

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81年7月

- 本期要目
- ▶ 每期專欄—認識“藥物治療濃度監測”
 - ▶ 新藥介紹—Actilyse (t-pA) 及其與類似藥品之比較。
 - ▶ Lanitop可否以TDx分析儀評估其療效

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.病人做血管攝影時，發現對藥物起過敏反應，打一支Allermin仍不見成效，欲施予Decadron時，劑量為何？

解答：本院Decadron Sod. phosphate針劑每vial含5mg；可用來IM或IV；若用在過敏反應時，建議劑量為：第1天肌肉注射4~8mg，第二、三天改為口服1.5mg BID，第四天降為0.75mg BID，第五、六天再降為0.75mg QD，然後停藥（本院Decadron Tab含0.5mg）

註：Decadron在高劑量之下，可用於當化學治療之止吐藥物，多以靜脈注射給藥，先以20mg於化學藥物注射前1小時內注射，然後每隔4或6小時重覆注射20mg，可至4~8次。

B.2.3% Cidal-Dur(Cidex)經活化後，PH會不會影響其藥效？有何注意事項？

解答：Cidal-Dur的主要成分為Glutaraldehyde，是一個PH=3~4弱酸性之dialdehyde。經0.3% NaHCO₃或其他鹼性鉀鹽活化後PH在7.5到8.5效果最好，且在14天內穩定。

對G(+) G(-)及嗜酸性菌，一些黴菌、病毒（包括B型肝炎病毒）均有效，凡不能以加熱消毒之器具如塑膠、橡皮類及導管、溫度計等，將其完全清洗乾淨後，浸泡10分鐘（或15~20分鐘）此為快速消毒法。但對細菌的芽孢則需至少10個小時的浸泡才有效。

活化後若PH低於7.5，雖較為穩定但效果會下降，有的產品活化後可在28天內穩定，本院即是此種產品。

注意不可觸及皮膚及眼部，應迅即以清水清洗。本品雖含抗銹劑，但不能防止或去除因電鍍不良或清潔不當所導致的生銹。

C服用Me-digoxin(Lanitop)後，可否以極化螢光免疫分析法(FPIA，即現在TDM所使用之TDx分析儀)分析digoxin濃度，進而評估medigoxin之療效？

解答：Medigoxin（即methyldigoxin，以下簡稱MD）為digoxin（以下簡稱DG）之前驅藥（prodrug），於體內會經代謝而成DG產生作用，原是為增加DG生體可用率而設計出之藥物，起效時間也較DG快，由服用MD後經RIA測得之混合濃度（MD+DG）求得之半衰期（視同MD之半衰期）也顯然比DG長，由腎排除之比例也較少（詳見下表）

藥 物	Digoxin	Medigoxin
吸 收	60%(tab) 75%(elixir)	70--75%(tab) 90%(elixir)
起 效 時 間	20min(IV) 1-2hr(PO)	10min(IV) 30min(PO)
半 衰 期	40hr	60hr
腎 臟 排 除	75-80%	60%
蛋 白 質 結 合	27%	10%

因此有學者認為MD適用於須迅速毛地黃化之患者，且劑量較DG服用為低，但是也因為其較長的半衰期，較高的每日用藥費用，以及研究不多的肝腎疾病下MD之藥物動力學改變等，使得長期使用MD以替代DG之用藥型式，並未受到重視。

目前，藥劑部開放藥動學服務及療效監測的第一項藥物為Digoxin，並無medigoxin，但是臨床人員是否可由病患服藥後的血中digoxin濃度來評估medigoxin的療效呢？由治療藥物監測（TDM）的原則，我們知道可以由血中藥物濃度以監測（預估，計算）療效者，通常須符合下列條件：

