

三總藥訊

中華民國 75 年 12 月創刊
 三軍總醫院藥事審議會 發行
 發行人 王智弘
 總編輯 何景良
 主 編 李宜勳
 編輯群 黃志偉、洪乃勻、王筱萍

藥物治療新知— 懷孕期間抗癲癇藥物的使用

懷孕期間癲癇藥物使用除需評估藥物對胎兒生長發育的風險外，也需考量母體癲癇未受到有效控制時，一旦發作，母體可能會因自身意識改變，導致意外事件發生或因缺氧，繼而影響胎兒發育。影響懷孕患者癲癇發作的危險因子包括懷孕前癲癇發作的頻次，anti-epileptic drugs (AEDs) 多重治療、病人服藥配合度和懷孕期間 AEDs 藥動學改變等。如何選擇適當藥物及使用有效劑量對患有癲癇的孕婦 (pregnant women with epilepsy, PWWE) 而言是很重要的。

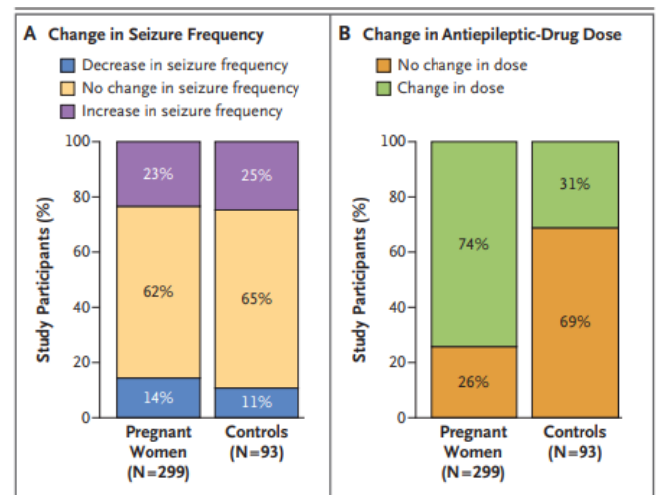


孕產婦癲癇發作

相較於一般族群，PWWE 發生圍產期併發症(perinatal complications)，如子癩前症、出血、胎兒生長受限、死產和孕產婦死亡等

風險是較高的。近期一個納入約 300 名患有癲癇的孕婦之前瞻多中心觀察性之世代研究主要結果顯示，相較於控制組，PWWE 在妊娠期間(epoch 1：登記日期至分娩後 6 星期)癲癇發作頻次高於產後(epoch 2：分娩後 6 星期至 9 個月)(OR:0.93；95% CI: 0.54-1.6)，^[1]且有較多的懷孕患者在此期間需改變抗癲癇藥物之使用劑量(74% vs. 31%，OR: 6.36；95% CI:3.82-10.59)。^[1](圖一)

圖一、懷孕期間癲癇發作頻次及 AEDs 劑量變化

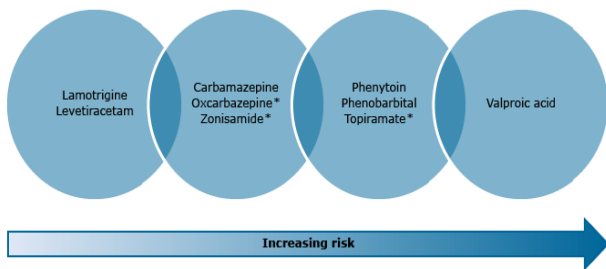


不同 AEDs 對胎兒生長發育的影響

PWWE 於妊娠期間仍需要持續使用抗癲癇藥物 AEDs 治療，以避免母體因癲癇發作對自己和胎兒造成繼發性傷害。相較於未經治療及非癲癇婦女，於子宮內暴露於 AEDs 下的胎兒，發生嚴重先天性畸形機率較高，

其中以 valproic acid (VPA)、phenytoin(PHT)、phenobarbital(PB)和 topiramate(TPM)是造成胎兒嚴重畸形及神經發育風險較常見的藥物。^[2]具現有資料顯示,不同 AED 對先天性畸形、神經發育相對應風險概況(圖二),新一代 AED 如 lamotrigine (LTG)、levetiracetam(LEV)、carbamazepine(CBZ)、oxcarbazepine(OXC)、zonisamide(ZNS)相較於傳統的 AED 對胎兒的發育風險是較低的。^[2]

