

前言

肺動脈高壓(pulmonary artery hypertension, PAH)是一種嚴重的肺部血管疾病,病程會持續進展而且預後不好的疾病,特徵是平均肺動脈血壓及肺動脈血管阻力持續上升,病人會覺得呼吸困難、虛弱、胸痛、漸漸的血氧不足(hypoxemia),導致右心室肥大衰竭,最後使病人死亡。肺動脈高壓最常見的定義是右心室收縮壓大於40 mmHg或平均肺動脈血壓在休息時大於25 mmHg或運動時大於30 mmHg¹。近年對這個疾病有更多的了解,加上分子生物學及藥物研發技術進步,有許多的臨床研究,從實證醫學角度,發表治療肺動脈高壓治療準則,下面文章會介紹這些藥物機轉及在治療上的應用。

流行病學

2003年世界衛生組織在威尼斯舉行的國際會議中,根據病因將肺高壓重新分類為五大類,肺動脈高壓屬於第一大類,治療方式及藥物也和其他四大類有些不同。通常和下列情況有關,包括結締組織疾病(硬皮病及紅斑性狼瘡)、先天性心臟病、肝門靜脈高壓、愛滋病毒感染、藥物(減肥藥物)及毒品(古柯鹼、安非他命)的濫用。若具有基因上的證據證明為遺傳性肺動脈高壓,則以家族性肺動脈高壓(FPAH)稱之。存在於肺循環之中無法找出病因的異常肺高壓則稱為原發性肺動脈高壓(IPAH)。原發性肺動脈高壓是一種罕見疾病,發生率約為百萬分之二²。這個疾病好發於36~50歲,平均發生年齡是36.4歲²,女性發生的比例略高於男性,女性發生比例為男性的三倍,跟種族無明顯關係³。1980年代如果從診斷出IPAH開始,都沒有治療,則平均存活率只有2.8年,到1990年代IPAH一年、三年及五年平均存活率分別為68%、48%及34%⁴。

臨床症狀^{1,5}

肺動脈高壓初期不容易診斷出來,病人並無比

較特別的症狀,最常出現的症狀就是呼吸困難,其餘常見的症狀有疲倦、胸痛、呼吸急促、心悸、下肢水腫、暈厥等。由於沒有特異性的症狀,造成在疾病初期容易被忽略或誤診為其他疾病,根據國際衛生組織統計,從開始出現不適症狀到正確被診斷出病因,平均需要兩年的時間,並且令人遺憾的是,有80%病人當確定診斷時已經屬於世界衛生組織(WHO)功能性評估分級第三級或第四級,如表一所示(WHO根據紐約心臟病協會功能性分級制度,制定一套評估肺動脈高壓病人運動功能分級,分為一到四級,等級愈高則表示病情愈嚴重)。

表一 世界衛生組織肺高壓功能性評估分級¹

第一級	病人在日常生活上身體活動沒有限制,一般的身體活動不會造成呼吸困難、疲勞、胸痛或幾乎昏厥
第二級	病人在日常生活上身體活動稍微受到限制,休息時感到舒適,一般的身體活動會造成呼吸困難、疲勞、胸痛或幾乎昏厥
第三級	病人在日常生活上身體活動嚴重受到限制,休息時感到舒適,少量的身體活動會造成呼吸困難、疲勞、胸痛或幾乎昏厥
第四級	病人在日常生活上完全無法進行任何身體活動,這類病人有明顯右心衰竭症狀,即使休息時也會感覺呼吸困難及疲勞症狀,任何的身體活動都會增加不舒服的感覺

診斷^{1,5}

在診斷上對於呼吸費力的病人,都應該提高警覺。除了病人一般的理學檢查,過去的病史及藥物史,都要謹慎去了解。在診斷上可採取下列檢查:胸部X光及心電圖,而心臟超音波是屬於非侵入式的肺動脈高壓檢查,在檢查過程中不但可以計算肺動脈壓力,同時也可評估有無右心室肥大衰竭,並且排除其他心臟疾病。實驗室血清學檢查(如HIV及自體免疫抗體)、肺功能檢查及動脈血氣體分析也都

建議可作為相關的檢查項目。如果發現異常就進行右心導管檢查，心導管檢查是屬於侵入式的肺動脈高壓檢查，是目前診斷肺動脈高壓最準確的檢查，並且可以採取血管擴張藥物測試評估(Vasoreactivity Testing)，決定治療藥物的選擇。

病因^{1,4}

肺動脈高壓是一種肺部的小血管疾病，特徵是有血管的增生及肺血管構造改變。早期認為有三項原因造成肺動脈血管阻力持續上升，分別是血管收縮(vasoconstriction)、肺血管構造改變(remodeling)及原位血栓形成(thrombosis in situ)⁴。近年來分子生物學進步，發現肺血管內皮細胞功能缺損似乎扮演一個很重要的角色。因為血管內皮細胞功能受損造成血管收縮物質及血管舒張物質不平衡。目前認為可能是血管舒張物質(prostacyclin 和 nitric oxide) 生成減少及血管收縮物質(endothelin-1)過度表現，造成血管收縮同時影響肺血管構造。不正常血管內皮細胞會造成血栓及栓塞，造成肺動脈血管阻力增加，此外 serotonin 表現上升及肺血管平滑肌鉀離子通道減少也都曾被提出。在家族性肺動脈高壓(FPAH)已經找到病因，與 BMPR2(bone morphogenetic protein receptor type 2)基因功能缺失有關⁵。

分期及預後^{2,4,6}

世界衛生組織 2003 年在義大利威尼斯舉行的會議中，根據病因將肺高壓重新分類為五大類，如表二所示。2003 之前文獻常用原發性肺高壓(primary pulmonary hypertension, PPH) 及次發性肺高壓(secondary pulmonary hypertension)分類。2003 年主要的修正內容包括：用 IPAH 取代 PPH，若具有基因上的證據證明為遺傳性的肺動脈，則以 FPAH 稱之。因此在 2003 年之後文獻以 IPAH 和 FPAH 取代了 PPH 一詞。本文中所述肺動脈高壓屬於第一大類，治療方式及藥物也和其他四大類有些不同。臨床上醫師用 WHO 的功能性分級來評估病人運動能力，肺血流動力學加上六分鐘步行測試(在六分鐘以內病人步行的距離)，作為評估肺動脈高壓嚴重性及治療方式選擇的參考。而 WHO 的功能性分級、肺血流動力學及六分鐘步行測試也常被臨床試驗用來評估藥物效果的指標。而屬於 WHO 功能性分級第一~二級病人平均存活率為六年，功能性分級第三級病人為 2.5 年，功能性分級第四級病人只有六個月。因此 WHO 的功能性分級等級愈高，六分鐘以內病人步行的距離愈少，伴隨有右心衰竭現象之病人預後比較不好。

表二：肺動脈高壓分類³

Group I 肺動脈高壓 Pulmonary arterial hypertension (PAH)

原發性肺動脈高壓(IPAH)

家族性肺動脈高壓(FPAH)

其他有相關性肺動脈高壓(APAH)

結締組織疾病(硬皮病及紅斑性狼瘡)

先天性體循環與肺循環交通(包含已修補或未修補過的分流)

肝門靜脈高壓

愛滋病毒感染

藥物(減肥藥物)及毒品(古柯鹼、安非他命)

其他與重要的靜脈或微血管有關之 PAH

肺靜脈阻塞性疾病(POVD)

肺微血管瘤(PCH)

新生兒持續肺動脈高壓(PPHN)

Group II 肺靜脈高壓 Pulmonary venous hypertension

左心房或心室疾病

左心瓣膜疾病

Group III 呼吸系統疾病/缺氧相關性肺高壓

慢性呼吸道阻塞疾病

間質性肺部疾病

睡眠呼吸中止症

長期處在高海拔地區

Group IV 慢性血栓/或栓塞性疾病相關性肺高壓

近端肺動脈血栓性栓塞

遠端肺動脈血栓性栓塞

肺栓塞(因腫瘤、寄生蟲、異物所引起)

Group V 其他

類肉瘤病、組織細胞增生症 X、淋巴管瘤、對肺血管擠壓(如淋巴腫大、腫瘤、纖維化縱隔膜炎)

治療

目前治療的原則是希望緩解病人的不適及延緩疾病的進程，並且提高病人的生活品質和存活率。治療方面可分為傳統輔助療法及新一代藥物療法。在 1980 年代肺動脈高壓的預後並不好，治療選擇只有傳統療法；直到 1990 年代發表了 Epoprostenol 的隨機控制試驗，開啟了治療的新紀元。傳統療法因為缺少實證證據，因此傳統療法變成輔助的角色，如果藥物無法改善病情，則建議手術及肺臟移植。

