





精神疾病用藥與處方評估分享

衛生福利部八里療養院黃琮盛藥師



大綱

- 精神科診斷依據及盛行率
 - 精神科藥物處方原則與考量
 - 精神科病人處方之用藥結構
 - 處方評估—爭議處方型態與實例
 - 評估處方並提供適於精神科病人的衛教與諮詢
- 



精神科診斷依據及盛行率

精神科處方診斷

➤ 嚴重精神疾病：

➤ 精神分裂病、情感性精神病(包括憂鬱症、躁鬱症)、妄想症以及器質性精神疾病等。

➤ 輕型精神疾病：

➤ 輕鬱症、焦慮症、強迫症、畏懼症、心身症、恐慌症等。

➤ 兒童青少年：

➤ 自閉症、過動症、行為規範障礙及情緒障礙。


精神科處方診斷

- 診斷：290~299, 300~319 (ICD-9)
 - 303~305：屬自費診斷，為酒癮、藥癮診斷
- 藥物選用：
 - 嚴重度、年齡、禁忌症、用藥經驗...

全民健康保險重大傷病範圍：慢性精神病

〔符合以下診斷，而病情已經慢性化者，除第（一）項外，限由精神科專科醫師所開具之診斷書並加註專科醫師證號〕

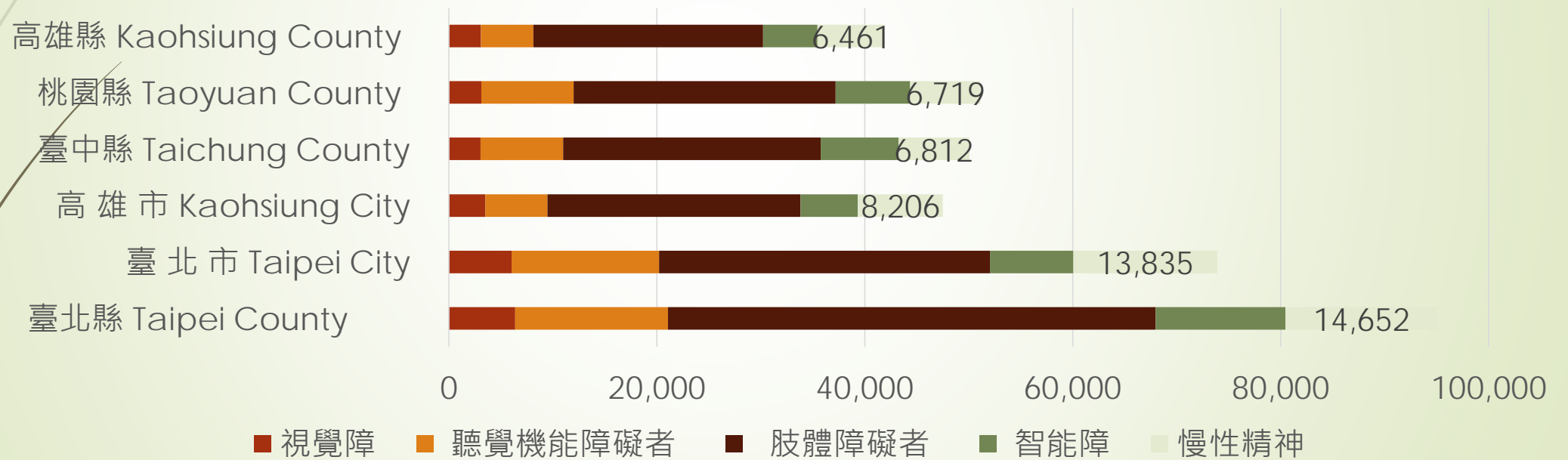
ICD	中文疾病名稱	證明有效期限
290	(一) 老年期及初老年期器質性精神病態	永久
293.1	(二) 亞急性譫妄	六個月 (每六個月重新評估)
294	(三) 其他器質性精神病態	二年：首次 永久：續發
295	(四) 精神分裂症	永久
296	(五) 情感性精神病	二年：首次 永久：續發
297	(六) 妄想狀態	二年：首次 永久：續發
299	(七) 源自兒童期之精神病	
299.0	幼兒自閉症	五年：首次 永久：續發
299.1	崩解性精神病	五年：首次 永久：續發
299.8	其他源發於兒童期之精神病	五年：首次 永久：續發
299.9	未明示其他源發於兒童期之精神病	三年：首次 五年：續發 五年：再發 永久：第四次以後



精神病盛行率

- 精神分裂病盛行率：約有**百分之一左右**。
- 亦即每一百人終其一生會有一人罹患此病；然而即使在美國也只有一半的患者曾經接受過治療。

國內統計






精神科藥物處方原則與考量

精神科藥物處方原則及考量

- 藥物的療效選擇：
 - 嚴重度、確認診斷
- 選用適合的藥物：
 - 用藥經驗、副作用說明
- 確定療效：
 - 門診追蹤、處方單純



病人的嚴重度

- 日常生活
 - 多數能夠獨自完成
- 病情狀況
 - 多數狀況穩定
- 它科疾病
 - 多數合併有它科慢性疾病
- 物質成癮
 - 多數有菸、酒、咖啡、茶、毒品.等



處方藥品之藥理作用分類

處方藥品之藥理作用分類

➡ 以精神症狀為主


➡ 抗精神病藥、抗膽鹼藥、鎮靜安眠藥、緩瀉劑

➡ 以憂鬱症狀為主

➡ 抗憂鬱藥、鎮靜安眠藥



抗精神病藥



抗精神病藥

- 精神分裂症臨床表徵

- 正性症狀：

- 如幻聽、妄想、行為怪異、語無倫次

- 負性症狀：

- 嚴重社會退縮、活動力低下、冷漠、情感淡化、思維貧乏、認知異常與情感異常。

抗精神病藥

- ➡ 第一代抗精神病藥物可改善病患**正性症狀**，多巴胺接受體親和力的大小
 - ➡ 高效價藥物Haldol、Fluanxol、Domilium—鎮靜、思睡作用較小，而錐體外徑副作用則較強，對於妄想和幻覺之治療有效。
 - ➡ 低效價藥物Winhoamin、Mellazine、Dogmatyl--其鎮靜、思睡、ACH之副作用較強，可用於治療過度興奮、激動，或有傷害自己或別人的行為。

註：EPS-錐體外徑路症候群(類帕金森氏症候群-肢體戰抖、僵硬、運動徐緩、流口水；急性肌張力不全-運動不能；靜坐困難)；較少引起遲發性不自主運動-TD(如口、舌、身體或四肢肌肉不受控制的蠕動)。

