

抗憂鬱劑與自殺危險性

張虹雯（彰化師範大學社區心理諮商中心助理研究員）

壹、前言

憂鬱症、愛滋病及癌症並列二十一世紀威脅人類身心健康的三大疾病。成人罹患憂鬱症之終生盛行率約為15%，青少年為4-8%、兒童則為2%（廖士程與吳佳璇，2005；Chan與Hung，2006）。世界衛生組織指出：憂鬱症是僅次於心血管疾病，影響人類健康及醫療支出的重要疾病，且憂鬱症往往造成病患在人際、職業家庭功能上的極大損害。上述數據與陳述顯示憂鬱症影響人口之鉅與影響層面之廣，心理與精神相關專業莫不積極投入憂鬱症的相關治療與研究。

心理諮商相關專業人員有愈來愈多的機會接觸到憂鬱情緒、憂鬱症或自殺意念與自殺企圖的當事人，這些當事人除了接受心理諮商之外，往往還同時接受藥物治療，這使得心理諮商專業人員接觸藥物議題的機會大為增加。當事人可能在諮商情境中陳述對服藥的想法、感受與藥物副作用，心理諮商專業人員也可能需要與精神科醫師討論當事人的用藥情形。筆者認為，身為一位心理諮商專業人員，除了嫻熟於諮商理論與諮商技巧之外，對憂鬱症用藥的基本知識與相關議題也應要有所掌握。

本篇文章主要就目前被廣泛使用的抗憂鬱劑藥物—選擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor，以下簡稱SSRI)是否可能增加自殺危險性進行探討，其中又以fluoxetine(商品名：prozac百憂解)為主要探討重點。此外，由於不同領域對當事人的稱謂不盡相同，在本文中，服用精神科藥物者以患者稱之，在心理諮商領域則以當事人稱之。

貳、SSRI與自殺危險性

一、憂鬱症的臨床表徵

憂鬱症的臨床表徵包括有：憂鬱心情、對過去喜愛的活動失去興趣或喜樂、體重改變、睡眠問題(失眠或嗜睡)、失去精力、無價值感與罪惡感、注意力與判斷力下降，及出現自殺意念(suicide idea)、自殺企圖(suicide attempt)與實行自殺(committed suicide)，其中尤以自殺意念與自殺行為造成的傷害性最為嚴重(孔繁鍾編譯，1999；黃隆正與李明濱，2003)。憂鬱症患者的攻擊行為包含傷害自己及傷害他人兩種型式(Walsh與Dinan，2001)，在本篇文章中，主要關心的是憂鬱症患者的自我傷害行為。

憂鬱症的成因目前並無定論，一般

來說，生物因素、社會因素及心理因素被視為重要的影響因子，相對地，在有關憂鬱症的治療部分，藥物治療、認知治療及人際關係治療都被認為對憂鬱症患者有明顯的幫助。何種最有成效？目前並無定論，至目前為止，研究結果傾向支持合併藥物與心理治療可能是最佳的選擇(王逸文，2004；杜仲傑、沈永正、楊大和、饒怡君與吳幸宜，2002；林梅鳳，2001)。在本篇文章中，主要著重在生物因子及藥物治療的討論上。

二、憂鬱症的生物成因與藥物治療

在人類及動物試驗中，血清素(serotonin, 5-HT)皆被證實與攻擊行為有關。Walsh與Dinan(2001)回顧相關動物研究，研究結果支持血清素與攻擊行為的相關，被馴服(定義：對人類的攻擊力下降)的老鼠與狐狸，其體內的血清素的代謝物5-HIAA(5-hydroxyindoleacetic acid)都比未馴服者來得高，血清素偏低與衝動控制力受損及無法控制的衝動攻擊行為有關。在人類試驗中，血清素的不正常分泌則被證實與憂鬱症的發生有關，特別是腦脊髓液(cerebrospinal fluid, CSF)中5-HIAA會直接影響血清素的功能。5-HIAA偏低的憂鬱症患者會比5-HIAA位在正常值的憂鬱症患者更容易出現自殺企圖、反覆自殺企圖及攻擊他人的情形(Walsh與Dinan, 2001)。

