

高雄 榮總

藥訊

藥劑部出版

中華民國80年10月創刊

中華民國82年元月

本期要目：

- ▶ 每期專欄 — 簡介藥物動力學電腦軟體 (SIMKIN)
- ▶ 新藥介紹 — Cyclosporin A
- ▶ 本院維他命K群的比較

錄問答錄問答錄

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

這是一個開放的園地，若各位對用藥方面有任何問題，均可寫到“高雄榮總藥劑部中央藥局藥物諮詢信箱收”或電話：6104，我們將會竭盡所能，為各位找出解答。

A. 化學藥品在滴注時，若有外滲情形發生，應如何處理？

解答：首先應立刻停止滴注，可能的話回抽3到5ml的血液及藥液，若無法回抽藥液則移開針頭，另外用更小的針頭抽取任何外滲的藥液（利用Pin-Cushion的技巧）。視情形而決定是否需要皮下注射給予解藥，並冰敷在外滲的部位數小時之久，但Vinblastine及Vincristine則相反的，需用熱敷，並給予Hyaluronidase 150 units in 1ml。其他如Daunorubicin及Doxorubicin的Antidote則給予低劑量的Hydrocortisone (25mg)；而Mitomycin則給予1/6M sod. thiosulfate 4ml。提高手臂24小時，並隨時注意有否硬化、發炎或組織壞死，有報告指出小量的NaHCO₃ (8.4% 5ml) 局部灌注，可抑制嚴重的組織壞死。

B. Cholestyramine powder在小兒科的用途及服用方法如何？

解答：Cholestyramine的化學結構是氯離子形態之四級銨，屬於一種陰離子交換樹脂，在腸道內釋出氯離子，吸附膽酸鹽排泄出去。因此可因補償作用，使肝臟中Cholesterol氧化成膽酸增加而用於治療高血脂症。在小兒科則用於因膽酸過多引起的腹瀉，與其他藥不可混合使用，也不可在餐間服用，會吸附油性維生素。建議使用方法為：飯後半小時先服用其他藥品（粉），1小時之後再服用Cholestyramine。雖然一般書上均記載Cholestyramine是飯前及睡前服用，但若先服用Questran則需4~6小時之後才可再吃其他藥品，較不合實際。

C. 本院維他命K群注射劑有那些？其間的差異如何？

| 藥品 項目 | Menadione sod. bisulfite (Vit.K3)10mg / Amp | Phytonadione (Vit.K1)1mg / Amp 10mg / Amp | Menatetrenone (Vit.K2)10mg / Amp |
|----------|---|--|--|
| 外觀及儲存 | 無色透明水溶液 | 淡黃色水溶液；須避光儲存，室溫即可。 | 淡黃色水溶液；須避光儲存，室溫即可。 |
| 注射途徑 | 皮下、肌肉或靜注；速率緩慢，每分鐘不超過1mg，絕不可立刻靜注10mg，若太快，副作用同Vit K1。 | 皮下、肌肉或靜注；緩慢，若太快會產生面潮紅、出汗、發紺、呼吸困難、胸痛甚至休克等，速率同於Vit K3。 | 肌肉、緩慢靜注，與Vit K1、K3相同，常與transamine inj一起加在piggy back中滴注20到30分鐘。 |
| 藥物動力學 | onset：8~24小時 duration：不知，在肝臟代謝，由尿及糞便排泄。 | onset：1~2小時 duration：12~24小時，很快在肝臟代謝 | onset：1小時 peak level：4小時。血中24小時後仍維持1 / 2濃度。 |
| 適應症及注意事項 | ①不可用於新生兒，會有hyperbilirubinemia kernicterus（核質性黃疸）及brain damage甚至死亡。對G-6PD者，則引起溶血性貧血。 ②對遺傳性的及抗凝血藥物引起的低凝血酶元血症者無效。 | ①多用於新生兒，可更安全而有效地預防出血疾病。 ②可用於coumadin引起的低凝血酶元血症。 | ①可用於新生兒（但本院沒有1mg之製劑，只有10mg），及coumadin引起的低凝血酶元。 ②常用於開刀後，須緊急止血的病人，因其效果迅速且強力。 ③VitK1及K3在體內轉換成K2而顯示真的活性。 |

