

顛痛停 膠囊劑75毫克 Pregabalin Kern Pharma 75mg Capsule (Pregabalin 75mg)

衛部藥輸字第 027054 號

適應症

糖尿病周邊神經病變所引起的神經性疼痛

帶狀疱疹後神經痛

成人局部癱瘓的輔助治療

纖維肌痛(fibromyalgia)

脊髓損傷所引起的神經性疼痛

用法用量

本藥須由醫師處方使用

口服，空腹服用或，亦可與食物併服。

停止服用pregabalin時，應以至少一週的時間逐漸減量。

糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛

對於肌酸酐清除率60 mL/min以上的患者，pregabalin的最高建議劑量是150 mg每天兩次或100 mg每天三次(300 mg/天)。應從75 mg每天兩次或50 mg每天三次(150 mg/天)開始給藥，根據療效和耐受性在一週之內將劑量增加到300 mg/天。

Pregabalin主要經由腎臟排除，因此用於腎功能衰退的患者應調整劑量。[見用法用量]。

Pregabalin雖然也在600 mg/天的劑量下做過研究，但沒有證據顯示這個劑量能提供額外的顯著效益，患者對這個劑量的耐受度也較差。由於劑量相關的不良反應，故不建議用超過300 mg/天的劑量治療。[見不良反應]

帶狀疱疹後神經痛

對於肌酸酐清除率60 mL/min以上的患者，pregabalin的建議劑量是75-150 mg每天二次或50-100 mg每天三次(150-300 mg/天)。應從75 mg每天二次或50 mg每天三次(150 mg/天)開始給藥，根據療效和耐受性可在一週之內將劑量增加到300 mg/天。Pregabalin主要經由腎臟排除，因此用於腎功能減退的患者應調整劑量[見用法用量]。

用300 mg/天治療2-4週之後仍顯著疼痛，而且能耐受pregabalin的患者，可以用高達300 mg每天二次或200 mg每天三次(600 mg/天)的劑量治療。由於劑量相關的不良反應，而且因不良反應停止治療的比例較高，所以超過300 mg/天的劑量應保留給仍有顯著疼痛且能耐受每天300 mg之劑量的患者使用。[見不良反應]

成人局部癱瘓的輔助治療

業已證實pregabalin在150-600 mg/天的劑量下是成人局部癱瘓發作的有效輔助治療。每日總劑量應該分二次至三次給藥。Pregabalin的療效與不良事件已被證實與劑量有關。一般建議不低於150 mg/天(75 mg每天二次或50 mg每天三次)的每日總劑量開始。劑量可以根據個別患者的反應與耐受性增加到600 mg/天的最高劑量。

Pregabalin主要經由腎臟排除，因此用於腎功能減退的患者應調整劑量[見用法用量；腎功能不全患者]。

尚未正式研究調升劑量的速度對pregabalin耐受性的影響。

尚未以對照性研究評估正在服用gabapentin之患者，添加pregabalin的療效，因此不能提供與gabapentin併用時pregabalin的劑量建議。

纖維肌痛

Pregabalin用於治療纖維肌痛時的建議劑量為300至450毫克/天。開始時應先授予75毫克每天兩次(150毫克/天)的劑量。視療效與耐受性而定，可於1週內將劑量提高至150毫克每天兩次(300毫克/天)。若患者在300毫克/天的劑量下未能獲足夠的治療效果，可將劑量進一步提高至225毫克每天兩次(450毫克/天)。雖然pregabalin也曾以600毫克/天的劑量進行過研究，但並無任何證據顯示此劑量可提供額外的效益，而患者也較無法耐受此劑量的作用。鑒於有些不良反應具有劑量相關性，因此並不建議使用超過450毫克/天的劑量治療[參見不良反應]。由於pregabalin主要是經由腎臟的排泄作用排出體外，因此對腎功能減退的患者應調整劑量[見用法用量]。

脊髓損傷所引起的神經性疼痛

Pregabalin用於治療脊髓損傷所引之神經性疼痛時的建議劑量為150至600毫克/天。建議的起始劑量為75毫克每天兩次(150毫克/天)。視療效與耐受性而定，可於1週內將劑量提高至150毫克每天兩次(300毫克/天)。對以150毫克每天兩次之劑量治療2至3週後未能達到之疼痛緩解效果，且仍可耐受pregabalin之作用的患者，可將治療劑量至少提高至300毫克每天兩次 [參見臨床研究]。由於pregabalin主要是經由腎臟排出體外，因此對腎功能減退的患者應調整劑量[參見用法用量]。

