



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：藥劑部

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

101 年 10 月第 92 期

本期專題

Methylphenidate 藥物簡介與安全資訊風險溝通表 藥物安全資訊

Methylphenidate 藥物簡介與安全資訊風險溝通表

撰稿：林宛萱藥師；校稿：李佳利科主任

壹、前言

食品藥物管理局於 101 年 6 月 27 日提出 methylphenidate (Ritalin[®], Concerta[®]) 藥品安全資訊風險溝通表，¹ 訊息緣由是瑞士衛生單位回顧含 methylphenidate 成分藥品之安全性資料。為提供相關使用人員了解相關用藥問題，本篇將先簡介此藥品之適應證與相關資料，並針對安全資訊風險安全溝通表進行相關說明。

貳、Methylphenidate 適應症- ADHD

Methylphenidate 的治療適應症為過動兒症候群、發作性嗜睡症。¹ 「過動兒症候群」正式的診斷名稱為「注意力不全過動症」(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)，歷經多年研究，導致病症的因素可能包括腦中神經傳導物質不平衡、遺傳及基因、腦部缺損，及環境因素，致病機轉仍未有一致說法。

ADHD 目前診斷方式仍以臨床診斷為主，通常有 ADHD 的兒童和青少年可能會表現出下

列症狀：明顯的注意力不集中（inattentive）或過動（hyperactive）、衝動（impulsive），且症狀持續至少 6 個月，並於 7 歲前觀察出以上症狀等。診斷準則依據美國精神疾病診斷手冊第四版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition, DSM-IV）² 或是國際疾病統計分類第十版（ICD-10），且須由專業醫師進行。

表一、DSM-IV 的診斷標準²

標準：出現以下 1 或 2 的現象：
1. 下列九項注意力不足症狀中至少六項，且持續六個月以上，同時有適應不良現象，且其表現未達應有之發展階段：
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 常忽略細節，在學校功課、或其他活動中粗心犯錯 ✓ 做作業或遊戲時不能持久、專心 ✓ 常聽而不聞 ✓ 常不聽從指示，而無法完成學校功課、雜物或該做的事（並非因為對立的行為或聽不懂指示） ✓ 對於完成有組織的工作或活動有困難 ✓ 常逃避或討厭需要持續專心的事物（例如：學校作業、家事等） ✓ 常弄丟工作或活動需要的東西（例如：玩具、家庭聯絡簿、鉛筆、書本、工具等） ✓ 容易因外界刺激而分心 ✓ 在日常活動中常出現健忘
2. 下列九項過動-衝動症狀中至少六項，且持續六個月以上，同時有適應不良現象，且其表現未達應有之發展階段：
過動
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 常在座位上手或腳動來動去或身體扭動 ✓ 常在課堂或是需要留在座位上的時候離開位置 ✓ 常過度的跑來跑去或爬上爬下 ✓ 在玩或上課安靜講時有困難 ✓ 沒有辦法持續做一件事而換來換去 ✓ 常多話
衝動
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 常在問題尚未講完時就說出答案 ✓ 常對於輪流等待有困難 ✓ 常干擾或侵犯到他人（例如打斷談話或是遊戲）
其他的標準：
1. 某些注意力不足、過動、衝動症狀出現在七歲以前
2. 某些症狀發生於兩種或兩種以上的場合（例如：學校、公共場合及家裡）
3. 有明顯的證明顯示造成社會、學業、或職業功能受挫或障礙
4. 症狀非發生於廣泛性發展障礙、精神分裂症或其他精神病的病程，同時也不符合其他精神疾病的診斷。（例如：情感性疾患、焦慮症、解離症或人格違常）

依據已知的研究資料顯示，當病人被診斷為 ADHD 後，即需依照醫師診斷進行治療。而藥物治療是治療 ADHD 最好的方法，行為或社會心理的治療方式必須配合藥物治療才能明顯發揮其功效。³

