



管制藥品簡訊

【季刊】

國內郵資已付

立法院郵局

許可證

北台字第12710號

北台字第5938號

登記為雜誌交寄



- ◆ 學術交流
- ◆ 得獎紀實
- ◆ 法令公告
- ◆ 毒性簡介
- ◆ 答客問
- ◆ 違規案例
- ◆ 藥物濫用現況
- ◆ 宣導活動
- ◆ 業務考評
- ◆ 研討會摘要
- ◆ 會議籌備進度
- ◆ 業務及活動報導

發行日期／中華民國九十一年四月十日

發行人／李志恒

總編輯／簡俊生

編審委員／吳守謙、邱志彥、施如亮、許嘉和、張嘉葵、游淑淳、鄭進峰、蕭建軍
(依姓氏筆劃排列)

執行編輯／翁銘雄

發行單位／行政院衛生署管制藥品管理局

地址／100台北市林森南路六號

電話／(02)2397-5006

網址／www.nnb.gov.tw

ISSN／02556162

承印商／宇升印刷實業有限公司

電話／(02)2225-2270



苯二氮平 (Benzodiazepine) 的基本藥理及臨床應用介紹

前言

苯二氮平 (benzodiazepine, 簡稱BZD) 的問世
1957年瑞士人 Sternbach 第一次合成 chlordiazepoxide (Sternbach 1982), 這是一種苯二氮平 (benzodiazepine, 簡稱 BZD)。1961年 chlordiazepoxide 正式上市, 從此醫界進入 BZD 時代。到今天為止總計三千多種 BZD 已被合成成功, 其中 120 多種曾在動物或人體試用過, 40 多種已在世界各地上市。BZD 是醫學歷史上, 醫師處方最多的藥。

BZD 的五項藥理功能

一般說來 BZD 的藥理功能可分五大類：

1. 抗焦慮功能
2. 鎮靜 (及催眠) 功能
3. 肌肉鬆弛功能
4. 抗痙攣功能
5. 記憶力減退 (amnesia) 功能

臨床應用是來自某種功能的強調

由於 BZD 有上述五種不同的藥理功能差別, 所以藥商就利用這些差別, 加以宣傳推銷。除了用在臨床精神科上外, 它也應用在神經科、麻醉科和內

◆ 台北市立萬芳醫院精神科沈武典主任

科上。做抗焦慮功能的 BZD 有 chlordiazepoxide、lorazepam 和 alprazolam 等。用做催眠功能的有 flurazepam、temazepam 和 triazolam 等。

神經科用 diazepam 來做肌肉鬆弛劑。用 clonazepam 或 diazepam 做抗痙攣劑。麻醉科用 midazolam 來麻醉。內科也用 midazolam 來做胃鏡檢查等手續的麻醉劑。

一般說來, BZD 的記憶力減退的藥理功能, 在臨床上沒有什麼應用的價值, 它只是 BZD 應用上的副作用。通常老年病人, 或是新陳代謝較快的 BZD 如 triazolam、midazolam 等所引起的記憶力減退的症狀比較明顯。大概由於這個原因, 在美國 midazolam 只能注射, 不能口服用在精神科上。

BZD 及酒精等藥物所引起的記憶力障礙, 是前行性記憶力喪失 (antegrade amnesia), 病人不記得事故發生前所發生的事情。(有別於由電痙攣治療或腦震盪所引起的, 病人不記得事故 [電療或車禍] 後所發生的事情, 稱後行性記憶力喪失)。

BZD 的分類無臨床意義

依據藥理學上的功能來分 BZD 實在不具任何意

義，因為BZD大多是與我類同（me-too）的藥，它們相似處比不同的地方來得重要，其功能的分別，只是藥商想出來的一種行銷策略。抗焦慮的功能和催眠的功能，只賴BZD劑量上的控制，量小可做抗焦慮劑，量大則變成催眠劑。在藥理上病人沒有理由同時服用兩種或兩種以上的BZD。

過去一種BZD一旦專利期限快到時，藥廠就在3,000多種的BZD中，再找一新藥劑作臨床試驗，然後再申請新的專利，來保護他們商業上的利益。筆者認為任何因宣傳新型BZD效率的差別，因而導致藥品價格上的差別是不合理的。