腎功能不全患者

由於劑量相關的不良反應，且因pregabalin主要經由腎臟排除，所以用於腎功能減退的患者應調整劑量。腎功能不良患者應根據肌酸酐清除率(C_{Cr})調整劑量，如表1所示，因此這個劑量表需要患者C_{Cr}的估計值(以mL/min為單位)。C_{Cr}(mL/min)可利用Cockcroft及Gault公式從血清肌酸酐(C_{Cr})算出：

C

l

c
r

=

[
140
−
age
(
y
e
a
r
s
)
]
×
w
e
i
g
h
t
(
k
g
)

72
×
s
e
r
u
m
c
r
e
a
t
i
n
e
(
m
g
/
d
L
)

{\displaystyle C_{Cr}={\frac {[140-age\;(years)]\times weight\;(kg)}{72\times serum\;creatinine\;(mg/dL)}}}

(x 0.85 for female patients)

之後，參閱用法用量依適應症決定一位正常腎功能患者(C_{Cr} ≥60 mL/min)每日建議總劑量，然後依類表一來決定相對應腎臟調整劑量。(例如：正常腎功能的患者開始使用Pregabalin來治療帶狀疱疹後神經痛，其每日總劑量為150毫克pregabalin，因此，C_{Cr} 50毫升/分鐘之腎功能損傷患者應服用每日總劑量75毫克，再分二次三次服用)。

就接受血液透析的患者而言，pregabalin的每日劑量應根據腎功能加以調整。除了調整每日劑量之外，每次做完4小時血液透析治療之後應立即給予一劑補充劑量(見表1)。

表1 根據腎功能調整Pregabalin劑量

肌酸酐 (C _{Cr}) (mL/min)	Pregabalin 每日總劑量(mg/天)*				用法
≥60	150	300	450	600	BID 或 TID
30–60	75	150	225	300	BID 或 TID
15–30	25-50	75	100-150	150	QD 或 BID
<15	25	25-50	50-75	75	QD
血液透析後之補充劑量(mg†)					
接受25 mg QD之患者：服用25 mg或100 mg的補充劑量					
接受 25–50 mg QD之患者：服用50 mg或75 mg的補充劑量					
接受50–75 mg QD之患者：服用75 mg或100 mg的補充劑量					
接受75 mg QD之患者：服用100 mg或150 mg的補充劑量					

TID= 每天三次；BID = 每天二次；QD = 每天一次

* 每日總劑量(mg/天)應除以用法指示的給藥次數，提供每次劑量(mg/次)

† 補充劑量是單次外加劑量

劑型與含量

膠囊劑：75mg [見藥物性質、包裝/儲存與處理]。

禁忌【依文獻刊載】

本藥品用於已知對Pregabalin或本品其他任何成分過敏的患者。曾有使用pregabalin的患者發生血管性水腫與過敏的現象。

警語及注意事項【依文獻刊載】

血管性水腫

上市後曾有患者在 Pregabalin治療初期與長期治療期間發生血管性水腫的报告。特別的症狀包括顏面、嘴(舌、唇與舌根)與頸部(喉與喉)腫脹。亦曾有危及生命的血管性水腫伴有呼吸受損而需要緊急治療的报告。患者若有這些症狀，應立即停止使用pregabalin。

處方受檢師給曾經發生血管性水腫的患者時應小心。此外，患者同時服用其他可能會引起血管性水腫的藥物(例如血管收縮素轉化酶抑制劑[ACE抑制劑])時，發生血管性水腫的風險增加。

過敏

曾有患者開始使用pregabalin治療後不久便發生過敏的上市後報告。不良反應包括皮膚發紅、起水泡、蕁麻疹、皮疹、呼吸困難及喘鳴。患者若有這些症狀，應立即停止使用pregabalin。

使用抗癱瘓藥物(AEDs)

如同所有AEDs一般，pregabalin應以逐漸減量的方式停藥，使癱瘓患者癱瘓發作頻率增加的可能性減至最低。若停用pregabalin，應以至少一週的時間逐漸減量。