參、Methylphenidate 作用機轉

由於 ADHD 致病機轉未明，某些研究指出可能是腦中神經傳導物質不平衡，大腦中 norepinephrine 和 dopamine 新陳代謝異常。ADHD 常用的藥物治療以中樞性興奮劑為主，普遍認為的治療機轉是阻斷 norepinephrine 及 dopamine 被再吸收到突觸前神經細胞，增加這些單胺類被釋放到神經細胞外，以提高此兩種神經傳導物質的濃度。

治療 ADHD 的中樞性興奮劑包括 methylphenidate 和 amphetamine 類藥物，由於 amphetamine 有成癮與濫用的問題，在臺灣並未取得治療許可，因此臺灣衛生署核可治療 ADHD 的藥物有三種：^{4,5}

- 一、短效的 methylphenidate (如 Ritalin[®])
- 二、長效的 methylphenidate (如 Concerta[®])
- 三、Atomoxetine (如 Strattera[®])⁶

肆、Methylphenidate 的劑型

一、Methylphenidate 的長、短效劑型

Methylphenidate 可減少 75-90% ADHD 孩童的症狀，短效劑型的商品如 Ritalin[®]自 1937 年起即用於治療 ADHD，自此普遍成為臨床上醫師對兒童或青少年選用的治療藥物。⁷2004 年 10 月 1 日起，中央健保局將 methylphenidate 類的長效劑型藥品納入全民健保的給付規範，相關規定如下：

注意力不全過動症治療藥品 methylphenidate HCl 緩釋劑型(如 Concerta Extended Release Tablets)；atomoxetine HCl (如 Strattera Hard capsules) (93/9/1、96/5/1、96/9/1、97/5/1)⁸

1. 限六歲至十八歲(含)，依 DSM 或 ICD 標準診斷為注意力不全過動症患者，且對短效型 methylphenidate (如 Ritalin) 治療之副作用無法耐受，或治療一個月以上，療效不佳者使用，並於病歷上記載使用理由。(96/9/1)
2. 如符合前項規定且已使用本類藥品治療半年以上，而十八歲後仍需服用者，需於病歷上詳細記載以往病史及使用理由。(96/9/1)
3. Atomoxetine HCl 原則上每日限使用 1 粒，惟每日劑量需超過 60mg 時，應於病歷中記載理由，則每日至多可使用 2 粒，每日最大劑量為 100mg。(97/5/1)

Concerta[®]屬長效劑型，藥效可維持 12 小時，每日服用一次，此長效劑型可以配合心理與生理方面的衛教，降低副作用以提高病人服藥的配合度。短效型 methylphenidate 常見有神經質與失眠的副作用，常見於服藥初期，但通常可經由降低劑量，與/或省略下午或晚間的劑量做調整。而長效型藥品則盡可能於早上服用，藉由避免藥物血中濃度忽高忽低的變化，或

是過晚服藥造成失眠的副作用。

食慾降低是 methylphenidate 另一常見的副作用，與食物併服可減輕此方面的不良反應。雖有研究指出，服藥後食慾降低造成的生長抑制，在停藥後可回復，但病人與家屬仍有所疑慮，導致服藥配合度下降。長效型藥品降低藥物血中濃度的波動，可減少對胃口的影響，並且與高脂肪含量食物併服也不會影響其效用，針對需以高脂食物配合熱量需求的病人是較好的選擇，如果是無法在青春期間或之後停藥的病人，這也是提高服藥配合度的考量之一。⁷

由於 ADHD 最常出現於兒童時期，對於學齡時期的病人來說，長效型藥品減少服藥次數對於容易忘記服藥的兒童可能較為方便，因此可減少漏服藥物導致學習或交友的困擾。另有研究指出，在一項雙盲、隨機、交叉的試驗中，Concerta[®]的 onset 可以在一個小時內出現，甚至持續到 12.5 個小時。⁹另外，使用長效型藥品可減少在學校服藥的動作，同時降低兒童心理層面的影響，提高生活品質。

