



癲癇診療指引

2023 第六版



台灣癲癇醫學會
Taiwan Epilepsy Society



目 錄

理事長序 p1

「癲癇診療指引」召集人序 p3

1. 引言 Introduction ✎ 周碩彬 p5

定義及一般通則 ✎ 林秀娜、李志鴻、曾偉恩、蔡孟翰、何承叡 p5

2. 定義 Definition of seizures and epilepsies

3. 癲癇的分類 Classification of the epilepsies

4. 對新診斷癲癇病人的一般處理原則 General principles for newly diagnosed and first seizure

5. 特定的檢查 Specific investigations

5.1 腦電圖檢查 EEG

5.2 影像學檢查 Imaging studies

5.3 基因檢測 Genetic testing

抗癲癇藥物治療基本原則

6. 癲癇的藥物治療 Pharmacological management of epilepsy ✎ 周碩彬 p22

6.1 一般通則 General principles

6.2 何時開始抗癲癇藥物治療 When to start ASM

6.3 何時停止抗癲癇藥物治療 When to stop ASM

6.4 單一藥物治療以及多種藥物治療 Monotherapy and polytherapy

抗癲癇藥物監測、交互作用及副作用

7. 抗癲癇藥物監測、交互作用及轉換

ASMs monitoring, interaction and switching ✎ 黃欽威 p34



- 7.1 監測抗癲癇藥物之血清濃度 Monitoring of serum ASM level
- 7.2 抗癲癇藥物間，和抗癲癇藥物及非抗癲癇藥物間的交互作用
Interactions between ASMs & ASMs and ASMs & Non-ASMs
- 7.3 在不同製造商之抗癲癇藥物間轉換使用
Switching ASM between different manufacturers
8. 抗癲癇藥物的副作用 Side effects of ASMs ✎ 黃欽威、周碩彬 p38
- 8.1 急性副作用 Acute adverse effects
- 8.2 特異體質性副作用 Idiosyncratic adverse effects
- 8.3 慢性副作用 Chronic adverse effects
- 特殊癲癇族群及抗癲癇藥物的治療**
9. 婦女癲癇 Women with epilepsy ✎ 尤香玉 p45
- 9.1 一般通則 General principles
- 9.2 致畸胎性 Teratogenicity
- 9.3 避孕 Contraception
- 9.4 懷孕 Pregnancy
- 9.5 哺乳 Breast feeding
- 9.6 停經 Menopause
10. 老年癲癇 Elderly with epilepsy ✎ 許怡婷、謝良博 p50
11. 中風後癲癇 Post-stroke seizure and epilepsy ✎ 謝良博、許怡婷 p53
12. 抗癲癇藥物之於腎臟及肝臟功能障礙用藥、特殊疾病抗癲癇藥物治療
ASMs with renal and hepatic impairment, ASM therapy in special circumstances ✎ 陳大成 p57



12.1 腎臟功能障礙 Renal impairment

12.2 肝臟功能障礙 Hepatic impairment

12.3 紫質症 Acute porphyria

12.4 威爾森氏症 Wilson's disease

13. 關於抗癲癇藥物在代謝和精神方面的議題

Metabolic and psychiatric issues of ASMs 曾元孚 p67

13.1 骨質的影響 Bone health

13.2 體重的改變 Body weight

13.3 血糖的變化 Glucose

13.4 血脂的變化 Lipids

13.5 低血鈉症 Hyponatremia

13.6 神經心理的影響 Neuropsychiatric issues

14. 持續癲癇發作狀態 Status epilepticus 鄭美雲、辛裕隆 p72

14.1 定義 Definition

14.2 原因 Etiology

14.3 分類 Classification

14.4 處理 Management

15. 非抽搐型持續癲癇發作狀態

Non-convulsive status epilepticus, NCSE 陳倩 p82

15.1 定義 Definition

15.2 臨床症狀與診斷 Clinical symptom and diagnosis

15.3 治療 Treatment



15.4 預後 Prognosis

16. 癲癇猝死症

Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP 陳律安、周碩彬 p87

16.1 定義 Definition

16.2 發生率 Incidence

16.3 危險因子 Risk factors

16.4 發生機轉 Mechanism

16.5 預防方法 Prevention method

17. 癲癇手術 Epilepsy surgery 尤香玉 p90

18. 癲癇與睡眠 Epilepsy and sleep 徐崇堯 p92

18.1 癲癇與睡眠的關係 Relation of epilepsy and sleep

18.2 容易與睡眠障礙混淆的癲癇

Epilepsy misdiagnosed as sleep disorders

18.3 容易與癲癇混淆的睡眠障礙

Sleep disorders misdiagnosed as epilepsy

18.4 不同的抗癲癇藥物對睡眠的影響

The effect of ASM on sleep

19. 癲癇與神經精神共病

Neuropsychiatric comorbidities in epilepsy 周建成、張俊偉 p99

19.1 情感障礙 Affective disorders

19.2 焦慮症 Anxiety disorders

19.3 思覺失調症與其他精神病 Schizophrenia and other psychoses



19.4 學習障礙及認知功能異常

Learning disorders & cognitive dysfunction in epilepsy

20. 自體免疫癲癇 Autoimmune epilepsy ✎ 鄭美雲 p109

20.1 定義及診斷 Definition and diagnosis

20.2 分類 Classification

20.3 臨床症狀 Clinical symptoms

20.4 發作類型 Seizure types

20.5 腦電圖 EEG

20.6 治療 Treatment

21. 藥物控制不良癲癇的替代療法

Alternative treatments for drug-resistant epilepsy

✎ 何英豪、陳滄山、黃欽威 p113

21.1 生酮飲食 Ketogenic diet

21.2 醫用大麻 Medical marijuana or cannabis

22. 新冠肺炎與癲癇 COVID-19 and epilepsy ✎ 黃欽威、林秀娜 p120

22.1 新冠肺炎和癲癇/發作的關聯

Association between COVID-19 and epilepsy/seizure

22.2 新冠肺炎對癲癇治療的影響

Impact of COVID-19 on epilepsy care

22.3 新冠肺炎疫苗與癲癇

COVID-19 vaccine and epilepsy

22.4 新冠肺炎治療藥物與抗癲癇藥物之交互作用

Interactions between anti-COVID-19 therapies and ASMs



附件 Appendices p126

- A. 證據等級的分類
- B. 抗癲癇藥物縮寫對照表
- C. 抗癲癇藥物的機轉、適應症、應用及限制
- D. 抗癲癇藥物的臨床試驗證據
- E. 抗癲癇藥物的劑量、使用及調整方法
- F. 抗癲癇藥物的藥物交互作用
- G. 抗癲癇藥物的代謝
- H. 抗癲癇藥物的藥物動力學參數



理事長-初版序

隨著醫學科技的快速進步，癲癇的診斷分類也一直在更新。新的治療藥物與方式不斷推出，「人本醫療」觀念改變癲癇處置方向。先進國家陸續訂定癲癇治療準則，台灣癲癇醫學會順此世界潮流，由周碩彬醫師的前瞻規劃，在9位編定委員（周碩彬醫師、陳大成醫師、謝良博醫師、尤香玉醫師、曾元孚醫師、辛裕隆醫師、戴志達醫師、林秀娜醫師及李志鴻醫師）通力合作下，完成此「癲癇診療指引」第一版，提供醫師於診治癲癇症的參考。希望此診療指引的製定，對台灣癲癇症的發展起推動作用。也希望後續的逐年增補手術治療與兒童癲癇內容，終可成為一份完整的癲癇診斷與治療指引。

台灣癲癇醫學會 第11屆理事長
林口長庚醫院 神經內科系主任
吳禹利
2013.3.28



理事長-第六版序

台灣癲癇醫學會出版的癲癇診療指引已經邁入第十年，這十年來，癲癇診斷治療不斷的進步，即使過去兩年疫情影響了全世界，癲癇診斷治療進展並未中斷，指引也因應這個趨勢持續的更新，此次的修訂為第六版。很感謝林秀娜醫師接手這次改版的召集人，在忙碌的臨床工作中還撥出時間將此次改版的主軸、改版內容、協調工作及校稿部分如期地完成。也要感謝所有參與編輯的夥伴，這次我們也邀請了中生代及年輕的醫師一起加入，讓這個工作能夠接續下去，最後更要感謝玉梅秘書辛苦的整理與編排，讓這版指引更新可以如期出版，也希望會員在收到成品後給學會一些指教與回饋，感恩。

台灣癲癇醫學會第 16 屆理事長
臺北榮民總醫院 癲癇科
尤香玉
2023.4.23



「癲癇診療指引」召集人-初版序

癲癇的診斷及藥物治療不同其他神經科疾病。癲癇的診斷需來自病人自己或旁觀者的敘述，而臨床醫師未必可以目睹實際發作狀態。當第一次發作時需與其他類似疾病做鑑別診斷並且做適當的實驗室檢查。當臨床上有二次或二次以上非誘發性發作時則開始考慮抗癲癇藥物治療。癲癇藥物治療是個人化的治療。每一個病人適合某種抗癲癇藥物，沒有一種藥物可以適合所有的病人。所以抗癲癇藥物的選擇要先依病人臨牀上癲癇的分類及症侯群來篩選抗癲癇藥物。然後再權衡（1）病人特性，例如性別、年紀、體重、共病症或特別疾病及（2）藥物特性，例如藥物效果、機轉、副作用、代謝途徑及交互作用來選擇一個最適當的藥物。治療上要同時考慮這麼多因素不是一件容易的事情，加上目前台灣有超過十種以上新舊型抗癲癇藥物，而癲癇治療的終極目標是無癲癇發作狀態。所以如何選擇一個合適的抗癲癇藥物變得更加的複雜及困難。為治療而編寫指引為世界性的潮流，雖然目前癲癇治療有AAN (American Academic of Neurology), ILAE (International League Against Epilepsy) 及 NICE (National Institute for Health and Care Excellence)的指引。但各種指引繁簡不一，未必適合所有的神經科醫師。台灣應該有自己本土的、簡潔的、易於閱讀且足夠證據的中文指引來幫忙初學者或已經在實際治療癲癇的醫師。編寫指引是件吃力不討好的事情，本人受吳禹利理事長厚愛指派為“癲癇診療指引”制定小組主任委員，內心戒慎恐懼，唯恐事情做得不夠完美。在過去一年多來，與各章節撰寫委員共同開會及討論逐步完成台灣癲癇醫學會 2013 版癲癇診療指引。2013 版是第一個版本，內容可能仍有疏漏，所以需大家不吝指正，讓再版時可以修正。同時 2013 版還來不及加入癲癇外科治療及小兒癲癇治療，希望未來版本可以再加入，讓內容更加完整。

最後謝謝吳禹利理事長對我們指引制定小組大力支持及鼓勵。我個人也感謝委員戴志達醫師、陳大成醫師、曾元孚醫師、謝良博醫師、尤香玉醫師、辛裕隆醫師、林秀娜醫師、李志鴻醫師與本人一起撰寫各章節條文，林口長庚紀念醫院癲癇科馮漢中主任及科內醫師共同幫忙文章潤飾及內容修改，台北榮民總醫院關尚勇醫師給予醫學法律上的建議。大家的努力及合作讓“癲癇診療指引”可以如期順利出版。

台北馬偕紀念醫院 神經科
周碩彬
2013.3.28



「癲癇診療指引」召集人-第六版序

時間一晃，轉眼台灣癲癇醫學會「癲癇診療指引」出版迄今已經進入第十年。今年承蒙癲癇醫學會現任理事長尤香玉主任的厚愛，讓我有機會擔任本屆「癲癇診療指引」的召集人及主編，協助指引更新及修訂。

「癲癇診療指引」的歷史大致可以回溯至 2011 年，當時的理事長吳禹利醫師因有感於以實證醫學為基礎的診療指引逐漸成為國際上各醫療照護領域發展的主流，因此大力推動編撰台灣本土的癲癇治療指引，並委派周碩彬醫師擔任召集人。當時我剛好擔任學會秘書長，因此也有幸參與指引的編寫工作。猶記得當時在周醫師的領導下，小組委員經過無數次的開會溝通、嚴謹的討論，終於排除萬難，而得以在 2013 年順利完成國內第一本癲癇臨床診療指引。後續在歷任理事長(關尚勇、莊曜聰、周碩彬及謝良博理事長)的持續推動、兩位召集人(周碩彬及黃欽威醫師)的積極領導，以及各編輯委員的努力投入下，每兩年定期更新內容，提供會員最新的治療規範。在過去 10 年「癲癇診療指引」不但是台灣神經學界在癲癇治療的主要參考依據，同時也是住院醫師學習及專科醫師考試的重要教材。

今年，我們再次邀請原有的委員(尤香玉、周碩彬、黃欽威、謝良博、陳大成、陳倩、曾元孚、徐崇堯、辛裕隆、陳滄山、何英豪、鄭美雲、陳律安、李志鴻、曾偉恩、許怡婷)針對各主題重新回顧文獻、綜合現有的醫學證據與觀點，對各個章節進行適度更新。為了因應臨床需求，我們也新增了幾個重要的章節。基因檢測在癲癇的角色愈來愈重要，因此我們特別邀請蔡孟翰主任及何承叡醫師協助撰寫。另外，目前的治療以全人照護為旨，癲癇的神經精神共病在癲癇的全人治療中日趨重要，周建成秘書長及張俊偉醫師特別協助整理了這一全新的章節。除此之外，COVID-19 及癲癇症的關係無疑是這個年代的重要議題，因此黃欽威主任和我整理了在 COVID-19 疫情下的癲癇治療，以期提供會員正確且實用之資訊。

今指引付梓之際，我要感謝所有的委員，在忙碌的臨床工作之餘，仍投身於繁雜的文獻回顧與文稿編撰，因為他們的投入與付出才能讓本指引順利完成。當然也要謝謝任勞任怨的秘書劉玉梅小姐協助通知及編印工作。最後要特別感謝理事長尤香玉主任對指引小組的支持及鼓勵，還有各理監事的寶貴建議。我們深切期許此指引之印行，能提供臨床醫療人員有關癲癇之診斷及治療的參考，以有效增進國內癲癇治療之品質。也期望會員朋友們能不吝指教，讓「癲癇診療指引」能更臻完善。

林口長庚醫院 腦功能暨癲癇科

林秀娜

2023.4.23



1. 引言 (Introduction)

- 1.1 台灣癲癇醫學會「癲癇診療指引」是提供臨床醫師對成人癲癇診斷及藥物治療的參考。此指引並不包括新生兒、嬰兒、兒童癲癇治療及外科治療。
- 1.2 本指引提供簡潔、單純、實證醫學、容易查閱及本土性的建議指引。
- 1.3 本指引是依據實證醫學的分類制度將準則的建議區分為 A、B 及 C 三大類。詳細分類請參考附件 A。
- 1.4 台灣癲癇醫學會「癲癇診療指引」是台灣癲癇醫學會指引制定小組依據實證醫學及文獻所共同撰寫並經台灣癲癇醫學會理監事會同意。本指引無法取代傳統的教科書，也無法涵括所有的癲癇治療細項，亦不屬唯一合理之醫療常規。最終的決定需臨床醫師和病人共同討論以達最好的效果。台灣癲癇醫學會對於指引內容的實際臨床應用不負法律責任。

2. 定義 (Definition of seizures and epilepsies)

- 2.1 Seizure (發作)：腦部神經元過度激化，造成意識或行為的改變。例如不自主運動、異常感覺或混亂行為。
- 2.2 Epileptic seizure (癲癇性發作)：由於腦部異常的過度或同步神經元活動而出現的一種暫時性發作的症狀或徵候，可因解剖結構異常或病理機轉所引起。此診斷意含特定的病因、治療方法及可能預後。
- 2.3 Epilepsy (癲癇)：

(1) Conceptual definition (概念型定義)：

一種腦部疾病導致易反覆癲癇性發作的體質（易感性），包括此疾病造成的神經生物、認知、心理以及社會功能的後果。癲癇的定義要求至少有一次的癲癇性發作。

(2) Operational definition (操作型定義)：

癲癇是一種腦部疾病且符合以下其中一種情形：



1. 至少兩次非誘發性發作 (unprovoked seizures) 或反射性發作 (reflex seizures)，並且兩次發作間隔 24 小時以上。
2. 僅有一次非誘發性發作或反射性發作，但經臨床醫師評估此發作至少有 60% 的復發機率 (60% 是擁有兩次非誘發性發作的病人在接下來 10 年的復發機率)。
3. 診斷為 Epilepsy syndrome (癲癇症候群)。

2.4 Epilepsy syndrome (癲癇症候群)：泛指一個具特異臨床與腦電圖表徵的癲癇型態，通常包含特定的病因學(結構、遺傳、代謝、免疫和感染)。癲癇症候群的診斷通常具有預後和治療的意義，而且常常在特定的年齡發病或緩解，有些癲癇症候群會伴隨特定的智力、精神和其他的共病症。倘若以 Lennox-Gastaut syndrome 為例，就有三個主要的臨床特徵：多種發作型態、特殊的異常腦波及一到五歲發病並有智能發展遲滯。

2.5 癲癇緩解 (resolved)，須符合以下其中一種情形：

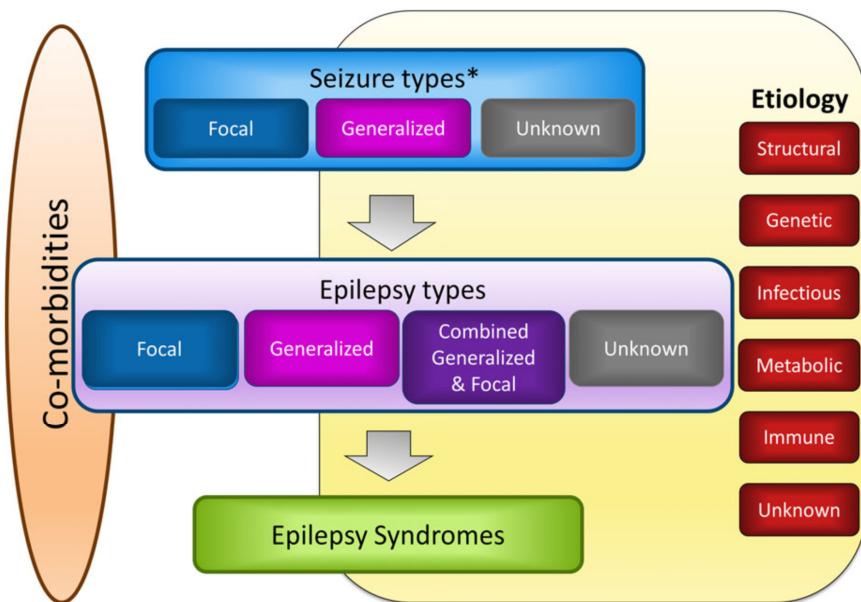
- (1) 病人的癲癇症候群與年齡有關，且病人已經過了該症候群癲癇性發作的年紀。
- (2) 病人已逾 10 年沒有癲癇性發作，且最後 5 年沒有服用癲癇藥物。

3. 癲癇的分類 (Classification of the epilepsies)

3.1 一直以來國際抗癲癇聯盟 (ILAE) 不斷嘗試對癲癇分類及術語進行修訂、澄清和補充，以期建立一個完善的分類系統。在 2017 年 ILAE 提出了新的癲癇分類框架 (Framework for Epilepsy Classification)，此框架包含了三個層次：癲癇發作 (seizure types)、癲癇(epilepsy types) 及 癲癇症候群(epilepsy syndromes) (圖 3-1)。在各個層次中，皆應納入考慮病人的病因 (etiology) 及共病症 (comorbidities)。新分類提出了六大病因：結構性、遺傳性、感染性、代謝性、免疫性及未知病因。每名病人可以有單一或多個病因，尤其需特別關注可治病因。



圖 3-1. 2017 ILAE 癲癇分類框架 (Framework for epilepsy classification)



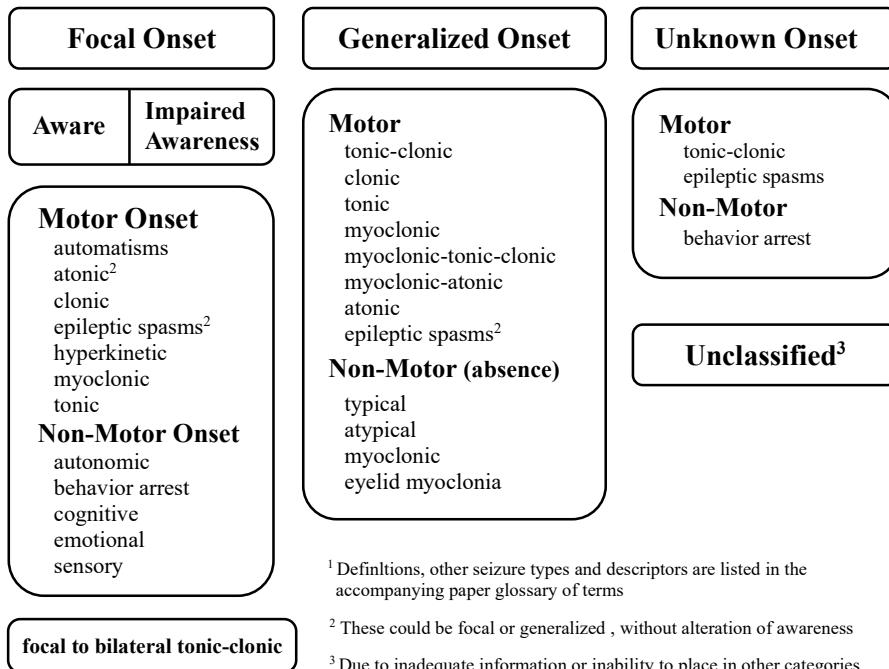
Adapted from Scheffer IE et al. Epilepsia 2017;58:512-521.

3.2 癲癇發作的分類 (seizure types): 主要根據發作的臨床表現及腦電圖特點作分類，之前臨牀上使用的主要是一個 1981 年 ILAE 制定的癲癇發作分類。後續 ILAE 分別在 2001、2006 及 2010 對癲癇發作的分類進行部分修訂。截至目前為止，最新的版本為 2017 年版的癲癇發作分類（參見圖 3-2），新分類融入了過去 35 年來癲癇領域的新進展。



圖 3-2. 2017 ILAE 癲癇發作的分類 (Classification of seizure types)

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version¹



¹ Definitions, other seizure types and descriptors are listed in the accompanying paper glossary of terms

² These could be focal or generalized, without alteration of awareness

³ Due to inadequate information or inability to place in other categories

新分類的變化包括：(1) “partial”改為“focal”；(2) 知覺狀態 (awareness) 用作 focal seizures 發作下的一個分類；(3) 刪除“dyscognitive”、“simple partial”、“complex partial”、“psychic”及“secondarily generalized”等術語；(4) 新的 focal seizures 類型，包括 automatisms、behavior arrest、hyperkinetic、autonomic、cognitive 及 emotional；(5) atonic、clonic、epileptic spasm、myoclonic 及 tonic seizures 可以是 focal 或 generalized onset；(6) 取消了“secondarily generalized seizures”，代以“focal to bilateral tonic-clonic seizures”；這些發作可以是局部單側 (unihemispheric) 或雙側性 (bilateral)；(7) 增加了新的 generalized seizures 類型：absence with eyelid myoclonia、myoclonic absence、myoclonic-tonic 及 myoclonic-tonic-clonic；(8) 對於起源未知的癲癇發作，也可以依據其特點進行分類。

Adapted from Fisher RS et al. Epilepsia 2017; 58:522-530.

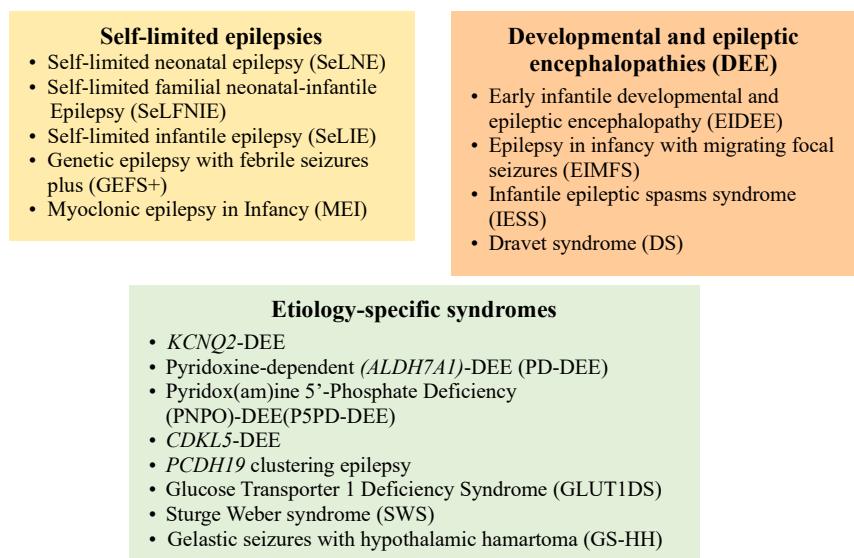
3.3 癲癇的分類 (epilepsy types) :之前臨床普遍應用的主要是一個分類。根據 2017 年癲癇分類框架，新的癲癇分類除了原有的全面型癲癇和局部型癲癇，還加入了合併全面與局部癲癇、未知類別兩個分類（參見圖 3-1）。



3.4 癲癇症候群的分類(epilepsy syndromes): 2017年的版本中 ILAE 並未針對 epilepsy syndromes 做出正式的細分類，一直到 2022 年 ILAE 才在 2017 年癲癇分類的框架下，針對好發於新生嬰兒、幼兒、與不分年齡層之三類癲癇症候群做出細項分類，以下詳述之。

3.4.1 好發於新生兒與嬰兒之癲癇症後群：分為自限性癲癇 (self-limited epilepsies) 和發展性癲癇腦病變 (developmental and epileptic encephalopathies, DEE) 兩大類，如圖 3-3。

圖 3-3. 好發於新生兒及嬰兒之癲癇症候群



好發於新生兒及嬰兒之癲癇症候群分為自限性癲癇與發展性癲癇腦病變，屬於各分類之癲癇症候群如圖中細項所列。自限性癲癇可能會自發性緩解，而發展性癲癇腦病變會因為癲癇之外本身的腦病變、或癲癇本身造成生長發育遲緩。圖中第三類病因確定癲癇症候群則肇始於確定的病因，例如結構性、遺傳性、感染性、代謝性、免疫性病因。此症候群有特定的電生理特徵、治療方法、以及特定預後。大部分好發於新生兒與嬰兒之病因確定癲癇症候群屬於發展性癲癇腦病變，因此主要分類為自限性癲癇與發展性癲癇腦病變兩大類。

EIDEE 包含舊稱 Ohtahara syndrome 以及 early myoclonic encephalopathy 兩個症候群。IESS 則包含 West syndrome 以及表現 epileptic spasms 但不符合 West syndrome 診斷準則的兩類病人。

Adapted from Zuberi SM et al. Epilepsia 2022;63:1349-1397.



3.4.2 好發於孩童（2-12 歲）之癲癇症候群：分為自限性局部癲癇（self-limited focal epilepsies）、遺傳性全面癲癇（genetic generalized epilepsy, GGE）、發展性癲癇腦病變（DEE）三大類，如表 3-1。其中遺傳性全面癲癇於後文再詳述。癲癇性腦病變（epileptic encephalopathy）表示癲癇本身造成嚴重認知與行為障礙。發展性腦病變（developmental encephalopathy）表示純粹發展障礙而無併發癲癇症。發展性癲癇腦病變則表示除了本身腦病變造成發展遲緩之外，還加上癲癇症使其發展遲緩更為嚴重。

表 3-1. 好發於孩童之癲癇症候群

Self-limited focal epilepsies		Genetic generalized epilepsies		DEEs	
Epilepsy syndromes with focal seizures	Formerly known as	Epilepsy syndromes with generalized seizures	Formerly known as	DEEs	Formerly known as
SeLECTS	Childhood epilepsy with centrotemporal spikes, (benign) Rolandic epilepsy, (benign) epilepsy with centrotemporal spikes	CAE ^a	Pyknolepsy, petit mal	EMAtS	Doose syndrome
SeLEAS	Panayiotopoulos syndrome, early onset (benign) occipital epilepsy	EEM	Jeavons syndrome	LGS	No changes
COVE	Late onset (benign) occipital epilepsy or idiopathic childhood occipital epilepsy-Gastaut type	EMA	Bureau and Tassinari syndrome	DEE-SWAS EE-SWAS Landau-Kleffner syndrome (subtype of EE-SWAS)	Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave in sleep, atypical (benign) partial epilepsy (pseudo-Lennox syndrome)
POLE	Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy			FIREs HHE	AERRPS, DESC No changes

好發於孩童之癲癇症候群分為自限性局部癲癇、遺傳性全面癲癇、發展性癲癇腦病變三大類，屬於各分類之癲癇症如表中細項所列。DEE-SWAS 與 EE-SWAS 為一個癲癇症候群，取代舊稱 epileptic encephalopathy with continuous spike-wave in sleep 與 pseudo-Lennox syndrome，並包含了 Landau-Kleffner syndrome。

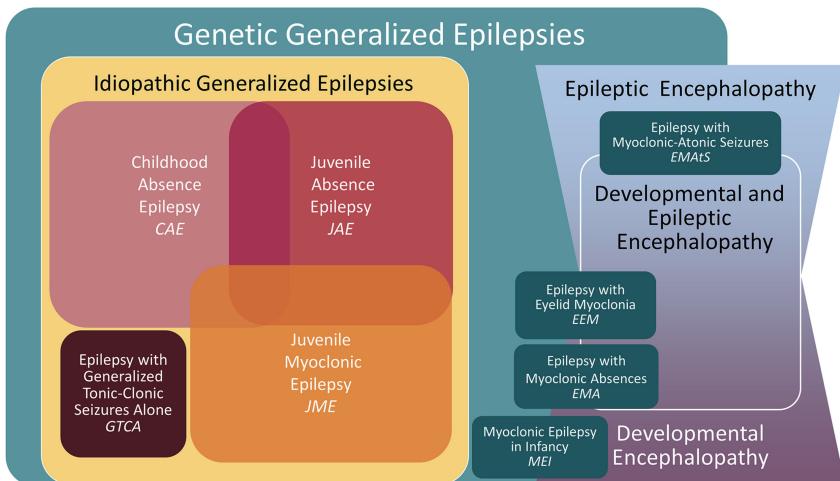


Abbreviations: AERRPS, acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures; CAE, childhood absence epilepsy; COVE, childhood occipital visual epilepsy; DEE, developmental and/or epileptic encephalopathy; DEE-SWAS, developmental epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep; DESC, devastating epileptic encephalopathy in school-aged children; EEM, epilepsy with eyelid myoclonia; EE-SWAS, epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep; EMA, epilepsy with myoclonic absence; FIRES, febrile infection-related epilepsy syndrome; HHE, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; POLE, photosensitive occipital lobe epilepsy; SeLEAS, self-limited epilepsy with autonomic seizures; SeLECTS, self-limited epilepsy with centrotemporal spikes.

Adapted from Specchio N et al. Epilepsia 2022;63:1398-1442.

3.4.3 遺傳性全面癲癇：ILAE於2022年對遺傳性全面癲癇做了重新的定義與分類，如圖3-4所示。

圖3-4. 遺傳性全面癲癇



遺傳性全面癲癇泛指所有多基因遺傳(polygenic)的癲癇症。其中原發性全面癲癇 (idiopathic generalized epilepsies, IGE) 包含兒童失神癲癇 (CAE)、青少年失神癲癱 (JAE)、青少年肌陣攣癲癱 (JME)、與只有全面強直陣攣發作之癲癱 (GTCA)，此四個癲癱症候群症狀彼此之間有部分重疊。除了原發性全面癲癱之外，遺傳性全面癲癱還包含了(1)不符合任何癲癱症診斷準則之全面癲癱，與(2)其他罕見全面癲癱症候群，例如肌陣攣失張力癲癱 (EMAtS)、眼瞼肌陣攣癲癱 (EEM)、肌陣攣失神癲癱 (EMA)、與嬰兒肌陣攣癲癱 (MEI)。這些其他全面癲癱症候群也是因基因異常所致，而病人智能可能正常或缺損。病人可以表現發展性癲癱腦病變、癲癱性腦病變、或發展性腦病變。

Adapted from Hirsch E et al, Epilepsia 2022;63:1475-1499.



