

Cyclic Antidepressants 治療監測

- 一、臨床用途與適應症
- 二、藥理作用機轉
- 三、藥物動力學參數及 TDM 資訊
- 四、用法與劑量
 - 4.1 起始及維持劑量
- 五、血中濃度之監測
 - 5.1 理想治療濃度
 - 5.2 藥物濃度監控原因
 - 5.3 抽血時間
- 六、影響血中濃度的因素
 - 6.1 疾病-藥物
 - 6.2 藥物-藥物
 - 6.3 食物-藥物
- 七、副作用
 - 7.1 劑量
 - 7.2 特異體質
- 八、過量/毒性處理
- 九、病患須知
- 十、參考資料

一、臨床用途與適應症^{1, 2, 3, 4}

< 18 歲孩童	成人
1. 憂鬱症 (不建議 < 12 歲之孩童使用)	1. 情緒異常：反覆性憂鬱症、雙極性疾病
2. 遺尿症 (impiramine)	2. 疼痛異常 (impramine 及 SSRI)
3. 缺乏注意力 (bupropion)	3. 空曠恐怖症
4. 分離焦慮症或上學恐懼症	4. 偏頭痛
5. 夢遊症及夜晚恐懼症	5. 肥胖 (fluoxetine)
6. 肥胖性強迫疾病 (clomipramine 及 SSRIs)	6. 經前煩躁疾病 (SSRI)
7. 神經性厭食症	7. 人際焦慮疾病
8. 神經性暴食症	8. 胃潰瘍
	9. 射經過早
	10. 外傷後壓力性疾病
	11. 睡眠性呼吸暫停
	12. 慢性疼痛徵候群 (amitriptyline 及 SSRI)

二、藥理作用機轉^{1, 2, 3}

1. 抑制神經傳導物質之回收：

Cyclic antidepressants 抑制神經元對 norepinephrine、dopamine 及 serotonin 再回收進入突觸前神經末梢 (但 SSRIs 類只有抑制 serotonin 再回收之作用)。藉著阻斷神經傳導物質之作用，導致單胺類傳道物質在突觸間隙之濃度增加，而達到抗憂鬱作用。然而上述之論點在許多臨床用途上並不被認同。比方阻斷神經傳導物質再回收之作用在投予 cyclic antidepressants 後迅速產生，但憂鬱症卻是要治療數週後才有所改善。這樣的結果使得有些學者推測神經傳導物質回收之降低只是初期之現象，近來有研究推測藥物使用 2-4 週內，腦中的單胺接受體密度可能會改變，這可能與藥物開始作用有所關聯。

2. 阻斷接受體：

Cyclic antidepressants 也可以阻斷 serotonin、histamine、 α -adrenergic 及 muscaric receptor。但其中 SSRIs 類之藥物所產生抗膽鹼星之作用較小，相對地影響心臟之毒性也較小。

三、藥物動力學參數及 TDM 資訊⁴

藥物	生體可用率 (F)	清除率 (L/hr)	分布體積 (L/kg)	半衰期 (hr)	平均穩定 濃度(μg/L)範圍	活性代謝 產物
Amitriptyline	30-60 %	19-72	6-36	9-46	120-250	Nortriptyline hydroxy
Clomipramine	36-62 %	23-122	9-25	15-62	100-250	N-Desmethyl
Doxepin	13-45 %	41-61	9-33	8-25	> 110-250	Desmethyl-
Fluoxetine	> 70 %	5-42	12-42	26-220	75-450	Norfluoxetine
Fluvoxamine	> 90 %	33-320	> 5	9-28	20-500	None
Imipramine	30-70 %	32-102	9-23	6-28	180-350	Desipramine, 2-hydroxy-
Paroxetine	> 90 %	15-92	3-28	7-37	10-600	None
Sertraline	> 44 %	96	> 20	22-36	20-200	Desmethyl-
Trazodone	70-90 %	7-12	1-2	3-14	500-1500	<i>m</i> -Chlorphenylpiperazine
Venlafaxine	92 %	40-129	2-23	2-11	50-150	<i>o</i> -Desmethyl

