

# 認識過動症ADHD用藥

奇美醫院藥劑部藥師 林怡芬、陳家豪、陳麗芳

## 摘要

注意力不足過動症(簡稱ADHD)是一種遺傳性的神經生理的疾病，主要特徵表現包括過動、衝動與注意力難集中。全世界約有4%~8%的孩童受到影響，其致病因素包含多巴胺神經系統與正腎上腺素神經系統的迴路異常有關。其治療方式包含藥物與非藥物療法。目前，腦部的興奮劑最常被建議用來當作第一線藥物治療。雖然atomoxetine是治療ADHD的另一選擇，其為選擇性抑制正腎上腺素再回收的藥物且是唯一能有效治療ADHD之非興奮劑。然而atomoxetine僅為ADHD二線治療選擇。其他用來治療ADHD的藥物包括clonidine, guanfacine, venlafaxine, SSRI's, TCA及bupropion。此外，藥物合併心理治療、介入行為治療也可降低ADHD負面的徵狀，包括品行疾患或是反社會人格疾患的比例。

**關鍵字：**注意力不足過動症、過動症用藥、何謂過動症、attention deficit hyperactivity disorder、atomoxetine

## 壹、前言

「我的小孩老是不專心又愛東張西望，寫個家庭作業總要東摸西摸花很久的時間，上課又愛講話…」這樣類似的劇情在學校幾乎每天上演著，困擾著師長及同儕們，卻不知其為疾病所造成。注意力不足過動症(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是一種在兒童時期常見的疾病，即一般俗稱的「過動兒」。目前全世界數以百萬計的兒童及成人受其影響。

## 貳、ADHD的流行病學及分類

約5%~10%的學齡兒童受其所苦，男、女童的罹患率為3:1；成人則約有4%符合ADHD診斷<sup>1</sup>。對於患有ADHD的兒童來說，他們會因不專心、過動、衝動且無法在時間內完成作業而感到挫折及自尊心的受損，進而影響其學業。根據Biederman等學者研究發現，約有60%病童會伴隨其症狀持續到成年期，其影響層面包括兒童本身、同儕、家庭甚至整個社會<sup>2</sup>。

依1994年《精神疾病診斷與統計手冊》第四版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)把ADHD細分為以下三個分類：(1)注意力不足主導型(predominantly inattentive type)：約佔10~15%，以女性居多。(2)過動或衝動主導型(predominantly hyperactive-impulsive type)：約佔5%。(3)混合型(combined type)：此類型佔大部分(約80%)。

### 參、病因學

至今關於ADHD的病因仍未確立，根據目前研究發現其病因可能與腦中多巴胺(dopamine)及正腎上腺素(norepinephrine)功能異常有關<sup>3</sup>。致病假說如下：

#### 一、神經生理學因素

腦中多巴胺負責調節肢體運動、報償系統功能的活化、感受壓力與心理緊張狀態的情緒反應及腦部功能的執行，如數學運算及語言能力等；腦中腎上腺素調節層面包括認知、注意力集中、自主神經警覺系統的活化，同樣的也會影響腦部的執行功能。

科學家發現其成因可能與多巴脫羧酵素(dopa decarboxylase)有密切的關係。因腦前額葉皮質區(anterior frontal cortex)主要掌管注意力以及定力，當該區的多巴脫羧酵素無法正常運作就會導致過動症的發生。此外，也有科學家發現，過

動症男童的腦部前額葉皮質區(prefrontal cortex)、尾狀核(caudate nucleus)和蒼白球(globus pallidus)三個區域比同年齡沒有過動症的男童小。而前額葉皮質正是大腦抑制訊息傳遞的「命令中樞」，其他兩個部分則是負責將命令轉為行動。當抑制的訊息無法被正常傳遞時就會造成過動的產生<sup>4</sup>。

#### 二、其他因素

除以上因素外，還有很多因素都會誘導ADHD：尼古丁接受體可調節多巴胺神經系統的活性，因此抽煙造成多神經系統的破壞也被認為是ADHD的致病因素。過量的鉛易引起分心、過動、坐立不安以及影響智力的發育；此外，遺傳、食品添加物、妊娠毒血症、孕婦子癩、母體在產前或酗酒的習慣等，也都可能誘發ADHD<sup>1</sup>。

#### 肆、診斷

根據精神疾病診斷與統計手冊第四版(DSM-IV)的診斷準則，可協助診斷出是否患有ADHD<sup>5</sup>；其主要是透過病患家屬、學校師長或同事來評估病人日常生活中的行為表現，其症狀表現如下：

#### 一、過動/衝動症狀

- 1.在坐位上無法安靜做好、身體扭來扭去。
- 2.課堂中常離開坐位，坐不住。
- 3.許多不該亂動的場合，會爬上爬下或亂跑。
- 4.無法安靜的玩遊戲。
- 5.身體像馬達一樣不停的動。
- 6.話特別多。
- 7.老師問題

