

Lidocaine 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 & 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
- 七、副作用
 - 7.1 劑量
 - 7.2 特異體質
- 八、過量/毒性處理
- 九、病患及醫護人員須知
- 十、參考資料

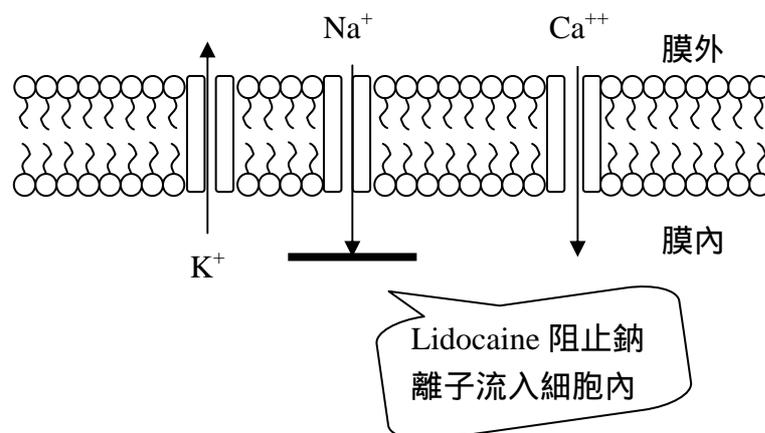
一、臨床用途與適應症^{1,2}

1. 急性心肌缺血而造成之心室心博過速或心室纖維顫動
2. 局部麻醉，例如：硬膜外麻醉 (caudal anaesthesia)、牙科及脊髓麻醉
3. 週邊神經及交感神經阻斷
4. 術後疼痛
5. 局部性浸潤 (infiltration)
6. 癲癇持續狀態 (status epilepticus)

二、藥理作用機轉^{2,3}

Lidocaine 是 Ib 類之抗心律不整藥物，其藥理作用可以很快地與鈉離子通道結合和分離。它本身也具有局部麻醉之作用，會縮短第三相的再極化並縮小動作電位之時間，並且會抑制不正常自主性所引起的心律不整。此藥並不會明顯的降低傳導以至於對心房或房結性心律不整，但它可用於心肌缺血而造成的心室心律不整(例如：心肌梗塞)。

Lidocaine 是緊急時用來治療心律不整之首選藥物。因為它可以降低或防止大量的鈉離子流入細胞膜內而阻斷傳導因此具有局部麻醉之作用。



圖一、Lidocaine 藥理作用圖解

三、藥物動力學參數及 TDM 資訊⁴

| 參數 | 數值 |
|-----------|---|
| 排除相半衰期 | |
| 新生兒 | 3.2 ± 0.1 hr |
| 孩童 | 1.0 ± 0.3 hr |
| 成人 | 1.6 ± 0.4 hr |
| 全身清除率 | |
| 正常人 | 0.72 ± 0.15 L/hr/kg |
| 慢性鬱血性心衰竭 | 0.38 L/hr/kg |
| 分布體積 | |
| 正常人 | 1.3 ± 0.4 L/kg |
| 鬱血性心衰竭 | 0.9 ± 0.2 L/kg |
| 血漿蛋白之結合率 | 33-80 % |
| 生體可用率 | IV: 100 % Oral: 34-44 % |
| 治療濃度範圍 | 1.5-6 mg/L (total) 0.5-2 mg/L (free or unbound) |
| 代謝 | 90 % 是經由肝臟代謝，其代謝產物有兩個具有活性分別為 Monoethylglycinexylidide (MEGX) 及 Glycinexylidide (GX) |
| 到達穩定狀態之時間 | |
| 新生兒 | 9.5-15.8 hr |
| 孩童 | 3.1-5.2 hr |
| 成人 | 4.8-8 hr |

四、用法與劑量^{1, 2, 4}

4.1 起始劑量 & 維持劑量

1. 心室心博過速或纖維顫動 IV:

| 給藥方式 | 靜脈注射起始劑量 | 點滴輸注起始劑量 | 點滴輸注維持劑量 |
|--|---|---|--------------------------|
| Single bolus plus infusion technique | 100 mg initially | - | 120 mg/hr |
| Multiple bolus plus infusion technique | 100 mg initially 50 mg at 20 min | - | 120 mg/hr |
| Two-step infusion technique | - | 200 mg over 25 min | 120 mg/hr |
| Two-step bolus plus infusion technique-1 | 1.5 mg/kg (100 mg) plus simultaneous loading infusion | 0.12 mg/kg/min for 25 min (or 200 mg over 25 min) | 1.8 mg/kg/hr (120 mg/hr) |
| Two-step bolus plus infusion technique-2 | 75 mg plus simultaneous | 150 mg over 20 min | 120 mg/hr |

| | | | |
|--|--|---|---------------|
| | loading infusion | | |
| Exponentially declining infusion technique | 92 mg | 8.3 mg/min exponentially declining to maintenance infusion rate | 120 mg/hr |
| ACLS bolus technique | 1-1.5 mg/kg followed by 0.5-1.5 mg/kg every 2-10 min up to a total dose of 3 mg/kg | - | 120-240 mg/hr |
| Endotracheal administration | 1.5 mg/kg repeated every 20-30 min | - | - |

