中風後癲癇治療指引



台灣癲癇醫學會
Taiwan Epilepsy Society

台灣腦中風學會
Taiwan Stroke Society

目 錄

台灣腦中風學會理事長序　林瑞泰　P1

台灣癲癇醫學會理事長序　關尚勇　P3

「腦中風治療與處理共識」總召集人序　胡漢華　P5

「中風後癲癇治療指引」前言　周碩彬、陳龍　P6

1. 導論　關尚勇、胡漢華　P7
   Introduction

2. 中風後癲癇流行病學　白其卉、陳龍　P7
   Epidemiology of post-stroke epilepsy

   2.1 前言

   2.2 一般族群癲癇盛行率

   2.3 一般族群癲癇發生率

   2.4 中風後癲癇發作比例

   2.5 中風後癲癇發生率

   2.6 華人中風後癲癇發生狀況

3. 中風後發作及癲癇定義　黃祐賢　P9
   Definition of post-stroke seizure and epilepsy

4. 中風後發作及癲癇疾病生理學　黃祐賢　P9
   Pathophysiology of post-stroke seizure and epilepsy

   4.1 缺血性腦中風

   4.2 出血性腦中風

5. 中風後癲癇的診斷　曾元孚　P11
Diagnosis of post-stroke epilepsy

5.1 前言

5.2 尋找病因

5.3 發作類型

5.4 檢查工具

5.5 鑑別診斷

6. 中風後癲癇危險因子　黃祐賢、尤香玉　P14
Risk factors of post-stroke epilepsy

6.1 急性症狀性發作及早發性中風後發作

6.2 遲發性中風後發作

6.3 中風後癲癇

7. 中風後癲癇的處理及治療　謝良博、黃欽威、陳倩　P15
Management and treatment of post-stroke epilepsy

7.1 前言

7.2 使用抗癲癇藥物時機

7.3 選擇何種抗癲癇藥物

7.4 持續癲癇發作狀態

7.5 可否停藥

7.6 中風後癲癇預防

7.7 結論

8. 抗癲癇藥物的藥物交互作用及使用於特殊族群　林孟怜、黃馨儀　P21
Drug interaction of antiepileptic drugs and their uses in special groups

8.1 抗癲癇藥物的藥物交互作用

8.2 抗癲癇藥物與中風後常用藥物可能會造成的藥物交互作用

8.3 抗癲癇藥物在特殊族群中的使用

8.4 監測抗癲癇藥物濃度的時機

參考文獻 References　P36

附件 Appendices

A. 證據等級的分類　P41

B. 中風後癲癇治療指引撰寫小組　P42

「台灣腦中風學會」理事長序

老齡化社會帶來的衝擊是全面性的沈重負擔，有關經濟、福利、健康、安養醫療和照護，任何單一選項都是個大課題。如果就疾病防治及照護的觀點來切入，那麼，神經系統的疾病無疑是最為棘手的領域；腦中風、巴金森氏病、阿滋海默失智症原本就特別好發於老年人。腦中風病由於涉及三高 (高血壓、高血糖、高血脂) 之致病因子，且又細分為特急性處置 (病發 3 小時內) 、急性治療、急性後期復健計劃、慢性照護以及預防再發的策略，再加上其個案發生率遠高於巴金森氏病和老人失智症，因此，神經科醫師投入腦中風領域的心力會佔去大部份的臨床工作負荷。

台灣腦中風學會成立以來，在創會理事長胡漢華教授的號召下，儘管本土的腦中風研究成果仍未盡完備，還是排除一切困難，帶領腦中風領域的諸位專家合力編寫出屬於我們自己的「台灣腦中風治療指引」，這股衝勁和熱忱，值得吾人感佩。

對應之下，台灣癲癇醫學會的諸位專家及全體會員的努力也是有目共睹，近十年來在癲癇領域的研究成果以及編寫臨床治療指引，鼓吹癲癇衛教活動，更贏得多方讚揚。以往，癲癇症的防治對象都著力在兒童及青壯年患者，因著少子化的全球趨勢，以及老齡社會的來臨，腦中風後癲癇的個案預估會超越其他的年齡層患者。

如今，透過台灣腦中風學會與台灣癲癇醫學會這兩個學會的攜手合作，諸位專家、學者這段時間的無私奉獻終能造就出這版“中風後癲癇治療指引”，對於兩會而言，不啻突顯出極佳的互補成效。在腦中風科醫師這端，這個治療指引正好補足了在治療癲癇這個領域的資訊不足，雖然醫師在用藥

的關注點可能著重在電解質失衡 (例如鈉離子) 或有關意識、體能的影響。在癲癇科醫師這端，除了熟悉於處置頑固型癲癇的治療用藥，或進一步考慮手術療法之風險，或許也會去特別關心，將來愈來會愈多的腦中風後癲癇症之處置。

再次謝謝諸位專家、學者的奉獻。這本指引的出版，將帶給神經科與治療癲癇的專家人員莫大的鼓勵及欣慰，並從中獲益良多。

台灣腦中風學會第 11 屆理事長
林瑞泰
2015.3.29

「台灣癲癇醫學會」理事長序

時間一晃，台灣癲癇醫學會成立已二十四年。宣導正確的癲癇治療知識，是學會責無旁貸的任務。這二十四年來舉辦過的研討會，大大小小已不計其數。對象遍及全國的神經科住院醫師、主治醫師、護理人員和學校行政人員。可以說，台灣癲癇醫學會陪伴了大家的成長。

然而，近年來，藉由醫療科技的進步，人類的壽命不斷延長，因腦中風後而留下癲癇後遺症的個案因此更為常見，在老年族群中不斷地增加。

但是，老年人的生理機能，無法與兒童或青壯年並論，經常伴隨各種器官組織不等程度的功能退化與障礙，導致醫師在選擇癲癇用藥時的困難。復因醫療知識之普及，民眾屢對醫師之處置質疑，醫療糾紛層出不窮，在治療上更是雪上加霜。

因此，台灣腦中風學會與台灣癲癇醫學會擬共同攜手合作解決此難題，希望能藉編印「中風後癲癇治療指引」，由專家經驗提供國內神經科醫師一實用之建議，不再發生面對不知如何選擇用藥之窘境。

這本指引的出版，要感謝許多人的協助，感謝台灣腦中風學會前任理事長李宗海教授、現任理事長林瑞泰教授與秘書長趙雅琴主任的支持。尤其是台灣腦中風學會創會理事長胡漢華教授、雙和醫院神經內科陳龍主任及馬偕醫院神經內科周碩彬主任，沒有他們三位的指導與召集，今天就沒有辦法完成這本指引。也要感謝所有編輯委員，包括台北醫學大學公共衛生學系白其卉教授、雙和醫院神經內科黃祐賢醫師、成大醫院神經部癲癇科黃欽威主任、汐止國泰醫院神經內科曾元孚主任、澄清醫院神經內科謝良博醫師、臺北榮民

總醫院神經醫學中心尤香玉醫師及陳倩醫師、雙和醫院藥劑部林孟怜藥師、黃馨儀藥師與黃楚雲藥師等殫精竭慮地工作，前輩和老師們的教誨及學會全體理監事與會員的支持。

台灣癲癇醫學會第 12 屆理事長
關尚勇
2015.3.29

「腦中風治療與處理共識」總召集人序

為凝聚治療共識，並傳承臨床經驗，台灣腦中風學會於2002 年開始推動制定「腦中風治療與處理共識」。希望能夠綜合現代現有的證據醫學，集眾專家之力，分工合作搜尋及閱讀所有相關文獻報告，參考先進國家及學術團體已出版的臨床指引，並集結本土之臨床經驗，將其做系統性的整理，從而歸納出符合台灣地區實際可行的臨床建議及治療方式，以提升台灣腦中風治療品質。

