

抗痙攣藥物用於開顱手術後 癲癇發作治療案例探討

三軍總醫院臨床藥學部藥師 陶育村

摘要

顱內出血合併開顱手術的病人是產生癲癇發作的高危險群之一，頭部外傷或手術後的癲癇發作會更加重腦部繼發性的損害。Phenytoin與valproic acid常用於治療各種類型的癲癇與痙攣發作，由於其屬於療效濃度範圍狹窄的藥品，在臨床使用上需要密切監測血中濃度以達到良好的治療效果。本案例係報導一位54歲男性病患，因顱內出血入院進行顱內手術，術後出現反覆痙攣發作的情形。

關鍵字：抗痙攣藥物、創傷後的痙攣發作、antiepileptic drugs、posttraumatic epilepsy

壹、前言

早發性創傷後的痙攣發作通常使用valproic acid或carbamazepine來治療，目前並無隨機對照研究顯示何者較好。某些學者也建議使用phenytoin，但可能會增加意識功能退化的風險。大部分病患仍在腦部外傷的恢復期是以靜脈注射（以phenytoin為首選藥物）的方式給藥。目前並無證據顯示抗痙攣藥物的使用能影響遲發性創傷後痙攣的發生率（無預防性），因此抗痙攣藥物在腦部外傷的病患照護上，僅對於已發生的創傷後痙攣具有療效並可避免復發。

Valproic acid的作用機轉與增加腦部GABA活性有關，其可增加突觸後GABA反

應，影響鉀離子通道並具有直接性細胞膜穩定效應。成人負載劑量為口服10~15 mg/kg/day分成一天2~3次以減少腸胃道副作用並確保吸收完全。劑量可以5~10 mg/kg/week來增加以達到最佳臨床效應。其療效濃度50~100 μg/mL，最大劑量60 mg/kg/day¹。若痙攣發生頻率降低則可於治療開始後1~2週起逐漸調降劑量（25%/2 weeks）。其可能使血胺過多並產生肝毒性，需定期監測肝功能。

Carbamazepine可藉由減少電刺激的時間加成來阻斷強直後增益現象。初始劑量為口服200 mg，一天二次持續一週，劑量可以200 mg/week來增加，最大劑量1200~1600 mg/day。在治療開始前、初期兩個月、之後

每年或每兩年都需定期監測全血數量與血漿鐵質含量，其可能會導致困倦、頭暈、視覺模糊，在駕駛或操作其他需要注意力的工作時須特別小心。

Phenytoin可作用在運動皮質抑制痙攣活性傳遞，並可抑制與大發作強直相關有關的腦幹中樞活性。其維持劑量為300~400 mg/day，最大劑量600 mg/day。隨餐或飯後服用以避免腸胃道刺激。快速注射或直接靜脈注射可能導致嚴重低血壓、中樞神經系統抑制、心跳休止甚至死亡。開始使用後每個月需監測全血數量與做尿液分析。若皮膚紅疹出現需停藥且若出現鱗片樣脫皮、大疱皮膚病等情況則不可再使用。需注意有無急性間歇性紫質症與高血糖的情況。具有肝毒性，需定期監測肝功能。

由於phenytoin與valproic acid乃療效區間狹窄的藥品且具有非線性藥物動力學排除模式並經由肝臟代謝，年紀、肝功能、懷孕、營養狀態、藥物食品的交互作用等多重因子都會影響其代謝狀態與血中濃度²，因此對於預防腦部手術後的癲癇發作，phenytoin與valproic acid的劑量選用與療效濃度監測乃是