一、傳統輔助療法^{10,11}

傳統輔助療法有抗凝血劑(Warfarin)、利尿劑、Digoxin、氧氣支持、吸入 Nitric oxide 及鈣離子阻斷劑(calcium channel blockers, CCB)。雖然

曾經有文獻提出使用 Warfarin 會改善 IPAH 存活率，但仍需更多證據來證明。在使用 Warfarin 時治療目標 INR(international normalized ratio)值維持在 2-3，如果有併用前列腺素衍生物時維持 INR 值在 1.5-2.5。利尿劑可以減少體液來降低右心室的前負荷，同時改善病患下肢水腫。利尿劑的選擇多靠醫師臨床上的經驗，Spironolactone 和 Thiazides 都曾被使用，但使用上須注意電解質平衡和腎功能。Digoxin 被使用作為增加心輸出，但目前實證證據支持並不充分。因為肺動脈高壓病人多有血氧不足現象，因此建議不論是在休息睡眠或活動時，應給予氧氣維持血氧飽和濃度 90% 以上。

CCB 在 80 年代時被認為是當時最有效的治療，也是傳統輔助療法較常使用的。美國胸腔醫學協會(American College of Chest Physicians, ACCP)建議，沒有右心衰竭且對 Vasoreactivity Testing (表三)有正向反應者，均建議採用口服 CCB，並在 3-6 個月評估效果。雖然只有 10% 的 IPAH 病人對使用 CCB 有反應，但是這類病人不但有效持續降低肺部血管阻力，更有長達存活超過 20 年的報告；對於處於較嚴重的功能性分級病人，不建議使用 CCB。較常使用的 CCB 有 Nifedipine 及 Diltiazem，根據 ACCP 建議 IPAH 使用 CCB 的實證與推薦等級為 B，而非 IPAH 使用 CCB 的實證與推薦等級為 E/B⁷。

表三：血管擴張藥物測試評估⁵

定義	做右心導管檢查時，在短時間內注入測試藥物後，平均肺動脈血壓有下降超過 10 mmHg，最後肺動脈血壓低於 40 mm Hg，且不影響心輸出，定義為有正向反應
常用測試藥物	Epoprostenol、Adenosine、Nitric Oxide

二、新一代藥物療法，藥物有以下三類：

(一)、前列腺素衍生物(Prostacyclin derivatives)

FDA 1995 年第一個核准治療肺動脈高壓的前列腺環素類似物是 Epoprostenol (Flolan®)，核准用於肺動脈高壓 WHO 功能性分級第三和第四級。Prostacyclin(PGI₂)是目前被認為最有效的肺動脈高壓治療藥物，但是半衰期只有六分鐘，極不穩定而需要冰存，在胃中低 PH 值下易失去活性，因此只能經由中央靜脈導管注射，病人需要透過輸注幫浦 (portable infusion pump) 24 小時注射，建議起始劑量為 2 ng/kg/min，每 3-4 天增加 1-2

ng/kg/min，直到無法忍受副作用，長期使用劑量為 45-100 ng/kg/min。此藥副作用包括頭痛、面潮紅、頭暈、噁心、腹瀉。長期埋設中央靜脈導管會增加感染和導管栓塞的危險性，加上曾經發生輸注幫浦故障引起病人死亡案例；因為以上的因素限制了這個藥物的被接受度。於是慢慢發展出其他類似的藥物，像 Treprostinil(Remodulin®)具有較長半衰期，除了靜脈給藥，尚可皮下注射，不需埋設中央靜脈導管，但會引起施打部位疼痛不適，建議起始劑量為 1.25 ng/kg/min，在前四週每週增加 1.25 ng/kg/min，之後每週增加 2.5 ng/kg/min，直到無法忍受副作用，長期使用劑量為 15-100 ng/kg/min。副作用和 Epoprostenol 相似。FDA 核准用於肺動脈高壓 WHO 功能性分級第二~四級。Iloprost(Ventavis®)在美國及歐洲地區已證實可以蒸氣吸入體內達到不錯的效果，不但選擇性的局部作用在肺部血管，更因此而減少全身性的副作用，病人在使用上更為方便，起始劑量為每天吸入 6-8 次，每次吸入 2.5-5 μ g，建議一天使用劑量不超過 45 μ g。FDA 核准用於肺動脈高壓 WHO 功能性分級第三和第四級。口服前列腺素衍生物 braprost 目前只有日本核准使用，使用劑量為 20 μ g 每天 4 次。

(二)、內皮激素接受器拮抗劑 (Endothelin receptor antagonist)

Endothelin-1 是目前最強的血管收縮物質，在肺血管的作用透過 endothelin receptor A 及 B 兩種接受器。由於血管收縮物質(endothelin-1)過度表現，造成血管收縮同時影響肺血管構造，因此出現了內皮細胞接受器拮抗劑。Bosentan 是口服給藥，屬於內皮細胞接受器非選擇性拮抗劑，同時作用 endothelin receptor A 及 B，FDA 核准用於 WHO 功能性分級第三和第四級。起始劑量是前四週 62.5 mg 每天 2 次，然後增加為 125.5 mg 每天 2 次。Bosentan 的缺點是易引起肝功能異常，使用時每個月應監測一次肝功能，如果肝功能指數大於正常值三倍時，需要降低劑量或停藥。Ambrisentan 及 Sitaxsentan 屬於新的 endothelin receptor A，是口服給藥且較少引起肝功能異常。Ambrisentan 使用劑量 5 mg 每天一次，最多可增加為 10 mg 每天一次，FDA 核准用於 WHO 功能性分級第二和第三級，但目前只有限制於美國 LEAP(Letairis Education and Access Program)機構使用。Sitaxsentan 只在歐洲及加拿大通過核准使用，使用劑量 100 mg 每天一次。而這三種藥物在懷孕分級均為 X 級，孕婦應避免使用。

(三)、第五型磷酸二酯酶抑制劑

(phosphodiesterase type 5 inhibitors : PDE5 inhibitors)

Sildenafil citrate (Viagra®) 在 1998 年上市的藍色藥丸，用途為治療男性勃起障礙，是一種具選擇性 c-GMP PDE5 的抑制劑。FDA 在 2005 年通過 Revatio® 白色圓形藥丸(成份同為 Sildenafil citrate)可治療早期肺動脈高血壓，這是根據為期三個月的隨機雙盲試驗，共包括 277 位 PAH 病人⁸，FDA 通過的劑量為 20 mg 每天三次。常見的副作用包括：頭痛、消化不良、臉部泛紅、失眠等現象。與 Viagra 一樣，必須提醒病人不要同時使用 Nitrates 類藥物。健保局在 97 年 6 月 1 日也通過健保給付，造福更多原發性肺動脈高血壓病患。在使用上 Sildenafil 優勢是除了口服方便、價錢也較其他藥物便宜。在 2008 年文獻發表包括 277 位病人，持續 12 週雙盲性臨床試驗證明 Revatio®除了可以降低肺動脈壓，更可以改善生活品質⁹。

表四：FDA 核准治療肺動脈高壓的藥物

前列腺素衍生物	Epoprostenol (Flolan) Treprostinil (Remodulin) Iloprost (Ventavis)
內皮激素接受器拮抗劑	Bosentan (Tracleer) Ambrisentan (Letairis) Sitaxsentan (Thelin)
第五型磷酸二酯酶抑制劑	Sildenafil (Revatio)

