



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

106 年 8 月 第 149 期

## 本期專題

1. 安非他命的中毒與戒斷治療
2. 新藥介紹：Zonisamide (Zonegran®, 佐能安)
3. Mifepristone 及 Misoprostol 之風險警訊

## 安非他命的中毒與戒斷治療

撰稿：王品心藥師；校稿：雷才萱總藥師

### 壹、前言<sup>1,2</sup>

什麼是毒品？毒品亦指非法物質，依毒品危害防制條例第二條，毒品指具有成癮性、濫用性及對社會危害性之麻醉藥品與其製品及影響精神物質與其製品。依據聯合國毒品與犯罪辦公室（United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC）在 2016 年世界毒品報告（World Drug Report）指出，2015 年估計有 2.5 億人口至少使用過一次非法物質，占全球成年人口約 5%，其中大約有 2,950 萬人為物質使用疾患（Substance use disorder），占全球成年人口的 0.6%。而安非他命（amphetamines）與甲基安非他命（methamphetamines）於全球之使用人口約為 3,700 萬人，除東亞及東南亞盛行率持續上升外，北美洲及歐洲等地區亦有上升趨勢。國內方面，依據衛生福利部「管制藥品濫用通報資訊系統」，2015 年台灣安非他命及甲基安非他命為藥物濫用種類排名第二，為 5,672 人，佔藥物濫用通報案件數之 30.8%。非法藥物除對於身體及心理方面產生重大危害外，也衍生出許多社會治安之相關問題。

## 貳、(甲基)安非他命之歷史<sup>3,4,5</sup>

安非他命最早於 1887 年由德國科學家 Edeleano 製造，1919 年由日本研發合成甲基安非他命。甲基安非他命為結晶粉末狀且具水溶性，微帶苦味，呈白色或無色。第二次世界大戰時，甲基安非他命被戰爭國家廣泛地用於軍隊來提升警覺性及避免產生疲勞。但在第二次大戰後，日本軍方倉庫存的大量甲基安非他命流到市面上，造成甲基安非他命大規模的流行。而後在 1932 年時將安非命的中樞神經興奮劑藥理作用運用在醫療用途，作為治療鼻塞的去鼻充血吸入劑，當時的商品名為 Benzedrine<sup>®</sup>。1950 年代，安非他命被用來治療憂鬱症、過動症 (hyperactivity in children)、嗜睡症，或抑制食慾來控制飲食等。除此之外，因容易取得，甲基安非他命也廣泛被用於運動員、學生、卡車司機，此時期造成美國第一次流行濫用。1990 年代，墨西哥的毒品營銷組織在美國加州成立了大型的實驗室，加上有許多小型私人實驗室開始製造後，甲基安非他命遍及到整個美國，之後也經由捷克共和國進入了歐洲。現今，安非他命之製造大多位於亞洲國家，例如泰國、緬甸和中國等。

## 參、作用機轉、藥物動力學及不良反應<sup>6,7</sup>

甲基安非他命俗稱安公子、安仔、冰糖、冰塊、鹽、Speed、糖果、冰毒、煙嗨，或是 Crystal meth 等，屬於中樞神經興奮劑，常見使用方式為口服、鼻吸、菸吸或注射，台灣較常見為菸吸的方式。(甲基)安非命命的化學結構含有苯乙胺 (phenethylamines)，這個結構同時存在於其他中樞神經刺激劑，如：多巴胺 (dopamine)、MDMA (又稱作 Ecstasy, 搖頭丸)、麻黃素 (ephedrine) 等。甲基安非他命為粉末結晶狀，為安非他命將氨基甲基化以增加親脂性及中樞神經之活性，比安非他命穿過血腦障壁 (brain blood barrier, BBB) 能力更強。而異構體中，又以右旋異構體發揮更大作用。安非他命作用機轉主要為造成突觸間隙多巴胺濃度增加，可能機轉為促進含多巴胺的突觸小泡於神經元末端釋放多巴胺，使其與突觸前神經元膜上的多巴胺神經元結合，增加多巴胺分泌，及與多巴胺轉運蛋白結合並反轉其功能，從神經元末端運送多巴胺至突觸間隙等。除增加腦內多巴胺外，還會增加正腎上腺素釋放至突觸間隙以及上升血清素 (serotonin) 活性，這些皆會興奮中樞神經，短期之內會讓人產生欣快感 (euphoria) 及注意力更為集中，比較有精神、有活力、食慾下降，體溫、心跳及呼吸速率會上升等現象。但長期使用，除成癮風險提高外，容易出現精神症狀，例如妄想 (delusion) 及幻覺 (hallucination)。安非他命長期使用者也容易產生暴力以及攻擊之行為，同時因藥物造成大腦之損傷，進而使記憶力減退。甲基安非他命還會造成嚴重齲齒，牙齒會變黑、有污漬、損壞，最後恐須以牙科手術去除牙齒。

