

新的精神分裂症治療藥— 瑞斯酮 (Risperidone)

張祥成¹ 廖春來² 游美秀³ 柯毅文³ 林瑞生^{1*}

精神分裂症是一種嚴重精神異常的疾病，其成因眾說紛紜，一般認為與遺傳因素或腦部缺損有關。精神分裂症的發病率佔全球的成年人口約1%左右，而精神科住院病患中則有近八成的病人是屬於精神分裂症。精神分裂症不僅造成病患個人的痛苦，也對其家庭及社會帶來沉重的負擔。精神分裂症通常好發於青少年或年輕的成人，其症狀常出現妄想、幻覺、思考錯亂、社交畏縮、不合宜的感情及行為等，進而影響其自我及社會功能。上述這些精神分裂症的症狀，更進一步地被分類為正性症狀（如妄想及幻覺）和負性症狀（如社交畏縮及失語症）。

精神分裂症的治療重心一般還是針對其症狀加以控制及緩解，因此目前對於精神分裂症的治療仍以藥物治療為最主要的治療方式。雖然傳統抗精神分裂藥物能夠有效控制精神分裂症的正性症狀，但是其仍有諸多的使用限制。最嚴重的是它們具多種神經性副作用。以現今使用最為廣泛的抗精神分裂藥物Haloperidol為例，其具有很高的錐體外徑副作用（extrapyramidal symptoms；EPS）發生率，因而影響病患的服藥順從度而導致舊疾復發。此外，傳統抗精神分裂藥物對精神分裂症中常見的負性症狀缺乏明顯療效，因此對當今鼓勵精神病患重返社會之治療理念造成障礙。另外，仍有若干比例的難治型精神分裂症病患，對於傳統抗精神分裂藥物沒有明顯反應。

抗精神分裂症新藥Risperidone其藥理機轉具有同時拮抗D₂及5-HT₂受體之功能，可有效治療精神分裂患者之正性症狀，亦可改善部份患者之負性症狀，且少有傳統藥物惱人的EPS，因此使得病患的服藥順從度提高而有效預防精神病的復發。由於其同時具有改善精神分裂症正、負性症狀的功效，可使病患重返家庭及社會，進而提升患者的社會功能，減輕病患家屬與社會整體之負擔。

關鍵詞：精神分裂症、新藥、瑞斯酮

1. 中山醫學院藥理學科

2. 中山醫學院通識教育中心

3. 臺中仁愛之家附設靜和醫院

* 通訊作者：林瑞生

通訊地址：402台中市南區建國北路一段110號，中山醫學院藥理學科 電話：(04)23248166

精神分裂症

精神分裂症這個名詞是源自希臘文Schizo（分裂的）和Phrenia（思想），其意即指病患的思考及情緒之間無法如常人般平衡穩定，而是呈現分離的人格崩潰狀態。在精神病學上的定義，精神分裂症是一種嚴重的功能性精神病。精神分裂症所產生的主要症狀包括思考、知覺、情感、行為等多方面的廣泛障礙，致使其精神、行為常與現實之間脫節，進而影響病人之正常生活，防礙其社會功能，造成患者自身、家庭、社會的沉重負擔。

精神分裂症之主要特徵是嚴重的人格改變和思考分裂而導致行為異常，其主要症狀可被分類為正性症狀及負性症狀，依照DSM-IV（1994）所記載之精神分裂症的正性症狀有妄想、思考欠組織、幻覺、亢奮、重複性行為、僵直症……等；而負性症狀則包括情感遲滯、社交退縮、抽象思考困難……等。

