

# 肌肉鬆弛劑中毒

## Baclofen overdose

### 中毒作用機轉

Baclofen是神經傳導物質  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA)的  $\beta$ -相似物，主要是作用在脊髓中，以抑制感覺衝動由肢端傳入。它可以抑制單突觸(H-reflex)和多突觸的傳導，但對於神經肌肉間的傳遞則無作用。Baclofen是用來降低肌張力以改善僵直(spasticity)，和GABA唯一的不同在於多了一個phenylchloride基，它並不是GABA受體的促進劑，不過，卻和GABA的作用相似。Baclofen也被認為可以抑制substance P，該物質一般是被認為是刺激腦幹中的monoaminergic neuron。在動物模型中，Baclofen會減少心肌中epinephrine和norepinephrine的含量。而在人類，會造成深度昏迷和呼吸抑制。但這些作用的機轉尚未被闡明[1]。

Baclofen 急性中毒可能是由於病人自行大量服用

Baclofen，或是由於醫療過程中經由連續髓鞘內滴注

Baclofen 而導致。在成人和小兒，Baclofen overdose 的臨床表徵包括昏迷、肌肉無力、反射降低、和呼吸抑制。

### 臨床狀況之毒性作用

#### 1.神經學：

- (1)大量 Baclofen 中毒的病人一開始可能會激動且流淚不止，不過在 3 至 5 個小時後，病人變成肌肉無力、缺乏肢體反射、呈現重度昏迷且對痛覺無反應、無自發性呼

吸、無 doll's eye sign、且對於 ice-water caloric test 無反應。中毒後 6 小時內可能會有不自主運動，如大發作顛癇。

(2)肌肉抽動和跳動在整個過程中會一直存在，直到康復。舉止異常和譫妄也曾被觀察到。在末期腎病的成人投與 10mg 的 Baclofen 曾有 Akinetic mutism 的案例。

(3)病患的意識、肌肉功能、和神經功能在數天內可能無法回復，這是由於 Baclofen 在神經組織中清除率緩慢的結果。

## 2.心血管毒性：

包括血壓過高或過低、正常竇性心脈、竇性緩脈、或上心室頻脈都可能見到。曾有一個個案出現了第一度房室阻滯和 QT 延長。

## 3.其它：

體溫可能正常或過低，肢體可能變得發紺或是斑駁。

## 4.Baclofen 慢性中毒的臨床表徵包括：

### (1)神經學：

包括疲倦、懶散、暈眩、意識模糊、沮喪、頭痛、欣快感、和肌肉無力都有可能出現

### (2)腸胃道：

噁心、嘔吐、腹瀉。

## 5.戒斷症候群：

持續使用 Baclofen 數月後突然停用會造成戒斷症候群，在 12 到 96 小時內產生大發作顛癇、視或聽幻覺、偏執意念、失眠、意識模糊、buccolingual dyskinesia、激動不安、好戰、反應過速、和誇張的想法。此類症狀可持續達 8 天之久。該戒斷病狀可能是由於受 Baclofen 抑制的物質反彈

