



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：彭瑞鵬

主編：陳立奇

總編輯：楊瑛碧

執行編輯：鮑俊萍

地址：台北市大同區鄭州路145號

電話：(02)2552-3234 轉 3093

創刊：94年3月15號

96年12月第34期

## 本期摘要：

1. 新藥介紹：Escitalopram (Lexapro®) ---松德院區林淑芬藥師
2. 藥物交互作用：血清素作用藥物 (serotonergic agents) 的合併使用-----松德院區高華文藥師

## 新藥介紹 Escitalopram (Lexapro®)

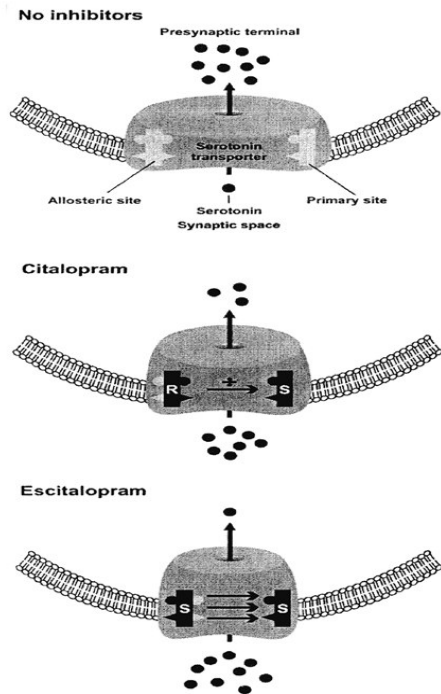
松德院區 林淑芬藥師

Escitalopram (為citalopram消旋物之純左旋鏡像體) 是一個最新核准上市的強效專一性血清素再回收抑制劑。它的效力比右旋鏡像異構物enantiomer強約100倍，又比citalopram效力強兩倍以上。<sup>[1,2]</sup>

Escitalopram在2002年已分別在歐盟EMEA及美國FDA獲准以新藥上市，適應症為治療鬱症及鬱症維持治療、恐慌症 (panic disorder)、社交焦慮症 (social anxiety disorder)、泛焦慮症 (generalized anxiety disorder)。<sup>[3]</sup>2004年在臺灣取得上市許可證，同一年被納入健保給付品項。因其獨特的作用機轉，使得起始作用快速並具優越的療效和極佳的耐受性。

### 作用機轉

神經節前血清素運輸蛋白 (serotonin transporter protein) 調控血清素之回收機制；血清素運輸蛋白有兩個作用位置，primary site為控制阻斷5-HT再回收之主要作用位置，allosteric site則具有調控primary site 構形之作用，可加強primary site親和力。Escitalopram不僅作用於血清素運輸蛋白之primary site (高親合)，同時也次結合在allosteric site (低親合)，如此具有強化和延長藥物在主作用位置primary site結合，產生增強抑制血清素回收的效果。<sup>[2,4]</sup>



( Fig.1 Psychopharmacology 2004;174)。

Fig 1. A putative model for the allosteric modulation of the serotonin transporter following administration of escitalopram compared to citalopram. Alternative models to explain the inhibiting effect of R-citalopram on S-citalopram are possible. Top, the serotonin transporter at the presynaptic terminal membrane is shown. In addition to a primary, highaffinity binding site that mediates the inhibition of serotonin reuptake, there is a low affinity allosteric site that modulates the affinity of ligands at the primary site (Plenge et al. 1991), possibly via a conformational change in the protein. In the absence of inhibitors, serotonin released into the synaptic space is transported back into the presynaptic nerve terminal. Middle, on administration of citalopram, both S-citalopram (S) and R-citalopram (R) are present in the synaptic space. At physiologically relevant concentrations, mainly S-enantiomer is bound at the primary site because its affinity for this site is 30-40 times greater than the affinity of the R-enantiomer. In contrast, stereoselectivity for the two enantiomers is low at the allosteric site and either enantiomer may be bound. R-enantiomer at the allosteric site stabilises the binding of S-enantiomer at the primary site to some extent, but less than escitalopram does (see below). In addition, preliminary results indicate that R-citalopram also reduces the onrate of escitalopram association with the transporter, thereby potentially reducing escitalopram's effect (red arrow). Bottom, on administration of escitalopram, its interaction with the allosteric site results in a greater stabilisation of escitalopram at the primary site compared with when R-citalopram is bound (three black arrows).

