

護理課程 2025.05.20

思覺失調症治療指引

講者：Fellow 宋子萱 醫師

思覺失調症診斷準則 (DSM-5-TR)

A. Two or more of the following, each present for a significant period of time during a one-month period (or less if successfully treated)

▪ **At least one symptom must be (1), (2) or (3):**

(1) **Delusions***

(2) **Hallucinations***

(3) **Disorganized Speech***

(4) *Grossly disorganized or catatonic behavior**

(5) *Negative symptoms*

B. For a significant amount of time since the start of the disturbance, level of functioning in one or more major areas is markedly below the level achieved prior to symptom onset

*Delusions, hallucinations, disorganized speech, grossly disorganized catatonic behavior are called positive symptoms

思覺失調症診斷準則 (DSM-5-TR)

C. Continuous signs of the disturbance last for at least 6 months

- **Must include at least one month of symptoms that meet Criteria A (delusions, hallucinations, disorganized speech, grossly disorganized or catatonic behavior, negative symptoms)**
 - Active-phase symptoms
- The 6 months can include prodromal symptoms and residual symptoms
 - Mild or subthreshold symptoms before and after the active phase
- Negative symptoms (diminished emotional response, avolition, alogia, anhedonia, asociality) are common in the prodrome and residual phase and can be severe

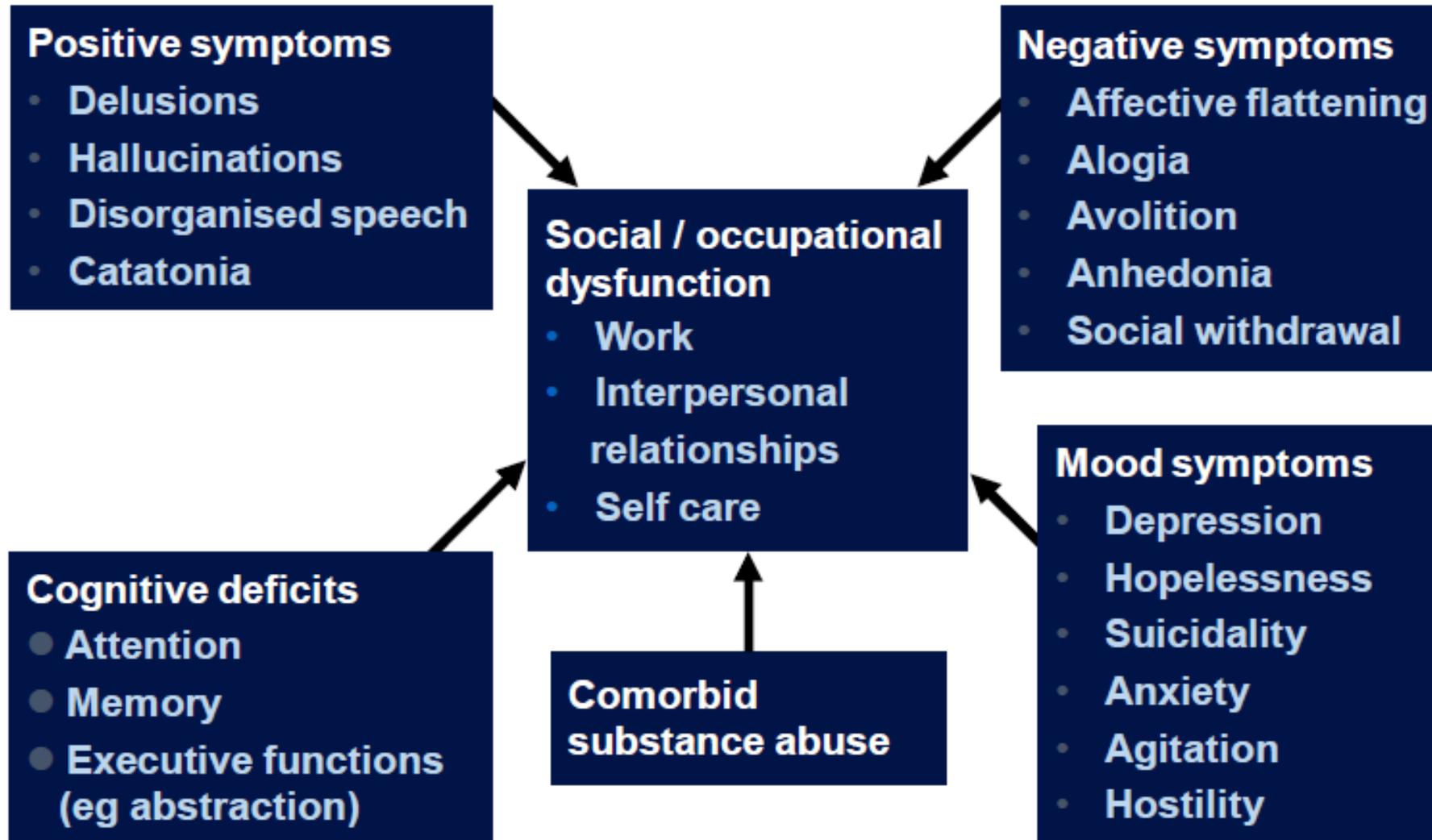
思覺失調症診斷準則 (DSM-5-TR)