集聚許多學者專家共同努力下，已先後完成多項腦中風議題的防治共識。隨著許多新的證據浮現，以及新的需求被提出，其中關於腦中風病人併發症的處理已被關注，如腦中風後癲癇發作就是其中重要的一項議題。在徵求台灣腦中風學會及台灣癲癇醫學會理事長的同意下，由台灣腦中風學會陳龍主任及台灣癲癇醫學會周碩彬主任共同策劃，邀請適當的專家制作腦中風後的癲癇治療共識。

本指引從組成發展團隊到編纂完成，過程與先前學會制定其他指引一樣，以實證醫學為基礎，並遵循標準化流程，其方法學、指引範圍、相關聲明亦與已制定之前共識、指引基本上一致。但也考量癲癇醫學會的制作共識方法，因此此次共識之文體呈現有些異於以往。

最後由衷感恩，撰寫成員在繁忙的臨床工作之餘，投身於似乎永無休止的文獻回顧與反覆斟酌的文稿編撰，其過程中所付出的時間與心力着實令人感佩、敬仰。

台灣腦中風學會「腦中風治療與處理共識」總召集人
胡漢華
2015.3.29

前 言

腦中風目前仍然是老年人癲癇最主要的原因，隨著醫學進步腦中風死亡率持續下降，可是發生率卻有上升的趨勢，中風的倖存者因為腦細胞受損也成為癲癇的高危險族群。

臨床上，按照癲癇發作的時間，中風後的癲癇可以分為中風後 24 小時內的急性症狀性發作 (acute symptomatic seizure) 、兩周內的早發性中風後發作 (early-onset post-stroke seizure) 、兩周後的遲發性中風後發作 (late-onset post-stroke seizure) 及兩次或以上無誘發因子的中風後癲癇 (post-stroke epilepsy) 。不同時期發作到癲癇，有不同的原因及危險因子，也因為各類新型抗癲癇藥物的出現，讓中風後癲癇治療有更多的選擇。

本治療指引分為八章節，包括中風後癲癇的流行病學、中風後癲癇的定義及疾病生理學、診斷、危險因子、處理及藥物選擇。以條列方式及表格整理，將各方面專家的共識精華呈現，期望對第一線醫護人員在臨床上處理中風後癲癇有所幫助。

小組召集人
台北馬偕紀念醫院　周碩彬
臺北醫學大學部立雙和醫院　陳　龍
2015.3.29

1. 導論 (Introduction)

1.1 台灣腦中風學會及台灣癲癇醫學會「中風後癲癇治療指引」是提供臨床醫師對中風後癲癇診斷及治療的參考。

1.2 本指引提供簡潔、單純、實證醫學、容易查閱及本土性的建議指引。

1.3 本指引是依據實證醫學的分類制度將準則的建議區分為 A、B 及 C 三大類。詳細分類請參考附件 A。

1.4台灣腦中風學會及台灣癲癇醫學會「中風後癲癇治療指引」是兩會指引制定小組依據實證醫學及文獻所共同撰寫。本指引無法取代傳統的教科書，也無法涵括所有的癲癇治療細項，亦不屬唯一合理之醫療常規。最終的決定需臨床醫師和病人共同討論以達最好的效果。台灣腦中風學會及台灣癲癇醫學會對於指引內容的實際臨床應用不負法律責任。

2. 中風後癲癇流行病學 (Epidemiology of post-stroke epilepsy)

2.1 前言

腦血管疾病是老年人發生癲癇的主因，加上中風人數隨著老化人口的增加而增加，因此，中風後癲癇的問題也開始備受重視。

2.2 一般族群癲癇盛行率

2.2.1 癲癇盛行率隨年齡增加而增加，男性較女性高。在 65-70 歲男女，癲癇盛行率為每千人 7 人及 5 人，在 80 歲以上男女，癲癇盛行率都為每千人 15 人。

2.2.2 在所有癲癇病人中，11%可歸因於腦血管疾病。

2.3 一般族群癲癇發生率

2.3.1 男性癲癇發生率高於女性。

2.3.2 癲癇病人中，因腦血管疾病而引發癲癇的比例隨年齡增加而增加。35-64歲癲癇病人有35%伴隨腦血管疾病，在65歲以上則升高至67%。

2.4 中風後癲癇發作比例

2.4.1 在中風病人中，約有5%至20%曾在中風後發作，但僅有2%至6%最後確診為癲癇。

2.4.2 早發性發作多數發作在24小時內。

2.4.3 中風後發作與中風類型有關。中風後發作在出血性腦中風病人約10%至20%，蜘蛛膜下出血性腦中風病人約8%，缺血性腦中風病人約6%至9%，暫時性腦缺血病人為3%至4%。

2.4.4 不同中風類型病人確診為中風後癲癇的比例也不同。缺血性腦中風病人約2.1%確診，出血性腦中風病人約2.6%確診為中風後癲癇。

2.5 中風後癲癇發生率

2.5.1 中風後癲癇發生率隨著中風嚴重度而增加，年發生率約在1%至2%之間。

2.5.2 遲發性中風後癲癇發生率約在0.8至1.6之間（每100人年）。

2.6 華人中風後癲癇發生狀況

2.6.1 香港中風病人有3.4%病人中風後發作癲癇。

2.6.2 台灣早發性中風後癲癇發生率為2.5%。在出血性腦中風病人中發生率為2.8%，在缺血性腦中風病人中為2.3%，在蜘蛛膜下出血性腦中風病人中為2.7%。

2.6.3 台灣遲發性中風後癲癇發生率為2.21（每100人年）。

3. 中風後發作及癲癇定義 (Definition of post-stroke seizure and epilepsy)

3.1 急性症狀性發作 (acute symptomatic seizure)：中風後24小時內發作。

3.2 早發性中風後發作 (early-onset post-stroke seizure)：中風後兩週內所產生的第一次發作。

3.3 遲發性中風後發作 (late-onset post-stroke seizure)：中風兩週後之無誘發因子所產生的發作。

3.4 中風後癲癇 (post-stroke epilepsy)：中風後無誘發因子所產生兩次或兩次以上的發作。

4. 中風後發作及癲癇疾病生理學 (Pathophysiology of post-stroke seizure and epilepsy)

4.1 缺血性腦中風

4.1.1 早發性中風後發作

4.1.1.1 缺血性腦中風後急性症狀性發作及早發性中風後發作被認為是因腦細胞的生化功能異常而導致腦組織出現不穩定電位現象。急性缺血可導致在中風周圍的腦

組織，細胞內鈣、鈉離子的濃度以及細胞外 glutamate 的濃度同時增加，進而，導致繼發性神經元損傷而產生皮質興奮及癲癇發生 (epileptogenesis)。

4.1.1.2 缺血性腦組織 (penumbra) 可能因含有電位不穩定的組織而形成癲癇病灶。

4.1.1.3 實驗數據顯示，癲癇的產生可因腦組織缺血時偏高的血糖而增加。

4.1.2 遲發性中風後發作及中風後癲癇

4.1.2.1 遲發性中風後發作及中風後癲癇被認為是由神經膠質增生 (gliosis) 和腦膜腦質瘢痕 (meningocerebral cicatrix) 的產生所引起的。細胞膜性質改變、傳入神經阻滯 (deafferentation)、選擇性神經元喪失及側支出芽 (collateral sprouting)，可能導致足以引起癲癇發作的神經元過度興奮 (hyperexcitbility) 和同步 (synchrony)。

4.2 出血性腦中風

4.2.1 出血性腦中風可能因血液中代謝產物，如血鐵質 (hemosiderin)，引起局部大腦皮質刺激而導致癲癇發作。

5. 中風後癲癇的診斷 (Diagnosis of post-stroke epilepsy)