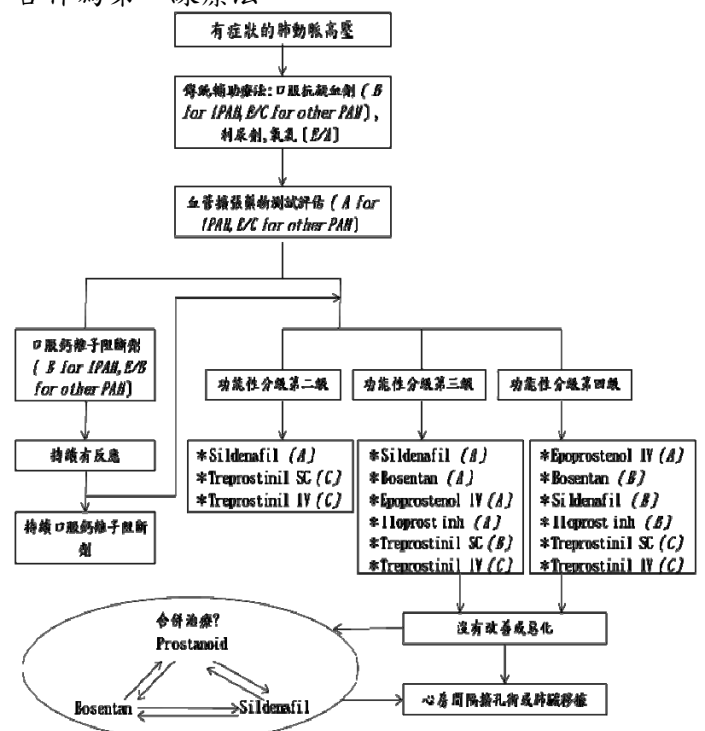
(四)、手術治療⁷

病人在接受藥物治療效果不好時，才會建議接受手術治療。常用的手術方式有 1. 肺臟移植 2. 心房間隔擴孔術。但由於風險較大，所以作為後線治療。ACCP 建議功能性分級第四級病人採用 Epoprostenol IV 治療三個月後，若沒有改善，建議肺臟移植。肺臟移植的一年、五年及十年存活率分別為 74%、47% 及 24%。

目前健保核准使用藥品有 Iloprost (Ventavis®) 及 Sildenafil (Revatio®) 兩種，Iloprost 須經事前審查核准後使用，限用於原發性肺動脈高血壓之治療。而 Sildenafil 用於原發性肺動脈高血壓或結締組織病變導致之肺動脈高血壓之運動能力差 (WHO 功能性分級第三和第四級) 患者。Sildenafil 不得與任何有機硝酸鹽藥物、其他治療肺動脈高壓藥物 (如 Bosentan, Iloprost) 合併使用。Epoprostenol、Treprostinil、Iloprost、Bosentan、Ambrisentan 及 Sildenafil (Revatio®) 都已列入罕見用藥名單中。

根據 2007 ACCP 建議肺動脈高壓治療準則⁷，如圖一所示，如果傳統療法失敗，WHO 功能性

分級第二級的病人可以使用口服 Sildenafil (實證與推薦等級為 A) 及 Treprostinil (皮下注射或靜脈注射) 兩種藥物可以選擇。如果考慮給藥的方便性及效果，Sildenafil 對這一類的病人似乎是首選用藥。WHO 功能性分級第三級病人有下列藥物：Sildenafil (實證與推薦等級為 A)、Bosentan (實證與推薦等級為 A)、Epoprostenol IV (實證與推薦等級為 A)、Iloprost 及 Treprostinil 可供選擇。在治療時會先採用方便給藥的兩種口服藥物 Sildenafil 或 Bosentan，也可以考慮藥物的毒性及病人狀況來決定先使用哪一種藥物。舉例來說：如果病人本身有眼睛視力方面的疾病或者有週期性的鼻出血，那選擇 Bosentan 比較適合。如果病人是在肝臟功能不好或者肝功能指數異常，就應該建議選擇 Sildenafil。如果病人考慮經濟問題，兩個藥物相比，Sildenafil 似乎是比較好的選擇。WHO 功能性分級第四級病人在治療上建議先採用 Epoprostenol IV 為第一線療法 (實證與推薦等級為 A)，Epoprostenol 也可增加病人等待肺臟移植時間，其他的藥物像是口服、吸入或皮下製劑都不適合作為第一線療法⁷。



圖一：ACCP 肺動脈高壓治療準則⁷

在 PAH 病人採用合併療法的文獻目前不多 (表五)，時間 12-16 週的研究觀察 Bosentan + inhaled Iloprost 及 Epoprostenol + Sildenafil 的合併治療，在運動能力及六分鐘步行距離皆有改善，但對於降

低死亡率仍待更長遠的觀察。

表五：合併療法⁵

試驗名稱	人數	治療方式	結果
STEP	67	Bonsetan ± Iloprost	6MWT 增加 26 公尺 (p=0.05)，同時改善 Functional Class 及延 緩臨床惡化時間
COMBI	40	Bonsetan ± Iloprost	對於 6MWT 及 Functional Class，延緩 臨床惡化時間跟對照 組無差異
PACES	267	Epoprostenol ± Sildenafil	6MWT 增加 26 公尺 (p<0.05)，同時改善 Functional Class 及延 緩臨床惡化時間
BREATHE-2	33	Epoprostenol ± Bonsetan	6MWT 跟對照組無差 異

在一篇系統性評論(systematic review)中⁶，收集 1985 年到 2005 年 12 月，16 個試驗一共有 1962 位病人，有超過 80% 病人屬於功能性分級第三/四級，針對三類治療藥物，比較肺高壓病人使用前列腺素衍生物、內皮細胞接受器拮抗劑及第五型磷酸二酯酶抑制劑三類藥物治療後，對改善病人的存活率、延緩疾病進程及改善生活品質等作評估，統計結果發現對整體死亡率而言，雖然使用藥物的病人累積死亡率相對風險減少 30% (relative risk, RR: 0.7, 95% CI: 0.41-1.22)，但統計上無顯著意義。對運動能力而言，此三類藥物平均都有增加 42.8 公尺(95% CI: 27.8-57.8)。此篇論文結論是這三類藥物治療皆能改善運動能力及生活品質，但是對降低死亡率，統計上是無顯著意義。

結論

因為肺動脈高壓早期症狀與其他疾病相似，在初期不易被診斷出來，因此教育醫療人員多了解這個疾病是很重要的。由於近年來藥物的開發，肺動脈高壓病人在治療上多了一些藥物可供選擇，在生活品質上也有很大的改善。對於有家族肺動脈高壓病史、硬皮症、肝門靜脈高壓、紅斑性狼瘡及愛滋病毒感染等高危險群病患，若出現疑似症狀時，更需要謹慎評估檢查，及早診斷。我們也期待正在進行的試驗及開發中的藥物，可以為病人帶來更有效的治療。

參考資料

1. Melvyn R, Melike B, Zachary HW. Pulmonary Hypertension in the Critical Care Setting: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Crit Care Clin 2007;23: 801-834
2. Neal B, Amy S, Michael A.M. Evidence-Based Pharmacologic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Clin Ther. 2007;29:2134-2153
3. Darren BT, Jess M. Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension. Clin Chest Med 2007;28:1-22
4. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004; 351:1425-1436
5. Kelly MC, Lewis JR. Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2008;51:1527-38
6. Alejandro M, Roberto M, RosaMaria M, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: A clinical condition looking for drugs and research methodology. Am Heart J 2007;153:1037-1047
7. David BB, Steven HA, Gerald S, et al. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007;131:1917-1928
8. Joanna PZ, Claire G, Lorraine C, et al. Sildenafil Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2008;133:183-189
9. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005;353:2148-2157
10. Uptodate. version 16.1 Treatment of pulmonary hypertension.
11. Chao L, Kunshen L, Zhenguo J, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension. Respiratory Medicine 2006;100:765-774

藥物治療

抗憂鬱劑使用於重度憂鬱症的治療及效力

胡葆珍 林雅恩

高雄長庚紀念醫院藥劑部

前言

根據衛生署統計資料顯示，台灣目前約有 4% 的人口罹患憂鬱症，憂鬱症在台灣所造成的社會經濟損失一年已超過 350 億元台幣。自殺與憂鬱症的防治是二十一世紀的公共衛生重點之一，至西元 2020 年，估計重度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。現今的精神醫學治療憂鬱症，藥物是最常使用、也是首選的治

療方式。藥物治療的效果在過去的臨床試驗中已被證實，65~75% 的病患可獲得改善，40~50% 的病患可完全康復。目前所使用的抗憂鬱劑，除最早期的三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants, TCAs)，自 1980 年代晚期，新一類的抗憂鬱劑如選擇性血清素抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 和選擇性正腎上腺素抑制劑(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor,

SNRI)、正腎上腺素激性及血清素接受器拮抗劑(noradrenergic and specific serotonergic antidepressants, NaSSA)等新一代抗憂鬱劑開始被廣泛使用,其效果和TCA相同,但具有較佳之耐受性(tolerability),較易被醫師和病患所接受。另外還有四環、單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)及可逆性單胺氧化酶抑制劑(reversible monoamine oxidase inhibitor, RIMA)等藥物可供醫師選擇。選擇抗憂鬱劑的原則除應考量藥物的安全性、有效性及耐受性(藥物副作用)之外,還需兼顧治療的現實情況(real-world treatment),如服藥次數與方便性、劑量是否容易調整、藥物間之交互作用、病患服藥的順從性、過去藥物治療的反應或家族中其他憂鬱症患者的治療反應。^{1,2} 本篇探討藥物治療使用於重度憂鬱症(Major Depressive Disorder, MDD)的效能與最新的治療趨勢。

