

## 精神科用藥的藥品-藥品交互作用案例分享 臺大醫院藥劑部廖欣誼

抗癲癇藥品如 carbamazepine、valproic acid 等臨床上也常用於情緒穩定劑，由於這些藥品具有代謝酵素的誘導或抑制作用，或者與其他藥品競爭蛋白結合位置等，文獻上有許多顯著的藥品交互作用，當這些藥品在新增、劑量調整或停止使用時，須格外留意用藥間的交互作用，密切監測療效與副作用，適時調整用量。本篇即呈現一位癲癇個案出現精神病(psychosis)的處理，主要著重於當藥品有交互作用時的用藥調整。

### 一、個案資料

個案為 52 歲單身女性，身高 161 cm，體重 50 Kg，不曾抽菸、喝酒或嚼檳榔，無已知的藥物過敏，家族沒有神經或精神方面病史。平日在家，或者協助母親處理家務。近 2 週受到聽幻覺的干擾，未按時服藥，導致癲癇與聽幻覺更加嚴重，頻頻出現大發作(generalized tonic-clonic seizure)，因此聽從醫師建議，入院觀察並調整用藥。

個案自幼罹患癲癇，童年主要表現為失神性癲癇(absence seizure)，上國中後逐漸轉為大發作，直到高中開始規律回診服藥，發作頻次才逐漸減少，目前使用 carbamazepine + valproic acid + topiramate 控制病情。約 10 年前個案開始有幻聽，持續出現妄想，認為鄰居對家人心懷不軌，導致個案情緒不穩、睡眠不足，更容易引發癲癇，因此開始到精神科就醫。初期使用 sulpiride 至 600 mg/day，疑似無法耐受手抖與腸胃副作用，故轉換成 risperidone 0.5-1 mg/day，顯著的鎮定效果讓個案終日嗜睡，經常忘記服藥，最後換為 aripiprazole 15 mg/day。

住院期間的用藥紀錄與相關檢驗數據摘錄如表一、二。初期先恢復個案平時用的用藥，並且針對夜間聽幻覺的干擾，增加 quetiapine 與 brotizolam。在住院第二天、三天疑似癲癇發作而跌倒受傷，因此調升 topiramate 劑量，之後都未再發作。入院規律服藥一星期，但是個案精神症狀不見好轉，因此增加 aripiprazole 劑量，隨後觀察到 bradykinesia、tremor 等症狀，又調整 propranolol 劑量。考量個案用藥有多重交互作用，藥品調整不易，因此醫師決定將 carbamazepine 換成 oxcarbazepine。

### 二、用藥評估

流行病學資料顯示，癲癇病人出現精神病的風險是一般大眾的 6-12 倍，<sup>1</sup>終生盛行率約為 7-12%。<sup>2</sup>其中緣由可能不只是疾病所引起的精神壓力，對於家族有精神方面的病史，癲癇初次發作的年齡越早，癲癇型態為 partial complex seizure，尤其是涉及顳頁(temporal lobe)、反覆發作者，更容易出現精神病。<sup>1-4</sup>依據精神病與癲癇發生的時序可區分為多種，其中無論癲癇是否發作，長期都呈現精神

症狀者稱為interictal psychosis，這類個案通常出現較少的負性症狀，發病前的功能較佳，也比較不影響智力，保留較多的人格特性，治療仍以抗精神病用藥為主。<sup>2-4</sup>

不過所有的抗精神病藥品都具有引發癲癇發作的的作用，尤其是快速調整用藥劑量，或者使用高劑量，各藥品誘發癲癇發作的風險整理如表三。<sup>1-5</sup>對於癲癇控制不佳的病人，應盡量避免選擇容易引發癲癇的抗精神病藥品，例如clozapine、chlorpromazine，並且從低劑量開始，監測病人的療效與癲癇發作情形，維持最低有效劑量。

此外藥品間的交互作用也是用藥調整的一大考量。Carbamazepine為一強效的CYP3A4等酵素誘導劑，valproic acid抑制多項代謝酵素，又是高度蛋白結合率的藥品，評估用藥時必須考慮潛在的藥品交互作用。不同文獻所摘錄的交互作用略有差異，評估用藥時可以多作查詢，並且參考相關文獻報告，更進一步了解交互作用出現的時機與影響程度。個案用藥的顯著交互作用如表四，主要是干擾藥品清除，影響不會立即出現，文獻上甚至描述約4週後才達到穩定狀態，<sup>6-7</sup>所以調整用藥後需要密切監測藥品療效與副作用，並適時調整劑量。