1.藥物的療效並無客觀，可度量之標準（指標），或治療範圍狹窄者，藉由血中藥物濃度以監測療效。

2.「血中藥物濃度」與「療效」間線性關係良好，由濃度之起伏可預知療效之高低。

3.藥物濃度分析方法能專一地測定出藥物分子的含量，使「實際」作用藥物之濃度與實驗室「監測」一致。

4.實驗室藥物濃度分析須定期作品管（QC），以求數據之可信度，莫立臨床人員預估療效之信心。

由以上假設之說明，若由病患服藥後的血中digoxin濃度來評估medigoxin的療效，有下列數點值得考慮：

1.若MD經由代謝迅速於體內100%變成DG則無任何問題，（事實上，MD僅有50%於體內變成DG）

2.即使MD有50%於體內變成DG，只要MD不具療效且不對DG分析造成干擾，則也無妨。

（事實上，MD也具有療效，並且所有的免疫分析方法之專一性都無法分清MD與DG）

3.即使MD具有療效，分析方法之專一性不足以分清MD與DG，若二者藥效相等，則測得之混合濃度也可用來預估療效，（事實上，MD與DG二者藥效是否相等，迄未論定）

4.即使藥物動力學（血中濃度）方面問題都解決了，在藥效學（pharmacodynamics）方面，迄今也無人證明在MD存在情況下，DG與心肌組織結合是否受到影響？或互有影響？臨床上有無重要意義？

TDM臨床藥學服務用以測定digoxin濃度之TDx分析儀，原理係免疫分析法，在廠商未提供任何有關MD與DG相互影響（cross reactivity）之報告及臨床上累積更多文獻證明前，貿然以血中digoxin濃度去評估medigoxin使用後之療效，是有待商榷且仍待多方研究與評估的！

D. 本院現有榮民製藥廠(V.P.P.) Digoxin之錠劑與原廠(Sandoz) Lanoxin兩藥之相對生體可用率比較如何?

解答：所謂生體可用率，此為一用於形容給藥後，藥物以原態到達全身循環系的速率及相對量。全身循環系，一般而言主要是指靜脈血液，（藥物吸收時進入肝臟門脈血液不計在內）及載送藥物到各組織之動脈血液。或可定義為無論經由何種途徑給藥，藥物以原態到達全身循環系之分率。例如一個藥物經由口服給藥，其生體可用率可能小於1。可能原因有許多，例如，藥物在腸胃道未完全吸收，或可能在未到達全身循環系統前已在胃腸道或肝中遭分解或代謝。藥物

也可能由肝臟經膽汁分泌到腸中，再部分被重吸收到血中，部分排到體外。

根據，國防醫學院胡幼圃教授在臨床藥學會雜誌，發表的論文中以兩種文獻公認測定生體可用率之方法，指出(1)兩藥品之曲線下面積，及(2)36小時尿中排出量實質上及統計上均相等。

而且，最高血漿濃度和到達最高血漿濃度時間，榮民製藥廠的Digoxin要來得高和快，經這研究結果，證實二產品具生體相等性。

E. 本院新進藥品Actilyse與現有之血栓溶解藥物(thrombolytic agents)有何差異?

解答：Actilyse在本期藥訊新藥介紹中有詳細介紹與本院現有之血栓溶解劑：Streptokinase, Urokinase之差異性，如下表所列：

	Streptokinase(SK)	Urokinase (UK)	tissue - Plasminogen Activator (t-PA)
來源	Group C 之 Streptococci	人類腎臟組織培養物及人類之尿液	DNA基因工程
半衰期	"快速" 11-13分鐘 "慢速" 83分鐘	11-16分鐘	"快速" 4.4分鐘 "慢速" 26.5分鐘
抗原性	有	無	無
過敏反應	++	無	無
凝血塊之選擇性	差	中度	高度
纖維蛋白溶解性	+++	++	+或0
劑量(心肌梗塞)	150萬I.U.約15mg	24萬~50萬TU 約24~50mg	100mg
靜脈輸注時間	60分鐘	30至60分	180分
作用方式	× 間接活化胞漿素原。為非專一性之反應，故對全身之纖維蛋白均有溶解作用。	× 間接活化胞漿素原。為非專一性之反應，故對全身之纖維蛋白均有溶解作用。	× 直接活化胞漿素原。具專一性，可較適當地溶解血栓。
副作用	A. 早期反應 過敏性反應，面部潮紅，呼吸困難 B. 發熱，寒慄，皮疹，噁心，嘔吐，低血壓 C. 出血	A. 無 B. 同SK，但較輕微 C. 出血	A. 無 B. 同SK，但較輕微 C. 出血