D. 常用的Furosemide注射劑有何配伍禁忌及注意事項？

<產 品> 每一Amp含20mg / 2ml，內加NaCl維持等張性，並加NaOH維持弱鹼性；PH：8到9.3。

<安定性> 需避光儲存，若已變成黃顏色即不可再用。室溫儲存即可，冷藏會導致藥品沈澱。但室溫下再溶解並不影響其藥效，可再使用。在酸性溶液下不穩定，反之在鹼性溶液下很穩定，故在Dextrose溶液中，只有24小時的物理相容性。PH低於5.5時，將會有沈澱生成。

<配 製> 可以用D5W，Ringer's lactate，0.9% NaCl等稀釋配製。並只有24小時穩定性。但不可加在含fructose的溶液如：Glycerol (Glycetose) 中。

<劑量及投與途徑>

成人的初劑量在20到40mg，每2小時增加20mg直到達到預期的效果。小孩子初劑量是1mg / kg，每2小時增加1mg / kg，最大的每天劑量為6mg / kg。靜脈直接注射需超過1到2分鐘，若太快會導致耳毒性。一般靜注的速率不超過每分鐘4mg，此外亦可IM。

<注 意> Furosemide會升高血中尿酸的濃度，並加促Ca²⁺的排除，易導致血中氯離子過低引起的代謝性鹼中毒及補償作用的呼吸性酸中毒，需小心使用。



向你的藥學知識挑戰 你認得這個藥嗎？

[適應症]：高血壓

[禁忌]：對Angiotension converting enzyme inhibitor過敏的人。

[劑 量]：口服初劑量為每天10mg。
一般劑量為每天20~40mg。

[注意事項]：

- ①本藥在胃腸的吸收不被食物影響。
- ②與留鉀之利尿劑或鉀鹽取代品合用易導致高血鉀，但能減輕thiazide導致之低血鉀及高尿

Compatibility Table

| Solutions | Compatibility | | Conditional/ Equivocal |
|---|---------------|--------------|---------------------------|
| | Compatible | Incompatible | |
| Dextrose 5% in Ringer's injection, lactated | • | ••• | ••• |
| Dextrose 5% in sodium chloride 0.9% | • | ••• | ••• |
| Dextrose 5% in water | • | ••• | ••• |
| Fructose 10% in water | ••• | • | ••• |
| Ringer's injection, lactated | • | ••• | ••• |
| Sodium chloride 0.9% | • | ••• | ••• |
| Amikacin sulfate | • | ••• | ••• |
| Ascorbic acid injection | ••• | • | ••• |
| Bleomycin sulfate | • | ••• | ••• |
| Cimetidine HCl | • | ••• | ••• |
| Cisplatin | • | ••• | ••• |
| Cyclophosphamide | • | ••• | ••• |
| Dobutamine HCl | ••• | • | ••• |
| Doxorubicin HCl | ••• | • | ••• |
| Droperidol | ••• | • | ••• |
| Epinephrine HCl | ••• | • | ••• |
| Fluorouracil | • | ••• | ••• |
| Gentamicin sulfate | ••• | • | ••• |
| Heparin sodium | • | ••• | ••• |
| Hydrocortisone sod. succ. | • | ••• | ••• |
| Kanamycin sulfate | • | ••• | ••• |
| Leucovorin calcium | • | ••• | ••• |
| Methotrexate sodium | • | ••• | ••• |
| Metoclopramide HCl | ••• | • | ••• |
| Mitomycin | • | ••• | ••• |
| Norepinephrine bitartrate | ••• | • | ••• |
| Potassium chloride | • | ••• | ••• |
| Tetracycline HCl | ••• | • | ••• |
| Verapamil HCl | • | ••• | ••• |
| Vinblastine sulfate | • | ••• | ••• |
| Vincristine sulfate | • | ••• | ••• |