## 藥物動力學

Escitalopram的吸收不受食物影響，口服後達最高血中濃度平均時間約為4小時，約一週後可達到穩定濃度，每日劑量10 mg下，可達到平均穩定血中濃度50 nmol/L，排除半衰期約為30小時，生體可用率約為80%，蛋白結合率低於80%。Escitalopram主要在肝臟代謝，經由CYP2C19、CYP2D6與CYP3A4代謝，腎臟排除，藥物動力學呈線性。<sup>[2,5]</sup>

相較其他SSRIs (例如：paroxetine或fluoxetine)，本品較不會引起藥物交互作用；所以在必需併用其他慢性病藥之憂鬱患者，選擇escitalopram的安全性較高。Escitalopram不可與MAOI (monoamine oxidase inhibitor) 併用，也不可用於服用MAOI且停藥未達14天的患者，以避免發生可能致命的血清素症候群 (serotonin syndrome)。Escitalopram的懷孕用藥分級為C。<sup>[2,5]</sup>

## 使用劑量

Escitalopram服用方便，以每日單一劑量投與，單獨或與食物併服皆可，常用劑量為每日10 mg，嚴重度患者劑量可增加到最高每日20 mg，在開始治療的一週內，應嚴密監視患者之憂鬱症情形，以防其發生自殺行為。Escitalopram 5~20 mg對於治療短期或長期憂鬱及焦慮症，均具有明顯療效及耐受性佳的效果，建議初劑量為每日10 mg，治療一週後可以調高到每日20 mg。老年人與肝功能不全病人的起始劑量為每日5 mg，最大劑量為每日10 mg。<sup>[2,5-8]</sup>

## 副作用

因具獨特藥理作用模式，故用於憂鬱患者之初期照護及治療，於第一週即具明顯的改善且效果及副作用頻度較小，患者服藥遵醫囑性較高，因副作用而

停藥的比率小；因而服用escitalopram的病人對藥品耐受性良好。Escitalopram副作用輕微且是暫時性的，因與其他neurotransmitter接受體結合力較弱（如citalopram與histamine接受體結合力較強易出現鎮靜等副作用），所以出現似SSRI常見的副作用頻率較少，最常發生副作用時間，為治療後的第一至第二週間，通常在持續治療後，副作用強度及頻率會逐漸減弱。曾引起的副作用包括噁心、腹瀉、食慾降低、暈眩、便秘、多汗、頭痛、失眠等。以安慰劑為對照的臨床試驗顯示，少於5%的病人出現性功能異常，唯一例外是延遲性射精，發生率約9%。<sup>[9]</sup>SSRIs還有一些副作用和dopamine息息相關，例如高泌乳素血症、錐體外徑副作用、性功能障礙、認知功能異常等，使用escitalopram也須留意。<sup>[10,11]</sup>所有的SSRIs如果突然停藥，都可能引起停藥症候群（discontinuation syndrome）。停藥症候群臨床症狀包括焦慮、激動、厭食、協調變差、腹瀉、頭痛、失眠、知覺異常、流汗、顫抖等。Fluoxetine因為半衰期最長，發生機率最低；paroxetine被認為發生率最高，症狀也最嚴重。臨床證據顯示，與venlafaxine、paroxetine比較，escitalopram引起停藥症候群較少。有研究顯示escitalopram可能比安慰劑稍微容易引起躁症（mania）與輕躁症（hypomania），因此須如同其他抗憂鬱劑的警示，小心使用於有躁症與輕躁症病史的患者。Escitalopram治療期間出現自殺的比率非常低（1.8 per 1 million），但醫療人員與家屬仍應密切監測服藥的病人，無論兒童或成人，是否憂鬱症惡化或有自殺傾向。<sup>[2,4,6-8,11]</sup>