D. Schizoaffective disorder and depressive disorder or bipolar disorder with psychotic features have been ruled out

E. The disturbance is not due to a physiological effects of substances or medications or another medical condition

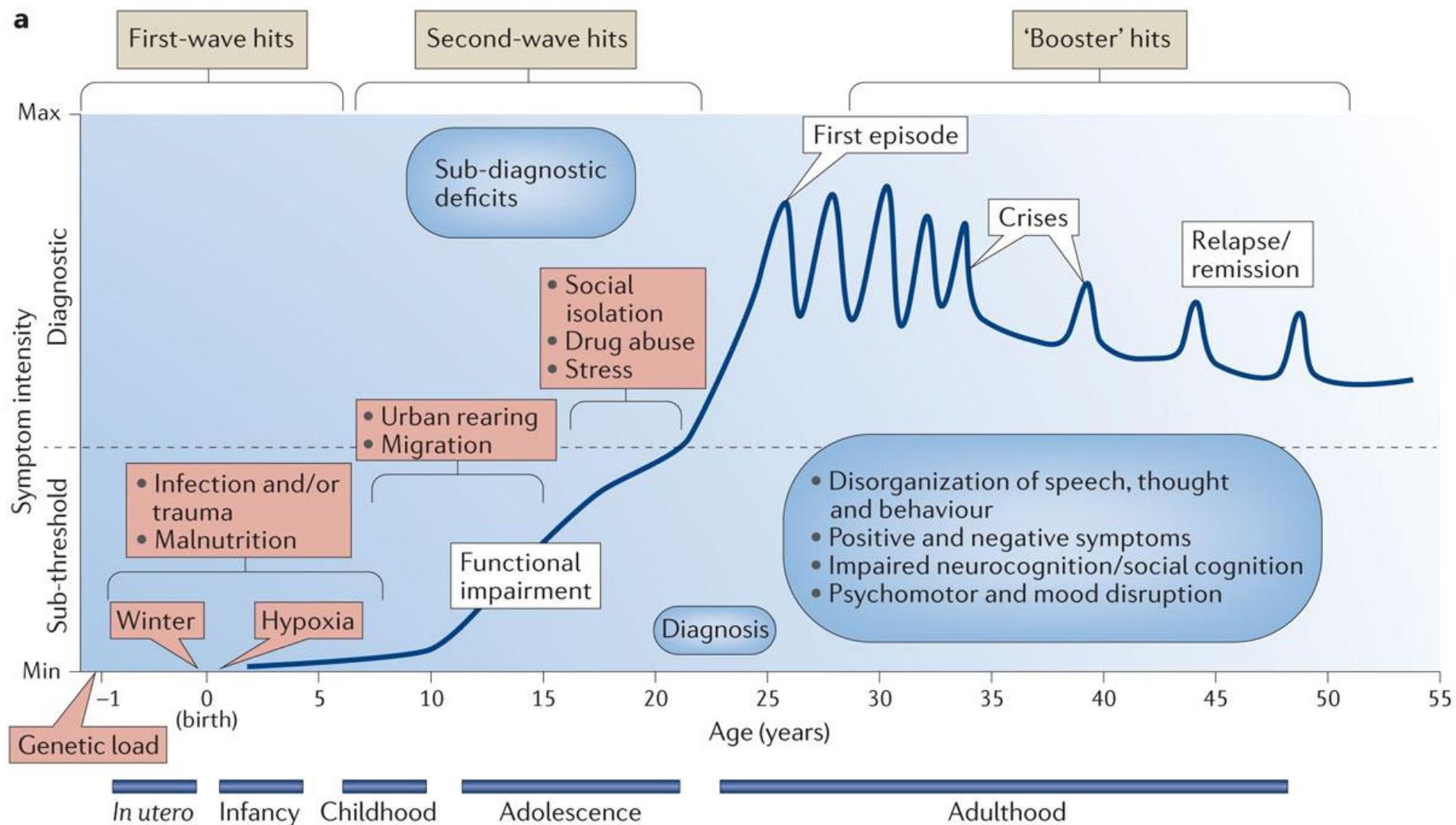
思覺失調症症狀

Maguire G. A. (2002).



