重症病患以人工代用血漿輸液的安全性

高雄醫學大學附設中和醫院外傷科 林杏麟醫師
李維哲醫師

前言

人類發明輸液來治療病患已經超過100年的歷史。在近十年，代用血漿的發明更影響了病患在復甦過程中的治療。然而人造的代用血漿的安全性卻一再的被嚴格的研究。在新英格蘭雜誌(NEJM)發表的研究中甚至提及使用後可能會增加些許死亡率及急性腎損害的機會[1]。所以在使用這些藥物在臨床上仍然存在一些爭議與不確定性。

人工代用血漿的歷史

由於對於輸血所造成的傳染性疾病及血液獲得不易，人工代用血漿在輸液的發明希望能取代血液製劑，所以從單純的生理食鹽水的成份中，不斷的改進及增加一些溶質，以增加其滲透壓。其目的在於使體內儲存的水份轉移到血管內來增加病患的血容量。於是在這100年輸液的演進中，以羥乙基澱粉(Hydroxyethyl Starch;HES)產品被加入成為溶質，然而在西醫嚴謹的強調用藥的安全性下，一再的被研究及放大檢視下，其分子量不斷的被改變，藥廠本身也投注大量的資金研究，然而最終的結果，臨床的大規模試驗仍然無法證明它完全安全，所以這個藥物的使用，仍然有其限制。

近期的研究發展

經過NEJM兩篇文章的研究探討其安全性後，另外一本知名的雜誌Journal of the American Medical Association (JAMA)也發表類似結論的文獻回顧，認為羥乙基澱粉在緊急體液的復甦上，因安全性的疑慮，會有增加些許死亡率及急性腎損害的風險[2]。

美國FDA也針對此藥物提出看法[3]。根據FDA建議，使用上必須注意：1. 避免在之前就有腎臟病的病患身上使用。2. 在一開始就有腎功能損害的病患要停止使用。3. 腎功能的檢查必須達90天以上，因為部分的病患可能在之後仍需要洗腎。

4. 如果有凝血異常也必須停用。

之前，在六月初，European Medicines Agency′s (EMA′s)的藥品安全委員會Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)是建議應該將含有HES成分的產品下架，尚待最後決定[4]。所以，基本上，這個藥雖然還勉強在歐洲使用，但結果恐怕是不樂觀。

而根據這些研究結果的分析，在分子量上的微調仍然難以突破其安全性的爭議，NEJM是以Tetraspan 130/0.42來研究[5]，而針對臨床上新一代的Voluven分子量130/0.4其結果也類似[1]。至於另外一篇NEJM的報導針對的是另一等級的HES，分子量比較大，HES 200/0.5，在這篇研究認為「HES是有害的，而其毒性會隨使用的劑量增加」[6]。因此排除前一代的使用。

研究的應用

由於這些研究是大規模的在重症休克的病患身上，加上個案數很大，針對個別病患如外傷的復甦，穩定病患的輸液治療，是否也是同樣的結果並不清楚，如果合併其他輸液的治療可以減少併發症也未知。然而這些研究的不公平之處在於沒有考慮到代用血漿的使用可能會低估了病患所需的體液，而減少輸液的給予。雖然在研究上死亡率及急性腎損害有統計的顯著意義，但臨床的顯著差異很小，所以並不是表示這個新的藥物其使用上不安全，只是沒有比之前的還好。但國外藥廠竟然能花錢研究自家的藥品的安全性並提出質疑，這些企業的良心是值得我們學習的。而根據這些研究，未來針對目前的商業性代用性血漿的使用應該會比較保守，但新一代血漿的研發將有其急迫性。

結論

醫學的發展通常都是試誤性的學習，在還沒有大規模的研究之前，有時候很難針對治療的結果下一定論，但由於個案的選擇又容易集中在特定的病患上，其外推性恐不足。近年的研究嘗試改進百年來代用血漿的發展，新的藥物效用仍需要尋找其在臨床上最佳的使用時機。這樣的結果，可以提升代用血漿的發展。追求新藥物及安全性一直是醫療上的目標，我們期待下一代的代用血漿可提供我們更安全的治療，以改善對於治療的安全性。目前在重症病患的復甦包括敗血症的病患，如有發現病人有上述美國FDA的問題，不建議使用羥乙基澱粉的代用血漿來進行復甦。

參考文獻:

1.Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C et al: Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. New England Journal of Medicine, 367(20):1901-1911.

2.Zarychanski R A-SAMTAF, 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, 309(7):678-688.

3.FDA: Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication - Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.htm.

4. Committee TEMAsPRA: PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl starch. http://wwwemaeuropaeu/ema/indexjsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001814jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

5.Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, ?neman A, Madsen KR, M□ller MH, Elkj□r JM, Poulsen LM et al: Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. New England Journal of Medicine, 367(2):124-134.

6.Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S et al: Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. New England Journal of Medicine 2008, 358(2):125-139.