

# 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 07 月

本期專題：

**腎功能不全病人的藥物劑量調整**

其他要目：

**藥品安全資訊— 使用非類固醇抗發炎劑  
Nimesulide 注意肝功能**

## 腎功能不全病人的藥物劑量調整

徐世寧 藥師

### 前言

腎臟是體內藥物代謝、排除的重要器官，一旦腎功能受損，由於藥物及其代謝產物的清除率降低，此時若還是以正常建議的劑量給予，則藥物在病人的體內蓄積，會出現與劑量相關的副作用或藥物中毒等問題。對於主要通過腎排除的藥物，腎功能不全除了引起腎排除減少，同時也引起藥物吸收、肝臟代謝、血漿蛋白結合、分佈的改變，對藥物動力學和藥效學影響到一定程度就需要改變用藥劑量，對於治療濃度範圍狹窄的藥物尤其重要。因此醫師、藥師等醫療人員對腎功能不全病人進行藥物治療前，應先評估病人的腎功能受損程度，而後根據腎功能相應投予適當的藥物劑量。在腎功能不全時，藥物的清除率下降了多少，如何進行藥物的評估，投予劑量和給予的間隔如何相對改變，這些都是臨床醫療人員需要學習了解的內容。

## 腎功能不全造成的藥物動力學改變

### 吸收(Absorption)

生體可用率 (bioavailability; BA)反映所投予的藥物進入人體循環的比率。慢性腎功能不全的患者之 BA 降低的主要因素有：1. 腸胃道失去正常的功能伴隨出現噁心、嘔吐與腹瀉情況，縮短藥物在腸胃道停留的時間。2. 神經性變病、長期服用磷的結合劑、因腹膜透析引發的腹膜炎對腸胃道造成壓力，使得腸蠕動減弱，造成胃排空延遲。3. 胃的尿素酶 (urease)分解尿素產生氨使得胃內的 pH 值升高，造成弱酸性藥物吸收減少。4. 肝臟對某些藥物的抽提率降低，使得這些藥物的首渡效應 (first pass effect)明顯降低，故藥物的血中濃度增高。此外，腸道中的 CYP450-3A4 同功酶 (isoenzymes) 對藥物的代謝佔有重要的地位，當腎功能不全時，會影響 CYP450 的基因表現，降低 CYP450 的活性。P-糖蛋白 (P-glycoprotein) 存在於腸道、肝臟與腎臟，為人體的一種保護機制，可將毒性化合物排除，降低進入小腸、膽汁或尿液的量，減少循環系統內藥物的蓄積。在動物實驗證實，慢性腎臟病會降低 P-glycoprotein 活性，使得循環系統的藥物血中濃度上升。

### 分佈(Distribution)

藥物與血漿蛋白、組織的結合率、體液容積改變，和因尿毒症的代謝廢物蓄積等，是影響藥物在體內分佈體積的重要因素。因慢性腎臟病使許多藥物與白蛋白 (albumin)的結合率產生變化。酸性藥物如 barbiturates, sulfa drugs 等與白蛋白結合率降低；而鹼性藥物如 quinidine, lidocaine 等與  $\alpha$ 1-glycoprotein 的結合率增加。與白蛋白的結合率下降，會使得游離態的藥物濃度上升，在正常的劑量之下如此可能造成藥物中毒。白蛋白結合率下降的原因可能是：尿毒症時的低白蛋白血症、白蛋白的結構與組成發生異常的改變、代謝廢物的蓄積降低藥物與白蛋白的結合。腎功能不全造成的水腫，則會增加水溶性藥物的分佈體積。

### 代謝(Metabolism)

因腎功能不全造成腎絲球過濾下降，引起藥物及其代謝產物排除減少而造成藥物蓄積。此類患者的體內環境失衡導致肝臟代謝機能下降，肝臟的酵素 CYP450 與 p-glycoprotein 的功能減退，使得各種藥物的代謝過程、途徑都可能受到不同程度的影響，例如藥物之間的交互作用的表現。腎臟是僅次於肝臟的代謝器官，在腎小管的皮質中含有 CYP 450 酵素、葡萄糖酸轉移酶 (glucuronic acid transferase)、硫酸轉移酶 (sulfuric acid transferase) 等，在腎功能不全時會因酶的功能減退，使得藥物的代謝過程發生變化，如 quinidine 的乙醯化反應、外源性 insulin 的降解減少等。

