

三總藥訊

(ISGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 96 年 04 月

本期專題：

淺談藥物與腎臟

其他要目：

「全民健康保險藥品給付規定」修正規定

淺談藥物與腎臟

王筱萍 藥師

<場景：門診用藥指導室>

病患王先生：藥師，這些醫生開給我的止痛藥我都沒有吃，還給你們好不好，不要造成健保的浪費。

藥師：為什麼不服用這些藥物呢？

病患王先生：因為聽說止痛藥吃多了對腰子(腎)不好。

前言

藥物會傷害腎臟，相信是一般大眾存有的一種想法。

藥物藉由腎臟之腎絲球過濾、腎小管分泌或合併這二種方式排出體外，除此之外經肝臟所產生之結合性代謝產物也經由腎排除。因為腎臟在解剖學及生理學上的特性，易受有毒物質侵犯並成為外來物質及環境中有害物質的目標。有腎疾之患者，除了其腎清除功能減少，會造成藥物和代謝物的蓄積，因而導致腎毒性危險增加之外，腎臟功能不佳患者，

因身體總水量改變或代謝物質、藥物之蛋白結合率的改變，影響藥物在體內的分佈，從而改變了藥物的治療效果以及造成不良反應的結果。除了腎臟分泌和代謝功能不佳之因素影響到藥物的排泄及代謝外，許多藥物本身可因改變體內容積狀態或腎臟血行動力學而影響腎小球過濾率藥物和其代謝產物的能力，造成腎毒性，進而影響腎功能。

本期藥訊針對藥物與腎臟間的關係進行簡略的探討，並整理出一些對腎臟有影響之藥物特性作為藥物使用評估時的參考。

腎功能與藥物吸收、分佈、排泄之關係

藥物劑量乃根據藥物之藥物動力學及藥效學來訂定，病人因生理或疾病因素會影響到藥物動力學及藥效學，而可能必須改變所投與藥物之劑量、頻率。在藥物吸收方面，腎衰竭患者常須併服的磷結合劑會與許多藥物如 CIPROFLOXACIN、ASPIRIN 產生結合而影響這些藥物的吸收。在藥物分佈方面，腎衰竭患者的藥物分佈體積亦會改變，水溶性且蛋白結合率低的藥物其有效藥物濃度可能會因此降低。另腎衰竭所造成的有機酸蓄積會和藥物競爭與白蛋白或其它血漿中的蛋白質之結合。腎衰竭患者也同時可能有低白蛋白的情形，因此腎功能不佳的病人，在藥物劑量上需特別考慮到游離的藥物濃度。在藥物排泄方面，藥物的排除與分佈體積和半衰期有關，因此，當腎衰竭患者因藥物清除率減少，造成半衰期延長，在給藥頻率上就必須進行調整；除此之外，達到穩定血中濃度的時間也隨之延長，需做血中濃度監測的藥物須特別注意到達穩定血中濃度的真正時間。

腎功能不良者給藥的考量

腎功能不良者使用某些藥物時必需考量藥物的特性，並進行劑量調整，以免增加中毒的危險。這些藥物特性如表一。

表一、藥物特性

藥物特性	說明
原型藥物或其活性代謝物 主要由尿液排泄	藥物或其有效代謝物若 50% 以上由尿液排出，需減少給藥劑量，以免藥物蓄積，造成潛在毒性反應產生 (如 gentamicin、allopurinol)。
治療指數狹窄藥物	治療指數窄的藥物如 digoxin，若蓄積易造成明顯的毒性反應。
蛋白結合率高的藥物	慢性腎衰竭引起的有機酸蓄積會改變酸性藥物與蛋白質原有之結合率，使得酸性藥物被置換出來，增加血漿中游離藥物濃度，故理想之治療濃度應向下調整 (如 phenytoin)。

分佈體積較小的藥物

腎功能不佳時，體液改變相對會影響原分佈體積較小的藥物(如蛋白結合率高的藥物)。

藥物引起腎毒性的機轉

除了因腎功能改變造成藥物腎毒性之外，藥物可能會直接誘發腎小管壞死或誘發間質性腎炎或腎絲球損傷。事實上，NSAIDs 由於被廣泛使用，因此，在藥物引起間質性腎炎上是相對常見，因為發炎的自然反應，腎間質被嗜伊性紅血球浸潤，尿液檢測上也漸漸有血尿、蛋白尿和顆粒管形(granular casts)出現，腎間質發炎及水腫造成腎血流和 GFR 降低，腎功能將會逐漸惡化。除了 NSAIDs 外，尚有許多藥物可能會造成急性間質性腎炎，如表二所示。