BZD-GABA_A-Cl⁻ 離子通道蛋白質複合受體

Cl⁻ 離子通道的打開及關閉

圖1是由筆者以前發表過文章中的一個表（Shen 1991）加以更新的。由圖1顯示，中樞神經細胞的氯離子通道（chloride ion channel，簡稱為Cl⁻離子通道）一旦打開，臨床上人體就會產生在本章上一小節所敘述過的五項藥理功能。反之，Cl⁻離子通道一旦關閉，人體就會產生和上述五項藥理功能完全相反的症狀，如焦慮、興奮、肌肉緊張、容易發生痙攣及「記憶不會減退」等。

所有的Cl⁻離子通道受體促進劑（agonists），包括酒精、巴比妥胺酸鹽類，meprobamate類及A型 γ -aminobutyric acid（GABA_A）都可以促進這種通道的打開（見圖1），而使Cl⁻離子自由地由細胞外移入細胞內（Paul et al. 1981）。GABA_A與調整情緒無關，它可調整肌肉的緊張和鬆弛。反之，Cl⁻離子通道受體的拮抗劑（antagonists），包括picrotoxin及bicuculline等，因它會使Cl⁻離子通道受體產生阻斷的作用，所以就使這種通道關閉。

GABA_A本身不是體外來的藥劑，它是一種中樞神經本來就有的介質，這種介質分佈相當豐富，約佔腦中所有各色各樣傳遞介質的40%以上。（多巴胺、NE及5-HT各佔不到1%），GABA_A的主要功能是與Cl⁻離子通道受體結合，促進通道的開通，促使Cl⁻離子移進細胞內。

BZD必需經過GABA_A才能打開Cl⁻離子頻道

GABA_A除了跟本身的促進劑（如muscimol）及拮抗劑（如bicuculline）的兩受體作用以外，還能與Cl⁻通道受體及BZD受體結合作用（圖1）。GABA_A本身有專門與BZD作用的受體，由這些受體形成的複合體就稱為BZD-GABA_A蛋白質複合受體。這個複合受體加上Cl⁻離子通道受體，就是圖1全部的BZD-GABA_A-Cl⁻離子通道蛋白質複合受體（BZD-GABA_A-chloride ionophore protein complex）

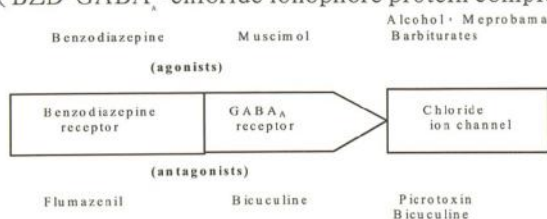


圖1 BZD-GABA_A-Cl⁻ 通道蛋白質複合受體
（資料來源：更新於Shen WW, Keio Journal of Medicine, 1991, 有重印許准。）

BZD-GABA_A-Cl⁻離子通道蛋白質複合受體的BZD受體，能與外來的促進劑（即BZD）接合，就可以提高GABA_A藥理上的功能，因而間接地促進GABA_A與Cl⁻離子通道受體結合，而產生五項藥理功能。

酒精、meprobamate、巴比妥胺酸鹽類等（GABA_A以外的Cl⁻離子通道受體促進劑）與BZD不相同的地方，是前者可以直接促進Cl⁻離子通道的打開，如果過量使用，病人有致死的可能；但是後者不能直接和Cl⁻離子通道受體作用，它一定要經過GABA_A，才能促進Cl⁻離子通道的打開，因此大量服用BZD，也沒有生命危險。

BZD可以提高GABA_A的濃度

BZD能提高腦中GABA_A的濃度，進而增加GABA_A與Cl⁻離子通道受體結合的能力，間接地促使其通道打開使Cl⁻離子進入細胞內。如果GABA_A在腦突觸間隙的濃度低時，BZD可以增高GABA_A濃度及其功能。但是如果GABA_A濃度高到飽和狀況時，BZD就無用武之地。

BZD濃度能使GABA_A的濃度曲線左移（shift to the left），這種現象是類似氧氣和紅血素-氧氣飽和度曲線的現象（見圖2）。所以一般說來，BZD極為安全，即使單獨過量使用，病人致死的可能性幾乎沒有。