酸血症。因此留鉀之利尿劑須停用2~3天後才開始使用本藥。或將本藥降低劑量為每天5mg。

③治療的前幾天，會有輕微的頭痛，並有喉嚨痛或發燒，因該藥會降低白血球數目。此外副作用尚有臉部浮腫、呼吸困難、味覺喪失、胸痛、鼻充血、噁心、腹瀉等。

④避免突然的姿勢改變，以防姿勢性低血壓。

⑤在體內不被代謝，以不變的型態排除於尿中。

⑥腎功能不好的病人須調低劑量。

(答案在第八頁)

簡介藥物動力學電腦軟體“SIMKIN”

李建立藥師

審閱：侯榮原醫師

前 言

SIMKIN KINETICS (藥物動力學電腦軟體) 是美國佛羅里達州立大學 (J. Daniel Robinson, Pharm D, Professor of Pharmacy & Medicine at the University of Florida in Gainesville) 所研究發展的。它在美國已有超過40個州立醫院正在使用, 且其發展史亦超過十年之久。在國內, 本部繼三軍總醫院臨床藥學科藥物動力室之後, 在81年六月購得這套電腦軟體, 經三總臨床藥師在多年之使用過程中, 證實此套軟體在血中濃度監測和調整劑量上, 的確有莫大的幫助。而本部曾於去年派員前往三總接受藥物治療監測T.D.M之訓練, 故已學習到SIMKIN KINETICS使用時機和方法, 來協助T.D.M業務之進展及順利, 使得我們藥師在監測使用治療濃度範圍狹窄的藥物時, 可提供更準確之數據, 給予醫師參考幫助調整個別病患之藥物使用劑量, 防止副作用之發生, 以提昇醫療服務之品質。

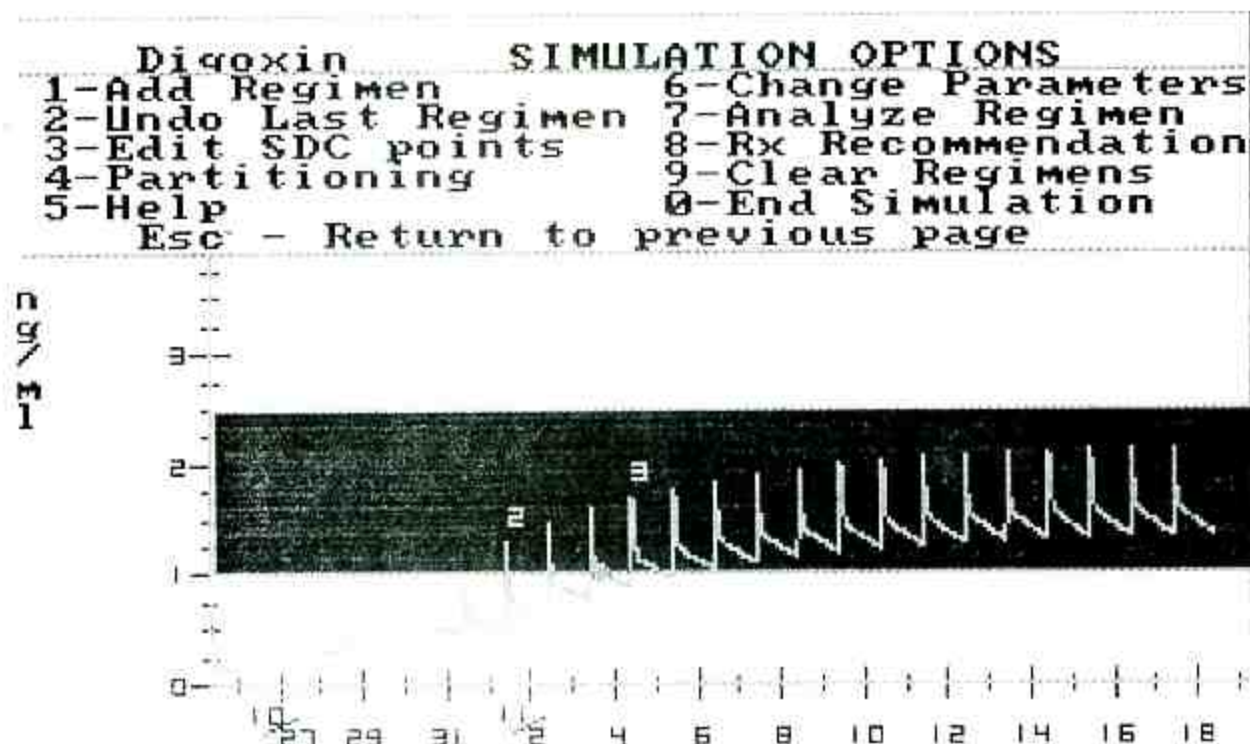
其功能說明如下:

