

# 2021年台灣腦中風學會與台灣癲癇醫學會之 中風後癲癇治療指引

陳龍<sup>1</sup>、林秀娜<sup>2</sup>、陳志昊<sup>3</sup>、黃祐賢<sup>4</sup>、曾元孚<sup>5</sup>、鄭美雲<sup>2</sup>、紀乃方<sup>6</sup>、  
黃虹瑜<sup>7</sup>、陳倩<sup>6</sup>、邱瑋婷<sup>8</sup>、黃欽威<sup>9</sup>、周建成<sup>6</sup>、許怡婷<sup>10</sup>、蘇靖雯<sup>11</sup>、  
林宜寬<sup>11</sup>、傅維仁<sup>12</sup>、蔡力凱<sup>3,13</sup>、謝良博<sup>14</sup>、李旭東<sup>15</sup>、尤香玉<sup>6</sup>、  
鄭建興<sup>3</sup>、李俊泰<sup>16</sup>、台灣腦中風學會與台灣癲癇醫學會  
中風後癲癇治療指引共識小組

- <sup>1</sup> 衛生福利部雙和醫院委託臺北醫學大學興建經營神經科、  
臺北神經醫學中心、臺北醫學大學醫學院醫學系
- <sup>2</sup> 林口長庚醫院神經部腦功能暨癲癇科、長庚大學醫學院醫學系
- <sup>3</sup> 台大醫院神經部
- <sup>4</sup> 基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院神經內科
- <sup>5</sup> 汐止國泰綜合醫院神經內科
- <sup>6</sup> 臺北榮民總醫院神經醫學中心、國立陽明交通大學醫學院醫學系
- <sup>7</sup> 中國醫藥大學附設醫院神經部
- <sup>8</sup> 衛生福利部雙和醫院委託臺北醫學大學興建經營神經科、  
臺北神經醫學中心、急重症醫學部
- <sup>9</sup> 國立成功大學醫學院附設醫院神經部
- <sup>10</sup> 中國醫藥大學附設醫院神經科、中國醫藥大學醫學院醫學系、  
中國醫藥大學神經醫學中心
- <sup>11</sup> 衛生福利部雙和醫院委託臺北醫學大學興建經營藥劑部
- <sup>12</sup> 台灣基督長老教會馬偕醫療財團法人馬偕紀念醫院神經科
- <sup>13</sup> 新竹臺大分院神經部
- <sup>14</sup> 澄清醫院神經內科
- <sup>15</sup> 台中榮民總醫院神經外科
- <sup>16</sup> 三軍總醫院神經科部、國防醫學院醫學科學研究所

## 前 言

腦中風是癲癇最主要的原因之一，隨著醫學進步腦中風死亡率持續下降，中風的倖存者因為腦細胞受損也成為癲癇的高危險族群。2015年由台灣癲癇醫學會及台灣腦中風學會共同編輯第一版的「中風後癲癇治療指引」晃眼已經六年，新作用機轉的抗癲癇用藥陸續引

進。本次「中風後癲癇治療指引」召集了台灣神經學癲癇及腦中風醫師及藥學專家重新撰寫，一共分為中風後癲癇定義及流行病學、中風後癲癇之病生理機轉、中風後癲癇的診斷、中風後癲癇危險因子及預測模型、中風後癲癇的處理及治療、抗癲癇藥物間的交互作用共六章節。本指引實證引用根據美國心臟學會/美國中風學會(AHA/ASA)治療指引的建議方式，

通訊作者：陳龍醫師，衛生福利部雙和醫院神經科  
E-mail: 12566@s.tmu.edu.tw

DOI: 10.6318/FJS.202112\_3(4).0001

依建議強度(class of recommendation [COR]) 分為I、IIa、IIb、III，及依證據等級(level of evidence [LOE]) 分為A、B-R、B-NR、C-LD、C-EO。提出治療建議，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。

## 1. 中風後癲癇定義及流行病學

### 1.1 中風後癲癇之定義

腦血管疾病是成年人癲癇發作(seizure)與癲癇疾病(epilepsy)最常見的病因之一，此外，中風人數隨著人口老化及生活形態改變而持續增加，因此，中風後癲癇的問題也開始備受重視。在了解中風後癲癇的流行病學、成因、及治療方式之前，首先要對「中風後癲癇」此一名詞作出定義。

顧名思義，中風後癲癇為病患因腦中風事件後所出現的癲癇發作。早年文獻會將癲癇發作之時間點，分成急性發作(中風後24小時內發作)、早發性中風後發作(中風後兩週內)、遲發性中風後發作(中風兩週後之發作)與中風後癲癇(中風後無誘發因子所產生兩次以上的發作)。然而，此一分類較為複雜、且名詞上容易搞混。

近年文獻則均以7天作為分界點，將之分為「早發性中風後發作」以及「遲發性中風後發作」<sup>1</sup>。早發性中風後發作與急性腦損傷造成的刺激有關；遲發性中風後發作則可能與中風後腦部長期改變有關<sup>2</sup>。一份來自美國的研究顯示，中風後7天內有癲癇發作者，其十年內無誘發因子所產生的發作機率为33% (95%信賴區間 [confidence interval, CI] = 20.7–49.9%)；而中風後7天之後才產生的發作，10年發作機率高達71.5% (95%CI=59.7–81.9%)<sup>3</sup>。而根據2014年ILAE (International League Against Epilepsy) 之癲癇修訂版定義，單一次發作(seizure)後、若10年內復發機率>60%，均可被診斷為癲癇(epilepsy)<sup>4</sup>。因此以7天作為切點來定義早發性

(急性)與遲發性中風後發作是恰當的，且單一次「遲發性中風後發作」，暗示結構性腦實質病變所導致的無誘發因子發作，即可被視為中風後癲癇。此分類除了具體地呈現癲癇發作出現的時序，更重要的則是反映出在不同時間點出現的癲癇發作所代表的病生理機轉也是不一樣。

然而臨床醫師須注意，並非單純靠7天的時間點即可判斷病人是否有中風後癲癇，中風後7天內有早發性發作者，其未來產生中風後癲癇危險性仍較完全沒有任何發作的病患來得高。此外，中風的範圍、位置、嚴重程度、病因等因素也需納入綜合判斷。此部份可參考後續「預測模型」之章節。

### 1.2 中風後癲癇之流行病學

若以癲癇病人族群之病因來看，因腦血管疾病而引發癲癇的比例，隨年齡上升而增加。35–64歲的癲癇病人中，有15%與腦血管疾病有關，在65歲以上則升高至近30%<sup>5</sup>。至於中風後癲癇之流行病學，則因診斷定義、偵測方法、與追蹤時間的不同，會造成統計數據上之差異<sup>2</sup>。整體來說，在中風病人中，約有5%至20%有中風後發作，但僅有2%至6%最後確診為癲癇。一份英國研究發現，中風後3個月、1年、5年與10年的中風後癲癇發生率各為1.5%、3.5%、9.0%及12.4%，顯示發生率隨著追蹤時間增加而上升<sup>6</sup>。

根據一份2015年的統合分析、納入了34份研究及近10萬名病患，結果顯示中風後發作的發生率為7% (95%CI=5–9%)，而中風後癲癇之發生率則為5% (95%CI=4–6%)<sup>7</sup>。另一份統合分析著重在遲發性中風後發作(late-onset poststroke seizure)的發生率，若以中風後7天為切點，其發生率為3.22/100人年；若以中風後14天為切點，則為1.12/100人年<sup>8</sup>。

中風後癲癇的發生率也與中風型態或中風位置有關。根據報導，缺血性腦中風後產生之癲癇約為2–12%，出血性腦中風為3–27%，

蜘蛛網膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage [SAH])則可高達12–34%<sup>9</sup>。中風位置有影響到皮質者(9.8%)則發生癲癇機率亦比皮質下者(3.8%)來得高，且不論在缺血性或出血性中風之病患，有皮質影響均為預測中風後癲癇最主要的危險因子(風險比3.4)<sup>10</sup>。

至於中風後引起之持續癲癇發作狀態(status epilepticus)的發生率則較不清楚。約有10–20%之中風後癲癇之病人產生了持續癲癇發作狀態<sup>11-13</sup>。若對所有入院之急性中風病患做腦波監測，則可發現有3.6%病患表現非抽搐型持續癲癇發作狀態(non-convulsive status epilepticus)，且有63%在第一週內出現<sup>14</sup>。

### 1.3 台灣本土之中風後癲癇流行病學

一份1990年代之醫學中心統計顯示，在1,200位急性中風病患當中，有2.5%病患發生早發性中風後發作，若依中風種類區分，缺血性腦中風者發生率為2.3%，出血性腦中風者為2.8%，SAH者為2.7%<sup>13</sup>。根據2000–2003年之健保資料庫統計則顯示，在4,000多位中風病患

中，2.6%位病患在5年內出現中風後癲癇，其中出血性腦中風(4.3%)、SAH (4.2%)者發生比率較缺血性中風(1.6%)病患來得高<sup>15</sup>。

## 2. 中風後癲癇之病生理機轉

中風後癲癇之病生理機轉目前尚未完全理解。中風實驗研究指出腦傷所引起的結構或是功能改變，包括發炎反應、神經傳遞相關蛋白表達系統變化以及細胞骨架重組，均可能與癲癇發生(epileptogenesis)有關(圖1)<sup>2</sup>。

### 2.1 早發性中風後發作

早發性中風後發作為腦細胞面對急性腦血管損傷的反應。暫時性的局部細胞生化功能異常，如興奮性神經傳導物質麩胺酸的釋放濃度增加、游離子失衡、細胞膜磷脂質破壞以及游離脂肪酸引起的氧化壓力，可導致腦組織呈現不穩定電位現象<sup>16</sup>。電解質失衡、高血糖等系統性失調或身體恆定狀態，在早發性發作均可能有所角色<sup>17</sup>。急性腦缺血誘發之腦血管障壁

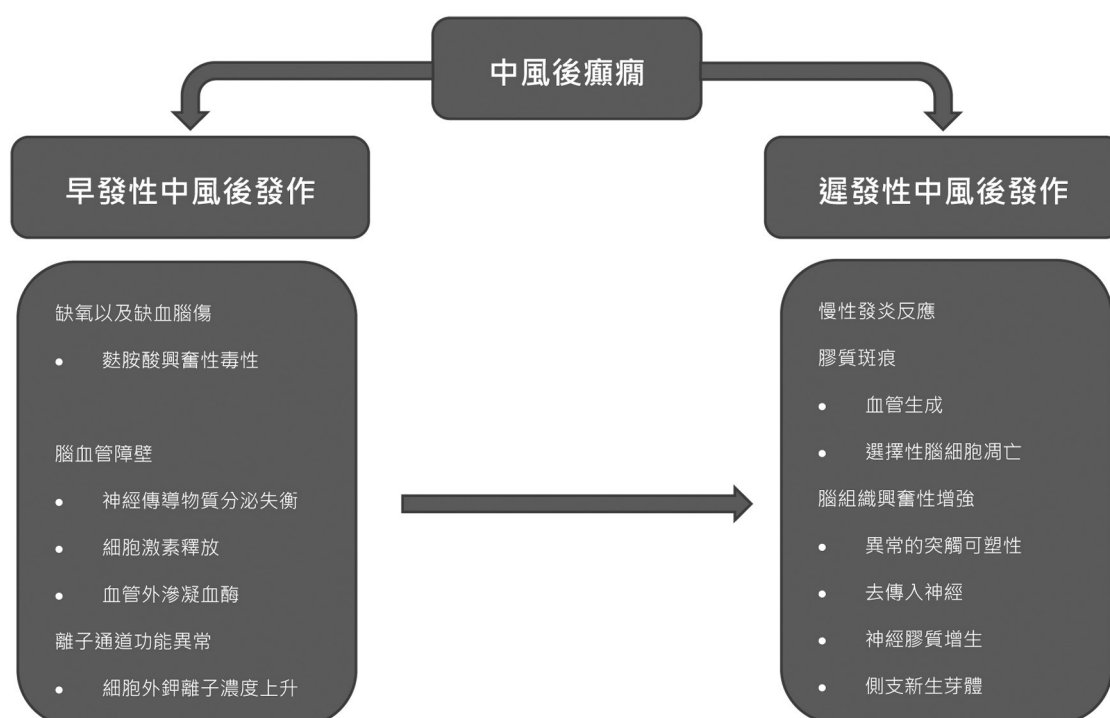


圖1 中風後癲癇的致病機轉

破壞引發離子通道功能異常，進而造成神經傳導物質分泌失衡<sup>18</sup>。在大範圍的缺氧以及缺血腦傷可觀察到細胞外麩胺酸濃度上升所造成的次發性腦細胞傷害以及癲癇樣放電<sup>19, 20</sup>。一中大腦動脈阻塞動物實驗模式證實在大腦新皮質及海馬迴出現異常細胞膜特性以及腦細胞興奮性異常的上升。類似現象亦可觀察於嚴重缺血性腦中風周遭缺血半影區組織可能因去極化而產生早發性發作<sup>21</sup>。另有其他動物模式顯示腦中風引起離子通道變化可導致細胞外鉀離子濃度以及細胞內鈣離子及鈉離子濃度上升。此局部性離子濃度變化跟癲癇發作閾值降低則有顯著關聯性<sup>22-24</sup>。另外，血管外滲的凝血酶對輸入神經系統刺激的反應可誘發長期增強作用(long-term potentiation)進而促進癲癇發作<sup>25</sup>。當中風急性期諸多生理變化隨著時間逐漸緩解時，出現早發性發作的機會也逐漸降低<sup>26</sup>。然而必須注意的是，住院中出現早發性中風後發作的病患致死率較高，同時日後預後亦較差。