四、用法與劑量

4.1 起始及維持劑量^{2,4}

藥物	每天開始劑量	每天維持劑量範圍
Amitriptyline	25 mg bid	50-300 mg
Clomipramine	25-100 mg	25-250 mg
Doxepin	25 mg tid	75-300 mg
Fluoxetine	10-20 mg	20-80 mg
Fluvoxamine	50 mg	50-300 mg
Imipramine	25 mg tid	75-300 mg
Paroxetine	20 mg	10-60 mg
Sertraline	50 mg	50-200 mg
Trazodone	50 mg tid	150-600 mg
Venlafaxine	37.5-75 mg	375 mg; 225 mg/day maximum sustained release

五、血中濃度之監測

5.1 理想治療濃度^{2,4}

藥物	理想濃度(ng/ml)	毒性濃度 (ng/ml)
Amitriptyline	100-250	> 500
Clomipramine	100-250	
Doxepin	30-150	> 500
Fluoxetine	100-800	≥ 2000 (Fluoxetine + norfluoxetine)
Fluvoxamine	20-500	
Imipramine	150-250	> 500
Paroxetine	10-600	
Sertraline	20-200	
Trazodone	500-2500	> 4000
Venlafaxine	50-150	

5.2 藥物濃度監控原因⁴

Cyclic antidepressant 類之藥物皆有產生癲癇之副作用，而其中三環類之藥物所產生與濃度相關之副作用最多，包括有抗膽鹼、鎮靜、姿態性低血壓及傳導異常之問題。並且大部分環類抗憂鬱藥在體內大多會代謝成活性產物，通常這些體內活性代謝產物之濃度都比原藥還高。這樣的情形也較容易造成藥物蓄積於體內而造成副作用之發生。所以使用環狀類之抗憂鬱藥時，需要監控它的藥物濃度及臨床反應。

5.3 抽血時間^{2,4}

1. 病人若出現毒性反應（口乾、舌躁、便秘、視力模糊、姿態性低血壓、震顫及心博過速）時應立即抽血。
2. 病人之 EKG 有變化(QRS 變寬)及心臟不規則跳動時應立即抽血。
3. 在治療期間應監測病人之血壓、脈搏及心理狀態。

六、影響血中濃度的因素^{1,4}

6.1 疾病-藥物

疾病狀態	影響 cyclic antidepressants 之情形	處理方法
老年人	減少清除率及延長半衰期	將劑量減少 1/3 至 1/2
酒精性肝疾病	延長半衰期及增加血中濃度	可能會產生嚴重之不良反應，應降低劑量。
心臟疾病	改變 cyclic antidepressants 藥動參數 較小，但可能會增加姿態性低血壓 之危險，尤其是尤其是 TCA 及 trazodone。需注意三環類會引起心 博過速及抗膽鹼之作用。	若有嚴重傳導問題之病人 選擇 SSRIs 及 bupropion 比 三環類較安全。
發炎之狀態 嚴重營養不良	改變蛋白質結合率，增加血中 α 1-acid glycoprotein 之濃度	應小心使用
腎衰竭	若是給予正常劑量較容易產生不良 反應。	活性代謝產物較容易蓄積在體內， 應該降低劑量

6.2 藥物-藥物^{1,3,4,5,6}

藥物	合併治療藥物	交互作用	處理方法
SSRI	Alprazolam	合併 fluvoxamine 及 nefazodone 增加血中焦慮濃 度	監控反應若有必要則 alprazolam 降低劑量。
	Antiarrhythmics (Type Ic) β -blocker	有些合併使用之結果會造成 β -blocker 濃度上升	選擇較無交互作用之 SSRI (例如:Paroxetine 及 Sertaline)或調整劑 量
	Cimetidine	增加 SSRI 之血中濃度	通常不用調整
	Clozapine	增加 Clozapine 血中濃度	監控 Clozapine 血中濃 度

	MAOI	可能有血清素症狀	禁止併用	
	Phenytoin	增加 Phenytoin 血中濃度	監控抗癲癇藥物	
TCAs	Anticholinergics	增加抗膽鹼之作用	選擇較低起始劑量	
	Cimetidine SSRI Quindine Verapamil Diltiazem	增加 TCA 血中濃度	監控 TCA 濃度	
	Carbamazepine Barbiturates Phenytoin	降低 TCA 血中濃度	監控 TCA 濃度及臨床效果	
	MAOI	致死之危險	禁止併用	
	Valproate	增加 TCA 血中濃度	監控 TCA 濃度及臨床效果	
	Venlafaxine	Cimetidine	增加 venlafaxine 血中濃度	通常不用調整
		Haloperidol	增加 haloperidol 血中濃度	監控 haloperidol 血中濃度若有需要則降低劑量
		MAOI	增加高血壓之危險	禁止併用