自殺行為與自殺意念

抗癱瘓藥物(AEDs)，包括pregabalin，會升高使用此類藥物治療任何適應症之患者出現自殺念頭或自殺行為的風險。對使用任何AED治療任何適應症的患者，都應監控是否出現憂鬱症、憂鬱症惡化、自殺的念頭或行為、以及(或)情緒或行為上異常改變的現象。

針對199項涵蓋11種不同AEDs之安慰劑對照性臨床試驗(單一藥物治療及輔助治療)所進行的整合分析顯示，在隨機分組後接受其中一種AED治療的患者中，出現自殺念頭或自殺行為的風險並無隨機

分組後使用安慰劑之患者的兩倍(修正相對風險為1.8，95％CI：1.2, 2.7)。這些試驗(中位治療期間為12週)顯示，在27,863位接受AED治療的患者中，出現自殺行為或自殺念頭的估計發生率為0.43％，與16,029位使用安慰劑治療的患者之發生率0.24％相較，表示每530位接受治療的患者就會增加將近一個出現自殺行為或自殺念頭的病例。在這些試驗中，接受藥物治療的患者有4個自殺病例，使用安慰劑治療的患者則無任何自殺病例，但由於病例數太少，因此無法做出任何關於藥物對自殺表現之影響的結論。出現憂鬱或自殺行為之風險升高的現象可能在開始使用AEDs治療一週之後很快便會出現，而且在治療評估期間會一直持續存在。由於這項分析中所收錄之試驗的進行時間大部份都未超過24週，因此並無治療評估超過24週之後的出現自殺念頭或自殺行為的風險。

從分析的数据來看，出現自殺念頭或自殺行為的風險在各種藥物中都相當一致，在各種作用機制不同之AEDs及各種適應症中所呈現的風險升高情形顯示，所有用以治療各種適應症的AEDs都會伴隨這種風險。在所分析的臨床試驗中，這種風險並不會因年齡(5-100歲)而出現明顯的差異。

表2所示為這種風險在各種適應症中的絕對風險與相對風險。

適應症	安慰劑組 每1000名患者中的事件病例數	藥物治療組 每1000名患者中的事件病例數	相對風險：藥物治療組事件發生率/安慰劑組事件發生率	風險差異：藥物治療組每1000名患者中額外增加的事件病例數
癱瘓	1.0	3.4	3.5	2.4
精神痛	5.7	8.5	1.5	2.9
其它病	1.0	1.8	1.9	0.9
合計	2.4	4.3	1.8	1.9

在癱瘓的臨床試驗中，出現自殺念頭或自殺行為的相對風險要高於精神痛或其它疾病的臨床試驗，但用於治療癱瘓時的絕對風險差異則與用於治療精神痛時相當。考慮處方pregabalin或任何其它AED的人人都必須將出現自殺念頭或自殺行為的風險和疾病未加治療的風險放在一起衡量。癱瘓和許多其它可使用AEDs治療的疾病本身就會引發其它的疾病及死亡，也會升高出現自殺念頭及自殺行為的風險。如果在治療期間出現自殺的念頭與行為，處方醫師應考慮特定患者出現這些症狀是否可能和所要治療的疾病有關。應告知患者、照顧者及其家人，Pregabalin與其他AEDs會升高出現自殺念頭或自殺行為的風險，並應囑咐他們一定要注意是否出現憂鬱症的徵兆與症狀、憂鬱症惡化的現象、任何情緒或行為上異常改變的現象、或是出現自殺的念頭、行為、或自殺的想法。如果出現令人擔心的行為，應立即向健康照護人員通報。

周邊水腫

Pregabalin治療可能會引起周邊水腫。在針對臨床上有顯著心臟或周邊血管疾病的患者進行的短期試驗中，周邊水腫與心血管併發症(諸如高血壓或充血性心衰竭)之間沒有明顯的關連性。周邊水腫並未伴隨發生讓人聯想到肝功能或腎功能惡化的檢驗值改變。

在對照性臨床試驗中，周邊水腫的發生率pregabalin組是6％，安慰劑組是2％。在對照性臨床試驗中，pregabalin組有0.5％患者，安慰劑組有0.2％患者因為周邊水腫退出試驗。