## 2.2 遲發性中風後發作

遲發性中風後發作反映腦血管疾病後，腦部損傷而產生的神經網絡之結構變化<sup>27</sup>。在中風後癲癇產生的過程中，腦部呈現分子及細胞改變，增加腦組織的興奮性，進而導致反覆地突發性癲癇發作。這些漸進式的腦細胞變化包括選擇性腦細胞凋亡、細胞膜特性改變、慢性發炎反應、血管生成、神經膠質增生、神經退化、粒線體及受體變化、去傳入神經以及側支新生芽體(collateral sprouting)<sup>28, 29</sup>。隨著腦血管障壁破壞及內皮細胞損傷所產生的白蛋白外滲，活化星形膠質細胞及微膠細胞，這些現象最後則導致在細胞外的麩胺酸濃度上升、促進發炎的細胞激素釋放，進而造成腦血管障壁滲透性持續上升<sup>17</sup>。腦血管損傷後外滲凝血酶以及蛋白酶活化受體(protease-activated receptor 1)參與了神經可塑性(non-adaptive plasticity)的發展，而永久性腦部結構變化也是異常神經元興奮以及神經網絡障礙的原因之一<sup>25</sup>。另外，神

經保護障礙、異常的突觸可塑性、神經細胞興奮性以及膠質斑痕(gliotic scarring)的增加，均被認為跟中風後基因表現的改變導致癲癇有其關連性<sup>28</sup>。上述種種病生理機制複雜的相互影響導致神經網絡結構及功能改變，結果就是反覆癲癇發作的產生<sup>17</sup>。已損傷的腦組織也易因反覆的癲癇發作而導致缺血範圍擴大以致不利於病患功能恢復<sup>17</sup>。

已知出血性腦中風或中風後的出血性變化後出現癲癇發作機率高於單純的缺血性腦傷。這現象可歸咎於血液本身對腦皮質刺激所造成的。動物研究顯示血鐵質沈積可能導致神經元興奮性上升，對於遲發性發作及癲癇發生扮演重要角色<sup>24, 30</sup>。個人遺傳潛在特性對於腦傷後是否會產生癲癇亦有其關連性。文獻指出，一等親中有罹患癲癇之中風者有較高風險罹患中風後癲癇(風險比[risk ratio]=1.18, 95%CI=1.09-1.28)<sup>31</sup>。有兩篇中國研究發現，CD40-1C/T基因多型性及粒線體乙醛去氫酶2(mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2)的rs671基因多型性與中風後癲癇的易感性有相關性<sup>32, 33</sup>。然而病灶本身的特性，如病灶大小、腦皮質影響與否及病灶中血液代謝產物依舊是更關鍵的因素<sup>2</sup>。

## 3. 中風後癲癇的診斷

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要回歸到詳細的病史詢問和理學檢查。詳細的病史詢問，可以初步判斷病患究竟是癲癇發作，或者是其他疾病所出現的意識不清和肢體抖動，另外亦可提供可能的癲癇發作類型(classification)。理學檢查則是在尋找病患是否有出現新的局部神經學症狀。這些資訊的獲得對於後續檢查的安排和抗癲癇藥物(antiseizure medications)的選擇都有所助益。

### 3.1 發作類型及其他相關臨床表現

中風後癲癇發作的表現常常與中風的位

置有關(localization related)，因此較常出現部分發作(focal seizures)。依據中風的位置和大小，部分發作可能會伴有或不伴有意識障礙(with or without impairment of awareness)、伴有運動或非運動的症狀(with motor or non-motor symptoms)。要注意的是若中風後病患出現全面強直陣攣發作(generalized tonic-clonic seizures)，除了腦部病灶之外，必須優先排除顱外系統性病因的可能(如後述)。

而早發性和遲發性中風後發作在臨床上所觀察到的發作類型並不一致，早發性中風後發作的表現大多數為部分發作，約占2/3，另外1/3患者則為部分發作續發雙側強直陣攣發作(focal to bilateral tonic-clonic seizures)；遲發性中風後發作則以部分發作續發雙側強直陣攣發作為主<sup>34,35</sup>。

另外腦中風患者出現癲癇發作後亦有可能出現發作後癱瘓(Todd's paralysis)，持續時間有時可長達4天。這種短暫肢體無力的現象有可能被誤診為反覆性中風，二者必須做鑑別診斷<sup>34</sup>。

### 3.2 鑑別診斷

老年人是腦中風病患最大的族群，但是老年人在癲癇發作時所表現出來的臨床現象並不一定是雙側強直陣攣發作，有時可能只是身體局部抖動、短暫意識不清、眩暈、驚嚇及眼前昏暗等症狀，因此確定診斷為中風後癲癇前，需要與其他疾病做鑑別診斷(表1)<sup>36</sup>。

### 3.3 尋找病因

顧名思義，中風後發作就是患有腦中風的病患出現了癲癇發作。但是一個腦中風患者出現第一次癲癇發作，在確定其發作原因為中風之前，還是應該尋找其他可能造成癲癇發作的病因。建議可以分成二個大方向來進行：

- (一)顱外系統性病因(extracranial)：癲癇發作有可能是代謝性問題、電解質不平衡或肝腎功能異常等內科疾病所引起。只要處理好這些內科問題，發作就可以得到控制，不一定需要長期服用抗癲癇藥物。因此建議安排全血細胞計數、電解質(Na、K、Ca、Mg)、血糖、腎功能、肝功能等檢查來排除非大腦原因所引起的癲癇發作。
- (二)顱內病因(intracranial)：應優先排除再中風

表1 癲癇發作的鑑別診斷<sup>36</sup>

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Neurological<br>神經系統            | Transient ischemic attack 暫時性腦缺血發作<br>Transient global amnesia 短暫性全面失憶症<br>Migraine 偏頭痛<br>Restless legs syndrome 不寧腿症候群   |
| Cardiovascular<br>心血管系統         | Vasovagal syncope 血管迷走神經性昏厥<br>Orthostatic hypotension 姿態性低血壓<br>Cardiac arrhythmias 心律不整<br>Structural heart disease 結構性心臟病<br>Carotid sinus syndrome 頸靜脈竇症候群         |
| Endocrine/metabolic<br>內分泌/代謝系統 | Hypoglycemia 低血糖症<br>Hyponatremia 低血鈉症<br>Hypokalemia 低血鉀症   |
| Sleep disorders<br>睡眠障礙         | Narcolepsy 猝睡症<br>Obstructive sleep apnea 阻塞型睡眠呼吸中止症<br>Periodic limb movement disorder 週期性肢體抽動障礙<br>Hypnic jerks 入睡抽動<br>Rapid eye movement sleep disorders 快速動眼期睡眠障礙 |
| Psychological<br>心因性            | Non-epileptic psychogenic seizures 非癲癇心因性發作  |

之可能性，尤其是腦中風病患在癲癇發作停止一段時間之後，如果有意識改變或出現新的局部神經學症狀時，更應懷疑為再度中風(recurrent stroke)。其他非中風，如腦瘤、腦炎及腦膜炎，也可能會引起癲癇發作。

如果可以排除以上可能引發癲癇發作的原因，才可以安心地確定診斷病患為中風後發作。

### 3.4 檢查工具

除了上述血液檢查之外，面對一位中風後發作的病患，腦電圖和腦部影像檢查是最重要的檢查工具。病患在缺血性或出血性中風後的早期階段，如果沒有恢復意識或是其意識狀態的改變沒有找到可以合理解釋的理由時，腦電圖(electroencephalography [ EEG ])是診斷病患是否為癲癇發作的重要工具，可用於診斷或排除癲癇或是監測單純腦電圖癲癇發作(electrographic seizures)。

加護病房中，針對急性腦梗塞、腦出血、SAH的病患，出現無法解釋且持續性的意識改變，建議使用EEG來排除非抽搐型癲癇發作<sup>37</sup>。標準EEG(紀錄時間少於30分鐘)可能不足以檢測非抽搐型癲癇發作<sup>38</sup>，可考慮連續EEG以提高非抽搐型癲癇發作的診斷率，但關於連續EEG的最短記錄時間仍存在爭議，且目前沒有研究將連續性與標準EEG進行比較。在一項單中心回顧性研究中，連續EEG紀錄的前60分鐘內，可檢測到約50%的非抽搐型癲癇發作，但在昏迷的神經加護病房患者中可能需要至少24小時或長達48小時的監測<sup>39</sup>。根據2015年美國臨床神經生理學會的共識聲明，中風患者出現無法解釋的行為變化、意識障礙或疑似癲癇發作，建議應盡快安排連續EEG紀錄(至少大於24小時)；對於患者已陷入昏迷、出現週期性放電(periodic discharges)、或使用全身性麻醉鎮靜藥物，更長時間的連續EEG(至少大於48小時)，可能檢測得非抽搐型癲癇，或非抽搐型持續癲

癇發作狀態<sup>40</sup>。

腦部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。灌注電腦斷層(perfusion CT)還可以有助於區分腦中風和癲癇持續狀態，中風通常於受侵犯的動脈區域顯示低灌注，而癲癇持續狀態則是顯示高灌注且通常涉及非典型血管分布區域<sup>39,41</sup>。

### 建議：

1. 針對急性腦梗塞病患，出現無法解釋且持續性的意識改變，建議使用EEG來排除非抽搐型癲癇發作。(COR IIa, LOE B-NR)
2. 針對腦出血或蜘蛛網膜下腔出血病患，出現無法解釋且持續性的意識改變，建議使用EEG來排除非抽搐型癲癇發作。(COR IIa, LOE B-NR)
3. 中風後患者出現無法解釋的行為變化、意識障礙或疑似癲癇發作，建議進行連續至少24小時以上EEG記錄；對於陷入昏迷、出現週期性放電(periodic discharges)、或使用全身性麻醉鎮靜藥物的患者，建議進行連續至少48小時以上EEG記錄。(COR IIb, LOE C-EO)

## 4. 中風後發作或癲癇危險因子及預測模型

### 4.1 早發性中風後發作之危險因子

五到九成的早發性中風後發作發生在中風的24小時之內<sup>26</sup>，發生率為2.5–6%<sup>42</sup>，六成以局部發作為表現，三成為局部合併次發至雙側強直陣攣性發作<sup>43</sup>。早發性發作約三至六成患者會再復發<sup>34</sup>，是中風後早期未發作病人的16倍風險<sup>44</sup>。

在一篇2020年的系統性文獻回顧發現皮質侵犯(勝算比 [ odds ratio, OR ] = 5.00, 95%CI=2.85–8.74)、梗塞後出血(OR=2.77,

95%CI=1.87–4.11)及腦內出血(OR=1.83, 95%CI=1.13–2.97)是早發性中風後發作的最主要的危險因子<sup>45</sup>。而腦靜脈竇栓塞(cerebral veno-sinus thrombosis [ CVST ])的中風後發作遠比動脈中風或腦出血後發作來的高(58%比13.7%)，且98%都是早發性發作<sup>46</sup>。在部分文獻回顧中發現，到院時的中風嚴重程度NIHSS (OR=4.58, 95%CI=2.62–6.54)<sup>45</sup>及糖尿病(OR=1.68, 95%CI=1.04–2.70)<sup>45</sup>也可能是早發性中風後發作的危險因子。

