

# 三總藥訊

## (ISGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編  
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 95 年 08 月

本期要目：

**憂鬱症藥物治療  
(Depressive Disorder and Antidepressants)**

## 憂鬱症藥物治療 (Depressive Disorder and Antidepressants)

涂祖強 藥師

### 前言

世界衛生組織 (WHO) 目前將憂鬱症 (depression)、癌症及 AIDS 並列為廿一世紀的三大疾病及衛教預防重點工作。根據其以無法工作的失能天數與死亡率作為負擔程度判斷標準所進行的「全球疾病負擔(The global Burden of disease)」調查結果發現，憂鬱症是使人類嚴重衰弱 (debilitate) 的重大非傳染病性健康問題之一；該研究甚至預測到了 2020 年，憂鬱症將是僅次於缺血性心臟病的第二大人類健康人年損失之疾病。

根據世界衛生組織統計，憂鬱症的異質性很高，因此憂鬱症盛行率各國差異性很大，其範圍約為 5-20% 不等。根據美國心理衛生研究院的研究報告指出，其一般成年人憂鬱症終生盛行率約為 15% 左右，其中男性為 5-12%、女性 10-25% 約為男性的兩倍，可發生於任何年齡層；而重度憂鬱可發生於任何年齡，尤其好發於 18-34 歲年輕人，盛行率最高發生於 25-44 歲，一旦罹病，家庭與社會所需增加負擔難以估算。

許多身體疾病與憂鬱症有甚高的疾病共患率(comorbidity)，在老人病房住院病人高達 30-35%，癌症病人 35-40%，中風病人 40-45%，慢性胃腸疾病 20-30%。然而憂鬱病人精神科治療意願偏低，因而往往造成許多醫療資源濫用。

國內專家學者調查，有憂鬱傾向民眾只有22.58%看精神科，58.19%看其它科，只有13.95%接受心理諮詢。此外，憂鬱對多項身體疾病亦有不良影響，如：使出院後急性心肌梗塞患者之死亡率與罹病率增加，中風後之罹病率增加，增加養老院院民之死亡率，對糖尿病、癌症、愛滋病之預後不良。而許多文獻報告，老年憂鬱症病人由於活動驅力下降而口腔衛生習慣不佳，或是藥物造成唾液減少，其口腔疾病發生率明顯增加，也括蛀牙、牙周病等。

## 病因學

引起情緒失調造成重度憂鬱的根本原因依然未知，目前探討分為三個範疇：即生物因素, 社會心理因素及遺傳因素。根本原因傾向於非單一因素造成，而是各種因素的相互作用而引起這些失調。

### 生物因素(Biologic factors)：

包括內生性生物胺神經傳導介質失調(serotonin, norepinephrine)、其它神經化學介質失調(例如 vasopressin, endogenous opiates, second-messenger systems)、神經內分泌調控異常(例如腎上腺、甲狀腺或生長激素)、睡眠不正常和晝夜節律調控異常、引燃(Kindling)作用：初次的憂鬱發作，改變邊緣系統與腦內生化功能，讓接續的憂鬱症更容易發生和神經解剖異常性(例如 limbic system, basal ganglia, hypothalamus)

### 社會心理因素(Psychosocial factors)：

包括學習無助、生活發展經驗和環境壓力、個人特質因素和認知誤解等。早期對憂鬱症病因之研究多以心理社會學角度為出發點，研究發現憂鬱症和病人幼兒時期之發展經驗（如父母失和、離異或死亡造成愛的剝奪，或兒童虐待等）、性格特點（如神經質 neuroticism）和環境因素（如最近之生活壓力或缺乏社會支持）有關。因此臨床憂鬱症之治療也針對病人心理因素或社會因素施以心理治療、家屬會談及尋求社會資源之支持。

### 遺傳因素(Genetic factors)：

有研究發現如果父親或母親其中一人罹患憂鬱症，其一等親(小孩、兄弟、父母)罹病機率比一般人高 2.7 倍，若雙親皆罹病，則罹病機率比一般人高 3 倍。

另非遺傳的家庭因素但對造成憂鬱症有貢獻之重要因素包括：角色型塑、學習行為、社會環境和經濟情況等。

## 診斷分類

依照美國精神醫學會(APA)2000年新編的精神疾患診斷標準手冊第四版(DSM-IV)，憂鬱症屬於情感性失調(Mood Disorder)分類項下疾病(如表一)，包括單一或復發的重鬱症、低落性情感疾患和具備憂鬱特質但不符合其它診斷的疾患(例如：月經前心情惡劣疾患)等。