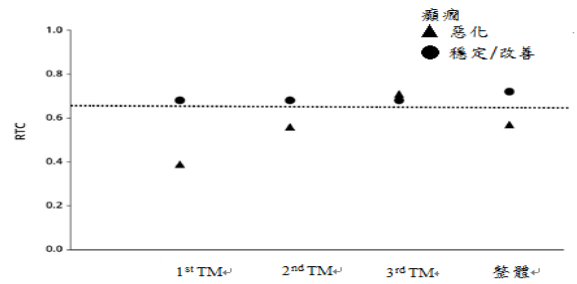
圖二、不同 AED 對先天性畸形、神經發育相對應風險概況



“懷孕”對 AEDs 的影響

AEDs 中 lamotrigine (LTG) 已成為女性癲癇患者在懷孕期間主要維持治療選項之一,但一個針對 LTG 在懷孕期間的清除率及癲癇發作的觀察性研究結果,發現相較未懷孕時的基礎期,在藥物動力學參數—總 (total) LTG 及游離態 (free) LTG 的清除率均增加 ($p < 0.001$),尖峰期發生在第三孕期,分別增加 94% 及 89%,^[3]同時,本試驗也觀察到在第二孕期時,使用 LTG 治療的癲癇患者,癲癇發作頻次增加和病人的「目標濃度比」(ratio to target concentration, RTC)^[註1] 較低有關 ($p < 0.001$)。^[3] 其他 AED 藥物清除率變化在懷孕期間與未懷孕前也有所不同。^[4-5] 基礎清除率,LEV 於第一孕期增加 1.71 倍 ($p = 0.0001$),OXC 於第二孕期增加 1.63 倍,TPM 於第二孕期增加 1.39 倍 ($p = 0.025$); 同樣的,單一接受這些的孕婦,癲癇發作與 RTC 較低有關 ($p < 0.05$) (圖三)。^[5]

圖三、癲癇惡化組與穩定組在各孕期 RTC 上的表現



癲癇惡化組平均 RTC 值	0.49	0.53	0.69	0.55
癲癇穩定組平均 RTC 值	0.77	0.78	0.76	0.82
單尾 t 檢定 p 值	0.012248	0.041743	0.365478	0.004961

結論

許多案例報告顯示,女性癲癇病人在懷孕期間,癲癇發作頻次會增加,而透過藥物血中濃度監測,發現 AEDs 藥物清除率會隨孕期發生變化,因此,為有效預防癲癇惡化,孕程期間不僅需選擇對生長發育風險相對較低的藥物外,因應藥物的動力學改變,需透過嚴密監控癲癇發作,適時調整抗癲癇藥物使用劑量。

^[註1] ratio to target concentration (RTC) = total drug concentration / target drug concentration: 指的是懷孕期間總藥物濃度與非懷孕期間的目標濃度的比值。

參考資料

- 1) Pennell, P. B., French, J. A., May, R. C., Gerard, E., Kalayjian, L., Penovich, P., & Meador, K. J. (2020). Changes in seizure frequency and antiepileptic therapy during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 383(26), 2547-2556.
- 2) Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period. Feb 23, 2021.
- 3) Pennell, P. B., Peng, L., Newport, D. J., Ritchie, J. C., Koganti, A., Holley, D. K. & Stowe, Z. N. (2008). Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 70(22 Part 2), 2130-2136.
- 4) Reimers, A., Helde, G., Andersen, N. B., Aurlien, D., Navjord, E. S., Haggag, K., & Brodtkorb, E. (2018). Zonisamide serum concentrations during pregnancy. *Epilepsy research*, 144, 25-29.
- 5) Voinescu, P. E., Park, S., Chen, L. Q., Stowe, Z. N.,

Newport, D. J., Ritchie, J. C., & Pennell, P. B. (2018). Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology*, 91(13), e1228-e1236.

