



淺談抗憂鬱劑之治療

薛文傑¹ 葉佳祐² 顏銘漢¹ 林可寰¹ 陳菊珍¹ 徐玉英¹



前言

憂鬱症是一種常見的精神心理疾病，隨著資訊的發達，越來越被接受與重視。目前在精神科或身心科甚至一般基層診所，因憂鬱症狀求診的民眾也有越來越普遍的趨勢。憂鬱症帶來的功能損害程度並不一，即使輕微的患者身上也會造成臨床上重大痛苦，或造成社會、職業、或其他領域的損害。憂鬱症發作一次，平均前後需經歷6個月以上的病程，其症狀才能完全消失。但根據統計，三分之二的憂鬱症患者有自殺的意念，大約10%的憂鬱症病患曾自殺，而嚴重程度的重鬱症更高達15%患者死於自殺，如此可知重鬱症伴隨著高死亡率是不容小覷。傳統的憂鬱症治療包括電療、藥物治療及心理治療，隨著新一代抗憂鬱劑的問世，用藥上也有更多的選擇，在此僅就目前台灣現有抗憂鬱劑使用現況作一回顧，以供臨床醫師用藥之參考。

抗憂鬱劑的種類

- 1 國軍花蓮總醫院 精神科
- 2 國軍花蓮總醫院 家庭醫學科

關鍵字：Antidepressant, Major depressive disorder, Depression

抗憂鬱劑的選擇使用應基於安全性、耐受性、有效性、使用的方便性及費用支出來考量，目前臨床上使用的抗憂鬱劑大致可分為包括傳統的抗憂鬱劑TCAs, MAOIs以及較新的非典型抗憂鬱劑SSRIs, SNRI, NaSSA, SARI, RIMA, NDRI 等各類藥品。以下僅就各類抗憂鬱劑的種類詳述之。

一. 三環抗憂鬱劑 (Tricyclic Antidepressants, TCAs)：

三環抗憂鬱劑是最早開發出來的抗憂鬱藥物，早期被當作抗組織胺使用，六十年代到八十年代是治療憂鬱症的主流藥物，也是使用最久與最廣的抗憂鬱劑，主要的藥理作用為抑制神經細胞突觸的正腎上腺素及血清素再回收，藉以提高突觸間神經傳導物質的作用。三環抗憂鬱劑的作用較不具有專一性，它可以作用於全身的許多神經突觸接受器，而產生強的抗膽鹼作用、腎上腺接受體拮抗作用及抗組織胺作用，故易產生較多的副作用，包括口乾、便秘、小便困難、視力模糊、體重增加及嗜睡等情形，亦會影響心臟傳導及周邊血管而導致心搏過速、心律不整或血壓降低的現象，過量時，更會造成嚴重的



心律不整，甚至死亡。使用於癲癇患者更需小心，因為此藥物容易增加癲癇發作的機會。雖其療效不差，但由於有許多的副作用，以及併用多種藥物治療時可能導致嚴重的藥物交互作用，也易因企圖自殺而服用過量的藥物，造成生命危險，目前临床上已少為第一線治療憂鬱用藥。代表藥物有 Imipramine, Amitriptyline, Protriptyline, Lofepramine。

二. 單胺氧化酶抑制劑 (Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOIs)：

單胺氧化酶抑制劑可分為A及B兩種亞型 (MAOA, MAOB)，临床上A型抑制劑與抗憂鬱效果有關，B型抑制劑則與抗巴金森氏症有關。其主要作用是抑制體內的單胺氧化酶（生物胺神經傳導物質代謝酶），使中樞神經突觸間的生物單胺 (Monoamine：血清素、正腎上腺素及多巴胺等) 代謝率降低，進而增加突觸間單胺的濃度，達到治療憂鬱症的效果。以MAOIs治療，當心併用提升血清素的藥物時（如TCAs, SSRIs, venlafaxine），會增加神經突觸中血清素之濃度，產生“serotonin syndrome”的危險。使用這類藥物不可與富含Tyramine的食物（如：乳酪、味增、啤酒等發酵過食品）或其他擬交感神經劑併用，因易產生嚴重且可能致死的高血壓（Tyramine-Induced Hypertensive Crisis）。由於易產生較嚴重的副作用，長期以來被當作第二線用