## 結論

Escitalopram它保留了其他抗憂鬱劑的優點，包括服藥方便、療效確定，同時也呈現此藥獨特的作用機轉，提高療效與提供更佳耐受性，尤其適合長期使用；且劑量調整方便，初始劑量即為有效劑量，可達成症狀緩解及功能改善，副作用小於同強度之SSRIs製劑。目前並沒有充分證據顯示SSRIs當中，有任一藥品對憂鬱症的治療優於其他產品，其他適應症也是相同的情形，有些病人對其中一個藥品沒有反應，但服用另一個藥品卻可能有效，原因可能是與個別病人對個別藥品的耐受性差異有關，然新藥的誕生—escitalopram為二十一世紀三大疾病之一的憂鬱症，在藥物治療上提供了另一種選擇。

## 參考文獻

1. Leonard BE: Fundamentals of Psychopharmacology, Third Edition:95-9.
2. Murdoch D, Keam SJ: Escitalopram: A review of its use in the management of major depressive disorders. *Drugs* 2005;65(16):2379-404.
3. Waugh J, Goa KL: Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2003;17(5):343-62.
4. Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B et al: Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology* 2004; 174:163-76.
5. Micromedex (R) Healthcare Series Drugdex: Escitalopram. 2006.

6. Editorial: Escitalopram for depression. Med Lett DrugTher 2002; 44:83.
7. Masilamani S, et al: Escitalopram for depression. Am Fam Phys2003; 68:2235.
8. Rapaport MH, Bose A, Zheng H: Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. J Clin Psychiatry 2004;65:44-9.
9. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J:A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. Neuropsychobiology 2004; 50:57-64.
10. Damsa C, et al: Dopamine-dependent side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review. J Clin Psychiatry 2004; 65:1064.
- 11.陳昭姿：Escitalopram (Lexapro<sup>®</sup>) —治療憂鬱症的新選擇。當代醫學 2005；377：209。

## 藥物交互作用

### 血清素作用藥物(serotonergic agents)的合併使用

松德院區 高華文藥師

#### 摘要

臨床上用於治療肥胖、憂鬱以及偏頭痛等血清素作用的藥物(serotonergic agents)，如果合併使用，可能產生血清素症候群(serotonin syndrome)。這些藥物包括：減肥藥sibutramine (Reductyl<sup>®</sup>)，抗憂鬱劑SSRIs (fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram)，SNRI (venlafaxine), 偏頭痛用藥Ergot alkaloids等，特別是與MAOIs的併用屬於一級交互作用，也是個案報告較多的。另外sibutramine與dextromethorphan(Regrow<sup>®</sup>), lithium, meperidine (Demeral<sup>®</sup>)併用也是屬於一級交互作用，可能會引起血清素症候群。血清素症候群診斷準則是至少出現三個下列症狀，包括：發燒、發抖、精神混亂、激動、震顫、運動失調、肌肉僵硬、反射過強、發汗或腹瀉。雖然一般症狀是輕微的，但嚴重的發作就可能包含癲癇，呼吸困難，低血壓，高血壓，心律不整，腎衰竭，擴散性血管內凝血，甚至死亡。

#### 機轉

這些藥物合併使用都會增加血清素的效果，也可能造成血清素大量蓄積，使得周邊及中樞血清素過度刺激，而導致血清素症候群。

#### 建議

MAOIs並不建議和血清素類的藥物併用，若要轉換給予MAOIs之前，必需先停掉nefazodone或venlafaxine至少一星期；停掉citalopram, escitalopram, fluvoxamine, paroxetine或sertraline至少二週；而停掉fluoxetine至少五週。反之，要轉換成血清素類的藥物，停掉MAOIs之後至少兩星期。至於sibutramine

也不建議與止咳藥、偏頭痛藥或抗鬱劑等併用，但若無法避免，則需小心監測其副作用。精神科許多藥物的合併使用在所難免，而血清素症候群雖然大多是輕度的，但仍應隨時提高警覺。

### 參考資料

1. Drug Interaction Facts 2005
2. Leikin & Paloncek's Poisoming & Toxicology Handbook 3rdr 2002; 1430-1431
3. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Fifth Edition 2002; 2556-2557