

基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊
VOL.24, NO.02 2020 年 04 月

<http://www.tahsda.org.tw/pharmacy/pharmacypaper/>

發行人：院長 黃暉庭

編輯：臺安醫院藥劑科藥品資訊組

本期摘要

壹、藥品異動

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

參、衛生福利部公告藥品警訊

肆、專題一：淺談 Dexmedetomidine 造成反彈
性高血壓的發生率

專題二：淺談成人高血糖急症之藥物治療
伍、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

依 2020.02.24 防疫業務會議之決議，原定 2020.03 本年度第一次藥委會會議延期召開，發布藥品異動情形如下：

一、新增品項：無。

二、刪除藥品：無。

三、其他異動：

1. 購買[OXOFL] Xofluza 20mg (Baloxavir marboxil)因應治療成人及 12 歲以上兒童季節性流感之急性感染。
2. 去年度配發之公費流感疫苗[IFLUV1] 免費成人 4 價流感 0.5mL/dose(Free 4 valent Influenza vaccine (Adult) 0.5mL/dose)、[IFLUV3] 免費小兒 4 價流感(>3 歲) 0.5mL/dose (Free 4 valnet Influenza vaccine(>3y/o) 0.5mL/dose)、[IFLUV5] 免費幼兒 4 價流感(6M~3Y) 0.5mL/dose (Free 4 valnet Influenza vaccine (6M~3Y) 0.5mL/dose)皆已用罄，關檔停用。
3. [OAUG1] AUGMENTIN 1gm (Amoxicillin + Clavulanic Acid)缺貨，購買 [OCUR] Curam 1000mg (Amoxicillin + Clavulanic Acid)暫代。
4. [OZIT] Zithromax 250mg (Azithromycin)缺貨，購買[OAZI] Aziciin 250mg (Azithromycin)暫代。
5. [OKLE] Klean-Prep powder (Polyethylene Glycol)缺貨，購買[OGIK] GI Klean Powder (Polyethylene Glycol 3350)暫代。
6. [OUFR] UFree ER 500mg (Levetiracetam)缺貨，購買[OKEP] Keppra 500mg (Levetiracetam)暫代。
7. [IFAM] Famodine inj 20mg/2mL (Famotidine)缺貨，購買[IFADI] Fadin Lyo inj 20mg (Famotidine)暫代。
8. [OLUC] Luckyhepa 70mg (複方) (Silymarin)缺貨，購買[OSILY] Silygen 70mg (複方) (Silymarin)暫代。
9. [OCAR90] Cardizem Retard 90mg (Diltiazem)缺貨，購買[ODIL2] DILTELAN 120mg (Diltiazem)暫代。
10. [OELT] Eltroxin 50mcg (Levothyroxine)缺貨，購買[OELT1] ELTROXIN 100mcg (Levothyroxine)暫代。
11. [OENZI] Enzil 100mg (Amantadine)缺貨，購買[ODOP] Dopadine 100mg (Amantadine)暫代。

12. [OTRAZ] Mesyrel 50mg (Trazodone)缺貨，購買[OCIZO] Cirzodone 50mg (Trazodone)暫代。
13. [ODIG] Digoxin 0.25mg (Digoxin)缺貨，購買 TFDA 專案進口藥物[ODIG2] Digoxin 0.25mg (Digoxin)暫代，此藥須填寫專案進口藥物病患使用同意書。
14. [OFUCO] Fucole Paran 500mg (Acetaminophen)缺貨，購買[ODEPY] Depyretin 500mg (Acetaminophen)暫代。
15. [OAMO5] AMOXICILLIN 500mg (Amoxicillin) (永信藥品)缺貨，購買[OAMOX] AMOXICILLIN 500mg (Amoxicillin) (中國化學製藥)暫代。
16. [OPLA] Plaquenil 200mg (Hydroxychloroquine)缺貨，購買[OHYXQ] Hydroquine 200mg (Hydroxychloroquine)暫代。
17. [IPNE] Pneumovax 23 (自費) 0.5mL/dose 23 價肺炎疫苗 (Pneumococcal Vaccine Polyvalent) 缺貨，院內另有 13 價肺炎疫苗[IPR13] Prevenar 0.5mL/dose (13 價肺炎疫苗) (Prevenar 13 (Private) 0.5mL/dose)可供處方使用。
18. 上期公告[OPZAT] Pyrazinamide 500mg Tablet (Pyrazinamide) (人人化學製藥)許可證到期，已購買[OPYRZ] Pyrazinamide 500mg (Pyrazinamide) (培力藥品)替代。
19. [OBEL] Belviq 10mg 60's/box (Lorcaserin)配合廠商下架回收已停用。
20. [OESM] Esmya 5mg (Ulipristal)配合廠商回收已停用。
21. [IPCN3] Penicillin G Sod inj 3 MIU (Penicillin G)配合廠商回收已停用。其調配品[IPCT] Penicillin test reagent 300U/0.1mL/dose (Penicillin G)亦停用。

財團法人藥害救濟基金會鼓勵醫療人員通報藥品療效不等案例，請單位臨床醫師予以協助通報，相關訊息請參閱：<http://moss/SiteDirectory/5110/Lists/Announcements/DispForm.aspx?ID=21>。

