

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊俊佑
總編輯：葉鳳英
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路 138 號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物不良反應案例探討： Valproate引起血小板低下

李寬穎、沈佩萱

案例描述

一位 83 歲男性，有蜘蛛膜下腔出血、糖尿病和癲癇的病史，病人有服用多種抗癲癇藥物(valproate、levetiracetam、topiramate、vigabatrin)。2018 年 1 月 16 日因為重度呼吸窘迫和抽搐被送至急診求治，診斷為 recurrent generalized tonic-clonic seizure，隨後轉到內科加護病房照護；當下 valproate 血中 trough 濃度為 89.6 mcg/mL，血小板為 62 k/ μ L。1 月 17 日將 valproate、levetiracetam 改成相等劑量的注射劑型，隔天 valproate 血中濃度升高至 102.8 mcg/mL。因急性期馬上調降 valproate 劑量可能會使癲癇控制不好，故於 1 月 19 日病人腦波較穩定後將 valproate 針劑轉成相等劑量的口服溶液，此時的血小板數量降至 38 k/ μ L，病人的手臂和腳出現皮下瘀斑(purpura and petechiae)。1 月 21 日血小板數量降至最低點 16 k/ μ L，並停止使用 valproate。停用 valproate 兩天之後，血小板恢復至 45 k/ μ L，停藥 8 天後血小板數量恢復至正常值 238 k/ μ L，初步懷疑是藥物引起的血小板低下(thrombocytopenia)。

討論

本期要目

- 藥物不良反應案例探討：Valproate 引起血小板低下……………李寬穎、沈佩萱
- 藥物介紹：Epinastine 與過敏性結膜炎……………楊郁茜、楊育菁
- 處方討論與評估：Propacetamol inj 可否使用於開放性動脈導管之治療……………鄭清鳳

血小板數量小於 150 k/ μ L 就屬於血小板低下，血小板大於 50 k/ μ L 通常沒有症狀，10~50 k/ μ L 受到創傷可能會出血過多，小於 10 k/ μ L 可能會發生自發性出血的現象。血小板低下常見的輕微出血症狀有流鼻血、牙齦流血、血尿、血便、月經過多和皮下瘀斑。

可能造成血小板低下的原因有骨髓抑制、維他命 B 12 或葉酸缺乏、酗酒、瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation)、血栓性血小板低下紫斑症 (thrombotic thrombocytopenic purpura)、大量失血、脾臟腫大、感染症、懷孕婦女。所以，在鑑別是否為 valproate 所引起的血小板低下之前，要先排除以上的狀況。

Valproate 可以單用或併用其他抗癲癇藥物治療癲癇，適應症為癲癇大發作、小發作、混合型及顛葉癲癇，院內目前有 3 種劑型，分別是口服錠劑、口服溶液、注射針劑。Valproate 屬於非線性的血中濃度模式，為 CYP450 inducer，且和蛋白結合率高(90%)。副作用有腸胃不適、CNS 症狀、血小板低下

(1%~27%，與劑量相關)、肝毒性、禿頭、複視等。治療癲癇的藥物血中濃度為 50~100 mcg/mL，雖然血中濃度大於 100 mcg/mL 可能對控制癲癇有幫助，但容易發生與劑量相關的副作用。

Valproate 導致血小板低下的機轉還不是很明確，有部分文獻認為是藥物濃度相關的骨髓抑制作用所造成。危險因子包括女性、老年人、valproate 血中濃度大於 80 mcg/mL、每天使用劑量大於 1000 mg 及病人本身血小板偏低者。根據文獻指出，valproate 的 trough 濃度小於 80 mcg/mL 時，發生血小板低下的機率為 0.2%；trough 濃度為 80~100 mcg/mL 時，發生血小板低下的機率為 4.6%；trough 濃度高至 100~120 mcg/mL 時，發生血小板低下的機率增加為 14.3%；當 trough 濃度大於 120 mcg/mL 時，發生血小板低下的機率提高為 30.2%。

根據成大醫院的 5 個病例回顧，開始使用 valproate 至發生血小板低下(platelet < 100 k/ μ L)的時間為 6~19 天，口服和注射劑型皆有可能發生，大部分的病人在減低 valproate 劑量或停藥之後 6~12 天，血小板就能恢復至正常值。

結論

本案例長期服用 valproate，血小板的基準值原本就比較低，住院之後將口服劑型的 valproate 轉換成相等劑量的注射劑型，發現血小板持續低下，處理方式先將 valproate 換回口服劑型，兩天之後停止使用 valproate，在停藥 8 天之後血小板恢復至正常值。回顧此期間患者之治療用藥，有可能發生血小板低下的其他藥物還有 amiodarone，但文獻指出 amiodarone 造成的血小板低下通常發生在使用期間大於兩年的病人，由於此案例只使用過一次 amiodarone，故予以排除。

此案例經 Naranjo score 評估，總分為 5 分，相關性屬於極可能。因 valproate 造成的血小板低下與劑量相關，如果要避免此副作用發生，除非臨床有需求使用到較高劑量的 valproic acid，否則應該將血中濃度控制在 80 mcg/mL 以下。

參考文獻

1. Patsalos PN et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49(7):1239-1276.
2. Buoli M et al. The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. *Drugs R D*. 2018;18(1):1-5.
3. Greenberg EM et al. Thrombocytopenia. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013;25(4): 427-434.
4. Mohamed T et al. Amiodarone-associated bone marrow granulomas: a report of 2 cases and review of the literature. *Int J Hematol*. 2007;85(2):101-4.
5. Nasreddine W et al. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia*. 2008;49(3): 438-45.