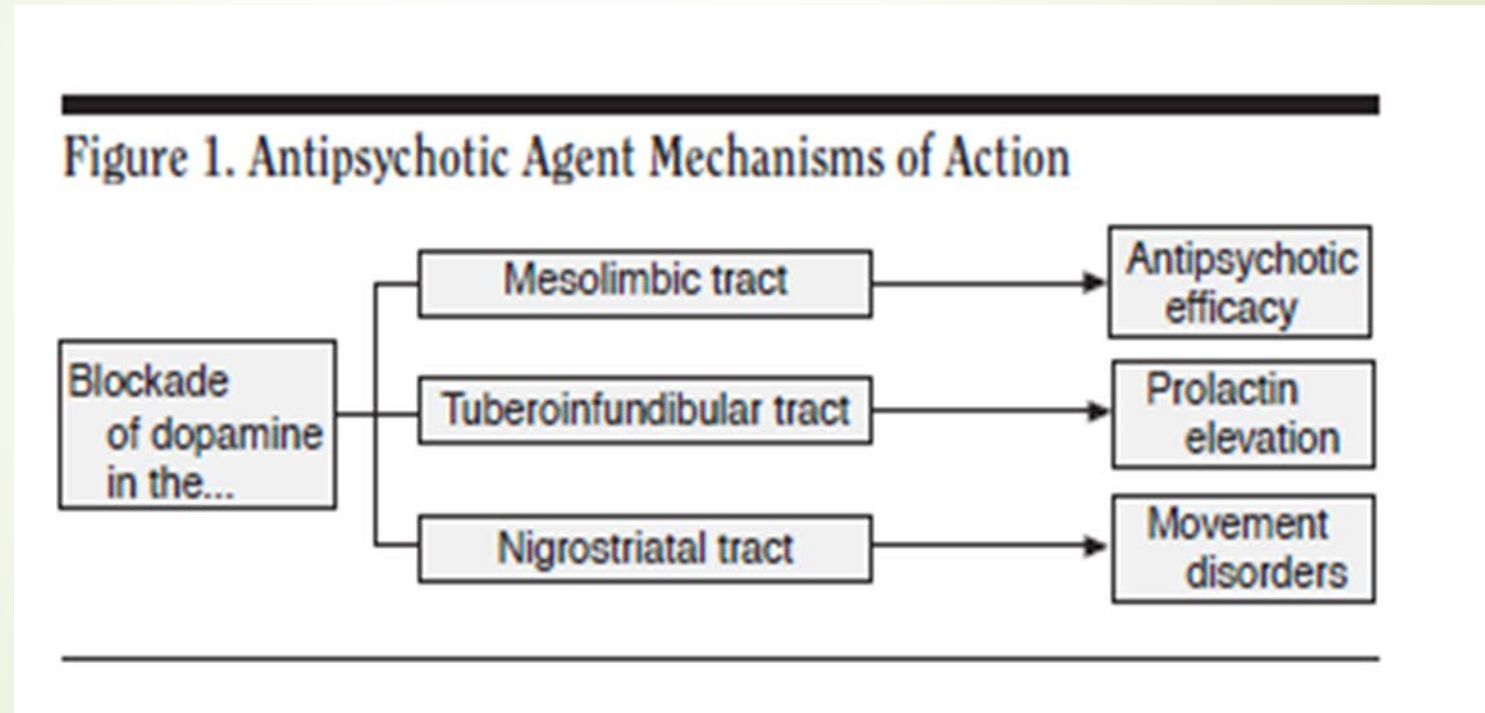
抗精神病藥

- 第二代抗精神病藥物多重神經傳導物質作用
- 為5-HT_{2A}與Dopamine-2(D₂) Antagonist，且對兩個接受體具有高親和力。
- Clozaril (Clozapine)、Risperdal(Risperidone)、Zyprexa (Olanzapine)、Seroquel(Quetiapine)、Geodon(Ziprasidone)。

抗精神病藥

- 此種類型藥可改善病患**正性症狀**（如：思考混亂、幻覺、妄想、異常多疑）和**負性症狀**（如：感情、情緒與社交退縮、言語缺乏）。
- 而此類藥品**較少引起EPS**-錐體外徑路症候群(類帕金森氏症候群-肢體戰抖、僵硬、運動徐緩、流口水；急性肌張力不全-運動不能；靜坐困難)；較少引起遲發性不自主運動-TD(如口、舌、身體或四肢肌肉不受控制的蠕動)。

抗精神病藥物機轉



Prolactin Elevation With Antipsychotic Medications:
Mechanisms of Action and Clinical Consequences

Gerald A. Maguire, M.D.


抗精神病藥物機轉

表三：抗精神病劑對細胞接受體阻斷後可能產生之中樞神經作用及副作用

細胞接受體	中樞神經作用	副作用
Dopamine D2 Serotonin 5-HT2	改善正向症狀 1.改善負向症狀 2.改善D2接受體阻斷後 產生之錐體外徑症狀	錐體外徑症狀、泌乳素血中濃度上升 體重增加
α 1-adrenergic	未知	姿勢性低血壓、鼻塞、暈眩心跳加 快、鎮靜作用、性功能障礙
α 2-drenergic	改善憂鬱症狀	可能和性功能障礙有關
Histamine H1	鎮靜作用	過度鎮靜、嗜睡、體重增加
Muscarinic	減輕錐體外徑症狀	視力模糊、口乾、心跳加快 便秘、尿液滯留



老年病患抗精神病劑選擇




老年病患抗精神病劑選擇

- 老年病患選用抗精神病藥物
- 應自低劑量使用或使用 High potency
 - Haloperidol (0.25~1.5 mg qd~qid)
 - Quetiapine (150~200 mg/day)

抗精神病藥物代謝

- Risperidone 主要藉由肝臟CYP2D6 代謝, 任何其他促進或抑制CYP2D6作用的藥物都將影響risperidone 與其代謝物在體內濃度的變化.
- INVEGA ER, 多數以原形排出, 在體內不會有藥物交互作用的情形發生, 增加用藥的安全性



