

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

抗精神病藥物導致高泌乳素血症及其處理

邵時傑¹、賴嘉鎮¹、許美英、陳柏熹²

疾病介紹

精神分裂症為一種嚴重的大腦疾病，病人可能有長期且重複發作的精神症狀。流行病學資料發現，大多數病人多在青少年晚期發病，並且影響終生。而發生率因種族、地區等不同而有所不同。與全球年發生率大約每十萬人中會出現 11 名案例比較，簡以嘉等人研究台灣 2001 年發生率為每十萬人中有 45 人，顯示台灣的精神分裂症有相對較高的發生率。根據有限的資料顯示，精神分裂症的病理機轉，可能是腦中過多的多巴胺 (dopamine) 及血清素 (serotonin) 導致錐體神經 (pyramidal neurons) 過度活化，而造成病人出現相關精神症狀。因此，目前抗精神病藥品大多是阻斷這兩種神經傳導物質的受體為主要機轉。

高泌乳素血症

泌乳素由腦下腺前葉所製造及分泌，為體內重要內分泌賀爾蒙之一，負責乳腺生長、乳汁製造和分泌等，並透過下視丘所分泌的多巴胺來進行調控。然而抗精神病藥物抑制下視丘多巴胺神經元活性，使得泌乳素的製造和分泌失去多巴胺的負調控，導致高泌乳素血症 (hyperprolactinemia)。根據 Haddad 等人的研

究，大約有六成女性與四成男性病人，服用抗精神病藥物後，體內的泌乳素會超過正常檢測值，又以女性、孕婦（含產後）及青少年為高危險族群。而藥物對多巴胺受體的親和力愈高（圖一），以及穿越血腦障壁的能力愈低時（因為腦下腺位於血腦障壁之外），高泌乳素血症的發生率也愈高。根據文獻資料顯示（表一），典型抗精神病藥物如：haloperidol，及非典型如：amisulpride、risperidone 及 paliperidone 最容易出現高泌乳素血症。血液泌乳素過高將影響 GnRH 以及 gonadotropins，因此造成體內性腺功能異常（圖二），短期可能出現乳漏、男性女乳、性功能障礙及月經失調等症狀；而長期則可能降低患者骨質密度，增加骨質疏鬆症的發生；也有研究認為長期暴露抗精神病藥物會增加 1.16 倍的乳癌風險，使用藥物超過 6 年以上的女性更提高至 2.4 倍。

處理原則

當病人未出現臨床症狀之高泌乳素血症，可先不治療，密切監視觀察即可。然而一旦出現臨床症狀，可採取下列四種策略：

(1) 降低抗精神病藥物劑量

由於抗精神病藥物導致的高泌乳素血症與劑量相關，對於控制穩定的病人，可在醫師的評估下，降低抗精神病藥物劑量以減輕此副作用。

(2) 更換其他抗精神病藥物（表一）

在選擇較不會影響泌乳素分泌藥物的同

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

時，需考量病人精神症狀控制的情形，以及更換其他藥物後可能產生的副作用。如：clozapine 及 olanzapine 可能增高代謝症候群風險；而 quetiapine 及 ziprasidone 則有較高的鎮靜及嗜睡作用。

(3) 併用 aripiprazole

根據 Carson 等人的研究發現，aripiprazole 除了抗精神病療效外，亦可顯著減少體內泌乳素濃度。乃因 aripiprazole 為多巴胺部分致效劑（partial agonist），所以當藥物結合到受體時，尚保有部分多巴胺的藥理作用，進而抑制泌乳素的分泌。Yasui- Furukori N 等人的研究發現，aripiprazole 6 mg/day 劑量為最佳，可顯著減少病人體內的泌乳素濃度，並且不會惡化病情和產生其他不良反應。

(4) 使用麥角生物鹼衍生物

麥角生物鹼衍生物如：bromocriptine、cabergoline，可提升腦內多巴胺的濃度，以治療高泌乳素血症。然而，過多的多巴胺反而容易惡化精神分裂症，所以劑量調整需謹慎。根

據台北萬芳醫院張聖傑等人所發表的兩個臨床案例報告，每週兩次 cabergoline 0.5 mg 的治療，病人在服用第一個劑量之後，精神症狀明顯惡化且導致住院，停藥處理後才逐漸恢復。Cavallaro 等人使用每週一次低劑量 cabergoline 0.125-0.25 mg 持續治療八週，發現可以顯著減少病人體內的泌乳素濃度，並且未觀察到精神狀態的改變或是其他不良反應。因此，使用麥角生物鹼衍生物，建議需從較低劑量開始，並且密切觀察病患精神狀況的改變。