3.4.4 好發於所有年齡層的癲癇：分為全面癲癇、局部癲癇、與合併全面與局部癲癇，如圖 3-5 所示。

圖3-5. 好發於所有年齡層的癲癇

Generalized epilepsy syndromes

- Idiopathic generalized epilepsies (IGEs)
 - Juvenile myoclonic epilepsy (JME)
 - Juvenile absence epilepsy (JAE)
 - Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone (GTCA)

Focal epilepsy syndromes

- Self-limited
 - Childhood occipital visual epilepsy (COVE)
 - Photosensitive occipital lobe epilepsy (POLE)
- Familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE)
- Epilepsy with auditory features (EAF)

Epilepsy syndromes with developmental and/or epileptic encephalopathy, or with progressive neurological deterioration

- Febrile-infection related epilepsy syndrome (FIREs)
- Rasmussen syndrome (RS)

- Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS)

- Sleep related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy (SHE)

- Familial focal epilepsy with variable foci (FFEVF)

Combined generalized and focal epilepsy syndromes

- Epilepsy with reading induced seizures (EwRIS)

- Progressive myoclonus epilepsies (PME)

好發於所有年齡層的癲癇依據其癲癇發作型態（全面、局部、或合併全面與局部癲癇），以及是否合併發展性癲癇腦病變、或進行性神經惡化來分類。屬於各分類之癲癇症如圖中細項所列。全面癲癇主要包含各種原發性全面癲癇。一些局部癲癇例如內側顳葉癲癇合併海馬迴硬化 (MTLE-HS)、睡眠相關過動型癲癇 (SHE)、不同病灶位置之家族性局部癲癇 (FFEVF) 會合併認知功能、神經系統損傷或精神疾患，因此也同時歸類於發展性癲癇腦病變。發燒感染相關癲癇症候群 (FIREs) 與 Rasmussen 症候群屬於局部癲癇，進行性肌陣攣癲癇 (PME) 屬於合併全面與局部癲癇，這些癲癇也同時會表現發展性癲癇腦病變或進行性神經惡化。

Adapted from Riney K et al. Epilepsia 2022;63:1443-1474.



表 3-2. 癲癇症候群新舊名詞對照表

舊稱	新稱
Early myoclonic encephalopathy (EME)	Early infantile developmental and epileptic encephalopathy (EIDE)
Ohtahara syndrome, Early infantile epileptic encephalopathy (EIEE)	Early infantile developmental and epileptic encephalopathy (EIDE)
West syndrome, Infantile spasms	Infantile epileptic spasms syndrome (IESS)
Rolandic epilepsy, Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)	Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes (SeLECTS)
Panayiotopoulos syndrome, Early onset occipital epilepsy	Self-limited epilepsy with autonomic seizures (SeLEAS)
Idiopathic childhood occipital epilepsy (Gastaut type), Late onset occipital epilepsy	Childhood occipital visual epilepsy (COVE)
Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy	Photosensitive occipital lobe epilepsy (POLE)
Jeavons syndrome	Epilepsy with eyelid myoclonia (EEM)
Bureau and Tassinari syndrome	Epilepsy with myoclonic absence (EMA)
Doose syndrome	Epilepsy with myoclonic atonic seizures (EMAtS)
Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave in sleep	Developmental epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep (DEE-SWAS)
Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS), Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC)	Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs)
Autosomal dominant epilepsy with auditory features	Epilepsy with auditory features (EAF)
Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)	Sleep related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy (SHE)

References:

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522-530.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-521.
3. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1349-1397.
4. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1398-1442.
5. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1475-1499.
6. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1443-1474.
7. 2011 年「癲癇學和腦電圖學名詞中文標準譯法」協議。



4. 對新診斷癲癇病人的一般處理原則（General principles for newly diagnosed and first seizures）

4.1 首先決定此病人的發作是因誘發性（如睡眠不足、發燒、抗癲癇藥物濃度不足或過量）、顱外系統性病因（如感染、低血糖、缺氧、低血鈣）、或是顱內病因（如顱內靜脈栓塞、腦中風或出血、腦腫瘤）所造成。

4.2 排除持續癲癇發作狀態。

4.3 詳問病史

- (1) 預兆（相當於不影響知覺狀態之局部發作）
- (2) 發作型態
- (3) 發作後症狀（是否伴隨 Todd's paralysis 或意識障礙）
- (4) 發作持續時間
- (5) 發作頻率
- (6) 誘發因子
- (7) 藥物史
- (8) 過去病史及開刀史
- (9) 家族史

4.4 理學檢查與神經學檢查（排除局部神經學症狀）

4.5 實驗室檢查

- (1) Complete blood count、Na、K、Ca、Mg、blood sugar、renal function、liver function。
- (2) 如有必要，可進行毒物學檢查，或 P、creatine kinase、prolactin、ammonia。
- (3) 當懷疑心因性非癲癇性發作（psychogenic nonepileptic seizures, PNES）時可測血中泌乳激素（prolactin）的濃度，此激素在 generalized tonic-clonic seizures 或 complex partial seizures 後 10-20 分鐘內會上升兩倍以上 **B**。



- (4) 腦電圖 **B**。
 - (5) 影像學檢查 **B**。
 - (6) 如懷疑腦部感染或免疫不全的病人，可依臨床需要進行腦脊髓液檢查。如果懷疑自體免疫腦炎引起的癲癇，則進行抗體檢測 (antibody testing，詳見第 20 章自體免疫癲癇)。
- 4.6 另一類值得注意的發作行為是心因性非癲癇性發作 (PNES)。PNES 以突發和有時間限制 (time-limited) 的運動、感覺、自主神經、認知和/或情緒功能障礙為特徵，可能與癲癇發作類似。然而，與癲癇發作不同的是，PNES 與生理性的中樞神經系統功能障礙無關，而是由心因性原因決定。PNES 的診斷請參見表 4-1。



表 4-1. 心因性非癲癇性發作(psychogenic nonepileptic seizures, PNES)的診斷

		History	Witnessed event	EEG
Diagnostic Level				
Possible	+	By witness or self-report/description	No epileptiform activity in routine or sleep-deprived interictal EEG	
Probable	+	By clinician who reviewed video recording or in person, showing semiology typical of PNES	No epileptiform activity in routine or sleep-deprived interictal EEG	
Clinically established	+	By clinician experienced in diagnosis of seizure disorders (on video or in person), showing semiology typical of PNES, while not on EEG	No epileptiform activity in routine or ambulatory ictal EEG during a typical ictus/event in which the semiology would make ictal epileptiform EEG activity expectable during equivalent epileptic seizures	
Documented	+	By clinician experienced in diagnosis of seizure disorders, showing semiology typical of PNES, while on video EEG	No epileptiform activity immediately before, during or after ictus captured on ictal video EEG with typical PNES semiology	
Key: +, history characteristics consistent with PNES; EEG, electroencephalography (as noted in the text, additional tests may affect the certainty of the diagnosis — for instance, self-protective maneuvers or forced eye closure during unresponsiveness or normal postictal prolactin levels with convulsive seizures).				

Adapted from LaFrance WC Jr et al. Epilepsia 2013;54:2005-2018.

References:

1. LaFrance WC Jr, Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. Epilepsia 2013;54(11):2005-2018.
2. Guideline Development Group. The Hong Kong Epilepsy Guideline 2009. Hong Kong Medical Journal 2009;15(Suppl 5):6-28.
3. NICE guideline. Epilepsies in children, young people and adults [Internet]. 27 April 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>.



5. 特定的檢查 (Specific investigations)

5.1 腦電圖檢查 (EEG)

- 5.1.1 腦電圖可以協助臨床醫師辨別癲癇種類、診斷癲癇症候群、與提供預後訊息 C。
- 5.1.2 在第一次癲癇發作之後的腦電圖可以用以協助評估癲癇復發的機率 B。
- 5.1.3 腦電圖檢查結果若正常，仍無法排除癲癇的診斷；而異常的腦電圖也無法逕行診斷癲癇，可能有其他的鑑別診斷（如表 5-1）C。
- 5.1.4 重複腦電圖檢查或許可提供進一步的幫助。另外，睡眠腦電圖、長時間腦電圖（30 分鐘至 3 小時）、住院長時間影像腦電圖監測，可提供更多訊息以協助困難診斷的病人 C。
- 5.1.5 標準的腦電圖包含光刺激與過度換氣以診斷特殊癲癇族群，但在一些有禁忌症的病人則除外。

表 5-1. 癲癇樣放電 (epileptiform discharges) 的鑑別診斷

Interictal epileptiform discharges	Benign EEG variants and sleep transients	Common EEG artifacts
Spikes	Small sharp spikes Occipital spikes of the blind	Eye movements Electrocardiogram
Sharp waves	14 and 6 Hz positive spikes	Head movements
Sharp and slow waves	Rhythmic temporal theta bursts	Muscle
Polyspikes ± slow waves	Wicket spikes	Swallowing
(Pseudo) Periodic complexes	Occipital 6 Hz spike and wave	Tongue movements
Paroxysmal lateralised epileptiform discharges	Vertex sharp waves	Electrode
	Positive sharp transients of sleep	Pulses
	K-complexes	Electrical mains

Adapted from Guideline Development Group. The Hong Kong Epilepsy Guideline 2009. Hong Kong Medical Journal 2009;15 Suppl 5:6-28.

5.2 影像學檢查 (Imaging studies)

- 5.2.1 癲癇原因仍未確定前，腦部影像學檢查是需要的。而核磁共振又比電腦斷層能提供更多資訊。當無核磁共振檢查設備、急性狀況、或核磁共振是禁忌症時，則可先執行電腦



斷層檢查 **C**。對於臨床上診斷特發性全面型癲癇病人 (idiopathic generalized epilepsy)，影像學檢查結果大多為正常，影像學檢查並非必需 **C**。

- 5.2.2 在局部型發作或經藥物治療癲癇仍未能控制的病人，核磁共振更具有臨床診斷的角色 **C**。
- 5.2.3 核磁共振的品質和是否能正確診斷癲癇相關病因息息相關。大部分病灶使用 1.5T 的核磁共振即可診斷。如果 1.5T 核磁共振無法顯示病灶而病人經藥物治療仍效果不彰，則可考慮使用較高解像力的 3.0T 核磁共振。
- 5.2.4 2019 年 ILAE Neuroimaging Task Force 針對癲癇病人的核磁共振提出了使用 Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences (HARNESS-MRI) 的建議。這些參數可作為在不同核磁共振系統採集參數的參考基礎，可用於 1.5T 或 3T 核磁共振，大人和小孩皆適用，詳細的參數列於表 5-2。
- 5.2.5 另外，也可藉由以下三種後處理方式優化病灶的診斷率：
- (1) 分析內側顳葉結構的體積與外型，可提升檢測海馬迴萎縮的敏感度 (volumetry and shape modeling of mesiotemporal lobe structures)。
 - (2) 分析海馬迴 T2 回復時間，可提升檢測神經膠質增生的敏感度 (T2 relaxometry)。
 - (3) 灰白質交界的訊號分析，可提升檢測局部皮質發育不全的敏感度 (texture analysis)。

表 5-2. HARNESS-MRI protocol 採集參數

Sequence	T1-weighted	T2-weighted	T2-weighted
Type	GRE	TSE	TSE
Name	MPRAGE	3D FLAIR	2D TSE
Dimension	3D	3D	2D
Orientation	Sagittal	Sagittal	Coronal
TR (ms)	2300	5000	10810
TE (ms)	2.98	386	81



TI (ms)	900	1800	N/A
Turbo factor (ETL)	N/A	155	17
Flip angle (°)	9	T2 variable	119
FOV (mm)	256	256	203
Matrix	256 x 256	256 x 256	512 x 512
NEX	1	1	1
Slices	176	176	60
Thickness (mm)	1 (no gap)	1.0 (no gap)	2 (no gap)
Voxel size (mm)	1 x 1 x 1	1 x 1 x 1	0.4 x 0.4 x 2.0
Bandwidth (Hz/px)	240	781	222
PAT factor	2	2	Off
PAT mode	GRAPPA	GRAPPA	N/A
Acquisition time (min)	5:30	6:22	5:47

ETL: echo train length; FLAIR: Fluid attenuation inversion recovery; FLASH: fast low angle shot; FOV: field of view; GRAPPA: generalized autocalibrating partially parallel acquisition; GRE: gradient echo; MPRAGE: magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo; NEX: number of excitations; PAT: parallel imaging technique; TE: time to echo; TI: time to invert; TR: time to repeat; TSE: turbo spin echo

Adapted from Bernasconi A et al. Epilepsia. 2019;60:1054-1068.

5.3 基因檢測 (Genetic testing)

- 5.3.1 在執行癲癇基因診斷前，建議執行腦電圖、腦部核磁共振及會診神經專科醫師/基因診斷專門醫師討論 C。
- 5.3.2 在執行癲癇基因診斷前，可考慮進行代謝分析、腦脊髓液或染色體分析 C。
- 5.3.3 所有的嬰兒癲癇 (infantile seizures) 及懷疑癲癇的型態有可能是基因致病機轉者，都建議可以接受基因諮詢 (genetic counseling) C。
- 5.3.4 經基因諮詢後符合以下任何條件的個案建議可以考慮進行癲癇基因診斷 C:
 - (1) 臨床症狀符合任何 ILAE 定義的特定癲癇症後群。
 - (2) 預期個案治療的預後不佳或有高機率死亡時。
 - (3) 已排除其他可能致病機轉的藥物控制不良癲癇。
 - (4) 和先天代謝性缺陷有關的癲癇。
 - (5) 特定型態的腦皮質發育異常。



- (6) 和神經退化性疾病的症狀有關的癲癇。
- (7) 和陣發性神經疾病（如：paroxysmal dyskinesias、episodic ataxias、hemiplegic migraine）有關聯的癲癇。
- (8) 與其他額外的症候群（如：發展遲緩、先天發育異常、或軀體變形障礙）有關聯的癲癇。
- (9) 具明確癲癇家族史。

5.3.4 基因診斷工具的選擇：**C**

基因診斷工具的選擇可參考 NHS England 的建議 (<https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>)，選擇針對臨床狀況最適合的診斷方式。表 5-3 為常見臨床基因診斷工具目前的臨床證據。

表 5-3. 癲癇基因診斷工具臨床成效

全基因體比較性基因雜合/染色體微陣列 (genome-wide comparative genomic hybridization/chromosomal microarray, CGH/CMA)
<ul style="list-style-type: none">• 診斷率: 9% (95% CI = 7%–11%)• 有呈現神經發育異常 (neurodevelopmental disabilities, NDDs) 的個案相較於沒有的個案有較高的診斷率 ($p = .003$)• CGH/CHM 的診斷率並不會因為病人是否有存在腦部結構發育異常 (structural brain malformations, SBMs) 或是其癲癇的表現型態 (e.g. 局部型、全面型等) 而顯著的影響檢驗的診斷率。
多基因組合 (multigene panel, MGP)
<ul style="list-style-type: none">• 診斷率: 24% (95% CI = 18%–30%)• MGP 中包含的基因數量明顯的影響診斷的能力 ($p = .009$)<ul style="list-style-type: none">■ MGP 包含 26–500 個基因: 20–25%■ MGP >500 個基因: 35% (95% CI = 26%–45%)• 發展性癲癇腦病變 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 有最好的診斷率 (24%, 95% CI = 17%–31%)，與此同時，局部癲癇約略只有 7% (95% CI = 1%–26%)
外顯子定序 (exome sequencing, ES)
<ul style="list-style-type: none">• 診斷率: 19% (95% CI = 16%–24%)<ul style="list-style-type: none">■ DEE: 29% (95% CI = 22%–38%)■ 局部癲癇: 8% (95% CI = 4%–16%)• 臨床發現腦部結構發育異常無法顯著的影響 ES 診斷的能力 ($p = .17$)• 常規使用 trio testing 無法顯著的影響 ES 診斷的能力 ($p = .47$)



基因體定序 (genome sequencing, GS)

- ◆ 診斷率: 48% (95% CI = 28%–70%)
- ◆ NICE guideline 建議 GS 檢查在癲癇發生於 2 歲以下的個案、個案的臨床症狀符合任何 ILAE 定義的特定癲癇症後群者、或是個案包含以下特定臨床表徵者：
 - 學習障礙 (learning disability)
 - 自閉症類群障礙或泛自閉症障礙 (autism spectrum disorder)
 - 腦部或身體結構異常 (structural abnormality, e.g. dysmorphism or congenital malformation)
 - 無法解釋的認知功能或記憶衰退 (unexplained cognitive or memory decline)
 - 癲癇症起始於 2-3 歲期間無明確致病機轉的癲癇個案，經多專科的專門團隊評估後也可進行 GS 檢查

5.3.5 雖然基因診斷近年來的進步快速，但是仍有很多個案無法得到確定的基因診斷結果，高達 40%的個案在接受 MGP 檢查後仍會得到一個不確定意義的變異 (Variant of Uncertain Significance, VUS) 的檢查結果；根據美國基因及基因體學會 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 的建議，VUS 不應該被用於臨床的決策。

References:

1. Guideline Development Group. The Hong Kong Epilepsy Guideline 2009. Hong Kong Medical Journal 2009;15(Suppl 5):6-28.
2. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. Epilepsia 2019;60(6):1054-1068.
3. NICE guideline. Epilepsies in children, young people and adults [Internet]. 27 April 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>
4. Jain P, Andrade D, Donner E, et al. Development of criteria for epilepsy genetic testing in Ontario, Canada. The Canadian Journal of Neurological Sciences 2019;46(1):7-13.
5. NHS England. NHS National Genomic Test Directory for rare and inherited disease [Internet]. NHS England. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>
6. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine 2015;17(5):405-424.
7. Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, et al. Genetic testing for the epilepsies: a systematic review. Epilepsia 2022;63(2):375-387.



6. 癲癇的藥物治療 (Pharmacological management of epilepsy)

6.1 一般通則 (General principles)

- 6.1.1 在開始抗癲癇藥物 (antiseizure medication, ASM) 治療之前，應先確認癲癇的診斷是否正確及癲癇發作的類型，並與其它疾病做鑑別診斷（表 6-1）。
- 6.1.2 傳統的癲癇定義臨床上要有二次或二次以上的非誘發性發作。單獨一次發作不一定需要立即給予 ASMs。開始治療前應就檢查結果、預後、再復發的風險，並考慮病人本身意願及工作性質等因素，與病人充分討論過後再決定藥物治療 C。
- 6.1.3 癲癇治療以 ASM 作為第一線治療。
- 6.1.4 不同病人考慮不同的 ASM。ASM 的選擇除了考慮病人發作類型或發作症候群外，也要考慮病人特性（如性別、年紀、體重、肝腎功能、共病症及相關疾病）及藥物特性（如效果、耐受性、安全性、調整藥物劑量的速度、給藥頻率、副作用、及交互作用）。
- 6.1.5 不同的 ASM 對不同的發作類型或症候群可能有不一樣的治療效果（表 6-2）。某些 ASM（例如 sodium channel blocker、calcium channel blocker 及 GABAergic）甚至會惡化特定癲癇發作（例如失神發作或肌陣攣發作等）（表 6-3）。
- 6.1.6 除了 Ethosuximide 外，所有的 ASM 對局部發作皆有療效，但只有部份 ASM 對全面發作有效（表 6-2）。
- 6.1.7 ASM 可分為窄效型及廣效型。窄效型 ASM 適用於局部發作或局部發作合併續發全面發作，廣效型 ASM 對局部發作及全面發作皆有效。當病人無法明確區分發作類型時，考慮選擇廣效型的 ASM（表 6-4）。
- 6.1.8 對於特殊用藥族群，例如在生育年齡的婦女、老人、中風後病人、肝腎疾病病人，應更慎重考量 ASM 的選擇。



6.1.9 癲癇常合併精神科的共病症，ASM 會緩解或惡化精神疾病的症狀。某些 ASM 對偏頭痛及慢性疼痛症狀亦有所幫助（表 6-5）。

6.1.10 合理的 ASM 選擇是兼顧到病人個別情況及藥物差異，並在兩者中取得平衡。

6.1.11 ASM 治療的目標是長久持續無癲癇發作、避免藥物的副作用及改善生活品質。

表 6-1. 與癲癇發作類似的疾病

Diagnosis	Important Clinical Features
Hyperventilation	Anxiety and overbreathing evident; often perioral cyanosis, hand paresthesias, and carpopedal spasm are present; environmental trigger may be evident.
Migraine	Slow progression of neurologic symptoms; visual symptoms prominent; basilar migraine has unusual features, including confusion, stupor, bilateral blindness; headache may be minimal or absent
Panic attack	Abrupt onset with intense feeling of dread or fear; often sense of impending death or inability to breathe; prominent autonomic features (e.g., tachycardia, sweating, nausea); lasts longer (5–30 min) than typical seizure; no loss of consciousness
Psychogenic seizures	Psychiatric history; patient usually motionless with eyes closed at onset; fluttering eye movements and forceful eye closure common; out-of-phase, thrashing limb movements and pelvic thrusting common; urinary incontinence unusual; refractory to treatment
Syncope	Precipitating circumstances usually identifiable; prodrome of wooziness but no aura or unilateral symptoms; loss of consciousness brief (<20 sec), with rapid return to normal; a few muscle jerks (“convulsive syncope”) can occur at end because of hypoxia
Transient global amnesia	Isolated amnesic syndrome; prolonged duration (several hours); no alteration of consciousness; no confusion, weakness, or aphasia; persistent memory gap during period of attack; recurrence unusual



Transient ischemic attack	Sudden onset without progression of symptoms; variable symptoms related to brain and vascular anatomy; negative features (e.g., weakness, loss of sensation, aphasia) predominate
---------------------------	---

Adapted from French JA and Pedley TA. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:166-176.

表 6-2. ASM 對不同的發作類型或症候群的效果

Antiseizure Medication	Primary Generalized Seizures					
	Focal-Onset Seizures	Tonic Clonic	Absence	Myoclonic	Lennox-Gastaut Syndrome	Infantile Spasms
Carbamazepine	+	?+	-	-		
Phenytoin	+	?+	-	-		
Phenobarbital	+	?+	-	?+		
Ethosuximide	-	-	+	-		
Valproic acid	+	?+	+	?+	?+	?+
Clobazam	?+	?+	?+	?+	+	
Vigabatrin	+	-	-	-		+
Lamotrigine	+	+	?+	?+ ^a	+	
Gabapentin	+	-	-	-		
Topiramate	+	+	?	?	+	
Tiagabine	+	-	-	-		
Oxcarbazepine	+	?	-	-		
Levetiracetam	+	+	?+	+		
Pregabalin	+	-	-	-		
Zonisamide	+	?+	?+	?+		
Perampanel	+	+	?	?+		
Rufinamide	+	?+	?	?	+	
Lacosamide	+	?	-	-		
Brivaracetam	+	?	?	?		

+ : effective; ?+ : probable effective; - : not effective; , ? : unknown.

^a Lamotrigine may worsen myoclonic seizures in some patients

Adapted from Stephen LJ and Brodie MJ. *Neurologic Clinics* 2009;27:967-992. Andrade-Machado R et al. *Seizure* 2015;33:81-87. Abou-Khalil BW. *Continuum* 2022;28:500-535.



表 6-3. ASM 惡化某些發作類型

Seizure type	May be aggravated by
Absences seizure (Typical absence seizure)	Carbamazepine, Gabapentin, Oxcarbazepine, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabine, Vigabatrin
Myoclonic seizure	Carbamazepine, Gabapentin, Lamotrigine, Oxcarbazepine, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabine, Vigabatrin
Atypical absence, tonic and atonic seizure	Carbamazepine, Gabapentin, Oxcarbazepine, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabine, Vigabatrin

Adapted from Shorvon SD. *Handbook of epilepsy treatment* (3rd edition) Oxford: Wiley-Blackwell, 2010;82

表 6-4. 窄效型及廣效型的 ASM

Narrow-Spectrum Drugs	Broad-Spectrum Drugs
Focal or Secondarily Generalized Tonic-Clonic Seizures	Focal and Generalized Seizures
Carbamazepine	Clobazam
Gabapentin	Lamotrigine
Lacosamide	Levetiracetam
Oxcarbazepine	Perampanel
Phenobarbital	Rufinamide ^a
Phenytoin	Topiramate
Pregabalin	Valproic acid
Primidone	Zonisamide ^b
Tiagabine	Brivaracetam ^c ?

^a Not approved by FDA for the treatment of partial seizures. No randomized, controlled studies in idiopathic generalized epilepsies.

^b Class IV evidence. No randomized, controlled studies in idiopathic generalized epilepsies.

^c Class I trials in patients with focal seizures, broad spectrum of efficacy in preclinical models

Adapted from Asconapé JJ. *Neurologic clinics* 2010;28:843-852.



表 6-5. ASM 用於癲癇共病症及其它相關疾病的選擇與考量

Disease	Antiseizure Medications
Depression	Consider: Carbamazepine, Lamotrigine, Oxcarbazepine, Valproic acid
	Caution with: Barbiturate, Vigabatrin, Tiagabine, Topiramate, Zonisamide
Anxiety	Consider: Benzodiazepine, Gabapentin, Pregabalin
	Caution with: Felbamate, Lamotrigine, Levetiracetam , Zonisamide
Behavior problems	Caution with: Levetiracetam, Topiramate, Tiagabine, Vigabatrin, Zonisamide, Perampanel
Migraine	Consider: Topiramate, Valproic acid
Neuropathic pain	Consider: Gabapentin, Pregabalin

Adapted from Kaufman KR. Epilepsy and Behavior 2011;21:1-11; Lin JJ et al. Lancet

2012;380:1180-1192; Baron R et al. Lancet Neurology 2010;9:807-819; Brodie MJ et al.

Pharmacological Reviews 2016;68:563-602.

6.2 何時開始抗癲癇藥物治療 (When to start ASM)

6.2.1 ASM 能控制癲癇，並減少發作對病人造成的傷害、失能及死亡的風險，但 ASM 也可能產生副作用。在開始給予 ASM 治療前需仔細評估病人個別情況，並非所有第一次發作都需要使用 ASM (請參見第 2 章)。

6.2.2 當病人經歷第一次發作時，此次發作可能是誘發性發作 (provoked seizure)，急性症狀性發作 (acute symptomatic seizure) 或非誘發性發作 (unprovoked seizure)。對於誘發性發作應篩檢並處理發作的原因，未必需要給予 ASM 治療，對於急性症狀性發作 (例如腦中風、外傷性頭部損傷、中樞神經系統感染) 在急性期要給予 ASM 治療，但未必需要長時間服用 ASM。如果第一次發作屬於非誘發性發作，隨著時間增加，發作再復發的機率會越來越高，病人有可能在第一次發後即要長時間服用 ASM。

6.2.3 當成人出現第一次非誘發性發作後，在兩年內出現第二次發作的機會約有 21% 到 45% A。



6.2.4 第一次非誘發性發作後再出現發作的危險因子：

- (1) 陳舊性腦傷（例如：腦中風、頭部外傷）**A**。
- (2) 腦電圖有癲癇樣異常 (epileptiform abnormality) **A**。
- (3) 局部神經學檢查異常 **B**。
- (4) 局部癲癇表現（包含 Todd's paralysis）**B**。
- (5) 明顯腦部影像檢查異常 **B**。
- (6) 夜間型發作 (nocturnal seizure) **B**。
- (7) 持續癲癇發作狀態 **B**。
- (8) 先前熱痙攣病史 **B**。

6.2.5 當出現第一次非誘發性發作時立即給予 ASM 治療和出現第二次非誘發性發作才給予 ASM 治療的族群相比，立即給予 ASM 的病人在兩年內有降低癲癇復發的風險 **B**。但並未改善生活品質 **C**。另外立即給予 ASM 的病人在治療時間超過三年之後預後可能不再改善 **B**。

6.2.6 在第一次發作時，腦電圖出現癲癇樣放電對預測癲癇復發有很高的特異性 (71%-91%)，但未必有很高的敏感性 (48%-61%)。重覆做腦電圖檢查、睡眠腦電圖及儘早於發作後 24 小時內做腦電圖檢查，可以提高腦電圖偵測到不正常的癲癇樣放電。

6.2.7 臨牀上，病人有二次非誘發性發作，建議開始服用 ASM **A**。但對於有發作復發危險因子的病人，即使是第一次發作可以考慮立即開始 ASM 治療，這樣可以降低兩年內出現復發的風險 **B**。給予 ASM 對這些非誘發性發作病人雖然有 7% 到 31% 的機會出現藥物的副作用但症狀都是輕微並且是可回復的 **B**。

6.3 何時停止抗癲癇藥物治療 (When to stop ASM)

6.3.1 臨牀上病人有二年以上無癲癇發作可以考慮停止 ASM 治療。



- 6.3.2 ASM 的停止必須仔細評估停止藥物的優點和停止藥物造成癲癇復發的風險，並和病人充分地討論及溝通。
- 6.3.3 並非每一位癲癇病人都適合停止 ASM。停藥與否需依每一個病人個別情況來決定。某些因素有利於停止 ASM，某些因素不利於停止 ASM (表 6-6)。
- 6.3.4 目前無足夠證據來引導減藥的速度，但減藥及停藥過程宜逐漸且緩慢進行，快速減藥可能誘發癲癇發作；如果是服用多種 ASM，一次只能減一種藥物。某些藥物如 Barbiturate、Benzodiazepine 減藥過程需更緩慢，甚至達 6 個月以上。
- 6.3.5 如果停止 ASM 後癲癇復發，應重新再給予 ASM，但可能需要更長的時間才能把癲癇控制好，並且可能無法恢復原來的良好控制狀態。

表 6-6. 停止 ASM：有利及不利因素

► Favorable	► Unfavorable
Age of onset greater than 2 years and less than 11 or 12 years	Age of onset greater than age 10 to 12 years
Idiopathic etiology	Symptomatic etiology
Normal mentation	Mental retardation
Normal neurologic examination	Abnormal neurologic examination
Childhood absence epilepsy	Juvenile myoclonic epilepsy
Benign rolandic epilepsy	Symptomatic focal epilepsy
Prompt initial ASM response	Poor initial ASM response
Infrequent seizures	More than one ASM at time of discontinuance
Low drug levels at time of decision	EEG abnormalities
Seizure-free interval much greater than 2 years	Family history of epilepsy

Adapted from Britton JW. *Continuum* 2010;16:105-120.

6.4 單一藥物治療以及多種藥物治療 (Monotherapy and polytherapy)

- 6.4.1 癲癇的起始藥物治療，建議單一藥物治療。

- 6.4.2 單一藥物治療的好處包括較少的副作用、較少的交互作用、較高的藥物耐受性、較好的服藥順從性、較少的致畸



胎性及花費 A。在新診斷未經治療的癲癇病人中，有 60% 病人可能經由單一藥物治療達到良好的控制。多種藥物治療適用於單一藥物治療效果不佳時或藥物控制不良癲癇 (Drug-resistant epilepsy)。

6.4.3 如果單一藥物治療的劑量已增加到建議劑量但仍有發作時可考慮換成多種藥物治療或另一種單一藥物治療。這兩種治療策略，目前並無大型研究證實何者較佳但應考量病人個人情況來選擇加藥或換藥。如果單一藥物治療過程中產生劑量相關的副作用導致 ASM 無法達到治療劑量或出現特異體質性副作用時應快速轉換成另一種單一藥物治療 (表 6-7)。

表 6-7. 單一藥物治療失敗時建議策略

Reason for failure	Action
Lack of seizure control but no toxicity	Increase the dose of the first-line drug
Lack of seizure control at the maximal dose tolerated	Maintain first-line drug and add other drug. Evaluate effectiveness of combination before withdrawing the first-line drug
Unacceptable dose-related adverse effects at the lowest possible maintenance dose	Rapid substitution
Unacceptable idiosyncratic reactions	Immediate substitution

Adapted from Deckers CL. CNS Drugs 2002;16:155-163.

