

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¹、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

¹ 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 5HT₂ 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 α -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
Typical antipsychotics (TAs)				
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
Atypical antipsychotics (AAs)				
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/mm³ 或ANC<2000 cells/mm³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.