

## 利用電腦自動監測抗生素劑量過多導致之腎毒性

蔡佳伶 王慧瑜 陳麗芳

財團法人奇美醫學中心 藥劑部

抗生素劑量使用不當所造成之腎毒性，是延長病患住院天數的因素之一，若能評估利用電腦自動監測，減少住院病患因使用不當之抗生素劑量而導致之藥物不良反應，便能減少此可預期之藥物不良反應的發生率，進而改善照護品質與藥費成本。在 6 個月的回溯性評估中發現，使用 cefazolin 的 1,025 位病患中，有 5 位(0.5%)發生腎功能異常，而前瞻性研究中，電腦篩選的可疑病例中，有一例強烈懷疑為抗生素劑量使用不當而導致腎毒性，顯然確實有病患在排除疾病因素、年齡因素，與用藥因素之後，仍發生無法解釋的腎功能異常，而被懷疑是因抗生素劑量使用不當所引起，因此若能在臨床上利用電腦自動監測系統及早察覺抗生素劑量不當使用之病例，並且由藥師適時地介入，將可避免因抗生素劑量使用不當導致腎毒性，使病患用藥更安全、節省醫療資源、提升照護品質。(感控雜誌 2002;12:78-86)

**關鍵詞：**抗生素、藥物不良反應、電腦自動監測抗生素劑量、腎功能異常

### 前 言

抗生素是治療或預防細菌感染症最常使用的藥物，因此在臨床治療上，抗生素的廣泛使用與濫用，成為大家的隱憂。根據本院 88 年藥物耗用量統計，抗生素之使用佔全部藥品耗用量之 21%，而 5 種目標抗生素(cefazolin, cefuroxime, ciprofloxacin, moxalactam, imipenem-cilastatin)之月平均用量又佔全部抗生素之 33%，且其健保核剔率也佔全院常見藥物核剔率之前 10 名，且以上 5 種目標抗生素於嚴重腎功能不全者，都被建議須調低劑量[1]，因此引起我們欲對這類抗生素使用之合理性加以探討。在抗生素導致的不良反應中，腎功能的傷害是可以藉由某些監測而加以預防的，例如藥物血中濃度監測，在本院，針對抗生素中最易引起腎毒性之藥物—aminoglycosides 類之 amikacin、gentamicin 施行血中濃度監測來預防腎毒性之發生，已成效卓越[2]，但對於其他可能具腎臟傷害或於腎功能不全時須調整劑量之抗生素監測仍待加強。如何避免因處方缺失(如藥物劑量過多)造成藥物不良反應(尤其是腎臟損傷)，或藉由某種監測系統，防止因過多之抗生素劑量而惡化腎功能，已是刻不容緩。本研究之目的是期盼能發現，除了眾所周知之藥物血中濃度監測(therapeutic drug monitoring; TDM)外之其他方法來預防因抗生素使用不當所導致之藥物不良反應。故嘗試利用電腦自動監測住院病患抗生素之劑量使用與腎功能之相關性，藉此篩選出高危險群病患，如 serum creatinine(Scr)  $\geq 1.5$  mg/dL，或入院後，Scr 有意義的升高( $\geq 0.5$  mg/dL)，監測其抗生素之使用情形，以避免因抗生素劑量之不當使用而導致嚴重的腎功能異常，進而達到降低藥費、提升醫療品質的目的。

本研究中包含回溯性藥師非介入期與前瞻性藥師介入期，回溯性研究之主要目的在於發現此 5 種目標抗生素引起腎毒性機率大小，因此排除未成年與老年病患，並排除主要可能引起腎衰竭之疾病因素，以提高研究之準確度。前瞻性研究則是根據回溯性研究之結果，檢討藥物導致腎功能惡化之因素，配合電腦程式之設計，篩選抗生素劑量使用不當之病患，並適時作

臨床介入，以預防藥物劑量使用不當導致腎功能異常之不良反應。

## 材料與方法

### 一、回溯性藥師非介入期

回溯時間：民國 89 年 6 月 1 日至 89 年 12 月 31 日止。

病患選擇：

- 1.自 88 年 12 月 1 日至 89 年 5 月 30 日止之住院病患。
- 2.年齡：年滿 18 以上至 65 歲以下之成年人。
- 3.連續使用五種目標抗生素(cefazolin、cefuroxime、moxalactam、ciproflo-xacin、imipenem-cilastatin)之任一種達 5 天以上者。
- 4.入院時腎功能合於下列標準：creatinine clearance(CLcr) $\geq$ 30 ml/min 或 Scr $\leq$ 2.5 mg/dL。
- 5.住院期間未發生敗血症。
- 6.住院期間未發生多重器官衰竭。

