

嘉基藥訊 153

2021年5月

1995年2月創刊

發行人：姚維仁 編輯：賴輝雄、董秀花、賴玉琪、賴婉婷

總編輯：林慧娟 地址：嘉義市忠孝路539號 藥劑科 臨床藥學組

簡介顱內動脈瘤及其治療(下)

林姝芸 藥師

一般當檢查出有未破裂的顱內動脈瘤時，臨床上醫生會評估動脈瘤大小、形狀、

位置、數量、血流量以及是否影響到患者生活日常等，和患者討論後再來決定處理方式。顱內動脈瘤一旦破裂造成SAH，因其死亡率高達7成，故需緊急處理。過往顱內動脈瘤的治療，只能使用傳統的開顱手術，如今已有其他更安全及低副作用的治療選擇。

(1)開顱夾除手術(surgical clipping)

手術切口，取決於動脈瘤的位置；手術是在全身麻醉之下進行，需先移除頭蓋骨，找到動脈瘤後，使用鈦金屬夾子將動脈瘤頸夾住以阻絕血流繼續流入。手術同時也會搭配CTA，確認動脈瘤是否夾除完整。手術後需密切觀察術後併發症，非破裂性顱內動脈瘤大部分觀察一周可出院，若是破裂性動脈瘤則需更長住院時間。此方法缺點為手術傷口較大且復原時間長，但手術成功機率高。

(2)血管內線圈栓塞(endovascular coiling)

此方法為微創手術，是將導管從大腿內側股動脈置入，當導管接近動脈瘤附近後，再將白金線圈由導管放入並且纏繞於動脈瘤中使其栓塞，此手術同時搭配血管攝影確認線圈已達到完全栓塞。術後可能會出現血栓或出血等併發症，因此術後需密切觀察。此治療方法較傳統開顱夾除手術安全、傷口小且復原時間短。

近年來，為了提高血管內線圈栓塞的成功率，會搭配使用血管栓塞輔助支架(stent-assisted coiling)和閉塞球囊系統(ballon-assisted coiling)。此方法為做完血管內線圈栓塞後，將支架和球囊放置在顱內動脈瘤的頸部，目的是使線圈保持在動脈瘤內避免脫落，但不同的是，支架是永久置放而球囊是暫時性放置，手術完成後便會將球囊移除。此合併手術方式，主要用在難以透過血管內栓塞治療的寬頸、巨大和梭形顱內動脈瘤。

(3)血流導向裝置(分流器)置放(flow diversion device)

2011年美國藥品食品監督管理局(FDA)核准新型的血管內栓塞器材，台灣從2018年全民健康保險開始給付。此分流支架裝置為鈷和鎳鈷合金製成的可彎曲網狀管，其原理類似血管栓塞輔助支架，透過導管將分流支架裝置放在動脈瘤處的主血管中，但其網孔比栓塞支架小且密，能更有效阻斷並減緩血液流入動脈瘤，有利於縮小動脈瘤體積而減少動脈瘤破裂機率。

本期要目

1. 簡介顱內動脈瘤及其治療(下).....林姝芸藥師
2. Clomifene用於治療男性不育症.....吳若知藥師
3. 首次癲癇發作藥物治療.....賴婉婷藥師

此方法可作為前兩者的替代治療，因為不需先做血管內線圈栓塞，故特別適合於大型和內頸動脈轉彎處顱內動脈瘤。

(4)瘤內干擾血流裝置(flow disruption device)

瘤內干擾血流裝置又稱為woven endobridge(WEB)，WEB為鎳鈦的高密度網狀球體，是直接放置在顱內動脈瘤內，透過改變瘤內血流並形成血栓來達成栓塞。此方法適合用來治療靠近大腦動脈分支的寬頸顱內動脈瘤，優點為術後不需長期使用抗血小板藥物。

