

The Art of Prescribing Antipsychotics

何政龍 吳奕璋

一、前言

精神病(psychosis)是一個很難去定義的詞，且時常被作為一種侮蔑性用語存在，就算沒有精神疾病的人，只要行為不容於大眾，也會被扣『精神病』的帽子。

有精神疾病的患者，即使被治癒，也得面對社會大眾對他們負面看法的壓力。法律對此類患者有監護宣告，禁止其人管理其財產，其人被定為無行為能力。

二、流行病學

精神分裂症是最為人所知的精神疾病，「schizophrenia」一詞可譯作「分裂的心智」，它的希臘詞根是schizein（撕裂）和phren（心智）。它並不是精神病的代名詞，卻是造成精神疾病眾多因素之一，在美國盛行率約為1%，台灣約為

0.3%。約有25%至50%的病患會有自殺行為，10%會成功。相較於正常人，此類患者壽命會縮短約20至30年，不單單是自殺行為的成功，心血管疾病、不好的生活型態如抽菸、不正常飲食、缺乏運動、肥胖、糖尿病等等，都是影響病患身心狀態及預後的重要因素。

三、臨床特性

根據DSM-IV和ICD-10，精神分裂症診斷標準為症狀持續六個月以上，其中至少一個月出現妄想、幻覺、混亂的言語、混亂或僵直的行為、負向症狀等，社會及職業功能失常，例如工作、人際關係、或自我照顧功能顯著降低，且需排除情感性精神分裂症及情感性疾患、藥物使用及內科情況。將此綜合表現型態細分為單一症狀，可分為正性症狀

(positive symptoms)包括妄想及幻覺，例如當病患發現有人互相在耳語，他會認為對方在批評他，即使你跟他解釋話題和病患無關，病患仍會認為你只是在辯解，又或著你與患者並不熟識，平常並無交集，但患者會認為你是針對他，故意不和他說話或往來；負性症狀(negative symptoms)包括溝通障礙、冷漠、社交功能失常、興趣缺乏、行為無動機；情感

症狀(affective symptoms)包括憂鬱、焦慮、認為自己有罪、緊張、易怒、擔憂；侵略性症狀(aggressive symptoms)包括充滿敵

意、自我傷害、物質的破壞；認知功能症狀(cognitive symptoms)包括注意力無法集中、無法評估問題、無法排定優先次序等等。

四、多巴胺假說

科學家們目前仍未能找出精神分裂症的具體成因，但長久以來，多巴胺過度活化被視為造成精神分裂症的重要因素之一，此為多巴胺假說，也就是假設一種神經迴路代表一種大腦的功能，當一段迴路失常即會表現出一種功能障礙。人體大腦中的五個主要多巴胺路徑包括(a)中腦-邊緣路徑(mesolimbic Dopamine pathway)：這條迴路跟愉悅感、藥物濫用的欣快感以及精神分裂症的幻覺與妄想有關係；(b)中腦-皮質路徑(Mesocortical Dopamine pathway)：這條迴路有兩條支線，其一是連結到背外側的前額葉(DLPFC)，主要是跟認知功能有關；其二是連結到腹內側的前額葉(VMPFC)，主要是跟情緒症狀有關；(c)黑質-紋狀體路徑(Nigrostriatal Dopamine pathway)：主要是跟運動功能

有關，也常因藥物作用影響，而產生錐體外症候群(Extrapyramidal symptoms, EPS)；(d)結節-漏斗部路徑(Tuberoinfundibular Dopamine pathway)：這條路徑跟泌乳激素的分泌有關；(e)視丘路徑(Thalamic dopamine pathway)：和睡眠及覺醒有關。所以藥物的發展多往阻斷多巴胺受體方向研發。但用此類藥物治療精神分裂症患者時發現，雖然可以減輕病人妄想、幻覺的正性症狀，但卻似乎無法完全改善病人的生活功能，病人仍持續退化，無法回歸正常。就像是兩地同時高氣壓或低氣壓不見得會引起風的形成，但兩地氣壓差異太大，就會引起暴風，隨著神經醫學的發展，科學家發現精神分裂症的病因似乎和腦中某些地方多巴胺活性過高，有些則過低的「不平衡」所造成的大腦風暴。