本院新進藥品—

Cortiment® MMX® PR TAB 9 MG 可帝敏持續性釋放錠

前言

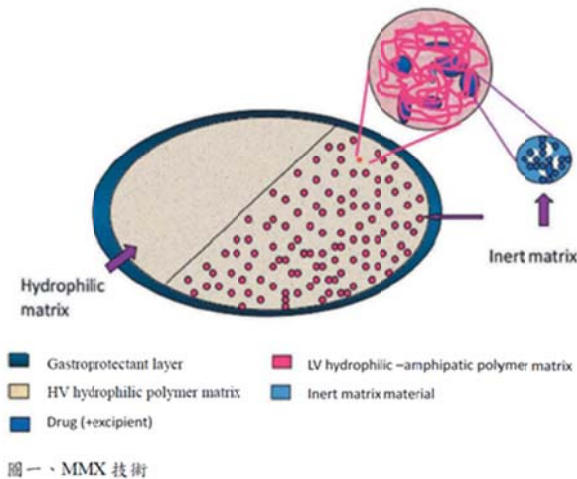
潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis, UC) 是一種慢性腸道發炎疾病，通常發生的位置不會擴及小腸，主要特徵是在結腸和直腸反覆經歷發作及緩解過程的瀰漫性黏膜發炎。目前此疾病的治療目標包括緩解疾病病程，預防結腸癌等長期罹病所衍生的併發症和改善生活品質。UC 復發的嚴重程度從輕微的症狀到危及生命都有可能，變化很大。輕至中度活動性 UC，治療方法通常是以口服 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 單獨或合併局部製劑作為第一線治療，治療無效時，再加入類固醇直腸用製劑，當治療仍無法獲得有效緩解時，則以口服類固醇替之。全身性類固醇是一種有效且符合成本效益的治療，80% 的病例可很快地緩解症狀，但超過 50% 的案例為對類固醇產生耐受者，無法因此獲得長期持續緩解。且全身性作用的類固醇也會產生很多副作用(表一)，治療上仍應避免全身性類固醇長期使用。口服且具低身體可用率特性類固醇的開發主要就是為了避免與劑量及使用期間有關的全身性副作用，而 budesonide 是最早用於治療發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease, IBD)藥物之一。

表一、類固醇全身性副作用

短期使用	長期使用
體液滯留	骨質疏鬆
高血壓	傷口修復受損
高血糖	瘰癧
低血鉀	易感染
月亮臉	青光眼/白內障
情緒改變	兒童生長遲緩
睡眠障礙	股骨頭缺血性壞死
多毛症	荷爾蒙失調
皮膚擴張紋(紅紋)	

Budesonide MMX (BUD-MMX)

Cortiment® 主成分為 budesonide，是一種合成的非鹵化(non-halogenated)糖皮質激素，對 glucocorticoid 受體的親和力 (affinity) 分別是 cortisol 和 prednisolone 的 200 倍和 15 倍，亦反應了其效力。Budesonide 因其吸收有限和高首渡代謝特性，所以全身性作用低。為了順利將藥物有效送到所有結腸部分甚至最遠端處，製程中採用了多間質系統 (Multi-Matrix System, MMX) 技術，以延遲藥物釋出。MMX 技術由親脂性和親水性兩種賦形劑組成，包覆在可抵抗胃酸延遲藥物釋出的腸溶膜衣中。Budesonide MMX (BUD-MMX) 移動至迴腸末端，pH 達到 7 以上時，腸溶膜衣開始崩解，腸液與親水性基質聚合物接觸後，錠劑開始膨脹並於外部形成凝膠團，錠劑繼續移動至結腸時，部分凝膠物質開始脫離釋放藥物，包覆藥物的親脂性賦形劑可減緩水性液體滲透至錠劑中心，以降低藥物活性成分溶出率(圖一)，藥品自口服後至結腸處約需耗時 10 小時。^[1] 整體而言，BUD-MMX 同時具有 pH-dependent 和 time-dependent 兩特色。



BUD-MMX 在歐洲核可的商品名為 Cortiment[®]，在美國的商品名為 Uceris[®] 用於治療輕至中度活動性 UC，每日服用 9 毫克，單獨或合併 5-aminosalicylic acids (5-ASA) 使用，可有效緩解疾病及延長復發的時間。^[2]