## 肆、(甲基)安非他命引起之精神症狀<sup>8</sup>

在使用 (甲基)安非他命後，個案即使意識清醒下仍可能出現精神症狀 (psychosis)，如：多疑與被害妄想，或是產生幻覺，其中幻覺又以聽幻覺或是觸幻覺為主，也可能出現視幻覺等情形。精神症狀產生時，個案會情緒激躁不安，特別是受被害妄想影響而感到極度驚恐或

者是多疑程度升高，這時可能會因為缺乏病識感而對妄想對象做出暴力行為，而通常這些精神症狀在停用安非他命類藥物後幾天至幾週左右會消失。針對（甲基）安非他命引起之精神症狀，可藉由使用抗精神病藥物（antipsychotics）或鎮靜安眠藥物（sedatives and hypnotics）獲得適當控制。但若再次使用（甲基）安非他命，可能將造成其精神症狀比前次使用更快發作，更明顯且劇烈地呈現，稱為敏感化（sensitization）表現。個案也可能會在停用安非他命之情形下，因受各種壓力造成精神症狀復發，因此需釐清該精神症狀是復用引發或是因停藥導致的。

### 伍、（甲基）安非他命急性中毒之治療<sup>8,9</sup>

不管是急性中毒及戒斷治療方面，安非他命與其他中樞神經刺激的非法藥物皆相同，目前仍無針對這些中樞神經劑依賴性的有效療法，即使有許多藥物針對安非他命之藥理作用來治療其依賴性，但相關臨床試驗正在進行，且這些試驗沒有一致的結果。

安非他命之急性中毒症狀主要和 alpha 和 beta 腎上腺素受體有關，例如過度的警覺心（hyper-alertness），高血壓（hypertension），心搏過速（tachycardia），散瞳（mydriasis），甚至可能產生癲癇（seizure）等。藥物治療主要仍以控制激動和自主神經刺激作用，及水分營養補充為主，同時監測並維持生命跡象並保持呼吸道暢通，避免呼吸抑制和低血壓發生。通常不考慮使用活性炭或洗胃，除非是就醫前一小時內大量口服安非他命。針對激躁不安可使用靜脈或肌肉注射 benzodiazepines，起始劑量為 lorazepam inj. 2mg 或 diazepam inj. 10 mg，之後每 3~5 分鐘注射一半之劑量直到激躁緩解為止。若個案極度激躁，可併用物理性的約束，當藥效發揮後盡早移除物理性約束。預防和控制癲癇發作是安非他命急性中毒的首要治療目標，藥物治療同樣為靜脈注射 benzodiazepines，補充血清電解質（特別是鈉）和葡萄糖。多次發生且長期癲癇發作者應找出潛在之原因，例如顱內出血、低鈉血症或低血糖等。

### 陸、（甲基）安非他命戒斷症狀之治療<sup>9,10,11</sup>

持續的甲基安非他命濫用會導致腦內的神經紊亂，其後果包括強迫且無法控制地攝取安非他命及物質成癮。在大量或長期使用後突然停藥，特別容易引起安非他命的戒斷現象，其症狀可能在數小時內產生，通常在 1 至 2 天內達最高峰，並在兩週內緩解。當在急性戒斷階段（俗稱 the crash）期間，症狀可能包括：煩躁或激躁不安、焦慮、失眠、疲勞、睡眠增加、對於藥物渴望和食慾增加。而在亞急性戒斷期可能持續長達三個星期，其症狀包括失眠、噩夢增加、睡眠過多、食慾改變、憂鬱及可能產生自殺想法。（甲基）安非他命戒斷症狀治療主要目標為行為治療，但會先行給予支持性藥物穩定症狀後，才能夠讓個案行為治療更加順利，並預防其症狀嚴重惡化至危及生命。目前被證實可用於治療（甲基）安非他命戒斷的治療方法非常有限，除支持性藥物療法為針對症狀給予 benzodiazepines, antidepressants, antipsychotics 等藥物及行為治療外，目前已知藥物治療之一為 amineptine，但此藥因濫用問題而下市；另外一個藥物是 reboxetine (Edronax<sup>®</sup>) 是選擇性的正腎上腺素的回收抑制劑，但在台灣已被註銷。臨床試驗顯示 bupropion (Wellbutrin<sup>®</sup>) 及 mirtazapine (Remoron<sup>®</sup>) 用在（甲基）安非