五、抗精神病藥物

根據多巴胺假說，為了控制正性症狀，抗精神病藥物(Antipsychotics, AP)被研發出來，第一代，又稱典型藥物(conventional antipsychotics)，也就是強力的dopamine-2 receptor antagonist，包括

flupenthixol、haloperidol、sulpiride(通常劑量)。但這類藥物會產生錐體外症候群、泌乳激素上升、遲發性異動症(Tardive dyskinesia)等副作用，使病人服藥順從性下降，且對負性症狀、認知功能症狀、

情感症狀沒有幫助，甚至惡化。於是乎第二代藥物出現，此類藥物又稱為非典型藥物(Atypical antipsychotics)，可同時改善正性症狀及負性症狀，其具有特殊四類藥理特性，包括 (a)serotonin dopamine antagonist：利用 serotonin antagonist的特性去調控dopamine neuron及glutamate neuron的活性，同時去改善正性症狀及負性症狀；(b)D2 antagonists

with rapid dissociation：和D2 receptor的結合較弱，可產生鈴聲效應，調控dopamine的釋放；(c)D2 partial agonists(DPA)：穩定dopamine神經傳遞；(d)5HT1A partial agonist(SPA)：穩定serotonin神經傳遞。除了結合在dopamine和serotonin receptor外，也會結合在其它受器上，產生不必要的副作用，包括體重增加、胰島素抗素及血脂代謝異常等等。(Table 1)

六、藥物治療

1. Managing first episodes

多數的病患對低劑量的抗精神病藥物是有效的，劑量範圍約為治療劑量的一半以下，如1-2mg的risperidone、10mg的aripiprazole，但quetiapine為例外，需要使用500至600mg的劑量。第二線藥物

為clozapine及olanzapine，因此兩種藥物產生體重增加、胰島素抗素及血脂異常的機會較高。另可用BZD作為急性鎮靜及誘導無鎮靜效果非典型藥物之初期使用。(Table 2)

2. Maintenance treatment

在急性發作後，抗精神病藥物還是必須持續使用，但需注意藥物對病患的療效及副作用是否發生。儘管病名稱為精神分裂症，但臨床上，病人的表現

型態會有所不同，醫師在選擇藥物方面就變的非常重要，因為使用不適當的抗精神病藥物，不儘無法改善病人的生活品質，甚至引發嚴重的副作用。(Table 3)

3. Positive symptom and Aggressive symptom pharmacy

抗精神病藥物最主要治療標的就是正性症狀，也就是妄想和幻聽。在還沒獲得控制下，是很難去治療其它症狀。正性症狀可以是急性發作的，通常可用D2、SDA或BZD注射劑型來緩解。第一線藥物可用SDA或DPA，如果無禁忌症，

則可使用長效注射劑型，增加病人的順從性。第二線藥物可使用Clozapine及第一代抗精神病藥物，若無明顯療效，可考慮使用較高劑量的抗精神病藥物、合併mood stabilizer或二種抗精神病藥物。

4. Negative symptom pharmacy

相較於正性症狀，病人的預後往往和負性症狀的嚴重程度有關，藥物引起的負性症狀可由避免使用典型抗精神病藥物及降低非典型抗精神病藥物來獲得

緩解。疾病引起負性症狀，第一線藥物可使用SDA及DPA，第二線藥物可以使用 Antidepressant、NRI、Modafinil、clozapine。

5. Affective symptom pharmacy

精神分裂症所表現出的情感症狀有雙極性疾患、憂鬱症等等情緒問題，除了第一線藥物SDA和DPA以外，還可使

用 Lithium、mood stabilizer 及 antidepressant來緩解情感症狀及情緒問題。若病患自殺傾向，可使用clozapine，惟需注意其血球方面毒性。

6. Cognitive symptom pharmacy

認知功能的嚴重性和精神分裂症的進程有相當程度的關聯，藥物治療方面可使用非典型抗精神病藥物，但勿使用典型抗精神病藥物，若非治療上需要，儘量勿使用會產生鎮靜或抗膽鹼特性的

藥物，第一線藥物可使用SDA及DPA，二線藥物可使用 modafinil、acetylcholinesterase inhibitor(AChEI)、norepinephrine reuptake inhibitors(NRI)、5HT1A agonists、alpha-2 agonists。

7. Metabolic pharmacy

若病患本身有心血管疾病或其它代謝性疾病，則第一線藥物可使用 ziprasidone和 aripiprazole，但仍需留意體重增加及三酸甘油脂升高的問題。

第二線藥物可使用 risperidone、paliperidone、quetiapine。而其它非典型藥物較易引起此副作用為 clozapine 和 olanzapine。