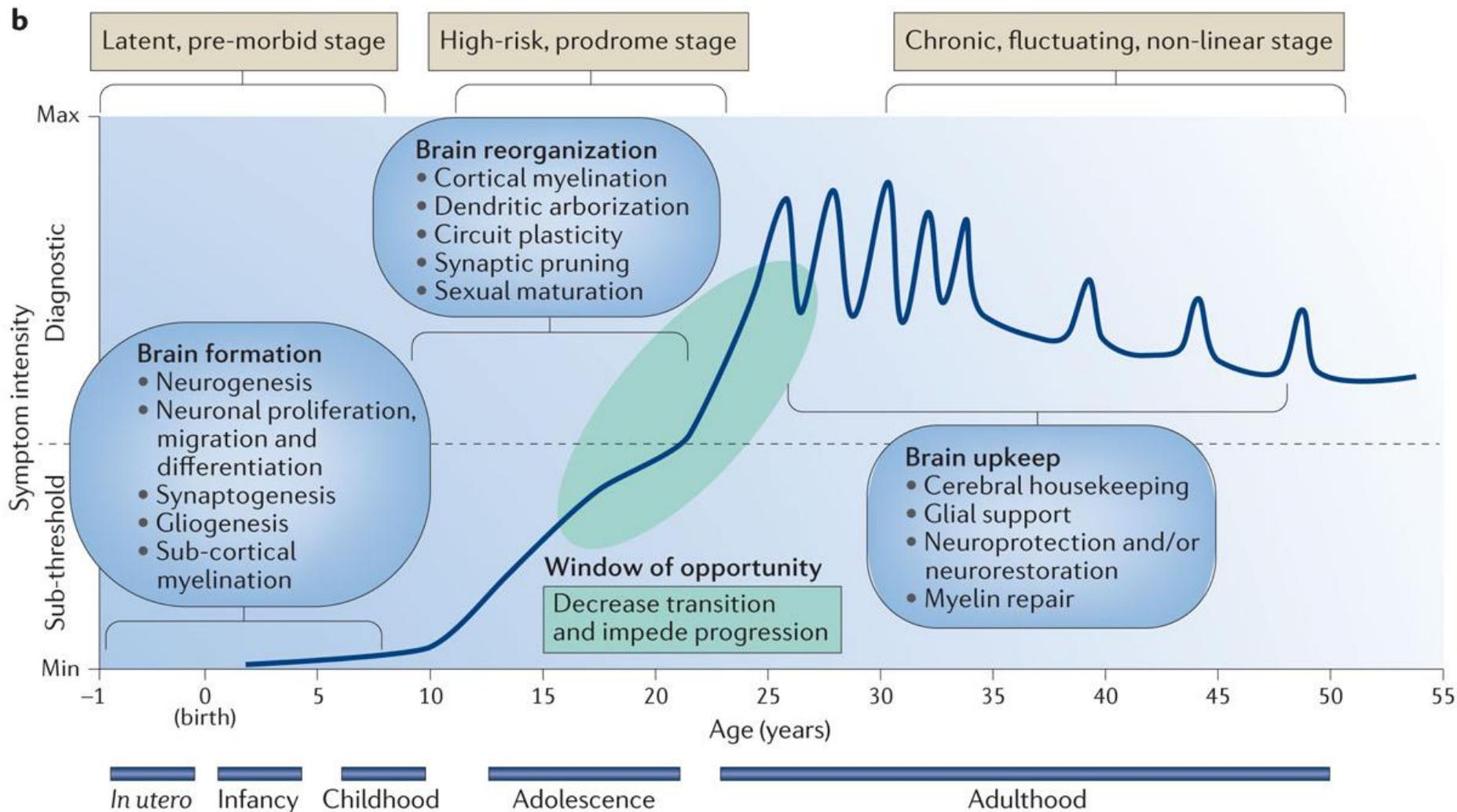
思覺失調症病程

Nat Rev Drug Discov 15, 485–515 (2016).



思覺失調症病程

Nat Rev Drug Discov 15, 485–515 (2016).



