

# 成醫藥誌



## Pharmacy Forum

發行人：林炳文  
 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

### 抗精神病藥物簡介

賴嘉鎮<sup>1</sup>、林嘉音

#### 前言

抗精神病藥物(antipsychotics)最主要的適應症為精神分裂症(schizophrenia)。精神分裂症的表現中，如：言語混亂且缺乏邏輯、妄想、幻覺等，稱之為正性症狀(positive syndrome)，而活動功能與情感表達下降、注意力不集中、社會參與度降低等，則稱之為負性症狀(negative syndrome)。一般來說，正性症狀對藥物的反應較佳，隨著年齡增加可能會漸漸減輕，病患可以回復個人及社會功能；但負性症狀通常不會因為年齡增加而改善，對藥物的反應也比較差，臨床治療較為棘手。

#### 疾病流行病學

精神分裂症的終身風險(lifetime risk)為0.2-0.7%，年發生率(annual incidence)為每10萬人中有11人，發生率因不同國家地區的人口結構、種族、地理或生活環境等而有所差異。研究發現，社經地位較低、人口生活壓力較大的地區，通常會有比較高的盛行率(prevalence rate)。胡海國等人利用中文版精神科診斷問卷表(Chinese modified Diagnostic Interview Schedule, DIS-CM)為測量工具，發現台灣精神分裂症盛行率為0.27%；2000年，簡以嘉利用台灣健康保險局資料庫20萬隨機抽樣人口進

#### 本期要目

- ▶ 抗精神病藥物簡介……………賴嘉鎮、林嘉音
- ▶ Bevacizumab(Avastin)治療眼睛黃斑部病變之安全性討論……………林姝娟
- ▶ 新藥通知……………藥品諮詢組

行分析，發現精神分裂疾病盛行率為0.46%。

#### 藥物沿革

Antipsychotics起源於1950年代，由法國醫師Henri Laborit首先發現chlorpromazine能使激動的病患冷靜下來，當時有人稱之為強效鎮靜劑(major tranquilizers)。之後，許多仿造chlorpromazine結構的藥物相繼出現，廣泛運用於臨床，由於這些藥物可減少情感的刺激反應，故有人稱之為精神安定劑(neuroleptics)；這些藥物通常使用在精神疾病患者，所以現今廣泛使用「anti」加上「psychosis」的「antipsychotics」一詞。一般而言，抗精神病藥可分為兩大類：第一代或典型抗精神病藥(first generation or typical antipsychotics, TAs)和第二代或非典型抗精神病藥(second generation or atypical antipsychotics, AAs)。

AAs至1990年晚期才陸續上市，特色為選擇性地阻斷不同亞型多巴胺(dopamine, DA)受器，對於血清素(serotonin, 5HT)、正腎上腺(norepinephrine, NE)、乙醯膽鹼(acetylcholine, Ach)受器也有不同程度的阻斷性，藉以改善TAs的副作用及對負性症狀的控制效果，因此

<sup>1</sup> 國立成功大學臨床藥學研究所

稱 AAs 為「廣效型」抗精神病藥物。大部分 AAs 結構與機轉類似 clozapine，所以也稱之為 clozapine-like antipsychotics。Clozapine 為較特殊的抗精神病藥物，1960 年代研發上市，但因嚴重血液副作用而下市；之後，發現 clozapine 對難治(refractory)病患療效良好，而又重回市場。表一為成大醫院現有之 antipsychotics。

### 效果比較

新一代的藥物效果比較好嗎？這是許多病患及醫師一直以來的疑問，之前有許多小型短期的臨床隨機試驗(randomized clinical trial, RCT)比較TAs與AAs的效果，但因結論有爭議，除了AAs不一定呈現較佳的療效外，其藥價遠高於TAs，經濟效益也遭受質疑。為了得到更明確的結果，許多大型RCT開始進行，其中最著名的研究是CATIE study (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) 及CUtLASS study (Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia Study)。此兩大型研究發現：不論是AAs或TAs都有不錯的療效，且AAs與TAs療效比較並沒有差異，研究摘要參見表二。

CATIE 或 CUtLASS 研究中，未收載台灣常用的 haloperidol，而 Stefan Leucht 等人在 2009 年發表於 Lancet 的 Meta-analysis 中，將不同劑量之 haloperidol 與 AAs 做比較，共納入 150 篇雙盲 RCT(多屬短期研究)，病患人數 21,533 人，結果發現 amisulpride、olanzapine、risperidone 與 clozapine 控制症狀效果比 TAs 更好。除了上述四個藥物，其他 AAs (如：aripiprazole、quetiapine、ziprasidone、zotepine) 與 TAs 則沒有顯著差異，因此作者認為負性症狀的控制效果不能作為 AAs 的核心價值，即使被歸類為 AAs，但不同藥物間的療效、副作用及其他特性都還是有所差異。