※直接活化指直接作用於胞漿素原。

※間接活化指先作用於胞漿素原的前驅物質，使其活化再作用於胞漿素原。

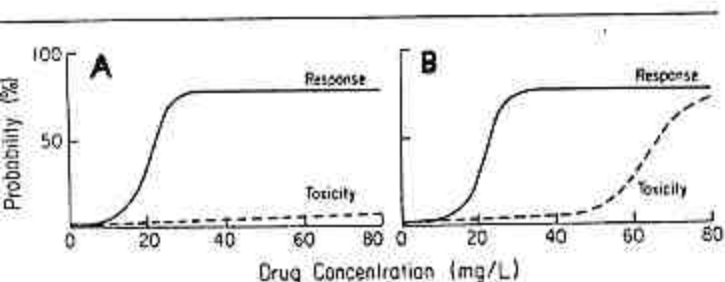
認識“藥物治療濃度監測”

Therapeutic Drug Monitoring

李建立 藥師

根

據美國華盛頓大學，L. D. RIED研究小組在1990年發表的論文：(Therapeutic Drug Monitoring Reduces Toxic Drug Reaction: A Meta-Analysis)中指出藥物毒性反應對病患產生嚴重之影響，其中包括因藥物副作用而導致住院或引起其它疾病，甚至死亡。文中並同時指出藥物治療濃度監測對於幫助病患保持血中濃度在治療範圍內非常有效，而且大大的降低受監測病患藥物毒性反應的發生。近年來由於藥物製劑的化學成分及生體可用率均一性不盡相同，例如相同藥物、劑型，由不同廠家，以不同甚至相同的方法製造，其化學成分含量，尤其是生體可用率可能不盡相同。另外個體的差異，例如年齡、性別、體重、疾病、懷孕及遺傳等等因素，常使相同劑型、劑量，相同生體可用率的藥品，對不同的病人，可能有不同的臨床治療結果。許多研究報告顯示，藥物血中濃度與療效的相關性遠較藥物劑量與療效的相關性來得密切。治療指數大的藥物，如青黴素，給予病人較高劑量，也不易因血中藥物濃度過高而中毒，如圖①之A，反之血中有效治療濃度與中毒濃度相近的藥物亦即治療指數小的藥物，如Digoxin, theophylline, phenytoin等，其中毒的機會則遠較前者為高，見圖①之B。



圖①

臨床藥物治療監測 (Therapeutic Drug Monitoring) 是以測得之藥物血中 (血漿或血清) 濃度運用藥物動力學及臨床藥理學的原理，同時考慮病人的個別狀況，如腎、肝等功能及同時使用之藥品，研究是否有 drug-drug interaction 及 drug-disease interaction 產生，然後設計出最佳之治療劑量、給藥途徑及給藥次數，以使用藥的副作用減至最低，而療效達到最高，並由臨床藥師給予醫師合理和適當之建議。建議之方式可歸納如下表(一)

1. Alternative drug & nondrug therapies
2. Discontinue drug(s)
3. Modify drug dose
4. Modify drug dosage interval
5. Change route of administration
6. Advise against taking drugs together
7. Advise against taking drugs with or without food
8. Request laboratory tests
9. Change diet
10. Suggest the patient learn more about his or her medication &/or disease
11. Request vital signs be taken more often
12. Continue to monitor unclear or problematic situations
13. Continue present drug and nondrug therapies

表(一)

何謂藥物動力學？簡而言之，它是種研究藥物在體內之吸收、分佈、代謝及排泄與時間關係的學問，同時血中藥物濃度與藥理反應或療效之關係也在研究範圍之列。換言之，就是利用數學模式去解釋藥物在體內一切現象的學問。