當醫師將carbamazepine換成oxcarbazepine時，valproic acid的血中濃度在初期增加36%，血中ammonia的濃度也略為增加，因此醫師逐步調降valproic acid與topiramate劑量；oxcarbazepine使用劑量依文獻建議為carbamazepine的1~1.5倍，個案約一週後加量至900 mg/day，但開始出現血鈉濃度偏低(128 mmol/L)，因而將劑量降為600 mg/day，癲癇也未再發作。精神科用藥部分，文獻建議carbamazepine停用後，aripiprazole劑量應減少，但考量個案妄想症狀持續干擾，仍維持原先劑量繼續使用，個案症狀也逐漸受到控制；殘餘的幻聽等干擾症狀，在aripiprazole加量至30 mg/day得到改善後，即安排出院返家休養。

精神科藥品經由多種肝臟酵素代謝，容易受到其他藥品誘導或抑制酵素而影響藥品動力學，干擾藥品的臨床療效與副作用，因此藥師可以協助查詢潛在的交互作用，依據現有的文獻建議調整藥品治療，提醒醫療團隊進行監測；同時也應教導病人就醫時，主動告知醫師目前的用藥，避免藥物治療失敗，或者造成不必要的傷害。

表一、12 月用藥紀錄與相關檢驗數據

	12/10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Carbamazepine (Tegretol CR) 200 mg/tab	200 mg TID PO Serum level: 12/15 11.48µg /mL → 12/29 10.25µg /mL										
Oxcarbazepine (Trileptal) 300 mg/tab	300 mg BID PO 12/29 [Na <sup>+</sup> ]= 136 mmol/L										
Topiramate (Topamax) 25 mg/tab	50- 25- 25 mg TID PO 50 mg TID PO										
Valproate sodium (Depakine Chrono) 500 mg/tab	1000 -1000 -750 mg TID PO Serum level: 12/15 87.55µg /mL; 12/29 76.95µg /mL										
Aripiprazole (Abilify) 15 mg/tab	15 mg HS PO 22.5 mg HS PO										
Quetiapine (Seroquel XR) 50 mg/tab	50 mg HS PO										
Quetiapine (Seroquel) 25 mg/tab	12.5 mg HS 25 mg HS PO										
Brotizolam (Lendormin) 0.25 mg/tab	0.125 mg HS 0.25 mg 0.625 mg 0.5 mg HS PO PRN1# ↑ ↑ ↑ ↑										
Propranolol (Inderal) 10 mg/tab	10 mg BID PO 10 mg TID PO										

表二、一月用藥紀錄與相關檢驗數據

	1/1	4	7	10	13	16	19	22	25	28	→
Oxcarbazepine (Trileptal) 300 mg/tab	300 mg BID PO 300 mg TID PO 300 mg BID PO										
Topiramate (Topamax) 25 mg/tab	50 mg TID PO 50 mg BID PO										
Valproate sodium (Depakine Chrono) 500 mg/tab	2#-2#-1.5# tid 750- 500- 500 mg TID PO 750 mg TID PO										
[valproic acid] (µg/mL)	1/3 104.56 → 1/10 109.36 → 1/14 75.06 → 1/17 83.00 → 1/21 74.74 → 11/28 87.10 → 2/4 94.84										
[Ammonia](µmol/L)	1/1 71 → 1/3 55 → 1/10 58 → 1/14 72 → 1/17 50 → 1/21 33 → 1/28 29 → 2/4 37										
[Na <sup>+</sup> ] (mmol/L)	1/10 134 → 1/17, 24 128 → 1/28 141 → 2/4 132										
Aripiprazole (Abilify) 15 mg/tab	22.5 mg QD PO 30 mg QD PO										
Quetiapine (Seroquel) 25 mg/tab	25 mg HS PO										
Brotizolam (Lendormin)	0.5 mg HS PO										

0.25 mg/tab	
Propranolol (Inderal) 10 mg/tab	10 mg TID PO <span style="float:right">10 mg QD PO</span> <span style="float:right">10 mg bid PO</span>

