

疑似 Fludiazepam 引起 EPS 症候群

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 廖文聰、蕭如君

中山醫學大學醫學系兼任講師 蔡敏鈴

摘要

Fludiazepam (Erispan) 是屬於 benzodiazepine 類的抗焦慮劑，臨床上常用來作為患者焦慮狀態、失眠、肌肉痙攣狀況之解除，常見的副作用為嗜睡、頭暈目眩、倦怠感…等。本案例描述一位42歲女性患者服用了過量的 fludiazepam 隔日即出現錐體外徑症候群 (extrapyramidal syndromes; EPS) 症狀中的肌張力不全 (dystonia)，在給予 biperiden 5 mg 靜脈輸注約3小時後，患者症狀才得以解除。Benzodiazepine 類藥品可做為 EPS 症狀中肌肉痙攣狀況的治療，至於服用此類藥品後反而產生 EPS 的狀況實屬罕見，因此藉由文獻的蒐尋相關的證據來探討其中的相關性以便能夠更安全的使用 fludiazepam 類藥品。

關鍵字：Erispan、EPS、dystonia、benzodiazepine、biperiden

壹、前言

Benzodiazepine 類藥品常用在焦慮症狀的解除，在建議劑量下使用應是有效而安全的，但若遭濫用而產生藥品的 ADR 卻是用藥安全上的一大隱憂。

而錐體外徑症候群常見的臨床症狀如下：若是由藥品引起的 EPS 在初期最常見的症狀是肌張力異常，而遲發性的運動困難則見於長期使用藥品的患者身上。

一、靜坐不能 (Akathisia)

是 EPS 最常見的症狀。患者有坐不住、無法克制想起來走動的感覺，不斷交換坐與站的姿勢，或是即使站在定點腳也不停地踏步。

二、巴金森氏症效應 (Parkinsonian syndrome)

靜止時顫抖 (resting tremor)，單邊或雙邊的手臂或雙腿、雙腳、下巴會不由自主地抖動。肌肉僵直 (rigidity)、肢體僵硬、動作遲緩、講話速度緩慢、音調呆板、臉部表情僵硬 (poker face 撲克臉)、眨眼頻率變少。姿勢保持反射障礙 (postural instability)，出現前傾姿勢、小碎步、走路時向前衝等狀態。

三、肌張力異常 (Dystonias)

此症狀常見於年輕患者，患者的肌肉群會不自主收縮進而造成特殊的姿勢，斜頸是其特點，另有角弓反張、眼球上吊、舌外伸

或捲曲、嘴巴歪斜、喉部痙攣甚至可能危及生命。

四、遲發性運動困難 (Tardive dyskinesia)

常發生在抗精神病藥品使用六個月以上或數年後，臉的下半部和四肢末端會發生一些非自主性的運動，如：唇動、舌頭經常往外突且下垂、扮鬼臉及手部顫抖等動作。

貳、案例報告

西元2008年7月21日一位42歲的女性病人，身高158公分、體重45公斤、無藥品過敏史，因長期失業憂鬱而有濫用安眠藥 zolpidem 的習慣，到院時血壓 143 mmHg/69 mmHg，脈搏86次/min，呼吸24下/min，體溫36.5°C，意識呼吸正常，患者主訴早上起床後出現脖子僵硬向右偏斜、講話大舌頭、嘴巴歪斜，坐姿時身體會不由自主的向後仰躺的現象，患者否認有服用藥品，於是醫師開立處方 diazepam 10 mg 靜脈點滴注射來解除患者肌肉緊張的狀況，但注射期間患者的症狀並無減緩且開始出現眼球上吊的情況，此時患者才向醫師主訴昨日晚上因睡不著，剛好平時吃的安眠藥 zolpidem 又用完了，所以才自行服用家人在服用的藥品 fludiazepam 一次4顆才入睡。醫師聽完患者說明後懷疑是藥品引起的 EPS，於是將 diazepam 停用，改開處方 biperiden 5 mg 靜脈點滴注射，約3小時後上訴症狀解除，於是開立口服 biperiden 1 tab bid 2天，讓患者辦理出院。