二、Concerta[®]設計簡介

Concerta[®]長效的設計是採用滲透泵型控釋系統技術（Osmotic-Release Oral System，簡稱為 OROS）的藥物設計方式，主要以雷射打孔的技術，在膠囊的前端打一個洞，讓藥物可以緩慢的釋出。膠囊內分成三個部分，最下段是一個推進機制，中段是高濃度的藥物，前段是低濃度的藥物，而外層再包裹上一層藥物。OROS 藥品釋放的速率，是藉由調整半透膜的厚度及雷射孔直徑大小而決定的，故也推廣在許多藥品設計上。在服用 Concerta[®]之後，外層的藥物會先釋放出來，所以可以在 15 分鐘之內就開始作用，接下來後段的推進機制會在胃中吸收水分而膨脹，慢慢地將膠囊中的藥物推出，一開始推出的劑量為前段的低劑量，慢慢地中段與前段的劑量部分混合，中劑量的藥物濃度開始釋出，最終後中段的高劑量被推出膠囊，維持下午所需的藥物劑量。

三、Methylphenidate 與 Amphetamine 不同緩釋劑型設計

為了達到以上長效劑型對 ADHD 病人多重的好處，各藥廠在 Concerta[®]長效劑型後紛紛推出各種 methylphenidate 與 amphetamine 之中、長效劑型設計，¹⁰例如：

1. Metadate CD[®] Extended-Release Capsules：由 methylphenidate HCl 30%短效微粒與 70%長效微粒混合於膠囊內做成 Biphasic Release Bead-Delivery System。
2. Ritalin LA[®] Extended-Release Capsules：屬於 Ritalin Bimodal Release 劑型，50%短效微粒加上 50%長效微粒，可以持續作用 6-8 小時，屬於 Once-Daily 中效劑型。
3. Focalin XR[®]：Methylphenidate 的 d-isomer 鏡像異構物為 dexmethylphenidate（商品名 Focalin[®]），2005 年 5 月，美國 FDA 核准 Focalin XR[®] Extended-Release Capsules 上市，用於治療成人、青少年和兒童的 ADHD。
4. Daytrana Patch[®]：Methylphenidate Transdermal System（MTS）技術則提供另一種治療方法，2006 年美國 FDA 核准 Daytrana Patch[®]上市，此種貼片核准於治療 6 至 12 歲 ADHD 兒童。
5. Adderall XR[®]：混合不同 amphetamine salt（包括 amphetamine aspartate, amphetamine sulfate, dextroamphetamine saccharate, dextroamphetamine dulfate），並配合劑型調整（50%短效微粒加上 50%長效微粒的設計），使得 Adderall XR[®]達到 12 小時的長效功

用。

6. Vyvanse[®]：有研究指出：對 methylphenidate 不適用，或是耐受性不佳的病人在換用非中樞神經刺激劑藥物前，可以選用 amphetamine 類藥物，¹¹ 例如 Adderall XR[®]，但由於 amphetamine 藥物常有成癮或是濫用的疑慮，故 amphetamine 的 prodrug：lisdexamfetamine dimesylate（Vyvanse[®]）也是一個選擇，此藥物與前述 Adderall XR[®] 屬同一藥廠，且適應症為 6-17 歲的兒童、青少年，以及成年病人的注意力缺乏症候群。^{12,13}

總而言之，methylphenidate 與 amphetamine 經由各種成分或是劑型的設計，將藥品的作用效果時間延長後，主要目的都是希望改善 ADHD 病人服藥的耐受性、配合度，以及對體重等的影響。

伍、Methylphenidate 治療 ADHD 藥品的心血管副作用介紹

針對 methylphenidate 的副作用，美國幾度提出相關報告，美國藥物食品管理局（FDA）聲明主要重點在：

- 一、2004 年 8 月：使用 Concerta[®] 可能造成心血管方面副作用，包括高血壓、昏厥、胸痛、QTc 間隔延長、心律不整與心悸。
- 二、2006 年 2 月：ADHD 的中樞性興奮劑，必須在其仿單附加黑框警語，說明使用藥物造成心臟功能的危險性。¹⁴
- 三、2011 年 11 月：針對 Concerta[®] 研究發現，治療兒童、青少年與成人 ADHD，使用某些 ADHD 藥物與心血管事件（包括中風、心臟病發作、心肌梗塞及心臟性猝死）之間的關聯未明。^{15,16}
- 四、2011 年 12 月：對治療 ADHD 使用相關藥物，醫護專業人員應繼續採取相關治療措施，但特別注意的是患者應定期監測心律與血壓的變化，病人亦應有治療 ADHA 的自我醫療保健知識、觀念與常識。