還沒問完，就搶先回答。8.無法耐心的等待與安靜的排隊。9.愛插嘴或打斷別人。

## 二、注意力不足症狀

1.粗心大意，無法注意細節且在工作上常常犯錯。2.無法持續注意力。3.別人說話時常常心不在焉。4.無法做好別人交代好的事。5.缺乏組織能力。6.常逃避一些需要持續專注的事情。7.常遺失物品。8.易受外界吸引。9.很健忘，常需別人提醒。

以上中九項症狀符合六項以上，且症狀已出現持續六個月以上，並同時符合下列四項標準即可診斷為ADHD：1.症狀在七歲以前出現；2.在兩種或兩種以上的場所出現(例如：學校、家庭或職業場所)；3.症狀已對社交、學業或工作造成明顯的損害；4.須排除其他精神或情緒方面疾病的診斷(如：廣泛性發展障礙、精神分裂症或其他精神異常及情緒障礙)。

## 伍、ADHD常伴隨的疾病

根據統計的數據顯示，僅31%的患者是單純患有ADHD的病患<sup>1,6</sup>。患者通常會伴隨著其他疾病，例如：學習方面的障礙、憂鬱症或其他精神方面的疾病如對立反抗疾患、行為規範障礙、情緒方面疾病(憂慮症或躁鬱症)、焦慮和學習方面的障礙<sup>7</sup>。由於破壞性行為是ADHD一個診斷的指標，因而造成男女在罹患ADHD比例上的差距<sup>1</sup>。Biederman等人發現ADHD的女童出現破壞性行為的比例較ADHD的男童少。約有六成的比例其症狀會持續到成

人，其除了有反社會行為、情緒方面疾患這些症狀外，約30%有酒精或藥物的依賴性，同時患有焦慮的比例高達50%<sup>1</sup>。

妥瑞氏症(Tourette Syndrome)也是ADHD常見的合併症之一。約有5~20%的ADHD患者患有妥瑞氏症，然而對於患有妥瑞氏症的病人而言，則有50%的機率患有ADHD<sup>7</sup>。

## 陸、ADHD治療指引<sup>5</sup>

在治療方面需將ADHD視為長期的健康照護並訂定一個治療目標，以中樞神經興奮劑為首選用藥。但American Academy of Child and Adolescent Psychiatry則提出：atomoxetine可能可以代替中樞神經興奮劑治療。同時，除了給予藥物治療外，應同時採用行為治療改善親子關係或對立反抗行為，以增進家人、師長與同儕間的關係並提升對自我評價與自我獨立的行為表現。

## 柒、ADHD的藥物治療

藥物治療的目的主要希望能夠有效的控制症狀、改善學業問題以及增進人際關係。中樞神經興奮劑是最廣泛被用來治療ADHD的藥物，而目前最新一代的藥物(atomoxetine)則為二線的用藥。此外，某些治療情緒方面的藥物也被用來輔助治療ADHD。依序分述如下：

### 一、中樞神經興奮劑

中樞神經興奮劑包括含有安非他命成份的dextroamphetamine/amphetamine

(Adderall)、dextramphetamine (Dexedrine)、methylphenidate (Ritalin及Concerta)。然而，目前台灣僅核准Ritalin及Concerta。這類的藥物主要經由抑制腦中多巴胺及正腎上腺素再回收，也可經由增加單胺類(monoamine)的物質釋放到細胞外，以增加自主神經系統的活性及產生中樞神經的興奮作用。它除能明顯改善學齡兒童過動/衝動的症狀產生，對於注意力不集中的症狀亦有明顯的改善<sup>5</sup>。其常見的副作用包括食慾抑制、胃痛、失眠、體重減輕以及生長抑制等<sup>3</sup>。

## 二、選擇性正腎上腺素再回收抑制劑

Atomoxetine (Strattera)，是FDA核准用來治療幼童及成人之注意力不足過動症的最新藥物，作用機轉為經由阻斷正腎上腺素再回收到突觸前神經細胞。它不屬於中樞神經興奮劑，也非管制藥品，使用時機為：中樞神經興奮劑治療效果不佳時使用的二線用藥。近來諸多學者探討atomoxetine與中樞神經興奮劑在治療效果與副作用上的差異<sup>8,9</sup>。

### (一)、療效比較方面探討

Yufeng Wang等人研究結果顯示，以6~16歲符合DSM-IV的ADHD病童作為研究對象，採取隨機、雙盲方式進行。分別給予atomoxetine (0.8~1.8 mg/kg/day, n=164)或Ritalin (0.2~0.6 mg/kg/day, n=166)，持續治療八週之後，觀察兩種不同藥物之有效性與耐受性。實驗結果發現，在有效性方面有77.4%及81.5%的病童分別對atomoxetine及Ritalin有