6.4.4 加藥及換藥過程均應緩慢進行。當一種單一藥物治療轉換成另一種單一藥物治療時，二種藥物應先合併使用。當第二種藥物劑量逐漸增加到標的時，再逐漸減少及停用第一種藥物，在某些特別情況下如果加入藥物產生急性副作用、嚴重的藥物反應及癲癇發作惡化時可考慮快速移除該藥物。

6.4.5 單一藥物控制不佳的癲癇病人，應重新審視癲癇診斷的正確性，或者因發作類型、癲癇症候群的分類錯誤而導致使用了不適當的 ASM。另外應考慮其它因素如藥物的劑量



不足、藥物副作用、病人服藥順從性不佳或有其他誘發因子（例如生活作息不規則、睡眠不足、飲酒）導致治療效果不佳。

- 6.4.6 多種藥物治療併用兩種 ASM 時因 pharmacokinetic pharmacodynamic 作用，藥物的效果及毒性會出現增加或減少現象。
- 6.4.7 ASM 可分為單一機轉藥物及多重機轉藥物。目前單一機轉藥物主要作用方式為 sodium channel blocker、calcium channel blocker、GABAergic activity、AMPA receptor antagonist 及 SV2A modulator，而多重機轉藥物則有二個或二個以上不同的作用方式。在選擇多種藥物治療時，宜優先選擇不同機轉的 ASM (表 6-8) (附件 C) 並注意藥物之間的交互作用。如果選擇類似機轉的 ASM，例如合併使用兩種鈉離子阻斷劑時，治療效果未必加成，但中樞神經系統的副作用可能會增加，雖然在 Carbamazepine 與 Lacosamide 併用也曾被報告有增加癲癇治療效果 C。合理的多種藥物治療 (rational polytherapy) 為選擇不同機轉的 ASM，增加藥物的效果及避免藥物的副作用 (表 6-9) C。
- 6.4.8 目前唯一有證據的多種藥物治療組合為合併 Valproic acid 與 Lamotrigine，這兩種藥物加在一起效果有加成 C。Valproic acid 與 Lamotrigine 都經由 UGT (Uridine Glucuronyl Transferase) 途徑代謝，Valproic acid 會抑制 Lamotrigine 的代謝讓 Lamotrigine 濃度上升，所以 Valproic acid 併用 Lamotrigine 治療時，Lamotrigine 起始劑量宜由低劑量開始，以避免產生濃度上升太快的副作用。至於其他合併治療的組合，目前並無足夠的人體試驗證據來證明有加成效果。
- 6.4.9 當病人已試過合併藥物治療後，癲癇仍控制不佳時即很難達到無發作狀態。這時治療目標僅能減少發作頻率、減少發作嚴重度及減少藥物副作用來改善生活品質，或考慮外



科治療。

6.4.10 癲癇的治療是個人化治療。不同的癲癇病人及不同的癲癇類型選擇不同的ASM，所以沒有一個藥物可適用於所有癲癇病人。目前 ILAE (International League Against Epilepsy，國際抗癲癇聯盟) 及英國的 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 皆出版不同的癲癇治療指引可供參考。

表 6-8. ASM 作用機轉

Perceived mechanisms of action of antiseizure medications	$\downarrow \text{Na}^+$ Channels	$\downarrow \text{Ca}^{2+}$ Channels ^c	$\uparrow \text{GABA}$ Transmission	$\downarrow \text{Glutamate}$ Transmission
<i>Established</i>				
Benzodiazepines			++	
Carbamazepine	++			
Ethosuximide		++ (T-type)		
Phenobarbital		?	++	?
Phenytoin	++			
Valproic acid	?	? (T-type)	+	?
<i>Modern</i>				
Brivaracetam ^b				
Felbamate	+	?	+	+
Gabapentin	?	++ ($\alpha 2\delta$)	+	
Lacosamide ^a	+			
Lamotrigine	++	?		
Levetiracetam ^b		?	?	?
Oxcarbazepine	++			
Perampanel ^d				+
Pregabalin		++ ($\alpha 2\delta$)		
Rufinamide	++			
Stiripentol			?+	
Tiagabine			++	
Topiramate	+	+	+	+
Vigabatrin			++	
Zonisamide	+	+ (T-type)		

Abbreviations: GABA, gamma-aminobutyric acid; ++, primary action; +, probable action; ?, possible action.

^a Lacosamide also binds to collapsing-response mediator protein 2.

^b Levetiracetam and Brivaracetam acts by binding to synaptic vesicle protein 2A (SV2A).

^c Unless otherwise stated, action on high-voltage-activated calcium channels.

^d Perampanel is a noncompetitive AMPA glutamate receptor antagonist.

Adapted from Stephen LJ and Brodie MJ. Neurologic clinics 2009;27:967-992.



表 6-9. 合併 ASM 治療的原則

Establish optimal dose of baseline agent
Add drug with multiple mechanisms
Avoid combining similar modes of action
Titrate new agent slowly and carefully
Be prepared to reduce dose of original drug
Replace less effective drug if response still poor
Try range of different duotherapies
Add third drug if still sub-optimal control
Devise palliative strategy for refractory epilepsy

Adapted from Brodie MJ and Sills GJ. Seizure 2011;20:369-375.

References:

- French JA and Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. New England Journal of Medicine 2008;359:166-176.
- Stephen LJ and Brodie MJ. Selection of antiepileptic drugs in adults. Neurologic Clinics 2009;27:967-992.
- Andrade-Machado R, Luque-Navarro-de Los Reyes J, Benjumea-Cuertas V, et al. Efficacy and tolerability of add-on Lacosamide treatment in adults with Lennox-Gastaut syndrome: An observational study. Seizure 2015;33:81-87.
- Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2022. Continuum (Minneapolis Minn) 2022;28:500-535.
- Shorvon SD. Handbook of epilepsy treatment 3rd edition. Wiley-Blackwell, 2010.
- Chaves J, Sander JW. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia 2005;46(Suppl 9):133-139.
- Asconapé JJ. The selection of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy in children and adults. Neurologic Clinics 2010;28:843-852.
- Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorder. Epilepsy and behavior 2011;21:1-11.
- Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. Lancet 2012;380:1180-1192.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurology 2010;9:807-819.
- Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. Pharmacological Reviews 2016;68:563-602.
- Britton JW. Antiepileptic drug therapy: when to start, when to stop. Continuum (Minneapolis Minn) 2010;16:105-120.
- Brodie MJ and Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology 2002;58(8 Suppl 5):S2-8.
- Dieter Schmidt. Starting, choosing, changing, and discontinuing drug treatment for epilepsy patients. Neurologic Clinics 2016;34:363-381.
- Deckers CL. Place of polytherapy in the early treatment of epilepsy. CNS Drugs 2002;16:155-163.
- French JA and Faught E. Rational polytherapy. Epilepsia 2009;50(Suppl 8):63-68.
- Stephen LJ and Brodie MJ. Selection of antiepileptic drugs in adults. Neurologic Clinics 2009;27:967-992.
- Brodie MJ and Sills GJ. Combining antiepileptic drugs—Rational polytherapy?. Seizure 2011;20:369-375.
- Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. Epilepsia 2000;41(11):1364-1374.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy. Epilepsy Currents



2018;18:260-268.

21. Brodie MJ and Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate?. *Epilepsy Research* 1997;26(3):423-432
22. Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P, et al. Acute symptomatic seizures:an educational, evidence-based review. *Epileptic Disorders* 2022;24 (1):26-49.
23. Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9476):2007-2013.



7. 抗癲癇藥物監測、交互作用及轉換（ASMs monitoring, interaction and switching）

7.1 監測 ASM 之血清濃度（Monitoring of serum ASM level）

7.1.1 由於缺乏在藥效、毒性與藥物濃度之嚴格相關性，以及日夜變異性與檢測精確度之考量下，不須常規監測 ASM 之血清濃度。

7.1.2 如有下列具體狀況，則可考慮監測之（台灣現行一般可監測之 ASM 包括 Carbamazepine、Phenytoin、Phenobarbital 及 Valproic acid）。

- (1) 懷疑病人未依醫囑服用處方藥物時。
- (2) 懹疑有 ASM 過量時。
- (3) 調整藥物劑量時。
- (4) 處理藥物交互作用時（如生體利用率與清除率之改變，有交互作用之共用藥物時）。
- (5) 其他狀況，例如：持續癲癇發作狀態或懷孕時。

7.1.3 在無症狀之輕微藥物濃度異常下，並不一定需立即調整劑量。

7.2 抗癲癇藥物間，和抗癲癇藥物及非抗癲癇藥物間的交互作用（Interaction between ASMs & ASMs and ASMs & Non-ASMs）

7.2.1 使用會誘導肝臟酶作用之 ASM 時（如 Carbamazepine、Phenytoin、Phenobarbital、Oxcarbazepine 或 Topiramate），須小心其與各種藥物之交互作用（如口服避孕藥或 Warfarin）（表 7-1 與 7-2）A。

7.2.2 Lamotrigine、Carbamazepine 與 Phenobarbital 應緩慢加到原已服有 Valproic acid 之處方中，以避免因 Valproic acid 會抑制這些藥物之代謝而產生之藥物過量現象 A。另外，如果病人原本服用 Phenytoin，新加入 Valproic acid 時，可能會取代原已和蛋白質結合之 Phenytoin，而增加血中 Phenytoin 之游離濃度並引起中毒現象。



- 7.2.3 藉由非肝臟途徑排出或代謝之 ASM（例如 Gabapentin、Pregabalin、Levetiracetam、Vigabatrin）較不會產生藥物交互作用，也較不受肝功能不佳影響（表 7-1）A。
- 7.2.4 較高蛋白質結合率（結合率 $>50\%$ ）的 ASM（如 Carbamazepine、Phenytoin、Valproic acid、Benzodiazepines、Lamotrigine、Tiagabine 及 Perampanel 等）較不受腎功能不佳影響。血液透析也較不影響 Carbamazepine、Phenytoin 及 Valproic acid 之血中濃度。但，如病人營養不良或嚴重肝、腎功能不佳而血中蛋白質不足時，這些 ASM 在血中之游離濃度可能提高，並引起中毒現象。
- 7.2.5 使用 Carbamazepine 初期可能會有 auto-induction 之現象，須監測其濃度，必要時需調高劑量。
- 7.2.6 ASM 藥物動力詳細交互作用見表 7-1，作用強弱見表 7-3。

7.3 在不同製造商之抗癲癇藥物間轉換使用 (Switching ASM between different manufacturers)

不建議一再轉換同成分不同廠牌或同成分但不同釋放特性的 ASM，因為這可能會增加癲癇發作或藥物副作用的發生率。除非有以下需要轉換的原因，包括：必須改變劑型（例如由錠劑改為口服液）、必須處理副作用、病人要求、產品已無法獲得。



表 7-1. ASMs 間的交互作用

Pre-existing ASM	First generation ASMs								Second-generation ASMs														
	CBZ	CLB	CNP	ETS	PB	PHT	PRM	VPA	ESL	FBM	GBP	LEV	LTG	LCM	PER	PGB	OXC	RTG	RFN	STP	TGB	TPM	VGB
ASM added																							
CBZ	2	3				4					5	6				7							
CLB ^{xviii}	9																						
CNP ^x	11																						
ETS ^{xii}						13		14															
PB	15	16				17	18				19	20											
PHT	21					22					23	24				25							
PRM	26			27	28					29													
VPA	30					31	32					33					34	35					
ESL																36							
FBM	37	38																					
GBP																							
LEV																							
LTG		39				40																	
LCM																							
PER ^{xiii}																							
PGB									43														
OXC	44									45													
RTG ^{xvi}											47												
RFN																							
STP ^{xviii}																							
TGB																							
TPM																							
VGB																							
ZNS																							

Marked increase in serum concentration
Slight to moderate increase in serum concentration
No change
No change anticipated
Mild to moderate decrease in serum concentration
Marked decrease in serum concentration
Not known
Complex or variable interaction (see note)

Abbreviations: CBZ: carbamazepine; CLB: clobazam; CNP: clonazepam; ETS: ethosuximide; PB: phenobarbital; PHT: phenytoin; PRM: primidone; VPA: valproic acid (valproate); ESL: eslicarbazepine acetate (serum concentrations refer to active metabolite eslicarbazepine); FBM: felbamate; GBP: gabapentin; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigine; LCM: lacosamide; PGB: pregabalin; OXC: oxcarbazepine (serum concentrations refer to active metabolite liccarbazepine); RTG: retigabine (ezogabine); STP: stiripentol; TGB: tiagabine; TPM: topiramate; VGB: vigabatrin; ZNS: zonisamide.

Adapted from French JA and Gidal BE. *Epilepsia* 2000;41:S30-36; Landmark CJ and Patsalos PN. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2010;10:119-140; Zaccara G and Perucca E. *Epileptic Disorders* 2014;16:409-431.

表格內之數字為原文獻 (Zaccara and Perucca, 2014) 中說明之索引順序，有興趣的讀者請參閱該文獻。

表 7-2. ASM 存在下，清除率會受到影響之藥物

藥物種類	增加清除率 (需提高劑量) Phenyltoin, phenobarbital, carbamazepine 存在下)	減少清除率 (需降低劑量) (valproic acid 存在下)



心臟用藥	Mexiletine, quinidine, amiodarone, propranolol, metoprolol, nifedipine, felodipine, nimodipine, digoxin, lovastatin, simvastatin, dicoumarol, warfarin	Nimodipine
精神用藥	Amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine, clomipramine, citalopram, paroxetine, bupropion, haloperidol, chlorpromazine, clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine	Amitriptyline, nortriptyline, clomipramine, paroxetine
抗腫瘤用藥	Cyclophosphamide, busulfan, etoposide, methotrexate, teniposide, some vinca alkaloids	
抗感染用藥	Praziquantel, albendazole, doxycycline, nevirapine, efavirenz, delavirdine, indinavir, ritonavir, saquinavir	Zidovudine, possibly others
其他	Cyclosporine, tacrolimus, diazepam, alprazolam, prednisone, oral contraceptive pills, theophylline, methadone	Lorazepam, diazepam

Adapted from French JA and Pedley TA. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359:166-176.

表 7-3. ASM 之藥物動力交互作用強弱表

High	Medium	Low/none
Phenytoin	Lamotrigine	Gabapentin
Carbamazepine	Tiagabine	Levetiracetam
Phenobarbital	Clonazepam	Pregabalin
Primidone	Oxcarbazepine	Vigabatrin
Valproic acid	Topiramate	Lacosamide
	Zonisamide	
	Rufinamide	
	Ethosuximide	
	Felbamate	
	Clobazam	
	Perampanel	

Adapted from Diaz RA et al. *Neurologist* 2008;14:S55-65; Zaccara G and Perucca E. *Epileptic Disorders* 2014;16:409-431.

References:

- French JA and Gidal BE. Antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 8):30-36.
- Landmark CJ and Patsalos PN. Drug interactions involving the new second-and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2010;10(1):119-140.
- Zaccara G and Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disorders* 2014;16(4):409-431.
- French JA and Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(2):166-76.
- Díaz RA, Sancho J and Serratosa J. Antiepileptic drug interactions. *Neurologist* 2008;14 (6 Suppl 1):55-65.



8. 抗癲癇藥物的副作用 (Side effects of ASMs)

ASM 的副作用是造成癲癇治療失敗的主要原因之一。藥物的副作用可以簡單區分為 (1) 急性副作用 (2) 特異體質性副作用 (3) 慢性副作用 (表 8-1)。

8.1 急性副作用 (Acute adverse effects)

ASM 作用在中樞神經系統往往造成急性副作用如眩暈、嗜睡、疲倦、複視及步態不穩。此副作用與起始劑量及劑量增加速度有關。"Start low and go slow" 是減少急性副作用的通則。如果症狀持續，則降低藥物劑量、改變服藥頻率或停止該藥物治療。

8.2 特異體質性副作用 (Idiosyncratic adverse effects)

8.2.1 常發生於給予 ASM 數天到數個月內發生。此副作用無法預期何時會發生並且與 ASM 劑量無關，致病機轉可能與免疫及基因有關並且發生於某些易罹病 (susceptibility) 的個人。

8.2.2 此副作用可以是輕微的症狀，但也可以嚴重到致命，其中包括皮膚、血液、肝臟或胰臟症狀 (表 8-2 與 8-3)。



表 8-1. ASM 急性、慢性及特異體質性副作用

Antiseizure Medication	Acute adverse effects	Chronic adverse effects	Idiosyncratic adverse effects
Phenobarbital /Primidone	Sedation, fatigue, ataxia, blurry vision	Hyperactive (children), learning, depression	Rash, connective-tissue disorders, hepatotoxicity
Phenytoin	Somnolence, dizziness, ataxia, blurry vision, N	Neuropathy, gum hyperplasia, hirsutism, low thyroid, osteoporosis	SJS, lupus-like reactions, pseudolymphoma, hepatitis, blood dyscrasias
Ethosuximide	Somnolence, N/V/diarrhea, dizziness, anorexia, abdominal pain	Behavioral changes, irritability, nervousness, confusion, psychosis	SJS, lupus-like reaction, blood dyscrasias, hepatotoxicity, generalized Sz increase
Carbamazepine	Somnolence, fatigue, rash, diplopia, dizziness, ataxia, N/V	Behavioral changes, low sodium, weight gain/edema	SJS, hepatotoxicity, aplastic anemia/low white blood cell count
Valproic acid	Abdominal pain, N/V/diarrhea, hyperammonemia	Tremor, alopecia, amenorrhea, weight gain	Liver/pancreatic failure, low platelets, birth defects
Felbamate	Headache, N/V, rash	Anorexia, weight loss, insomnia	SJS, aplastic anemia, hepatic failure
Gabapentin / Pregabalin	Somnolence, fatigue, ataxia, dizziness, blurry vision	Weight gain, pedal edema, behavior change (children), creatine phosphokinase	None established
Lamotrigine	Dizziness, diplopia, blurry vision, N/V, ataxia	Headache, insomnia, incoordination, tic	SJS, TEN, DRESS, myoclonic Sz increase
Topiramate	Somnolence, dizziness, fatigue, anorexia, N	Mental slowing, speech and memory disturbance, paresthesias, weight loss, renal stones	Hepatic failure, oligohidrosis, glaucoma
Tiagabine	Headache, dizziness, fatigue, N/V, abdominal pain	Abnormal thinking, tremor, nervousness	Nonconvulsive spike-wave stupor
Oxcarbazepine	Somnolence, dizziness, fatigue, N/V	Hyponatremia (elderly), insomnia, headache	SJS, TEN
Levetiracetam	Somnolence, dizziness, fatigue, N	Irritability, anger, anxiety, depression	None established
Zonisamide	Somnolence, ataxia, N/V, dizziness, fatigue	Lost appetite, speech, paresthesias, weight loss, renal stones, apathy	Rash, hypersensitivity reactions (sulfa)
Rufinamide	Somnolence, N/V, headache, dizziness, fatigue	Incoordination, ataxia, shortened QT interval	Rash, DRESS
Lacosamide	Somnolence, dizziness, N, fatigue, diplopia	Headache, tremor, ataxia, incoordination, depression	None established
Vigabatrin	Somnolence, dizziness, fatigue, blurred vision, arthralgia	Weight gain, edema, neuropathy, depression	Permanent visual field loss, psychosis
Brivaracetam	Fatigue, dizziness, somnolence, headache	Irritability, anxiety, depression	None established

N=nausea; SJS=Steven-Johnson syndrome; V=vomiting; Sz=seizure; TEN=toxic epidermal necrolysis; DRESS=drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms.

Adapted from Tatum WO. *Continuum* 2010;16:136-158.



- 8.2.3 皮膚症狀是最常見到的症狀，它可以是單純的紅疹，但也可以嚴重到 Stevens-Johnson syndrome (SJS)、Toxic epidermal necrolysis (TEN) 或 Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)。輕微的症狀在藥物停止後大多可以自然緩解，但如果紅疹侵犯到頭頸部及黏膜部位並且合併發燒、淋巴結變大及多重器官衰竭，則小心為 ASM 的嚴重過敏反應 (hypersensitivity syndrome)。基本上 ASM 有 aromatic 構造者，例如：Carbamazepine、Phenytoin、Lamotrigine、Oxcarbazepine、Phenobarbital 比較容易造成皮膚症狀。這些藥物亦常發生 cross sensitivity 的現象（表 8-2）。
- 8.2.4 HLA-B* 1502 與嚴重的皮膚黏膜病變如 Stevens-Johnson syndrome 及 Toxic epidermal necrolysis 有關。Carbamazepine 是最常造成 SJS/TEN 的 ASM 並且常發生於具有 HLA-B*1502 陽性亞裔人種。在開立 Carbamazepine 前建議先檢測 HLA-B* 1502 以防止嚴重的皮膚黏膜病變。另外 Oxcarbazepine 構造與 Carbamazepine 類似，目前也建議檢測 HLA-B* 1502 基因。
- 8.2.5 血性惡病質 (Blood dyscrasias) 發生在少數 ASM，例如再生不良性貧血 (aplastic anemia) 與 Felbamate、Carbamazepine、Phenytoin、Valproic acid 有關；Carbamazepine 合併顆粒球減少 (agranulocytosis); Valproic acid 合併血小板減少症 (thrombocytopenia)。
- 8.2.6 肝毒性與 Felbamate 及 Valproic acid 有關；急性胰臟炎與 Valproic acid 有關，常發生於年齡小於 20 歲、使用多種 ASM、慢性腦病變及洗腎病人。



表 8-2. ASM 合併皮疹風險

High risk	Moderate risk	Low risk
Phenytoin	Oxcarbazepine	Levetiracetam
Lamotrigine	Tiagabine	Gabapentin
Carbamazepine	Zonisamide	Valproic acid
	Phenobarbital	Felbamate
	Clobazam	Topiramate
		Vigabatrin
		Primidone
		Perampanel
		Lacosamide
		Brivaracetam

Adapted from Arif H et al. Neurology 2007;68:1701-1709; Biton V et al. Epilepsy & Behavior 2015;52:119-127; Borrelli E et al. Epilepsia 2018;59:2318-2324.

8.3 慢性副作用 (Chronic adverse effects)

- 8.3.1 發生於長期服用 ASM，症狀在數月到數年後逐漸形成。大部分的長期副作用是可預測的，因此對病人之教育與提醒可提高辨識與減少長期副作用，風險之評估應考量到病人的年紀、性別、生育考量、身心狀態、其他共用藥物之有無以及病人個人的意見等。
- 8.3.2 Hyponatremia 可能發生在使用 Carbamazepine 及 Oxcarbazepine 時，通常無明顯症狀。使用此二種藥物宜追蹤血液鈉離子濃度並避免與利尿劑合併使用。
- 8.3.3 某些 ASM 可能對體重有影響（請參見第 13 章）。
- 8.3.4 視野缺損可能發生於 Vigabatrin，建議定期做視野缺損測試。
- 8.3.5 腎結石可能發生於 Zonisamide、Topiramate 與 Acetazolamide，建議攝取足夠水份。
- 8.3.6 Valproic acid 容易造成頭髮脫落、體重上升及顫抖現象。
- 8.3.7 長期使用 Phenytoin 可能會有牙齦增生、多毛症、痤瘡等問題。也可能有葉酸缺乏、骨質不足、周邊神經病變與小腦萎縮。



8.3.8 Topiramate 可能造成認知反應變慢與尋字困難 (word-finding difficulties)，通常與劑量相關（請參見第13章）。

表 8-3. ASM 的所有副作用

Overview of adverse effects of individual antiseizure medications

	CBZ	CLB	ESL	ETS	FBM	GBP	LCM	LEV	LTG	OXC	PGB	PER	PHB	PHT	TGB	BRV	TPM	VPA	VGB	ZNS
Early onset adverse events																				
Somnolence	—	++	+	+	—	+	+	+	—	—	++	—	++	+	++	—	—	+	++	
Dizziness	—	++	—	+	—	+	+	+	++	—	—	++	++	+	++	—	+	+	+	
Seizure aggravation	+	+	+	—	—	+	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—	++	—	
Gastrointestinal	+	—	—	—	++	+	(+)	—	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	
Hypersensitivity (SJS/TEN)	+	—	+	+	+	—	—	—	—	+	+	—	+	+	—	—	+	—	+	
Rash	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	—	—	—	—	—	
Late onset adverse events																				
Encephalopathy	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	++	
Depression	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	+	—	
Behavioral problems	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	++	+	+	?	++	—	++	
Psychotic episodes	(+)	—	—	—	++	(+)	+	—	(+)	—	—	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	—	
Leucopenia	++	—	—	—	+	—	—	—	—	—	(+)	—	—	+	+	—	—	—	—	
Aplastic anemia	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	
Thrombocytopenia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	—	—	—	++	—	

*Abbreviations: +, risk higher than for ASMs without + sign; ++, highest risk among ASMs

**CLB=clorazepate; CBZ=carbamazepine; ESL=eslicarbazepine; FBM=felbamate; GBP=gabapentin; LEV=levetiracetam; LCM=lacosamide; LTG=lamotrigine; OXC=oxtcarbazepine; PGB=pregabalin; PHB=perampanel; PHT=phenytoin; PRM=primidone; TPM=topiramate; VPA=valproate; VGB=vigabatrin; ZNS=zonisamide; BRV=brivaracetam; SJS/TEN=Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis

Adapted from Schmidt D. Neurologic Clinics 2016;34:363-381; Zhu LN et al. Seizure 2017;45:7-16.



References:

1. Tatum WO. Antiepileptic drugs: adverse effects and drug interactions. Continuum (Minneapolis Minn) 2010;16 (3 Epilepsy):136-158.
2. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. Neurology 2007;68(20):1701-1709.
3. Biton V, Gil-Nagel A, Isojarvi J, et al. Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures: Analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. Epilepsy & Behavior 2015;52 (Pt A):119-127.
4. Borrelli EP, Lee EY, Descoteaux AM, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: An analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Epilepsia 2018;59(12):2318-2324.
5. Schmidt D. Starting, Choosing, changing, and discontinuing drug treatment for epilepsy patients. Neurologic Clinics 2016;34(2):363-381.
6. Zhu LN, Chen D, Chen T, et al. The adverse event profile of brivaracetam: A meta-analysis of randomized controlled trials. Seizure 2017;45:7-16.



9. 婦女癲癇（Women with epilepsy）

9.1 一般通則（General principles）

癲癇婦女使用 ASM，除了癲癇控制之外，應考慮婦女荷爾蒙問題、社會心理、生育問題及骨質健康作通盤考量，以達到增進病人總體生活品質為優先。

9.2 致畸胎性（Teratogenicity）

9.2.1 癲癇婦女懷孕應該以計畫性的懷孕優先，在懷孕前應先找醫師諮詢，再次確定診斷與分類，評估是否還需用藥或藥物是否需要轉換，藥物控制不良癲癇需要用多種藥物的病人，建議評估是否可以利用開刀來控制癲癇，減少藥物的使用。

9.2.2 一旦懷孕後，儘量使用單一藥物，選擇致畸胎性較低的藥物，做詳細的產前檢查，才能減少畸胎的發生。

9.2.3 根據 2022 年 EURAP 報告 15958 位登錄並追蹤一年的癲癇婦女懷孕用藥產生畸胎的比率為 4.6%，其中單一用藥病人產生畸胎比例為 4.3%，使用兩種或以上的發生畸胎的比例為 6.3%。

9.2.4 孕期中胎兒有暴露在 Valproic acid 使用下，會影響新生兒將來的智商，產生自閉症（Autism Spectrum Disorders）機會也較高。

9.2.5 近年來因為大型登錄系統的資料越來越多，Valproic acid 確實造成較高的畸胎率，歐洲神經學會於 2015 年發表一個聲明，建議育齡癲癇婦女除非有必要，儘量避免使用 Valproic acid。

台灣衛福部於 108 年 6 月 24 日起公告含 Valproate 類成分藥品禁止使用情形如下：

(一) 禁用於治療懷孕婦女的躁鬱症。

(二) 禁用於治療懷孕婦女的癲癇，除非沒有適合的替代療法。



(三) 禁用於具有生育能力的婦女治療其癲癇或躁鬱症，除非能確實履行避孕計畫。

食藥署提醒醫師應依據 108 年 6 月 24 日公告使用原則處方含 Valproate 類成分藥品，對於具有生育能力的婦女應針對其懷孕的可能性進行評估，同時處方前應詳細告知於懷孕期間使用該藥品的相關風險。具有生育能力的婦女使用該類藥品時應採取有效的避孕措施，倘發現可能懷孕請立即回診。

9.2.6 2018 年 EURAP 比較八種不同 ASM 在孕期單一用藥時產生畸胎的機會，以 Lamotrigine、Levetiracetam 和 Oxcarbazepine 產生畸胎機會較低 (<=3%) (表 9-1)。

表 9-1. ASM 在懷孕期單一用藥時產生畸胎的風險比較

	Dose range (mg/day)	Number of pregnancies exposed	Number of major congenital malformation events	Prevalence of major congenital malformation events (95% CI)
Lamotrigine	25–1300	2514	74	2·9% (2·3–3·7)
Carbamazepine	50–2400	1957	107	5·5% (4·5–6·6)
Valproate	100–3000	1381	142	10·3% (8·8–12·0)
Levetiracetam	250–4000	599	17	2·8% (1·7–4·5)
Oxcarbazepine	75–4500	333	10	3·0% (1·4–5·4)
Phenobarbital	15–300	294	19	6·5% (4·2–9·9)
Topiramate	25–500	152	6	3·9% (1·5–8·4)
Phenytoin	30–730	125	8	6·4% (2·8–12·2)

Adapted from Tomson T et al. Lancet Neurology 2018;17:530-538.

9.3 避孕 (Contraception)

因為部份 ASM 有誘發肝臟 CYP450 酶素的作用進而降低外服荷爾蒙的濃度，可能造成避孕失敗 (表 9-2)。美國婦產科醫學會建議在使用有誘發肝臟酵素的 ASM 病人使用動情素 (estrogen) 避孕，使用量為 30-35 mcg，且合併使用保險套或避孕器增加避孕的功效。美國神經醫學會則建議在使用此類型 ASM 下，使用至少含 50mcg 動情素來避孕。同時含動情素之避



孕藥物使用也會增加 ASM 之代謝，特別是 Lamotrigine。

表 9-2. ASM 對荷爾蒙避孕藥物的效果

可能降低荷爾蒙避孕藥物效果的 ASM	甚少影響荷爾蒙避孕藥物效果的 ASM
Carbamazepine	Ethosuximide
Oxcarbazepine	Gabapentin
Phenobarbital	Lacosamide
Phenytoin	Lamotrigine
Primidone	Levetiracetam
Rufinamide	Tiagabine
Topiramate	Valproic acid
	Zonisamide
	Brivaracetam

Adapted from Pennell PB. Neurologic Clinics 2009;27:941-965; Stockis et al. Epilepsia 2014;55:e27-31.

9.4 懷孕 (Pregnancy)

9.4.1 懷孕中癲癇發作有可能增加、減少或不變。懷孕前 9 個月到一年都沒有發作的病人，懷孕中癲癇不復發的比例約 84% 到 92%；癲癇發作本身對懷孕過程與胎兒的健康是確實有不良影響的，2009 年台灣的研究顯示，在沒有吃藥的癲癇懷孕婦女中，如果懷孕中有發作者，其新生兒的 small for gestational age 比例較高。

9.4.2 新的資料顯示癲癇病人比一般孕婦較可能發生子癲前症，特別是有飲食障礙的癲癇懷孕婦女，要特別注意子癲前症的出現。

9.4.3 懷孕中 ASM 也會隨著孕婦代謝改變而出現濃度變動，濃度太低容易使癲癇發作，對胎兒可能有不良影響。ASM 在懷孕中變動最明顯的是 Lamotrigine、Carbamazepine 及 Phenytoin，自第二孕程藥物代謝就會明顯增加，在第三個孕程時則達到頂點，因為孕婦的整個代謝率及體重增加，藥物濃度相對降低很多。美國神經醫學會建議懷孕過程中這三個藥物需要注意濃度變化 **B**。雖然證據不如前三者



強，Oxcarbazepine 及 Levetiracetam 也需要注意 C。

9.4.4 癲癇婦女懷孕時補充葉酸可能可以降低致畸胎發生，美國神經醫學會建議在懷孕前開始適量補充葉酸 C。

9.4.5 2013 年北美的研究發現癲癇婦女在服用 ASM 中，受孕前後補充葉酸，生下的孩童在 6 歲時的智商比沒有使用葉酸的高。

9.5 哺乳 (Breast feeding)

9.5.1 哺乳時 ASM 也會從乳汁排出，而被新生兒食入體內。每一個藥被排出的比例不同，Mysoline 及 Levetiracetam 可能在乳汁會出現臨床上有意義的量。Valproic acid、Phenobarbital、Phenytoin 及 Carbamazepine 則在乳汁的含量不多，可能在臨牀上並無意義。

9.5.2 餵食有服用 ASM 婦女的母乳目前沒有證據顯示會影響幼兒智力發展。即使藥物在乳汁中的含量在臨牀上有意義，並不用太擔心，因為新生兒的代謝都很快，影響不大。不過仍有少數個案因母乳中 ASM 造成新生兒較嗜睡，在這種狀況下停止母乳應該可以改善。

9.6 停經 (Menopause)

9.6.1 癲癇婦女比一般婦女發生早發性停經的機會較高，但無證據顯示與使用酵素誘導型 ASM 有關。

9.6.2 建議諮詢婦科對於早發性停經作相對之因應。

9.6.3. 停經後使用荷爾蒙補充療法者，需注意癲癇發作增加風險以及荷爾蒙與 ASM 之交互作用。

9.6.4. 停經後的癲癇婦女易有骨質疏鬆問題，特別是使用酵素誘導型 ASM 的病人，宜較早篩檢骨密度。並建議補充維生素 D (800IU 維生素 D 加鈣片 1800-4000IU 單獨使用)。

References:

1. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. Neurology 2005;64:1874-1878.
2. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, et al. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in



women with epilepsy. *Archives of Neurology* 2009;66:979-984.

3. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002;16:263-272.
4. Cunningham MC, Weil JG, Messenheimer JA, et al. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 2011;76:1817-1823.
5. Lin HL, Chen YH, Lin HC, et al. No increase in adverse pregnancy outcomes for women receiving antiepileptic drugs. *Journal of Neurology* 2009;256:1742-1749.
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010;75:1954-1960.
7. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformations risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006;77:193-198.
8. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008;70:2130-2136.
9. Pennell PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurologic Clinics* 2009;27:941-965.
10. Sukumaran SC, Sarma PS, Thomas SV. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. *Neurology* 2010;75:1351-1355.
11. Tomson T and Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurology Clinics* 2009;27:993-1002.
12. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;2:CD002216
13. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56:1006-1019.
14. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurology* 2018;17(6):530-538.



10. 老年癲癇（Elderly with epilepsy）

- 10.1 癲癇好發於老年族群，其盛行率相較於其他族群要來的高。老年癲癇主要的發作型態為局部發作或是局部發作續發全面發作。腦血管病變是老年癲癇最常見的原因。其他常見的原因包括神經退化性疾病、頭部外傷、腫瘤、藥物、酒精或其他共病的疾患引起的癲癇等等。
- 10.2 老年癲癇發作常會合併眩暈、驚嚇及眼前昏暗等症狀，容易和其他疾患造成混淆，如暫時性腦缺血或是暫時性暈厥等等。
- 10.3 老年癲癇發作後至完全恢復意識的時間過長，容易產生意外（如跌倒、骨折、燙傷等等），降低病人的生活品質。
- 10.4 大部分老年癲癇發作均有潛在性的病因，也有較高的比率會復發，因此在第一次癲癇發作後即建議給予 ASM 使用。
- 10.5 ASM 的選擇應該依據每一個癲癇病人個別的臨床特性考量，包括目前使用的藥物及其合併的內科疾患。
- 10.6 老人罹患癲癇的治療原則為：以較低的起始劑量開始治療，並且緩慢逐步的增加至治療劑量（Start low and go slow），如此能達到最小的副作用及減少和其他藥物間的交互作用，以期能增加病人的耐受性。
- 10.7 治療老年癲癇必須更注意 ASM 的代謝以及其可能的副作用，依據其生理狀況選擇適當的 ASM（表 10-1）。
- 10.8 新一代 ASM（如 Levetiracetam 及 Lamotrigine 等）之於老年癲癇，相較於舊一代 ASM 有著相似的成效卻有著較佳的耐受性 **A**。至於第三代抗癲癇藥物亦有一定的療效及安全性，有些具低藥物交互作用及針劑劑型如 Lacosamide 和 Brivaracetam，或可一天一次使用增加藥物順從性如 Eslicarbazepine acetate 和 Perampanel。
- 10.9 針對老年癲癇使用單一 ASM 治療的系統性回顧及網絡統合分析（systematic review and network meta-analysis）指出



Lamotrigine、Levetiracetam 和 Lacosamide 有比較高的比率達到 seizure free，而 Valproic acid 則有較佳的耐受性。

- 10.10 針對呼吸衰竭病人應儘量避免給予會造成呼吸抑制的 ASM 針劑，如 Barbiturate 和 Benzodiazepine，可選擇使用 Levetiracetam、Valproic acid 及 Lacosamide 針劑。
- 10.11 對於合併骨質疏鬆、高膽固醇血症或甲狀腺功能低下的癲癇病人，建議避免使用酵素誘導型 ASM。
- 10.12 對於老年新診斷的癲癇在治療前建議評估認知行為功能篩檢，若有失智共病症，避免選用惡化認知功能的 ASMs。

表 10-1. ASM 與老年人有特別關聯性的副作用

Side effect	ASMs with more adverse effect ^a	Safer ASMs
Cognitive impairment	PB, PRM, BDZ, VPA, TPM PHT, CBZ, PGB	LTG, LEV, OXC, GBP, LCM, ESL
Depression	LEV, TPM, ZNS, TGB	VPA, LTG, OXC, GBP, PGB, LCM, ESL
Osteoporosis	PB, PHT, CBZ, VPA TPM, CLB	LTG, LEV, LCM
Weight gain	VPA, CBZ, GBP, PGB, BDZ	PHT, LTG, LEV, LCM, OXC, ESL
Weight loss	TPM, ZNS	PHT, LTG, LEV, LCM, OXC, ESL
Hyponatraemia	OXC, CBZ, PHT, ESL	
Hypercholesterolaemia	PHT, CBZ,	LEV, LTG
AV block	PHT, CBZ, OXC LTG, ESL, LCM	LEV, VPA
Allergic reactions	PHT, CBZ, LTG OXC, ESL, ZNS	LEV, VPA, GBP, PGB, TGB
Urinary retention	RTG, CBZ	
Extrapyramidal symptoms	VPA	ZNS
Megaloblastic anaemia	PB, PHT	
Polyneuropathy	PHT	

^a For 2-line sections, the upper line lists ASM inducing more frequent and intense side effects; the lower line lists those less frequently associated with side effects.

Adapted from Mauri-Llerda JA. Neurologia 2015;30:510-517.



References:

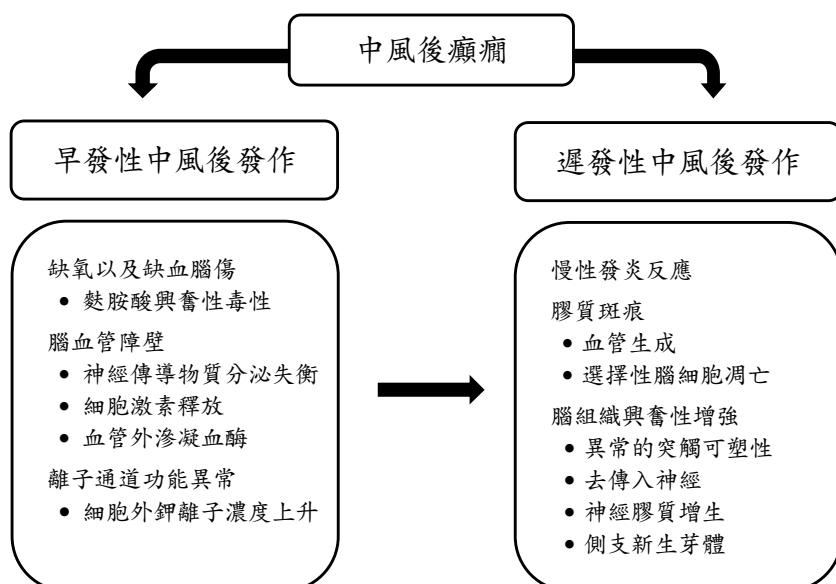
1. Brodie MJ, Elder AT and Kwan P. Epilepsy in later life. *The Lancet Neurology* 2009;8(11):1019-1030.
2. Brigo F and Lattanzi S. Pharmacotherapeutic considerations for late-onset epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2021;22(4):389-391.
3. Mauri Llerda JA, Suller Martí A, de la Peña Mayor P, et al. The Spanish Society of Neurology's official clinical practice guidelines for epilepsy. Special considerations in epilepsy: comorbidities, women of childbearing age, and elderly patients. *Neurologia* 2015;30(8):510-517.
4. Kaur U, Chauhan I, Gambhir IS, et al. Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review. *Acta neurologica Belgica* 2019;119(2):163-173.
5. Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(3):450-459.
6. Rohracher A, Kalss G, Kuchukhidze G, et al. New anti-seizure medication for elderly epilepsy patients - a critical narrative review. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2021;22(5):621-634.
7. Lattanzi S, Trinka E, Del Giovane C, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia* 2019;60(11):2245-2254.
8. Lezaic N, Gore G, Josephson CB, et al. The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2019;60(7):1325-1340.
9. Witt JA, Werhahn KJ, Kramer G, et al. Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta neurologica Scandinavica* 2014;130(3):172-177.
10. Subota A, Pham T, Jette N, et al. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2017;58(6):962-972.
11. Liu J and Wang LN. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;5:CD011922.



11. 中風後癲癇 (Post-stroke seizure and epilepsy)

- 11.1 腦中風是老年癲癇最常見的原因，若於中風發生後一星期內發作為早發型發作 (early-onset seizure)；若中風發生一星期後才發生的癲癇發作稱為遲發性發作 (late-onset seizure)。
- 11.2 根據 ILAE 對於癲癇新的定義指出單一次的遲發性癲癇發作由於在未來十年內有相當高的機會 (>60%) 有復發的可能，可視為癲癇症，應給予 ASM 治療；而早發性癲癇發作十年內無誘發因子所產生的發作機率約為 33%，並不足以診斷為癲癇症，不一定要持續性給予 ASM A。
- 11.3 早發性癲癇發作為腦細胞對急性腦血管損傷的反應；而遲發性癲癇發作則反映腦血管病變後造成腦部損傷所產生的神經網絡之結構變化 (圖11-1)。

圖11-1. 中風後癲癇的致病機轉





- 11.4 缺血性腦中風後產生之癲癇約為2-12%；出血性腦中風為3-27%，蜘蛛膜下腔出血可高達12-34%。
- 11.5 一系統性回顧及綜合性分析研究指出顱內出血、出血性腦梗塞、中風侵犯大腦皮質和早發型發作有顯著關聯，而遲發性發作或中風後癲癇的危險因子為早發性癲癇發作、皮質侵犯、中風嚴重度、小於65歲、男性以及酒癮病人等。
- 11.6 近年來依可能的危險因子發展出中風後癲癇的預測量表，如適用於缺血性腦中風的 SeLECT 量表（Se*verity* of stroke (NIHSS score)；Large-artery atherosclerotic etiology；Early seizures；Cortical involvement and Territory of middle cerebral artery）以及適用於出血性腦中風的 CAVE 量表（Cortical location；younger Age；large hemorrhage Volume and acute symptomatic Eizure），惟量表在臨床醫療上的有效性尚未確定
C。
- 11.7 病人在中風後早期階段，如果沒有恢復意識或是其意識狀態改變沒有找到可以合理解釋的理由時，腦電圖是診斷癲癇發作的重要工具。
- 11.8 針對中風後癲癇治療目前仍缺乏證據證實使用 ASM 相較於沒有使用藥物會增加功能性的預後或是減輕死亡率。
- 11.9 對於中風後癲癇的藥物選擇與一般老年癲癇治療的藥物選擇原則相同。許多病人長期服用預防缺血性中風的藥物必須注意與 ASM 的交互作用。舊型具肝臟代謝酵素誘導作用的 ASM (Phenytoin、Carbamazepine、Phenobarbital and Primidone) 均可能降低傳統口服抗凝血藥物 Warfarin 濃度 **B**。而 Phenytoin 可能會透過肝臟代謝酵素 CYP2C19 誘導作用降低 Clopidogrel 濃度。
- 11.10 新型口服抗凝血藥物 (NOACs；Apixaban、Rivaroxaban、Endoxaban 及 Dabigatran) 在血液中的濃度與 P-glycoprotein (P-gp) 外排運輸蛋白系統和肝臟 CYP3A4 代謝系統相關，因此有可能與 ASM 產生交互作用，與誘導肝臟酵素 ASM(如



Phenytoin、Carbamazepine 和 Phenobarbital) 合併使用可能會減少 NOACs 之濃度 **B**。European Heart Rhythm Association 在 2021 年提出的建議指出 Topiramate 和 Oxcarbazepine 亦有部分酵素誘導機制，可能會影響部分 NOACs (Apixaban , Rivaroxaban) 的濃度；Valproic acid 對於 CYP 3A4 與 P-gp 活性抑制或誘導存有爭議，而 Levetiracetam 並不影響 CYP3A4 活性，但是對於 P-gp 活性的影響仍有爭議，臨床上要併用時，宜視臨床使用狀況評估潛在交互作用可能性。可能會導致 NOACs 的濃度下降；而 Zonisamide 、Gabapentin 、Pregabalin 、 Lamotrigine 和新的第三代 ASMs 如 Brivaracetam , Lacosamide 和 Eslicarbazepine 則無預期相關的交互作用產生 **C**。針對 NOACs 和 ASMs 交互作用在臨床病人的資料有限，仍需更多研究進一步證實。

11.11 目前並無足夠證據支持常規性使用 ASM 能預防中風後癲癇發作的發生。在 2010 、 2014 及 2022 年， Cochrane collaboration 三度針對所有 ASM 使用於中風後癲癇預防的藥物試驗進行證據分析，所有的藥物證據力都未達統計上意義 **A** 。蜘蛛膜下腔出血病人可考慮在急性出血期使用 **C** 。

References:

1. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia 2010;51:671-675.
2. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. Epilepsia 2009;50:1102-1108.
3. Feyissa AM, Hasan TF & Meschia JF. Stroke-related epilepsy. European Journal of Neurology 2019;26(1):e1-e3
4. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2016;9:424-435.
5. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. Lancet Neurology 2018;17:143-152.
6. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. Stroke 2014;45:1971-1976.
7. Ma S, Fan X, Zhao X, et al. Risk factors for early-onset seizures after stroke: A systematic review and meta-analysis of 18 observational studies. Brain and Behavior 2021;11:e02142-e02142.
8. Hardtstock F, Foskett N, Gille P, et al. Poststroke epilepsy incidence, risk factors and treatment: German claims analysis. Acta Neurologica Scandinavica 2021;143:614-623.
9. Zhang C, Wang X, Wang Y, et al. Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. Epilepsy Research 2014;108:1806-1816.
10. Claassen J, Taccone FS, Horn P, et al. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically



ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Medicine* 2013;39:1337-1351.

11. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2019; 25:508-536.
12. Marvanova M. Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs). *The Mental Health Clinician* 2016;6:8-20.
13. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2021;23:1612-1676.
14. Wang CL, Wu VCC, Chang KH, et al. Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* 2019;6:147-154.
15. Sykes L, Wood E and Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;1:CD005398.
16. Chang RS, Leung WC, Vassallo, M, et al. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022;2(2):CD005398.



12. 抗癲癇藥物之於腎臟及肝臟功能障礙用藥、特殊疾病抗癲癇藥物治療 (ASMs with renal and hepatic impairment, ASM therapy in special circumstances)

12.1 腎臟功能障礙 (Renal impairment)

12.1.1 有腎功能異常且使用腎臟排泄之藥物時，一般藥物劑量使用通則為

$$\text{調整後劑量} = \text{正常劑量} \times (\text{癲癇病人 GFR 估計值} / \text{正常應有之 GFR})$$

12.1.2 因大部分 ASM 治療劑量區間 (therapeutic window) 較為狹窄；因此建議於腎功能障礙時應減低每一次用藥劑量而非減少給藥次數。

12.1.3 有腎臟功能障礙建議使用經由肝臟代謝之 ASM。若接受血液透析之病人使用低分子量、水溶性佳、低組織分佈之 ASM 如 Gabapentin、Topiramate、Vigabatrin、Levetiracetam。建議於每次血液透析後額外給藥，給藥劑量應以 GFR 小於 10ml/min 來計算。

12.1.4 連續性腎替代性治療 (CRRT, continuous renal replacement therapy) 級藥劑量以 GFR 20-30ml/min 來計算，但若有藥物濃度監測則以血漿藥物濃度為調整劑量參考。

12.1.5 腎臟功能障礙 ASMs 使用建議除上通則外，可參照表 12-2 ASM 在腎功能障礙時的建議劑量。

12.2 肝臟功能障礙 (Hepatic impairment)

12.2.1 肝臟功能不像腎臟功能，難以量化。一般肝功能檢查僅能代表異常無法真正表示嚴重程度。

12.2.2 ASM 使用中，若常見之肝臟酵素 (GOT、GPT) 昇高 2-3 倍以上應注意同時有肝臟疾病之可能。

12.2.3 Valproic acid 使用中，若 ammonia 值昇高 2-3 倍以下，通常不具臨床意義，若無肝臟疾病，無須改變劑量或



相關治療。

12.2.4 有肝臟疾病之癲癇病人，建議小心使用經由肝臟代謝之 ASM，可參考表 12-3 ASM 的藥理學特徵及其在肝病病人的建議。

12.2.5 低血中白蛋白病人正確 Phenytoin 藥物濃度計算參考 WT Equations (Winter-Tozer)

- Original WT equation

$$\text{Phenytoin level corrected} = \text{Phenytoin level measured} / [(albumin * 0.2) + 0.1]$$

- ESRD WT equation

$$\text{Phenytoin level corrected} = \text{Phenytoin level measured} / [(albumin * 0.1) + 0.1]$$

12.2.6 各種 ASM 的代謝途徑請參考表 12-1 與附件 G。

12.3 紫質症 (Acute porphyria)

12.3.1 Acute porphyria 合併癲癇症時：ASM 選擇有困難度，因一般 ASM 會有 porphyrinogenic effect，而 Levetiracetam 及 Gabapentin，肝臟代謝較少，為首選用藥，Vigabatrin 缺乏肝代謝，也是一種安全的選擇。其他 Magnesium sulfate 亦然。

12.3.2 Oxcarbazepine 對肝臟酵素的誘導作用低，有成功嘗試局部癲癇案例報告。

12.3.3 對於急性治療，Benzodiazepines 是相對安全的治療選擇。Clonazepam 於高劑量可能會加劇症狀，Levetiracetam 可以靜脈給藥，在緊急情況下是另一種不錯的選擇。如果需要全身麻醉，Midazolam 和 Propofol 可能是安全的藥物。



12.4 威爾森氏症 (Wilson's disease)

12.4.1 Wilson's disease 合併癲癇症時，大部分 ASM 均可使用，但是，應首選肝臟代謝較少的新型 ASM，尤其是當肝功能嚴重受損時。

12.4.2 因螯合治療期間會導致維生素 B6 缺乏，容易引起癲癇發作，使用 Penicillamine 治療 Wilson's disease 可考慮補充維生素 B6。

表 12-1. ASM 有關腎臟之藥物動力、毒性、建議藥物濃度

Pharmacokinetics of Major ASM

Drug	Protein Binding	Metabolism	Major ASM Interaction ^a	Urinary Excretion ^a	Reported Nephrotoxicities	Reference Range, mg/L ^b
Brivaracetam	Weak	Hydrolysis	Slightly ↓carbamazepine; ↑carbamazepine-10,11 epoxide, phenytoin	>95%	None reported	— ^c
Carbamazepine	70-80%	Hepatic (CYP450); has autoinducer abilities	↓carbamazepine, clobazam, ethosuximide, lamotrigine, felbamate, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, primidone, pregabalin, topiramate valproic acid, phenytoin, perampanel, zonisamide	— ^d	AHS w/ interstitial nephritis; hyponatremia	4-12
Clobazam	86%	Hepatic (CYP3A4)	↑/↓phenytoin	94%	None reported	0.03-0.3
Ethosuximide	0%	Hepatic (CYP3A4)	↓valproic acid, phenobarbital, phenytoin, primidone; ↑primidone; increased by valproic acid	20%-25%	Drug-induced SLE, including renal involvement consistent w/ LN	40-100
Felbamate	25%	Hepatic (CYP3A4)	↑carbamazepine-10,11 epoxide, clonazepam, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, valproic acid; ↓carbamazepine, vigabatrin	40%-50%	Kidney stones are rarely reported	30-60
Gabapentin	0%	None	↓pregabalin; ↑felbamate	80%-95%	Peripheral edema; toxicity may mimic uremic symptoms	2-20
Lacosamide	<15%	Hepatic (CYP450)	↓10-hydroxycarbazepine	40%	Single reported case of nephritis	10-20
Lamotrigine	50%-55%	Hepatic	↓clonazepam, levetiracetam, valproic acid; increased by valproic acid	10%	AHS w/ interstitial nephritis	2.5-15
Levetiracetam	<10%	Hydrolysis	None	66%	Hypokalemia; hypomagnesemia	12-46
Oxcarbazepine	40% (active MHD metabolite)	Hepatic	↓carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, rufinamide, topiramate; Increases phenobarbital, phenytoin	50%	Hyponatremia	3-35 ^c
Perampanel	95%	Hepatic (CYP3A4)	↓carbamazepine, clobazam, midazolam, lamotrigine, valproic acid; ↑/↓oxcarbazepine	2%	None reported	0.05-0.4 (50-400 µL)
Phenobarbital	55%	Hepatic (CYP450)	↓carbamazepine, clobazam, ethosuximide, lamotrigine, felbamate, lacosamide,	25% ^f	AHS w/ interstitial nephritis; anemia; hypovitaminosis D	10-40



			levetiracetam, oxcarbazepine, primidone, pregabalin, topiramate, valproic acid, phenytoin, zonisamide			
Phenytoin	90%; binding decreases in uremia	Hepatic (CYP450)	↓carbamazepine, clobazam, ethosuximide, lamotrigine, felbamate, lacosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, primidone, pregabalin, topiramate, valproic acid, zonisamide; ↑phenobarital	<5%	AHS w/ interstitial nephritis; Inhibitor of ADH release	10-20
Pregabalin	0%	None	↓tiagabine	>95%	Peripheral edema; toxicity may mimic uremic symptoms	— ^c
Rufinamide	34%	Hydrolysis	↓carbamazepine, lamotrigine; ↑ phenobarital, phenytoin	4%	None reported	10-40
Topiramate	20%	Variable ^g	↓valproic acid; ↑phenytoin	60%-70%	Renal tubular (metabolic) acidosis; nephrolithiasis (CaPO4)	5-20
Valproic acid	90%; binding decreases in uremia	Hepatic (CYP450)	↓topiramate; ↑free fraction phenytoin, diazepam, carbamazepine-10,11 epoxide, felbamate, lamotrigine, lorazepam, midazolam, phenobarital, rufinamide, ethosuximide; increased by felbamate; decreased by ethosuximide, ASM inducers	1%-3%	Tubulointerstitial nephritis; Fanconi syndrome; hyponatremia	50-100
Vigabatrin	0%	Not metabolized	↓↑carbamazepine; ↓phenytoin, rufinamide	70%-80%	None reported	0.8-36
Zonisamide	40%-60%	Hepatic (CYP450)	↑ carbamazepine-10,11 epoxide	30%-35%	Renal tubular (metabolic) acidosis; Nephrolithiasis (CaPO4)	10-40

Note: Content based on information in Bansal et al (2015), Asconape (2014), Israni et al (2006), Diaz et al (2012), Patsalos et al (2008), and Patsalos and Bourgeois (2013).

Abbreviations: ADH, antidiuretic hormone; ASM, antiseizure medication; AHS, antiepileptic hypersensitivity syndrome; CYP450, cytochrome P450; LN, lupus nephritis; MHD, monohydroxy derivative; SLE, systemic lupus erythematosus.

^aUrinary excretion refers to excretion of unchanged drug.

^bThese values are only an estimate of a range at which the majority of patients showed an optimal response in studies (see Patsalos et al, 2008).

^cNot established.

^dNegligible.

^ePharmacokinetic parameters, reference range, and conversion factor refer to the active MHD metabolite.

^fWide variability.

^gMay depend on coadministration of other ASMs.

Adapted from Titoff V et al. American Journal of Kidney Diseases 2019;73:90-101.



表 12-2. ASM 在腎功能障礙時的建議劑量

Dose Adjustments for ASM in Kidney Disease

ASM	GFR > 60	GFR 30-59	GFR 15-29	GFR < 15	Hemodialysis
Brivaracetam	50-100 mg 2×/d	No adjustment needed	No adjustment needed	No adjustment needed	No adjustment needed
Carbamazepine	200-800 mg 2×/d	No adjustment needed	No adjustment needed	No adjustment needed	Supplemental dose not needed
Clobazam	20-40 mg daily	No adjustment needed	No adjustment needed	No adjustment needed	Supplemental dose not needed
Epilecarbazepine	800-1,600 mg daily	No adjustment needed	600 mg daily max	600 mg daily max	Not established; may need supplemental dose
Felbamate	1,200-3,600 mg	50% dose reduction	Insufficient data, reduce dose by 50%; use w/ caution	Insufficient data, reduce dose by 50%; use w/ caution	Insufficient data, avoid
Gabapentin	300-1,200 mg 3×/d	200-700 mg 2×/d	200-700 mg daily	100-300 mg daily; use w/ caution	100%-200% daily dose post-HD
Lacosamide	50-200 mg 2×/d	No adjustment needed	Slow titration; max 300 mg daily	Slow titration; max 300 mg daily	50% daily dose as post-HD supplement
Lamotrigine	50-250 mg 2×/d	Dose reduction may be needed; use w/ caution	Dose reduction may be needed; use w/ caution	Dose reduction may be needed; use w/ caution	Consider post-HD supplemental dose
Levetiracetam	500-1,500 mg 2×/d	50% dose reduction	50% dose reduction	50% dose reduction	500-1,000 mg daily & 50% daily dose as post-HD supplement
Oxcarbazepine	300-1,200 mg 2×/d	No adjustment needed	Initiate at 1/2 of usual daily dose	Initiate at 1/2 of usual daily dose	Insufficient data; may monitor levels ^a ; proceed w/ caution
Perampanel	4-12 mg daily	Not established; likely no adjustment needed	Not established; likely no adjustment needed	Not established; likely no adjustment needed	Not established; supplementation likely not needed



ASM	GFR > 60	GFR 30-59	GFR 15-29	GFR < 15	Hemodialysis
Phenobarbital	60-100 mg 2×/d or 3×/d	Use w/ caution; dose reduction may be needed	Use w/ caution; dose reduction may be needed	Use w/ caution; dose reduction may be needed	Consider 50% of daily dose in PD & as post-HD supplement
Phenytoin	150-200 mg 2×/d or 3×/d	Oral loading dose not needed; otherwise no change	Oral loading dose not needed; otherwise no change	Oral loading dose not needed; otherwise no change	Oral loading dose not needed; otherwise no change
Pregabalin	600 mg max daily	50% dose reduction	25-150 mg daily	25-75 mg daily	Replacement dose 25-150 mg post-HD
Rufinamide	200-1,600 mg 2×/d based on weight	No adjustment needed	No adjustment needed	No adjustment needed	30% supplemental dose post-HD
Tiagabine	32-56 mg	No adjustment needed	No adjustment needed	No adjustment needed	Supplemental dose not needed
Topiramate	100-200 mg 2×/d	50% dose reduction	50% dose reduction	50% dose reduction	50% daily dose as post-HD supplement
Valproic acid	30-60 mg/kg/d 2×/d to 3×/d	No adjustment needed	No adjustment needed	No adjustment needed	Supplementation usually not given; high-flux dialysis may remove the drug
Vigabatrin	1,000-3,000 mg daily	25% dose reduction	50% dose reduction	75% dose reduction	50% supplemental dose post-HD
Zonisamide	100-600 mg daily	No adjustment needed	Unclear, use w/ caution	Unclear, use w/ caution	Give daily after HD; 50% supplemental dose may be needed for post-HD seizures

Note: Adapted with permission of the copyright holder, Wiley Periodicals, from Bansal et al 2015. Additional content based on information in Israni et al (2006) and Diaz et al (2012).

Abbreviations: ASM, antiseizure medication; GFR, glomerular filtration rate (in mL/min/1.73 m²); HD, hemodialysis; max, maximum; MHD, monohydroxy derivative; PD, peri-tonal dialysis.

*Pharmacokinetic parameters, reference range, and conversion factor refer to the active MHD metabolite.

Adapted from Titoff V et al. American Journal of Kidney Diseases 2019;73:90-101.

表 12-3. ASM 的藥理學特徵及其在肝病病人的建議

Pharmacologic Characteristics of Antiseizure Medications and Recommendations for Their Use in Patients with Hepatic Disease							
Medication	Metabolism	Half-Life	Protein Binding	Potential for Drug Interactions [‡]	Recommended Monitoring in Patients With Liver Disease*	Association With Hepatotoxicity [§]	Recommended Dose Changes: Mild to Moderate Hepatic Disease
Brivaracetam	Hepatic (20%)	~9 hours	>20%	Minimal	Clinical No known association	Manufacturer recommendation for patients ≥16 years of age: Child-Pugh A and B: initial: 25 mg twice daily, up to a maximum of 75 mg twice daily	Manufacturer recommendation for patients ≥16 years of age: Child-Pugh C: initial: 25 mg twice daily, up to a maximum of 75 mg twice daily
Carbamazepine	Hepatic	Children: 8-14 hours Adults: 12-17 hours	75%-90%	High	Drug level Well established	NSR	NSR
Epilecarbazepine	Hepatic	13-20 hours	<40%	Minimal	Clinical or consider drug level	NSR	NSR
Ethosuximide	Hepatic	Children: >30 hours Adults: 50-60 hours	Insignificant	Intermediate	Clinical or consider drug level	Low	NSR
Felbamate	Hepatic	20-23 hours	22%-25%	High	Drug level Well established	NSR	NSR
Gabapentin	None	Children: <4.7 hours Adults: 5-7 hours	<3%	Minimal	Clinical	Low	Contraindicated by manufacturer recommendation NSR
Lacosamide	Hepatic (~60%)	~13 hours	<15%	Minimal	Clinical or consider drug level	Low	Manufacturer recommendation for adults: maximum daily dose of 300 mg/day

Medication	Metabolism	Half-Life	Protein Binding	Potential for Drug Interactions: [†]	Recommended Monitoring in Patients With Liver Disease*	Association With Hepatotoxicity [§]	Recommended Dose Changes: Mild to Moderate Hepatic Disease	Recommended Dose Changes: Severe Hepatic Disease
Lamotrigine	Mainly hepatic	Children: ~19 hours Adults: 25-33 hours	~55%	High	Drug level	Low	Manufacturer recommendation: Severe without ascites: reduce initial, escalation, and maintenance doses by ~25%, adjust based on clinical response. Severe impairment with ascites: reduce initial, escalation, and maintenance doses by ~25%; adjust based on clinical response. Moderate impairment with ascites: reduce initial, escalation, and maintenance doses by ~50%; adjust based on clinical response.	Manufacturer recommendation: Severe without ascites: reduce initial, escalation, and maintenance doses by ~25%, adjust based on clinical response.
Levetiracetam	Primarily enzymatic hydrolysis in the blood	Children: ~5-3-6 hours Adults: 6-8 hours	<10%	Minimal	Clinical	Low	None	Decrease dose by half
Oxcarbazepine	Hepatic	Active metabolite: children: 4-8-9.3 hours Adults: ~9 hours	Parent drug: 67% Active metabolite: 40%	Intermediate ^e	Clinical or consider drug level	Low	None	NR
Perampanel	Hepatic	~105 hours	95%-96%	High	Drug level	No known association	Manufacturer recommendation: Child-Pugh class A: maximum daily dose: 6 mg/day Child-Pugh class B: maximum daily dose: 4 mg/day	Manufacturer recommendation: Child-Pugh class C: NSR

Medication	Metabolism	Half-Life	Protein Binding	Potential for Drug Interactions [‡]	Recommended Monitoring in Patients With Liver Disease*	Association With Hepatotoxicity [§]	Recommended Dose Changes: Mild to Moderate Hepatic Disease	Recommended Dose Changes: Severe Hepatic Disease
Phenobarbital	Hepatic	Children: ~110 hours (60-180) Adults: ~ 79 hours (53-118)	50%-60%	High	Drug level	Low	NSR	NSR
Phenytoin	Hepatic	7-42 hours	≥85%	High	Drug level	Well established	NSR	NSR
Pregabalin	Negligible metabolism	~6.3 hours	0%	Minimal	Clinical	Low	NSR	NSR
Tiagabine	Hepatic	Children: ~5.7 hours (2-10) Adults: ~7.9 hours	96%	High	Clinical or consider drug level	No known association	NSR	NSR
Topiramate	Hepatic (20%)	Children: 7.7-12.8 hours Adults: 19-23 hours	15%-41%†	Minimal	Clinical	Low	NSR	Decrease by 30%
Valproic acid	Hepatic	Children: 7-13 hours Adults: ~9-19 hours	80%-90%	High	Drug level	Well established	Not recommended by manufacturer	Contraindicated by manufacturer
Vigabatrin	No significant metabolism	Children: 5.7-9.5 hours Adults: ~10.5 hours	0%	Minimal	Clinical	Low	NSR	NSR
Zonisamide	Hepatic (70%)	~69 hours	40%	Minimal or intermediate	Clinical or consider drug level	Low	NSR	NSR

Abbreviation:

NSR = No specific recommendation

* Drug level is recommended for antiseizure medications with a high chance of drug-to-drug interactions or toxicity, especially in patients undergoing polytherapy.

