

# 成醫藥誌



## Pharmacy Forum

發行人：林炳文  
總編輯：張慧真  
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

### 「聰明藥」應當「聰明用」- Piracetam 臨床上如何使用？

陳儀芳<sup>1</sup>、許美英、白明奇<sup>2</sup>

#### 前言

人人都想要提高智能來增加工作及課業上的表現，現今，「聰明藥」、「神經促進劑」等名詞也紛紛出現，人類利用一顆藥丸來提升注意力、記憶力等人類認知功能已不再是夢想。

隨著醫藥產業的新興發展，我們試著延長人類的壽命，然而，我們卻無法停下身體機能老化及腦部退化的腳步，因此藥廠開始研發相關藥品，並嘗試用來幫助失智症患者改善心智功能，或處理阿茲海默症患者的記憶力退化。

目前認為，Giurgea 可能是第一個研發出單純改善認知功能(purely cognitive effect)的藥物。早在 1970 年代，學者提出“nootropic”這個詞來描述這類藥品所產生的效果，從字面上的意義來解釋，“Noos”源自於希臘的“心”，“tropic”則是“對”的意思，沿用至今，我們把這類對於改善腦部功能的藥品稱為「益智劑」“nootropic agent” (表一)。

Piracetam 與 piracetam-like 即屬這類藥品，用於腦部功能的改善，並可依照其化學結構及主要的臨床功效分為三種類別(表二)。

Piracetam (Nootropil<sup>®</sup>) 是第一個被稱為 nootropic agent 的藥品，聲稱有加強學習和記

憶的功能。在動物試驗和健康受試者的人體試驗中，發現 piracetam 可以提高腦部高階的認知功能，如：學習和記憶。以下將討論 piracetam 的相關議題。

#### 作用機轉

低劑量的 piracetam 可增加腦細胞對氧氣與葡萄糖的利用，進而加強認知能力；而高劑量時，可增加紅血球的變形性及降低受傷紅血球對內皮細胞的黏附。但 piracetam 的確切作用機轉仍是一個謎。根據研究，發現可能具有下列機轉，包括：(1)增加大腦中氧氣的利用率及細胞穿透率；(2)增加興奮神經元受體的密度；(3)改善記憶與認知功能；(4)類似 GABA 受體的作用。簡而言之，piracetam 透過影響神經與血管的功能來改善認知功能，扮演大腦功能的調節者。

#### 臨床應用

Piracetam 在 1970 年代上市，並於歐洲廣泛使用，國內衛生署核准的適應症為「對腦血管障礙及老化所引起之智力障礙可能有效」，但尚未獲得美國食品暨藥物檢驗局(Food and Drug Administration, FDA)核准。臨床上何時該使用 piracetam 也未有定論。對於治療老年認知功能減損或失智症是否有好處，意見仍分歧，且缺乏明確的證據來證實 piracetam 的療效。

近年來，我們對 nootropic drugs 治療中樞

<sup>1</sup> 國立成功大學臨床藥學與藥物科技研究所

<sup>2</sup> 國立成功大學醫學院附設醫院神經部

神經系統疾患興趣日漸增加，回顧過去三十年來已完成或正在進行的臨床試驗，其中不僅嘗試研究 piracetam 不同劑量對中樞神經系統疾病的療效，另外，也研究該藥的適應症，包括：(1)認知功能或記憶；(2)癲癇；(3)神經退化性疾病(neurodegenerative diseases) 如：帕金森氏症，阿茲海默症及失智症等；(4)中風；(5)焦慮，以下將分述。

### 失智或認知功能障礙(Dementia or Cognitive Impairment)

Piracetam 因可能具有改變細胞膜的功能、結構，以及影響神經傳導物質系統等藥理機轉，所以被用於改善老化所造成的認知功能障礙，相關研究也最多。

1994 年 Israel 等人進行一雙盲隨機試驗，共收錄 162 位罹患「年齡相關記憶受損」

(age-associated memory impairment, AAMI)的病人，分成三組，各別接受 2.4 克 piracetam、4.8 克 piracetam 及安慰劑治療三個月，此外，所有的病人也接受記憶方面的課程訓練。研究結果發現，無論接受 2.4 克( $P<0.03$ )或 4.8 克 piracetam 組( $P<0.0004$ )，相對安慰劑組在立即回憶(immediate recall)測驗的表現較好。

2008 年 Cochrane review，針對 piracetam 應用在治療失智症或認知功能障礙，研究收錄所有雙盲隨機安慰劑試驗進行評估，僅有 4 篇，且出現異質性。結果發現，使用 piracetam 組可有效改善失智症，勝算比(Odds ratio, OR)為 3.43 (95% CI 2.32-5.07)。然而，在認知功能的改善方面，相對於安慰劑組，piracetam 則未有統計上顯著的差異。作者在結論提到，多數未公佈的資訊及無法回溯的數據，都可能使文獻回顧所推導出的結果出現偏差。所以，

