

# 三總藥訊

(ISGH 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 97 年 03 月

## ADR 相關警訊— 全國藥物不良反應中心公告

氣喘治療藥物 Montelukast (Singular) 用藥安全資訊

B 型肝炎治療藥物安全資訊

### 本期專題

淺談誘發體重增加的藥物

## ADR 相關警訊— 全國藥物不良反應中心公告

### 氣喘治療藥物 Montelukast (Singular®) 用藥安全資訊

97-03-28

美國 FDA 於 2008 年 3 月 27 日發布一含 Montelukast 成分之用藥安全資訊，提醒醫療人員及病患氣喘治療藥物 Montelukast (藥品名稱：Singular，欣流) 可能導致病患行為改變，甚至有自殺意念，但由於資料分析的複雜性，尚難確認自殺方面的不良反應與藥品使用之關聯性。

Singular 現行藥品仿單中已經記載本藥品上市後曾有病患出現自殺意念或行為，但關聯性未確認。為了病患用藥安全，FDA 與藥廠正積極蒐集彙整相關資訊，進一步評估，同時也提醒病患切勿自行停藥，倘若有任何疑問應儘速洽詢開立處方之醫師或專業人員；另請醫療專業人員應加強對用藥病患是否有行為改變或自殺傾向等異常行為之監測。衛生署核准含 Montelukast 成分藥品許可證共 8 張，所核適應症為「適用於預防與長期治療成人及小兒的氣喘，包含預防日間及夜間氣喘症狀及防止運動引起的支氣管收縮、緩解成人及小兒的日間及夜間季節性過敏性鼻炎症狀(SEASONAL ALLERGIC RHINITIS)」，所核准該藥品仿單之上市使用經驗記載「曾有病患服用 Singular 後出現夢境異常、幻覺、昏昏欲睡、頭暈、心理性肌肉運動的過度活躍(包括易怒、躁動、侵略性行為、坐立不安、顫抖、沮喪甚至自殺之想法和行為…)」。衛生署近日對於該成分藥品進行整體性評估，提醒醫師為病患處方 Singular 藥品後應告知病患或其

健康照護者，需密切監視病患服藥後之行為及可能出現之不良反應。再查全國藥物不良反應通報中心通報資料，目前尚無疑似因使用含Montelukast 成分藥品引起自殺意念或行為之通報案件，衛生署會持續追蹤案內藥品之用藥安全。

衛生署已建立藥物安全主動監控機制與評估，除有藥物不良反應通報系統之外，對於安全有關訊息，隨時進行瞭解，以保障民眾之用藥安全，提醒醫療人員或病患疑似因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即回報所屬醫療單位之藥物不良反應工作小組。

## B 型肝炎治療藥物安全資訊

97-03-26

依據必治妥施貴寶股份有限公司執行一長達5 年之臨床研究，發現B 型肝炎患者服用Baraclude（中文藥品名稱：貝樂克）發生抗藥性的發生率較其他B 型肝炎治療藥物低，該臨床研究結果已於日前2008 年3 月23~26 日在韓國舉行的「2008 The 18<sup>th</sup> Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver」中發表。發表論文顯示病患第一次服用Baraclude，在治療的前3 年，病患發生抗藥性的發生率均小於1%，第4 年出現抗藥性的發生率為1.2%，第5 年的抗藥性發生率是1.2%，但是若先前曾使用其他B 型肝炎治療藥物無效後才改用Baraclude 治療，則其發生抗藥性的發生率則大大提高。

衛生署核准含Entecavir 成分藥品許可證共3 張「Baraclude（貝樂克，藥品學名：Entecavir）」，其中2 張是口服錠劑，1 張是口服液劑，所核適應症為「治療有B 型肝炎病毒複製跡象的成人慢性B 型肝炎患者」。

衛生署已建立藥物安全主動監控機制與評估，除有藥物不良反應通報系統之外，對於安全有關訊息，隨時進行瞭解，以保障民眾之用藥安全，提醒醫療人員或病患疑似因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即回報所屬醫療單位之藥物不良反應工作小組。