臺灣食品藥物管理局則於 2012 年 6 月 27 日提出藥品安全資訊風險溝通表，其訊息緣由是瑞士衛生單位近期回顧藥品之安全性資料，並發布仿單內容應包含下列重點事項：

- 一、此藥須經特殊訓練專科醫師開立。
- 二、ADHD 之診斷須依據 DSM-IV 及 ICD-10，如該成分藥品用於治療成人，其先決條件為自幼年既有之持續症狀。
- 三、用於 6 歲以上—65 歲以下的病人。
- 四、病人於起始治療前，醫師應先瞭解病人心血管系統及心臟方面之問題。
- 五、於病人治療期間，應注意其精神異常（psychiatric disorders）方面不良反應發生情形，包括：自殺意念及依賴性（如濫用、耐受性、突然停藥後出現的戒斷症狀）等。
- 六、嚴重憂鬱之病人可能不宜使用。
- 七、病人於治療期間有發生生長遲緩、體重減輕與食慾不振之高風險。
- 八、病人於治療前與治療期間皆應注意其心跳及血壓等同類藥品之嚴重不良反應，例如心臟病發作（heart attack）及腦循環疾病（circulatory disorders of the brain）等。

值得一提的是，針對另一治療 ADHD 的非中樞性興奮劑 atomoxetine 藥物(如 Strattera[®])，在 2011 年 12 月 2 日加拿大及瑞士衛生單位亦發布用藥安全資訊，指出可能有增加病人心跳及血壓上升的情形，同年度臺灣食物藥物管理局則規範，持有該成分藥品製劑許可證之藥商應提出更新仿單之申請，將心跳、血壓上升等相關風險加刊於仿單中。¹⁷

本院現使用之 methylphenidate 藥品為 Concerta[®]，仿單關於上述說明已加註：「在實驗室臨床試驗，Concerta[®]和每天服用三次的 methylphenidate 與安慰劑相比會增加休息狀態脈搏，增加值平均為 2~6 bpm，且一天內平均增加收縮壓及舒張壓約 1~4 mmHg。因此，Concerta[®]用於過去曾有血壓或心跳速率增加而惡化之病史的病人要小心使用。服用 Concerta[®]在適當的時間要監測心跳速率及血壓，特別是高血壓的病人。」

前述 methylphenidate 安全性資料提醒醫療人員注意：

1. 處方開立者，methylphenidate 為第三級管制藥品，處方醫師需領有管制藥品使用執照，並開立管制藥品專用處方箋，且由領受人憑身分證明簽名領受。
2. 處方醫師於使用該成分藥品治療前，除充分評估病人用藥的風險利益，亦應告知病人或其家屬注意可能發生的不良反應，包括治療期間病人精神、心血管及心臟方面是否出現異常，是否出現生長遲緩、體重減輕與食慾不振等情形，並宜定期追蹤。

陸、結論

由於罹患 ADHD 的病人接受中樞性興奮劑治療，會導致心血管疾病風險提高或惡化的結論仍有爭議，¹⁸ 但心血管的副作用在一般心臟功能正常兒童也許並不嚴重，但對具有先天性心臟疾病的患者卻可能是致命的風險。因此診斷兒童 ADHD 時，對於病史應有完整評估，不能單憑出現一項或數項特徵即下結論；使用治療藥物前，須先對症狀與副作用可能對病人造成的影響有整體了解，倘若症狀惡化或出現其他不良反應時，應與醫師溝通討論停藥的必要性。^{19,20}

每個 ADHD 病人的療程都是獨特的，也應同時納入藥物和非藥物治療的選擇。ADHD 的藥物治療，應針對每個病人的療效反應調整，最終目的應以提高病人生活品質與降低社會成本為第一考量。

柒、參考資料

1. 行政院衛生署藥物不良反應通報系統。Methylphenidate (Ritalin[®], Concerta[®]) 藥品安全資訊風險溝通表。Available at <http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/20120730135342.pdf>. Accessed September 2012.
2. UpToDate online 2012: DSM-IV-TR criteria for attention deficit hyperactivity.

