

精神藥物學

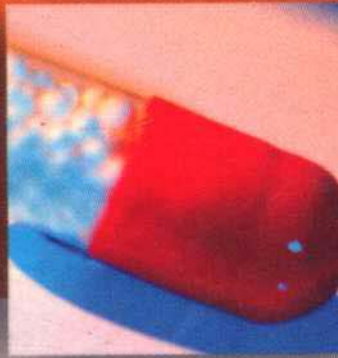
憂鬱症、焦慮症及失眠之治療

高雄市立凱旋醫院成人精神科

醫師 林清華 編著



合記圖書出版社 發行



精神藥物學

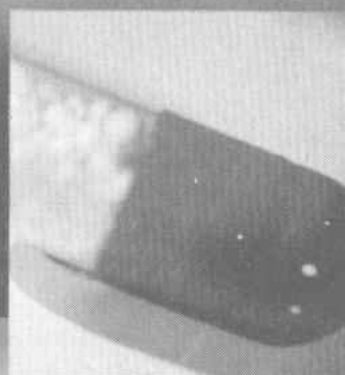
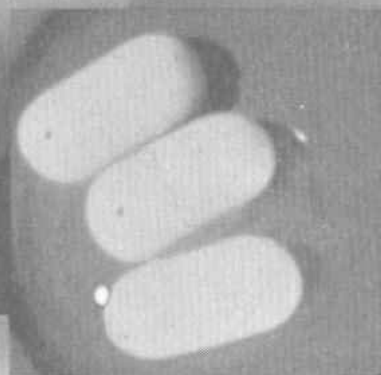
憂鬱症、焦慮症及失眠之治療

高雄市立凱旋醫院成人精神科

醫師 林清華 編著



合記圖書出版社 發行



精神藥物學：憂鬱症、焦慮症及失眠之治療 /
林清華編著. -- 初版. -- 臺北市：合記，
2005 [民 94]
面；公分
ISBN 986-126-168-0 (平裝)

1. 神經系藥物

418.21

93019702

書名	精神藥物學—憂鬱症、焦慮症及失眠之治療
編著	林清華
執行編輯	鄭巧怡
發行人	吳富章
發行所	合記圖書出版社
登記證	局版臺業字第 0698 號
社址	台北市內湖區(114)安康路 322-2 號
電話	(02)27940168
傳真	(02)27924702
網址	www.hochi.com.tw
總經銷	合記書局
北醫店	臺北市信義區(110)吳興街 249 號
電話	(02)27239404
臺大店	臺北市中正區(100)羅斯福路四段 12 巷 7 號
電話	(02)23651544 (02)23671444
榮總店	臺北市北投區(112)石牌路二段 120 號
電話	(02)28265375
臺中店	臺中市北區(404)育德路 24 號
電話	(04)22030795 (04)22032317
高雄店	高雄市三民區(807)北平一街 1 號
電話	(07)3226177
花蓮店	花蓮市(970)中山路 632 號
電話	(03)8463459

郵政劃撥 帳號 19197512 戶名 合記書局有限公司

西元 2005 年 1 月 10 日 初版一刷



作者簡介

林清華

精神科專科醫師

教育部部定講師

高雄醫學大學兼任臨床助理教授

現任高雄市立凱旋醫院成人精神科主治醫師

宋序

五十年來，包括目前正在進行的，台灣有過四次比較大規模的精神疾病盛行率的調查，在前三次調查中，精神分裂症的盛行率一直維持滿穩定的，而所謂的輕型精神疾病，像焦慮症和憂鬱症等的盛行率，卻一次比一次來得高。最近幾年，聯合國世界衛生組織及美國前任的衛生署長，都宣稱憂鬱症是二十一世紀前面三十年的第二重大的健康問題。這些資料反應，像憂鬱症和焦慮症等精神疾病，來勢洶洶，成為二十一世紀人類健康的最重要的挑戰。

憂鬱症、焦慮症，和睡眠障礙等疾病的分類十分複雜，它們的成因包括生理的和心理社會的因素，各種環境的壓力和個人對壓力的看法都扮演十分重要的角色，而遺傳和這些環境因素互相作用而形成精神疾病的機轉，也在近年來有較多的研究結果。然而這些研究結果要用來預防這些疾病的發生，仍有一段距離。因此，早期診斷和早期治療仍然是最重要的。