## 淺談誘發體重增加的藥物

陳成桃 藥師

### 前言

體重增加是個包含本身基因的因素加上外在環境的因素相互影響的複雜過程所產生的結果。由於這些因素使卡路里及能量的攝取與消耗間產生不平衡，而導致體內代謝失衡。雖然體重增加與個人的生活飲食習慣息息相關，但是有些治療藥物亦可能誘發體重增加。有開放性的研究結果顯示，體重增加 $\geq 5$  kg 會使健康的成人罹患心血管疾病、高血壓、第二型糖尿病的危險性顯著增加。

體重增加亦會造成一些過重或肥胖的問題。目前台灣過重及肥胖人數有逐漸增加的趨勢。由統計資料顯示，目前臺灣本島內身體質量指數值(BMI)超過 24 的人口比率約為 33%(BMI  $\geq 24$  為過重，BMI  $\geq 27$  為肥胖)。另外，由臺灣肥胖醫學會的研究顯示，如按照亞太肥胖醫學會在 2000 年制訂的標準，過重訂為 BMI  $\geq 23$ ，肥胖訂為 BMI  $\geq 25$ ，則臺灣幾乎每兩個人就有一人

過重，而肥胖人口更是高達四分之一。

藥物誘發體重增加的真正原因不是很清楚。推測造成的機制是個複雜的過程包含個人的生活飲食習慣、本身的基因及罹患疾病種類等相關因素綜合造成的。由於目前會誘發體重增加的藥物主要為抗精神用藥。所以在臨床上因藥物導致之體重增加的病人多為精神病人。

目前是以那一個標準作為測量體重增加的指標呢？由於在沒有接受治療的精神異常病人包含憂鬱症（Depression）及精神分裂症(Schizophrenia)病人普遍會出現體重減輕症狀。因此，對這類病人給予適當的精神病治療用藥，會使其體重回復原本的基礎點。而研究人員因為沒有得到這些病人的原始基礎體重，所以導致他們在評估上的一些誤差。另一個造成研究人員評估上的困擾就是不同研究人員其研究設計及測量方法不盡相同。目前大都是以基礎體重增加  $\geq 7\%$  作為一個指標，這個指標約等於一個 70 kg 的成人增加了 5 kg 的體重。

## 藥物誘發體重增加的作用機轉

誘發體重增加的藥物，主要都是屬於特定類的藥物如 anticonvulsants、antidepressant、atypical antipsychotics、conventional antipsychotics、adjuvant chemotherapy、hormones 等（見 Table 1）。

### (一) Anticonvulsants

Anticonvulsants 類藥物如 valproic acid, carbamazepine 及 gabapentin，這三種是與體重增加較有關的抗癲癇藥物。抗癲癇藥物導致體重增加的作用機轉：一為增強 GABA neurotransmission 的作用而導致食慾增加及基礎代謝率降低，另一為降低血中葡萄糖的濃度而導致食慾增加（見 Table 3）。根據相關研究報告，約有 50%服用 valproic acid 的患者出現體重增加的趨勢，這種情形特別容易發生於女性患者。由研究結果顯示，成人長期服用 valproic acid 會導致體重增加 5-49 kg。目前在服用 carbamazepine 造成體重增加的相關資料較少，其中有研究報告顯示癲癇患者服用 carbamazepine 二個月後，導致體重增加 7-15 kg。

另外，亦有研究報告顯示，約有 15% 的局部癲癇(partial seizure disorder)患者因服用 gabapentin，其體重增加情形會隨著服用的劑量增加而體重逐漸增加。目前 gabapentin 的研究報告顯示，服用的患者，其體重比基礎體重增加了 5-10%（見 Table 4）。

### (二) Antidepressants

Antidepressant 類藥物如 amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, mirtazapine, nortriptyline, phenelzine，這類藥物是與體重增加較有關的抗憂鬱藥物。抗憂鬱藥物導致體重增加的作用機轉包括藉由阻斷 noradrenergic( $\alpha$ -2)及 serotonin (5HT)接受器而增加食慾、藉由阻斷 histamine(H1)接受器而降低活動力、以及其它的機制降低身體基礎代謝率（見 Table 3）。