目前在各先進國家之醫療體系中，臨床藥物治療之監測，尤其是利用藥物動力學原理再加上電腦的輔助已成為一項日常醫療工作。根據文獻報導，需長期用藥的病人平均有一半未遵照醫囑用藥，但是因藥物監測的幫助，醫師

們可以分辨何者是真正的治療失敗，何者是因為病人未遵醫囑用藥，或因藥物生體可用率過低或甚至過高而造成的不良治療效果。今天，醫師們可以不用嘗試錯誤又費時之方式來尋找適合各個病人的最佳藥物治療方法。對相當種類之藥物，如Digoxin, Theophylline, Aminoglycosides等，臨床藥物治療監測，利用精確的血中藥物測量法，各個藥物之有效藥物濃度範圍及藥動學之原理，可快速且成功地找出最恰當的藥物治療方式。

臨床藥物治療監測之對象與時機：
並非所有臨床用藥都需要予以監測，當臨床反應或藥理作用和血漿（血清）藥物濃度的關係和劑量較為密切時，則藥物濃度之監測才有一定的意義（表二）綜合了需要監測藥物之特性及監測的主要目的，另外有許多具有符合監測特性之藥物，如消炎藥及腫瘤用藥等，因其有效藥物濃度範圍尚未訂出致無法予以監測

臨床上需要監測藥物之特性及監測之主要目的

特 性	監 測 目 的
<ul style="list-style-type: none"> • 有效藥物濃度範圍狹窄 • 藥物動力學參數受藥物濃度影響（非一次式動力學） • 動力學參數受個人差異影響大 • 療效不易評估 • 藥物副作用和所患病的症狀不易區分 • 預防用給藥 • 慢性疾病需長期給藥 	<ul style="list-style-type: none"> 防止藥物副作用 調節劑量不易 防止血漿藥物濃度過高 代替療效，為治療的指標 幫助診斷 幫助達到預防目的 確定病人遵照醫囑用藥

表(二)

若以一個臨床醫師的立場來考慮病人是否需要臨床藥物治療監測，則必須考慮下面幾個問題：

1. 經由藥物濃度監測可獲得何種對治療有用的資料？
2. 是否已有確定的有效血中藥物濃度範圍可資對照？
3. 過高或過低的血中藥物濃度對療效或副作用有何影響？
4. 基於治療上與其病人經濟負擔之考慮，藥物濃度監測是否值得？

一般而言，臨床醫療人員在下列情況下應該考慮藥物治療監測：

1. 欲確定治療方式是否恰當。

2. 懷疑副作用或毒性是否由藥物造成。
3. 用藥後缺乏療效。這包括了未對症下藥，或病患未遵醫囑用藥，或藥物在病人體內的消除率異常，分佈體積的改變或藥物的吸收有問題等。
4. 懷疑藥物使用過量或懷疑因各種藥物同時使用，可能造成藥物間之交互作用。
5. 病人同時有其他疾病可影響其藥物動力學之參數。
6. 藥物副作用與疾病症狀非常類似。
7. 需要調整劑量或改變給藥劑型。
8. 欲尋找有效藥物濃度範圍。

採樣時間及樣品處理之重要性（見表三）

採血時間的恰當與否，與正確解釋及運用分析結果有非常密切的關係，因為有效藥物濃度範圍通常是訂在藥物在血漿中，已到達穩定狀態或至少已完成了吸收及分佈相。但儘管所測得之血漿中藥物濃度落在治療範圍中，它的價值性還是有待評估，舉例：如Digoxin在給藥後1-6小時內抽血，其血中濃度會測得比較高，這不代表其毒性之發生，而是因為其分佈相尚未完成，血中濃度要比心肌組織中來得高。又如Aminoglycoside當採樣中同時含有高濃度之penicillin時，所測得之濃度會變得很低而且迅速的下降。因此在採樣時還未到穩定狀態，但所測得之值落在治療範圍中，很明顯是個“critical value”（有待鑑定評估的值），除非處方有所改變，否則其血中濃度會繼續的上升或低於其預期的有效濃度也不一定。

Sample collection

Volume and type of tube	Storage
Patient cooperation	Medication history
Method and site	Timing with respect to regimen