在一些回溯性或前瞻性世代研究當中發現，再灌注治療(比起未治療之族群，靜脈血栓溶解劑OR=3.7, 95%CI=1.8–7.4,  $p < 0.0001$ ；顱內動脈取栓術OR=5.5, 95%CI=2.1–14.3,  $p < 0.0001$ ；顱內動脈取栓合併靜脈溶栓治療OR=3.4, 95%CI=0.98–11.8,  $p = 0.05$ )<sup>47</sup>、先前的mRS (Modified Rankin Scale；OR=1.39, 95%CI=1.18–1.65)<sup>48</sup>、心因性大血管硬化狹窄之缺血性中風<sup>49</sup>、SAH (發生率為6.4%或16.2%，其中臨床表現越嚴重、嚴重血管痙攣、合併腦缺血、腦水腫者更容易發生)<sup>50–52</sup>、較大的中風病灶(OR=9.36)<sup>52</sup>、低血鈉(OR=2.10)<sup>52</sup>、急性感染等，也是早發性中風後發作的危險因子。

值得一提的是，在一篇系統回顧分析當中，Statin使用可降低四成的早發性風險(OR=0.60, 95%CI=0.25–0.54,  $p < 0.00001$ )<sup>53</sup>。

另外若對中風後患者進行EEG監測，出現單側週期性癲癇放電波(PLEDs, periodic lateralizing epileptiform discharges)、雙側單獨出現週期性癲癇放電波(bilateral independent PLEDs)及局部棘波(focal spikes)者，較容易發生早發性發作<sup>54</sup>。但是EEG並無法準確預測一位中風後的病患以後是否會出現癲癇發作。

## 4.2 遲發性中風後發作或中風後癲癇之危險因子

七至八成的遲發性中風後發作在中風後6–12個月發生<sup>55</sup>，中風後第一年發生率為1.5%–6%，約34%–58%表現為全面僵直陣攣性發作<sup>56</sup>。

<sup>58</sup>。

遲發性發作或中風後癲癇的危險因子為早發性發作(Hazard ratio=6.97, 95%CI=6.53–7.43)<sup>34, 59</sup>、酒精使用、皮質侵犯(尤以頂顳葉皮質、顳葉緣上回、上顳葉腦迴侵犯者)<sup>60</sup>、小於65歲<sup>59</sup>、男性(OR=1.94, 95%CI=1.32–2.86)<sup>61</sup>、血壓高於130/80 mmHg (OR=2.26, 95%CI=1.06–4.79)<sup>61</sup>、中風嚴重程度等。

在一篇前瞻性非隨機分組試驗中，高強度statin (atorvastatin 40 mg或rosuvastatin 20 mg)有下降遲發性發作與中風後癲癇的發生率<sup>55</sup>。在某些世代研究中也發現，降血壓藥物使用也有助於下降中風後癲癇的發生率(OR=0.43, 95%CI=0.17–0.68)<sup>61</sup>。

## 4.3 中風後癲癇的預測模型

近年來陸續發表了數個中風後癲癇的預測量表(表2)：CAVS (美國, 2020)<sup>62</sup>，CAVE (芬蘭/法國, 2014)<sup>63</sup>，PSEiCARE (台灣, 2018)<sup>64</sup>，SeLECT (瑞士/奧地利/德國/義大利, 2018)<sup>65</sup>，PoSERS (德國, 2010)<sup>66</sup>，以及INPOSE (日本, 2020)<sup>67</sup>。CAVS和CAVE評估腦內出血，PSEiCARE和SeLECT評估缺血性中風，而PoSERS和INPOSE則同時評估出血和缺血性中風<sup>68</sup>。

PSEiCARE是使用台灣健保資料庫追蹤12萬5千多位急性缺血性中風病人一年內發生癲癇風險(8萬7千多位病人做derivation cohort, 3萬8千多位病人做validation cohort)，量表評分項目是Prolonged hospital staying (中風住院超過2週)、Seizures at stroke admission (中風住院期間曾有發作)、Elderly patients (80歲以上)、ICU stay (中風住院期間曾待加護病房)、Cognitive impairment (有失智症病史)、Atrial fibrillation (有心房顫動病史)、Respiratory tract infection (中風住院期間有肺炎)，每項分數比重不等，總分從0到16分。本研究全部患者的中風後1年癲癇發生率為1.9%。中風後1年癲癇發生率在0分患者為0.6% (佔總人數53%)，1–5分患者為

表2 中風後癲癇預測量表

|   |      |
|---|------|
| PSEiCARE (缺血性中風後癲癇風險)                     |      |
| Prolonged hospital staying (中風住院超過2週)     | 1    |
| Seizures at stroke admission (中風住院期間曾有發作) | 6    |
| Elderly patients (80歲以上)                  | 1    |
| ICU stay (中風住院期間曾待加護病房)                   | 3    |
| Cognitive impairment (有失智症病史)             | 2    |
| Atrial fibrillation (有心房顫動病史)             | 2    |
| Respiratory tract infection (中風住院期間有肺炎)   | 1    |
| Total                                     | 0-16 |
| SeLECT (缺血性中風後癲癇風險)                       |      |
| Severity                                  |      |
| NIHSS ≤ 3                                 | 0    |
| NIHSS 4-10                                | 1    |
| NIHSS ≥ 11                                | 2    |
| Large artery atherosclerosis              | 1    |
| Early Seizures (≤ 7 days)                 | 3    |
| Cortical involvement                      | 2    |
| Territory of MCA                          | 1    |
| Total                                     | 0-9  |
| CAVE (腦出血後癲癇風險)                           |      |
| Cortical involvement                      | 1    |
| Age (<65歲)                                | 1    |
| Volume (出血>10mL)                          | 1    |
| Early seizures (中風後7天內有發作)                | 1    |
| Total                                     | 0-4  |

2.6% (佔總人數38%)，6-10分患者為10.3% (佔總人數8%)，11分以上患者為28.2% (佔總人數1%)<sup>64</sup>。

SeLECT是使用瑞士1,200位急性缺血性中風病人做derivation cohort，奧地利/德國/義大利共1,169位急性缺血性中風病人做validation cohort，追蹤中風後5年內發生癲癇風險。量表評分項目是Severity (用NIHSS區分)，Large artery atherosclerosis、Early seizures (中風後7天內有發作)、Cortical involvement、及Territory of MCA，每項分數比重不等，總分從0到9分。本研究全部患者的中風癲癇發生率1年為4%，5年

為8%。中風後1年癲癇發生率於總分在0到4分的患者為0到6%，5到6分的患者為11到18%，7到8分的患者為28到44%，9分的患者為63%，其並未報告不同風險等級的人數分佈<sup>65</sup>。

CAVE是使用芬蘭764位腦出血患者做derivation cohort，法國325位腦出血患者做validation cohort，追蹤腦出血後5年內發生癲癇風險(追蹤時間中位數2.7年)。本研究全部患者的中風癲癇發生率1年為7%，2年為10%，5年為11.8%。量表評分項目是Cortical involvement、Age (<65歲)、Volume (出血>10 mL)、及Early seizures (中風後7天內有發作)，每項1分。腦出血後追蹤期內癲癇發生率在0分患者為0.6% (佔總人數21%)，1分患者為3.6% (佔總人數37%)，2分患者為9.8% (佔總人數28%)，3分患者為34.8% (佔總人數12%)，4分患者為46.2% (佔總人數2%)<sup>63</sup>。

然而，這些預測量表的c-statistic都在0.7到0.8之間，要當成臨床工具使用準確度仍有不足。可能的原因是中風後一年癲癇發生率通常在10%以下，高風險患者比例不高，且高風險患者中風後一年癲癇發生率不超過50%，因此量表分數不易對醫療做出建議。這些預測量表在臨床醫療上的有效性尚未確定。

## 建議：

中風後癲癇風險預測量表的有效性尚未確定。(COR IIb, LOE B-NR)

## 5. 中風後癲癇的處理及治療

### 5.1 前言

由於目前仍缺乏中風後發生癲癇的絕對預測因子，雖然有些預測的模組(缺血性中風：PSEiCARE<sup>64</sup> and SeLECT<sup>65</sup>及腦內出血：CAVE<sup>63</sup>)，但是由於發生機率仍低(2-4%)<sup>26</sup>，且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，目前



唯一共識是不預防性的給予抗癲癇藥物<sup>69</sup>。

## 5.2 使用抗癲癇藥物時機

鑑於病患發生中風後癲癇的機率相對較低，且目前仍缺乏絕對預測中風後癲癇之因子，因此決定何時開始治療中風後發作是困難的。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3%至67%之間，而早發性發作後再度發作的機會則都小於2至33%<sup>26</sup>，大多醫師會憑自身經驗選擇在過去2至3年內有中風病史並合併有遲發性發作的病患加以治療。回溯性研究指出，在初次早發性中風後發作即給予抗癲癇藥物，日後在停用藥物後並不會降低癲癇再發的機會<sup>9, 17, 70-72</sup>。至於復發性發作的中風患者，不論是早發性或遲發性皆建議需給予抗癲癇藥物治療<sup>73</sup>。

## 5.3 選擇何種抗癲癇藥物

目前文獻上對於中風後癲癇的藥物治療並沒有指出特定抗癲癇藥物有較佳的療效，但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得到有效的治療；另一前瞻性研究顯示，67%的中風後癲癇患者可以單一藥物治療達到一年以上的seizure free<sup>9, 69</sup>。

針對腦中風族群，於抗癲癇藥物的選擇上有許多考量。因對所有抗癲癇藥物而言，劑量相關的副作用多為鎮靜，在老年中風病患尤其明顯，所以針對老人族群，會傾向使用第二代抗癲癇藥物(gabapentin、levetiracetam、lamotrigine)，其在療效上與第一代抗癲癇藥物相似，卻有較佳的安全性。至於第三代抗癲癇藥物，如lacosamide、brivaracetam和eslicarbazepine的療效及安全性仍待更多研究證據佐證<sup>34</sup>。

此外，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也成為重要考量。第一代抗癲癇藥物主要從肝臟代謝，且

有高度的蛋白質結合性(如phenytoin、valproic acid等)，故易發生藥物交互作用，如warfarin和phenytoin有明顯的交互作用而導致難以持續維持兩種藥物的治療濃度。一前瞻性隨機試驗針對中風後癲癇治療，比較新一代抗癲癇藥物lamotrigine和舊一代藥物carbamazepine，結果顯示lamotrigine組因較少的副作用而產生較低的停藥率(withdrawal rate)<sup>74</sup>。另一前瞻性隨機試驗針對遲發性中風後發作治療，比較levetiracetam及sustained-release carbamazepine，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<sup>75</sup>。

針對藥效討論，一個中風後癲癇之前瞻性研究顯示，以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<sup>76</sup>。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，levetiracetam是有效且耐受力高的治療藥物<sup>77, 78</sup>。

## 建議：

中風後反覆癲癇發作，應與其他急性癲癇發作處置相同，依病人特性而選擇適當的抗癲癇藥物治療。(Class I，LOE B-NR)

