

老年精神相關藥物 使用原則及建議

臺北榮民總醫院 家庭醫學部 朱豐沅 張曉婷 黃信彰

前言

台灣目前已進入高齡化社會。根據中華民國人口推計報告，台灣預計於2018年邁入高齡社會，於2025年邁入超高齡社會¹。隨著老年人口的增加，我們所接觸到的高齡病人愈來愈多。在這群人口的用藥裡，除了常見的心血管疾病、糖尿病及高血脂等慢性病用藥外，其實精神相關藥物的使用也是很常見的。精神相關藥物常被用來治療老年憂鬱症(major depression)、失智症合併精神行為症狀(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)、譫妄症(delirium)及失眠(insomnia)。

從台灣健保資料庫的研究裡，可得知在門診的病人中，使用精神相關藥物的年齡層大都介於35歲至74歲²，藥物使用多寡的排名依序是抗焦慮藥物(anxiolytic agents)、安眠藥物(hypnotic agents)、抗精神病藥物(antipsychotics)、抗憂鬱藥物(antidepressants)及抗躁鬱症藥物(mood stabilizers)²。在抗焦慮藥物方面，男性及老年人似乎較容易有長期服用的傾向³。在一個平均年齡74歲的老年人失眠研究裡，最常被使用的安眠藥物為lorazepam，第二名是zolpidem⁴。根據高雄市立凱旋醫院內資料的研究，第二代抗精神病藥物(atypical antipsychotics)的使用量在老年失智症患者中有上升的趨勢⁵。美國的資料顯示，在老年病患用藥中，精神相關藥物的使用量是僅次於心血管藥物的⁶。此外，在長期照顧機構裡，在藥物副作用的排名中，精神相關藥物

是排名第二的⁶。老年病患的共病多、使用的藥物種類多與對藥物遵藥屬性不一，都會影響精神相關藥物的療效與副作用。有些老年病患可能因為聽力或視力退化而表達能力不如年輕病患，又或者許多看似精神上的疾病而其背後可能主要的原因是生理上的問題，這都會造成醫師在診斷老年精神疾病上的困難，進一步影響開立精神相關藥物的適當性。老年病患由於對於藥物代謝的能力下降，因而在開立藥物時，應優先選擇低劑量與低副作用的藥物。以下將介紹三大類老年病患常用的精神藥物，分別為抗憂鬱藥物、抗精神病藥物與抗焦慮藥物(包括安眠藥物)，並以實證的角度來建議如何在老年病患上使用這些藥物。

一、抗憂鬱藥物(Antidepressants)

現在常使用在老年病患的抗憂鬱藥物主要為第二代藥物，如選擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)、多巴胺與正腎上腺素回收抑制劑(dopamine norepinephrine reuptake inhibitors, DNRI)、正腎上腺素與血清素回收抑制劑(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor)及正腎上腺素和血清素調節劑(norepinephrine serotonin modulators, NSM)。至於第一代藥物，如三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants, TCA)與單胺氧化酵素抑制酶(monoamine oxidase inhibitors, MAOI)則因藥物交互作用多及副作用大，如果使用不當，易在老年病患身上造成血清素症候群(serotonin syndrome)，現在已經很少給予老年病患使用。

第二代藥物的藥效整體與第一代比起來差不多，副作用較低，病人對於藥物的耐受性也比較高⁶。若以不分病人的年齡來看，一篇發表在刺胳針(Lancet)的統合分析及系統性回顧的文章指出在第二代藥物中，mirtazapine(NSM)、escitalopram(SSRI)、venlafaxine(SNRI)與sertraline(SSRI)藥效較好。在遵藥囑性及藥物耐受性方面，escitalopram和sertraline較好⁶。以下分別介紹目前市面上常見的第二代抗憂鬱藥物。

(一)選擇性血清素再回收抑制劑(SSRI)