其他新藥異動訊息、藥品外觀查詢，請自行至本院 KM 網站查詢：

<http://km.domain.tahsda.org.tw/KM/listfolders.aspx?uid=2483>

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

刊登日期	發文字號	院內品項代碼	內容
109.03.30	健保審字第 1090053750 號	OZYT	公告異動含 abiraterone 成分藥品 (如 Zytiga) 支付價暨修訂其藥品給付規定。
109.03.25	健保審字第 1090003904 號	OIRE, OTAR	公告暫予支付含 osimertinib 成分藥品 Tagrisso film-coated tablets 40mg 及 80mg 共 2 品項暨其藥品給付規定、修訂含 gefitinib 成分 (如 Iressa)、含 erlotinib 成分 (如 Tarceva) 及含 afatinib 成分 (如 Giotrif) 藥品給付規定，及異動 Iressa film-coated tablets 250mg 支付標準。
109.03.24	1090035101	IVIC,	公告修訂糖尿病用藥含 Liraglutide (如 Victoza)、dulaglutide (如 Trulicity)、lixisenatide (如 Lyxumia) 成分之藥品給付規定。
109.03.18	健保審字第 1090035114 號	無	公告修訂含 evolocumab 成分藥品 (如 Repatha) 之藥品品項。
109.03.18	健保審字第 1090035099 號	HG3	公告修訂含高單位免疫球蛋白成分之藥品給付規定
109.03.18	健保審字第 1090035046 號	無	公告異動含 bortezomib 成分藥品 (Velcade) 健保支付價格暨其藥品給付規定及暫予支付含 daratumumab 成分藥品 Darzalex concentrate for solution for infusion 100mg/5mL 及 400mg/20mL 共 2 品項暨其藥品給付規定。
109.03.18	健保審字第 1090035023 號	OAFI	公告異動含 everolimus 5mg 及 10mg 成分藥品 (如 Afinitor 5mg 及 10mg) 共 2 品項之支付價格及修訂其藥品給付規定。

109.03.17	健保審字第1090035098號	無	公告異動含 Immunoglobulin 成分藥品修訂給付規定
109.03.17	健保審字第1090053368號	無	公告暫予支付含 obinutuzumab 成分藥品 Gazyva solution for infusion 暨其藥品給付規定
109.03.17	健保審字第1090053089號	無	公告暫予支付含 evolocumab 成分藥品 Repatha Solution for Injection 共1品項及其給付規定
109.03.16	健保審字第1090035102號	OMAV	公告修訂含 glecaprevir/pibrentasvir 成分(如 Maviret)之藥品給付規定
109.03.16	健保審字第1090035053號	ITEC, IKEY, IKEY1	公告修訂免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑之給付規定。
109.02.26	健保審字第1090035009號	OVIE, OEXV, OMAV	公告異動「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」之C型肝炎全口服新藥品項支付價格計11項，及修訂「C型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」。
109.02.19	健保審字第1090051735號	無	公告異動第八凝血因子 Kovaltry injection 250 IU、500 IU、1,000 IU 及2,000 IU 共4品項之支付價格及修訂第八、第九凝血因子製劑之藥品給付規定
109.02.17	健保審字第1090052013號	無	公告暫予支付含 benralizumab 成分藥品 Fasenra 注射劑暨其藥品給付規定
109.02.17	健保審字第1090052048號	無	公告異動含 ixekizumab 成分藥品(如 Taltz)之支付價格及修訂其藥品給付規定。
109.02.17	健保審字第1090052011號	無	公告暫予支付含 ixazomib 成分藥品 Ninlaro capsules 3 mg、4mg 共2品項暨其藥品給付規定。
109.02.14	健保審字第1090050971號	ILUC3, IEYL, IOZU	公告修訂眼科製劑之藥品給付規定
109.02.12	健保審字第1090051508號	無	公告暫予支付含 beclometasone /formoterol /glycopyrronium 複方成分藥品 Trimbow 定量吸入劑暨其藥品給付規定
109.02.07	健保審字第1090034836號	LMEG4	公告修訂含 megestrol 成分藥品口服液劑之給付規定

註：請直接點選超連結至衛生福利部中央健康保險署查看公告內容，或查閱 HIS 系統藥物諮詢中「健保用藥規定」。

參、衛生福利部公告藥品警訊

公告日期 2020/03/10	Cyproterone 成分藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：Androcur 50mg
<p>藥品安全有關資訊分析及描述：</p> <p>1. EMA之藥品安全監視與風險評估委員會(PRAC)經評估含cyproterone成分藥品可能引起罕見腫瘤性腦膜瘤之風險，建議限縮該成分藥品之使用，包含：</p> <p>(1) Cyproterone每日劑量10毫克以上之僅適用於低劑量治療失敗(例如：cyproterone2毫克/ethinylestradiol 0.0035毫克)或以其他療法治療失敗之多毛症、禿頭、痤瘡與皮脂漏(seborrhoea)等雄性激素相關疾病。且開始出現療效時，應逐漸降低劑量至最低有效劑量。</p> <p>(2) 含cyproterone成分藥品僅能於其他療法皆不適用時，才可用於治療降低男性性衝動。</p> <p>(3) 含cyproterone成分藥品用於治療男性前列腺癌之用法並未改變。</p> <p>(4) 依據現有資料並未顯示低劑量含cyproterone複方成分藥品(例如：cyproterone2毫克/ethinylestradiol 0.0035毫克)用於治療痤瘡、多毛症、避孕或賀爾蒙替代療法亦有相同風險。然作為預防性措施，PRAC建議不應將上述複方成分藥品用於現有或曾有腦膜瘤病史之病人。而此種限制原已刊載於高劑量含cyproterone成分藥品仿單中。</p>	

