



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：藥劑部

編輯：藥劑部臨床藥學組

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

101 年 4 月第 86 期

本期專題

1. Propofol 之藥理作用及臨床使用規範

2. 藥物安全資訊：

(I) 美國 FDA 再次修正抗憂鬱劑 citalopram HBr 的警示建議

(II) 蛋白酶抑制劑與 Statin 類降膽固醇藥併用可能增加嚴重肌肉不良反應風險

Propofol 之藥理作用及臨床使用規範

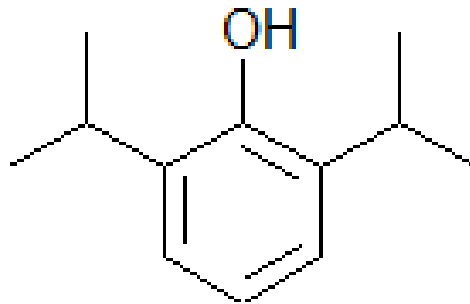
撰稿：張麗雯藥師；校稿：施李碧玉組主任

壹、前言

Propofol 屬於全身麻醉劑，具有神經保護作用。近來發生多起使用不當而致死之案例，如知名搖滾天王麥可傑克森因注射 propofol 而猝死；診所為病患植髮時，使用 propofol 進行麻醉，造成意外死亡；某知名醫師長期為失眠的妻子施打 propofol，因注射劑量不當，導致患者身亡。如何提供臨床專業人員作業準則，在適當的注射時機，投予正確的劑量，或選擇不具活性代謝物之其他麻醉藥物，以降低不良反應乃是重要的課題。

貳、Propofol 的藥理作用

Propofol 具超短效的鎮靜安眠作用，臨床上可用於誘導及維持麻醉，目前本院使用 Propofol 之商品名為「Propofol-Lipuro 1% 10 mg/ml，柏朗普洛福靜脈注射液」。Propofol 並非鎮痛劑，因此用以緩和疼痛時會與 opioid 類的藥物，例如 fentanyl 併用¹。Propofol 作用機轉是與 γ -aminobutyric acid receptor 結合，與 Benzodiazepine 類的機轉不同。Propofol 主要由 2,6-diisopropylphenol 結構物（圖一）、豆油（Soybean oil）、甘油（Glycerol）、卵磷脂（Egg lecithin）共同組合而成³，具有高度親脂性，通過血腦障壁（blood-brain barrier）的半衰期約只有 1-3 分鐘，鎮靜起始作用時間非常快速（約 30-40 秒內）。



圖一、Propofol 的結構式

Propofol 高度親脂性使其可以大量分佈與迅速作用於中樞神經，平均進入血腦障壁半衰期的時間約 2.9 分鐘⁵。在麻醉劑量下，以大鼠進行大腦缺血模式（global brain ischemic model）的實驗顯示，藥物對神經元的保護作用，主要是由於藥物調節攝入的 glutamate 和受體結合，保護海馬迴 CA1 區（hippocampal CA1 subfield）的角錐形細胞（pyramidal neurons），延遲因全腦缺血所造成的神經細胞死亡⁶。Propofol 可提供與 thiopental 相同的腦細胞保護作用³；一項以大鼠進行的臨床試驗發現，失血性休克一般指創傷後多重器官衰竭，休克後的輸液治療誘發產生許多發炎的介質，引發全身的發炎反應，甚至死亡，propofol 可以降低自發性高血壓引發增高的 GOT, GPT, BUN, LDH, CPK 生化值，改善失血性休克後，肝、腎、肺等器官嚴重損傷與死亡率⁷。

本藥可降低大腦血流、大腦代謝的氧氣消耗量、顱內的壓力，增加腦血管的拮抗性^{8,9}；可用於頭部受傷患者手術時之麻醉、鎮靜、降低顱內壓，或控制癲癇重積狀態（status epilepticus）¹⁰。國內衛生署並未核准該藥品做為預防或治療頑固型癲癇發作，處方本藥時，宜謹慎評估病人之用藥風險與效益，並監視其用藥後可能發生之不良反應。

Propofol 靜脈注射麻醉大約 10 到 50 秒，誘導劑量 2~2.5 mg/kg，投予超過 20 秒後失去意識¹¹。由於持續時間短、作用後能迅速甦醒，廣泛應用於臨床麻醉科與重症加護病房的鎮靜作用。Propofol 對中樞神經的鎮靜作用及麻醉深度，和劑量呈依存關係（dose-dependent），使得腦血流、顱內壓、腦組織代謝率與腦組織葡萄糖率下降，雖然快速達到預期的鎮靜療效，