### 作用機轉與副作用

造成精神異常的神經傳導物質，目前以 DA 研究最為透徹。DA 藉由幾個傳導路徑傳至受器，包括中腦皮質路徑(mesocortical pathway)、中腦邊緣路徑(mesolimbic pathway)、黑質-紋狀體路徑(nigrostriatal pathway)、結節-漏斗部路徑(tuberoinfundibular pathway)。Antipsychotics 通常具高脂溶性，可通過人體血腦障壁(blood-brain barrier)，控制大腦內過度活化的神經傳導。其作用機轉為阻斷「掌管認知功能、動機、情感、反應行為的中腦皮質與邊緣路徑」的 DA 受器。但 antipsychotics 也會同時阻斷其他路徑造成副作用，舉例說明如下：

1. 拮抗黑質-紋狀體路徑：此神經路徑負責運動控制，一旦失衡(Ach 太多，DA 太少)會導致運動功能障礙，包括：靜坐不能(akathisia)、運動不能(dyskinesia)、肌肉張力異常(dystonia)、遲發性運動失調(tardive dyskinesia)、蠟樣屈曲(waxy flexibility)、齒輪狀僵硬(cogwheel rigidity)，臨床上稱之為錐體外症候群(extrapyramidal side effect, EPS)，症狀類似帕金森氏症(parkinsonism)。醫師常會處方抗膽鹼藥物(如：trihexyphenidyl 及 biperiden)來改善此狀況，但要注意抗膽鹼副作用。
  2. 阻斷結節-漏斗部路徑：正常狀況下，當腦下垂體接收到 DA 後，會抑制泌乳激素的分泌，而阻斷此機制將使催乳激素分泌增加，造成男性女乳症(gynecomastia)、漏乳症(galactorrhea)、男性性功能障礙、月經不順、體重增加等。一般當患者無法忍受副作用時，醫師會改用其他藥物。
- 除了 DA 受器，antipsychotics 尚會結合其他神經傳導物質受器，產生更多抗精神病作用與副作用。例如：阻斷 5HT<sub>2</sub> 受器能增加抗精

神疾病的效果，尤其是負性症狀，但同時影響食慾控制中樞，導致食慾增加、體重上升，並增加胰島素抗性，造成代謝症候群。如果影響Ach，則出現抗膽鹼副作用，如：口乾、便秘、排尿困難、瞳孔放大、視力模糊等。若阻斷組織胺受器，則可產生鎮靜效果。至於作用在正腎上腺素部分則會阻斷 $\alpha$ -adrenergic receptor，造成姿態性低血壓。但作用在Ach與NE同時也能加強抗精神疾病的效果。

### 少見或危及生命之不良反應

1. QT波延長(QT-prolongation)及torsades de pointes：Antipsychotics可能會造成QT波延長，其中，haloperidol最常被報導，因此行政院衛生署於96年12月19日公告：含haloperidol成分的藥品應加註「曾有精神病患以haloperidol治療而發生猝死、QT波延長和torsades de pointes之案例報告，尤其是比仿單建議更高的治療劑量和

表一、成大醫院之Antipsychotics：台灣上市年代、分類、劑量規格

年代	學名	商品名稱	中文名稱	劑量規格
<b>Typical antipsychotics (TAs)</b>				
1969	Haloperidol	Haldol	好度錠	5mg/tab
		Haldol drops	好度液 (口服水劑)	2mg/ml, 15ml/btl
		Haldol inj	好度注射液	5mg/amp
1970	Trifluoperazine	Flurazine	福樂生膜衣錠	5mg/tab
1976	Flupenthixol	Fluanxol depot	福祿安持續性注射液	20mg/ml/amp
1979	Sulpiride	Sulmatyl	思邁蒂膜衣錠	50mg/tab
		Sulpin F.C	舒復寧膜衣錠	200mg/tab
<b>Atypical antipsychotics (AAs)</b>				
1983	Clothiapine	Etumine	意妥明錠	40mg/tab
1993	Risperidone	Riper	理波膜衣錠	2mg/tab
		Risperdal	理思必妥錠	1mg/tab
		Risperdal consta IM	維思通肌肉注射用懸液劑	37.5mg/vial, 25mg/vial
		Risperdal soln	理思必妥內服液劑	30mg/30ml/btl
1998	Olanzapine	Zyprexa inj	金普薩凍晶注射劑	10mg/vial
		Zyprexa Zydis	津普速口溶錠	10mg/tab
1999	Quetiapine	Seroquel XR	思樂康持續性藥效錠	200mg/tab
		Seroquel	思樂康膜衣錠	25mg/tab
1999	Zotepine	Lodopin	絡篤平錠	50mg/tab
2002	Amisulpride	Solian	首利安錠	200mg/tab
2002	Ziprasidone	Geodon	哲思膠囊	60mg/cap
2002	Aripiprazole	Abilify	安立復錠	10mg/tab
2006	Paliperidone	Invega ER	思維佳持續性藥效錠	3mg/tab
1991	Clozapine	Clozaril	可致律錠	100mg/tab, 25mg/tab