思覺失調症最新治療指引

Lancet Psychiatry 2025; 12: 384–94.
Published Online March 31, 2025

INTEGRATE: international guidelines for the algorithmic treatment of schizophrenia

Robert A McCutcheon, Toby Pillinger*, Ioana Varvari, Sean Halstead, Olatunde O Ayinde, Nicolás A Crossley, Christoph U Correll, Margaret Hahn, Oliver D Howes, John M Kane, Thomas Kabir, Åsa Konradsson-Geuken, Belinda Lennox, Christy Lai Ming Hui, Susan L Rossell, Marco Solmi, Iris E Sommer, Heidi Taipale, Hiroyuki Uchida, Ganesan Venkatasubramanian, Nicola Warren, The INTEGRATE Advisory Group, Dan Siskind*

前言

- 思覺失調症 (Schizophrenia) 影響全球約0.7%的一生患病率，任一時點盛行率約0.32%，造成重大醫療負擔
- 有效治療存在但伴隨副作用，**最佳治療常延遲提供**
- 現有指引多國別、內容冗長，缺乏演算法化結構
- 2022年的一項審閱強調了這些缺點，並指出特別是在**維持治療時間和負性症狀**處置方面的指導不足
- INTEGRATE 作者於2023年5月至2025年1月跨30國合作，整合文獻回顧、專家意見及焦點小組，發展演算法式藥物治療指南

指引開發流程

- 2023年5月：思覺失調症國際研究學會（ISOS）會議初步討論
- 2023年7月–9月：系統性文獻綜合審查
- 2023年10月–2024年1月：專家與經驗焦點小組調查
- 2024年2-3月：完成初步調查，收到來自30國70名專家認可的聲明
- 2024年4月：在思覺失調症國際研究學會工作坊提出初步演算法
- 2024年4-5月：進行第二次調查，確認並完善共識
- 2024年5-8月：創建最終指引並由經驗焦點小組和工作小組審閱

一般治療原則

- 共同決策制定 (Shared decision-making , SDM)
- 個體化治療 (Individualized treatment)
- 及早評估 (Early action) 與主動管理
- 注意藥物副作用、成本與可及性
- 根據年齡、性別、藥物相互作用等調整劑量

一般治療原則

共同決策制定

- 讓患者和照顧者參與治療決策
- 在治療早期讓患者參與決定
- 告知治療選擇、風險和益處

一般治療原則

個體化治療

- 根據症狀和患者對副作用、效力和給藥途徑的偏好個體化治療
- 考慮影響藥代動力學和劑量的因素（年齡、性別、種族、共病等）
- 使用血漿藥物濃度調整劑量
- 考慮特殊人群（如具生育能力女性）需求及治療可及性和成本
- 在某些情況下，例如，可能只有一種抗精神病藥物可用。在這種情況下，指引的一些一般原則仍然適用——嘗試讓患者參與決策，使用最低有效劑量，並及時解決副作用

一般治療原則 及早行動

- 積極主動評估治療有效性及應對無效/耐受性差的情況

首發精神病 (First-episode psychosis , FEP) 的治療

- 初始治療
- 治療遵從性
- 劑量減少和停藥

首發精神病

初始治療

- 精神病症狀持續至少**一週**且伴痛苦或**功能損害**時啟動治療
- 基於副作用和效力特性選擇抗精神病藥物，促進**共同決策**
- 優先使用**副作用負擔較低**的抗精神病藥物，如**D2部分激動劑**（如 **aripiprazole**）
- 避免提高泌乳素的藥物，特別對具**生育能力女性**
- 對代謝不良風險高的藥物（如olanzapine或clozapine），考慮同時使用**metformin**
- 以**低劑量**開始，並根據反應和耐受性**及時調整**

使用口服抗精神病藥物治療首發精神病的給藥策略

| | Initial daily dose (mg) | Dosing strategy | Target daily dose (mg) | Dosing strategy | Target daily dose (mg) | Dosing strategy | Maximum licensed dose (mg)* |
|---------------|-------------------------|--|------------------------|--|------------------------|--|-----------------------------|
| Amisulpride† | 100 | Treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 200 | Treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 400 | Treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 1200 |
| Aripiprazole | 5 | Treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate; increase to 10 mg on day 4 | 15 | Treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 20 | Treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 30 |
| Asenapine† | 5 | Treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 10 | Treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 20 | Treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 20 |
| Brexpiprazole | 1 | Treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate; increase to 2 mg on day 4 | 3 | Treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 4 | Treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 4 |
| Cariprazine | 1.5 | Treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 3 | Treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 4.5 | Treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 6 |
| Lurasidone | 37 | Equivalent to 40 mg dose of lurasidone hydrochloride; treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 74 | Equivalent to 80 mg dose of lurasidone hydrochloride; treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 111 | Equivalent to 120 mg of lurasidone hydrochloride; treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 148 |
| Paliperidone | 3 | Treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 6 | Treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 9 | Treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 12 |
| Olanzapine | 5 | Treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 10 | Treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 15 | Treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 20 |
| Quetiapine | 50 | Treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate; commence at 50 mg on day 1, 100 mg on day 2, 200 mg on day 3, and 300 mg on day 4 (dosing split across 2 doses or once daily if using modified release) | 400 | Treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 600 | Treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 750 |
| Risperidone | 1 | Treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 2 | Treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 4 | Treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 16 |
| Ziprasidone† | 40 | Treat for 7 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 80 | Treat for 14 days and review; increase dose if response is tolerable and response inadequate | 160 | Treat for 14 days and review; if ongoing positive symptoms, review adherence and, if adequate, consider antipsychotic switch | 160 |