參、討論

服用 fludiazepam 是否真的會產生 EPS 的藥品不良反應？經搜尋行政院衛生署藥品不良反應通報中心及 Pubmed 醫學網站後並無發現有關 fludiazepam 引起 EPS 的

相關文章，搜尋到的文章反而建議可用 benzodiazepine 類的藥品作為 EPS 症狀的輔助療法。不過另外卻也搜尋到幾篇 diazepam 引起 dystonia 的文章，例如 Edmond A. Hooker, and Daniel F. Danzl, 在1988年發表了 acute dystonic reaction due to diazepam 一文，其中提到兩個因服用 diazepam 而引起斜頸等 dystonia 症狀的案例，且其中一例經抽血作毒理學分析 (toxicologic analysis) 證實血液中有 diazepam 的成份¹。另外 Perez Trullen JM 等人在1992年也發表過 bromazepam-induced dystonia 相關文章²。雖然沒找到 fludiazepam 引起 dystonia 的證據，但由以上幾篇文章的發表且 fludiazepam 在結構上與 diazepam 只相差一個氟離子，藥效比 diazepam 約強6倍且又有實例發生，基於以上原因我們可以推論在正常劑量下服用 fludiazepam 應是安全的，但若短時間內服用大劑量時則有誘發 EPS 的可能性，不過此一推論仍有賴實驗的證實。

Benzodiazepin 類藥物引起 EPS 的原因有如下兩點論述。

一、相鄰的 GABAA receptor 和 D2 receptor 產生交互作用引起 dopamine 和 D2 receptor 解離及 dopamine 合成減少

(一) Dopamine 和 D2 receptor 解離

在 M. Perez de Mora S. Ferre and K. Fuxe 的 GABA-dopamine receptor-receptor Interactions in Neostriatal Membranes of the Rat 的研究中，他們想要探討是否在活化 GABAA receptor 後可能影響 D2 receptor 和 dopamine 結合的特性，實驗結果發現當 GABA 濃度達到30-100nM 時能有意義的增

加 D2 receptor 和 dopamine binding site 的解離係數，而這個作用最可能是藉由 GABA 活化了 GABAA receptor 所形成，因其可被 bicuculline (一種 GABAA receptor 拮抗劑) 所反轉，因此他們大膽推論透過活化 GABAA receptor 將使在神經膜上和 GABAA receptor 相鄰的 D2 receptor 產生交互作用，使 D2 receptor 和 dopamine 解離而造成 D2 receptor 的作用降低使得產生 EPS 的機會大增，而 fludiazepam 正好是一個 GABAA receptor agonist³。

(二) Dopamine 合成減少

如我們所知，腦內共有四條多巴胺神經傳導路徑，多巴胺神經元的突處前受體大多屬於 D2Sh，突處後則是 D2Lh receptor，突處後 D2Lh receptor 可打開鉀離子管道 (potassium channel) 而使神經元過度極化 (hyperpolarization) 減緩放電速率進而阻斷神經訊號的傳導，是屬抑制性傳導，而位在多巴胺神經細胞本體及突觸前神經末梢 (自體接受器) 的 D2Sh receptor 則是控制 dopamine 合成及釋放的重要關鍵⁴，若 D2Sh receptor 和 dopamine 解離則可能因此使得 dopamine 合成減少，進而影響腦部基底核中 acetylcholine 和 dopamine 的濃度的平衡狀態，且這種狀態和肌肉收縮有著重要關聯。Acetylcholine 屬於促進性而 dopamine 屬於抑制性效果，例如當典型抗精神病藥阻斷基底核中黑質紋狀體 (nigrostriatum) 裏的 dopamin D2Sh receptor (突處前 receptor) 則會造成該處 dopamine 合成減少而使得 dopamine 的抑制性作用減少，相對的 acetylcholine 促進性作用增加，進而造成肌肉收縮協調性出現障礙而表現出 EPS 的症狀。綜上所論可以發現在黑質紋狀體 D2 receptor 的阻斷和作用