表三、精神科用藥增加癲癇發作的風險<sup>1-5</sup>

誘發癲癇	抗精神病藥品	抗憂鬱症藥品	其他精神科用藥
高度風險	Chlorpromazine Clozapine	Bupropion Amitriptyline Amoxapine Imipramine Maprotiline Nortriptyline	
中度風險	Most piperazines Thiothixene	Protriptyline Clomipramine	Lithium
低度風險	Amisulpiride    Fluphenazine Haloperidol    Loxapine Molindone    Pimozide Thioridazine <u>Aripiprazole</u> Quetiapine    Risperidone Olanzapine    Ziprasidone	Doxepin Desipramine Trazodone Trimipramine SSRIs Venlafaxine	Ethchlorvynol Glutethimide Hydroxyzine Meprobamate Methaqualone

表四、個案用藥之顯著交互作用<sup>6-7</sup>

併用藥品	文獻資料*	臨床影響與處置
Carbamazepine + aripiprazole	Excellent <sup>5</sup> / suspected <sup>6</sup>	Carbamazepine 具有強效的 CYP3A4 誘導作用，兩者合併使用導致 aripiprazole 濃度減少約 70%，因此建議 aripiprazole 劑量加倍，再依臨床反應調整用量。
Carbamazepine + Valproic acid	Good <sup>5</sup> / Established <sup>7</sup>	Valproic acid 可能抑制 epoxide hydroxylase 而增加 carbamazepine 活性代謝物的血中濃度，而整體的血中濃度可能增加、減少或不變，因此須留意嗜睡、鎮定、噁心、頭痛、複視等毒性症狀。此外 carbamazepine 可能減少 valproate 的血中濃度而療效不彰，因此建議監測兩種藥品的血中濃度與療效，並適時調整劑量。
Carbamazepine + quetiapine	Fair <sup>6</sup> / suspected <sup>7</sup>	Quetiapine 的代謝受到 carbamazepine 的誘導而使血中濃度顯著下降 <sup>1</sup> ；carbamazepine 活性代謝物的血中濃度增加，機轉不明，可能出現神經方面副作用，如 ataxia, agitation <sup>2</sup> 。因此建議

併用藥品	文獻資料*	臨床影響與處置
		監測神經方面副作用與quetiapine療效，必要時增加quetiapine劑量，若換成oxcarbazepine可能是安全的。
Valproic acid + quetiapine	-/ suspected <sup>7</sup>	Valproate 可能抑制 CYP3A4 的代謝，而增加quetiapine 的血中濃度，改變幅度未必有臨床意義，不過有個案報告出現 dystonia 的副作用，因此 valproate 劑量異動時仍需密切監測。此外一篇回溯性分析兒童族群，發現同時使用發生 neutropenia 的比率較兩者單用時高。
Valproic acid + topiramate	Good <sup>6</sup> / possible <sup>7</sup>	互相影響彼此的代謝，兩者的血中濃度可能不變或減少約一成；此外兩者同時使用，可能造成hyperammonemia ± encephalopathy 和 hypothermia <sup>1</sup> 。故建議監測臨床療效與副作用，若出現體溫過低，應監測ammonia血中濃度，並視情況調整劑量或停用。
Carbamazepine + topiramate	Good <sup>6</sup> / suspected <sup>7</sup>	兩者併用可能增加 topiramate 的代謝，血中濃度可能不變或減少至 40%，建議監測臨床反應並適時調整 topiramate 劑量。

\* 文獻資料的分級依循各參考資料的定義。

參考資料：

1. Algreeshah FS, Benbadis SR, Talavera F. Psychiatric Disorders Associated With Epilepsy. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1186336-overview>(assessed on 20/11/2013)
2. Mendez MF. Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p461-5.
3. Guarnieria, R, et al. Pharmacological treatment of psychosis in epilepsy. Rev Bras Psiquiatr 2004;26:56-60.
4. Tugendhaft P, Anseau M, et al. Guidelines for recognition and treatment of the psychoses associated with epilepsy. Acta Neurol Belg 2005;105:14-7.
5. Kelly DL, Weiner E, Wehring HJ. Schizophrenia. In: Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schiwinghammer, et al. Pharmacotherapy Principles and Practice. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2013. p658-76.
6. Klasco RK (Ed): DRUGDEX<sup>®</sup> System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available

at: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>(assessed on 20/11/2013).

7. Tatro DS. Drug interaction facts 2014: the authority on drug interactions. St. Louis, Missouri: Facts & Comparisons; 2013. p228, 429, 1611, 2057, 2060, 2116.