



發行人：陳志鴻
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Ziprasidone

陳玫親、藥品諮詢組

1954年當Chlorpromazine第一次被引介到精神病用藥市場時，在精神醫學上引起了一陣旋風，也開啟了精神病用藥新的里程碑。這代表在精神病患者的治療上不再只是傳統的行為及心理治療，更包含藥物方面隨之而來的臨床療效。但直到1970年左右，這些藥物並沒有獲得極大的重視，最可能的原因是臨床上的成效不如預期，因此在1970年到1980年出現了一段治療上的瓶頸，一直到1990年第一個非典型的抗精神病藥物(atypical antipsychotics)上市，才再度於治療精神病患者有新的突破。

一般對精神病患者的治療不外乎針對各類妄想、幻覺、激躁紛亂的情緒，及脫序失控的行為加以適當的控制。由於過去不愉快的用藥經驗，許多患者會擔心在服用這類藥品後會上癮無法戒斷，又因為服用後會產生肢體僵硬、思緒不靈光、目光呆滯、頭暈、體重增加或無月經等副作用，因此病患不易遵照醫囑長期服用，而導致治療上的困難，與失敗率的上升。

目前對於精神分裂症(Schizophrenia)並沒有十分明確的定義，一般由行為表現可分為(1)正性症狀(Positive symptoms)：如幻覺、敵意、多疑、思想障礙、胡言亂語、或

病態行為等。(2)負性症狀(Negative symptoms)：如情緒冷淡、社交退卻、對週遭事物冷漠且缺乏興趣，類似憂鬱症，但抗憂鬱藥物並無法改善負性症狀。大部分的病患在剛開始發病時主要出現正性症狀，經過一段時間當病程進入慢性期時，大多數的病患會開始傾向負性症狀。

當今治療精神病藥物可分為典型(typical)及非典型(atypical antipsychotics)抗精神病藥物兩大類，這兩類藥物最大的不同點在於後者在錐體外症候群(extrapyramidal syndrome)的發生率比較低，對負性症狀的改善效果也較佳。Ziprasidone即屬於此類藥物並於2001年取得FDA核准上市。

作用機轉

Ziprasidone為Benzisothiazolyl類抗精神病藥物，其作用機轉尚不明確，研究顯示對多種神經傳導物質接受體具親和力，目前認為其抗精神病作用主要是透過對血清素第二型接受體(5-HT₂)具有高度親和力及多巴胺第二型(D₂)接受體的拮抗作用。較值得注意的是，ziprasidone對5-HT_{1A}具有較高的親和力，這是與其他非典型抗精神病藥物最大的不同點，也是ziprasidone對負性症狀改善較佳的主要原因。另外，ziprasidone對 α_2 交感神經接受體及毒蕈鹼(muscarinic)接受體親和力較小，因此在性功能障礙及錐體外路徑的副作用較其他非典型抗精神病藥物小。

藥物動力學

Ziprasidone 口服 6-8 小時後可達最高血中濃度，達穩定狀態 (steady-state concentration) 約需 3 天，所以調整劑量的觀察期不得少於 3 天。生體可用率約 60%，且食物會增加吸收；蛋白質結合率 >99%，分佈體積為 15 L/kg，半衰期約 7 小時。

Ziprasidone 主要經由肝臟代謝，形成四種主要的循環代謝物，benzothiazole piperazine sulphoxide、benzothiazole piperazine sulphone、ziprasidone sulphoxide 及 S-methyl-dihydroziprasidone，約有 20% 由腎臟排除，66% 由糞便排除，只有少量 (<1%) 以原型由尿液或糞便排除。活體外研究顯示，ziprasidone 主要經由 CYP3A4 代謝，而 ziprasidone、S-methyl-dihydroziprasidone 及 ziprasidone sulphoxide 都有延長 QTc 作用的特質。

臨床療效

1998 年，Goff DC 收錄 90 位病患為期四週的雙盲試驗，患者分別投予 ziprasidone 4、10、40、160 mg 及 haloperidol 15 mg，由 BPRS 及 CGIS 評分表(附註一)評估，結果顯示 ziprasidone 160 mg 與 haloperidol 15 mg 在治療效果上相當(45% vs 47.1%)。試驗中因較嚴重的不良反應而必須入院治療的是 haloperidol 所產生的 akathisia。值得一提的是在改善負性症狀方面，尤其在憂鬱及焦慮的改善上，ziprasidone 優於 haloperidol，並且 ziprasidone 極少發生錐體外路徑症狀、無月經及性功能障礙等不良反應。