三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants, 以下簡稱TCAs)是最早被製造出來治療憂鬱症的藥物，它不僅作用於血清素上，同時也作用於正腎上腺素，由於其強烈的抗膽鹼、抗組織胺、抗腎上腺素及抗多巴胺等作用，造成病患的不舒服，也

減低其服藥的順從性，故很快被其他藥物取代(張豫立、周美惠與林明芳，2002；Preston、O'Neal與Talaga, 2005)。

SSRI藥物的主要作用是抑制突觸前神經細胞血清素的再吸收，而達到減緩憂鬱症的效果，由於僅作用於血清素，故其副作用較三環抗憂鬱劑少，再加上較不易中毒、服藥過量也不至於影響生命安全，因而被視為治療憂鬱症的第一線用藥。fluoxetine(學名：fluoxetine；商品名 prozac百憂解、fluxen克憂 等，以下皆以學名稱之)是SSRI的代表劑，它於1973年被成功研發出來，1988年美國食品藥物局正式核准上市，之後paroxetine、sertraline、fluvoxamine、citalopram等SSRI藥物陸續上市(沈武典，2002；羅瑋萱、李怡慧與林嘉音，2004)。在本篇文章中，主要以fluoxetine及相關研究作為主要的陳述重點，並加入其他SSRI藥物的研究結果。

Fluoxetine上市之後，被視為是減緩憂鬱情緒的最佳選擇，不僅作為治療憂鬱症患者之用，同時也廣泛地用在治療其他持續出現心情低落症狀的一般患者上。但在fluoxetine被廣泛使用後不久，開始出現服用fluoxetine是否增加自我傷害可能性的爭議，而引發媒體的關注及後續研究的探索。

三、SSRI與自殺危險性間的關聯性

1999年10月，英國健康守護(The Health Correspondent with the Guardian)報導以下兩個案例，一位英國的教師在服用fluoxetine十一天後，先行掐死妻子後自殺；一位美國籍男性因憂鬱與焦慮症狀開始服用fluoxetine，不久，在刺死妻子

後自殺(引自Walsh與Dinan, 2001)。這篇報導描述服用fluoxetine後會產生靜坐不能(akathisia)的狀況，這是一種奇怪、不安、急躁的狀態，患者會因而衝動地傷害自己或別人。此外，時代雜誌報導一位因人事與專業壓力造成憂鬱情緒的警察署長，在服用fluoxetine後表現失去控制及判斷力損傷等狀況，該報導並將上述變化歸因於藥物的副作用(引自Walsh與Dinan, 2001)。上述案例的報導，引發許多服用SSRI藥物者的不安與恐慌，以及研究者的注意。

SSRI藥物被用來減緩憂鬱症的症狀及減低自殺的危險性，但卻可能引發更高的危險性，之間的弔詭引發許多研究的探討。研究結果部分支持、部分反對fluoxetine與自殺危險性的關聯，以下一一陳述之。

英國藥品安全委員會(Committee on Safety of Medicine, 以下簡稱CSM)、美國食品及藥物管理局(the US Food and Drug Advisory Committee, 以下簡稱FDA)分別於1990、1991年發表聲明：無足夠證據支持包括fluoxetine在內的抗憂鬱劑與自殺及攻擊行為的關聯性，但同時CSM亦指出後繼研究應持續探討fluoxetine及其他抗憂鬱劑與攻擊行為的關聯，以提供醫師在用藥上的參考。

Walsh與Dinan(2001)回顧2000年之前有關SSRI與攻擊、自殺行為的相關研究，並做出以下三個結論：

(一)絕大多數的研究結果並不支持服用SSRI與攻擊行為的相關性，相反地，SSRI被證實在減緩攻擊行為上有明顯的助益。少數研究發現有部分的患者在接受SSRI藥物治療的初期會出現焦慮的情

形，極少數則會出現靜坐不能(akathisia)的現象，但上述症狀通常在停止服用藥物後即會消失。

(二)在包含安慰劑的控制組試驗中，研究結果顯示：fluoxetine並不會比其他抗憂鬱劑出現較高的攻擊行為，且與安慰劑組相較，fluoxetine可以減低攻擊行為的發生。