2. Cyproterone藥物引發腦膜瘤之情形屬罕見，風險隨藥品累積劑量的增加而增加。根據劑量及療程長短，可能會影響10,000人中1至10人。腦膜瘤為一種位在腦膜或脊髓膜的罕見腫瘤，通常屬非惡性腫瘤且不被認為是癌症。但由於腦膜瘤位於腦部與脊髓及其周圍位置，因此可能會導致嚴重問題。
3. PRAC建議醫生應監測病人是否出現腦膜瘤相關症狀，包括視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或手臂及腿無力。一旦病人被診斷出罹患腦膜瘤，必須永久停用該成分藥品。
4. 歐盟將要進行相關研究，以評估醫生對腦膜瘤風險的認知及如何避免此種風險。

TFDA 風險溝通說明：

1. 經查，我國核准含 cyproterone 成分單方藥品許可證共 3 張，其中文仿單分別於「禁忌」處刊載「現有或有腦膜瘤病史」；於「特殊警語及使用注意事項」處刊載「停經前和停經後的婦女長期(數年)使用 cyproterone acetate 每天 25mg 和以上的劑量，已被報導與腦膜瘤(單一或多重)發生有關。以本品治療的病人若被診斷出腦膜瘤，必須停止治療」；於「不良反應」刊載「腦膜瘤」。
2. 次查，我國核准含 cyproterone 成分複方藥品許可證共 3 張，其中文仿單已於「特殊警語與注意事項」：「腫瘤」，惟未刊載「腦膜瘤」。
3. 針對是否採取進一步風險管控措施，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項：

1. 含 cyproterone 成分單方藥品禁用於現有或曾有腦膜瘤病史之病人。
2. 停經前和停經後婦女長期(數年)使用 cyproterone acetate 每天 25mg 和以上劑量，已被報導與腦膜瘤(單一和多重)發生有關。以本品治療的病人若被診斷出腦膜瘤，必須停止治療。
3. 處方含 cyproterone 成分藥品時應提醒病人服藥後若出現不適症狀應立即回診，並應注意病人是否出現腦膜瘤的臨床症狀及癥兆，這些症狀可能包括視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、隨時間惡化之頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或四肢無力等。

病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史。若您具腦膜瘤病史，請務必告知醫師，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 服藥期間若出現視力變化、聽力喪失或耳鳴、嗅覺喪失、隨時間惡化之頭痛、記憶力喪失、癲癇發作或四肢無力等症狀，請立即回診。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

附件：[Cyproterone成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期	Montelukast 成分藥品安全資訊風險溝通表
2020/04/07	院內品項：Singulair 4mg、Singulair Chewable 5mg、SINGULAIR 10mg

藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 美國FDA迄今於不良事件通報資料庫 (FAERS) 中接獲82件疑似與使用含montelukast成分藥品有關聯的自殺成功案例，多數案例在自殺前已合併出現其他相關的神經精神症狀。在通報資訊較為完整的34件案件中，多數案例另具其他可能導致自殺行為的風險因子，如併用其他藥品或具有增加自殘或行為障礙風險的共病等。而有6案明確提及未獲得醫療人員提供對於該成分藥品潛在神經精神不良反應風險的相關教育。
2. 美國FDA運用主動監控系統 (Sentinel System) 對於6歲以上氣喘病人執行之觀察性研究，並回顧文獻中其他觀察性研究結果，皆沒有發現含montelukast成分藥品相較於吸入性類固醇會增加發生精神相關不良反應的風險。然這些研究有其限制，可能影響研究結果的解讀。
3. 由於含montelukast成分藥品具有潛在嚴重神經精神相關不良反應的風險，美國FDA認為部

分病人使用該成分藥品的臨床效益未大於風險，尤其當症狀較輕微且有其他適當替代藥品時，故擬限縮該成分藥品用於過敏性鼻炎病人時，應保留至使用其他過敏治療藥品後療效不佳或無法耐受其他治療藥品時才能使用；而醫師處方該成分藥品於氣喘病人前應考量其臨床效益與風險。

4. 美國FDA經綜合評估不良反應通報案件、觀察性研究與動物實驗文獻資料，並執行觀察性研究後，另考量許多臨床醫療人員和民眾對於含montelukast 成分藥品的精神相關不良反應風險仍缺乏警覺，決議將嚴重精神相關不良反應（包含自殺意念和行為）增列於加框警語（Boxed Warning）以加強現行仿單對此風險之警示。