### 排除(Excretion)

腎功能不全時藥物的腎臟排除速率減慢或藥物的廓清率降低，主要經腎臟排除的藥物及其活性代謝產物易在體內堆積，使得藥物的半衰期延長，導致藥物與劑量相關的副作用增加。藥物血中濃度與腎臟排除藥物的機制之關係：1. 藥物由腎絲球濾過的量，與藥物的血中濃度、藥物與白蛋白的結合率、以及腎絲球過濾率 (glomerular filtration rate, GFR) 有關。當腎元 (nephron)大量毀損時，直接使得腎絲球對藥物的過濾率下降。當肌酐酸清

除率小於 30 mL/min 時，藥物的半衰期相對延長，藥效增延或導致毒性反應。2. 腎絲球分泌作用 (secretion)：因腎功能不全時造成代謝的酸性廢物蓄積，與藥物競爭腎小管分泌受體，使得酸性藥物如 penicillins, cephalosporins 等藥物由於排除減少引起藥物血中濃度上升。3. 腎小管的再吸收作用 (reabsorption) 健康的成年人，有將近三分之二的水份和 NaCl 在腎絲球過濾後，會藉由近端小管再吸收，該處尿液中的藥物濃度比血漿中高出數倍，形成一種由腎小管向血漿擴散再吸收的驅動力量。故脂溶性高者，易進入細胞膜，使血漿中藥物的濃度增加，停留在人體的時間延長。脂溶性低者，則不利腎小管的再吸收，易被排泄於尿液中，停留在人體的時間較短。

表一、常見會蓄積在慢性腎臟病人體內的藥物活性代謝物

Table 1 . Common medications with biologically-active metabolites that may accumulate in chronic kidney disease

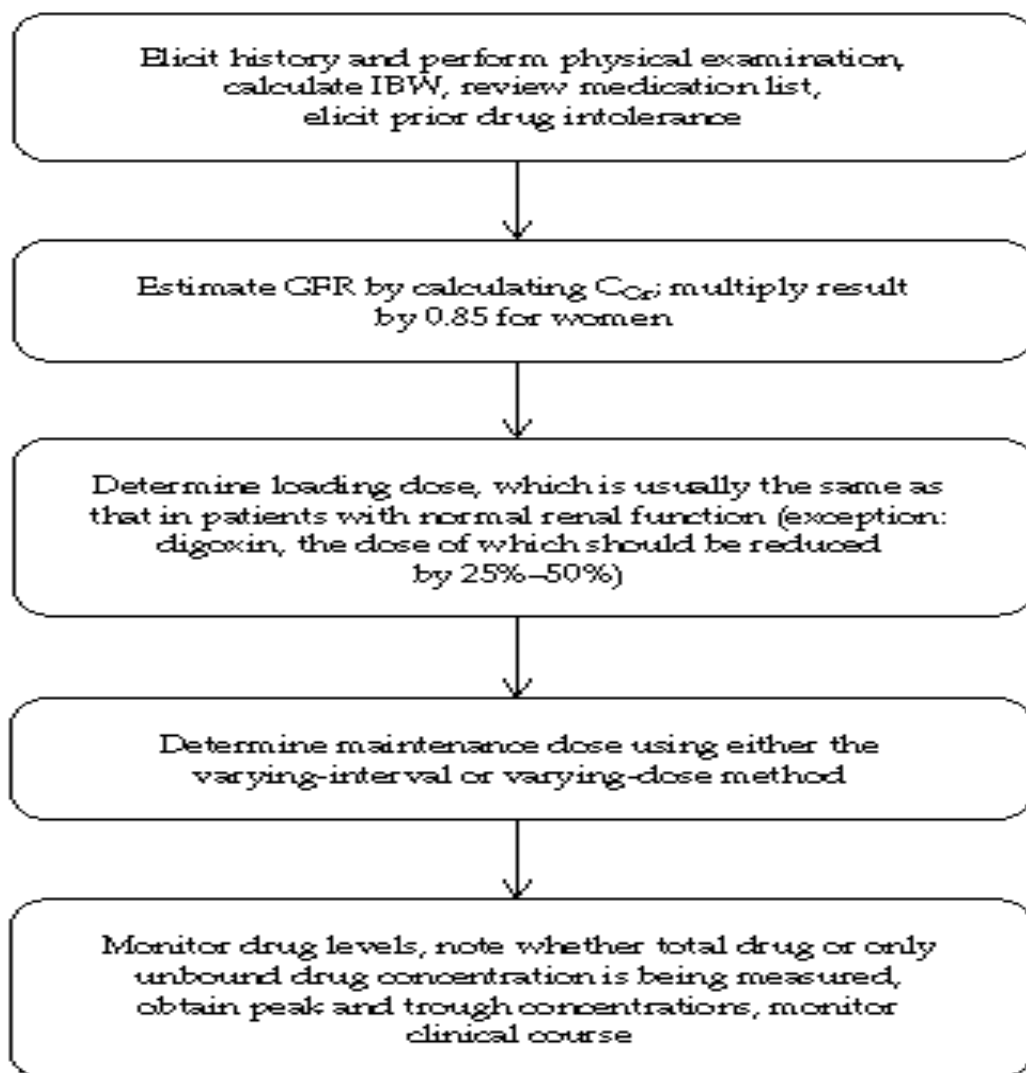
Parent compound	Metabolite(s)
Acebutolol	N-acetylacetololol
Allopurinol	Oxypurinol
Clofibrate	Chlorphenoxyisobutyrate
Cefotaxime	Desacetyl cefotaxime
Cyclophosphamide	4-Ketocyclophosphamide
Meperidine	Normeperidine
Midazolam	Alpha-hydroxymidazolam
Morphine	Morphine-3-glucuronide Morphine-6-glucuronide
Pentoxifylline	1-(5-Hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthine and 1-(3-carboxypropyl)-3,7-dimethylxanthine
Procainamide	N-acetylprocainamide
Propoxyphene	Norpropoxyphene
Propranolol	p-Hydroxypropranolol
Sulfadiazine	Acetylsulfadiazine

