

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林 炳 文
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

非典型抗精神病用藥 引起的肥胖與治療

吳承誌¹、許美英、李怡慧²

前言

精神疾患中之精神分裂症、重鬱症、雙極性疾患，具較高的死亡率及較短的平均壽命。除了自殺與意外，心血管疾病高居精神病患死因的第一位。

非典型抗精神病用藥的問世，不僅控制情緒的效果較好，病人對於藥物的耐受度亦提高。與傳統抗精神病用藥相比，非典型抗精神病用藥的錐體外症候群（extrapyramidal symptoms, EPS）和運動障礙（dyskinesia）有較低的發生率。然而，長期使用非典型抗精神病用藥，會使體重增加的發生率提高，而體重的增加及肥胖卻會提高罹患冠狀心臟疾病、糖尿病、高血壓、膽囊疾病與各種癌症的死亡率，可見在精神疾病患者，有效的控制體重是非常重要的課題。

非典型抗精神病用藥容易出現代謝症候群，包括肥胖、葡萄糖不耐症（glucose intolerance）、血脂異常和高血壓的藥物不良反應。其中，肥胖的症狀非常明顯，是造成其他心血管疾病的主要危險因子，同時是臨床醫師治療精神疾病與藥物選擇上的重要考量。飲食、適當運動、認知行為心理治療（cognitive behavioral therapy）以及藥物介入都是有效控

本期要目

- 非典型抗精神病用藥引起的肥胖與治療……
……………吳承誌、許美英、李怡慧
- 抗精神病藥物導致高泌乳素血症及其處理
……………邵時傑、賴嘉鎮、許美英、陳柏熹
- 新藥通知……………藥品諮詢組

制體重的方法。

引起肥胖之機轉

非典型抗精神病藥物引起的肥胖與其藥理作用之接受器有關，受器與疾病或副作用之關係列於表一。相關的受器或系統包括多巴胺、血清素、腎上腺、組織胺系統等，其中多巴胺與組織胺系統被認為與體重增加有最直接的關係。由於非典型抗精神病用藥，大都透過抑制多巴胺的分泌控制精神症狀，但此作用同時會促進食物攝取。在多巴胺濃度減少的情況下，泌乳激素（prolactin）濃度相對較高，也被認為具有增加攝食慾望的作用，進而促使體重上升。另外亦有研究報導，阻斷 5-HT_{2C}（serotonergic 5-hydroxytryptamine 2C）和 H₁（histamine 1）亦會提升食慾。Snitker S 在 2000 年的研究也指出，去甲腎上腺素（noradrenaline）同時具有促進及抑制食慾的雙重效果。除了各種激素外，抑制胰臟β細胞的 M₃ 受器可造成胰島素分泌受阻，再者，5-HT_{2C} 和瘦素（leptin）的基因多型性，也都可能造成體重上升。

¹ 國立成功大學臨床藥學研究所

² 國立成功大學醫學院附設醫院精神部

表一、非典型抗精神病用藥受器與其相關副作用

受器活性	副作用
拮抗 5-HT _{2C} 受器	體重增加、糖尿病
致效 5-HT _{1A} 受器	體重增加
致效組織胺 H ₁ 受器	體重增加、糖尿病、 鎮靜、嗜睡
拮抗多巴胺 D ₂ 受器	錐體外症狀、體重增加
拮抗膽鹼性 M ₁ 受器	嘴乾、視力模糊、便秘
拮抗膽鹼性 M ₃ 受器	糖尿病

非典型抗精神病用藥個論

非典型抗精神病用藥對各個受器的親和力不同，造成體重增加程度各有差異，olanzapine 與 clozapine 對 H₁ 受器的親和力最大，因此會造成最顯著的體重上升，而 ziprasidone 和 apiprazole 與 H₁ 受器的親和力較弱，所以對體重上升的影響力較小。研究指出，體重會隨著長期持續使用藥品而越來越增加，有些藥物在使用一段時間後，可能會經歷體重上升幅度趨緩的高原期（plateau）。表二列出院內非典型抗精神病用藥和其受器親和力之關係。

