



仁愛藥訊

106 年三月出刊

季刊 Vol.22 Num.01

發行人：徐弘正

發行所：仁愛醫療財團法人

編輯：藥劑部 (04)24819900-11139

專 題 - 創傷性腦損傷後預防癲癇發作之藥物選用 蕭維禎藥師

藥物介紹 - Cialis® (Tadalafil) 犀利士膜衣錠..... 吳文凱藥師

QUALITY
CARE COMFORT

專題 -

創傷性腦損傷後預防癲癇發作之藥物選用

藥師 蕭維禎

● 前言

創傷性腦損傷(Traumatic brain injury: TBI)，是因為外傷引起的腦組織損害，可能會導致死亡或是巨大的經濟負擔，常見原因為跌倒、高處跌落、交通事故、打架、撞擊等。病人發生腦創傷後，若未給予抗癲癇藥品預防損傷後引發的癲癇發作，病人可能出現嚴重的癲癇重積現象，反而加重腦損傷部位的代謝性需求，導致腦組織的二次傷害。根據病人的格拉斯哥昏迷指數(Glasgow Coma Scale: GCS)創傷性腦損傷可分為輕度、中度及重度，GCS 小於等於八分為嚴重腦損傷，GCS 介於九到十三分為中度腦損傷，GCS 介於十四到十五分為輕度腦損傷。

當頭部外傷導致病患低血壓、缺氧或顱內壓升高等問題時，常會加重腦神經的傷害，並可能導致死亡。原發性傷害(Primary insult)是指頭部在受到外力的剎那所受到的傷害，繼發性傷害(Secondary insult)則是指受到外力撞擊數分鐘或數天後，隨著生理或代謝所衍生的傷害，包括腦部缺血、缺氧、創傷後癲癇等。因原發性傷害無法避免，因此治療著重在預防繼發性傷害。

根據統計，美國每年約 275,000 人因創傷性腦損傷而住院，其中約 5-7% 的人會經歷創傷後癲癇，如為嚴重創傷性腦損傷(格拉斯哥昏迷指數小於八分)則有 20-25% 的機率會經歷至少一

次創傷後癲癇。創傷後癲癇(Posttraumatic seizure: PTS)依初次發作時間可分成兩類，若在受傷七日內發生為早發型創傷後癲癇(Early PTS)，但在凹陷性骨折與顱內血腫的病人身上卻可觀察到較高的發生率(30%)，此外，7 歲以下的幼童發生腦損傷後出現早發型癲癇的比例也相較青少年族群來得高，通常伴隨著顱內缺血或代謝失衡等現象。在受傷七日後發生為遲發型創傷後癲癇(Late PTS)，平均 40% 的病人於事件發生後六個月內開始出現遲發型創傷後癲癇，其發生主要反映出大腦結構出現永久性生理損傷，與早發型不同的是，老年族群反而是高危險群。

造成早發型創傷後癲癇的危險因子為格拉斯哥昏迷指數小於等於十分、腦皮質挫傷、穿刺性頭部外傷、凹陷性頭骨骨折，以及硬腦膜內、硬膜上或腦內血腫；遲發型創傷後癲癇的危險因子為發生過早發型創傷後癲癇、急性腦血腫、創傷後失憶超過二十四小時、失去意識、年齡大於六十五歲。

● 文獻探討

多年來，使用抗癲癇藥品來預防早期創傷性腦損傷已是標準治療，其中最常使用的是 Phenytoin，其被 FDA 核准可用在預防及治療神經外科手術引起之癲癇發作、大發作、局部癲癇發作及癲癇重積狀態之治療。優點是目前有最多研究支持其用來預防創傷性癲癇，但缺點是其藥物動力學性質複雜且為非線性，需監測藥物血中濃度，治療濃度範圍狹窄(10-20 mcg/mL)、蛋白質結合率高(約 90%)，因在肝臟被 CYP2C9、CYP2C19 酵素代謝，所以容易與經由肝臟 CYP450 酵素代謝之藥品產生交互作用，靜脈注射時若不慎外漏會造成組織壞死等。

