

出國報告（出國類別：進修）

# 利用傳統藥品動態學與生理學為基礎 之藥品動態學建立兒童族群之藥品劑 量、療效與安全性

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名：吳昌學藥師

派赴國家：美國

出國期間：108年11月1日至109年3月16日

報告日期：109年5月16日

## 摘要

參訪 UIC 的新生兒科加護病房、一般兒科及兒童腫瘤科病房學習並了解目前國外藥師針對特殊族群的藥品動力學如何評估，且這群病人身體變化很快，每天都在成長，對於給藥及肝腎功能的預測，都會影響藥品的調整。參與兒童腫瘤科制定不同癌症之化療方案過程，各方專家互相討論，有醫師、專科護理師、藥師、資訊室人員，幫忙一起建立完整電子治療方案。除了臨床上的學習，也參與 UIC 舉辦之腫瘤科藥師年會及兒科藥師年會，今年主題主要也是講解兒童腫瘤科相關題目，在參與這些年會中與各地藥師相互討論經驗。

除了臨床的參與，也參加藥師們與學生之間的討論課程，常見的方式為書報討論、案例討論，在這個以外還有一些衛教的學程，讓學生經過藥師的教導及考試後，若臨床上有需求須對病人進行藥品或特殊藥品衛教，可經由照會讓經過認證的學生去進行衛教，既可減低臨床工作量，又可達到讓學生增加經驗的學習；當我們面對增加的六年制學生須參與臨床實習時，我們也可以考慮以類似的方式提供學生學習又可減低臨床負擔。

今年雖因疫情提早結束出國進行的行程，以致後面的實習研究無法如期進行，但在過去的四個月中也是看到許多國外不同的經驗，這些經驗都可以是我們很好的仿效的方式，也許不能完全拿過來使用，但可以參照他們的精神，衍伸出適合我們的方式。

# 目次

一、目的.....	1
二、過程.....	2
(一) 藥物動力學及藥物動態學在新生兒用藥.....	2
(二) 一般兒科及兒童腫瘤科見習.....	5
三、心得.....	12
四、建議事項.....	13

## 目的

隨著兒科醫學的發展，兒科的藥品使用療效及安全行仍在不斷摸索之中；兒科的病人含括新生兒、嬰兒、兒童、青少年不同的時期，儘管都是兒科領域的病人，但這些族群的身體內的藥品動態學、藥品療效學甚至體內的酵素及身體組成都不同，導致很多藥品的劑量不斷修改以期達到好的療效及安全性，這次的進修目的主要是希望了解國外醫院在處理兒科病童，如何以藥動學、藥效學等的藥師角度去給予兒科病童更好的醫療照顧。

以生理學為基礎之藥品動態學(physiologically-based pharmacokinetic, PBPK)近年來開始拿來在藥品療效與安全性的研究；新生兒剛出生一個月內，生長速度很快，變化性很大，利用成人藥動學資料外推藥品安全性及療效的預測極差；PBPK 利用了解兒童的生理學及體內的代謝等資料，去預估藥品在兒科族群如何調整才能減少副作用並達到良好的治療效果，從而找到該族群的安全及有療效之劑量；比如利用 PBPK 的資料，我們可以知道在新生兒身體的組成水分會占超過 70%，但是隨著年紀增長，會慢慢下降，因此在水溶性藥品的劑量就會有所不同(如胺基糖苷類抗生素 Aminoglycosides)。

伊利諾大學芝加哥分部藥學院在 1982 年即開始小兒藥師的住院藥師訓練，至今已訓練超過 25 位兒科臨床藥師參與兒科團隊，在研究兒科藥品動力學也有許多著作及經驗；在芝加哥分部醫院，不僅有新生兒加護病房、兒童加護病房及一般兒科臨床藥師，他們更有兒科腫瘤藥師參與臨床決策並且與其他醫療人員共同制定院內腫瘤化療治療方案。

臺大兒童醫院在兒科的發展上，近年來越趨穩定與成熟，也累積大量兒科藥品使用經驗；兒科病人因身體器官正在發育，體內水、脂肪和蛋白質的組成不斷在改變，容易造成給藥劑量的不足或過量。借鑒國外兒科藥師的經驗，研究不同藥品在兒童的安全及療效劑量，以期達到更完善的兒童醫療照護，確保兒童的用藥安全。

## 過程

### (一) 藥品動力學及藥品動態學在新生兒用藥

#### 1. 背景：

提到藥品動力學，首先要了解的便是吸收、分佈、代謝、排除，在嬰兒剛出生到兩歲期間，身體不斷快速的變化、成長，不同的時期胃腸的吸收及代謝都有很大的不同，且體內的分佈也會隨著身體的成長而有不同的分佈體積。