臨床上重要的課題。

貳、案例

一位54歲男性病患，因入院前夜出現突發性的左側虛弱無力與語言功能失調的情形，於11/11至本院急診就醫。經腦部斷層掃描顯示，於右側運動皮質延伸到右前葉區有自發性顱內出血但無其他血管性損傷，故在當日安排住院並於外科加護病房進行立即性的顱內切開術。針對本次入院顱內出血的主診斷，術後醫師開立valproic acid inj 400 mg q8h預防癲癇發作。病患在術後一週內出現咳嗽與發燒（表一），且11/13血液檢驗值中：白血球 $16.5 \times 10^3/uL$ 、中性球83.3%、淋巴球7.3%（表二），11/13生化檢驗值：鈉離子139 mmol/L、鉀離子3.7 mmol/L（表三）。又11/16的tip culture培養出G(-) Serratia Marcescens（表四），故醫師於11/20開立ambroxol tab 30 mg qidpc 1 tab緩解咳嗽，開立ciprofloxacin fc tab 250 mg q12h 2tab來抗菌。由於在11/22出現突發性的高燒，經胸部X光檢驗後評估為肺炎而改用levofloxacin fc tab 500 mg qdac 1 tab。

表一 體溫紀錄

Date	Time	BT (°C)	Date	Time	BT (°C)	Date	Time	BT (°C)
11/12	9:00	37.1	11/20	9:00	36.8	11/28	9:00	36.6
	13:00	37.1		13:00	37.1		13:00	36.8
	17:00	36.9		17:00	36.8		17:00	36.4
	21:00	38.3		21:00	36.8		21:00	36.9
11/13	9:00	38.2	11/21	9:00	37.4	11/29	9:00	36.4
	13:00	37.6		13:00	37		13:00	36.2
	17:00	37.3		17:00	36.1		17:00	36.9
	21:00	37.8		21:00	36.7		21:00	36.9
11/14	9:00	37.1	11/22	9:00	38.2	11/30	9:00	36.4
	13:00	36.7		13:00	36.7		13:00	36.6

Date	Time	BT (°C)	Date	Time	BT (°C)	Date	Time	BT (°C)
	17:00	36.7		17:00	36.7		17:00	36.6
	21:00	35		21:00	36.7		21:00	36.5
11/15	9:00	37.9	11/23	9:00	36.4	12/1	9:00	36.1
	13:00	38		13:00	36.2		13:00	36.7
	17:00	37.9		17:00	36.7		17:00	36.5
	21:00	38		21:00	36.6		21:00	36.5
11/16	9:00	36.7	11/24	9:00	36.8	12/2	9:00	36.7
	13:00	37		13:00	37		13:00	36.4
	17:00	37.2		17:00	36.9		17:00	36.5
	21:00	37		21:00	36.8		21:00	36.6
11/17	9:00	37.1	11/25	9:00	37.2	12/3	9:00	36.8
	13:00	37.2		13:00	37.3		13:00	36.6
	17:00	37.2		17:00	36.8		17:00	36.2
	21:00	37.8		21:00	36		21:00	36.9
11/18	9:00	37.5	11/26	9:00	36.3	12/4	9:00	36.4
	13:00	37.4		13:00	36.9		13:00	36.4
	17:00	36.8		17:00	36.8			
	21:00	37.5		21:00	36.6			
11/19	9:00	36.2	11/27	9:00	36.9			
	13:00	36.6		13:00	36.4			
	17:00	37.2		17:00	36.6			
	21:00	37		21:00	36.8			

表二 血液檢查值

	Unit	Range	11/11	11/12	11/13	11/14	11/18	11/22	11/26
WBC	10 ³ /uL	4.50 - 11.00	10.47	12.4	16.5	11.9	10	11.5	8
RBC	10 ⁶ /uL	4.00 - 6.00	4.84	3.87	4.03	4.02	3.94	3.79	4.39
Hb	g/dL	13.5 - 18.0	14.7	12.1	12.6	12.7	12.4	12	13.7
HCT	%	40.0 - 54.0	44.1	36	37.2	37.5	36.8	35.3	40.5
MCV	fL	79.0 - 100.0	91.1	92.9	92.5	93.2	93.4	93.2	92.4
MCH	pg	25.4 - 34.6	30.4	31.3	31.3	31.5	31.6	31.7	31.2
MCHC	g/dL	30.0 - 37.0	33.3	33.6	33.8	33.8	33.8	34	33.8
Platelet	10 ³ /uL	150 - 400	202	182	192	174	258	340	488
Neutrophil	%	40.0 - 74.0	40.3	84.7	83.3	81.9	68.7	75.1	61.3