Dosing regimen

Length of therapy	Timing with relation sampling
Loading doses, changes in regimen	Formulation
Dose, route, rate	Expected absorption

表(三)

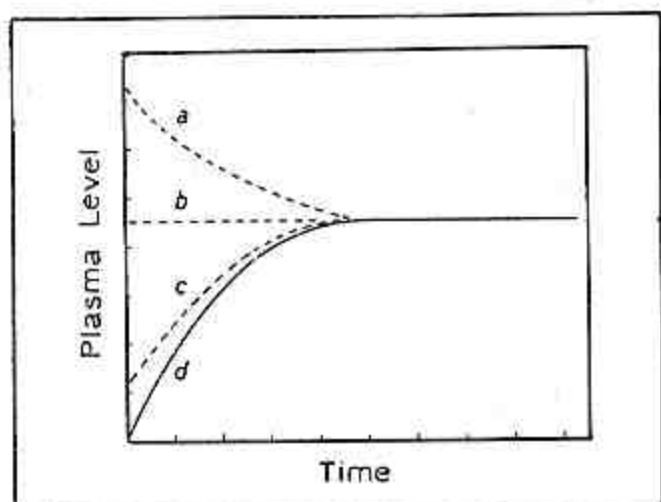
恰當的採血時間和該藥之藥物動力學參數，劑型及臨床上需要監測的理由（例如藥物無效或過高的副作用等）有密切的關係；若臨床監測的原因是懷疑過高的藥物副作用；則應在穩定狀態之波峰（Peak）時取樣。反之若懷疑藥物治療失敗是因為病人未遵醫囑用藥或藥物的生體可用率過低或病人有較常人為高的消除率；此時取波谷（Trough）的濃度是較為重要的指標。

負載劑量（Loading Dose, DL）

為縮短藥物達治療濃度之時間，於最初給藥時即投予一略高劑量，使血中濃度立即到達有效濃度範圍，此一劑量即稱負載劑量。此負載劑量因藥而異，以Digoxin為例，首先給 $\frac{1}{2}$ DL，第二次給 $\frac{1}{4}$ DL，第三次再給 $\frac{1}{4}$ DL，給藥間隔時間，依給藥之途徑及病患之臨床反應而定，如口服Digoxin其間隔時間為6小時，第四次（隔天）才改為維持劑量。

維持劑量（Maintenance Dose, DM）

病患已達到一合適的血中治療濃度，而繼續給予維持劑量，使其血中濃度維持一穩定狀態，圖②為投予負載劑量與維持劑量之血中濃度關係圖。



曲線a：過高的DL

曲線b：適合的（理想的）DL

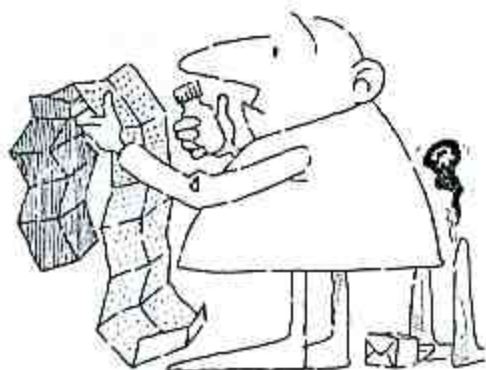
曲線c：過低的DL

曲線d：沒有給DL

圖②

臨床藥物監測是以醫療服務為導向，對於改善療效，降低毒性並減少病患和醫院的花費等，都具有相當成效，有許多報告指出，在給予病患個別的藥物血中濃度監測及調整適當的劑量後，病患的反應率都大為提高，因此正確的使用藥物治療濃度監測，包括了適時的採樣，精確而專一的分析，再加上運用藥動學的原理，解釋與調整藥物劑量，可增進藥物治療之效果。並避免許多對身體器官所造成之副作用和毒性，甚至死亡。

