



# 彰基藥訊

CCH Pharmacy Newsletter

90

發行人：簡素玉 主編：彰化基督教醫院藥學部 總編：施雅分

程

國內  
郵資已付

彰化郵局許可號  
彰化字第878號  
雜誌

『無法投遞時請退回』

## 本期要目

急性心衰竭治療的新選擇用藥—Levosimendan..... 黃滢璇藥師  
脂肪乳劑靜脈輸液的特殊用途：藥物解毒劑..... 徐麗珍藥師

## 臨床藥學

# 脂肪乳劑靜脈輸液的特殊用途： 藥物解毒劑

■徐麗珍藥師 撰寫 ■徐雅玫藥師 審閱

### 一、前言：

脂肪乳劑靜脈輸液(intravenous lipid emulsions, ILE, 如：Intralipid<sup>®</sup>、Lipofundin<sup>®</sup>、Lipovenoes<sup>®</sup>、Clinoleic<sup>®</sup>、Smoflipid<sup>®</sup>等)主要臨床用途為靜脈營養治療患者的脂肪來源與熱量供給。然而自1998年一項動物試驗結果顯示靜脈輸注脂肪乳劑可提高局部麻醉劑bupivacaine的致死劑量上限後<sup>1</sup>，陸續有其他動物試驗與人類案例報告發現脂肪乳劑靜脈輸液具有解除局部麻醉劑全身性毒性(local anesthetic systemic toxicity, LAST)與鈣離子阻斷劑、乙型交感神經接受體阻斷劑、抗憂鬱藥、抗精神藥、抗癲癇藥等藥物急性中毒的特質<sup>2</sup>，擴展了此類藥品作為脂肪復甦療法(lipid resuscitation therapy, LRT)的臨床用途。本文將著重於脂肪復甦療法的介紹。

### 二、解毒機轉：

現今對脂肪乳劑靜脈輸液的解毒機轉尚未明確釐清，但有學者提出不同假說作為解釋，目前較為接受的假說有2種，敘述如下：

#### 1. 清除作用(scavenging effects)<sup>2</sup>

清除作用的假說證據源自數個體內、體外研究結果。這些研究顯示脂肪乳劑靜脈輸液透過產生濃度差將親脂性藥物[定義：辛醇-水分佈係數(octanol-water partition coefficient, Log P)大於2]自高濃度的中毒細胞、組織、器官轉移到其他低濃度區域，亦即加速中毒藥物在體內進行重分配(redistribution)。以親脂性藥物bupivacaine、lidocaine和amitriptyline為例，脂肪乳劑靜脈輸液可加速該藥自感受性較敏感的腦部與心臟轉移到其他肌肉、脂肪組織(儲存區)、肝臟(代謝藥物)和腎臟(排除藥物)，達到解毒效果<sup>3</sup>。

#### 2. 直接心臟作用(direct cardiac effects)<sup>2</sup>

支持脂肪乳劑靜脈輸液具有直接心臟作用的根據包含(1)研究顯示無論中毒與否，單獨給予脂肪乳劑靜脈輸液皆可改善心輸出量與提高血壓、(2)心肌細胞偏好以脂肪酸作為能量，脂肪乳劑可提供脂肪酸來源、(3)單有清除作用的情況下，無法解釋LAST患者於脂肪乳劑靜脈輸液給藥後迅速緩解其LAST毒性症狀(如：心律不整、心跳停止、嚴重低

血壓、休克、癲癇)，加上直接心臟作用可獲得合理解釋。以非親脂性藥物、Log P僅為1.95的局部麻醉劑為例，脂肪乳劑靜脈輸液也有緩解中毒的成功案例<sup>3</sup>。

### 三、解毒品項：

依文獻，經脂肪乳劑靜脈輸液成功緩解急性中毒症狀的藥品類別有局部麻醉劑、心血管用藥(如：鈣離子阻斷劑、乙型交感神經接受體阻斷劑)、抗憂鬱劑、抗精神藥等，個別品項綜整如表一。其中需注意的是多數文獻屬於案例報告，並無隨機分派臨床試驗的結果，故實證等級較弱。此外，約有15%的案例未能明顯緩解中毒症狀，分析其中可能影響此結果的擾亂因素(confounding factors)包含脂肪乳劑靜脈輸液的劑量、先前治療藥物種類與項目、併用藥品等<sup>3</sup>。可知脂肪復甦療法並非萬靈丹，臨床使用上仍需密切留意有無發揮療效。

### 四、建議劑量：

現今對脂肪乳劑靜脈輸液作為解毒劑的建議劑量尚無臨床試驗研究結果可供支持，主要是採用先前在LAST案例的治療劑量。根據美國局部麻醉與疼痛醫學協會(American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, ASRA)於2012年發布的治療準則，以20%脂肪乳劑靜脈輸液為範例，建議用法用量如下<sup>4</sup>：

1. 初始劑量：採靜脈推注1分鐘1.5 mL/kg (淨體重, lean body mass)。若持續有心血管虛脫(cardiovascular collapse)現象，可重複推注給藥。
2. 維持劑量：靜脈輸注0.25 mL/kg/min，至少持續到血液動力學穩定後10分鐘。若血液動力學持續不穩定，可調高至0.5 mL/kg/min。
3. 劑量限制：前30分鐘總劑量上限為10 mL/kg。

### 五、不良反應：

临床上對於長期使用脂肪乳劑靜脈輸液做為營養補充與熱量來源會造成的不良反應知之甚詳，但對於作為解毒劑，亦即短時間內投與大量脂肪乳劑靜脈輸液所造成的不良反應瞭解甚少，其中多數文