Lymphocyte	%	19.0 - 48.0	45.1	8.9	7.3	8.7	16.2	13.4	23.3
Monocyte	%	3.4 - 9.0	4.6	4.1	9	8.6	11.6	8.1	9.4
Eosinophil	%	0.0 - 7.0	9.1	1.9	0.2	0.7	3.2	3.1	5.5
Basophil	%	0.0 - 1.5	0.9	0.4	0.2	0.1	0.3	0.3	0.5

表三 生化檢查值

	Unit	Range	11/11	11/12	11/13	11/14	11/18	11/22	11/26
PT patient	sec.	10.0 - 14.0	11.2						
PT control	sec.	11.0 - 14.0	11.4						
INR			1						
Aptt patient	sec.	23.9 - 35.5	23.3						
APTT control	sec.	20.0 - 40.0	29.2						
CK	U/L	39 - 308							78
CKMB	U/L	< 25							27
Glucose (Urgent)	mg/dL	70 - 109	165						
BUN	mg/dL	6 - 20	19						
Creatinine	mg/dL	0.7 - 1.2	0.8						
AST	U/L	< 40	23						18
ALT	U/L	< 41							27
Sodium	mmol/L	136 - 145	140	139	139	137	133	128	132
Potassium	mmol/L	3.5 - 5.1	3.6	3.6	3.7	3.6	4.4	4.5	4.1
Free Calcium	mg/dL	4.50 - 5.30		4.24					4.66
Magnesium	mg/dL	1.7 - 2.55		1.7					1.9
Troponin I	ng/mL	< 0.50							0.01
CRP	mg/dL	0.00 - 0.50						6.48	0.81

表四 尿液血液與導管培養

檢驗項目	11/15	11/15	11/16
Sample	Blood	Urine	Tip
Aerobic	No growth	No growth	<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobic	No growth	No growth	No growth

在11/12~11/25使用valproic acid 1200 mg/day期間，病患曾於11/17出現右臉痙攣、手部震顫、眼球上吊的情形，但醫師並未做特別的處理。於11/26再次出現面部

嘴角痙攣持續二到三分鐘的現象，故抽血測valproic acid的血中濃度（35.13 μg/mL）（表五），並加開立valproic acid inj 400 mg stat與diazepam inj 5 mg/mL 2 mL stat 10 mg作

為急性發作時的症狀緩解。於11/27仍然出現面部痙攣，醫師加開phenytoin cap 100 mg tidpc 1 cap。於11/29、11/30再次出現面部痙攣，醫師加開topiramate tab 25 mg bid 1 tab 並將valproic acid劑量調降至400 mg q12h。於12/1仍然出現面部痙攣，醫師將topiramate 25 mg劑量調升至q8h 1 tab。12/2之後痙攣情況就不再出現，醫師將valproic acid劑量調降至400 mg qd而後於12/4停用之。病患因傷口

癒合好、行動力逐漸恢復，後續情況控制穩定故於12/18出院。病患住院期間用藥詳列如后（表六~表十）。

表五 Valproic acid與phenytoin血中濃度

TDM/Date	11/26	12/7	Normal range
valproic acid	35.13		50-100 μ g/mL
phenytoin		4.01	10-20 μ g/mL

表六 住院用藥紀錄-手術用藥

藥品名稱	11/11	11/12	11/13	11/14
cisatracurium inj 2 mg/mL 5 mL	stat 10 mg			
propofol inj 10 mg/mL 20 mL	stat 200 mg			
lidocaine for iv inj 20 mg/mL (2%) 5 mL	stat 100 mg			
ephedrine inj 40 mg/mL 1 mL	stat 40 mg			
nicardipine inj 1 mg/mL 10 mL	prn 50 mg			
starch hydroxyethylat 60 mg/mL (6%) 500 mL	stat 500 mL			
fibrin sealant	stat 1 set			
ascorbic acid inj 50 mg/mL 2 mL (cilnin)		q8h 100 mg		
phytomenadione inj 10 mg/mL 1mL (katimin)		q8h 10 mg		
tranexamic acid inj 100 mg/mL 5 mL		q8h 500 mg		
cefazolin inj 1g		q8h 1000 mg		
gentamicin inj 40 mg/mL 2 mL		q12 h 80 mg		
potassium chloride inj 2 meq/mL (15%) 5mL		qd 20 meq		
glycerin inj 10% 250 mL		q8h 250 mL		
calcium gluconate inj 10% 10 mL (cal.gluconate)		stat 10 mL		
dextrose 500 mL inj				stat 10 mg