1. Fluoxetine

常見商品名與劑型：Prozac Tab 20mg、Zactin Tab 20mg。

用法：10-40mg/day，每兩週可增加劑量10mg/day。

腎功能不良者劑量調整⁸：不需要。

簡介及建議：fluoxetine由於其平均半衰期為4.6天且其活性代謝物norfluoxetine平均半衰期為9.3天，因此此藥不建議在老年病患身上使用，以免藥物濃度過度累積，產生副作用。此藥對細胞色素P450(Cytochrome P450, CYP450)裡的CYP2D6酵素有著強烈的抑制作用。因此，若病人同時有使用抗心律不整藥物(尤其是Ic類)、其它抗憂鬱藥物、抗精神病藥物或乙型交感神經阻斷劑(Beta-blocker)，則在使用此藥時要特別小心，可能會造成原本服用的藥物代謝速度下降，而產生副作用。另外，此藥對CYP1A2

酵素和CYP3A4酵素也有輕度至中度的抑制作用^{6,9}。

2. Sertraline

常見商品名與劑型：Zoloft Tab 50mg。

用法：25-200mg/day，最快每週可調整一次劑量。

腎功能不良者劑量調整⁸：CKD stage 4，最大建議劑量為50mg/day；stage 5與ESRD，為25mg/day。若有需要，可視病情小心緩慢地再增加劑量。

簡介及建議：與fluoxetine相比，是專一性較高的SSRI，且對認知功能也有幫助。大部分病人對於此藥的耐受度都不錯。此藥對於CYP2D6、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19及CYP3A4等酵素都有抑制作用，然而，只有輕微的程度^{6,9}。因此，此藥只要適當使用，對老年病患而言是安全的。

3. Paroxetine

常見商品名與劑型：Seroxat CR Tab 12.5mg。

用法：12.5-50mg/day，最快每週可調整一次劑量。

腎功能不良者劑量調整⁸：CKD stage 3以上，最大劑量為10mg/day。若有需要，可視病情小心緩慢地再增加劑量。

簡介及建議：此藥可能會對老年病患的認知功能有影響，於是通常不會第一線使用。如fluoxetine一樣，此藥對於CYP2D6酵素也有著強烈的抑制作用^{6,9}。

4. Citalopram與Escitalopram

常見商品名與劑型：citalopram為Cilopa 20mg；escitalopram為Lexapro 10mg。

用法：citalopram為10-40mg/day；escitalopram為5-20mg/day。兩者最快每週可調整一次劑量。

腎功能不良者劑量調整⁸：citalopram不需要。escitalopram，若CKD stage 3以上，最大劑量為10mg/day。若有需要，可視病情小心緩慢地再增加劑量。

簡介及建議：escitalopram為citalopram的S型鏡像異構物(S-enantiomer)。這兩種藥對於細胞色素CYP450裡的所有酵素幾乎沒有抑制作用，只對CYP2D6有著很輕微的抑制作用。因此，這兩種藥使用在老年病患身上是相當安全的^{6,9}。此外，曾有文獻指出escitalopram與其它抗憂鬱藥物比起來，對於減輕憂鬱症狀的機會是最高的也是最符合醫療經濟成本的¹⁰。

選擇性血清素再回收抑制劑(SSRI)的副作用

在一般正常使用的情況下，SSRI不會增加心血管疾病的風險，不會影響血壓及心律不整。然而，若病人已有服用Beta-blocker，則可能進一步使得心跳變慢。另外，SSRI可能會造成噁心、嘔吐；引起抗利尿激素不適當分泌症候群(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)而產生低血鈉；影響血小板功能而使腸胃道出血風險增加；增加老年病患跌倒及髖骨骨折的風險。

在使用藥物的第一個月，病人自殺風險可能上升，但一個月後，隨著憂鬱症狀緩解，自殺風險下降。少數人服用此類藥物，可能會有椎體外症候群(Extrapyramidal symptoms, EPS)⁶。若藥物使用過量，則可能會有血清素症候群(serotonin syndrome)。

(二)多巴胺與正腎上腺素回收抑制劑(DNRI)

Bupropion

常見商品名與劑型：Wellbutrin SR & SMR SR Tab 150mg、Wellbutrin XL Tab 300mg。

用法：100-450mg/day，最快每三至四天調整一次劑量。

腎功能不良者劑量調整⁸：CKD stage 3以上，最大劑量為150mg/day。

簡介及建議：此藥會抑制正腎上腺素的回收，使得交感神經系統活化；因此，有高血壓、心律不整及心臟血管疾病的病患，不建議以此藥作為治療憂鬱症的首選。若憂鬱症患者也想戒菸，則此藥物是個不錯的選擇。然而，如果病患曾經有過癲癇發作或是為發生癲癇的高危險群，那麼此藥是絕對禁止使用的，因為會使癲癇的發作增加。最後，此藥對CYP2D6酵素有中等程度的抑制作用^{6,9}。