1. 可根據個別不同藥物之藥物動力學模式設計出個別病患之計算方式, 而其藥項包括:
 1. Amikin
 2. Digoxin
 3. Gentamicin
 4. Lidocaine
 5. Lithium
 6. Phenobarbital
 7. Phenytoin
 8. Procainamide
 9. Quinidine
 10. Theophylline
 11. Tobramycin
 12. Valproic Acid
 13. Vancomycin
2. 此電腦程式可利用所輸入之個別病患資料 (包括性別, 年齡, 身高, 體重, 目前疾病狀況, 飲食情形, 用藥情形, 肝、腎功能……等等) 來計算出一種最適合此一病患之最佳投藥方式與劑量。
3. 不論病患之投藥方式如何複雜……Single dosage regimen or Multiple dosage regimen, 只要輸入劑量、給藥途徑、給藥間隔、投藥方式 KINETICS都可綜合資料, 並模擬個別病患狀況繪出給藥後之血中濃度和時間變化之關係圖, 如此我們便可利用此圖, 再配合病患實際之抽血濃度, 來選擇一點, 二點或多點血中濃度作分析, 內插在此血中濃度和時間變化的關係圖中, 去評估更新的曲線圖和調整出最適當的投藥方式。
4. 此軟體內設有一個諮詢功能, 可利用已輸入病患之資料檔案, 去更新資料, 如經追蹤後之結果, 可再輸入到原來的資料中, 進行分析, 做出更完整之評估和相關建議, 以供使用者參考。
5. 所繪之曲線圖可列印出來, 供醫事人員參考。
6. 可儲存個別病患之藥物動力學參數和計算結果資料於硬式或軟式磁碟機內供日後查詢或分析之用。

其使用特色如下:

1. 操作簡便, 經數小時之訓練後, 便能掌握使用方法, 但當然最好具備有藥動學之基礎知識。
2. 在藥物治療濃度監測中具有重要之角色, 使調整出來之劑量更準確更適合個別病患。
3. 具人性化之操作概念, 能配合臨床之環境。可根據使用者之要求, 更改預設之參數, 或是已評估出來之最佳用藥劑量或給藥間隔等。
4. 能考量不同給藥方法之吸收狀況, 如Infusion time, IV, PO等。
5. 能在最短之時間內完成分析報告, 增進醫療效益。