精神分裂症之多巴胺假說

經由動物的行為實驗及受體結合之藥理分析，抗精神分裂症藥物之作用，主要是阻斷多巴胺受體，特別是對D₂受體的拮抗作用，改變

多巴胺神經元之傳導功能，而達到治療之目的。多巴胺神經元主要分布在中腦及間腦，大多數集中在中腦的黑質（Substantia nigra）、腹蓋區（Ventral tegmental area）及下視丘的弓狀核（Arcuate nucleus）等，依不同之投射路徑分成四個傳導系統（圖1）：(1)黑質-紋狀體多巴胺途徑（Nigrostriatal dopaminergic pathway），由黑質投射至基底核之紋狀體再支配到錐體外徑系統，主要影響精密的運動功能。(2)中腦-腦邊緣系多巴胺途徑（Mesolimbic dopaminergic pathway），由中腦的腹蓋區投射至伏隔核（Nucleus accumbens）再支配到腦邊緣系統，此路徑主要與情感活動及知覺感受有關，抗精神病藥物對妄想及幻覺的治療與此路徑有較大的關係。(3)中腦-腦皮質多巴胺途徑（Mesocortical dopaminergic pathway），由中腦的腹蓋區投射至額皮質部，與人的思考及認知有關，抗精神病藥物作用在此路徑會改善認知功能而緩和正性症狀，但在有些病人卻增加了負性症狀。(4)結節漏斗多巴胺途徑（Tuberoinfundibular dopaminergic pathway），源起於下視丘之弓狀核投射至正中突起，在此釋放之多巴胺再隨血液影響腦下垂體前葉之內分泌，抗精神分裂藥物抑制此處之D₂ receptor會影響內分泌，最常見的是使泌乳素分泌增加而產生乳漏、月經功能改變及男性女乳症等副作用。

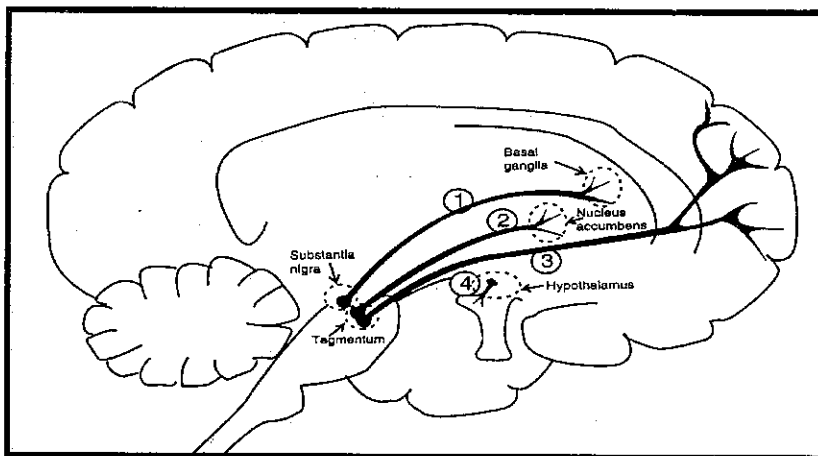


圖1 腦中四條多巴胺途徑

精神分裂症的藥物治療

精神疾病自古以來即被認為是一個神秘的疾病，然而精神疾病的分類至十九世紀末葉及二十世紀初期才適合作為治療的參考。在二十世紀前半期精神病患曾接受了各種奇特方式及若干藥物的治療，但是均無明顯療效。自1952年意外地發現過去所使用的抗組織胺藥物 (Antihistaminics) 中的Chlorpromazine對精神分裂症病人可有效地改善妄想、幻覺及躁行行為等精神異常症狀，由此正式進入以藥物治療精神疾病的時代。

精神分裂症是精神疾病中最嚴重的一種，它的盛行率約為總人口的1%，且長期住院精神病患中約有80%肇因於此症^[1]。隨著精神藥理學及生物科技的進步，學者們分析藥物與神經傳遞物傳導間之關係發現抗精神分裂藥物作用與腦部多巴胺受體的阻斷有關^[2]，進而提出精神分裂症的多巴胺假說，現今治療精神分裂症的藥物均是以此假說作為治療基礎。多巴胺假說認為抗精神分裂藥物在精神分裂症患者腦部之中腦-腦邊緣途徑及中腦-腦皮質途徑之多巴胺受體處阻斷多巴胺與其受體結合，降低多巴胺途徑之活性以改善精神分裂症之症狀。然而依此藥理機轉陸續研究發展出的藥物，經證實雖能緩和或消除精神分裂症狀以及減少病患的醫院留滯率，卻也引起便秘、排尿困難、心跳過快、起立性低血壓……等副作用。尤其造成靜坐不能、肌張力不全、遲緩性運動困難和外錐體途徑障礙症候群 (EPS)，因此降低了病患服藥的順從度。有研究指出不良的順從性常是造成精神疾病復發的主要原因之一^[3]。況且精神分裂症的負性症狀亦非拮抗多巴胺的典型抗精神分裂藥物 (如Haloperidol、Thioridazine、Fluphenazine……等) 所能有效治療。所以非典型抗精神分裂藥物 (如Clozapine、Sulpiride、Risperidone……等) 陸續被發展，以期增強療效，並減低藥物副作用尤其EPS。