藥，通常僅用於那些可能對三環化合物的治療無反應的嚴重憂鬱症病人，尤其是非典型憂鬱症。目前除英、美等少數國家仍繼續在临床上為評估此類藥物的安全性和效果而使用外，已很少人使用傳統單胺氧化酶抑制劑。代表藥物有 Phenelzine, Isocarboxazid, Tranylcypromine。

可逆性單胺氧化酶抑制劑 (Reversible MAOI, RIMA) 為近年開發出的新藥物，主要作用是可逆性抑制單胺氧化酶，其作用只選擇性地針對A型單胺氧化酶，半衰期短 (約1~3小時)，且A型單胺氧化酶的活性在使用後16到48小時內會恢復正常，故在體內表現出可逆性的特點，與tyramine的相互作用亦低，大大降低單胺氧化酶抑制劑類藥物引發高血壓危象的副作用。若要從其它抗憂鬱藥物轉換成此類藥物，建議至少須停用先前藥物10到14天，而百憂解則需達5週。如由RIMA轉換成其它抗憂鬱藥物，則只須約3天。由於無抗膽鹼作用，且不影響性功能，較適合年紀較大的憂鬱症患者使用。此種藥物的副作用不多，偶爾產生如：失眠或睡眠障礙、暈眩、噁心、頭痛等現象。在临床上會較傳統的MAOIs廣泛的使用。代表藥物有 Moclobemide。

三. 血清素第二型受體拮抗與再吸收抑制劑 (Serotonin-2 antagonist/reuptake inhibitor, SARI)：

此類藥物目前有 trazodone 與 nefazodone (目前台灣未輸入) 兩種。治療



機轉主要在於選擇性抑制血清素再吸收，與拮抗神經節後血清素接受器 5-HT_{2a} 的作用，達到抗憂鬱的效果。Trazodone 在其他新型抗憂鬱藥物上市後，目前已經很少用於憂鬱症的治療，主要原因在於治療劑量下 (300-600mg) 易出現嚴重嗜睡 (antihistaminic effect) 及姿勢性低血壓 (postsynaptic α 1 blockade) 的問題，大部份的病人無法接受，目前多以低劑量 (睡前 50-100mg) 使用於睡前當安眠藥使用。此外，由於其具有抗 α 1 腎上腺素接受器的作用，可能會造成男性勃起過久的副作用。

四. 選擇性血清素回收抑制劑 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)

自西元 1988 年 Fluoxetine (Prozac, 百憂解) 經 FDA 核可至今，陸續有 paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram 等 SSRI 上市，由於其選擇性的加強血清素作用，對 histamine, cholinergic, α 1-adrenergic 受體之親和力低，少有三環抗憂鬱劑的心血管、抗膽鹼鎮靜，及嗜睡等作用，副作用明顯較少，安全性高，並且劑量調整的方便性，目前已經逐漸取代 TCAs 成為治療憂鬱症的主流。台灣目前包括以下五種 SSRIs：

Fluoxetine 目前已成為全世界最廣泛使用的抗憂鬱劑，因其代謝物仍具活性且半衰期長，適合服藥順從性不佳之病人，可減低戒斷症狀。臨床的起始劑量

10-20mg/d，達到穩定的血中濃度需 4 周時間。由於常引起焦慮，故對於有焦慮症狀之病患可先從低劑量 5~10mg/d 開始。另外失眠之副作用發生率高，因此建議早上投予或短期併服鎮靜安眠藥物治療，進食後服用可減少噁心感。其他的副作用包括錐體外症候群、靜坐不能 (akathisia)、肌張力異常 (dystonia) 等不自主運動。