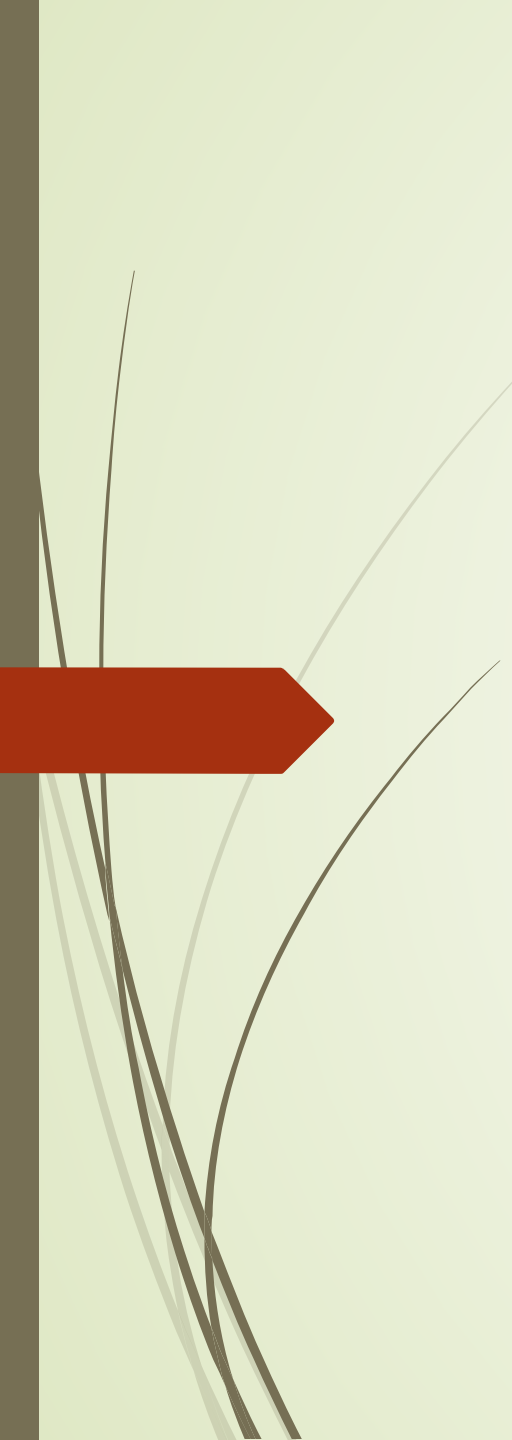
巴金森氏症併有精神症狀抗精神病劑選擇

巴金森氏症併有精神症狀抗精神病劑選擇

- 15%~40%的巴金森氏症病患會出現精神症狀
- Clozapine
 - 起始劑量6.25~12.5 mg(HS)
 - 劑量過高：過度鎮靜可能使巴金森氏症的動作症狀過度
 - 治療精神分裂症劑量為300~900 mg/day
- 監測白血球，前六個月每週，之後每兩星期一次。

巴金森氏症併有精神症狀抗精神病劑選擇

- Quetiapine
 - 起始劑量12.5-25 mg(HS)
- 被認為對於巴金森氏症精神症狀是第一首選用藥



譫妄抗精神病劑選擇

譫妄抗精神病劑選擇

- 突發的急性腦症候群(syndrome)。
- 以意識障礙為主的急性發作症狀
- 常見於內外科病患、精神科病患、物質濫用戒斷期、精神疾患急性發作等期間。
- 大於六十五歲之住院患者，
 - 估計約30% ~ 40%，一般外科病房約10 ~ 15%，內科病房約15 ~ 25%。

譫妄抗精神病劑選擇

- Haloperidol
- 0.5-1 mg，一天二次口服
- 0.5-1 mg，肌肉注射，觀察 30-60 min
- 副作用
 - 若一天大於3 mg，注意EPS副作用
 - 注意心電圖是否有QT prolonged
 - 間期避免使用於戒斷症狀、肝功能不全及抗精神病藥物惡性症候群的病人

譫妄抗精神病劑選擇

➤ Risperidone

➤ 0.5 mg ， 一天二次

➤ Olanzapine

➤ 2.5-5.0 mg ， 一天一次

➤ Quetiapine

➤ 25 mg ， 一天二次

➤ 副作用

➤ 比起haloperidol EPS副作用比較少一些，注意心電圖是否有prolonged corrected QT 間期

Table 2

Relative Adverse Effect Incidence of Antipsychotics

	Sedation	EPS	Anticholinergic	Orthostasis	Seizures	Prolactin Elevation	Weight Gain
Typical Low Potency							
Chlorpromazine	High	Moderate	Moderate	High	Moderate	Moderate	Low
Thioridazine	High	Low	High	High	Low	Very high	Moderate
Typical High Potency							
Trifluoperazine	Low	High	Low	Low	Moderate	Moderate	Low
Fluphenazine	Low	Very high	Low	Low	Low	Moderate	Low
Thiothixene	Low	High	Low	Low	Low	Moderate	Low
Haloperidol	Very low	Very high	Very low	Very low	Low	Moderate	Low
Loxapine	Moderate	High	Low	Moderate	Low	Moderate	Very low
Molindone	Very low	High	Low	Low	Low	Moderate	Very low
Atypicals							
Clozapine	High	Very low	High	High	High	0	High
Risperidone	Moderate	Very low*	Low	Moderate	Low	0 to moderate††	Low
Olanzapine	Moderate	Very low†	Moderate	Low	Low	Very low	Moderate
Quetiapine	Moderate	Very low	Low	Low	Low	0	Low
Ziprasidone	Low	Very low	Low	Low	Low	0	Very low
Aripiprazole	Low	Very low	Low	Low	Low	0	Very low

* Very low dosages (<8 mg/day); † With dosages <20 mg/day; †† Dose related. EPS: extrapyramidal symptoms.



Table 1. Relative Effect of SGAs on Metabolic Disturbances

Generic (Trade Name)	Weight Gain	Dyslipidemia	T2DM
Olanzapine (Zyprexa)	High	High	High
Clozapine (Clozaril)	High	High	High
Risperidone (Risperdal)	Moderate	Low to moderate	Low
Ziprasidone (Geodon)	Low	Low	Low
Quetiapine (Seroquel)	Moderate	Moderate	Low to moderate
Aripiprazole (Abilify)	Low	Low	Low
Paliperidone (Invega) ^a	Low	Low	Low
Asenapine (Saphris) ^a	Low to moderate	Low	Unknown
Iloperidone (Fanapt) ^a	Low to moderate	Low	Unknown

^a Due to the limited trial data for these agents, their metabolic-effect profiles are based on the package insert.

SGA: second-generation antipsychotic; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

Source: References 1, 6.

抗憂鬱藥物選擇

➤ 傳統抗鬱劑

- TCAs

➤ 新一代抗鬱劑

- SSRIs: Fluoxetine, Fluvoxamine, Sertraline, Paroxetine, Citalopram, Escitalopram...