Risperidone之發展

Risperidone在1997年引進國內之新型的非典型抗精神分裂藥物，其於國外上市也不過數年，1993年夏季於亞、歐洲上市，同年十二月正式獲得美國食品暨藥物管理局 (Food and Drug Administration; FDA) 許可上市，為第一個同時拮抗多巴胺及血清胺受體的拮抗劑 (Serotonin-dopamine antagonists; SDA)。目前已於美國、歐洲、加拿大等四十二個國家上市使用^[4]。Risperidone是於1984年開始發展的^[5]，其發展乃得自先前的一連串血清胺受體活性和於精神分裂症關聯性的研究。Kawka (1967) 便提出假說認為血清胺在精神分裂症中也扮演著一定的角色^[6]。然而直到1980年Janssen藥廠開發出一個選擇性5-HT₂受體拮抗劑Ritanserin後才証實此理論^[7]。Gelder et al. (1985) 所做的一項精神分裂症治療的臨床試驗中首先使用Ritanserin，雖然對於精神分裂症的正性症狀的改善並不特別有效，但卻被發現對負性症狀的治療較Haloperidol更為有效，特別是Ritanserin與Haloperidol合併使用時^[8]。另外Ritanserin與Haloperidol合併使用確實對於EPS的產生較Haloperidol單獨使用時減少許多。其後的研究中發現Ritanserin與其他的傳統抗精神分裂藥物合併使用時亦能確實地降低EPS的發生。Miller et al. (1990) 亦發現Ritanserin能減少傳統抗精神分裂藥物所導致之靜坐不能^[9]。

由於經過一連串的研究指出同時具有多巴胺受體和血清胺受體高度親和力的藥物較典型的 (只拮抗多巴胺受體) 抗精神分裂藥物更具療效及更少EPS副作用的理論逐漸被接受，因此導致更多學者從事動物及人體藥理研究希望找出同時具有血清胺 (5-HT₂) 和多巴胺 (D₂) 受體拮抗的藥物，Risperidone即在此種需求下誕生。Risperidone是benzisoxazol的衍生物 (圖2) 具有同時拮抗D₂及5-HT₂受體之功能，可有效治療精神分裂病患之正性症狀，亦可改善部份患者的負性症狀，在治療劑量下極少出現EPS副作用。