Lower doses might be required in the young, elderly, and those with comorbidities affecting pharmacokinetics (eg, renal disease). * Maximum licensed doses for some medications are substantially higher than doses used in usual clinical practice; these are provided for reference only and should not be seen as a target dose. † Dosing split across two doses.

Table: Dosing strategies for first-episode psychosis using oral antipsychotic medication

| 抗精神病劑藥名 | 起始日 | | 目標日 | | 目標日 | | 最大核准劑量 (mg)* |
|---------------|---------|---|---------|--|---------|---|--------------|
| | 劑量 (mg) | 給藥策略 | 劑量 (mg) | 給藥策略 | 劑量 (mg) | 給藥策略 | |
| Amisulpride† | 100 | 治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 200 | 治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 400 | 治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 1200 |
| Aripiprazole | 5 | 治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量；第4天增加至10 mg | 15 | 治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 20 | 治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 30 |
| Asenapinet† | 5 | 治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 10 | 治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 20 | 治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 20 |
| Brexpiprazole | 1 | 治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量；第4天增加至2 mg | 3 | 治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 4 | 治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 4 |
| Cariprazine | 1.5 | 治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 3 | 治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 4.5 | 治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 6 |
| Lurasidone | 37 | 相當於40 mg lurasidone hydrochloride；治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 74 | 相當於80 mg lurasidone hydrochloride；治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 111 | 相當於120 mg lurasidone hydrochloride；治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 148 |

| 抗精神病劑藥名 | 起始日 劑量 (mg) | 給藥策略 | 目標日 劑量 (mg) | 給藥策略 | 目標日 劑量 (mg) | 給藥策略 | 最大核准 劑量 (mg)* |
|--------------|-------------------|---|-------------------|----------------------------|-------------------|--|---------------------|
| Paliperidone | 3 | 治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 6 | 治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 9 | 治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 12 |
| Olanzapine | 5 | 治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 10 | 治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 15 | 治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 20 |
| Quetiapine | 50 | 治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量；第1天從50 mg開始，第2天增至100 mg，第3天增至200 mg，第4天增至300 mg (每日兩次或每日一次緩釋劑型) | 400 | 治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 600 | 治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 750 |
| Risperidone | 1 | 治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 2 | 治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 4 | 治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 16 |
| Ziprasidone† | 40 | 治療7天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 80 | 治療14天後評估；若耐受性良好但反應不足，則增加劑量 | 160 | 治療14天後評估；若持續出現正性症狀，評估遵從性；若充分遵從但效果不足，考慮轉換抗精神病藥物 | 160 |

首發精神病

治療遵從性

- 從開始就討論並定期評估遵從性
- 使用**開放和非批判態度**，並使用**共同決策**嘗試解決不遵從問題
- 評估遵從性方式
 - 患者自我報告
 - 血漿抗精神病**藥物濃度**、使用藥丸計數、工作人員和照顧者報告
- 血漿抗精神病藥物濃度低
 - 表明前幾天不遵從
 - 反映**快速代謝者狀態或吸收不良**
- 如血漿抗精神病藥物濃度低於**80%**處方劑量，考慮**長效注射劑型 (LAI)**

首發精神病

劑量減少和停藥

- 使用**最低有效劑量**減少副作用風險
- 如果藥物正在引起不良反應且症狀得到良好控制，可能需要**慢慢**減少劑量
- 症狀完全緩解**超過2年**且**無先前停藥復發史**時，可考慮停藥
 - 在某些情況下，如持續存在**復發的風險因素**（如持續物質使用和不良的發病前調整）或**嚴重的風險顧慮**，即使在長期緩解期後，**繼續**抗精神病藥物治療可能是適當的
- 如果決定停藥，應對個體和家庭進行關於風險因素和復發早期徵兆的**強大心理教育**
- 停藥應逐漸減量至少**6個月**，並持續監測復發風險

針對特定症狀領域的處理

- 正性症狀 (positive symptoms)
- 負性症狀 (negative symptoms)
- 憂鬱症狀 (depressive symptoms)
- 認知症狀 (cognitive symptoms)