† Protein-binding capacity inversely related to plasma levels.

‡ Drugs with high protein-binding capacity and potential to inhibit or induce hepatic enzymes have high chances for drug-to-drug interactions.

§ Hepatotoxicity is a potential but rare side effect of antiseizure medications.

¶ Concentration of facosamide can increase by 50%-60% in patients with a moderate liver dysfunction.

Adapted from Vidaurre J et al. *Pediatric Neurology* 2017;77:23-36.

**References:**

1. Krishnan V and Murray P. Pharmacologic issues in the critically ill. *Clinics Chest Medicine* 2003;24(4):671-88.
2. Titoff V, Moury HN, Titoff IB, et al. Seizures, antiepileptic drugs, and CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2019;73(1):90-101.
3. Ahmed SN and Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006;15(3):156-164.
4. Soriano VV, Tesoro EP, and Kane SP. Characterization of free phenytoin concentrations in end-stage renal disease using the winter-tozer equation. *The Annals of Pharmacotherapy* 2017;51(8):669-674.
5. Vidaurre J, Gedela S, and Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease. *Pediatric Neurology* 2017;77:23-36.
6. Gaida-Hommernick B, Rieck K and Runge U. Oxcarbazepine in focal epilepsy and hepatic porphyria: a case report. *Epilepsia* 2001;42(6):793-795.
7. Türk-Börü U, Kocer A, Alp R, et al. Status epilepticus in a case with wilson's disease during D-pencillamine treatment. *Swiss Medical Weekly*, 2003;133(31-32): 446-447.



13. 關於抗癲癇藥物在代謝和精神方面的議題（Metabolic and psychiatric issues of ASMs）

13.1 骨質的影響（Bone health）

- 13.1.1 多種 ASM 可能因為不同的機轉，因而出現骨質密度下降，導致骨質疏鬆甚至骨折的問題（如表 13-1）。
- 13.1.2 ASM 對骨頭所造成的影響，在面對小孩子與女性癲癇病人時應該特別注意。
- 13.1.3 為了減少骨質疏鬆的發生，補充 Vitamin D 是一種方法，此外也可以考慮換用比較不影響骨質的 ASM。

13.2 體重的改變（Body weight）

- 13.2.1 ASM 可能會造成服用者體重的改變，有些藥物會使體重增加，有些會造成體重下降，另外還有些 ASM 則對體重沒有影響（表 13-2）。
- 13.2.2 體重增加除了影響癲癇病人外觀，導致服藥的順從性下降，影響癲癇發作的控制，也會增加高血壓、心血管疾病與糖尿病的風險。
- 13.2.3 建議開立藥物前先與癲癇病人及家屬討論可能對體重所造成的影響，並且每次回診時都確實測量體重。若確定是藥物所引起的體重改變，必要時考慮以其他藥物來取代原有藥物。

13.3 血糖的變化（Glucose）

- 13.3.1 Valproic acid 會增加胰島素阻抗（Insulin resistance）和第二型糖尿病的風險。Phenytoin 則會減少胰島素的釋放而造成血糖升高。
- 13.3.2 Carbamazepine、Pregabalin 和 Gabapentin 也會引起胰島素阻抗與血糖上升，但並非直接影響胰島素的代謝，而是因為服用藥物後體重增加所致。

13.4 血脂的變化（Lipid）



- 13.4.1 長期服用具有酵素誘導的 ASM (如 Phenytoin、Carbamazepine 和 Phenobarbital) 會導致總膽固醇和低密度膽固醇的升高，進而增加心血管疾病的風險。
- 13.4.2 老年人或是有心血管疾病的高風險癲癇病人在選擇 ASM 時應將此影響列入考慮。

13.5 低血鈉症 (Hyponatremia)

- 13.5.1 服用 ASM 中的 Carbamazepine 和 Oxcarbazepine 可能會引起低血鈉症。
- 13.5.2 可能造成低血鈉症的危險因子包括老年人、高劑量、未服藥前就有較低的血鈉數值、服用多種 ASM 以及女性病人。
- 13.5.3 使用上述藥物，建議監測血中鈉的濃度，如出現明顯症狀，應考慮減輕劑量或更換成其他 ASM。

13.6 神經心理的影響 (Neuropsychiatric issues)

- 13.6.1 部分 ASM 可能會因為增加抑制性神經傳導物質的濃度及壓抑神經細胞的興奮性 (excitability)，進而影響服藥者的認知功能 (Cognitive Adverse Effects, CAEs) (表 13-3)。



表13-1. Effects of ASMs on bone health

Antiseizure medications	25(OH)D3	PTH	Sex hormones	Homocysteine	Bone mineral density	Bone fracture risk
Clonazepam	↓	—			↓	↑
Carbamazepine	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Phenobarbital	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Primidone					↓	
Phenytoin	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Valproic acid	↓?	—	↓	↑	↓	
Gabapentin					↓	
Lamotrigine	—			—	—	
Levetiracetam	—				↓	
Oxcarbazepine	↓	↑		↑	↓	↑
Topiramate				↑	↓	↑?
Zonisamide						↑?

↑Increased, ↓decreased, — no effect, ? controversial

Adapted from Safahani et al. *Neurological Sciences* 2020;41:3491-3502.

表13-2. Effects of ASMs on the body weight、insulin resistance and lipid abnormalities

Antiseizure medications	Weight	Insulin resistance	Lipid abnormalities
Cannabidiol	↓		
Carbamazepine	↑	↑	↑
Clobazam			
Eslcarbazepine acetate	—		—?
Felbamate	↓		
Gabapentin	↑	↑	
Lacosamide	—		
Lamotrigine	—		
Levetiracetam	—		
Oxcarbazepine	↑		↑
Perampanel	↑		
Pregabalin	↑	↑	
Phenobarbital			↑
Phenytoin	—	↑	↑
Rufinamide	↓		
Topiramate	↓		↑
Valproic acid	↑	↑	↑
Vigabatrin	↑		
Zonisamide	↓		

↑Increased, ↓decreased, — no effect, ? controversial

Adapted from Safahani et al. *Neurological Sciences* 2020;41:3491-3502.



表 13-3. Hierarchy of ASMs according to their known effects on cognition (assessed via objective tests) and behavior.

	Attention and executive functions	Memory	Language	Behavior and mood ^a
Lamotrigine	0/↑	0	0	(↓) /↑
Lacosamide	0			0
Levetiracetam	0/↑	0/ (↑)		↓/ (↑)
Oxcarbazepine	(↓) / (↑)	0		(↑)
Rufinamide	0			
Eslicarbazepine Acetate*	(↓)	0		
Vigabatrin	0	0	0	↓
Perampanel	0	0		↓
Stiripentol				↓
Pregabalin	0	(↓)	0	↓/↑
Valproic acid	↓	0/ (↓)	0	↑
Tiagabine	0	0/ (↓)	0	↓
Ethosuximide	(↓)			↓
Felbamate	(↓)			↓
Gabapentin	0/ (↓)	0/ (↓)	0	(↓) /↑
Clobazam	↓	0		(↓) /↑
Carbamazepine	↓	↓	(↓)	↑
Zonisamide	(↓)	(↓)	(↓)	↓
Phenobarbital/	↓	(↓)		↓
Primidone				
Phenytoin	↓	↓		↓/ (↑)
Topiramate	↓	↓	↓	↓/ (↑)

↓: negative effect; ↑: positive effect; () : possible effect; 0: no effect; blank: no sufficient evidence;

^a For details see Perucca P and Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy & Behavior* 2013;26:440-449.

No sufficient information on neuropsychological side effects for brivaracetam, retigabine, and sultiamide.

Adapted from Witt J and Helmstaedter C. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2017;18:6,551-554.

13.6.2 服用 Topiramate 後約有 10% 的病人可能會出現語言障礙（尋字困難），此副作用與每天服用 Topiramate 的總劑量有關，劑量愈高，出現機會愈大。

13.6.3 FDA 在 2008 年發出警語，針對服用 ASM 可能會引起自殺的念頭或行動，機率大概是 0.2%，提醒癲癇病人、家屬及照顧者要注意服藥者是否有任何行為及思想上



的變化，但是並未指明是所有藥物或是任何特定藥物所引起。而在 2008 年之後，並無大型研究證實任何 ASM 與癲癇病人的自殺念頭或行動有明確的相關性。因此針對自殺議題，建議在開立 ASM 之前，先詢問癲癇病人相關病史。

References:

1. Safahani M, Aligholi H and Asadi-Pooya AA. Management of antiepileptic drug-induced nutrition-related adverse effects. *Neurological Sciences* 2020;41:3491-3502
2. Perucca P and Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy & Behavior* 2013;26:440-449.
3. Witt J and Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2017;18(6):551-554
4. Busko M. FDA advisory members agree antiepileptics pose suicidality risk, need for black-box warning. *Medscape Medical News* 2008.



14. 持續癲癇發作狀態 (Status epilepticus, SE)

14.1 定義 (Definition)

大多數癲癇發作在 5 分鐘內結束，而「持續癲癇發作狀態」傳統上稱為重積性癲癇，廣泛的定義是癲癇發作持續 30 分鐘以上，或在多次發作之間病人的意識並無恢復時稱之。根據 2015 年 ILAE 發表的定義，「持續癲癇發作狀態」可能導因自癲癇發作的停止機制失能或異常的起始機制以致過長的發作狀態。而這樣的狀態，可能因發作的型態及發作的長短造成包括神經元死亡、神經元損傷或神經網路的改變。以此，超過一定的時間 (t_1) 該視為發作已經是持續狀態，再進一步超過第二時間點 (t_2) 就有引起神經損傷、神經元死亡、神經網路改變的後果。臨床上持續抽搐型發作超過 5 分鐘 (t_1)，即可視為持續癲癇發作狀態來處理，若不積極治療控制，會導致發作繼續進行，若發作持續抽搐 30 分鐘 (t_2) 以上，則會導致長期後遺症。

另外，「新發作頑固性持續癲癇發作狀態」(New-onset refractory status epilepticus, NORSE)，意指新的癲癇發作隨即形成持續發作狀態，且難以藥物控制。

14.2 原因 (Etiology)

常見原因包括突然停用 ASM 或鎮靜劑、酒精突然戒斷或過量、中樞神經系統感染、頭部外傷、缺氧、腦瘤、腦中風、代謝異常、基因異常等。但有部分病人無法立即找出清楚的發作原因。

前述 NORSE，沒有急性結構損傷、中毒、代謝異常等立刻可查明原因。據少數病例回顧，自體免疫性腦炎佔主要原因，以 Anti-NMDA receptor encephalitis 最多，Anti-GABA receptor encephalitis、Anti-LGI1 encephalitis、Anti-Caspr2 encephalitis 都曾被報告。



14.3 分類 (Classification)

理想上，對於持續癲癇發作狀態建議以四軸包括：症狀、病因、腦電圖特徵、及年齡作為分類的依據。臨牀上年齡與症狀可即刻評估，腦電圖雖不易即時執行，但腦電圖提供診斷、處置、及預後的參考，仍建議儘快記錄監測腦電圖活動。分類第一軸，關鍵在於有無顯著動作與意識障礙（表 14-1）。

14.3.1 抽搐型持續癲癇發作狀態 (Convulsive status epilepticus)：指病人有持續或間歇性兩側性的異常過度肌肉收縮。

14.3.2 非抽搐型持續癲癇發作狀態 (Nonconvulsive status epilepticus)：指病人無顯著痙攣抽搐的持續發作，但仍可出現局部的抽搐、肌陣攣、自動症 (automatism) 或意識障礙的狀態。須依據臨床觀察與腦電圖檢查，進一步判斷。

表 14-1. Axis I: Classification of status epilepticus

(A) *With prominent motor symptoms*

A.1 Convulsive SE (CSE, synonym: tonic-clonic SE)

 A.1.a. Generalized convulsive

 A.1.b. Focal onset evolving into bilateral convulsive SE

 A.1.c. Unknown whether focal or generalized

A.2 Myoclonic SE (prominent epileptic myoclonic jerks)

 A.2.a. With coma

 A.2.b. Without coma

A.3 Focal motor

 A.3.a. Repeated focal motor seizures (Jacksonian)

 A.3.b. Epilepsia partialis continua (EPC)

 A.3.c. Adversive status

 A.3.d. Oculoclonic status

 A.3.e. Ictal paresis (i.e., focal inhibitory SE)

A.4 Tonic status

A.5 Hyperkinetic SE

(B) *Without prominent motor symptoms (i.e., nonconvulsive SE, NCSE)*

B.1 NCSE with coma (including so-called “subtle” SE)

B.2 NCSE without coma

 B.2.a. Generalized

 B.2.a.a Typical absence status



- B.2.a.b Atypical absence status
- B.2.a.c Myoclonic absence status
- B.2.b. Focal
 - B.2.b.a Without impairment of consciousness
 - B.2.b.b Aphasic status
 - B.2.b.c With impaired consciousness
- B.2.c Unknown whether focal or generalized
 - B.2.c.a Autonomic SE

14.4 處理 (Management)

實際超作應掌握 t1 為開始緊急治療 SE 的時間，避免 SE 持續超過 t2 的原則。儘快終止發作狀態，找出並處理可能引起之原因，預防再次發作，治療持續發作所產生的併發症。(處理細節與用藥濃度參考表 14-1 與 14-2)。

14.4.1 非 ASM 的處置：如第四章對新診斷癲癇病人的一般處理。

- (1) 維持並監測生命徵象：所有處置的第一步驟是維持有效換氣及血壓，建立靜脈輸注路徑與重要生命徵象監測（心電圖、血壓、血氧等）。
- (2) 病情評估：詳問病史、分析發作形態、了解持續時間等。身體與神經理學檢查，特別是生命徵象、意識、創傷。
- (3) 血液學檢查：Complete blood count、Na、K、Ca、Mg、blood sugar、renal function、liver function。如必要，進行毒、藥物學檢查，或 P、Creatine kinase。
- (4) 當懷疑有酒癮的可能時，抽完血後靜脈補充 Thiamine 及葡萄糖水。
- (5) 即時矯正電解質、代謝性異常、酸血症、體溫。
- (6) 視發作對生命徵象的影響並配合發作的各階段（如下陳述）積極維持呼吸、血壓，並考慮腦脊髓液檢查確認是否有中樞神經感染。



(7) 如 ASM 按步驟施與仍無法達到有效控制，同時沒有急性結構損傷、中樞神經感染、中毒、代謝異常等立刻可查明原因時，應進一步檢測是否有免疫相關腦炎之抗體篩檢。

14.4.2 ASM 的使用以終止發作（主要針對抽搐型持續癲癇發作狀態）：按發作的狀態與時間，陸續經靜脈注射 ASM（圖 14-1、14-2 與表 14-2）。

(1) 持續癲癇發作 30 分鐘以內：連續或重複發作符合定義的初期 (early status epilepticus)，立即給予 Benzodiazepines 類藥物，包括靜脈注射 Lorazepam 或 Diazepam **A**，或肌肉注射 Midazolam **B**。

- 若癲癇發作無法停止，可於第一給藥後 5-10 分鐘再給予一劑藥物。
- 若不再發作，回復病人原本狀態繼續其他醫療照護。

(2) 10-30 分鐘：一般經第一階段的 Benzodiazepines 治療後，約 35%-45% 機會無法控制發作，意即進入連續癲癇發作狀態形成階段 (established status epilepticus)，此階段用藥以注射型 ASM 為主。在 2019 NEJM 以第二線 Fosphenytoin、Levetiracetam 和 Valproate 針對這階段的隨機治療試驗(ESETT)顯示藥品間無優劣的差異。如果對二線治療沒有反應，則考慮嘗試另一二線藥物（如 Lacosamide 或 Brivaracetam）。綜合分析 (meta-analysis) 幾個隨機試驗顯示二線藥物對呼吸及血壓的抑制無差別，Valproic acid 跟 Lacosamide 有較好的安全與耐受性。

(3) 超過 30 分鐘以上：藥物不反應之頑固型持續癲癇發作狀態 (refractory status epilepticus)：持續



癲癇發作，無法經前述 Benzodiazepines 與 ASM 注射有效控制發作的階段。

- 此階段用藥原則上須加上全身性麻醉藥物包括 Midazolam 、 Propofol 、 Phenobarbital 、 Thiopental 或 Pentobarbital ，設法停止發作，減少因失去生理代償所引起的併發症。
- 選用全身性麻醉性藥物時，需在加護單位內插入氣管內管並使用呼吸器，監測血壓以適時調升血壓。
- 警示：衛生署並未核准 Propofol 做為預防或治療頑固型持續癲癇發作狀態，提醒醫師為病人處方該藥品時宜謹慎評估病人之用藥風險與效益。

(4) Super-refractory status epilepticus : 指在使用全身性麻醉藥物後，仍有連續或反覆癲癇發作超過 24 小時，死亡率高達 30%-50% 。

- 進入藥物不反應之頑固型持續癲癇發作狀態後，癲癇仍難以控制時，可考慮其他藥物如 Ketamine 、鎂、吸入型全身麻醉藥、免疫療法 (Corticosteroid pulse therapy 、 IVIG) 與 Pyridoxine ，或非藥物的方法如迷走神經刺激術、深部腦刺激術、生酮飲食、低溫（攝氏 32-34 度）、穿顱磁刺激、手術等少數報告過成功的方式。

備註：許多為回顧型文獻或指引細分發作持續狀態成更多階段，甚至延伸至非醫療環境的場所開始計算。但仍以抵達醫院急診或住院中發生持續癲癇後進行醫護處置較為實務。

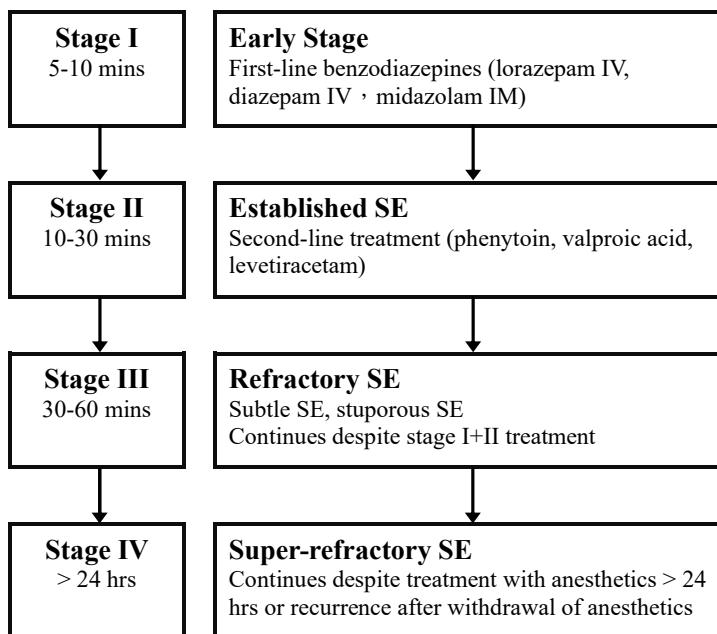


14.4.3 達成控制癲癇發作目標的評估與後續處理：當進入使用麻醉性藥物的情況下，病人仍可能處於隱晦性（subtle）持續狀態。

- (1) 腦電圖監測：達到腦部活動進入猝發-壓抑（burst-suppression）的狀態並維持 24 小時為一般建議的目標。之後以 6 到 12 小時持續監測的情況下，逐漸減少麻醉性藥物。三相波或稍鈍的銳波在減藥的階段常見，並不需要視為發作。但若再出現棘波就需謹慎考慮癲癇仍持續發作。
- (2) 口服藥物輔助控制：在藥物注射同時，下列口服藥物也被建議可以從鼻胃管施予如 Topiramate、Pregabalin、Levetiracetam 與 Lacosamide。



圖 14-1. 抽搐型持續癲癇發作狀態的治療階段*



*臨牀上持續發作超過 5 分鐘，就可視為持續癲癇發作狀態來處理

*在 stage II，如果對 Phenytoin、Levetiracetam 和 Valproic acid 沒有反應，則考慮嘗試另一種二線藥物（如 Lacosamide 或 Brivaracetam）

Adapted from Shorvon S and Ferlisi M. Brain 2011;134:2802-2818; Shorvon S and Trinka E. Epilepsia 2018;59:s128-134.



圖 14-2. 實際操作時程。各 SE 型態 stage I t1 開始緊急治療時間，避免 SE 持續超過 t2 成為 Stage III (Refractory SE)。

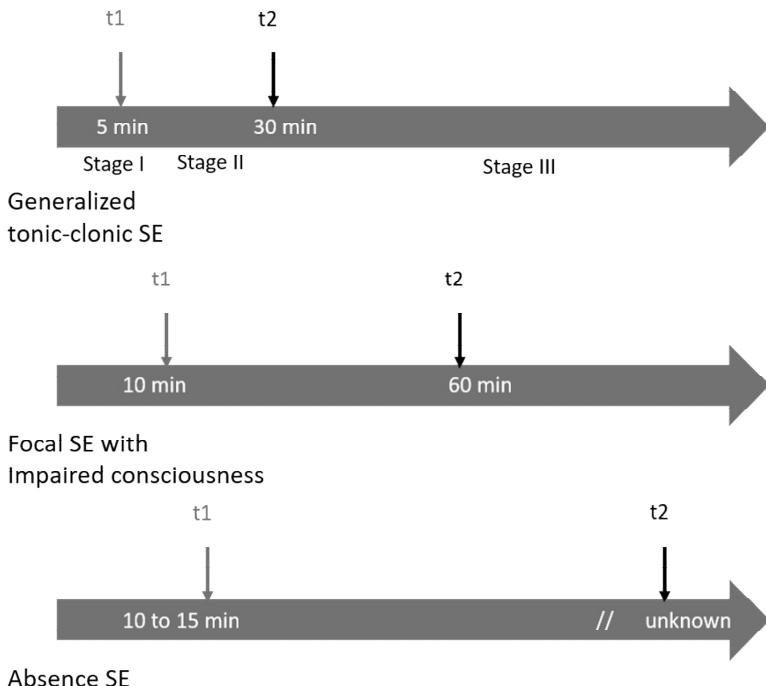




表 14-2. 醫院內處理抽搐型持續癲癇發作狀態的藥物劑量參考

Stage 1: stage of early status (0-10/30 min)
Lorazepam (initial 4 mg slow IV push, may repeat once) Midazolam (initial 10 mg IM, may repeat once) Diazepam (10 mg slow IV push, may repeat once)
Stage 2: stage of established status (10/30-60/90 min)
Phenytoin (initial 15-20 mg/kg IV infusion at 50 mg/min, additional Phenytoin 5-10 mg/kg/day IV infusion at 50-75 mg/min) Valproic acid (initial 15-30 mg/kg IV infusion at 3-6 mg/kg/min, maintain dose 20-30 mg/kg/day IV infusion) Levetiracetam (initial 30-60 mg/kg IV infusion, maintain dose 2000-4000 mg/day IV infusion) Lacosamide (200-400 mg IV rapid loading dose over 3-5 min, followed by a daily dose of 200-400 mg) Brivaracetam (200 mg IV rapid loading dose over 3-5 min, followed by 100 mg Q12H IV infusion)
Stage 3: stage of refractory status (> 60/90 min)
Midazolam (0.1-0.3 mg/kg at 4 mg/min IV bolus, followed by a continuous IV infusion of 0.05-0.4 mg/kg/hr) Phenobarbital (10-20 mg/kg IV infusion at 100 mg/min, maintain dose 1-3 mg/kg/day) Propofol (1-2mg/kg IV bolus, followed by a continuous IV infusion of 5-10 mg/kg/hr) Pentobarbital (10-20 mg/kg at 25 mg/min IV bolus, followed by a continuous iv infusion of 0.5-3 mg/kg/hr) Thiopental (100-250 mg IV bolus over 20 s, followed by a continuous IV infusion of 3-5 mg/kg/hr)

* 較後期（如 stage2 或 stage3）之處置應包含較前期（stage1 或 stage1 與 2）之處置

* 粗體字型為一般較為建議或方便換算的劑型、劑量。

Adapted from Traynor BJ and Hardiman O. *The New England Journal of Medicine* 1998;339:410; National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care.* October 2004; Shorvon S et al. *Epilepsia* 2008;49:1277-1285; Guideline Development Group. *The Hong Kong Epilepsy Guideline 2009.* *Hong Kong Medical Journal* 2009;15, Suppl 5:6-28; Rossetti A and Lowenstein DH. *Lancet Neurology* 2011;10:922-930; Trinka and Kalviainen. *Seizure* 2017;44:65-73.

References:

- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(10):1515-1523.
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocritical Care* 2012;17(1):3-23.



3. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents* 2016;16(1):48-61.
4. Pollak L, Gadelman-Marton R, Margolin N, et al. Clinical and electroencephalographic findings in acutely ill adults with non-convulsive vs convulsive status epilepticus. *Acta Neurological Scandinavica* 2014;129(6):405-411.
5. Pro S, Vicenzini E, Rocco M, et al. An observational electro-clinical study of status epilepticus: from management to outcome. *Seizure* 2012;21(2):98-103.
6. Shorvon S, Baulac M, Cross H, et al. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008;49(7):1277-1285.
7. Trinka E and Leitinger M. Management of status epilepticus, refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2022;28(2):559-602.
8. Rossetti AO and Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurology* 2011;10(10):922-930.
9. Shorvon S and Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134(Pt 10):2802-2818.
10. Trinka E and Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure* 2017;44:65-73.
11. Sathe AG, Underwood E, Coles LD, et al. Patterns of benzodiazepine underdosing in the Established Status Epilepticus Treatment Trial. *Epilepsia* 2021;62(3):795-806.
12. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395(10231):1217-1224.
13. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 2019;381(22):2103-2113.
14. Lee K, Klein P, Dongre P, et al. Intravenous brivaracetam in the management of acute seizures in the hospital setting: a scoping review. *Journal of Intensive Care Medicine* 2022;37(9):1133-1145.



15. 非抽搐型持續癲癇發作狀態 (Non-convulsive status epilepticus, NCSE)

15.1 定義 (Definition)

持續癲癇發作狀態可依發作時是否有抽搐動作分為抽搐和非抽搐 (convulsive and non-convulsive status epilepticus) (表 15-1)；為免混淆，此章節以非抽搐型為主；根據 2015 ILAE 最新定義為腦部神經元不正常活動導致異常行為或認知狀態改變時間過久可能引起神經功能長期損傷 (已詳述於前一章節)，但無明顯動作表徵。

15.2 臨床症狀與診斷 (Clinical symptom and diagnosis)

15.2.1 依照發作症狀可分為 (1) NCSE with coma (2) NCSE without coma，臨床上後者常有前兆及自律神經症狀，前者若未及早診斷治療，可能危及生命。當臨床症狀有所懷疑，即應積極確立診斷 (表 15-1 與 15-2)；此時腦電圖是最重要的診斷依據，目前多以 2013 Salzburg criteria 為基準 (見 15.2.4)。

表 15-1. 應懷疑可能為 Non-convulsive status epilepticus 的情況

Patients who have a generalized tonic-clonic seizure and a prolonged postictal period
Patients with altered sensorium who demonstrate subtle signs, such as twitching or blinking and/or fluctuating mental status
Patients in whom no other cause is available to explain the altered sensorium, especially in those who have a history of a previous seizure, even if remote
Unexplained stupor or confusion in the elderly, especially those taking neuroleptic medications
Stroke patients who look clinically worse than expected
Patients with altered mental status in whom no other cause is available to explain the altered sensorium

Adapted from Shan AM et al. Emergency Medicine Australasia 2009;21:352-366.



表 15-2. Non-convulsive status epilepticus 臨床表現

Delusions
Paranoia
Hallucinations
Catatonia
Psychosis
Automatisms
Cyclonic jerks
Eye twitching
Eye deviation
Verbal perseveration
Aphasia
Speech arrest
Disorganized speech

Adapted from Shan AM et al. Emergency Medicine Australasia 2009;21:352-366.

15.2.2 決定 NCSE 預後的最重要因素和 GCSE (generalized convulsive status epilepticus) 一樣，在於可否早期發現致病因，雖然其不如 GCSE 般有高致死率，但早期診斷致病因子，有助於減少長時間發作對神經細胞造成的可能傷害或併發症。

15.2.3 NCSE 的成因，除了和 GCSE 一樣常見的外傷、感染、腦中風外，比較不同的是 NCSE 常和使用藥物有關，包括抗生素 (Cephalosporine 、 Carbapenem) 、抗精神病狀藥物 (psychotropic drugs) 、 ASM (Carbamazepine) 、 Digoxin 、 Chloroquine 、 Ifosfamide 等；甚至突然停止使用 Benzodiazepine 也會有引起 NCSE 的可能。

15.2.4 診斷 NCSE 步驟和 GCSE 大致相同，腦電圖更是不可或缺的診斷工具，任何懷疑為 NCSE 的個案，均應積極使用腦電圖監錄以確定診斷（表 15-3 及圖 15-1）。



表 15-3. NCSE 腦電圖診斷標準

Patients without known epileptic encephalopathy

- EDs >2.5 Hz, or
- EDs ≤ 2.5 Hz or rhythmic delta/theta activity (>0.5 Hz) AND one of the following:
 - EEG and clinical improvement after IV ASM*, or
 - Subtle clinical ictal phenomena, or
 - Typical spatiotemporal evolution**

Patients with known epileptic encephalopathy

- Increase in prominence or frequency when compared to baseline **with** observable change in clinical state
- Improvement of clinical and EEG* features with IV ASMs

* If EEG improvement without clinical improvement, or if fluctuation without definite evolution, this should be considered **possible NCSE**.

** Incrementing onset (increase in voltage and change in frequency), or evolution in pattern (change in frequency >1 Hz or change in location), or decrementing termination (voltage or frequency).

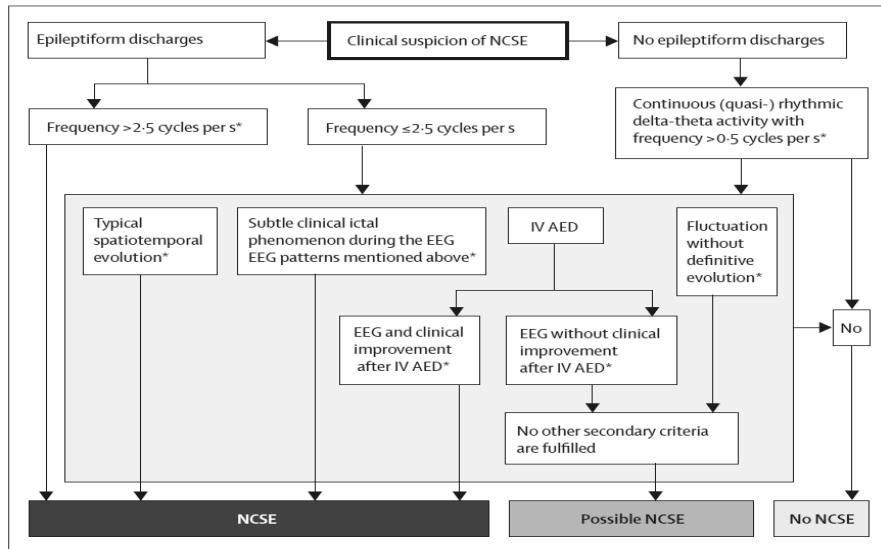
EDs: epileptiform discharges (spikes, polyspikes, sharp-waves, sharp-and-slow-wave complexes)

IV ASM: intravenous antiseizure medications

Adapted from Trinka E and Kalviainen R. Seizure 2017;44:65-73.