Sertraline 為第二個發展出來的 SSRI，通常起始劑量為 50mg/d，早上或晚上都可使用，1~3 週仍未見改善可每週增加 50mg 至 200mg/d。由於其會產生腹瀉及腸胃的副作用，可以先從 25mg/d 開始。和 fluoxetine 一樣可用於 18 歲以下兒童或青少年，與其他藥物相互作用少，適合同時服用很多藥物的患者，尤其患有慢性病之年長者，在 SSRIs 中唯一具有多巴胺回收抑制的功效，故常使用於伴有妄想之憂鬱症病患。對於青少年及幼童服用抗憂鬱劑後的自殺風險仍高，故對於此年紀之憂鬱症患者，最好轉介至兒童、青少年精神科醫師評估後再行用藥。

Paroxetine 為第三個美國 FDA 核准用於嚴重型憂鬱症的治療。通常起始劑量為 10-20mg/d，一般的日劑量是每天 10mg 至 50mg，近期發現有抑制正腎上腺素再回收之作用。在所有 SSRIs 中抗膽鹼作用較強，較容易產生口乾、便秘以及嗜睡等副作用，因此建議在入睡前使用，於老年人使用時須小心其抗乙醯膽鹼副作用，進食後服用可減少腸胃的副作用。



Fluvoxamine 在美國只核准用於治療強迫症，我國則通過用於憂鬱症治療。通常第一週的起始劑量為50mg/d睡前使用，再依臨床症狀增加劑量。由於易與其它藥物交互作用，故併用其它藥物須特別小心，尤其是年紀大併有其它內科病史的病人。且其半衰期短，易造成戒斷症候群：包括頭痛、頭暈、焦慮、反彈性憂鬱、失眠的症狀等。

Citalopram 近幾年來美國FDA通過核准用於嚴重型憂鬱症的治療，公認為最純的SSRI。起始劑量為第一週20mg/d，無反應再增加至每天40mg。藥物交互作用少，適合同時服用很多藥物的患者。

臨床上由於血清素作用的提高，使得SSRIs常出現噁心，腸胃不適，頭痛，失眠以及性功能障礙等副作用。性抑制是最常見的副作用，發生率約50-80%，病患最常抱怨性慾減少、無法達到高潮以及射精困難，但也有人利用來治療早泄，通常此副作用與服用的劑量有關，若持續服藥，則症狀通常會存在好幾個月。另外為避免發生血清素濃度過高產生“serotonin syndrome”的危險，與單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)禁忌併用，而和其他具血清素回收抑制作用的抗憂鬱劑併用時也須小心。

五. 血清素及正腎上腺素回收抑制劑 (Serotonin/Norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)：

此藥物同時抑制血清素與正腎上

腺素再吸收接受體，導致腦中血清素與正腎上腺素同時增加，達到治療憂鬱症的效果。其低劑量時就有對神經突觸血清素回收的抑制作用，較高劑量時則同時具有抑制血清素及正腎上腺素兩種單胺再回收之雙重作用，在高劑量下對多巴胺的再回收也有輕微的抑制作用，故有很好的抗憂鬱效果。SNRIs在臨床研究中則顯示只須2週內就會有症狀改善的反應，其對於較嚴重的憂鬱症患者，也比SSRIs(通常在持續使用約2到4週，才會有明顯症狀改善效果)有較佳的治療反應，也是目前治療憂鬱症的主流藥物之一。目前這類藥物有Venlafaxine, Duloxetine與Milnacipran。

Venlafaxine無對 α 1-adrenergic受體，muscarinic受體及histaminergic受體的拮抗作用，亦無類似TCAs對快速鈉通道的拮抗作用的心臟毒性。Venlafaxine的口服吸收良好，生體可用率約92%，吸收的程度不受食物影響，代謝後之代謝物仍具活性。最常見的副作用為噁心症狀，其他的副作用有想睡、頭痛、頭昏、口乾、便秘、厭食、嘔吐及性功能障礙等現象。此外與劑量相關的舒張壓上升是另一項較應注意的副作用，在較高劑量時尤其是治療劑量超過每日300mg，約有3%的使用者會血壓升高。為避免噁心等症狀建議使用較低的起始劑量(如：立即釋放型：18.75 mg bid、緩釋型：37.5mg qd)並緩慢的增加劑量，或與食物併服，可減少噁心的發生。根據耐受性及病患的反應，4-7天後增加至75 mg/d，通常75~100 mg/d就會有