## 治療

主要治療目標依序為降低/去除症狀、功能恢復和預防再發作。成功治療憂鬱對於現代醫學來說，是一項艱難的挑戰。除了憂鬱症病患所需面對的情感上混亂和社會失能以外，憂鬱症本身亦會影響及延緩其它疾病恢復過程，甚至造成併發症。此外，憂鬱偶發事件隨著每次復發而增加。

憂鬱症的治療，主要分為非藥物治療及藥物治療。非藥物治療部份包括：心理治療、電痙攣治療(ECT)、光照治療、睡眠剝奪、運動等。目前藥物治療成為減輕憂鬱症狀的基本治療形式，主要是認為憂鬱症是腦中的神經傳導物質之功能低於正常人，需要以藥物治療方法來治療。

抗憂鬱藥物的藥理作用來自於改變作用部位生化反應過程，主要影響的神經傳導因子為serotonin(5-HT)及norepinephrine(NE)，有些則影響dopamine(DA)。長期使用抗憂鬱藥物治療，可能使神經構造產生複雜變化。這些變化包括傳導因子接受器的改變、接受器對刺激的敏感性改變，都是因為神經傳導因子接受器之間發生矯正(correction)或重組(re-regulation)，而造成腦部功能永久的改變。

目前並無作用快速有效、無藥物不良副作用、無藥物間交互作用、無藥物與食物交互作用和服用簡便的理想的抗憂鬱藥物。根據文獻指出，所有類別的抗憂鬱藥對於一般病患都有相同的效用，大約60-70%對於特定藥物具有反應，30-40%達成去除症狀。表二為本院目前使用之抗憂鬱藥物。只要是根據病人的病情及藥物的特性，選擇正確的藥物及劑量，所有的藥物都是一樣有效；此外，所有抗憂鬱藥物的共同特性即延遲現象，必須服用足夠的劑量與時間，才能達到治療效果。

通常，抗憂鬱藥物應從低劑量開始投與，逐漸調整劑量到身體可承受的劑量為止。選擇抗憂鬱藥物主要考慮的因素如表三，首要考量因素為病患個人及家族一等親，是否曾經使用及其療效反應，其次為抗憂鬱症藥物對於病患同時具有其它疾病和使用其它藥物的潛在性危害，藥品過量安全性、不良反應。

對於藥物治療僅有部分反應的頑固性重鬱症，排除可能造成治療失敗因素(如治療不足、順從性不佳、其它生理性或心理性因素等)後，以增加劑量、換藥或合併其它輔助藥物方式進行治療。增加藥物劑量時須留意藥物副作用及服藥順從性問題。換藥則應逐漸減少欲停用藥物的劑量，替換藥物的劑量則慢慢增加，以縮短治療劑量不夠或無效的時間，兩種藥物合併治療期間要注意有無副作用的產生，另應避免與MAOIs合併治療(可能造成高血清氨症或高血壓危症)和注意廓清期(wash-out period)問題。合併輔助藥物治療，可考慮bupropion、lithium、thyroid supplements、buspirone、atypical antipsychotics、modafinil 和lamotrigine等藥物。

臨床治療考量重點在如何能於快速治療及減少藥物副作用產生中取得平衡。研究指出藥物引起的副作用是停止藥物治療最常見的原因，所以有效的用藥指導可幫助病人如何處理藥物副作用，使服藥順從性提高。藥品選擇考量如表四-表五。抗憂鬱藥物有效治療和藥物不良副作用考慮因素如下列簡述和附表。

### 一、治療期程 ( Duration of Treatment )

由於診斷及藥物治療的進步，使憂鬱症成為可以治療的疾病，根據 Agency for Health Care Policy Research (AHCP) 所公佈的指引指出，抗憂鬱症藥物治療可分為急性治療(三個月)、持

續治療(4-9個月)和維持治療三期。對於重鬱症患者急性和持續治療期至少要7個月，維持治療期則根據過去發作次數和嚴重度、家族史、病患年齡(老年人預後較差)、對藥物反應和存在環境壓力等考慮因素，由醫師評估是否需維持治療或慢慢減低藥量以至於停藥。

減低劑量和逐步停藥的戒斷症狀，包括：頭昏眼花、噁心、感覺錯亂、焦慮/失眠和類似感冒症狀等，使用 paroxetine, venlafaxine 時特別嚴重。通常在減低劑量和逐步停藥後 36-72 小時即會出現，會持續 3-7 天後改善，表六為部分品項之減低劑量和逐步停藥方式。