特定症狀處理

正性症狀

- 假設遵從性良好，給予第一種抗精神病藥物**至少4週**
- 正性症狀持續時，切換到**不同藥效學特性**的藥物
- 如果正性症狀在以治療劑量進行至少4週的第二次治療期間仍然顯著，且遵從性良好，則應進行**診斷重新評估**和任何潛在的貢獻因素（**器質性疾病、物質使用等**）評估
 - 確認診斷後考慮**clozapine**試驗
- Clozapine劑量調升目標達到至少350 ng/mL血漿水平
- 可考慮clozapine與amisulpride、aripiprazole或ECT增強

特定症狀處理

正性症狀 - Clozapine 試驗

- 應同時提供**metformin**與**clozapine**以減輕潛在的體重增加
- 目標血中濃度 250–550 ng/mL，最低350 ng/mL
- 可高達550 ng/mL，並考慮預防 Lamotrigine
- 如果**clozapine**血漿濃度不可用，則應**根據耐受性和治療反應調整劑量**
- 在持續負性症狀的情況下，可以考慮使用**抗憂鬱藥**增強**clozapine**
- 如果無法進行**clozapine**試驗或無法耐受，可考慮**olanzapine**治療

特定症狀處理

正性症狀

- 沒有令人信服的試驗證據表明高劑量抗精神病藥物治療優於標準劑量治療在治療抗藥性思覺失調症中的效果
- 在任何時候，治療決策都應考慮**認知行為療法（cognitive behavioral therapy，CBT）**等心理干預作為管理正性症狀的額外方法

特定症狀處理

負性症狀

○解決次要原因

- 正性症狀
- 憂鬱症狀
- 物質濫用
- 社會孤立
- 醫療疾病（如甲狀腺功能低下）
- 抗精神病藥物副作用（如錐體外症狀、鎮靜和導致睡眠呼吸暫停的顯著體重增加）

特定症狀處理

負性症狀

- 提供**心理社會干預**和鼓勵社會參與
- 考慮**cariprazine**或**aripiprazole**作為藥物選擇
- **低劑量amisulpride**（如50 mg每日兩次）對負性症狀有益
- 考慮**抗憂鬱劑**或**aripiprazole**增強試驗

特定症狀處理

憂鬱症狀

- 提供心理治療和抗憂鬱藥物治療
- **沒有特定的抗憂鬱劑**被證明在治療思覺失調症中的憂鬱症方面優於任何其他藥物
 - 基於**副作用**共同決策
- **D2部分激動劑**或**amisulpride**是合適的抗精神病藥物選擇

特定症狀處理

認知症狀

- 最小化藥物方案的抗膽鹼能負擔（ **anticholinergic loading** ）
 - **clozapine**、**olanzapine**和**quetiapine**具最高中樞抗膽鹼能活性
- 考慮認知矯正治療

監測抗精神病劑治療

- **治療前測量**：BMI、腰圍、血壓、HbA1c、Glucose、Lipids、Prolactin、肝功能檢查、尿素和電解質、全血計數、心電圖
- **啟動後4週**：重新檢查空腹血糖
- **每週檢查BMI、腰圍和血壓6週**
- **之後每3個月及每年**進行全面評估
- 在**clozapine**治療的情況下，最好在藥物啟動前和期間遵循可用指引的具體建議

不良反應和心臟代謝健康管理

- 心臟代謝副作用
- 多巴胺D2受體佔據介導的副作用
 - 遲發性運動障礙 (tardive dyskinesia)
 - 靜坐不能 (akathisia)
 - 高泌乳素血症 (hyperprolactinemia)
- 物質使用共病

心臟代謝副作用

- 提供生活方式建議
 - 健康飲食、促進身體活動和戒菸
- 考慮輔助**metformin**治療高風險藥物（ olanzapine和clozapine ）
 - 治療應以**每日500 mg**開始，然後**每2週**增加500 mg，最高可達每日兩次1 g，取決於耐受性
 - 應使用改良**釋放製劑**以最小化胃腸道副作用風險
- 監測代謝參數，處理高血脂、葡萄糖代謝異常和高血壓

心臟代謝副作用

- 對於HbA1c濃度在**5.7%**至**6.5%**之間和空腹血糖在**5.5 mmol/L**至**7 mmol/L**之間的患者，應提供metformin
- 在HbA1c濃度為**6.5%**或以上、隨機血糖**11 mmol/L**或以上、或空腹血糖為**7 mmol/L**或以上的情況下，應安排糖尿病**專家**審查

多巴胺D2受體佔據介導的副作用 遲發性運動障礙 (tardive dyskinesia , TD)