1990年 Temkin NR 等學者發表一篇關於 Phenytoin 用於預防創傷後癲癇的重要研究，此為一個隨機雙盲的臨床試驗，共納入 404 位嚴重腦創傷病人，將病人分為 Phenytoin 組 208 人及安慰劑組 196 人，比較使用 Phenytoin 及安慰劑之療效。Phenytoin 組在給予負載劑量 20mg/kg 靜脈注射之後，調整劑量以維持藥物濃度於治療範圍內。結果發現在第一週內 Phenytoin 組的癲癇發生率明顯低於安慰劑組，但在降低遲發型癲癇發生率方面，兩組並無差別。另外，在 Phenytoin 組有較高比例的病人因出現皮疹而停藥。

在 1999 年 Temkin NR 等學者也發表一篇 Valproate 用於預防創傷後癲癇與 Phenytoin 比較的研究，是一個隨機雙盲、有平行組的臨床試驗。病人在受傷後二十四小時內被分至 Phenytoin 組治療一週(132 人)，Valproate 組治療一個月(120 人)，Valproate 組治療六個月(127 人)。使用 Phenytoin 者給予負載劑量 20mg/kg 靜脈注射，之後維持劑量為 5mg/kg/day，分成兩次給藥，使用 Valproate 者給予負載劑量 20mg/kg 靜脈注射，之後維持劑量為 15mg/kg/day，分成四次給藥，同時監測藥物血中濃度，並調整劑量以維持藥物濃度於治療範圍內，這些病人持續接受追蹤治療兩年。研究結果發現兩者在減少早期癲癇發生率方面一樣有效，但對於預防遲發型癲癇皆無效，同時也發現使用 Valproate 組的死亡率相較於 Phenytoin 組有增加的趨勢，因此一般不建議使用 Valproate 來預防創傷後癲癇。

Levetacetam 為新一代的抗癲癇藥品，被 FDA 核准用於局部癲癇發作之單獨或輔助治療、肌抽躍性癲癇，及原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療。Levetacetam 比起傳統型抗癲癇藥品有以下優勢，如具有線性的藥物

動力學特性，口服生體可用率高(100%)、不須監測藥物血中濃度、低蛋白結合率(<10%)、藥物交互作用少、副作用少等。

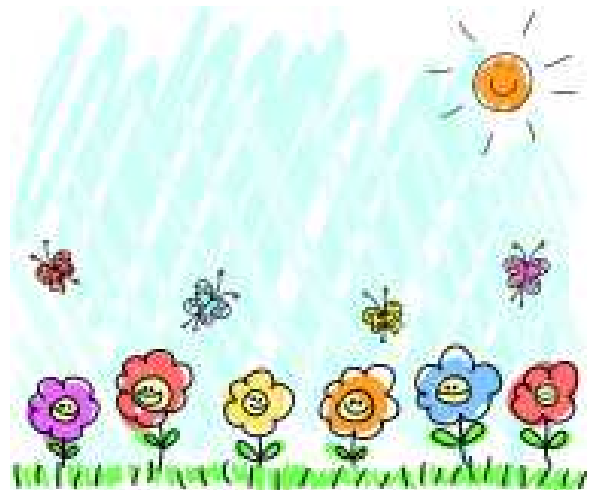
2010 年 Szaflarski JP 等學者發表一篇前瞻性、隨機單盲的臨床研究報告，比較使用 Levetacetam(34 人)與 Phenytoin(18 人)靜脈注射用於嚴重腦部創傷或蜘蛛網膜下腔出血病人預防癲癇的效果。Levetacetam 的最大使用劑量為 3000mg/day，Phenytoin 的使用劑量則依藥物血中濃度或是否發生癲癇來調整。結果顯示在七十二小時內或六個月的癲癇發生率兩組並無明顯差異，不良反應方面 Levetacetam 組病人明顯較少發生神經狀態惡化或腸胃副作用，而在三或六個月的殘疾評分表(Disability Rating Scale: DRS)中位數分數 Levetacetam 組明顯低於 Phenytoin 組，並且在六個月的格拉斯哥預後指標中位數分數 Levetacetam 組明顯高於 Phenytoin 組，因此研究者認為 Levetacetam 相較於 Phenytoin 可以改善病人的長期預後。

● 結論

根據美國 Brain Trauma Foundation 2007 年及 American Academy of Neurology(AAN)2003 年發表的治療指引，建議在創傷性腦損傷發生的第一週使用抗癲癇藥品來預防癲癇，但不建議使用抗癲癇藥品來預防遲發型創傷後癲癇。Phenytoin 向來是首選用藥，而一般不建議使用 Valproate 來預防創傷後癲癇。自 Levetacetam 上市以來，由於具有理想的藥物動力學特性、副作用少、藥物交互作用少等因素，因此臨床上有取代 Phenytoin 之趨勢，且經酵素水解成不具活性代謝物，不須經由肝臟酵素代謝，因此適合肝臟功能不全的病患。