## 二、不良副作用 ( Adverse Effects )

各類抗憂鬱藥物常見的副作用詳如表七，一般來說，TCAs 具有較嚴重的姿態性低血壓 (orthostatic hypotension)、鎮靜(sedation)、抗膽鹼作用(anti-cholinergic effects)等，現在多退居第二線使用，但對於無法接受SSRIs 類藥物所引起的焦慮與躁動的病患，TCAs 是不錯的選擇。

口服SSRIs 1-2小時內較常發生噁心及腸胃不適副作用，可建議病患不要空腹使用，症狀在治療一星期後通常都會減緩消除。文獻報導使用 fluoxetine 和 sertraline 伴隨 15-20% 的腹瀉發生率，屬短暫作用，通常在治療一星期後亦會減緩消除。Paroxetine 有較強的抗膽鹼作用，對於病患過去曾有便秘或同時使用具抗膽鹼作用藥物時須注意。所有的SSRIs 常造成睡眠混亂，通常在治療 1-2 星期後都會減緩或改善。

SSRIs 所造成的不良副作用中，性功能障礙對於病患服藥順從性和自信降低影響最大。過去文獻報導因研究方法差異性，其發生率可從 1.9% 至 75%，差距甚大。根據近期文獻指出，SSRIs 所導致的性功能障礙比率在 30-50% 左右，男性比率較高。其中射精困難和性高潮缺乏是男性最常抱怨項目，女性則為性慾喪失和無法達到性高潮，改善方式可參考表八。

體重增加的長期作用較難預測，不過應該注意該類病患食慾減少是常見的症狀，體重微幅增加亦可視為藥物有作用效果。部分抗憂鬱症藥物體重增加副作用特別明顯，對於肥胖病人應盡量避免使用(例如TCAs、mirtazapine)。

Bupropion 會減少食慾，對於有 seizure 病史者應避免使用 bupropion，mirtazapine 常見副作用除鎮靜和體重增加外，亦會造成膽固醇和三酸甘油酯上升。Venlafaxine 較常見的副作用為腸胃不適和性功能障礙。Trazodone 常見的副作用為鎮靜和姿態性低血壓。

## 三、交互作用 ( Drug Interactions )

選擇抗憂鬱藥物需注意考慮藥物與藥物間交互作用，SSRIs 與某些其它抗憂鬱藥物會干擾肝臟代謝酵素 cytochrome P450 (CYP450)，通常是與藥物濃度有關，受影響藥物通常具有低治療指數 (low therapeutic index)、需轉換成活性代謝物或改變代謝途徑造成無法排除等，詳細參考表九。

參考資料

1. 國民健康局網站：<http://www.bhp.doh.gov.tw/BHP/index.jsp>
2. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs 8th Edition, 2005
3. Thomson MICROMEDEX 2006
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Text revision. (MSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
5. Nierenberg AA. Wriight EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 22):7
6. Edwards JG. Anderson I. Systematic review and guide to selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57:507.
7. Preskorn SH. Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Suppl 6):12
8. Gregorian RS. Golden KA. et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1577
9. Jefferson JJ. Drug interactions: friend or foe? *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 4):37
10. Mitchell PB. Drug interaction of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Saf* 1997; 6:390
11. 藥品仿單

表一、情感性失調(Mood Disorder)分類

---

**Mood Disorders**


---

**Depressive Disorders**

- Major depressive disorder, single episodes
- Major depressive disorder, recurrent
- Dysthmic disorder
- Depressive disorder NOT otherwise specified

**Bipolar Disorders**

- Bipolar disorder, single episodes
- Bipolar disorder, recurrent
- Cyclothymic Disorder
- Bipolar disorder NOT Otherwise Specified

**Secondary Mood Disorder due to Nonpsychiatric Medical Condition****Substance-Induced Mood Disorder****Mood Disorder NOT Otherwise Specified**


---

表二、本院抗憂鬱症藥物

藥物分類	成分名稱	商品名及劑量
<b>SSRIs</b>	Fluoxetine	<i>Prozac cap 20 mg &amp; Kinxetine tab 20 mg</i>
	Paroxetine	<i>Seroxat tab 20 mg</i>
	Sertraline	<i>Zoloft F.C. tab 50 mg</i>
<b>TCAs</b>	Imipramine	<i>Tofranil S.C. tab 25 mg</i>
<b>MAO inhibitors</b>	Moclobemide	<i>Aurorix tab 150 mg</i>
<b>Others</b>	Bupropion	<i>Wellbutrin SR tab 150 mg</i>
	Venlafaxine	<i>Efexor tab 37.5 mg &amp; Efexor XR tab 75 mg</i>
	Mirtazapine	<i>Remeron Sol tab 30 mg</i>
	Trazodone	<i>Cirzodone tab 50 mg</i>
	Milnacipran	<i>Ixel cap 50 mg</i>