8. Sedation pharmacy

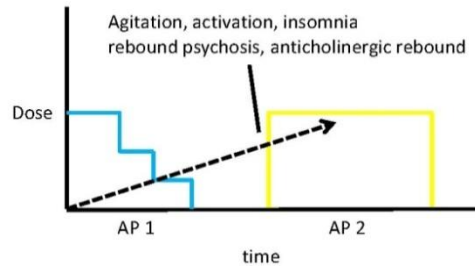
在抗精神病藥物中，第一線藥物 aripiprazole和 ziprasidone產生此副作用的程度較低，第二線則為 risperidone 和 paliperidone。某些病患在初次使用 risperidone或 paliperidone會有鎮靜的效果

產生，但在劑量逐量上升後會消失，也可在睡前服用避免此類副作用。對於容易躁動、持續性失眠的病人，此類鎮靜作用是必須的，可使用 quetiapine、clozapine、olanzapine來達到安定病患的目的。

七、使用方式

在臨床上藥物使用原則為，一次使用一種抗精神病藥物，勿突然停用或直接使用治療劑量的抗精神病藥物，因會引起躁動、過度活動、失眠、反彈性精神分裂症、戒斷症候群等(Figure 1)，所以必須以漸進性調整劑量方式轉換。

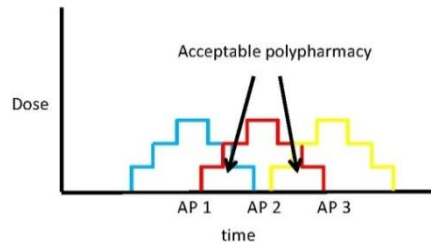
Figure 1. How Not to Switch Antipsychotics



1. Switching from one sedating AP to another (Figure 2)

使用交叉調整方式，降低目前使用藥物劑量，而欲轉換藥物從最低劑量開始使用，其中重疊使用兩種藥物時間可為數天或數週，視病人狀況而定，且需監控是否有副作用產生。

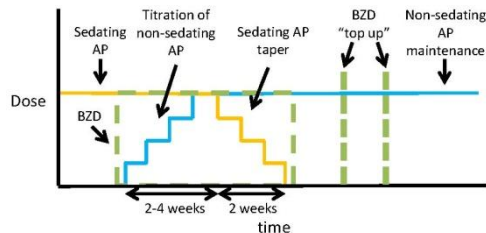
Figure 2. Switching from One Sedating AP to Another



2. Switching from a sedating AP to a non-sedating AP (Figure 3)

欲轉換藥物從低劑量開始使用並逐量增加，同時使用治療劑量的BZD，當達到治療劑量時，目前使用藥物劑量開始逐量減少並停止使用。若病患情況穩定，此時可將BZD停用，改為需要時使用，避免因轉換藥物引起的躁動和失眠。

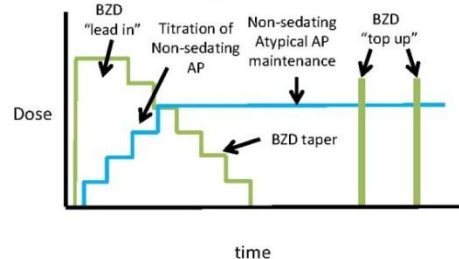
Figure 3. Switching from a sedating AP to a non-sedating AP



3. Use of BZD to “lead in” or “top up” non-sedating AP (Figure 4)

對於初次治療且需要使用 non-sedating AP，且合併有躁動、失眠的病人，可短時期用BZD作為誘導使用，當抗精神病藥物增加至治療劑量且病情穩定後，可逐量減低BZD劑量並停止使用，改為需要時使用。

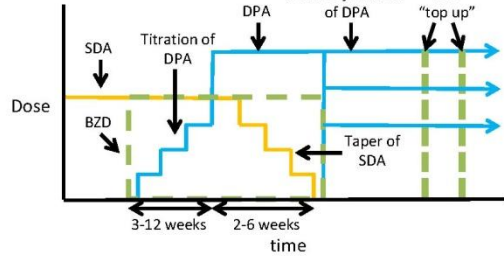
Figure 4. Use of BZD to “Lead In” or “Top Up” Non-sedating AP



4. Switching from a SDA to a DPA (Figure 5)

使用full D2 antagonist特性藥物的病人，轉換至DPA時，會發生躁動、失眠及emergence of psychosis。在逐量增加欲使用藥物時，可持續使用治療劑量的BZD，時間為三至十二週。待DPA增加至治療劑量且病人病情穩定後，開始逐量降低欲停用藥物至停用，BZD改為需要時使用，此時可調整DPA劑量去“reset”dopamine receptor的感受性，達到最低有效治療劑量。