此為電腦功能幕在完成輸入個別病患資料後顯，可在鍵盤上選項完成作業。



以下逐一介紹各項選擇的意義：

1. Add Regimen：可加入病患之用藥狀況，如劑量、途徑、間隔，使用天數等。
2. Undo Last Regimen：取消已繪出之最後一個處方曲線。
3. Edit SDC Points：增加所測得之血中濃度點。
4. Partitioning：可更改其因疾病與藥物、藥物與藥物之間產生之交互作用，所造成分佈體積與排除半衰期改變後之數據。
5. Help：指導功能幕
6. Change Parameters：在使用當中，隨時可改變其它藥動學參數，如腎功能改變，則可更改CREA其值，而電腦根據此值，自動更改其藥物清除率，以供進一步分析之用。
7. Analyze Regimen：分析處方與個別病患抽血濃度功能，其分析方法有
 1. Linear curve fitting
 2. Non-Linear curve fitting
 3. Use SDC point editor
 4. Select Partitions for analysis(其中2. Non-Linear curve fitting 又可視該藥物之藥物動力學特性選用 Simplex Method或是Bayesian Method去作分析。)以上所提之二種方法，請參閱SIMKIM藥物動力學手冊。
8. Rx Recommendation：它能提供使用者適合病患不同給藥途徑之建議負載劑量及維持劑量作參考之用。
9. Clear Regimen：清除現有已輸入之處方重新更改，處方作另外一次之評估。

以下為一實際病患之報告範例

病患王××，77歲男性，患有心房性顫動心跳過速及慢性腎功能不全，在使用methyldigoxin 0.5[#] QD治療7天後，偶有心跳過速出現，為了達到更好治療效果，醫師調整劑量為1[#] QD，同時分別在3天及7天後開立藥物血中濃度監測，去評估血中濃度是否達到治療濃度範圍內，經藥師查訪病歷及病患資料後，利用KINETICS作出以下之評估分析：

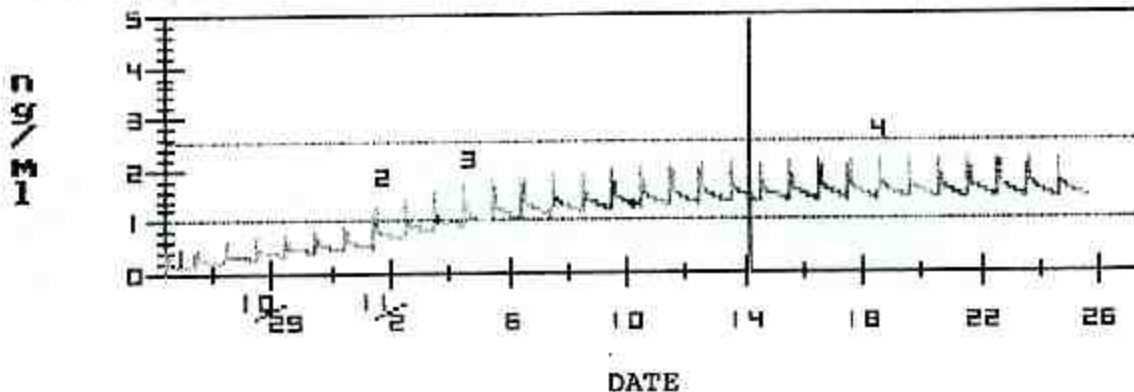
KHVGH PHARMACY
Pharmacokinetics Consult Service

PATIENT: Wong S. H.
DRUG: Digoxin

PHYSICIAN: Chau C. T.

Rx
1 77.5mcg PO Q24 h X 7
2 155mcg PO Q24 h X 3

Rx
3 155mcg PO Q24 h X 14
4 155mcg PO Q24 h X 7



PATIENT DATA

Wong S. H. 995xxx is a 77 year old female with a pertinent history of:
Renal disease, Arrhythmias, Atrial flutter/fibrillation

She is taking the following pertinent medication:
Nifedipine/Diltiazem

CURRENT REGIMEN

Digoxin 155mcg PO Q24 h
(Lanitop = 100mcg)

| Rx# | SIMULATED PEAK (ng/ml) | SIMULATED TROUGH (ng/ml) | TIME TO Cps* (hours) |
|-----|------------------------|--------------------------|----------------------|
| 3 | 2.2 | 1.4 | 478.0 |