---

表三、選擇抗憂鬱症藥物考量因素

History of prior response (personal or family member)

Safety in overdose

Adverse effect profiles

Patient age

Concurrent medical/psychiatric conditions

Concurrent medications

Convenience (minimal titration, once-daily dosing)

Cost

Patient preference

表四、抗憂鬱症藥物藥理作用比較表

Medication	Brand Name	serotonin	norepinephrine	dopamine	Bioavailability (oral)	Protein binding	Half-life (in hour) active metabolite
<b>SSRIs</b>							
Fluoxetine	<i>Prozac</i>	++++	0/+	0	80%	95%	24-72(146)
Sertraline	<i>Zoloft</i>	++++	0/+	+	>44%	95%	26(66)
Paroxetine	<i>Seroxat</i>	++++	+	0	64%	99%	24
<b>Tricyclics (TCA)</b>							
Imipramine	<i>Tofranil</i>	+++	++	0/+	19-35%	95%	6-28(12-28)
<b>MAO inhibitors</b>							
Moclobemide	<i>Aurorix</i>				55-90%	50%	2-4
<b>Others</b>							
Bupropion	<i>Wellbutrin</i>	0/+	+	+	>90%	85%	10-21
Venlafaxine	<i>Effexor</i>	++++	+++	0	92%	25-29%	4(10)
Mirtazapine	<i>Remeron</i>	+++	++++	0	50%	85%	20-40
Trazodone	<i>Cirzodone</i>					89-95%	3-9
Milnacipran	<i>Ixel</i>	+++?	+++?	0	85%	13%	8

0-negligible ; +, very low ; ++, low ; +++,high ; +++++,very high

表五、成人抗憂鬱症藥物劑量範圍

Medication	Brand name	Starting dose (mg/day)	Maximum dosage (mg/day)	Usual dosage (mg/day)
<b>SSRIs</b>				
Fluoxetine	<i>Prozac</i>	10	80	10-20 mg / day, QD
Sertraline	<i>Zoloft</i>	25	200	50 mg / day, QD
Paroxetine	<i>Seroxat</i>	10	50	10-20 mg / day, QD
<b>Tricyclics (TCA)</b>				
Imipramine	<i>Tofranil</i>	25	300	200 mg / day, HS
<b>MAO inhibitors</b>				
Moclobemide	<i>Aurorix</i>	300	600	300-600 mg / day, BID
<b>Others</b>				
Bupropion	<i>Wellbutrin SR</i>	150	400	150mg / day, BID
Mirtazapine	<i>Remeron Sol</i>	15	45	15-30 mg / day, HS
Venlafaxine	<i>Effexor</i>	25	375	50mg / day, BID
Venlafaxine	<i>Effexor XR</i>	37.5	225	150mg / day, QD
Trazodone	<i>Cirzodone</i>	150	400-600	150-400mg / day, TID to QID
Milnacipran	<i>Ixel</i>	100		

表六、抗憂鬱症藥物減低劑量和逐步停藥參考表

<b>Taper schedule (For patients receiving long-term treatment)</b>	
Fluoxetine	Generally unnecessary
Sertraline	Decrease by 50mg every 1-2 week
Paroxetine	Decrease by 10mg every 1-2 week
Tricyclics	Decrease by 25-50% every 1-2 week
Venlafaxine	Decrease by 25-50mg every 1-2 week
Bupropion	Generally unnecessary

Note : risk of relapse greatest 1 to 6 months after discontinuation



表七、抗憂鬱症藥物主要不良副作用

Medication	Brand name	Sedation	Agitation / insomnia	Anticholinergic effects	Orthostasis	GI effects (nausea/ iarrhea)	Sexual dysfunction	Weight Gain
<b>SSRIs</b>								
Fluoxetine	<i>Prozac</i>	+	++++	0/+	0/+	++++	++++	+
Sertraline	<i>Zoloft</i>	+	+++	0/+	0	+++	+++	+
Paroxetine	<i>Seroxat</i>	++	++	+	0	+++	++++	++
<b>Tricyclics (TCAs)</b>								
Imipramine	<i>Tofranil</i>	+++	0/+	+++	++++	0/+	++	++
<b>MAO inhibitors</b>								
Moclobemide	<i>Aurorix</i>		+?		+?	+?		
<b>Others</b>								
Bupropion	<i>Wellbutrin</i>	0	+++	+	0	+	0/+	0
Venlafaxine	<i>Effexor</i>	++	++	+	0	+++	+++	+
mirtazapine	<i>Remeron</i>	++++	0	++	0/+	+	0/+	+++
Trazodone	<i>Cirzodone</i>	++++	0	0	+++	0/+		++
Milnacipran	<i>Ixel</i>	+?	++?					