但是一旦停藥便可迅速恢復意識。本藥有 97-99% 會與血中蛋白質鍵結，經由 cytochrome 2B6 肝結合作用（hepatic conjugation），形成無活性的代謝物，88% 由腎臟排出，平均排除半衰期 1.5~12.4 小時^{12,13,14,15}。

目前健保局對於 propofol 訂定之使用規範為：限使用人工呼吸器治療且需要每日進行神智評估之病例使用，不得作為例行性使用，每次使用以不超過 72 小時為原則。

參、Propofol 的投予劑量

一、一般麻醉（General anesthesia）¹⁶

投藥的劑量與比例應視個體臨床反應調整其劑量，小於 55 歲的健康成人，起始作用（onset）建議劑量為靜脈注射 40 mg/10 sec 直到 2~2.5 mg/kg。維持劑量建議持續性靜脈注射 100~200 mcg/kg/min (6~12 mg/kg/h) 或間歇性有需要時瓶裝劑量 20~50 mg。

二、被監測下麻醉照護的鎮靜作用（Monitored anesthesia care, MAC sedation）¹⁶

投藥的劑量與比例應視個體臨床反應調整其劑量，小於 55 歲的健康成人，最初的 MAC 鎮靜作用，需慢慢地鎮靜、並避免窒息或低血壓，建議靜脈初劑量 100~150 mcg/kg/min (6~9 mg/kg/h) 或 slow IV 0.5 mg/kg 3~5 min，隨之，立即維持輸注劑量的狀態。MAC 的維持劑量，輸注 25~75 mcg/kg/min (1.5~4.5 mg/kg/h) 或間歇性瓶裝劑量 10~20 mg。

三、鎮靜作用的程序（Procedural sedation）¹⁷：建議靜脈注射最初劑量為 1 mg/kg，隨之 0.5 mg/kg 每 3~5 min 有需要鎮靜時使用。

肆、Propofol 的不良反應

Propofol 在治療期間會產生不良的反應包括心跳過慢、低血壓、發燒、心律不整、嗜睡、肝毒性與癲癇¹⁸，長期注射會有三酸甘油脂過高與胰臟炎³。使用 propofol 與死亡有關聯，乃是因為呼吸衰竭，或是續發性 propofol 輸注症候群（Propofol Infusion Syndrome, PRIS），即持續過度輸注一天以上，導致心肌梗塞或心律不整；輸注期間大於 5 mg/kg/h，並超過 48 小時，亦可能與增加 PRIS 的風險有關¹⁸。近來有少數案例使用低劑量亦導致 PRIS 的發生，建議給予 6~8 mg/kg/min 的碳水化合物替代，可預防 PRIS 的發生¹⁰。麻醉師對 propofol 產生的 PRIS 或其他不良反應必須高度警覺，謹慎投予劑量，嚴格執行加監測，倘若發生代謝性酸中毒或心律不整，應立刻停藥，以降低死亡率。

Propofol用於危急、24小時內短時間鎮靜作用，應注意患者可能的低血壓與心肌抑制。由於含有脂質，若同時給予全靜脈營養時，需考量propofol的脂肪量。為避免增加感染的機會，必須每12小時重新更換新的瓶裝propofol與注射管³。

伍、醫護人員對Propofol使用之注意事項

Propofol短期使用有溫和的欣快感、幻覺與解除抑制感，長期使用卻導致成癮性；而由於病人呈現良好的休息狀態、又易喚醒，因此容易被濫用。同時基於本藥陡峭的劑量反應曲線，暗藏潛在誤用的風險，甚而可能因不當的使用，造成死亡，所以須在有效監測下使用^{19,20}。臺灣近年所發生多起propofol致死案件，可能是被誤用、濫用、錯用，投予劑量失當、或不良反應等因素造成，醫療人員除向相關機關通報之外，合理用藥概念及技術提升也非常重要。

