

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊俊佑
 總編輯：葉鳳英
 主編：藥品諮詢組
 地址：台南市勝利路138號
 電話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
 八十年十月創刊
 新聞局出版事業登記證
 局版台省誌字第1207號

淺談創傷後壓力症候群

李宗達、林嘉音

前言

創傷後壓力症候群(post-traumatic stress disorder, PTSD)是經歷或親見嚴重創傷事件所引起的心理障礙。創傷事件包括性虐待、恐怖主義、天災、戰爭等等，在美國的發生率大約為8-14%，而女性發生的比率是男性的兩倍。PTSD 常有的症狀包括侵擾思想、噩夢連連、逃避一切有關於創傷事件的人事物、過度驚嚇及睡眠障礙，會造成社會、工作及人際關係上的問題。而且大部分 PTSD 的病人會有其他精神疾病，包括憂慮、焦慮或雙極型疾病，同時也有較高的就醫率，例如心臟、糖尿病、胃潰瘍和腸胃疾病。另外，PTSD 的病人也有較高的自殺傾向和從事高危險的行為(抽菸、酗酒、藥物濫用、莽撞駕駛等)。PTSD 的治療包括心理和藥物

備註：文章內容使用的縮寫

正腎上腺素	Norepinephrine	NE
正腎上腺素轉運子	Norepinephrine transporter	NET
血清素	Serotonin	5HT
選擇性血清素再吸收抑制劑	Selective serotonin reuptake inhibitor	SSRI
血清素與正腎上腺素回收抑制劑	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor	SNRI
三環抗鬱劑	Tricyclic antidepressant	TCA
單胺氧化酶抑制劑	Monoamine oxidase inhibitor	MAOI

本期要目

- 淺談創傷後壓力症候群……李宗達、林嘉音
- 藥物介紹：Hydromorphone PR ……………
……………史蒂安、蔡淑珍
- 諮詢問題釋疑：Fluoroquinolones 正確服藥時間淺談……………林姝娟

治療，藥物治療方面需視病人的治療合宜性和使用情況來選擇，包括依順性、副作用等因素。

病理生理學

當遭遇的創傷事件不斷侵擾時，引起下視丘—腦下垂體—腎上腺之內分泌軸線(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)的活化，持續的 glucocorticoid 釋放會造成海馬迴(hippocampus)的萎縮。由於海馬迴可以抑制 HPA axis，所以這個區域的萎縮會造成 HPA axis 持續活化，導致腦神經內分泌失衡，包括 NE、NET、5HT 及內源性大麻素(endogenous cannabinoid)。

診斷與評估工具

診斷主要是根據 2013 年精神疾病診斷準則手冊(DSM-5)，包括四個主要症狀群(共 20 項)來評估，且患者症狀持續一個月以上：

1. 侵擾的災難經驗症狀(intrusive symptoms)：如噩夢、災難事件回憶。

2. 畏避(avoidance)：努力逃避與創傷有關的思想、感受或談話。
3. 和災難相關的負向改變認知及情緒，即持續負面情緒，如害怕、憤怒、罪惡感或羞恥感。
4. 顯著改變和災難相關的警醒及反應(arousal and reactivity)：如困難入睡及睡眠中斷、過度警覺或過度驚嚇反應。

治療

一、非藥物治療：即心理治療，目的為降低症狀嚴重度、改善生活品質及社會功能。心理治療包括認知行為療法(cognitive-behavioral therapy, CBT)和眼動減敏歷程更新療法(eye movement desensitization and reprocessing)，治療時間為數週到 4 個月。認知行為療法包括認知處理治療(cognitive processing therapy, CPT)及延長暴露治療(prolonged exposure therapy, PET)。CPT

為學習 PTSD 的相關症狀，指認出個案信念互相衝突的地方，並且幫助個案學習技巧來調整 PTSD 所帶來的負面情緒和感覺；PET 則包括下列兩種方式：認知想像暴露法(imaginal exposure)及現場暴露法(in vivo exposure)，幫助當事人於日後真實情境也可因應。

二、藥物治療

若心理治療無法有效控制 PTSD 症狀時，可使用藥品或合併治療來減緩或控制 PTSD 症狀。美國國防部退伍軍人事務部及美國精神科學會的治療準則建議可使用的藥品及劑量如表一，首選藥物為 SSRI 或 SNRI，如果控制不佳可使用二線藥品 mirtazapine、nefazodone、TCAs 或 MAOI 單一治療，另外可加入 prazosin 治療噩夢和睡眠障礙，以下將針對這些藥品進行介紹。