圖 15-1. Salzburg EEG criteria for the diagnosis of NCSE



Adapted from Leitinger M et al. Lancet Neurol 2016; 15:1054-62.

備註：1. >2.5 cycles per s 表示每十秒記錄超過 25 個癲癇樣活動

2. 整份腦電圖均為異常，其中每段符合 NCSE 診斷標準的記錄至少持續十秒以上。

15.3 治療（Treatment）

15.3.1 目前仍無充分臨床證據提供 NCSE 的最佳治療方案，依一般專家治療經驗意見，都建議越早開始治療愈好，使用藥物則和 GCSE 大致相同。

15.3.2 治療過程中反應不佳或不如預期時，應重新檢視診斷是否正確，再次尋找致病因。

15.4 預後（Prognosis）

15.4.1 如前所述，NCSE 雖不如 GCSE 有明確證據會造成不可逆的神經元損傷，及早治療仍可避免長期臥床或神智不清可能造成的後遺症，包括吸入性肺炎、外傷、感染或轉換為 GCSE。



15.4.2 至於 NCSE 的致病因中，以中樞神經感染和急性症狀性（acute symptomatic）預後最差，其餘大部分病人只要治療得當，多能恢復良好。

References:

1. Shan AM, Vashi A and Jagoda A. Convulsive and non-convulsive status epilepticus: an emergency medicine perspective. Emergency Medicine Australasia 2009;21:352-366.
2. Trinka E and Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. Seizure 2017;44:65-73.
3. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. Lancet Neurology 2016;15:1054-1062.
4. Pollak L, Gandelman-Marton R, Margolin N, et al. Clinical and electroencephalographic finding in acutely ill adults with non-convulsive vs convulsive status epilepticus. Acta Neurologica Scandinavica 2014;129:405-411.



16. 癲癇猝死症（Sudden unexpected or unexplained death in epilepsy, SUDEP）

16.1 定義（Definition）

根據 Nashef 等學者提出的 SUDEP 的定義為「突然、非預期性的癲癇病人死亡，無論當下是否有被目擊到發作（seizure），且原因需排除外傷、溺水、毒物、器質性病變或持續癲癇發作狀態等」。

16.2 發生率（Incidence）

- 16.2.1 流行病學顯示癲癇病人較一般人有更高的猝死率（約 10 到 20 倍）。
- 16.2.2 癲癇病人的死亡可能來自癲癇相關的傷害，如持續癲癇發作狀態、外傷、自殺、癲癇猝死症等原因，而其中約有 8% 到 18% 的死亡是癲癇猝死症造成的，尤其是在發作次數頻繁、控制不佳的年輕癲癇病人。
- 16.2.3 癲癇猝死症發生率依各研究定義及族群相異而略有不同，成人癲癇病人每年發生率約為千分之一，兒童病人發生率可能更低，換言之，絕大部份的癲癇病人並不會發生 SUDEP。

16.3 危險因子（Risk factors）

- 16.3.1 SUDEP 最重要的危險因子為強直陣攣發作的發生頻率（無論是原發性或局部發作續發全面發作）。發作的頻率越高，SUDEP 發生的可能性也就越大。相對於沒有強直陣攣發作的病人，若每年有一到兩次強直陣攣發作的病人有 2.94 倍 SUDEP 的風險，每年 3 到 12 次強直陣攣發作的病人風險更達 8.28 倍。
- 16.3.2 其他相關的危險因子包括：發作型態為全面性強直陣攣發作、ASM 服藥順從性不佳、男性、發病年齡在 16 歲之前、罹患癲癇時間大於 15 年、小於 16 歲併有智能障礙病人、藥物控制不良癲癇、服用 2 種以上的 ASM、結構



性腦部病變或神經學檢查異常、酒癮或精神共病、夜間癲癇發作（nocturnal seizure）或者發作時單獨一人等。

16.4 發生機轉（Mechanism）

- 16.4.1 SUDEP 發生時大多無目擊者，發生的確切機轉仍不明瞭，可能是多重因子造成。
- 16.4.2 目前研究推測 SUDEP 與癲癇發作相關，可能原因包括心血管事件、心律不整、發作時呼吸抑制、自律神經系統影響或是血清素的改變有關。

16.5 預防方法（Prevention method）

- 16.5.1 目前並無明確的預防措施，已知最有效的方法為控制癲癇且降低癲癇發作，特別是全面強直陣攣發作的頻率。臨床醫師宜適時告知病人及家屬有關 SUDEP 的風險。
- 16.5.2 臨床上可行且實際的作法為謹慎選擇 ASM，避免不適當的選藥造成發作頻率增加，避免不需要的多種 ASM，並增進病人的服藥順從性、避免誘發因子或其會與 ASM 產生交互的藥物，並應針對藥物控制不良的癲癇病人尋求可能的外科治療評估（表 16-1）。



表 16-1.

Managing SUDEP risk: desirable standards of care	
Seizure frequency	Maximise seizure control (GTC and nocturnal seizure) with pharmacological and non-pharmacological treatment. Aim for less than 3 seizures per year.
Collateral risk	Work collaboratively with patient, families, and caregivers to deliver person-centred risk reduction. Including advocating nocturnal supervision where indicated.
Access to care	Ensure equitable access to appropriate specialist review and reasonable adjustments for people with intellectual disability.
Co-morbidities	Detailed assessment of physical and psychological co-morbidities including genetic testing, and liaison with relevant specialists.

Adapted from Watkins L et al. Expert Review of Neurotherapeutics 2018;18:265-274; Harden C et al. Epilepsy Currents 2017;17:180-187.

References:

1. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38:S6-8.
2. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56:519-525.
3. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurology* 2008;7:1021-1031.
4. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase sudep risk? A combined analysis. *Epilepsia* 2012;53:249-252.
5. Shankar R, Cox D, Jalihal V, et al. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): development of a safety checklist. *Seizure* 2013;22:812-817.
6. Ryvlin P, Nashef L and Tomson T. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: A realistic goal? *Epilepsia* 2013;54:23-28.
7. Watkins L, Shankar R and Sander JW. Identifying and mitigating Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) risk factors. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2018;18(4):265-274.
8. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice Guideline Summary: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Incidence Rates and Risk Factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy current* 2017;17(3):180-187.



17. 癲癇手術 (Epilepsy surgery)

- 17.1 根據 2010 年 ILAE 的建議，適當使用過兩種不同的 ASM，仍未達到癲癇不發作的病人，為頑固型癲癇，或稱為藥物控制不良癲癇 (Drug-resistant epilepsy)。
- 17.2 藥物控制不良癲癇可以考慮讓病人接受完整評估，考慮手術的可能性。
- 17.3 局部發作之藥物控制不良癲癇，接受病灶切除手術治療比維持藥物治療對癲癇控制佳。手術：719/1621 (44%) vs 藥物：139/1113 (14%)。
- 17.4 顳葉癲癇藥物控制不良時，可以手術的病人，手術比持續藥物治療效果較好。
- 17.5 病灶切除手術治療需詳細手術前評估，包含高解析度核磁共振、錄影腦電圖（必要）、正子攝影、神經心理評估、功能性核磁共振、腦磁圖、瓦達試驗（依據病人狀況需要）。
- 17.6 術前非侵入性檢查無法定位病灶之局部藥物控制不良癲癇，可能由侵入性腦電圖確定致癇病灶，目前可由硬腦膜下電極板或立體定位腦電圖方式檢查。
- 17.7 目前可以執行的術式：
局部切除（顳葉與非顳葉）(focal resection、temporal and extratemporal)、離斷手術 (disconnection surgery) 包含胼胝體切開術 (callosotomy)、腦葉分離 (posterior disconnection)、半腦分離 (hemispherotomy) 等、多次性軟腦膜下方截斷術 (multiple subpial transection)、迷走神經刺激術 (vagus nerve stimulation)、深部電極刺激術 (deep brain stimulation)、加馬刀放射線治療 (GKS)、熱頻燒灼 (radiofrequency ablation) 等。
- 17.8 神經調控（迷走神經刺激術、深部電極刺激術）目前為台灣衛福部核准的藥物控制不良癲癇輔助治療。根據 2013 AAN 建議迷走神經刺激術可以考慮用於 LGS 相關之孩童 C，也可以



用於改善成人癲癇合併憂鬱症 C，小孩植入迷走神經刺激術衍生之感染需小心監測。

17.9 手術執行與否與選擇的術式，應在手術後癲癇減少的次數及可能造成的神經心理影響間做仔細衡量，由不同專業醫師組成之團隊，共同討論後決定對病人最有利的方式。

References:

1. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *New England Journal of Medicine* 2017;377(17):1639-1647.
2. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;81(16):1453-1459.
3. Schmidt D and Löscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurologica Scandinavica* 2005;111:291-300.
4. Schmidt D and Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: a review of controlled studies. *Epilepsia* 2009;50:1301-1309.
5. Spencer S and Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurology* 2008;7:525-537.
6. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research* 2010;89: 310-318.
7. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine* 2001;345:311-318.
8. Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Nature Reviews Neurology* 2019;15(10):594-606.



18. 癲癇與睡眠 (Epilepsy and sleep)

18.1 癲癇與睡眠的關係 (Relation of epilepsy and sleep)

- 18.1.1 睡眠問題常見於癲癇症的病人，大約為正常對照組的兩倍，包含夜間睡眠障礙和白日嗜睡，其原因包括癲癇控制不良、潛在的睡眠疾患、憂鬱症或焦慮症，以及 ASM 之影響。
- 18.1.2 夜間睡眠障礙和白日嗜睡對於癲癇症之控制會有負面之影響，有效的抗癲癇治療可以同時改善癲癇病人的睡眠問題。
- 18.1.3 睡眠多頻道生理檢查 (polysomnography, PSG) 有助於輔助癲癇症病人睡眠障礙之診斷。非快速動眼期睡眠 (non-rapid eye movement sleep, NREM sleep) 包含第一期 (N1)、第二期 (N2) 睡眠，稱為淺睡期，以及第三期 (N3) 睡眠，稱深睡期，又稱慢波睡眠 (slow wave sleep, SWS)。NREM sleep，特別是 N1 和 N2 期為促癲癇性 (pro-seizure)，快速動眼期睡眠 (rapid eye movement sleep, REM sleep) 則為抑癲癇性 (anti-seizure)。
- 18.1.4 對於多灶性或病灶不明確之癲癇或癲癇樣波，REM sleep 出現之癲癇發作或癲癇樣波，有助於輔助診斷癲癇起始區 (ictal onset zone)。REM sleep 的癲癇樣波頻率和病人的每月癲癇發作頻率呈正相關；REM sleep 放電每增加 1%，病人的平均每月癲癇發作頻率就會增加 1.69 倍。
- 18.1.5 不同類型的癲癇各有其發作的睡醒週期。如睡眠相關過動型癲癇 (sleep-related hypermotor epilepsy, SHE) 好發於夜間，而青少年肌陣攣癲癇 (Juvenile myoclonic epilepsy) 則好發於清早醒睡交界時。
- 18.1.6 和健康對照組相比，癲癇病人的 REM sleep 較為減少。而藥物控制不良癲癇病人的快速動眼睡眠又較非藥物控制不良癲癇病人減少。
- 18.1.7 癲癇病人的非快速動眼睡眠穩定性 (NREM stability) 較健康對照組來的低。Cyclic alternating pattern (CAP) rate



較健康對照組來的高。

18.1.5 阻塞性睡眠呼吸中止症 (obstructive sleep apnea, OSA) 為癲癇病人常見的睡眠障礙，特別是藥物控制不良癲癇症和顳葉癲癇症的病人。對於中老年、男性、身體質量指數 (BMI) 和頸圍過高、有高血壓、糖尿病病史，並有打鼾、白日嗜睡、床邊觀察到呼吸停止的癲癇症病人，宜避免增加體重和造成日間嗜睡之抗 ASM，經過睡眠檢查診斷為 OSA 之病人，經適當有效的治療之後，可以同時改善 OSA 症狀與癲癇症之控制。

18.2 容易與睡眠障礙混淆的癲癇 (Epilepsy misdiagnosed as sleep disorders)

18.2.1 睡眠相關過動型癲癇 (sleep-related hypermotor epilepsy, SHE)

- (1) 發作期間大於 20 秒，舊名稱為夜間陣發性肌張力不全 (nocturnal paroxysmal dystonia, NPD)，容易被混淆，已經不再使用。
- (2) 臨床表現可以是動作輕微之陣發性覺醒 (paroxysmal arousal)，發作時間小於 20 秒。
- (3) 過動型癲癇發作後可能轉變為動作更為複雜之癲癇性夜間遊蕩 (epileptic nocturnal wandering)，發作期間大於 120 秒，發作時容易離開床鋪，甚至造成睡眠傷害。
- (4) 發作時可以出現單側肢體肌張力異常姿勢 (dystonic posturing) 或呈現兩側肢體不對稱之張力性癲癇 (bilateral asymmetric tonic seizure, BATS)。
- (5) 出現在 NREM sleep。
- (6) 發作期間短 (通常小於 1 分鐘)。
- (7) 發作頻率高 (通常一個晚上大於 3–5 次)。
- (8) 發作通常聚集成串 (clusters)。



- (9) 沒有發作後之神智混亂現象 (postictal confusion) 或很短暫。
- (10) 發作間之腦電圖 (inter-ictal EEG) 通常無癲癇樣波，發作時之腦電圖 (ictal EEG) 通常為動作和肌電圖之干擾波。
- (11) 容易被誤診為類睡症 (parasomnias)、假性癲癇或心因性非癲癇性發作，必須借助同步腦電圖和 PSG 錄影記錄診斷。

18.2.2 顛葉癲癇：雖然無夜間好發傾向，睡眠中發作的顛葉癲癇仍然必須與類睡症做鑑別診斷。

18.3 容易與癲癇混淆的睡眠障礙 (Sleep disorders misdiagnosed as epilepsy)

18.3.1 非快速動眼期類睡症 (NREM parasomnias)

- (1) 發作在第三期睡眠 (N3)，也就是 SWS，又稱覺醒障礙症 (disorders of arousal)。
- (2) 包含 sleep walking (睡遊症)、sleep terrors (夜驚症) 和 confusional arousal (覺醒困惑症)。
- (3) 發作通常起始於嬰幼兒期，有家族傾向，睡眠剝奪、感染或外界壓力易誘發。
- (4) 通常發生在睡眠期前 1/3 時段，發作時不伴隨明顯的夢境。
- (5) 病人處在半睡半醒的狀態，對外界沒有反應或反應遲鈍。
- (6) 醒來後對於發生的事件沒有記憶或記憶模糊。
- (7) 多半不需治療，預後良好。

18.3.2 快速動眼期類睡症 (REM parasomnias)

- (1) 包含快速動眼期行為障礙症 (REM sleep behavior disorder, RBD)、夢魘 (nightmare disorder) 和孤立性睡眠麻痺 (isolated sleep paralysis) 等，其中以 RBD 最為重要。



(2) RBD 病人以 50 歲以上的男性居多，主要的臨床表現為夢境實演 (dream-enacting behavior) 和睡眠傷害 (sleep injury)，必須依賴 PSG 診斷，在 REM 期無法表現「肌肉失張力」之正常生理現象 (REM sleep without muscle atonia, RSWA)。使用低劑量 Clonazepam 藥物可以有效控制，但是 10 年內大約有五成的機率演變成 α -synucleinopathy，包括 Parkinson's disease 或 atypical parkinsonism Parkinsonism plus syndrome)。

18.3.3 睡眠相關動作障礙症 (Sleep-related movement disorders)

- (1) 包含入睡抽動 (hypnic jerks)，週期性肢體抽動症 (periodic limb movement in sleep, PLMS 和 periodic limb movement disorder, PLMD)、睡眠相關節律性動作障礙症 (sleep-related rhythmic movement disorder)、睡眠相關磨牙症 (sleep-related bruxism) 等，其中以 PLMS 最為重要。
- (2) PLMS 為發生在 NREM sleep 的動作障礙症，主要的臨床表現為間歇性的大拇指和踝關節背屈 (dorsiflexion)，嚴重時可以造成膝關節和髋關節屈曲 (flexion)，可能因此干擾夜間睡眠和造成白日嗜睡。必須依賴 PSG 診斷，對於 dopamine agonists (Ropinirole、Pramipexole) 和 Clonazepam 反應良好。
- (3) 在藥物控制不良癲癇 (Drug-resistant epilepsy) 和夜間發作 (nocturnal seizure) 的病人中有較高的機率合併不寧腿症候群 (restless legs syndrome, RLS)，而若有癲癇病史的患者出現反覆性的 PLMS 或感覺異常時容易被當作局部癲癇控制不良進而加上額外的 ASMs，然而 ASMs 對於不寧腿症候群有明確療效的只有 alpha-2-delta antagonists 和 Perampanel，導致不寧腿的症狀無法獲得改善；



而癲癇病人合併 RLS 後其夜間睡眠會片斷化 (fragmented sleep) 且在白天會更加嗜睡 (excessive daytime sleepiness) 進而造成癲癇控制困難，因此在上述兩種發作類型的病人若有夜間肢體抖動和反覆性的感覺異常時需與 RLS 做明確的鑑別診斷。

18.3.4 精神性疾患：包含 psychogenic non-epileptic seizure (PNES, 心因性非癲癇性發作) 和 nocturnal panic attack (夜間恐慌症發作)。

18.3.5 其他陣發性夜間疾患：包含 catathrenia (夜間呻吟) 和 somniloquy (說夢話)。

18.4 不同的抗癲癇藥物對睡眠的影響 (The effect of ASMs on sleep) (表 18)：

18.4.1 ASM 有可能改變夜間睡眠結構和造成白日嗜睡，建議列入癲癇病人睡眠障礙的鑑別診斷。

18.4.2 ASM 如果造成體重增加或白日嗜睡，對於同時罹患阻塞型睡眠呼吸中止症 (obstructive sleep apnea) 的癲癇病人要小心使用。

18.4.3 根據臨床試驗所做的統合分析發現：

- (1) 鈣離子通道阻斷劑和 GABA enhancer 會增加 SWS。
- (2) GABA enhancers 會減少 REM sleep。
- (3) 鈣離子通道阻斷劑可增進睡眠效率 (sleep efficiency)。

18.4.4 統合分析的次分析 (subgroup analysis) 發現：

- (1) Gabapentin、Pregabalin 和 Tiagabine 會增加 SWS。
- (2) Tiagabine 會減少 REM sleep。
- (3) Pregabalin 可增進睡眠效率。
- (4) Levetiracetam 不影響 SWS、REM sleep 和睡眠效率。



表 18. 各種 ASM 對睡眠結構的影響

	Level of evidence	SE/TST	SL	WASO	Arousal/awake	N1	N2	SWS	REM
Carbamazepine									
Healthy adults	III	↑	↓	↓	↓	—	—	↑	↓
Patients	II	—	—	—	—	—	—	↑	—
Clobazam									
Healthy adults	I	—	↓	↓	—	↓	↑	↓	—
Gabapentin									
Healthy adults	I	—/↑	—	—/↓	—/↓	—	—	—/↑	—
Lamotrigine									
Patients	III	—	—	—	—	—	↑/—	↓/—	↑/—
Levetiracetam									
Healthy adults	I	↑	—	↓	—	—	↑	↑	↓
Patients	I	—	—	—	—	—	↑	↓	—
Phenobarbital									
Healthy adults	I	—	—	—	↓	—	↑	—	↓
Patients	III	—	↓	—	↓	—	↑	—	↓
Phenytoin									
Patients	III	—	↓	—	—	↑	↓	↓/↑	↓
Pregabalin									
RLS patients	I	—	—	↓	—	—	—	↑	—
Fibromyalgia	I	↑	—	—	—	↓	—	↑	—
Tiagabine									
Healthy adults	I	—	—	—	—	—	—	↑	↓
OSA patients	I	—	—	—	—	—	—	—	—
Topiramate									
Patients	III	—	—	—	—	—	—	—	—
Valproic acid									
Healthy adults	—	—	—	—	—	↑	—	—	—
Patients	III	—	—	—	—	—	—	—	—
Vigabatrin									
Patients	III	—	—	—	—	—	—	—	—
Zonisamide									
OSA patients	I	—	—	—	↓	—	—	—	—
Patients	III	—	—	—	NA	NA	NA	NA	NA

MWT, maintenance of wakefulness test; MSLT, multiple sleep latency test; N1, stage N1; N2, stage N2; N3, stage N3; N4, stage N4; SWS, slow-wave sleep;
REM, stage REM; TST, total sleep time; SE, sleep efficiency; WASO, wakefulness after sleep onset; ↓, decrease; ↑, increase; —, no change; NA, not available.

Adapted from Yeh WC and Hsu CY. Sleep Medicine 2021;81:319-326; Jain SV and Glauser TA. Epilepsia 2014;55:26-37.

References:

- Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy & Behavior* 2007;10(3):417-425.
- Eskandari D, Zou D, Karim M, et al. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *The European Respiratory Journal* 2014;44:140-149.
- Feld GB, Wilhelm I, Ma Y, et al. Slow wave sleep induced by GABA agonist tiagabine fails to benefit memory consolidation. *Sleep* 2013;36:1317-1326.
- Garcia-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep* 2014;37:635-643.



5. Jain SV and Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* 2014;55:26-37.
6. Li P, Ghadessohi S, Jafari B, et al. Characteristics of refractory vs. medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. *Seizure* 2012;21: 717-721.
7. Malow BA and Aldrich MS. Localizing value of rapid eye movement sleep in temporal lobe epilepsy. *Sleep Medicine* 2000;1:57-60.
8. Malow BA, Levy K, MATUREN K, et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000;55:1002-1007.
9. Ng MC. Maximizing the yield of rapid eye movement sleep in the epilepsy monitoring unit. *J Clinical Neurophysiology* 2017;34:61-64.
10. Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, et al. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Sleep Research* 2017;26:166-170.
11. Rocamora R, Álvarez I, Chavarría B, et al. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure* 2020;76:137-142.
12. Rosenberg RP, Hull SG, Lankford DA, et al. A randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled, multicenter, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2014;10:1093-100.
13. Roth T, Bhadra-Brown P, Pitman VW, et al. Pregabalin improves fibromyalgia-related sleep disturbance. *The Clinical Journal of Pain* 2016;32:308-312.
14. Serafini A, Kuaté C, Gelisse P, et al. Sleep before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2012;21:260-265.
15. Taranto-Montemurro L, Sands SA, Edwards BA, et al. Effects of tiagabine on slow wave sleep and arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2017;40:zsw047.
16. Van Golde EG, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy: prevalence, impact and treatment. *Sleep Medicine Reviews* 2011;15:357-368.
17. Yeh WC, Lai CL, Wu MN, et al. Rapid eye movement sleep disturbance in patients with refractory epilepsy: A polysomnographic study. *Sleep Medicine* 2021;81:101-108.
18. Yeh WC, Lu SR, Wu MN, et al. The impact of antiseizure medications on polysomnographic parameters: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine* 2021;81:319-326.
19. Yeh WC, Lin HJ, Li YS, et al. Non-rapid eye movement sleep instability in adults with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of cyclic alternating pattern. *Sleep* 2022;45(4):zsac041.
20. Yeh WC, Lin HJ, Li YS, et al. Rapid eye movement sleep reduction in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2022;96:46-58.
21. Li YS, Yeh WC, Chang YH, Hsu CY. Restless Legs Syndrome in Patients with Epilepsy: Risk analysis, Polysomnography, and Quality of Life evaluation. *Sleep* 2023 (In press).



19. 癲癇與神經精神共病 (Neuropsychiatric comorbidities in epilepsy)

19.1 情感障礙 (Affective disorders)

19.1.1 憂鬱症是癲癇病人最常見的精神疾患之一，其盛行率可達 23%。癲癇病人罹患憂鬱症的風險是一般人的 2.7 倍。

19.1.2 根據憂鬱與癲癇發生的時序關係，可將憂鬱分為

(1) 發作期：精神相關症狀約佔預兆的 25%，其中情緒改變約佔 15%，以焦慮、害怕最為常見，憂鬱症狀次之。

(2) 發作前期：典型的表現為發作前數小時至數天病人有低落的情緒。

(3) 發作後期：發作後的憂鬱症狀持續約 24 小時，具有憂鬱症病史的病人有較高風險。

(4) 發作間期：根據不同的症狀、嚴重度又可分為重鬱症 (major depressive disorder)、輕鬱症 (dysthymic disorder)、雙極性疾患 (bipolar disorder) 等。

19.1.3 憂鬱的嚴重程度目前以 Beck Depression Inventory Score (BDI-II) 為通用之評估工具，分數介於 14-19 為輕度，20-29 為中度，超過 30 分則為重度。

19.1.4 對於輕度憂鬱之癲癇病人，治療先選擇心理教育 (psychoeducation) 或心理療法 (psychotherapy)。當有需要使用藥物治療時，以選擇性血清素再吸收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 為優先選擇 **B**。

19.1.5 對於中度或重度憂鬱之癲癇病人，藥物治療以 SSRIs 為優先選擇 **B**。

19.1.6 如果病人有自殺念頭或意圖時，建議將病人轉介給精神科醫師進行緊急評估。



- 19.1.7 當病人有精神病性憂鬱症 (psychotic depression) 時，合併使用抗憂鬱劑與抗精神藥物是起始治療的合適選擇，並建議轉介給精神科醫師進一步評估。
- 19.1.8 當治療雙極性疾患時，選擇情緒穩定劑可減少復發，部分抗癲癇藥物具此效果，如 Carbamazepine、Valproate、Lamotrigine、Oxcarbazepine 等。但常可發現單獨使用上述藥物無法改善憂鬱症狀，此時可短期搭配抗憂鬱劑協同治療。
- 19.1.9 整體來說，癲癇病人服用 SSRI 並不會顯著增加癲癇發作的風險 C。
- 19.1.10 當使用 SSRI 但效果不佳時，可先評估病人對於目前治療的順從性。如果考慮換藥時，選擇 Venlafaxine 是合理的 C。
- 19.1.11 當憂鬱症狀改善後，抗憂鬱藥物治療建議繼續維持至少 6 個月，而減藥時採取的策略建議以階梯式逐漸減低為優先。

19.2 焦慮症 (Anxiety disorders)

- 19.2.1 成人癲癇病人中焦慮症的盛行率估計為 8-27%。
- 19.2.2 焦慮症狀會對癲癇病人的生活品質產生負面影響，尤其在合併憂鬱的情況下。焦慮症也會增加自殺的風險。
- 19.2.3 癲癇病人產生焦慮症共病的常見危險因素包括憂鬱症、抗癲癇藥物副作用、失業、較低的教育程度、慢性健康問題和女性。
- 19.2.4 癲癇病人產生焦慮症共病與是否為藥物控制不良癲癇、癲癇病灶位置、左右腦半球、及癲癇類型之間的關係並不明確。
- 19.2.5 根據症狀與癲癇發作的時間關係，可以將焦慮症狀分為發作期 (peri-ictal) 或發作間期 (inter-ictal)。另外，醫源性焦慮症也可能因藥物副作用或交互作用(如添加具



有焦慮副作用的抗癲癇藥、停用具有抗焦慮特性的抗癲癇藥、或添加酵素誘導型抗癲癇藥而導致併用的抗精神藥物濃度降低)、或癲癇手術治療的因素產生。以上各類型症狀可以同時出現在一位癲癇病人身上。

表 19-1. 癲癇病人焦慮症狀及焦慮症分類

	分類	常有的狀況
發作期 (Peri-ictal)	發作前：癲癇發作前 1 至 3 天出現焦慮。 發作中：焦慮為癲癇發作症狀的一部分 發作後：癲癇發作後 3 天內開始產生焦慮症狀	發作期恐懼(Ictal fear) 跟癲癇發作相關的焦慮感
發作間期 (Interictal)	符合 DSM-5 分類標準的典型焦慮症 與癲癇相關的特定焦慮症	廣泛性焦慮症 (GAD) 強迫症 恐慌症 廣場恐懼症 社交恐懼症 預期癲癇將發作的焦慮(Anticipatory seizure anxiety) 癲癇發作恐懼症(Seizure phobia) 癲癇社交恐懼症 (Epileptic social phobia) 癲癇恐慌症(Epileptic panic disorder)

Adapted from Hingray C. et al. Current Psychiatry Reports 2019;21:40.

