

本文所要探討的為目前 FDA 核准治療之 ADHD 藥物 Methylphenidate、Amfetamines、Atomoxetine 的安全性資訊。

關於藥物的安全性，有六點應該考量：

1. 嚴重度 (Severity)：其程度由嚴重的危及生命或致死，到輕微的僅造成不適與困擾。
2. Duration：意指不良反應發生時間長短；其作用是否持續為主要考量。
3. Frequency：意指每多少病人服用此藥就有報告一個不良反應。雖然不良反應可能只是輕微或不適，但若服用此藥的病人發生不良反應比率偏高，會使得病人對此藥的服藥順從性降低。
4. Timing：為當不良反應發生在使用藥物期間的什麼時候（例如一不良反應可能發生於治療一開始時或治療數年後）。
5. Margin of safety：與藥物使用劑量有關；當藥物劑量為意外地或是故意地超過治療範圍，而發生不良反應。
6. 利益風險比率 (Benefit-risk ratio)：決定是否開始治療或是繼續維持治療，必須衡量疾病的嚴重度（特別是它造成的功能異常）與藥效，相對於不良反應嚴重度與發生機率，來評估其利益與風險。

## 一、Methylphenidate

Methylphenidate 的不良反應，通常症狀輕微，多發生在治療作用開始的初期。Methylphenidate 最常見的不良反應，為食慾減低及睡眠障礙（發生頻率與 placebo 有顯著差異）。頭痛，胃痛也會發生。至於焦慮、頭暈、嗜睡的症狀，則較少見。在藥效消失時，曾有報告出現悸動 (jitteriness)、神經過敏、戰戰兢兢、焦躁不安，愛哭或是哀號哭嚷的情形。精神病症狀及過敏反應很少發生，若有發生通常需要停藥。劑量過高可能會發生認知功能受損，通常降低劑量即可處理。

### ● 輕微增加脈搏或血壓

脈搏血壓輕微增加，但少見臨床意義，特別是對兒童而言。對於高血壓成人患者，則需要考量此藥對血壓的影響。

### ● 生長

關於生長問題，在 22 個關於生長作用的研究中，有 11 個研究發現，在使用興奮性藥物治療的兒童身上，有出現生長減退的情形；11 個中有 2 個研究指出停藥後，會出現反彈性生長。其他未發現有生長抑制的研究，證據薄弱，缺乏控制組。MTA 研究發現，使用至少 24 個月，有發現生長減退情形。持續地以興奮藥物治療，會減緩生長，但長期

減低的意義仍未清楚。

- 抽搐(Tics)

Tics 是一個兒童期很常見的神經科疾病，患童會出現一些短暫、不自主、重複性的動作或聲音，常見的表現像是眨眼、鼻子抽動、眼嘴歪斜作鬼臉、聳肩、甩手，發出清喉嚨、或鼻子出氣的聲音，或莫名其妙的出一些怪音，患者可以只有其中一個表現，也可能同時有好幾個或不同時期有不同的表現，如果患者具有多種動作方面的表現，又有聲音的表現，則可稱為妥瑞症 (Tourette Syndrome)。

在部分使用 methylphenidate 的病人中，tics 的發生有增加的情形。在一妥瑞氏症的兒童研究，使用 amphetamine 與 methylphenidate 在高劑量時症狀有意義地增加，而單獨使用 methylphenidate 則隨著時間而減退。如果 tics 惡化個體的功能，就可能需要停用藥物。

但是許多病人發現，繼續治療 ADHD 而改善其功能，勝過 tics 增加引起的不適。

- 降低癲癇的閾值

使用 methylphenidate 會降低癲癇的閾值。之後在使用 methylphenidate 的癲癇病人或已控制癲癇的病人，並沒有發現有增加癲癇的情形。

- 長期治療

長期持續食慾減退與睡眠障礙，為最常見的不良反應。在許多兒童身上這些作用是持續的，但它們對大部分兒童通常是可耐受的。

- 癌症風險

一個最近的研究發現，在 12 到 18 位未曾使用 methylphenidate 治療的 ADHD 孩童，以 methylphenidate 治療三個月之後，發現在白血球細胞染色體 (chromosomal) 畸變的數量上有意義的增加。但在兩個使用 methylphenidate 啮齒類動物關於染色體的研究，未發現基因毒性 (genotoxic) 作用；而針對癌症危險性的人類研究未發現使用 methylphenidate 會增加癌症機率。關於癌症危險目前仍有爭議，尚需要更多的研究與長期的監控。

- 心臟猝死 (Sudden cardiac death)

使用 methylphenidate 的病人有突然心臟猝死的可能性。有一個自 1999 到 2003 年的上市後不良反應分析中，有 8 個突然心臟猝死 (7 位兒童與 1 位成人) 的報告。在死亡的病人中，2 個有心臟畸形，1 個曾有昏倒的病史。有 3 個有併用藥物。有 19 位病人則是發生非致命的反應，包括心悸/心律不整有 8 個，昏倒的有 3 個，中風的有 2 個，QT prolongation 有 1 個，11 位有併用藥物。