表一：經脂肪乳劑靜脈輸液解毒之藥品<sup>3</sup>

藥品類別／品項	辛醇-水分佈係數(Log P)	緩解中毒文獻篇幅	無明顯緩解文獻篇幅
親脂性藥品(Log P > 2)			
局部麻醉劑			
Bupivacaine	3.9	21	--
Ropivacaine	2.89	9	2
Lidocaine	2.26	9	1
Prilocaine	2.11	1	--
抗憂鬱劑			
Amitriptyline	5.04	9	2
Citalopram	3.63	8	--
Bupropion	2.61	5	1
Venlafaxine	3.2	4	--
Doxepin	2.4	4	--
Dosulepin	2.8	3	--
Imipramine	4.8	2	--
Escitalopram	3.58	2	--
Desvenlafaxine	2.6	1	--
抗精神藥			
Quetiapine	3.54	7	2
Olanzapine	3.2	3	--
Trazodone	2.52	1	--
Acepromazine	2.34	1	--
心血管用藥			
Verapamil	2.31	10	2
Diltiazem	2.7	7	1
Propranolol	3.09	5	2
Amlodipine	3.17	4	2
Propafenone	4.24	2	--
Carvedilol	3.9	2	--
Flecainide	3.78	2	--
Doxazosin	3.5	1	1
Nebivolol	4.04	1	--
Romifidine	2.85	1	--
Detomidine	2.48	1	--

藥品類別／品項	辛醇-水分佈係數(Log P)	緩解中毒文獻篇幅	無明顯緩解文獻篇幅
其他			
Diphenhydramine	3.4	5	--
Zolpidem	2.25	2	--
Hydroxychloroquine	3.87	1	2
Bromodiolone	6.13	1	--
Cyclobenzaprine	4.81	1	--
Hydroxyzine	4	1	--
Endosulfan	3.58	1	--
Phenytoin	2.47	1	--
Meperidine	2.45	1	--
Carbamazepine	2.3	1	--
Pentobarbital	2.1	1	--
Methamphetamine	2.07	1	--
Chloroquine	4.63	0	2
親水性藥物(Log P < 2)			
局部麻醉劑			
Mepivacaine	1.95	3	1
心血管用藥			
Metoprolol	1.88	4	1
Atenolol	0.16	2	--
Bisoprolol	1.87	1	--
Clonidine	1.61	1	--
Labetalol	1.24	1	--
其他			
Lamotrigine	1.6	5	1
Baclofen	?0.96	2	--
Amphetamine	1.76	1	--
Phenobarbital	1.47	1	--
Dimenhydrinate	1.1	1	--
Zopiclone	?0.34	1	--
Metformin	?0.31	0	1

--：無資料

獻呈現是造成高血脂現象，其他重要的不良反應則敘述如下：

1. 干擾常規檢驗分析：大量脂肪乳劑靜脈輸液所產生的極端高血脂現象可能干擾血中電解質、血球比容值(hematocrit)、肝功能指數和凝血功能的檢測值，時間最長可達39小時<sup>5</sup>。曾有吞服acetaminophen、amitriptyline和diphenhydramine自殺的中毒案例，因採用脂肪復甦療法造成極端高血脂(三酸甘油酯濃度高達3648 mg/dL)，後續造成肝功能指數(麩草酸轉氨酶，aspartate transaminase，AST)偽低，導致過早停用N-acetylcysteine，後續AST竄升至1600 U/L<sup>6</sup>。故而針對其中的電解質數值，文獻建議於脂肪乳劑靜脈輸液給藥後3小時以超高速離心法進行檢測較為準確<sup>5</sup>。
2. 急性胰臟炎與急性呼吸窘迫症：案例顯示一名13歲女童以ASRA建議劑量進行脂肪復甦療法的5日後，脂肪酶(lipase)驟升到1849 U/L，導致急性胰臟炎合併急性呼吸窘迫症<sup>7</sup>。
3. 心跳停止：案例報告2名中毒患者於脂肪乳劑靜脈輸液給藥後1分鐘內立即發生心跳停止(brady-asystolic arrest)的情況，經心肺復甦術(cardiopulmonary resuscitation，CPR) 3-6分鐘後才測量到脈搏<sup>8</sup>。

## 六、結語：

雖然目前脂肪靜脈輸液作為解毒劑的臨床應用趨勢逐漸增加，但基於現今醫學界對其用法用量都是源自先前少數案例報告的經驗傳承，缺乏證據等級較高的文獻佐證，並有相關重要且嚴重的不良反應，故藥師應提醒其他醫療人員相關用藥注意事項，並共同謹慎監測用藥後臨床症狀以維護病人安全。

## 參考資料：

1. Weinberg G, VadeBoncouer T, Ramaraju G, et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998;88(4):1071-1075.
2. Michael F, Guy W. Past, Present, and Future of Lipid Resuscitation Therapy. *J Parenter Enteral Nutr*. 2015; 39(1 Suppl):72S-83S.
3. Cao D, Heard K, Foran M, et al. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emerg Med*. 2015;48(3):387-97.
4. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:16-8.
5. West PL, McKeown NJ, Hendrickson RG. Iatrogenic lipid emulsion overdose in a case of amlodipine poisoning. *Clin Toxicol* 2010;48:393-6.
6. Punja M, Neill SG, Wong S. Caution with interpreting laboratory results after lipid rescue therapy. *Am J Emerg Med* 2013;31:1536.e1-2.
7. Levine M, Brooks DE, Franken A, et al. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics* 2012;130:e432-8.
8. Cole JB, Stellpflug SJ, Engebretsen KM. Asystole immediately following intravenous fat emulsion for overdose. *J Med Toxicol* 2014;10:307-10.