##### (1) 吸收：

在新生兒他的胃排空時間是會被延遲的，這個跟妊娠年齡 (Gestational age, GA) 及出生後年齡 (Postnatal age, PNA) 有關，會降低藥品的吸收 (比如 phenobarbital 等)；除此之外，一般人在腸道會有許多腸道的酵素幫忙代謝藥品 (比如 CYP3A4)，但在新生兒他的腸道酵素活性未發育完全，活性較低，反而會使藥品的生體可用率 (bioavailability, BA) 增加；新生兒的胃酸分泌也較一般成人來的少，胃中酸鹼度也會影響藥品的解離吸收，造成某些弱酸性或弱鹼性藥品的生體可用率受到影響。

吸收除了口服藥品受到影響外，新生兒因肌肉的血流較少、肌肉中的含水量較高以及肌肉的收縮及張力較差，都會影響肌肉注射藥品的吸收，最常見的就是胺基糖苷類抗生素 (Aminoglycosides) 經由肌肉注射的話會延遲波峰濃度的發生。另外在經皮吸收，因新生兒皮膚較薄且有相對較高的表面積，造成新生兒的穿皮吸收較好，且研究發現經皮穿透力與妊娠年齡 (Gestational age, GA) 成負相關，早產兒的皮膚吸收會比一般新生兒更多，因此在使用經皮給與藥品時要更加小心。

##### (2) 分佈：

常見會影響藥品分佈有幾個原因，比如身體的大小或身體的組

成，全身的水跟油脂的比例，身體內的生物膜的穿透度也會影響藥品的分佈，還有蛋白結合的能力若受到影響也會改變藥品在體內的分佈體積。

身體的水分比例是最常見的影響兒童的藥品分佈理由之一，早產兒全身的水分可以佔到高達 80-90%的體重，直到一歲才會慢慢降到 60%，因此藥品的親水性及親脂性對於分佈體積就會有很大的影響；舉例來說，親水性的 Gentamicin 在新生兒的藥品體內分佈體積就會相對大人增加 2 倍，而親脂性的 Diazepam 則是減少 1/3 倍，而臨床上我們常常需要決定藥品的劑量就與藥品分佈體積息息相關，因此了解兒童與大人之間的藥品體積分佈就很重要。

新生兒的血腦屏障(Blood-brain barrier, BBB)也比大人或較大的兒童來的更容易穿透，因此也更容易發生中樞神經相關副作用，在選擇藥品治療病童時要更加小心。

### (3) 代謝：

藥品的代謝通常指的是肝臟代謝的部分，代謝的能力主要取決於肝臟血流、血漿蛋白結合率及內生性代謝率，隨著出生後年齡的增長，新生兒的肝臟代謝能力會逐漸增強；一般肝臟代謝分為兩種階段，第一階段主要分解脂溶性物質，主要經由 CYP 家族的酵素分解，這些酵素的成熟至少要到六個月後才會逐漸成熟，根據研究大約到 1-2 歲的年紀，這些酵素的能力才會跟成人一樣；第二階段的肝臟代謝主要處理水溶性物質，經由如甲基化(Methylation)、硫酸化(Sulfation)、乙醯化作用(Acetylation)等方式將物質排除，這些功能要等到約 3-4 歲才會逐漸成熟；也有一些代謝功能(如氧化作用 Oxydation)，在新生兒剛出生時即有成人的 30-50%的活性，一歲時就有成人的 2-5 倍的活性，到了青春期才開始慢慢下降到跟成人一樣，因此了解藥品的代謝才能更好的給予不同年紀不同狀況的病童更好

的治療。

#### (4) 排除：

排除通常指的是腎臟排除的部分，腎臟排除主要依靠腎絲球過濾率、腎小管分泌作用以及再吸收。腎絲球過濾率隨著早產的程度及出生後的年齡成長，大約到一歲左右會達到跟成人相同；腎小管分泌作用剛出生時約只有 20-30%，要長到一歲半左右才會成熟；再吸收則需要等到兩歲左右。經由生理學基礎之藥動學(PBPK)及群體藥動學(PPK)，我們可以收集到嬰幼兒到青少年的腎功能大致範圍，提供臨床上面對這些病童時，給與更加安全之藥品劑量。在臨床上很多時候會參考妊娠年齡及出生後年齡，但研究發現在新生兒或早產兒出生後的腎絲球過濾率與出生後年齡較有關係，隨著出生年齡越大，腎功能會逐漸成熟，因此在給予藥品調整劑量的時候，應以出生年齡為調整的參數。根據研究可發現，早產兒(妊娠年齡小於 34 週)雖然出生的腎絲球過濾率較差(約 11 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)，一般足月新生兒約 39 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，但出生後一個月到三個月後，不管是早產兒還是足月新生兒，他們的腎絲球過濾率都可以到達 50-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，利用這些身體動力學的概念，可以讓我們更好依照腎功能給予正確有效又安全的劑量。