TFDA 風險溝通說明：

1. 經查，我國業於97年、98年及107年多次發布新聞稿提醒醫師及病患或其照護者，需密切監視病患服藥後的行為及可能出現的不良反應，同時也提醒病患切勿自行停藥，倘若有任何疑問應儘速洽詢醫師或藥師。
2. 次查，我國核准含「montelukast」成分之藥品製劑許可證共31張，其中文仿單業於「注意事項」刊載「病人服用 Montelukast sodium 曾經報告有神經精神事件(見副作用)。由於其他因素也可能會導致這些事件，並不清楚是否與 Montelukast sodium 有關。醫師應與病人和/或照顧者討論這些不良經驗。指導病人和/或照顧者，如果發生神經精神變化，應通知其醫師」；「副作用-上市後使用經驗」刊載「精神病學異常：躁動包括侵略性行為或敵意、焦慮、沮喪、定向障礙、注意障礙、夢境異常、言語困難(口吃)、幻覺、失眠、記憶損害、強迫症、精神運動性過度活躍(包括易怒、坐立不安、顫抖)、夢遊、自殺的想法和行為(Suicidality)、抽搐(tic)」。
3. 本署現正評估是否針對含該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項：

1. 醫師開立處方含montelukast 成分藥品前應審慎評估其用藥的風險與效益，應監測病患是否出現神經精神等相關症狀，同時應提醒病患或其照護者嚴密監視病患服藥後情形，如出現行為改變、自殺意念或行為時應停藥並立即回診告知醫療人員。
2. 大部分病人的神經精神相關不良反應發生於含montelukast 成分藥品的治療期間，且多數病人的症狀在停藥後緩解；但卻有部分病人的症狀在停藥後仍持續或於停藥後才出現相關不良反應。

病人應注意事項：

1. 若有任何精神疾病相關病史，請於開始藥品治療前告知醫療人員，以利醫療人員審慎評估藥品治療之臨床風險效益。
2. 若您或您的小孩於用藥期間出現行為或情緒改變的相關症狀，包含：躁動（攻擊性行為或敵意）、專注障礙、夢魘、憂鬱、定向障礙或混亂、感覺焦慮、幻覺、易怒、記憶障礙、強迫症症狀、焦躁不安、夢遊、口吃、自殺意念或行為、顫抖、睡眠障礙、不自主肌肉顫動等，應停藥並立即回診告知醫療人員。
3. 若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。
4. 若對於藥品有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

附件: [Montelukast成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

詳細內容，請自行至本院 **KM-衛生福利部公告藥品警訊專區查詢：**

<http://km.domain.tahsda.org.tw/KM/listfolders.aspx?uid=13327>

肆、專題一

淺談 Dexmedetomidine 造成反彈性高血壓的發生率

林香妙藥師

有些重症患者因為病情關係需要氣管插管或無法與醫療照護人員溝通，病患會因為疼痛、恐懼、焦慮、呼吸困難或譫妄而痛苦，在加護病房常會使用 Sedative-analgesic 藥物來改善病人上列之痛楚或防止病患無法與呼吸器同步，包括 benzodiazepine 類藥物（如：diazepam、lorazepam、midazolam）、類鴉片類止痛劑（如：fentanyl、hydromorphone、morphine、remifentanyl）、propofol、dexmedetomidine、ketamine 及抗精神病藥物（如：haloperidol、quetiapine、ziprasidone）。另外有時也會加入 Acetaminophen、ketorolac 或抗癲癇藥物（如 Gabapentin、Pregabalin）當作輔助治療。¹

Dexmedetomidine（Precedex[®]）為高選擇性 α_2 腎上腺接受體作用劑，具鎮靜作用，是在上述情況中可以選擇的藥物之一。我國核准之適應症為：在加護病房治療期間初接受插管及人工呼吸器照護病人之鎮靜作用、非插管病人接受手術或其他程序前及/或手術或程序進行之鎮靜作用，無論上述何種情況，靜脈輸注投與 Precedex[®] 的時間，皆不得超過 24 小時。² 其心血管方面的不良反應有：低血壓（24%~56%）、心搏徐緩（5%~42%）、收縮壓性高血壓（28%）、心悸（25%）、舒張壓性高血壓（12%）、高血壓（11%）。³ 藥品仿單中在停藥的章節記載：持續使用 Precedex[®] 超過 24 小時而後遽然停藥將可能導致與另一個 α_2 腎上腺素作用劑 clonidine 類似的戒斷症狀，這些症狀包括在血壓升高及血中兒茶酚胺（catecholamine）濃度快速升高。停用 Precedex[®] 後 48 小時內，發生需要介入治療之心跳過快與高血壓的頻率小於 5%。若停用 Precedex[®] 後，發生心跳過快及/或高血壓，則須作支持性治療。²

雖然適應症及仿單建議都不得超過 24 小時，但是藥品資料庫上記載有臨床試驗證實其長期使用至 5 天的安全性與有效性皆和 lorazepam 與 midazolam 相當。³ 也有研究指出長期使用（超過 24 小時）dexmedetomidine 與傳統鎮靜劑相比可以減少病患使用呼吸器與停留加護病房的時間。⁴ 本篇主要是針對超過 72 小時輸注 dexmedetomidine 的病患於停藥後，反彈性高血壓的發生率是否會較其他鎮靜藥物高。

