

Valproic acid 治療監測

- 一、臨床用途與適應症
- 二、藥理作用機轉
- 三、藥物動力學參數及 TDM 資訊
- 四、用法與劑量
- 五、血中濃度監測
- 六、影響血中濃度的因素
- 七、副作用
- 八、過量/毒性處理
- 九、病患須知
- 十、參考資料

一、臨床用途與適應症¹

- 1.躁鬱症
- 2.偏頭痛預防
- 3.單一治療或輔助治療癲癇的大發作、小發作及混合型癲癇
- 4.Unlabeled use：用於治療阿茲海默氏症

二、藥理作用機轉¹

抑制 Gamma-aminobutyric acid (GABA) transaminase 而增加 GABA 的分泌，抑制神經傳導物質，減低突觸後神經元的作用。

三、藥物動力學參數及 TDM 資訊

參數	數值	參考文獻
吸收	口服吸收，生體可用率接近 90%	1
分布	1.Vd (L/kg): 0.14-0.23L/kg 2.Free valproate : 92 L/1.73m ² 3.Total valproate : 11 L/1.73m ² ; 4.Protein binding : 80-90 % when concentration up to 80-100µg/ml	1,2,3
代謝	1. conjugation (30% to 50%) 2. mitochondrial beta oxidation (40%)	1,2,3
排除	1.Renal excretion: 70% to 80% 2.Total plasma clearance: 0.9 L/hr 3.Mean plasma clearance for total valproate is 0.56 L/hr/1.73 m ² 4.Mean plasma clearance for free valproate is 4.6 L/hr/1.73 m ² 5.T _{1/2} (hr): 8-17 hr (adult) , 4-14 hr (children) 6. Hemodialysis of 4 hours duration removed 15% to 22% of VALPROIC ACID in chronic renal failure patients	1,2,3
Therapeutic range	1.Epilepsy : 50-100mg/L 2.Acute mania : 50 to 125 mg/L	3

Available Dosage Forms⁸

Dosage form	Valproate sodium oral Solution 250mg valproic acid content/5ml	Valproic acid Capsules (liquid-filled) 250 mg	Divalproex sod. Capsules (containing coated particles) 125mg valproic acid content	Divalproex sod. Tablets (delayed release) 125, 250, 500mg valproic acid content
T _{max}	0.5-1 hr	1-3 hrs	2-6 hrs	2-6 hrs

四、用法與劑量³

4.1 Normal dose :

- Complex partial seizures:
Adult and Pediatric : monotherapy is 10 to 15mg/kg/day in 1-3 divided doses , increasing at 1 week intervals by 5 to 10 mg/kg/day , maintenance dose : 30-60mg/kg/day
Conversion to monotherapy : The dosage can be reduced by approximately 25% every 2 weeks.
- Simple and complex absence:
Adult and Pediatric : monotherapy is 15mg/kg/day , increasing at 1 week intervals by 5 to 10 mg/kg/day
The following dosage schedule based on body weight :

kg	Daily dose
10 to 24.9 kg	250 mg
25 to 39.9 kg	500 mg
40 to 59.9 kg	750 mg
60 to 74.9 kg	1000 mg
75 to 89.9 kg	1250 mg

- Mania :
Adult : initial dosage is 750 mg daily in divided doses , loading doses : 20mg/kg/day ; max dose : 60mg/kg/day
Pediatric : loading doses of 15 mg/kg/day in divided doses
- Prophylactic of migraine :
Adult : 250 milligrams twice daily , adjust dose based on patient response up to 1000mg/day
Pediatric : 15 to 30 mg/kg/day divided into 2 doses

4.2 Dosage in renal failure : 當病人 Clcr < 10ml/min , 會降低 Valproic acid 的清除率 27 % , 而病人洗腎後會降低 Valproic acid 的血中濃度達 20 % , 所以可以不需要調整劑量

4.3 Dosage in hepatic impairment : 需要降低劑量

4.4 Loading dose prediction and adjustment² :

$$\text{Children loading dose} = (0.2\text{L/kg}) \times (\text{desired } C_{\text{serum}}) \times \text{BW in kg}$$

$$\text{Adult loading dose} = (0.15\text{L/kg}) \times (\text{desired } C_{\text{serum}}) \times \text{BW in kg}$$

五、血中濃度監測¹

5.1 理想治療濃度

1.Epilepsy : 50-100mg/L , 癲癇若是控制不好時治療濃度或許會超過 100mg/L

2. Bipolar : 50 to 125mg/L

5.2 藥物濃度監控原因

1. 協助評估缺乏療效的原因：快速代謝者或是遵循醫囑性差。
2. 協助評估毒性發生的原因：生理狀況改變、慢速代謝者、藥物交互作用或疾病。
3. 協助判斷是否該增加劑量：濃度低於適當的藥物濃度範圍、無副作用、且確定病患遵循醫囑性佳，而症狀仍無法控制則可以建議增加劑量。