表七 住院用藥紀錄-降壓用藥

藥品名稱	11/12	11/13~18	11/19~20	11/21	11/22~12/7
amlodipine tab 5 mg	q12h 1 tab				

valsartan fc tab 160 mg		q12h 1 tab			
mannitol 20 % 300 mL (s.t.)		q8h 150 mL	q12h 150 mL	qd 150 mL	
nifedipine cap 10 mg		q4hprn 1 cap			

表八 住院用藥紀錄-抗痙攣、電解質補充

藥品名稱	11/12	11/13	11/14~19	11/20	11/21~25	11/26	11/27	11/28	11/29~30	12/1	12/2~4	12/5~7
thiamine inj 10 mL	qd 10 mL											
valproic acid inj 400 mg	q8h 400 mg					q8h 400 mg		q12h 400 mg			qd 400 mg	
valproic acid soln 200 mg/ mL 40 mL			tidpc 2 mL									
valproic acid inj 400 mg						stat 400 mg		stat 400 mg				
phenytoin cap 100 mg							tidpc 1 cap					
topiramate tab 25 mg									bid 1 tab	q8h 1 tab		
diazepam inj 5 mg/mL 2 mL (diazepam)						stat 10 mg						
midazolam inj 5 mg/mL 1 mL										stat 5 mg		
potassium chloride sc tab 600 mg		tidpc 1 tab		bid 1 tab								

表九 住院用藥紀錄-退燒、消炎、止痛、化痰、抗生素

藥品名稱	11/13	11/14~15	11/16	11/17~19	11/20	11/21	11/22	11/23~24	11/25~29	11/30~12/7	
acetaminophen tab 500 mg		q4hprn									
nalbuphine inj 10 mg/mL 1 mL	stat 10 mg										
flurbiprofen fc tab 100 mg		bid 1 tab									
tramadol / acetaminophen tab 37.5 mg / 325 mg		q6h 1 tab									
colchicine tab 0.5 mg					bid 1 tab			tid 1 tab			
serratiopeptidase tab 5 mg								tidpc 1 tab			
ambroxol tab 30 mg	qidpc 1 tab										
ciprofloxacin fc tab 250 mg					stat 2 tab	q12h 2 tab					
levofloxacin fc tab 500 mg							qdac 1 tab				

表十 住院用藥紀錄-腸胃道用藥

藥品名稱	11/12~13	11/14	11/15	11/16~17	11/18	11/19	11/20	11/21	11/22	11/23	11/24~26	11/27~12/7
mag. oxide tab 250 mg (honten)	tid pc 2 tab											
omeprazole iv infusion 40 mg				qd 40 mg								
senoside fc tab 12 mg	qn 2 tab											
lactulose syr 666 mg/mL 500 mL			tid 30 mL									
metoclopramide / pancreatin repe tab 5 mg / 212.5 mg	tid pc 1 tab											
metoclopramide inj 5 mg/mL 2mL		stat 10 mg	q8h 10 mg									