另一方面，專家建議應積極進行個案及實證臨床案例研究，找出propofol造成濫用的原因²¹，以期能對政府提出建議，建立有效的管控機制，而在此之前，醫護人員必須嚴謹管控propofol之使用。臨床上，則應注意周全的麻醉環境與設備，例如麻醉時的監測器、心臟功能顯示器、動脈血壓器、心電圖等。在麻醉期間，功能性神經影像與大腦活動之電生理學和行為的評估，可提供醫療人員更瞭解麻醉的深度對認知功能的神經細胞網絡之影響²²；其它血液檢驗如troponin I, creatine kinase, myoglobin與電解質的監測等亦是重要的評估指標。

在用藥管理上，建議臨床醫療人員應當建立propofol失效模式與效應分析、或根本分析，以落實管控臨床麻醉鎮靜劑使用之SOAP機制，而各衛生機構與麻醉專業人員，可樹立確效的propofol與其他麻醉藥物之使用規範，以提昇大眾用藥安全。

陸、參考文獻

1. Miner JR, Burton JH. Clinical practice advisory: Emergency department procedural sedation with propofol. *Ann Emerg Med* 2007;50(2):182-7.
2. UpToDate online 17.1. Accessed Feb, 2012.
3. 陳冠豪、蔡忠廷、李俊鋒等著。認識門診常用之全身麻醉及急救藥物。中華牙醫學會 2008;207:34-44。
4. 項怡平、楊禮瑜。成人加護病房止痛劑與鎮靜劑的選擇。長庚醫學報 2004;11 (4):1-4。
5. Schuttler J, Schwilden H, Stoeckel H. Pharmacokinetic-dynamic modelling of diprivan. *Anesthesiology* 1986;65:A549.

6. Cai J, Hu Y, Li W, et al. The neuroprotective effect of propofol against brain ischemia mediated by the glutamatergic signaling pathway in rats. *Neurochem Res* 2011; 36:1724–31.
7. 李崇仁。以清血大鼠模式探討 propofol 對於失血性休克後器官損傷的影響。慈濟大學醫學研究所博士論文。2009。
8. Candelaria LM, Smith RK. Propofol infusion technique for outpatient general anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53:124-8.
9. Mackenzie N, Grant IS. Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia* 1987; 42:3-6.
10. 范郁青。罕見但易致命的 Propofol 輸注症候群。藥學雜誌 2011;106(27-1):103-9。
11. McCollum JS, Dundee JW. Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 1986; 41:995-1000.
12. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, et al. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988; 60:146-50.
13. Product Information: Diprivan(R), propofol. AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE, 99.
14. Oda Y, Hamaoka N, Hiroi T, et al. Involvement of human liver cytochrome P4502B6 in the metabolism of propofol. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:281-5.
15. Vree TB, de Groot P-MRM, van Beem HBH, et al. Disposition and renal clearance of propofol and its glucuronide metabolites after a short intravenous infusion of propofol. *Clin Drug Invest* 1997; 13:145-51.
16. Product Information: DIPRIVAN(R) IV injectable emulsion, propofol IV injectable emulsion. APP Pharmaceuticals LLC, Schaumburg, IL, 2008.
17. Miner JR, Danahy M, Moch A, et al. Randomized clinical trial of etomidate versus propofol for procedural sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007; 49(1):15-22.
18. Micromedex 2.0: propofol. Accessed Feb, 2012.
19. Iwersen-Bergmann S, Rösner P, Kühnau HC, et al.(2001). Death after excessive propofol abuse. *International Journal of Legal Medicine* 2001;114 (4–5): 248–51.
20. Kranjoti EF, Mavroforou A, Mylonakis P, et al. Lethal self administration of propofol (Diprivan): A case report and review of the literature. *Forensic Science International* 2007;167 (1):56–8.
21. Wilson C, Canning P, Caravati EM. The abuse potential of propofol. *Clin Toxicol (Phila)* 2010 Mar;48(3):165-70.
22. Wolfgang Heinkeand Stefan Koelsch. The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function .*Current Opinion in Anaesthesiology* 2005, 18:625–31.