### 腎功能不全病人之藥物處方原則

1. 使用有絕對適應症的藥物
2. 選擇沒有或極少腎毒性的藥物
3. 使用專為腎衰竭建議的劑量調整表，如沒有劑量調整表則依腎功能程度評估投予劑量與給藥間隔
4. 適時監測藥物血中濃度來調整劑量和避免藥物中毒

5. 避免長期使用可能造成傷害的藥物
6. 隨時監測臨床上藥物的療效與不良反應

圖一、A stepwise approach to dosage adjustment in patients with renal failure



### Step 1 病人之病史、用藥史及身體檢查

1. 病史和身體檢查：用藥史(處方藥、OTC...)、藥物過敏史、個人習慣(喝酒...)、身高體重、水滯留狀態、其他相關疾病如心衰竭、肝臟疾病等。
2. 檢查正在使用的藥物：停掉不需要的藥物、判斷可能存在的藥物交互作用。
3. 慎選藥物：選擇的藥物及其代謝產物為低腎臟毒性，且對其他器官毒性小，避免藥物-藥物交互作用，如不能避免，應監測藥物濃度、腎功能變化。

### Step 2 腎功能的判斷

**血尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)**：尿素是外源性和內源性蛋白質在肝臟分解代謝後形成，經腎絲球排出後部份由腎小管被動性再吸收。當脫水或腎灌流量減少，將提高腎小管對尿素的再吸收率。此外，BUN 值亦受許多腎外因素的影響，可能導致 BUN 升高狀況如：高蛋白飲食、胃腸道出血、體液容積不足(脫水、水腫、腹水)、心衰竭、代謝狀態改



變（飢餓、大面積燒傷、重大手術後、感染、發燒、甲狀腺機能亢進等）、藥物（tetracyclin、類固醇）等。因此，以 BUN 來評估腎功能並不可靠，應當注意鑑別。

