

# Lithium 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<sup>2</sup>

用於治療躁鬱症 ( Manic episodes ) 雙極型憂鬱症 (Bipolar depression) 和精神方面的失調，偶爾也使用於治療白血病的患者。

## 二、藥理作用機轉

1. 調節神經傳導物質而穩定細胞膜電位
2. 影響鈉或鉀離子進出細胞膜而干擾 Serotonin 和 norepinephrine 的再吸收

## 三、藥物動力學參數 ( Pharmacokinetic Parameters ) 及 TDM 資訊

參數	數值	參考文獻
吸收	1. Tablet and capsule : 口服幾乎完全吸收 ( 95-100 % ) , peak 值出現在服用後 1-3 小時 2. Sustained-release : 吸收不穩定 ( 60-90 % ) 3. Solution : 快速且完全吸收 , peak 值出現在服藥後 60 分鐘	1
分布	1. 平均分布體積 Vd : 0.7L/Kg 2. Lithium 的分布是遵循 two-compartment model 最初的分佈體積 (Vd initial) 約 0.5L/kg , 吸收後的分佈體積 ( Vdss ) 為 0.7-0.9L/kg	1,2
代謝	1. Lithium 在體內並不被代謝	1,2
排除	1. 由 90-98 % 由腎臟排除 2. 75 % 的 Lithium 會由腎小管再吸收 ( 再吸收的能力會受到 Sodium 的再吸收而干擾 ) 3. 在 Sodium balance 的病人 Lithium clearance = 0.25×Clcr	1,2
Therapeutic Range	1. Acute manic : 0.6-1.2mEq/L 2. Bipolar disorder : 0.8-1mEq/L	1
T <sub>1/2</sub>	1. 平均為 18-24 小時 2. 老年人或腎臟功能不好的人可長達 36 小時	2

## 四、用法與劑量<sup>4</sup>

### 4.1 急性治療劑量 ( Acute Dose )

正常腎功能病人 : 900-1800mg or 15-60mg/kg/day in divided doses to achieve the desired serum level of 1 to 1.5 mEq/L

### 4.2 維持劑量 ( Maintenance Dose )

需監測血中濃度及臨床反應來調整劑量

- Children 6-12year :  
15-60mg/kg/day in 3-4dose , not to exceed usual adult dosage  
( 兒童通常腎清除率較高故需給予較高的劑量 )
- Adult :  
300-600mg 3-4time/day ;  
sustained release : 450-900mg/twice daily  
Max maintance dose : 2.4g/day ;
- Elderly :  
initial dose : 300mg twice daily  
increase weekly in 300mg  
( 老年人的 GFR、Clcr 較差故給予較低劑量 )

- 可以依據下列公式計算劑量<sup>4</sup>：

$$L(dd) = 100.5 + 752.7 \times L(ec) - 3.6 \times (\text{age}) + 7.2 \times wt - 13.7 \times (\text{BUN})$$

L(dd) : the daily lithium carbonate dose in mg

L(ec) : the expected lithium concentration in mEq/L

age : in years

wt : body weight in kg

BUN : blood urea nitrogen in mg

#### 4.3 劑量調整：

- Dosage in renal failure :

GFR > 50mg/L/min : no dosage reduction

10 < GFR < 50mg/L/min : reduction 25 to 50% of the usual dose

GFR < 10 mg/L/min : reduction 50 to 75% of the usual dose

- 

## 五、血中濃度監測

### 5.1 理想治療濃度<sup>4</sup>

1. Acute mania : 0.6-1.2mEq/L

2. Bipolar disorder : 0.8-1mEq/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 (sample time)<sup>1</sup>

早上給藥前 (Post-morning dose) 或晚上服完藥 (Evening dose) 12-14 小時之後，且需要在達到穩定血中濃度 (Steady-state) 後才抽

### 5.4 常用藥物動力計算公式<sup>3</sup>：

$$\text{Lithium Clearance} = (0.25) \times (\text{Creatinine Clearance})$$

$$Kd = Cl \div Vd$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693 \times Vd}{Cl}$$

$$T_{1/2} = 0.639 \div Kd$$

$$\text{Loading dose} = \frac{Vd \times Cp}{S \times F}$$

$$\text{Maintenance dose} = \frac{Cl \times Cp_{ss\ ave} \times \tau}{S \times F}$$

$$\text{Dose} = \frac{Vmax \times Cp}{Km + Cp}$$

院內每顆膠囊含 300mg 的 Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 相當於 8.12mEq 的 Li

