

成大醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林炳文
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

抗癲癇藥物在雙極性疾患的角色

姜幸呂¹、許美英、李怡慧²

前言

雙極性疾患(bipolar disorder)又稱為躁鬱症(manic-depressive disorder)。所謂雙極意指臨床疾病過程中，情緒呈現兩個極端的變化，患者出現循環週期性躁症期(情緒過度高昂)和憂鬱期的表現。由於此疾病的兩項情緒特性，根據精神疾病診斷準則第四版(DSM-IV)，雙極性疾患分為四類，包含第一型雙極性疾患(bipolar I disorder)、第二型雙極性疾患(bipolar II disorder)、循環性疾患(cyclothymic disorder)及其他未註明型的雙極性疾患(bipolar disorder not otherwise specified)。

根據世界衛生組織(WHO)的統計，以DALY(disability-adjusted life years)為指標，認定雙極性疾患為全球高負擔疾病中排名第六名。在流行病學的資料中顯示，第一型雙極性疾患(至少一次以上的躁症或混合發作)的終生盛行率為0.4-1.6%；第二型雙極性疾患(重複發生重鬱伴隨輕躁症發作)為0.5%；若包含輕型雙極性疾患(soft bipolar disorder)或閾值下雙極性疾患(subthreshold bipolar disorder)，則盛行率為2.6-6.5%。

雙極性疾患的藥物治療目標，包含症狀的緩解控制(mania、bipolar depression)和預防再

次發作(prevention of future episodes)，用藥的考量亦依據個人化的選擇，盡可能降低藥品所引起的副作用，以期增加服藥順從性及預期療效。

治療雙極性疾患藥物，根據藥理類別可分為三種：鋰鹽、抗癲癇藥物和抗精神病藥物等。

抗癲癇藥物

抗癲癇藥物在雙極性疾患的使用，自1966年發表valproate之文獻即已提到類似的報告，亦出現在1971年發表carbamazepine之文章，爾後1980年代至今，抗癲癇藥物在雙極性疾患的應用與研究，證實了這類藥品除了控制癲癇發作外，在精神情感性疾患上扮演了情緒穩定劑(mood stabilizers)的角色；至於穩定情緒的作用機轉至今仍不清楚。目前，美國食品及藥物管理局(FDA)已核准了carbamazepine (extended release formulation)、divalproex sodium、valproate sodium、valproic acid和lamotrigine在雙極性疾患相關的適應症。

情緒穩定劑的定義包含：(1)抗躁症(antimanic)、抗鬱症(anti-bipolar depression)、預防再發三項至少有一項的療效；(2)不會使治療中的雙極性疾患症狀惡化；(3)不會經誘導而產生雙極性疾患的另一極症狀出現。這些藥品包含鋰鹽和部分抗癲癇用藥；另外，非典型抗精神病藥物對雙極性疾患亦具情緒穩定

¹ 姜幸呂為成大臨床藥學研究所學生

² 李怡慧為國立成功大學醫學院附設醫院精神部醫師

效果。

以下，針對抗癲癇藥物在雙極性疾患的應用與療效，以藥物各論的方式簡述本院抗癲癇品項在此範疇的相關要點：

Carbamazepine

一、臨床療效：單獨或併用(如 lithium、valproate、antipsychotics)於第一型雙極型疾患的急性期或維持期的治療；美國精神醫學學會(American Psychiatric Association, APA)建議將此藥作為病人對鋰鹽或 valproate 無效時才使用，國內衛生署適應症及其健保藥品給付規定見表一。

二、建議劑量(藥物動力學資料請參照表二)

1. 起始劑量由每日二次，每次 200 mg 緩慢調升(每 2-4 天增加 200 mg)至目標值：10-15 mg/kg/day (極量：1600 mg/day)，可與食物併服以降低腸胃不適感；而葡萄柚汁會增加其生體可用率，酒精則會增加其中樞神經抑制效果，故服藥期間不建議服用。
2. 此藥有自體誘導肝臟代謝酵素(auto-induction of CYP3A4)的特性，初始使用藥物時血中濃度會偏低，需增加劑量(1-2 週)以維持血中濃度及藥效。
3. 藥物濃度監測：使用(或更改劑量)後至少 4-7 天才能測得穩定的血中濃度，開始用藥前兩個月，可每 1-2 週檢驗一次；之後每 3-6 個月檢測一次。一般目標值為 6-10 mcg/mL (頑固型患者可至 12-14 mcg/mL)；藥品血中濃度過高時(>15 mcg/mL)易引發相關副作用。