19.2.6 鑑於焦慮症狀在癲癇病人的高發生率，可考慮在癲癇診斷時、抗癲癇藥物開始、調整抗癲癇藥物之前和之後、以及常規回診等時間點對病人進行焦慮症狀篩檢。最常用的篩檢工具是 Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7)，並有經過驗證的正體中文版本 **C**。

19.2.7 目前尚無針對發作期焦慮症狀、癲癇相關的特定焦慮症（如預期癲癇將發作的焦慮）或醫源性焦慮症的專用篩檢工具。因此，要靠臨床醫師平時細心注意病人是否有焦慮症狀，並適時詢問病人是否有相關情形來評估。

19.2.8 因為缺少研究資料佐證癲癇病人對各類抗焦慮藥物治療的效果，目前原則上參考一般焦慮病人的治療準則做



處理，可以考慮使用的藥物包括 SSRI、正腎上腺素與血清素回收抑制劑 (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)、三環抗憂鬱劑 (Tricyclic antidepressants, TCA)、苯二氮平類 (Benzodiazepine, BZD)、Pregabalin 等。

19.2.9 肝臟酵素 cytochrome P 和 UGT 系統有助於所有抗憂鬱藥的代謝，當與抗癲癇藥物併用時，建議根據臨床反應進行臨床監測和劑量調整。

19.3 思覺失調症與其他精神症 (Schizophrenia and other psychoses)

19.3.1 精神症 (psychosis) 在癲癇病人上主要可分為：(1) 發作期精神病 (ictal psychosis)；(2) 發作後精神病 (postictal psychosis)；(3) 發作間期精神病 (interictal psychosis, chronic psychosis)。另外在少數癲癇病人可見：非傳統精神病（又稱為強迫正常化，alternative psychosis, forced normalization）或癲癇手術後新生精神病 (de novo psychosis following epilepsy surgery)。

19.3.2 癲癇病人罹患精神病的危險因子包含早發型癲癇、顳葉癲癇、癲癇控制不良、有持續癲癇發作狀態病史、有精神病或情感疾患之家族史等。

19.3.3 發作期精神病 (ictal psychosis) 是少見的，最常見的症狀為視覺或聽覺之錯覺 (illusions) 或幻覺 (hallucinations) 合併情感變化 (如激動、害怕、疑心等)，較常見於顳葉癲癇。

19.3.4 發作後精神病 (postictal psychosis) 約可見於 2%-7% 癲癇病人，診斷要件包含：(1) 精神症發生於癲癇發作後一星期內；(2) 持續時間大於 15 小時且小於 3 個月；(3) 意識清楚下有妄想、幻覺、奇怪或無組織的行為、思考障礙、或情感變化；(4) 排除抗癲癇藥物毒性、非抽搐性持續癲癇發作狀態、近期頭部外傷、酒精或藥物濫用



或戒斷、慢性精神疾患。

- 19.3.5 發作後精神病的病症狀以正性症狀為主，且常伴隨強烈的情感症狀。病人常可見清醒期 (lucid interval)：在最後一次癲癇發作至產生精神病之間，病人會有一段介於 8-72 小時的清醒時期。
- 19.3.6 發作後精神病的治療以鎮靜藥物為主，可考慮單用 BZD 或是合併 BZD 與抗精神藥物治療 C。
- 19.3.7 長期癲癇控制不良的病人約 5% 有發作間期精神病，與思覺失調症病人不易區分。相較於多出現在成年早期的思覺失調症，罹患發作間期精神病的病人有較少的負性症狀與第三者聽幻覺，且在人格與社會功能上有較少的影響。
- 19.3.8 對於短期的發作間期精神病，一般建議早期使用 BZD 與抗精神藥物的合併治療。而對於長期的發作間期精神病，治療與思覺失調症相似 C。
- 19.3.9 有少數的癲癇病人在癲癇控制大幅改善時會產生精神病狀，此時腦電圖常為正常，此稱為非傳統精神病 (alternative psychosis) 或稱為強迫正常化 (forced normalization)。全面性癲癇與局部性癲癇皆可見到。
- 19.3.10 抗癲癇藥物的使用與精神病狀有關，包含兩個層面：
- (1) 特定抗癲癇藥物會產生精神病狀(請參閱表 6-5);
 - (2) 部分病人在癲癇大幅改善時會產生精神病狀，與使用的抗癲癇藥物種類無關。
- 19.4 學習障礙及認知功能異常 (Learning disorders & cognitive dysfunction in epilepsy)**
- 19.4.1 約有 70%的癲癇病人在診斷前就開始有注意力、執行功能和記憶力方面的困難。因此，癲癇病人的認知障礙以及癲癇發作可能是源自於共同的病理機制。



- 19.4.2 癲癇病人認知障礙的影響層面及嚴重程度受到許多因素影響，包括癲癇的病因、發病年齡、發作頻率、教育程度、注意力缺失症 (attention deficit disorder)、未接受治療的憂鬱症、抗癲癇藥物治療副作用等。
- 19.4.3 系統性文獻回顧顯示兒童癲癇病人的學業表現有低於健康對照組的情形。智商正常的兒童癲癇病人仍可能有學業表現的問題，可先採用詢問的方式評估，對有學業困難的兒童再進行全面的認知測試，找出可能的病因，如認知障礙、注意力不足過動症 (ADHD)、焦慮或憂鬱等，再依病因治療。
- 19.4.4 在任何癲癇病人，尤其是兒童和青少年中，建議使用對認知功能影響較小的抗癲癇藥物、使用最低有效治療劑量、儘可能用單一藥物治療，並密切監測抗癲癇藥物造成的認知行為副作用（請參閱表 13-3）。
- 19.4.5 兒童癲癇病人中，較差的學業表現及較低的智力與局部型癲癇和症狀性全身型癲癇 (symptomatic generalized epilepsy) 有關。而數種嚴重兒童癲癇症候群包含顯著的發育遲緩、智力障礙和嚴重的藥物控制不良癲癇等症狀，例如 Lennox-Gastaut syndrome 和 Landau-Kleffner syndrome 等，通常被稱為發展性癲癇腦病變。有效控制癲癇發作可能有助改善整體認知功能預後。
- 19.4.6 在成人病人通常在診斷癲癇時就可以發現認知障礙，特別是在記憶和心理運動速度方面。而五年的追蹤研究發現在接受抗癲癇藥物治療後，約有六成病人認知測試的分數保持穩定不再下降。
- 19.4.7 失智症和癲癇症之間的關係似乎是雙向的，失智症病人癲癇發作的風險增加，而癲癇病人失智症的風險也增加。失智症病人癲癇發作的確切原因仍然未知。
- 19.4.8 在癲癇手術方面，文獻回顧顯示左側顳葉手術影響語言記憶的風險為 44%，是右側手術發生率 (20%) 的兩



倍。34%左側顳葉癲癇手術後病人出現物體命名能力下降、但有 27%在語言流暢性有所改善。而大多數病人術後在智商、執行功能和注意力方面不會產生新的異常。其他腦葉癲癇手術對認知的影響則尚未有一致性的結論。針對病人個人訂製化和選擇性的手術，或採用破壞較小的腦燒灼術式（雷射燒灼、射頻熱凝術等）似乎比大範圍腦葉切除術較不影響認知功能 C。目前認為神經調控（VNS、RNS、DBS 等）治療癲癇對認知功能沒有不良的影響。

- 19.4.9 認知障礙的跡象首先可能在與病人面談時發現，包括語言障礙、無法提供清晰的病史、虛談症（confabulation）、不恰當的行為以及情緒不穩定。簡短認知篩檢工具，例如蒙特利爾認知評估（MoCA）或簡易精神狀態檢查（MMSE），可用於識別需要詳細神經心理學評估以診斷認知障礙共病的病人。
- 19.4.10 常見癲癇病人接受神經心理學評估的適應症包括：在開始治療前作為基準，以識別治療後的變化、癲癇手術前後、添加或更換新藥物時、病人認知能力持續惡化、懷疑神經退化性疾病時、懷疑藥物副作用或頻繁發作間期癲癇波造成認知惡化時。
- 19.4.11 使用藥物（如 Donezepil、Memantine、Methylphenidate 等）或非侵入性神經調控（經顱磁刺激 TMS 和經顱直流電刺激 tDCS）對癲癇病人認知障礙的治療效果皆需要進一步研究證實。
- 19.4.12 心理學的治療方式，如認知行為治療，對於治療認知缺損病人的焦慮和抑鬱可能有效 C。
- 19.4.13 認知復健（Cognitive rehabilitation）已被 ILAE 建議作為癲癇手術後出現認知缺陷病人的治療方式，甚至可以考慮在手術前進行（pre-rehabilitation），在認知功能喪失之前先建立好病人的代償性認知常規及策略 B。



表 19-2. 在歐洲及美國常見的癲癇神經心理測試

Domain	歐盟	CDE(美國)
Intelligence (IQ)	Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)	Wechsler Adult Intelligence Test-Fourth Edition (WAIS- IV) or short form (WASI)
General performance level		Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
Development	Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID), Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS)	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-III), Mullen Scales of Early Learning (MSEL), Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID)
Motor functions	Finger tapping, Luria motor sequences	
Attention, executive functions, working memory	Trail Making Test (TMT) A & B, Digit span, Corsi block-tapping test	Trail Making (TMT) A & B, Digit Span subtest from WAIS-IV/ WISC-IV, Wisconsin Card Sorting Test (64 card version)
Verbal memory	Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)	Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)
Figural memory	Rey-Osterrieth Figure Test (ROCF) delayed recall	Brief Visuospatial Memory Test - Revised (BVMT-R), Rey-Osterrieth Complex Figure, Wechsler Memory Scale Visual Reproduction
Language	Boston Naming Test (BNT), phonemic & semantic fluency tests	Boston Naming Test (BNT), Controlled Oral Word Association (COWA), aka FAS, Animal Fluency, aka Animal Naming
Visual spatial functions	Rey-Osterrieth Figure (ROCF) copy, WAIS Block Design	WAIS-IV or WASI block design
Adverse events	Adverse Event Profile (AEP)	Hague Side Effects Scale (HASES)
Mood, Quality of Life	Beck Depression Inventory (BDI), Quality of Life in Epilepsy (QOLIE), Child Behavior Checklist (CBCL)	Beck Depression Inventory (BDI), Quality of life in neurological disorders (Neuro-QoL), Child behavior Checklist (CBCL), Child depression inventory (CDI)



Language lateralizaton: fMRI	Word generation tasks, naming tasks
Language lateralization: IAT	Counting tasks, naming tasks, <u>material specific memory tasks</u>
Transient cognitive impairment	no test which would be shared

CDE(Common data elements): 美國國家衛生研究院 (NIH) 所提供癲癇研究適用的測試量表.

fMRI: functional Magnet Resonance Imaging. IAT: Intracarotid Amobarbital Test

Adapted from: Helmstaedter C & Wit JA. Seizure 2017;44:113-120.

References:

- Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy & Behavior* 2007;10(3):417-425.
- Gilliam FG, Black KJ, Carter J, et al. A Trial of Sertraline or Cognitive Behavior Therapy for Depression in Epilepsy. *Annals of Neurology* 2019;86(4):552-560.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry* 2006;163(1):28-40.
- Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurology* 2007;6:693-8.
- Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biological Psychiatry* 2007;62(4):345-354.
- Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, et al. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia* 2018;59(7):1282-1302.
- Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, et al. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia* 2017;58:973-982.
- Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, et al. Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? *Epilepsia* 2010;51:1152-1158.
- Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurology* 2007;6:693-698.
- Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, et al. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2007;11:118-124.
- Gandy M, Sharpe L, Perry KN, et al. Rates of DSM-IV mood, anxiety disorders, and suicidality in Australian adult epilepsy outpatients: a comparison of well-controlled versus refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013;26:29-35.
- Jansen C, Francomme L, Vignal JP, et al. Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: Prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2019;94:288-296.
- Mula M. Pharmacological treatment of anxiety disorders in adults with epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018;19:1867-1874.
- de Toffol B, Trimble M, Hesdorffer DC, et al. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy & Behavior* 2018;88:54-60.
- Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis: a practical approach. *Practical Neurology* 2018;18(2):106-114.
- Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 9):17-19.



17. Lu E, Pyatka N, Burant CJ, et al. Systematic literature review of psychiatric comorbidities in adults with epilepsy. *Journal of Clinical Neurology* 2021;17(2):176-186.
18. Farooq S, Sherin A. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015(12):CD006118.
19. Wo SW, Ong LC, Low WY, et al. The impact of epilepsy on academic achievement in children with normal intelligence and without major comorbidities: A systematic review. *Epilepsy Research* 2017;136:35-45.
20. Kanner AM, Helmstaedter C, Sadat-Hossieny Z, et al. Cognitive disorders in epilepsy I: Clinical experience, real-world evidence and recommendations. *Seizure* 2020;83:216-222.
21. Taylor J, Baker GA. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome at 5 years. *Epilepsy & Behavior* 2010;18:397-403.
22. Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011;52:857-869.
23. Baxendale SA, Wilson SJ, Baker GA, et al. Ten things every neurologist needs to know about neuropsychological assessments and interventions in people with epilepsy. *European Journal of Neurology* 2020;27:215-220.
24. Ponsford J, Lee NK, Wong D, et al. Factors associated with response to adapted cognitive behavioral therapy for anxiety and depression following traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2020;35:117-126.
25. Baxendale S, Wilson SJ, Baker GA, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults: Executive summary of the report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2017-2021. *Epilepsia* 2019;60:1794-1796.
26. Helmstaedter C, Witt JA. How neuropsychology can improve the care of individual patients with epilepsy. Looking back and into the future. *Seizure*. 2017;44:113-120.



20. 自體免疫癲癇 (Autoimmune epilepsy)

20.1 定義與診斷 (Definition and diagnosis)

自體免疫腦炎 (autoimmune encephalitis) 病人中，邊緣性腦炎是常見的臨床特徵，表現為亞急性的短期記憶喪失與認知功能下降、不自主動作、情緒精神行為改變。有些自體免疫腦炎常合併癲癇發作，稱為自體免疫癲癇 (autoimmune epilepsy)。自體免疫腦炎診斷須配合臨床症狀、腦部核磁共振顯示腦炎病灶 (尤其內側顳葉)、及血液/腦脊髓液檢測抗體結果。

20.2 分類 (Classification) :

自體免疫癲癇會出現在細胞表面抗原或細胞內抗原引起的自體免疫腦炎，據統計最常出現在 anti-NMDAR receptor (NMDAR)、anti-LGI1 與 anti-GABA_B receptor (GABA_BR)自體免疫腦炎病人。

常見的自體免疫腦炎致病抗原分為二大類：

(1) 細胞表面抗原：NMDAR、LGI1、GABA_BR、CASPR2、AMPAR、GlyR、mGluR5、DPPX、GABA_AR、and Neurexin-3a。細胞表面抗原的抗體相較於細胞內抗原更為常見，通常是原發性的，少部分與腫瘤有關，如畸胎瘤容易出現在 anti-NMDAR 腦炎、小細胞肺癌易出現在 anti-GABA_BR 腦炎。一般而言，預後良好 (相較於細胞內抗原造成的腦炎)，對治療反應較好，長期神經學後遺症較少。

(2) 細胞內抗原：GAD、Hu、Ma、Yo、Ri、CV2、Ampiphysin、Tr/DNER、Sox1、and Zic4。通常與腫瘤相關 (paraneoplastic)，建議針對相關腫瘤進行治療，對治療反應較差，常造成長期神經



學後遺症，如癲癇、認知障礙。

20.3 臨床症狀 (Clinical symptoms)

具有下列特徵的病人，需考慮是否為自體免疫性癲癇：

- (1) 年輕女性 (15-45 歲)。
- (2) 自體免疫病史。
- (3) 癲癇發作合併明顯的精神病或認知障礙。
- (4) 持續癲癇發作狀態 (status epilepticus) 或癲癇發作頻率過高的成人，且原因不明的新發作癲癇。

20.4 發作類型 (Seizure types)

20.4.1 自體免疫癲癇的發作類型包含局部發作、強直陣攣性發作。

20.4.2 面臂肌張力性發作 (faciobrachial dystonic seizures, FBDS) 是 anti-LGI1 腦炎最具特徵的表現之一。

20.4.3 Pilomotor seizures 易出現於 anti-LGI1、Hu and Ma 腦炎。

20.4.4 持續癲癇發作狀態也常出現在自體免疫腦炎病人中，尤其是在 anti-NMDAR、LGI1、GABA_BR、GABA_AR 及 GAD 腦炎。

20.5 腦電圖 (EEG)

腦電圖檢查結果通常是非特異性 (如瀰漫性或局部性慢波、癲癇波)，甚至是正常腦波，唯獨 anti-NMDAR 腦炎，可在發病時出現 extreme delta brush 的特殊異常腦波。

20.6 治療 (Treatment)

20.6.1 免疫療法 C

自體免疫腦炎診斷確立後，須及早給予免疫療法 (immunotherapy) 以控制症狀、提高存活率、避免神經學後遺症 (特別是認知功能異常)。



一線治療：如高劑量皮質類固醇脈衝療法、血漿置換和靜脈注射免疫球蛋白（IVIG）。

二線治療：莫須瘤（Rituximab）和癌德星（Cyclophosphamide）。

三線治療：安挺樂（Tocilizumab），萬科（Bortezomib）。

20.6.2 抗癲癇藥物

20.6.2.1 自體免疫癲癇使用 ASM 的常規療法，通常效果不彰，無論是併用多種 ASM 或者提高 ASM 劑量。

20.6.2.2 在疾病過程早期使用免疫療法，可以更快、更有效地達成無癲癇發作，尤其針對 anti-NMDAR、anti-LGI1 與 GABA_BR 腦炎病人合併癲癇發作，免疫療法對於治療癲癇發作更為重要。然而，若只單獨使用免疫療法，卻非總是可以達成無癲癇發作，有時仍需要 ASM 輔助症狀治療。與其他癲癇病人不同的是，大多數自體免疫腦炎病人不需要長期使用 ASM。

20.6.3 過去研究發現，anti-LGI1 腦炎病人的局部癲癇發作，對 Carbamazepine 的反應相對較好，而面臂肌張力性發作（FBDS）幾乎對任何 ASM 均反應不佳 C。

20.6.4 精神異常與認知功能改變也是自體免疫腦炎常見症狀之一，有時使用 ASM 需留意是否會造成相關副作用，例如 Levetiracetam 可能會引起更明顯的情緒精神異常、憂鬱、躁動等，尤其在 anti-NMDAR 腦炎病人中。



20.6.3 其他治療

可以考慮生酮飲食、大麻二酚（Cannabidiol）治療或迷走神經刺激術（Vagus nerve stimulation, VNS），可能有助於減輕癲癇發作，但未來仍需更多證據以評估療效。生酮飲食常用於成人和兒童的持續癲癇發作狀態，特別是在懷疑與免疫相關的個案中，生酮飲食可以靜脈給藥，透過癸酸（decanoic acid）直接抑制突觸後興奮性 AMPA 受體，達到抗癲癇作用，此外也有證據表明它具有抗發炎作用。

References:

1. Holzer FJ, Rossetti AO, Heritier-Barras AC, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurology* 2016;15(4):391-404.
2. Jang Y, Kim DW, Yang KI, et al. Clinical approach to autoimmune epilepsy. *Journal of Clinical Neurology* 2020;16(4):519-529.
3. Holzer FJ, Rossetti AO, Heritier-Barras A, et al. Antibody-mediated status epilepticus: a retrospective multicenter survey. *European Neurology* 2012;68(5):310-317.
4. Kirmani BF, Barr D, Robinson DM, et al. Management of autoimmune status epilepticus. *Frontiers in Neurology* 2018;9:259.



21. 藥物控制不良癲癇的替代療法 (Alternative treatments for drug-resistant epilepsy)

21.1 生酮飲食 (Ketogenic diet)

21.1.1 簡介

- 自1920年起，已有文獻報告生酮飲食能有效治療癲癇。不論年齡大小或癲癇型式，生酮飲食均可能有效。
- 在藥物控制不良癲癇，除了癲癇手術外，生酮飲食也是一種治療選擇。特別是已經接受胃造口餵食及配方飲食的藥物控制不良癲癇病人，生酮飲食治療特別有效。

21.1.2 作用機轉

- 生酮飲食的作用機轉，是藉著長鏈和中鏈脂肪酸在肝臟中生成的酮體（acetoacetate、acetone and beta-hydroxy butyrate），在穿過血腦屏障後，具有直接抗癲癇發作的作用。除了酮體之外，也與增加粒線體功能，降低氧化壓力，升高GABA濃度，降低神經元興奮性和放電，以及穩定突觸功能有關。

21.1.3 種類

1. 傳統型生酮飲食 (Classic ketogenic diet) : 80~90% 熱量由脂質提供；碳水化合物須被嚴格限制，食物攝取份數必須非常精確，產生酮體效果較高，其降低癲癇的效果也相對顯著。
2. 中鏈脂肪酸型生酮飲食 (Medium-chain triglyceride ketogenic diet) : 80~90% 熱量由脂質提供，碳水化合物須被嚴格限制，食物攝取份數必須非常精確。產生酮體效果較高，其降低癲癇的效果也較顯著。



3. 改良阿金型生酮飲食 (Modified Atkins ketogenic diet)：只吃不含碳水化合物的食物，例如蛋、禽畜肉、魚等。產生酮體的效果較低。
4. 低升醣指數生酮飲食 (Low glycemic index ketogenic diet)：避免升醣指數高的食物，例如白吐司、馬鈴薯泥、炸薯條、含糖飲料等。產生酮體效果較低。

21.1.4 適應症

主要是藥物控制不良癲癇

特別有效	中度有效
<ol style="list-style-type: none">1. 肌抽躍及失姿態癲癇症 (Myoclonic astatic epilepsy)2. 卓飛症候群 (Dravet syndrome)3. 葡萄糖輸送子1缺陷 (GLUT1 deficiency)4. 嬰兒點頭性痙攣症 (Infantile spasms)5. 丙酮酸鹽脫氫酶缺乏症 (Pyruvate dehydrogenase deficiency)6. 結節性硬化症 (Tuberous sclerosis)7. 胃造口及配方餵食兒童 (Gastrostomy- or formula-fed children)8. 超級頑固型持續癲癇發作狀態 (Super-refractory status epilepticus)	<ol style="list-style-type: none">1. 青少年肌陣攣性癲癇 (Juvenile myoclonic epilepsy, JME)2. 失神型癲癇 (Absence epilepsy)3. 亞急性硬化性全腦炎 (Subacute sclerosis panencephalitis, SSPE)4. 雷葛氏症候群 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS)5. 雷特氏症 (Rett syndrome)6. 藍道克利夫症 (Landau-Kleffner syndrome)



21.1.5 禁忌

絕對禁忌	相對禁忌
<ol style="list-style-type: none"> 1. 丙酮酸羧化酶缺乏症 (Pyruvate carboxylase deficiency) 2. 紫質症 (Porphyria) 3. 脂肪酸氧化作用缺陷 (Fatty acid oxidation defects) 4. 原發性肉鹼缺乏症 (Primary carnitine deficiency) 5. 肉鹼結合酵素缺乏症第一型及第二型 (Carnitine palmitoyl transferase I or II deficiency) 6. 肉鹼轉位酶缺乏症 (Carnitine translocase deficiency) 7. 長鏈醯輔酶A去氫酶缺乏症 (Long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency) 8. 中鏈醯輔酶A去氫酶缺乏症 (Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency) 9. 短鏈醯輔酶A去氫酶缺乏症 (Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency) 10. 長鏈3-羥醯基輔酶A脫氫酶缺乏症 (Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency) 11. 中鏈3-羥醯基輔酶A脫氫酶缺乏症 (Medium-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency) 	<p>無法維持足夠的營養 父母或照料者無法遵守飲食療法 同時使用Propofol (Propofol注射綜合症候群的風險可能更高)</p>



21.1.6 不良反應

- 短暫的不良反應，包括低血糖、嘔心、嘔吐和腹瀉等。長期的不良反應，包括便秘或腹瀉、高血脂等問題，可藉由調整飲食攝取的水分、膳食纖維和食物種類，或搭配軟便劑、止瀉藥等，得到改善。

21.1.7 使用方式

- 一般建議至少需持續生酮飲食3個月，才能判斷其成效。一旦生酮飲食療法可有效降低癲癇的發作，應該持續攝取2年或是更長的時間。假如癲癇得到控制，可慢慢減少ASM。

21.1.8 總結與建議

- 患有局部藥物控制不良癲癇的病人，若適合癲癇手術，癲癇手術可能會比生酮飲食有更好的反應。在開始生酮飲食前，要向病人和家人討論癲癇發作狀況、ASM的使用以及社會心理問題的影響。
- 生酮飲食應由接受過生酮飲食療法訓練的營養師和神經科醫師監督。篩查潛在的禁忌症和可能使之複雜化的因素。所有使用生酮飲食的病人都應補充多種維生素（包括硒等礦物質）、鈣和維生素D。
- 傳統的生酮飲食和中鏈甘油三酸酯飲食（classic ketogenic diet and the medium-chain triglyceride diet）通常需在醫院開始嘗試。改良的Atkins飲食和低血糖指數治療（modified Atkins diet and the low glycemic index treatment），通常可在門診開始，成人和兒童都可使用。
- 病人應被密切追蹤，並常監測其臨床狀況和實驗室檢查。每次訪視，都應該依據臨床調整生酮飲食和ASM。



21.2 醫用大麻 (Medical marijuana or cannabis)

- 21.2.1 大麻二酚 (Cannabidiol, CBD) 是大麻植物的天然提取物中最有醫療價值的，不具精神亢奮作用。Epidiolex 是含有 98% 以上的 CBD 油性製劑，於 2018 年 6 月被美國 FDA 核准用於治療兩歲以上 Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) 病人的藥物控制不良癲癇發作。在一項針對 255 個兩歲以上的 LGS 病人之隨機雙盲研究裡，在給予 CBD 每日劑量 20mg/Kg BW、10 mg/Kg BW 及安慰劑治療 14 週後，CBD 相較於安慰劑可以顯著的降低 LGS 病人的失張力發作 (atonic seizure)。
- 21.2.2 Epidiolex 也被 FDA 核准用於治療兩歲以上難以控制的 Dravet 症候群 (DS)。2017 年一篇針對 120 位 2-18 歲 DS 病人之隨機雙盲研究裡，病人在服用 ASM 以外，添加 CBD 每日劑量 20mg/Kg BW 治療者其所有類型癲癇與抽搐型癲癇的發作次數相較於安慰劑則有顯著的下降。另一項在美國、荷蘭、西班牙、波蘭、澳洲及以色列的 198 位 2-18 歲 DS 病人治療追蹤約三年的隨機雙盲研究裡，以 CBD 每日劑量 10mg/Kg BW 及 20 mg/Kg BW 治療後，抽搐型與所有類型的癲癇發作頻率也都比安慰劑有顯著減少。
- 21.2.3 2020 年 7 月 FDA 又核准 Epidiolex 用於一歲以上結節性硬化症 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 病人的藥物控制不良癲癇。一個針對 224 位 TSC 病人的雙盲隨機試驗裡，以 Epidiolex 25 mg/Kg/day 及 50 mg/Kg/day 治療 16 週者皆比安慰劑能有效的減少癲癇發作，而較低劑量者副作用也較少。
- 21.2.4 CBD 與 Clobazam (Frismium) 的交互作用會增加血清 N-desmethyl clobazam 的濃度，此為 Clobazam 代謝的副產物，有抗癲癇效果。研究顯示以 CBD 治療藥物控制不良癲癇，如併用 Clobazam 似乎是較易達到減少 50% 以上的運動型癲癇發作 (motor seizure) 之獨立預測因子。



- 21.2.5 CBD 常見的副作用包括嗜睡、倦怠、腹瀉、食慾下降及輕微胃部不適。腸胃的副作用可能跟油性製劑有關。
- 21.2.6 藥物交互作用：CBD 經由 CYP-3A4 代謝，Ketoconazole、Ritonavir 及 Clarithromycin 等會抑制此 enzyme，使血中 CBD 濃度增加。而 Rifampicin, Phenobarbital、Carbamazepine 及 Phenytoin 會 induce CYP-3A4，減低 CBD 的生體可用率。CBD 不是 P-glycoprotein 的受體，所以不受 P-glycoprotein 影響到腦部的運送。
- 21.2.7 衛福部於 109 年 5 月 7 日公告如僅以大麻二酚 (CBD) 為成分者，不屬於管制藥品。僅 Dravet syndrome 跟 Lennox-Gastaut syndrome 小兒藥物制不良癲癇罕病病人有使用此類大麻素製劑之需求，建議經醫師診斷評估後，得依「管制藥品管理條例」及「特定藥物專案核准製造及輸入辦法」，由區域醫院以上之教學醫院、精神科教學醫院提出申請。

References:

1. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Current Opinion in Neurology* 2017;30(2):187-192.
2. Liu H, Yang Y, Wang Y, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open* 2018;3(1):9-17.
3. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018;3:175-192.
4. Ulamek-Kozioł M, Czuczwarc SJ, Januszewski S, et al. Ketogenic diet and epilepsy. *Nutrients* 2019;1(10):2510.
5. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, et al. Hanson C. Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy-A review. *Nutrients* 2020;12(6):1809.
6. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine* 2017;376:2011-2020.
7. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurology* 2016;15:270-278.
8. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of cannabidiol on drop seizure in the Lennox-Gastaut syndrome. *New England Journal of Medicine* 2018;378:1888-1897.
9. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome. *JAMA Neurology* 2020;77:613-621.
10. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 2021;78(3):285-292.



- 11.Ujváry I, Hanus L. Human metabolites of cannabidiol: a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016;1:90-101.
- 12.Brzozowska N, Li KM, Wang XS, et al. ABC transporters P-gp and Bcrp do not limit the brain uptake of the novel antipsychotic and anticonvulsant drug cannabidiol in mice. *Peer J* 2016;4:e2081.
- 13.Abu-Sawwa R, Scutt B, Park Y. Emerging use of epidiolex (cannabidiol) in epilepsy. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 2020;25(6):485-499



22. 新冠肺炎與癲癇（COVID-19 and epilepsy）

22.1 新冠肺炎和癲癇/發作的關聯（Association between COVID-19 and epilepsy/seizure）

- 22.1.1 根據目前的資料顯示，癲癇病人並不會比一般民眾更容易感染 COVID-19，也不會因為患有癲癇而導致更嚴重的 COVID-19 感染症狀 C。目前研究顯示免疫力低下族群、老人及特定慢性病病人（如：糖尿病、肥胖、癌症、高血壓、心臟疾病及慢性肺疾病）的感染風險比一般人高。因此，有這些合併症的癲癇病人，可能因為這些疾病影響了免疫系統，而增加感染 COVID-19 的風險。
- 22.1.2 目前沒有明確的證據證明 COVID-19 感染與癲癇發病率或患病率的增加有關 C。然而，因為新冠病毒（SARS-CoV-2）可能侵犯到腦部或是引起免疫反應，的確可能會因此誘發癲癇的發生。
- 22.1.3 尚無明確的證據顯示 COVID-19 感染會直接增加癲癇病人的發作 C。然而，在特定的癲癇症候群，如 Dravet syndrome 或其他可能由發燒誘發發作的癲癇病人，COVID-19 感染導致的發燒可能會加重癲癇發作。另外，研究文獻發現有些病人在大流行期間癲癇發作頻率增加，但發作頻率增加主要與生活型態改變、焦慮、失眠、無法取得抗癲癇藥物或原本藥物和肺炎治療藥物產生交互作用等因素有關。

22.2 新冠肺炎對癲癇治療的影響（Impact of COVID-19 on epilepsy care）

- 22.2.1 在疫情爆發時，應盡可能避免或減少病人前往醫療機構的機會，並儘量提供居家醫療服務。同時也應對病人明確說明使用急救藥物的時機及方法，以及可能需要前往急診就醫的時機。醫療單位應確保每位病人抗癲癇藥物的規律供應。如果可能，建議使用遠距視訊



醫療服務 (Telehealth) C。

22.2.2 對針藥物控制不良癲癇病人，為了降低感染的風險，若非緊急治療的必要，在疫情爆發時建議維持常規的治療，並推遲任何治療的改變（如：逐步減藥、癲癇手術、神經刺激術的植入及調整、生酮飲食的改變等），並在疫情結束及醫療服務恢復後提供持續的治療、檢查或手術等相關建議。

22.3 新冠肺炎疫苗與癲癇 (COVID-19 vaccine and epilepsy)

22.3.1 關於疫苗誘發新的癲癇或惡化癲癇控制，目前僅有零星的個案報告，且多是因為發燒、中風或者腦靜脈栓塞而引起的。依據 2022 發表的一篇文獻回顧及 meta-analysis 研究，癲癇病人接種 COVID-19 疫苗後誘發或惡化癲癇的情形非常少見，也沒有證據顯示癲癇病人在接種 COVID-19 疫苗後，出現不良反應的風險比一般人高 C。

22.3.2 COVID-19 疫苗與抗癲癇藥物相互作用的風險非常低 C。少數癲癇病人可能同時服用會減弱免疫系統的藥物，例如類固醇和 Everolimus，這類病人在接種 COVID-19 疫苗之前應和臨床醫師討論。

22.4 新冠肺炎治療藥物與抗癲癇藥物之交互作用 (Interactions between anti-COVID-19 therapies and ASMs)

22.4.1 抗病毒藥物發展

面對 COVID-19 的流行，除了疫苗預防重症之外，有效且具經濟效益的藥物可以減緩病毒傳播、降低重症發生、縮小經濟活動影響力。COVID-19 治療藥物研究，初始是以過去治療其他冠狀病毒感染症 SARS (severe acute respiratory syndrome)、MERS (Middle East Respiratory Syndrome) 藥物為基礎而進一步發展，主要包括 Remdesivir、Hydroxychloroquine/Chloroquine、Molnupiravir、Nirmatrelvir/Ritonavir。



22.4.2 主要抗病毒藥物

- (1) Remdesivir：可能與 CYP3A 代謝有關。抗癲癇藥物如 Carbamazepine、Phenytoin、Phenobarbital 應與 Remdesivir 小心使用。
- (2) Hydroxychloroquine/Chloroquine：與 CYP2D6、CYP2C8、CYP3A 代謝有關，共用此酵素群之中或強度抑制劑會導致 Hydroxychloroquine/Chloroquine 濃度之上升。
- (3) Molnupiravir：目前並未發現其有任何藥物交互作用。
- (4) Nirmatrelvir/Ritonavir：PAXLOVID (Nirmatrelvir 與 Ritonavir 組合) 是 CYP3A 的強效抑制劑，可能會增加主要由 CYP3A 代謝的藥物血漿濃度。禁止 PAXLOVID 與高度依賴於 CYP3A 清除且血漿濃度升高與嚴重和/或危及生命事件相關的藥物併用，而與其他 CYP3A 受質藥物併用可能需要調整劑量或額外監測 (參見表 22-1 及 22-2)。

表 22-1. Nirmatrelvir/Ritonavir (NMV/r) 與抗癲癇藥物之交互作用

ASMs	Colour/Symbol
	!
Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Primidone	X
Clonazepam	
Ethosuximide, Tiagabine, Perampanel	□
Eslicarbazepine, Oxcarbazepine, Rufinamide, Sodium valproate, Valproate semisodium (Divalproex sodium), Valproic acid	
Brivaracetam, Gabapentin, Lacosamide, Lamotrigine, Levetiracetam, Pregabalin, Retigabine, Topiramate, Vigabatrin, Zonisamide	



Colour/Symbol		Recommendation for NMV/r use
!	Do not co-administer	Do not use NMV/r → alternative COVID-19 therapy Risk of serious toxicity. Stopping the drug does not mitigate the interaction due to its prolonged half-life.
X	Do not co-administer	Do not use NMV/r → alternative COVID-19 therapy Strong inducer can jeopardize NMU/r efficacy due to persisting induction after stopping the drug.
	Do not co-administer	NMV/r use ONLY possible if drug is paused or replaced by a non-interacting drug Risk of serious toxicity. Only start NMV/r if the drug can be safely paused or replaced. Drug can be resumed at least 3 days (if possible, up to 5 days for narrow therapeutic index drugs) after completing NMV/r therapy.
□	Potential interaction Dose adjustment and/or close monitoring required	Stop or replace drug if possible or consult specialist for dose adjustment/monitoring to allow use with NMV/r Ideally, only start NMV/r if the drug can be safely paused or replaced. Alternatively, dose adjust/monitor. Refer to www.covid19-druginteractions.org for detailed information
	Potential interaction Manageable by counselling patient	Proceed with NMV/r Interaction manageable by counselling the patient about potential interaction and advising to temporarily stop the drug if feeling unwell.
	Weak interaction No action needed	Proceed with NMV/r Drug metabolized partially by CYP3A4 or with low risk of adverse event from interaction.
	No interaction expected	Proceed with NMV/r

COVID-19 drug interaction checkers/ Interactions with selected outpatient medicines and Paxlovid



表 22-2. 抗癲癇藥物與 Nirmatrelvir/Ritonavir (NMV/r) 併用時的劑量調整建議

Dose adjustment of 9 ASMs that can cause clinically relevant DDIs determined using DDI-Predictor						
Substrate	Inhibitor/inductor (usual dose)	AUC ratio (95%CI)	Recommended substrate dose	Clinical dose recommendations*	Quality of evidence	Summary
NMV/r	Carbamazepine (200–600 mg/day)	0.47 (0.29–0.76)	~600/200 mg (twice daily for 5 days)	2 × 2 tablets/day	Very low	CYP3A4 inducers (strong) may decrease the serum concentration of nirmatrelvir
NMV/r	Oxcarbazepine (900 mg/day)	0.87 (0.65–1.17)	~350/115 mg (twice daily for 5 days)	2 × 1 tablets/day	Very low	Oxcarbazepine is a moderate inducer of CYP3A4 and could potentially decrease NMV/r exposure
NMV/r	Eslicarbazepine (800–1200 mg/day)	0.75 (0.54–1.05)	~400/150 mg (twice daily for 5 days)	2 × 1.5 tablets/day	Very low	Eslicarbazepine is a weak/moderate inducer of CYP3A4 and therefore could reduce NMV/r concentrations
NMV/r	Phenytoin (300–400 mg/day)	0.40 (0.24–0.67)	750/250 mg (twice daily for 5 days)	2 × 2 tablets/day	Very low	CYP3A4 inducers (strong) may decrease the serum concentration of nirmatrelvir
NMV/r	Phenobarbital (100 mg/day)	0.50 (0.32–0.79)	600/200 mg (twice daily for 5 days)	2 × 2 tablets/day	Very low	CYP3A4 inducers (strong) may decrease the serum concentration of nirmatrelvir
NMV/r	Pentobarbital (100 mg/day)	0.59 (0.39–0.89)	~500/150 mg (twice daily for 5 days)	2 × 1.5 tablets/day	Very low	CYP3A4 inducers (strong) may decrease the serum concentration of nirmatrelvir
NMV/r	Rufinamide (800 mg/day)	0.84 (0.62–1.14)	~360/120 mg (twice daily for 5 days)	2 × 1 tablets/day	Very low	Rufinamide is a moderate inducer of CYP3A4 and may decrease NMV/r concentrations
NMV/r	Clobazam (40 mg/day)	1.00 (0.76–1.32)	300/100 mg (twice daily for 5 days)	2 × 1 tablets/day	Very low	Induction of CYP2C19 by ritonavir may decrease N-desmethylclobazam
NMV/r	Valproate (400–800 mg/day)	1.00 (0.76–1.32)	300/100 mg (twice daily for 5 days)	2 × 1 tablets/day	Very low	Co-administration may decrease valproate concentrations due to induction of glucuronidation by ritonavir

Adapted from Yalcin N, Allegaert K. European Journal of Clinical Pharmacology 2022;78(10):1697-1701.

