

Carbamazepine 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

抗癲癇(anti-epilepsy ; anti-convulsant)

癲癇大發作、混合型發作、精神運動發作、癲癇性格及附隨之精神障礙、三叉神經痛、腎原性糖尿病尿崩症。

二、藥理作用機轉¹

1.Carbamazepine 有抗膽素激素 (anti-cholinergic) 抗神經痛 (anti-neuralgic) 抗利尿 (anti-diuretic) 肌肉鬆弛 (muscle relaxant) 及抗心律不整 (anti-arrhythmic) 性質。

2.可能降低下視丘內部核的活性或降低突觸傳送，限制 Na^+ 穿過細胞膜或其他未知的機轉；促進 ADH 釋放增加水的再吸收。

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

Parameters	Value	Reference
吸收	(1)口服後充份吸收，約 4-8 小時後達到最高血中濃度 (2)生體可用率 (口服) : 85%	1
分布	(1)Vd: neonates : 1.5L/kg , children : 1.9L/kg , adult : 0.59-2L/kg (2)Protein binding : 40-90%腦脊髓液與血清比率為 0.22 (3)很快通過胎盤	1
代謝	(1) 由肝臟代謝產物 10,11-epoxide 也具藥理作用 (2) 可誘發自己的代謝 (auto-inducer)	1,2
排除	(1)72%由尿液，28%由糞便排出，尿中大多為代謝物，只有 3%以原型排出 (2)半衰期 ($t_{1/2}$) * : (a) 25-40 hr (single dose in normal) (b) 15-25 hr (chronic monotherapy) (c) 6-14 hr (chronic polytherapy) (d) 2.5-1.5 hr (children) (e) 8-37 hr (neonates) (3) Total Body Clearance (ml/kg/hr) : (a) 21 ± 5 (single dose in normal) (b) 25 ± 16 (chronic monotherapy) (c) 108 ± 39 (chronic polytherapy) (4) <20% removed by dialysis	1,2
Therapeutic Range	4-12 $\mu\text{g/ml}$	1,2,3
Time to steady state concentration	2-6 天；但初次使用本藥者需要一個月	1
Loading Dose	7.5-10.4 mg/kg (adult)	4
Maintenance Dose	7-15 mg/kg/day (adult) 11-40 mg/kg/day (children <15 yr)	5

四、用法與劑量¹

由低劑量開始逐漸增量，一旦控制病情，逐漸降至最低有效劑量。

1.癲癇：

	初劑量	調整方式
成人與 12 歲以上兒童	200mg bid	每週調高劑量 1 次，每次最多增加 200mg，分成 3-4 次服用
6-12 歲兒童	100mg bid	每週調高劑量 1 次，每次最多增加 100mg，分成 3-4 次服用
6 歲以下兒童	每日 5mg/kg	每 5-7 天調高劑量 1 次至每日 10-20mg/kg

	維持劑量	最高劑量
成人與 12 歲以上兒童	每日 800-1200mg	每日 12-15 歲為 1000mg，大於 15 歲為 1200mg
6-12 歲兒童	每日 400-800mg	每日為 1000mg
6 歲以下兒童	每日 10-20mg/kg	

2.三叉神經痛：

初劑量	調整方式	維持劑量	最高劑量
第 1 天 100mg bid	需要時每 12 小時增加 100mg(每日最多增加 200mg)	每日 200-1200mg	每日 1200mg
*應至少每 3 個月即嘗試降低劑量或停藥			

3 清除率 (clearance) 小於 10mL/min 則給予 75 % 的劑量

五、血中濃度監測^{1,2,3}

1.理想治療濃度：

個體間的差異很大，大約在 4-12 µg/ml

2.藥物濃度監控原因：

- (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。

3.適當抽血時間：

下次給藥前 30 分鐘（若下一個 dose 給藥延遲，仍然給藥前 30 分鐘抽血）；緩釋劑型是在給藥後 6 小時抽血，albumin 偏低者須加測未結合態(free)藥物濃度

4.到達穩定狀態時間：

2-6 天；但初次使用本藥者需要一個月

5.常用藥物動力計算公式：

$$\text{Maintenance Dose} = \frac{(\text{Cl}) (\text{Cpss ave}) (\tau)}{(\text{S}) (\text{F})}$$