(三)正腎上腺素與血清素回收抑制劑(SNRI)

1. Duloxetine

常見商品名與劑型：Cymbalta cap 30mg、60mg。

用法：20-60mg/day。

腎功能不良者劑量調整⁸：CKD stage 3以上，最大劑量為40mg/day。若有需要，可視病情小心緩慢地再增加劑量。

簡介及建議：此藥也會抑制正腎上腺素的回收；因此，有高血壓、心律不整及心臟血管疾病的病患，也不建議以此藥作為治療憂鬱症的首選。對於因憂鬱症而抱怨身體不適（如疼痛）的老年病患有不錯的治療效果⁶。此藥物對於CYP2D6和CYP3A4酵素有中等程度的抑制作用。何種藥物需要CYP2D6酵素來代謝已於前面的內容中提到；何種藥物需要CYP3A4酵素來代謝，常見包括苯二氮泮類安眠鎮靜劑(benzodiazepines, BZDs)、鈣離子阻斷劑(calcium channel blockers, CCBs)、史他汀類降血脂藥(statins)、其它抗憂鬱藥物及抗精神病藥物⁹。因此，若病患原本有在服用上述的藥物時，duloxetine的使用要從最低劑量開始，並且注意原先使用的藥物是否有產生副作用。

2. Venlafaxine

常見商品名與劑型：Effexor XR cap 37.5mg、75mg、Valosine SR cap 75mg。

用法：37.5-225mg/day。

腎功能不良者劑量調整⁸：CKD stage 3以上，最大劑量為112.5mg/day。

簡介及建議：與Duloxetine相同，有心血管方面疾病的病患，不建議以此藥物作為首選⁶。此藥物對於CYP450裡的所有酵素幾乎沒有抑制作用，只對CYP2D6有著很輕微的抑

制作用。因此，若無心臟方面疾病的老人病患，則使用此藥物是安全的。

正腎上腺素與血清回收抑制劑(SNRI)的副作用

常見的副作用有噁心、嘔吐、低血鈉、口乾、便秘、頭痛、性功能異常。較少見的副作用有高血壓、心律不整、眼壓上升、心肌缺血⁶。

(四) 正腎上腺素與血清素調節劑(norepinephrine serotonin modulators, NSM)

Mirtazapine

常見商品名與劑型：Remeron SolTab 30mg。
用法：15-45mg/day。

腎功能不良劑量調整⁸：CKD stage 3以上，最大劑量為5mg/day。若有需要，可視病情小心緩慢地再增加劑量。

簡介及建議：此藥會影響認知功能⁶；因此，並非第一線用藥。然而，此藥的副作用有增加食慾與嗜睡；因此，若老年憂鬱症患者有食慾不振或是失眠，則此藥是個不錯的選擇。目前，並沒有發現到此藥會對CYP450裡的酵素產生抑制作用⁹。

(五) 老年病患抗憂鬱症藥物選擇

建議以副作用低以及藥物間交互作用低的藥物為首選，例如：escitalopram、citalopram與sertraline¹¹；接著，若病患的心血管沒有太大問題，則可以考慮duloxetine與venlafaxine¹¹；最後，如果病患有食慾不

振或失眠，那麼可以選擇mirtazapine。不建議老年病患同時使用兩種以上(含)的抗憂鬱藥物，因為容易產生血清素症候群(serotonin syndrome)。而三環抗憂鬱劑(TCA)與單胺氧化酵素抑制酶(MAOI)在老年病患身上是不建議使用的，是最後一線的選擇。

二、抗精神病藥物(Antipsychotics)

會使用到抗精神病藥物的老年病患主要有三大病症，分別為思覺失調症(schizophrenia)、失智症合併精神行為症狀(BPSD)與譫妄症(delirium)。傳統抗精神病藥物(typical antipsychotics)易引起椎體外症候群(EPS)而少用，目前常使用的為第二代抗精神病藥物(atypical antipsychotics)，較不易造成EPS，而且與失智症(dementia)藥物合用是安全的。以下分別介紹目前市面上常見的第二代抗精神病藥物(atypical antipsychotics)。