因此當患者腎功能逐漸衰退時，對於正使用這些藥物者需提高警覺，多留意病人的狀況，一旦懷疑病患腎功能衰退有藥物引起的可能性存在，則應停用可疑藥物，腎功能多半會逐漸恢復，恢復期為數天至數月不等。若腎功能嚴重受損，則建議給與短期的類固醇治療。若遇到腎功能嚴重衰竭或停藥後腎功能恢復緩慢，年紀大和缺少投予短期類固醇治療者，則與一般人比起來可能會有較大的腎功能喪失的結果。與間質性腎炎相比，藥物引起腎絲球病變較少見，一般腎絲球病變會伴隨蛋白尿產生，某些藥物如 gold、penicillamine 常引起此病變。

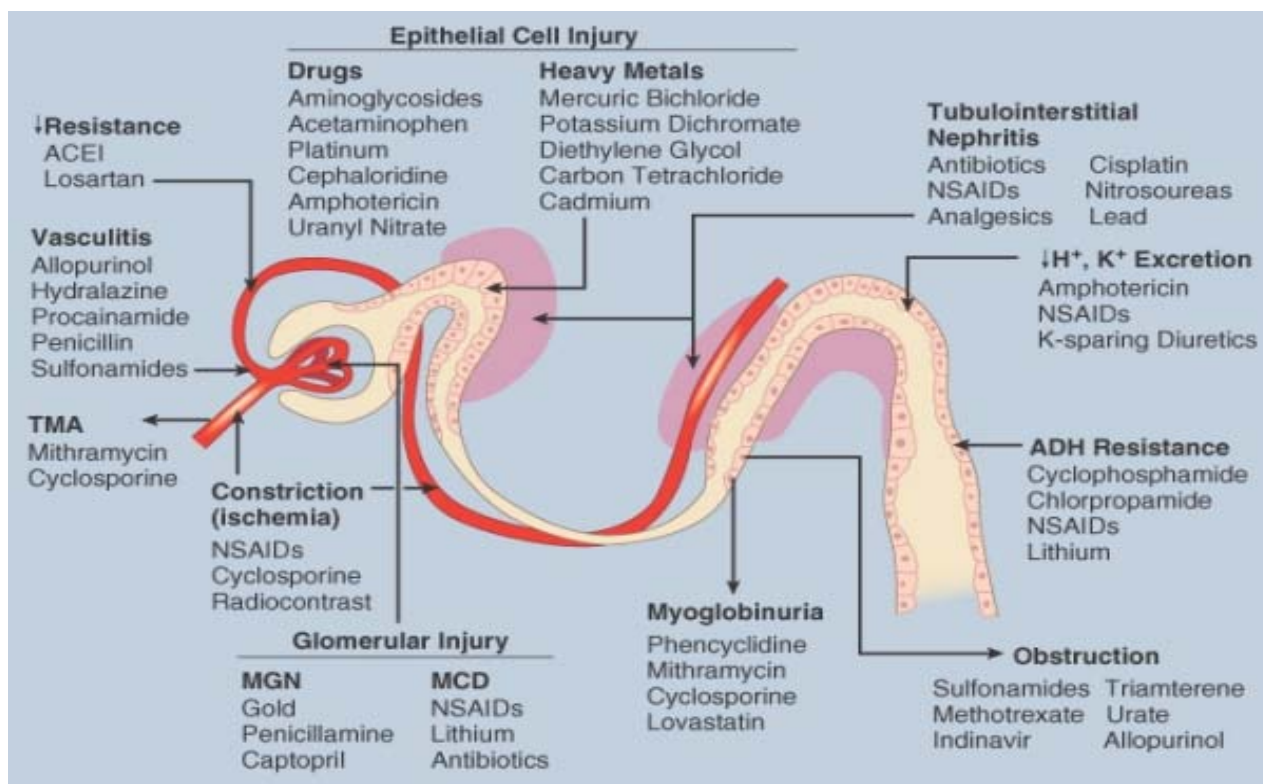
表二、易引起急性間質性腎炎的藥物

易引起急性間質性腎炎的藥物	
抗生素	Penicillins, Cephalosporins, Sulfonamides, Rifampicin, Quinolones
利尿劑	Thiazides, Furosemide
非類固醇性消炎止痛藥	Aspirin
其它	Phenytoin, Allopurinol, Methyldopa, Carbamazepine, Valproic acid, Diazepam, Interferon, beta-blockers, Quinine, Doxepin, Azathioprine