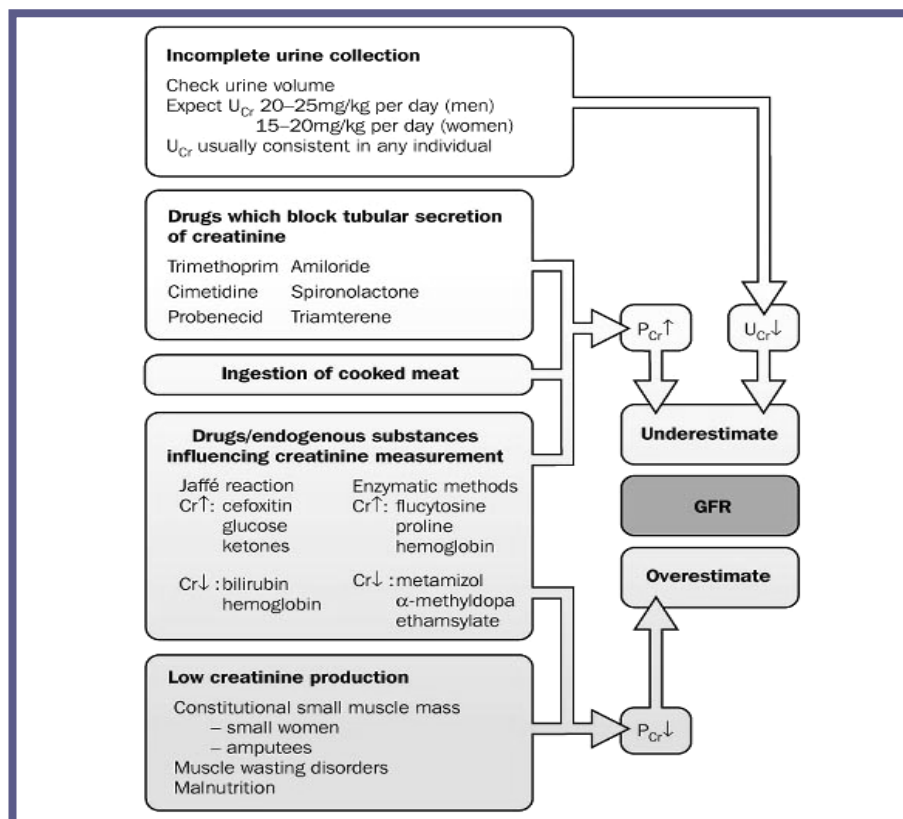
**肌酸酐 (Creatinine ; cr)**：是肌肉中的肌酸 (creatine) 脫水分解產生的物質。正常狀況下每天產生的量一定而且經由腎絲球濾過後不會從腎小管再吸收，且不受腎外因素的影響，血清中的肌酸酐濃度 (serum creatinine ; Scr) 反映腎臟的機能，因此可當做腎功能的評估指標。Creatinine 的產生與肌肉實質組織有關，因此肌肉質量 (muscle mass) 多的人每天的肌酸酐會多，肌肉消瘦會減少肌酸酐的產生，因此血清肌酸酐也較低，平均而言，男人會比女人的量多，長年臥床者的量少，而老人比年輕人的量少。

**菊糖清除率**：菊糖(inulin) 是一種植物多糖，不存在於人和動物體內，不與血漿蛋白結合，完全由腎絲球濾過，且不被腎小管再吸收或分泌，對人體無害，投與後，可在血和尿液中被測定出來，其清除率(125mL/min)是一個理想的測定 GFR 的物質。但應用時的繁瑣程序，需多次採樣和精確收集尿量，雖然較為準確，卻無法在臨床廣泛使用。

**內生肌酸酐清除率**：為目前臨床廣泛使用，傳統的 24 小時尿液收集，計算肌酸酐清除率 (creatinine clearance ; Ccr)，其缺點是常會高估或低估 GFR。例如當 Scr 明顯增高時，有一小部分 creatinine 會由腎小管分泌到尿中，此時計算出的 Ccr 會高於實際的 GFR 而造成誤判。而某些藥物如:cimetidine, trimethoprim, probenecid, potassium-sparing diuretics 會抑制腎小管的分泌作用，使得 Scr 上升，則計算出的 Ccr 會低於實際的 GFR 而造成誤判(圖二)。

測定 24 小時肌酸酐清除率的公式： $Ccr (mL/min) = (Ucr \times V) / (Scr \times 1440 \text{ min})$

\* Ucr : urine creatinine, mg/dL ; Scr : serum creatinine, mg/dL; V : mL



圖二、干擾 creatinine clearance 的因素(Comprehensive Clinical Nephrology)

## 測定 GFR (glomerular filtration rate) 常用的公式

### 1. Cockcroft-Gault Equation (C-G equation)

男性：Ccr (mL/min) = (140 - 年齡) x 體重 / (72 x Scr)

女性：乘以 0.85

限制：不適用於老年人、兒童、肥胖者或中重度腎功能受損者，在低蛋白飲食者會高估 Ccr.