2. 局部麻醉劑：

Lidocaine 2% gel - 取適量的軟膏塗抹於患處，最大劑量為 3 mg/kg/dose；2 小時之內不能再次給藥。

注射劑型(1 % 及 2 %) - 最大劑量為 4.5 mg/kg/dose；2 小時之內不能再次給藥。

3. 噴霧劑型：(成人使用不可超過 20 次，也就是最大劑量為 200 mg)

牙科例行性的工作：口腔黏膜可使用 1-5 次

耳鼻喉科(用針刺破鼻竇之情形)：可使用 3 次

分娩期間：最大不可超過 20 次(10 mg/dose)

將儀器或管子插至呼吸道或食道內：最大不可超過 20 次(10 mg/dose)

五、血中濃度之監測^{2,4}

5.1 理想治療濃度

理想濃度：1.5-6 mg/L (total)；0.5-2 mg/L (free or unbound)

5.2 藥物濃度監控原因

Lidocaine 治療心室心律不整是與濃度有所關聯的，一般理想之濃度範圍在 1.5-6 mg/L 之間，若濃度超過 6 mg/L 會產生毒性反應 (見下表)。Lidocaine 最主要之毒性反應可分為兩種中樞神經及心血管毒性。中樞神經方面之毒性包括意識混亂、頭昏眼花、說話含糊不清、嘴唇及舌頭發麻、複視、震顫、嚴重噁心及嘔吐、癲癇。心血管方面之毒性包括有心博過慢及阻礙房室結傳導。

Lidocaine 濃度-毒性之關聯

| Total Serum Lidocaine Concentration | 毒性反應 |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 1.5-4 mg/L | 輕微中樞及心血管毒性 |
| > 4-6 mg/L | 輕微中樞 ^a 及心血管毒性 ^b |
| > 6-8 mg/L | 主要之中樞 ^c 及心血管抑制反應 |
| > 8 mg/L | 癲癇、低血壓、呼吸抑制、心輸出量降低 |

^a輕微中樞神經毒性包括有思睡、頭昏眼花、麻痺、說話含糊不清及意識混亂。

^b心血管毒性包括有心博過慢、阻礙房室結傳導、低血壓及心輸出量降低。

^c主要中樞神經毒性包括有嚴重的意識混亂、嚴重的說話含糊不清、複視、呼吸停止及癲癇。

5.3 抽血時間

1. 病患本身之狀況 (例如：休克、鬱血性心衰竭或肝臟疾病) 會增加 Lidocaine 之毒性。
2. 病患給予之藥物當中具有主要或中度意義的藥物交互作用
3. Lidocaine 延長滴注時間時(時間超過 24 小時), 特別是病人之疾病或生理狀況會影響到 lidocaine 之清除率。
4. 病患需要之治療劑量超過最大劑量時。
5. 懷疑 lidocaine 中毒時。
6. 以下所列之表格為抽血時間之指導方針

| 監測指標 | 建議取樣時間 |
|--------|--|
| 分析有效性 | 病患開始治療後的 1-2 小時仍然無效時 |
| 劑量之調整 | 開始持續治療後的 12-24 小時分析穩定狀態下血中濃度 |
| | 開始持續治療後的 24-48 小時以避免藥物的堆積產生時間依賴性的清除率降低 |
| 證實毒性反應 | 當懷疑 lidocaine 毒性症狀及徵兆時 |

