

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 (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⁻¹。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，²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_{max})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，³ 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¹

F (bioavailability) Extended release tablets All other forms	90% 100%
S (a salt factor : acid form , sodium salt)	1
Vd (distribution volume) 單位 L/kg	Adult: 0.15 Children under 12 yrs: 0.2
Cl (clearance) 單位 ml/h/kg	Adult: 7-12 receiving other enzyme inducers: 15-18 Children 6-12 y/o: 10-20 receiving other enzyme inducers: 20-30 Liver diseases: 3-4 elderly ↓ Pregnancy (the third trimester) ↓
t _{1/2} (half-life) 單位hour	0.693/Ke
Ke (elimination rate constant) 單位h ⁻¹	Cl/Vd
Css (valproic acid steady -state serum concentration) 單位 μg/mL 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 1. Cssnew (the expected steady-state concentration from the new valproic acid dose) μg/mL. 2. Cssold (the measured steady-state concentration from the old valproic acid dose) μg/mL. 3. Dnew (the new valproic acid dose) mg/d. 4. Dold (the currently valproic acid dose) mg/d.	Dnew = (Cssnew / Cssold) Dold 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%。 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 (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[®] Healthcare Series. Available at :<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>. Accessed December, 2013.