三、副作用

1. 藥物過敏：通常發生於服藥後 1-2 週內，可能發生多狀形紅斑疹(erythema multiforme)的皮膚反應，有時伴有體溫升高的情形；嚴重時可能導致史蒂文生氏強

生症候群(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)及中毒性表皮溶解症(Toxic Epidermal Necrosis, TEN)之嚴重皮膚過敏反應，須立即停藥。

2. 神經系統：倦怠、步態不穩、暈眩、複視、眼球震顫(nystagmus)、頭痛，通常在劑量調降後可獲改善。
3. 血液系統：骨髓抑制、白血球降低、再生不良性貧血、顆粒性白血球低下、血小板低下(當 WBC < 3000/ul 或 neutrophil < 1500/ul 需停藥)。
4. 生化檢驗異常：肝臟酵素指數上升、低血鈉等，持續追蹤並視情況調整劑量或停藥(肝功能指數高出正常值三倍時需停藥)。

四、藥物交互作用

1. Carbamazepine 主要經由 CYP3A3/4 代謝，且為酵素誘導劑(誘導 CYP3A3/4, CYP2B6, CYP2C9)，會影響同為酵素代謝之藥物濃度。Carbamazepine 會降低 haloperidol、非典型抗精神病藥物(atypical antipsychotics)、三環抗憂鬱劑等藥物血中濃度。
2. 併用藥品中若有肝臟酵素抑制劑(如 cimetidine、diltiazem、erythromycin、fluoxetine、fluvoxamine、itraconazole、nefazodone)或是誘導 CYP3A3/4 者，需調整劑量以達原先設定的療效。
3. 與 valproate 併用時須減低劑量，因 valproate 會競爭其結合蛋白，增加血中游離態的藥品濃度。
4. 因同時具有顆粒性白血球低下(agranulocytosis)的副作用，不建議與 clozapine 併用。

Lamotrigine

一、臨床療效：臨床試驗結果顯示，

lamotrigine 可有效控制及預防雙極性疾患的再發；於隨機臨床試驗中，單獨用 lamotrigine 未被證實能有效控制躁症及急性期鬱症(acute bipolar depression)。此藥的特點在於改善及預防雙極性憂鬱症的療效比抗躁療效明顯，針對第二型雙極性疾患(重複發生重鬱伴隨輕躁症發作、病程表現鬱症較多於躁症)和考量單一抗憂鬱劑的使用恐誘發患者輕躁或躁症發作的情形，lamotrigine 提供了較佳的選擇；若雙極性患者表現明顯躁症仍需要同時併用抗躁症效果較強的藥物。

二、建議劑量

1. 初次使用或之前停藥超過五個半衰期(約一週)，第 1-2 週起始劑量為 25 mg/day；第 3-4 週調升至 50 mg/day；第 5 週為 100 mg/day，再視情況調至維持劑量 100-200 mg/day；臨床試驗結果顯示，服用劑量達 400 mg/day 並無明顯益處。
2. 中度肝功能不全者建議劑量減少 50%；嚴重肝功能不全者劑量減少 75%。
3. 與酵素誘導劑(如 carbamazepine)併用時需服用較高劑量(起始劑量 0.6 mg/kg/day，之後以相同的速率調整劑量；最大維持劑量為 400 mg/day)，與 valproate 併用時需使用較低劑量(起始劑量 0.15 mg/kg/day，之後以相同的速率調整劑量；最大維持劑量為 200 mg/day)。

三、副作用

1. 皮膚系統：發生率約 10%(如皮疹)；有時伴有體溫升高的情形。可能導致 SJS 或 TEN 之嚴重皮膚過敏不良反應，根據文獻資料顯示，最常發生在用藥後八週，須立即停藥。
2. 腸胃系統：以噁心(7-14%)最常見，嘔吐、體重變化(降低或增加)。
3. 神經系統：步態不穩、暈眩、複視、眼球