（部份內容摘錄自醫院藥學二卷二期治療藥物濃度監測—臨床藥物動力學之應用—胡幼圃教授）



「服用藥物時請仔細閱讀說明書，以免發生不良後果。」

藥劑部新進兩種期刊：

- ① u.s.pharmacist 月刊
- ② pharmacy Times 月刊

放在中央藥局會議室之期刊架上，請多多利用。

【留言板】

給監理處：

為什麼我的機車舊牌照號是：767-7458（氣又氣，氣死我爸），換了新牌後又變成PIG-945（豬就是我）。

新藥介紹

Tissue Plasminogen Activator (t-PA) (Actilyse ; Alteplase)

Actilyse是一個經由重組DNA所生成的組織Plasminogen活化因子。含有527個氨基酸之單鏈純化醣蛋白。人體中內生性的t-PA是由血管上皮細胞分泌出的單鏈多肽類屬絲氨酸蛋白質酵素 (serine protease) 再經由很多內生性蛋白質酵素如: plasmin, tissue kallikrein, trypsin等分解為雙鏈衍生物。此雙鏈中之輕分子鏈 (B鏈) 即是active site, 能將plasminogen轉變為plasmin, 尤其在當纖維素存在時活性更好。因此Actilyse當靜脈投與時, 在循環系中對血液影響很小, 但與纖維蛋白的親和性很高, 結合後更具活性而將plasminogen轉變為plasmin。它的強度是由試管內血塊溶解評估來決定, 一般以國際單位 (IU) 來表示, 其活性為580000IU / mg。

其最主要用途為急性冠狀動脈栓塞的溶解劑, 劑量與用法在第8頁中之圖表可明顯看出。

出血為最常見之併發症, 因此在下列的情況下為絕對禁忌, 不可使用。

- ①活動性內出血 (最近或目前已有嚴重之內出血)
- ②大腦出血或兩個月內有大腦內或脊柱內手術及外傷。
- ③易出血體質。
- ④最近10天有嚴重外傷或大手術。
- ⑤不能控制的嚴重性高血壓, 收縮壓大於180mmHg及舒張壓大於110mmHg。
- ⑥細菌性心內膜炎。
- ⑦急性胰臟炎。
- ⑧顱內贅瘤, 動靜脈畸形或動脈瘤。

以下的情況可能會增加使用Actilyse治療的危險性, 屬相對性禁忌, 須將預期的療效做一衡量。

- ①腦血管疾病。

- ②因嚴重的肝臟或腎臟病而導致的止血障礙或明顯的肝功能失常。
- ③懷孕, Actilyse對孕婦的安全性及是否分泌於乳汁中尚未被建立。
- ④75歲以上之老年人。
- ⑤糖尿病之視網膜出血, 或其他原因之眼睛出血。
- ⑥病人曾口服抗凝血劑如Warfarin sod.
- ⑦敗血性的血栓性靜脈炎或於心房心室導管阻塞部位有嚴重感染。
- ⑧高可能性的左心栓塞, 如伴有心房顫動的僧帽瓣狹窄。
- ⑨任何會使出血現象造成明顯的危險性或者其出血部位特別難處理者。

其他之注意事項有:

- ①應避免對病人作肌肉注射及不必要的觸摸 (如翻動病人)。
- ②與Heparin並用會助長出血的現象。
- ③週邊靜脈穿刺應小心執行且只在必要時才做。
- ④動脈穿刺最好選擇上肢血管較易用手壓住, 且至少需壓住30分鐘。
- ⑤Aspirin及Dipyridamole會增加出血的危險, 因它會抑制血小板凝結。

在怎麼樣的狀況下使用的效果最好? 當心肌梗塞發作, 胸痛發生持續30分鐘以上, 且使用舌下硝化甘油仍無法緩解疼痛時; 若胸痛不超過6小時, 使用Actilyse急救可改善心室功能並減少鬱血性心衰竭。若超過6小時則心室功能已受到影響效果下降。此外亦可用於急性肺栓塞及動脈栓塞。

藥物動力學方面:

血漿半衰期為3~5分鐘, 並在肝臟代謝, 排除有86%在尿液, 有5%在糞便。屬一作用快、藥效短之血栓溶解劑。