性釋放所造成，所以重新給予正常劑量的 Baclofen 然後再慢慢減量會是可行的處置。

同樣的，在接受髓鞘內注射 Baclofen 的僵直病人，如果突然停用，也可能產生急性的戒斷症狀。

某些研究指出，如果病人本身有已經存在的腦部功能異常，或是有癲癇的家族史者，即使是短暫使用 Baclofen，造成戒斷的可能性也會增高。

## 致毒劑量

1. Baclofen 的吸收和排除是易變的。該藥的成人建議劑量為 40-80mg/d，而髓內注射則為 50-500  $\mu$ g。它幾乎全由腸胃道吸收，單次服用 40mg 的藥物約在 30 – 45 分鐘後開始作用。而藥物約在 2 小時後在血中達到尖峰濃度。藥物代謝後在 4 小時後達到高峰，但代謝物的活性尚未得到臨床上的研究。治療藥品濃度為 80 – 395 ng/mL。在治療劑量下，約有 30 % 和血漿蛋白結合。藥物的半生期約為 2.5 - 4.0 小時，不過在過量時可能會延長到 34.6 小時。
2. Baclofen 的致命劑量由 1100-3500 ng/mL 都有被報告過，如果食用超過 1250-2500mg 易致命，不過即使在 150-300mg 也可能會產生嚴重的中毒。
3. 85-90 % 的藥物以原型由尿中排出，只有大約 15% 經由肝臟代謝。在服用後 6 小時即可排出 2/3，到了 72 小時後可全部排出體外。髓內使用 Baclofen 者的半生期約為 0.9-5.0 小時，且 Baclofen 在髓內存留的時間比在血液中久。
4. Baclofen 對於懷孕者和泌乳者的影響仍未有足夠的報告。

## 依臨床狀況進行之支持性療法

支持性療法是這類肌肉鬆弛劑過量治療的核心

### 1. 呼吸道(airway)：

如果有呼吸抑制的情況，必須給予氣管內插管。

### 2. 呼吸(breathing)：

輔助通氣常常是愈早給予愈好，因為重度的呼吸抑制常常是在Baclofen過量後早期很快就發生。而潮氣量最少要有10-15mL/kg。

### 3. 循環(Circulation)：

如果病患有低血壓，可以將病患置於Trendelenburg position，給予靜脈輸液，如有需要可給予昇壓劑。

### 4. 心律不整：Propenolol 對於竇性心搏過速可能有效。

### 5. 其餘系統之支持性療法(Other complications)：

(1) Baclofen過量產生的癲癇要用diazepam靜脈注射加以處置，如果病患對於diazepam的反應不佳，則可以加上phenytoin。

(2) 此外病人亦會產生低體溫，應予以治療。

(3) 靜脈注射 atropine 600  $\mu$ g 對於升高過低的體溫、增加呼吸潮氣量、增加心率、和增加血壓可能有暫時的效果。

## 非特異性療法

### 1. 除污(decontamination)



### 2. 吐根糖漿催吐



使用上必須非常小心，因為 Baclofen 的吸收迅速，而且很快的就造成昏迷。

### 3.胃灌洗(lavage)

YES

一旦病人服用過量的 Baclofen (成人 > 100 – 400mg，小兒 > 5mg/kg )，就必須愈早給予氣管插管與胃灌洗。

### 4.活性碳(active charcoal)

YES

可經由胃管中給予。

### 5.緩瀉劑(cathartics)

YES

在 Baclofen intoxication 上的角色尚未經過評估。

## 診斷

- 1.病史確定。
- 2.符合 Baclofen 中毒之毒性症候群。
- 3.抽測血中濃度可做確定診斷，但對治療和預後無幫助，治療仍需以臨床表現為基礎。
- 4.在病患恢復意識後 Baclofen 在血中的濃度可觀察到第二個高峰的情況(secondary blood level peak)，這是因為反應這種脂溶性物質由脂肪組織中釋放出來，或者是因為 Baclofen 的肝腸循環所致。

## 特異性療法

- 1.解毒劑：

Baclofen尚未有專一的解毒劑，雖然atropine和physostigmine都有些許的角色，不過，都不能被稱為是特定的解毒劑。

## 2.解毒劑之適應症：

(1)曾有報告暗示靜注flumazenil 3mg，然後再給予0.1mg/h的方法對於髓鞘內使用Baclofen所造成的昏迷和呼吸抑制有所助益。但是有人認為flumazenil與GABA agonist合用會有促進痙攣(proconvulsant)的可能。

(2)先前對於三個髓鞘內使用Baclofen造成過量的病人(分別是80-，150-，和80  $\mu$ g boluses)研究顯示physostigmine靜注在此類病人上可能有若干角色。呼吸抑制、嗜睡、昏迷、針狀瞳孔、和無反射等症狀給予1-2mg的physostigmine有反應。

(3)Atropine可用於心搏過緩。

## 3.解毒劑之禁忌症：

使用physostigmine可能會產生瞳孔縮小、流涎、心搏過緩、腸道和膀胱痙攣，腹瀉、癲癇、心跳停止，分泌增加等。其餘之禁忌症包括有氣喘，慢性阻塞性肺疾患，腸阻塞，前列腺腫大等。