## 5.4 持續癲癇發作狀態

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(圖2)<sup>79, 80</sup>。

### ● 5-10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。

### ● 10-30分鐘-持續癲癇發作狀態形成階段(established status epilepticus)

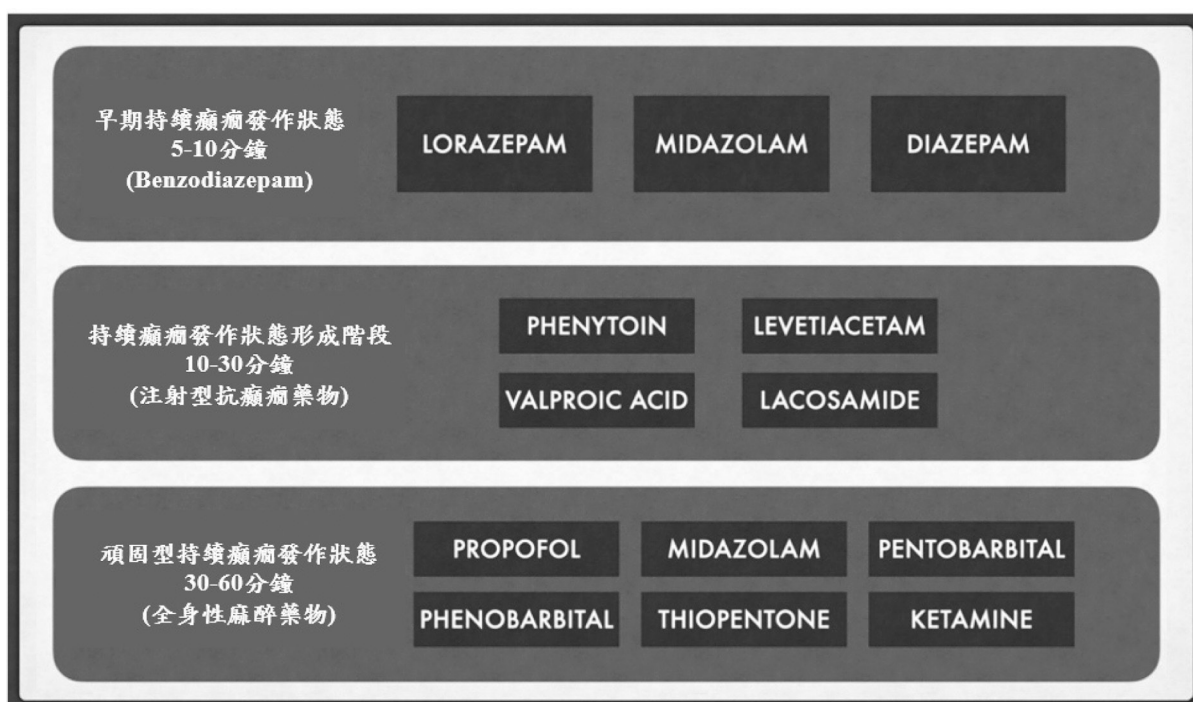


圖2 持續癲癇發作狀態的藥物治療

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<sup>79-81</sup>，用藥選擇為：

- phenytoin：注意給藥的速度不能超過50 mg/min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<sup>81</sup>。
- 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，在決定投與劑量時，應先評估其腎臟功能，當肌氨酞酸清除率小於70 ml/min，建議將劑量減半。
- lacosamide：禁用於病患有2級或3級房室阻斷之病人，每劑輸注>200毫克時(即>400毫克/天)，輸注時間最好是至少30分鐘，也容易誘發出AV block<sup>82</sup>。

於2019 NEJM曾有大型多中心，隨機及雙盲試驗比較。valproic acid、levetiracetam、fosphenytoin於成人及小兒的癲癇重積症(established status epilepticus)，在癲癇減少比

例(seizure cessation rate)及安全性上無特別的差異性<sup>83</sup>。

- 30–60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。
- 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20–40%<sup>84-86</sup>。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(subtle status epilepticus)，需小心監控並逐漸減少麻醉性藥物，且連續靜脈注射藥物仍須逐漸轉換成口服藥物，以達長期控制以及呼吸管拔除的目的。

## 建議：

1. 早期持續癲癇發作狀態，應立即給予 benzodiazepines 類藥物 midazolam (IM) lorazepam 或 diazepam (IV)。(COR I, LOE A)
2. 經過第一階段的 benzodiazepines 治療後，此階段用藥以注射型抗癲癇藥物為主。(COR I, LOE B-R)
3. 頑固型持續癲癇發作狀態之用藥，原則上需加上全身性麻醉藥物。(COR I, LOE C-EO)

## 5.5 可否停藥

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，如起始不佳的癲癇控制、需使用多種抗癲癇藥物及異常的腦波結果等<sup>69, 70, 73</sup>。因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(如周期性放電：lateralized periodic discharges及bilateral independent periodic discharges)，建議需長期使用抗癲癇藥物，因此在考慮停用藥物時須更加謹慎<sup>69, 70, 73</sup>。

## 5.6 中風後癲癇預防

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<sup>89, 90</sup>。

一篇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<sup>91</sup>。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 阻塞)之方法模擬臨床中風，然後

在血管堵塞前或堵塞後(reperfusion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。

## 建議：

不建議常規使用預防性抗癲癇藥物。(Class III, LOE C-LD)

## 5.7 腦靜脈竇栓塞(cerebral venous sinus thrombosis)

CVST病人若出現臨床癲癇發作，應考慮給予抗癲癇藥物。但有關CVST後的癲癇預防，Cochrane系統性回顧指出，無論是初級(primary prevention)或次級預防(secondary prevention)，抗癲癇藥物的使用皆尚缺乏證據<sup>92</sup>。在某些系列研究中，癲癇發作與急性死亡有關，但這一發現並未得到一致報導<sup>93</sup>，而這些研究均未證明抗癲癇藥物治療與預後之間的關聯。關於癲癇發作的預防性用藥，一項研究報告了使用抗癲癇藥物在大腦鑷幕上(supertentorial)病變及已出現癲癇發作的患者中可降低早期癲癇發作的風險(OR=0.006, 95%CI 0.001-0.05)<sup>93</sup>。幾項研究中指出大腦鑷幕上病變是癲癇發作的預測因子<sup>94-96</sup>。

癲癇發作在CVST患者中很常見，並且可能是導致早期死亡的一個原因。由於長期使用抗癲癇藥物的安全問題，我們無法建議規則長期使用抗癲癇藥物來預防CVST後期的癲癇發作。然而根據一篇專家建議，建議如果有腦實質水腫、壞死或出血的患者應使用長達1年<sup>95</sup>。

治療癲癇發作時，重要的是避免抗癲癇藥物與計劃的抗凝治療相互作用。目前沒有證據

提供最佳治療持續的時間<sup>97</sup>。

### 建議：

1. 腦靜脈竇栓塞病人若出現臨床癲癇發作，應考慮給予抗癲癇藥物。(COR I, LOE A)
2. 腦靜脈竇栓塞病人若意識改變且腦波上有癲癇波，應考慮給予抗癲癇藥物。(COR I, LOE C-EO)
3. 腦靜脈竇栓塞病人若有意識改變合併腦出血且腦部損傷和臨床症狀不符，可考慮持續型腦波監測。(COR IIa, LOE C-LD)
4. 不建議常規對腦靜脈竇栓塞病人給予預防性抗癲癇藥物。(COR III, LOE B-NR)

## 5.8 腦內出血(intracerebral hemorrhage)

腦出血後早期(1週內)臨床癲癇發作的頻率高達16%，大多數發生在一開始出血時或接近剛出血時<sup>10, 98</sup>。腦出血發生在皮質(cortex)是早期癲癇發作的最重要危險因素<sup>10, 98, 99</sup>。在一大型單中心研究，預防性抗癲癇藥物顯著減少腦葉出血後臨床癲癇發作的次數<sup>100</sup>。然而，前瞻性(prospective)和基於人群(population-based)的研究顯示預防性抗癲癇藥物的使用與否和臨床癲癇發作、神經學預後或死亡率之間沒有顯著關聯<sup>98, 99, 101-103</sup>。一研究報告指出儘管大多數患者已接受預防性抗癲癇藥物治療，仍有28%至31%的腦出血患者的腦電圖呈現癲癇發作<sup>99, 103</sup>，而EEG檢測到的亞臨床癲癇(subclinical seizure)發作對臨床影響尚不清楚。

研究顯示，預防性抗癲癇藥物(主要是phenytoin)可能會增加腦出血患者的死亡和殘疾<sup>104-106</sup>，但最近一項研究發現抗癲癇藥物與腦出血後存活超過5天之患者的神經學預後沒有關聯，其暗示了共病因子(confounder)的可能影響力<sup>105</sup>。一項預防性使用valproic acid治療1個月的小型隨機試驗顯示，在1年的追蹤期間，癲癇發作機率並沒有因此減少(治療組為19.5%，安慰劑組為22.2%；P=0.8)<sup>107</sup>，因此預防性抗癲癇藥物沒有被證明是有益的。

而腦出血病患當發生臨床癲癇發作或單純腦電圖癲癇發作造成意識改變時，應使用抗癲癇藥物治療。對於腦出血程度無法解釋意識狀態的患者，即影像和臨床不符合者，應考慮持續EEG監測。多達10%的腦出血年輕患者(18-50歲)會發生癲癇；老年患者中風後癲癇的風險可能較低<sup>108, 109</sup>。癲癇的危險因素包括中風嚴重程度、血腫的皮質位置和遲發性初次發作<sup>108, 109</sup>。沒有數據表明早期使用抗癲癇藥物可以預防與腦出血病變相關的癲癇。

### 建議：

1. 腦出血病人若出現臨床癲癇發作，應給予抗癲癇藥物。(COR I, LOE A)
2. 腦出血病人若有意識改變且腦波上有癲癇波，應考慮給予抗癲癇藥物。(COR I, LOE C-EO)
3. 在有意識改變合併腦出血且腦部損傷和臨床症狀不符的病人，可考慮持續型腦波監測。(COR IIa, LOE C-LD)
4. 腦出血病人不建議預防性使用抗癲癇藥物。(COR III, LOE B-NR)

## 5.9 蜘蛛網膜下腔出血

根據一篇對動脈瘤破裂導致SAH (aneurysm-ruptured SAH [aSAH])患者追蹤14年的研究，接受手術夾閉患者的癲癇發生率高於接受栓塞的患者(13.6%比8.3%，p=0.014)<sup>110</sup>。在韓國的一項研究中，動脈瘤破裂導致aSAH時，手術治療後癲癇發作的發生率為8.7%<sup>111</sup>。

對於aSAH患者，短期使用抗癲癇藥可能較有益。在一項回溯性研究中，453名aSAH患者被分為兩組，其中一組在整個住院期間(平均14天)服用phenytoin，而另一組服用3天，結果顯示兩組在住院期間(1.3% vs. 1.9%，p=0.6)和追蹤期間(5.7% vs. 4.6%，p=0.6)的癲癇發生率沒有顯著差異<sup>112</sup>。而在一個平均追蹤長達2.4年的研究中，針對低風險群(未出現癲癇發作、腦梗塞、腦出血、術後血腫及伴隨腦動靜脈畸

形的患者)，其使用抗癲癇藥物的時間為平均5.3天，癲癇發作率亦低(5.4%)<sup>113</sup>。基於這些發現，短期使用抗癲癇藥被認為對aSAH所造成癲癇發作的患者俱有足夠的預防作用<sup>114</sup>。

在一項系統性回顧的研究中，使用抗癲癇藥的患者(3.0%)和未使用抗癲癇藥的患者(2.2%)之間的癲癇初始發病率沒有差異。抗癲癇藥組(5.9%)和非抗癲癇藥組(6.3%)的延遲癲癇發生率也沒有差異。aSAH患者癲癇發作的重要危險因素包括較差的Hunt-Hess分級(4和5分)、腦出血和腦葉切除術(lobectomy)<sup>112</sup>。「術後」癲癇發作的危險因素包括位於中大腦動脈的動脈瘤、遲發性缺血症狀、腦梗塞、高血壓和腦出血<sup>111</sup>。

## 建議：

1. 蜘蛛網膜下腔出血病人的預防性抗癲癇藥物，可考慮在急性出血期使用。(COR IIb, LOE C-LD)
2. 蜘蛛網膜下腔出血病人不建議長期使用抗癲癇藥物，但有遲發性癲癇危險因子(癲癇病史、腦出血、頑固性高血壓、腦梗塞或中大腦動脈動脈瘤)者除外。(COR III, LOE C-LD)

## 6. 抗癲癇藥物的藥物交互作用

### 6.1 具CYP450誘導或抑制作用之抗癲癇藥物

抗癲癇藥物常透過肝臟代謝，肝臟中的氧化反應以cytochrome P450 (CYP 450)酵素系統為主，許多藥物交互作用因CYP450受影響所致，以CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 3A4等為主要影響酵素。Uridine glucuronyl transferases (UGTs)、epoxide hydrolase (EH)與P-glycoprotein (P-gp)等也參與抗癲癇藥物的代謝，亦為藥物交互作用的可能影響路徑<sup>115-117</sup>。各抗癲癇藥物的主要代謝途徑請參照表3。

部分抗癲癇藥物具CYP450誘導作用，可能造成併用藥物代謝增加而影響臨床效果。Carbamazepine、phenobarbital及phenytoin為廣泛性酵素誘導劑(CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、UGT、EH及P-gp)，且carbamazepine有自我誘導代謝之現象，使用初期可考慮監測血中濃度，必要時調整劑量。而oxcarbazepine及topiramate只誘導CYP3A4。另外levetiracetam是否會誘導P-gp目前則有爭議<sup>115-117</sup>。

亦有其他抗癲癇藥物具CYP450抑制作用，可能造成併用藥物代謝減少而血中藥物濃度升高。valproic acid為廣泛性酵素抑制劑(CYP2C9、CYP2C19、UGT及EH)，但對P-gp的影響尚無定論。oxcarbazepine及topiramate則只抑制CYP2C19。