Benzodiazepine 濃度曲線

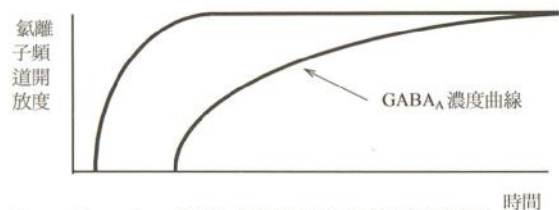


圖2 Benzodiazepine (BZD) 濃度與GABA_A 濃度曲線的關係
（GABA_A是存在腦部的介質，不是外來的藥物，它能與氯離子通道受體直接結合，而使該通道打開，但是兩者的結合及通道開放度有個限度，一直到所有GABA_A與氯離子通道受體結合用完為止。BZD是外來的藥物，它只可促進GABA_A濃度的增加，而間接地增加GABA_A與氯離子通道受體組結合度；因此就是服用大量的BZD，也不會造成生命危險。）

Flumazenil是BZD受體的一種拮抗劑

如圖1所示，flumazenil是BZD受體的一種拮抗劑。服用flumazenil後，可以取消BZD受體促進劑（即BZD）所引起的五項藥理功能。用midazolam麻醉作胃鏡或其他內科檢驗後，打一針flumazenil，病人可以馬上清醒過來。

Flumazenil也用在因患肝腦病症（hepatoencephalopathy）而昏迷的病人，暫時減輕其昏迷狀況。不知什麼原因，患有肝腦病症的病人，血液中的BZD濃度很高，這些過高的BZD使病人昏迷不醒（Rothstein et al. 1989）。

BZD代謝半衰期及脂肪溶解度

半衰期:

BZD的生物性可利用率（bioavailability），取決於各種BZD解毒（detoxification）代謝半衰期

(half life) 的長短，及脂肪的溶解度 (solubility) 兩個因素。BZD進入體內後，在血清中藥物濃度從最高值，降到一半值所需的時間叫做半衰期。

長效BZD: 代謝半衰期長的BZD叫做長效 (long-acting) 的BZD，它們有：

Diazepam	50-150 小時
Prazepam	30-120 小時
Chlorazepate	50-100 小時
Flurazepam	24-100 小時
Nitrazepam	24-36 小時

短效BZD: 短效 (short-acting) BZD的代謝半衰期比較短，它們有：

Lorazepam	10-18 小時
Oxazepam	4-10 小時
Temazepam	5-8 小時
Alprazolam	12-15 小時
Triazolam	3-5 小時

短效的五種BZDs中，前三者 (lorazepam、oxazepam和temazepam) 是3-hydroxylated BZD。其分子式B環中，第三個位子，有hydroxyl (OH) 基，它們不必再經由肝臟的解毒代謝作用，能直接與尿甘酸 (glucuronic acid) 結合形成BZD尿甘酸結合物，它與水的溶解度很高，所以很容易從尿中排出體外。其他大部份的BZD都要經過肝臟解毒代謝後，才能與尿甘酸結合 (Shen 1995; Shen 1997)。因此老年人及肝功能不好的病人，理論上應使用短效的OH-BZD。

短效BZD容易產生BZD戒斷症狀

短效BZD的血濃度比起長效的BZD的血濃度容易下降。由於BZD有耐藥性和依藥性，病人長期服用BZD會上癮，一旦停用，BZD血中濃度下降，就會產生BZD戒斷症候群 (withdrawal syndrome)，這些症狀就是BZD五項藥理功能的相反症狀，如煩躁不安、失眠等。使用短效的BZD如triazolam等，因其代謝速度快，血中濃度容易快速降低，而發生戒斷症狀，有些病人連續用一星期以上的短效BZD作催眠用途，一旦停藥就會產生輕度的戒斷症狀，反而不能安眠。這種現象稱為反彈性失眠 (rebound insomnia)。

一般說來，用長效BZD比較不會發生臨床上的戒斷症狀，因為藥物會在人體內慢慢解毒，排出體外，血濃度逐漸降低。然而長效BZD較容易在體內累積，因此服用長效BZD的病人，有些在白天會嗜睡。有些病人 (尤其是年老病人)，用長效BZD一週後，就開始出現輕微程度的前行性記憶力障礙。

脂肪溶解度

每種BZD都有相當程度的脂肪溶解度，否則就不能傳到腦部，溶解到腦細胞裡，產生上述五項藥理功能。每種BZD都有不同的脂肪溶解指數。根據Greenblatt和Miller在1994年發表的研究報告，以diazepam當做1.00為基準，四種常用的BZD的脂肪指數如下：