- 切換至 **clozapine** 、 **olanzapine** 、 **quetiapine** 或 **D2** 部分激動劑
- 可考慮囊泡單胺轉運蛋白2抑制劑 (vesicular monoamine transporter 2 inhibitor , **VMAT2 inhibitor**) 輔助治療
- 通常 不推薦 使用抗膽鹼能藥物 (**anticholinergics**) 作為輔助治療，但在其他策略不適當的情況下，這種抗膽鹼能藥物可能是合理的治療選擇

多巴胺D2受體佔據介導的副作用

靜坐不能 (akathisia)

- 減量
- 或切換至 **Quetiapine/Olanzapine**
- 或輔助 **Propranolol/Mirtazapine**可能有些益處

多巴胺D2受體佔據介導的副作用

高泌乳素血症 (hyperprolactinaemia)

- 有症狀的高泌乳素血症 → 切換至**D2部分激動劑**
- 考慮低劑量**aripiprazole** (每日一次**5 mg**) 輔助治療
- 應向患者告知未治療的無症狀高泌乳素血症的風險
 - 降低骨密度
 - 對女性而言，臨床顯著增加乳腺癌風險

物質使用共病

- 使用**非批判**支持方法
- 與專業物質使用障礙服務合作
- 提供**戒菸**支持（ varenicline、bupropion或尼古丁替代療法）
- 考慮naltrexone**減少有害酒精**使用

數位應用

- 開發基於Django框架的網絡應用程序，可通過台式機和移動設備訪問
- 用戶可輸入症狀、藥物和副作用，獲得相關指引內容

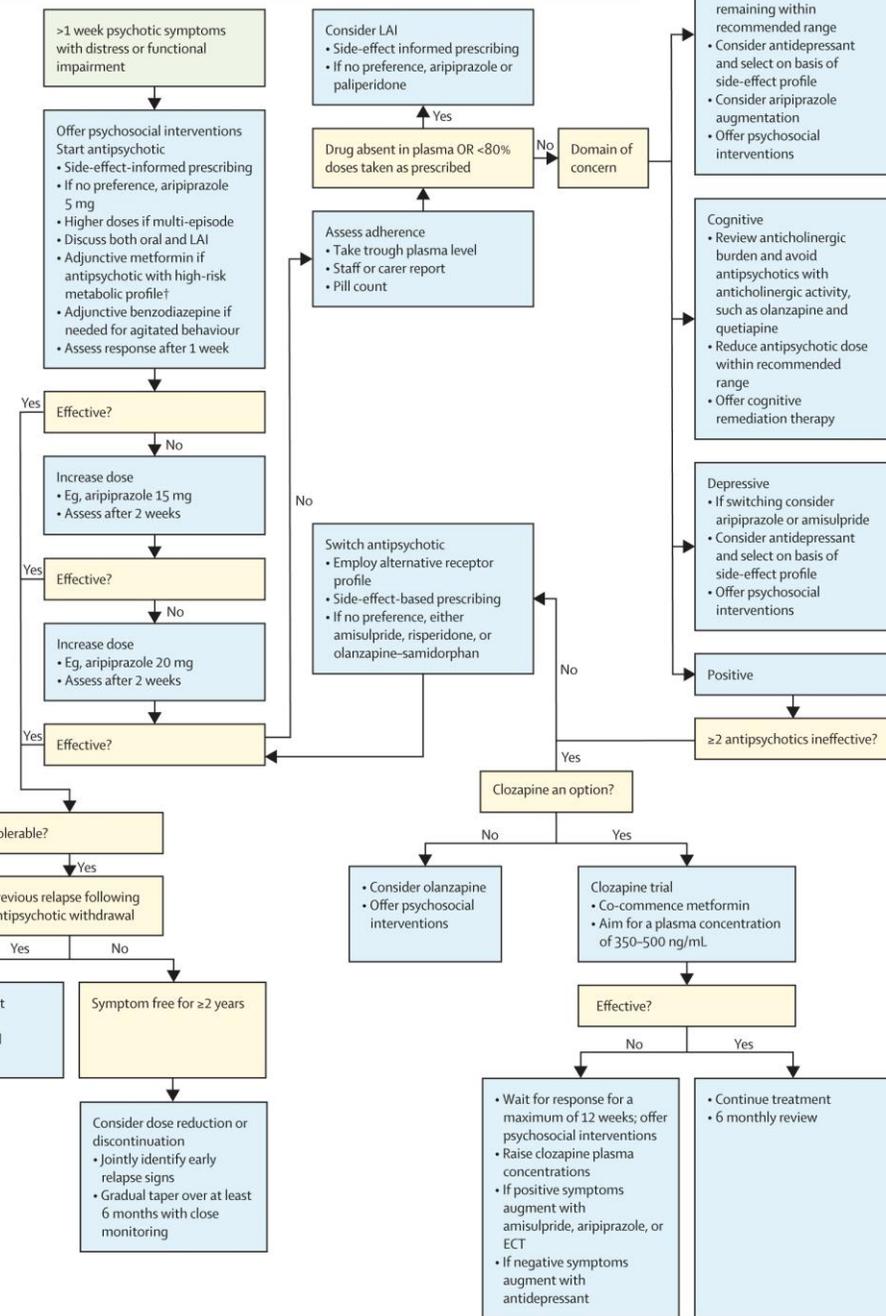
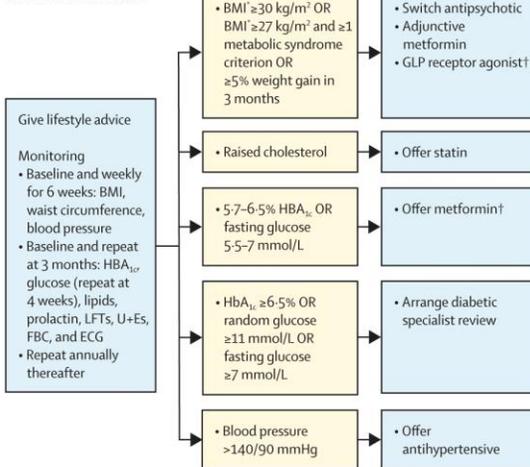
限制與未來方向