在實施血管內栓塞手術過程中或術後，最常見的併發症是發生血栓和中風，可能的原因包括手術過程中導管產生的氣泡、血管壁受傷而導致血栓形成、線圈脫落導致血栓發生或是動脈瘤內本身有血塊導致線圈栓塞時不完全等。因此處理未破裂的顱內動脈瘤時，為了預防血栓的形成，術前、術後均建議給予抗血小板藥物來做預防。一般術前預防方式為術前 5 天開始給予 aspirin 100mg 合併 clopidogrel 75mg 或手術前單次給予 clopidogrel 300mg；術後，若只有做血管內線圈栓塞，可以單用一種抗血小板藥物、若是合併血管栓塞輔助支架或置放血流導向裝置，則建議使用兩種抗血小板藥物至少 3-6 個月。

併發症

顱內動脈瘤破裂後引起的SAH通常是急症，必須馬上處理；除了緊急處置破裂的動脈瘤外，也需預防併發症的發生。35% SAH患者因血液動力學不穩定所引起的併發症，可能會延長神經系統的恢復和增加死亡率。以下為影響預後較嚴重的併發症：

(1)再出血(rebleeding)

發生 SAH 後 2-12 小時和 24 小時內，發生再出血的機率分別為 4 和 13.6%，因此，預防再出血為首要目標。良好的血壓控制及降低顱內壓均可以有效降低出血機率。急性期時，建議控制收縮血壓小於 160mmHg 或平均動脈壓小於 110mmHg。若需要給予降血壓藥物時，建議給予針劑 labetalol, nicardipine, clevidipine, enalapril 等；避免使用血管擴張劑，其會增加腦灌流量進而引起顱內壓增加。雖然降壓可以降低再出血的發生率，但卻也可能造成腦梗塞。當顱內壓增加時會導致顱內灌注壓降低，預防腦梗塞的發生，文獻建議控制顱內壓小於 20mmHg、顱內灌注壓大於 70mmHg。

(2)腦血管痙攣(cerebral vasospasm)

腦血管痙攣通常在SAH後第3天出現症狀，包括頭痛、嘔吐、嗜睡或昏迷等；其嚴重程度取決於出血量、動脈血管和側支循環的受損程度。血管痙攣的發生是由於血塊降解過程中，產生致痙攣物質而導致動脈平滑肌持續收縮，過度收縮會導致延遲性腦梗塞 (delay cerebral ischemia, DCI) 的發生，平均 30% 的患者在SAH後 4-14 天內會出現 DCI。預防性使用鈣離子阻斷劑 nimodipine 可以有效改善患者的預後、降低神經的缺損、降低 DCI 和降低死亡率等，因此建議在動脈瘤破裂引發 SAH 的 48 小時內，使用 nimodipine 來預防腦血管痙攣，每 4-6 小時口服給予 nimodipine 60mg，持續 21 天；或是先靜脈輸注給予 nimodipine 1mg/hr 持續 2 週後再轉換成每 4-6 小時口服給予 60mg 持續 7 天。

(3)水腦症(hydrocephalus)

正常情況下，腦脊髓液會在蜘蛛膜與軟腦膜間循環流動。若發生動脈瘤破裂出血，會使得蜘蛛膜下腔含有大量血塊及其代謝物，血液會變得相當濃稠，進而導致腦脊髓液阻塞在蜘蛛網膜下腔而產生水腦症。約 20-30% SAH 的患者會出現水腦症，通常在發生SAH後數分鐘

到數小時便會出現意識變差、ICP明顯上升等症狀；治療上可透過腦脊髓液分流(包括腦室外引流 (external ventricular drain, EVD)) 或腰椎引流方式 (lumbar drainage) 來減緩水腦症和降低 ICP。此外，亦可以給予 20% mannitol，每 6-8 小時靜脈輸注 0.25g/kg 或是靜脈輸注高滲透壓食鹽水(hypertonic saline)來降低 ICP。

(4)癲癇(seizure)

SAH的患者中，約6-18%會出現急性癲癇、3-7%出現延遲性癲癇；風險因子包括蜘蛛膜下腔凝血、腦內出血、延遲性腦梗塞等，治療動脈瘤前出現癲癇的症狀，通常是早期再出血的跡象。目前臨床上，急性出血期或病人曾出現過急性癲癇，建議短期使用抗癲癇藥物來預防，首選藥物為levetiracetam，且避免使用phenytoin，因為phenytoin可能會惡化患者的認知功能。後續觀察，若病人都沒有再發生癲癇，則可停用抗癲癇藥物，不建議長期使用抗癲癇藥物預防癲癇發生。