● 參考資料

1. Tobic H, Forni AA, Anger KE, et al. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013 May 1; 70(9):759-66.
2. Rowe AS, Goodwin H, Brophy GM, et al. Seizure Prophylaxis in Neurocritical Care: A Review of Evidence-Based Support. *Pharmacotherapy* 2014; 34 (4):396-409.
3. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med* 1998:497-502.
4. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, et al: Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999; 91(4):593-600.
5. Szaflarski JP, Sangha KS,



藥物介紹-

Cialis® (Tadalafil)

犀利士膜衣錠

藥師 吳文凱

壹、前言

現代男人的生活忙碌且充滿壓力，而男性的性功能障礙問題似乎也愈來愈普遍，性功能障礙的問題，包含了性慾、射精、勃起障礙等。不論是傳統醫學或西方醫學，對此疾病都有深入的研究。隨著慢性病的增加、壽命的延長及對生活品質的要求，男性對於性功能障礙求診的比例逐漸增加。近幾年來對於勃起的解剖、生理、病理功能的了解和新藥的推出，使得這個疾病更獲得重視。

勃起功能障礙的定義是：陰莖持續性的無法保持充血勃起狀態到性交完成，進行性行為時發生障礙次數超過 25%，才能稱勃起功能障礙。其影響是多面向的，除了男性表現會打折外，在患者本身以及性伴侶的心理以及人際關係上，有可能造成複雜的後遺症。

貳、適應症：

1. 治療勃起功能障礙。
2. 良性攝護腺(前列腺)肥大症所伴隨的下泌尿道症狀。

參、用法及用量與劑量調整：

本品為膜衣錠，不可剝半使用，應整顆服用，不適用於女性及 18 歲以下病人。

1. 使用於成年男性：
 - 1.1. 一般而言，犀利士的建議劑量

為 10 mg，在預期性行為前服用，進食與否不受影響。病人服用 Tadalafil 10 mg 得不到適當效果時，可嘗試 20 mg。至少在性行為前 30 分鐘服用本藥。

- 1.2. Tadalafil 10 mg 及 20 mg 最多一天一次，不建議持續每日用藥。

2. 使用於腎功能損害的男性：

- 2.1. 輕微及中度腎功能損害的病人，不需要調整劑量。
- 2.2. 嚴重腎功能損害病人的建議最大劑量為 10 毫克。

3. 使用於肝功能損害的男性：

- 3.1. 建議劑量為 10 毫克。在嚴重肝功能損害(Child-Pugh Class C)病人之臨床安全性資料有限；處方時，應進行個別評估，周詳考慮對病人的利害得失。
- 3.2. 尚未有關於 10 毫克以上劑量之 Tadalafil 使用在肝功能損害病人的資料。

4. 老年(≥65yr)及糖尿病患者合併勃起功能障礙之治療，不需調整劑量。

肆、藥物作用機轉：

Tadalafil 為具選擇性、可逆性 c-GMP 之 Phosphodiesterase type 5 (PDE5) 抑制劑。當性刺激造成一氧化氮 (NO) 局部釋出時，Tadalafil 可抑制 PDE5 作用以減少細胞內 cGMP 的代謝而提高 c-GMP 於海綿體的濃度，使平滑肌放鬆和血流流入陰莖而使勃起功能更佳，現今已成為治療勃起功能障礙的首選藥物。

由於 PDE5 抑制 c-GMP 濃度的作用亦出現於攝護腺平滑肌、膀胱及其

血管系統中，Tadalafil 可用以減緩良性攝護腺(前列腺)肥大症所伴隨的下泌尿道症狀。

伍、不良反應：

常見副作用為頭痛、消化不良及腰背痛，不良反應發生率會隨著犀利士劑量增加而增加。不良反應報告為暫時性，一般而言為輕微或中度的。服用犀利士一天一次的病人，大多數的頭痛報告是發生在開始接受治療的第 10 到 30 天內。

陸、使用禁忌：

臨床試驗顯示 Tadalafil 會加強硝酸鹽(Nitrates)的降壓效果。認為此結果是來自於硝酸鹽(Nitrates)和 Tadalafil 共同作用影響 Nitric Oxide/cGMP 代謝途徑。因此，有下列情形者禁止服用犀利士：