震顫、頭痛。

Valproate

一、臨床療效：臨床試驗結果顯示，valproate 在抗躁的效果與鋰鹽和olanzapine相當；在某些雙極性疾患亞型(如 rapid cycling、mixed states、bipolar disorder and comorbid substance abuse)的使用，valproate甚至比鋰鹽更具療效。對於雙極性疾患的控制及預防再發，valproate可單獨或併用 lithium、carbamazepine、antipsychotics、benzodiazepines。

二、建議劑量

1. 初始劑量：可由 750 mg/day 分次投與，依據臨床表現或血中濃度及服藥耐受性，每 1-3 天調升 250-300 mg，每日最大量為 60 mg/kg/day。
2. 藥物血中濃度與雙極性疾患療效並無明確相關性，一般仍建議控制在 50-125 mcg/mL 之範圍，有研究指出，在血中濃度大於 94.1 mcg/mL 有較佳的抗躁療效。
3. 肝臟功能不全者需視情況調降劑量或禁止使用。

三、副作用

1. 最常見包含腸胃道不適：厭食、噁心、嘔吐、腹脹等，通常為暫時性；可與食物併服或以較低的初始劑量開始使用。
2. 神經系統：嗜睡、頭暈、失眠、手部顫抖、鎮靜昏迷等。
3. 長期使用會出現食慾及體重增加現象(約 50%)。
4. 血小板低下(thrombocytopenia)、肝臟酵素指數升高、胰臟炎、掉髮。
5. 副作用的發生與血中濃度有明確的相關性(dose-dependent)，可依其血中濃度的調整降低副作用發生的機率。

四、藥物交互作用

Valproate 會和其他高度蛋白結合的藥物相互競爭取代，且 valproate 為酵素抑制劑 (CYP450、epoxide hydrolase 及 UGT isozymes)，因此可能增加其他經相同酵素代謝的藥物血中濃度。

特殊考量

1. 懷孕婦女：懷孕期間會增加部分抗癲癇藥品 (如：carbamazepine、lamotrigine、oxcarbazepine 等) 的清除率，蛋白結合率也會改變，影響時間從懷孕後十週至產後四週。懷孕期間使用 valproate 和 carbamazepine，已證實和胎兒神經管缺陷 (neural tube defect：0.5-1%)、發育遲滯有

關，因此盡可能在懷孕期間停用；若仍需服用這些藥品，併用葉酸 (0.4-5 mg/day) 可降低畸形嬰孩的發生率。

2. 藥物安全警訊：

(1) 抗癲癇藥物可能導致 SJS 或 TEN 等嚴重皮膚過敏不良反應，這可能與病患帶有人類白血球抗原 (HLA-B*1502 基因型) 有關，這種人類白血球抗原的對偶基因大多出現於亞洲人種。醫師在處方抗癲癇藥品 (包括：carbamazepine、valproate、lamotrigine、phenytoin、fosphenytoin 等) 時，應特別監視其皮膚之不良反應，若已知病患帶有 HLA-B*1502 基因型，應避免處方這些藥物^{註一}。

表一、抗癲癇用藥適應症(雙極性疾患相關)一覽表

藥品學名	Carbamazepine (Tegretol)	Valproate (Depakine)	Lamotrigine (Lamictal)
FDA 適應症	Bipolar I disorder, acute manic and mixed episodes	Manic bipolar I disorder	Maintenance treatment bipolar I disorder
衛署適應症	雙極性疾患	躁病	處於明顯鬱期之雙極性疾患情感症狀之治療，有明顯鬱期或鬱、躁期循環之雙極性疾患之情感症狀之預防。
健保給付規定	Carbamazepine 與 Valproate 無相關給付規定* Lamotrigine：限使用於 18 歲以上成人且為雙極性疾患者，並依下列原則使用： (1)急性鬱期：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或治療後由鬱症轉為躁症之個案。(2)雙極性疾患之鬱症預防：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或無法耐受其副作用者，單純用於躁症預防者不得使用。(3)日劑量超過 200mg 時，需於病歷記載理由。		