*To achieve comparable levels, digoxin dose would have to be increased by 1.55 times compared to that of beta-methyl digoxin. (Weiss et al. 1975)

BLOOD SAMPLING

| POINT# | DATE | TIME DRAWN | X-AXIS | | CONC. (ng/ml) | | THERA. WINDOW |
|--------|------------|------------|--------|-----------------|---------------|--------|---------------|
| | | | HOUR | HOURS POST-DOSE | SIMULATED | ACTUAL | |
| 1 | 11-03-1992 | 16:17 | 223.3 | 7.3 | 1.02 | 1.01 | INSIDE |
| 2 | 11-10-1992 | 08:00 | 383.0 | 23.0 | 1.27 | 1.27 | INSIDE |

OTHER PHARMACOKINETIC PARAMETERS

Rx 1 - 4: Vd (L/Kg) = 7.45 T 1/2 (Hr) = 95.59

Dosing wt. = 50 Kg.

COMMENTS

The measured SDC on 11/10 matched our predicted result and was done well with the digoxin regimen. However this patient gets poor renal function. Since digoxin is mainly eliminated by kidney, the SDC changes with the changes of renal function. Thus it is recommended that keep the current regimen and check SDC when renal function changes.

The above calculations are based upon literature population averages individualized to your patient and to previously measured concentrations. They should not be used without the prescribing physician's verification and approval.

11-11-92 15:23:55

Lee K. L., PHARMACIST

在報告當中我們得知此病患在使用Methyldigoxin後需要478小時方可到達穩定狀態（Cpss），但在開始給藥後至第一次抽血時間為223.3小時未達Cpss，然而我們仍然可利用此抽血點加以評估其日後血中濃度之變化，預估其在穩定狀態時之Peak為2.2 ng/ml，trough為1.4 ng/ml，正好在有效濃度（1-2 ng/ml）之範圍內，故為更確定此評估值，建議醫師在五天後再抽血作進一步之追蹤檢查，評估其藥效，其第二次抽血之值為1.27 ng/ml，而且非常接近上次之預估值，因此藥師建議若病患之病情已得到改善，此處方是適合這病患情況，但其腎功能有所改變時，就必須再重新評估。

註：Cpss：plasma concentration steady state。

結語：

本套KINETICS藥動學電腦軟體，在使用上之目的不是為了一味地調查病人之使用劑量，而不評估病人的臨床狀況，其實臨床表徵是千變萬化的，病人的用藥，疾病狀況，生理因素等都會影響病人對於藥物的藥理作用。因此，臨床藥物動力學服務乃是解除病人的疾病而不是只是監測病人的血中藥物濃度，因此在使用這套電腦軟體得當的情形下，才有所效益，才能達到物盡其用之功效。

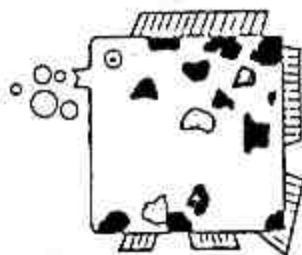
本文審閱人係本院心臟內科主治醫師

新

聞

剪

影



Yutopar (Ritodrine HCl)

使用ritodrine HCl—壹種選擇型交感受器激活劑，來抑制子宮收縮治療早產，已有20年的歷史。自從1980年8月29日美國FDA核准ritodrine上市販賣幾個月後，就有人批評美國FDA所發佈的核准根據及理由沒有充分論述孕婦接受ritodrine所引起之急性肺水腫的潛伏危險。

事實上，自ritodrine上市後，至今至少已有95例孕婦併發急性肺水腫，發生率為3~9%，並已知有14位孕婦因而死亡。

1992年7月30日出版的新英格蘭醫學雜誌刊登加拿大六家大學醫院共同執行的臨床試驗結果。顯示ritodrine僅能延後生產24~48小時，尤其是懷孕少於28週時最有效。但不影響新生兒出生死亡率、延長懷孕至足月頻率及新生兒出生體重。但孕婦要承擔併發急性肺水腫的潛伏危險，是否合理適當，呼籲美國FDA應從新評估使用ritodrine治療早產的適應症。