#### 2. 實習內容：

在 UIC 實習的單位主要是在新生兒科加護病房，首先指導藥師先幫我們(包含 UIC 藥學三年級的學生)上有關新生兒生理的變化對於藥動學的影響的課程，之後開始每天負責追蹤病人狀況，與指導藥師討論藥品用藥，雖然大部分病人都是輕微的出生受迫兒，使用抗生素治療時也須依照病人出生的週數及出生後天數調整藥品劑量；在 UIC 也看到一些早產兒，有發生壞死性腸炎(Necrotizing enterocolitis, NEC)，不管是使用抗生素的選擇、抗生素劑量的調整以及全靜脈營養的給予，依照新生兒剛出生的生理學特性可得知，血鈣低、血磷高、副甲狀腺激素低，出生之後需加強補

鈣，其他離子則需等新生兒開始排尿(進入利尿期，約出生後 24 小時內發生)，再開始補充；而根據生理學基礎，我們可以將鈣補充到需求量之後，就以 2:1 的比例去補充鈣磷離子，以避免新生兒的骨質問題。較有趣的案例是遇到媽媽有葛瑞夫茲病(Grave's disease)，懷孕生產後因媽媽體內的抗體也會經由胎盤跑進新生兒體內，因此在無症狀的新生兒，都是以抽血追蹤，看抗體是否會逐漸下降，不用因為一出生驗出較高的甲狀腺激素而用藥，一般在追蹤 3-12 周後，抗體會逐漸消失，且數值正常，就可以不用再追蹤或用藥。

在新生兒加護病房，每天早上都會固定一床一床查房，醫師、護理師、藥師、營養師一起討論病人的狀況，並決定今天的處置，新生兒很容易遇到沒有資料的情況，因此臨床藥師常會需要了解新生兒及早產兒的病生理，根據這些病生理學資料，來判斷藥品可不可以給，該給多少，甚麼藥品更加適合他們，因此其實 PBPK 對於他們來說，就是應用在每天的臨床工作之中。

## (二) 一般兒科及兒童腫瘤科見習

### 1. 背景：

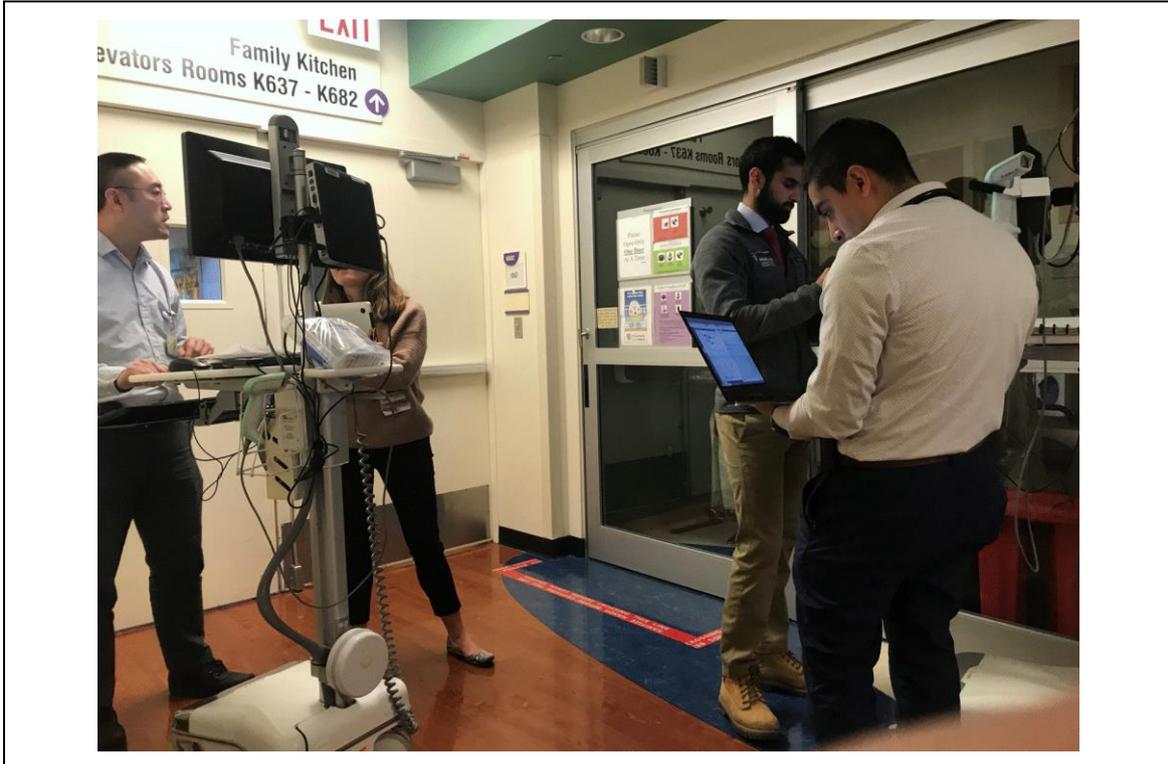
2018 年中華民國兒童癌症基金會統計，在 0 到 17 歲兒童最易好發的癌症為白血病(Leukemias)，其他依次為中樞神經瘤(Central nervous system neoplasms)、淋巴瘤(Lymphoma)、骨肉瘤(Osteosarcoma)及神經母細胞瘤(Neuromatoma)，好發的年齡層為 0 到 4 歲及 14 到 17 歲；治療的方法包括手術治療、放射線治療及化學治療，除了這些傳統治療，還有其他配合的治療可提高治療效果，如幹細胞移植、免疫療法、標靶治療及精準醫療；不過對於藥師而言，在這群特別的兒科癌症病人，他們的身體內的藥品的動力學又跟一般的兒科病童有所不同，可能因為癌症或者化療治療的關係，因此在臨床上我們處理病人的藥品(如萬古黴素 Vancomycin 或抗黴菌藥 Voriconazole)的藥品療劑監測，就可以明顯看到