(一)第二代抗精神病藥物

1. Clozapine

常見商品名與劑型：Clozarin Tab 25mg、100mg。

用法^{6,12}：若為思覺失調症，則建議劑量為50-150mg/day；若為巴金森氏症(Parkinson's disease)患者經藥物治療後所產生的精神症狀，則建議劑量為25-100mg/day。

簡介及建議：此藥並不適合用來治療BPSD⁶。使用此藥物時，要規則追蹤病患的白血球及絕對嗜中性球白血球(ANC)的數值，若前者小於2000/mm³或後者小於1000/

mm³，則要停藥。

2. Risperidone

常見商品名與劑型：Apa-Risdol Tab 2mg、Risperdal Tab 1mg、Risperdal oral soln 1mg/ml、Risperdal consta susp for IM inj 25mg/vial、37.5mg/vial。

用法^{6,12}：若為思覺失調症，則建議劑量為2-3mg/day；若為譫妄症或BPSD，則建議劑量為0.25-2mg/day。

簡介及建議：此藥並不能治療路易氏體失智症(Lewy bodies dementia)所合併的精神行為症狀或巴金森氏症患者經藥物治療後所產生的精神症狀⁶。此藥是在所有第二代抗精神病藥物中，最容易引起高泌乳素血症的(hyperprolactinemia)⁶。

3. Paliperidone

常見商品名與劑型：Invega ER Tab 3mg、9mg、Invega sustenna 100mg/ml、150mg/ml。

用法^{6,12}：思覺失調症的建議劑量為3-12mg/day。

簡介及建議：此藥為Risperidone的活性代謝物，只能使用在有思覺失調症的老年病患⁶。

4. Olanzapine

常見商品名與劑型：Zyprexa Zydis OD Tab 5mg、10mg。

用法^{6,12}：若為思覺失調症，則建議劑量為10-20mg/day；若為譫妄症或BPSD，則建議劑量為5-7.5mg/day。

簡介及建議：此藥也不適合用來治療路易氏體失智症所合併的精神行為症狀或巴金森氏症患者經藥物治療後所產生的精神症狀⁶。此藥物是在所在第二代抗精神病藥物中，最容易引起高血糖、高血脂及體重增加的⁶。

5. Quetiapine

常見商品名與劑型：Seroquel tab 25mg、XR Tab 50mg、200mg、Utapine Tab 200mg。

用法^{6,12}：若為思覺失調症，則建議劑量為200-300mg/day；若為譫妄症、BPSD、巴金森氏症患者經藥物治療後所產生的精神症狀或路易氏體失智症所合併的精神行為症狀，則建議劑量為25-200mg/day。

簡介及建議：此藥物是在所在第二代抗精神病藥物中，是最不容易造成引起EPS的⁶。

6. Aripiprazole與Ziprasidone

Aripiprazole常見的商品名為Abilify Tab 10mg；ziprasidone為Geodon cap 40mg。此兩種藥物可用來治療老年病患的思覺失調症，但因半衰期長，不建議第一線使用⁶。

第二代抗精神病藥物副作用

常見的有鎮靜、姿勢性低血壓、口乾、視力模糊、便秘、體重增加、高血糖、高血脂。過度用藥仍有產生EPS的可能^{6,13}。最重要的是，若是失智症病患長期使用此類藥物，那麼會使得中風、心因性猝死及整體的死亡率上升，並且減低認知功能^{13,14}。

(二)老年病患抗精神病藥物選擇

對於思覺失調症、譫妄症及BPSD，quetiapine、risperidone和olanzapine都是不錯的選擇；對於巴金森氏症患者經藥物治療後所產生的精神症狀或路易氏體失智症所合併的精神行為症狀，可考慮quetiapine與clozapine¹²。

三、抗焦慮藥物(Anxiolytic agents)及安眠藥物(Hypnotics)