表一、所謂“聰明藥”和認知功能增強劑

<b>Agents once supposed to act through glutamatergic mechanisms</b> Piracetam   Aniracetam   Nefiracetam   Oxiracetam   Pramiracetam   Fipexide   Pyroglutamate
<b>Glutamatergic agents under clinical trial</b> Ampakine   Memantine
<b>Agents that affect GABA (<math>\gamma</math>-aminobutyric acid) function</b> GABA <sub>B</sub> receptor antagonist CGP 36742   Methylphenidate (Ritalin)
<b>Serotonergic agents</b> Ondansetron
<b>Cholinergic agents (licensed for Alzheimer's disease)</b> Galantamine   Rivastigmine   Donepezil
<b>Adrenergic agents</b> Adrenaline
<b>Agents that act on cerebral circulation or calcium homeostasis</b> Vinpocetine   Hydergine   Phenytoin   Nifedipine   Nimodipine   Idebenone
<b>Hormones and neurohormones</b> Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA-sulphate   Vasopressin   Adrenocorticotrophic hormone
<b>Miscellaneous others</b> Acetyl-L-carnitine   Choline   Lecithin   Ginkgo biloba   Ginseng   Antioxidants   B, C and E vitamins   Nicotinic acid, xanthinol nicotinate   Orotic acid   D-Cycloserine

(轉載自 Nature Review Neuroscience. 2002 Dec;3(12):975-9)

表二、Piracetam 及 piracetam-like 化合物

類別	藥品	臨床使用
1	Piracetam, oxiracetam*, aniracetam*, pramiracetam 及 phenylpiracetam	1. 神經保護作用 (Neuroprotective effect) 2. 認知功能障礙 (Cognitive disorder) 3. 憂鬱症及焦慮 (Depression and anxiety) 4. 肌陣攣性癲癇 (Myoclonus epilepsy) 5. 遲發性運動不能 (Tardive dyskinesia)
2	Levetiracetam, seletracetam 及 brivaracetam	抗癲癇作用
3	Nefiracetam 及 rolipram	未知臨床療效

\* 臨床上已無使用

作者認為目前證據有限，不足以支持使用 piracetam 治療失智症或認知功能障礙。

## 癲癇

有一些小型的對照試驗研究 piracetam 治療皮質肌躍症(cortical myoclonus)的療效，如：1998 年 Koskiniemi 等人執行一多中心隨機雙盲安慰劑交叉研究(crossover study)，分別比較，每天給予 piracetam 9.6 克、16.8 克及 24 克，對於治療進行性肌陣攣性癲癇(progressive myoclonus epilepsy)的有效性、耐受性及安全性，為期 6 週，共收入 20 位病人，主要以肌陣攣評定量表(myoclonus rating scale)作為主要評估指標，結果顯示，每天接受 24 克 piracetam，臨床顯著改善( $p=0.005$ )。然而，目前尚缺乏樣本數較多及設計更完整的試驗以證明 piracetam 在此適應症的有效性。目前建議起始劑量為每天 7.2 克，最大劑量每天 24 克，分 2-3 次給予。

## 中風後引起的失語症(Aphasia)

失語症定義為：伴隨腦損傷(brain lesion)所產生的描述型語言障礙。2000 年 Kessler 等人利用前瞻性雙盲安慰劑對照研究，評估 piracetam 對中風後失語症病人語言恢復情況，共收入 24 位病人，其中一組接受一天兩

次 2.4 克 piracetam，另一組則給予安慰劑。經過 6 個星期之後發現，相較於安慰劑組，piracetam 組的病人在語言功能上獲得較多改善( $P<0.05$ )。

2010 年 Cochrane review 也針對 piracetam 應用在中風後引起的失語症做了文獻回顧，結果發現 piracetam 對改善病人語言能力的證據力不足( $OR=0.46$ ；95% CI：0.3-0.7)。

## 結語

Piracetam 耐受性佳，臨床上被用於諸多病症。然而，截至目前為止，文獻呈現不一致的結果，因此療效備受爭議。衛生署核准的適應症為「對腦血管障礙及老化所引起之智力障礙可能有效」，而美國 FDA 並未核准此藥。現今我們對失智症、阿茲海默症等疾患之病態生理學仍不十分清楚，況且 piracetam 作用機轉也不明確，同時欠缺具體及客觀臨床療效證據。

未來，仍需更多大型、隨機控制試驗，以證實 piracetam 在治療失智症等相關疾病的有效性，並提供更明確的治療指引。

## 參考文獻

1. Rose SP. 'Smart drugs': do they work? Are they ethical? Will they be legal? Nat Rev Neurosci. 2002;3(12):975-9.

2. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs* 2010;70(3):287-312.
3. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev* 2005;11(2):169-82.
4. Israel L, et al. Drug therapy and memory training programs: a double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment. *Int Psychogeriatr.* 1994;6(2):155-70.
5. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.:CD001011. DOI: 10.1002/14651858.CD001011.
6. Koskiniemi M, et al. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(3):344-8.
7. Kessler J, et al. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke* 2000;31(9):2112-6.
8. Greener J, Enderby P, Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD000424. DOI: 10.1002/14651858.