根據研究結果顯示，tricyclic antidepressant (TCA)類的藥物造成體重增加的幅度每個月約為 0.57-1.37 kg，其體重增加情形會隨著服用 tricyclic antidepressant 的劑量增加而逐漸增加。TCA 造成體重增加的作用機轉包括增加病人的食慾及增加病人對甜食及碳水化合物渴望。Amitriptyline 及 imipramine 是抗憂鬱藥物中，造成體重增加最大的幅度的藥物，曾有病人服用

了這類藥物導致體重增加了 15kg。

Mirtazapine 為四環類的抗憂鬱藥物，有研究結果顯示以 mirtazapine 治療了一個月至五個月，病人體重增加了 2.4-16 kg（見 Table 4）。根據 mirtazapine 的臨床試驗(約 4-8 週)結果顯示，有 7.5% 的成人及 49% 的小孩服用了 mirtazapine 造成基礎體重增加  $\geq 7\%$ 。Serotonin reuptake inhibitors 及 mixed serotonergic and noradrenergic 類藥物造成體重增加的幅度不大，通常不會超過 5 kg。Monoamine oxidase inhibitor (MAOI) 類的藥物如 phenelzine，有研究結果顯示，會造成體重顯著的增加。然而，其它類的 MAOI 並不會造成體重顯著的增加。

### (三) Antipsychotics

抗精神病藥物是與體重增加最有關係的一類藥物。抗精神病藥物分為二大類：一為傳統抗精神病藥物 (conventional antipsychotics)，另一為非典型抗精神病藥物 (atypical antipsychotics)。傳統抗精神病藥物導致體重增加，被認為可能與食慾增加、活動量下降、泌乳素過高、以及性腺功能異常有關。而非典型抗精神病藥物所導致體重增加的原因中，食慾增加可能是其中原因之一。目前的相關研究假設，食慾增加可能是由於抗精神病藥物與控制食慾的神經傳導物質接受器的親合性 (affinity) 及強度 (potency) 有關；其中 dopamine 接受器 (D2)、Serotonin 接受器 (5HT<sub>2C</sub>) 被阻斷會增加食慾。其他的神經傳導物質，如  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 亦被推測與抗精神病藥物導致之體重增加有關 (見 Table 3)。

相關研究報告結果顯示，各種抗精神病藥物導致體重增加的作用有差異，其強弱順序依次為 clozapine > clanzapine > thioridazine > quetiapine > chlorpromazine > risperidone > amisulpride > haloperidol > fluphenazine > ziprasidone。根據抗精神病藥物的臨床試驗 (4-8 週) 結果顯示，選擇性的抗精神病藥物造成患者體重增加大於 7% 的發生率分別為 amitriptyline (5.9%)、mirtazapine (7.5%)、aripiprazole (8.0%)、ziprasidone (10.0%)、risperidone (18.0%)、quetiapine (23.0%)、olanzapine (29.0%) (見 Table 2)。

在非典型抗精神病藥物方面，由研究結果顯示，在以這類藥物治療 10 週時，其中 clozapine 造成體重增加的幅度最大，大約增加了 4.45 kg；而 olanzapine, risperidone 及 ziprasidone 增加的幅度分別為 4.15 kg, 2.10 kg 及 0.04 kg；ziprasidone 與對照組比較並沒有顯著上的差異。另外，在傳統抗精神用藥方面，以 haloperidol, chlorpromazine, thioridazine 治療 10 週，病人體重分別增加了 0.48 kg, 2.58 kg 及 3.19 kg，而對照組的體重則是減輕了 0.74 kg (見 Table 4)。

另外，有一些研究結果顯示，以 clozapine 治療六個月至一年，病人體重增加了 5.3-7.7 kg。其中有一個以門診病人為研究的計劃，其結果顯示以 clozapine 治療一年約有 21% 的精神分裂症病人其體重增加了 20% 以上，而其它類的精神病人，體重則增加了 10% 以上。另外，有個案報告，以 clozapine 治療，患者體重了 40 kg。

由研究的結果顯示，在以 olanzapine 治療 6 個月至 1 年，病人體重增加了 4.1-12 kg (見 Table 4)。Olanzapine 的長期臨床試驗結果顯示，有 56% 的病人體重比基礎體重增加了 7% 以上。