Risperidone的藥理作用

Risperidone是屬於benzisoxazol類結構的化合

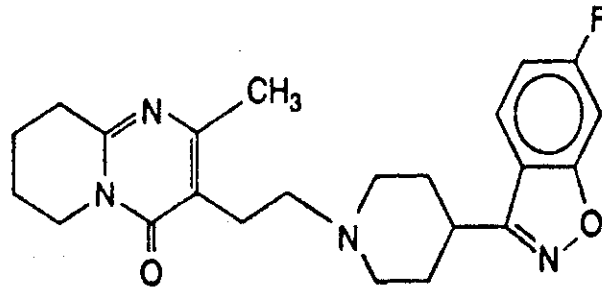


圖 2 Risperidone的化學結構式

物，藉由同時抑制5-HT₂受體及D₂受體而對精神分裂症之正、負性症狀產生療效以及具有較低之EPS副作用的發生率。動物實驗研究結果顯示Risperidone能夠抑制Mescaline（5-HT₂受體活化劑）在大鼠所誘發之頭部痙攣及Apomorphine（D₂受體活化劑）所引起的躁動和重複性行為^[10]。另外Risperidone對於大鼠之神經功能的抑制以及引發僵直性行為（Catalepsy）均較Haloperidol為低^[10]。Janssen和Aouters（1994）藉由在體外（in vitro和ex vivo）實驗利用各種標本，如腦研磨液、表現人類5-HT_{2A}受體之Cos-7細胞以及用自體放射線攝影（Autoradiography）定量大鼠及天竺鼠腦切片的5-HT_{2A}受體^[11]，所作研究的結果發現在體外研究中Risperidone和它的主要代謝物9-Hydroxyrisperidone均對於5-HT_{2A}受體有著最高的親和力，而對於其他的5-HT受體亞型之親和力至少低了100倍。Risperidone與5-HT_{2A}受體的親和力則較Clozapine大20倍，並且較Haloperidol大了170倍。Clozapine主要是結合到組織胺H₁受體，而Haloperidol則是結合到多巴胺D₂受體。Risperidone對於D₂受體之親和力程度上則小於它對5-HT_{2A}受體的親和力，但Risperidone對於D₂受體的親和力仍較Clozapine大50倍，並且與Haloperidol相比只小了約兩倍而已。所以這些化合物之ex vivo（佔據受體）和in vitro（結合受體）實驗結果相當一致^[11]。另外，Risperidone對Apomorphine強烈刺激D₂受體所引起大鼠的重複性行為，只需佔據低於50%之D₂受體便可產生明顯的對抗作用^[10]。

藉由上述研究結果可以清楚發現Risperidone

主要是一個非常強力的5-HT_{2A}受體的拮抗劑，且又具有較弱的D₂受體拮抗作用。Risperidone於體外研究中與5-HT_{2A}受體之親和力是較D₂受體大約20倍，極少有其他抗精神分裂藥物像Risperidone這樣具有拮抗5-HT_{2A}及D₂受體之作用，因此於藥理學上將其之機轉定義為SDA（Serotonin-Dopamine Antagonism）作用，這是近年來抗精神分裂藥物發展的新方向。Clozapine不同於Risperidone，是其主要作用於組織胺H₁受體之上，而對於5-HT_{2A}受體的拮抗作用相對而言較弱，且對於D₂受體之拮抗更是非常弱。但對D₄受體之親和力大於D₂受體15倍，此是否與Clozapine之抗精神分裂作用有關尚待證實。

Risperidone之另一個與Haloperidol和Clozapine的不同在於Risperidone對D₂受體的佔據（Occupancy）是隨著劑量的增加而遞增。有研究顯示中樞之D₂受體經由外給的強力活化劑Apomorphine的過度刺激時，拮抗劑只需佔有20%到40%中樞的D₂受體即可產生有效的抑制作用。因而推論當內生性多巴胺過度刺激中腦—腦邊緣系和中腦—腦皮質多巴胺系統之D₂受體而誘發精神分裂症時，只要對於D₂受體作部份的拮抗即已足夠產生抗精神分裂症的作用，而藥物佔據過多的D₂受體則將增加EPS副作用的發生。Risperidone則因具有較為寬廣的劑量範圍能在產生治療效果時，不致發生EPS等藥物不良反應。

Risperidone治療精神分裂症較其他抗精神分裂藥物受人矚目的原因之一，為Risperidone能夠對於其他抗精神分裂藥物效果不佳的負性症狀具有確實的療效。Risperidone改善精神分裂症之

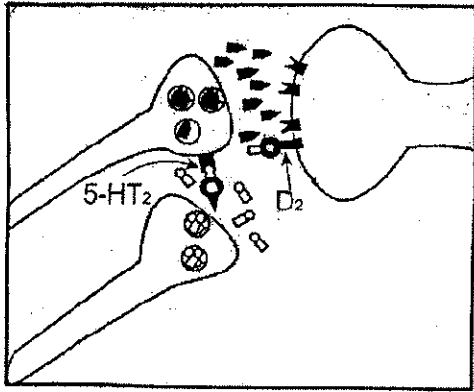


圖3 在基底神經節 (basal ganglia) 以及額葉皮質 (prefrontal cortex) 之多巴胺神經末梢上有5-HT₂受器, risperidone將之抑制而加強多巴胺的釋放, 因而減少risperidone對紋狀體以及額葉皮質細胞之突觸後D₂受器的抑制, 所以較少EPS副作用且能改善負性症狀。在中腦-腦邊緣系之多巴胺神經末梢, 則無5-HT₂受器存在, 所以risperidone抗精神分裂症之作用不受影響。