5.3 抽血時間² (sample time)

下次給藥前

5.4 常用藥物動力計算公式⁵

$$C_{pss \max} = C_{pss \min} + (S)(F)(Dose) / Vd$$

$$C_p^0 = (S)(F)(Loading \ Dose) / Vd$$

$$Maintenance \ Dose = (Cl)(C_{pss \ ave})(\tau) / (S)(F)$$

$$C_p = C_p^0 (e^{-Kdt})$$

六、影響血中濃度的因素

6.1 藥物-藥物⁴

Severity	Drug	Effect on Valproic Acid Concentration/Mechanism	Suggested and Clinical Management
Moderate	Acyclovir	減少 Valproic Acid 的血中濃度而降低療效	監測血中濃度並調整劑量
Minor	Antacids	增加 Valproic Acid 的生體可用率	將 Antacids 和 Valproic Acid 分隔一段時間服用
Moderate	Carbamazepine	減少 Valproic Acid 的濃度而使癲癇發作	監測血中濃度及癲癇發作情況以調整劑量
Moderate	Cholestyramine	干擾吸收降低 Valproic Acid 的生體可用率	兩種藥品服用至少間隔 3 小時
Moderate	Cimetidine	降低清除率而增加 Valproic Acid 的 $T_{1/2}$	當使用或減少或增加或停用 Cimetidine 時監測血中濃度並調整劑量
Moderate	Erythromycin	抑制代謝而增加 Valproic Acid 的血中濃度	當使用或減少或增加或停用 Erythromycin 時監測血中濃度並調整劑量
Moderate	Felbamate	而增加 Valproic Acid 的血中濃度	當使用或減少或增加或停用 Felbamate 時監測血中濃度並且調整劑量

Moderate	Fluoxetine	抑制肝臟代謝增加 Valproic Acid 的血中濃度	當使用或減少或增加或停用 Fluoxetine 時監測血中濃度並且調整劑量
Moderate	phenothiazines	抑制代謝增加 Valproic Acid 的血中濃度	監測血中濃度並且調整劑量
Moderate	Salicylates	將 Valproic Acid 從 protein binding 中取代出來而增加 Valproic Acid 的血中濃度	監測血中濃度 (包括 free form) 並且調整劑量

6.1 藥物-食物^{1,2}

與食物併服時會延遲 peak 的出現時間但不會影響總吸收量

七、副作用^{1,2}

7.1 CNS system：嗜睡 (18-30%)，頭暈 (13-18%)，失眠 (9-15%) 神經緊張 (7-11%)

7.2 Dermatologic：掉髮 (13-24%)，

7.3 胃腸道：噁心 (26-34%)，嘔吐 (15-23%)，拉肚子 (19-23%)，腹痛 (9-12%)，消化不良 (10-11%)，厭食 (4-11%)

7.4 血液：血小板減少 (1-24%)

7.5 神經肌肉：振顫 (19-57%)，肌肉無力 (10-21%)

7.6 肝臟：AST、ALT 數值升高

八、過量/毒性處理^{1,2}

8.1 臨床徵兆：痙攣、昏迷、肌肉張力降低、反射減弱、縮瞳、呼吸功能不良。

8.2 藥物過量的處理：採支持性療法洗胃(在食入後十至十二小時內都是有效的)、滲透性利尿、心臟和呼吸系統監測。在危急的狀況下，則必須用透析或交換血的方式急救，可用 naloxone 來逆轉 CNS 的抑制。

九、病患須知^{1,2}

9.1 使用 Valproic Acid 時要整顆吞服不可咬碎

9.2 除非醫師開立否則使用 Valproic Acid 時不可以再使用 Alcohol 或安眠藥物

9.3 患有糖尿病的病人使用 Valproic Acid 需要監測 glucose

9.4 要時常補充水分，每天最少 2-3 公升

9.5 不要擅自停藥或加藥或更改服藥時間

9.6 使用 Valproic Acid 可能會干擾月經的週期

十、參考資料

1. Drug Information Handbook, 9th Edition, 2001-2002.

2. Gerald E. Schumacher. "THERAPEUTIC DRUG MONITORING" Appleton & Lange, USA, (1995)

3. Micromidex

4. Drug interaction facts, 2001.

5. Michael E. Winter, Pharm.D. "Basic Clinical Pharmacokinetics" Applied Pharmacokinetics, Inc. 3th, 474-499

6.<http://www.pcc.vghtpe.gov.tw/docms/40116.htm>

7.http://pharmacy.buffalo.edu/pp/TDM/valproic_acid.html

8.<http://www.sanofi-synthelabo.com.tw>