併用pregabalin與thiazolidinedione抗糖尿病藥物的患者，其發生體重增加與周邊水腫的頻率比單獨服用其中一種藥物的患者為高。在總體安全性資料庫中，使用thiazolidinedione抗糖尿病藥物的患者大多是參加糖尿病周邊神經痛引起神經性疼痛臨床研究的患者。在這個族群中，有3％ (2/60)單獨使用thiazolidinedione抗糖尿病藥物的患者，8％ (69/859)單獨使用pregabalin的患者，以及19％ (23/120)併用pregabalin與thiazolidinedione抗糖尿病藥物的患者通報周邊水腫。同樣地，有0％ (0/60)單獨使用thiazolidinedione抗糖尿病藥物的患者，4％ (35/859)單獨使用pregabalin的患者，以及7.5％ (9/120)併用pregabalin與thiazolidinedione抗糖尿病藥物的患者通報體重增加。

因為thiazolidinedione類抗糖尿病藥物可能引起體重增加及/或液體滯留，也許會加重或導致心衰竭，因此pregabalin與此類藥物同時給藥時應小心。因為關於心臟功能屬於紐約心臟學會(NYHA)分類第三級或第四級的充血性心衰竭患者資料有限，因此pregabalin應慎用於這些患者。

頭暈與嗜睡

Pregabalin可能會引起頭暈與嗜睡，應告知患者pregabalin所引起的頭暈與嗜睡可能會使其從事諸如駕駛或操作機器等工作的能力受損[見患者用藥須知]。

在Pregabalin對照性試驗中，Pregabalin治療組有30％患者，安慰劑組有8％患者經歷到頭暈；pregabalin治療組有23％患者，安慰劑組有8％患者經歷到嗜睡。頭暈與嗜睡通常發生在開始pregabalin治療後不久，而且在高劑量時發生頻率較高。

頭暈與嗜睡是最常導致退出對照性試驗的不良反應(各4％)。在短期對照性試驗通報這些不良反應的pregabalin治療患者中，有30％患者直到最後一次劑量仍持續頭暈，42％患者直到最後一次劑量仍持續嗜睡。體重增加

Pregabalin治療會使體重增加。在長達14週的pregabalin對照性臨床試驗中，pregabalin治療組有9％患者，安慰劑組有2％患者體重增加超過基準值7％以上。少量接受pregabalin治療的患者(0.3％)因為體重增加退出對照性試驗。Pregabalin併用的體重增加與劑量及暴露期間有關，但似乎與基線BMI、性別或年齡無關。體重增加不限於有水腫的患者（見警語及注意事項）。

體重增加雖然在短期對照性試驗中未伴隨臨床上的重要的血壓變化，但是pregabalin引起體重增加的長期心血管作用仍未知。

在糖尿病患者當中，接受pregabalin治療的患者體重平均增加1.6 kg (範圍：-16至16 kg)，安慰劑組患者體重平均增加0.3 kg (範圍：-10至9 kg)，在333名接受pregabalin治療至少2年的糖尿病患者中，體重平均增加5.2 kg。

雖然pregabalin引起之體重增加對心臟結構的影響尚未經系統性評估，但在對照性與較長期的開放性標記臨床試驗中，pregabalin治療並未造成血糖失控(控制由HbA_{1c}得知)。

突然或快速停藥

突然或快速停用pregabalin之後，有些患者報告出現包括失眠、噁心、頭痛、焦慮、多汗及腹瀉等症狀。Pregabalin應以至少一週的時間逐漸減量，而非突然停藥。

致腫瘤可能性

在pregabalin標準庫內活體內終身致癌性研究中，在兩個不同品種的小鼠發現到血管肉瘤的發生率增高[見非臨床毒理學]。

這個發現的臨床意義不明。在pregabalin上市前開發期間的臨床經驗並無直接的方法來評估其引發人類腫瘤的可能性。在據時各式樣本族群的臨床研究中(包含在大於12歲患者暴露的6396病人年)，有57名患者出現新腫瘤或原有的腫瘤惡化之報告。因為不知道在未接受pregabalin治療的類似族群的背景發生率與復發率，所以無法知道在這些群體間發生的率是否受到治療的影響。

在對照性試驗中，接受pregabalin治療的患者通報視力模糊的比例(7％)比接受安慰劑治療者(2％)高。這些症狀在大部分病例會隨著繼續給藥而消失。不到1％的患者因視力相關事件(主要是視力模糊)停止pregabalin治療。