方法：

1.電腦自動列印自民國 88 年 12 月 1 日至 89 年 5 月 30 日止，符合收集對象規定之 1-3 項之住院病患名單，藥師根據名單收集對象，並依據前述之 4-6 項規定篩選病患。

2.腎功能損害之判定指標[3]：

(1)若病患基準 Scr 介於正常範圍(0.9-1.3 mg/dL)之間，使用抗生素後，Scr 上升 0.5 mg/dL 以上者。

(2)若病患基準 Scr 介於 2.0 與 4.9 mg/dL，使用抗生素後，Scr 上升 1.0mg/dL 以上者。

則視為腎功能已受抗生素影響並列入統計。

## 二、前瞻性藥師介入期

監測時間：民國 90 年 3 月迄今持續進行中。

病患選擇：

- 1.住院病患且定時(至少一週一次)監測腎功能者。
- 2.年齡：年滿 18 以上之成年人。
- 3.連續使用五種目標抗生素(cefazolin、cefuroxime、moxalactam、ciproflo-xacin、imipenem-cilastatin)之任一種達 5 天以上者。

方法：

設定電腦自動監測系統(一)腎功能正常/腎功能異常而使用過高劑量之抗生素。(二)懷疑因抗生素導致腎功能異常。

- 1.根據腎功能的不同，訂出適當的抗生素使用劑量表(表一)[1]。
- 2.電腦自動監測系統(一)係以病患最近 Scr 為導向，搜尋使用劑量過高者：掃描病患住院期間最新的 Scr 檢測值，配合所訂定之抗生素使用劑量表。若在某一腎功能情形下，電腦偵測到使用任一五種目標抗生素的病患中，劑量大於表一所建議範圍者，即出現在電腦畫面，並可隨意列出，列印資料格式如例 1。
- 3.電腦自動監測系統(二)係以病患本身腎功能差異程度為導向：電腦自動偵查住院期間 Scr 上升 $\geq 0.5$  mg/dL，且使用五種目標抗生素之任一種的病患資料，即出現在電腦畫面，並可隨意列出，列印資料格式如例 2。
- 4.臨床藥師根據電腦監測系統監測所得資料(例 1、2)至病房訪視，並與醫師討論及判斷病患用藥、劑量之合理性以及腎功能是否因藥物受損，適時作出介入性建議。

## 結 果

### 一、回溯性藥師非介入期

由回溯期評估結果顯示(表二)，1,025 位使用 cefazolin 的病患中，仍有 5 位(0.5%)發生腎功能異常，這些案例是在排除疾病、年齡、併用藥物等因素之後，仍發生無法解釋的腎功能異常，即將其歸在藥物引起腎毒性的案例中(病患基本資料及抗生素使用之腎功能變化如表三)；其他四種抗生素因使用人數較少，尚未發現單純是因藥物引起腎毒性的案例。

## 二、前瞻性藥師介入期

迄今持續進行中，已發現 1 案例懷疑是抗生素--imipenem-cilastatin 劑量使用不當而發生腎毒性，發現當時已建議醫師減低抗生素劑量，之後評估其腎功能已控制穩定(表三)。

## 討 論

由“回溯性藥師非介入期”評估結果得知，約只有<1%的病患是高度懷疑因使用 cefazolin 產生腎毒性，案例雖然不多，但卻證實抗生素的確有惡化腎功能之虞。既已有腎毒性案例出現，其預防措施是不容忽視的。長久以來，本院對抗生素之使用管制，尤其是健保規範二線以上之抗生素，一律先經由藥師依健保用藥規範，於發藥前審核是否符合規定或劑量是否異於一般劑量；再者，本院任一種抗生素在符合健保用藥規範下，皆由電腦鎖定使用天數(五天)，故抗生素申請到期前 1 天，電腦螢幕會自動顯示到期日，以通知醫師，醫師就必須再次審視病患狀況，決定抗生素續用與否，或劑量需否調整。也因為如此，我們認為或許是基於上述因素，使得回溯期檢出抗生素引起腎毒性的案例大大地減少。雖然如此，藥師無法即時提供醫師正確的劑量選擇，仍是我們的遺憾。

雖然回溯期的研究結果顯示，只有大於 1%的病患是高度懷疑因使用 5 種目標抗生素所引起的腎功能異常，但這並不意味著那些被我們排除掉的病患就不是因使用抗生素造成腎功能異常，加上回溯期所評估抗生素引起腎功能異常之病例是根據病歷記載，排除可能引起腎功能異常之其他因素而篩選出，因此無法藉由介入性的建議與預後更確認藥物引起腎毒性的可能性，但因這些案例的存在，更加強我們對住院病患使用抗生素的安全性加以評估的決心。目前本院使用這套系統監測住院病患之抗生素使用，作為前瞻性之介入性研究，由電腦初步篩選的案例，已經在當時與醫師討論並做出適當的建議，確定接受建議降低劑量的有一個案例，而經降低劑量之後，病患腎功能未再惡化。此前瞻性的介入研究將一直持續進行下去。

