

藥物血中濃度危機值之藥師介入

張婷雅 劉人瑋

一、前言

藥物血中濃度監測 (therapeutic drug monitoring, TDM) 是藥事服務的重要項目，旨在針對安全指數較小且動力學參數受個體差異影響較大的藥物，確保達到療效濃度與避免副作用和毒性的發生。藥師可以藉由藥物血中濃度來提供臨床藥物動力學資訊，協助醫師處方合宜的藥物劑量與療程。

一旦病人的藥物血中濃度超過正常治療範圍，會增加副作用和毒性的發生，因此本院針對藥物血中濃度訂定「危機值」(critical value)，並設立藥師危機值通報與處理原則，希望能夠讓藥師在得知藥物血中濃度危機值發生之後儘速作出評估與建議，適時的調整給藥方式，將毒性降到最低。

二、藥物血中濃度危機值的訂定

當病人的檢驗數據出現危機值，檢驗科會立刻通知醫師做緊急處理，在藥物血中濃度的檢驗數據也應該有危機值的標準。藥物血中濃度危機值的定義為：異常的藥物血中濃度，如不立即處理會導致生命危險。回顧文獻目前沒有明確公定的危機值標準，因此雖然各家實驗室或醫院檢驗科會針對異常的藥物血中濃度發布危機值，但是各家的標準都有差異。根據 McClain 等人調查結果，比較 36 家實驗室公佈於網站上的藥物血中濃度危機值標準(表一)¹，差異甚大。2011-2012 年 Agrawal 等人制定藥物血中濃度危

機值標準(表二)²，也是參考的依據。

本院針對常進行藥物血中濃度監測的藥物，包括 digoxin, vancomycin, phenytoin, valproic acid, theophylline, amikacin, gentamicin，訂定危機值的標準(表三)³。相較於 Y. Agrawal 制定的藥物血中濃度危機值標準，可以發現 amikacin, gentamicin, phenytoin 兩者是一致的，但在 digoxin, vancomycin, theophylline 方面，本院制定的藥物血中濃度危機值範圍較高，而 valproic acid 本院則較低。至於何種藥物血中濃度危機值的標準最正確，則有待更多的危機值病例來證實。

三、藥物血中濃度危機值之藥師介入

本院檢驗科會在藥物血中濃度檢測結果出爐時，同步發報檢驗值簡訊給醫師和藥師，因此藥師可在第一時間得知病人的藥物血中濃度檢驗值。藥師對於危機值處理原則為 (1)向主護確認檢驗抽血時間正確性，先排除是給藥後抽血，以免誤判結果。其判斷依據「藥物血中濃度抽血時間判定原則」(表四)³ (2)向醫師確認是否得知發生藥物血中濃度危機值，並且確認是否已發生副作用或毒性。(3)提供發生藥物血中濃度危機值的處理原則，以及藥物動力學諮詢等必要資訊，並進一步建議與介入，如：建議需停藥多久或是應該如何做劑量調整，以及多久之後需要進行再次監測...等。(4)登錄「藥物血中濃度危機值回報系統」，其登錄內容包括：簡訊日期、簡訊時間、處理時效(自簡訊發報到處理完畢時間)、監測藥物、病人基本資料(床號、病歷號)、使用監測藥的適應症、以及需要勾選藥師所判斷可能造成危機值的原因、藥師建議立即與後續的處理方式。

當發生藥物血中濃度危機值時，醫療人員通常希望可以尋求解毒劑來減少副作用與毒性，但很可惜的是只有digoxin有解毒劑，其餘藥物則沒有專一的解毒劑，只能藉由減少吸收和促進排除等方式來降低毒性。以下詳列本院藥物血中濃度危機值發生時病人可能出現的症狀和處理方式。

(一) Digoxin

I. 藥物特性：

作用起始時間0.5-2小時半衰期為36-44小時，主要由腎臟排除，故末期腎臟疾病病人半衰期可延長至80-120小時⁵。

II. 危機值處理方式：

1. 解毒劑：使用Digibind來螯合血漿中的digoxin，讓組織中的digoxin逐漸釋放至血漿中與digibind螯合。使用時機為嚴重心室心律不整或對治療無效的心搏過慢。使用瓶數=血中濃度(ng/ml) x 體重(kg)/ 100。

2. 可用活性炭(僅適用於口服劑型的digoxin)來減少吸收，透析對於排除digoxin效果不大。

III. 發生危機值常見症狀與處理方式：

1. 竇性心搏徐緩：注射atropine 0.5-2mg、裝置節律器。
2. 心室顫動：滴注lidocaine或phenytoin。
3. 高血鉀：滴注NaHO3, D50W, insulin。

