

Phenytoin 治療監測

綱 要

- ◆適應症
- ◆作用機轉
- ◆藥物動力學
- ◆給藥方式及劑量
- ◆血中濃度監測於癲癇治療的角色
- ◆血中濃度監測
- ◆影響血中濃度的因素
- ◆藥物交互作用
- ◆副作用
- ◆病患衛教
- ◆血中濃度計算可應用的公式
- ◆參考文獻

Phenytoin 治療監測

一. 適應症

抗癲癇 (anti-epilepsy; anti-convulsant ; anti-seizure)

二. 作用機轉

穩定神經細胞膜及經由阻斷鈉離子通道而降低神經元被激發的機會，具有延長不反應期的作用。

三. 藥物動力學

Table 1. Phenytoin pharmacokinetics

吸收	<p>口服吸收很慢—slow (a weak acid with limited water solubility)</p> <p>T_{max}: within 2-3 hours (immediate release preparation)</p> <p>F (bioavailability) = 1 (100%, all dosage forms)</p> <p>S (salt fraction) = 0.92 (sodium salt)</p>
分佈	<p>Vd: premature: 1-1.2 L/kg full-term:0.8-0.9 L/kg</p> <p> infants : 0.7-0.8 L/kg children:0.7 L/kg</p> <p> adults: 0.6-0.7 L/kg (0.65 L/kg)</p> <p>Protein binding :</p> <p>Adults: 90% (酸性藥品主要與 albumin 結合)</p> <p>註：當 albumin 值過低時需校正血中濃度</p>
代謝	<p>Dose-dependent capacity-limited</p> <p>Michaelis-Menten equation: Dose = (V_{max} × Cp) ÷ (K_m + Cp)</p> <p>V_{max} : 最大代謝容量,一般成人為 7 mg/kg/day</p> <p>K_m: 代謝速率為最大代謝容量一半時之藥物濃度, 4 mg/L (1-20mg/L)</p>
排除	<p>排除半衰期: 22 hours (7-42 hours) dose-dependent</p> <p>主要經由腸肝循環排除</p> <p>< 5% 以原型方式經由尿液排除</p>

四. 給藥方式及劑量

- 一般建議 IV infusion 及口服；不建議肌肉注射（因藥品易沈積於注射部位）
- IV infusion 輸注速度：小於 18 歲則 1-3 mg/kg/min
大於 18 歲則最大輸注速度 50 mg/min（一般 20 mg/min）
- 稀釋液：一般建議以 0.9% normal saline 泡製成 dose/ 100 ml N/S
- 不相容的藥品包括：dextrose, amikacin, bretylium, cephalirin, dobutamine, heparin, insulin, levophanol, lidocaine, meperidine, morphine, KCL, vitamin B complex with C.
- 劑量：loadind dose--IV infusion：15-18 mg/kg
Oral：1000mg (成人一般給予)
maintenance dose 3-5 mg/kg/day (neonates < 4 weeks)
4-8 mg/kg/day (infant ~ adolescents < 18 years)
4-7 mg/kg/day (adults > 18 years)

經驗療法：

loadind dose：24hrs 後抽血

maintenance dose：由 5mg/kg/day 開始給予，根據血中濃度作調整，目前建議當 phenytoin 濃度

- ① < 7 $\mu\text{g/ml}$ ，可將劑量增加至 ≤ 100 mg/day
- ② 7-12 $\mu\text{g/ml}$ ，可將劑量增加至 ≤ 50 mg/day
- ③ > 12 $\mu\text{g/ml}$ ，可將劑量增加至 ≤ 30 mg/day

五. 血中濃度監測於癲癇治療的角色

1. 建立最低有效濃度：當病患達到治療目標時測谷底濃度，日後當副作用或癲癇發作時，可以比較以助於判斷原因。
2. 協助評估缺乏療效的原因：快速代謝者或是遵循醫囑性差。
3. 協助評估毒性發生的原因：生理狀況改變（albumin 改變）慢速代謝者、藥物交互作用或疾病（肝衰竭或腎衰竭）。
4. 協助判斷是否該更換藥物：當劑量以超過有效濃度，但症狀仍無法控制。
5. 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。

六. 血中濃度監測

- 建議監測血中濃度的情況：達穩定狀態 (steady-state) 毒性發作或癲癇失去控制。
- 到達達穩定狀態時間： 8- 50 天 (與劑量相關)
- 適當抽血時間：loading dose--IV：輸注後 2 hours 以上
PO：loading 後 24hours
Maintenance dose--下次給藥前
- 有效血中濃度：neonates: 8-15 μ g/ml total form; 1-2 μ g/ml free form
adults : 10-20 μ g/ml total form; 1-2.5 μ g/ml free form
監測 total form：當病患 albumin 正常，無其他疾病或藥物的使用
監測 free form：①病患在治療濃度範圍內產生副作用，②慢性腎衰竭，③
肝臟疾病，④使用與 albumin 有高度結合力的藥物

七、影響血中濃度的因素

- 病患服藥之順從性
- 藥物交互作用 (Table 4)
- 抽血時間 (是否達 steady-state)
- 疾病狀態(Table 2、 3)

Table 2.

