

# 三總藥訊

## (TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編  
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 94 年 06 月

### 本期要目：

全國藥物不良反應通報中心，國外重要藥品不良反應  
資訊通告— Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 相關使用警訊

抗精神病藥物與糖尿病 (Antipsychotics and  
Diabetes)

編號：94-15

## 全國藥物不良反應通報中心

### 國外重要藥品不良反應資訊通告

94年6月22日

### Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 相關使用警訊

美國 FDA 近期公佈 gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) 之仿單標示更新，規定 Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 需在有條件的情況下用於癌症病患。目前或曾經對 Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 有效的病患須在醫師的許可下使用。FDA 同時也通過了 Astra Zeneca 藥廠的風險管理規劃 (Iressa Access Program)，有條件地使用 gefitinib 於下列病患：

1. 使用中且對 Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 有療效之病患。
2. 曾經使用且對 Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 有療效之病患。
3. 在 2005 年 6 月 17 日之前，邀入經 IRB 通過執行之非新藥查驗登記 (non-Investigational New Drug) 臨床試驗的病患或新病患。

Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 為上皮生長因子受體之酪胺酸激酶酵素口服抑制劑 (EGFR tyrosine kinase inhibitor)，於 2003 年 5 月核准上市，用於治療對 platinum 及 docetaxel 無效的非小細胞肺癌。初期，gefitinib 及 erlotinib 皆核准用於治療非小細胞肺癌，惟 Tarceva<sup>®</sup> (erlotinib) 於改善生存者的基礎下通過此適應症。Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 之替代指標 (surrogate endpoint) 為腫瘤的反應率；使用此藥病患的腫瘤反應率約 10%。

FDA 很謹慎的回顧二件 Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 臨床試驗治療失敗的資料。其中一件臨床試驗對象，為進行或轉移性非小細胞肺癌病患，且之前有一至二次的療程失敗。在此大型試驗的對象中，有 1,692 位病患接受 Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 或安慰劑的治療。結果顯示，Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 對整個病人群及對有高 EGFR 表現者都沒有顯著的療效或生存期效益。然而，具 EGFR 高表現者則對 Tarceva<sup>®</sup> (erlotinib) 有良好的反應。

第二件試驗對象，為第三期非小細胞肺癌病患，病患經過完整的誘導、整合化療及放射治療後，給予 Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 或安慰劑作維持療法，其結果無法支持 Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 對非小細胞癌病患顯著的療效或生存期效益。

目前，FDA 未考慮將 Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 從市場中撤回。新的臨床試驗仍在進行中，俟該試驗完成後，將有更完整的資料分析其療效。Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) 未來的臨床角色，取決於此項新臨床試驗的結果。

❖ 資料來源：<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Iressa>

全國藥物不良反應通報中心 轉譯

## 抗精神病藥物與糖尿病 (Antipsychotics and Diabetes)

涂祖強 藥師

### 前言

抗精神病藥物主要用在治療精神失調(精神分裂症、幻聽、妄想等)，這類藥物雖不能使精神疾病痊癒，但可減緩症狀和避免造成精神崩潰的危險<sup>1,2</sup>。傳統抗精神病藥物(Chlorpromazine、haloperidol、phenothiazine 等)主要副作用便是會造成椎體外路徑症狀(extrapyramidal symptoms)、遲發性不自主運動(tardive dyskinesia)和抗膽鹼副作用(anticholinergic side effect)，長期服用此類藥物的病患常會出現動作困難、靜坐不能或出現類似巴金森氏症症狀等運動方面的問題。新一代非典型抗精神病藥物(atypical antipsychotics)問世主要對於椎體外路徑症狀(extrapyramidal symptoms)較少，相對較不會造成病患運動方面不良作用問題。

