

# 藥物血中濃度監測在精神科案例實施

三軍總醫院 臨床藥學部 林聖茹藥師

## 壹、案例報告

一位 50 歲已婚男性，職業是業務員已工作 20-30 年，無精神科家族史、藥物濫用史。發病前 6 個月，因為工作的業務量變大，導致心理壓力增加，開始出現失眠、易怒、焦慮的症狀。住院前 5 天病人情緒高昂亢奮、話多、活動量大，睡眠需求減少，約 4 小時/天；有誇大和關係妄想等症狀。於是家人將他送到醫院急診接受治療，醫師診斷為 ICD-9-CM Bipolar I disorder, most recent episode, manic with psychotic features。入院時，病人的理學檢查及腦部電腦斷層掃描正常，血液生化數值正常（表一），精神狀態檢查顯示異常（表二）。

病人在 8/23-29 住院期間服用 Depakine Gastro-Resistant (sodium valproate) 200mg tab 1# QD 9AM 與 Depakine Chrono FC (sodium valproate 333mg + valproic acid 145mg, 相當於 sodium valproate 500mg) 500mg tab 1# HS 9PM, 8/30 早上給藥前 valproic acid 濃度為 38.85 µg/mL。病人仍缺乏病識感，容易煩躁不安，活力旺盛；抱怨講話出現大舌頭的症狀，疑似抗精神病藥物所引起的不自主運動，醫師將 Zyprexa zydis OD (olanzapine) 15mg tab 1# HS 9PM 調整為 10mg HS 9PM。8/31-9/2 住院期間服用 Depakine Chrono FC 500mg tab 1# QD 9AM 與 2# HS 9PM (表三)，9/2 早上給藥前 valproic acid 濃度為 79.49µg/mL，病人的病識感逐漸提升，並且配合服藥。

表一 生化檢驗值

|         | Unit | Normal Range | 8/18 | 8/30 | 9/2 |
|---------|------|--------------|------|------|-----|
| ALT     | U/L  | -41          | 25   | 24   | 16  |
| Albumin | g/dL | 3.97-4.94    | 4.7  |      |     |

表二 精神狀態檢查 (Mental status examination)

| 檢查項目 | 8/22               | 8/30       | 9/4      |
|------|--------------------|------------|----------|
| 外觀   | 儀表凌亂：光頭，赤腳，腳上有一些擦傷 | 整齊         | 整齊       |
| 意識   | 清醒                 | 清醒         | 清醒       |
| 態度   | 不合作、敵視、具侵略性        | 被動合作       | 同左       |
| 情感   | 激動煩躁、波動、易激惹        | 焦慮、情緒亢奮、易怒 | 情緒穩定     |
| 注意力  | 難以集中維持             | 可以維持       | 同左       |
| 語言   | 話量多、速度快、語調快        | 具連慣性、相關的   | 同左       |
| 行為   | 精神運動激躁             | 同左         | 輕微精神運動激躁 |
| 思想   | 誇大妄想、關係妄想、意念飛躍     | 意念飛躍、思想跳躍  | 輕微意念飛躍   |

| 檢查項目              | 8/22      | 8/30  | 9/4  |
|-------------------|-----------|-------|------|
| 知覺                | 懷疑有幻聽     | 否認有幻聽 | 同左   |
| 病識感               | 無         | 部份    | 有    |
| 身體主訴              | 睡眠需求減少、口乾 | 失眠    | 失眠改善 |
| 認知技能評估<br>(JOMAC) | 完整        | 完整    | 完整   |

表三 住院用藥紀錄

| 藥物                                  | 途徑 | 劑量 | 頻次 | 8/23 | 8/24 | 8/29 | 8/30 | 8/31 | 9/1 | 9/5 |
|-------------------------------------|----|----|----|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Depakine Gastro-Resistant tab 200mg | PO | 1  | QD |      |      |      |      |      |     |     |
| Depakine Chrono FC tab 500mg        | PO | 1  | HS |      |      |      |      |      |     |     |
|                                     | PO | 1  | QD |      |      |      |      |      |     |     |
|                                     | PO | 2  | HS |      |      |      |      |      |     |     |
| Zyprexa zydis OD tab 10mg           | PO | 1  | HS |      |      |      |      |      |     |     |
| Zyprexa zydis OD tab 5mg            | PO | 1  | HS |      |      |      |      |      |     |     |

## 貳、討論

Valproic acid是屬於非線性藥物動力學的藥物，本案病人身高172cm，實際體重73Kg，Body Mass Index (BMI)：24.6。經由藥物動力學的計算公式代入(表四)，估計病人valproic acid清除率0.51-0.88 L/hr、分佈體積10.95 L、半衰期8.62-14.88 hrs、排除速率常數0.046 - 0.08 h<sup>-1</sup>。8/23-29每日服用Depakine Gastro-Resistant 200mg tab 1# QD 9AM與Depakine Chrono FC 500mg tab 1# HS 9PM。