導致血中 albumin 值過低的因素	降低 phenytoin 與血中 albumin 親和力的因素
1. Burns	1. Renal failure
2. Hepatic cirrhosis	2. Jaundice (severe)
3. Nephrotic syndrome	3. Hyperbilirubinemia (total bilirubin > 15 mg/dl)
4. Pregnancy	4. Clcr < 25 ml/min (unbound fraction is increased 2-3 fold in uremia)
5. Cystic fibrosis	
6. Protein malnutrition	

Head trauma 的前 7-14 天，會造成 phenytoin 廓清率增加

Table 3. 依血中 albumin 值校正 phenytoin 血中濃度

→當 Ccr > 25 ml/min (or > 10ml/min)

$$\text{Adjusted concentration} = C_p \text{ observed} \div \sqrt{(0.2 \times \text{albumin}) + 0.1}$$

Cp observed (μ g/ml)	Patient's serum albumin (g/dl)			
	3.5	3	2.5	2
	Adjusted total phenytoin concentration (μg/ml)			
5	6	7	8	10
10	13	14	17	20
15	19	21	25	30

→當 Ccr < 10 ml/min (renal failure)

$$\text{Adjusted concentration} = C_p \text{ observed} \div \sqrt{(0.1 \times \text{albumin}) + 0.1}$$

Cp observed (μ g/ml)	Patient's serum albumin (g/dl)				
	4	3.5	3	2.5	2
	Adjusted total phenytoin concentration (μg/ml)				
5	10	11	13	14	17
10	20	22	25	29	33
15	30	33	38	43	50

八、藥物交互作用

Table 4. Drug influencing phenytoin pharmacokinetics

Drug	Effect on phenytoin concentration	Mechanism
Amiodarone	增加	抑制代謝
Chloramphenicol	增加	抑制代謝
Cimetidine	增加	抑制代謝
Disulfiram	增加	抑制代謝
Fluconazole	增加	抑制代謝
Fluoxetine	增加	抑制代謝
Isoniazid	增加	抑制代謝
Ticlopidine	增加	抑制代謝
Trimethoprim	增加	抑制代謝
Carbamazepine	降低	促進代謝
Ciprofloxacin	降低	促進代謝
Rifampin	降低	促進代謝
Vigabatrin	降低	促進代謝
Phenobarbital	增加或降低	抑制代謝或促進代謝
Phenylbutazone	增加	抑制代謝及血漿蛋白取代
Sulfonamides	增加	抑制代謝及血漿蛋白取代
Salicylates	降低	血漿蛋白取代
Valproic acid	降低	血漿蛋白取代
Antacids	降低	降低吸收

Reference: AHFS 28:12.12 P.285

九、副作用 (Table 5、6)：

■ Table 5 慢性長期使用之副作用

副作用	注意事項
齒齦增生	危險因子：小孩、口腔衛生不清潔 輕微者：改善口腔衛生清潔或減量 嚴重者：齒齦切除手術並考慮換藥 預防比治療容易且有效
外觀改變	多毛症、 ? 瘡、
周邊神經炎	減少肌腱反射及感覺反射
葉酸缺乏	Megaloblastic anemia 發生率小於 10%，補充葉酸有效 除非懷孕，否則不需要預防性補充
小腦病變	影響運動（四肢、軀幹及臉部運動困難）
軟骨症	影響鈣質的吸收及使 Vit D 代謝成不活性產物
骨質疏鬆	無症狀者是否需要預防性給予鈣及 Vit D 補充仍無定論，但對於飲食不佳 光照及運動不足者須小心監測。

■ Table 6 與濃度相關之副作用

> 15 μ g/ml	> 20 μ g/ml	> 30 μ g/ml	> 40 μ g/ml	> 40-50 μ g/ml
嗜睡	眼球振顫	運動失調	精神狀態改變	痙攣
疲倦	(有些病患因本 身的疾病狀態 也會出現)	說話不清楚 失去定向感	注意力不集中 意識混淆 昏睡 昏迷	

十、病患衛教：

1. 告知病患避免自行停藥，應按時服藥。
2. 如果使用時發現有皮膚癢或過敏等症狀應立即告知醫師。
3. 勿自行併服其他未經醫師處方之藥品（避免產生藥物交互作用）。
4. 懷孕時應告知醫師。
5. 服藥期間勿飲酒。

十一、血中濃度計算可應用的公式

$$K_d = Cl \div V_d$$

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

$$T_{1/2} = 0.693 \div K_d$$

$$\text{Loading dose} = \frac{V_d \times C_p}{S \times F}$$

$$\text{Maintenance dose} = \frac{Cl \times C_{pss\ ave} \times \tau}{S \times F}$$

$$\text{Dose} = \frac{V_{max} \times C_p}{K_m + C_p} \quad \textit{Michaelis-Menten equation}$$

十二、參考文獻

6. David S. Tatro : Drug Interaction Facts. Wolters Kluwer, 2001.
7. Thomas N. Tozer: Clinical Pharmacokinetics. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
8. Gerald E. Schumacher. Therapeutic Drug Monitoring. Apleton & Lange, 1995.
9. William E. Evans, Jerome J. Schentag, William J. Juske. Applied Pharmacokinetics. 3th Edition. Applied Therapeutics Inc, 1992.
10. Joseph T. Dipro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, et al. Pharmacotherapy. 4th Edition. Apleton & Lange, 1999.
11. Micromedex-about phenytoin information