以下內容節譯自期刊 *Pharmacotherapy* (2019.Oct.)L.A.Flieller 等所著 Incidence of rebound hypertension after discontinuation of dexmedetomidine.⁵

在 2014 年曾有研究是針對 dexmedetomidine 比較其使用 24 小以內及超過 24 小時發生低血壓、高血壓、心搏過緩的發生率，發現沒有明顯差異。⁶ 而關於 dexmedetomidine 於處方時是否要避免突然的停藥來避免發生反彈性高壓，因這方面的案例報告稀少。於是此研究想要確定 dexmedetomidine 與其他鎮靜藥物使用超過 72 時，所產生反彈性高壓，是否有差異。

作者等人收納 2014 至 2017 年間於 Michigan Medicine 裡的加護病房（含外科、內科、外傷/燒傷、神經重症）使用鎮靜藥物者，且符合至少接受 72 小時持續輸注的病人。通常大多數病人首選是 propofol，但若患者使用這些鎮靜藥物於其他適應症（如酒精戒斷或癲癇），會被排除。使用 dexmedetomidine 這組為研究組，使用 propofol 或 midazolam 這組當控制組，兩組的比例為 1 比 3，而主要結果為停止輸注後發生反彈性高血壓的發生率，反彈性高壓的定義是有使用降血壓藥，在停止輸注 24 小時內發生，或是停止輸注 24 小時內有高血壓又重新給予輸注。評估工具為血壓紀錄及使用 Richmond Agitation Sedation Scale score（RASS）評估患者躁動及鎮靜程度。次要結果為 dexmedetomidine 累積劑量及持續輸注時間對反彈性高血壓發生率的影響，以及有或沒有高血壓病史的患者之間同樣結果的次族群分析。

研究組 54 位患者對比控制組 162 位患者，所得的結果這兩組所包含的病患的平均年齡、男性所占的比率、有高血壓病史、平均住院天數、APACHE III score 都是相當的。兩組之間發生反彈性高壓的比率沒有差異。研究組發生反彈性高血壓的比率為 16.7%（平均輸注時間為 77 小時）（有高血壓病史的佔 77.8%），控制組是 17.9%（平均輸注時間為 114 小時）（有高血壓病史的佔 69%）。

曾有小兒科使用 dexmedetomidine 停藥後產生停藥戒斷症候的報告，其症狀包括高血壓、嘔

吐及心搏徐緩，但也無法排除是否因同時使用鴉片類和 benzodiazepine 類藥物造成。⁷ 另外有兩個成人案例被報導，有可能是因為停用 dexmedetomidine 產生高血壓、心搏徐緩及躁動，此兩案例輸注時間為 144 及 168 小時(輸注速率 1.4mcg/kg/hr)，其中一個案例有瞳孔放大及發汗的現象。⁸

經過這次的研究得知，即使在停用長時間輸注 dexmedetomidine 後，產生反彈性高血壓的機率與使用 propofol 或 midazolam 這組並無差異。而原先有高血壓病史使用 dexmedetomidine 輸注後發生反彈性高血壓的有 47%，控制組有 43%，但也有原先無高血壓病史發生反彈性高血壓的 (6.6%, 10%)。這個發現提醒我們，在有高血壓病史的患者，處方鎮靜劑時需小心調整劑量或重新調整高血壓的藥物。Dexmedetomidine 的輸注時間長短並不會影響發生反彈性高血壓的機率。

Dexmedetomidine 與 propofol 或 midazolam 比較，沒有觀察到增加反彈性高血壓的發生率。反而似乎和病患是否有高血壓病史有關。因此在有高血壓病史的患者身上使用 dexmedetomidine 時，拉長調整的時間可能較為合適。

臨床在使用鎮靜劑時，盡量都會以越小劑量及越短的使用時間為原則，但是上述研究顯示無論使用 dexmedetomidine 時間的長短，在有高血壓病史的病患停藥時，需要更加小心調整藥品劑量，以避免反彈性高血壓。此外仿單也建議應告知病人在使用 Precedex[®] 48 小時內，出現虛弱、困惑、排汗增加、體重減輕、腹痛、渴望攝取鹽分、腹瀉、便秘、頭暈或頭昏眼花等症狀時，應盡速回報醫療人員。²

參考資料

1. Tietze K.J. & Fuchs. B. Sedative-analgesic medications in critically ill adults: Propertis, dosage regimens, and adverse effects. In: UpToDate, Parsons, P.E., O'Connor, M.F., Finlay, G., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 01, 2020.)
2. Dexmedetomidine (Precedex[®]) 藥物仿單
3. Dexmedetomidine: Drug information. In: UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 01, 2020.)
4. Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015
5. Flieller, L. A., Alaniz, C., Pleva, M. R., & Miller, J. T. (2019). Incidence of Rebound Hypertension after Discontinuation of Dexmedetomidine. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 39(10), 970-974.
6. Ozaki M, Takeda J, Tanaka K, et al. Safety and efficacy of dexmedetomidine for long-term sedation in critically ill patients. *J Anesth.* 2014;28(1):38-50
7. Darnell C, Steiner J, Szmuk P, Sheeran P. Withdrawal from multiple sedative agent therapy in an infant: is dexmedetomidine the cause or the cure?. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(1):e1-3
8. Kukoyi A, Coker S, Lewis L, Nierenberg D. Two cases of acute dexmedetomidine withdrawal syndrome following prolonged infusion in the intensive care unit: Report of cases and review of the literature. *Hum Exp Toxicol.* 2013;32(1):107-10