Figure 5. Switching from a SDA to a DPA: Not Too Fast



5. Combo and polypharmacy

病患通常在使用一種藥物即可有效控制精神病症狀，對於單一藥物治療無法控制，包括已更換三至四種藥物、高劑量治療、使用clozapine及併用mood stabilizers(Figure 6)，可考慮使用二種抗精神病藥物，包括典型藥物加上非典型藥物及二種非典型藥物。(Figure 7)

Figure 6. When several AP Mono-therapies Fail

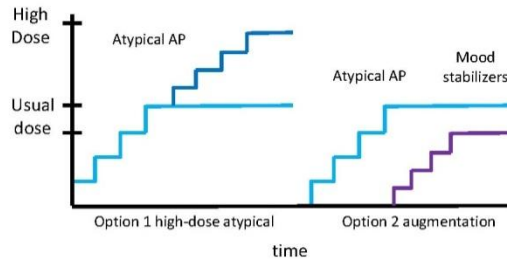
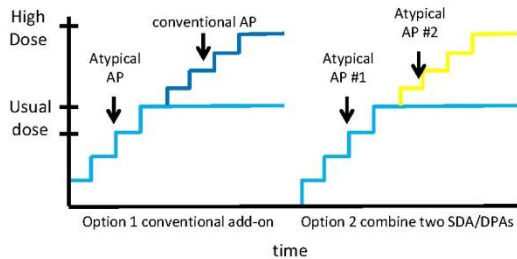


Figure 7. When All Else Fails



八、未來發展

精神分裂症藥物發展史中，研究人員始終無法得知真正的致病機轉為何，所以都是偶然發現某種藥可以治療精神分裂症，才趕緊去研究這種藥，了解作用機轉，分析可能病因為何。所幸真兇留下了一條線索，科學家發現了一種毒品，天使塵(phencyclidine, PCP)，阻斷Glutamate的NMDA受體後，會引起類似精神分裂症的症狀，更特別的是，不只是正性症狀，PCP也會引起負性症狀、情感症狀、認知功能症狀，也就是說，更像「真正的」精神分裂症。

Glutamate的神經迴路包括：(a)皮質-腦幹路徑(corticobrainstem glutamate pathway)：這條迴路在精神分裂症的成因上扮演相當重要的角色。在正常的時候，此迴路會抑制多巴胺的中腦-邊緣路徑，並活化多巴胺的中腦-皮質路徑。因此當這條迴路功能下降時，就會讓多巴胺的中腦-邊緣路徑過度活化，而中腦-皮質路徑的功能不足，進而產生精神分裂症的正性症狀、負性症狀、情緒症狀及認知障礙。(b)皮質-紋狀體路徑(corticostriatal glutamate pathway)：這條迴路是從大腦皮質的錐狀細胞出發，投射到大腦的紋

狀體。為大腦當中重要迴圈 cortico-striatum-thalamic-cortical(CSTC)loop 的一部分。(c)視丘-皮質路徑(thalamocortical glutamate pathway)：從視丘出發，投射到大腦皮質的錐狀細胞。此迴路也是CSTC loop的一部分。CSTC loop的功能是將來自皮質的訊息在視丘做過濾後再傳回皮質，以免太多訊息湧進皮質，造成大腦負荷。但是當NMDA受體的活性下降時，視丘過濾效果下降，使大量訊息進入大腦，引起幻覺等正性症狀。(d)皮質-視丘路徑(corticothalamic glutamate pathway)：負責將感覺訊息傳到視丘。(e)皮質-皮質路徑(corticocortical glutamate pathway)：此路徑負責大腦皮質之間的訊息溝通。當NMDA受體活性下降時，大腦皮質之間溝通就會出問題，造成彼此不協調。因為此理論可以解釋精神分裂症所有症狀，或許為精神分裂症更根源的致病原因，因此現在許多精神分裂症的基因研究與新藥開發，都是針對Glutamate。也許有一天，我們可以揭開精神分裂症的真相，找到元兇，進而讓精神分裂症的治療更完美。

參考文獻：

1. Stahl's Essential Psychopharmacology 3rd Edition
2. Alastair J.J. Wood, M.D. Schizophrenia: drug therapy *N Engl J Med* 2003;349:1738-49.