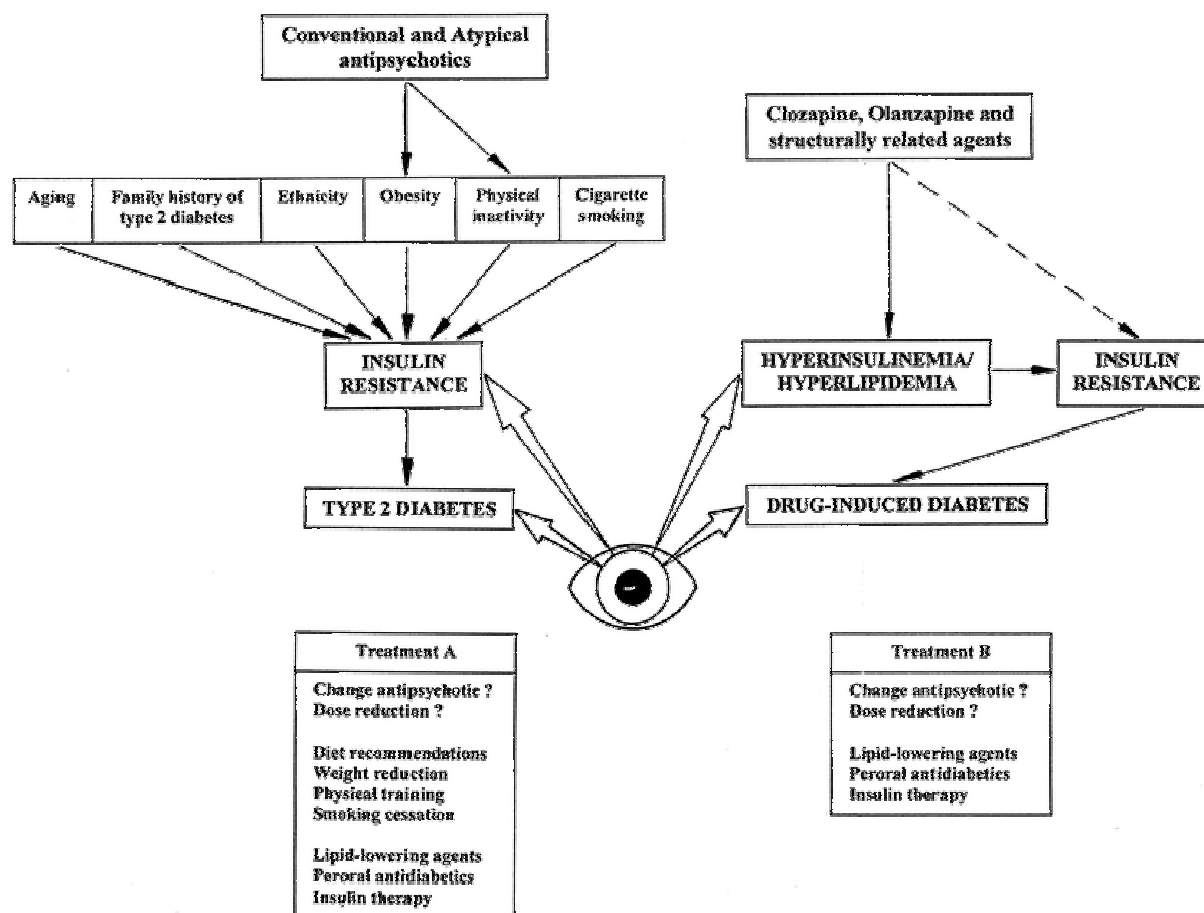
自 1950 年代 Chlorpromazine 問世以來，傳統抗精神病藥物雖用於精神疾病治療，但許多病患因而體重增加，此外亦有報導指出使用 Chlorpromazine 治療之病患，比未使用 Chlorpromazine 者，更容易罹患糖尿病及使血中膽固醇濃度上升。目前已了解上述原因主要是造成明顯代謝性副作用所致，例如體重增加、糖尿病和脂質不正常等。體重增加是抗精神病藥物常見的副作用之一，研究顯示，不論是傳統或是新發展非典型的抗精神病藥物都會使得病人體重增加<sup>3,4</sup>。

美國 FDA 於 2004 年 8 月，要求全部的非典型抗精神病藥物(Atypical antipsychotics)之藥商，必須於藥物資訊加註可能發生高血糖(Hyperglycemia)或糖尿病(Diabetes)危險性的警語，該警語提出之警示為：使用非典型抗精神病藥物治療，有少數極端案例會發生嚴重高血糖的現象...等。

目前臨床上常使用之非典型抗精神病藥物( atypical antipsychotics)，對於罹患精神分裂症或其他精神疾病的病人是主要的治療選擇。然而代謝性副作用依然是熟知之藥物治療併發症，極需注意和減緩治療精神疾病所帶來之不良副作用。

### 造成糖尿病的機轉

伴隨抗精神病藥物使用及造成糖尿病的確切機轉尚未證實，目前提出的機轉包括：體重增加、誘導周邊胰島素抵抗性增加、對 5HT1A/2A/2C 接受器拮抗直接影響胰臟 β 細胞形成、經由 α-2 腎上腺接受器抑制作用或毒性作用等<sup>5</sup>。此外研究報導指出，不同個別藥物造成之程度略有不同<sup>6,7</sup>。一般認為有間接因素(體重增加等)和直接因素(代謝作用)兩方面造成，可能的途徑如下圖<sup>3</sup>：