參考資料

- 1) Bezzio, C., Festa, S., Zerboni, G., Papi, C., Manes, G., & Saibeni, S. (2018). A safety evaluation of budesonide MMX for the treatment of ulcerative colitis. *Expert opinion on drug safety*, 17(4), 437-444.
- 2) Hoy, S. M. (2015). Budesonide MMX[®]: a review of its use in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Drugs*, 75(8), 879-88

專題—

成人單極性重度憂鬱症 (unipolar depression) 初期治療藥物之選用

前言

一項於十四個國家進行的社區流行病學調查結果，單極性憂鬱症終身盛行率為 12%；同時，世界衛生組織在多項造成失能或死亡

原因中，將單極性“重度”憂鬱症(unipolar major depression)列為第 11 位^[1]。重度憂鬱症是盛行率及復發率均高的易致失能性疾病。病人自發作後恢復，估計兩年內復發比率為超過 40%，五年內復發率約 75%。單極性重度憂鬱症者使用藥物合併心理治療效果優於個別單一治療^[2]。服藥配合度不好是治療過程中很常見影響療效的原因之一，同時也與死亡率有關。

藥物治療

單極性重度憂鬱症者初期治療使用藥物合併心理治療優於個別單一治療。但心理治療效果於各組中具異質性(heterogeneity)，在老人及團體組中效益較小。目前有許多適用於單極性重度憂鬱治療之抗憂鬱藥物，例如第二代抗憂鬱藥物包括選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、正腎上腺素-血清回收抑制劑(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)、非典型抗憂鬱藥物、血清素調節劑(serotonin modulators)、三環抗憂鬱劑(TCA)、單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors, MAOI) (表一)。以目前與療效及耐受性相關的隨機臨床試驗結果來看，重度憂鬱症者抗憂鬱藥物以 SSRI 為主，SSRI 是抗憂鬱藥物中最廣泛被開立的處方，其中 escitalopram (Lexapro[®]) 和 sertraline (Zoloft[®]) 是目前顯示同時具有較佳療效及接受度的藥品，然而，一個針對 13 項第二代抗憂鬱藥物之統合分析研究結果顯示，在療效和停藥方面並未有個別差異。另一統合七個隨機臨床試驗的研究結果顯示，相較其他抗憂鬱藥物(citalopram、fluoxetine、paroxetine 或 sertraline)，mirtazapine 是作用最快速的，但值得注意的是這些試驗是由 mirtazapine 廠商資助^[3]。大多數接受抗憂鬱藥物治療的患者需要維持治療是無庸置疑的，但目前並沒有任何一個隨機試驗證明哪一種抗憂鬱藥物在

預防復發上具有優勢。因此，抗憂鬱藥物的選用可考量其他因素，這些因素包括安全性、副作用(表一)、憂鬱症狀、共病症、藥物交互作用、使用便利性、當事人的意願、價格、病人及家人對先前抗憂鬱藥物的使用經驗。例如：bupropion 適用於欲避免性功能障礙或同時要進行菸癮治療者，citalopram 和 escitalopram 藥物交互作用較少，mirtazapine 避免用於不喜體重增加的病人(治療 8 週，體重增加 0.8 至 3 公斤)。

表一、成人常用單極性憂鬱症抗憂鬱劑類型及副作用^[4]