MDD 的診斷與處置

一、診斷:

MDD 的診斷最重要的是利用有效率的輔助工具,如根據美國精神醫學會出版之DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition)之鬱症發作診斷準則(至少兩週期間內,同時出現下列症狀達五項或以上),且原先的功能有所減損;這些症狀包括心情沮喪;對日常生活喪失興趣;體重和/或食慾嚴重改變;失眠或嗜眠;精神運動性的減退或狂躁;過度疲勞;有罪惡感或無用感;思考減慢或不能集中;自殺的想法及意圖。其中,憂鬱心情、失去興趣或喜樂此兩項症狀至少應有其中之一。^{3,8} 並配合一些具良好信效度之量表^{3,4,5}(如:漢氏憂鬱症量表;HAM-D,或在本國常用的「台灣人憂鬱症量表」⁶(Taiwanese Depression Questionnaire, TDQ)⁶(TDQ 為一信效度良好,切合國人需要之憂鬱症篩檢常用量表),以分數與臨床整體評估來進行篩檢與診斷,在短時間確立診斷並把握治療的黃金時間,為病人設定治療目標。且應向病人及家屬充分說明,讓病患完全了解疾病與治療目標。

二、處置

1. 急性期(acute phase):在選擇藥物時,「已被證實有效性」是最重要的考量。通常以最低有效劑量開始使用以確保良好的耐受性。急性期的藥物使用應持續至少6週或8-10週以充分評估症狀減輕程度。治療4週後仍無反應就應更改另一抗憂鬱劑。在6-8週後仍僅有部分反應者,應調高劑量,

或加上其他藥物合併治療,直到憂鬱症狀完全消失或症狀已減輕到病患可以接受時,才能宣告急性期結束,這段時間需要多久,則是因人而異,同時也需要視藥物劑量增加的速度而定,通常至少需要2-12週。^{8,9}

表一、抗憂鬱藥物的分類及使用劑量⁸

Generic Name	Start Dose (mg/day) ^a	Usual Dose (mg/day)
Tricyclic and tetracyclics		
Tertiary amine tricyclics		
Amitriptyline	25-50	100-300
Clomipramine	25	100-250
Doxepin	25-50	100-300
Imipramine	25-50	100-300
Trimipramine	25-50	100-300
Secondary amine tricyclics		
Desipramine ^b	25-50	100-300
Nortriptyline ^b	25	50-200
Protriptyline	10	15-60
Tetracyclics		
Amoxapine	50	100-400
Maprotiline	50	100-225
SSRIs^b		
Citalopram	20	20-60 ^c
Fluoxetine	20	20-60 ^c
Fluvoxamine	50	50-300 ^c
Paroxetine	20	20-60 ^c
Sertraline	50	50-200 ^c
Dopamine-norepinephrine reuptake inhibitors		
Bupropion ^b	150	300
Bupropion,sustained release ^b	150	300
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors		
Venlafaxine ^b	37.5	75-225
Venlafaxine,extended release ^b	37.5	75-225
Serotonin modulators		
Nefazodone	50	150-300
Trazodone	50	75-300
Norepinephrine-serotonin modulator		
Mirtazapine	15	15-45
MAOIs		
Irreversible, nonselective		
Phenelzine	15	15-90
Tranylcypromine	10	30-60
Reversible MAOI-A		
Moclobemide	150	300-600
Selective noradrenaline reuptake inhibitor		
Reboxetine	— ^d	— ^d

^aLower starting doses are recommended for elderly patients and patients with panic disorder, significant anxiety or hepatic disease, and general comorbidity.

^bThese medications are likely to be optimal medications in terms of the patient's acceptance of side effects, safety, and quantity and quality of clinical trial data.

^cDose varies with diagnosis; see text for specific guidelines.

^dFDA approval is anticipated. When available, consult manufacturer's package insert or the Physician's Desk Reference for recommended starting and usual doses.

SSRIs (fluoxetine、paroxetine、sertraline、citalopram、escitalopram、fluvoxamine)是目前藥物治療的主流。SSRIs的劑量/療效關係是呈現平坦線型,表示增加劑量並不會使療效增加,相反的卻

提高副作用發生的機會，降低耐受性及順從性。²通常一天只需服用一個劑量，可幫助增加順從性。若以 TCAs 作為第一線藥物，病患的治療反應則可能有相當大的差異 (以 desipramine 為例，同樣的劑量在不同病患身上，血中濃度甚至可差至 50 倍)。有研究指出 TCAs(imipramine、desipramine、amitriptyline、nortriptyline)多數可睡前服用一次，且因良好的鎮靜作用可幫助睡眠。TCAs 藥物過量時較易產生神經精神功能障礙、低血壓、心律不整等。故抗憂鬱藥物最佳的劑量 (表一) 取決於用藥時發生最少的副作用、且在病人可以耐受下有最好的效果。^{2,8}

表二、憂鬱症復發的危險因子 (Risk Factors for Depressive Recurrence)⁸

持續存在的殘留症狀
憂鬱症復發至少3次以上
慢性憂鬱症(病程大於2年)
有情緒疾患的家族病史
共病因素(如: 並存焦慮或藥物及物質濫用)
同時罹患慢性疾病
遲發型憂鬱症(大於60歲才發病)

2. 持續治療期 (continuation phase): 急性期症狀消除後最好給予原治療劑量繼續治療6~9個月以預防復發，許多研究報告指出，接受足夠時間治療的憂鬱症患者，仍然有高達70%的患者會再復發。在15年內病人歷經壓力因子有高達90%的患者會再復發，復發的危險因子如表二。⁸

3. 維持期 (maintenance phase): 有些病患建議進入維持期，接受長期治療。如：復發大於三次以上之重複鬱症發作患者、症狀無法完全緩解者、合併其他精神疾病患者、鬱症發作時出現精神症狀，自殺傾向強烈，或是日常生活功能損害嚴重者。^{8,9}

藥物治療

抗憂鬱症藥物都是針對神經內分泌血清素 (serotonin, 5-HT)、正腎上腺素 (norepinephrine, NE)、多巴胺 (dopamine) 等生物胺的分泌下降有關。依其作用機轉可大致分為幾大類型 (表一)

一、Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRIs)

1. SSRIs 是選擇性的抑制 5-HT 的再吸收，但它不會抑 NE 之再吸收，包括有 fluoxetine、sertraline、paroxetine、citalopram、fluvoxamine 和 escitalopram。由於 5-HT 在突觸間的活性被提高，使得 SSRIs 常出現噁心、腸胃不適、頭痛、失眠、性功能障礙等副作用。但比起 TCAs 較無

鎮靜作用、抗膽鹼作用，及具較低的心臟毒性。儘管如此，仍有 60% 服用 SSRIs 的病人會因此停藥或降低服藥的順從性。SSRIs 中以 paroxetine 具有較明顯的抗膽鹼作用、鎮靜的副作用及停藥症狀。⁸ Escitalopram 是 citalopram 的純左旋鏡像體，比起 citalopram 在更低劑量即有其效能及較佳的耐受性，且對於血清素運輸蛋白親合力明顯較其他 SSRI 及 SNRI 強，號稱是第三代的 SSRI，且比其他 SSRIs 更具成本效益的證據愈來愈多，且停藥症狀也較少見。⁹ 儘管文獻報告某些抗憂鬱劑 (如 venlafaxine、mirtazapine) 的療效比 SSRI 來得好，但 SSRI 已經被確定的療效 (如：fluoxetine 使用經驗超過 20 年)，因此仍是目前最常使用的第一線藥物。²⁰

2. SSRIs 主要在肝腎進行代謝與排除，會抑制肝臟代謝酵素 cytochrome P450，主要是 CYP2D6，其次為 CYP2C19 和 CYP2C9 (見表三)，⁸ 會與許多精神藥物產生交互作用⁹。如 SSRIs 與 TCAs 或 MAOI 併用時，可能會增加 serotonin 的濃度，產生血清素症候群 (serotonin syndrome)，包括中樞神經興奮，肌肉張力增強，寒顫，肌陣攣及意識改變等症狀^{2, 18}。