5.1 前言

無論引起癲癇發作的原因為何，診斷癲癇的最基本原則還是回歸到詳細的病史詢問和理學檢查。可以依此初步判斷病患是否為癲癇發作，亦可提供可能的癲癇分類，這對於後續檢查的安排和抗癲癇藥物的選擇有所助益。

5.2 尋找病因

曾有腦中風的病患出現癲癇發作時，並不代表腦中風就是引起癲癇發作唯一的原因，還是應該查明所有的可能，建議分成二方面去尋找答案：

5.2.1 顱外系統性病因：安排 complete blood count、Na、K、Ca、Mg、blood sugar、renal function、liver function 等檢查。

5.2.2 顱內病因：應優先排除再中風之可能性，尤其是中風病患在發作完之後有意識改變或出現新的局部神經學症狀時，更應懷疑再度中風。其他如腦瘤或是腦炎及腦膜炎也可能會引起發作。

5.3 發作類型

5.3.1 中風後癲癇發作的分類依各家研究的結果而有所不同，總歸起來，最多的是部分發作 (partial seizures)，約占 17-66%，其中以單純部分發作 (simple partial seizures) 占的比例最大，而大部分的單純部分發作都是運動型 (with motor signs) ，複雜部分發作 (complex partial seizures)

反而比較少觀察到。

5.3.2 統計也發現單純部分發作比較容易出現在早發性中風後發作，而遲發性中風後發作則是全面強直陣攣發作 (generalized tonic-clonic seizures) 常見。要注意的是若中風後病患出現全面強直陣攣發作，必須優先排除顱外系統性病因的可能。

5.3.3 持續癲癇發作狀態 (status epilepticus) 也可能出現，不過統計起來比較少見，大部分是觀察到出現在早發性中風後發作。

5.4 檢查工具

5.4.1 中風後一星期內的腦電圖如果有出現棘波 (spikes)、銳波 (sharp waves)，或週期性單側癲癇樣放電，似乎將來出現癲癇發作的機會比較高。但是腦電圖並不能夠預測一位中風後的病患以後是否會出現癲癇發作。

5.4.2 有些中風病患的腦電圖並沒有癲癇波，後來還是出現中風後癲癇發作。

5.4.3 中風後癲癇發作的病患，如果發作後沒有恢復意識，腦電圖可以排除是否為非抽搐型持續癲癇發作狀態 (non-convulsive status epilepticus) ，以確定治療的成功與否。

5.4.4 影像學檢查包括電腦斷層和核磁共振，其中核磁共振可以提供更多的資訊以協助診斷，若考慮時效性或病患有不適宜做核磁共振的禁忌時，則可以安排電腦斷層。

5.5 鑑別診斷

老年人是中風病患最大的族群，而老年人在癲癇發作時所表現出來的臨床現象不一定是抽搐型全面發作(convulsive generalized seizure) ，有時只是局部身體部位抖動、短暫意識不清、眩暈、驚嚇及眼前昏暗等症狀，需與其他疾病做鑑別診斷 (表 1)。

表 1. 癲癇發作的鑑別診斷

Neurological	Transient ischemic attack Transient global amnesia Migraine Restless legs syndrome
Cardiovascular	Vasovagal syncope Orthostatic hypotension Cardiac arrhythmias Structural heart disease Carotid sinus syndrome
Endocrine/metabolic	Hypoglycemia Hyponatremia Hypokalemia
Sleep disorders	Narcolepsy Obstructive sleep apnea Periodic limb movement disorder Hypnic jerks Rapid eye movement sleep disorders
Psychological	Non-epileptic psychogenic seizures

6. 中風後癲癇危險因子 (Risk factors of post-stroke epilepsy)

6.1 急性症狀性發作及早發性中風後發作

6.1.1 中風位置包含大腦皮質 (level B)

6.1.2 出血性中風或缺血性中風合併出血性轉化 (hemorrhagic transformation) (level B)

6.1.3 蜘蛛膜下腔出血 (level B)

6.1.4 顱內靜脈竇血栓形成 (level B)

6.1.5 大範圍中風 (level B)

6.1.6 中風嚴重程度 (level B)

6.1.7 糖尿病 (level B)

6.1.8 腦波出現週期性單側癲癇樣放電 (PLED) (level B)

6.1.9 一前瞻性研究指出年紀較輕中風病患 (<75 歲) 相較於年長中風病患及有急性感染之病患有較高機率出現早發性中風後發作 (level B)

6.2 遲發性中風後發作

6.2.1 中風位置包含大腦皮質 (level B)

6.2.2 大範圍中風 (level B)

6.2.3 早發性中風後發作 (level B)

6.2.4 中風嚴重程度 (level B)

6.3 中風後癲癇

6.3.1 中風位置包含大腦皮質 (level B)

6.3.2 出血性中風 (level B)

6.3.3 中風嚴重程度 (level B)

6.3.4 遲發性中風後發作 (level B)

6.3.5 大範圍中風 (level B)

6.3.6 陳舊性腦血管損傷 (level B)

6.3.7 一前瞻性研究指出年紀較輕中風病患 (<65 歲) 相較於年長中風病患(>85 歲) 有較高機率出現中風後癲癇 (level B)

7. 中風後癲癇的處理及治療 (Management and treatment of post-stroke epilepsy)

7.1 前言

由於目前仍缺乏中風後發生癲癇的絕對預測因子，各國各洲組織準則不一，對於中風後癲癇用藥時機、劑量、種類和使用期間尚無共識。

7.2 使用抗癲癇藥物時機

7.2.1 鑑於病患發生中風後發作的頻率很低，或是缺乏絕對預測其可能成為中風後癲癇因子的狀態下，決定何時開始治療一中風後發作患者是困難的。

7.2.2 文獻中關於發生遲發性發作後再發生第二次發作的機會介於 54% 至 66%之間；而早發性發作後再度發作的機會則都小於 43%。

7.2.3 大多醫師會憑自身經驗選擇當在過去二至三年內有中風病史並合併有遲發性發作的病患加以治療。

7.2.4 一回溯性研究指出在初次早發性中風後發作患者即給予使用藥物，日後在停用藥物後並不會降低癲癇再發的機會。

7.2.5 針對復發性發作的中風患者，不論是早發性或是遲發性建議俱需要抗癲癇藥物治療。

7.3 選擇何種抗癲癇藥物

7.3.1 文獻上對於中風後癲癇的藥物治療並沒有指出哪一種抗癲藥物有較佳的療效，雖然大多數的中風後癲癇均可用單一種藥物得到有效的治療。在一回溯性研究顯示，88%中風後癲癇患者可以使用單一藥物治療 (monotherapy) 得到有效的治療。另一前瞻性研究顯示 67%中風後癲癇患者可以單一藥物治療達到一年以上的 seizure free。

7.3.2 針對這個族群在抗癲癇藥物的選擇上必須有許多的考量，大多數的研究傾向新型抗癲癇藥物針對老人族群在療效上與第一代抗癲癇藥物相似，但卻有較佳的安全性。

7.3.3 對於所有抗癲癇藥物而言，主要因劑量相關的副作用為鎮靜，尤其是老年中風族群。

7.3.4 由於大多中風患者必須服用多種藥物，因此藥物間的交互作用即成為一重要的考量。第一代抗癲癇藥物主要從肝臟代謝，而且有高度的蛋白質結合性 (如 Phenytoin、Valproic acid) 。舉例而言: Warfarin 和 Phenytoin 有明顯的交互作用導致很難持續維持兩種藥物的治療濃度。