Clozapine

Clozapine 對於單胺受器（monoaminergic receptor）、膽鹼受器（cholinergic receptor）、組織胺受器（histaminergic receptor）都有極大的親和力，單一劑量下可佔據 90% 的 5-HT₂ 受器、50-75% 的 D₄ 受器和大約 25% 的 D₂ 受器。Umbricht DS 1994 年研究指出，82 位病人使用 clozapine 90 個月的體重變化，結果顯示有 60% 的病人在使用 12 個月後，體重比服藥前增加 10%。Frankenburg FR 1998 年研究，觀察 42 位病人在使用 clozapine 三年後的體重變化，結果發現 BMI 在男性與女性分別增加 5.9 和 3.3 kg/m²，服藥後的身體質量指數（BMI）與初始 BMI 及服藥劑量有關。

Olanzapine

從 Kahn RS 2008 年 CAFE 研究，發現 400 位病患中有 133 位使用 olanzapine、134 位使用 quetiapine、133 位使用 risperidone，使用 12 週後，體重依序分別增加 15.6 (±1.1) lb、8.6 (±1.1) lb、7.9 (±1.1) lb；使用 52 週後，體重分別增加 24.2 (±1.9) lb、14.0 (±1.9) lb 及 12.1 (±1.8) lb，以上結果皆達統計顯著差異。另 Jibson MD 1998 年研究發現，使用 olanzapine 引起體重增加比例高於 clozapine。在研究中亦發現，體重增加的機率在 olanzapine 組較服用 haloperidol 或是安慰劑高。

Quetiapine

Quetiapine 使用與體重增加有關的研究，大都是較小型短期的臨床試驗。例如 2000 年 Rak IW 等人的研究，發現使用 quetiapine 會造成體重些微上升，且與劑量和使用時間長短無關，然而在嚴重肥胖病人中發現，使用 quetiapine 對體重沒有影響或甚至有些微的減重效果。

Risperidone

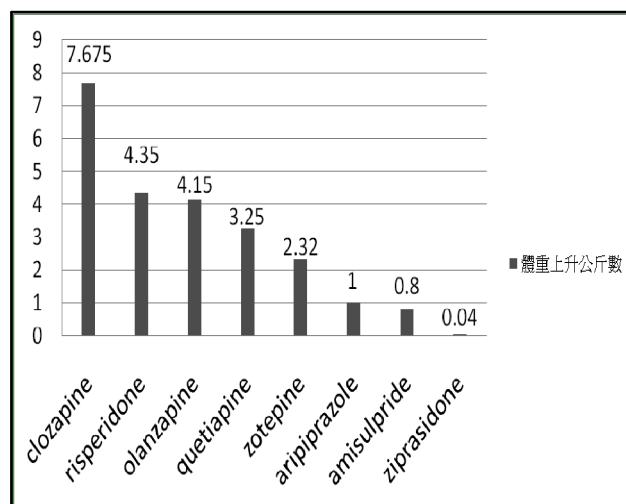
Csernansky JG 2002 年研究發現，使用 risperidone 和 haloperidol 一年，risperidone 組平均增加 2.3 公斤，而 haloperidol 組減少 0.73 公斤。

Ziprasidone

Ziprasidone 對於體重的影響不大，但仍有部分小型的研究認為可能會造成體重輕微上升或減少。由一份彙集分析（pooled analysis）的短期試驗（4-6 週）結果顯示：ziprasidone 組顯著增加體重 7%。在 H. Nasrallah 2003 年隨機雙盲的一年長期試驗結果發現，使用不同劑量（40, 80, 160 mg/day）體重變化相近。