References:

- French JA, Brodie MJ, Caraballo R, et al. Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. Neurology 2019;94:1032-1037.
- Cross JH, Kwon CS, Asadi-Pooya AA, et al. Epilepsy care during the COVID-19 pandemic. Epilepsia 2021;62:2322-2332.



3. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Updated evidence and narrative review. *Epilepsy & Behaviour* 2021;116:107785.
4. Volkers N. COVID-19 and people with epilepsy. *Epigraph* 2022;24(3).
5. Lin K, Huang H, Fang S, et al. Should patients with epilepsy be vaccinated against coronavirus disease 2019? A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behaviour* 2022;134:10882.
6. Interim guidelines for clinical management of SARS-CoV-2 infection (5th edition). Ministry of Health and Welfare Taiwan Centers for Disease Control.
7. 新型冠狀病毒 SARS-CoV-2 感染臨床處置指引第二十版.
8. 香港商吉立亞醫藥有限公司 VEKLURY®-病人用藥須知及醫療人員指引.
9. 默沙東 Molnupiravir 中文說明書_(1110504 版) (Taiwan Food and Drug Administration) (<https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=11844>).
10. 輝瑞 Paxlovid 中文說明書_(1110517 版) (Taiwan Food and Drug Administration) (<https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=11844>).
11. COVID-19 drug interaction checkers (<https://www.covid19-druginteractions.org/>). Interactions with selected outpatient medicines and Paxlovid.
12. Yalcin N and Allegaert K. COVID-19 and antiepileptic drugs: an approach to guide practices when nirmatrelvir/ritonavir is co-prescribed. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2022;78(10):1697-1701.
13. Asadi-Pooya AA, Attar A, Moghadami M, et al. Management of COVID-19 in people with epilepsy: drug considerations. *Neurological Sciences* 2020;41:2005-2011.



附件 (Appendices)

附件 A 證據等級的分類 (Grading scheme of evidence)

AAN classification of evidence for rating of screening article

- | |
|---|
| Class I: A statistical, population-based sample of patients studied at a uniform point in time (usually early) during the course of the condition. All patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation that is masked to the patients' clinical presentations. |
| Class II: A statistical, non-referral-clinic-based sample of patients studied at a uniform point in time (usually early) during the course of the condition. Most patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation that is masked to the patients' clinical presentations. |
| Class III: A sample of patients studied during the course of the condition. Some patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation by someone other than the treating physician. |

Classification of recommendations

- | |
|--|
| A Established as effective, ineffective, or harmful (or established as useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies*). |
| B Probably effective, ineffective, or harmful (or probably useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or at least two consistent Class II studies). |
| C Possibly effective, ineffective, or harmful (or possibly useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies). |
| * In exceptional cases, one convincing Class I study may suffice for an "A" recommendation if 1) all criteria are met, 2) the magnitude of effect is large (relative rate improved outcome > 5 and the lower limit of the confidence interval is > 2) |



附件 B ASM 縮寫對照表

原名	縮寫	原名	縮寫
brivaracetam	BRV	perampanel	PER
carbamazepine	CBZ	pregabalin	PGB
clobazam	CLB	phenobarbital	PB
clonazepam	CZP	phenytoin	PHT
eslicarbazepine	ESL	primidone	PRM
ethosuximide	ESM	retigabine	RTG
felbamate	FBM	rufinamide	RUF
gabapentin	GBP	tiagabine	TGB
levetiracetam	LEV	topiramate	TPM
lacosamide	LCM	valproic acid	VPA
lamotrigine	LTG	vigabatrin	VGB
oxcarbazepine	OXC	zonisamide	ZNS

附件 C ASM 的機轉、適應症、應用及限制

Characteristics of widely used antiseizure medications for the treatment of epilepsy				
ASMs	Presumed Main Mechanism of Action	Approved Use (FDA, EMA)	Main Utility	Main Limitations
Potassium bromide (1857)	GABA potentiation?	Generalized tonic-clonic seizures, myoclonic seizures	Use for focal and generalized seizures	Currently for adjunctive use only, not in wide use anymore, sedative
Phenobarbital (1912)	GABA potentiation	Partial and generalized convulsive seizures, sedation, anxiety disorders, sleep disorders	Use for focal and generalized seizures, IV use, the most cost-effective intervention for managing epilepsy, particularly for low-resource countries	Enzyme inducer, not useful in absence of seizures, skin hypersensitivity. Less effective than carbamazepine or phenytoin for focal seizures in mostly new onset epilepsy
Phenytoin (1938)	Na channel blocker	Partial and generalized convulsive seizures	First-line ASM, IV use, use for focal and generalized seizures with focal onset, first line ASM, IV use, similar efficacy as carbamazepine	Enzyme inducer, nonlinear pharmacokinetics, not useful for absence or myoclonic seizures, skin hypersensitivity
Primidone (1954)	GABA potentiation	Partial and generalized convulsive seizures	Use for focal and generalized seizures	Enzyme inducer, not useful for absence seizures, sedative, skin hypersensitivity. Less effective than carbamazepine or phenytoin for focal seizures in mostly new onset epilepsy



ASMs	Presumed Main Mechanism of Action	Approved Use (FDA, EMA)	Main Utility	Main Limitations
Ethosuximide (1958)	T-type Ca channel blocker	Absence seizures	First-line ASM, no skin hypersensitivity, use for absence seizures only; as effective as valproate for new-onset absence seizures	Gastrointestinal side effects, insomnia, psychotic episodes
Diazepam (1963)	GABA potentiation	Convulsive disorders, status epilepticus, anxiety, alcohol withdrawal	IV use, no clinical hepatotoxicity, no skin hypersensitivity, use for focal and generalized seizures	Currently for adjunctive use only, emergency use only, sedative, substantial tolerance (loss of efficacy)
Carbamazepine (1964)	Na channel blockade	Partial and generalized convulsive seizures, trigeminal neuralgia, bipolar disorder	First-line ASM, use for focal and generalized seizures with focal onset; none of the newer ASMs has currently been shown to be more efficacious than carbamazepine	Enzyme inducer, not useful for absence or myoclonic seizures, skin hypersensitivity
Valproate (1967)	Multiple (eg, GABA potentiation, glutamate [NMDA] inhibition, sodium channel and T-type calcium channel blockade)	Partial and generalized convulsive seizures, absence seizures, migraine prophylaxis, bipolar disorder	First-line ASM, IV use, no skin hypersensitivity, use for focal and generalized seizures; none of the newer ASMs has currently been shown to be more efficacious than valproate	Enzyme inhibitor, substantial teratogenicity, weight gain
Clonazepam (1968)	GABA potentiation	Lennox-Gastaut syndrome, myoclonic seizures, panic disorders	No clinical hepatotoxicity, use for focal and generalized seizures	Currently for adjunctive use only, sedative, substantial tolerance (loss of efficacy)
Clobazam (1975)	GABA potentiation	Lennox-Gastaut syndrome, anxiety disorders	No clinical hepatotoxicity, use for focal and generalized seizures	Currently for adjunctive use only, sedative, substantial tolerance (loss of efficacy)
Vigabatrin (1989)	GABA potentiation	Infantile spasms, complex partial seizures (currently for adjunctive use only)	No clinical hepatotoxicity, use for infantile spasms, focal and generalized seizures with focal onset	Not useful for absence or myoclonic seizures, visual field defect, weight gain; not as efficacious as carbamazepine for focal seizures
Lamotrigine (1990)	Na channel blocker	Partial and generalized convulsive seizures, Lennox-Gastaut syndrome, bipolar disorder	First-line ASM, use for focal and generalized seizures	Enzyme inducer, skin hypersensitivity, not as effective as valproate for new-onset absence seizures



ASMs	Presumed Main Mechanism of Action	Approved Use (FDA, EMA)	Main Utility	Main Limitations
Oxcarbazepine (1990)	Na channel blocker	Partial and generalized convulsive seizures postherpetic and diabetic neuralgia, restless legs syndrome	First-line ASM, use for focal and generalized seizures with focal onset	Enzyme inducer, hyponatremia, not useful for absence or myoclonic seizures, skin hypersensitivity
Gabapentin (1993)	Ca blocker (a2d subunit)	Partial and generalized convulsive seizures, Lennox-Gastaut syndrome, migraine prophylaxis	No clinical hepatotoxicity, use for focal and generalized seizures with focal onset	Currently for adjunctive use only, not useful for absence or myoclonic seizures, weight gain. Not as effective as carbamazepine for new-onset focal seizures
Topiramate (1995)	Multiple (GABA potentiation, glutamate [AMPA] inhibition, sodium and calcium channel blockade)	Partial and generalized convulsive seizures, partial seizures, generalized tonic-clonic seizures, juvenile myoclonic epilepsy	First-line ASM, no clinical hepatotoxicity, use for focal and generalized seizures	Cognitive side effects, kidney stones, speech problems, weight loss. Not as effective as carbamazepine for new-onset focal seizures
Levetiracetam (2000)	SV2A modulation		First-line ASM, IV use, no clinical hepatotoxicity, use for focal and generalized seizures with focal onset and myoclonic seizures. As efficacious as carbamazepine for new-onset focal seizures	Not useful for absence or myoclonic seizures, psychiatric side effects
Zonisamide (2000)	Na channel blocker	Partial seizures	First-line ASM for focal seizures, no clinical hepatotoxicity, use for focal and generalized seizures; noninferior to carbamazepine for new-onset focal seizures	Cognitive side effects, kidney stones, sedative, weight loss
Stiripentol (2002)	GABA potentiation, Na channel blocker	Dravet syndrome	No clinical hepatotoxicity, use for seizures in Dravet syndrome	Currently for adjunctive use only
Pregabalin (2004)	Ca blocker (a2d subunit)	Partial seizures, neuropathic pain, generalized anxiety disorder, fibromyalgia	No clinical hepatotoxicity, use for focal and generalized seizures with focal onset	Currently for adjunctive use only, not useful for absence or myoclonic seizures, weight gain
Rufinamide (2004)	Na channel blockade	Lennox-Gastaut syndrome	No clinical hepatotoxicity, use for seizures in Lennox-Gastaut syndrome	Currently for adjunctive use only



ASMs	Presumed Main Mechanism of Action	Approved Use (FDA, EMA)	Main Utility	Main Limitations
Lacosamide (2008)	Enhanced slow inactivation of voltage-gated Na channels	Partial seizures	No clinical hepatotoxicity, IV use, use for focal and generalized seizures with focal onset	Currently for adjunctive use only
Eslicarbazepine acetate (2009)	Na channel blocker	Partial seizures	Use for focal and generalized seizures with focal onset	Currently for adjunctive use only, enzyme inducer, hyponatremia
Perampanel (2012)	Glutamate (AMPA) antagonist	Partial and generalized seizures	Use for focal and generalized seizures with focal onset	Currently for adjunctive use only, ot useful for absence or myoclonic seizures
Brivaracetam (2016)	SV2A modulation	Partial seizures	Use for focal seizures monotherapy and adjunctive therapy	Currently for focal seizure only

*Abbreviations: AMPA, *a*-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid subtype of glutamate receptors; EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; GABA, *g*-aminobutyric acid; IV, intravenous; NMDA, *N*-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptors.

Adapted from Schmidt D. Neurologic Clinics 2016;34:363-381.



附件 D ASM 的臨床試驗證據

Antiseizure Medications	Focal Seizures	Generalized Tonic-Clonic Seizures	Generalized Absence Seizures	Generalized Myoclonic Seizures	Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) or Infantile Spasms (IS) ^a
Phenobarbital	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Class IV evidence	
Phenytoin	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Not effective	
Carbamazepine	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Not effective	
Oxcarbazepine	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
Esllicarbazepine acetate	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
Valproate	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	
Ethosuximide	Not effective	Not effective	Class I trials	Not effective	
Clobazam	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	
Felbamate	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Unknown	Unknown	Suggested, but not proven in Class I trials
Gabapentin	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	Class I trials LGS
Pregabalin	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	Class I trials LGS
Lamotrigine	Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Variable	
Topiramate	Class I trials	Class I trials	Not effective in one Class I trial	Unknown	Class I trials LGS



Antiseizure Medications	Focal Seizures	Generalized Tonic-Clonic Seizures	Generalized Absence Seizures	Generalized Myoclonic Seizures	Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) or Infantile Spasms (IS) ^a
Tiagabine	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	Class I trials LGS
Levetiracetam	Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Class I trials	
Zonisamide	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	
Lacosamide	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
Vigabatrin	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	Class I trials IS
Rufinamide	Class I trials, but not FDA approved	Suggested, but not proven in Class I trials	Unknown	Unknown	Class I trials LGS
Ezogabine	Class I trials	Unknown	Unknown	Unknown	
Perampanel	Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials (No including PME)	Suggested, but not proven in Class I trials
Brivaracetam	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not yet proven in Class I trials,

FDA = US Food and Drug Administration.

^a Blank cells in this column represent no convincing or Class I data.

Adapted from Abou-Khalil BW. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2016;22:132-156; Villanueva V et al. *Epilepsia* 2018;59:1740-1752; Gil-López FJ. et al. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018;138:122-129; Christian Brandt et al. *Neurology* 2017;88(s16)P3.236; Auvin S et al. *Epilepsy & Behavior* 2017;74:59-63; Strzelczyk A et al. *CNS Drugs* 2021;35:61-83.



附件 E ASM 的劑量、使用及調整方法

Drug	Initial dose (mg/day)	Drug initiation: usual dose	Usual maintenance dose on increment (mg/day)	Usual maximum dose in monotherapy (mg/day)	Dosing intervals (per day)	Drug reduction: usual dose decrement (mg/day) stepped down every 2-4 weeks	Dose can be affected by co-medication
Acetazolamide	250	250	250–750	750	1–2	250	No
Brivaracetam	100	No Need	50–200	200	2	NA	Only A Few*
Carbamazepine	100–200	200	400–1600	2400	2–3	200	Yes
Clobazam	10	10	10–30	30	1–2	10	No
Clonazepam	0.25	0.25–0.5	0.5–4	4	1–2	0.5	No
Eslicarbazepine acetate	400	200–400	800–1200	1200	1	400	Yes
Ethosuximide	250	250	750–1500	1500	2–3	250	Yes
Felbamate	1200	1200	1200–3600	3600	2–3	600	Yes
Gabapentin	300–400	300–400	900–3600	3600	2–3	300–400	No
Lacosamide	50	50	200–400	400	2	50	No
Lamotrigine	12.5–25	50	100–400	600	2	50–100	Yes
Levetiracetam	125–250	250–500	750–4000	4000	2	250–500	Occasionally
Oxcarbazepine	300	300	900–2400	3000	2	300	Yes
Perampanel	2 ¹	2 ¹	4–8 ¹	12 ¹	1 ¹	2–4mg	Yes ¹
Phenobarbital	30	15–30	30–120	180	1	15–30	Yes
Phenytoin	200	25–100	200–450	500	1–2	50	Yes
Piracetam	4800	2400	1200–32000	32000	2–3	2400	No
Pregabalin	50	50	150–400	600	2–3	50	No
Primidone	62.5–125	125–250	250–1000	1500	1–2	125–250	Yes
Rufinamide	400	400–2000	1200–3200	3200	2	25% every 2 days	Yes
Tiagabine	15	4–5	30–45	56–60	2–3	4–5	Yes
Topiramate	25–50	25–50	75–300	600	2	50	Yes
Valproic acid	200–500	200–500	500–2000	3000	2–3	200–500	Yes
Vigabatrin	500	500	1000–3000	4000	2	500	No
Zonisamide	100	100	200–400	500	1–3	100 ²	Yes

*Values are for the slow-release formulation, which is the formulation of choice, particularly at high doses

Adapted from Shorvon SD. *Handbook of epilepsy treatment* (3rd edition) Oxford: Wiley-Blackwell, 2010;369; FYCOMPA Label (Taiwan); ZONEGRAN Label (Taiwan); Patsalos PN et al. *Therapeutic Drug Monitoring* 2018;40:526–548; Zaccara G and Perucca E. *Epileptic Disorders* 2014;16:409–431; INOVELON Label (Taiwan); Sills G and Brodie M. *Epilepsia* 2007;48:435–441.

*Strong CYP2C19 inducer may decrease BRV concentration, currently only rifampicin was documented to decrease BRV concentration by 45%, while others are with limited data to prove the DDI.



附件 F ASM 的藥物交互作用

Drug	Is dose commonly affected by co-medication?	Is dose affected by renal and hepatic disease?	Does this drug commonly affect doses of other drugs in co-medication?	Does this drug affect the contraceptive pill?	Is serum level monitoring useful in defining dose?	Target range of serum levels (adults)
Acetazolamide	No	Avoid in renal and hepatic disease	No	No	Not useful	
Brivaracetam	No	Severe hepatic disease	No	No	Not useful	
Carbamazepine	Yes	Severe hepatic disease	Yes	Yes	Very useful	20–50 μmol/L (10,11-epoxide-<9 μmol/L)
Clobazam	No	Severe hepatic disease	No	No	Not useful	
Clonazepam	No	Severe hepatic disease	No	No	Not useful	
Eslicarbazepine acetate	Yes	Moderate renal disease	Yes	Yes	Utility not established	
Ethosuximide	Yes	Hepatic disease and severe renal disease	No	No	Very useful	300–700 μmol/L
Felbamate	Yes	Renal disease. Avoid in hepatic disease	Yes	Yes	Potentially useful	30–60 mg/L
Gabapentin	No	Severe renal disease	No	No	Not useful	
Lacosamide	No	No	No	No	Utility not established	
Lamotrigine	Yes	Avoid in hepatic disease	No	No	Useful	2–20 mg/L
Levetiracetam	Occasionally	Renal disease	No	No	Not useful	
Oxcarbazepine	Yes	Severe renal disease	Yes	Yes	Useful (MHD derivative)	50–140 μmol/L (MHD derivative)
Perampanel	Yes ¹	Avoid in moderate to severe renal disease and severe liver disease ¹	No ¹	Yes, at 12mg/d (decreasing the effectiveness of progestative-containing hormonal contraceptives)	Useful ²⁻⁴	0.18–0.98 mg/L 0.50–2.74 μmol/L or 200–800 ng/ml
Phenobarbital	Yes	Severe hepatic and renal disease	Yes	Yes	Very useful	50–130 μmol/L
Phenytoin	Yes	Severe hepatic disease	Yes	Yes	Very useful	40–80 μmol/L
Piracetam	No	Severe renal disease	No	No	Not useful	
Pregabalin	No	Renal disease	No	No	Not useful	
Primidone	Yes	Severe hepatic and renal disease	Yes	Yes	Very useful (measures of derived Phenobarbital)	50–130 μmol/L (derived Phenobarbital)



Drug	Is dose commonly affected by co-medication?	Is dose affected by renal and hepatic disease?	Does this drug commonly affect doses of other drugs in co-medication	Does this drug affect the contraceptive pill?	Is serum level monitoring useful in defining dose?	Target range of serum levels (adults)
Rufinamide	Yes	Severe hepatic disease ⁶	Yes	Yes	Utility not established	30–40 mg/L 126–168 µmol/L
Tiagabine	Yes	Hepatic disease	No	No	Utility not established	
Topiramate	Yes	Renal disease	Slight	Yes	Potentially useful	10–60 µmol/L
Valproic acid	Yes	Avoid in hepatic disease	Yes	No	Useful	300–700 µmol/L
Vigabatrin	No	Renal disease	Slight	No	Not useful	
Zonisamide	Yes	Avoid in severe renal disease and severe hepatic disease	No	No	Potentially useful	30–140 µmol/L

Adapted from Shorvon SD. *Handbook of epilepsy treatment* (3rd edition) Oxford: Wiley-Blackwell, 2010;380-371; Fycompa Label (Taiwan); Patsals PN et al. *Therapeutic Drug Monitoring* 2018;40:526-548; Yamamoto Y et al. *Therapeutic Drug Monitoring* 2017;39:446-449; Contin M et al. *Epilepsia* 2018;59:e103-e108; Krauss GL. *Epilepsy Currents* 2013;13:269-272; INOVELON Label (Taiwan); ZONEGRAN Label (Taiwan).



附件 G ASM 的代謝

Drug	Major metabolic pathways	Hepatic enzymes involved in metabolism	Inhibitor or inducer of hepatic enzymes	Drug interactions	Active metabolite
Acetazolamide	None	No	No	No	No
Brivaracetam	Hydrolysis in many body tissues	CYP2C19 (minor)	No	Minor only	No
Carbamazepine	Epoxidation and hydroxylation, and then conjugation	CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2 and then UGT (15%)	Induces CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, CYP1A2, UGT1A4	Common	Carbamazepine epoxide
Clobazam	Desmethylation and hydroxylation and then conjugation	CYO3A4	Slight effects only	Minor only	N-Desmethylclobazam
Clonazepam	Reduction, hydroxylation and acetylation	CYP3A4	Slight effects only	Minor only	No
Eslicarbazepine acetate	Hydrolysis and conjugation	No	Inhibits CYP2C9	Common	Eslicarbazepine
Ethosuximide	Hepatic oxidation then conjugation	CYP3A4	No	Common	No
Felbamate	Hydroxylation and conjugation	CYP3A4, CYP2E1, UDPGT (10%)	Induces CYP3A4, inhibits CYP2C19	Common	No
Gabapentin	None	No	No	No	No
Lacosamide	O-Desmethylation	CYP2C19	Inhibits CYP2C19	Some drug interactions	No
Lamotrigine	Only phase 2 glucuronidation	UGT1A4 (> 80%)	Induces UGT1A4	Common	No
Levetiracetam	Hydrolysis in many body tissues	No	No	Minor only	No
Oxcarbazepine	Reduction to MHD, then conjugation	Aldo-ketoreductase enzymes (not via CYP enzymes), UDPGT (60%)	Inhibits CYP2C19, induces CYP3A, UGT1A4	Some	MHD
Perampanel ^{1,2}	oxidation followed by glucuronidation	Cytochrome P450 (CYP) 3A4/5, CYP1A2, and CYP2B6	Weak inhibitory effect on CYP2C8 and UGT1A9 weakly induce CYP2B6 and CYP3A4/5	Some	No
Phenobarbital	Oxidation, glucosidation and hydroxylation, then conjugation	CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1	Induces CYP2B6, CYP2C9, CYP1A9, CYP3A, UGT1A4	Common	No
Phenytoin	Oxidation, hydroxylation, and glucosidation	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UDPGT1A	Induces CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A4	Common	No
Piracetam	None	No	No	No	No
Pregabalin	None	No	No	No	No
Primidone	Metabolism to phenobarbital, and then biotransformation as for phenobarbital	As per phenobarbital	As per phenobarbital	Common	Phenobarbital
Rufinamide	Hydrolysis	Carboxylesterase enzymes, (not via CYP enzymes)	Induces CYP 3A4	Common	No
Tiagabine	Oxidation then conjugation	CYP3A4	No	Common	No
Topiramate	No ^a (in polytherapy: hydroxylation or hydrolysis and then conjugation)	Not in monotherapy	Inducer of CYP3A4, inhibits CYP2C19	Some drug interactions	No
Valproic acid	Oxidation, epoxidation, reduction and then conjunction	CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, UGT1A4	Inhibits CYP2C9, UGT1A4 (and a very weak inhibitor of CYP2C19 and CYP3A4)	Common	No
Vigabatrin	None	No	No	No	No
Zonisamide	Reduction, N-acetylation and conjugation	CYP3A4	No	Common	No

^a In monotherapy. In polytherapy, some hepatic metabolism.
CYP, cytochrome P450 enzyme; UGT, uridine glucuronyl transferase enzyme.

Adapted from Shorvon SD. *Handbook of epilepsy treatment* (3rd edition). Oxford: Wiley-Blackwell, 2010:374-375;
Fycompa Label (Taiwan); Greenwood J and Valdes J. *Physical Therapy* 2016;41:683-698.



附件 H ASM 的藥物動力學參數

Drug	Oral bioavailability (%)	Time to peak levels (h)	Volume of distribution (L/kg)	Elimination half life (h)	Plasma clearance ^b (L/kg per h)	Protein binding (%)
Acetazolamide	<90	1–3	0.2	10–12	Insufficient data	90–95
Brivaracetam	100	0.25–3	0.5	9	Insufficient data	<20
Carbamazepine	75–85	4–8	0.8–2	5–26 ^d	0.133 ^d	75
Clobazam	90	1–4	0.9–1.8	10–30 ^e 50 ^f	0.021–0.038 ^f	83
Clonazepam	80	1–4	3	20–55	0.09	86
Eslcarbazepine acetate ^c	<100	2–3	2.7	13–20	0.055	30
Ethosuximide	<100	4	0.65	40–70 ^d	0.010–0.015 ^d	<10
Felbamate	<100	1–4	0.75	11–25 ^d	0.027–0.032 ^d	20–25
Gabapentin	<65 ^g	2–3	0.65–1.04	5–9	0.120–0.130	0
Lacosamide	<100	2–4	0.5–0.8	12–16	Insufficient data	<15
Lamotrigine	<100	1–3	0.9–1.31	12–60 ^d	0.044–0.08 ^d	55
Levetiracetam	<100	0.5–2	0.5–0.7	6–8	0.036	0
Oxcarbazepine	<100	4–6 ^a	0.7–0.8 ^a	8–10 ^a	0.04–0.05 ^d	38 ^a
Perampanel ^{1–3}	~100	0.5–2.5	1.1	105	0.624–0.680	95
Phenobarbital	80–100	0.5–4	0.36–0.73	75–120	0.006–0.009 ^d	45–60
Phenytoin	95	4–12	0.5–0.8	7–42 ^d	0.003–0.02 ^d	80–95
Piracetam	<100	0.5–0.7	0.6	5–6	Insufficient data	0
Pregabalin	>90	1	0.56	5–7	0.042–0.06	0
Primidone	<100	0.27–3.2	0.64–0.72	3.3–22.4 ^d	0.035–0.052 ^d	25
Rufinamide	<85	4–6	0.8	8–12 ^d	0.09 ^d	30
Tiagabine	<100	1–2	1.0	5–9 ^d	0.109 ^d	96
Topiramate	<100	2–4	0.6–1.0	19–25 ^d	0.022–0.036 ^d	13–17
Valproic acid	<100	0.5–2	0.13–0.30	13–16 ^d	0.010–0.115 ^d	70–95
Vigabatrin	<100	0.5–2	0.8	4–7	0.102–0.114	0
Zonisamide	<100	2.4–4.6	1.1–1.7	49–69 ^d	0.0089–0.001 ^d	40–50

^a Figures refer to MHD derivative (the active metabolite of oxcarbazepine).

^b Values given for monotherapy in most cases.

^c Figures refer to eslicarbazepine (the active metabolite of eslicarbazepine acetate).

^d Depend on co-medication.

^e Clobazam.

^f Desmethylclobazam.

^g Dose dependant absorption.

Adapted from Shorvon SD. *Handbook of epilepsy treatment* (3rd edition) Oxford: Wiley-Blackwell, 2010;376; Fycompa Label (Taiwan); Patsalos PN. *Epilepsia* 2015;56:12–27; Rheims S and Ryvlin P. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9:629–637.



發行者：台灣癲癇醫學會

策劃：台灣癲癇醫學會

編審：尤香玉 周宜卿 周碩彬 林光麟 林秀娜 林俊甫 施養性
徐崇堯 張明裕 莊曜聰 許怡婷 郭鐘金 陳大成 陳律安
黃欽威 蔡孟翰 鄭美雲 邏景上 謝良博 顏得楨

召集人/主編：林秀娜

編輯委員：尤香玉 何承叢 何英豪 李志鴻 辛裕隆 周建成 周碩彬
林秀娜 徐崇堯 許怡婷 陳倩 陳大成 陳律安 陳滄山
張俊偉 曾元孚 曾偉恩 黃欽威 蔡孟翰 鄭美雲 謝良博

責任編輯：林秀娜 尤香玉 周建成 李劉玉梅

出版者：台灣癲癇醫學會

台北市北投區石牌路二段 201 號

電話：02-28762890

傳真：02-28762891

網址：<http://www.epilepsy.org.tw>

e-mail：epil1990@ms36.hinet.net

初版：2013年4月

第二版：2015年3月

第三版：2017年3月

第四版：2019年4月

第五版：2021年5月

第六版：2023年4月



台灣癲癇醫學會
Taiwan Epilepsy Society

電話 : 02-28762890
傳真 : 02-28762891
網址 : www.epilepsy.org.tw
電子郵件 : epil1990@ms36.hinet.net