不錯的效果，之後再依臨床反應來調整劑量，可將劑量慢慢增至 225-375 mg/d。

Duloxetine亦同時具有抑制血清素與正腎上腺素再吸收作用，值得注意的是有較強的抑制正腎上腺素再吸收作用，對血清素及正腎上腺素再吸收抑制比例(5-HT/NE)，較Venlafaxine更平衡(duloxetine=9 Vs venlafaxine=30)，故對於老人憂鬱合併疼痛的療效較佳。一般臨床建議劑量為 60 mg/d，對憂鬱症效果可能比SSRI更為快速。偶見嗜睡、噁心與口乾副作用，其對 α 1-adrenergic受體，muscarinic受體以及histaminergic受體具較低親和力，對年長者副作用較少。

Milnacipran對於血清素與正腎上腺素再吸收抑制作用具同樣的效力，對於adrenergic, muscarinic及histaminergic受體幾乎沒有結合，產生的副作用很少，且幾乎沒有認知方面的副作用，其安全性相當高，即使過量也不至於致死。對於嚴重憂鬱症治療效果似乎比SSRI更為明顯。有效的治療劑量為100 mg/d。

六.正腎上腺素和專一性血清素抗憂鬱劑 (Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA)

Mirtazapine是屬於四環類抗憂鬱劑，是腎上腺素 α 2接受體拮抗劑，可促進正腎上腺素分泌，增加突觸間隙正腎上腺素濃度，也可阻斷血清素神經元上 α 2接受體，促進血清素分泌，增加突觸間隙

血清素濃度，以及選擇性阻斷血清素接受體5-HT₂和 5-HT₃，對於5-HT₁接受體則有較低的親和力並且不會阻斷catecholamine再回收作用，所以有很好的抗憂鬱效果。由於可有效的誘導睡眠、減少半夜醒來的次數、增加睡眠的快速動眼期及形成深度睡眠，所以對於憂鬱所造成的失眠的個案亦是不錯的選擇。常見的副作用包括：嗜睡(54%)、口乾(25%)、食慾增加(17%)、便秘(13%)、體重增加(12%)、頭暈、無力(7%)，極少有顆粒性白血球減少症及嗜中性白血球減少症等嚴重的副作用，且較無TCAs所引起之抗膽鹼及抗腎上腺素之副作用，並且不影響性功能。在藥物交互作用方面，Mirtazapine會強化酒精及苯二氮平Benzodiazepines的鎮靜作用，並且不建議與MAOI併用，藥物互換服用時，兩者至少須隔開2週以上，以避免高血壓危象(hypertensive crisis)的發生。建議起始劑量為每日一次於睡前服用 15 mg，之後再依臨床反應來調整劑量，維持劑量為每日 15-45 mg。

七.正腎上腺素及多巴胺回收抑制劑 (Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors, NDRI)

Bupropion藥理特性為選擇性抑制正腎上腺素以及多巴胺再回收，而達到治療憂鬱的效果，對於血清素則沒有任何直接的作用。Bupropion 很少副作用，但是與一些飲食疾患的人產生的癲癇有關，因此



不建議用在有暴食症或厭食症的人身上。而這藥物亦會增加些微癲癇的危險，所以有癲癇病史的病人應儘量避免使用此藥。Bupropion其他的副作用包括了輕微的焦慮、頭痛、口乾、失眠以及食慾受到抑制、體重減輕等等。由於不涉及血清素回收抑制，所以沒有SSRI類藥物常見的性功能障礙副作用。目前主要的劑型有立即釋放型及緩釋型兩種，一般治療憂鬱症劑量建議緩釋型為一開始每天早晨服用150mg，兩天或三天後劑量增加至每天300 mg，由於發生痙攣的傾向與它的劑量高低有關，總量則每天不可超過450 mg，以避免誘發癲癇發作。立即釋放型則每天早餐後75或100mg開始，需避免睡前服用，通常使用的劑量為100 mg bid。目前該藥物被視為第二線的選擇用藥。除了治療憂鬱的效果，Bupropion亦常用於戒菸使用，其藥理機轉可能在於對乙醯膽鹼尼古丁接受體產生非競爭性抑制作用，對多巴胺回收與中樞神經的酬償系統有關，造成尼古丁成癮作用的改變。