Amisulpiride

Amisulpiride 是 benzamide 類的抗精神病用藥，和典型抗精神病用藥中的 sulpiride 的結構式極為接近。Loo H 1997 年的研究使用低劑量（100 mg/day）amisulpiride 六個月較安慰劑組體重略微上升（mean change 1.4 kg vs. -0.8 kg）。不過，Sechter D 2002 年的多中心隨機雙盲試驗，比較服用高劑量 amisulpiride（400-1000 mg/day）和 risperidone（4-10 mg/day）對於病患體重變化，收案 309 位病人，結果發現 amisulpiride 組的體重上升幅度較小，也較少發生內分泌或是性功能方面的副作用。



圖一、非典型抗精神病用藥與體重上升趨勢

轉摘至 Trino Baptista, et al. CNS Drugs 2008, 22 (6):477-95

表二、院內非典型抗精神病用藥之比較

藥品	一般常用劑量	體重相關受器之親和力 ^a			
		H ₁ ^b	5-HT _{2C} ^c	D ₂ ^d	M ₃ ^e
Amisulpride (Solian [®])	正性症狀期：400-800 毫克/天 最大劑量：1200 毫克/天 負性症狀期：50-300 毫克/天	N/A [*]	N/A [*]	N/A [*]	N/A [*]
Aripiprazole (Abilify [®])	精神分裂症：10-30 毫克/天 雙極性情感疾患：30 毫克/天	++	+	++++	+/-
Clozapine (Clozaril [®])	初始劑量：12.5-25 毫克 (一天一次至兩次) 最大劑量：900 毫克/天	+++	++	+	++
Olanzapine (Zyprexa [®])	5-20 毫克/天	+++	+++	++	++
Paliperidone (Invega [®])	3-6 毫克/天 最大劑量：12 毫克/天	++	++	++	N/A [*]
Quetiapine (Seroquel [®])	初始劑量：50 毫克 一般治療劑量：300-450 毫克/天 最大劑量：750 毫克/天	+++	+/-	+	+/-
Risperidone (Risperidal [®])	初始劑量：2 毫克 一般治療劑量：4-8 毫克/天 最大劑量：16 毫克/天	++	++	+++	+/-
Ziprasidone (Geodon [®])	80-160 毫克/天	+	++	+++	+/-
Zotepine (Lodopin [®])	75-150 毫克/天	N/A [*]	N/A [*]	N/A [*]	N/A [*]

*N/A：資料不足

^a 受器親和力：++++ = very high, +++ = high, ++ = moderate, + = minimal, +/- = negligible

^b Histamine receptor 1 ^c Serotonergic 5-hydroxytryptamine receptor 2C ^d Dopamine receptor 2 ^e Muscarinic receptor 3

Aripiprazole

Aripiprazole 是非典型抗精神病藥品的新藥，由於該藥為 D₂ 受器的部分致效劑，因此被認為比較不容易造成體重上升。除此之外，亦有學者提出具有降低血糖和血脂的作用。然而 Kane JM 2002 年進行 4 週的短期試驗，比較 aripiprazole (15-30 mg/day) 與 haloperidol (10 mg/day)，結果呈現兩組的體重增加比例相近。

肥胖的藥物治療

雖然臨床上對於肥胖使用藥物治療的合理性充滿爭議，但非典型抗精神病藥物引起的肥胖，可以視為體重過重的病患給予治療。對於精神疾患而言，適當控制精神症狀絕對優於體重控制。目前為止，藥物的減重治療尚缺乏完整之建議準則，但透過不同的試驗結果可以發現部分藥物具有減重效用。

Lawrence Maayan 等人於 2010 年系統性回顧包含 32 篇 placebo-controlled trial，共收入 1482 位病患，此研究試圖找出有效改善體重與治療代謝異常的方法，試驗藥物包括 amantadine, dextroamphetamine, D-fenfluramine, famotidine, fluoxetine, metformin, metformin+sibutramine, nizatidine, orlistat, reboxetine, rosiglitazone, sibutramine, topiramate。結果發現只有 D-fenfluramine, metformin, sibutramine, topiramate 在減少體重上達到顯著差異。