根據仿單資料顯示，<sup>2</sup>緩釋劑型與腸衣錠劑型在相同劑量下比較，特質如下：(1)在投藥後沒有吸收延遲時間；(2)可延長吸收時間；(3)生體可用率相同；(4)最高藥物總濃度及最高游離藥物濃度(C<sub>max</sub>)皆較低，約降低25%，但在給藥後4-14小時可維持相當穩定的濃度，此最高藥物總濃度之降低，使valproic acid的濃度在24小時內有較規律和更均勻的分佈，若以每天二次服用相同劑量，可使血中濃度的波動幅度減半；(5)劑量及血中藥物濃度間的線性關係較佳(藥物總濃度及游離藥物濃度)。預估valproic acid穩定狀態血中濃度應介於30-51.5 µg/mL。

8/30早上給藥前valproic acid濃度為38.85 µg/mL，落於此區間且濃度為經過3-5個半衰期後，已達穩定狀態濃度。躁症建議的治療濃度應介於50-125 µg/mL，病人的藥物血中濃度並未達到合理的範圍，且症狀仍未獲得良好的控制。根據Pseudolinear Pharmacokinetics Method(表四)代入期望目標濃度為80 µg/mL，求得1441mg/day。修正後之劑量，建議醫師給予Depakine Chrono FC 500mg tab 1# qd 9AM與2# hs 9PM治療。服藥經過2-3天後，9/2早上給藥前濃度為79.49 µg/mL，至9/5出院前病人症狀獲得改善。用藥期間病人肝功能Child-Pugh Scores

5分，未出現顯著變化，所以劑量無須調整（表五）。

住院期間併用sodium valproate與olanzapine 具有潛在交互作用，可能的機轉為相互競爭白蛋白結合位置，因為valproic acid 為CYP450、UGT isozymes酵素的抑制劑，因此增加olanzapine經相同酵素代謝的血中濃度有關，<sup>3</sup> 雖然如此，大多數病人的精神狀態並未出現惡化情形。

表四 Valproic Acid 藥物動力學參數及計算公式<sup>1</sup>

|  |  |
|--|--|
| F (bioavailability)<br>Extended release tablets<br>All other forms   | 90%<br>100%  |
| S (a salt factor : acid form , sodium salt)  | 1  |
| Vd (distribution volume) 單位 L/kg   | Adult: 0.15<br>Children under 12 yrs: 0.2  |
| Cl (clearance) 單位 ml/h/kg  | Adult: 7-12<br>receiving other enzyme inducers: 15-18<br>Children 6-12 y/o: 10-20<br>receiving other enzyme inducers: 20-30<br>Liver diseases: 3-4<br>elderly ↓<br>Pregnancy (the third trimester) ↓ |
| t <sub>1/2</sub> (half-life) 單位hour  | 0.693/Ke   |
| Ke (elimination rate constant ) 單位h <sup>-1</sup>  | Cl/Vd  |
| Css (valproic acid steady -state serum concentration) 單位 μg/mL<br>1. τ (the dosage interval in hours)  | F (D/τ) / Cl   |
| D (the dose of valproic acid) 單位 mg  | (Css * Cl * τ) / F   |
| Pseudolinear pharmacokinetics method<br>1. Cssnew (the expected steady-state concentration from the new valproic acid dose) μg/mL.<br>2. Cssold (the measured steady-state concentration from the old valproic acid dose) μg/mL.<br>3. Dnew ( the new valproic acid dose ) mg/d.<br>4. Dold (the currently valproic acid dose) mg/d. | Dnew = (Cssnew / Cssold) Dold<br>1. 若 Cssnew > Cssold，計算出的 Dnew 實際能達到的 Cssnew 比原先設定的減少 10%~20%。<br>2. 若 Cssnew < Cssold，計算出的 Dnew 實際能達到的 Cssnew 比原先設定的增加 10%~20%。                                    |

表五 肝功能評估Child-Pugh Scores

|                         | Score 1 points | Score 2 points | Score 3 points |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Total bilirubin (mg/dL) | <2.0           | 2.0-3.0        | >3.0           |
| Serum albumin (g/dL)    | >3.5           | 2.8-3.5        | <2.8           |

|  | Score 1 points | Score 2 points | Score 3 points |
|--|----------------|----------------|----------------|
| Prothrombin time<br>(Seconds prolonged over control) | <4             | 4-6            | >6             |
| Ascites  | Absent         | Slight         | Moderate       |
| Hepatic encephalopathy                               | None           | Moderate       | Severe         |

#### 參、結論

對於需要藥物血中濃度監測的個案，應查閱病人相關的用藥、檢驗值、進行藥物動力學評估，與醫師溝通討論結果及建議後追蹤等。建立與其他相關部門，如醫師、護理師、醫檢師等之合作關係，以利有效藥物治療之實施，確立服務之品質保證評估方法，以增進藥物之治療之經濟效益，及降低藥物之毒性。

#### 肆、參考文獻

1. Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2008:563-598.
2. Depakine 賽諾菲安萬特藥廠仿單資料。
3. Micromedex 2.0<sup>®</sup> Healthcare Series. Available at :<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>. Accessed December, 2013.