他命使用疾患 (methamphetamine use disorder)，mirtazapine 有更好的治療結果。除此之外，一篇發表在 2009 年 Cochrane 的回顧性文章中，評估安非他命戒斷以單一藥物治療與安慰劑的停藥率、以精神科評量表 (Clinical Global Impression) 進行的整體功能評估、戒斷症狀及藥物渴望及滿意度評分等評估方式為搜尋條件，篩選後最後收錄 4 篇文獻，經評估其研究方法設計、異質性，並請專家評析後產生結果為：在停藥率和整體狀況上，不管是使用 amineptine 還是 mirtazapine 的組別皆可得知藥物治療相對於安慰劑有較好的結果。但在於戒斷症狀和對藥物渴望的分數方面，兩組並無顯著差異。除此之外，因 mirtazapine 可透過抑制  $\alpha$  2、5-HT<sub>2</sub>、5HT<sub>3</sub> 來增加中樞正腎上腺素和血清素的作用，可減少自殺率

## 陸、結論

接觸 (甲基) 安非他命的誘因有數種，包括能使人清醒且執著而提高工作效率，降低食慾達到減肥效果，或是渴望藥效產生之欣快感等。但每當藥效消失時的沮喪以及低落感，伴隨腦部及身體的傷害而影響工作效率或生活品質時，可能會再次接觸以擺脫負面情緒。在每次需要不斷地提高劑量的惡性循環下，最終導致 (甲基) 安非他命的濫用及依賴。現今使用安非他命及甲基安非他命的比率仍有上升的趨勢，目前仍無針對安非他命依賴性的治療方式的藥品，因此以支持性療法緩解戒斷症狀的不適，並給予適當的心理以及行為治療具有相當的重要性。除了在給予藥品時觀察個案急性中毒與戒斷症狀緩解程度，更重要的是了解個案接觸背後的原因並給予心理治療協助，讓個案不再以藉由非法藥品的方式來解決或逃避遇到的困難。向曾使用和未使用安非他命者說明非法藥品對於生理以及心理的危害，從教育來讓大眾對非法藥物有深入的了解，才更能夠避免因好奇心或是其他原因而接觸非法藥物，拒絕毒品的誘惑，是根本的解決之道。

## 捌、參考資料

1. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2017, Executive summary conclusions and policy implications. Available at <https://www.unodc.org/wdr2017/index.html> Accessed June 2017.
2. 法務部、衛福部、教育部。105 年反毒報告書。法務部、衛福部、教育部。 Available at <http://enc.moe.edu.tw/UploadFile/eBook/20160801110208837427/mobile/index.html> . Accessed June 2017
3. The truth about crystal meth, History of Methamphetamine. Foundation for a Drug-Free World. Available at <http://www.drugfreeworld.org/drugfacts/crystalmeth/history-of-methamphetamine.html> Accessed June 2017.
4. Methamphetamine and Other Illicit Drug Education, methamphetamine overview, origin and history, available at <http://methoide.fcm.arizona.edu/infocenter/index.cfm?stid=164> Accessed June 2017.