大致上來說，抗精神病藥物造成體重增加的情形不會隨著服用的劑量增加而增加。基於目前現有的資料顯示，抗精神病藥物中，導致體重增加較多的藥物包括 clozapine, thioridazine,

olanzapine 及 chlorpromazine。而服用 clozapine 及 olanzapine 的患者在服用藥物的前 12 週體重增加最多;其導致體重增加的可能原因包括增加食慾、增加對碳水化合物的渴望以及狂吃。另外，有一些 clozapine 的研究報告顯示，其造成體重增加的問題可能會持續 3-4 年。然而，ziprasidone 及 aripiprazole 跟其它類的抗精神病藥物比較，其造成體重增加的幅度較小。

#### (四) Lithium

體重增加是 Lithium 治療時的常見副作用之一，其導致體重增加常發生於服用藥物的前 24 週。大約有 65% 長期服用 Lithium 患者會產生體重增加的問題。根據研究結果顯示，以 Lithium 治療二年的病人，其體重增加了 5-10 Kg；但亦有出現體重增加了 28kg 的案例。其中女性或是 BMI 較高的病人，是誘發 Lithium 導致體重增加的潛在危險因子，因它會導致體重增加較多。

Lithium 導致體重增加的作用機轉包括：阻斷 dopamine (D1) 接受器及增加 GABA neurotransmission 的作用而導致食慾增加、藉由抑制甲狀腺賀爾蒙的合成及增加 GABA neurotransmission 的作用而導致身體基礎代謝率下降、阻斷腎小管內的 cAMP 的作用使病人很渴而導致飲用高熱量的飲料（見 Table 3）。

#### (五) Adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer

目前有多項的研究結果顯示，女性乳癌病人在接受一些早期乳癌的輔助藥物治療時如 cyclophosphamide, fluorouracil, methotrexate, tamoxifen，其體重有明顯的增加。這些病人在治療期間大約增加了 2.5-6.2 Kg。另外，研究結果顯示，約有 25% 的停經前婦女以這些輔助藥物治療時，其體重增加了  $\geq 11$  kg。

不過有一些研究結果顯示，以 cyclophosphamide 單獨治療或是 cyclophosphamide 併用 paclitaxel 治療，體重並沒有顯著增加。至於，這些乳癌的早期輔助藥物所誘發體重增加的機制並不是那麼清楚，或許跟病情的發展、增加熱量的攝取及降低活動力有關。

#### (六) Hormones

以賀爾蒙作為治療的藥物如 Glucocorticoids, insulin 及 sex steroid hormones，這類的藥物亦會誘發體重增加。根據研究結果顯示，prednisolone 造成體重增加情形會隨著服用劑量增加而逐漸增加，每天以口服 prednisolone 治療一年，病人體重增加了 2-13 kg。Glucocorticoids 誘發體重增加而導致的肥胖的部位在中央，故對健康的危害較周圍肥胖來得高。

另外，以 insulin 治療第一型及第二型糖尿病病人所造成體重增加的情況會比傳統降血糖的藥物來得高。由研究結果顯示，以 insulin 治療二個月至一年，患者體重增加了 2.6 至 8 kg。而以 sulfonylurea 及 thiazolidinedione 治療亦會造成體重增加。不過相關的研究顯示，以 sulfonylurea 或 thiazolidinedione 單獨治療，其誘發體重增加不會超過 5 kg。

口服避孕藥與體重增加的關係，目前相關的研究結果都不太一致。然而，由研究結果顯示，以 medroxyprogesterone 治療一年至五年，病人體重增加了 4.3-8.9 kg。其中具有較高 BMI 的青少年及女性病人，其服用賀爾蒙類避孕藥造成體重增加的比率較高。

## 危險因子

體重增加亦會造成一些過重或肥胖的問題。肥胖是一種慢性疾病其會增加罹病率及死亡率。根據流行病學的資料顯示，BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  時罹病率及死亡率有顯著增加。而由研究結果顯示，有些人雖然其 BMI 介於  $18-24 \text{ kg/m}^2$  之間，但是卻因為體重有逐漸增加而造成罹病率亦有上升的情況。所以，藥物誘發體重增加亦是罹病率及死亡率的危險因子。根據研究結果顯示，服用抗精神病藥物而導致體重增加的病人其罹患第二型糖尿病及高血脂的危險性有顯著增加。