在年輕族群裡，每年每 100 000 人中有 1.3 到 8.5 個猝死的案例。目前無法釐清：是否使用 methylphenidate 的病人，其猝死或嚴重不良

反應的發生率比一般族群所預期的要高。由於無法排除其危險性，治療前，應確認病人是否有心臟疾病或家族病史，特別是心律不整，若需使用 methylphenidate 應給予警告。

- 警示

對於心臟結構異常、長期生長抑制、精神分裂、躁症、重鬱症、高血壓、其他心臟疾病、視覺異常，或是之前有癲癇異常病人，使用 Methylphenidate 應給予警告。若使用貼片經皮穿透系統，則需注意皮膚炎的問題。Methylphenidate 因為其濫用傾向而被 FDA 列為管制藥品（在 FDA 系統為 class II）。

## 二、Amfetamines

Amfetamine 是另一種常見用來治療 ADHD 的藥物。它是一種擬交感神經作用胺類。Dextro 與 levo 異構物均為活性的，但 dextro 型為目前主要使用的異構物。到了 1990 年代，一種混合了 amfetamine 鹽類，以固定等量的 dextroamfetamine aspartate, dextroamfetamine sulfate, racemic amphetamine aspartate monohydrate 以及 racemic amphetamine sulfate 所組成的化合物，在市場上販售使用，也是現在主要處方作為 ADHD 治療的這類藥物。目前也有持續釋放劑型。

- 有效性 (Efficacy profile)

Amphetamine 與 methylphenidate 有相近的效用及不良反應分析圖表。Levo 異構物比 dextro 異構物有較長的半衰期，治療作用分析圖表跟 methylphenidate 非常相似。在 amfetamine 與 methylphenidate 對個體上的差別反應，有 38% 對兩者之中任一有反應，35% 只對 amfetamine 有反應，26% 則是只對 methylphenidate 有反應。

- 安全性 (The safety profile)

在安全性的分析圖表 (profile) 兩者是相似的，然而，有一個比較這兩個藥物的研究發現，dextroamfetamine 造成較嚴重的失眠、焦躁、愛哭、焦慮、悲傷、噩夢的症狀，而造成食慾減退的程度較低。很少發生的包括精神病症狀與過敏反應。如同 methylphenidate，認知毒性 (cognitive toxicity) 也可能發生，通常降低劑量即可處理。另外，對於生長的作用與 methylphenidate 相似。

Dextroamfetamine 對於妥瑞氏症病人增加 tic 症狀，比 methylphenidate 的作用持續更久。未發現會減低癲癇閾值。

- 心臟猝死危險

會考量到使用興奮性藥物造成心臟猝死的可能性，是源於關於 amfetamine 混合鹽類的案例報告。一 amfetamine 上市後關於不良反應的分析報告，報告了 14 件心臟猝死。3 個有高血壓，2 個有心臟畸變，1 個有心臟肥大，1 個心律不整，1 個有心血管疾病，1 個有心臟雜音

(murmur) 病史，1 個母親有心律不整病史。6 個人有併用藥品。此外有 35 個病人有非致死事件發生，包括 11 個心律不整，9 個血壓上升，7 個呼吸困難，7 個有左心室瓣膜肥大，1 個有蛛網膜下出血。3 個有併用藥物。

目前還不確定猝死或嚴重不良反應的機率是否高於一般族群的預估值。由於無法排除其可能性，就如同 methylphenidate，關於病人應先確認是否有心臟疾病或家族史，特別是心律不整應給予警告。

- 警示

Amfetamine 的混和鹽類劑型，在病人有心臟結構異常時可能猝死；長期生長抑制、精神病、躁症、癲癇、視覺模糊的病人，以及哺乳的母親使用時應給予警告。雖然並沒有年齡限制，但 FDA 不建議使用於小於三歲以下兒童。

Amfetamine 因為可能有被誤用的傾向，而被列為管制藥物 (class II in the FDA system)。產品資訊與仿單上亦註明此藥會有成癮的傾向。

### 三、Atomoxetine

- 不良反應

Atomoxetine 是 ortho-methylphenoxy analog of nisoxetine 的 levo 異構物，它產生選擇性地抑制突觸前正腎上腺素 (noradrenaline) 再吸收。在不良反應部分，有食慾減退 (14%)，嘔吐 (12%) 與頭暈 (6%)。血壓輕微上升也有發生。在上市後研究有報告兩個案例出現肝毒性，停藥後就緩解了，有一個案例後來評估是與藥物無關。建議如果出現黃疸或疲倦等其他肝毒性徵兆，應進行肝功能檢查。