7.3.5 一前瞻性的隨機試驗比較新一代抗癲癇藥物

Lamotrigine 以及舊一代抗癲癇藥物 Carbamazepine 針對中風後癲癇治療結果顯示，Lamotrigine 組因較少的副作用而產生較低的退縮率 (withdrawal rate) 。

7.3.6 另一前瞻性的隨機試驗比較新一代抗癲癇藥物 Levetiracetam 以及舊一代抗癲癇藥物 sustained-release Carbamazepine 針對遲發性中風後發作治療結果顯示，兩組在治療成效上相當，但使用 Levetiracetam 組有明顯較低的副作用，尤其是針對認知功能方面。

7.3.7 一針對中風後癲癇前瞻性研究顯示，Gabapentin 為單一藥物治療能有效治療 81%的患者達到 30 個月沒有癲癇再發作。

7.3.8 幾個小規模以 Levetiracetam 做為單一治療的研究顯示，對於中風後發作的老年人而言，Leveriacetam 是有效且耐受力高的治療藥物。

7.3.9 一回顧性的文獻指出低劑量 Lamotrigine 或 Gabapentin 對於中風後發作，老年癲癇族群或是年輕族群需要抗凝血劑 (anti-coagulants) 治療者為理想的第一線治療藥物。

7.4 持續癲癇發作狀態

7.4.1 若中風後發生持續癲癇發作狀態，此為神經科急症需積極治療。治療方式依發作的狀態與時間，陸續給予靜脈注射抗癲癇藥物。

7.4.2 30 分鐘以內- 早期持續癲癇發作狀態 (early status epilepticus) ：立即給予 Benzodiazepines 類藥物，包括靜脈注射 Lorazepam 或

Diazepam。若癲癇發作無法停止，可於給藥後 5-10 分鐘再給予一劑藥物。

7.4.3 30-120 分鐘- 持續癲癇發作狀態形成階段 (established status epilepticus) ：

經過第一階段的 Benzodiazepines 治療後，仍有 35-45% 無法控制發作，此階段用藥以注射型抗癲癇藥物為主，用藥選擇為：

- Phenytoin：注意給藥的速度及可能造成心律不整或嚴重皮膚過敏 (如 Steven-Johnson syndrome) 的副作用。
- Valproic acid：許多研究報告呈現治療效果及安全性，但兩歲以下、有肝病、粒線體疾病或孕婦則是禁忌。
- Levetiracetam：腎臟功能障礙患者使用時，必須調整劑量；對於嚴重肝臟功能障礙患者，再決定投與劑量時，應先評估其腎臟功能，當肌氨酐酸清除率小於 70ml/min，建議將劑量減半。

7.4.4 超過 120 分鐘- 頑固型持續癲癇發作狀態 (refractory status epilepticus)：

此階段用藥原則上需加上全身性麻醉藥物，包括 Midazolam 、Phenobarbital、Thiopentone (sodium thiopental)、Pentobarbital 或 Propofol。選用全身性麻醉性藥物時，需在加護單位內密切觀察，視需要插入氣管內管並使用呼吸器，監測血壓以適時維持生命跡象穩定。

7.4.5 超過 24 小時 - 極頑固型持續癲癇發作狀態 (super-refractory status epilepticus) ：

指在使用全身性麻醉藥物後，仍有連續或反覆癲癇發作超過 24 小時，死亡率高達 30-50%。

7.4.6 當進入使用麻醉性藥物的情況下，即使已經達到控制臨床癲癇發作狀態，病人仍可能處於隱晦性持續癲癇發作狀態 (subtal status epilepticus)，需小心監控並逐漸減少麻醉性藥物。而連續靜脈注射藥物仍須停止，轉換成未來口服藥物達長期控制以及拔除呼吸管的目的。

7.5 可否停藥

7.5.1 依一般癲癇治療準則，癲癇患者在臨床上若超過兩年以上無癲癇發作可以考慮逐步停用抗癲癇藥物。停藥與否需依每一個病人個別情況來決定，某些因素會不利於停止抗癲癇藥物 (如表 2)。

7.5.2 中風後癲癇為症狀性癲癇 (symptomatic epilepsy)，且多數伴有神經系統的缺損及腦電圖之異常，在考慮停用藥物時須更加謹慎。

7.6 中風後癲癇預防

7.6.1 在 2010 年及 2014 年，Cochrane Collaboration 二度針對所有抗癲癇藥物使用於中風後癲癇預防的藥物試驗進行證據分析，結果仍然令人失望，所有的藥物證據力都未達統計上意義。

7.6.2 一針對自發性腦出血的病人試驗研究中，使用 Valproic acid 治療組對於 14 天內的早發性發作雖只能降低些微發生率，但對於一年後病患的 NIHSS score 卻有明顯改善，間接推論 Valproic acid 具有神經保護效用的可能性。

7.6.3 過去在抗癲癇藥物用於實驗性動物中風模式的觀察，自 90 年代即有記錄。作法大都為利用動脈堵塞 (middle cerebral artery occlusion 或 internal carotid artery occlusion) 之方法模擬臨床中風，然後在血管堵塞前或堵塞後 (reperfusion 或有或無) 之某一時間點，給與抗癲癇藥物；大部分之研究重點在於觀察其是否對神經細胞有保護作用 (梗塞之區域大小或細胞死亡程度) ，而非癲癇發作或腦電圖之變化。只有極少部分研究針對癲癇發作或腦電圖之分析。神經細胞之保護作用，在電生理功能上與減少癲癇發作是否成正相關，理論基礎上雖有其立足點，但此部分文獻是否能直接作為臨床腦中風相關癲癇發作之預防或治療參考，仍需進一步特定研究。

7.7 結論

證據顯示遲發性發作的患者有較高復發的機會，需要使用抗癲癇藥物治療。至於抗癲癇藥物的選擇並無證據顯示使用何種有較佳療效，只是傾向新型抗癲癇藥物相較於第一代抗癲癇藥物有較佳的安全性並且有較少的交互作用。至於中風後癲癇的預防性治療，目前證據力均未達統計上意義，故如中風後未發生發作則不建議使用抗癲癇藥物。

表 2. 停止抗癲癇藥物：有利及不利因素

▶ **Favorable**	▶ **Unfavorable**
Age of onset greater than 2 years and less than 11 or 12 years	Age of onset greater than age 10 to 12 years
Idiopathic etiology	Symptomatic etiology
Normal mentation	Mental retardation
Normal neurologic examination	Abnormal neurologic examination
Childhood absence epilepsy	Juvenile myoclonic epilepsy
Benign rolandic epilepsy childhood	Symptomatic partial epilepsy
Prompt initial AED response	Poor initial AED response
Infrequent seizures	More than one AED at time of discontinuance
Low drug levels at time of decision	EEG abnormalities
Seizure-free interval much greater than 2 years	Family history of epilepsy

8. 抗癲癇藥物的藥物交互作用及使用於特殊族群 (Drug interaction of antiepileptic drugs and their uses in special groups)

8.1 抗癲癇藥物的藥物交互作用

8.1.1 抗癲癇藥物與許多其他藥物都主要由肝臟代謝，因此臨床上許多藥物交互作用都是由此代謝路徑而引起。肝臟中的氧化反應主要由 cytochrome P450 酵素系統負責，其中以 CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 3A4 等為主要影響抗癲癇藥物與其他藥物交互作用的機轉。此外，uridine glucuronyl transferases (UGTs) 與

epoxide hydrolase (EH) 等也都與抗癲癇藥物的代謝和藥物交互作用相關。

8.1.2 許多抗癲癇藥物會誘導 cytochrome P450 酵素的作用，使得藥物代謝增加而導致藥物效果降低。另一方面，也有許多抗癲癇藥物會抑制 cytochrome P450 酵素的作用，使得藥物代謝減少而導致血中藥物濃度升高。Carbamazepine、Phenobarbital、Phenytoin 是廣泛性誘導劑 (誘導 CYP3A4、CYP 2C9、CYP2C19 、UGT 及 EH) ，而 Oxcarbazepine 及 Topiramate 只誘導 CYP3A4，反之，Valprovate 是廣泛性抑制劑 (抑制 CYP 2C9、CYP2C19 、UGT 及 EH) ，而 Oxcarbazepine 及 Topiramate 只抑制 CYP2C19 (表 3) 。當併用這些抗癲癇藥物時 (表 4) ，應小心監測藥物的作用與/或毒性。