這群病人調整藥品上的困難，有時即使給予較高的劑量也無法達到目標濃度，因此針對這群病人採取藥動學的監測及研究是很有必要的事。

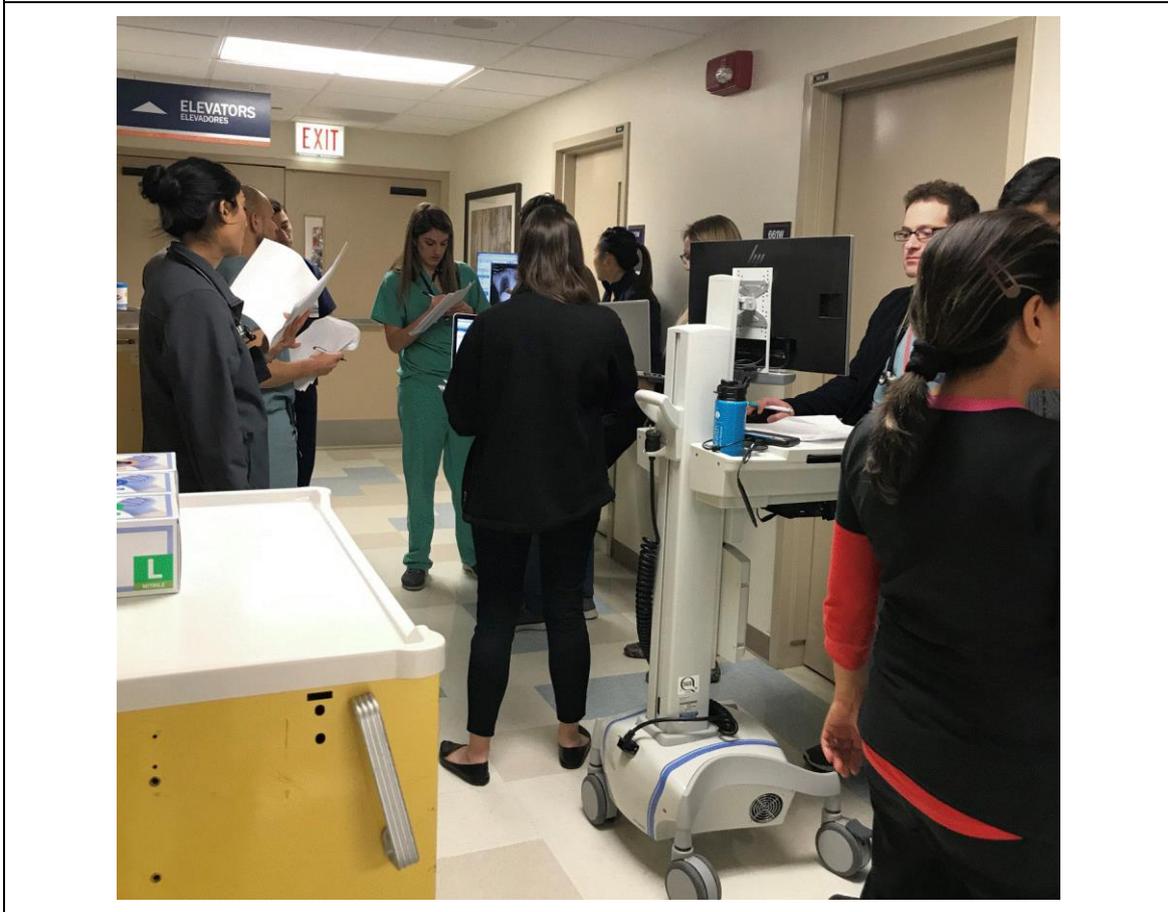
## 2. 實習內容：

在 UIC 他們的一般兒科跟兒童腫瘤科的藥師都是由同一個藥師負責，因此常常早上跟著兩個不同的團隊查完房，解決完當天問題後，下午都是幫忙化療處方的開立以及出院藥品的衛教；在這邊他們也會制定自己的治療方案，UIC 根據兒童腫瘤學組織 (Children's Oncology Group) 所制定之指引及目前正在進行中的試驗去訂定病人的治療方案；每位病人在入院治療時都會經由多方確認(醫師、臨床藥師、中心調配藥師、護理師)，以瑞士乳酪理論 (Swiss Cheese Mode) 確保病童不會因為接收到錯誤的化療藥品或劑量，也確保每個醫療人員都可以依照病童這次入院化療前檢查決定是否可以接受化療或需要前置處理(如多給予水分、確認肝臟酵素是否上升等等)。另外之前提到的藥動學問題，在這邊他們制定一套自己的治療方案，但因為目前也無程式可以幫助他們計算藥品時間下濃度面積，因此有需要時就必須利用傳統生理學基礎之藥動學公式，假設為單室模型(One-compartment model)之下，計算病童之預估藥效學結果，依此進行臨床上之藥品劑量調整。同時他們也蒐集這些資料，整理成自己的數據庫，以便之後數據夠多可以整理出自己醫院的病人群體藥動學資料，這都是不斷在摸索，不斷收集資料才能得到的答案，這是這趟到 UIC 所學最深之處。除了藥動學以外，其實還有看到他們一個特殊的藥事服務，他們結合病人藥品衛教，只要臨床醫療有需求，可提出照會給藥師，他們會與藥學院配合課程，訓練有興趣修課的學生或兼職藥師，協助臨床病人衛教，這對藥師及學生都是很好的一項服務，減輕臨床負擔，又可以訓練學生。