表二、CATIE 與 CUtLASS 1 研究之比較

	CATIE study	CUtLASS 1 study
設計	雙盲隨機臨床試驗	開放隨機臨床試驗
執行國家/期間	美國/18 個月	英國/12 個月
研究目的	比較 TAs 及 AAs 的效果	比較 TAs 及 AAs 患者生活品質改善程度
病患人數	1493 人	277 人
結果	患者使用 olanzapine 可維持較久的使用時間(9.2 個月)，其他藥物則無統計學上顯著差異。	TAs 與 AAs 兩組生活品質 (Quality of Life Scale) 沒有統計學上顯著差異。
副作用評估	Olanzapine 體重增加的比例較高，perphenazine 則有較多 EPS。	TAs與AAs之間無統計學上顯著差異。
結論	只有 olanzapine 的持續性最好，但有較多體重、血糖、血脂上升的副作用。其他藥物之間則沒有差異。	不論是 TAs 還是 AAs，在生活品質、疾病控制效果與相關的花費上，皆無差異。

表三、Antipsychotics 副作用之比較

藥名	抗膽鹼副作用	EPS	低血壓	催乳激素上升	QT 波延長	鎮靜	體重增加
Aripiprazole	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Olanzapine	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+++
Quetiapine	++	+/-	++	+/-	+/-	++	++
Risperidone	+/-	+	+	++	+/-	+	++
Ziprasidone	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+/-
Clozapine	+++	+/-	+++	+/-	+	+++	+++
Haloperidol	+/-	+++	+	++	+	+	+
Zotepine	++	+/-	--	--	+/-	+	+
Amisulpride	+/-	+	++	--	+/-	+/-	+++

+/-: 少有或是只有當高劑量時才出現; +: 在平均劑量之下出現頻率較低; ++: 在平均劑量之下出現頻率中等; +++: 在平均劑量之下出現頻率較對較高; --: 無參考數據。

靜脈注射有較高的風險....」。為避免產生此類不良反應，應注意病患是否有潛在危險因子，包括電解質不平衡(特別是低血鉀和低血鎂)、甲狀腺功能低下、QT波延長之家族病史、併用會造成QT波延長的藥物(例如：fluoroquinolone 或 macrolides類抗生素)。另外，使用注射劑時，需監測病患的心電圖變化。

2. 精神藥物惡性症候群 (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)：致病機轉不明，通常發生在給藥後24-72小時內，症狀包括(1)意識狀態改變：反應遲鈍、感覺異常、木僵、譫妄、意識障礙、昏迷。(2)自主神經系統功能障礙 (autonomic dysfunction)：包括發高燒、心搏過速(心跳>90次/min)、呼吸急促(呼吸速率>25次/min)、血壓不穩、出汗、大小便失禁。(3)肢體顫抖、肌肉張力增加、運動困難、運動不能、肢體或頸部僵硬。(4)血中肌酸磷酸化酶(creatine phosphokinase, CPK)值增加，約上升100-200倍左右、橫紋肌溶解(rhabdomyolysis)及肌球蛋白尿(myoglobinuria)，甚至導致急性腎衰竭。(5)代謝性酸中毒等。

當病患發生NMS時，應先停用抗精神病藥，給予支持性療法，如退燒、補充電解質，另外也可給予dantrolene IV 2-3 mg/kg/day(max. 10 mg/kg/day)。同時密切觀察病患狀況，避免藥物交互作用，例如抑制肝臟代謝酵素的葡萄柚汁。Metoclopramide常用在促進腸胃道蠕動或止吐，因具有DA拮抗作用，併用antipsychotics將增加NMS的風險，是重要的配伍禁忌。

3. 顆粒性白血球減少(Agranulocytosis)：Clozapine最常發生此不良反應，所以使

用前要先做血液檢查。當病患WBC<3500 cells/mm<sup>3</sup> 或ANC<2000 cells/mm<sup>3</sup>時，臨床上不建議使用。台灣全民健康保險局也有嚴格的給付規範：除了限精神科專科醫師使用之外，前18週使用時，每週需作白血球檢驗，每次處方以七日為限，使用18週後，每月作一次白血球檢驗；申報費用時，應檢附白血球檢驗報告。各藥物的副作用詳見表三。

## 結論

Antipsychotics是精神分裂症主要的治療藥物，通常需終生服用。截至目前為止，並沒有任何antipsychotics被證實療效最好、副作用最少、價格最便宜等特性。熟知藥物的作用機轉、副作用與不同的特性，將可提供病患更多選擇，達到個人化的治療。

## 參考文獻

1. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* Jan 2010;36(1):48-70.
2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* Sep 22 2005;353(12):1209-23.
3. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ.* Jun 21 2005;172(13):1703-11.
4. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in

schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry. Oct 2006;63(10):1079-87.