Midazolam	1.48
-----------	------

Diazepam	1.00
Lorazepam	0.48
Clonazepam	0.28

由上述可見diazepam比可被尿甘酸直接結合的lorazepam，容易傳到含脂肪的細胞裡，而發生藥理作用，因此病人在服用diazepam後，可以快點發生鎮靜，甚至睡覺。有些病人抱怨lorazepam，對催眠比較無效，要求換成以前用過的diazepam，醫生不應該一開始就懷疑病人，有濫用藥物的傾向，病人的要求可能是合理的。

擁有含高脂肪溶解度指數的BZD，不一定留在腦部細胞較久。服用一段時間後，還未排出體外的BZD，在人體中會重新再分佈，傳送到腹部，在肚皮脂肪細胞儲藏，這裡的BZD不會產生上述五項藥理功能。

BZD不同的半衰期和脂肪溶解度，決定於它在人體分佈的位置。有兩個相當複雜的變數，使正確判斷各種BZD的生物活用率 (bioavailability) 頗為困難。醫師只能善用其臨床經驗，好好調整藥量，以達到預期的臨床療效，而且避免不必要的副作用。

BZD的臨床適用範圍

雖然BZD有很普遍的臨床用途，但在精神醫學用藥上，除了用做解毒 (detoxification) 酒精戒斷 (alcohol withdrawal) 的病人以外，很少非用BZD不可的臨床情況。換句話說，BZD在任何精神科疾病上的治療，只是治標而不是治本的用途。如果病人長期服用BZD，但是還有睡眠障礙，原因很可能是沒有用到治本的藥劑。

根據DSM-IV (APA 1994)，焦慮疾患 (anxiety disorders) 包括恐慌疾患 (panic disorder)、懼怕 (phobia)、強迫性疾患 (obsessive-compulsive disorder, OCD)、創傷後壓力疾患 (posttraumatic stress disorder)、急性壓力疾患 (acute stress disorder) 及廣泛性焦慮疾患 (generalized anxiety disorder) 等。

所有的焦慮疾患均不用BZD做為主要的藥劑，而只用做輔助性的藥劑使用。雖然十年前，美國精神科醫師曾流行使用高劑量的BZD (如alprazolam) 來治療恐慌疾患，但是後來發覺抗憂鬱劑 (包括選擇性血清素再吸收抑制劑 [selective serotonin reuptake inhibitors]、venlafaxine、clomipramine及單胺氧化酵素抑制劑 [MAOI]) 比較有效又沒有藥癮的危險。但是paroxetine以外的SSRIs及clomipramine對廣泛性焦慮疾患沒有療效，需用venlafaxine或MAOI。

Diazepam可以用來控制癲癇重積狀態 (status epilepticus)，和解除肌肉縮緊 (muscle spasm)。Clonazepam是用做抗癲癇劑。BZD也用來控制一些抗精神病劑所引起的錐體外徑症狀 (extrapyramidal symptoms, 或簡稱EPS)，如急性肌肉緊張異常 (dystonia)、靜坐困難 (akathisia) 及巴金森症狀 (Parkinson's disease) 等。

以BZD當做輔助性藥劑使用的精神疾患也包括躁鬱症、精神分裂症、憂鬱症、失眠等。BZD大部分是用來治標，不在治本。

酒精戒斷症狀的處理

酗酒成癮，一旦突然停止喝酒，會產生不同程度的酒精戒斷症狀。酒精戒斷和BZD戒斷所產生的臨床症狀完全一樣。症狀嚴重的程度取決於藥癮程度、用藥的時間及產生戒斷症狀前的用藥量（Shen 1991）。戒斷症狀（APA 1994）包括煩躁不安、全身發汗、顫抖、頭痛、失眠等，嚴重時還有視、觸及聽的幻覺，病人有報導看到昆蟲、螞蟻等；更嚴重時還有痙攣和譫妄。由酒精戒斷引起的譫妄特別稱之為震顫性譫妄（delirium tremens）（APA 1994）。

處理酒精戒斷症狀，可暫時用BZD，有時則需用大量靜脈注射，先來解除病人不舒服的戒斷症狀，然後再慢慢地有系統地，逐日減低BZD的劑量。大約7-10天內，大部分的酒精戒斷症狀就會消失。如果用長效的BZD如diazepam，則不用每天減量，因為diazepam可以慢慢地解毒排出體外，它本身也可以有系統的自動減低藥劑量（Sellers et al. 1983）。