二、Mixed Norepinephrine or Serotonin Reuptake Inhibitors

包含 TCAs 及 SNRI (venlafaxine、duloxetine)

1. TCAs: 主要的藥理作用在於抑制從神經末梢釋出 NE、5-HT (較弱) 再吸收的作用機轉。TCAs 藥物包括 imipramine、amitriptyline、doxepine、desipramine 等。TCAs 的作用較不具專一性，它作用於全身的許多神經突觸接受器，所以會有許多副作用產生，如：作用在抗膽鹼接受器，產生口乾、便秘、視力模糊、尿滯留等；作用在抗組織胺接受器，產生嗜睡等情形；也會影響心臟傳導，導致心率不整的現象，藥物過量時甚至會引起死亡^{8,10}。作用在周邊血管，導致血壓降低。抗膽鹼作用是 TCAs 最常見的副作用，而 TCAs 對抗膽鹼接受器親和力不同，因此它們的抗膽鹼作用效能亦不同，如 imipramine、amitriptyline 的抗膽鹼作用較強。

2. SNRI: 在一些臨床試驗發現，SNRI 比 SSRI 發生療效的速度更快，對於難治型憂鬱症 (resistant depression)，venlafaxine 的療效與 TCAs 相當，且優於 SSRIs (OR:1.40；95%CI 1.15~1.70 P=0.0007)，症狀緩解也優於 SSRIs (OR:1.37；95%CI 1.19~1.58)。⁹ Venlafaxine 在低劑量時，是一個頗強的 SSRI，在較高劑量時，同時也阻斷

了NE的再回收，主要由肝臟酵素CYP2D6代謝，常見副作用與SSRI相差不多，包括噁心、睡眠障礙、性功能障礙等。Venlafaxine引起血壓上升的副作用則與劑量相關，故服藥期間須注意血壓的變化。傳統劑型的venlafaxine產生噁心的機率大、緩釋劑型可有效減少此副作用。

Duloxetine對5-HT及NE皆有很強的再回收抑制作用，可同時增加5-HT及NE的濃度。Duloxetine除了用於MDD外亦被核可於治療焦慮、糖尿病合併的末梢神經病變，因其可明顯緩解疼痛。^{9,11,12,13}但有趨勢顯示，同為SNRI的venlafaxine在達到緩解(remission)方面較有優勢，而兩者治療的有效比率則相當。³⁴

三、Dopamine or Norepinephrine Reuptake Inhibitors (NDRI):

NDRI主要抑制dopamine、NE的再吸收，因少了5-HT的作用。屬這類藥物的bupropion與SSRIs相比，少了胃腸道不適和性功能障礙的副作用，常見副作用為焦慮、激躁及失眠、體重減輕。或許是bupropion的dopamine回收抑制作用，bupropion可能會使原本存在的一些精神症狀惡化，且應注意高劑量時癲癇發作的可能。FDA亦核准戒煙為bupropion的適應症。

與SSRI相比，bupropion的抗憂鬱療效至少與之相當，與SNRI的venlafaxine相比也無差異。^{20,23}

四、Serotonin Antagonists / Reuptake Inhibitor (SARI)

包含混合性血清素拮抗劑及回收抑制劑的效能，這類藥物包括 trazodone、nefazodone、amoxapine、clomipramine。以 trazodone 為例，其稍具有 SSRIs 之性質，臨床建議治療劑量為

400mg~600 mg/day (表一)，但頗強的嗜睡作用及姿勢性低血壓限制了它在抗憂鬱劑上的角色，臨床上反而常以低劑量 50-100 mg 用於助眠。

五、Noradrenergic And Specific Serotonergic Antidepressant(NaSSA)

Mirtazapine 為一四環抗憂鬱劑，透過 α_2 -adrenergic 接受器的阻斷，促使NE和5-HT的釋出，同時對突觸後5-HT₂和5-HT₃ 接受器具專一性的阻斷作用，減少了因5-HT增加的副作用(如噁心嘔吐)。老年患者常同時併服多種內科疾病藥物，必須重視可能因藥物交互作用而增加副作用的發生率，mirtazapine沒有明顯的藥物交互作用(藥物交互作用以經由肝臟cytochrome P450代謝的SSRI為最)，且其鎮靜和促進食慾的作用，可改善老人最困擾的失眠和食慾差，無須處方額外的安眠藥物，另外，與SSRI相比，產生療效的速度也更快。^{9,14}

六、Monoamine oxidase inhibitors(MAOIs):

藉由抑制人體內單胺氧化酶，使NE、5-HT、dopamine代謝率降低，進而增強單胺之作用以達抗憂鬱的機轉。臨床上使用非選擇性及不可逆性的MAOIs (目前台灣沒有使用)，須小心與富含會增高血壓的tyramine食物或類交感神經作用劑 (如pseudoephedrine)併用時可能產生致死的高血壓危象(hypertensive crisis)。可逆性單胺氧化酶抑制劑(RIMA)如moclobemide，則可改善不可逆性MAOI臨床上的缺失，大大降低MAOI類藥物引發高血壓危象的副作用，但若劑量超過每日900 mg仍存在此種危險。藥物的副作用不多，偶爾產生如：暈眩、睡眠障礙、噁心、頭痛等現象。此外，若RIMA與5-HT增強藥物合用，可能導致嚴重的血清素症候群。

表三、SSRI Dosing and Pharmacokinetics⁸

Drug	Starting Dose (mg)	Standard Daily Dose for MDD (adult) (mg)	Time to Peak Plasma Concentration (hr)	Half-Life (parent)	Half-Life (metabolite)	Significant p450 Isoenzyme Inhibition
Citalopram	10-20	20-60	4	35 hr	3 hr	-
Escitalopram	5-10	10-20	5	27-32 hr	3 hr	-
Fluoxetine	10-20	20-60	6-8	4-6 d	4-16 d	1A2, 2C, 2D6, 3A
Fluvoxamine	-	50-300	3-8	-	-	1A2, 2C, 2D6, 3A
Paroxetine	10-20	20-60	5-6	-	-	2D6
Sertraline	25-50	50-200	4.5-8.5	3-5 d	3-5 d	2C, 2D6, 3A

抗憂鬱劑的副作用

抗憂鬱藥常見副作用有便秘、腹瀉、頭暈、口乾、疲倦、頭痛、失眠、噁心、性功能障礙、盜汗、震顫、體重改變等等。這些副作用因病患的不同，

有程度上的差別。

表四、合併治療藥物的選擇及治療劑量¹⁸

Selected Medications Used for Depression Treatment

Augmentation

Medication	Typical dosage range per day	Lower dose in renal / Liver disease
Antidepressants		
Bupropion SR (Wellbutrin SR)	100 to 200 mg, twice daily	Yes/yes
Trazodone (Desyrel, brand no longer available)	50 to 600 mg	No/yes
Atypical antipsychotics		
Aripiprazole (Abilify)	10 to 30 mg	No/no
Olanzapine/fluoxetine (Symbyax)	6 mg/25 mg	No/yes
Olanzapine (Zyprexa)	5 to 20 mg	No/no
Quetiapine (Seroquel)	50 to 800 mg	No/yes
Risperidone (Risperdal)	0.25 to 6 mg	Yes/yes
Ziprasidone (Geodon)	20 to 80 mg twice daily	No/yes
Other		
Buspiron (Buspar)	5 to 30 mg three times daily	Yes/yes
Lamotrigine (Lamictal)	25 to 300 mg	Yes/yes
Levothyroxine	50 to 100 mcg	No/no
Liothyronine (Cytomel)	25 to 50 mg	No/no
Lithium	600 to 900 mg per day divided	Yes/no

NOTE: Augmentation therapy or antidepressants used in combination are not approved by the U.S. Food and Drug Administration as treatment strategies.