精神疾病的治療，四十年來有很大進步，尤



其藥物治療進步神速，使得為這些疾病所苦的人，可以在藥物和心理環境治療之下得到迅速的改善，而大大地減少痛苦，並增加學習和工作的效能。

我認識林清華醫師將近五年。林醫師是一位非常認真、負責，關心病人的精神科醫師。他隨時隨地都在做研究，尤其是收集和分析病人藥物治療的資料的研究工作不曾間斷，並將研究結果撰寫論文在國內和國際發表。他在精神疾病的治療上，是有十分深厚功力的好醫師。一年多前，他開始有系統的整理常見的憂鬱症、焦慮症和失眠有關的藥物文獻，將藥物發現的簡史、藥理作用、使用藥物的方法以及常見的副作用等，有系統的整理發表在醫學和藥學相關的雜誌上，獲得同業相當好的反應。現在他將這些文章修訂集結成一本書，可供有系統的閱讀和參考。這本書，對醫學和相關科學的學生和從業人員、訓練中的住院醫師，及專科醫師來說，是非常有幫助的，因為在他們日常的臨床工作上，不論憂鬱症、焦慮症或失眠都是十分常見的臨床症狀和診斷，如果能夠熟讀這本書裡所介紹有關近年來常用的一些治療的藥物，當能有效的幫助大部份的病人。當然有些病人的病情十分複雜，如果一個非精神科醫生所知道的方式治療幾個星期而沒有好轉，

甚至出現不良的反應時，應該要立刻轉診請精神科專科醫師診治，這樣子不同科的醫生之間相互合作，才能帶給病人最大的利益。

林清華醫師的這本精神藥物學，是一本很實用的憂鬱症、焦慮症和失眠的藥物治療的入門書籍，我相信它會帶給使用者和人很多直接的益處。特予推薦。

台大精神科
宋維村謹識

自序

憂鬱症、焦慮症與失眠症彼此有很高的相關性，罹患這類疾病的病人，除了到精神科門診，也常到基層醫療或其他專科門診求診，醫師常有必要開立抗鬱劑、抗焦慮劑或安眠藥。科學的發展，使這些疾病變成如同高血壓或糖尿病一樣，是可以服藥治療以改善病情的。

台大精神部宋維村醫師擔任本院院長時，有機會與現任院長陳明招醫師，一起負責住院醫師精神藥物學的教學工作，也多次對不同醫療專業團隊的成員演講。幾年下來，將這些資料分成不同主題加以整理，寫成文章投稿到國內幾種以醫學或藥學再教育為主的期刊刊登，再把這些文章集成成冊，就成了本書。期待本書能提供給高年級醫學生、住院醫師、基層醫師、藥師、護理師，或需要開立這類藥物其他專科的臨床醫師參考使用，唯醫學進步神速，限於本人才學，疏漏與錯誤之處在所難免，請各位先進不吝指教。

林清華

謹識於高雄市立凱旋醫院

目 錄

■第 1 章	選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRIs)	1
■第 2 章	三環抗鬱劑 (TCAs)	31
■第 3 章	單胺氧化酵素抑制劑 (MAOIs)	55
■第 4 章	Trazodone	75
■第 5 章	Venlafaxine	89
■第 6 章	Mirtazapine	103
■第 7 章	Bupropion、Nefazodone、 Reboxetine	115
■第 8 章	Benzodiazepines (BZDs)	135
■第 9 章	巴比妥鹽與藥物催眠 (Barbiturates and narcoanalysis)	169
■第 10 章	Buspirone	187



■第 11 章	β 受體阻斷劑 (β -Blocker)	199
■第 12 章	Nonbenzodiazepines 安眠藥 (Zopiclone、 Zolpidem、Zaleplon)	215
■第 13 章	憂鬱症的藥物治療 (Pharmacotherapy of depressive disorders)	235
■第 14 章	焦慮症的藥物治療 (Pharmacotherapy of anxiety disorders)	271
■第 15 章	失眠的藥物治療 (Pharmacotherapy of insomnia) ...	299

第 1 章

選擇性血清素再吸收抑制劑

(Selective serotonin reuptake inhibitors ; SSRIs)