專題二

淺談成人高血糖急症之藥物治療

蕭意潔藥師

一、前言

當體內缺乏足夠的胰島素時，會導致身體的醣類無法被有效的利用，造成高血糖急症，而常見的高血糖急症主要有二種：糖尿病酮酸血症(Diabetic ketoacidosis, DKA)和高血糖高滲透壓狀態(Hyperosmolar hyperglycemic state, HHS)。

兩者的致病機轉相似，皆有胰島素缺乏及拮抗賀爾蒙(昇糖素、生長激素、腎上腺素、皮質醇)增加的現象，使得糖質新生跟肝糖分解作用增加，降低脂質新生和糖解作用，最後導致高血糖的發生。而高血糖又會引發滲透性利尿，使得病患進入脫水狀態，惡化高血糖症狀。是故兩者之治療方式相似，惟糖尿病酮酸血症是極度缺乏胰島素的狀態，導致脂肪分解增加，血中游離脂肪酸濃度上升，增加酮體生成，最終出現酸中毒現象。

二、高血糖急症的診斷與分類

根據美國糖尿病協會建議可簡單判斷兩種疾病差別

1. 糖尿病酮酸血症

- 高血糖：血糖大於 250 mg/ dL 就有可能發生
- 酮體反應：血液與尿液酮體呈陽性
- 電解質失衡：血液的陰離子間距大於 10-12 mEq/ L
- 代謝性酸血症：血中酸鹼值小於 7.30 且碳酸氫鹽小於 18mEq/ L

2. 高血糖高滲透壓狀態

- 高血糖：血糖濃度常高於 600mg/ dL，甚至高達 1000mg/ dL 以上
- 高滲透壓：有效滲透壓高於 320mOsm/kg
有效滲透壓 = 2 x 血鈉 (mEq/ L) + 血糖 (mg/dL) / 18
- 酮體反應：血液與尿液不會有明顯的酮體反應
- 血中酸鹼值大於 7.30 且碳酸氫鹽大於 18mEq/ L

三、高血糖急症的症狀

糖尿病酮酸血症和高血糖高滲透壓狀態症狀整理於下表

分類	糖尿病酮酸血症	高血糖高滲透壓狀態
病程	較快，通常 24 小時內	持續數天
高血糖症狀	口渴、多尿、體重減輕	口渴、多尿、體重減輕
神經症狀	遲鈍、昏睡、昏迷(少)	遲鈍、昏睡、昏迷(多)
其他	噁心、嘔吐、腹部疼痛、過度換氣(Kussmaul respirations)、呼氣水果味	

四、高血糖急症的治療方式

主要有三大原則，包括補充輸液以改善體液不足並降低滲透壓，補充電解質以校正電解質失衡，給予胰島素以降低血糖和抑制酮體的產生，另外，找出促發因子給予適當的治療並降低併發症的發生。

1. 輸液補充

初始以 Normal saline 作為補充體液的第一選擇，但需因患者狀態調整流速跟劑量，對於低血容性休克的患者來說，在三小時內給予至少 30 mL/ kg 輸液，而低血容無休克的患者則是每小時給予 15-20 mL/ kg，四小時總和小於 50 mL/ kg。

而後評估患者電解質濃度、尿量及臨床反應，依校正後血鈉濃度挑選合適的輸液種類，當校正後血鈉濃度小於 135 mEq/ L，每小時給予 Normal saline 250-500 mL；校正後血鈉濃度大於或等於正常值時，則選擇 Half saline 250-500 mL/ hr。

- 校正血鈉公式：測得的血清鈉濃度 + (2 x (血清葡萄糖 - 100)) / 100)

當糖尿病酮酸血症患者血糖值達到 200 mg / dL(高血糖高滲透壓狀態 250-300 mg / dL)需添加葡萄糖至輸液中，避免低血糖發生。

2. 補充電解質-鉀

因為滲透性利尿跟高醛固酮血症，幾乎所有高血糖患者都會大量流失鉀離子，但由於缺乏胰島素跟高滲透壓狀態，導致細胞內鉀離子分布到血液中，使得血鉀濃度看似正常，一旦開始補充輸液跟胰島素後，血鉀會快速下降。

依患者血鉀濃度調整劑量整理於下表

血鉀濃度	處理方式
大於 5.3 mEq/ L	不需額外補充鉀離子，每兩小時監測一次即可
介於 3.3 至 5.3mEq/ L	20-30 mEq/ L/ hr 氯化鉀，維持血鉀濃度在 4-5mEq/ L
小於 3.3 mEq/ L	20-40 mEq/ L/ hr 氯化鉀