## 臨床見習



兒童腫瘤科查房



加護病房查房



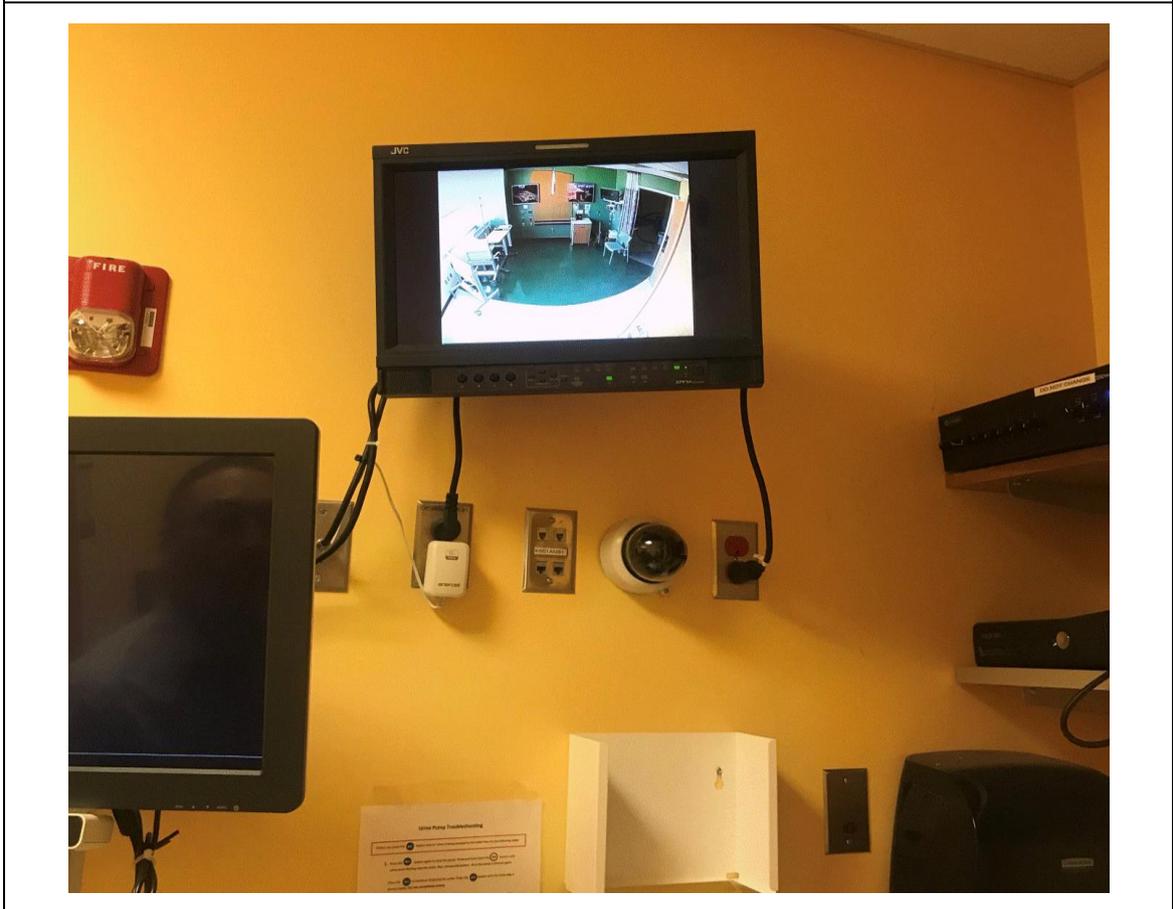
UIC 舉辦之腫瘤科藥師年會



UIC 舉辦之腫瘤科藥師年會



放射治療室鉛板門



隔離室外設備

$Cl_{TM} = Se \times UF_{\text{renal}} \times CF^*$   
 replacement fluid rate + hourly fluid removal goal

$Cl_{TM} = 0.8 \times 100 \times 76$   
 $= 608 \text{ mL/min}^*$

$\frac{1 \text{ L}}{1 \text{ hr}} \approx \frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}} \times \frac{1 \text{ hr}}{60 \text{ min}} = 100 \text{ mL/min}$

$CF = \frac{Q_{\text{BF}}}{Q_{\text{BF}} + Q_{\text{BF fluid rate}}}$   
 $= \frac{200}{200 + 200} = 0.5$

(.83)

指導藥師藥動學講座

Monitoring

\* levels = use proportion method  
 DO NOT > more than 5mg/11kg/dose

AUC: MIC

$ke = \frac{\ln\left(\frac{C_{pk}}{C_{tr}}\right)}{\Delta t}$   
 - slope 1.15hr  
 - right before infusion  
 $\Delta t = T - t_1 - t_2 - t_3$   
 - start of end of infusion =  $C_{pk}$   
 - start of infusion =  $C_{tr}$

$C_{max-ss} = \frac{D_{max}}{1 - e^{-k\tau}}$   
 $C_{min-ss} = C_{trough} e^{-k(t_2)}$