參、討論

病患於11/11發生顱內出血後進行立即性的腦部手術，屬於痙攣發作的高風險病患，雖然在術後從11/12就開始使用valproic acid 400 mg q8h，仍然於11/17首度出現早發性痙攣發作，但醫師並未對此情況做出特殊處置。一週後於11/26開始出現延遲性的痙攣發作，當天除了立即給予額外的valproic acid 400 mg與diazepam 10 mg作症狀緩解之外，也抽血測定valproic acid的血中濃度，但當時血中濃度僅35.13 $\mu\text{g/mL}$ ，低於療效濃度範圍50-100 $\mu\text{g/mL}$ 。隔日11/27再次出現痙攣發作，醫師並未增加valproic acid的劑量而直接增加併用phenytoin 100 mg tid，並於11/28起逐漸降低valproic acid的劑量（調整至400 mg q12h）。稍後於11/29、11/30仍然出現痙攣發作，醫師並未做phenytoin療效濃度監測也並未做劑量調整而直接增加併用topiramate 25 mg bid。隔日12/1再次出現痙攣發作而將topiramate劑量增加至25 mg q8h，於12/2之後痙攣狀況不再出現而將valproic acid劑量降低至400 mg qd。至12/7抽血測定phenytoin血

中濃度僅4.01 $\mu\text{g/mL}$ ，低於療效濃度範圍10-20 $\mu\text{g/mL}$ 。此時建議可根據血中濃度將劑量每日逐漸增加100 mg，最大可至600 mg/d，根據非線性藥物動力模式計算，平均濃度預期可至10 $\mu\text{g/mL}$ 而達到理想血中濃度。但由於病患並未再次出現痙攣現象，故醫師並未做phenytoin劑量調整。

探討此案例中病患反覆發生局部痙攣的可能原因，雖然在腦部手術術後有使用合理劑量的抗痙攣藥品，但在此類高風險病患沒有密切做抗痙攣藥品的療效濃度監測，且當測定出來的血中濃度顯著低於建議濃度範圍時，並未做劑量調整而直接增加併用其他抗痙攣藥品，推測抗痙攣藥品在單獨使用時的療效可能並未被發揮。此外併用valproic acid與phenytoin會有顯著的藥物交互作用³，藥品在交互作用後影響了抗痙攣藥品的血中濃度可能也是造成療效不佳的原因。再者，感染、發燒、電解質平衡失調也是造成痙攣發作的可能因素。由於病患在術後一週內出現咳嗽與發燒，異常的血液檢驗值顯示有發炎感染的可能性，在11/16的tip culture培養出G (-) *Serratia Marcescens*，在11/22出現突發

性的高燒現象且經胸部X光檢驗後評估有肺炎感染，且在11/18~26期間的生化檢驗值有出現血鈉偏低的情形，故此病患癲癇發作的情形也不能排除是由感染、發燒、電解質平衡失調所造成的。

肆、結論

綜合以上所述，由於phenytoin與valproic acid是療效濃度範圍狹窄的藥品，在臨床的使用上需要格外小心，無論是濃度偏低造成的痙攣症狀控制不佳或是濃度過高造成的不良反應都是需要避免的。尤其是容易產生痙攣的高風險病患或同時併用多種藥物時，在phenytoin與valproic acid的給予上更應該密切做好療效濃度的監測，根據臨床表徵

與血中濃度評估是否需要調整劑量或改用其他藥品。對於本案例中的病患，在術後使用phenytoin與valproic acid抗痙攣使用時，醫師若能更積極密切監測其血中濃度並做好劑量的調整，也許可以減少癲癇發作的次數、縮短病患住院的療程，並降低整體醫療成本。

參考資料：

1. Micromedex[®] Healthcare Series. Available from <http://newmdx.csis.com.tw/>. Accessed December, 2009.
2. Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
3. David S Tatro. Drug Interaction Facts. 4th ed. Saint Louis, Mo : Facts & Comparisons, 2009.

Anticonvulsant Drugs in the Treatment of Seizure Attack after Craniotomy — Case Report

Yu-Tsun Tao

Department of Pharmacy Practice, Tri-Service General Hospital

Abstract

Intracranial hemorrhage with craniotomy is a high risk for patient to induce seizure attack. Head injury or post-operation epilepsy may enhance the secondary damage of brain. Phenytoin and valproic acid are usually used to treat various kinds of seizures. Because of its narrow therapeutic range, it is needed to closely monitor its plasma level for a better therapeutic effect in clinical use. This case reported that a 54 years old man was admitted for emergent craniotomy for spontaneous intracranial hemorrhage and seizure attack repeatedly occurred after surgical operation.