補充鉀離子期間，需密切監測腎功能，若尿量每小時小於 50 mL，應重新評估補充量。

3. 給予胰島素

胰島素可降低肝糖產生並增加周邊組織的血糖使用率，抑制脂肪分解作用，減少酮體產生，對於中度以上糖尿病酮酸血症及高血糖高滲透壓狀態患者，都應接受靜脈注射 regular insulin 治療，輕度糖尿病酮酸血症患者可考慮使用皮下 rapid-acting insulin (insulin lispro, aspart, and glulisine)，在使用胰島素前需注意血鉀濃度是否大於 3.3 mEq/L，否則將惡化低血鉀症狀。

胰島素使用劑量參見下表

靜脈注射 regular insulin	
起始劑量	0.1 units/ kg
5 分鐘後靜脈持續輸注	0.1 units/ kg/ hr
皮下 rapid-acting insulin(限輕度糖尿病酮酸血症)	
起始劑量	0.3 units/ kg
維持劑量	0.1 units/ kg
以上用法若給藥後一小時，血糖無下降約 50-75 mg/dL，須加倍胰島素劑量	
調整劑量	
糖尿病酮酸血症血糖降至 200 mg/ dL	regular insulin
高血糖高滲透壓狀態血糖降至 300 mg/ dL	0.02 to 0.05 units/ kg/ hr
轉換為皮下注射的時機	
糖尿病酮酸血症	酮體消失且可進食
高血糖高滲透壓狀態	血糖降至 250-300 mg/ dL
建議在飯前給予皮下短效或速效胰島素，並持續靜脈輸注 2-4 小時，因為馬上停止靜脈輸注可能導致高血糖或酮酸血症復發。	
若要換成基礎胰島素(NPH, glargine, or detemir)，建議於前一晚給藥並降低靜脈輸注胰島素的速率。	

五、高血糖急症的治療目標

1. 糖尿病酮酸血症患者：酮體血液的陰離子間距小於 12 mEq/L
2. 高血糖高滲透壓狀態患者：精神狀態改善，有效滲透壓小於 315mOsm/ kg
3. 患者可以進食

六、結論

高血糖高滲透壓狀態和糖尿病酮酸血症是糖尿病患者最嚴重的兩個急性併發症，雖然近年對高血糖急症的病理機轉及其診斷治療已有深入瞭解但高血糖高滲透壓狀態的死亡率仍有 10%到 20%，其中大多是因潛在疾病引起的死亡，鮮少是直接由高血糖導致的。但高血糖急症在預後會增加昏迷和低血壓風險，在事件發生 4 到 8 年，仍對死亡風險增加有顯著影響，因此需積極預防高血糖急症的發生。

參考資料

1. Hirsch, I. B., & Emmett, M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment. In: UpToDate, Nathan, D.M., Mulder, J.E., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 01, 2020.)
2. Hirsch, I. B., & Emmett, M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis. In: UpToDate, Nathan, D.M., Mulder, J.E., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 01, 2020.)
3. Hirsch, I. B., & Emmett, M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis. In: UpToDate, Nathan, D.M., Wolfsdorf, J.I., Mulder, J.E., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 01, 2020.)
4. 社團法人中華民國糖尿病學會 (2018)。2018 糖尿病臨床照護指引。台北市：社團法人中華民國糖尿病學會。

伍、藥物諮詢Q & A

- Q. 如果對蛋過敏的民眾可不可以施打流感疫苗？
- A. 每年10月左右將會開始進行該年度流感疫苗的預防注射，我國政府也對特定對象補助公費

施打，2019年政府採購之流感疫苗廠牌如下表一所示。

持有許可證廠商	品名	劑型	適用年齡
國光生物科技股份有限公司	AdimFlu-S“安定伏”裂解型四價流感疫苗	0.5mL	提供3歲以上使用
賽諾菲股份有限公司	Vaxigrip Tetra巴斯德四價流感疫苗	0.5mL	提供6個月以上使用

兩個藥品仿單中皆記載在製造時使用雞蛋^{2,3}，且Vaxigrip Tetra巴斯德四價流感疫苗仿單中記載：已知對「蛋」之蛋白質有嚴重過敏者，可在門/住診由熟悉處理過敏症狀之醫事人員提供接種，並於接種後觀察30分鐘，無不適症狀再離開。³另外衛生福利部疾病管制署在疫苗安全及接種篇中特別對於對雞蛋或蛋的蛋白質過敏者給予建議，如下表二所示

對雞蛋/蛋的蛋白質過敏者是否可接種流感疫苗？
雞蛋過敏大多發生於接觸後30分鐘內，常見症狀是皮膚出疹與搔癢，依現有針對雞胚胎蛋培養法製造之不活化流感疫苗研究顯示，對於曾因吃蛋發生嚴重過敏症狀者，仍可在門/住診由熟悉處理過敏症狀醫事人員提供接種，並於接種後觀察30分鐘，無不適症狀再離開。
為何對「蛋」的蛋白質有嚴重過敏者，不再列為流感疫苗接種禁忌症？
依國際文獻資料顯示，對「蛋」的蛋白質有嚴重過敏者，接種流感疫苗後出現嚴重過敏反應之機率極低，因此我國傳染病防治諮詢會預防接種組專家建議可參依美、英等國作法，將「已知對『蛋』之蛋白質有嚴重過敏者」自接種禁忌症移除，惟應於注意事項(precaution)加列對蛋嚴重過敏者接種疫苗之相關說明內容。