(二) Vancomycin

I. 藥物特性：

半衰期為6-7小時，主要由腎臟排除，故末期腎臟疾病病人半衰期可延長至7-10天。

II. 危機值處理方式：

無解毒劑，可用血液或持續性透析的方式來加速Vancomycin排除。

III. 發生危機值常見症狀與處理方式：

1. 急性寡尿性腎衰竭：考慮進行血液透析。
2. 血小板數目降低：停藥後會回復。

(三) Phenytoin

I. 藥物特性：

半衰期為7-24小時，但會隨著血中濃度的改變而有所增減。其血中濃度主要受到腎功能和白蛋白影響。

II. 危機值處理方式：

無解毒劑，可用活性炭（僅適用於口服劑型的phenytoin）來減少吸收。

III. 發生危機值常見症狀與處理方式：

眼球震顫、步態不穩、噁心嘔吐、複視、昏迷、呼吸中止，其嚴重的病人應考慮進行血液透析。

(四) Valproic acid

I. 藥物特性：

如為緩釋劑型則吸收速率緩慢，半衰期平均10-12小時。

II. 危機值處理方式：

無解毒劑，可用活性炭（僅適用於口服劑型的valproic acid）來減少吸收，或是進行血液透析、活性炭透析等方式來加速藥物排除。

III. 發生危機值常見症狀與處理方式：

須注意緩釋劑型會延遲症狀出現的時間。如病人發生中樞性抑制、昏迷，可使用

L-carnitine 1gm IV Q8H或是進行血液透析、活性碳透析。

(五) Theophylline

I. 藥物特性：

緩釋劑型吸收速率緩慢，半衰期為8小時。

II. 危機值處理方式：

無解毒劑，可用活性炭（僅適用於口服劑型的theophylline）來減少吸收，或是進行血液透析、活性炭透析等方式來加速藥物排除。

III. 發生危機值常見症狀與處理方式：

可能有嘔吐、心搏過速、焦慮、手腳顫抖、癲癇發作等症狀，如心搏過速可考慮低劑量 β -blockers，嚴重病例應進行血液透析、活性碳透析。

(六) Amikacin, gentamicin

I. 藥物特性：

半衰期為2-3小時，主要由腎臟排除，故末期腎臟疾病病人半衰期可延長至1-3天。

II. 危機值處理方式：

無解毒劑，可用血液或持續性透析的方式來加速amikacin, gentamicin排除。

III. 發生危機值常見症狀與處理方式：

急性寡尿性腎衰竭：考慮進行血液或持續性透析。

四、結論

本院制定藥物血中濃度危機值的處理原則是希望當病人發生危機值時，藥師要迅速評估與介入，儘早處理與治療以減少病人的傷害。但是其實應該防患於未然，在醫師處方這些需要血中濃度監測的藥物

時，對於劑量應該更謹慎，藥師也應當更仔細的評估藥物的劑量和諸多可能影響血中濃度的因子，避免危機值的發生才是最佳的治療。

五、參考資料

1. Colt M. McClain; Richard Owings; Joshua A. Bornhorst. J Pathol Inform. 2011; 2: 53.
2. www.clr-online.com. Y. Agrawal. Medical Laboratory Observer. 2011-2012.
3. 新光吳火獅紀念醫院處方集中華民國九十八年十二月版p.536
4. Michael E.W. Basic Clinical Pharmacokinetics. 5th edition: Philadelphia, U.S.A. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

表一、36家實驗室公佈於網站上的藥物血中濃度危機值標準

Therapeutic drug	Median critical value	Range	Standard deviation	Coefficient of variation (%)	N
Amikacin peak (mcg/ml)	35	25-75	9.9	27.3	23
Amikacin trough (mcg/ml)	10	8-75	16.3	117.5	16
Digoxin (ng/ml)	3	2-4	0.6	23.2	35
Gentamicin peak (mcg/ml)	12	8-25	3.1	25.7	26
Gentamicin trough (mcg/ml)	2	1.5-25	6.1	134.4	17
Phenytoin (mcg/ml)	30	20-40	6.9	23.3	36
Theophylline (mcg/ml)	25	20-40	5.0	19.8	33
Valproic acid (mcg/ml)	150	100-200	32.7	21.2	33
Vancomycin trough (mcg/ml)	20	15-100	27.8	88.2	14

表二、Y. Agrawal制定藥物血中濃度危機值標準

Drug	Therapeutic range	Critical value
Amikacin	Peak: 15-30 (mcg/ml) Trough: 4-8 (mcg/ml)	Trough >10 (mcg/ml)
Digoxin	0.8-1.2 ng/ml	>2.5 ng/ml
Gentamicin	Peak: 5-10 (mcg/ml) Trough: <2 (mcg/ml)	Peak >12 (mcg/ml) Trough >2 (mcg/ml)
Phenytoin	10-20 (mcg/ml)	>40 (mcg/ml)
Theophylline	5-20 (mcg/ml)	>25 (mcg/ml)
Valproic acid	50-125 (mcg/ml)	>200 (mcg/ml)
Vancomycin	Trough: 10-15 (mcg/ml) Pneumonia: 15-20 (mcg/ml)	Trough >30 (mcg/ml)

表三、本院制定藥物血中濃度危機值標準

Drug	Therapeutic range	Critical value
Amikacin	Peak: 20-25 (mcg/ml) Trough: 1-4 (mcg/ml)	Trough >10 (mcg/ml)
Digoxin	0.8-2.10 (mcg/ml)	>3 (ng/ml)
Gentamicin	0.5-2 (mcg/ml)	Trough>2 (mcg/ml)
Phenytoin	10-20 (mcg/ml)	>40 (mcg/ml)
Theophylline	10-20 (mcg/ml)	>30 (mcg/ml)
Valproic acid	50-100 (mcg/ml)	>150 (mcg/ml)
Vancomycin	Peak: 20-40 (mcg/ml) Trough: 5-10 (mcg/ml) Pneumonia, osteomyelitis, CNS infection: 15-20 (mcg/ml)	Trough >40 (mcg/ml)

表四、藥物血中濃度抽血時間判定原則

服藥狀態	穩定狀態	抽血時間建議範圍 ^{註一}	抽血時間判定
使用中	是	是	正確
	是	否	錯誤
	否	是	急測(抗生素應判斷為正確)
	否	否	錯誤
已停藥			正確

註一 (1) 抗生素 Peak level: amikacin, gentamicin 為給藥完畢後三十分鐘；vancomycin 為給藥完畢後一小時。(2) Digoxin 為給藥後六小時至下一次給藥前。(3) 其餘藥物皆為給藥前三十分鐘至給藥前。(4) 接受透析病人建議於透析前且給藥前抽血監測。