誘發體重增加的藥物，其誘發體重增加的發生率及發生程度會因不同病人或不同類的藥物而有所不同。這是因為有些潛在的危險因子導致其發生率及發生程度顯著增加。不同藥物誘發體重增加的潛在危險因子如 Table 5。

## 預防及處置

### (一) 預防方法

對於還未以藥物治療的病人，要如何預防體重增加的問題呢？首先要適時的給予病人衛教，在服藥前要告知病人要在行為上做改變，以及配合飲食及運動方面的規劃以減少治療藥物所造成體重增加的問題。另外，若是病人 BMI 較高或屬於高危險群者，則是不建議服用會導致體重增加的藥物除非此病人非用不可。

目前，在評估以行為及飲食介入以預防或減少體重增加的臨床研究不多。由相關的研究結果顯示，在一開始治療時就以行為及飲食衛教介入，治療了 6 個月，發現這些患者體重與未以行為及飲食衛教介入的病人相較，體重增加幅度大約少 4 kg。

目前，在評估以藥物來預防體重增加的效果，這方面的研究亦不多。大部份的研究結果顯示以藥物來預防體重增加的效果不大。例如以 olanzapine 治療時，併用 fluoxetine 或 nizatidine 或 famotidine，與沒有併用者在造成體重增加方面並沒有顯著上的差異。目前，有開放性的研究結果顯示，以 olanzapine 併用 topiramate 來治療雙極化病人(bipolar disorder)一年，病人體重平均減少 0.5 kg。至於這些藥物在預防上所扮演的角色是如何呢？這有待更多的研究來進一步探討。所以，目前最好預防藥物所導致體重增加的問題，就是同時以行為及飲食介入較理想。

### (二) 處置方法

對於已造成體重增加的病人要如何處置呢？首先，先停止目前造成體重增加的藥物，改用其它同類但是較不易造成體重增加太多的藥物。不過，這個方法不見得可行。若是無法停用目前所使用的藥物，則是建議在行為上做改變，再配合低卡路里的飲食及增加活動力來控制體重。通常較肥胖的病人使用以上這個方法較易看到一些效果。目前有研究結果顯示，對於因治療藥物造成體重增加的精神分裂症病人，同時配合行為上的改變、攝取低卡路里的飲食（每日的卡路里為 500-1000 Kcal）及增加活動力(每週中有五天有 30-45 分鐘運動或每日有 30 分鐘運動)，結果發現治療了一年，實驗組的病人其體重平均少了 3 kg;而對照組的病人反而還增加了 3.2 kg。

我們何時才可使用藥物來處置因藥物誘發之體重增加的問題呢？當已同時併用前面所提到

的這三種方式（行為上的改變，低卡路里的飲食及增加活動力），都無法改善其體重增加的問題時，對於 BMI 大於 30 kg/m<sup>2</sup> 的病人或 BMI 大於 27 kg/m<sup>2</sup> 且有一些不良情況出現的病人，才會考慮使用藥物做輔助療法（見 Table 6）

目前，在探討以藥物來處置因藥物導致之體重增加的相關研究還不是很多，然而，在一些個案報告或小型的研究結果顯示，在精神病人身上使用 amantadine (200-300 mg/day) 或 nizatidine (150 mg, bid) 或 topiramate (75-150 mg/day) 或 orlist (120mg, TID)，有改善因治療藥物導致體重增加的問題。

目前開放性研究結果顯示，以 amantadine (200-300 mg/day) 或 nizatidine (150mg, bid) 來治療時，病人減少了 ≤ 5% 的基礎體重。另外，由 topiramate 及 orlistat 的個案報告顯示，以 topiramate 及 orlistat 來改善抗精神病藥物導致之體重增加方面有不錯的效果。根據 topiramate 的個案報告顯示，以 topiramate 來處置因 clozapine 或 olanzapine 所導致之體重增加的問題，在治療 5 個月及 32 個月之後，病人體重分別減少了 21 kg 及 30 kg。另外，依據 topiramate 的最新回溯性研究結果顯示，長期以 topiramate 處置因抗精神病藥物所導致之體重增加，有顯著的改善。而 topiramate 在處置抗精神病藥物所導致之體重增加的效果會比用在處置 lithium 或 valproate 所導致之體重增加的效果來得好。

