安全主動監控機制與評估，除有藥物不良反應通報系統之外，對於安全有關訊息，隨時進行瞭解，以保障民眾之用藥安全，提醒醫療人員或病患疑似因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即回報所屬醫療單位之藥物不良反應工作小組。

衛生署再次提醒醫師為病患處方抗癲癇藥物 Carbamazepine 時應謹慎監視嚴重皮膚傷害之不良反應並注意患者是否為人類白血球抗原 HLA-B*1502 基因型陽性者

美國 FDA 於 2007 年 12 月 12 日發布藥品安全資訊，癲癇治療藥物 carbamazepine 可能導致史蒂文生氏強生症候群/中毒性表皮溶解症（Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic epidermal necrosis；SJS/TEN）之嚴重皮膚過敏不良反應，尤其是帶有人類白血球抗原 HLA-B*1502 基因型之病患，這種人類白血球抗原的對偶基因多出現於亞洲人種，包括印度人。衛生署曾針對該藥品邀集專家進行再評估，基於該藥品之臨床效益仍高於其風險，因此衛生署於今年 9 月要求所有該成分藥品均應加刊相關注意事項，並嚴密監視其安全性。

衛生署核准含 carbamazepine 成分藥品核適應症為：「癲癇症、（Epilepsy）、三叉神經痛（Trigeminal neuragia）、腎原性尿崩症（Diabetes insipidus, nephrogenic）及

雙極性疾患 (Bipolar disorder)」，有關其導致 SJS/TEN 之嚴重皮膚不良反應與人類白血球抗原對偶基因 HLA-B*1502 有關之藥物安全訊息，衛生署先於美國，早在 96 年 9 月 17 日發布新聞，並於 96 年 9 月 19 日公告 (衛署藥字第 0960329455 號公告) 含 carbamazepine 成分藥品仿單應加刊下述注意事項：「從回溯性研究報告得知，臺灣病患使用 carbamazepine 引起史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症(Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN)之嚴重藥物不良反應與具 HLA-B*1502 基因型在統計學上有高度相關性 (Odds Ratio 為 1357, 95% C.I. 為 193-8838)，研究結果顯示帶有 HLA-B*1502 基因的病人服用 carbamazepine 發生 SJS/TEN 的風險較未帶有 HLA-B*1502 基因的病人至少高出 193 倍，而臺灣約有 5% 的人帶有 HLA-B*1502 基因，因此應小心使用本藥品」。

衛生署呼籲醫師為病患處方含 carbamazepine 成分之藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益。衛生署已建立藥物安全主動監控機制與評估，除有藥物不良反應通報系統之外，對於安全有關訊息，隨時進行瞭解，以保障民眾之用藥安全，提醒醫療人員或病患疑似因為使用 (服用) 藥品導致不良反應發生時，請立即回報所屬醫療單位之藥物不良反應工作小組。