* Sodium valproate 注射劑：限對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用，且無法口服 valproic acid 之病患使用或癲癇連續發作 (Seizure clusters) 或癲癇重積狀態 (Status epilepticus) 之病患使用。針對口服製劑無相關健保給付規定。

註一：HLA-B*1502 基因檢測：自 99 年 6 月 1 日起納入全民健保給付項目，以加強病患可能產生 SJS/TEN 之監測。1.適應症：癲癇症、三叉神經痛、腎原性尿崩症及雙極性之精神疾患初次需使用含卡馬西平 Carbamazepine 成份藥物病患申報。2.每人限申報一次。成大院內無此項基因檢測服務，目前病理部已著手進行開發中。

(2) FDA 於 2008 年 1 月 31 日指出, 11 種抗癲癇藥物(carbamazepine、lamotrigine、felbamate、gabapentin、levetiracetam、oxcarbazepine、pregabalin、tiagabine、topiramate、valproate、zonisamide) 與安慰劑使用的分析中發現, 服用藥物者有較高的自殺意念或行為的風險(0.43% v.s 0.22%)。所以 FDA 要求藥廠應在這些藥品的仿單上增加刊載相關警語, 明顯提醒醫療人員及病患注意。其健康照護者也應嚴密監視病患用藥後的行為, 尤其是在開始服藥的第 1 週, 並持續至少 24 週。

其他藥品

於目前研究結果與醫學實證認為,

valproate、lamotrigine 及 carbamazepine 在控制與預防雙極性疾患上的應用有確切的臨床療效; 除此之外, 其他抗癲癇用藥也持續研究中, 包含: oxcarbazepine, 預期與 carbamazepine 療效相當且有較佳的耐受性、較少的副作用和藥品交互作用, 就目前臨床試驗結果, 呈現與鋰鹽相當的療效, 但仍欠缺充分的醫學實證。Topiramate 初步的病例報告和開放性試驗顯示, 有幫助情緒穩定的效果, 但仍有四個雙盲性試驗並未證實其在雙極性疾患的療效。值得一提的是會有降低體重的作用, 可用以降低其他併用藥品產生體重增加的副作用(如 atypical antipsychotics 等)。而 gabapentin 和 tiagabine 在雙極性疾患的應用, 因資訊不足, 仍有待更完整的臨床試驗結果來確認。

表二、抗癲癇用藥藥物動力學及血中濃度監測

	Carbamazepine	Valproate Sodium/ Valproic Acid (VPA)	Lamotrigine
Delay in absorption by food	No; reports of increased rate of absorption with fatty meals (extended-release capsule)	Yes; food slows the rate of absorption	Bioavailability not altered by food
Tmax*(hr)	4.5 h (regular-release); 3-12 h (extended-release tablet)	1-4 h	1-4 h
Half-life (t _{1/2})	t _{1/2} decreases over time due to autoinduction: 25-65 h(initial) - 12-17 h	5-20 h	25 h ; increases to 59 h with concomitant valporate therapy
Protein binding	75-90%	80-90%	55%
Renal clearance	Yes: 1-3%	Yes: 30-50 %	Yes: 94%
Hepatic metabolism	Yes	Yes	Yes
CYP 450 substrate	2C8 and 3A4	2C19	Unknown
CYP 450 inhibitor	No	2C9 , 2D6 , 3A4	Unknown
CYP 450 inducer	1A2 , 2C9/10 , 3A4	No	Unknown
Therapeutic serum concentration**	6-10 mcg/mL	50-125 mcg/mL	Not established

*Tmax: Time to reach peak serum concentration.

**Blood level should be taken about 12 h after the last dose.

參考文獻

1. 沈武典：21 世紀臨床精神藥物學。第二版。2002 合記圖書出版社。
2. 孔繁鐘、孔繁錦：DSM-IV精神疾病診斷準則手冊。2004 合記圖書出版社。
3. Shannon JD and Benjamin LW. Bipolar disorder. In: Joseph TD, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 7th The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008; 1141-60.
4. Alan FS, et al. Manual of Clinical Psychopharmacology, Sixth Edition. American Psychiatric Publishing, Inc. 2007; 280-306.
5. Robert MA, et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder. (Revision) Am J Psychiatry 2002; 159:4, Supplement.