(三)針對fluoxetine與自殺行為所形成的關連性知覺，Walsh與Dinan認為這可能與患者在開始服用fluoxetine時，本來就有較高的自殺風險有關，由於fluoxetine較不易中毒、安全性較佳等特性，使得醫師在面對一個有自殺意念或自殺企圖的病患時，傾向開給病患fluoxetine，而非TCAs，再者，fluoxetine需要2-4週的時間才可以發揮療效，而少數服用fluoxetine且出現攻擊行為者皆發生在治療早期階段，藥物可能根本還沒有發揮療效，上述因素也許可以解釋服用fluoxetine可能提高自殺危險性的錯誤知覺。陳俊雄與夏一新(2005)同樣指出，憂鬱症患者的計畫性自我傷害行為可能混淆服用fluoxetine與自殺行為關聯性之研究結果，再者，服用fluoxetine會伴隨自殺危險性的增加，其可能原因來自藥物的副作用，而非藥物的主作用。

Khan、Khan、Kolts與Brown(2003)匯整九個FDA核准的抗憂鬱劑臨床試驗研究資料，試圖比較SSRI、非SSRI抗憂鬱劑及安慰劑三組患者在自殺完成(completed suicide)上的差異，但不包含自殺意念(suicide idea)及自殺企圖(suicide attempt)等變項。共有48277位憂鬱症患者的資料被分析，其中有77位在試驗期間自殺身亡(SSRI組38位，非SSRI抗憂鬱劑組34位，

安慰劑組5位)。研究結果發現：三組的自殺率並未達顯著差異水準，抗憂鬱劑組與安慰劑組、SSRI與非SSRI抗憂鬱劑組在自殺率上也沒有不同。上述研究結果反應，服用SSRI抗憂鬱劑並不會增加自殺的危險性，但服用SSRI抗憂鬱劑是否會增加自殺意念或自殺企圖則未被探索，再者，SSRI抗憂鬱劑的療效並未比非SSRI抗憂鬱劑或安慰劑來得高。

Isacsson、Holmgren與Ahlner(2005)於1992至2000年間，針對瑞典14857位自殺死亡組及26422位控制組(包含自然死亡及車禍死亡者)進行包含抗憂鬱劑在內的兩百種藥物檢驗。3411位自殺死亡組及1538位控制組之死者被檢測有抗憂鬱劑的反應，其中有SSRI藥物反應者遠較其他抗憂鬱劑者來的少，結果顯示無論對成人或青少年個案來說，皆不支持SSRI與自殺的關聯性。

但也有一些研究結果支持服用SSRI藥物與自殺危險性的關聯。Donovan、Clayton、Beeharry、Jones、Kirk、Waters、Gardner、Faulding與Madeley(2000)比較2776位被送入意外及急診部門的自我傷害患者(年齡含括17至96歲)之前服用抗憂鬱劑藥物的情形。研究結果指出：服用SSRI藥物後出現計畫性自我傷害行為的患者顯著高於服用TCAs者，再者，服用SSRI藥物者出現有最高比例的計畫性自我傷害行為，服用amitriptyline者出現最少的自我傷害行為。Kaye(2004)的研究結果指出：在服用抗憂鬱劑後10天內，患者的自殺企圖明顯增加，一個月內的自殺比率仍高，此外，服用amitriptyline、fluoxetine、paroxetine、dothiepin組間的自殺率並無明顯差異。

雖然多數研究並不支持成人憂鬱症患者服用SSRI後提高自殺危險性之結論，但近期內的幾篇研究，使得FDA於2005年決定展開一個為期至少一年的回顧研究，請藥品製造商提供進行安慰劑控制試驗(placebo-controlled trial)的研究資料後進行分析。目前這個研究仍在進行中，在研究結果揭曉之前，FDA針對成人服用抗憂鬱劑提出以下警告：

(一)在使用抗憂鬱劑治療成人憂鬱症患者時，應持續觀察其憂鬱症病況的變化及自殺想法或行動增高的可能性，特別是在治療早期、劑量改變(增加或減少)時，更應特別注意。

(二)在服用抗憂鬱劑後，如有發生病況變差(包含自殺意念與自殺行為的增加)時，需接受健康照護專業的評估。

綜合上述研究結果，多數研究支持fluoxetine並不會增加憂鬱症患者的攻擊行為，SSRI仍是治療憂鬱症患者的第一線用藥。但值得注意的是，有自我傷害傾向的患者在進入治療(包含藥物與心理治療)的初期仍處在相當危險的狀態中，需要密切評估其自我傷害的危險性，以做適當的安置與處理，並等待藥物與心理治療發揮療效。再者，心理諮商專業人員一旦發現當事人在服用SSRI藥物後出現有靜坐不能的症狀時，應立即請當事人主動和醫師討論藥物，並密切評估其自殺意念與自殺企圖的可能性。