5. Wolkoff DA, John A. Methamphetamine Abuse: An Overview for Health Care Professionals, Hawaii medical journal 1997; 56: 34-44
6. 衛生福利部, 第二級毒品施用者臨床治療模式與指引介紹, Available at [http://antidrug.moj.gov.tw/Course/%E5%85%B7%E9%86%AB%E4%BA%8B%E8%83%8C%E6%99%AF%E4%BA%BA%E5%93%A1%E5%B0%88%E7%94%A8%E5%B9%B3%E6%9D%BF%E9%9B%BB%E8%85%A6%E8%AA%B2%E7%A8%8B%E7%AC%AC%E4%BA%8C%E7%B4%9A%E6%AF%92%E5%93%81%E6%96%BD%E7%94%A8%E8%80%85%E8%87%A8%E5%BA%8A%E6%B2%BB%E7%99%82%E6%A8%A1%E5%BC%8F%E8%88%87%E6%8C%87%E5%BC%95%E4%BB%8B%E7%B4%B9/presentation\\_html5.html](http://antidrug.moj.gov.tw/Course/%E5%85%B7%E9%86%AB%E4%BA%8B%E8%83%8C%E6%99%AF%E4%BA%BA%E5%93%A1%E5%B0%88%E7%94%A8%E5%B9%B3%E6%9D%BF%E9%9B%BB%E8%85%A6%E8%AA%B2%E7%A8%8B%E7%AC%AC%E4%BA%8C%E7%B4%9A%E6%AF%92%E5%93%81%E6%96%BD%E7%94%A8%E8%80%85%E8%87%A8%E5%BA%8A%E6%B2%BB%E7%99%82%E6%A8%A1%E5%BC%8F%E8%88%87%E6%8C%87%E5%BC%95%E4%BB%8B%E7%B4%B9/presentation_html5.html) Accessed June 2017.
7. Kampman K, Pharmacotherapy for stimulant use disorders in adults. In: UpToDate, Saxon AJ, (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Available at [https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-stimulant-use-disorders-in-adults?source=search\\_result&search=Pharmacotherapy%20for%20stimulant%20use%20disorders%20in%20adults&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-stimulant-use-disorders-in-adults?source=search_result&search=Pharmacotherapy%20for%20stimulant%20use%20disorders%20in%20adults&selectedTitle=1~150) Accessed June 2017.
8. Arnold TC, Ryan ML, Acute amphetamine and synthetic cathinone (“bath salt”) intoxication. In: UpToDate, Traub SJ, (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Available at [https://www.uptodate.com/contents/acute-amphetamine-and-synthetic-cathinone-bath-salt-intoxication?source=search\\_result&search=amphetamine%20intoxication&selectedTitle=1~6#H350266383](https://www.uptodate.com/contents/acute-amphetamine-and-synthetic-cathinone-bath-salt-intoxication?source=search_result&search=amphetamine%20intoxication&selectedTitle=1~6#H350266383) Accessed June 2017.
9. Boyer EW, Seifert SA, Hernon C , Methamphetamine: Acute intoxication. In: UpToDate, Traub SJ, Burns MM, (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Available at [https://www.uptodate.com/contents/methamphetamine-acute-intoxication?source=search\\_result&search=amphetamine%20withdrawal&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/methamphetamine-acute-intoxication?source=search_result&search=amphetamine%20withdrawal&selectedTitle=1~150) Accessed June 2017
10. Judge BS, Rusyniak DE. Syndromes, Substances, Environments, Clinical Neurotoxicology. Philadelphia: Saunders, 2009; 303-313
11. Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W, Treatment for amphetamine withdrawal, Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Available at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003021.pub2/pdf/abstract> Accessed June 2017.

## 新藥介紹：Zonisamide (Zonegran®，佐能安)

撰稿：吳宜臻藥師；校稿：朱婉兒藥師

### 壹、前言

癲癇 (epilepsy) 是一種影響神經系統的疾病，因腦神經細胞不正常的過度放電，而產生反覆性的發作 (Seizures)。依每個人腦中放電部位不同，而有不同的臨床症狀，如失去意識、全身抽搐或突然性的目光呆滯等等，可能是先天或後天因素所引起。<sup>1</sup> 全球約有五千萬人罹患此疾病，<sup>2</sup> 而臺灣癲癇症的盛行率 (prevalence) 約為 0.42%，依台灣人口計算相當於十萬人左右。<sup>3</sup>

根據英國國家健康與照顧卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 之癲癇診斷與治療指引 (Epilepsies: diagnosis and management, CG 137, 2016)，建議癲癇治療應該依據發作類型、症狀、共病、其它治療使用之藥物、生活型態以及病人與照護者偏好等因素來選擇適當用藥。<sup>4</sup> 最佳治療是指用最少的抗癲癇藥 (Antiepileptic Drug, AED) 及最小的劑量，在最少的副作用下控制癲癇。對大多數的病人而言，第一線用藥可在發作控制與副作用間取得平衡點，當發生嚴重副作用或是控制不佳，則可考慮換藥或加入第二線用藥，亦即輔助治療 (add-on therapy)。<sup>5</sup> 而抗癲癇用藥中，傳統用藥如：phenytoin、carbamazepine、phenobarbital、valproate 等。新一代的藥物則有 lamotrigine、levetiracetm、zonisamide 等。新藥的副作用比較少，比較不會影響到大腦學習記憶的功能，但新舊藥品各有其優缺點，還是須經醫師評估，選擇適當的治療藥物。本篇文章將介紹院內抗癲癇新藥：zonisamide。