D-fenfluramine 是一種減肥藥，可減輕並維持體重，上市後，因引起罕見且嚴重的心臟瓣膜副作用，美國 FDA 已於 1997 年建議藥廠自行回收。而 sibutramine 是大家所熟知的減肥藥「諾美婷」，透過抑制神經傳導物質（正腎上腺素、血清素及少量多巴胺）的再吸收，以達到抑制食慾的效果；不過因為臨床試驗發現，具明顯增加中風與心肌梗塞的風險，故已於 2010 年下市。

所以 Lawrence Maayan 等人研究發現之四種具減輕體重的藥物中，只有 metformin 和 topiramate 被臨床廣泛運用，故以下將進一步探討這兩種藥品臨床的運用情形。

Metformin

Metformin 是一種雙胍類降血糖藥物，由於不會造成體重增加，甚至在部分研究發現有減輕體重的益處，所以在無禁忌症的情況下，被廣泛使用於糖尿病患。目前 metformin 減輕體重的作用機轉尚未確立，可能和體內壓抑食慾的類昇糖素胜肽 -1 (Glucagon-like peptide-1，簡稱 GLP-1) 濃度上升有關。Metformin 亦能調節體內脂質濃度，因此被廣泛應用於控制非典型抗精神病藥物引起的體重增加。此外，亦有研究發現使用非典型抗精神病用藥的病患，提早使用 metformin 可以有效減緩胰島素抗性和糖尿病病程進展。

何時開始使用 metformin 是醫護人員亟需了解的部分，才能評估在適當時機介入，有效改善體重過重的問題。Mehrul Hasnain 等人根據 2006 到 2008 年的隨機雙盲試驗，提出一套評分系統 (point system)，用以評估病患在何種情形需要開始使用 metformin 控制體重 (詳見表三)。其中，BMI 和腰圍是最常被用來評估肥胖的參數。其他的評估參數包括：有無糖尿病或心血管疾病的家族史，以及是否於使用藥品後出現高血糖或是葡萄糖耐受性異常現象。根據此表格的評估，總分大於四分的病患，應該開始考慮給予 metformin 治療。

然而，有關 metformin 在預防體重上升效果的研究，結果大不相同。2008 年 Wu 等人研究第一次發生精神症狀的病患，使用 olanzapine (15 mg/day) 併用 metformin (750 mg/day) 的組別，體重下降達到臨床上統計顯著差異 (1.9 vs 6.9 kg)。而 2006 年 Baptista 等人的研究卻發現使用 metformin 組 (劑量

850-1750 mg/day) 體重改變並不明顯。

Metformin 的安全性固然高，仍應定期監測體重、BMI、腰圍、空腹與飯後血糖、糖化血色素 (HbA1c)。Metformin 應搭配健康的生活習慣更能有效減重。而使用六至八個月若體重控制未見成效，則應停止使用 metformin。

Topiramate

Topiramate 可用來治療癲癇、偏頭痛及部分精神疾患（如：雙極性情感疾患），其作用機轉乃抑制鈉離子通道（voltage-dependent sodium channel）、伽瑪氨基丁酸受器

(γ -aminobutyric acid receptor) 及 AMPA 受器，而 topiramate 導致的體重減輕被認為與食慾壓抑有關。

2009 年 Afshar、2005 年 Nickel 以及 Ko YH 的隨機雙盲臨床試驗結果顯示，使用抗精神病藥物的病患中，服用 topiramate 可有效降低體重或 BMI 值 ($p < 0.05$)。此研究之抗精神病藥物包括 clozapine、olanzapine、risperidone、quetiapine，而 topiramate 劑量從每天 50 毫克增加劑量至每天 300 毫克，使用期限是 8 至 12 週，試驗結果發現相較於安慰劑而言，topiramate 組體重可以減輕 2-5 公斤。