四、青少年服用抗憂鬱劑的考量

青少年憂鬱症患者服藥SSRI藥物的情形與成人患者不同，Chan與Hung(2006)指出許多證據顯示心理治療對兒童及青少年憂鬱症有相當的療效，而抗憂鬱劑

的使用，則由於其安全性及有效性而有較多的爭議。以下一一探究之：

C S M於2003年，針對兒童服用paroxetine藥物提出警告，隨後又針對18歲以下兒童與青少年服用venlafaxine以及除了fluoxetine之外的SSRI藥物提出警告與建議(引自Wong、Besag、Ssantosh與Murray，2004)。

FDA(2004)針對九種治療兒童與青少年憂鬱症、強迫性疾患及其他精神疾病的用藥進行短期(最長四個月)的安慰劑控制試驗，共涵括24個試驗，4400位患者，結果顯示在試驗初期，服用抗憂鬱劑組的自殺率(4%)明顯較安慰劑(2%)組的自殺率高。同年，FDA要求抗憂鬱劑製造商在包裝上加增兒童與青少年服用會增加自殺危險性字樣。

Isacsson、Holmgren與Ahlner(2005)針對自殺死亡及非自殺死亡者進行長達九年的藥物檢驗研究，研究結果指出：對青少年個案(15-19歲)來說，SSRI與自殺行為的關聯性較非SSRI與自殺行為的關聯性來得低。

上述研究結果呈現SSRI與自殺關連性結果間的歧異，但SSRI中的fluoxetine之療效與安全性則是較被支持的。March、Silva、Petrycki、Curry、Wells、Fairbank、Burns、Domino、McNulty、Vitiello與Severe(2004)將439位12到17歲被診斷為憂鬱症的青少年隨機分派至下列四組，進行12週的試驗：合併fluoxetine與認知行為治療組、單獨服用fluoxetine組(雙盲)、單獨進行認知行為治療組以及安慰劑組(雙盲)，並在試驗結束後施測兒童憂鬱症量表。研究結果顯示，合併fluoxetine與認知行為治療組的效果最好、單獨服用flu-

oxetine組次之、單獨進行認知行為治療組再次之，安慰劑的效果最差，上述結果支持fluoxetine的治療效果，且單獨服用fluoxetine的效果比單獨進行認知行為治療來的好。

Wong等人(2004)在文獻回顧結果中指出：目前少數符合隨機控制試驗(randomised controlled trials)的研究資料中，僅支持fluoxetine是SSRI中唯一被證實對兒童與青少年憂鬱症具有療效的藥物，研究者並建議對於輕度與中度兒童憂鬱症個案，應先考慮心理介入的治療，如：認知行為治療、人際治療等，罹患重度憂鬱症且對心理治療反應不佳者才考慮給SSRI藥物，其中以fluoxetine為優先選擇，同時家屬與患者應被告知用藥的風險。

Whittington、Kendall、Fonagy、Cottrell、Cotgrove與Boddington(2004)回顧2004年之前，所有已發表、未發表及C S M的回顧文獻中，符合兒童與青少年服用SSRI藥物的影響之研究主題、嚴謹的研究設計(適當的隨機分配、雙盲、停用藥物後的追蹤等)之文獻進行分析，結果指出：在服用藥物的損益評估(the risk-benefit profile)中，僅有fluoxetine有較佳的療效，其餘包含paroxetine、sertraline、citalopram及venlafaxine等藥物的傷害性皆較療效來的大。

綜合上述研究結果，雖無足夠的證據支持兒童與青少年服用SSRI藥物與自殺危險性的關連性，但在SSRI藥物中，paroxetine的用藥安全性最被質疑，而fluoxetine則是唯一被支持對兒童與青少年憂鬱症有治療療效的藥物。相對於成人憂鬱症的用藥準則，心理治療應被視為兒童與青少年憂鬱症的第一治療選擇，