藥物安全資訊 (I)

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、美國 FDA 再次呼籲 citalopram hydrobromide 有潛在致心律不整風險

繼 2011 年 8 月，FDA 最近再次修改抗憂鬱劑 citalopram HBr (Celexa) 的劑量與警示建議，提醒本藥品每日劑量不得大於 40 mg，因為會造成 QT 間隔延長而致危險心律不整。然而為了一些非常需要 citalopram HBr 的病人而言，FDA 近日做了幾項建議：

- 一、雖然不建議用於可能有 QT 間隔延長風險者，若非得使用，建議監測 ECG、體液電解質。
- 二、先天性 QT 間隔過長的病人，特別容易有 Torsade de Pointes、心室心律不整、突發性死亡等風險，然而 FDA 已將原本「禁忌」使用於此類病人的警語改為「不建議使用」，因對於缺乏其他替代藥物者而言，低劑量使用下是有益的。
- 三、60 歲以上者每日最大劑量不得超過 20 mg。
- 四、若病人的 QT 間隔檢測持續大於 500 ms，則必須停用此藥。

貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. Drugs. Drug Safety and Availability. FDA Drug Safety Communication: Celexa (citalopram hydrobromide) - Drug Safety Communication: Revised Recommendations, Potential Risk of Abnormal Heart Rhythms. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm> Accessed March, 2012.

藥物安全資訊 (II)

撰稿：魯曜慶藥師；校稿：李佳利主任

壹、蛋白酶抑制劑 Protease Inhibitors 與 Statin 類降膽固醇藥品併用可能增加嚴重肌肉不良反應風險¹

治療後天免疫缺乏症候群的雞尾酒療法 (highly active anti-retroviral therapy, HAART) 中常併用多種抗反轉錄病毒藥物 (antiretroviral agents)，而其中的蛋白酶抑制劑 (Protease inhibitors, PI) 若與降膽固醇藥物中的 statin 類併用，有可能增加發生肌肉病變不良反應的風險，嚴重者會導致橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)，可能引發急性腎衰竭，並危及生命。

Statin 類降膽固醇藥物作用機轉為競爭性抑制 HMG CoA 還原酶 (HMG CoA reductase)，以減少膽固醇的生合成，並經由肝臟 CYP3A4 代謝²；而 PI 為 CYP3A4 的強力抑制劑³，並且在治療的過程中常伴隨脂質代謝障礙 (lipodystrophy) 的發生，如：高三酸甘油脂血症 (hypertriglyceridemia)、高膽固醇症 (hypercholesterolemia)^{4,5,6,7}，因此使用 PI 的患者常需併用降膽固醇的藥物。

根據美國藥物食品安全局的公告，使用 PI 併用 Statin 時，應特別注意是否有肌肉疼痛、壓痛或肌肉無力的不良反應，並依照其用藥建議，更換其它的藥品或調整劑量。

表一、本院相關 Statin 及蛋白酶抑制劑

學名	商品名
A、Statin 類降膽固醇藥物	
Atorvastatin	Lipitor®、Caduet® (複方)
Fluvastatin	Lescol XL®
Lovastatin	Sancos®、Lovasta®
Pravastatin	Mevalotin®
Rosuvastatin	Crestor®
Simvastatin	Simvatin®、Zocor®、Zolotin®、Simvahexal® (複方)、Vytorin® (複方)
B、蛋白酶抑制劑	
Atazanavir	Reyataz®
Darunavir	Prezista®
Ritonavir	Norvir®
Tipranavir	Aptivus®
Lopinavir + Ritonavir	Kaletra®

表二、美國藥物食品安全局用藥建議（僅列出院內品項）

Statin 類	Protease Inhibitor 類	用藥建議
Atorvastatin	Tipranavir + Ritonavir	配伍禁忌，不可併用
	Lopinavir + Ritonavir	必要使用 Atorvastatin 的最低劑量
	Darunavir + Ritonavir	Atorvastatin 每日不可超過 20mg
Fluvastatin	尚無相關資料	
Lovastatin	All PI	配伍禁忌，不可併用
Pravastatin	Lopinavir + Ritonavir	無劑量限制
	Darunavir + Ritonavir	
Rosuvastatin	*Atazanavir ± Ritonavir	Rosuvastatin 限用每日一次 10mg
	Lopinavir + Ritonavir	
Simvastatin	All PI	配伍禁忌，不可併用

*指當使用 Atazanavir 單方或 Atazanavir/Ritonavir 複方都適用此用藥建議

參、參考資料

1. Food and Drug Administration. [Drug Safety and Availability](#). FDA Drug Safety Communication: Interactions between certain HIV or hepatitis C drugs and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm> Accessed March, 2012.
2. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292:1160
3. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Lexi-Comp Drug Information Handbook*, 20th Edition. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2012.
4. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881.
5. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000; 275:20251.
6. Behrens GM, Boerner AR, Weber K, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110:1319.
7. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008; 300:555.