藥物	A	D	I	O	Q	G	W	S
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)								
Citalopram	0	0	1	1	3	1	1	3
Escitalopram	0	0	1	1	2	1	1	3
Fluoxetine	0	0	2	1	1	1	0	3
Fluvoxamine	0	1	1	1	1	1	1	3
Paroxetine	1	1	1	2	0-1	1	2	4
Sertraline	0	0	2	1	1-2	1	1	3
Atypical agents								
Agomelatine	0	1	1	0	0	1	0	0-1
Bupropion	0	0	2 (立即) 1 (持續)	0	1	1	0	0
Mirtazapine	1	4	0	0	1	0	4	1
Serotonin-norepine reuptake inhibitors (SNRIs)								
Desvenlafaxine	0	0	1	1	0	2	UN	1
Duloxetine	0	0	1	1	0	2	0-1	1
Levomilnacipran	0	0	0-1	0-1	0	2	0	1
Milnacipran	0	1	0	0	0	2	0	1
Venlafaxine	0	1	1	1	1-2	2	0-1	3
Tricyclic & tetracyclic antidepressants (TCA)								
Amitriptyline	4	4	0	3	1-2	1	4	3-4
Amoxapine	2	2	2	2	1	0	2	ND
Clomipramine	4	4	1	2	3	1	4	4
Desipramine	1	2	1	2	1-2	0	1	ND
Doxepin	3	3	0	2	3	0	4	3
Imipramine	3	3	1	4	3	1	4	3
Maprotiline	2	3	0	2	1	0	2	ND
Nortriptyline	2	2	0	1	1-2	0	1	ND
Protriptyline	2	1	1	2	1	1	1	3-4
Trimipramine	4	4	1	3	1	0	4	ND
Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)								
Isocarboxazid	1	1	2	2	0	1	1	4
Phenelzine	1	2	1	3	0	1	2	4
Selegiline	1	0	1	1	0	0	0	0
Tranylcypromine	1	1	2	2	0	1	1	4

A: Anticholinergic D: Drowsiness I: Insomnia/agitation
O: Orthostatic hypotension Q: QTc prolongation G: Gastrointestinal toxicity W: Weight gain S: Sexual dysfunction
0 = none; 1 = slight; 2 = low; 3 = moderate; 4 = high; ND = inadequate data
UN: Unknown

使用劑量

為降低藥物副作用及改善患者服藥配合度，抗憂鬱藥建議初始採用低劑量，相較於年輕族群，年長者對副作用亦是比較敏感的。

對於 SSRIs 最小治療劑量無反應的憂鬱症患者，一般是在建議治療劑量範圍內，慢慢調高使用劑量，根據統計高劑量 SSRIs 改善效果比低劑量大，但也因副作用增加或較嚴重而導致更大的治療中斷率。單極性重度憂鬱症者開始接受抗憂鬱藥治療後二週內所獲得的改善效果最明顯，接下來需持續治療 6 至 12 週，再行評估抗憂鬱藥物是否已有效緩解症狀；然若治療後 4 至 6 週時，患者緩解效果不佳，則需預先規劃下一階段的治療方案。SSRIs 合理的替代藥物包括 SNRIs、非典型抗憂鬱藥物及血清回收抑制劑。另外，考量安全性及副作用，不建議以 TCA 及 MAOI 作為首選替代項目之一。

結論

憂鬱症的治療目標是以緩解 (remission)^[註 1] 症狀及恢復 (restoring) 基本功能為主。嚴重憂鬱症患者，藥物及心理合併治療效果優於單一治療。然對於續發自殺或厭食者，則以電痙攣療法 (electroconvulsive therapy, ECT)，簡稱電療，做為初步治療方案。服藥配合度不好是治療過程中很常見影響療效的原因之一，選用適合病人的藥物，投予最低有效劑量進行治療，並適時調整使用劑量是相當重要的。通常憂鬱症接受藥物治療期需達數月之久，應鼓勵病人耐心接受治療，同時多進行舒緩身心活動，才能達有效的治療效果。



[註 1]：緩解(remission)：指的是憂鬱症獲得解決，可以透過憂鬱症評分量表，小於或等於代表正常的特定值來判斷。

參考資料

- 1) Kessler, R. C., Ormel, J., Petukhova, M., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Russo, L. J., ... & Uestuen, T. B. (2011). Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Archives of general psychiatry*, 68(1), 90-100.
- 2) Cuijpers, P., van Straten, A., Warmerdam, L., & Andersson, G. (2009). Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depression and anxiety*, 26(3), 279-288.
- 3) Gartlehner, G., Hansen, R. A., Morgan, L. C., Thaler, K., Lux, L., Van Noord, M., ... & Lohr, K. N. (2011). Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 155(11), 772-785.
- 4) Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. [cited Jun 2021]. Available from: <http://www.uptodate.com>.