表一、使用於治療創傷後症候群的藥物與劑量範圍

藥物分類	藥物名稱	起始劑量(mg)	劑量範圍 (mg)	最大劑量(mg)
SSRIs	Fluoxetine	10	20 ~ 60	60
	Paroxetine	10	20 ~ 60	60
	Sertraline	25	50 ~ 200	200
SNRIs	Venlafaxine	37.5	75 ~ 225	375 (IR) 225 (XR)
TCA	Amitriptyline	25 – 100	150 ~ 300	300
	Imipramine	25 – 100	150 ~ 300	300
MAOI	Phenelzine	45	45 ~ 75	90
Other antidepressants	Nefazodone	200	300 ~ 600	600
	Mirtazapine	15	30 ~ 60	60
Alpha adrenergic inhibitors	Prazosin	1	1 ~ 16	16

摘自 US Pharm. 2015;40(11):53-57

表二、各類藥物所能控制的創傷後症候群相關症狀

藥理分類	藥名	整體改善 (Global improvement)	創傷經驗再現 (re-experience)	逃避(avoidance)/ 麻木(numbing)	持續過度警醒 (hyperarousal)
SSRI	Fluoxetine	x	x	x	x
	Sertraline	x	x	x	x
	Paroxetine	x	x	x	x
SNRI	Venlafaxine	x	x	x	x
TCA	Amitriptyline/ Imipramine	x	x		x
MAOI	Phenelzine	x	x		x
Alpha Adrenergic Inhibitors	Prazosin	x	x		x
Other	Mirtazapine	x	x		x
Anti-depressants	Nefazodone	x	x		x

摘自 VA/DoD Clinical Practice Guideline.

1. SSRIs：機轉為抑制中樞神經系統的血清素回收，使 5HT 濃度增加，可改善 PTSD 的主要症狀，如表二所示。目前 FDA 核准治療 PTSD 的唯二藥品為 sertraline 及 paroxetine。大多數的 SSRIs 都會引起性功能障礙，這可能與服用 SSRIs 後會增加 5HT 及 NE 有關。

(1) Sertraline 有輕微的 sigma antagonist，這個作用目前還不太清楚，可能與其解焦慮和緩解妄想型憂鬱症的症狀有關；其抑制多巴胺回收幫浦(dopamine reuptake pump)的機轉則可改善 PTSD 的嗜睡及情緒反應性(mood reactivity)。

(2) Paroxetine 具抗毒蕈活性(anti-muscarinic activity)而有鎮靜的作用，其弱的 NET 回收抑制有助於憂鬱方面的控制。但因會抑制一氧化氮合成

酶(nitric oxide synthase)，所以為 SSRIs 中較會造成性功能障礙的藥品。

(3) Fluoxetine 為 5HT_{2C} 受體的抑制劑，導致 NE 和多巴胺的釋放，此獨特的性質可幫助病人改善白天疲倦感、提升專注力。其餘的 SSRIs 可能對於 PTSD 症狀控制也有益處，但是尚未有充足證據可證實。

2. SNRIs：機轉為藉由抑制 5HT 和 NE 回收以改善 PTSD 的主要症狀。除了 SSRI 以外，SNRI 為美國精神科學會建議的第一線用藥，代表性藥物為 venlafaxine。Venlafaxine 在低劑量(75 mg/day)時可抑制 5HT 回收，在高劑量(150~225 mg/day)時則可抑制 NET、提升 NE，所以必須監測其血壓變化。目前並無足夠證據證實其他 SNRIs 在 PTSD 的治療角色。

3. TCAs：作用機轉為抑制 NE 和 5HT 回收。Amitriptyline 和 imipramine 是 TCAs 中對 PTSD 的症狀控制有明顯效果的藥品，可降低侵擾的災難經驗和過度驚嚇等症狀，但由於其副作用及耐受性，建議列為二線使用。TCA 副作用包括：抗膽鹼作用產生之口乾、視力模糊、尿液滯留和便秘、抗組織胺作用造成鎮靜和體重增加、抑制 $\alpha 1$ 腎上腺素受體造成姿勢性低血壓和眩暈，及過量時抑制心臟和腦部電位敏感性鈉離子通道，造成癱瘓、心臟停止、心律不整和死亡。

