



宏恩藥訊

101 年 04 月號

Country Hospital Drug Bulletin

發行人：徐昭森 出版：台北宏恩綜合醫院藥劑科 網址：www.country.org.tw
總編輯：梁柏鈴 地址：台北市仁愛路四段 61 號 電話：(02)2771-3161
主 編：邵志輝 e 址：country_pharm@country.com.tw
副主編：林慕香、游壽連、官永祥 編輯：黃以瑜、劉素理、邱永男、王逢俊

藥品血中濃度監測TDM之注意事項

藥劑科/邵志輝藥師

臨床上監測藥品的血中濃度之目的乃是將藥物動力學的理念與原則應用在病人身上，期望藉由藥物動力學的基礎使藥品能發揮最好的療效並產生最少的副作用。雖然臨床上病人的狀況無奇不有，藥物動力學受限於環境控制、研究設計與規模，單一的血中濃度數值並不能全然反應藥物的臨床效果與毒性，然而在我們不知道藥物在病人體內變化的狀況下，這些有限的資訊還是有助於提供臨床醫師對病患的治療產生一些想法，使病患獲得較合宜的治療。

然而要能有效地利用這些資訊，在臨床的執行面上還是有一些需要遵循的原則，否則抽血後驗出的數值無法應用，徒增檢驗資源浪費，更無法提供正確的資訊，而這種狀況在臨床上並不少見。

監測藥物血中濃度的一般性原則

1. 監測藥品濃度應在藥品已達到穩定血中濃度狀態 (steady state) 時執行，一般為給藥後3-5 個半衰期，藥品的半衰期如附表所列；然而有些藥品藉由腎臟排除，若病患腎功能不佳則藥品之半衰期可能會延長此時抽血時機需另外考量。
2. 由於藥品在體內分佈快慢之差異，各種藥品建議之抽血時間點皆不相同。有些需同時監測最高血中濃度值 (peak 值) 及最低血中濃度值 (trough 值)，有些則依檢驗目的只需單一監測peak 值或trough 值；若是為了評估血中濃度是否落在期望的範圍，建議抽trough (給藥前濃度) 較有一致性，且不會受到藥物的吸收與分佈因素干擾。為避免抽血時間點正好處於藥品分佈相 (distribution phase)，若抽血時間未特別註明，應避免在注射給藥後一小時內抽血。
3. 藥物未達穩定血中濃度狀態 (即附表之抽血時機) 時，測得之血中濃度無法

作為劑量調整之依據，僅可用於預期療效（擔心劑量不足時）與毒性（未達穩定狀態即有濃度偏高情形）之評估。

藥物特性簡述

一、抗生素 (antibiotics)

臨床上經常執行血中濃度監測的抗生素為aminoglycoside 與vancomycin。如果監測血中濃度的目的在於調整病患的藥物劑量時（臨床上多為此目的），則必須同時監測藥品的peak 值與trough 值，才能進一步估計適當的給藥劑量。

1. Aminoglycoside

院內目前提供 gentamicin、tobramycin及amikacin 的血中濃度監測。由於aminoglycoside 的治療效果屬於濃度依賴性（concentration dependent），因此peak 值反應的是其治療效果。在泌尿道等輕度到中度的感染，gentamicin 與tobramycin 建議 peak 值的範圍為4-8 $\mu\text{g/ml}$ ，amikacin則因為最小抑菌濃度（MIC）較高，因此peak 值建議為15-25 $\mu\text{g/ml}$ ；較嚴重的感染（如肺炎或菌血症）則建議gentamicin 與tobramycin peak 值的範圍為8-10 $\mu\text{g/ml}$ ，amikacin 則為25-30 $\mu\text{g/ml}$ 。至於aminoglycoside 最為人詬病的腎毒性則與trough 值有關，若能將藥品的trough 值控制在2 $\mu\text{g/ml}$ （amikacin 為8 $\mu\text{g/ml}$ ）以下，則能避免腎毒性的發生。有關大劑量一次投與 aminoglycoside的給藥模式（once daily dosing，也稱為extended dosing interval）是依據aminoglycoside 具有濃度依賴性及後抗生素效應（post-antibiotic effect）的特性衍生而來。對於正常腎功能患者，gentamicin與tobramycin 建議劑量為4-7 mg/kg（amikacin 為11-20 mg/kg）；但臨床上用於CCr 小於40 ml/min 的病患並沒有特別的優勢，且對於燒傷、心內膜炎及小兒病患，則因沒有足夠的臨床證據，亦不建議用於這些族群。採用once daily dosing 給藥模式時，因為每次給藥劑量較高，其peak 值必然遠高於治療濃度，故不需特別監測，建議抽取給藥後6-14 小時的血中濃度，再依據其對應的列線圖（nomogram）調整適當的給藥頻次，同時抽取trough 值（建議 $<1 \mu\text{g/ml}$ ）以預防不良反應發生。