某些抗癲癇藥物如phenytoin、valproic acid為高白蛋白結合藥物，併用時可能彼此競爭結合白蛋白，使血中游離態上升，增加藥物副作用發生的風險。如原先服用phenytoin，新加入valproic acid時，可能會取代原已和蛋白質結合之phenytoin，增加血中phenytoin的游離濃度，使中毒機率上升。各抗癲癇藥物的酵素抑制/誘導作用請參照表4。

併用抗癲癇藥物時，應注意這些潛在藥物交互作用，密切監測藥物療效與毒性<sup>115-117</sup>。抗癲癇藥物間的潛在藥物交互作用請參照表5。

## 建議：

使用具誘導/抑制肝臟酶作用之抗癲癇藥物時，須小心其與各種藥物之交互作用。(COR IIa, LOE C-LD)

### 6.2 抗癲癇藥物與中風後常用藥物可能造成的藥物交互作用

#### 6.2.1 口服抗凝血劑

Warfarin經CYP2C9 (主要)、CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4等酵素代謝。當warfarin併用carbamazepine與phenobarbital時會增加

表3 抗癲癇藥物口服生體可用率及藥物動力學

| 抗癲癇藥物         | 生體可用率<br>(PO formulation)  | 蛋白結合               | 半衰期                           | 代謝   | 排除   |
|---------------|--|--------------------|-------------------------------|--|--|
| Brivaracetam  | 幾乎完全吸收   | ≤ 20%              | ~ 9 小時                        | 水解 (主要途徑)<br>CYP2C19                         | ≥ 95% 腎臟排除   |
| Carbamazepine | 75–85%   | 75–95%             | 一般:30–60 小時<br>自我誘導後:12–17 小時 | > 90% 經由 CYP3A4                              | 氧化,<br>72% 腎臟排除  |
| Clobazam      | 87%  | 80–90%             | 36 到 42 小時                    | 主要經由 CYP3A4 ;<br>少量透過 CYP2C19                | 氧化,<br>82% 腎臟排除  |
| Clonazepam    | ~ 90%  | ~ 85%              | 17–60 小時                      | Glucuronide 與 sulfate<br>conjugation         | 氧化,<br>< 2% 原型腎臟排除                                     |
| Gabapentin    | • 與劑量成反比:<br>3,600 mg/day: 33%<br>• 速效劑型:<br>900 mg/day: 60%<br>• 緩釋劑型: Variable | < 3%               | 5 - 7 小時                      | 無明顯代謝酵素                                      | 95% 腎臟排除   |
| Lacosamide    | 100%   | < 15%              | 13 小時                         | CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19                      | Demethylation,<br>95% 腎臟排除                             |
| Lamotrigine   | 98%  | 55%                | 25–70 小時                      | Conjugation                                  | Conjugation,<br>94% 腎臟排除                               |
| Levetiracetam | 100%   | < 10%              | 6–8 小時                        | 水解   | 水解 (25 %), 腎臟排除 (75 %)                                 |
| Oxcarbazepine | 口服吸收率高   | 40%                | 活性代謝物:<br>9–11 小時             | Glucuronidation                              | Conjugation,<br>95% 腎臟排除                               |
| Perampanel    | 口服吸收率高   | 95%                | ~105 小時                       | 主要經由 CYP3A4/5;<br>少量透過 CYP 1A2/2B6           | 氧化反應,<br>Glucuronidation,<br>22% 腎臟排除                  |
| Phenytoin     | 20–90%   | 90–95%             | 7–42 小時                       | CYP2C9, 2C19 (主要) 與<br>3A4 (較少)              | 氧化反應,<br>< 5% 原型腎臟排除                                   |
| Phenobarbital | ~95–100%   | 50%                | 最長半衰期<br>46–136 小時            | 由 CYP450 與 UGT 主導                            | 氧化/conjugation<br>(75 %), 腎臟排除 (25 %)                  |
| Pregabalin    | ≥ 90%  | 0%                 | 6.3 小時                        | 無明顯代謝酵素                                      | 90% 原型腎臟排除   |
| Topiramate    | 80%  | 15–41%             | 速效劑型: 21 小時<br>緩釋劑型: 31–56 小時 | 無明顯代謝酵素                                      | 氧化反應 (20–60 %),<br>腎臟排除 (40–80 %)                      |
| Valproic acid | 90%  | 80–90%<br>(具濃度依存性) | 9–16 小時                       | CYPs 2C9, 2C19, 2A6,<br>UGT, glucuronidation | 氧化反應 (> 50 %),<br>conjugation (30–40 %)<br>70–80% 腎臟排除 |
| Vigabatrin    | 90%  | 0%                 | ~10.5 小時                      | 無明顯代謝酵素                                      | 80% 原型腎臟排除   |
| Zonisamide    | > 90%  | 40%                | 50–68 小時                      | CYP 3A4                                      | 60% renally<br>(> 50 % acetylation<br>30 % 原型)         |

CYP indicates cytochrome P450 enzyme; UGT, Uridine diphosphate glucuronosyltransferase enzymes.

Adapted from 2021 Lexicomp, Uptodate, IBM Micromedex

1. Crit Care, 2018;22:153.

2. Current Clinical Pharmacology, 2013;8:67.

3. Ther Drug Monit, 2018;40:526.

4. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013;9:105.

warfarin 的代謝，因此可能造成血中濃度降低以及 INR 數值下降。Warfarin 與 phenytoin 併用一開始會取代 warfarin 與血漿內的蛋白質結合因而增加 INR；然而在長期使用下由於增加 warfarin 的代謝反而可能造成 INR 下降。Warfarin 與 valproic acid 併用會抑制 warfarin 的代謝，因此可能造成血中濃度增加以及 INR 數值的上升。而多數新一代抗癲癇藥物和 warfarin 並無明顯藥物交互作用產生<sup>116, 117</sup>。

非維生素 K 拮抗劑口服抗凝血劑 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant [NOAC]) 在腸道的吸收與腎臟的排除仰賴 P-gp，代謝則與 CYP3A4 相關，這兩個系統會

影響 NOAC 在血液中的濃度<sup>118, 119</sup>。Dabigatran 的代謝雖與 CYP450 系統無關，但其吸收是以 P-gp 為媒介；rivaroxaban 是由 CYP3A4、CYP3A5、CYP2J2 與 P-gp 代謝排除；apixaban 經由 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2C8、CYP2C9 與 P-gp 代謝排除；而 edoxaban 主要透過 P-gp 排除。

歐洲心律學會在 2021 年提出的建議指出 carbamazepine、phenobarbital 及 phenytoin 因具有 P-gp 及酵素誘導機制，併用 NOAC 時，可能造成 NOAC 血中濃度降低<sup>118</sup>。Topiramate 和 oxcarbazepine 亦有部分酵素誘導機制，可能會影響 apixaban 和 rivaroxaban 的濃度。Valproic

表4 抗癲癇藥物與代謝酵素之影響

| 藥物            | CYP受質                    | CYP誘導                 | CYP抑制      | UGT受質      | UGT誘導  | UGT抑制 | P-gp 誘導/抑制 |
|---------------|--------------------------|-----------------------|------------|------------|--------|-------|------------|
| Brivaracetam  | CYP2C19                  | 否                     | 否          | 否          | 否      | 否     | 否          |
| Carbamazepine | CYP3A4                   | CYP3A4/2C9/1A2        | 否          | 否          | 是      | 否     | 誘導         |
| Clobazam      | CYP3A4                   | 否                     | 否          | 否          | 否      | 否     | 否          |
| Clonazepam    | CYP3A4                   | 否                     | 否          | 否          | 否      | 否     | 否          |
| Gabapentin    | 否                        | 否                     | 否          | 否          | 否      | 否     | 否          |
| Lacosamide    | 否                        | 否                     | 否          | 否          | 否      | 否     | 否          |
| Lamotrigine   | 否                        | 否                     | 否          | UGT1A4     | 否      | 否     | 否          |
| Levetiracetam | 否                        | 否                     | 否          | 否          | 未明     | 否     | 誘導(爭議)     |
| Oxcarbazepine | 否                        | CYP3A4                | CYP2C19*   | 是          | UGT1A4 | 否     | 未明         |
| Perampanel    | CYP3A4/5, CYP1A2, CYP2B6 | 否                     | 否          | 否          | 否      | 否     | 否          |
| Phenobarbital | CYP2C9, 2C19, 2E1        | CYP3A4/2C9/1A2        | 否          | 是          | 否      | 否     | 誘導         |
| Phenytoin     | CYP2C9, 2C19             | CYP3A4/2C9/1A2        | CYP2C9     | 否          | 是      | 否     | 誘導         |
| Pregabalin    | 否                        | 否                     | 否          | 否          | 否      | 否     | 未明         |
| Topiramate    | 是, 特定酵素未明示               | CYP3A4* (>200 mg/day) | CYP2C19*   | 否          | 否      | 否     | 否          |
| Valproic acid | 2A6, 2C9, 2C19, 2B6      | 否                     | CYP2C9/3A4 | UGT1A3/2B7 | 否      | 是     | 誘導/抑制      |
| Vigabatrin    | 否                        | 否                     | 否          | 否          | 否      | 否     | 否          |
| Zonisamide    | CYP3A4                   | 否                     | 否          | 否          | 否      | 否     | 抑制*        |

\*: 弱誘導/抑制作用; CYP indicates cytochrome P450 enzyme; UGT, Uridine diphosphate glucuronosyltransferase enzymes.  
 1. Curr Neuropharmacol, 2010;8:254.  
 2. Formos J Stroke, 2020;2:285.

表5 抗癲癇藥物間的潛在藥物交互作用

|     | BRV          | CBZ           | CLB  | CNP  | GBP | LCM  | LEV  | LTG  | MDZ  | PB          | PER          | PGB | PHT          | OXC  | TPM | VGB | VPA | ZNS |
|-----|--------------|---------------|------|------|-----|------|------|------|------|-------------|--------------|-----|--------------|------|-----|-----|-----|-----|
| BRV |              |               |      |      |     |      |      |      |      |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| CBZ | ↑CBZ<br>↓BRV |               |      |      |     |      |      |      |      |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| CLB |              | ↓CBZ          |      |      |     |      |      |      |      |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| CNP |              | ↓CNP          |      |      |     |      |      |      |      |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| GBP |              |               |      |      |     |      |      |      |      |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| LCM |              | #             |      |      |     |      |      |      |      |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| LEV | *            | ↓LEV          |      |      |     |      |      |      |      |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| LTG |              | §             |      |      |     | #    |      |      |      |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| MDZ |              |               |      |      |     |      |      |      |      |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| PB  | ↓BRV         |               |      | ↓CNP |     | ↓LCM | ↓LEV | ↓LTG | ↓MDZ |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| PER |              | ↓PER          |      |      |     |      |      |      |      | ↓PER        |              |     |              |      |     |     |     |     |
| PGB |              |               |      |      |     |      |      |      |      |             |              |     |              |      |     |     |     |     |
| PHT | ↑PHT<br>↓BRV | ↓CBZ<br>↑↓PHT |      | ↓CNP |     | #    | ↓LEV | ↓LTG | ↓MDZ | ↓PHT<br>↑PB | ↓PER         |     |              |      |     |     |     |     |
| OXC |              | ↓OXC          |      |      |     | #    | ↓LEV | ⊥    | ↓MDZ | ↓OXC        | ↓PER<br>↑OXC |     | ↓OXC<br>↑PHT |      |     |     |     |     |
| TPM |              | ↓TPM          |      |      |     | #    |      | ⊥    |      |             | ↓PER         |     | ↓TPM<br>↑PHT |      |     |     |     |     |
| VGB |              |               |      |      |     |      |      |      |      |             |              |     | ↓PHT         |      |     |     |     |     |
| VPA |              | ↑CBZ<br>↓VPA  | ↑VPA |      |     |      |      | £    |      | ↓VPA<br>↑PB | ↓VPA         |     | ↓VPA<br>↑PHT | ↓OXC | ⊥   |     |     |     |
| ZNS |              | ↓ZNS          |      |      |     | #    |      | ⊥    |      | ↓ZNS        |              |     | ↓ZNS         |      | X§  |     |     |     |