結論

顱內動脈瘤如同一顆無聲的炸彈，一旦破裂，易引起蜘蛛膜下腔出血和難以處理的併發症，嚴重甚至會導致死亡。顱內動脈瘤的患者大部分都沒有症狀，只有少數人會有頭痛和其他神經學症狀，故建議高風險族群定期做健康檢查，透過腦部核磁共振和電腦斷層血管攝影，盡早發現顱內動脈瘤，降低破裂的風險。

參考文獻

1. Robert J Singer, MD, Christopher S Ogilvy, MD, Guy Rordorf, MD. Unruptured intracranial aneurysms. In : UpToDate, Post TW(Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on April 25, 2021.)
2. The American Heart Association/American Stroke Association. AHA/ASA Guideline : Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Stroke 2012;43:1711-1737.
3. Laurent Pierot, Ajay K. Wakhloo. Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms Current Status. Stroke 2013;44:2046-2054.
4. Rudy J. Rahme, Samer G. Zammar, Tarek Y. El Ahmadih, et al. The role of antiplatelet therapy in aneurysm coiling. Neurol Res. 2014 Apr;36(4):383-8.
5. Robert J Singer, MD, Christopher S Ogilvy, MD, Guy Rordorf, MD. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Treatment and prognosis. In : UpToDate, Post TW(Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on April 25, 2021.)
6. Edward R Smith, MD, Sepideh Amin-Hanjani, MD. Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults. In : UpToDate, Post TW(Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on April 25, 2021.)

Clomifene 用於治療男性不育症

吳若知 藥師

不孕症定義為夫妻有正常性行為、未採取任何避孕措施且超過一年以上依然沒有懷孕者，稱之為不孕症。一般女性年齡大於 35 歲，男性年齡大於 40 歲時會建議提早半年就應該接受評估和治療。在台灣每七對夫妻，就有一對可能會有不孕症的問題，盛行率約 10-15%。生育會受多種因素影響，包括每個伴侶的年齡、接觸環境毒素、藥物或輻射等，而導致男性

不孕，常見主要原因有內分泌失調、性腺功能減退、原發性睪丸缺陷、性功能障礙(無法射精、陽痿、無法完成性交)、精蟲質量缺陷(隱睪症、睪丸發炎、精子產量低，精子不動…)或精子輸送的阻塞而引起的狀況，通常可能是由疾病、外傷、生活方式或特發性病因而多種因素引起的。治療的重點是治療激素缺乏有關的內分泌異常。在評估男性伴侶時，必須也對女性伴侶進行徹底的調查和治療。女性伴侶的問題，如無排卵或不規則排卵、子宮內膜異位和輸卵管阻塞，應在男性伴侶治療之前或同時解決。女性伴侶的治療通常可以彌補男性因素的不育，可導致在不治療男性的情況下懷孕。

精子或精子生成的產生取決於促性腺釋放激素(GnRH)、促黃體生成激素(LH)和促卵泡激素(FSH)，它們是下視丘腦-垂體-性腺軸(HPG)的所有組成部分。GnRH從下丘腦釋放，並刺激垂體前葉分泌LH和FSH。在睪丸中，Leydig及Sertoli細胞會受到LH、FSH刺激，LH充當Leydig細胞內類固醇生成的啟動子，會分泌testosterone(睪固酮)，而FSH充當Sertoli細胞內精子生成的啟動子，可影響精蟲成熟。儘管LH在調節精子沒有直接作用，但睪固酮通過HPG軸的負反饋調節自身的產生，間接減慢了精子製造的速度。根據2010年世界衛生組織(WHO)精液其分析報告的正常參考值，精子精液量為1.5ml以上、精子濃度為每毫升>1.5千萬隻精子、總精蟲數4千萬隻以上、精子活動力有>40%以上的可游動精蟲、高速直線前進活動精子>32%、正常形態精子有>4%、白血球為每毫升<100萬個、抗精蟲抗體需<50%。特發性男性不育症是指當出現精液參數異常而無可查明原因的情況時。世界衛生組織(WHO)將少精子症定義為濃度低於1500萬/mL，一些患者可能還患有無精症或精液中沒有精子或生精失敗。