用BZD來處理酒精戒斷，是利用兩劑的交互耐受性（cross tolerance）。BZD能間接地，酒精能直接地，與Cl⁻離子通道受體作用（見圖1）。BZD、酒精、巴比妥胺酸鹽、meprobamate等藥，彼此間也都有交互耐受性及交互依賴性（cross dependence）。

Zolpidem及Zopiclone 與BZD構造式不同但作用相似

Zolpidem及zopiclone也與BZD-GABA_A-Cl⁻離子通道蛋白質受體作用，化學構造式上，zolpidem是屬於imidazopyridine，而zopiclone是cyclopyrrolone。兩者與benzodiazepine的構造式不一樣，因此理論上兩者應該稱為非BZD，但是藥理上兩者都能與BZD-GABA_A-Cl⁻離子通道蛋白質複合受體作用。兩者都有類似BZD的藥理功能（Nishino et al. 1988）。

有選擇性的鎮靜（催眠）功能

在BZD的五大藥理/生理功能中，zolpidem及zopiclone特別具有鎮靜（催眠）的功能。譬如zolpidem對 ω_1 （BZ1）受體（BZD受體之一種）的結合，有特別的選擇性（Nishino et al. 1998）。

因此兩者對鎮靜（催眠）功能，比BZD較有選擇性。但對抗焦慮、肌肉鬆弛及抗痙攣的功能，則比BZD差。但是兩者和BZD一樣，有記憶力減退的功能。Zolpidem的半衰期只有3小時，而zopiclone為6小時（Nishino et al. 1998）。臨床上兩者常常遇到嚴重記憶力減退的個案。

臨床上的應用

既然BZD的臨床應用，只做為輔助性藥劑使用，而不做為主要性藥劑（見本章前面小節）。因此這些非BZD的鎮靜劑，在實際臨床上，不論療效或副作用來說，都不比一般的BZD好多少。一個病人如果長期服用鎮靜劑，而仍有症狀（如睡眠障礙

等），精神科醫師就要診斷病人有沒有憂鬱或焦慮疾患，而選用抗憂鬱劑。

病人服用這一類的藥再加上一種BZD，也是犯上了polypharmacy的毛病，應該在兩者間選一種即可。

結語

由於BZD的安全性，廿一世紀的醫師，沒有理由不用它，而用或改用其他和BZD有交互耐藥性如巴比妥胺酸鹽或meprobamate等的藥。

既然BZD會產生耐藥性及依賴性，因此一開始開處方就要小心。醫師和病人要維持良好的關係。一旦開了BZD的處方就得好好的指導病人，贏得病人的合作。若發現藥量越來越大，而病人焦慮症狀或睡眠障礙沒有主觀上的改善，則不但要懷疑病人心理上及身體上是否成癮，而且還要懷疑診斷是否正確。

BZD是一種很有效、副作用少及安全度高的藥物，但是用BZD來治本的精神科疾患並不多。它可用來減輕各種精神科疾患帶來的不適症狀。醫師對此藥的短期用途應有信心。

若長期使用BZD，則應想到，用其他精神藥物來取代BZD之可能性，甚至完全停用BZD的可能性（Zitman and Couvée 2001）。

最近Löv等在基礎醫學上的實驗，發現BZD五大功能中的抗焦慮症狀的治療，是由limbic system中 α_1 型的GABA_A受體作用，而不是由 α_2 型的GABA_A受體作用的結果（Löv et al. 2000）。這方面的繼續研究，將來可以研發出比較沒有鎮定副作用的抗焦慮藥劑。

目前在美國精神科醫師的全部精神藥物處方中，BZD只佔32.1%，抗憂鬱劑則佔62.3%（Pincus et al. 1999）。在全美國十大用藥中，有三項是抗憂鬱劑（fluoxetine、paroxetine及sertraline）。精神科醫師應抱著不恥下問的態度，和其他醫師協商、會診，尋求進一步對病情的了解，找出最適當的藥物，給病人有效的治療。

參考文獻

（因篇幅有限，參考文獻略）

（資料來源：經作者允許節錄自：「21世紀臨床精神藥物學」，合記出版社2002年）