表 3. 與抗癲癇藥物 (AED) 代謝相關的主要酵素

	CYP 3A4	CYP 2C9	CYP 2C19	UGTs	Epoxide hydrolase
誘導酵素的 AEDs	Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin Topiramate	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Carbamazepine Lamotrigine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin
抑制酵素的 AEDs		Phenytoin Valproate	Oxcarbazepine Topiramate Valproate Zonisamide	Valproate	Valproate

表 4. 抗癲癇藥物因藥動學發生藥物交互作用的可能分類

高可能性	中等可能性	低/無可能性
Carbamazepine Perampanel Phenobarbital Phenytoin Valproate	Clonazepam Lamotrigine Lacosamide Oxcarbazepine Tiagabine Topiramate Zonisamide	Gabapentin Levetiracetam Pregabalin Vigabatrin

8.2 抗癲癇藥物與中風後常用藥物可能會造成的藥物交互作用

8.2.1 口服抗凝血劑

- Warfarin 是經由 CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8、CYP2C18、CYP1A2 與 CYP3A4 等酵素代謝。
- Apixaban 主要經由 CYP3A4 代謝。
- Rivaroxaban 是由 CYP3A4、CYP3A5 與 CYP2J2 代謝。
- Dabigatran 的代謝雖與 CYP450 系統無關，但其吸收是以 P-glycoprotein 媒介，Carbamazepine 及 Phenytoin 皆為 P-glycoprotein 的誘導劑，因此當 Dabigatran 與 Carbamazepine 或 Phenytoin 併用時，會減低 Dabigatran 的血中濃度，且即使停止上述抗癲癇藥物後，此效果仍可能持續至數週後。

因此，Warfarin、Apixaban、Rivaroxaban 及 Dabigatran 都有可能與抗癲癇藥物產生交互作用，若必須合併使用時，宜視情況監測抗凝血療效與出血症狀。

8.2.2 抗血小板藥物

- Clopidogrel 是經由 CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6 與 CYP1A2 代謝。
- Ticlopidine 廣泛經肝臟代謝。
- Ticagrelor 主要經由 CYP3A4 代謝。

因此這些抗血小板藥物都可能會與抗癲癇藥物發生藥物交互作用。

8.2.3 抗心律不整藥物

- Amiodarone 主要由 CYP3A4 與 CYP2C8 代謝，與 Phenytoin 併用時，Amiodarone 的濃度可能降低，同時 Phenytoin 的濃度可能上升；Oxcarbazepine 併用時，Amiodarone 的濃度可能降低；跟 Vigabatrin 併用可能有眼睛方面的傷害。
- Quinidine、Disopyramide 與 Dofetilide 都主要由 CYP3A4 代謝，與 Oxcarbazepine、Phenytoin 或 Phenobarbital 併用時，抗心律不整藥物的濃度可能會降低。
- Dronedarone 亦由 CYP3A 代謝，與 Carbamazepine、Phenytoin 併用可能會降低 Dronedarone 的濃度。
- Lidocaine 主要由 CYP1A2 代謝，口服劑型與 Carbamazepine、Phenytoin 或 Phenobarbital 併用時可能會降低 Lidocaine 的濃度。

- Mexiletine 主要經 CYP2D6 與 1A2 代謝，與 Phenytoin 併用時 Mexiletine 的血中濃度可能會降低。
- Propafenone 由 CYP2D6、CYP3A4 及 CYP1A2 代謝，與 Phenobarbital 併用時可能會降低 Propafenone 的濃度。
- Lacosamide 在某些病患會引起 PR interval 延長，與 Flecainide、Lidocaine、Mexiletine、Propafenone 併用時宜小心監測心電圖。

8.2.4 降血壓藥物

鈣離子阻斷劑的 Diltiazem、Verapamil，以及像是 Felodipine、Nifedipine、Nisoldipine 等 Dihydropyridine 類，都是經 CYP450 系統代謝的藥物，因此與抗癲癇藥物併用時宜小心監測血壓變化。

8.2.5 降血糖藥物

經 CYP 酵素系統代謝的口服降血糖藥物包括：

- Glimepiride (CYP2C9)
- Glibenclamide (CYP2C9)
- Glipizide (CYP2C9)
- Nateglinide (CYP2C9 與 CYP3A4)
- Rosiglitazone (CYP2C8 與 CYP2C9)
- Pioglitazone (CYP2C8、CYP3A4、CYP2C9、CYP1A1 與 CYP1A2)
- Saxagliptin (CYP3A4 與 CYP3A5)

雖無臨床證據證實這些藥物與抗癲癇藥物之間的藥物交互作用，但在合併使用時得小心血糖變化。

8.2.6 降血脂藥物

HMG-CoA reductase inhibitors 當中，Lovastatin 與 Pravastatin 都廣泛經肝臟代謝，包括 Atorvastatin、Fluvastatin 與 Simvastatin 等都主要經 CYP 酵素系統代謝，當併用會誘導或抑制 CYP 酵素的抗癲癇藥物時 (請參見表 3)，宜小心監測上述藥物可能有的不良反應。

表 5. 可能與抗癲癇藥物產生交互作用的中風後常用藥物

藥物	影響/作用	建議
口服抗凝血劑 Warfarin Apixaban Rivaroxaban Dabigatran	抗凝血藥物濃度可能會受到影響	若必須合併使用時，宜視情況監測抗凝血療效與出血症狀
抗血小板藥物 Clopidogrel Ticlopidine Ticagrelor	抗血小板藥物濃度可能會受到影響	若必須合併使用時，宜視情況監測出血症狀
抗心律不整藥物 Amiodarone Quinidine Disopyramide Dofetilide Dronedarone Lidocaine Mexiletine Propafenone	抗心律不整藥物濃度可能會受到影響	若必須合併使用時，宜視情況監測心電圖變化
降血壓藥物 Diltiazem Verapamil Felodipine Nifedipine Nisoldipine	降血壓藥物濃度可能會受到影響	若必須合併使用時，宜小心監測血壓變化

降血糖藥物 Glimepiride Glibenclamide Glipizide Nateglinide Rosiglitazone Pioglitazone Saxagliptin	降血糖藥物濃度可能會受到影響	若必須合併使用時，宜小心監測血糖變化
降血脂藥物 Lovastatin Pravastatin Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin	降血脂藥物濃度可能會受到影響	若必須合併使用時，宜小心監測降血脂藥物之不良反應

8.3 抗癲癇藥物在特殊族群中的使用

8.3.1 肝功能不良的病患族群：肝功能不良的病患在使用經肝臟代謝的抗癲癇藥物時宜特別小心，可能需減低劑量。若肝功能嚴重不良或有活動性的肝臟疾病，宜考慮選用非由肝臟為主要代謝途徑的抗癲癇藥物 (詳見表 6) 。若在使用藥物後，常見之肝功能檢測值 (如 AST、ALT 等) 升高 2 到 3 倍以上時，宜小心監測藥物的濃度或毒性反應。

8.3.2 腎功能不良的病患族群：有腎功能異常的病患，在使用經腎臟排泄的抗癲癇藥物時，得依腎臟功能調整建議劑量。若腎臟功能嚴重不足時，宜考慮使用較不受腎功能影響的抗癲癇藥物 (詳見表 6) 。