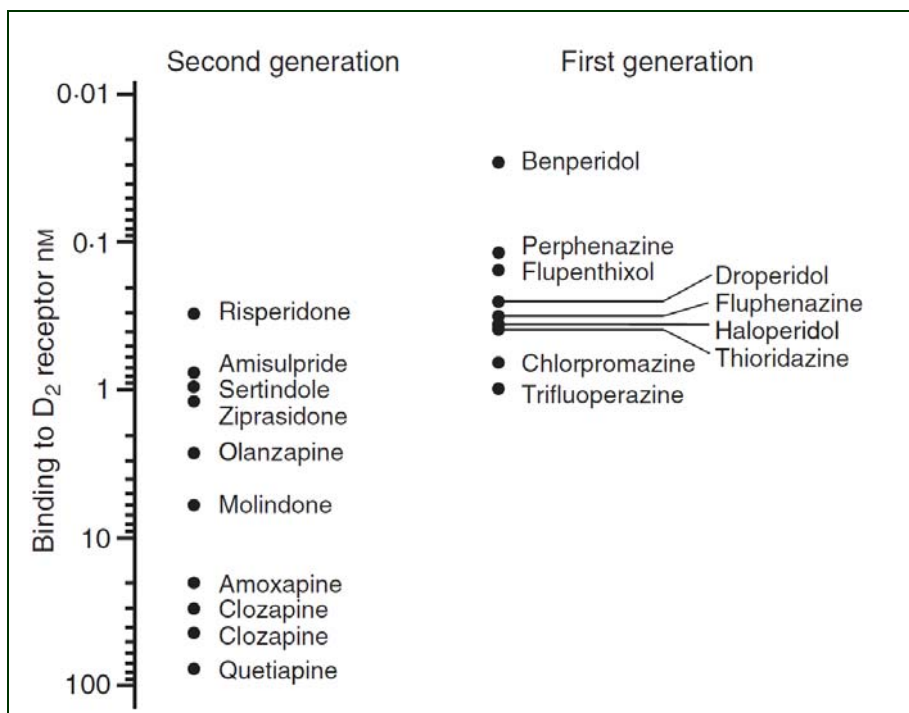
總結

高泌乳素血症是抗精神病藥物常見卻又容易被忽略的副作用，醫療人員應有所了解，並且適度衛教病人注意相關的臨床表徵，早期發現且適時治療。一般建議開始抗精神病藥物治療前，應先檢測泌乳素的含量，接著每三個月定期回診追蹤，並密切謹慎評估，以期達藥物安全與治療的最大效益。

表一、抗精神病藥物主要副作用比較

藥物	錐體外症狀	體重增加	泌乳素增加
典型抗精神病藥物 (如: Haloperidol)	++++	+	++
Clozapine	+/-	++++	+/-
Olanzapine	+	++++	+/-
Amisulpride	++	+	+++
Risperidone	++	+++	+++
Aripiprazole	+	+	+/-
Quetiapine	+/-	++	+/-
Ziprasidone	+	+	+/-
Paliperidone	++	+++	+++

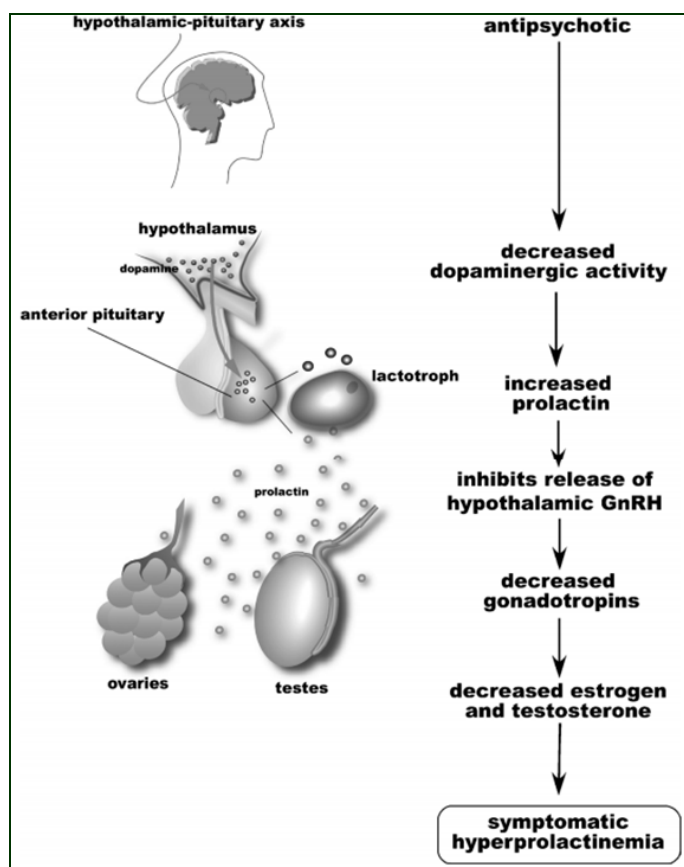
註：+/- 為不常發生，++++ 為此副作用多為嚴重性。



圖一、抗精神病藥物與多巴胺受體的親和力

(轉摘至 HA Nasrallah. Psychiatry 2008; 13: 27-35)

註：縱軸為藥物接上受體所需濃度，數值越低，表示藥物對受體的親和力越大。



圖二、抗精神病藥引起高泌乳素血症之機轉

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

參考資料

1. Medications Used to Attenuate Antipsychotic-Related Weight Gain and Metabolic Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1520-30.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. HA Nasrallah. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 2008; 13: 27-35.
6. Trino Baptista, et al. Pharmacological Management of Atypical Antipsychotic-Induced Weight Gain. *CNS Drugs* 2008; 22(6): 477-95.
7. Carson W, et al. Meta-analysis of prolactin effects with aripiprazole. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002; 5 (Suppl 1): S186.
8. McQuade RD, et al. Aripiprazole: a dopamine-serotonin system stabilizer. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5 (suppl 1): S176.
9. Yasui-Furukori N, et al. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 596-9.
10. Chang SC, et al. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 378-80.
11. Cavallaro R, et al. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 187-90.