## 六、影響血中濃度的因素

### 6.1 藥物-藥物<sup>7</sup>

Severity	Drug	Effect on Lithium Concentration/Mechanism	Suggested and Clinical Management
Moderate	ACE Inhibitor	升高 Lithium 的血中濃度而增加神經毒性發生機率	監測血中濃度並觀察毒性症狀是否出現
Moderate	Carbamazepine	增加神經毒性發生機率	觀察毒性症狀是否出現以調整劑量

Moderate	Iodide Salt	增加甲狀腺功能低下發生 機率	服用 Lithium 的病人應避免使 用，若已有甲狀腺功能低下之情 形可使用甲狀腺賀爾蒙來改善
Moderate	Diuretic	使鈉離子流失而降低鋰離 子的清除，而增加鋰中毒的 危險	監測血中濃度並觀察毒性症狀是 否出現以調整劑量
Moderate	Urinary Alkalinizer	增加 Lithium 的清除率降低 Lithium 的血中濃度	避免長期服用含有 Sodium bicarbonate 的制酸劑
Moderate	Theophylline	增加 Lithium 的清除率降低 Lithium 的血中濃度	監測血中濃度並觀察治療效果以 調整劑量
Moderate	NSAID	減少腎血流降低 Lithium 的 清除率	監測血中濃度並適時調整劑量

## 七、副作用

### 7.1 副作用發生情形<sup>1,2</sup>：

- 腸胃症狀：噁心、嘔吐、腹痛、拉肚子
- 腎臟：降低 GFR、多尿、尿糖、蛋白尿
- 代謝：甲狀腺功能降低、高血糖
- CNS：嗜睡、鎮靜、意識不清、昏迷、
- 神經肌肉：顫抖、動作不協調、肌肉過度反應
- 心血管方面：心率不整、低血壓、Sinus node dysfunction、水腫
- 血液：白血球增多

### 7.2. 劑量與症狀關係<sup>1</sup>：

濃度	嚴重度	症狀
Li < 1.5mEq	輕微	顫抖、噁心、嘔吐、腹痛等但極少出現
Li > 1.5mEq	中度	嘔吐、肌肉無力、多尿、劇烈顫抖等
Li > 2.5mEq	嚴重	癲癇、逼尿肌反射過度、眩暈、視野模糊、運動失調等

## 八、過量/毒性處理<sup>1,2</sup>

### 8.1 中毒時處理：採支持性治療

- 洗胃
- 補充體液及校正電解質不平衡現象
- 調整腎功能；mannitol、theophylline 等可顯著增加鋰的排除
- 血液透析可快速清除鋰離子

## 九、病患須知<sup>4,6,8</sup>

- 9.1 腎及心臟血管疾病、脫水或鈉流失、使用利尿劑患者易發生鋰中毒現象，使用時須小心並每日測定鋰的血中濃度
- 9.2 鋰主要由腎臟排泄，且會降低鈉離子的再吸收造成鈉離子流失，因此病患應維持正常飲食包括鹽及水分的攝取，過度流失及腹瀉伴隨感染及發燒者須補充電解質
- 9.3 FDA Pregnancy Category : D, 有報告顯示鋰對胎兒有不良反應，所以孕婦避免使用，鋰亦會存在乳汁中，故授乳者建議不要使用
- 9.4 對於兒童之安全性尚未建立，可能會引起骨骼變弱，不建議給予12歲以下兒童
- 9.5 鋰可能會造成眩暈、視野模糊、運動失調，開車或操作機械時須小心

## 十、參考資料

1. Gerald E. Schumacher. "THERAPEUTIC DRUG MONITORING" Appleton & Lange, USA, 587-632 (1995)
2. Charles F. Lacy, RPh, Pharm.D. and etc. "Drug information Handbook" Lexi-Comp Inc, 9<sup>th</sup>, 1264-1265 ( 2001 )
3. Michael E. Winter, Pharm.D. "Basic Clinical Pharmacokinetics" Applied Pharmacokinetics, Inc. 3<sup>th</sup>, 474-499
4. Micromidex
5. <http://pharmacy.buffalo.edu/pp/TDM/index.html>
6. <http://www.pcc.vghtpe.gov.tw/docms/40106.htm>
7. Drug interaction facts, 2001
8. Lithium 藥品仿單