1. Mirtazapine 會使體重增加，與 SSRIs (citalopram、fluoxetine、paroxetine 和 sertraline) 相比較，它有較高發生率在治療6至8周會增加2~7磅。paroxetine 體重增加發生率約25%。fluoxetine 和 sertraline 發生率在7%。Bupropion 反而會使體重減輕2.5磅。^{19,20,21}
2. 性功能障礙: bupropion 與 SSRIs 相比較，很少引起性功能障礙。²³ Paroxetine 與 fluoxetine、sertraline 相比較，paroxetine 有較高發生率約佔16%，fluoxetine、sertraline 約佔6%。¹⁹
3. 噁心、嘔吐是開始首次使用抗憂鬱藥治療的前一個月常發生的副作用。Venlafaxine 會比 SSRIs (citalopram、fluoxetine、paroxetine 和 sertraline) 有較高的發生率。¹⁴ Sertraline 則比其他藥物有較高的腹瀉發生率。^{19,21}
4. 停藥症候群症狀包括有急性頭痛、頭暈、噁心、嘔吐。Paroxetine、venlafaxine 忽然停藥較容易引起。Fluoxetine 則較少見。^{8,9}
5. 血清素症候群會嚴重威脅生命。其症狀包括混亂、寒顫、出汗、發燒、高血壓、心跳過速、震

顫、噁心和腹瀉(如表五)。此症候群在臨床上也隨著近年 SSRIs 使用增加，發生的比率亦有增加的趨勢。根本預防之道是避免同時使用兩種以上的血清素類藥物，或避免會引起血清素症候群的交互作用。^{19,20,21}

表五、Serotonin Syndrome Symptoms¹⁸

Mental/Behavioral	Muscle Tone	Autonomic
Agitation	Myoclonus	Hypertension
Restlessness	Tremor	Hypotension
Confusion	Shivering	Tachycardia
Incoordination	Rigidity	Diaphoresis
Hypomania	Hyperreflexia	
Coma		
Seizure		

Very similar to neuroleptic malignant syndrome/Usually rapid onset

合併療法 (augmentation)

當抗憂鬱藥單一用藥無法減輕改善 MDD 病人症狀時，臨床可以選擇改用另一個抗憂鬱劑或考慮合併療法(加入另一個抗憂鬱藥或加入輔助藥物)。輔助藥物選擇(如表四)包括鋰 lithium、levothyroxine、buspirone 或者第二代抗精神病藥(例如 quetiapine、aripiprazole、olanzapine 或者 ziprasidone)。^{1,2,25} 例如加入 lithium 可以使藥物反應提高50%，在對單極性反覆發作的憂鬱症預防也已得到證實，一般建議預防性治療的血中濃度應控制在0.5-0.8mmol/L。³¹ 屬於非典型抗精神病藥的 aripiprazole，則於2007年被FDA核可用於憂鬱症的輔助治療。³³ Olanzapine-Fluoxetine 的藥物組合在一些雙盲研究中，顯示出對於難治型憂鬱症的治療效果。²⁵ 結合抗憂鬱藥的組合有包括結合 SSRIs 和 bupropion、SSRIs 和 mirtazapine 等合併療法，臨床上都能見到改善的成效。^{8,9,10}

心理治療(psychotherapy)

實證研究指出，有兩種不同的方式可以避免 MDD 復發，一種是持續服用抗憂鬱劑；另一種方法是接受心理治療，臨床上最常使用的兩種療法為人際互動治療(interpersonal psychotherapy)和認知行為治療(cognitive behavior psychotherapy)，據統計，75%的病人因接受心理治療使憂鬱症在一年內不再復發，且心理治療的效果絲毫不因更新的藥物出現而遜色。但在憂鬱症狀嚴重導致認知功能變差時，心理治療的效果也越差。²

結論

過去四十多年來各種類型的抗憂鬱劑不斷推

陳出新，但回顧臨床療效的試驗上幾乎沒有顯著的差異，¹⁸然而2009年學者在國際知名的The Lancet發表了一個包含117個隨機臨床試驗(randomized trials)、共26000位研究對象的大型統合分析(meta-analysis)，比較了12種新一代抗憂鬱劑的療效及接受度。¹⁶研究指出，抗憂鬱劑的效力並非完全相同，其中在療效的表現最突出的是escitalopram、mirtazapine、sertraline和venlafaxine；^{26,27,28,29}而耐受度最好的四個藥物是bupropion、^{23,24}citalopram、escitalopram和sertraline。作者綜合療效與接受度的結論，再加上藥價的考量，認為sertraline是最佳首選的藥物。¹⁶而在本院區抗憂鬱劑的使用趨勢中發現，escitalopram因有快速產生療效，副作用小於同強度之SSRI的優勢，儼然已成為SSRI類藥物的首選，^{28,29}醫師的臨床使用經驗，似乎也呼應了這篇統合分析的結論。

MDD是一個可以治癒的疾病，在各種不同的研究中發現，合併藥物及認知心理治療是最有效的治療方式。臨床常見的情況卻是病患過早停止治療而導致治療不完全、症狀惡化，甚至復發。國內的研究發現，有將近三分之一的個案在首次憂鬱症診治後，就沒有第二次的治療。另外研究還發現，持續憂鬱症治療大於90天者的復發比率相較於小於90天者可降低6.5倍，說明了增加病患的服藥順從性是極重要的議題，¹⁷此時以積極的藥物衛教介入憂鬱症的治療，正可突顯藥師專業的重要性。

參考資料

1. 林雅恩、溫軒琳、李浩銓、李炳鈺、戴慶玲。某醫學中心門診憂鬱症病患處方型態分析。臺灣臨床藥學雜誌 2008;16(3):71-86
2. 林淑貞。憂鬱症藥物的治療趨勢。慈濟藥訊 第五十一期 2006.1.15
3. Kessler R, Chiu W, Demler O, Merikangas K, Walters E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:617-627.
4. Wittkampf K, Naeije L, Schene A, Huyser J, van Weert H. Diagnostic accuracy of the mood module of the patient health questionnaire: a systematic review. Gen Hosp Psychiatry. 2007;29: 388-395.
5. Rush A, Bernstein I, Trivedi M, et al. An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the Hamilton rating scale for depression: a sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. Biol Psychiatry. 2006;59:493-501.
6. 李昱。行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告。「高雄地區憂鬱症流行病學調查：「台灣人憂鬱篩選問卷」之發展。
7. Trivedi M, Rush A, Wisniewski S, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry. 2006; 163:28-40.
8. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association, American Journal of Psychiatry, 2000;157:1-45.
9. 抗憂鬱藥物使用指引。國際神經精神藥理學會, 2006。
10. Schatzberg A, Blier P, Delgado P, Fava M, Haddad P, Shelton R. Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. J Clin Psychiatry. 2006;67:27-30
11. Detke M, Lu Y, Goldstein D, Demitrack M. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. J Psychiatr Res. 2002; 36:383-390.
12. Brannan S, Mallinckrodt C, Brown E, Wohlreich M, Watkin J, Schatzberg A. Duloxetine 60 mg oncedaily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res. 2005;39: 43-53.
13. Hudson J, Wohlreich M, Kajdasz D, Mallinckrodt C, Watkin J, Martynov O. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. Hum Psychopharmacol. 2005;20:327-341.
14. Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. Expert Opin Pharmacother. 2005;6:631-641.
15. Papakostas G, Petersen T, Kinrys G et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66:1326-1330.
16. Andrea C, Toshiaki A, Georgia S et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet, 2009;373 (9665): 746-758
17. 張家銘, 憂鬱症的就醫特徵、趨勢、持續性與其復發。憂鬱症防治協會。 <http://www.depression.org.tw/>
18. Adams S, Miller K, Zylstra R. Pharmacologic management of adult depression. Am Fam Physician. 2008 Mar 15;77(6): 785-92.
19. James M. Ferguson. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2001 February; 3(1): 22-27.
20. Hansen R, Gartlehner G, Lohr K, Gaynes B, Carey T. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. Ann Intern Med. 2005;143(6):415-426.
21. Mary Anne K, Lloyd Y, Wayne A, Joseph G. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. Chapter 79.
22. Keller M. Issues in treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry. 2006;66(suppl 8):5-12.
23. Rush A, Trivedi M, Wisniewski S, et al.; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006;354 (12):1231-1242
24. Trivedi M, Fava M, Wisniewski S, et al.; STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006;354(12):1243-1252.
25. Nemeroff C. Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. J Clin Psychiatry. 2005;(66 suppl 8):13-21.
26. Thase M, Entsuah A, Rudolph R. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. The British Journal of Psychiatry. 2001; 178:234-241
27. Per Bech. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. The International Journal of Neuropsychopharmacology. 2001; 4:337-345

28. Kennedy S, Henning F, Raymond W. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31(2): 122-131.
29. Hirschfeld R, Vornik L. Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine. *J Clin Psychiatry*. 2004; (65 Suppl 4):46-52
30. Dodd S, Horgan D, Malhi G. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord*, 2005;89:1-11
31. Bauer M, Dopfmer S. Lithium Augmentation in Treatment-Resistant Depression: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Studies. *J. Clin. Psychopharmacol*.1999;19: 427-434
32. Aytekin S, Russell F, Tom G. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression : Efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1312-20
33. Simon J, Nemeroff C. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1216-20
34. Peter M, Einarson T. Duloxetine and Venlafaxine-XR in the Treatment of Major Depressive Disorder. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1798-1807