$$\text{Cpss ave} = \frac{(\text{S}) (\text{F}) (\text{Dose}/\tau)}{\text{Cl}}$$

Ps：Carbamazepine 之 S = 1.0，F = 0.85

6.中毒濃度：> 15μg/ml

六、影響血中濃度的因素

1.藥物-藥物^{4.5}：

Drugs That Alter Carbamazepine Plasma Concentrations⁶

Drug	Proposed Mechanism	Clinical Comment
Phenytoin Phenobarbital Primidone	Enzyme-induction	Carbamazepine concentrations are reduced, epoxide concentrations are elevated; co-administration with more than one enzyme-inducer will result in greater reduction in carbamazepine concentration; higher dose rates and shorter dosing intervals may be required.
Propoxyphene Cimetidine Isoniazid Erythromycin Triacetyloleanamycin	Enzyme-inhibition	Carbamazepine dose rates may need to be reduced if these drugs are given concurrently; plasma concentration monitoring is important after initiation of therapy with these drugs and after their discontinuation.
Valproic acid	Enzyme-inhibition of the epoxide	Concentrations of carbamazepine are unchanged and epoxide concentrations are elevated; reduction in dose rate is probably unnecessary.

2.食物-藥物：

- (1) 與食物一起服用時會增加藥物吸收，而增加 carbamazepine 的血中濃度
- (2) 葡萄柚汁會抑制 cytochrome P450 3A4 enzymes，使得 carbamazepine 無法代謝，造成生體可用率增加

七、副作用

1. 與劑量相關之副作用：

濃度	症狀
< 40 µg/ml	嘔吐、振顫、步態不穩、散瞳、反射增強、昏睡等
> 40 µg/ml	抽搐、呼吸抑制、心搏變慢、低血壓、QRS 間隔延長、QTc 間隔延長、心室性心律不整、躁動、高血糖、低血鉀、反覆性昏迷(cyclic coma)，甚至死亡

2.長期服用 carbamazepine 的患者，在急性中毒時，產生抽搐病徵的機會明顯較高。此外，carbamazepine 也可能導致白血球及血小板過低症、皮膚過敏性反應、抗利尿激素分泌異常(SIADH)、肝炎等，不過以慢性中毒者較可能出現。

3.副作用發生比率：

(1) < 10 %：

中樞神經系統：鎮靜、暈眩、疲勞、運動失調、困惑

胃腸道：噁心、嘔吐

眼睛：視力模糊、眼球震顫

皮膚：皮疹、過敏反應

(2) 1 % -10 %：

皮膚：Stevens-Johnson Syndrome、毒性表皮壞死

內分泌系統及代謝：低血鈉症、水腫、體液滯留、體重增加

胃腸道：腹瀉

其他：出汗

(3) < 1 %：

顆粒性白血球缺乏、再生不良性貧血、心律不整、A-V block、骨髓抑制、心搏徐緩、充血性心衰竭、複視、嗜伊紅血球增多、肝炎、過敏性、高血壓或低血壓、低血鈣症、白血球減少症、精神沮喪、嗜中性白血球減少症（短暫性）、全部血球減少、末梢神經炎、男性性功能問題、說話含糊、腺體腫大、血小板減少症、尿液滯留。

八、過量/毒性處理

1.症狀包括：

暈眩、運動失調、困倦、噁心、嘔吐、激動不安、眼球震顫、尿液滯留、節律障礙、昏迷、抽搐、呼吸抑制、神經肌肉障礙。

2.中毒時處理：

無特殊解毒劑。應根據病患的臨床狀況，測量血中濃度，確定劑量超過的程度。胃排空、洗胃及給予活性炭。胃排空會使吸收延遲，導致中毒恢復期間復發。加護病房的支持療法應進行心臟監測，校正電解質。

九、病患須知

- 1.本品可與食物併服以避免胃腸道的不適感。
- 2.本品可能會引起困倦及睡意，當駕車或操作危險機械，請小心使用。
- 3.服用本品避免與 MAOI 併用。

- 4.請勿自行停藥。
- 5.若懷孕或哺乳中應告知醫師。
- 6.若患有青光眼（ glaucoma ）應告知醫師。
- 7.定期監測血中濃度。
- 8.服藥後若有以下情形出現應告知醫師：出血、容易瘀傷、黃疸、腹痛、灰白便、精神不安、發燒、寒顫、喉嚨疼痛、或口腔潰瘍。
- 9.治療前應作肝功能檢查、血液及眼睛檢查、尿液分析、測腎功能，並定期複檢，若發生肝功能異常應立即停藥。治療的最初 2 個月應每個月做血液檢查，隨後每年或每 2 年做全血檢查、白血球分類及血小板數目測定。監測血中濃度對於降低痙攣頻率、確定病人遵醫囑性及判斷是否發生藥物中毒非常重要。
- 10.忘記服藥時處理方式
若忘記服藥時盡快服藥，如果時間已經接近下一次服藥的時間，就等到下一次服藥的時間再吃

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. <http://pharmacy.buffalo.edu/pp/TDM>
6. <http://www.mentalhealth.com/drugr/f33-t01.html>