目前各醫院除易致腎毒性之 aminoglycosides 類抗生素可利用藥物血中濃度監測(TDM)外，其他耗用量多之抗生素使用劑量之適當性並無特別監測方式，加上近年來抗生素濫用導致抗藥性，以及臨床藥師人力有限，若藉由電腦自動監測系統，先篩選出可疑病患，再以藥師介入方式確認抗生素劑量的合理性，尤其針對耗用量大又有潛在腎毒性之抗生素(如本研究之 5 種目標抗生素)的使用合理性作監測，將能預防抗生素劑量之濫用，減少抗藥性的發生。國外的研究文獻中，亦有利用電腦自動監測的方式[4,5,6]，幫助早期發現抗生素或其他藥物劑量之不當使用，不但減少病患因不良副作用而延長住院天數，減少藥物之需求量及整體住院治療成本，尤其對因抗生素劑量過高導致腎功能異常的案例也減少許多。在此一信念下，配合本院的資源設備，設計出本文所使用的電腦自動監測系統，因此對於無法以 TDM 監測之藥物，也能以另一種方式得到用藥安全的照護。由於此電腦自動監測系統能夠提供初步之病患篩選，臨床藥師可根據初步篩選之病患資料作追蹤及主動建議，不但更有效率，對以下三者更有多項好處：

(一)藥師：藥師於電腦查核，一但發現異常並且確認之後，可立即做臨床介入，知會醫師並與醫師討論之後，建議適當的抗生素劑量，可省去藥師費時費力去評估全院使用抗生素病患的合理性。

(二)醫師：a.被動方面：醫師在接到藥師知會後，能對病患做出正確的處方開立。b.主動方面：醫師可主動使用電腦監測系統查詢，減少不適當抗生素劑量的開立，即省去修改處方的時間，也減少醫療糾紛的產生。

(三)病患：病患在迅速得到適當抗生素和劑量的治療，不但提高抗生素的療效，還降低不良反應發生的機率。

藥師由於工作及時間上的限制，無法適時獲得病患足夠且正確之資料，對於處方用藥問題與建議自然有限，且往往在不良反應出現時才被諮詢。藉由電腦自動監測系統[4,5,6]，可協助藥師在未踏入病房之前，即事先得知全院病患抗生素使用劑量之適當與否，並依專業的判斷，提出適當的建議，協助醫師調整抗生素劑量，可大大減少不合理處方的出現，在有限的人力、物力及時間上，此監測系統確實扮演了重要的角色。此外，本電腦自動監測系統的模式亦可以擴大使用在其他類別之抗生素，如 aminoglycosides 等具腎毒性之藥物，一方面達到減少藥物不良反應的目的，另一方面亦因適當的劑量修正，減少了藥物資源的浪費。總而言之，藉由此抗生素電腦監測系統所得到之利益可包括節省人力與時間，藥物資源的適當使用，以及藥物不良反應的減少，而對藥師、醫師及病患而言，無疑是在醫療品質提昇上跨出一大步。

## 結 論

治療感染症，除了選擇適當的藥物之外，藥物的用量及不良反應的預防也須同步進行[7]，才能使醫療品質提昇。在現今的醫療環境下，醫療品質的提昇是非常重要的一環，藥師不再是被動的提高給藥正確性和速度，如果能主動減少不合理處方，並利用科技產品—電腦，來監測各種藥物劑量、不良反應等，在不良反應發生前、後，及早發現問題，及早治療或更正，不但減少病患不良反應發生率或嚴重度，亦可減少醫療糾紛的產生，還能夠避免資源與金錢的浪費，如此才能真正提昇醫療品質。希望藉由本研究，能將此電腦自動監測系統模式推廣至其他醫療院所，在有限的人力、物力的情況下，達到全面監測抗生素使用合理性的目的，進而降低因抗生素使用過量，引起腎功能惡化之藥物不良反應所導致之病患住院天數延長、醫療成本的提高等，甚至產生不必要的醫療糾紛。讓醫藥界人士共同為病患用藥安全、節省醫療資源而努力[8]。

表一 不同腎功能之抗生素劑量建議表

| 藥 物                                       | Creatinine clearance (ml/min) |       |                             |      |
|---|-------------------------------|-------|-----------------------------|------|
|   | Recommended daily dose (gm)   |       |                             |      |
|   | >80                           | 79-50 | 49-10<br>(Scr 約大於 1.5mg/dL) | <10  |
| Cefazolin<br>(1 g/vial)                   | 6                             | 6     | 3                           | 1.5  |
| Cefuroxime<br>(0.75g/vial)                | 4.5                           | 4.5   | 4.5                         | 0.75 |
| Moxalactam<br>(0.5 g/vial)                | 12                            | 9     | 6                           | 2    |
| Imipenem-cilastatin<br>(total 0.5 g/vial) | 4                             | 2     | 1.5                         | 1    |
| Ciprofloxacin<br>(0.1 g/vial)             | 1.2                           | 1.2   | 0.8                         | 0.5  |