反應，但兩組並無顯著差異( $p < 0.404$ )。H.Lynn Starr等人研究為針對6~16歲符合DSM-IV的ADHD病童、Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS)  $\geq 24$ ，(ADHD-RS此量表需評估18種症狀之表現程度，分數為0~1分，0分表示完全沒有該症狀表現，而3分表示症狀屬嚴重程度，其最小積分為0分，最大積分為54分，分數越高表示症狀越嚴重)；及Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-SI)分類屬於中度或重度的疾病。採隨機分組方式，分別給予atomoxetine (1.1  $\pm$  0.4 mg/kg/day, n=58)或Concerta (32.8  $\pm$  10.9 mg/day)。在治療1~2週後對於病情兩組皆有明顯改善，但無顯著差異。在治療第三週時發現Concerta治療效果(ADHD-RS score降低 $\geq 30\%$ 的比例)明顯比atomoxetine佳(77.4% vs. 61.1%,  $p < 0.03$ )；ADHD-RS score降低 $\geq 50\%$ 比例結果亦同(58.3% vs. 35.2%;  $p < 0.006$ )。此外Clinical Global Impression-Improvement of Illness (CGI-I score)  $\leq 2$  (進步或大幅進步)的比例中樞神經興奮劑也明顯優於atomoxetine (68.4% vs. 49.1%,  $p < 0.01$ )。

### (二)、Atomoxetine與中樞神經興奮劑的安全性評估

依Yufeng Wang等人研究顯示，給予atomoxetine副作用發生的比率明顯較Ritalin高，包括焦慮(37.2% vs. 25.3%;  $p < 0.024$ )，噁心(20.1% vs. 10.2%;  $p < 0.014$ )，困倦(26.2% vs. 3.6%;  $p < 0.001$ )，暈眩(15.2% vs. 7.2%；

$p < 0.024$ ) 以及嘔吐(11.6% vs. 3.6%;  $p < 0.007$ )。而根據H. Lynn Starr等人研究結果則出現不同意見，認為兩者副作用(包括上腹部疼痛、失眠、頭痛、噁心、困倦等)發生的機率無明顯差異(Concerta v.s atomoxetine, 19.2% vs 19%)。至今，有六個atomoxetine個案出現嚴重肝損害的情形，美國FDA也發出警訊提醒，對於服用atomoxetine之患者可能會增加自殺的行為及意念。

綜整上述研究結果：Atomoxetine治療效果並不亞於Ritalin，但其副作用發生的機率卻較Ritalin高；而長效型的Concerta治療效果則較atomoxetine佳，而病人對於這兩種藥物的耐受程度也不相上下。

### 三、其他類

中樞神經興奮劑治療效果不彰時三環抗憂鬱劑、選擇性血清素再回收抑制、單胺氧化酶抑制劑、clonidine、granfacine、bupropion和抗精神病藥都曾被用來第二線藥物<sup>3,10</sup>。但這些藥物都因其療效和副作用的關係，僅能當作替代性的治療，如chlorpromazine、haloperidol這類的藥品可減輕過動或破壞性行為的表現，但卻不能改善認知或專心方面的問題，療效也比中樞神經興奮劑或抗憂鬱劑更差，大量服用還會降低認知的功能，並損害學習能力<sup>3</sup>。

### 捌、結論

目前的藥物尚未能完全治療ADHD，但藉由藥物可改善ADHD的核心症狀。由

於其療程長，應教育患者及家屬勿因病情改善而擅自停藥，導致病情覆發。儘管已有最新型的藥物(atomoxetine)上市，但目前仍以中樞神經興奮劑為最有效的一線用藥；其治療上若能合併行為治療或心理諮商則可協助過動兒融入團體和正常孩童一般，擁有健全身心發展的人生。

### 參考資料：

1. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*. 2005; 57: 1215-1220.
2. Barkley RA FM, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol*. 2002; 111: 279-289.
3. Smoot LC, Boothby LA, Gillett RC. Clinical assessment and treatment of ADHD in children. *International journal of clinical practice*. 2007; 61: 1730-1738.
4. Brennan AR, Arnsten AF. Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1129: 236-245.
5. Rappley MD. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder. *The New England journal of medicine*. 2005; 352: 165-173.
6. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*. 1999; 56: 1088-1096.
7. 周正修、陳錫洲、陳永煌等。注意力不足過動症得診斷與治療。 *基層醫學*。22: 304-310.



8. Wang Y, Zheng Y, Du Y, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2007; 41: 222-230.
9. Starr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African- American children with ADHD. *Journal of the National Medical Association*. 2005;97:11S-16S.

---

# Treatment of Attention deficit hyperactivity disorder

Yi-Fen Lin, Chia-Hao Chen, L. F. Chen

Department of Pharmacy, Chi-Mei Medical Center, Tainan, Taiwan

---

## Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a genetically based neurobiological disorder characterized by hyperactivity, impulsivity and difficulties in sustaining attention. That was influenced approximately 4% ~ 8% children worldwide and the pathophysiology was thought to involve alteration in dopaminergic and noradrenergic pathways. Pharmacological and non-pharmacological interventions were the way for ADHD treatment. Nowadays, cerebral stimulants are the most commonly suggested as first-line therapy for ADHD. Although the atomoxetine, the newest treatment option for ADHD, was a selective norepinephrine reuptake inhibitor and the only effective non-stimulant treatment for ADHD, it was merely suggested as second-line therapy. The others, including clonidine, guanfacine, venlafaxine, SSRI's, TCA and Bupropion, used in the treatment of ADHD had been reported. Additionally, drug therapy with psychoeducation and behavioral intervention may decrease negative outcome of ADHD, including the rate of conduct disorder and adult antisocial personality disorder.