2. Vancomycin

Vancomycin 與aminoglycoside 最大的不同是其治療效果屬於時間依賴性（timedependent），也就是vancomycin 的血中濃度在治療過程當中必須維持在一定的治療濃度之上，而不講求高濃度，因此臨床上治療的指標主要是看trough 值，建議維持在8-15 $\mu\text{g/ml}$ 之間。

二、抗癲癇用藥 (antiepileptic drugs)

目前抗癲癇藥品可監測其血中濃度的品項包括 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital 及valproic acid。除了療效與毒性的考量外，也

因為這類藥品有明顯的藥物交互作用故需要監測其血中濃度。抗癲癇藥物可能減少其他藥品的療效或產生毒性，也可能被其他藥品所影響，同時病患對於不同廠牌與規格的抗癲癇藥物也可能產生不同的敏感性，因此臨床上調整抗癲癇用藥之品項、劑量，甚至更改廠牌時，都應進行血中濃度監測。

Phenytoin 與其他藥品較為不同的是其代謝乃依循Michaelis-Menten 動力學模式，當phenytoin 在體內的代謝被飽和時，小小的劑量調整就可能造成血中濃度的大變化。舉例來說，也許病患在每日300 mg 的劑量尚無法達到有效濃度，但在每日350 mg 的劑量就可能引起毒性，因此phenytoin 的調量必須格外謹慎。另外，由於phenytoin 在病患個體間差異甚大，達到穩定血中濃度狀態的時機不一（通常需要5 到10 天），因此臨床上會給予負荷劑量（loading dose）快速達到治療濃度，此時可提早在給藥後三天內監測血中濃度，以早期評估治療目標。

三、抗心律不整用藥（Antiarrhythmia）

抗心律不整藥當中，lidocaine 與procainamide 都具有活性代謝物，若忽略了活性代謝物而只依據藥品本身的血中濃度判斷藥品對病患的影響，可能會造成很大的偏差，例如 procainamide 的活性代謝物（N-acetyl-procainamide；NAPA）在病患腎功能受損時容易蓄積在體內而產生毒性。

四、免疫抑制劑（Immunosuppressants）

Cyclosporine 與tacrolimus 的藥物血中濃度監測大多應用於器官移植後，其血中濃度關係著移植器官的成敗。其中cyclosporine已從原來監測trough值進展為監測給藥後2小時的C2 濃度，因許多的研究都指出C2 濃度才能反映cyclosporine 抑制免疫系統的效果，而C2 濃度的有效範圍則視移植的器官與移植後的時間長短不同而異。相較於cyclosporin 監測點的改變，tacrolimus 目前仍建議監測trough 值。

五、其他

除了上述所提到的藥物外，院內尚提供acetaminophen、lithium、salicylate 及theophylline 的藥物血中濃度監測。監測acetaminophen 的血中濃度時機大多在急性中毒的狀況下藉以評估預後，一般並不會常規監測；在急性中毒時，建議於中毒後4 至24 小時內監測血中濃度，太早監測可能因體內分佈尚未完全而得到偏高的血中濃度，太慢監測則失去介入治療的黃金時機。

Theophylline 血中濃度的變化受到病患的飲食習慣、是否抽煙與既有的疾病所影響，也因藥物交互作用甚廣，因此需要考慮的細節不少。然而達到其治療濃度對於病患的疾病控制並非絕對必要，許多病患在低於治療濃度的範圍就能獲得療效，其濃度監測的重要性主要在於其毒性評估。

血中濃度所提供的資訊雖可以當作臨床上參考的指標，卻不能當作病患治療成功與否的保證。而且藥物在體內的變化不僅受到藥物本身的吸收、分佈、代謝與排泄的影響，病患本身的狀況如白蛋白濃度，是否有鬱血性心衰竭、腹水等臨

床狀況，併用的藥物是否產生交互作用等也都會影響藥物動力學的變化。因此要能在臨床上有效地應用藥物動力學，除了對藥品特性必須有所了解外，對病患的疾病、治療過程及可能的預後也必須全盤地評估，畢竟要從某一個時間點的血中濃度來推估藥品在體內的變化動態，實在是非常艱鉅的任務。要再一次強調的是，正確的給藥流程、介入抽血的時機與時間點，排除檢驗流程可能發生的瑕疵（如儘可能縮短送檢時間），如此才能獲得對臨床診療有意義的藥物血中濃度。

參考文獻

1. Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. New York: McGraw-Hill, 2001.
2. Lacy CF, Armstrong LL, and Goldman MP et al. Drug information handbook 12th Ed. Ohio: Lexi-Comp, 2004.
3. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics 4th Ed. Philadelphia: Applied Therapeutics