參考文獻 [1]

表二 回溯期評估結果

| 藥 物                 | 總評估人數 | 懷疑發生腎毒性人數 (%) |
|---------------------|-------|---------------|
| Cefazolin           | 1,025 | 5(0.5%)       |
| Cefuroxime          | 110   | 0             |
| Imipenem-cilastatin | 12    | 0             |
| Ciprofloxacin       | 59    | 0             |
| Moxalactam          | 57    | 0             |

表三 抗生素劑量使用不當導致腎毒性之案例簡表

| 案例 | 年齡 / 性別 / 體重 | 診斷               | 抗生素 (劑量 / 用法 / 使用日數)                       | 入院時 Scr/Cler | 使用抗生素後 (第 n 天) 的 Scr | 備註                          |
|----|--------------|------------------|--|--------------|----------------------|-----------------------------|
| A  | 49/M/74      | Liver cirrhosis  | Cefazolin/1gm Q8H/IV/ 7 days               | 1.4/66.8     | 2.43(10)             | 回溯期無立即之建議                   |
| B  | 44/F/47.5    | Acute bronchitis | Cefazolin/1gm Q8H/IV/ 9 days               | 1.94/27.8    | 2.49(4)              | 同上                          |
| C  | 66/F/52      | Liver cirrhosis  | Cefazolin/1gm Q8H/IV/ 9 days               | 2.86/15.9    | 4.65(5)              | 同上                          |
| D  | 65/F/58      | L3-S1 stenosis   | Cefazolin/1gm Q8H/IV/ 4 days               | 1.02/50.3    | 1.6(4)               | 同上                          |
| E  | 58/M/70      | Liver cirrhosis  | Cefazolin/1gm Q8H/IV/ 6 days               | 3.6/22       | 6.71(7)              | 同上                          |
| F  | 69/M/60      | Pneumonia        | Imipenem-cilastatin/ 500 mg Q8H/IV/ 4 days | 1.2/49       | 4.02(4)              | 經建議降低劑量至 500mg Q12H 腎功能未再惡化 |

註：案例 A-E 為回溯期發現之案例，故無法評估介入的結果。  
案例 F 為前瞻期發現之案例。

## 誌 謝

感謝本院資訊室與林士程、鄧斐文、林信志等三位臨床藥師協助。

## 參考文獻

- 1.Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: Tables of antimicrobial agent pharmacology. In: Principles and practice of infectious disease. 4th ed.New York: Churchill Livingstone. 1995, 506-19.
- 2.王慧瑜、陳君輝：奇美醫院臨床藥物濃度監測成效評估報告。醫院藥學 1996; 13: 8-12。



3. Matthews SJ: Chapter 9. Aminoglycosides. In: Schumacher GE. Therapeutic Drug Monitor. London, UK: Appleton & Lange. 1995:254-5.
4. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al: Evaluation of computer-assisted antibiotic dose monitor. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1026-31.
5. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al: A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998; 22: 232-9.
6. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al: Computerized surveillance of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1991; 266: 2847-51.
7. Hyatt JM, Schentage JJ: Potential role of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and computerized databases in controlling bacterial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21 (suppl): 18-21.
8. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al: Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 1994; 28:523-7.

**A Computer-Assisted Antibiotic Dose  
Monitor Program: Monitoring of  
Nephrotoxicity Induced by Overdosage**

Chia-Ling Tsai, Hue-Yu Wang, Lai-Fong Chan

Department of Pharmacy, Chi Mei Foundation Hospital, Tainan, Taiwan

Some hospitalized patients experience deterioration of renal function after the administration of antibiotics. The use of the computer-assisted antibiotic dose monitoring appears to be a promising method to reduce the incidence of adverse drug reactions (ADRs) secondary to the drugs. We have developed a computerized decision-support program linked to computer based patient records. During the latter 6 months of 2001, one patient was found to have worsening of the renal function that was not explained by the disease, age, or drug combinations. In this retrospective evaluation of the patient, the high dosage of the antibiotic employed was highly suspected to be the cause. This program may assist us to reduce the excessive antibiotic consumption, and avoid ADRs secondary to antibiotic usage. (*Nosocom Infect Control J* 2002;12:78-86)

**Key words:** antibiotics, adverse drug reactions, renal dysfunction, computer-assisted antibiotic-dose monitor