對超過3600名患者進行前瞻性的眼科檢查，包括視力檢查、散瞳性眼底檢查，在這些患者中，7％接受pregabalin治療的患者與5％接受安慰劑治療的患者有視力減退的現象；13％接受pregabalin治療的患者與12％接受安慰劑治療的患者視野有變化；2％接受pregabalin治療的患者與2％接受安慰劑治療的患者眼底檢查有變化。

雖然這些眼科發現的臨床意義不明，仍應告知患者如果視力發生變化，應通知醫師。倘若視力障礙持續，則該考慮作進一步的評估。對於已經定期眼瞼瞼瞼狀況的患者，應該考慮更頻繁的評估。

肌酸酐酶升高

Pregabalin治療會伴隨肌酸激酶(creatine kinase)升高。肌酸激酶從基線值到最大值的平均變化，接受pregabalin治療的患者是60 U/L，接受安慰劑治療的患者是28 U/L。在所有橫跨多種患者群的對照性試驗中，有1.3％接受pregabalin治療的患者與0.7％接受安慰劑的患者肌酸激酶值至少是正常值上限的三倍。在上市前的臨床試驗中，有三名接受pregabalin治療的受試者發生被通報為橫紋肌溶解的事件。這些肌痛與pregabalin之間的關係尚未完全瞭解，因為這些案例有會引起或延長這些事件的因素。處方醫師應指導患者迅速通報不明原因的肌肉疼痛、痠痛或肌肉乏力，尤其是如果這些肌肉症狀伴隨倦怠或發燒的時候。

如果診斷或疑似肌病，或者如果肌酸激酶值顯著升高，即應停止pregabalin治療。日本A0081208研究：在日本A0081208研究中，觀察到肌酸激酶(creatine kinase)升高的現象。升高的比例為pregabalin組4.0％ (n=250) vs 安慰劑0.4％ (n=248)。

血小板計數減少

Pregabalin治療會伴隨血小板計數減少，接受pregabalin治療的受試者血小板計數平均最多降低20 ×10³/μL，而接受安慰劑的患者平均最多降低11 × 10³/μL。在對照性試驗的總體資料庫中，2％安慰劑組患者與3％pregabalin治療組患者有可能會發生臨床上的顯著的血小板減少，其定義為比基線值低20％，而且<150 × 10³/μL。

有一名接受pregabalin治療的患者發生嚴重的血小板減少症，血小板計數低於20×10³/μL。在隨機對照試驗pregabalin並未伴隨出血相關性不良反應增加。

PR 週期延長

Pregabalin治療會伴隨PR週期延長。分析臨床試驗的心電圖資料顯示，當pregabalin的劑量≥300 mg/天時，平均PR期間增加3-6 msec。這個平均變化差異，並未足以伴隨下列室性之增加：PR較基線增加≥25％的風險，治療期間PR >200 msec的受試者百分比，二度或三度房室傳導阻滯的不良反應風險等。根據子群體的分析，在基線PR期間延長的患者或在正在服用其他會延長PR間期藥物的患者中，並未發現PR間期延長的風險增加。然而，因為這些患者類別的人數有限，所以這些分析結果還不确定。

不良反應【依文獻刊載】

臨床試驗經驗

因為臨床試驗進行的條件差異很大，所以在一個藥品臨床試驗觀察到的不良反應比率不能與在另一種藥品的臨床試驗觀察到的比率直接比較，也可能反映不出實際臨床發生的不良反應。

在pregabalin上市前開發期間，有10,000多名患者在所有橫跨各種患者群的對照性與非對照性試驗中接受pregabalin，約有5000名患者治療6個月以上，超過3100名患者治療一年以上，超過1400名患者至少治療2年。

在所有上市前的對照性臨床試驗中最常導致停藥的不良反應

在結合所有患者群的上市前對照性試驗中，有14％接受pregabalin治療的患者與7％接受安慰劑治療的患者因為不良反應提早終止治療。在pregabalin治療組，最常導致停藥的不良反應是頭暈(4％)與嗜睡(4％)。安慰劑組有1％的患者因為頭暈停藥，<1％的患者因為困睡嗜睡停藥。相較於安慰劑組，其他在pregabalin治療組較常導致患者退出對照性試驗的不良反應為運動失調(ataxia)、精神紊亂、衰弱無力、思想異常、視力模糊、協調障礙與周邊水腫(各1％)。