藥物安全簡訊 GP IIb/IIIa 抑制劑引起之嚴重血小板減少症

林季伶

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.5(9)

前言

血小板糖蛋白 IIb/IIIa 接受器抑制劑(platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor)，簡稱 GP IIb/IIIa 抑制劑，是一種抗血小板藥物，經由阻斷纖維蛋白原(fibrinogen)與血小板上之 IIb/IIIa 接受器結合，來預防血小板的凝集作用與血栓形成。在急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome) 與接受冠狀動脈介入性治療 (percutaneous coronary inter- vention) 患者，這類藥品已證實能降低死亡與心肌梗塞的危險性。¹ 已上市的藥品包含 abciximab、tirofiban 與 eptifibatide 等三項藥品。然而他們可能引起出血與血小板減少症 (thrombocytopenia) 的副作用，後者發生率約在 1~5% 左右，² 且 abciximab 相較於其他兩項藥品具有較高的風險；³ 而文獻中 tirofiban (Aggrastat[®]) 僅有少數的案例報告。⁴⁻⁹

案例報告

51 歲呂先生過去有高血壓、protein C, S 缺乏、肺動脈栓塞等病史。因為 protein C, S 缺乏易導致靜脈栓塞且本身具有肺動脈栓塞病史，因此必須長期服用 warfarin。98 年 8 月 2 日因反覆性胸痛、呼吸喘、冒冷汗進入本院急診，醫師診斷為急性心肌梗塞。因此緊急安排經皮冠狀動脈氣球擴張術 (percutaneous transluminal coronary angio- plasty, PTCA) 與支架置放術，並給予 aspirin、clopidogrel、tirofiban 與 heparin 等藥品以預防缺血性心臟併發症之再發生。其中 tirofiban 的起始注射劑量 (bolus) 為前 3 分鐘以 10 µg/kg 靜脈灌注，而後以維持輸注速率 0.15

µg/kg/min 灌注 20 小時，tirofiban 總劑量為 12.5 mg。

病人給藥前血小板數值為 $147 \times 10^9/L$ ，在 tirofiban 輸注後約 8 小時，病人右鼠蹊部管路拔除處出現滲血，以砂袋加壓後仍持續出血，因此停用 heparin 與 tirofiban。經血液學檢查發現血小板數值竟低到 $1 \times 10^9/L$ (時間為 tirofiban 開始輸注後 17 小時)。此異常數據已與檢驗科確認無誤，且重新抽血檢查仍得到相同數值。實施緊急輸血 (RBC 2u, PLT 24u) 並停止 aspirin、clopidogrel 等藥物使用。因為已排除感染與其他疾病因素造成嚴重血小板低下症，血液腫瘤科醫師懷疑可能與 tirofiban 有關聯性，詢問臨床藥師是否有相關文獻為佐證。病人隔日抽血檢查血小板隨即回復到 $109 \times 10^9/L$ 且血腫情形得到改善，8 月 10 日後病況穩定出院，考慮到病人是肺栓塞復發的高危險群，必須長期服用 warfarin，且三藥併用 (aspirin、clopidogrel、warfarin) 時可能增加出血的危險性，因此以 warfarin 取代 clopidogrel 作為栓塞事件的預防藥物，其他出院帶藥為 aspirin、rosuvastatin 與 valsartan 等。

討論

時間點與病理機轉

藥物引起的血小板減少症定義為血小板數值小於 $150 \times 10^9/L$ 或從基準值下降 50%。研究者指出 GP IIb/IIIa 抑制劑在給藥後 24 小時內，血小板數目可能低到 $20 \times 10^9/L$ 以下，且並未出現其他血球的異常變化，他們稱之為 isolated profound thrombocytopenia。⁹ 案例報告顯示血小板數目可能出現的最低點為 $1 \times 10^9/L$ 。⁴ 本案例病人發生嚴重血小板低下時間點為給藥後 17 小時，與文獻記載相符合。

此種急性血小板減少症（24 小時內），可與其他藥品引起的情況作區隔，它們主要透過藥品依賴性抗血小板抗體（drug-dependent anti-platelet antibodies）機轉，這往往需要給藥後數天才能引發抗體產生。GP IIb/IIIa 抑制劑引起血小板減少症的機轉並未被清楚瞭解。學者提出假說認為可能是 GP IIb/IIIa 抑制劑誘導 GP IIb/IIIa 接受器產生結構上的變化，稱為新抗原（neopeptides）或是 ligand-induced binding sites (LIBS)。使自然產生的 IgG 抗體（naturally occurring antibodies）與接受器產生鍵結，進一步引發巨噬細胞的清除效應。^{4, 10}

區別診斷

假性血小板減少症（pseudothrombocytopenia）是首先必須考慮的狀況。因為血液檢體內加入了抗凝血劑 EDTA（ethylenediaminetetraacetic acid），使血小板產生聚集的情況造成誤判。¹⁰ 本案例病人應可以排除假性血小板減少症，因為檢驗數值已經過重複檢測確認。

當病人同時接受 heparin 與 GP IIb/IIIa 抑制劑發生血小板減少症時，heparin 可能為重要的因素。Heparin 引起的血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia, HIT）分為兩種型態：第一型與第二型（type I、type II）。第一型 HIT 為非免疫機轉，發生在給藥後 47~72 小時，血小板低下的程度通常是輕微、可逆性的，且罕見低到 $100 \times 10^9/L$ 以下。第二型 HIT 則與免疫機轉有關，主要發生於首次給藥後 5~10 天，稱為 delayed onset HIT；若是前三個月內曾經使用過 heparin，第二次給藥時發生 HIT 的時機可能更快，稱為 early onset HIT。其機轉為 heparin 與血小板蛋白（platelet factor 4, PF4）結合形成複合物，引發 IgG 抗體結合並活化血小板上 FcγIIa 接受器，產生凝集作用造成血栓。第二型 HIT 血小板低下通常是中等程度，最低點中位數值為 $60 \times 10^9/L$ ；且 85~90% 病人血小板數值在 $20 \times 10^9/L$ 以上。¹¹

區別病人是 GP IIb/IIIa 抑制劑或是 heparin 引起血小板低下其實具有相當的重要性，原因有二：（1）GP IIb/IIIa 抑制劑引起血小板低下使病人出血危險性增加；第二型 HIT 則可能導致嚴重血栓；（2）輸注血小板可預防 GP IIb/IIIa 抑制劑引起大出血，卻可能惡化 HIT 血栓的併發症。⁵ 本案例因為是嚴重血小板減少症（ $1 \times 10^9/L$ ）、發生時間點不符合，且病人先前未曾接受過 heparin 治療，因此初步排除 HIT 的可能性。然而 HIT 的

確定診斷需要在血中偵測到有針對 heparin-血小板蛋白複合物的抗體存在，但標準的檢驗法 serotonin releasing assay，或 heparin-induced platelet assay 費用昂貴且不具時效性，其臨床實用性並不高。另一項較普遍性的檢驗法 ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay），具有很高的敏感性（91~>97%），但缺點是專一性低（74~86%），因此必須配合病人臨床狀況來判斷。本院並無前述各項檢測為佐證，因此本案例並無法完全排除 HIT 的可能性。

處置

當病人產生嚴重血小板低下症未有其他原因可解釋時，應立即停止 tirofiban 灌注。若病人正在出血或具有大出血的危險因子（血小板數值小於 $10 \times 10^9/L$ 、凝血異常或計畫作侵襲性處置）時，建議輸注血小板。同時，Heparin、aspirin 與其他抗血小板藥物（clopidogrel）亦應停止使用。靜脈輸注免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）不具有臨床效益且藥價昂貴，因此不建議使用。¹⁰

結論

病人使用 GP IIb/IIIa 抑制劑發生嚴重血小板低下症時，應先排除假性血小板減少症與 HIT 的可能性。其次，如果發生嚴重血小板低下症的時間點是在給藥後數小時或 24 小時以內時，就必須懷疑可能與 GP IIb/IIIa 抑制劑有關，應立即停止 GP IIb/IIIa 抑制劑治療。臨床醫療人員應對此種藥物不良反應保持警覺性，在給藥前、給藥後 2~6 小時、以及 24 小時監測血小板數值。⁵ 當發生嚴重血小板低下症時，應給予適當的處置以避免進一步的危害發生。