\*: Levetiracetam可能消彌Brivaracetam的作用。之前使用過levetiracetam的病患使用brivaracetam臨床效果可能受限。  
 §: Carbamazepine可能提高lamotrigine副作用風險，特別是血液/血球方面副作用。  
 #: Sodium Channel Blockers可能增加lacosamide心律方面副作用風險，如: bradycardia, ventricular tachyarrhythmias, 或 prolonged PR interval。  
 ⊥: 可能增加Lamotrigine心律方面副作用。  
 £: 可能增加lamotrigine血中濃度與副作用機率，仿單建議併用valproic acid時，lamotrigine劑量需調降。  
 ⊥: 併用topiramate與valproic acid可能導致兩者藥物濃度變化，並且增加高血氨症，腦部病變及低體溫風險。  
 X§: 可能增加代謝性酸中毒風險。  
 Adapted from 2021 Lexicomp, Uptodate, IBM Micromedex

acid雖然對於CYP3A4與P-gp活性抑制或誘導存有爭議，但整體而言會影響凝血功能，像是造成血小板低下、血小板功能不良、降低血漿中纖維蛋白原，以及對CYP450系統的影響，較不建議併用NOAC與valproic acid<sup>120</sup>。Levetiracetam並不影響CYP3A4活性，但是對於P-gp活性仍存有爭議，根據台灣一回溯性研究發現，正接受NOAC治療的心房顫動病人，若同時併用valproic acid、phenytoin或levetiracetam，可能提高重大出血風險<sup>120</sup>。然另一近期個案報告則發現，已接受rivaroxaban治療的病人，若同時使用levetiracetam，可能降低rivaroxaban的濃度，而後病人出現了短暫性腦缺血<sup>121</sup>。若臨床上需併用NOAC與抗癲癇藥物時，宜視臨床使用狀況評估潛在交互作用的可能性。而gabapentin, pregabalin, lamotrigine, zonisamide和新的第三代AEDs如brivaracetam, lacosamide和eslicarbazine則無預期相關的交互作用產生。目前針對NOAC和抗癲癇藥物交互作用在臨床病人的資料有限<sup>120, 122, 123</sup>，仍待進一步研究證實。

### 建議：

1. 口服抗凝血劑warfarin併用carbamazepine、phenytoin、phenobarbital及valproic acid時，需小心藥物交互作用，並監控抗凝血劑或抗癲癇藥物之血液濃度。(COR IIa, LOE B-NR)
2. 口服抗凝血劑warfarin併用新一代抗癲癇藥物時，宜視臨床使用狀況評估潛在交互作用的可能性。(COR IIb, LOE C-LD)
3. 非維生素K拮抗劑口服抗凝血劑(NOACs)併用抗癲癇藥物如carbamazepine、phenytoin、phenobarbital及valproic acid時，宜視臨床使用狀況評估潛在交互作用的可能性。(COR IIb, LOE C-LD)

## 6.2.2 抗血小板藥物

Clopidogrel經CYP2C19、CYP3A、CYP2B6與CYP1A2代謝，ticlopidine廣泛經肝

臟代謝，而ticagrelor則主要經CYP3A4代謝。這些抗血小板藥物理論上都可能會與抗癲癇藥物發生藥物交互作用。但除了ticagrelor<sup>124, 125</sup>，另外兩者尚須文獻佐證。此外，ticlopidine及cilostazol分別為CYP2C19及CYP3A4 inhibitor，亦可能增加部分抗癲癇藥物的血中濃度。而acetylsalicylic acid (aspirin)併用valproic acid時，也可能會增加valproic acid血中濃度<sup>126</sup>。

### 建議：

部分抗血小板藥物需和carbamazepine、phenytoin、phenobarbital及valproic acid併用時，宜注意可能的藥物交互作用。(Class IIb, LOE C-LD)

## 6.2.3 抗心律不整藥物

除了抗血栓藥物外，缺血性腦中風病人可能需長期使用抗心律不整藥物，並控制高血壓、糖尿病及高血脂等中風危險因子，以預防腦中風復發。由於上述藥物和抗癲癇藥物可能具有交互作用，合併使用時需特別留意藥物療效及安全性。

許多抗心律不整藥物透過CYP 450代謝，若合併使用具enzyme inducer特性的抗癲癇藥物，如carbamazepine、phenobarbital或phenytoin，可能導致部分抗心律不整藥物的血中濃度下降，因此需關注臨床療效，必要時需調整藥物種類或劑量。如amiodarone、dronedrone、disopyramide等藥物主要經由CYP3A4代謝，併用上述抗癲癇藥物時，血中濃度可能降低<sup>127</sup>。此外，lacosamide併用影響心臟傳導藥物，如抗心律不整藥物等可能增加bradycardia, ventricular tachyarrhythmias或prolonged PR interval的機率，合併使用時宜考慮監測病患是否有心臟相關症狀。

American Epilepsy Society及ILAE於2021年提出lamotrigine相關安全警訊報告，60歲以上的病患由於潛在未診斷心律問題的機率較高，使用lamotrigine須注意心律相關副作用，



必要時使用前可考慮監測病患心電圖狀態<sup>128</sup>。

### 建議：

抗癲癇藥物carbamazepine、phenobarbital和phenytoin需和部分抗心律不整藥物併用時(如amiodarone、dronedarone、disopyramide等)，宜注意因藥物交互作用使後者濃度下降的可能性。(COR IIa, LOE C-LD)

### 6.2.4 降血壓藥物

於降血壓藥物中，鈣離子阻斷劑較容易與抗癲癇藥物產生交互作用，而其餘藥理作用的降血壓藥物則較少發生或缺乏相關文獻。

鈣離子阻斷劑中的diltiazem、verapamil，以及amlodipine、felodipine、nicardipine、nifedipine等dihydropyridine類藥物，都是經由CYP450系統代謝，因此併用具enzyme inducer特性之抗癲癇藥物時(如carbamazepine及phenytoin等)，可能降低血壓控制的效果<sup>129-131</sup>。此外，lacosamide合併會影響心律之降血壓藥物(如beta-blockers、non-dihydropyridine類鈣離子阻斷劑)時，可能增加bradycardia與AV block發生機率，併用此類藥物時宜注意病患是否有相關症狀發生<sup>132, 133</sup>。

### 建議：

抗癲癇藥物carbamazepine、phenobarbital和phenytoin需和鈣離子阻斷劑之高血壓藥物併用時，宜注意因藥物交互作用使後者濃度下降的可能性。(COR IIa, LOE C-LD)

### 6.2.5 降血糖藥物

降血糖藥物中，meglitinide類藥物包括nateglinide (CYP2C9/3A4)及repaglinide (CYP3A4/2C8)經CYP酵素系統代謝，其若與strong enzyme inducer抗癲癇藥物如carbamazepine, phenytoin或phenobarbital併用時可能會降低血糖控制的療效<sup>134, 135</sup>。SGLT-2 inhibitor中，canagliflozin為UGT1A9與UGT2B4

的受質，由於phenytoin與phenobarbital會誘導這兩種酵素，合併使用將導致canagliflozin血中濃度下降；而DPP4-inhibitor的linagliptin及saxagliptin可能會受到strong CYP 3A4 inducer及p-gp inducer (carbamazepine、phenytoin及phenobarbital)影響導致血中濃度下降<sup>136</sup>。因此上述相關藥物併用時，可能需要注意病人血糖情形及調整藥物劑量。

Sulfonylurea類如glimepiride (CYP2C9)、glibenclamide (CYP2C9)及glipizide (CYP2C9)由於經CYP酵素系統代謝，理論上血中濃度會受某些抗癲癇藥物影響，但文獻證據較為缺乏，然而若併用建議仍需注意追蹤臨床治療效果。

Metformin與topiramate或zonisamide併用時，可能提高metabolic acidosis的風險，若併用時宜注意是否有相關副作用發生<sup>137</sup>。但在包含646人的隨機分派試驗，併用metformin與topiramate並未發現metabolic acidosis rate有顯著上升的情形<sup>138</sup>。

### 建議：

抗癲癇藥物carbamazepine、phenobarbital和phenytoin需和降血糖藥物(如nateglinide、repaglinide、linagliptin及saxagliptin等)併用時，宜注意因藥物交互作用使後者濃度下降的可能性。(COR IIa, LOE C-LD)

### 6.2.6 降血脂藥物

於缺血性中風後導致癲癇的患者，合併使用statin類降血脂藥物在臨床上相當常見。由於此類藥物與傳統的抗癲癇藥物主要都是經由肝臟代謝，所以常有藥物交互作用，進而影響其血中濃度及藥效，甚而增加藥物不良反應的發生。此外，某些抗癲癇藥物也可能會增加血脂異常的風險<sup>139</sup>。

Statins是HMG-CoA還原酶抑制劑，主要用於治療高膽固醇血症及相關之動脈粥狀硬化疾病。除此之外，Statins亦具有多樣性效應(pleiotropic effects)，如抗氧化、抗發炎及對多

種神經疾病的神經保護作用等。研究發現，使用statins治療的非中風病患，可以降低發生癲癇的風險<sup>140-142</sup>。而中風病人早期使用statins可以降低中風後早發性癲癇發作的風險，亦可降低早發性發作發展為遲發性中風後癲癇的機率<sup>143-145</sup>。

具有酵素誘導效果的抗癲癇藥物，若與Statins類藥物合用(如經由CYP3A4代謝的atorvastatin、lovastatin、simvastatin或是CYP2C9的fluvastatin)，將會增加其代謝速度，致使療效降低。然而酵素抑制效果的valproic acid是否會增加statin的濃度倒是鮮少研究，要注意的是同時使用大劑量的降血脂藥物，有可能增加抗癲癇藥物的毒性<sup>146</sup>。

## 建議：

併用降血脂藥物時，宜選擇藥物交互作用少，或避開影響肝臟酵素誘導或抑制效果的抗癲癇藥物。(COR I，LOE B-NR)

## 6.3 監測抗癲癇藥物血中濃度的時機

抗癲癇藥物的血中濃度通常不需要常規監測，若癲癇控制良好也沒有特殊副作用，則不須監測血中濃度，以下狀況，可考慮監測藥物血中濃度以利臨床藥物調整：

- (1) 懷疑藥物過量
- (2) 用藥後療效不佳
- (3) 同時併用多種藥物，藥物間可能有交互作用
- (4) 肝腎功能不佳病患
- (5) 癲癇持續發作
- (6) 懷孕婦女

舊一代抗癲癇藥物如carbamazepine、phenobarbital、phenytoin或valproic acid血中濃度監測已廣泛應用，部分新一代抗癲癇藥物現今亦可以監測血中濃度。

## 參考資料

1. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, *et al.*

- Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
2. Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N, *et al.* How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disord* 2020;22:252-263. doi: 10.1684/epd.2020.1159.
3. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102-1108. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482. doi: 10.1111/epi.12550.
5. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993;34:453-458. doi: https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x.
6. Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M, Wolfe CD, Rudd AG. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke* 2013;44:605-611. doi: 10.1161/strokeaha.111.000220.
7. Zou S, Wu X, Zhu B, Yu J, Yang B, Shi J. The pooled incidence of post-stroke seizure in 102 008 patients. *Top Stroke Rehabil* 2015;22:460-467. doi: 10.1179/1074935715z.00000000062.
8. Chan L, Hu CJ, Fan YC, *et al.* Incidence of poststroke seizures: A meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2018;47:347-351. doi: 10.1016/j.jocn.2017.10.088.
9. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:424-435. doi: 10.1177/175628561665