腎臟為人體內主要的排泄器官，臨床上有許多因素會促使腎臟對毒性的感受性增加，特別是高腎血流的狀況，其可傳送可能的毒素至腎臟。大部份藥物經由腎小管上皮細胞運輸和代謝，因此，相對於在血中濃度，這些特質會增加毒素或藥物在腎小管細胞內的濃度。此外，尿液於髓質濃縮，其可增加經由腎絲球或近端腎小管分泌的藥物於腎小管間的濃度。另尿液於遠端腎小管的酸化反應可能會促使一些物質和其他物質的非離子性逆流。

毒性的腎病變過程可能是急性或慢性。急性類型，其特徵為腎衰竭突然發生，且腎功能損害有潛在轉變成急性腎小管壞死(ATN)或急性小管間質腎病(ATIN)的機會。慢性類型方面，腎衰竭常於不知不覺中持續且進行性產生，主要損傷是慢性間質性腎炎(CTIN)。由圖一中可以看出腎臟受損的機轉可能是續發於血管炎或免疫反應對腎絲球微血管細胞造成損傷。圖一中的藥物以 NSAIDs、ACEIs 和 ARBs 最為重要。NSAIDs 包括選擇性 COX-2 抑制劑，抑制了前列腺素的合成，造成腎血流灌注急速減少，此情況對於擁有正常腎功能的患者而言，此變化是可被忽略的，但對某些本來就具有腎臟疾病、敗血症或腎衰竭的病人來說，其腎血流本來就會減少，一般而言，當腎血流減少時，腎皮質和腎髓質生成的 prostaglandin 會增加，使得腎血管舒張，緩和腎血流減少造成的傷害，此時若使用 NSAIDs 則會抑制 prostaglandin 的生成，造成腎血管收縮及腎臟缺血，進而增加 NSAIDs 潛在的腎毒性，若早期發現並停藥，腎功能可獲回復，但若持續使用則可能惡化成 ATIN 和洗腎的結果。在體液減少時，血管緊縮素居中調節入球動脈收縮維持腎絲球微血管過濾所需之壓力並發揮其效力，當它的合成受到 ACEIs 的抑制，或它的活性受到 ARBs 的阻斷，入球動脈將擴張，導致腎絲球過濾率下降，於是不論腎動脈有否狹窄，腎功能都會下降。住院病患之急性腎衰竭由 NSAIDs 和 ACEIs 引起比率各自約有 15-20%，它們造成急性腎衰竭的機率與 aminoglycoside 所引起的是相等的。

在使用上述藥品於任何住院、急症，特別是正使用強力利尿劑治療 CHF、肝硬化或腎病徵候群的病患時，血管內液體體積的適當評估，如血壓和脈搏是必需的，以防隨後的藥物傷害產生。



圖一、腎元作用位置及主要具腎毒性之藥物的損害機轉圖示

ACEI = 血管收縮轉化酶抑制劑；ADH=抗利尿激素賀爾蒙；MCD=極微小改變疾病 (minimal- change disease)；MGN=膜性腎絲球病變；NSAIDs=非類固醇類抗發炎藥物；TMA=血栓性微血管病變

肌酸酐(creatinine)與腎功能評估的關係

肌酸酐(creatinine)是肌肉異化作用及蛋白質攝取後的產物。當肌肉質量或蛋白質攝取增加，則 creatinine 亦會隨之增加。一般而言，每日約有 1.6%-1.7%的 creatinine 由腎排除，因此當腎排除功能低下時，則血清中 creatinine 會升高，血清 creatinine 濃度是最常用的腎功能指數，亦運用於目前最廣為使用之 GFR (Glomerular filtration rate) 計算公式，Cockcroft-Gault 公式。Cockcroft-Gault 主要利用已知的血清 creatinine、年紀、性別和體重進行計算。公式如下： $Ccr=(140-年紀)*體重*(0.85 \text{ 若是女性})/72*Scr$ 。然而肌肉質量會隨年紀、性別和種族而有所不同。表三列出影響 creatinine 的相關因素。

由於肌酸酐並不能完全反應到實際的腎功能狀況，臨床上仍需注意病人有否腎病變之特徵，包括血尿、蛋白尿、水腫、寡尿、多尿等，以確實了解病人的腎功能狀況。

表三、影響 creatinine 之相關因子

影響因素	Creatinine 量	機轉
年紀	↓	隨年紀增加肌肉量隨之減少因而降低 creatinine 的生成
性別(女性)	↓	肌肉量較少，creatinine 的生成較少
種族(美國黑人)	↑	具有較高的肌肉量因而有較高的 creatinine 生成
食物 素食者 肉類攝取	↓ ↑	creatinine 生成減少 creatinine 生成增加
體型 肌肉發達建壯者	↑	肌肉量增加 creatinin 生成增加
營養不良 截肢者	↓	肌肉量和蛋白質攝取量減少 creatinine 生成降低
肥胖	→	不影響肌肉量對 creatinine 無特別影響
藥物 Trimethoprim, cimetidine, fibric acid	↑	降低腎小管 creatinine 的分泌
keto acids 某些 cephalosporines	↑	干擾以 alkaline picuvate 分析 creatinine 濃度之方法

