

抗精神病藥物

Neuroleptic agents intoxication

1. 前言：

一般來說，抗精神病藥物是用來修正病人的異常行爲 (Behavior)。自 50 年代後，由於此類藥物的問世，因為精神病而需住院的病患少了 67%。大體來說，抗精神病藥物可分為 5 種：

phenothiazine, thioxanthenes, butyrophenones, indoles, dibenzoxazepines 等 5 種。由於藥物動力學 (pharmacokinetics) 方面所知有限，且高蛋白質結合 (High protein binding) 和高體內分布 (High distribution) 的特性，藥物的致命濃度和中毒劑量往往因人而異，血清中藥物治療濃度和中毒濃度往往模糊不清，因此，臨床症狀上的變化往往成了評估的關鍵。

2. 臨床表現：

抗精神病藥物中毒主要以神經和心臟功能異常來表現。主要症狀有：低血壓，心室性心律不整，房室阻斷，呼吸抑制，動作障礙 (dyskinesia)，癲癇，昏迷，詹妄 等等。若和三環抗憂鬱劑使用則會加速呼吸抑制。Neuroleptic malignant syndrome 特指服用抗精神病藥物之後所引發的嚴重錐體外功能失調 (extrapyramidal dysfunction)，骨骼肌不自主運動，意識狀況改變，體溫上升和自主神經失調。

- Phenothiazine：由三個苯環構成主結構，其中 piperazine 最不具鎮靜和產生低血壓的副作用，但錐體外功能失調卻是常見。
- Thioxanthenes：以一碳鏈取代 phenothiazine 中心苯環氮的位置。其結構較像 piperazine，也因此副作用也相似。
- Butyrophenones：代表藥物為 Haloperidol，最常見副作用為錐體外功能失調。
- Molindone：新藥。
- Loxapine：中間產物為 Amoxapine，作用和 TCA 相似。

3. 藥物動力學：

現在所使用的抗精神病藥物，藥物動力學機轉尚未明確，但是大部分的藥物都有著相似的結構和機轉。以 chlorpromazine 來說，口服的 chlorpromazine 和肌肉注射的生物利用率為 32%，血中濃度於使用藥物 2~3 小時後達到高峰，並於 4~6 小時後急速下降（分布至周邊脂肪組織和神經系統），這也就是為何小孩對 phenothiazine 過量較為敏感。大部份的 phenothiazine 分布至周邊脂肪組織和神經系統的濃可達到血漿濃度 10 倍之多。大部份的抗精神病藥物的中間產物亦為活化物質，所以藥物的半衰期很難去評估。這些藥物可從膽汁，小便排出。需小心的是，這些藥可穿過胎盤，並且可於母乳中發現。

4. 病理機轉和臨床症狀：

抗精神病藥物同時具有阻斷 D-1, D-2 (Dopamin) receptor 的作用。而其治療的效用在於阻斷 D-2 receptor。H₁, H₂ (Histamine) receptor, α_1 , α_2 receptor, Serotonin receptor, Mescaline receptor 也同時被阻斷。

前面我們有提到，此類藥物所產生的毒性作用主要是影響神經和心臟的功能。

- 於心臟方面：主要是造成心律不整和低血壓，尤以 phenothiazine 為最。此類中毒機轉和 TCA 中毒相似，但強度不如 TCA。Haloperidol 在這方面影響較少。抗精神病藥物的 anticholinergic properties 可造成心房頻脈。類似 quinidine 的效用也可在這類藥物上發現。Phenothiazine 造成 QT 和 PR 間隔的延長，並使 T 波反轉，和 U 波頻率明顯上升，收縮力下降。房室傳導阻斷和心室頻脈也時有所聞。週邊 α -receptor 阻斷的結果造成週邊血管擴張和姿態性低血壓。
- 於神經方面：抗精神病藥物中毒會抑制網狀活化系統 (Reticular activity system)，使得睡眠週期改變並增長睡眠

時間。於小孩中曾發現有 sleep apnea 和 sudden death。下視丘功能失調適造成體溫失調的主要原因。Phenothiazine 會讓癲癇的閾值 (threshold) 降低, 而導致癲癇的頻率增加。藥物佔據了 Dopamine receptor 之後, 破壞了 dopamine 和 Acetylcholine 原本維持平衡的關係, 造成了 Hyperkinesia, Hypokinesia 和 tardive dyskinesia。

- Neuroleptic malignant syndrome :

此一症候群主要包括有錐體外功能失調, 肌肉高張, 自主神經調節異常, 體溫過高, 意識改變, 並可能伴隨有肌肉溶解症和腎衰竭。治療巴金森氏症的 Bromocriptine 和 Amantadine 能有效改善此症狀。此症狀也可見於 levodopa 和 carbidopa 突然停藥。對於體溫過高方面, Dantrolene 可以有效的控制。

5. 臨床表現 :

除了上述主要臨床症狀外, 尚有中樞神經系統受抑制, 呼吸抑制, 詹妄, 癲癇, 心室撲動, 心室頻脈, 肺水腫, parkinsonism like syndrome, 視網膜病變, 皮膚過敏和光敏感等。

6. 實驗室檢測 :

由於此類藥物極易分佈至周邊脂肪組織和神經系統。因此血液中藥物的濃度並不足以顯示出中毒濃度, 所以中毒的評估還是以臨床症狀為主。以 chlorpromazine 為例 :

- chlorpromazine : 一般而言, 一天服用 400 mg ~ 800 mg 讓血中濃度在 50 ng / ml ~ 300 ng / ml 之間, 可防止中毒。但也有報告指出, 血液中濃度為 700 ~ 1000 ng / ml 時, 可能造成錐體外功能失調。

於今, 可以用半定量 (Forrest colorimetric) 的檢測方法去偵測尿液中的 phenothiazine, 於此測試中, 非 phenothiazine 類的抗精神病藥物無法被偵測出。但此方法易受 urobilinogen 的影響造成 false-positive。其他可利用的方法有 H₂SO₄, 和 Ferric chloride urine test。

7. 治療：

主要是給予支持性和症狀治療。

- 低血壓：可用 Ringer's lactate solution 灌注，並可併用 Norepinephrine 來治療。至得注意的是，使用 dopamine 和 epinephrine 時，會加強 β receptor 的刺激而加速血壓下降（phenothiazine 有 α -block 作用。）
- 心律不整：可使用 Lidocaine 和 phenytoin 來治療。若遇到高階的房室阻斷，則必須使用心律調節器。Quinidine 和 Procainamide 是絕對禁用的藥物。除了有 torsade de pointes 現象時，isoproterenol 絕對禁用。
- 癲癇：按照癲癇程序處理，如果癲癇時間超過一個小時，則需考慮插氣管內管合併使用全身麻醉。
- 神經症狀：Dystonic reaction 可用 Diphenhydramine (2mg/kg) 先處理，之後以 anticholinergic agent 治療 (Benadryl 50mg 3 times/day)。Tardive dyskinesia 可用 diltiazem (360 mg/day) 先行處理。
- Malignant Hyperthermia：可用 dantrolene 處理。

由於抗精神病藥物會延長胃排空時間，所以於口服 12 小時內可以施行胃腸灌洗合併活性炭灌注。此類藥物具有高蛋白質結合能力，血液透析對解毒貢獻不大。此類藥物中毒並沒有韻抗劑可使用。