6.3 食物-藥物^{1,4}

食物	影響情形	處理方法
酒精	增加中樞神經毒性之副作用	避免併用
葡萄柚汁	葡萄柚汁會增加 comipramine 及 sertraline 的血中濃度進而可能增加副作用之產生	避免併用或改用其他不會產生交互作用之藥品

七、副作用

7.1 劑量^{2,3}

藥物	抗膽鹼作用	鎮靜	姿態性低血壓	癲癇	傳導異常
TCA					
Amitriptyline	++++	++++	+++	+++	+++
Clomipramine	++++	++++	++	++++	+++
Doxepin	+++	++++	++	++++	++
Imipramine	+++	+++	++++	+++	+++
Trazodone	0	++++	+++	++	+
SSRI					
Fluoxetine	0	0	0	++	0
Fluvoxamine	0	0	0	++	0
Paroxetine	+	+	0	++	0
Sertraline	0	0	0	++	0
SNRI					
Venlafaxine	+	+	0	++	+

7.2 特異體質

若有心臟傳導異常、癲癇、懷孕及甲狀腺亢進之病人請小心使用。目前有使用或 2 星期內曾使用 MAOI 避免併用。

八、過量/毒性處理⁷

環狀抗憂鬱藥過量之中毒反應通常服藥後 6 小時以內發生。一般中毒反應分為心臟血管及神經毒性，心臟血管毒性之症狀為傳導異常(例如：QRS 較寬及節律障礙)，神經毒性症狀為快速地心情惡劣、癲癇及昏迷。其他症狀包括有橫紋肌溶解症、腎衰竭及酸中毒。毒性處理原則採用支持性療法：(依病人症狀給藥)

1. 去除藥物：使用活性炭 1 g/kg (最大量:50 g) 吸附藥物或洗胃(避免使用吐根糖漿催吐)
2. ORS 變寬(節律障礙)：IV NaHCO₃ 1-2 mEq/g，維持血清中 pH 7.45-7.55，若 NaHCO₃ 對於節律障礙沒有改善，則改用 lidocaine 及 bretylium
3. 癲癇：IV diazepam 5-10 mg, or lorazepam 1-2 mg
4. 避免使用下列藥物：Flumazenil, procainamide, physostigmine, quinidine, disopyramide.
5. 監控參數：連續性的 EKG、心臟功能及中樞神經之反應

九、病患須知^{1,2}

1. 避免與酒精併用。
2. 此類藥品皆須服用幾週後才會有改善，所以不可任意停藥，若忘記服用藥物，下個服藥時間不可服用兩倍劑量。
3. 若出現下列症狀時請立即告知醫生或藥師：
口乾、舌躁、便秘、姿態性低血壓、皮膚紅疹、癩癩及心臟不規則之跳動。
4. 若二星期內有服用其他類藥品請告知醫生或藥師，環類抗憂鬱劑最好不要與 MAOI 類藥品併用。
5. 有些藥物會使尿液轉變成藍綠色，例如：amitriptyline、doxepine、imipramine。

十、參考資料

1. Antidepressants. In: Drugdex Information System, Micromedex, Inc.; 2003.
2. Drug Information Handbook. 9th ed., p63, 401, 522, 635, 1228. (2001-2002).
3. Majeroni BA, Hess A. The pharmacologic treatment of depression. Journal of the American Board of Family Practice. 11(2): 127-39, 1998
4. Anderson DM, Tallian KB. Cyclic antidepressants, 2nd ed. Murphy, JE: Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference; 2001: 119-142.
5. Eresgefsky L, Riesenman C, Lam YW. Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system: the role of cytochrome P450 2D6. Clinical Pharmacokinetic. 1995; 29(Supp 1): 10-19.
6. Mitchell PB. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. Drug Safety. 1997; 17:370-406.
7. Antidepressants. In: ToxPoints™ System, Micromedex, Inc.; 2003.