負性症狀的藥理機轉亦是通過強力的5-HT_{2A}受體之拮抗作用及部份的D₂受體之拮抗作用所達成。Svensson et al. (1993) 曾以5-HT_{2A}受體拮抗劑消除實驗大鼠的Hypofrontality^[12]。Hypofrontality已被証實是與精神分裂症的負性症狀相關連的動物病態行為。此研究並認為顯著的5-HT_{2A}受體拮抗作用使額葉皮質 (Prefrontal cortex) 及基底神經節 (Basal ganglia) 之多巴胺神經末梢活化, 造成多巴胺之釋出適當的增加, 因而可以改善精神分裂症的負性症狀和減少EPS副作用 (圖3)。

Risperidone的臨床效益

1994年美國開始使用Risperidone, 迄今全世界已累積相當多的使用經驗, 治療人口已超過一百萬人。當初Risperidone會引起精神醫學界之重視是因可改善負性症狀。與正性症狀相比較, 負性症狀對一般抗精神分裂藥物的反應不佳, 且負性症狀常使精神分裂症患者喪失社交能力及產生功能上的嚴重障礙。

Risperidone的臨床效益及治療策略也被廣泛研究。例如1991年Borrison et al.於美國進行多所醫學中心 (Multicenter) 的雙盲研究^[13], 在此實驗中有160位精神分裂患者於為期六週的實驗期間被隨意的分成服用Haloperidol (20 mg/day)、Risperidone (10 mg/day) 及安慰劑 (Placebo) 三組。以簡易精神病評量表 (Brief psychiatric rating scale; BPRS) 評估療效以Risperidone治療組的成效最好。而於EPS副作用的評量中, 服用Risperidone組引起EPS副作用的發生率並不高於服用安慰劑組。Haloperidol組的EPS發生率則明顯較Risperidone組及安慰劑組高出許多。

另有532名精神分裂症住院病人參與一項在美國及加拿大進行的專門研究^[14], 將服用四種不同劑量的Risperidone組 (2、6、10或16 mg/day)、Haloperidol組 (20 mg/day) 及安慰劑組相比較。以正性及負性症狀評量表 (Positive and negative syndrome scale; PANSS) 評估療效的研究結果顯示每天服用Risperidone 6mg組的病人所得到的療效最好, 安慰劑組及Haloperidol組均無同樣療效。若單獨評估病人的負性症狀以及因療效不佳而退出的人數時, 亦得到類似的結果。在另一項規模更大的多國研究^[15], 1362位病患被隨機地分派服用Risperidone (1、4、8或16 mg/day) 及Haloperidol (16 mg/day)。在為期八週的實驗之後, 結果指出服用Risperidone劑量4 mg/day、8 mg/day或16 mg/day的患者在PANSS的評量中可產生最佳的療效。

Risperidone臨床效益研究的另一項重要的焦點是與同為非典型抗精神病藥物Clozapine的臨床效益做比較, Heinrich et al. (1994) 對59位急性精神分裂症患者分別給予Risperidone 4 mg/day、8 mg/day及Clozapine 400 mg/day, 進行為期八週的Double-blind的研究。所得結果顯示雖然服用Clozapine的病人呈現出唾液分泌增多的情形, 但它們的療效及副作用並無明顯差異^[16]。Menkes (1993) 在另一項以傳統抗精神分裂藥物療效不佳的難治型 (Refractory) 病人為對象所做的研究結果指出Clozapine與Risperidone對這些病人均產生治療效果, 雖然Clozapine顯示療效稍微高些, 但Risperidone則呈現具有較佳的安全性^[17]。

Risperidone的不良反應

就如同其他所有的藥物一樣，Risperidone的主要危險亦是在於它可能產生的急性和慢性的毒性。藉由動物實驗的初步研究顯示Risperidone之急性中毒反應的發生率很低，而其慢性毒性則與它的藥理作用相關。例如，因影響體內泌乳素的調節而導致發情期中的大鼠受孕率下降^[18]。其次Risperidone在大鼠及家兔不具有胚胎毒性、胎兒毒性及致畸形胎的毒性^[18]。Risperidone經過相關之致癌研究，諸如大鼠淋巴瘤突變、人類淋巴細胞及中國倉鼠肺細胞染色體異常等研究均無證據指出Risperidone是一個致癌物質^[19]。