1. 正在規律或間歇服用任何形式 Nitrates 類藥物的患者。
2. 對 Tadalafil 或此藥的任何賦形劑過敏的病人。
3. 因非動脈性前部缺血性視神經病變而一眼失明。
4. 不適合性行為之心臟病患；醫師應審慎評估先前患有心血管疾病的病人在從事性行為時潛在的心臟危險性。下列心血管疾病的病人使用 Tadalafil 為禁忌：
 - 在最近 90 天內有心肌梗塞的病人或最近 6 個月有中風的病人。
 - 有不穩定型心絞痛或曾在性交時發生心絞痛的病人。
 - 在最近 6 個月患有依紐約心臟協會(NYHA)分級為第二級或以上的心臟衰竭病人。
 - 病人有未受控制的心律不整、

低血壓(<90/50 mmHg)，或未受控制的高血壓。

柒、警語及注意事項：

1. 若正在服用硝酸鹽類 (Nitrates) 藥品如：Nitroglycerin (耐絞寧®)；Isosorbide (易適倍®)；Imdur (寬心持續性藥效錠®)，禁止使用本類藥品。
2. 若正在服用 alpha 阻斷劑藥物如：Doxazosin (可迅持續性藥效錠®) 時，請不要服用 Cialis®
3. 若於服藥期間發生下述狀況時請立即回診就醫：
 - 3.1. 過敏反應如搔癢或紅疹、臉或手部腫脹、嘴唇或喉嚨腫脹或有刺痛感、胸悶、呼吸困難、頭暈。
 - 3.2. 勃起傷害或勃起持續超過 4 小時、心跳加快、胸痛、異常背痛或肌肉痛、視覺障礙。
4. 若於服藥期間發生下述狀況時請告知您的醫師：頭痛，鼻塞，流鼻水，胃部不適，噁心，潮紅(臉、脖子、前胸發熱)。
5. 與酒精併服會加重低血壓之危險。
6. 藥品儲存處置：
 - 6.1. 請將藥品存放在室溫中，避免存放於高溫、潮濕或直接日曬的地方。
 - 6.2. 請將藥品放在兒童拿不到的地方，以免幼兒誤服。
 - 6.3. 請勿未經醫師指示自行服用此類藥物。
 - 6.4. 不可將本藥與他人分享，以免發生危險。

捌、比較

市面上的兩種口服陽痿治療藥物（威而剛、犀利士），作用的原理皆是抑制 PDE 5，產生促進陰莖平滑肌放

鬆，達到陰莖充血、勃起作用，二者因成分、結構略有不同，而使作用略有差異，比較如下表。

商品名	Viagra 威而剛	Cialis 犀利士
學名	Sildenafil	Tadalafil
建議劑量	25-100 mg，事前 1 小時	10-20 mg，事前 30 分鐘 (不建議每日使用)
劑量調整	嚴重腎功能不佳(Clcr <30%)及嚴重肝受損病患→ 25mg，事前 1 小時。	輕微及中度腎功能損害的病人，不需要調整劑量。
作用接受器	PDE 5&6	PDE 5&11
作用時間	4 hrs	24 - 36hrs
肝代謝	CYP 3A4 (主要), CYP2C9	CYP3A4 (主要)
半衰期	3-4 hrs	17.5 hrs
副作用	1. 頭痛：11-16 % 2. 消化不良：4-8.5 % 3. 潮紅：4-10 % 4. 暫時性視覺模糊(抑制 PDE 6 的作用)	1. 頭痛：13-16 % 2. 消化不良：2-8 % 3. 背痛、肌痛(抑制 PDE 11 的作用)
禁忌症	1. 對 Viagra 過敏者 2. 正在使用 Nitroglycerin 或其他有機硝酸鹽	1. 對 Cialis 過敏者 2. 正在使用 Nitroglycerin 或其他有機硝酸鹽

玖、參考資料

1. Cialis®犀利士中文仿單
2. Micromedex®
3. Mehrontra N., Gupta M., Kovar A., Meibohm B., The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in phosphodiesterase-5 inhibitor therapy. Inter. J of Impotence research 2007; 19: 253-264.
4. Rotella D., Phosphodiesterase-5 inhibitor: Current status and potential application. Nature publishing group 2002; vol 1: 674-681