對於蛋過敏不再列於禁忌症原因如下：

1. 疫苗製造技術提升使疫苗中所含的卵白蛋白比以前更少，有研究指出2000年左右的流感疫苗所含卵白蛋白含量約42 μ g/ mL，而2010-2011年美國FDA批准的流感疫苗的卵白蛋白含量均低於1.2 μ g/ mL。⁵
2. 回顧以往施打經驗，對於雞蛋過敏的族群使用流感疫苗發生過敏的機率和風險和一般族群沒有顯著差異。另外對雞蛋中的蛋白質過敏的人，某些人仍然可以耐受經過烹煮或烘焙的雞蛋製品，因此以是否對雞蛋過敏來作為對疫苗是否過敏的判斷並不準確。⁶
3. 美國氣喘過敏與免疫學會及美國氣喘過敏與免疫學院(American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology/ American College of Allergy, Asthma, and Immunology, AAAAI/ ACAAI)給予以下建議：
 - 應將流感疫苗接種給對雞蛋有任何程度過敏的人，如同一般的群眾。
 - 除了原本使用疫苗應採取的預防措施，對於雞蛋過敏的人使用流感疫苗，沒有額外的特殊建議。⁷
4. 美國疫苗接種諮詢委員會 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 在2019-2020年流感季節的指南中指出，任何程度的雞蛋過敏者都可以接種任何適合該年齡的流感疫苗，但建議對雞蛋產生嚴重過敏的人應在醫事人員監督的醫療環境中使用疫苗。⁸
5. 美國兒科學會 (American Academy of Pediatrics, AAP) 對於2019-2020流感季給與下列建議建議：
 - 充分的證據表明，對雞蛋過敏的人可以安全地接種流感疫苗，而無需採取任何額外的預防措施。

- 雞蛋過敏不是流感疫苗的禁忌。
- 對雞蛋過敏比起不對雞蛋過敏的流感疫苗接種者，全身性過敏反應風險不會較大。
- 對流感疫苗曾發生過敏反應的孩子，應由專科醫師進行評估後決定將來是否應接種該疫苗。⁹

最後回到國內資訊，查詢我國衛生福利部食品藥物管理署公告的藥品安全資訊，近三年的年度季節性流感疫苗不良事件通報摘要報告，其內容節錄整理如下表三

年度	統計時間	使用總量	不良反應件數		平均通報件數
			非嚴重	嚴重	
108-109	108.11.15-109.02.26	598.7萬劑	93件	22件	每十萬劑有1.9件
107-108	107.10.15-108.02.26	529.4萬劑	129件	59件	每十萬劑有3.6件
106-107	106.10.01-106.12.27	587.6萬劑	84件	34件	每十萬劑有2.0件

非嚴重不良反應症狀有：嘔吐、疲倦、嗜睡、痠痛、接種部位紅腫、注射部位局部反應、發燒、肌肉無力、肌肉痛、頭暈、頭痛、紅疹、搔癢等，而嚴重不良事件通報中也未觀察到安全疑慮，雖然沒有針對蛋過敏族群有特別的報告，但最終的評估結果為疫苗無安全疑慮^{10,11,12}。

綜觀上列因素，對於沒有疫苗禁忌症的高風險族群仍然建議每年按時施打流感疫苗，對雞蛋過敏的民眾可以在有熟悉處理過敏症狀醫事人員的情況下接種，並於接種後觀察30分鐘，無不適症狀再離開。

參考資料：

1. 衛生福利部疾病管制署 疫苗接種計畫篇. Retrieved April 9, 2020, from https://www.cdc.gov.tw/Category/QAPage/jWgjO_d826X_F9TURP2_Qg
2. 安定伏裂解型四價流感疫苗藥品仿單.
3. 巴斯德四價流感疫苗藥品仿單.
4. 衛生福利部疾病管制署 疫苗安全及接種篇. Retrieved April 9, 2020, from https://www.cdc.gov.tw/Category/QAPage/kdRH13t_DqJHL4n3N0RVHg
5. McKinney KK, Webb L, Petersen M, Nelson M, Laubach S. Ovalbumin content of 2010-2011 influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1629-32
6. Kelso, J.M., & Wang, J. Influenza vaccination in individuals with egg allergy. In: UpToDate, Sicherer, S., TePas, E., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 09, 2020.)
7. Greenhawt M, Turner PJ, Kelso JM. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(1):49-52
8. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019-20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.* 2019;68(3):1-21
9. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2019-2020. *Pediatrics.* 2019;144(4)
10. 衛生福利部食品藥物管理署 106-107 年度季節性流感疫苗不良事件通報摘要報告 106.12.21~106.12.27 Retrieved April 17, 2020, from <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f636694215688763024>
11. 衛生福利部食品藥物管理署 107-108 年度季節性流感疫苗不良事件通報摘要報告 108.02.21~108.02.26 Retrieved April 17, 2020, from <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f636868822834881682>
12. 衛生福利部食品藥物管理署 108-109 年度季節性流感疫苗不良事件通報摘要報告 109.2.20~109.2.26 Retrieved April 17, 2020, from <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637183969890181814>

本期結束