臨床研究方面，病人對Risperidone大多呈現良好的耐受性。在一項平行組研究（Parallel group studies）中比較Risperidone、Haloperidol及安慰劑，Risperidone的不良作用的發生率與安慰劑並無明顯差異。值得注意的是Risperidone的EPS副作用的發生率在治療劑量下極低，相對的服用一般傳統抗精神分裂藥物的急性患者約有66%的病人會發生EPS副作用，並有可能導致棘手的遲發性運動不能（Tardive dyskinesia）。

Risperidone於低劑量下並無鎮靜作用，然而其鎮靜作用是隨著劑量而相對地增加，因此當Risperidone之劑量超過16 mg/day時則相當於病人接受Haloperidol 20 mg/day所產生的鎮靜作用。Risperidone可能產生起立性低血壓症但發生頻率低於Chlorpromazine，其造成起立性低血壓的原因是多方面的，但阻斷 α_1 受體是原因之一^[15, 20]。經由動物實驗得知Risperidone會以劑量一依賴性地增加血漿中泌乳素濃度，在人類這可能導致乳漏症、月經困難、女性無月經及男性女乳化症。

Risperidone之不良反應，最常見的報告是失眠、激動、焦慮及頭痛，而體重增加則是長期使用Risperidone常見的特徵，Peuskens（1995）的研究曾指出平均增加的體重約為2.3 kg^[20]。一般較少發生的不良作用有身體倦怠、暈眩、注意力不集中、便秘、噁心、腹痛、視力模糊、勃起障礙、射精困難、鼻炎及發疹，而癲癇發

作則極少發生^[21]。

Risperidone藉由臨床試驗的結果觀之並無證據顯示其會引發任何特異的生化或血液學上的異常。此點與同為非典型抗精神病藥物Clozapine有著明顯的區別，Clozapine經常發生顆粒性白血球缺乏症，為Clozapine使用上造成極大限制^[22]。Risperidone也如同其他抗精神分裂藥物可能引起NMS（Neuroleptic malignant syndrome），NMS是一個特異的不良反應，其特徵為肌肉僵直、自主神經失調、意識轉變及CPK（Creatinine phosphokinase）升高等。

目前為止對於Risperidone急性過量中毒之研究及經驗仍相當有限，但是相關報告指出其過量中毒之症狀有鎮靜、心跳加速、低血壓及EPS等^[23]，因為並無專一的解毒劑，所以病人只能接受症狀支持性治療。

參考文獻

1. Avies, L.M., and Drummond, M.F.: The economic burden of schizophrenia. *Psychiat. Bull.* 1990; 14: 522-525.
2. Creese, I., Burt, D.R., Snyder, S.H., and et al.: Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science.* 1976; 192: 481-483.
3. Van Putten, T.: Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch. Gen. Psychiat.* 1974; 31: 67-72.
4. Goff, D.C.: Have the serotonin-dopamine antagonists rendered traditional antipsychotics obsolete? *Har. Rev. Psychiat.* 1995; 3: 101-103.
5. Leysen, J.E., and Gommeren, W.: Biochemical profile of risperidone; a new antipsychotic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 247: 661-670.
6. Kawka, Z.M.: A view of the central actions of serotonin and its implications in schizophrenia. *Am. J. Pharma. Sci. Support. Publ. Health.* 1967; 139: 136-154.

