

Phenobarbital 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
 - 4.1 起始劑量
 - 4.2 維持劑量
- 五、血中濃度之監測
 - 5.1 理想治療濃度
 - 5.2 藥物濃度監控原因
 - 5.3 抽血時間
- 六、影響血中濃度的因素
 - 6.1 疾病-藥物
 - 6.2 藥物-藥物
 - 6.3 食物-藥物
- 七、副作用
 - 7.1 劑量
 - 7.2 特異體質
- 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^{1,2}

1. 鎮靜
2. 癲癇重積症
3. 單純局部型及強直—陣發性之癲癇
4. 小兒癲癇及熱性癲癇之首選藥物
5. 酒精之戒斷症狀(FDA 尚未核准)
6. 預防或治療新生兒之高膽紅素血症及降低慢性黃疸之膽紅素(FDA 尚未核准)

二、藥理作用機轉^{2,3}

Phenobarbital 具有干擾鈉離子及鉀離子通透細胞膜之作用，這會造成腦部網狀活化系統受到控制，在中樞神經系統中所有區域之多突觸傳導受到抑制。Phenobarbital 並不會與 benzodiazepine 之接受器結合，但卻會增加氯離子流入神經元而達到抗癲癇及鎮靜之作用(圖 1.1-1.2)。它還會減少腦部之耗氧量而達到麻醉之作用，但在藥物過量時會導致呼吸抑制而產生死亡。

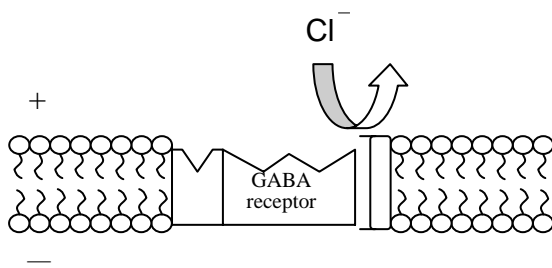


圖 1.1
未結合之 GABA 接受器
未結合之接受器不具有活性，且氯離子通道是關閉的。

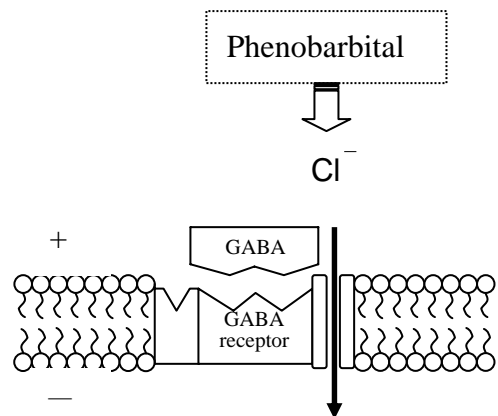


圖 1.2
氯離子通道之打開
加強 GABA 之結合以增加氯離子通道進入神經元。

三、藥物動力學參數及 TDM 資訊^{1, 2, 4}

參數	數值			
	新生兒 (< 2 weeks)	嬰兒 (2 week- <1 yr)	孩童 (1-19 yr)	成人 (>19 yr)
排除相半衰期	45-500 小時	20-133 小時	37-73 小時	53-140 小時
到達穩定狀態之時間	2-4 週	2-4 週	1.5-2 週	1.5-7 週
全身清除率 (L/hr/kg)	0.0045-0.0049	0.0051-0.0113	0.003-0.0082	0.003-0.0082
分布體積 (L/kg)	0.94-0.98	0.54-0.72	0.54-0.72	0.56-0.66
血漿蛋白之結合率	19.6-54 %	51 %	51 %	51 %
生體可用率	70-90 % (口服)			
治療濃度範圍	15-30 $\mu\text{g/ml}$ (嬰幼兒) & 15-40 $\mu\text{g/ml}$ (成人)			
代謝	50-80 % 經由肝臟代謝成 ρ -hydroxyphenobarbital (無活性)			
排泄	20-50 % 以原型排泄到尿中			

四、用法與劑量^{1, 2, 4}

4.1 起始劑量(癲癇)

病患特性	口服劑量	IV 劑量
新生兒 (< 2 weeks)	15-25 mg/kg	15-20 mg/kg (max : 20 mg/kg)
嬰兒 (2 week- <1 yr)	15-20 mg/kg	10-20 mg/kg (max : 40 mg/kg)
孩童 (1-19 yr)	15-20 mg/kg	10-20 mg/kg (max : 40 mg/kg)
成人 (>19 yr)	10-20 mg/kg	開始時為 300-800 mg , 然後每 20 分鐘 120-240 mg/dose 直到癲癇受到控制為止或 total dose 1-2 g

4.2 維持劑量(癲癇)^{1, 2, 4}

病患特性	口服劑量(mg/kg/day)	IV 劑量(mg/kg/day)
新生兒 (< 2 weeks)	2-4	3-5
嬰兒 (2 week-<1 yr)	5	5-8
孩童 (1-5 yr)	4.5	6-8
	(5-12 yr)	3.6
成人 (>19 yr)	2	1-3