降低和 EPS 有著重要的關聯。基於 GABA-dopamine receptor-receptor Interactions 此一理論，我們推測這位患者有可能是因為服用了大劑量的 fludiazepam，而造成 dopamine 和 D2 receptor 解離，進而引起多巴胺神經突處前 dopamine 的合成減少，或是突處後 dopamine 抑制性神經傳導效果的降低，以致於誘發 EPS。

二、和 GABA 神經系統 GABAA receptor 有關

GABAA receptor 是一個複合體，其上有 GABA、benzodiazepine 結合點及 Cl^+ 離子管道，當 benzodiazepine 藥品和 GABAA receptor 結合會造成 GABA 對 GABAA receptor 親和力的增加進而增加 Cl^+ 離子管道打開的頻率， Cl^+ 離子管道打開是一種抑制性的作用，開啟後會使 Cl^+ 流增加而阻斷神經的傳導，這種抑制性調節與睡眠、骨骼肌張力和協調度有關，當 GABAA receptor 在突觸前神經過度阻斷時則會阻礙突觸後神經動作電位的傳導，當阻礙過度時則會引起一些共濟不能 (ataxia) 的症狀，而在共濟不能的諸多症狀中 EPS 則是其中一項⁵。

由上述兩點看來此一 fludiazepam 藥品引起 EPS 的案例，原因可能是藥物和 GABAA receptor 結合進而影響到 D2 receptor 所造成或是 GABAA receptor 自己本身過度阻斷所引起。

三、Fludiazepam 藥品

Erispan 有效成分為 fludiazepam 0.25 mg/tab，署核適應症為抗焦慮、失眠及肌肉痙攣的治療，用量為 0.25 mg tid per day，服藥後一小時可達到血中濃度的最高值，半衰期約為 23 小時，48 小時為止的代謝物排

泄率由尿中13.9%，糞便中69.4%，可作用於 GABAA receptor 而增加氯離子管道打開的頻率，抗焦慮作用為 diazepam (valium) 的8倍，焦躁狀態緩解作用為 diazepam 的6.5倍，分子式為 $C_{16}H_{12}ClFN_2O$ 而 diazepam 分子式為 $C_{16}H_{13}ClN_2O$ ，結構上只與 diazepam 差異一個F離子卻大大增加了親脂性與活性，主要副作用為依賴性及嗜睡、倦怠、無力感……等。雖在藥品說明書上無特別提到EPS，但曾提到有肌肉張力異常的副作用⁶。

四、Flumazenil 用於 benzodiazepine 類藥品中毒的治療

在此案例中因患者服用 fludiazepam 是屬於一種 benzodiazepine 類的抗焦慮劑，所以讓我們直接聯想到是否可以用 flumazenil 來做治療？但回顧醫師的處方是使用抗膽鹼性藥品 (anticholinergic drugs) 並無開立 flumazenil，不禁令我們疑惑在這樣的情況下該不該使用 flumazenil？經查詢文獻後發現如下。

Flumazenil 是一種非特異性競爭性 benzodiazepine receptor 的拮抗劑，可反轉患者的精神狀態，注射後6至10分鐘達到最大血中濃度、藥效可持續0.7-1.3小時，但對於 benzodiazepine 過量所引起的呼吸抑制卻沒有很好的效果，且用在長期服用 benzodiazepine 的患者身上容易有誘發癲癇的疑慮，又因 benzodiazepine 過量致死的情況很少見，所以臨床上只有在確定患者不是長期使用 benzodiazepine 的情況下且確定不是低血糖或腦部創傷所造成的意識不清才會考慮使用它，通常成人劑量為0.2 mg 靜脈注射超過30秒，若未達到預期效果則可再給0.2 mg 直到最大量1 mg，但一小時內

給予的劑量不可超過3 mg。因此在此案例中由於醫師無法判斷患者是否有長期使用 benzodiazepine 類藥品且患者意識清楚所以並沒有使用 flumazenil 來做為治療⁷。