藥物是第二選擇。

參、結語

如何為憂鬱症當事人尋求最佳的治療方式、謀取最大的福祉是所有心理諮商專業人員的共同目標。無論是當事人先尋求藥物治療後再接受進行心理諮商，或是心理諮商專業人員在進行諮商後評估當事人須同時接受藥物治療，筆者認為，心理諮商專業人員除了持續評估其心理功能之外，如果還可以審慎評估當事人在症狀、生理功能或服藥副作用上的變化情形，並適時進行處理或轉介，這會是當事人最好的福祉。

參考文獻

- 孔繁鍾編譯(1999)。DSM - IV精神疾病診斷與統計。台北市：合記。
- 王逸文(2004)。心理治療與合併(藥物與心理)治療對慢性憂鬱症的效應。《臨床心理通訊》，24，14-17。
- 杜仲傑、沈永正、楊大和、饒怡君與吳幸宜(2002)。《變態心理學》。台北市：桂冠。
- 沈武典(2002)。21世紀臨床精神藥物學。台北：合記。
- 林梅鳳(2001)。《認知行為治療團體對憂鬱症患者的衝擊與治療效果之研究》。國立彰化師範大學博士論文，未出版，彰化市。
- 張豫立、周美惠與林明芳(2002)。憂鬱症之藥物發展新趨勢。《臨床醫學》，49，169-176。
- 陳俊雄、夏一新(2005)。選擇性血清素再回收抑制劑與自殺之關係。《台北市醫師公會會刊》，49(7)，53-56。
- 黃隆正、李明濱(2003)。憂鬱症與自殺。《台灣醫學》，7(6)，929-934。
- 廖士程、吳佳璇(2005)。憂鬱症之診斷與治療。2005年10月28日，取自：<http://ntuh.mc.ntu.edu.tw/health/681.htm>。
- 羅瑋萱、李怡慧與林嘉音(2004)。選擇性血清素回收抑制劑(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI)。《成醫藥誌》，14(6)，1-5。
- Chan, K., & Hung, S.F.(2006). Depression in children and adolescents. The Hong Kong Practitioner, 28, 31-39.
- Donovan, S., Clayton, A., Beeharry, M., Jones, S., Kirk, C., Waters, K., Gardner, D., Faulding, J., & Madeley, R.(2000). Deliberate self-harm and antidepressant drugs: Investigation of a possible link. British Journal of Psychiatry, 177, 551-556.
- FDA(2004). Public Health Advisory : Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications . October 15, 2004. <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRI PHA200410.htm>
- FDA(2005). Public Health Advisory : Suicidality in Adults Being Treated with Antidepressant Medications. June 30, 2005, <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI200507.htm>
- Isacsson, G., Holmgren, P., & Ahlner, J.(2005). Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide : a controlled forensic database study of 14857

- suicides. *Acta Psychiatr Scand*, 111, 286-290.
- Kaye, J.H.(2004). Risk of suicidal behaviour significantly increases within the first 10 days of taking antidepressants in people with depression. *Journal of the American Medical Association*, 292(7), 338-343.
- Khan, A., Khan, S., Kolts, R., & Borwn, W. A.(2003). Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo : Analysis of FDA report. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 790-792.
- March, J., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J, Burns, B., Domino, M., McNulty, S., Vitiello, B., & Severe J.(2004). Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression : Treatment for adolescents with depression study(TADS) randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 292(7), 807-820.
- Preston, J. D., O 'Neal, I. H., & Talaga, M. C.(2005). *Handbook of clinical psychopharmacology for therapist* (4th). Oakland : New Harbinger Publication
- Walsh, M. T., & Dinan, T. G.(2001). Selective serotonin reuptake inhibitors and violence : A review of the available evidence. *Acta Psychiatr Scand*, 104 , 84-91.
- Whittington, C.J., Kendall, T., Fonagy, P., Cottrell, D., Cotgrove, A., & Boddington, E.(2004). Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression:systemat review of published versus unpublished data. *Lancet*, 363(9418), 1341-1345.
- Wong, I., Besag, F., Santosh, P., & Murray, M.(2004)Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Drug Safety*, 27(13), 991-1000.