■ 前言

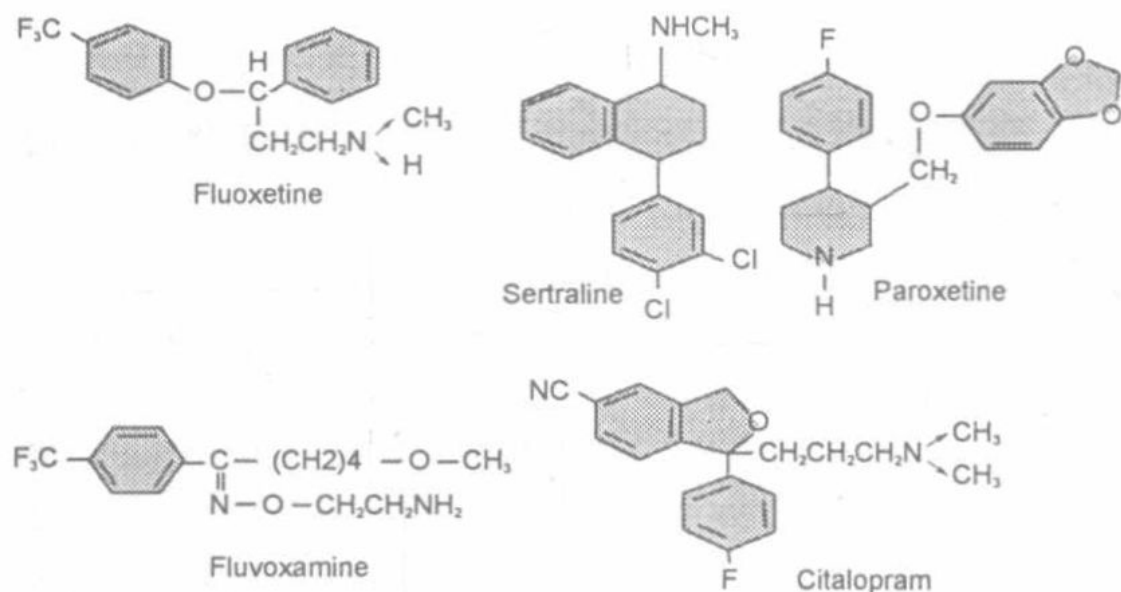
憂鬱症導致病人功能下降、社會退縮、甚至自殺。在先進國家盛行率約 15%⁽¹⁾，女性較易罹病，但任何年齡都可能發病，老年人則非常普遍。因為該病仍會被當成精神病而貼上標籤，事實上很多病人未被診斷及治療。憂慮症原因很多，其中包括社會、心理、生物等等原因交互作用。

憂鬱症的生物學理論是腦中單胺神經傳導物質 (monoamine neurotransmitters) 之 norepinephrine (NE；正腎上腺素) 或 serotonin (5HT；血清素)⁽²⁾ 缺乏，故推論增加這兩種神經傳導物質的量，可改善憂鬱。

SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) 臨床效果是抑制 serotonin 再吸收，增加神經元間隙之 serotonin 含量。Serotonin 是人體重要之神經傳導物質，與很多生理功能有關。改變 serotonin 活性一直

被認為是情感性精神疾病的病理學，也可能與焦慮及強迫症的重複動作 (stereotyped behaviors) 有關⁽³⁾。

第一個 SSRIs 製劑是 1971 年合成的 zimelidine，1982 年在瑞典及部份國家上市，用來治療憂鬱及減少焦慮，雖無三環抗鬱劑 (tricyclic antidepressants；TCAs) 之副作用，但發現萬分之一機會發生 Guillain-Barres Syndrome (一種嚴重但不會死亡，會全身無力或麻痺的病)，1983 年被停用⁽⁴⁾。1988 年，fluoxetine (Prozac®) 上市，就是大家熟悉的百憂解。目前有五種 SSRIs 在臨床上使用，其化學結構差異大(圖 1)。整體而言，副作用少，過量不易致死，逐漸取代傳統 TCAs 成為第一線用藥。



►圖 1 各種 SSRIs 的化學結構

■ 藥物動力學 (pharmacokinetics) 與交互作用

藥物動力學主要是研究人體如何對藥物作用，特別是吸收、分佈、代謝、及排泄。所有的 SSRIs 只有 fluoxetine 有活性代謝物 (norfluoxetine)，故半衰期最長 (4-6 天)。SSRIs 口服吸收良好，達到血中最高濃度的時間約 4-6 小時。SSRIs 藥物動力學參數見表 1⁽⁵⁾。