0-negligible ; +, very low ; ++, low ; +++, high ; +++++, very high

表八、SSRIs導致性功能障礙處理參考表

---

**Patience(may improve after 2-4 wk)**

**Reduce dosage (if possible)**

**Drug holidays (Sertraline, paroxetine, citalopram, escitalopram only)**

**Antidotes**

Bupropion                    75-150 mg QD-BID

Sildenafil                    50-100 mg QD PRN

Nefazodone                    50-200 mg HS

Mirtazapine                    7.5-15 mg HS

Cyproheptadine                4-12 mg PRN (1 HR prior)

Methylphenidate                2.5-5.0 mg QD

Others                        Yohimbine, amantadine, buspirone, ginkgo

**Change of antidepressants : Bupropion, nefazodone, mirtazapine**

---

表九、Drug Interactions of the Cytochrome P450 System

Relative Rank	CYP1A2	CYP2C	CYP2D6	CYP3A
<b>Offending Agent (inhibits enzyme)</b>				
High	Fluvoxamine	Fluvoxamine (2C19, 2C9)	Paroxetine	Norfluoxetine
		Fluoxetine (2C9)	Fluoxetine	Fluvoxamine
			Duloxetine	nefazodone
Moderate	Fluoxetine	Fluoxetine (2C19)	TCAs	TCAs (high dose)
	Paroxetine		Sertraline (high dose)	
	Sertraline (high dose)	Sertraline (2C19)	Fluvoxamine	
Low	Escitalopram	Venlafaxine (2C19)	Escitalopram	Sertraline
	Citalopram	Sertraline (2C9)	Citalopram	Paroxetine
	Venlafaxine		Venlafaxine	Escitalopram
	Nefazodone		Nefazodone	Citalopram
	Bupropion		Bupropion	Mirtazapine
	Mirtazapine			
<b>Other Inhibitors</b>				
	Quinolones (ciprofloxacin, enoxacin, etc)	Modafinil (2C19, 2C9)	Fenfluramine	Macrolides (erythromycin, clarithromycin)
	Macrolides (erythromycin, clarithromycin)	Cimetidine (2C19)	Yohimbine	Cimetidine
	Grapefruit juice	Omeprazole (2C19)	Methadone	Ca channel blockers (verapamil, diltiazem)
		Imidazoles (2C19, 2C9) (ketoconazole, fluconazole)	Quinidine	Imidazoles (ketoconazole, fluconazole)
			Celecoxib	Protease inhibitors
				Grapefruit juice

表九、Drug Interactions of the Cytochrome P450 System (續)

Relative Rank	CYP1A2	CYP2C	CYP2D6	CYP3A
<b>Other Inducers</b>				
	Cigarettes		Modafinil	St. John's wort
	Caffeine		Phenytoin and Phenobarbital	
	St. John's wort		Carbamazepine Rifampin Prednisone Testosterone	
<b>Affected Agent (increased concentration)</b>				
	TCA-tertiary amines(imipramine、amitriptyline)	TCA-tertiary amines(imipramine、amitriptyline) (2C19)	TCA-secondary amines(desipramine、nortriptyline)	Fluoxetine
	Phenothiazine (Chlorpromazine)	Citalopram (2C19)	Fluoxetine	Sertraline
	Thiothixene	Barbiturates (2C19)	Paroxetine	Venlafaxine
	Haloperidol	Propranolol (2C19)	Venlafaxine	Nefazodone
	Clozapine	Omeprazole (2C19)	Nefazodone (m-CPP metabolite)	Modafinil
	Olanzapine	Bupropion (2C9)	Amphetamines	Quetiapine
	Caffeine	Phenytoin (2C9)	Atomoxetine	Ziprasidone
	Theophylline	Tolbutamide (2C9)	Risperidone	Aripiprazole
		Warfarin (2C9)	Donepezil	Buspirone
		NSAIDs (2C9)	Codeine	Benzodiazepines (triazolam, alprazolam)
			Hydrocodone	Zolpidem
			Tramadol	Carbamazepine
			Dextromethorphan	Donepezil
			Chlorpheniramine	Astemizole
			β-Blockers (propranolol, metoprolol)	Cisapride
				CCB (verapamil, diltiazem, nifedipine)
				Sex hormones (estrogen)
				Corticosteroids
				Statins (lovastatin, simvastatin)
				Protease inhibitors
				Sildenafil