8.3.3 精神或情緒障礙的病患族群：抗癲癇藥物中有兩類是有精神性藥物的特性。一類是會強化 gamma-aminobutyric acid (GABA) 抑制性神經

傳導的藥物，產生鎮靜的作用也較容易影響認知。另一類則是減少 glutamate 興奮性神經傳導的藥物，會產生焦慮與抗憂鬱的作用，例如 Lamotrigine。臨床上，在治療有精神或情緒障礙的病患時，得於治療前考慮上述狀況選擇適用的藥物。

表 6. 抗癲癇藥物的代謝途徑

Drug	Elimination Route (%)	
	Renal	Liver
Carbamazepine	1	99
Clonazepam	<5	>90
Ethosuximide	<20	>80
Felbamate	50	50
Gabapentin	100	0
Lamotrigine	10	90
Levetiracetam	100	0
Oxcarbazepine	1	99
Phenobarbital	25	75
Phenytoin	5	95
Pregabalin	98	2
Tiagabine	2	98
Topiramate	65	35
Valproate	2	98
Vigabatrin	100	0
Zonisamide	35	65

Adapted from

1. Glenda Lacerda, MD. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction NEUROLOGY 2006;67(Suppl 4):S28–S33

2. Rene H, Levy. Antiepileptic drug Fifth edition 2002.

3. Emilio Perucca. Br J Clin Pharmacol 61:3 246–255

8.4 監測抗癲癇藥物濃度的時機

抗癲癇藥物的血中濃度不需常規監測。傳統的抗癲癇藥物如 Carbamazepine、Phenobarbital、Phenytoin 或 Valproate 可監測濃度，但新一代抗癲癇藥物通常無法監測濃度。若有下列狀況，可考慮監測的血中濃度：

- 懷疑有藥物過量時；
- 癲癇持續發作時；
- 懷疑病人未依醫囑服藥時；
- 調整藥物劑量後等；
- 其他狀況，例如，處理藥物交互作用或懷孕時。

表 7. 抗癲癇藥物的有效治療濃度範圍參考值

藥名	有效治療濃度範圍
Carbamazepine	4-12 mcg/mL (total) 1-3 mcg/mL (free form)
Phenobarbital	15-40 mcg/mL (total)
Phenytoin	10-20 mcg/mL (total) 1-2 mcg/mL (free form)
Valproate	50-100 mcg/mL (也可能需>100 mcg/mL) 2.5-10 mcg/mL (free form)

內容採自 *Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics, 2nd edition. McGraw-Hill Publishing Company, 2008.* 請參考各醫院實驗室之標準值。

表 8. 抗癲癇藥物的劑型、代謝、藥物交互作用及注意事項

藥名	IV 劑型	是否可管灌	蛋白結合率	代謝及清除	酵素的誘率及抑制	可能有交互作用的抗癲癇藥物	可能有交互作用的中風後常用藥物	注意事項
Carbamazepine (註 4)	無	否 (註 1)	76%	>90 percent metabolized by CYP3A4 (major) and 1A2/2C8 (minor) to active (epoxide) and inactive metabolites Dose adjustment is needed in severe renal impairment; use is not recommended in moderate or severe hepatic impairment	Potent and broad spectrum inducer of CYP, UGT-glucuronidation, and P-gp	• Clobazam • Lamotrigine • Levetiracetam • Perampanel • Phenobarbital • Phenytoin • Topiramate • Valproic acid	抗血小板藥物 • Ticlopidine 口服抗凝血劑 • Apixaban • Dabigatran • Rivaroxaban • Warfarin 降血脂藥物 • Simvastatin 降血壓藥物 • Calcium channel blockers 抗心律不整藥物 • Disopyramide • Dofetilide • Dronedarone • Lidocaine	• 有發生罕見之嚴重皮膚不良反應，包括毒性皮膚壞死（Toxic epidermal necrolysis, TEN）及史蒂文生氏強生症候群（Stevens-Johnson syndrome, SJS）的案例報告。 • 病患若發生嚴重皮膚症狀時應立即停藥，並尋求其他治療方式。若病人的祖先屬於可能帶有 HLA-B*1502 基因的亞洲族群，在使用 Carbamazepine 治療前，宜考慮檢測是否帶有 HLA-B*1502 基因。 • 需注意低血鈉(hyponatremia)，建議本身即有低血鈉風險或併用會影響血鈉平衡的藥物之病患，宜密切監測血鈉平衡（尤其在剛使用的前三個月）。 • 有 autoinduction 現象。
Clobazam	無	是	80-90%	>90 percent metabolized by CYPs 3A4, 2C19, 2B6 and non-CYP transformations to active (N-desmethylclobazam) and inactive metabolites Dose adjustment is needed in hepatic impairment	Inhibits CYP2D6 (moderate) and UGT-glucuronidation Induces CYP3A4 (weak to moderate)	• Carbamazepine • Gabapentin • Lamotrigine • Levetiracetam • Perampanel • Phenobarbital • Phenytoin • Pregabalin • Tiagabine • Topiramate • Valproate • Vigabatrin • Zonisamide	無	無
Gabapentin (註 4)	無	是*	<3 %	>95 percent renally excreted as unchanged drug (ie, does not undergo hepatic metabolism) Dose adjustment is needed in renal impairment	無	• Clobazam	無	• bioavailability 與劑量有關，在 3600 mg/day bioavailability 只有 35%。 • 腎功能異常時需調整劑量。

藥名	IV 劑型	是否可管灌	蛋白結合率	代謝及清除	酵素的誘率及抑制	可能有交互作用的抗癲癇藥物	可能有交互作用的中風後常用藥物	注意事項
Lacosamide (註 4)	無	是	< 15%	40 percent renally excreted as unchanged drug; 30 percent metabolized by non-CYP transformations (including methylation) to inactive metabolites Dose adjustment is needed in hepatic and renal impairment	Inhibits 2C19 (minor)	• Phenobarbital • Phenytoin	降血壓藥物 • Nicardipine 抗心律不整藥物 • Flecainide • Lidocaine • Mexiletine • Propafenone	• 當治療有增加心臟疾患風險的老年病患或合併使用已知會延長 PR 間期的藥物時宜特別注意。
Lamotrigine (註 4)	無	是	55%	>90 percent metabolized by UGT-glucuronidation and other non-CYP transformations to inactive metabolites Dose adjustment is needed in moderate to severe renal or hepatic impairment	May induce its own metabolism by UGT-glucuronidation (minor)	• Carbamazepine • Clobazam • Oxcarbazepine • Phenobarbital • Phenytoin • Valproic acid	無	• 有發生罕見之嚴重皮膚不良反應，包括毒性皮膚壞死（Toxic epidermal necrolysis, TEN）及史蒂文生氏強生症候群（Stevens-Johnson syndrome, SJS）的案例報告。 • 與 Valproate 併用時，因 Valproate 抑制 Lamotrigine 代謝而增加皮膚過敏的風險，因此兩者併用時（尤其初次使用），Lamotrigine 的劑量宜減半。
Levetiracetam (註 4)	有	是*	< 10%	>65 renally excreted as unchanged drug; 24 percent metabolized by non-CYP transformation (including amidase hydrolysis) to inactive metabolites Dose adjustment is needed in renal impairment	無	• Carbamazepine • Clobazam	無	• 有 irritability、agitation 的案例報告。