- 部分領域（如負性症狀管理）證據有限，主要依靠共識
- 未涵蓋兒童和青少年特殊需求
- 期待未來有新作用機制的藥物，超越當前多巴胺D2受體為目標的治療模式
- 整合預測工具和快速發展的代謝健康治療可能改善實踐

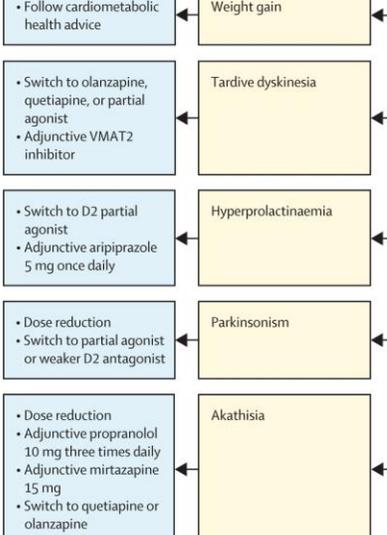
思覺失調症治療指南摘要

- (1) Use shared decision making in all treatment decisions
- (2) Use treatment decision aids to inform patients regarding side-effect profiles
- (3) Act on lack of efficacy or intolerance early
- (4) Female, young, and elderly patients often require lower doses
- (5) Use shared decision making in all treatment decisions
- (6) This algorithm intends to give general guidance and might be adjusted for individual patients or settings where it might not be suitable

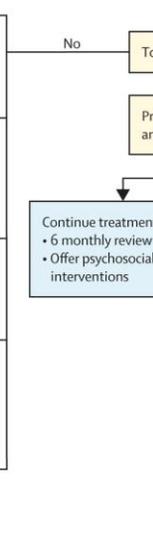
Cardiometabolic health



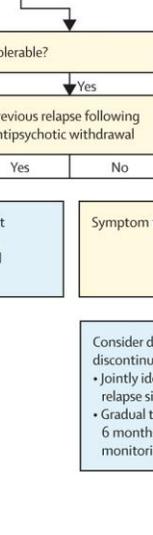
Side effects management



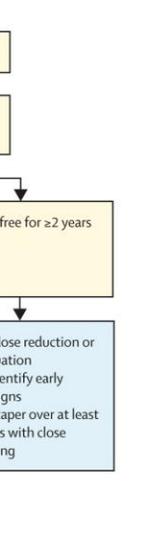
Weight gain



Tardive dyskinesia



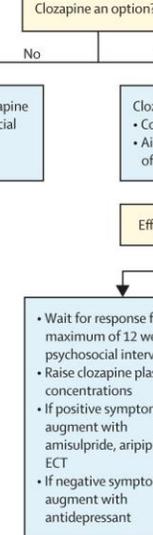
Hyperprolactinaemia



Parkinsonism



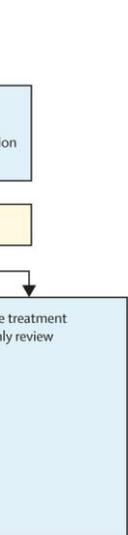
Akathisia



Weight gain



Tolerable?



結論

- 有效治療思覺失調症需要**動態靈活**的方法及**患者參與**
- 關鍵建議**：早期關注代謝健康、及時評估無反應狀況、針對症狀領域特定干預、緩解副作用，以及在治療抗藥性案例中迅速使用**clozapine**

感謝聆聽！