五、抗膽鹼性藥品用於肌張力不全的治療

在此案例中將患者肌張力不全症狀快速解除的 biperiden 是屬於一種抗膽鹼性藥品，美國 FDA 核准使用於藥品引起的椎體外徑運動失調 (extrapyramidal disease-medication-induced movement disorder) 及帕金森氏症 (parkinsonism) 的使用上，藉由在末梢和 acetylcholine 做競爭性的拮抗而達到抗痙攣、制酸、散瞳的效果，另外此拮抗作用在腦部紋狀體中發生時可恢復腦中 acetylcholine 作用的平衡。Biperiden 在治療藥品引起 dystonia 的使用劑量上為2 mg 靜注或肌注，每30分中可重覆一次直至症狀解除，但24小時內不可超過4個劑量，口服劑型則是2 mg qd 至 tid⁸。臨床上較常用的還有 trihexyphenidyl，從低劑量1 mg tid 使用之後以每3至7天增加2 mg 的速度逐步增加劑量直至症狀解除，成人建議劑量為15 mg/day 分3至4次給藥，而老人家為6至10 mg/day。Anticholinergic drug 的副作用有口乾、複視、便秘、尿滯留、心悸等…而窄角性青光眼患者禁用。

肆、結語

透過本案例及文獻報告，我們可以推論當在短時間內投與超過建議使用劑量的 fludiazepam 將可能造成 EPS 中 dystonia 的發生，至於超過多少劑量才可能發生則有賴實驗進一步去證實。筆者也曾接獲醫師來電詢

問 valporic acid (Depakine) 是否會造成 EPS 的藥品不良反應，而恰巧 valporic acid 也是一個 GABAA receptor agonist。若是有更多的證據可以證實 GABAA-dopamine receptor-receptor Interaction 的存在，則 valporic acid 會增加 GABA 濃度的作用機轉或許也會造成 D2 receptor 和 dopamine 的解離增加進而誘發 EPS。

參考資料：

1. Hooker EA, Danzl DF: Acute dystonic reaction due to diazepam: J Emerg Med 1988 Nov-Dec; 6(6): 491-3.
2. Perez Trullen JM, Modrego PJ, Vazquez Andre M, et al: Bromazepam-induced dystonia; 1992; 46(8): 375-6.
3. M. Perez de Mora S. Ferre and K. Fuxe: GABA-dopamine receptor-receptor Interactions in Neostriatal Membranes of the Rat: Neurochemical Research, 1997, Vol. 22, No8; P1051-1084.
4. Wikipedia: dopamine receptor. http://en.wikipedia.org/wiki/Dopamine_receptor
5. Puneet Opal, Huda Y Zoghbi: The spinocerebellar ataxias. Retrieved from UpToDate clinical knowledge base, institutional edition. This topic last updated 2011 October.
6. fludiazepam 藥品仿單.
7. Howard Greller, Amit Gupta: Benzodiazepine poisoning an withdrawal d. Retrieved from UpToDate clinical knowledge base, institutional edition. This topic last updated 2011 Sep.
8. MICROMEDEX: biperiden hydrochloride

Fludiazepam Induced Extrapyrmidal Syndrome

Wen-Tsung Liao¹, Ju-Chun Shiao¹, Min-Ling Tsai²

Department of Pharmacy, Chung-Shan Medical University Hospital¹

Institute of Medicine, Chung-Shan Medical University²

Abstract

Fludiazepam (Erispan) is an anti-anxiety agent of benzodiazepines and plays a role in treatment of anxiety, insomnia and muscle spasm symptoms. It has been reported some adverse effects about drowsiness, dizziness, fatigue, etc. However, the side effects of extrapyramidal syndrome (EPS) induced by fludiazepam were rarely reported. This case described a 42-years-old female patient, who suffered from dystonia of EPS due to taking overdose of fludiazepam. The physician prescribed biperiden 5 mg via intravenous injection and then the syndrome relieved after three hours. The incidence associated with EPS was rarely described in the patients taking benzodiazepines. Therefore, through literature review, we tried to discuss the safety of fludiazepam.