Ritodrine HCl的使用注意事項：

- ①滴注時，避免用Ringer's solution、0.9% NaCl solution、or Ringer's lactate，除非孕婦有糖尿病，否則以5% Dextrose較理想，如此可減少肺水腫的危險。
- ②懷孕20週以內及高血壓之孕婦，不可使用。
- ③與corticosteroids併用時，更易增加肺水腫的危險機率。
- ④Ritodrine的作用會被beta-blocking drugs：例如：propranolol，所拮抗掉，故應避免同時使用。

新藥介紹

Cyclosporin A (CsA)

[化學結構] cyclosporin為含有11個氨基酸的環狀多肽(polypeptide)，非極性，故不溶於水。25°C下水的溶解度只有0.04mg/ml，可溶於脂質或有機溶劑內。25°C下在含酒精的溶液可溶解80mg/ml以上。其口服溶液含12.5%酒精及olive oil、peglicol 5 oleate。而注射液含32.9%酒精及polyoxy 35 castor oil，並在安劑中充填氮氣。

[穩定性] 口服溶液室溫儲存即可，不可冷藏，否則會引起油、水相分離。開封過的口服溶液應在兩個月之內用完。針劑亦室溫儲存，可用5% Dextrose或0.9% NaCl在玻璃瓶或塑膠瓶中稀釋，濃度在2mg/ml時有24小時穩定性。

[劑型] 25mg/cap, 100mg/cap (公保暫不同意使用capsule劑型) 口服溶液含100mg/ml, 50ml/bot, 注射劑含50mg/ml, 5ml/Amp。

[適應症] 腎臟、肝臟、心臟、骨髓等器官移植時防止排斥用。

[劑量] 成人與小孩：移植前4到12小時，口服15mg/kg/day，但因開刀前需禁食8小時，故少用口服劑型，開刀後，可繼續此劑量1~2週，然後慢慢降低劑量，每週降5%，維持在5~10mg/kg/day。移植前4到12小時多用靜脈注射5~6mg/kg，開刀後，每天仍靜脈注射此劑量(50mg in 20/100ml over 2~6 hrs)，直到病人能忍受口服劑型。一般注射劑量為口服劑量的三分之一。

[藥物動力學] 口服吸收只有30%到達全身循環，3~4小時達血中最高濃度。分佈全身，並在肝臟代謝，至少有17種代謝產物，由膽汁分泌，由糞便排除。起始半衰期為70分鐘，終端半衰期為19~27小時。

[藥理作用] 抑制活化的T cell分泌interleukin-2，使interleukin-2無法再激活其他的T-cell。但真正的機轉仍不十分清楚。

[副作用] 發抖、頭痛、高血壓、齒齦腫大、噁心、嘔吐、腹瀉、鵝口瘡、腎肝毒性，多毛症、潮紅等。

[注意事項]

- ①區分移植後的腎排斥或cyclosporin引起的腎毒性。腎毒性常在移植後2~3個月發現，必須監測血中BUN值及serum creatinine，以便調低劑量。
- ②監測肝功能，尤其在移植手術後的第一個月。
- ③cyclosporin常與azathioprine, corticosteroids一起合用，後二者會增加其免疫抑制作用，可能因增加其血中濃度，故須調整劑量。
- ④口服劑量需測量準確，可在餐中服用，並且每天在固定時間服用。
- ⑤若有鵝口瘡出現，可塗擦Nystatin，一天四次。
- ⑥定期監測其CsA之血中濃度，因其治療指數較狹窄，且其藥物動力學因個體而差異很大。

※向你的藥學知識挑戰：答案：Lisinopril。

