

淺談抗精神病藥物

程思偉

一、前言

2009年8月5日，美國食品藥物管理局(FDA)核准一種長效、每月一次的 paliperidone palmitate 注射劑(商品名:Invega Sustenna®)，用於成人精神分裂症之急性與維持治療。近年來隨著製藥技術的精進，越來越多新型的

抗精神病藥物被研發出來且被核准使用，對抗精神病藥物的使用，藥物的順從性不佳可以說是精神分裂症狀控制障礙與復發風險的最大因素。所以，如何選擇一個適合的藥物來治療就顯得非常重要。

二、多巴胺受體假說

多巴胺受體有 D1, D2, D3, D4, D5 等五種亞型(表一)，傳統抗精神病藥物對 D2 受體之親和力大約為其對 D1 或 D3 的 50 倍，但新進研發之抗精神病藥物則已更具專一性。近來發現 D2 專一性之藥物對許多精神分裂病人

並無很好的療效，而血清素(Serotonin, 5-HT)與多巴胺之協同作用，使其角色益發重要。也因此新的抗精神病藥物趨向於同時作用於多種神經傳遞系統。

表一、多巴胺接受體之分佈與可能的中樞神經作用

多巴胺接受體	分佈位置	阻斷後產生之中樞神經作用
D1	紋狀體 (corpus striatum) 伏隔核 (nucleus accumbens)	可能和抗精神作用有關
D2	邊緣系統 (limbic system) 基底核 (basal ganglia) 黑質 (substantia nigra)	1.中腦邊緣系統 D2 接受體的阻斷可能與改善正向症狀有關 2.黑質紋狀體系統 D2 接受體的阻斷可能引起錐體外徑症狀 3.結節漏斗系統 D2 接受體的阻斷可能引起高泌乳血症
D3	邊緣系統 (limbic system)	可能與改善正、負向症狀有關
D4	前葉皮質 (frontal cortex)	可能與改善正向症狀有關
D5	海馬回(hippocampus)	

三、分類

一般而言，精神病症狀可因其成因的不同而分成二大類。第一類為功能精神病，即生理或腦性症狀(如幻覺、妄想、日常行為及功而造成者，如老年性精神病、腦疾病(如腦瘤或腦傷害等)或由身體疾病、藥物而導致。

抗精神病藥物從最早的傳統型抗精神病藥物(表二)，到最近十年使用量漸增的第二代抗精神病藥物(或稱為非典型抗精神病藥物)，及目前常被討論的第三代抗精神病藥物，如多巴胺系統穩定劑(dopamine system stabilizers)等。傳統的抗精神病藥物，如haloperidol, chlorpromazine等，乃經由阻斷中腦邊緣系統多巴胺通道裡的多巴胺 D₂ 受器，降低了正性症狀，也就是動作型或聲語型的表徵動作，然而，也因此阻斷了黑質紋狀體多巴胺路徑的 D₂ 受器，而產生了運動方面的副作用，例如：錐體外徑症狀(extrapyrimal syndromes；EPS)，偽巴金森氏症(pseudoparkinsonium)和遲發性不自主運動(tardive dyskinesia)等。這些副作用帶來的不適感，常使服藥者不但沒有任何改善，反而徒增身體沉重負擔。所以，第二代抗精神病藥物，如：clozapine、risperidone等只有微弱

的多巴胺 D₂ 受器的阻斷效果，減少了EPS的發生；另外，同時也可阻斷血清素 5-HT₂ 受器，以改善負性症狀。對於服用傳統抗精神病藥物而產生EPS的服藥者，第二代抗精神病藥物提供了較佳的選擇。

Clozapine 為非典型抗精神病劑的代表，早在1960年代即被開發出並應用於精神分裂症之治療，但是由於有數起白血球缺乏的案例陸續被報告出來，因而在1975年歐美國家宣佈停用。之後，有些臨床試驗證實clozapine對頑抗精神分裂症及負性症狀療效良好，如果嚴格監測病患白血球的變化，可避免白血球缺乏症的發生，1990年終於獲准在美國上市；但第二代抗精神病藥物仍有其缺點，例如：體重增加是第二代抗精神病藥物最常見且相當麻煩的副作用。醣類及脂類代謝的障礙、第二型糖尿病、過度鎮靜、認知功能受損、催乳素分泌過剩及性功能障礙、心血管功能障礙(QTc延長、體位性低血壓)等。clozapine開展了抗精神病藥物的新領域，但由於它會引起顆粒白血球減少症和癲癇，也嚴重地限制了它的使用。

表二、典型抗精神病藥物一覽表

化學結構式分類	次分類	代表藥物
Phenothiazines	Aliphatics	Chlorpromazine
	Piperidines	Thioridazine
	Piperazines	Fluphenazine Perphenazine Prochlorperazine
Benzamide		Sulpiride
Thioxanthenes		Thiothixene Chlorprothixene
Butyrophenones		Haloperidol
Dibenzoxazepines		Loxapine
Dihydroindolones		Molindone