### 貳、外觀、藥理與藥動性質<sup>6</sup>

Zonegran® (zonisamide, 100 mg/tab) 為白色膜衣錠，一面刻印有 P/132 字樣。Zonisamide 屬於磺胺類結構 (圖 1)，與其他抗癲癇用藥化學結構不相似，其抗癲癇作用確切機轉尚未明瞭，但經體外藥理研究顯示，此藥會作用在鈉離子與鈣離子通道，進而終止神經元的同步放電，減少癲癇發作放電的傳遞，終止後續的癲癇活性。而 zonisamide 對 GABA / benzodiazepine 接受體之神經元抑制作用也有調節效應，zonisamide 亦是碳酸酐酶抑制劑 (carbonic anhydrase inhibitor)，但此藥理作用對癲癇治療的貢獻是未知的 (圖 2)。<sup>7</sup>

本藥口服後幾乎完全吸收，一般在給藥後 2-5 小時內達到最高血清或血漿濃度。口服生體可用率不受食物影響，雖然最高血漿與血清濃度可能會延後達到。而 zonisamide 主要經由原藥 benzisoxazole 環被細胞色素 P450 酵素 3A4 (CYP3A4) 還原裂解而形成 2-sulphamoylacetilphenol (SMAP)，以及 N-乙醯化進行代謝。此藥不會誘發本身的代謝，口服投與後，zonisamide 之穩定狀態之擬似清除率 (apparent clearance) 約 0.70 l/h，無 CYP3A4 誘導劑存在時末相排除半衰期 (terminal elimination half-lives) 約 60 小時，其代謝產物和原藥主要經由尿液排除。



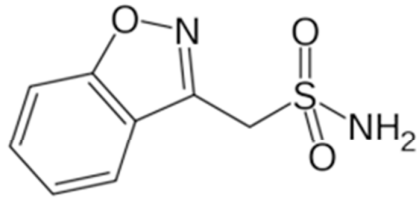


圖 1：Zonisamide 化學結構

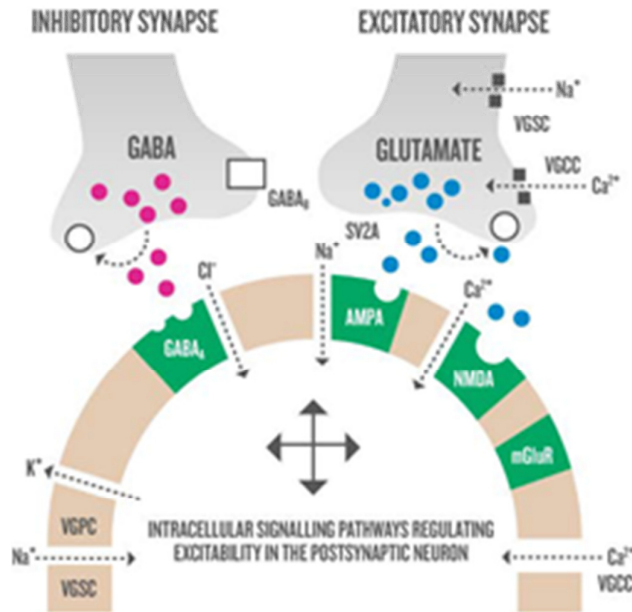


圖 2：藥理機轉圖

### 參、適應症與用法用量<sup>6,7</sup>

Zonisamide 於 1989 年在日本上市，2000 年於美國取得藥品許可證。<sup>8</sup> 目前台灣衛福部許可的適應症為「新診斷成人局部癲癇發作之單一藥物治療」及「成人局部癲癇發作之輔助治療」。適用於下列癲癇發作之類型：單純性局部癲癇發作、複雜性局部癲癇發作、局部癲癇發作續發型之全身性強直-陣攣性發作。<sup>9</sup>

單一藥物治療，每日服用一次，起始劑量為每日 100mg，以 2 週為一次調整區間，每次增加劑量為 100mg/日，至維持劑量 300mg/日。若需要更高的劑量，一樣以 2 週為一次調整區間，同樣增加劑量為 100mg/日，至每日最高劑量為 500mg。

輔助治療時，起始劑量為每日 100mg，之後以 1 至 2 週為一個區間，逐漸提高劑量至每日 200mg 至 400mg，分 1 至 3 次空腹或隨餐服用。每日最高劑量為 500mg，須注意每日劑量 300mg 以上與不良反應有相關性。<sup>11</sup>