### 2. MDRD Study Equation

$$\text{GFR (mL/min)} = 170 \times [\text{Scr}]^{-0.999} \times [\text{age}]^{-0.176} \times [0.762 \text{ if female}] \times [1.180, \text{ if patient is black}] \times [\text{BUN}]^{-0.170} \times [\text{albumin}]^{-0.318}$$

“Abbreviated” MDRD study Equation (簡化 MDRD)

$$\text{GFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{年齡})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女}) \times (1.210 \text{ African-American})$$

以上二種計算結果並無明顯差異

### 3. Jelliffe method

男性：[ 98 - (0.8 × (age - 20) ) ] / (Scr in mg/dL) x Patient's BSA / 1.73 m<sup>2</sup>

女性：乘以 0.9

Jelliffe 公式的限制，用來評估成人(年齡不可小於 18 歲)、穩定的 creatinine、非肥胖(小於 120 kg)、非嚴重營養失調且有正常的肌肉質量(大於 35 kg，肌肉質量介於正常的 70% 至 130%)、無進行腎替代治療法。

### 4. 兒童 Ccr 計算—Schwartz Formula

小於 1 歲 嬰兒的 Ccr = 0.45 x 身高 (cm) / Scr (mg/dL)

小於 1 到 12 歲的兒童的 Ccr = 0.55 x 身高 (cm) / Scr (mg/dL)

臨床上僅用 BUN 及 Scr 的值來評估腎功能是不夠謹慎的，因為當 50%~75% 以上的腎元損害時，BUN 及 Scr 才會明顯的增加，也就是說，當腎絲球過濾率 (GFR) 低於正常的 50% 以下時，BUN 及 Scr 才會顯著增加。因此，早期腎臟病的診斷，並不能僅以 BUN 及 Scr 來評估。當腎功能輕度受損時，雖然 BUN 與 Scr 變化不大，不能作為腎臟疾病早期功能情況的指標，但 BUN 與 Scr 的高低與腎病嚴重程度仍成正比。當腎病變加重時，GFR 僅有少量變化，但 Scr 上升會十分顯著。

### Step 3 確定 loading dose(LD)：

Loading dose 取決於分佈體積，一般來說，慢性腎衰竭病人的 LD 和非腎臟病病人相同，故不需要調整給藥劑量 (例外：Digoxin 在腎衰竭者的 Vd 會下降變成只有正常腎功能的 50%，故需調整為一般劑量的 50% 至 75%)。但由於慢性腎衰竭病人往往細胞外液增多，因此，要用理想體重(Ideal body weight, IBW)來計算 loading dose：

$$\text{LD} = \text{Vd} \times \text{IBW} \times [\text{Cp}]$$

\* Vd : drug's volume of distribution( L/kg) ; IBW : patient's ideal body weight (Kg)

[Cp] : the desired steady-state plasma drug concentration (mg/L)

## Step 4 確定維持劑量(maintenance dose; MD)

調整方法如下：

1. 每次給藥劑量不變，改變給藥間隔，適用於治療濃度範圍較寬、半衰期較短的藥物
2. 每次給藥間隔不變，改變給藥劑量，適用於治療濃度範圍較窄、半衰期較長的藥物
3. 同時改變給藥的劑量與給藥間隔

(給藥劑量(dose)、給藥間隔( $\tau$ ))

調整依據：serum creatinine、腎絲球過濾率、腎臟排泄率、半衰期、教科書、研究期刊、藥品仿單

假設前提：藥物全部經腎臟排除、藥物經腎臟排除的比例 ( $fe$ ) 不變、藥物代謝產物為非活性，且不經腎排除、藥物的總清除率和 GFR 成正比

### 1. 根據 Scr 調整藥物用法用量：

延長給藥間隔( $\tau$ )，正常  $\tau \times Scr$  (mg/dL) ；

減少每次劑量(dose)，正常 dose  $\div$  Scr (mg/dL)