男性不育的藥物治療主要在校正內分泌異常或激素缺乏(FSH、LH和睪固酮)。根據2010年美國泌尿科協會，針對387位泌尿科醫師的問卷調查，發現醫師於男性不孕患者，常處方的藥物為clomiphene(雌激素受體調節劑)、Human chorionic gonadotropin, hCG(人絨毛膜促性腺激素)和anastrozole(芳香環酶抑制劑)，其中clomiphene是最常用的藥物(>90%的受訪者)。在男性不育症的治療方法上雖有常用藥物，但並無共識。Clomiphene是一種抗雌激素藥，已被批准用於促進排卵(排卵障礙引起之不孕症)，一般婦女不孕的原因，以排卵機能障礙居多，而排卵障礙的婦女，其月經往往不順或無月經，亦有月經正常而無受孕可能者。Clomiphene主要作用為促進腦下垂體促性腺激素(gonadotropin)的分泌，而誘發人體的自然排卵，增加受孕機會，並可用以調整月經，抑制產後泌乳。通常在每個月經週期的5天內，每天以50mg的劑量給藥；另clomiphene可用於治療男性不育症，與下丘腦的雌激素受體結合，從而抑制下丘腦和下丘腦的正常雌激素負反饋，有效地抑制雌激素對下視丘及腦下垂體的負回饋機制，而達到刺激腦下垂體促性腺激素(gonadotropin)分泌之作用。這會增加FSH和LH的分泌，刺激Leydig細胞增加睪固酮的產生，從而增加精子的生成，改善精液品質。Clomiphene在男性不孕作用的研究中，建議劑量通常為每天25至50毫克，但與每天25mg相比，每天50mg的劑量似乎沒有任何其他益處。在先前的試驗中，治療的持續時間有所不同，但通常要持續治療至少3到6個月。男性服用clomiphene常見不良反應包括噁心、嘔吐、乳房不適、視力模糊和頭痛。

Clomiphene被用於治療女性不孕症已有多年歷史，並已獲得美國食品藥品監督管理局(FDA)的批准。使用於治療男性不育症並沒有獲得FDA批准的適應症，儘管自1960年代以來，在醫學文獻中已經有其使用在男性的不孕症上，但其文獻不多。一篇系統性回顧收錄

Medline (1966年-2012年6月) 和 EMBASE (1980年-2012年6月)文獻，主要探討 clomiphene 在男性不育症治療中的使用，此篇共收納了九項研究進行回顧，儘管有些研究沒有討論到副作用，但多數研究仍顯示 clomiphene 在這些男性使用上通常耐受良好，部分研究發現 clomiphene 副作用包括頭痛、視力障礙、頭暈、男性乳房發育和睪丸腫大，有研究發現用 clomiphene 治療特發性少精症後，可能發生無精症的副作用。Pasqualotto 等人報導的病例系列研究顯示，在服用 clomiphene 3 至 6 個月後出現了 3 例無精症的患者，建議 3 名患者停止使用 clomiphene，在停藥後 3 個月內，所有患者均恢復至精子基線濃度。在 clomiphene 治療之前和之後，FSH 濃度並無異常。這些研究有幾個局限，最明顯的是這些患者缺乏在處方 clomiphene 時，沒有提供睪丸體積、合併用藥、過去病史和其他可能重要的信息，這使得很難從本報告中得出結論，儘管有局限性，但這個小病例系列說明了用 clomiphene 治療患者的建議劑量和定期監測的重要性。

根據 2000 年 Cochrane 系統性回顧及統合分析，探討抗雌激素 clomiphene 或 tamoxifen 用於不明原因的少弱精子症之不孕症男性，結果顯示兩者皆無法顯著改善懷孕率，但能有效提升血漿中雄性荷爾蒙之濃度。

目前對於男性不育症的標準藥物治療尚無臨床共識建議。Tamoxifen 是另一種用於治療男性不育症的抗雌激素藥物，與 clomiphene 相似，tamoxifen 的研究發現對精液參數產生有益影響，又對妊娠率缺乏有益影響。使用 tamoxifen 的研究也與 clomiphene 的療效研究存在相同的局限性，研究人群少、治療持續時間短。目前尚無直接比較 clomiphene 和 tamoxifen 用於男性不孕的研究。