### 肆、交互作用<sup>6,7</sup>

經體外試驗顯示，預期 zonisamide 不會影響其他經由細胞色素 P450 酵素代謝之藥物的藥動學，所以與已知的 CYP3A4 抑制劑併用時，無須調整本藥劑量。Zonisamide 與其他可能會導致尿路結石之藥物併用可能會增加腎結石形成的風險，應避免與此類藥物併用。本藥因有一部分被 CYP3A4 代謝，而 rifampicin 是強效 CYP3A4 誘導劑，如需同時投藥，應密切監測患者，並視需要調整 zonisamide 劑量。因為 zonisamide 也是碳酸酐酶抑制劑，須謹慎使用

於同時有併用其他碳酸酐酶抑制劑類的藥物，如：topiramate 及 acetazolamide 之患者，因可能增加酸中毒嚴重度及腎結石風險。臨床試驗中，於癲癇患者穩定狀態投與 zonisamide，對 carbamazepine、lamotrigine、phenytoin 或 sodium valproate 的藥動學無臨床上相關的影響。所以加入 zonisamide 作為輔助劑對其他抗癲癇藥物的濃度幾乎沒有影響，因此不需要對背景治療（background therapy）藥物進行任何劑量調整。

## 伍、副作用與禁忌

本藥在輔助治療之臨床試驗中最常見的不良反應是嗜睡、頭暈及厭食。從臨床試驗和上市後監視制度獲得 zonisamide 相關不良反應，大於 10% 的不良反應有：嗜睡（17%）、頭暈（13%）、厭食（13%）。1%~10% 的不良反應有，中樞神經系統：頭痛（10%）、記憶力減退（6%）、注意力障礙（6%）；精神方面：激動（9%）、混淆狀態（6%）、憂鬱（6%）、失眠（6%）；胃腸消化系統：噁心（9%）。因結構屬磺胺類結構，對磺胺類藥物過敏者禁止使用。<sup>7</sup>

## 陸、注意事項<sup>7</sup>

於上市後追蹤資料顯示 zonisamide 治療曾引發罕見（rare）的嚴重皮疹，包括史蒂芬-強生症候群（Stevens-Johnson syndrome, SJS），對於出現不明原因之皮疹的患者，必須考慮停用，而併用其它可能引發皮疹之抗癲癇藥物的患者要格外謹慎。

由於對碳酸酐酶的抑制作用可能會引起代謝性酸中毒，此種電解質不平衡的現象曾在使本藥之安慰劑對照試驗和上市後使用期間觀察到。一般而言 zonisamide 引起的代謝性酸中毒發生在治療初期，然而此種不良反應也可能在治療期的任何時間發生，建議應在開始治療前和治療期間監測血清碳酸氫鹽，如果發生代謝性酸中毒，可考慮減少劑量或逐漸減少劑量至停藥，如需繼續使用，應考慮血液鹼化治療。

懷孕期間不得使用 zonisamide，除非明確需要且惟有潛在效益大於對胎兒的潛在危險時，方可使用。應告知有生育能力的婦女，接受本藥治療期間直到停藥後一個月須避孕。由於 zonisamide 會分泌到人類乳汁中，所以必須停止授乳或停止/避免藥物治療。與其他抗癲癇藥物一樣，zonisamide 如果突然停藥可能會增加癲癇發作頻率，或造成癲癇重積狀態（status epilepticus），故劑量減少或停止使用應逐步進行。如發生過量沒有特定解毒劑，可藉由催吐或洗胃以排空胃部，同時注意保護呼吸道。

## 柒、臨床實證

台灣於 2017 年新增 zonisamide 適應症「新診斷成人局部癲癇發作之單一藥物治療」，本篇將舉出 zonisamide 單一藥物療效治療的試驗研究。2012 年，zonisamide 與緩釋劑型之 carbamazepine 直接效果比較（head-to-head comparison）試驗。在一個雙盲、平行組別的試驗中，收納 583 名新診斷成人局部癲癇發作之患者，觀察 26 週的效果。受試者隨機分配至



zonisamide 或 carbamazepine 治療，治療期視反應最長至 24 個月。先投予初始目標劑量 carbamazepine 600 mg 或 zonisamide 300 mg。如受試者發生癲癇則其劑量會上調至下一個目標劑量 carbamazepine 800 mg 或 zonisamide 400 mg。如仍有癲癇發生則其劑量會再上調至最高目標劑量 carbamazepine 1200 mg 或 zonisamide 500 mg。無癲癇發作達 26 週的受試者則會維持其目標劑量再繼續治療 26 週。觀察癲癇二至五年都沒發作 (seizure-free) 之患者其在劑量上的分佈，有八成的患者可在有效起始劑量時獲得控制，而少部份頑固型患者需要較高劑量以達到控制 (圖 3)，局部發作頻率減少與 zonisamide 的劑量相關，每天 300-500 mg 的劑量具有持續的療效。<sup>10</sup>