表三、 Mehrul Hasnain 等人提出使用 metformin 療法的評估系統

基本特性	分數
糖尿病或心血管疾病家族史	1
目前身體質量指數在正常範圍內 ($18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$) 但曾有過重或肥胖史	1
目前過重 (身體質量指數 $25-29.9 \text{ kg/m}^2$) ^a	2
目前是第一級肥胖 ($\text{BMI } 30-34.9 \text{ kg/m}^2$) 或不考慮身體質量指數且目前腰圍 ≥ 102 公分 (男)，88 公分 (女)	3
目前是第二級或第三級肥胖 ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$)	4
目前有高血糖或葡萄糖耐受性異常 (impaired glucose tolerance)	5
使用抗精神藥物後的基本特性	分數
自正常身體質量指數進展至過重	2
自正常身體質量指數或過重進展到第一級肥胖或不考慮身體質量指數腰圍增加至 ≥ 102 公分 (男)，88 公分 (女)	3
自正常身體質量指數或過重進展到第二級或第三級肥胖	4
新出現的高血糖或葡萄糖耐受性異常	5

^a 亞洲人身體質量指數建議：過重：身體質量指數介於 $23-24.9$ 、肥胖：身體質量指數大於 25 。

2010 年 Preeta Kaur Narula 的 12 週隨機雙盲試驗，將 72 位病人分為兩組：olanzapine 組（使用劑量範圍 5-20 毫克）和 topiramate 組（第 1 週每天 50 毫克，第 2 週起調升劑量至每天 100 毫克並維持 12 週），12 週後的結果顯示，topiramate 併用 olanzapine 組的平均體重從 54 公斤降低至 52.73 公斤；而 olanzapine 組之病患體重則上升大約 6 公斤，另外 BMI 值的變化也呈現類似趨勢；其他的生化數值（含：空腹血糖值、胰島素抗性、總膽固醇、三酸甘油脂、收縮壓、舒張壓）在併用 topiramate 後亦獲得改善。

總結

非典型抗精神病藥物導致體重上升程度不一，而不同病患對於各種非典型抗精神病用藥的反應也存在著差異。因此藥品之療效與風險之間的權衡是最大的挑戰，但精神疾病的控制較體重的維持更重要，必要時可以併用 metformin 或是 topiramate 來控制體重。併用 metformin 或 topiramate 不僅可降低心血管疾病的風險，病患更可能因為體重得到控制而增加服藥順從性，進而有效改善精神疾患。目前已上市的減重藥品，對因使用非典型抗精神病藥物造成之體重增加的療效缺乏證據，亟待更多的臨床試驗以驗證其療效。

參考文獻

1. Pornpoj Pramyoithina, et al. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2010; 17: 460-6.
2. S. Tardieu, et al. Weight gain profiles of new anti-psychotics: public health consequences. *Obesity reviews* 2003; 4: 129-38.
3. Jayendra K. Patel, et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFE study. *Schizophrenia Research* 2009; 111: 9-16.
4. Lawrence Maayan, et al. Effectiveness of Medications Used to Attenuate Antipsychotic-Related Weight Gain and Metabolic Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1520-30.
5. Mehrul Hasnain, et al. Metformin for Atypical Antipsychotic-Induced Weight Gain and Glucose Metabolism Dysregulation: Review of the Literature and Clinical Suggestions. *CNS Drugs* 2010; 24(3): 193-206.
6. Lara K Ellinger, et al. Efficacy of Metformin and Topiramate in Prevention and Treatment of Second-Generation Antipsychotic-Induced Weight Gain. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 668-79.
7. Preeta Kaur Narula, et al. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2010; 118: 218-23.
8. HA Nasrallah. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 2008; 13: 27-35.
9. Trino Baptista, et al. Pharmacological Management of Atypical Antipsychotic-Induced Weight Gain. *CNS Drugs* 2008; 22 (6): 477-95.