Orlistat 是目前 FDA 核准用於長期治療肥胖病人的合法藥物。Orlistat 的個案報告顯示，以 orlistat 治療三個月，體重減少了 3-13 kg。目前的臨床試驗結果顯示，以 orlistat 治療一年，病人大約減少了 9 kg 的體重，大部份的病人其體重在治療的前 6 個內就減少了。至於 sibutramine，有一些個案報告顯示 sibutramine 可能與精神病發作有關，它會導致使用 sibutramine 的肥胖精神病人症狀惡化，所以不建議 sibutramine 與其他精神科用藥併用。

雖然，有一些研究結果顯示，以上這些藥物可以改善藥物導致之體重增加。不過這些藥物在治療上所扮演的角色是如何？這有待更多的研究來進一步探討。

## 給予病人的衛教

在治療之前，要事先對病人告知其所使用的藥物可能會有誘發體重增加的副作用，要適時的給予病人衛教，告知病人在接受這類藥物治療之前，要開始在飲食、運動方面做適當的規劃以減少藥物治療時所造成體重增加的問題。在衛教時要告知病人要在行為上做改變、教導正確的卡路里攝取以及生活形態上的改變，以幫助體重的控制，亦要告知病人在治療期間要監測其體重，以了解其體重是否有增加的問題。

## 結語

一般在服用抗精神病藥物治療時，其體重增加最常見約在 1~7 公斤的幅度。誘發體重增加的原因很多，可能的原因包括：增加食慾、對食物偏好的改變、對液體或飲料攝取量增加、增加對碳水化合物的渴求、個人的活動力降低，以及某些受體的阻斷效果也會造成體重增加。一般體重的增加常發生於服用藥物的前 12 週。

體重的增加有可能會造成病人服藥配合度變差，因此也必須要限制卡路里攝取、以及配合適度的運動及規律作息。一般不宜使用食慾抑制劑抑制病人食慾作為處理方式。若體重過度增加，可以和醫師討論是否須要調整藥物以改善此作用。

Table 1. Drugs reported to induce clinically relevant<sup>a</sup> weight Gain.

| <b>Drug Class</b>   | <b>Drug</b>  |
|---|--|
| <b>Anticonvulsants</b>  | Carbamazepine, Gabapentin, Valporic acid   |
| <b>Antidepressants</b>  | Amitriptyline, Clomipramine, Desipramine, Doxepin, Imipramine, Maprotiline, Mirtazapine, Nortriptyline, Phenezine. |
| <b>Atypical Antipsychotics</b>  | Aripiprazole, Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Ziprasidone  |
| <b>Conventional Antipsychotics</b>                                      | Chlorpromazine, Fluphenazine, Haloperidol, Lithium, Perphenazine, Thioridazine, Thiothixene, Trifluoperazine       |
| <b>Adjuvant Chemotherapy for treatment of Early Stage Breast Cancer</b> | Cyclophosphamide, Fluorouracil, Methotrexate, Tamoxifen  |
| <b>Hormones</b>   | Glucocorticoids, Insulin, Sex steroid analogs  |

<sup>a</sup> Defined as an unintended weight gain  $\geq 5$ kg.

Table 2. Incidence of Significant weight gain associated with selected Psychiatric Drugs.

| <b>Drug</b>          | <b>Percentage of patients with <math>\geq 7\%</math> Weight Gain<sup>a</sup></b> |
|----------------------|--|
| <b>Amitriptyline</b> | 5.9  |
| <b>Mirtazapine</b>   | 7.5  |
| <b>Aripiprazole</b>  | 8.0  |
| <b>Ziprasidone</b>   | 10.0   |
| <b>Risperidone</b>   | 18.0   |
| <b>Quetiapine</b>    | 23.0   |
| <b>Olanzapine</b>    | 29.0   |

<sup>a</sup> During short-term clinical trials (4-8 wk)