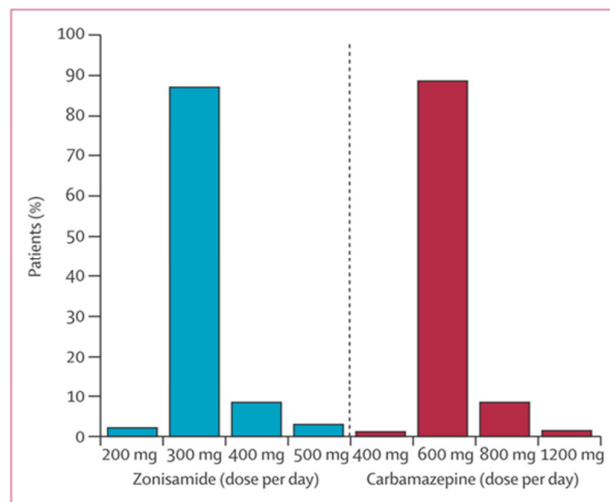


圖 3：觀察 26 周藥物劑量分布，可在有效起始劑量時獲得控制<sup>11</sup>

隨著該研究結果的發表歐盟通過其單一治療之適應症，2013 年國際抗癲癇聯盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 更新了抗癲癇藥物在初始單一療法的有效性與證據等級。而 zonisamide 在成人局部癲癇之單一藥物治療中，與 phenytoin (PHT)，carbamazepine (CBZ)，levetiracetam (LEV) 皆有不錯的療效，且達證據等級 A 的效果建議。<sup>9</sup>

而在 2016 年的一篇研究中，評估 zonisamide 於治療成人局部癲癇，使用抗癲癇單一療法的輔助治療時之有效性，總計收納了九十多位，18 歲以上的局部癲癇發作患者，其中有四分之一的患者大於六十歲。研究結果顯示，此藥有良好的輔助治療效果。<sup>11</sup> 此篇研究與台灣現況相近，在台灣的健保規範中，zonisamide 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療(add-on therapy)。<sup>12</sup>

## 捌、 結論

隨著時代的演進，抗癲癇藥品的選擇愈來愈多，不管傳統藥物或是像 zonisamide 這樣的新藥，都須由專業醫師評估，根據癲癇發作的類型來選擇最適當之藥品。而最佳的治療方法是以最少種類的抗癲癇藥品及最小劑量，在最少副作用下達到良好之控制。<sup>5</sup> 不過現今仍有

30~40%的病人，需要使用兩種以上之藥品做治療。控制病人的癲癇症狀，仍需要靠病患良好的服藥順從性。

## 玖、參考文獻

1. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005 ;6(4):470-2.
2. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323-329.
3. PoHsieh LP, Huang CY. Prevalence of treated epilepsy in western medicine among the adult population in Taiwan: A study conducted using antiepileptic drug prescription data. *Epilepsy Research* 2008;80;114-8.
4. National institute for health and clinical excellence. The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care (NICE clinical guideline 137). London: National Clinical Guideline Centre, 2012. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>. Accessed 08/2017.
5. About epilepsy. United Kingdom National Society for epilepsy. Available at <http://www.Epilepsysociety.Org.Uk/aboutepilepsy> Accessed June 2017.
6. UpToDate. Zonisamide: Drug information . Available at <https://www.uptodate.com/contents/zonisamide-drug-information?source=preview&search=Zonisamide&anchor=F236218#F236218>. Accessed 08/2017.
7. 佐能安膜衣錠 100 毫克藥品仿單。2017 年。
8. Drug Information, FDA Approved Drugs: Zonisamide. Center Watch. Available at <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/drug/613/zonegran-zonisamide-capsules> Accessed Aug 2017.
9. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54(3):551-63.
10. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11(7):579-88.
11. Hamer H, Baulac M, McMurray R, et al. Retention, dosing, tolerability and patient reported seizure outcome of Zonisamide as only add-on treatment under real-life conditions in adult patients with partial onset seizures: Results of the observational study ZOOM. *Seizure.* 2016; 34: 66-73.
12. 健保署。全民健康保險藥品給付規定-第 1 章 神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system 1.3.2.2.給付規定。Available at [http://www.nhi.gov.tw/Resource/bulletin/4341\\_1010041479A-%E4%BF%AE%E6%AD%A3%E8%A6%8F%E5%AE%9A.pdf](http://www.nhi.gov.tw/Resource/bulletin/4341_1010041479A-%E4%BF%AE%E6%AD%A3%E8%A6%8F%E5%AE%9A.pdf) Accessed Aug 2017.

