

# Phenytoin及其他抗癲癇藥物 overdose

## 中毒作用機轉

### A. Phenytoin (Dilantin)

1. 主要的作用機制為抑制神經元的鈉離子通道活性，進而產生中樞神經抑制及延長心臟房室傳導的效果。
2. 其毒性主要和下列因素有關：
  - (1) 給藥途徑:(最主要的因素)靜脈注射較其他途徑更易產生心血管毒性(心搏過慢,低血壓及心跳停止),尤其是老年人[1]。而此部分的毒性大多是因為注射液中所含的其他溶劑(propylene glycol/ethanol)所造成。
  - (2) 劑量
  - (3) 暴露時間
3. 90%的 phenytoin 和血中的白蛋白結合,而未結合的 phenytoin 是主要的活性物質。因此 hypoalbuminemia 的病人如肝硬化, nephrotic syndrome , 老人及懷孕易產生毒性[1,2]。

### B. Carbamazepine (Tegretol):

1. 其構造類似三環抗鬱劑。其代謝物 10,11-epoxide 則具有三環抗鬱劑的作用。故中毒時會產生鎮靜,抗乙酰膽鹼的作用造成呼吸抑制及昏迷[2-4]。

#### C. Valproic acid (Depakene):

1. 主要的作用機制為增加腦中 GABA 的含量或抑制 GABA 的回收, 故中毒時會產生中樞神經抑制。另外也有肝毒性的報告[2,5,6], 會造成肝功能異常,黃疸及高氨血症。

## 致毒劑量

#### A. Phenytoin (Dilantin) => 治療劑量為 10-20ug/ml

1. 20-30 ug/ml: 眼振(nystagmus)
2. 30-40 ug/ml: 運動失調(ataxia),口齒不清(slurred speech),嘔吐
3. 40-50 ug/ml: 嗜睡,精神混亂
4. >50 ug/ml: 抽搐,昏迷[1,2]

#### B. Carbamazepine (Tegretol):

1. < 40 mg/ml : 眼振(nystagmus),運動失調(ataxia),口齒不清(slurred speech),嘔吐,擴瞳及昏睡。

2. > 40 mg/ml : 抽搐,呼吸抑制,心搏慢,血壓低,心律不整,低血鉀,高血糖,反覆性昏迷甚至死亡。

C. Valproic acid (Depakene) => 治療劑量為 30-100mg/ml

1. 服用 1800mg 或濃度>100mg/ml , 以中樞神經抑制為主。
2. 服用>200mg/kg 呈現嚴重昏迷,呼吸抑制,血壓低,肝功能異常,血氨升高,白血球/血小板降低,胰臟炎及腦水腫 [5,6]。

### 依臨床狀況進行之支持性療法

1. 呼吸道(airway): 很少有呼吸道的問題,依一般急救原則處理。
2. 呼吸(breathing): 依一般急救原則處理,若有呼吸抑制者考慮氣管插管。
3. 循環(Circulation): 有休克的情形者宜進行輸液治療,並考慮使用昇壓劑。有症狀的心搏過慢可以使用atropine或暫時性的心臟節律器(TCP) [2,]。
- 4 中樞神經系統: 排除其他原因所產生的抽搐可使用 benzodiazepine 或 phenobarbital 治療[1,2]。 Depakene

所造成的腦水腫可使用降腦壓藥物[2]。

#### 5.其餘系統:

- a. 肝功能異常--Depakene—要注意凝血機能，有肝昏迷者要給予適當的治療[5,6]。
- b. 胰臟炎--Depakene—要注意營養狀態及水分補充[2]。
- c. 高血糖--Tegretol—用胰島素治療[2]。
- d. 組織壞死--IV Phenytoin 外漏—照會骨科或整形外科做植皮或截肢的手術[1]。
- e. 過敏反應(hypersensitivity reaction)--oral Phenytoin—大多發生於治療後的 1-6 星期。包括發燒,SLE,多形性紅斑,TEN, Stevens-Johnson syndrome, 肝炎,橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis), 急性組織性肺炎,腎衰竭, 應給予適當治療[1,2]。
- f. 血液方面--Depakene, Tegretol—白血球及血小板減少, Phenytoin---megalblastic anemia[1,2]。

### 非特異性療法

#### 1.除污(decontamination)

YES

2.吐根糖漿催吐  NO

3.胃灌洗(lavage)  YES

4.活性炭(active charcoal)  YES

5.瀉劑(cathartics)  YES

## 診斷

1.病史確定

2.血中藥物濃度。

特異性療法  NO

## 加強除去法

1.尿液酸化/鹼化  NO

2.血液透析  yes

可使用於 depakene 嚴重中毒的病人因在此狀況下

depakene 和蛋白質的結合度會降低[2,7]。

### 3.血液灌注

yes

depakene 中毒的病人可使用，但效果較 H/D 差，因其 column 易飽和[7]。至於 phenytoin 則有案例報告可以用 charchol hemoperfusion 治療[8]。

### 4.強迫透析法

NO

### 5.活性碳重覆投與

yes

## 臨床數據收集

- 1.一般性數據：CBC/DC、sugar、BUN、Cr、Na、K、ALT, ABG, Alb, T-bil等。
- 2.特殊性物質血中濃度
- 3.EKG：bradycardia，VF, PR interval 延長(phenytoin), QRS 變寬(phenytoin，Tegretol)
- 4.NH<sub>4</sub>, PT, amylase (depakene)
- 5.腦部電腦斷層掃瞄或腹部超音波(depakene)

## 病人處置動向

1. 加護病房：任何嚴重之中毒患者均應予以加護病房之照

護。

2. 症狀輕微者或慢性中毒者:住普通病房觀察至血中濃度降至正常[1,2]。

### 臨床病程(預後及慢性併發症)

- 1.除了嚴重中毒者外大多能完全改善[1,2]。

### 參考資料

1. Harold H.osborn. Phenytoin toxicity. In: Tintinalli JE. Ruiz E. Krome RL. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 4<sup>th</sup> ed. 1996: 807-11
2. 楊振昌, 抗癲癇藥物中毒之處理。
3. de la Cruz M.Bance M.carbamazepine induced sensorineural hearing loss. Archives of otolaryngology—head and neck surgery. 125 (2): 225-7, 1999
4. Matos ME, Burns MM, Shannon MW. False-positive TCA drugs screen results leading to the diagnosis of Carbamazepine intoxication. Pediatrics. 105(5) E66,

2000

5. Lee WL, Yang CC, Deng JF. Et al. A case of severe hyperammonemia and unconsciousness following sodium valproate intoxication. *Veterinary & human toxicology*. 40 (6): 346-8, 1998
6. Eze E, Workman M, Donley B. Hyperammonemia and coma developed by a woman treated with Valproic acid for affective disorder. *Psychiatric services*. 49(10): 1358-9, 1998
7. Franssen EJ, van Essen GG, Portman AT et al. Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. *Therapeutic Drug monitoring*. 21(3): 289-92, 1999
8. Kawasaki C, Nishi R, Uekihara S. et al. charcoal hemoperfusion in the treatment of phenytoin overdose. *American journal of kidney disease*. 35(2): 323-6, 2000