五、血中濃度之監測

5.1 理想治療濃度¹

嬰兒及孩童：15-30 µg/ml

成人：20-40 µg/ml

5.2 藥物濃度監控原因⁴

Phenobarbital 之血中濃度太高會造成許多不良的反應

Phenobarbital 血中濃度	不良反應
> 19 µg/ml	認知降低(有或無鎮靜狀況)
> 30 µg/ml	減少新生兒之食慾、呼吸及肌肉張力
35-80 µg/ml	鎮靜、行動遲緩、運動失調及眼球震顫
≥ 65 µg/ml	潛在性之昏迷
65-117 µg/ml	昏迷有反應
> 100 µg/ml	昏迷無反應(可能會致死)

5.3 抽血時間⁴

起始劑量後之 2-3 小時檢驗血中濃度→依據臨床狀況在 3-4 天檢驗血中濃度(依照濃度決定是否要調整劑量)→在 3-4 週時檢驗穩定狀態之血中濃度→若癲癇控制不好或中毒症狀發生時，立即抽血檢查。

六、影響血中濃度之因素

6.1 疾病-藥物^{4,5}

疾病狀態	影響 phenobarbital 之情形	影響機制
肝硬化 嚴重腎衰竭	↑ Phenobarbital 之血中濃度	延長半衰期及減少清除率
懷孕 長期飢餓	↓ Phenobarbital 之血中濃度	縮短半衰期及增加清除率

6.2 藥物-藥物^{1,2,4}

藥物	影響 phenobarbital 之情形	影響機制/處理方法
Chloramphenicol Felbamate MAO inhibitors Propoxyphene Valproic acid	↑ Phenobarbital 之血中濃度	競爭性抑制 phenobarbital 之肝臟代謝
CNS depressants Narcotic analgesics Antidepressants Benzodiazepine	↑中樞神經之抑制作用	應避免使用
Bicarbonate	↓ Phenobarbital 之血中濃度	降低腎小管再吸收之作用
Charcoal	↓ Phenobarbital 之血中濃度	降低腸道之吸收作用
Pyridoxine	↓ Phenobarbital 之血中濃度	未知
Rifampin Thioridazine	↓ Phenobarbital 之血中濃度	誘導肝臟酵素代謝進而增加 phenobarbital 之排除

6.3 食物-藥物^{1,6}

食物	影響情形
酒精	會增強中樞方面之副作用，避免併用。
缺乏蛋白質之飲食	會延長 phenobarbital 之作用時間。除非與醫生討論過，否則不應限制蛋白質之攝取。
含有維生素 C 之新鮮水果	會置換 phenobarbital 血漿蛋白之結合位置，而增加尿液之排泄。
維生素 D	會降低維生素 D 之吸收；應攝取含有豐富維生素 D 之食物，若有必要需補充維生素 D。

七、副作用⁷

7.1 劑量

疲勞、無精打采、沮喪、失眠(小孩)、心煩意亂(小孩)、過動及易怒(小孩)

7.2 特異體質

皮膚紅疹或脫落、毒性之表皮壞死、肝毒性、關節變形、杜普伊倫攣縮 (Dupuytren's contraction)、畸形。

八、過量/毒性處理^{1, 2, 8}

Phenobarbital 中毒之症狀包括：步伐不穩、說話含糊不清、意識混亂、黃疸、低溫、低血壓、呼吸抑制及昏迷。如果發生低血壓時，靜脈輸注點滴；有必要時靜脈給予升壓劑(例如：dopamine 及 epinephrine)。過量時可口服給予活性炭，因為它會縮短 Phenobarbital 之半衰期及增加排除。通常劑量是每 4-6 小時給予 0.1-1 g/kg 持續 3-4 天。靜脈給予 sodium bicarbonate 會鹼化尿液增加 phenobarbital 之排除。處於第四階段昏迷之病患由於血中的 phenobarbital 較高可能需要用活性炭血液灌流法治療。

九、病患須知¹

1. 避免與酒精及中樞神經抑制劑併用。
2. 服藥後避免開車或從事危險性之工作。
3. 不可任意停藥或增加劑量。
4. Phenobarbital 可能會造成生理及心理上之依賴性。
5. 若攝取含有大量維生素 C 之食物可能會降低 phenobarbital 抗痙攣之作用。

十、參考文獻

1. Drug Information Handbook. 9th ed., 959-961. (2001-2002).
2. Phenobarbital. In: Drugdex Information System, Micromedex, Inc.; 2003.
3. Goa KL, Ross SR & Chrisp P: Lamotrigine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46:152-176.
4. Anderson DM, Tallian KB. Phenobarbital, 2nd ed. Murphy, JE: Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference; 2001: 271-284.
5. Berman LB, Vogelsang P. Removal rates for barbiturates using two types of peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 1964; 270:77-80
6. Anon: Vitamin supplements. *Med Lett Drugs Ther* 1985; 27:66-68.
7. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334:168-75.
8. Ebid AHIM & Abdel-Rahman HM: Pharmacokinetics of phenobarbital during certain enhanced elimination modalities to evaluate their clinical efficacy in management of drug overdose. *Ther Drug Mon* 2001; 23:209-216.