藥名	IV 劑型	是否可管灌	蛋白結合率	代謝及清除	酵素的誘率及抑制	可能有交互作用的抗癲癇藥物	可能有交互作用的中風後常用藥物	注意事項
Oxcarbazepine (註 4)	無	是*	40%	Prodrug; 70 percent of active (MHD) form undergoes UGT-glucuronidation; 30 percent is renally excreted as unchanged active drug Dose adjustment is needed in severe renal impairment	Induces CYP3A4 (moderate to severe) and UGT-glucuronidation but does not induce its own metabolism	• Carbamezepine • Lamotrigine • Perampanel • Phenobarbital • Phenytoin • Valproic acid	抗血小板藥物 • Clopidogrel 口服抗凝血劑 • Apixaban • Rivaroxaban 降血脂藥物 • Simvastatin 降血壓藥物 • Calcium channel blockers 抗心律不整藥物 • Amiodarone • Disopyramide • Dofetilide • Quinidine	• 需注意低血鈉(hyponatremia)，建議本身即有低血鈉風險或併用會影響血鈉平衡的藥物之病患，宜密切監測血鈉平衡（尤其在剛使用的前三個月）。 • 曾發生罕見之嚴重皮膚不良反應，包括毒性皮膚壞死（Toxic epidermal necrolysis, TEN ）及史蒂文生氏強生症候群（ Stevens-Johnson syndrome, SJS ）的案例報告，病患若發生嚴重皮膚症狀時應立即停藥，並尋求其他治療方式。若病人的祖先屬於可能帶有 HLA-B*1502 基因的亞洲族群，在使用 Oxarbazepine 治療前，宜考慮檢測是否帶有 HLA-B*1502 基因。
Perampanel	無	是	95-96%	>70 percent metabolized by CYPs 3A4, 3A5 and non-CYP transformations to inactive metabolites Dose adjustment is needed in mild or moderate hepatic impairment	Appears to induce metabolism of progestin-containing hormonal contraceptives	• Carbamazepine • Clobazam • Phenytoin • Oxcarbazepine	無	• 劑量調高時宜特別注意心理與行為上的變化。
Phenobarbital	有	是	20-45%	75 percent metabolized by CYPs 2C19, 2C9 (minor) and glucosidase hydrolysis and 2E1 (minor) to inactive metabolites; 25 percent excreted renally as unchanged drug Dose adjustment is needed in severe renal or hepatic impairment	Potent and broad spectrum inducer of CYP and UGT-glucuronidation	• Carbamazepine • Clobazam • Diazepam • Lacosamide • Lamotrigine • Lorazepam • Midazolam • Oxcarbazepine • Perampanel • Phenytoin • Valproic acid	口服抗凝血劑 • Apixaban • Dabigatran • Rivaroxaban • Warfarin 降血壓藥物 • Beta-blockers • Calcium channel blockers • Thiazides 抗心律不整藥物 • Disopyramide • Dofetilide • Dronedarone • Lidocaine • Propafenone • Quinidine	• 注意鎮靜及嗜睡副作用。

藥名	IV 劑型	是否可管灌	蛋白結合率	代謝及清除	酵素的誘率及抑制	可能有交互作用的抗癲癇藥物	可能有交互作用的中風後常用藥物	注意事項
Phenytoin (註 4)	有	否 (註 2)	90%	>90 percent metabolized by CYPs 2C9, 2C19 and 3A4 (minor) and non-CYP transformations to inactive metabolites; clearance is dose dependent, saturable, and may be subject to genetic polymorphism Dose adjustment is needed in severe renal or hepatic insufficiency; monitoring of free (unbound) concentrations also suggested	Potent and broad spectrum inducer of CYP and UGT-glucuronidation	• Benzodiazepines • Carbamazepine • Clobazam • Lacosamide • Lamotrigine • Oxcarbazepine • Perampanel • Phenobarbital • Topiramate • Valproic acid • Vigabatrin • Zonisamide	抗血小板藥物 • Ticlopidine • Clopidogrel 口服抗凝血劑 • Apixaban • Dabigatran • Warfarin 降血脂藥物 • HMG-CoA reductase inhibitors，但不包括 Pitavastatin 與 Rosuvastatin 降血壓藥物 • Calcium channel blockers 抗心律不整藥物 • Amiodarone • Disopyramide • Dofetilide • Lidocaine • Mexiletine • Quinidine	• 牙齦肥厚及毛髮增生。
Pregabalin (註 4)	無	是	無	>95 excreted renally as unchanged drug Dose adjustment is needed in renal impairment	無	• Clobazam • Perampanel	無	• 注意鎮靜及體重增加。
Tiagabine (註 4)	無	是	96%	>90 percent metabolized by CYP3A4 and non-CYP transformations to inactive metabolites	無	• Carbamazepine • Clobazam • Perampanel • Phenobarbital • Phenytoin	無	• 在血細胞計數、腎功能、肝功能及血液生化學上可能出現異常的副作用。

藥名	IV 劑型	是否可管灌	蛋白結合率	代謝及清除	酵素的誘率及抑制	可能有交互作用的抗癲癇藥物	可能有交互作用的中風後常用藥物	注意事項
Topiramate (註 4)	無	是	15-41%	>65 percent excreted renally as unchanged drug; <30 percent metabolized by non-CYP transformations to inactive metabolites; extent of metabolism is increased ~50 percent in patients receiving enzyme inducing AEDs Dose adjustment is needed in moderate and severe renal or hepatic impairment	Inhibits CYP2C19 (minor) Induces CYP3A4 (minor)	• Carbamazepine • Clobazam • Perampanel • Phenytoin • Valproic acid	降血壓藥物 • Loop diuretics • Thiazides	• 急性近視及青光眼、腎結石及少汗等副作用。
Valproate (註 4)	有	否* (註 3)	濃度 40 mcg/mL 時約 90%，濃度 130 mcg/mL 時約 81.5%	>95 percent undergoes complex transformations including CYPs 2C9, 2C19, 2A6, UGT-glucuronidation and other non-CYP transformation Dose adjustment is needed in hepatic impairmen	Moderate broad spectrum inhibitor including CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2E1 and UGT-glucuronidation Minor or moderate inducer of CYP2A6	• Carbamazepine • Clobazam • Lamotrigine • Lorazepam • Oxcarbazepine • Phenytoin • Phenobarbital • Topiramate	口服抗凝血劑 • Warfarin	• 高血氨症、體重增加、顫抖及掉髮。 • 婦女注意高畸型胎比率。
Vigabatrin	無	是	無	>90 percent excreted renally as unchanged drug Dose adjustment is needed in renal impairment	Induces CYP2C9	• Clonazepam • Perampanel • Phenytoin	抗心律不整藥物 • Amiodarone	• 可能會有視野缺損的副作用。

藥名	IV 劑型	是否可管灌	蛋白結合率	代謝及清除	酵素的誘率及抑制	可能有交互作用的抗癲癇藥物	可能有交互作用的中風後常用藥物	注意事項
Zonisamide (註 4)	無	是	40-60%	>65 percent metabolized by CYPs 3A4, 2C19 (minor) and non-CYP transformations Dose adjustment and/or slower titration is needed in mild renal impairment or hepatic impairment; not recommended in patients with moderate or severe renal impairment	無	• Clobazam • Perampanel • Phenobarbital • Phenytoin	無	• 可能會有食慾不振、體重下降、腎結石及重碳酸鹽不平衡等副作用 。

(註 1): 緩釋劑型，若磨粉管灌可能會使藥效快速釋放。
(註 2): 膠囊打開後，與食物併服會減少 phenytoin 的溶解度。
(註 3): 緩釋劑型，若磨粉管灌可能會使藥效快速釋放。
(註 4): 長期使用宜注意是否有憂鬱、自殺微兆。
*有口服液劑型
AEDs: antiepileptic drugs; CYP: cytochrome P450; MHD: monohydroxy derivative active form of oxcarbazepine; P-gp: membrane P-glycoprotein multidrug resistance transporter; UGT-glucuronidation: metabolism by uridine 5'diphosphate-glucuronyltransferases
Adapted from 2015 UpToDate

參考文獻 (References)

Alvarez-Sabín J, Montaner J, Padró L, et al. Gabapentin in late-onset poststroke seizures. *Neurology* 2002;59(12):1991-3.

Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28(8):1590-4.

Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N, et al. Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study. *PLoS One* 2013;8(2):e55498.

Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011;77(20):1785-93.

Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57(11):1617-22.

Burn J, Dennis M, Bamford J, et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997;315(7122):1582-7.

Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35(7):1769-75.

Cavanna AE, Ali F, Rickards HE, et al. Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs. *Discov Med* 2010;9(45):138-44.

Cheung CM, Tsoi TH, Au-Yeung M, et al. Epileptic seizure after stroke in Chinese patients. *J Neurol* 2003;250(7):839-43.

Clifton M. Colchester Medicines Information, Colchester Hospital University, NHS foundation trust, 2009.

Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, et al. Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure* 2013;22(4):275-82.

Consoli D, Bosco D, Postorino P, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC

Project). *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):282-9.

Dabigatran Drug Interaction Potential by UW Medicine Pharmacy Service. http://depts.washington.edu/anticoag/home/content/dabigatran-drug-interaction-potential. Accessed in November, 2014.

De Herdt V, Dumont F, Henon H, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology* 2011;77(20):1794-1800.

DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46(4):1029-35.

Diaz RA, Sancho J, Serratosa J. Antiepileptic drug interactions. *Neurologist* 2008;14(6):S55-65.

Drug information Lexicomp®. In UpToDate. Copyright 1978-2014. Lexicomp, Inc. Accessed in October, 2014.

Faught E, Peters D, Bartolucci A, et al. Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1989;39(8):1089-93.

Gerald K. McEvoy, Pharm.D., ed. 2015. AHFS Drug Information® - 56th Ed. Bethesda, MD. American Society of Health-System Pharmacists. ISBN-10: 1-58528-380-0, ISBN-13: 978-1-58528-380-4. STAT!Ref Online Electronic Medical Library. http://online.statref.com/Document.aspx?fxId=1&docId=723. 1/26/2015 3:06:52 AM CST (UTC -06:00).

Gilad R, Lampl Y, Eschel Y, et al. Antiepileptic treatment in patients with post-stroke seizure : a retrospective study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:39-43.

Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmaco* 2007;30(4):189.

Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M, et al. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke* 2013;44(3):605-11.

Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, et al. Postinfarction seizures: a

clinical study. *Stroke* 1988;19(12):1477-81.

Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336(8726):1271-4.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34(3):453-68.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991;32(4):429-45.

Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions – principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010;8(3):254-67.

Kammersgaard LP, Olsen TS. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005;14(5):210-4.

Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990;47(2):157-60.

Krakow K, Sitzer M, Rosenow F, et al. Predictors of acute poststroke seizures. *Cerebrovasc Dis* 2010;30(6):584-9.

Kutlu G, Gomcelli YB, Unal Y, et al. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav* 2008;13:542-4.

Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001;57(2):200-6.

Lamy C, DomigoV, Semah F, et al. Early and late seizures after cryptogenic stroke in young adults. *Neurology* 2003;60:400-4.

Lo YK, Yiu CH, Hu HH, et al. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand* 1994;90(2):83-5.

Lossius MI, Ronning OM, Mowinckel P, et al. Incidence and predictors for post-stroke epilepsy. A prospective controlled trial. The Akershus stroke study. *Eur J Neurol* 2002;9(4):365-8.

Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, et al. Post-stroke epilepsy: occurrence and predictors—a long-term prospective controlled study. *Epilepsia* 2005;46:1246-51.

Mecarelli O, Pro S, Randi F, et al. EEG patterns and epileptic seizures in acute phase stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(2):191-8.

Menon B, Shorvon SD. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;87(1):1-11.

Micromedex 2.0. Truven Health Analytics. 2012-2014. http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian#. Accessed October, 2014.

Mitchell JF. Oral dosage form that should not be crushed, Institute For Safe Medication Practices(ISMP). 2014 updated.

Murphy MJ, Dominiczak MH. Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin. *Postgrad Med J* 1999;75(884):359-60.

Naess H, Nyland HI, Thomassen L, et al. Long-term outcome of cerebral infarction in young adults. *Acta Neurol Scand* 2004;110(2):107-12.

Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008;4(3):99-106.

Procaccianti G, Zaniboni A, Rondelli F, et al. Seizures in acute stroke: incidence, risk factors and prognosis. *Neuroepidemiology* 2012;39(1):45-50.

Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006;67(suppl4):S3-9.

Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002;59(2):195-201.

Slapo GD, Lossius MI, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence, predictors and treatment. *Expert Rev Neurother* 2006;6(12):1801-9.

So EL, Annegers JF, Hauser WA, et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46(2):350-5.

Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influecnce the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsy* 2001;42:357-62.

Uchino H, Smith ML, Bengzon J, et al. Characteristics of postischemic seizures in hyperglycemic rats. *J Neurol Sci* 1996;139(1):21-7.

Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998;352(9145):1970-3.

Wang G, Jia H, Chen C, et al. Analysis of risk factors for first seizure after stroke in Chinese patients. *Biomed Res Int* 2013;702871.

Waterhouse E. Status Epilepticus in Acute Settings. *Epilepsy Curr* 2002;2(2):43-4.

White R. Handbook of Drug Administration via Enteral feeding Tubes, 2007.

2013 年台灣癲癇醫學會「癲癇診療指引」

衛生福利部食品藥物管理署。西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢。
http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(swsgwuzob4kige45bsfhaw45))/H0001.aspx。(Accessed in October, 2014.)

藥品仿單

附件 (Appendices)

附件 A. 證據等級的分類 (Grading scheme of evidence)

AAN classification of evidence for rating of screening article
Class I: A statistical, population-based sample of patients studied at a uniform point in time (usually early) during the course of the condition. All patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation that is masked to the patients' clinical presentations.
Class II: A statistical, non-referral-clinic-based sample of patients studied at a uniform point in time (usually early) during the course of the condition. Most patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation that is masked to the patients' clinical presentations.
Class III: A sample of patients studied during the course of the condition. Some patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation by someone other than the treating physician.

Classification of recommendations
A_Established as effective, ineffective, or harmful (or established as useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies*.)
B_Probably effective, ineffective, or harmful (or probably useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or at least two consistent Class II studies.)
C_Possibly effective, ineffective, or harmful (or possibly useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies.)
* In exceptional cases, one convincing Class I study may suffice for an "A" recommendation if 1) all criteria are met, the magnitude of effect is large (relative rate improved outcome_5 and the lower limit of the confidence interval is _2)

附件 B. 中風後癱瘸治療指引撰寫小組

理 事 長：林瑞泰 (台灣腦中風學會)
關尚勇 (台灣癱瘸醫學會)

總召集人：胡漢華

召 集 人：陳 龍 (台灣腦中風學會)
周碩彬 (台灣癱瘸醫學會)

委 員：尤香玉 白其卉 周碩彬 林孟怜 林瑞泰 胡漢華
陳倩 陳龍 曾元孚 黃祐賢 黃欽威 黃楚雲
黃馨儀 趙雅琴 謝良博 關尚勇 (依姓名筆劃排序)



台灣癲癇醫學會
Taiwan Epilepsy Society
電話：02-28762890
傳真：02-28762891
網址：www.epilepsy.org.tw
電子信箱：epil1990@ms36.hinet.net

台灣腦中風學會
Taiwan Stroke Society
電話：02-23826628
傳真：02-23826768
網址：www.stroke.org.tw
電子信箱：stroke1@mail.hato.com.tw