### 2. 根據腎絲球過濾率和腎排除率調整藥物用法用量( $fe$ ，由教科書查詢)：

首先計算藥物調整因數 Q，

$$Q = 1 - [fe \times (1 - \frac{\text{病人GFR}}{\text{正常GFR}})]$$

每次劑量不變，延長給藥間隔：新的給藥間隔 = 正常給藥間隔  $\div$  Q

給藥間隔不變，減少每次劑量：新的給藥劑量 = 正常給藥劑量  $\times$  Q

同時改變給藥間隔和劑量：每次劑量 = (正常劑量  $\times$  Q  $\times$  選定間隔) / 正常間隔

### 3. 根據半衰期調整藥物用法用量：

每次劑量不變，延長給藥間隔：

給藥間隔 = 正常間隔  $\times$  ( $T_{1/2}$ 腎衰 /  $T_{1/2}$ 正常)

給藥間隔不變，減少每次劑量：

每次劑量 = 正常劑量  $\times$  ( $T_{1/2}$ 正常 /  $T_{1/2}$ 腎衰)

同時改變每次劑量和給藥間隔：

每次劑量 = 正常劑量  $\times$  ( $T_{1/2}$ 正常 /  $T_{1/2}$ 腎衰)  $\times$  (選定間隔 / 正常間隔)

## Step 5 監測血中藥物濃度：

當調整過劑量的藥物投予病人後，對於病人的反應，無論是治療果效與可能的副作用都該有適時的監測與觀察。尤其是治療濃度狹窄的藥物，應監測藥物的血中濃度，來避免藥物中毒的可能性。

## 結論

腎功能不全時，對藥物的清除率有很大的影響，應根據病人臨床上的反應與肌酸酐清除率的下降程度來調整藥物的給藥劑量，維持藥物在治療的濃度範圍內，以減少藥物毒性反

應。因此，醫療人員對腎功能不全病人的臨床藥物應予以監測，除了注意病人的腎功能損傷程度外，也要瞭解此類病人在藥物動力學的特殊性，進行相對應的藥物劑量調整，並對治療濃度狹窄的藥物進行藥物濃度監測。如果病人用藥過程中發生不可解釋的異常病情時，應再次檢查給藥劑量是否符合病人的腎功能，以確保病人的用藥安全。

#### 參考資料

1. Pharmacologic Approach to Renal Insufficiency; ACP Medicine (2007)
2. Prescribing Drugs in Renal Disease; Brenner: Brenner & Rector's The Kidney, 7th ed.
3. Renal Disease: Drug Dosing and Drug-Induced Nephrotoxicity (<http://dir.pharmacy.dal.ca/renal.php>)
4. Drug Dosing in Chronic Kidney Disease ; Steven Gabardi, PharmD, BCPS, Stuart Abramson, MD ; Med Clin N am 89(2005)649-687

### 衛生署提醒：使用非類固醇抗發炎劑 nimesulide 成分藥品

#### 宜小心肝功能

關節炎止痛藥 nimesulide，因有導致嚴重肝功能受損之嚴重不良反應之報告，在愛爾蘭曾有因服用該藥品導致肝臟功能衰竭而死亡之案例，故愛爾蘭藥物管理局於2007年5月要求所有含nimesulide成分藥品撤離市場。

含nimesulide成分藥品屬於第二型環氧酶抑制劑(COX-2)類之非類固醇抗發炎劑(NSAIDs)，經查衛生署核准含nimesulide成分藥品許可證共4張，屬於須由醫師處方使用之藥品，所核適應症為：「1治療關節炎之症狀；2治療肌腱炎、滑囊炎、肌肉扭傷；3手術後疼痛、月經痛、及癌症疼痛之緩解」，所核准仿單刊載有「…極少出現急性肝炎與爆性肝炎」之不良反應。衛生署建置之不良反應通報資料庫中亦有數件疑似與使用nimesulide成分藥品導致肝功能指數增加之通報案件，為



加強病患用藥安全，衛生署將於近日針對該成分藥品之臨床效益與風險進行再評估，屆時將公告評估結果。

衛生署呼籲醫師在衛生署尚未有進一步評估結果之前，醫師為病患處方含 nimesulide 成分藥品時宜謹慎監視患者之肝功能等不良反應之發生。本署已建立藥物安全主動監控機制，除有藥物不良反應通報系統之外，對於安全有關訊息，隨時進行瞭解，以保障民眾之用藥安全，提醒醫療人員或病患疑似因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生署所建置之全國藥物不良反應通報中心，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<http://adr.doh.gov.tw>。

行政院衛生署藥政處新聞稿 96/06/05