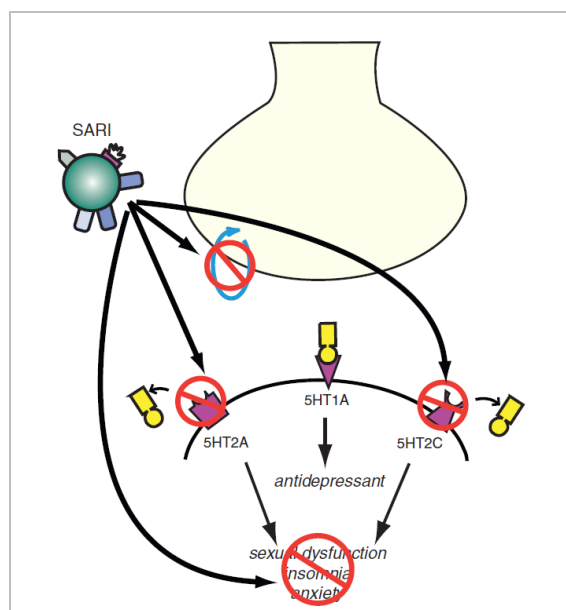
4. 其他抗憂鬱藥品：

(1) Mirtazapine 藉由抑制突觸前 $\alpha 2$ 腎上腺素自體受體(presynaptic $\alpha 2$ -adrenergic inhibitory autoreceptor)，造成 NE 和 5HT 的釋放；另外也抑制突觸後 $5HT_{2A}$ 、 $5HT_{2C}$ 受器，因此相較於 SSRIs，mirtazapine 發生性功能障礙的機率較低，同時也有助於 PTSD 患者緩解失眠症狀。也由於抑制了 $5HT_2$ 和 $5HT_3$ ，而加強 $5HT_{1A}$ 受器產生的抗憂鬱作用（如圖一）。

(2) Nefazodone 的機轉為強效抑制 $5HT_2$ 接受器，而較弱的抑制作用在 5HT、NE 的回收幫浦和 $\alpha 1$ 腎上腺素的受體，因此有較少的性功能障礙和姿勢性低血壓。但由於其肝衰竭的相關警告，所以目前已經不常使用此藥。

(3) Phenelzine 為 MAOI，減少 5HT、NE 和多巴胺的代謝，然因和很多藥品或食物中 tyramine (乳酪、香腸、燻肉等) 有交互作用而限制了此藥的使用。

5. Alpha adrenergic inhibitors：中樞神經內 NE 受體的活化，被認為與創傷記憶有



圖一、Serotonin antagonist/reuptake inhibitors (SARI) 作用示意圖

(摘自 Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th ed.)

關，所以 prazosin 藉由抑制 $\alpha 1$ -adrenergic 受體，減少 NE 的活化，用來輔助治療 PTSD 的噩夢症狀，也可降低侵擾的災難經驗和過度驚嚇的核心症狀。而 terazosin 和 doxazosin 因為不易通過血腦障蔽，所以無法治療 PTSD 相關症狀。

證據不夠的治療藥品

有些藥品由於缺乏治療 PTSD 的相關證據，在使用上是有爭議的，包括苯二氮平類 (benzodiazepines)、情緒穩定劑 (mood stabilizers)、抗癲癇製劑 (anticonvulsants) 和抗精神病藥物 (antipsychotics)。

1. Benzodiazepines：會增加害怕的感覺及妨礙症狀的恢復，包括停藥時的戒斷症狀 (焦慮、失眠障礙、過度驚覺)，及使用期間的耐受性和依賴性。尤其這類病人有藥品濫用的傾向，所以治療準則不建議使用此類藥品。

2. Mood stabilizers/anticonvulsants：如

carbamazepine 、 oxcarbazepine 、 valproate 、 lamotrigine 、 gabapentin 、 topiramate 及 phenytoin 可能引起副作用如：潮紅、注意力不足等，故不建議使用此類藥品。

3. Antipsychotics：在以 risperidone 治療 PTSD 的大型臨床研究中，受試者治療 6 個月後發現沒有治療效益，且產生包括體重增加、血糖上升等副作用，故不建議使用此類藥品。

結論

目前治療準則建議 CBT 為第一線療法，並可加入藥品幫助控制相關症狀。第一線藥物建議使用 SSRI 和 SNRI，sertraline 和 paroxetine 是 FDA 核准使用於治療 PTSD 的藥品。不建議使用 benzodiazepines，而 mood stabilizers、anticonvulsants 和 antipsychotics 則需要更多研究來支持其臨床使用。

參考文獻

1. Ojong-Salako M et al. Managing posttraumatic stress disorder in an outpatient setting. US Pharm. 2015; 40(11):53-57.
2. Bailey CR et al. Recent progress in understanding the pathophysiology of post-traumatic stress disorder: implications for targeted pharmacological treatment. CNS Drugs. 2013;27(3): 221-32.
3. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
4. McLean CP et al. Prolonged exposure therapy for post-traumatic stress disorder:

a review of evidence and dissemination. Expert Rev Neurother. 2011;11(8): 1151-63.

5. U.S. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Post-Traumatic Stress, Version 2.0-2010.