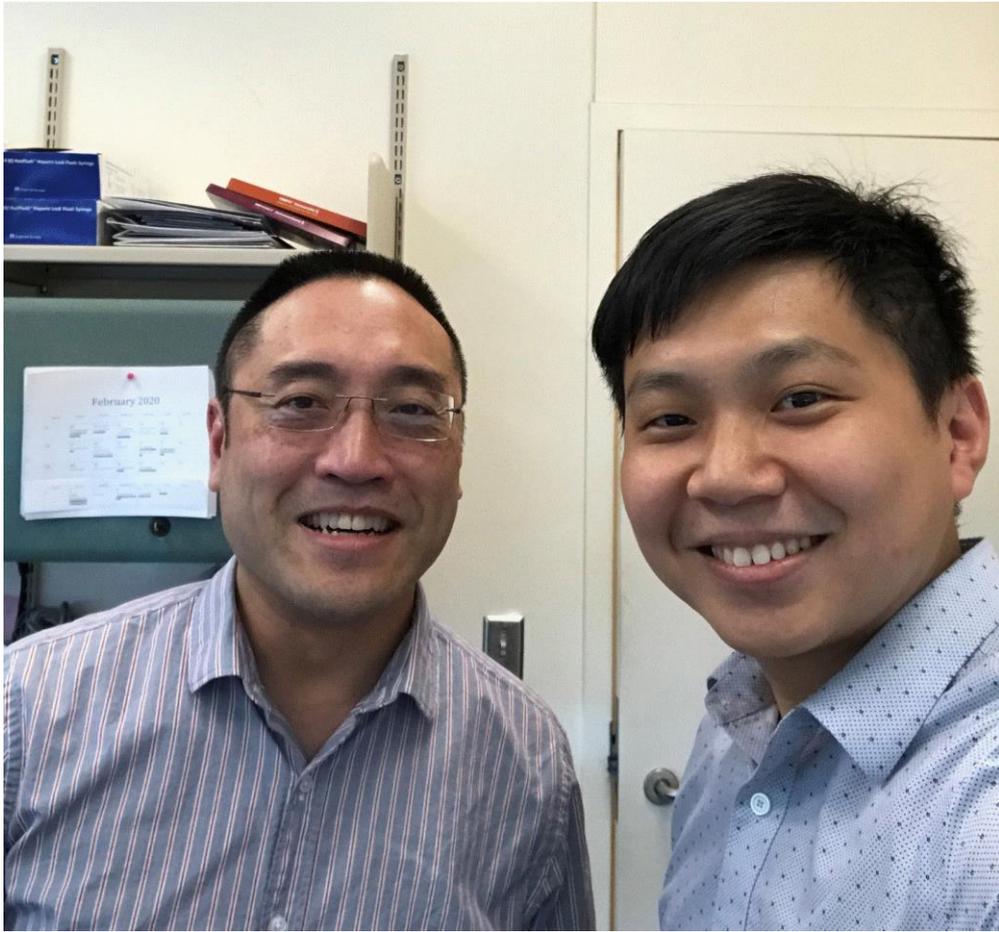
$AUC_{24} = \left[ \frac{t' \cdot (C_{max} + C_{min})}{2} + \frac{C_{max} - C_{min}}{k_e} \right] \times \text{\# of doses/day}$   
 based on dosing interval (i.e. q6)

Dose change  