Clomiphene 是一種抗雌激素藥，可增加受孕的男性的精子參數，大多數研究表明，精子濃度有統計學上的顯著提高，但是沒有足夠的實質性證據可有效治療男性不育症。儘管缺乏一致的療效或益處，但患者仍應選擇服用 clomiphene，在用於治療男性不育症的劑量下，clomiphene 耐受性良好，未發現嚴重的不良反應，妊娠率通常為 10% 至 20%。可能有益於 clomiphene 治療的患者包括符合以下情形：診斷為特發性不育、精子濃度 < 2000 萬/mL 但大於 1000 萬/mL、FSH 和 LH 水平正常、正常的男性略低於正常運動和形態，當精子濃度 < 5 百萬/mL 的患者不應接受 clomiphene 治療，因為 clomiphene 尚未對該人群產生益處。

目前研究建議 clomiphene 用於男性不孕症劑量，可以口服較低劑量 25-50mg/day，使用 25 天後停藥 5 天，至少需服用 3-6 個月，在男性常見的副作用為噁心、嘔吐、乳房不適、視力模糊、及頭痛，上述副作用停藥後即可改善。目前證據雖無法支持 clomiphene 用於男性不孕症，但由於低成本、已知可耐受的安全性、口服劑型方便使用等特性，仍常用於促性腺機能正常之男性不孕症患者，進行輔助生殖技術前之經驗性治療。

參考文獻

1. Amy E Willets. Clomiphene for the Treatment of Male Infertility. *Reprod Sci.* 2013 Jul;20(7):739-44.
2. P Vandekerckhove. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000151.
3. Chua ME, Escusa KG, Luna S, et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology* 2013;1:749-57.

首次癲癇發作藥物治療

賴婉婷 藥師

癲癇(Epilepsy)是指間隔超過24小時發生兩次或兩次以上無端癲癇發作(seizures)，為一種嚴重且致命性的腦部疾病。當病人首次癲癇發作(new-onset epilepsy)後，約有80%的病人可以使用抗癲癇藥物(AED)來控制癲癇發作。抗癲癇藥物依照治療範圍可以分為廣效(局部發作、全身性)或窄效(局部發作有效)，所以在首次癲癇發作的病人選擇AED時，首先臨床醫師會先判斷病人癲癇型態(為局部發作或全身性發作或其他)，再來選擇抗癲癇藥物，如果臨床醫生不確定癲癇是局部發作或全身性發作，通常會選擇廣效藥物治療。

以下為抗癲癇藥介紹，依其療效區分，可以分為廣效(局部發作&全身性)及窄效(局部發作有效)AED，若依上市的年代可以分為第一代~第三代(表一)。

一、窄效藥品

- (1) Phenytoin (Dilantin)為酵素誘導劑，交互作用多，優點為有針劑劑型、可以快速作用，缺點為副作用多，如牙齦增生、血液學毒性(血小板、白血球過低…)、神經學毒性、心血管毒性(低血壓、心律不整)等。
- (2) Carbamazepine (Tegretol)為酵素誘導劑，交互作用多，因易造成嚴重過敏，建議需作基因檢測HLA-B1502為陰性才可開立，臨床上除治療癲癇外，尚可治療三叉神經痛、腎原性尿崩症、雙極性疾患、原發性舌咽神經痛等，但需注意嗜睡、低血鈉、顆粒性白血球減少、肝及腎毒性、視覺模糊、體重增加等副作用。
- (3) Oxcarbazepine(Trileptal) 化學結構、機轉與 carbamazepine雷同，可用於大於一個月孩童癲癇局部發作之輔助治療，其副作用較少，但過敏(rash)、低血鈉風險比 carbamazepine高。需注意carbamazepine和oxcarbazepine均會惡化肌陣攣(myoclonic)和失神發作(absence seizures)。
- (4) Gabapentine(Neurontin) 優點為交互作用少，相較於其他 AED 較無過敏及肝毒性副作用，對老人耐受性良好，缺點為多數文獻侷限於大於 65 歲的老年人使用及有體重上升的副作用，目前僅供輔助使用，另可用於帶狀疱疹後神經痛。含鎂或鋁制酸劑會降低 gabapentine 的生體可用率約 20%，因此應在服用制酸劑 2 小時之後再服用 gabapentine。
- (5) Lacosamide (Vimpat) 優點為有針劑劑型、交互作用少、無肝毒性副作用，缺點為療效文獻較少，容易有頭暈及心律不整的副作用，目前僅供癲癇病人輔助使用。
- (6) Vigabatrin (Sabril)效果比carbamazepine差，可以用於局部癲癇之輔助療法，副作用可能有視野障礙和體重增加，目前僅供輔助使用。
- (7) Pregabalin (Lyrica) 效果比 lamotrigine 差，為成人局部癲癇的輔助治療，會使體重增加，優點為有其他的適應證，包含帶狀疱疹後神經痛、纖維肌痛(fibromyalgia)、糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛、脊髓損傷所引起的神經性疼痛。目前用於癲癇僅供輔助使用。