在所有上市前的對照性臨床試驗中最常見的不良反应

在結合所有患者群的上市前對照性試驗中，接受pregabalin治療者比接受安慰劑治療者較常通報頭暈、嗜睡、口乾、水腫、視力模糊、體重增加及「思考異常」(主要是專注力/注意力困難)等不良反應(≥5％)而且是在安慰劑組出現比率的2倍)。

因體反應周邊神經變引起神經性疼痛的對照性試驗

●導致停藥的不良反應

在針對糖尿病周邊神經病變引起神經性疼痛患者的臨床試驗中，有9％接受pregabalin治療的患者與4％接受安慰劑治療的患者因為不良反應提早終止治療。

在pregabalin治療組，最常導致停藥的不良反應是頭暈(3％)與嗜睡(2％)。相較之下，安慰劑組有<1％的患者因為頭暈與嗜睡終止治療。其他在pregabalin治療組比安慰劑組較常導致患者退出試驗的原因是衰弱無力、精神紊亂與周邊水腫。

這些事件大約各使1％患者退出試驗。

●最常見的不良反应

表3列出在綜合各pregabalin試驗組中，≥1％糖尿病周邊神經變引起神經性疼痛的患者所發生的各種不良反應，不論原因。這些不良反應在pregabalin組的發生率比安慰劑組為高。大多數在臨床試驗接受pregabalin治療的患者頂多發生「輕度」或「中度」不良反應。

表3 在糖尿病周邊神經變引起神經性疼痛的對照性試驗中，因臨床處置而出現不良反應的發生率(至少有1％ pregabalin治療組患者發生，而且至少在數字上pregabalin組比安慰劑組多的事件)

身體系統-編碼用辭	75 mg/天 [N=77] %	150 mg/天 [N=212] %	300 mg/天 [N=321] %	600 mg/天 [N=369] %	所有PGB* [N=979] %	安慰劑 [N=459] %
全身						
衰弱無力	4	2	4	7	5	2
意外傷害	5	2	2	6	4	3
背痛	0	2	1	2	2	0
胸痛	4	1	1	2	2	1
顏面水腫	0	1	1	2	1	0
消化系統						
口乾	3	2	5	7	5	1
便秘	0	2	4	6	4	2
脹氣	3	0	2	3	2	1
代謝與營養障礙						
周邊水腫	4	6	9	12	9	2
體重增加	0	4	4	6	4	0
水腫	0	2	4	2	2	0
低血糖症	1	3	2	1	2	1
神經系統						
頭暈	8	9	23	29	21	5
嗜睡	4	6	13	16	12	3
神經病變	9	2	2	5	4	3
運動失調	6	1	2	4	3	1
暈眩	1	2	2	4	3	1
精神紊亂	0	1	2	3	2	1
欣快感	0	0	3	2	2	0
共濟不能	1	0	2	2	2	0
思考異常†	1	0	1	3	2	0
震顫	1	1	1	2	1	0
步態異常	1	0	1	3	1	0
健忘	3	1	0	2	1	0
緊張不安	0	1	1	1	1	0
呼吸系統						
呼吸困難	3	0	2	2	2	1
特殊感官						
視力模糊	3	1	1	6	4	2
視覺異常	1	0	1	1	1	0

* PGB：pregabalin

† 排除在研究E1接受50 mg劑量的患者

‡ 思考異常主要由與專注力/注意力困難有關的事件所組成，但也包括與認知或語言問題有關的事件以及思考遲緩。

§ 研究主持人用辭，概括性術語為「弱視」

纖維肌痛的對照性試驗

●導致停藥的不良反應

在針對帶狀疱疹引起神經痛的患者所做的臨床試驗中，有14％接受pregabalin治療的患者與7％接受安慰劑治療的患者因為不良反應提早終止治療。在pregabalin治療組，最常導致停藥的不良反應是頭暈(4％)與嗜睡(3％)。

相較之下，不到1％的安慰劑組患者因為頭暈與嗜睡終止治療。相較於安慰劑組，其他在pregabalin治療組較常導致患者退出對照性試驗的不良反應為精神紊亂(2％)，以及周邊水腫、衰弱無力、運動失調和步態異常(各1％)。