間接作用(傳統和非典型抗精神病藥物)：

年齡、家族病史、種族、肥胖、身體活動及抽菸都是造成胰島素阻抗性 (insulin resistance) 的危險因子，傳統和非典型抗精神病藥物，藉由引發肥胖、鎮靜作用所造成身體活動減少，促使胰島素阻抗性 (insulin resistance) 增加，導致使用抗精神藥物治療病患罹患 Type-2 糖尿病。

直接作用(非典型抗精神病藥物)：

非典型抗精神病藥物 Clozapine、Olanzapine 和相關結構藥物如 Loxapine、Quetiapine、Zotepine 會直接作用在血糖-胰島素恆定狀態及脂質代謝，誘導代謝不正常，引發高胰島素血症 (hyperinsulinemia)、高脂血症 (hyperlipidemia)、高血糖症 (hyperglycemia)、hyperleptinemia，導致組織對於胰島素敏感性降低，進而造成藥物引起的糖尿病。

### 個別藥物比較

根據 Kristina et al. 2004 年發表之文獻回顧指出<sup>8</sup>：

1996-2003 Medline 病例報導糖尿病相關疾病最多者，依序為 Olanzapine (50 例)、Clozapine (30 例)、Quetiapine (4 例)、Risperidone (2 例)和 Ziprasidone (1 例)，其他藥物如 Amisulpride、Aripiprazole 和 Zotepine 則無報導。

目前藥物相互比較之文獻並不多，最常被研究藥物為 Olanzapine、Clozapine 和 Risperidone，其中 Olanzapine 和 Clozapine 相對於 Quetiapine 和 Risperidone，易增加罹患糖尿病危險性。此外 Amisulpride、aripiprazole、ziprasidone 和 zotepine 並無藥物比較之文獻，以了解相對危險性。

2004 年糖尿病協會共識會議(American Diabetes Association Consensus Panel) 對於非典型抗精神病藥物與肥胖和糖尿病關係，摘要結論如下<sup>9,10</sup>：

Drug	Weight Gain	Risk for Diabetes	Worsening Lipid Profile
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapine	++	D	D
Aripiprazole*	+/-	-	-
Ziprasidone*	+/-	-	-

+ = increase effect ; - =no effect ; D =discrepant results.

\* : Newer drugs with limited long-term data

抗精神病藥物造成罹患糖尿病副作用發生率(incidence rate)，目前並無長期臨床試驗結果，主要是一些大型資料庫藥物流行病學研究。根據近幾年來世代、病例-對照設計之觀察性研究顯示，Olanzapine 為 17.0–42.0/1,000 人-年、Risperidone 為 16.0–33.0/1,000 人-年。雖然此類觀察性研究可能有無法避免之選擇性偏差、診斷偏差和詳細臨床資訊獲得是否充足等問題，但是研

究結果顯示，服用抗精神病藥物比未服用者更易罹患糖尿病<sup>8,11-16</sup>。

### 本院藥物種類

藥物分類	成分名稱	商品名及劑量	上市日期
傳統抗精神病藥物	Haloperidol	Halosten 2mg Tab Haldol 5mg Tab.	
非典型抗精神病藥物	Clozapine	Clozaril 25mg & 100mg Tab.	1989
	Risperidone	Risperdal 1mg & 2mg Tab.	1993
	Olanzapine	Zyprexa 5mg & 10mg F.C. Tab.	1996
	Quetiapine	Seroquel 100mg & 200mg & 25mg F.C. Tab.	1997
	Ziprasidone	Geodon 40mg Cap.	2001
	Zotepine	Lodopin 50mg Tab.	
	Amisulpride	Solian 200mg Tab.	

### 預防和治療建議

針對預防和治療抗精神病藥物引起的代謝性不良副作用，近幾年(1999-2003)已有些文獻發表，Melkersson et al. 回顧近期發表的 180 篇實驗和臨床研究，建議下列預防和治療參考<sup>3</sup>：