二、廣效藥品

- (1) Sodium valproate (Depakine) 療效證據強且廣，需注意與 carbapenem 類抗生素製劑(如

Meropenem、Ertapenem)為使用禁忌，因併用會造成sodium valproate血中濃度降低，使抗癲癇藥效喪失，無法控制病情。Sodium valproate可以治療躁鬱症、偏頭痛預防，有針劑劑型，特殊副作用為體重增加、血小板減少、孕婦使用時胎兒造成瘻柱裂風險等。

- (2) Levetiracetam (Keppra) 優點為效果好、副作用少、無肝毒、交互作用少、有針劑劑型，目前临床上使用廣泛，對局部癲癇治療效果與carbamazepine雷同，需注意當病人腎功能不良時要調降劑量。
- (3) Topiramate (Topamax)於首發生局部癲癇效果比carbamazepine差，對於局部癲癇可單一使用，可預防偏頭痛，但有體重減輕、代謝性酸中毒、腎結石、感覺異常、認知障礙，孕婦使用時，胎兒可能造成唇裂或體重不足等特殊副作用。
- (4) Zonisamide (Zonegran)對於首發生局部癲癇療效不劣於tegretol，且因半衰期長為60小時，以每日一次服用即可，副作用與topamax雷同。因含有磺胺基，故若對磺胺藥過敏者禁用。
- (5) Lamotrigine (Lamictal)老人耐受性好，副作用少，但會惡化肌陣攣。對於新發失神發作，不如sodium valproate有效，可治療雙極性疾患。藥物交互作用為若與valproate併用會抑制葡萄糖醛酸化 (glucuronidation) 使 lamotrigine 血中濃度上升；併用 phenytoin、carbamazepine、苯巴比妥等藥物會促進葡萄糖醛酸化，使 lamotrigine 血中濃度下降；避孕藥則會使lamotrigine血中濃度下降。
- (6) Perampanel (Fycompa)為新機轉藥品，為glutamate (AMPA)拮抗劑，因為半衰期長僅需每一次給藥即可，目前癲癇治療僅供輔助使用。

表一、抗癲癇藥物分類

藥物	第一代 AED	第二代 AED	第三代 AED
學名/商品名	Valproic acid (Depakin)	Gabapentin (Neurontin)	Lacosamide (vimpat)
	Carbamazepine (Tegretol)	Lamotrigine (Lamictal)	Perampanel (Fycompa)
	Phenytoin (Dilantin)	Levetiracetam (Keppra)	Pregabalin (Lyrica)
	Clonazepam (Rivotril)	Oxcarbazepine (Trileptal)	Rufinamide (Inovelon)
	Phenobarbital	Topiramate (Topamax)	
	BZD	Zonisamide (Zonegran)	
		Clobazam(Frisium)	
	Vigabatrin (Sabril)		

藥物交互作用

Carbamazepine、phenytoin 會強烈誘導 CYP450 酵素 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19及 CYP3A4) 的代謝，進而會降低其他的AED的血中濃度，而valproate為CYP450酵素抑制，會抑制藥物代謝，增加其他藥物的血中濃度。新一代抗癲癇藥物如gabapentine、lacosamide、topiramate、levetiracetam等，則較少有交互作用的問題。