- SNRIs: Venlafaxine, Milnacipran, Duloxetine

- Moclobemide(MAOI), Trazodone(SARI), Bupropion(SDRI), Mirtazapine(NaSSA)



抗憂鬱藥物選擇-關於老年患者

抗憂鬱藥物選擇-關於老年患者

- 老年病患選用抗憂鬱藥物
- 應以star low go slow
- 建議以ssri或snri，當作第一線治療。
 - SSRI: prozac、zoloft、cipram、luvox
 - sNRI: Efexor

表 1 抗憂鬱劑藥物可能之副作用及其發生頻率(取材自 : N Engl J Med 2000; 343: 1942-50. 表五)

Table 5. FREQUENCY OF SIDE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANT MEDICATIONS.*

MEDICATION	SEDATION	AGITATION	ANTI-CHOLINERGIC EFFECTS†	POSTURAL HYPOTENSION	GASTRO-INTESTINAL UPSET	SEXUAL DYSFUNCTION	WEIGHT GAIN	WEIGHT LOSS
Serotonin – and norepinephrine – reuptake inhibitors								
Tricyclics (tertiary amines)								
Amitriptyline	++++	0	++++	+++	+	+	++	0
Doxepin	++++	0	++++	+++	+	+	+	0
Imipramine	++++	0	++++	+++	+	+	+	0
Tricyclics (secondary amines)								
Desipramine	+++	0	+++	++	+	+	+	0
Nortriptyline	+++	0	+++	++	+	+	+	0
Bicyclic								
Venlafaxine‡	++	+	++	0	+++	++	0	+
Selective serotonin – reuptake inhibitors								
Citalopram	0	0	+	0	++	+	+	+
Fluoxetine	+	++	+	0	++	++	+	+
Paroxetine	++	0	+	0	++	++	+	+
Sertraline	+	+	+	0	++	++	+	+
Serotonin antagonist								
Mirtazapine	+++	0	++	+	0	0	++	0
Norepinephrine- nad dopamine – reuptake inhibitor								
Bupropion	+	++	++	0	++	0	+	++
Serotonin antagonists and reuptake inhibitors								
Nefazodone	++	0	++	+	+	0	0	0
Trazodone	++++	0	++	+	+	0	+	+

*0 denotes none; +, minimal (<5 percent of patients); ++, low frequency (5-20 percent); +++, moderate frequency(21-40 percent); + + + +, high frequency (>40 percent).

† Side effects may include dry mouth, dry eyes, blurred vision, constipation, urinary retention, tachycardia, or confusion.

‡ Venlafaxine may cause a dose-related elevation in diastolic blood pressure; monitoring of blood pressure is recommended.




精神科藥物引起之副作用處理

- EPS
- 肥胖
- 跌倒

抗精神病藥物

- 錐體外徑症狀分。
 - 急性：幾個小時或是幾天發生
 - acute Dystonia、Akathisia、Parkinsonian syndrome
- 慢性：三個月到數年都有可能發生。
 - tardive dyskinesia、tardive dystonia
- 治療藥物選用Anticholinergic agents
 - Trihexyphenidyl、Biperiden



抗精神病藥物

- 便秘：
 - 緩瀉劑— MgO, Bisacodyl, Senna
- 排尿困難：
 - Bethanechol

輕微(mild)	中度(moderate)	嚴重(severe)
口乾(最常見)	口乾導致的說話障礙及食慾減低	咀嚼吞嚥困難、言語及味覺喪失、黏膜受損
輕微散瞳作用	視覺紊亂無法調節 頭昏眼花	易造成跌倒及意外發生 使急性隅角閉鎖性青光眼(acute angle closure glaucoma)惡化
	食道炎	便秘
	降低胃分泌及排空速度(張力缺乏)	干擾藥物吸收
	蠕動減少、便秘	麻痺性腸阻塞
排尿困難		尿滯留、泌尿道感染 (尤其是有泌尿道感染病史的病人)
	心率增加	傳導異常、上心室心搏過速的心律不整(SPVT) 誘發心絞痛、心衰竭
排汗量減少		體溫調節失調導致體溫過高(熱休克)
嗜睡、疲倦	興奮、靜坐不能	顯著的靜坐不能、方向感喪失、焦慮不安
輕微健忘	混亂	幻覺、譫妄
注意力不集中	記憶力減退	運動失調、肌肉顫搐、反射亢進、癲癇、認知障礙 惡化(失憶症病人)



肥胖

- 各種抗精神病藥物導致體重增加的作用有差異，其強弱順序依次為
- clozapine > clanzapine > thioridazine > quetiapine > chlorpromazine > risperidone > amisulpride > haloperidol > fluphenazine > ziprasidone。
- dopamine 接受器(D2)、Serotonin 接受器(5HT2C)被阻斷會增加食慾



肥胖


- amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, mirtazapine, nortriptyline, phenelzine
- 阻斷 α -2及 5HT接受器而增加食慾、藉由阻斷 (H1) 接受器而降低活動力



肥胖


- valproic acid 、 Carbamazepine
 - 可能增加食慾及基礎代謝率降低，造成體重增加。
- Lithium
 - 可能阻斷^α1接受器及增加gaba作用，使食慾增加體重增加。

Drug	Proposed Mechanisms
Anticonvulsants	<ul style="list-style-type: none"> (1) Enhancement of GABA^a neurotransmission: ↑ appetite and ↓ basal metabolic rate (2) Decreased blood glucose concentrations: ↑ appetite
Antidepressants	<ul style="list-style-type: none"> (1) Blockade of noradrenergic (α-2) receptors: ↑ appetite (2) Blockade of Serotonin (5HT) receptors: ↑ appetite (3) Blockade of Histamine (H1) receptors: ↑ sedation and ↓ physical activity (4) Decreased basal metabolic rate
Antipsychotics	<ul style="list-style-type: none"> (1) Blockade of Serotonin (5H_{2c}) receptors: ↑ appetite (2) Blockade of Histamine (H1) receptors: ↑ sedation and ↓ physical activity (3) Blockade of Dopamine receptors: ↑ appetite
Lithium	<ul style="list-style-type: none"> (1) Blockade of cAMP^b in renal tubules: ↑ thirst (↑ consumption of high-calorie drinks) (2) Blockade of Dopamine receptors: ↑ appetite (3) Inhibition of thyroid hormone synthesis: ↓ basal metabolic rate (4) Enhancement of GABA neurotransmission: ↑ appetite and ↓ basal metabolic rate
Insulin	Stimulation of carbohydrate metabolism, lipogenesis, and protein synthesis
Steroid Hormones	Hypercortisolemia and Hyperinsulinemia: ↑ appetite and ↑ energy storage