四、常見的副作用

除了傳統型抗精神病藥物常見的錐體外徑症狀、偽巴金森氏症和遲發性不自主運動與

第二代藥物常見之體重增加等副作用外(表三)，下列相關作用也必須注意：

表三、抗精神病藥物對細胞接受體阻斷後可能產生之中樞神經作用及副作用

細胞接受體	中樞神經作用	副作用
Dopamine D2	改善正向症狀	錐體外徑症狀、泌乳素血中濃度上升
Serotonin 5-HT2	改善負向症狀，改善 D2 接受體阻斷後產生之錐體外徑症狀	體重增加
α 1-adrenergic		姿勢性低血壓、鼻塞、暈眩心跳加快、鎮靜作用、性功能障礙
α 2- adrenergic	改善憂鬱症狀	可能和性功能障礙有關
Histamine H1	鎮靜作用	過度鎮靜、嗜睡、體重增加
Muscarinic	減輕錐體外徑症狀	視力模糊、口乾、心跳加快便秘、尿液滯留

神經生理學之副作用

抗精神病藥物會改變病人之 EEG，通常是減緩及增加其協調性。減緩 EEG 之作用常侷限於某一腦區或單側，此於診斷上甚具意義。抗精神病藥物改變病人之 EEG 的頻率與振幅，可被藉以計量，作為其效力之參考。抗精神病藥物改變病人之 EEG 最先發生於大腦皮質，顯示其於大腦皮質之重要作用。抗精神病藥物會降低癲癇病人之發作閾值。

內分泌系統之副作用

抗精神病藥物會引起許多生殖系統之副作用，如在女性病患會引起停經及乳漏 (Amenorrhea-galactorrhea)，假懷孕，及性慾增加，而在男性病患則會引起性慾降低及女樣男乳 (gynecomastia)。這些副作用有些可能來自

多巴胺系統被阻斷，造成 prolactin 分泌增加，而有些可能來自週邊之 androgen 轉換為 estrogen 之增加。Olanzapine, Quetiapine 及 Sertindole 在內分泌上之副作用較其他藥物為輕，此可能與其對 D2 多巴胺受體具較弱之拮抗作用有關。

心血管系統之副作用

高劑量之 phenothiazine 類之抗精神病藥物常會引起低血壓 (mean arterial pressure, peripheral resistance 及 stroke volume 被減少) 與心跳加快。特別是 thioridazine 會造成病人有不正常之 ECG。Thioridazine 會造成 QT interval 增加，不正常之 ST segment 及 T waves。

五、抗精神病藥物的新發展

抗精神病藥物的新發展包括：1.對不同的多巴胺受器之次級接受體具有高度選擇性的多巴胺拮抗劑。2.不同血清素受器之次級接受體的拮抗劑。3.sigma 受器的拮抗劑。4.GABA 的拮抗劑。多巴胺系統穩定劑 (dopamine

system stabilizers)，腦部多巴胺傳導的穩定乃藉突觸前和突觸後 D2 受器之間的刺激而達到平衡。當這兩個機轉一起作用時，對於調整多巴胺的釋放而言，突觸後 D2 受器較突觸前 D2 受器 (亦稱自體受器) 敏感，所以生理性

的神經傳導將持續直到多巴胺的濃度足夠刺激突觸前 D2 受器，才會通過回饋性抑制作用，進一步減少或關閉多巴胺的釋出。當突觸前多巴胺被刺激時，特殊的突觸後接點多巴胺的釋出被關閉，如此使得腦部某些具有高濃度

的多巴胺部位，降低過多多巴胺的活性而改善正性症狀，但在腦部的其他部位仍允許有正常的多巴胺活性可避免 EPS 的產生。此類藥最具有代表性的為 aripiprazole。

六、結論

依據美國國家精神衛生研究所(NIMH)發表的 CATIE study，雙盲試驗，收納了 1493 位慢性精神分裂症的病人，隨機分派給予 perphenazine 與 olanzapine、quetipine、risperidone、ziprasidone 其中之一做比較，發現 olanzapine 之中斷治療比率 64% 低於總比率之 74%。由此可知，新一代的抗精神病藥物

可以提供較好的療效與較低的副作用；但是，不可諱言的，非典型抗精神病藥物也有其缺點，例如：藥價較昂貴、容易造成體重增加、不必要的大劑量使用會增加副作用的風險。選擇抗精神病治療藥物的原則必須是效益大於風險，而且必須考量藥物的成本效益問題，為病人提供一個安全又有效的治療選擇。

七、參考資料

1.  UpToDate.

2. Basic & Clinical Pharmacology B. G. Katzung Chapter 29