神經學認知障礙

Phenobarbital與carbamazepine、valproate、phenytoin相比，phenobarbital與認知損傷有極大的相關，目前較少用。新一代藥物中gabapentin及lamotrigine對認知的影響比carbamazepine少。在 head to head 直接比較研究中，服用 topiramate 的病人認知狀況比服用 valproate、

lamotrigine、gabapentin的患者認知狀況差。

嚴重過敏反應

幾乎所有的 AED 均有報導可能會導致嚴重過敏反應，如史蒂文生-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS)、中毒性表皮壞死松解症(toxic epidermal necrolysis; TEN) 和伴有嗜酸性粒細胞增多和全身症狀的藥疹(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS)，DRESS 是罕見但嚴重易致命的特異過敏反應，特徵為發熱和皮膚粘膜病變及嗜伊紅性球過高等。使用 AED 的期間需注意若產生嚴重皮膚過敏、發燒症狀，即需回診停藥否則可能會致命風險。

體重增加或減少

服用 AED 期間若發生體重增加可能與 valproate、gabapentin、carbamazepine、vigabatrin、pregabalin、perampanel 有關。而使用 topiramate、zonisamide 後體重可能會減輕。

成人首次無誘因癲癇發作時，可以不急著開始 AED 治療，但需進行風險評估與病人共同決策藥物選擇的利與弊，如果病人有潛在癲癇風險病因(中風或腦外傷或腫瘤)、腦電波圖 EEG(electroencephalogram) 有類癲癇波(epileptiform)、棘波或銳波(spikes 或 sharps)等、神經影像學異常、CT 或磁共振成像、MRI 顯示腦部結構異常，則可以開始 AED 預防性治療。另外當病人首次發作癲癇後合併有不正常的 EEG(有或無 MRI 異常)或有第二次發作(seizure) 時，文獻建議即可開始給予 AED 治療流程。一開始會依照癲癇發作類型(局部發作或全身性發作)，給予不同首選藥品建議。開始 AED 治療時，先以單一藥物治療為優先，當第一個 AED 治療失敗或有副作用出現時，才考慮加上或更換替代的藥物，注意在轉換 AED 期間需非常小心，換新藥時，需調整至最大可耐受的劑量，然後再把第一種藥物慢慢減量直至停藥。在使用 AED 單一治療無效時(導致癲癇發作時)才會考慮合併治療。單一 AED 持續治療至 seizure-free 大於 2 年才考慮停藥。在選擇藥品時，依據 2018 美國神經學學會之首次癲癇發作臨床治療指引：

1. 成人首發生局部癲癇建議使用 lamotrigine (Level B)、levetiracetam (Level C)、Zonisamide (Level C) 可以降低發作頻率。
2. 老年首發生局部癲癇時，lamotrigine (Level B)、gabapentin (Level C)、vigabatrin 副作用多首選，而且效果不如 carbamazepine (Level C)。Pregabalin 效果則比 lamotrigine 差 (Level C)。
3. 小孩失神性癲癇時使用 ethosuximide 或 valproic acid 可以降低發作頻率，但 valproic acid 發生意力障礙副作用比 ethosuximid 多 (Level B)。

目前抗癲癇藥物種類繁多、藥理機轉複雜、副作用和交互作用多且藥品療效及適應症依照病人癲癇的型態及年紀都有所不同，優選的抗癲癇藥物需考慮癲癇的類型和副作用、交互作用、育齡女性(避免選擇致畸胎的 AED)、病人年齡、肝腎功能、藥物的劑型價錢和可用性，因此臨床醫療人員在考量選擇 AED 時，需依照病人不同而有個別的療程規劃。

參考文獻

1. Jay R Gavvala. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. JAMA. 2016 Dec 27;316(24):2657-2668. 2016.18625.
2. Andres M Kanner. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy. Neurology. 2018 Jul 10;91(2):74-81.
3. Steven Karceski, MD. Initial treatment of epilepsy in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 5, 2019.)