跌倒

- 此類藥品的副作用
 - 有錐徑外症候群(Extrapyramidal Symptoms , EPS)
 - 運動不能(Tardive Dyskinesia)
 - 姿態性低血壓(Orthostatic hypotension)及鎮靜(Sedation)
 - 因此易造成平衡失調、反應變慢以及姿勢性低血壓所引起的暈眩，進而導致跌倒的發生。




跌倒

- 常見副作用

- EPS、postural hypotension、抗膽鹼作用及鎮靜的副作用


- 增加跌倒風險

- 暈眩、精神混亂、精神運動性受損及鎮靜




跌倒

- 雖然在藥理上，SSRI比較不會有鎮靜的副作用
- 在一篇回顧性的文獻指出，
 - 血清素(Serotonin)具有抑制影響多巴胺(dopamine)傳輸，誘發或導致運動障礙，增加病人的跌倒風險。



跌倒

- 易成運動協調性受損、反應時間變慢及本體感覺 (Proprioception) 變差，造成跌倒。
 - 文獻指出半衰期較長的鎮靜安眠藥和跌倒發生率增加有關。
- 

跌倒

- 一篇回顧性的文獻指出，半衰期較短的 Oxazepam (OR 2.2, 95% CI為1.4-3.4) 和 Lorazepam (OR 2.0, 95% CI為 1.3-3.1)，Diazepam也增加了危險性 (OR1.8，95%CI為 1.3-2.5)，這表明半衰期並不重要。
- 有研究結論認為，跌倒風險最高是在第一個15天的治療，具有較高的鎮靜安眠藥劑量，與一個以上的鎮靜安眠藥治療，並隨著年齡增加跌倒的風險。

藥物交互作用

Table 3. Drug Interactions with Atypical Agents²⁷

Atypical Agent	Drug Effect	Effect on Plasma Levels	Examples
Clozapine	Induces CYP 1A2, 2D6, 3A4	Decrease	Phenytoin, nicotine, rifampin
	Inhibits CYP 1A2, 2D6, 3A4	Increase	<u>Cimetidine</u> , caffeine, erythromycin
Olanzapine	Induces CYP 1A2	Decrease	Carbamazepine
	Inhibits CYP 1A2	Increase	Fluvoxamine
Risperidone*	Inhibits CYP 2D6	Increase	Quinidine
Quetiapine	Induces CYP 3A4	Decrease	Phenytoin
	Inhibits CYP 3A4	Increase	<u>Ketoconazole</u> , itraconazole, fluconazole, erythromycin
Ziprasidone	Induces CYP 3A4	Decrease	Carbamazepine
	Inhibits CYP 3A4	Increase	Ketoconazole
Aripiprazole ⁴⁴	Induces CYP 3A4	Decrease	Carbamazepine
	Inhibits CYP 3A4	Increase	Ketoconazole
	Inhibits CYP 2D6	Increase	Fluoxetine

藥物交互作用

➤ CYP 450

➤ 3A4

- Substrate: midazolam, alprazolam, haloperidol, CCB, TCA, corticosteroids, CBZ, ketoconazole, lovastatin...
- Inducer: Phenytoin, carbamazepine
- Inhibitor: Cimetidine, ketoconazole, itraconazole, CCB, SSRIs, grape fruit juice

➤ 2D6

- Substrate: Haloperidol, CPZ, thioridazine, fluoxetine, venlafaxine, trazodone, TCAs
- Inhibitor: cimetidine, SSRIs, TCAs

受 VPA 影響血中濃度之精神科藥物

➡ 增加血中濃度

- ➡ Lamotrigine: ↑50%
- ➡ Amitriptyline: ↑20% (VPA本身也提高50%)
- ➡ Clomipramine: ↑35% (VPA本身也提高50%)
- ➡ Aspirin: ↑3-4 倍
- ➡ Lorazepam: ↑50%
- ➡ Carbamazepine: ↑epoxide metabolite

可能影響 VPA 濃度的藥物

➡ 減少VPA血中濃度

➡ CBZ:因此開始或停用任一藥時, 監測serum 濃度
觀察病人seizure狀況及毒性 至少一個月以上

➡ Lamotrigine

受 CBZ 影響血中濃度之精神科藥物

- 增加血中濃度 (致毒性增高)
 - Clomipramine, phenytoin, primidone
- 降低血中濃度 (致療效降低)
 - BZDs: alprazolam, clonazepam, midazolam
 - 抗鬱劑 : bupropion, citalopram, trazodone, TCAs
 - 抗精神病劑 : haloperidol, clozapine, risperidone, ziprasidone
 - 情緒穩定劑 : lamotrigine, oxcarbazepine, phenytoin, topiramate, valproate



可能影響 CBZ 濃度的精神科藥物

- 提高 CBZ 濃度-CYP 3A4 inhibitors
 - Fluoxetine, fluvoxamine, nefazodone, trazodone, loxapine, olanzapine, quetiapine, valproate →(使CBZ毒性增加)
- 降低 CBZ 濃度-CYP 3A4 inducers
 - Phenobarbital, phenytoin, primidone

可能影響鋰鹽濃度的藥物

Combination of drug	Onset & severity	documentation	Mechanism/ Management
Haloperidol	Delayed Major	Suspected	未知,知覺. EPS腦病改變,發燒 fever,白血球增加 (leukocytosis) 且增加 serum enzymes & BUN/ 1. 前三週嚴密監視 2. 被懷疑有交互作用時停用任一種.
ACEIs	Delayed Moderate	Suspected	未知,脫水似乎會增加 lithium 效果. 1. 監測濃度觀察 lithium 毒性現象, 2. 更改 antihypertensive agent.

可能影響鋰鹽濃度的藥物

Combination of drug	Onset & severity	documentation	Mechanism/ Management
Angiotensin II receptor antagonists	Delayed Moderate	Suspected	AG II antagonist經由增加Lithium的再吸收而減少lithium的腎排除, Lithium conc提高. 毒性增加 (ataxia ,confusion, delirium)
Thiazide diuretic	Delayed Moderate	Suspected	1.降低 lithium腎排除2. 增加Lithium濃度及毒性/ 1.監測lithium濃度2.觀察lithium毒性症狀現象3需要時調整 lithium劑量.

可能影響鋰鹽濃度的藥物


Combination of drug	Onset & severity	documentation	Mechanism/ Management
Carbamazepine	Delayed Moderate	Suspected	未知,有些 patients 會產生CNS不良反應 (lethargy,muscular weakness, ataxia,tremor & hyperreflexia)/ 1觀察 lithium神經毒性現象. 2.若症狀出現可能需要停用二藥.
NSAIDs	Delayed Moderate	Suspected	干擾腎 PG產生,會降低lithium的腎排除,增加Lithium濃度及毒性作用/ 1. 共用時監測lithium濃度 45天直到穩定為止. 2. 需要時調整lithium劑量..