治療原則

文獻顯示服用適當劑量及治療時間的抗憂鬱劑來治療憂鬱症，約有65-75%病人病情改善。無證據顯示哪一種抗憂鬱劑療效特別好，所以藥物的選擇仍應考量安全性、病人忍受度、效益、價錢以及服藥簡單為主。首先我們可以先使用單一的SSRI藥物如Citalopram，值得注意的就

是服用抗憂鬱劑約須三到四週才會逐漸出現療效，故開始治療階段，應避免不當的藥品轉換，所以在有效劑量的治療下，至少應服用達四至六週。然憂鬱症的治療相當複雜，當使用一種抗憂鬱劑無效後，到底要換藥？加重藥物劑量？還是使用兩線以上藥物？替代、添加或合併藥物使用就成了一門用藥藝術。當使用單一的SSRI藥物症狀改善效果不佳，我們可以先考慮換成其他SSRI藥物或是SNRI、NDRI藥物或者原先藥物再加上NDRI或是Buspirone等藥物使用，觀察症狀改善情形。如果使用足夠的劑量及時間仍療效不佳，再考慮換成NaSSa藥物或是加上其他藥物像是鋰鹽Lithium或者是Liothyronine(T3 levorotatory isomer)。最後效果仍不佳時，才考量副作用較大的TCA藥物或者用SNRI及NaSSa藥物。經過上述的治療後，整體症狀緩解率約略可達67%。

此方式最大的貢獻在於顛覆傳統的思維：個案如果對一種SSRI反應不佳，對其他種類SSRI一定也是。所以對於使用過某個SSRI反應不佳的個案，更換成另一種SSRI仍是可以考慮的。迅速達到藥效仍只是治療的一部份，但最終還是以維持長期的復原狀態為目標。

結語

如同高血壓或糖尿病一樣，憂鬱症是可以服藥治療的，傳統的抗憂鬱劑如TCAs, MAOIs，因其安全性及耐受性



的問題進而影響病人的服藥遵從性，目前已較少為第一線用藥，而SSRIs及SNRIs因為安全、病人忍受度高、藥簡單，是目前治療憂鬱症的主流用藥。憂鬱症治療失敗最大的原因多半是服藥時間不夠或劑量不足，更有一大部份憂鬱症病人從未就醫或是服藥遵從性不佳，根據統計約略只有30%的病患接受治療，少數個案服用足夠量與足夠時間的抗鬱劑，更高達30-60%拿了醫師開立的藥物卻未服用。所以醫師應告知病人及家屬：成功的治療須醫師、病人與家屬共同努力，明確告知病人診斷、預後、藥物治療時間與藥物的副作用，強調憂鬱症是一種疾病，而治療的目的是症狀完全消失，恢復過去的自信，以重獲身心上的自由。

參考資料

1. Stahl MS: Essential psychopharmacology, 3rd ed, Cambridge, Cambridge university press, 2008:511-665。
2. Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of psychiatry, 9th ed, Baltimore, William and Wilkins, 2003:975-1138。
3. 林清華：精神藥物學，第一版，台北市，合記圖書出版社，2005:1-133。
4. 林式穀：精神藥物手冊，第二版，台北市，合記圖書出版社，2006: 75-148。
5. 沈武典：21世紀臨床精神藥物學，修訂版，台北市，合記圖書出版社，2004:1-59。
6. 黃正平：臨床老人精神醫學，初版，台北市，合記圖書出版社，2008:122-126 & 184-186。