抗焦慮藥物最常被使用的是BZD，此類藥物也常被用來幫助睡眠。另外一類安眠藥物則是Z-drug，在台灣主要有三種，分別為zolpidem(Stilnox)、zaleplon(Onsleep)與zopiclone(Imovane)。在老年病患身上，BZD會因為代謝速度變慢而易產生副作用，像是過度鎮靜、認知功能受影響及跌倒而骨折⁶。因此，在失眠的老年病患，通常會從Z-drug開始選擇。若非得選擇BZD，則建議選擇半衰期小於12小時的BZD¹⁵，但半衰期也不能太短，因為半衰期太短的BZD容易依賴。建議的BZD藥物如表1。

表1 不同種中間程度半衰期的BZD類藥物¹⁶

學名(商品名)	半衰期(小時)
Alprazolam(Xanax)	6-27
Bromazepam(Lexotan)	8-20
Brotizolam(Lendormin)	3.1-8.4
Lorazepam(Ativan)	10-20
Estazolam(Eurodin)	10-24
Clonazepam(Rivotril)	18-50

然而，以現今的醫學證據，無論BZD或是Z-drug，都不建議在老年病患身上長期使用，因為所得到副作用會遠大於好處¹⁴。另外，在老年廣泛性焦慮症(generalized anxiety disorder, GAD)的治療，雖然還是常使用BZD，但是可以考慮選擇SSRI，如escitalopram、citalopram或sertraline；或是SNRI，如venlafaxine或duloxetine為第一線治療¹⁷。

總結

老年病患無論使用何種藥物，都要特別地小心，因為許多藥物研究的對象，大都以青壯年人為主，所以在老年人身上的藥效學和藥物動力學並不是那麼地明確。另外，因為老年病患代謝藥物速度慢且常多重用藥，所以盡量選擇藥物副作用少及交互作用少的藥物。最後，老年病患用藥的劑量盡量以一般年輕人建議劑量的一半開始，並且藥物劑量增加的速度要慢。掌握上述這些大原則，開出去的藥物對老年病患才是真正安全且有幫助的。

參考文獻

- 國家發展委員會(2016)。中華民國人口推估(105至150年)。台北市：國家發展委員會。
- Su TP, Chen TJ, Hwang SJ, et al: Utilization of psychotropic drugs in Taiwan: an overview of outpatient sector in 2000. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002; 65(8): 378–91.
- Cheng JS, Huang WF, Lin KM, et al: Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(6): 618–24.
- Huang WF, Lai IC: Patterns of sleep-related medications prescribed to elderly outpatients with insomnia in Taiwan. *Drugs Aging* 2005; 22(11): 957–65.
- Wu YH, Lai CY, Chang YS: Antipsychotic polypharmacy among elderly patients with schizophrenia and dementia during hospitalization at a Taiwanese psychiatric hospital. *Psychogeriatrics* 2015; 15(1): 7–13.
- Pollock BG, Semla TP, Forsyth CE: Psychoactive drug therapy. In Jeffrey B. Halter, Joseph G. Ouslander, Mary E. Tinetti, Stephanie Studenski, Kevin P. High, Sanjay Asthana, eds. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed, 2009. McGraw-Hill Education / Medical publishing. Columbus. America. P.767-778.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9665): 746–58.
- Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, et al: Antidepressants for depression in stage 3–5 chronic kidney disease: a systematic review

- of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(10): 3736–45.
9. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C: Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008; 30(7): 1206–27.
 10. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M: Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: A multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One* 2012; 7(8) : e42003.
 11. Mulsant BH, Blumberger DM, Ismail Z, et al: A systematic approach to pharmacotherapy for geriatric major depression. *Clin Geriatr Med* 2014; 30(3): 517–34.
 12. Gareri P, Segura-García C, Manfredi VGL, et al: Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1363–73.
 13. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al: Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306(12): 1359–69.
 14. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11): 2227–46.
 15. Fetveit A: Late-life insomnia: a review. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9(3): 220–34.
 16. Howard Geller, Amit Gupta, Benzodiazepine poisoning and withdrawal. (2016). Uptodate. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/benzodiazepine-poisoning-and-withdrawal>
 17. Andreescu C, Varon D: New Research on Anxiety Disorders in the Elderly and an Update on Evidence-Based Treatments. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17(7): 53. 