- 自殺風險

數個短期 (6 到 18 周) 以 atomoxetine 治療孩童及青少年，有安慰劑對照的研究試驗 (共有 12 個在總人數超過 2200 名病患的試驗，其中包括 11 個 ADHD 試驗及 1 個尿床試驗) 共同納入分析，結果顯示相對於安慰劑，服用 atomoxetine 在治療早期，有較高的自殺想法風險性。服用 atomoxetine 的病患，有自殺想法的風險性是 0.4% (5/1537)；接受安慰劑治療病患 (851 位) 則無。這些試驗中皆無發生自殺事件。以 atomoxetine 治療 ADHD 孩童或青少年之短期研究中，有增加自殺想法的風險性。若欲以 atomoxetine 治療孩童或青少年時，需衡量風險性與臨床需要性。病患開始治療時，需密切注意是否有自殺想法及行為，臨床是否惡化或不尋常的行為改變。應告知家人及照顧者，密切觀察及與醫師溝通的必要性。

- 警示

使用 Atomoxetine 應對下列病人給予警告，如、有自殺想法、嚴重肝損傷、精神病、躁症、攻擊行為，脹腸症等患者。

#### 四、藥物濫用

藥物濫用 (Substance abuse) 的情形，在 amfetamines 或 methylphenidate 兩者任一都可能會出現；Atomoxetine 目前沒有濫用傾向。截至目前為止，對於興奮性藥物是否會造成 ADHD 患者藥物濫用或依賴性，仍無一明確的證據。ADHD 病人使用在治療範圍內的有效劑量，通常不會有濫用的問題。有一個研究甚至認為以興奮性藥物治療實際上可能減少藥物濫用的危險性；這個研究發現，ADHD 患者，在青少年時期仍使用藥物治療，比起未使用藥物治療者，藥物濫用的可能性較低。ADHD 藥物濫用的危險性，在於將藥物用於其他非治療用途，如作為消遣助興、或是增強表現的目的，這些濫用的案例可能是照顧者，或是青少年患者的同儕朋友等。現今在校園內這些藥物的誤用情形增加，是令人憂心的。

當以藥物治療 ADHD 時，除了考量其治療效果以外，尚需要評估其藥物安全性，尤其 ADHD 藥物可能會被誤用或濫用，如何監控或管制藥物的使用，亦是藥物使用上重要的課題之一。

本文節錄自 Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: Safety Considerations **Drug Safety** Volume 30 (1), (2) 2007

**Table II.** Adverse effects and possible strategies for management**Decreased appetite**

- administer after meals
- change diet
- use drug holidays

**Sleep problems**

- eliminate afternoon dose
- reduce/sculpt dose in afternoon

**Headaches/stomachaches/irritability/dysphoria**

- decrease dose
- try another stimulant medication or atomoxetine

**Behavioral rebound**

- decrease afternoon dose
- try sustained-release stimulant medication

**Growth suppression**

- monitor height and weight
- lower dose
- use drug holidays

**Tics**

- observe
- reduce dose
- try atomoxetine
- try another stimulant

**Psychosis/euphoria/mania**

- stop treatment with stimulants

**Table I.** Drug reactions and contraindications

Generic <sup>a</sup> and brand names	Common adverse effects	Less common adverse effects	Contraindications
<b>Methylphenidate</b> Concerta® Metadate ER® Metadate CD® Ritalin® Ritalin SR® Ritalin LA® Focalin® Focalin XR® Daytrana™	Decreased appetite Sleep problems Headaches Irritability/nervousness	Gastrointestinal: nausea; abdominal discomfort; weight loss Increased heart rate and blood pressure Dizziness Stuttering Growth suppression Extensive bruising Muscle damage Dyskinesia Behavioural rebound Hallucinations/mania Exacerbation of tics and Tourette's syndrome (rare)	MAO inhibitors within 14 days Glaucoma Concerta®: pre-existing severe gastrointestinal narrowing Metadate ER®: caution should be used when prescribing concomitantly with anticoagulants, antiepileptic drugs, phenylbutazone and tricyclic antidepressants
<b>Mixed salts of amphetamine</b> Adderall® Adderall XR®	Same as for methylphenidate	Same as for methylphenidate	Symptomatic or history of cardiovascular disease Hyperthyroidism Moderate-to-severe hypertension MAO inhibitors within 14 days Glaucoma
<b>Dextroamphetamine</b> Dexedrine® DextroStat®	Same as for methylphenidate	Same as for methylphenidate	Same as for mixed amphetamine salts
<b>Atomoxetine</b> Strattera®	Decreased appetite Somnolence Nausea Abdominal pain	Mood swings Dyspepsia Rare hepatotoxicity Increased suicidal ideation	MAO inhibitors within 14 days Narrow angle glaucoma

<sup>a</sup> Generic name is given in bold.

**MAO** = monoamine oxidase.