鋰鹽使用之注意事項

- 鋰鹽使用前應考慮個案的腎、甲狀腺與心臟功能。
- 應避免限鹽飲食、合併利尿劑、ACEIs、NSAIDs 與 COX II Inhibitors，以免增高血中鋰濃度，發生鋰鹽中毒。
- 穩定個案至少每六個月應監測一次血中濃度。
- 最初六個月應每 2~3 個月做腎功能檢查，並且做 1~2 次甲狀腺功能評估。之後每半年至一年或是臨床有需要時，應為穩定個案做腎與甲狀腺功能檢查。

鋰鹽中毒

- 輕度中毒：輕微手抖、焦躁不安、腹瀉、口齒不清等症狀
- 較嚴重中毒：ataxia，譫妄甚至昏迷等症狀。
- 一般在血清鋰鹽濃度 $> 4\text{mEq/L}$ 以上才會有生命危險，但老年人有時在 $< 1.0\text{mEq/L}$ 就會出現上述嚴重症狀，特別是老人常因酸痛合併使用NSAID 時更應注意
- 一般情形下只要停藥，給予充分的水份補充即可恢復，嚴重個案則須立即血液透析。



處方評估—爭議處方型態

- 診斷與用藥不符
- 不符健保藥品給付規定
- 多重用藥
- 藥品交互作用
- 劑量不足或過高
- 用法或途徑不適當

診斷與用藥不符

- ➡ 姓名 王xx 病歷號碼 44xx 生日 62/02/08 性別: 女 診斷 300.3 強迫症 處方醫師 孔xx 處方日期 97/08/08
- ➡ Rx:(Seroquel 200mg 2#HS, Kinloft 50mg 1#BIDHS, Xanax 0.5mg 2#BID, Eszo 2mg 1#HS, Inderal 10mg 2#BID)□28 days
- ➡ 評估內容使用Seroquel 200mg 2#HS但未見精神分裂症或躁症相關診斷。
- ➡ 建議：加上精神分裂症或躁症相關診斷。

診斷與用藥不符

- 姓名 王xx 病歷號碼 92xx 生日 84/12/31 性別: 男 診斷 299.00 嬰幼兒自閉症，發作或活性 處方醫師 畢xx 處方日期 96/03/01
- Rx: Ritalin 10mg 1#QD□30 days; Concerta 18mg 1#QD□30 days
- 評估內容 Methylphenidate 是一用治療注意力不全過動症 (ADHD) 之中樞神經興奮劑，於衛生署核准之適應症中亦只有 ADHD 與「發作性嗜睡症」，並無用於「自閉症」之治療。
- 建議確認診斷是否為 ADHD，並修正。加上 ADHD 診斷。
- 追蹤及評估：七成智能不足患者會合併 ADHD，因此加入 Ritalin 治療。(off-label use)

不符健保藥品給付規定

- 解xx 病歷號碼 98 生日 47/08/06 性別: 男/ 女 診斷
305.00 酒精濫用；296.34 重鬱症，復發，重度伴有精神
處方醫師 吳xx 處方日期 96/09/13
- Rx:(Seroquel 100mg 1#HS, Anxiedin 0.5mg 1#QID, Setine 20mg
1#HS) □ 28 days
- 評估內容處方診斷以 305.00 酒精濫用為主診斷，健保
不予給付。
- 建議改以「296.34 重鬱症，復發，重度伴有精神」為
主診斷。

不符健保藥品給付規定

- ▶ 許嘉X 病歷號碼 154xx 生日 91/05/24 性別: 女 診斷 314.1 過動現象，併發展遲緩者；318.0 中度智能不足 處方醫師 張xx 處方日期 97/03/06
- ▶ Rx:(Ritalin 10mg 1#QD1#QDPM)□30 days
- ▶ 評估內容 Ritalin 依「全民健康保險藥品給付規定」修正規定，限六歲至十八歲(含)，依DSM或ICD 標準診斷為注意力不全過動症患者使用。藥品仿單：「因Ritalin使用於六歲以下兒童之療效與安全性仍未確立，因此不建議使用於此族群個案。」本個案為五歲，不符於建議使用之年齡。
- ▶ 建議確認個案在此年齡使用之安全與療效。請於病歷中詳細註明使用之理由。

多重用藥

- 陳xx 病歷號碼 44xx 生日 77/10/31 性別: 女 診斷 295.75 情感型精神分裂症，緩解 處方醫師 畢xx 處方日期 96/12/08
- Rx:(Zyprexa 5mg 1#HS, Abilify 10mg 1#QDHS)□30 days
- 評估內容：Zyprexa 與 Abilify 自8/2起已同時併用超過四個月。
- 建議：只保留其中一種 SGA。

多重用藥

- 翁xx 病歷號碼 23xx 生日 1973/02/02 性別: 男 診斷 295.84 慢性伴有急性發作，其他特定處方醫師 鄭xx 處方日期 2009/01/06
- Rx: (Lodopin 50mg 1#HS, Apa-Risdol 2mg 3#HS, Eurodin 2mg 2#HS, Anxiedin 0.5mg 1#TID) □ 14 days
- 評估內容：併用二種SGAs。
- 建議：除非為換藥期間，應保留一種 SGA 為宜。

交互作用


- 游xx 病歷號碼 96xx 生日 68/10/20 性別: 男/ 女 診斷: 296.32 重鬱症，復發，中度 處方醫師 畢xx 處方日期 96.10.01
- Rx:(MgO 250mg 2#BID, Dulcolax 5mg 1#HS, Stilnox 10mg 3#HS, Remeron 30mg 1#HS, Mesyrel 50mg 1#HS, Anxiedin 0.5mg, Inderal 10mg 1#QD, Mellazine 100mg 1#HS) □ 14 days
- 評估內容 Inderal 10mg 與 Mellazine 100mg 併用為一級交互作用，會造成心臟傳導延遲
- 建議停用其中一種藥物。
- 追蹤及評估：已停用 Inderal 10mg。

劑量不足或過高

- 藍XX 病歷號碼 98x 生日 42/01/30 性別: 男 診斷 300.4 精神官能性憂鬱症； 296.22 重鬱症，單純發作，中度
處方醫師 吳XX 處方日期 97/01/24
- Rx:(Modipanol 2mg 3#HS & 2#HSPRN)□30 days
- 評估內容：個案使用之安眠鎮靜劑每日超過一般建議之最高劑量3#，疑有過量或濫用之虞。
- 建議：因個案有憂鬱症，建議降低BZD藥物之用量，配合不易成癮之其它鎮靜作用較強之抗鬱劑。