3. 臺灣兒童青少年精神醫學會。注意力不足過動症。 Available at http://www.tscap.org.tw/health/health_info.asp?kind_id=12&paper_id=24 Accessed September 2012.
4. Micromedex 2.0: Methylphenidate. Accessed September 2012
5. Micromedex 2.0: Atomoxetine. Accessed September 2012
6. 林淑芬、梁蕙文、柯素蕙等。過動疾患之另類治療藥- Atomoxetine。藥學雜誌電子報 100 期 Sep. 30 2009; Available at <http://www.taiwan-pharma.org.tw/JTP/100/035-040.html> Accessed September 2012.
7. 康智能、李俐瑤、洪怡芳、陳美君、余政穎。注意力不足過動症藥物順從性。藥學雜誌電子報 110 期 Mar. 31 2012; Available at <http://www.taiwan-pharma.org.tw/JTP/110/082-086.html> Accessed September 2012.
8. 中央健康保險局。藥品給付規定內容，第一章 神經系統藥物。 Available at http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap1.doc. Accessed September 2012
9. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, etc. ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults. N ENGL J MED 2011; 365:1896-1904.
10. Biederman J. Methylphenidate Compounds and Amphetamine Products. Available at http://www.medscape.org/viewarticle/547415_10 Accessed September 2012.
11. Frölich J, Banaschewski T, Spanagel R, etc. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother. 2012;40(5): 287-300.
12. Micromedex 2.0: Lisdexamfetamine Dimesylate. Accessed September 2012
13. Mattingly G, Weisler R, Dirks B, etc. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Subtypes and Symptom Response in Adults Treated with Lisdexamfetamine Dimesylate.
14. FDA Drug Safety Communication: The FDA has identified two possible safety concerns with the methylphenidate drug products: psychiatric adverse events and cardiovascular adverse events. Available at http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4152b1_00_05a_Statement%20for%20June%2030.pdf Accessed September 2012.
15. FDA Safety Reporting: From April 1999-June 2004: Available at <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/ucm123229.htm> Accessed September 2012.

16. FDA Drug Safety Communication: Safety Review Update of Medications used to treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children and young adults. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277770.htm> 11-01-2011 Accessed September 2012.
17. 行政院衛生署藥物不良反應通報系統。Atomoxetine 成分藥品安全資訊風險溝通表。Available at http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/20684_4_Atomoxetine_成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf. Accessed September 2012.
18. Westover AN, Halm EA.: Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events? A systematic review. Available at <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2261-12-41.pdf>. Accessed September 2012.
19. 張一如、陳泰宇、李怡靜。注意力不足過動症治療藥物對心臟功能的影響。藥學雜誌電子報 104 期。Sep. 30 2010; Available at <http://www.taiwan-pharma.org.tw/JTP/104/074-078.html> Accessed September 2012.
20. UpToDate online 2012: Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications. Accessed September 2012.

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、美國 FDA 不建議 sildenafil 用於兒童肺動脈高壓^{1,2}

Sildenafil 為磷脂酶-5 抑制劑 (Phosphodiesterase-5 inhibitor, PDE-5 inhibitor)，用來治療分類為 WHO Group I 之成人肺動脈高壓，可以鬆弛肺動脈血管、降低壓力、增進病人運動能力、延緩肺動脈高壓的病程發展。

根據最近一項兒童肺動脈高壓之長期臨床試驗結果，發現使用高劑量的 sildenafil (Revatio) 治療肺動脈高壓之兒童，相較於低劑量治療有較高的死亡風險。然而，低劑量不像高劑量般可以合適改善運動能力，且 sildenafil 用於兒童肺動脈高壓並非核准之適應症，因此，美國 FDA 表示 sildenafil 不建議使用於治療此族群之肺動脈高壓。

貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Revatio (sildenafil): Drug Safety Communication - Recommendation Against Use in Children. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm317743.htm?source=govdelivery> Accessed Sep, 2012.