 $Vd = \frac{Dose (1 - e^{-kt'})}{t'(k_e)(C_{max})(1 - e^{-kT})}$  → leave in L

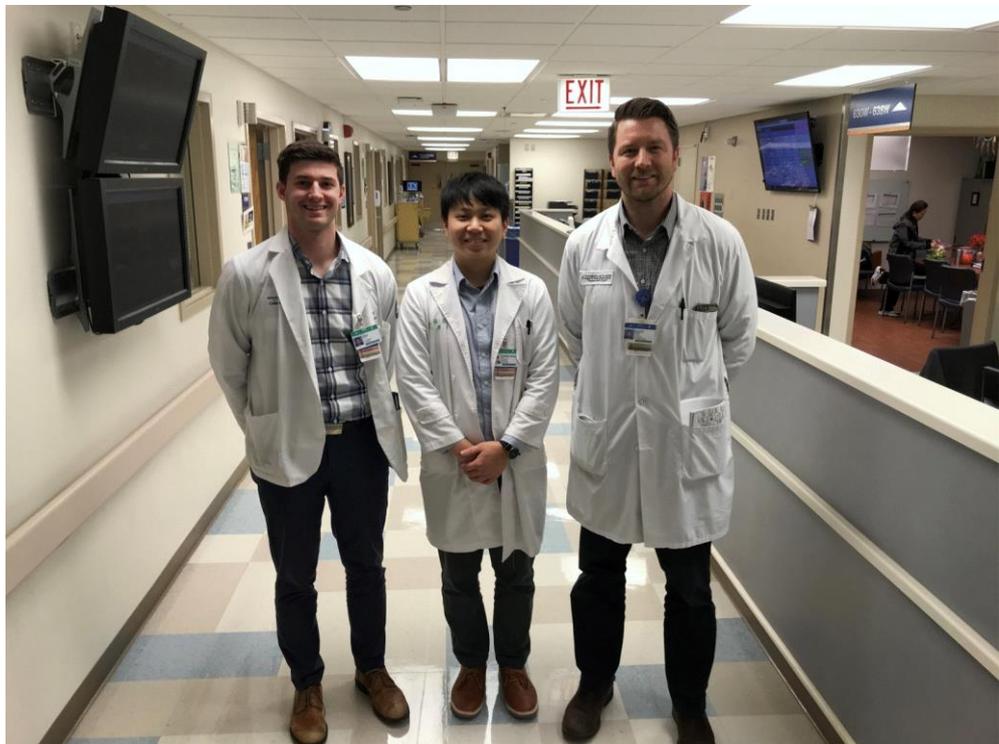
$Cl_{vanc} = Vd \times k_e$

$TDD = Cl_{vanc} \times AUC_{desired}$  → target AUC: MIC > 400  
 divide into frequency → normally q6