用法或途徑不適當

- 林xx 病歷號碼 159xx 生日 40/02/15 性別: 男/ 女 診斷 300.4 精神官能性憂鬱症 處方醫師 鮑xx 處方日期 97/09/04
- Rx: (Cymbalta 30mg 1#QD, Sinequen 25mg 1#QD, Eurodin 2mg 1#QD) □ 28 days
- 評估內容：Sinequen 25mg 1#QD 的鎮靜作用強，卻處方白天使用。Eurodin 2mg 1#QD 為安眠藥，卻處方白天使用。
- 建議：二藥用法改為睡前使用。



衛教


- 預防跌倒
- 安眠藥正確服藥時機
- 血糖控制
- 副作用發生處理:口乾、嗜睡、便秘、體重增加

藥物交互作用之防制策略


1. 鼓勵病人每次就醫時應主動告知所有正服用中的處方藥、OTC 藥品、營養補充品與其它正服用中的藥品。
2. 與藥師合作，熟悉如何查詢藥品交互作用資訊。
3. 考慮藥物使用之必要性。
4. 一旦欲增加一種新藥至原本的處方內容中時,篩選出可能的藥物間交互作用。

藥物交互作用之防制策略

5. 當增加一新藥至病人的處方中時，要篩選可能出現的藥物與疾病間的交互作用。
6. 若無法避免藥物間交互作用的發生，調整藥品的劑量或給藥間隔並密切觀察病人。
7. 當停用一種會抑制或引發肝臟代謝活動之藥物時，應謹慎監測病人所使用中的其它治療藥物。
8. 定期回顧長期用藥之需求以減少多重用藥的情形。



案例分享



基本資料

- 女性(49yrs)
- 診斷為：295.80 Schizophrenia
- 身高：156 cm 體重：46 kg，BMI:18.90
- 其他疾病：DM及Thyroid tumor
- 無藥物過敏
- 跌倒性評估：2分
- 家族病史：無

事件經過

➡ 100/09/28，14:00

➡ 主訴拉肚子

➡ 護理觀察：

➡ 觀察其褲子有**稀水便**，行為怪異無法說明原因，身體傾斜向右靠，**顯軟弱無力**。

➡ check BT：36.4、BP：174/108mmHg、PR：90次/分、one touch 142mg/dl

➡ 經鮑醫師診視後建議外醫。

事件經過

- at 17:00
- 家屬預帶外醫
- 護理觀察
 - 在扶持下其身體明顯偏右，步態無力，走到大門口踩空台階，驚嚇中突然大叫、雙手抖動、口吐白沫、意識不清、抽搐約20秒
 - 經醫急呼叫求援後，予氧氣、IV使用recheck BP：168/95mmHg、PR：99次/分
 - 並打119送至淡水馬偕急診，車上途中
 - 再次抽搐約15秒
 - 經馬偕醫院抽血檢查表示鈉離子過低。

Agents		服法	9/16	9/17	9/18	9/19	9/20	9/21	9/22	9/23	9/24	9/25	9/26	9/27	9/28	
精神科用藥	Mgo 250 mg	1#BID	→													
	Anxiedin 0.5 mg	1#TID	→													
	Inderal 10 mg	1#BID	→													
	Eszo 2 mg	1#HSPRN														
	Apa-risdol 2 mg	1#BID	→													
	Morefine 100 mg	1.5#HS	→													
他科用藥	Metformin 500 mg	0.5#QD	→													
	Tinten	1#QID		→												
	Medicon -A	1#QID		→												
	Allergen	1#QID		→												
	bisolvon	1#QID		→												

事件
發生

檢驗數據

➤ 09/29

➤ K 5.7 mmol/L (3.6~5.5 mmol/L) , 偏高

➤ Na 117 mmol/L (135~145 mmol/L) , 危險

➤ Cl 83 mmol/L (96~107 mmol/L) , 偏低

檢驗數據

➤ 06/07



➤ Glucose AC , 101 mg/dl (65~110 mg/dl) , 正常
Glucose PC , 187 mg/dl (70~120 mg/dl) , 偏高

➤ 08/09

➤ Glucose AC , 102 mg/dl (65~110 mg/dl) , 正常
Glucose PC , 98 mg/dl (70~120 mg/dl) , 正常

➤ 09/29

➤ Glucose AC , 139 mg/dl (65~110 mg/dl) , 偏高

- 
- 
- 外醫診斷為 **hyponatremia**
 - 醫師表示個案可能為水中毒(water intoxication)，因而引起病人的 **意識的改變**、**seizure** 及 **跌倒**，故病人跌倒非由藥物直接引起



water intoxication

水中毒

- 大量飲水行為可被定義為**強迫性大量飲水**(每日超過三公升以上)
- Assouly 等人認為大量飲水行為在慢性精神病患發生率約**6至17%**。精神分裂症佔**80%**。
- 盛行率據Leon等人估計超過**20%**的慢性精神病患者曾有大量飲水的行為，並超過**5%**的慢性精神病患者曾有水中毒病史。
- 據Vieweg等人估計水中毒致死的病因精神分裂患者約**18.5%**

低血鈉

- 血清鈉濃度少於**135 mmol/L**
- 但少於**120 mmol/L**
 - 才發生中樞系統水中毒(CNS water intoxication)
- 症狀和徵兆
 - 表情冷漠或精神興奮
 - 疲倦
 - **精神紊亂**
 - **癲癇**
 - **昏迷**
 - **休克**

- 健康成人，30歲後以每10年減少1 mmol/L的速率下降。
- 血鈉轉移
 - 當血糖值在400 mg/dL以下時，血糖每增加100 mg/dL，血鈉約降低1.6 mmol/L
 - 當血糖值大於400 mg/dL，如糖尿病酮酸中毒或非酮酸中毒高滲透壓狀態（nonketotic hyperosmolar syndrome）時，血糖每增加100 mg/dL，血鈉約降低2.4 mmol/L
- 血清滲透壓算法為： $2[\text{Na}] + [\text{BUN}]/2.8 + [\text{glucose}]/18$
- 正常滲透壓為：280~300 mOsm/kg