◇ 直接引起血糖胰島素恆定及脂質代謝不良副作用：

1. 已經確定罹患糖尿病及(或)高血脂症的病人，需要以抗精神病藥物治療時，如果可能，應該先使用傳統或對血糖胰島素恆定及脂質代謝不良副作用較少之非典型抗精神病藥物。
2. 病患正要或已使用抗精神藥物治療時，使用前必須監測體重、空腹血糖值(fasting blood glucose)、胰島素、脂質血漿濃度。使用後定期監測，如果空腹血糖檢體無法取得，亦可監測 HbA1c，如果使用高劑量抗精神藥物且(或)併用糖尿病藥物( $\beta$ -adrenergic blockers、glucocorticoids、proteases inhibitors or thiazide diuretics)，更需仔細監測。
3. 病患使用抗精神藥物如 clozapine、olanzapine 或結構相關藥物，造成高胰島素血症或高脂血症時，可考慮使用其他副作用較少藥物或減使用最低有效劑量即可。並定期監測體重、空腹血糖值和胰島素、脂質血漿濃度。此外抗精神病藥物血中濃度監測亦被建議使用，如使用脂質降低藥物，需仔細選擇使用。
4. 病患使用抗精神藥物如 clozapine、olanzapine 或結構相關藥物造成糖尿病時，可考慮使用其他副作用較少藥物或減使用最低有效劑量，定期監測體重、空腹血糖值和胰島素、脂質血漿濃度。此外抗精神病藥物血中濃度監測亦被建議使用，如使用脂質降低藥物，需仔細選擇使用。
5. 為防止抗精神病藥物引起酮酸中毒(ketoacidosis)或高滲透性昏迷(hyperosmolar coma)或死亡相關之高血糖不良反應，病患使用抗精神藥物如 clozapine、olanzapine 或結構

相關藥物，必須確認病人是否發展成糖尿病。

◇ 間接引起血糖胰島素恆定及脂質代謝不良副作用：

1. 病患正要或已使用抗精神藥物治療時，需正常監測體重，如果病患體重明顯增加或造成體重過重或肥胖，可考慮使用其他副作用較少藥物或減使用最低有效劑量即可，治療策略尚須包括飲食建議、減重和運動。
2. 鼓勵使用抗精神藥物治療的病患戒菸和多運動，減少危險因素。
3. 醫師須了解年齡較大和(或)有糖尿病家族病史之抗精神病藥物使用病患，是造成胰島素阻抗性 (insulin resistance) 和罹患糖尿病的危險因子。

### 結語

治療精神分裂症等精神方面的疾病，需要病人長期遵醫囑性，症狀才能獲得有效的控制，然而因為服藥產生的副作用卻往往使得病人拒絕繼續服藥，尤其像體重增加的副作用更會因為直接影響外觀而降低病人服藥的意願。當病人服用抗精神病藥物時，應該注意病人對藥物的反應外，還必須注意相關副作用的產生。若病人服藥期間出現任何問題，要能提出適當的建議，以免病人因為拒服藥物而影響了疾病的治療。

### 參考文獻

1. Kane JM, Marder SR (1993) Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 19:287–302
2. Gilbert PL, Harris J, McAdams LA, Jeste DV (1995) Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 52:173–188
3. K. I. Melkersson . M.-L. Dahl . A.-L. Hulting. Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose–insulin homeostasis and lipid metabolism. *Psychopharmacology* (2004) 175: 1–6
4. David B. Allison et al., Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11): 1686-1696
5. Schwenkreis P, Assion HJ. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 73-82.
6. Blackburn GL. Weight gain and antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 36-41.
7. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 19-28.
8. Kristina Melkersson, Marja-Liisa Dahl. Adverse Metabolic Effects Associated with Atypical Antipsychotics (Literature Review and Clinical Implications). *Drugs* 2004; 64 (7): 701-723
9. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:596–601.
10. Daniel E. Casey, Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *The American Journal of Medicine* (2005) Vol 118, Suppl 2, 15S–22S
11. Sacchetti E. Turrina C. Parrinello G. Brignoli O. Stefanini G. Mazzaglia G. Incidence of **diabetes** in a

general practice population: a database cohort study on the relationship with haloperidol, olanzapine, risperidone or quetiapine exposure. *International Clinical Psychopharmacology*. 20(1):33-7, 2005 Jan.

12. Lambert BL, Chou C-H, Chang K-Y, et al. Antipsychotic exposure and type 2 diabetes among patients with schizophrenia: a matched case-control study of California Medicaid claims. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2005; **14**: 417-425.

13. Moisan J, Grégoire J-P, Gaudet M, Cooper D. Exploring the risk of diabetes mellitus and dyslipidemia among ambulatory users of atypical antipsychotics: a population-based comparison of risperidone and olanzapine. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2005; **14**: 427-436.

14. Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K 2002. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry* 63:1135–1139, 2002.

15. Lee DW, Fowler RB, Kadlubek PJ, Haberman M (2002). No significant differences in diabetes risk during treatment with typical versus atypical antipsychotics: results from a large observational study. *Drug Benefit Trends* 14:46–52.

16. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang R, Nashrallah HA . Differential effects of olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 63:920–930, 2002.