所有 SSRIs 的代謝皆經由腸肝之 cytochrome P450 酵素 (因能吸收 450nm 波長的光線而得名，簡稱 CYP450) 系統調節。CYP450 命名方式以第一個阿拉伯數字 (1, 2, 3..) 代表 family；英文大寫字母 (A, B, C..) 代表 subfamily (subtype)；第二個阿拉伯數字 (1, 2, 3..) 代表基因產物 (gene product)。常見五種 CYP450 之命名及功能如表 2⁽⁶⁾；表 3⁽⁷⁾ 列出五種常見的 CYP450 之受質、抑制劑 (主要是 SSRIs)、及誘導劑。CYP1A2、CYP2D6、與 CYP3A4 三種酵素與 SSRIs 之關係簡述如下：

1. CYP1A2

主要受質為三級胺之 TCAs 的去甲基過程，最強之抑制劑是 fluvoxamine (Luvox[®])。例如非典型抗精神病藥物 clozapine (Clozaril[®])，在人體中大部

▶表1 SSRI之藥物動力學參數

化學名 (商品名)	T _{max} [*] (小時)	半衰期	血漿蛋白質 結合率(%)	活性代謝物	用法	抗憂鬱有效 劑量 (mg/d)
Fluoxetine (Prozac)	6-8	4-6 天	95	norfluoxetine	qd	20
Sertraline (Zoloft)	4.5-8.5	26 小時	95	無	qd	50
Paroxetine (Seroxat)	5-6	24 小時	95	無	qd	20
Fluvoxamine (Luvox)	3-8	19-22 小時	80	無	bid or hs	100
Citalopram (Cipram)	4	1.5 天	80	無	qd	20-40

*T_{max} = 達到血中最高濃度的時間

►表 2 CYP450 酵素命名

Family (第一個阿拉伯數字，如 1, 2, 3)	Subtype (或 subfamily) (英文字母，如 A, C, D)	Gene products (CYP enzymes) (第二個阿拉伯數字，如 2, 9, 19, 6, 4)
CYP1	CYP1A —————>	CYP1A2
CYP2	CYP2C —————>	CYP2C9
	—————>	CYP2C19
	CYP2D —————>	CYP2D6
CYP3	CYP3A —————>	CYP3A4

►表3 CYP450 酵素之受質、抑制劑及誘導劑

CYP enzymes	Substrates (受質)	Inhibitors (抑制劑)	Inducer (誘導劑)
CYP2A2	三級胺 TCA (Clomipramine, Imipramine), 進行 de-methylation 成為二級胺 Caffeine、Propranolol Clozapine、Theophylline	Fluvoxamine	抽煙 Carbamazepine
CYP2C9	Phenytoin	Fluoxetine	Phenytoin
CYP2C19	Diazepam Citalopram	Fluvoxamine Fluoxetine	Phenytoin
CYP2D6	TCA (進行 hydroxylation 變成無活性之代謝物) Haloperidol、Chlorpromazine Thioridazine、Risperidone	Paroxetine (強) Fluoxetine (強)	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin
CYP3A4	Alprazolam、Triazolam Cisapride、Carbamazepine	Fluoxetine Fluvoxamine Nefazodone	Carbamazepine



分經由 CYP1A2 與 CYP3A4 代謝成 N-demetylclozapine，若併用 100-150mg fluvoxamine (CYP1A2 與 CYP3A4 抑制劑)，血中濃度可以增加十倍⁽⁸⁾，國內學者張等⁽⁹⁾強調須注意可能誘發痙攣 (seizure) 及其他副作用。

2. CYP2D6

常見的受質有 TCAs，paroxetine (Seroxat[®]) 與 fluoxetine 是最強的 CYP2D6 抑制劑，與 TCAs 合用須謹慎，因會增加 TCAs 的血中濃度。

3. CYP3A4

常見的受質有 benzodiazepines 類之 alprazolam (Xanax[®]) 及 triazolam (Halcion[®])，最強的抑制劑是 fluoxetine 及 fluvoxamine，兩類藥物併用應減少 benzodiazepines 藥量。

一般說來，藥物合併使用，少數須避免，有些要調整某類藥物劑量；但很多藥物的交互作用，只是統計學上有顯著差異，臨床上無意義⁽⁶⁾。