- 4423.
10. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, *et al.* Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011;77:1785-1793. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182364878.
  11. Rumbach L, Sablot D, Berger E, Tatu L, Vuillier F, Moulin T. Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000;54:350-354. doi:10.1212/wnl.54.2.350.
  12. Velioglu SK, Ozmenoglu M, Boz C, Alioglu Z. Status epilepticus after stroke. *Stroke* 2001; 32:1169-1172. doi: 10.1161/01.str.32.5.1169 (2001).
  13. Lo YK, Yiu CH, Hu HH, Su MS, Laeuchli SC. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand* 1994;90:83-85, doi: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb02684.x.
  14. Belcastro V, Vidale S, Gorgone G, *et al.* Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. *J Neurol* 2014;261:2136-2142. doi: 10.1007/s00415-014-7471-z.
  15. Chen TC, Chen YY, Cheng PY, Lai CH. The incidence rate of post-stroke epilepsy: a 5-year follow-up study in Taiwan. *Epilepsy Res* 2012;102:188-194. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.06.003.
  16. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002;59: 195-201. doi: 10.1001/archneur.59.2.195.
  17. Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int* 2017;107:219-228. doi: 10.1016/j.neuint.2017.02.002.
  18. Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 2012;53:1877-1886. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03637.x.
  19. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, *et al.* Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 2016;57:1205-1214. doi: 10.1111/epi.13448.
  20. Pitkanen A, Löscher W, Vezzani A, *et al.* Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol* 2016;15:843-856. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00112-5.
  21. Iijima T, Mies G, Hossmann KA. Repeated negative DC deflections in rat cortex following middle cerebral artery occlusion are abolished by MK-801: effect on volume of ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:727-733. doi: 10.1038/jcbfm.1992.103.
  22. Williams AJ, Tortella FC. Neuroprotective effects of the sodium channel blocker RS100642 and attenuation of ischemia-induced brain seizures in the rat. *Brain Res* 2002;932:45-55. doi: 10.1016/s0006-8993(02)02275-8.
  23. Karhunen H, Bezvenyuk Z, Nissinen J, Sivenius J, Jolkkonen J, Pitkänen A. Epileptogenesis after cortical photothrombotic brain lesion in rats. *Neuroscience* 2007;148:314-324. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.05.047.
  24. Kamp MA, Dibue M, Schneider T, Steiger HJ, Hanggi D. Calcium and potassium channels in experimental subarachnoid hemorrhage and transient global ischemia. *Stroke Res Treat* 2012;2012:382146, doi: 10.1155/2012/382146.
  25. Altman K, Shavit-Stein E, Maggio N. Post stroke seizures and epilepsy: from proteases to maladaptive plasticity. *Front Cell Neurosci* 2019;13:397. doi: 10.3389/fncel.2019.00397.
  26. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and

- epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1769-1775. doi: 10.1161/01.STR.0000130989.17100.96.
27. Trinka E, Brigo F. Antiepileptogenesis in humans: disappointing clinical evidence and ways to move forward. *Curr Opin Neurol* 2014;27:227-235. doi: 10.1097/WCO.0000000000000067.
  28. Pitkanen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2016;15:185-197. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00248-3.
  29. Li S, Overman JJ, Katsman D, *et al.* An age-related sprouting transcriptome provides molecular control of axonal sprouting after stroke. *Nat Neurosci* 2010;13:1496-1504. doi: 10.1038/nn.2674.
  30. Lahti AM, Saloheimo P, Huhtakangas J, *et al.* Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2017;88:2169-2175. doi: 10.1212/WNL.0000000000004009.
  31. Eriksson H, Wirdefeldt K, Asberg S, Zelano J. Family history increases the risk of late seizures after stroke. *Neurology* 2019;93:e1964-e1970. doi: 10.1212/WNL.0000000000008522.
  32. Yang H, Song Z, Yang GP, *et al.* The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels. *PLoS One* 2014;9:e109634. doi: 10.1371/journal.pone.0109634.
  33. Zhang B, Chen M, Yang H, *et al.* Evidence for involvement of the CD40/CD40L system in post-stroke epilepsy. *Neurosci Lett* 2014;567:6-10. doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.003.
  34. Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol* 2019;26:18-e13. doi: 10.1111/ene.13813.
  35. Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J* 2006;82:568-572. doi: 10.1136/pgmj.2005.041426.
  36. Menon B, Shorvon SD. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;87:1-11, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.08.007 (2009).
  37. Claassen J, Taccone FS, Horn P, *et al.* Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 2016;39:1337-1351. doi: 10.1007/s00134-013-2938-4.
  38. Scozzafava J, Hussain MS, Brindley PG, Jacka MJ, Gross DW. The role of the standard 20 minute EEG recording in the comatose patient. *J Clin Neurosci* 2010;17:64-68. doi: 10.1016/j.jocn.2009.03.008.
  39. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, *et al.* Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001;57:1036-1042. doi: 10.1212/wnl.57.6.1036.
  40. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, *et al.* Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *J Clin Neurophysiol* 2015;32:87-95. doi: 10.1097/wnp.0000000000000166.
  41. Payabvash S, Oswood MC, Truwit CL, McKinney AM. Acute CT perfusion changes in seizure patients presenting to the emergency department with stroke-like symptoms: correlation with clinical and electroencephalography findings. *Clin Radiol* 2015;70:1136-1143. doi: 10.1016/j.crad.2015.06.078.
  42. Dziadkowiak E, Guzinski M, Chojdak-

- Lukasiewicz J, Wieczorek M, Paradowski B. Predictive factors in post-stroke epilepsy: Retrospective analysis. *Adv Clin Exp Med* 2021;30:29-34, doi: 10.17219/acem/128745.
43. Isaac E, Silverman MLR, Mathews GC. Poststroke seizures. *JAMA Neurol* 2002;59:195-201. doi: 10.1001/archneur.59.2.195.
44. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350-355. doi: 10.1212/wnl.46.2.350.
45. Ma S, Fan X, Zhao X, Wang K, Wang H, Yang Y. Risk factors for early-onset seizures after stroke: A systematic review and meta-analysis of 18 observational studies. *Brain Behav* 2021;11:e02142-e02142, doi: 10.1002/brb3.2142.
46. Singh R, Bhoi S, Kalita J, Misra U, Gupta D. A comparative study of seizures in arterial and venous stroke. *Int J Epilepsy* 2018;4:006-011, doi: 10.1016/j.ijep.2017.01.003 (2018).
47. Naylor J, Thevathasan A, Churilov L, *et al.* Association between different acute stroke therapies and development of post stroke seizures. *BMC Neurol* 2018;18:61. doi: 10.1186/s12883-018-1064-x.
48. Matsubara S, Tanaka T, Tomari S, *et al.* Statin treatment can reduce incidence of early seizure in acute ischemic stroke: A propensity score analysis. *Sci Rep* 2020;10:1968. doi: 10.1038/s41598-020-58652-w.
49. Stefanidou M, Das RR, Beiser AS, *et al.* Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: The Framingham Heart Study. *Seizure* 2017;47:105-110. doi: 10.1016/j.seizure.2017.03.009.
50. Allen BB, Forgacs PB, Fakhra MA, *et al.* Association of seizure occurrence with aneurysm treatment modality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurocrit Care* 2018;29:62-68. doi: 10.1007/s12028-018-0506-z.
51. García-Ballestas E, Florez-Perdomo WA, Starke RM, *et al.* Risk of Seizures after endovascular management of ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *J Epilepsy Res* 2020;10:55-61. doi: 10.14581/jer.20009.
52. Wang G, Jia H, Chen C, *et al.* Analysis of risk factors for first seizure after stroke in Chinese patients. *BioMed Res Int* 2013;2013:702871. doi: 10.1155/2013/702871.
53. Fang J, Tuo M, Ouyang K, Xu Y. Statin on post-stroke epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2021;83:83-87. doi: 10.1016/j.jocn.2020.11.023.
54. Holmes GL. The electroencephalogram as a predictor of seizures following cerebral infarction. *Clin Electroencephalogr* 1980;11:83-86. doi: 10.1177/155005948001100207.
55. Zhu Y, Gou H, Ma L, *et al.* Effects of double-dose statin therapy for the prevention of post-stroke epilepsy: A prospective clinical study. *Seizure* 2021;88:138-142. doi: 10.1016/j.seizure.2021.04.010.
56. Cheung CM, Tsoi TH, Au-Yeung M, Tang AS. Epileptic seizure after stroke in Chinese patients. *J Neurol* 2003;250:839-843. doi: 10.1007/s00415-003-1091-3.
57. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988;19:1477-1481.
58. Bryndziar T, Sedova P, Kramer NM, *et al.* Seizures following ischemic stroke: frequency of occurrence and impact on outcome in a long-term population-based study. *J Stroke*

- Cerebrovasc Dis* 2016;25:150-156. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.008.
59. Hardtstock F, Foskett N, Gille P, *et al.* Poststroke epilepsy incidence, risk factors and treatment: German claims analysis. *Acta Neurol Scand* 2021;143:614-623. doi: 10.1111/ane.13403.
60. Zhang C, Wang X, Wang Y, *et al.* Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2014;108:1806-1816. doi: 10.1016/j.eplesyres.2014.09.030.
61. Sarfo FS, Akassi J, Obese V, *et al.* Prevalence and predictors of post-stroke epilepsy among Ghanaian stroke survivors. *J Neurol Sci* 2020;418:117138. doi: 10.1016/j.jns.2020.117138.
62. Kwon SY, Obeidat AZ, Sekar P, *et al.* Risk factors for seizures after intracerebral hemorrhage: Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage (ERICH) Study. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;192:105731. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105731.
63. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, *et al.* The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014;45:1971-1976. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004686.
64. Chi NF, Kuan YC, Huang YH, *et al.* Development and validation of risk score to estimate 1-year late poststroke epilepsy risk in ischemic stroke patients. *Clin Epidemiol* 2018; 10:1001-1011. doi: 10.2147/CLEP.S168169.
65. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, *et al.* Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018;17:143-152. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30404-0.
66. Strzelczyk A, Haag A, Raupach H, *et al.* Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol* 2010;57:1322-1326. doi: 10.1007/s00415-010-5520-9.
67. Yamada S, Nakagawa I, Tamura K, *et al.* Investigation of poststroke epilepsy (INPOSE) study: a multicenter prospective study for prediction of poststroke epilepsy. *J Neurol* 2020;267:3274-3281. doi: 10.1007/s00415-020-09982-2.
68. Lekoubou A, Debroy K, Kwegyir-Aggrey A, *et al.* Risk models to predict late-onset seizures after stroke: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2021;121:108003. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108003.
69. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, *et al.* European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2017;2:103-115. doi: 10.1177/2396987317705536.
70. Gilad R. Management of seizures following a stroke: what are the options? *Drugs Aging* 2012;29:533-538. doi: 10.2165/11631540-000000000-00000.
71. Gilad R, Boaz M, Dabby R, Sadeh M, Lampl Y. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res* 2011;95:227-231. doi: 10.1016/j.eplesyres.2011.04.002.
72. Chung JM. Seizures in the acute stroke setting. *Neurol Res* 2014;36:403-406. doi: 10.1179/1743132814Y.0000000352.
73. Xu MY. Poststroke seizure: optimising its management. *Stroke Vasc Neurol* 2018;4:48-56. doi: 10.1136/svn-2018-000175.
74. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, Dabby R, Boaz M, Lampl Y. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin*

- Neuropharmacol* 2007;30:189-95. doi: 10.1097/WNF.0b013e3180333069.
75. 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;34:282-289. doi: 10.1159/000342669.
  76. Alvarez-Sabín J, Montaner J, Padró L, *et al.* Gabapentin in late-onset poststroke seizures. *Neurology* 2002;59:1991-1993. doi: 10.1212/01.wnl.0000038388.57824.b6.
  77. Belcastro V, Costa C, Galletti F, *et al.* Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Res* 2008;82:223-226. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.08.008
  78. Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y, Inan LE. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav* 2008;13:542-544. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.04.025.
  79. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure* 2017;44:65-73. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.001.
  80. Marawar R, Basha M, Mahulikar A, Desai A, Suchdev K, Shah A. Updates in refractory status epilepticus. *Crit Care Res Pract* 2018;2018:9768949. doi: 10.1155/2018/9768949.
  81. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2012;344:e281. doi: 10.1136/bmj.e1173.
  82. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, *et al.* Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia* 2017; 58:933-950. doi: 10.1111/epi.13716.
  83. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, *et al.* Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med* 2019;381:2103-2113. doi: 10.1056/NEJMoa1905795.
  84. Lv RJ, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao XQ. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res* 2017;136:12-17. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.006.
  85. Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, *et al.* Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav* 2015;49:131-134. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.065.
  86. Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, Kälviäinen R. Long-term outcome of refractory status epilepticus in adults: A retrospective population-based study. *Epilepsy Res* 2017;133:13-21. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.03.009.
  89. Sykes L, Wood E, Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD005398. doi: 10.1002/14651858.CD005398.pub3.
  90. Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005398. doi: 10.1002/14651858.CD005398.pub2.
  91. Lee JT, Chou CH, Cho NY, *et al.* Post-insult valproate treatment potentially improved functional recovery in patients with acute middle cerebral artery infarction. *Am J Transl Res* 2014;6:820-830.
  92. Price M, Günther A, Kwan JS. Antiepileptic

- drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4: CD005501. doi: 10.1002/14651858.CD005501.pub4 (2016).
93. Ferro JM, Canhão P, Boussier MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke* 2008;39:1152-1158. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487363.
  94. Narayan D, Kaul S, Ravishankar K, Suryaprabha T, Bandaru VCSS, Mridula KR, *et al*. Risk factors, clinical profile, and long-term outcome of 428 patients of cerebral sinus venous thrombosis: insights from Nizam's Institute Venous Stroke Registry, Hyderabad (India). *Neurol India* 2012;60:154-159. doi: 10.4103/0028-3886.96388.
  95. Coutinho JM, Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;8:877-783. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03799.x.
  96. Kalita J, Chandra S, Misra UK. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. *Seizure* 2012;21:639-642. doi: 10.1016/j.seizure.2012.07.005.
  97. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Practical Neurology* 2020;20: 356-367. doi: 10.1136/practneurol-2019-002415.
  98. De Herdt V, Dumont F, Hénon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, *et al*. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology* 2011;77:1794-1800. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823648a6.
  99. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Côté R, *et al*. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617-1622. doi: 10.1001/archneur.57.11.1617.
  100. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti, G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2002;43:1175-1180. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.00302.x..
  101. Mullen MT, Kasner SE, Messé SR. Seizures do not increase in-hospital mortality after intracerebral hemorrhage in the nationwide inpatient sample. *Neurocrit Care* 2013;9:19-24. doi: 10.1007/s12028-012-9791-0.
  102. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg* 2009;110:403-410. doi:10.3171/2008.5.17559.
  103. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, *et al*. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 2008;49:974-981. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01513.x.
  104. Naidech AM, Garg RK, Liebling S, Lévassieur K, Macken MP, Schuele SU, *et al*. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009;40:3810-3815. doi:10.1161/strokeaha.109.559948.
  105. Battey TWK, Falcone GJ, Ayres AM, Schwab K, Viswanathan A, McNamara KA, *et al*. Confounding by indication in retrospective studies of intracerebral hemorrhage: antiepileptic treatment and mortality. *Neurocrit Care* 2012;17:361-366. doi: 10.1007/s12028-012-9776-z.
  106. Messé SR, Sansing LH, Cucchiara BL, Herman ST, Lyden PD, Kasner SE, *et*



- al.* Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care* 2009;11:38-44. doi: 10.1007/s12028-009-9207-y.
107. Gilad R, Boaz M, Dabby R, Sadeh M, Lampl Y. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res* 2011;95:227-231. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.04.002.
108. Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N, Schoonderwaldt H, Dorresteijn L, van Dijk E, *et al.* Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study. *PLoS One* 2013;8:e55498. doi: 10.1371/journal.pone.0055498.
109. Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1273-1276. doi: 10.1136/jnnp.52.11.1273.
110. Hart Y, Sneade M, Birks J, Rischmiller J, Kerr R, Molyneux A. Epilepsy after subarachnoid hemorrhage: the frequency of seizures after clip occlusion or coil embolization of a ruptured cerebral aneurysm: Results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2011;115:1159-1168. doi: 10.3171/2011.6.Jns101836.
111. Chang IB, Cho BM, Shin DI, Shim YB, Park SH, Oh SM. Risk of Seizures after operative treatment of ruptured cerebral aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc* 2001;30:705-710.
112. Choudhari KA, Kaliaperumal C. Three-day phenytoin prophylaxis is adequate after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007;61:E1340. doi:10.1227/01.neu.0000306133.21108.6c.
113. Baker CJ, Prestigiacomo CJ, Solomon RA. Short-term perioperative anticonvulsant prophylaxis for the surgical treatment of low-risk patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1995;37:863-870. doi: 10.1227/00006123-199511000-00003.
114. Rowe AS, Goodwin H, Brophy GM, Bushwitz J, Castle A, Deen D, *et al.* Seizure prophylaxis in neurocritical care: a review of evidence-based support. *Pharmacotherapy* 2014;34:396-409. doi: 10.1002/phar.1374.
115. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:254-267, doi: 10.2174/157015910792246254.
116. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:508-536. doi: 10.1212/con.0000000000000715.
117. Marvanova M. Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs). *Ment Health Clin* 2016;6:8-20. doi: 10.9740/mhc.2015.01.008.
118. Steffel J, Collins R, Antz M, *et al.* 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
119. Chen BA, Lin YJ, Po HL. The drug-drug interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Formos J Stroke* 2020;2:285-291. doi: 10.6318/FJS.202012\_2(4).0003.
120. Wang CL, Wu VC, Chang KH, *et al.* Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;6:147-154. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz035.
121. Paciullo F, Costa C, Gresele P. Rivaroxaban

- plasma levels and levetiracetam: a case report. *Ann Intern Med* 2020;173:71-72. doi: 10.7326/119-0712.
122. Taha M, Li W, Schmidt CM, Gonzalez-Castellon M, Taraschenko O. The interactions between anticonvulsants and non-vitamin K antagonist oral anticoagulant agents: A systematic review. *Epilepsy Res* 2020;162:106304. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106304.
  123. Galgani A, Palleria C, Iannone LF, *et al.* Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Front Neurol* 2018;9:1067. doi: 10.3389/fneur.2018.01067.
  124. Teng R, Mitchell P, Butler K. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:877-883. doi: 10.1007/s00228-012-1436-x.
  125. Weeks P, Sieg A, Vahdat K, Raissi F, Nathan S. Improved ticagrelor antiplatelet effect on discontinuation of phenytoin. *Ann Pharmacother* 2014;48:644-647. doi: 10.1177/1060028013520140.
  126. Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging* 2003;20:141-152. doi: 10.2165/00002512-200320020-00005.
  127. Kapil RP, Axelson JE, Mansfield IL, *et al.* Disopyramide pharmacokinetics and metabolism: effect of inducers. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:781-791. doi: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03246.x.
  128. French JA, Perucca E, Sander JW, *et al.* FDA safety warning on the cardiac effects of lamotrigine: An advisory from the Ad Hoc ILAE/AES Task Force. *Epilepsia Open* 2021;6:45-48. doi: 10.1002/epi4.12475.
  129. Akamine Y, Uehara H, Miura M, Yasui-Furukori N, Uno T. Multiple inductive effects of carbamazepine on combined therapy with paliperidone and amlodipine. *J Clin Pharmacy Ther* 2015;40:480-482, doi: 10.1111/jcpt.12286.
  130. Ahmad S. Nifedipine-phenytoin interaction. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1582. doi: 10.1016/s0735-1097(84)80304-6.
  131. Rutledge DR, Pieper JA, Mirvis DM. Effects of chronic phenobarbital on verapamil disposition in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:7-13.
  132. Lachuer C, Corny J, Bézie Y, Ferchichi S, Durand-Gasselín B. Complete atrioventricular block in an elderly patient treated with low-dose lacosamide. *Cardiovasc Toxicol* 2018;18:579-582. doi: 10.1007/s12012-018-9467-x.
  133. Krause LU, Brodowski KO, Kellinghaus C. Atrioventricular block following lacosamide intoxication. *Epilepsy Behav* 2011;725-727. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.02.006.
  134. Hatorp V, Hansen KT, Thomsen MS. Influence of drugs interacting with CYP3A4 on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the prandial glucose regulator repaglinide. *J Clin Pharmacol* 2003;43:649-660.
  135. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:427-432. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01884.x.
  136. Upreti VV, Boulton DW, Li L, Ching A, Su H, Lacreata FP, Patel CG. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4

- inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:92-102. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03937.x.
137. Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:655-661. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03521.x.
138. Toplak H, Hamann A, Moore R, *et al.* Efficacy and safety of topiramate in combination with metformin in the treatment of obese subjects with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Obesity* 2007;31:138-146. doi: 10.1038/sj.ijo.0803382.
139. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf* 2001;24:443-456. doi: 10.2165/00002018-200124060-00003.
140. Etminan M, Samii A, Brophy JM. Statin use and risk of epilepsy: a nested case-control study. *Neurology* 2010;75:1496-1500. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f96253.
141. Rong X, Yin J, Wang H, Zhang X, Peng Y. Statin treatment may lower the risk of postradiation epilepsy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Epilepsia* 2017; 58:2172-2177. doi: 10.1111/epi.13924.
142. Trivedi LU, Alvarez CA, Mansi IA. Association of statin therapy with risk of epilepsy in 2 propensity score-matched cohorts. *Ann Pharmacother* 2018;52:546-553. doi: 10.1177/1060028018756650.
143. Guo J, Guo J, Li J, *et al.* Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology* 2015;85:701-707. doi: 10.1212/wnl.0000000000001814.
144. Lin FJ, Lin HW, Ho YF. Effect of statin intensity on the risk of epilepsy after ischaemic stroke: real-world evidence from population-based health claims. *CNS Drugs* 2018;32:367-376. doi: 10.1007/s40263-018-0501-0.
145. Lin HW, Ho YF, Lin FJ. Statin use associated with lower risk of epilepsy after intracranial haemorrhage: A population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1970-1979. doi: 10.1111/bcp.13626.
146. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:473-481. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00483-6.

# 2021 Guideline for Management of Post-stroke Seizure: A Guideline for Healthcare Professionals from the Taiwan Stroke Society and Taiwan Epilepsy Society

Lung Chan<sup>1</sup>, Siew-Na Lin<sup>2</sup>, Chih-Hao Chen<sup>3</sup>, Yao-Hsien Huang<sup>4</sup>, Yuan Fu Tseng<sup>5</sup>,  
Mei-Yun Cheng<sup>2</sup>, Nai-Fang Chi<sup>6</sup>, Hung-Yu Huang<sup>7</sup>, Chien Chen<sup>6</sup>, Wei-Ting Chiu<sup>8</sup>,  
Chin-Wei Huang<sup>9</sup>, Chien-Chen Chou<sup>6</sup>, Yi-Ting Hsu<sup>10</sup>, Ching-Wen Su<sup>11</sup>, I-Kuan Lin<sup>11</sup>,  
Helen L. Po<sup>12</sup>, Li-Kai Tsai<sup>3, 13</sup>, Liang-Po Hsieh<sup>14</sup>, Xu-Dong Li<sup>15</sup>, Hsiang-Yu Yu<sup>6</sup>,  
Jiann-Shing Jeng<sup>3</sup>, Jiunn-Tay Lee<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Stroke Center, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital; Taipei Neuroscience Institute; School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan.

<sup>2</sup>Section of Epilepsy, Department of Neurology, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Medical Center and Chang Gung University College of Medicine, Taoyuan, Taiwan.

<sup>3</sup>Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>4</sup>Department of Neurology, Taiwan Adventist Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>5</sup>Department of Neurology, Sihjih Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>6</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei; School of Medicine, College of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University.

<sup>7</sup>Department of Neurology, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan.

<sup>8</sup>Department of Neurology and Division of Critical Care Medicine, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>9</sup>Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.

<sup>10</sup>Department of Neurology, China Medical University Hospital. College of Medicine, China Medical University. Neuroscience and brain disease center, China Medical University, Taichung, Taiwan.

<sup>11</sup>Department of Pharmacy, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>12</sup>Department of Neurology, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>13</sup>Department of Neurology, National Taiwan University Hospital Hsinchu Branch, Hsinchu, Taiwan.

<sup>14</sup>Department of Neurology, Cheng Ching Hospital Chung Kang Hospital, Taichung, Taiwan.

<sup>15</sup>Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan.

<sup>16</sup>Department of Neurology, Tri-Service General Hospital National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan; Graduate Institute of Medical Sciences, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan.

## ABSTRACT

Stroke is one of the most important causes of epilepsy. With the advancement of medicine, the mortality rate of stroke keeps decline, then the stroke survivors have become a high-risk group of epilepsy due to damage to the brain cells. The first edition of the "Guideline for Post-Stroke Epilepsy Management" co-edited by Taiwan Epilepsy Society and Taiwan Stroke Society in 2015. During the past six years, many anti-epileptic drugs with new mechanisms have been launched. After the consensus of Taiwan Epilepsy Society and Taiwan Stroke Society, we had updated the post-stroke epilepsy guideline, which divided into six sections including the definition and epidemiology of post-stroke epilepsy, the pathophysiology, diagnosis, risk factors and prognostic models, management and treatment, and drug-drug interactions. The recommendation level is based on the American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) treatment guidelines: the class of recommendation (COR) is divided into I, IIa, IIb, III, and the level of evidence [LOE]) is divided into A, B-R, B-NR, C-LD, C-EO. The level of evidence provides treatment recommendations, hoping to help all the medical staff in managing post-stroke epilepsy.

**Keywords:** post-stroke epilepsy, antiepileptic drugs, stroke

Corresponding author: Dr. Lung Chan, Department of Neurology and Stroke Center, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, Taipei, Taiwan.

E-mail: [l2566@s.tmu.edu.tw](mailto:l2566@s.tmu.edu.tw)