抗利尿激素不當分泌症候群SIADH


- SIADH 的特徵是**血清滲透壓的減少**伴隨著**不適當的尿液濃縮**。
- ADH 作用在**遠端**集尿小管上導致水分再吸收**增加**和血管內容積的**增加**。
- SIADH 病人對於血管容積增加的反應為腎小球過濾率和腎臟血漿流速的**增加**以及近側鈉離子的再吸收**減少**。因此，尿中排泄的鈉量**增加**，導致血液鈉離子濃度**降低**。
- 常見於肺癌(尤以小細胞肺上皮癌)、胰臟癌、腦瘤、氣喘、Chlorpropamide、**Carbamazepine**、Thiazide diuretics

重新設定(reset osmostat)

- 就是指**抗利尿激素(ADH)**讓**腎臟**排出自由水的作用受損這可能源自於與**腦部滲透壓感受器**對低血鈉時血中滲透壓的反應發生改變
- 稱為「**腦部滲透壓受器重新設定(reset osmostat)**」。

治療目標

- ▶ **急性低鈉血症致死率很高**，所以緊急的治療是必需的，可儘快矯正低血鈉，當血鈉提升**5至6 mmol/L**即可改善病人症狀，可用**3% NaCl**，以**0.5至1 mmol/L/hr**的速度矯正血鈉。
- ▶ 慢性低血鈉時（即使血鈉小於105 mmol/L）則**不宜矯正過快**，矯正過快易造成**中樞橋腦髓鞘溶解症(central pontine myelinolysis)**；若無緊急症狀時，應以小於**0.5 mmol/L/hr**的速度矯正血鈉濃度。慢性低容積性低鈉血症可依病人狀況從**飲食**或**靜脈補充**水份與鹽份



治療目標

- **高容積性低鈉血症**病人則可採**限水**或使用**利尿劑**方式治療。
- **抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)**，應以**限制水份攝取**為主要治療

輸注計算

$$\text{Change in serum Na}^+ = \frac{\text{infusate Na}^+ - \text{serum Na}^+}{\text{total body water} + 1}$$

- 32 y/o F, BW:**46 kg**, post-op, euvolemic, stuporous state
- Serum Na:**112 mmol/L**, osmolality: 228
- 用**3%NaCl**補：希望在12小時能增加血清鈉值5 mmol/L

$$\frac{(513 - 112)}{(0.5 \times 46) + 1} = 16.7 \text{ mmol}$$

$$\frac{5}{16.7} = 0.30L \quad \text{or} \quad 25 \text{ ml / hr}$$

Total body water


- 小孩：體重 × 60%
- 男性：體重 × 60%
- 女性：體重 × 50%
- 男性（老人）：體重 × 50%
- 女性（老人）：體重 × 45%

鈉含量

INFUSATE	INFUSATE Na ⁺ mmol per liter	EXTRACELLULAR-FLUID DISTRIBUTION %
5% Sodium chloride in water	855	100†
3% Sodium chloride in water	513	100†
0.9% Sodium chloride in water	154	100
Ringer's lactate solution	130	97
0.45% Sodium chloride in water	77	73
0.2% Sodium chloride in 5% dextrose in water	34	55
5% Dextrose in water	0	40

藥物治療

- **Fludrocortisone(0.05-0.2 mg po bid)**：需要 1-2 星期才會出現效果。可以**增加鈉離子由腎臟之重新**吸收。
- **Demeclocycline(150-300 mg tid-qid)**：可以作用在腎臟加速**水由腎臟之排泄**，其作用可能要一星期後才看得到。
- **Lithium carbonate(300 mg bid-qid)**：可抑制 **ADH 在腎小管**的作用。



藥物治療

- ➡ **Lorazepam 0.05 to 0.15** mg/kg IV (最大劑量 8 mg/dose)
- ➡ **Diazepam 5 to 10** mg IV每 10 to 15 minutes可重覆 (最大劑量 30 mg)


	增加下視丘產生ADH	增加ADH的效果	重新分配滲透壓
Antidepressants	Amitryptiline Protriptyline Desipramine Imipramine		
SSRI SNRI	Fluoxetine Paroxetine Sertraline		Venlafaxine
Antipsychotic drugs	Thioridazine Trifluoperazine Haloperidol		
Antiepileptic drugs	Carbamazepine Oxcarbazepine Sodium Valproate	Carbamazepine Lamotrigine	Carbamazepine

A Review of Drug-Induced Hyponatremia

American Journal of Kidney Diseases, Vol 52, No 1 (July), 2008: pp 144-153

個案治療

- 在抗精神病藥物治療上，Spears等人提到以Clozapine治療，追蹤24週，11個病患中有8個病患精神症狀有改善，體重、血鈉、血中滲透壓、尿液滲透壓以及尿比重等實驗室數值顯示病患過量飲水行為也有顯著的改善。
- Tényi和Vörös提到以一個病患Olanzapine治療為期6個月，病患的過量飲水行為也大幅改善，沒有復發情形。
- Kruse等人曾提到一個病患以Risperidone治療，最初的4個月過量飲水行為有改善，但之後6個月病患的精神症狀及過量飲水行為再度出現，雖然後來3個月病患過量飲水逐漸改善，但因精神症狀持續而增加治療劑量，病患精神症狀雖有改善情形，但過量飲水行為又再度出現。
- 電氣痙攣治療（electroconvulsive therapy, ECT）對治療過量飲水的精神病患亦有成功的治療效果。



結語

- 血糖過高也會造成低血鈉，甲狀腺功能低下也會造成低血鈉，藥物可能引起低血鈉的副作用。
- 是否為飲水過量造成的低血鈉，或有無其他因素造成低血鈉則需要更進一步的資訊。


補充

- 嚴格限制每日水分攝取在720cc以下
- 第二天開始給予3% NaCl每天小於300cc
- 第五天開始給予3% NaCl與5% dextrose對半混合之點滴注射，每天小於500cc，連續三天。



Reference

1. Assouly-Besse F, Seletti B, Lamarque I, Elghozi D, Petitjean F. [Ann Med Psychol \(Paris\)](#). 1996 Jun;154(4):259-63.
2. de Leon J, Verghese C, Tracy JI, Josiassen RC, Simpson GM. *Biol Psychiatry*. 1994 Mar 15;35(6):408-19.
3. Vieweg WV, David JJ, Rowe WT, Wampler GJ, Burns WJ, Spradlin WW. *Death from J Nerv Ment Dis*. 1985 Mar;173(3):161-5.
4. George Liamis, MD, Haralampos Milionis, MD, and Moses Elisaf, MD A Review of Vol 52, No 1 (July), 2008: pp 144-153
5. 三總藥訊, 97.03
6. 藥學雜誌, 99(26)
7. 抗精神病藥物與錐體外症候群, 新店慈濟醫院 李銘嘉藥師



謝謝聆聽