單室藥品動力學模型計算



與兒童腫瘤科的 Dr. King 合影



與 ICU 藥師 Dr. Benken 及 P4 學生合影

## 心得

兒科醫學的發展日益進步，從 1970 年代開始國外就逐漸重視兒科醫學，臺大也在 2008 年成立兒童醫院，許多對於兒科的經驗開始以研究的方式去了解，「兒童不是大人的縮小」，這點在藥品動力學上更是可以得到證實。在 UIC 的其間了解兒童的基礎生理學變化，以及如何應用到臨床病人群，不是單純按照文獻的建議調整，即使給出相同答案，但是依照正確的病人生理學特徵及藥品動力學，思考及想法卻是不同，也因此後續的處理就會不同。

雖然以前在學校就學過如何利用藥動學計算藥品的濃度曲線下面積，但因為執行困難，我們通常會找到一個點(如給藥前濃度)與療效及毒性相關，以此來監測藥品的效果。但在兒科病童逐漸發現以給藥前濃度去判斷效果似乎總是無法很好的預測，因此這幾年開始許多人想使用貝式法去研究病人群資料，使用蒐集兩點濃度預測濃度曲線下面積，然後建立資料庫，等資料夠多之後就可以只抽一點濃度，丟進資料庫得到該族群的預估濃度曲線下面積；在臨床上跟著指導藥師學習如何計算兩點得到之濃度曲線下面積，記錄這些資料，雖然今年因為疫情原因，實習提早結束，導致無法跟著他們進行這個藥動學研究，但還是有學習到他們的方法，以及目前臨床上執行的方式以及困難的地方。

在 UIC 時，腫瘤科的藥師也提供我機會參加他們一年一度的腫瘤科藥師年會，邀請各地學者、醫師、藥師來經驗分享以及新知介紹，在這個會議中發現他們其實對於會議的互動很注重，時常拋問題給聽眾，讓聽眾互相討論各醫院間執行或臨床經驗上的差異，讓大家都可以分享不同的意見。

指導藥師也讓我參與他們的教學活動，有書報討論、案例討論、藥品論述，各種不同的方式與學生討論，學到最多的就是他們以引導的方式讓學生去思考，並教他們如何去與臨床上結合，怎麼去質疑文章的不足、如何去找到文獻做的好的地方，培養學生的判斷力及觀察力，在教育學生上，他們不只是專注於知識度，更希望學生可以有自己的想法，這種開放性的學習，不管學生未來要從事甚麼樣的工作，都很有幫助。

## 建議事項

感謝臺大醫院提供這個機會讓我能出國進修，針對幾點在國外見習所學提供一些建議：

### 1. 濃度曲線下面積的監測：

今年最新的萬古黴素(Vancomycin)的療劑監測也提出了新的建議，認為濃度曲線下面積還是一個比較好的方式去監測藥品療效及安全性，且國外也因兒童濃度變化大且不容易達到治療所需的谷底濃度，但實際計算濃度曲線下面積，其實是有達到治療效果，因此只根據谷底濃度調整劑量可能不是一個好的方式；因此建議可以調整院內方針，開始測兩點濃度計算濃度曲線下面積，並蒐集這些資料，建立本院資料庫，之後只要測一點使用貝式法及可以得到結果。

### 2. 學生教學：

近年來由於六年制學生全面進入醫院實習，但實習單位有限，於是如何更好的給予學生實習還有很多可改進的部分；我們也可結合如 UIC 的方式，訓練學生學習各種藥品及特殊藥品衛教技巧，由學校老師及臨床老師配合，提供病房衛教服務，並讓學生可以得到實際與病人接觸的經驗以及實際操作衛教技巧。除此之外，UIC 也有提供藥歷整合的門診，可以提供學生選修，他們也會給學生旁觀甚至參與整個藥歷整合與病人的互動，也可幫忙門診藥師的病人分藥盒及整理用藥清單及注意事項，因此我認為雖然學生對於線上藥師可能會增加負擔，但在藥師的指導後既可以提供臨床上的服務，也可以讓學生有實際應用的機會。

### 3. 兒科腫瘤：

兒童腫瘤病人即使在兒科中，也是很不同的一群人，他們因病症及治療的關係，藥品的動力學常與一般兒童不同，因此針對這群人的藥品療劑監測應制定相關治療策略，建議可與兒童腫瘤科互相討論，制定好的用藥劑量及監測。

雖然最後因疫情無法參與後續實習研究，但實習單位其實很多與當初設定之目標不盡相同，希望之後能先決定參訪單位及實習內容，再寫計劃書可能會更好。