參考資料

1. McClellan KJ, Goa KL. Tirofiban. A review of its use in acute coronary syndrome. *Drugs* 1998;56:1067-80.
2. Abrams CS, Cines DB. Thrombocytopenia after treatment with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Curr Hematol Rep* 2004;3:143-7.
3. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, et al. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004;109:2203-6.
4. Bougie DW, Wilker PR, Wuitschick ED, et al. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatid is associated with antibodies specific for ligand-occupied GP IIb/IIIa. *Blood* 2002;100:2071-6.
5. Mulot A, Moulin F, Fohlen-Walter A, et al. Practical approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia associated with tirofiban treatment. *Am J Hematol* 2004;77:67-71.
6. Eryonucu B, Tuncer M, Erkoc R. Repetitive profound thrombocytopenia after treatment with tirofiban: a case report. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2004;18:503-5.
7. Demirhan B, Guray Y, Guray U, et al. Differential diagnosis and management of acute profound thrombocytopenia by tirofiban:

- a case report. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:77-8.
- Huxtable LM, Tafreshi MJ, Pakkar AS. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Am J Cardiol* 2006;97:426-9.
 - Hochtl T, Pachinger L, Unger G, et al. Antiplatelet drug induced isolated profound thrombocytopenia in interventional cardiology: a review based on individual case reports. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24:59-64.
 - Thrombocytopenia induced by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. 2009 UpToDate®
 - Warkentin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia – from purpura to thrombosis. *N Engl J Med* 2007;356:891-3.

藥物安全簡訊

Voriconazole 引發心臟 QT 間期延長
之案例報告

蕭淑珍 林雅恩
高雄長庚紀念醫院藥劑部

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.5(11)

前言

Torsades de points (Tdp) 為一種多型性的心室頻脈，此與心臟傳導的 Q-Tc 間期延長有關，有致死的危險。¹ Tdp 原本的字義是點的纏繞扭轉，意味 QRS 複合波變幅信號的型態宛如繞著一個等電位點扭轉；² 此症狀雖可見於各種不同的臨床病況中，但近年來文獻所報導的 Tdp 案例，其發生原因則多與藥物的使用有關，如：amiodarone、cisapride、erythromycin、terfenadine 等均有相關之案例報告出現。^{1,3,4} 在此，我們亦提出一例合併有低血鉀的重症患者，疑似因 voriconazole 引起 Q-Tc 間期延長，而誘發 torsades de points 的案例，希冀藉由該案例的報導，以提高醫療人員於臨床照護時之警覺。

案例

個案為 57 歲的男性病患，身高 168 公分、體重 54 公斤，有 piperacillin 藥物過敏史，在 96 年 3 月間由本院血液腫瘤科診斷出患有毛樣細胞白血病(hairy cell leukemia)，另外尚曾於 96 年 8 月受到非結核分枝桿菌的感染，但已於 97 年 4 月完成為期九個月的抗結核藥物療程，除此之外，患者並沒有心血管病史。在最近幾個月內，病患是於門診以 interferon alpha-2b 作為腫瘤減積(cytoreduction)藥物並加上類固醇治療，於此期間患者曾因為白血球低下而發燒住院。98 年 6 月，患者又因高燒持續 10 天並伴隨有毒性病容(toxic sign)而至急診就醫。於急診室，患者的生化檢驗數值為：BUN 15 mg/dL；SrCr 1.03 mg/dL；AST 59 U/L；Na 128 meq/L；K 3.8 meq/L。血液學檢查結果是：WBC $0.6 \times 1000/\text{mm}^3$ ；RBC $2.75 \times \text{milion}/\text{mm}^3$ ；HCT 24.8%；HGB 7.9g/dL；Segment 54.0%；Band 4.0%。另外，在理學檢查時發現患者有肝脾腫大的現象，配合腹部超音波與胸部 X 光檢查結果，初步之臨床臆斷為全身性黴菌感染，因此將病患留院以便進一步診察與治療。住院後，起初是以 micafungin (50mg/vial) 2pc QD 作為黴菌感染的治療藥物，但在治療期間患者仍間歇性發燒顯示治療效果不佳，而隨後的 Galactomannan test 呈陽性反應，表示確實有黴菌感染，便改以

voriconazole (200mg/vial) 1.5pc Q12H 治療。幾天之後，患者突然出現昏厥及呼吸衰竭的現象，當時在病房內醫護人員馬上予以急救及氣管內插管，心電圖監測呈現 torsades de points 的心室頻脈，在醫師予以 MgSO_4 輸注及兩次心臟電擊後，病患心跳逐漸恢復為竇性節律；此時，由實驗室檢驗數值顯示患者有嚴重低血鉀(K：2.2 meq/L)。病患接著被轉往加護病房照護，在加護病房內患者的生命徵象恢復正常，鉀離子濃度亦補充至正常範圍內，因此於三天後又轉回原先之腫瘤科病房繼續其未完成的抗黴菌療程，但已將治療藥物改為 caspofungin (50mg/vial)，其後患者並未再復發心律不整的症狀。病患於該不良反應發生期間之相關治療藥物請參見表一。

討論

根據文獻中的案例報導與仿單資料，以 voriconazole 治療的病患當中，約有小於 2% 的患者(n=1655)會造成 Q-Tc 間期延長，而發生心律不整的個案均是同時存在有多重危險因素的重病患者，包括：先前接受過具心臟毒性的化學治療、心肌病變病史、低血鉀、低血鎂，以及與其它同時併用的治療藥物產生交互作用等原因存在。^{5,6}

而本案例亦疑似為多重因素引起之心律不整，個案於不良反應事件發生前並沒有任何心血管病史，且其血鉀與血鎂濃度尚維持在正常範圍內，但於 voriconazole 治療期間，患者因全身性水腫而需以白蛋白及利尿劑 furosemide 緩解症狀，隨後病患又因腹瀉造成電解質不平衡，再加上原本使用的 hydrocortisone 就有可能使鉀離子濃度降低，種種原因造成患者的血鉀濃度於事件發生時急遽下降(K：2.2 meq/L)。綜合以上觀點，若就醫學文獻期刊與電子資料庫之查詢和症狀出現的時序性來考量的話，因 voriconazole 造成 Q-Tc 間期延長，加上 hydrocortisone、利尿劑以及腹瀉引起低血鉀的激發因素，為促使此不良反應發生最有可能相關的因素。

結論

Voriconazole 上市後，導致 torsades de point

之案例報告均為具有多重危險因素的重症患者，對於該族群病患建議在使用 voriconazole 治療之前應先監測並穩定血中鉀、鎂與鈣離子濃度，另外，具有潛在性前心律不整的患者尤其要小心注意，以避免不良反應發生。

參考資料

1. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. JAMA 1990;264:2788-90.
2. Tan HL, Hon CJ, Lauer MR. Electrophysiologic mechanism of the long QT interval syndromes and torsades de pointes. Ann Intern Med 1995;122:701-14.
3. Kamisako T, Adachi Y, Nakagawa H, Yamamoto T. Torsades de pointes associated with terfenadine in a case of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Inter Med 1995;34:92-5.
4. Vitol AJ, Vukanoric J, Roden DM. Cisapride-induced torsades de pointes. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:1109-13.
5. Philips JA, Marty FM, Stone RM, Koplun BA, Baden LR. Torsades de pointes associated with voriconazole use. Transpl Infect Dis 2007;9:33-6.
6. Product Information: Vefend®, voriconazole tablets and injection. Pfizer Inc.

表一、藥物治療史

治療藥物 / 日期	6/20	6/24	6/25	6/27	6/29	7/3	7/4	7/7	7/7	7/8	7/10	7/13	7/17
Esomeprazole 40mg/tab 1pc qd													
Cefepime 500mg/vial 4pc q8h													
Acetaminophen 500mg/tab 1pc q4h													
Micafugin 50mg/vial 2pc qd													
Fluconazole 100mg/vial 6pc qg													
Voriconazole 200mg/vial 1.5pc q12													
Potassium chloride 600mg/tab 1# tid													
Albumin 20% 50ml/vial 1pc qd													
Furosemide 20mg/amp 1pc st													
Kaolin-pectin susp. 120ml/bot 20ml qid													
Hydrocortisone 100mg/amp 1pc q8h													
Potassium chloride 20meq/amp													
Caspofungin 50mg/vial 1pc qd													
Imipenem 500mg + Cilastatin 500mg vial 1pc q6h													