# 藥物安全資訊

撰稿：李美珊藥師；校稿：梁雅惠主任

## Mifepristone 及 Misoprostol 之風險警訊

### 壹、加拿大衛生部發布有關 mifepristone 及 misoprostol 之風險警訊

Mifepristone 及 misoprostol 作為人工流產之用時可能具有感染及/或敗血症、嚴重出血與治療失敗時的胚胎毒性等風險，故加拿大衛生部要求藥商於仿單「警語」標註相關風險，及提交相關風險管理計畫書。我國核准該等藥品之中文仿單於「警告」/「不良反應」處已刊載「出血」、「懷孕及哺乳」處刊載「致畸胎」等相關警語，惟未提及「感染、敗血症」等相關風險。

#### 一、背景

Mifepristone 與 misoprostol 為臨床常見之人工流產口服藥品，前者主要透過結合黃體接受器，後者則是前列腺素 E1 類似物，兩者都可引發子宮收縮導致懷孕終止，目前國內核准使用於小於 7 週之子宮內孕之人工流產。使用此種組合進行人工流產時，限公私立醫療院婦產科醫師執行，符合適應症之病人須簽署同意書，並在婦產科醫師面前服藥。現行用法為先服用 mifepristone 600 mg，經 36 至 48 小時後回診口服 misoprostol 400 µg 來誘發子宮收縮，若 3 小時內未見出血，應再服用 misoprostol 200 µg。服用 misoprostol 後的病人應留置醫療院所觀察至少 3 小時。臨床可能會有嚴重出血、胚胎毒性（當懷孕終止失敗或終止後緊接著懷孕時）等風險。臨床上認為細菌感染或是敗血症等疑慮，是否與此兩種藥品有關仍待確認，然而須提醒病人注意使用後是否出現發燒、昏厥、虛弱、腹瀉等疑似感染症狀出現，並應於服用後 7 到 14 天內回診，確認是否終止懷孕或需進一步處置。

#### 二、病人應注意事項

1. 本文所列藥品屬於醫師處方用藥，須經醫師診斷評估後，在醫師指導下使用。
2. 就診時，應主動告知身體不適情形、相關病史、過敏史及目前服用之藥品等，以利醫師評估。
3. 在服藥後 2 週內，應確實回診追蹤。
4. 用藥如有任何疑問，應諮詢專業醫療人員，倘若於服藥期間出現不適症狀，應立即就醫或回診原處方醫師。

#### 三、醫療人員應注意事項：

1. Mifepristone 於我國屬第四級管制藥品，且僅限由婦產科醫師使用，該藥品雖無具成癮性，但醫師處方前，仍應謹慎評估病人使用該藥品之臨床效益與風險。
2. 應告知病人於用藥後 2 週內務必回診追蹤，以確認胚胎是否完全排出，且未有異常出

血或感染等症狀。

- 應告知病人可能會有感染和/或敗血症、嚴重出血、胚胎毒性（當懷孕終止失敗或終止後緊接著懷孕時）等風險，如出現不適症狀，應儘速回診。

### 本院含 mifepristone 及 misoprostol 品項列表

醫令代碼	成分	商品名/含量	中文名	廠牌
OAPAN1	Mifepristone	Apano 200mg tab	保諾(RU486)	美時
OCYTO1	Misoprostol	Cytotec 200mcg	喜克潰錠	Pharmacia

### 貳、資料來源

- MIFEGYMISO<sup>®</sup> (mifepristone and misoprostol tablets) - Canadian Distribution and Administration Program. Recalls and Safety alerts. Government of Canada. Available at <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/63330a-eng.php> Accessed June 2017.
- Drug information: Mifepristone. In: UpToDate, Waltham, MA. Available at [https://www.uptodate.com/contents/mifepristone-drug-information?source=search\\_result&search=Mifepristone&selectedTitle=1~45](https://www.uptodate.com/contents/mifepristone-drug-information?source=search_result&search=Mifepristone&selectedTitle=1~45). Accessed June 2017.