結論

臨床上藥物的使用一定要考慮到藥物對病患腎功能的影響，尤其是重症患者。根據某個小型的研究統計數據顯示，加護病房(ICU)所使用的前 100 大藥物中，有 22.5%的藥物具有潛在的腎毒性，而這些可能具有腎毒性的藥物被開立的比率亦高達 21.6%，顯見具腎毒性藥物在 ICU 使用的情況是相當尋常的；然而，我們也必需了解到並不是所有具潛在腎毒性的藥物都會造成腎功能降低，例如，含有 acetaminophen 的藥物雖然被認為具有潛在腎毒性，但在慣常使用的劑量下卻很少造成腎功能不良的情形。了解藥物造成腎損傷之機轉和可能性在藥物評估上佔有重要的一席之地。

Reference

1. The Renal System basic science and clinical conditions. Michael Field Carol Pollock David Harris.
2. Drug-associated Renal Dysfunction.Crit Care Clin 22 (2006) 357-374. Stephanie S.Taber, Bruce A.Mueller
3. Measurement of Kidney Function Lesley A.Stevens, Andrew S.Levey Med Clin N Am (2005)457-473.

「全民健康保險藥品給付規定」修正規定

第 9 章 抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

(自 96 年 5 月 1 日起實施)

發文日期：中華民國 96
年 4 月 10 日
發文字號：健保藥字第
0960000082 號

修正後給付規定	原給付規定
<p>9.4. gemcitabine (如 Gemzar)：(92/12/1、93/8/1、94/10/1、<u>96/5/1</u>)</p> <p>限用於</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。 2.晚期膀胱癌病患。(92/12/1) 3.gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。(94/10/1) 4.<u>用於曾經使用含鉑類藥物 (platinum-based) 治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療，且限行政院衛生署許可證已核准適應症之藥品。(96/5/1)</u> 	<p>9.4. gemcitabine (如 Gemzar)：(92/12/1、93/8/1、94/10/1)</p> <p>限用於</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。 2.晚期膀胱癌病患。(92/12/1) 3.gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。(94/10/1)

備註：劃線部份為增修規定。

全民健康保險藥品給付規定修正規定

第 10 章 抗微生物劑 Antimicrobial agents

(自九十六年六月一日起施行)

發文日期：中華民國 96 年 4 月 17 日
發文字號：健保藥字第 0960012899 號

新修正給付規定	原給付規定
10.6. 抗黴菌劑 Antifungal drugs 10.6.8. flucytosine(如 Flusine <u>Tablets</u>)(96.06.01) 限用於 <u>Cryptococcus infection</u> 的病患。	10.6. 抗黴菌劑 Antifungal drugs 無

備註：劃線部分為新修訂或取消之規定

全民健康保險藥品給付規定修正規定

第 10 章 抗微生物劑 Antimicrobial agents

(九十六年六月 一日起施行)

發文日期：中華民國
96年4月25日
發文字號：健保藥字
第0960012356號

修正後給付規定	原給付規定
<p>10.8.2. <u>恩菴類 quinolone</u></p> <p><u>10.8.2.1. moxifloxacin 口服劑型(如 Avelox film-coated tablet)：</u> (91/2/1、92/11/1、94/3/1)</p> <p>1.限用於成人(十八歲以上)之慢性支氣管炎的急性惡化或社區性肺炎。</p> <p>2.每日限使用一粒(400mg)，使用期間以不超過十天為原則。</p> <p><u>10.8.2.2. gemifloxacin 口服劑型(如 Factive Tablets 320mg)：</u> (96/6/1)</p> <p>1.限用於成人(十八歲以上)之慢性支氣管炎的急性惡化或社區性肺炎。</p> <p>2.每日限使用一粒，使用期間以不超過七天為原則。</p>	<p>10.8.2. moxifloxacin 口服劑型(如 Avelox film-coated tablet)：(91/2/1、92/11/1、94/3/1)</p> <p>1.可用於成人(十八歲以上)之慢性支氣管炎的急性惡化或社區性肺炎。</p> <p>2.每日限使用一粒(400mg)，使用期間以不超過十天為原則。</p> <p>10.8.2.1. 無</p> <p>10.8.2.2. 無</p>

備註：劃線部分為修正規定