## 4.解毒劑之劑量及使用方法：

(1)physostigmine使用方法為將市售的physostigmine salicylate溶液溶於注射水100cc之中，由infusion pump以5cc/min的速度給予5-10分鐘，達到總量約為1-2mg。如有反應，可重複給予1-2mg。病人需給予氣管插管，以得到足夠的呼吸。

## 加強除去法

### 1. 尿液酸化/鹼化



其效果未評估。

### 2. 血液透析



其效果未經評估，不過由於 Baclofen 和蛋白的結合率不高，且幾乎全部的 Baclofen 都是由尿液以原形排出，故有可能是可行的方法，只是現今報告過的 Baclofen intoxication 恢復案例都未曾使用過該方法。

### 3. 血液灌注



同血液透析。

### 4. 強迫利尿法



由於Baclofen大部分是由尿液中排泄，所以給予強迫利尿法可能會有用。可合併使用D5S1/4輸液和利尿劑和 furosemide 1mg/kg ( maximum 40mg ) 單次投予，以達到 3-6ml/kg/h 的尿流量。

### 5. 活性碳重覆投與



## 臨床數據收集

1. 一般EKG多是正常，只是有時LDH和GOT會有短暫上升的現象。

2. CXR，以及肝和腎功能多半正常。

3.持續的監測心電圖、心律、呼吸、和體溫，定期的追蹤肝腎功能。並在病患昏迷和恢復意識時安排EEG。

## 病人處置動向

1.普通病房：

只要小兒服用超過5mg/kg或是成人服用超過100mg就必須住院 (admission)。

2.加護病房：

一旦病人服用Baclofen後出現藥物過量的症狀，就必須住院接受加護照顧 (intensive care)。

## 臨床病程(預後及慢性併發症)

一般而言 Baclofen 並不產生慢性之後遺症。

Reference：

1. K.Ghose. K.M.Holmes,K.Matthewson. : Complication of baclofen overdose. Postgraduate Medical Journal (December 1980) 56,



865-867

2. Ferner RE. : Atropine treatment for baclofen overdose. *Postgrad Med J* 1981;57:580-581
3. Anderson P, Noher H, Swahn CG, : Pharmacokinetics in baclofen overdose, *Clin Toxicol* 1984;22:11-20
4. Terrence CF, Fromm GH, : Complications of baclofen withdrawal. *Arch Neurol* 1981;38:588-589
5. Haubenstock A, Aruby K, Jager U, et al. : Baclofen (Lioresal) intoxication: Report of 4 cases and review of literature. *Clin Toxicol* 1983;20(1):59-68
6. Penn RD, Kroin JS. : Intrathecal baclofen. *N Engl J Med* 1989;321:1414-1415
7. Garabedian-Ruffalo SM, Ruffalo RL. : Adverse effects secondary to baclofen withdrawal. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:304-306
8. Cooke DEM, Glasstone MA. : Baclofen poisoning in children. *Vet Hum Toxicol* 1994;35:448-450
9. Roberge RJ, Marton TG, Hodgman M. et al. : Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *Clin Toxicol* 1994;32:291-297
10. Fraser AD, MacNeil W, Isner AF. : Toxicological analysis of a fatal baclofen ingestion. *J Forens Sci* 1991;36:1596-1602
11. Nugent S, Katz MD, Little TE, : Baclofen overdose with cardiac conduction abnormalities: Case report and review of the literature. *Clin Toxicol* 1986;24:321-328
12. Lees AJ, Clarke CRA, Harrison MJ. : Hallucinations after withdrawal of baclofen. *Lancet* 1977;1:858
13. Kofler M, Leis AA. : Prolonged seizure activity after baclofen

withdrawal. *Neurology* 1992;42:697-698

14. Saissy JM, Vitris M, Demaziere J, et al. : Flumazenil counteracts intrathecal and baclofen-induced central nervous system depression in tetanus. *Anesthesiology* 1992;76:1051-1053