7. Janssen, P.A., Niemeijer, C.J.E., Awouter, F., and et al.: Risperidone; A new antipsychotic with serotonin S_2 and dopamine D_2 antagonistic properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 244: 655-693.
8. Duinkerke, S.J., Botter, P.A., Janesen, A.A., and et al.: Ritanserin, a selective 5-HT_{2/1C} antagonist, and negative symptoms in schizophrenia. A placebo-controlled double-blind trial. *Brit. J. Psychiat.* 1993; 163: 451- 455.
9. Miller, C.H., Fleischhacker, W.W., Ehrmann, H., and et al.: Treatment of neuroleptic induced akathisia with the 5HT₂ antagonist ritanserin. *Psychopharmacol. Bull.* 1990; 26: 345-353.
10. Leysen, J.E., Janssen, P.M.F., Megens, A.A. H.P., and et al.: Risperidone: A novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J. Clin. Psychiat.* 1994; 55: 5-12.
11. Janssen, P.A., and Awouters, F.H.: Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptics from animal data? Part VI from haloperidol and pipamperone to risperidone. *Arzneimittel - Forschung.* 1994; 44: 269-277.
12. Svensson, T.H., Nomikos, G.G., Andersson, J.L., and et al.: Modulation of dopaminergic neurotransmission by 5-HT₂ antagonists. In: Vanhoutte, P.M., Saxena, P.R., Paoletti, R., and et al. eds. *Serotonin From Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics.* 2nd ed. Dordrecht, The Netherlands Kluwer Academic Publishers. 1993; 263-270.
13. Borrisson, R.L.: Risperidone versus haloperidol versus placebo in the treatment of schizophrenia. *Janssen Clin. Res. Report.* 1991; No. Ris-U.S.A.-9001.
14. Marder, S.R., and Meibach, R.C.: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 1994; 151: 825-835.
15. Marder, S.R.: Risperidone versus haloperidol versus placebo in the treatment of chronic schizophrenia. *Janssen Clin. Res. Report.* 1991; No. RIS-INT-3.
16. Heinrich, K., Kleiser, E., Lehmann, E., and et al.: Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind randomized trial. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1994; 18: 129-137.
17. Menkes, B.B.: Clozapine in management of schizophrenia. Risperidone is less toxic but equally effective. *B.M.J.* 1993; 307: 200.
18. Janssen Pharmaceutical: Risperidone; Chronic toxicity in wistar rats (repeated dosage for 12 months). *Experiment.* 1988; No. 1788.
19. Janssen Pharmaceutical: Risperidone; Oral carcinogenicity study in wistar rats. *Experiment.* 1991; No. 1928.
20. Peuskens, J.: Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-center, double blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br. J. Psychiat.* 1995; 166: 712-726.
21. Umbricht, D., and Kane, J.M.: Risperidone: efficacy and safety. *Schizophr. Bull.* 1995; 21: 593-606.
22. Jose, M.A., Alvir, J., Jeffrey, A., and et al.: Agranulocytosis: Incidence and Risk Factors. *J. Clin. Psychiat.* 1994; 55: 137-138.
23. Brown, K., Levy, H., Dranner, C., and et al.: Overdose of risperidone. *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22: 1908-1910.

A Novel Antipsychotic Agent, Risperidone

Hsiang-Chen Chang¹, Chuen-Lai Liaw², Mei-Hsiu Yu³,
I-Wen Ko³, Ruey-Hseng Lin¹

Schizophrenia is a group of illnesses of unknown origin, which occurs in 1% of the adult population in most countries that have been surveyed. The economic and social cost is considerable, as approximately 80% of all hospitalized psychiatric patients suffer from schizophrenia and related disorders, placing a large social and economic burden on the individual and society.

Schizophrenia usually begins during adolescence or young adulthood, and is characterized by the spectrum of symptoms that typically include disordered thought, social withdrawal, hallucination, paranoia and bizarre behavior. These symptoms are categorized as positive symptoms (e.g. hallucination and paranoia behaviors) and negative symptoms (e.g. social withdrawal and apathy).

The drug treatment of schizophrenia has played a major role in limiting the disintegration of the personality of schizophrenic patient. Although conventional antipsychotics are very ef-

fective in alleviating the positive symptoms of schizophrenia, they have several limitations, the most important being a poor safety profile. For example, at therapeutic doses, the typical antipsychotic, such as haloperidol, notably induces the occurrence of EPS. In addition, conventional antipsychotics have a relatively weak effect on the negative symptoms of schizophrenia, unfortunately negative symptoms are more associated than positive symptoms in regard to poor long-term vocational and social outcomes. Finally, a substantial proportion of schizophrenia patients are refractory to treatment by conventional antipsychotics.

A novel antipsychotic agent, risperidone, blocks both dopamine receptors and serotonin receptors. Based on this pharmacological action, risperidone can be predicted to have good therapeutic efficacy in the control of both positive and negative symptoms of schizophrenia and a low incidence of extrapyramidal adverse effects.

Key words: schizophrenia, a novel antipsychotic, risperidone

¹. Department of Pharmacology, Chung Shan Medical and Dental College

². General Education Division, Chung Shan Medical and Dental College

³. Ching-Ho Hospital, Taichung, 402 Taiwan, R.O.C.

Add: No. 110, Sec. 1, Chien-Kuo N. Road, Taichung, 402, Taiwan, R.O.C.