另外，2002 年 Nishan S. 研究 ziprasidone (80-160 mg) 與 olanzapine (5-15 mg) 之間的差異，共收錄 269 位病患，為期六週的雙盲試驗。以 BPRS、PANSS、CDS 評估表評估，

結果呈現這兩種藥物在正性症狀與負性症狀的治療效果上效力相當，但體重的增加情況，olanzapine 明顯高於 ziprasidone(附表一)。

建議劑量

衛生署核准的適應症為精神分裂症，孕婦安全分級為 C 級。建議起始劑量為 40 毫克一日兩次，若需調整劑量則從服藥後第三天開始，依照病患的狀況調整至最佳療效劑量(附表二)。每日最大劑量為 80 mg bid，腎功能不全病患無須特別調整劑量。

由於 ziprasidone 經由肝臟代謝，因此肝功能不全病患應考慮使用低劑量，用於重度肝功能不全病患的經驗不足，所以使用時應更小心謹慎。

Ziprasidone 於老年人及男女性病患並不需特別調整劑量，吸煙與非吸煙者也無藥物動力學上的差異。

副作用

Low EPS liability：發生 EPS 的可能性極低，只有在高劑量下(約 160 mg/day)較可能產生。

Normalization of prolactin levels：無月經、乳漏及性功能障礙的影響甚小。

Less sedating than other antipsychotics：相對於其他非典型抗精神病藥物(如：clozapine 及 zotepine)具較少的鎮靜作用。

Reduced risk of postural hypotention：對 α_1 接受體的親和力小，因此發生姿態性低血壓的機率較低。

No anticholinergic side effects：對 M_1 接受體的影響極小，因此較無口乾、便秘、嗜睡、視力模糊或流口水的情形。

結論

相較於其他非典型抗精神病藥物，ziprasidone 體重增加的不良反應明顯較小，因而可降低肥胖帶來的副作用，例如高血脂症、糖尿病、高血壓等。Ziprasidone 也可與多數藥品併用，包括 SSRI。長期使用發生 EPS 及 TD 機率低，催乳激素(prolactin)可維持平穩，且不會因劑量調整而使低密度膽固醇及三酸甘油脂上升，而減少心血管疾病的危險因子。

附註一

BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)

CGIS (Clinical Global Impression Scale)

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

CDS (Calgary Depression Scale)

參考文獻

- 1 Goff DC, Posever T, Herz L, et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patient with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1998; 18: 296-304
- 2 Nishan S. Gunasekara, Caroline M. Spencer and Gillian M. Keating. A review of ziprasidone use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*. 2002; 62(8): 1217-51.
- 3 Peter J. Weiden, Naveed Iqbal, Alan J. Mendelowitz et al. Best clinical practice with ziprasidone: Update after one year of experience. *Journal of Psychiatric Practice*. 2002; 8(2): 81-97.

表一、非典型抗精神病藥物副作用比較表

藥物	EPS	TD	NMS	Anti-cholinergic Effect	Seizure Risk	Orthostasis	Weight Gain	Sedation	Hematologic Effects	Liver enzyme
Clozapine	+	0	+	++++	+++	++++	++++	+++++	+++	++
Risperidone	+++	+	+	+	+	++++	++	++	+	+
Olanzapine	++	+	?	+++	+	+++	+++	+++	+	++
Quetiapine	+	?	+	++	+	++	+++	+++	+	++
Sertindole	0	?	?	+	+	+++	++	+	+	+
Ziprasidone	+	?	?	+	+	++	?	++	+	++

表二、由原用藥換成 Ziprasidone 劑量調整表

	第一天	第二天	第三天	第四天	第五天	第六天	第七天	第八天以後
A. Ziprasidone 劑量	40 mg bid	40 mg bid	40 mg bid	依病患狀況調整到最佳治療劑量 每天 40-80 mg bid				40-80 mg bid
原用藥劑量	100%	100%	100%	50%				50%
B. Ziprasidone 劑量	40 mg bid	40 mg bid	40 mg bid	依病患狀況調整到最佳治療劑量 每天 40-80 mg bid				40-80 mg bid
原用藥劑量	50%	50%	50%	50%				0%
C. Ziprasidone 劑量	40 mg bid	40 mg bid	40 mg bid	依病患狀況調整到最佳治療劑量 每天 40-80 mg bid				40-80 mg bid
原用藥劑量	0%	0%	0%	0%				0%