六、血中濃度的因素

6.1 疾病-藥物⁴

| 疾病狀態 | 影響 Lidocaine 之情形 | 處理方法 |
|--------|--------------------|--|
| 鬱血性心衰竭 | 可能會增加藥物的堆積 | 需要降低給藥劑量 輕微-中度鬱血性心衰竭： 建議開始維持輸注劑量為 1.4 mg/kg/hr 則可以達到 4 mg/L 的穩定狀態濃度 嚴重之鬱血性衰竭： 建議開始維持輸注劑量為 0.6 mg/kg/hr |
| 急性心肌梗塞 | 可能會增加藥物的堆積 | 需要降低給藥劑量 急性心肌梗塞： 建議開始維持輸注劑量為 2.6 mg/kg/hr 則可以達到 4 mg/L 的穩定狀態濃度 急性心肌梗塞+鬱血性心衰竭： 建議開始維持輸注劑量為 1.6 mg/kg/hr，並且起始劑量約降低 40%。 |
| 肝臟疾病 | 會降低 lidocaine 之清除率 | 由於預期這類病人會降低蛋白質結合率，所以開始之輸注劑量為 1.3 mg/kg/hr 則可以達到 4 mg/L 的穩定狀態濃度 |
| 老年人 | 降低清除率及增加分布體積 | 降低維持劑量約 10-40 % |

6.2 藥物-藥物^{4,5,6}

| 藥物 | 影響之情形 | 影響程度 | 處理方法 |
|--------------|-----------------------------|---------|--|
| Aminodarone | 抑制 CYP3A4 而降低 lidocaine 清除率 | 輕微至中度 | 監控病人之反應必要時降低 lidocaine 之劑量 |
| β-blocker | 由於減少肝臟血流因而降低 lidocaine 清除率 | 中度至主要 | 合併使用時至少每 24 小時監測 lidocaine 濃度來調整適當之 lidocaine 濃輸注速率 |
| Cimetidine | 由於減少肝臟血流因而降低 lidocaine 清除率 | 中度至主要 | 監控病人之毒性(例如：神經毒性、心律不整、癲癇)。建議可改用其他的 H ₂ -blocker(例如：ranitidine or famotidine) |
| Erythromycin | 增加活性代謝產物 MEGX 之濃度；作用基轉不明 | 臨床意義性未知 | - |

| | | | |
|---------------------|---------------------------------------|-------|----------------------------|
| Protease inhibitors | 增加 3 倍以上 Lidocaine 之曲線下面積；作用機轉不明 | 輕微至中度 | 監控病人之毒性(例如：神經毒性、心律不整、癲癇) |
| Rifampin | 誘導 CYP3A4 而增加 lidocaine 清除率 | 輕微至中度 | - |
| Succinylcholine | 延長 Succinylcholine 引起的神經肌肉阻斷作用；作用機轉不明 | 輕微至中度 | 若合併使用需緊密監控病人神經肌肉阻斷及呼吸抑制之作用 |

七、副作用^{1,4}

7.1 劑量

中樞神經方面之毒性包括意識混亂、頭昏眼花、說話含糊不清、嘴唇及舌頭發麻、複視、震顫、嚴重噁心及嘔吐、癲癇。心血管方面之毒性包括有心博過慢及房室結傳導之阻礙。

7.2 特異體質

過敏性反應、皮膚紅疹及皮膚癢

八、過量/毒性處理¹

因為 Lidocaine 有較小的毒性/治療之比率，所以容易產生中毒作用。其症狀包括有鎮靜、意識混亂、昏迷、癲癇、呼吸停止及心臟毒性（心博停止、AV 結阻斷及低血壓）。藥物中毒處理方式是主要是支持性療法依照病人之症狀及反應來治療(例如：補充液體、升壓劑、抗癲癇及抗心律不整藥物)。Sodium bicarbonate 可以逆轉 QRS 波之延長及心律性過慢及低血壓。

九、病患及醫護人員須知^{1,2}

1. 較長的點滴輸注時間可能會發生局部性的血栓性靜脈炎，可以減適當的貼布劑型使用；若發生皮膚灼熱之感覺則立即撕掉。
2. 若敷完之後需用水洗手臂。
3. 病患若出現以下症狀實應立即告知醫生或藥師：
 - 視力模糊、意識不清、頭昏眼花、心跳不規律、嚴重的皮膚癢或紅疹、震顫或癲癇

十、參考資料

1. Drug Information Handbook. 10th ed., 801 -803. (2002-2003).
2. Lidocaine. In: Drugdex Information System, Micromedex, Inc.; 2003.
3. Mary J. Mycek Richard A. Harvey Pamela C. Pharmacology. 2nd ed., 169. (1998)
4. Anderson DM, Tallian KB. Lidocaine, 2nd ed. Murphy, JE: Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference; 2001: 205-228.
5. Isohanni MH, Neuvpnen PJ, Palkama VJ, et al. Effect of erythromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of intravenous lignocaine. European Journal of Clinical Pharmacology.1998; 54(7): 561-5.
6. Michalets EL. Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. Pharmacotherapy. 1998; 18(1): 84-112.