Table 3. Proposed Mechanisms for Drug-Induced Weight Gain.

| Drug                    | Proposed Mechanisms  |
|-------------------------|--|
| <b>Anticonvulsants</b>  | (1) Enhancement of GABA <sup>a</sup> neurotransmission: ↑ appetite and ↓ basal metabolic rate<br>(2) Decreased blood glucose concentrations: ↑ appetite  |
| <b>Antidepressants</b>  | (1) Blockade of noradrenergic ( $\alpha$ -2) receptors: ↑ appetite<br>(2) Blockade of Serotonin (5HT) receptors: ↑ appetite<br>(3) Blockade of Histamine (H1) receptors: ↑ sedation and ↓ physical activity<br>(4) Decreased basal metabolic rate  |
| <b>Antipsychotics</b>   | (1) Blockade of Serotonin (5H <sub>2c</sub> ) receptors: ↑ appetite<br>(2) Blockade of Histamine (H1) receptors: ↑ sedation and ↓ physical activity<br>(3) Blockade of Dopamine receptors: ↑ appetite  |
| <b>Lithium</b>          | (1) Blockade of cAMP <sup>b</sup> in renal tubules: ↑ thirst (↑ consumption of high-calorie drinks)<br>(2) Blockade of Dopamine receptors: ↑ appetite<br>(3) Inhibition of thyroid hormone synthesis: ↓ basal metabolic rate<br>(4) Enhancement of GABA neurotransmission: ↑ appetite and ↓ basal metabolic rate |
| <b>Insulin</b>          | Stimulation of carbohydrate metabolism, lipogenesis, and protein synthesis   |
| <b>Steroid Hormones</b> | Hypercortisolemia and Hyperinsulinemia: ↑ appetite and ↑ energy storage  |

<sup>a</sup> GABA, aminobutyric acid; <sup>b</sup> cAMP, cyclic adenosine monophosphate

Table 4. Extent of weight gain associated with selected Drugs and Drug classes

| Drug/Drug class  | Reported weight gain                     |
|--|--|
| <b>Anticonvulsants</b>                                     |  |
| Carbamazepine  | 7 to 15 kg over 2 mo                     |
| Gabapentin   | 5 to 10% of baseline body weight         |
| Valproic acid  | 5 to 49 kg during long-term treatment    |
| <b>Antidepressants</b>                                     |  |
| Mirtazapine  | 2.4 kg over 4 wk to 16 kg over 5 mo      |
| <b>Atypical Antipsychotics</b>                             |  |
| Clozapine  | 5.3 to 7.7 kg over 6 mo to 1 year        |
| Olanzapine   | 4.1 to 12kg over 6 mo to 1 year          |
| Risperidone  | 2.1 kg over 10 weeks                     |
| Ziprasidone  | 0.04 kg over 10 weeks                    |
| <b>Conventional Antipsychotics</b>                         |  |
| Chlorpromazine   | 2.58 kg over 10 weeks                    |
| Haloperidol  | 0.48 kg over 10 weeks                    |
| Lithium  | 5 to 15 kg over 2 years                  |
| Thioridazine   | 3.19 kg over 10 weeks                    |
| <b>Adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer</b> | 2.5 to 6.2 kg during the treatment phase |
| <b>Hormones</b>  |  |
| Prednisolone   | 2 to 13 kg over 1 year                   |
| Insulin  | 2.6 to 8 kg over 2 mo to 1 year          |
| Depot medroxyprogesterone                                  | 4.3 to 8.9 kg over 1 to 5 year           |

Table 5. Potential Risk Factors for drug-induced weight gain

| Drug/Class   | Risk Factors   |
|--|--|
| <b>Anticonvulsants</b>                                     | (1) Dose-dependent (Valporic acid <sup>a</sup> , gabapentin)<br>(2) Female sex (Valproic acid)   |
| <b>Antidepressants</b>                                     | (1) Dose-dependent<br>(2) Increased treatment duration<br>(3) Weight increase during the first wk of therapy<br>(4) Treatment with amitriptyline, imipramine, or mirtazapine   |
| <b>Antipsychotics</b>                                      | (1) Low baseline BMI<br>(2) Positive treatment response <sup>a</sup><br>(3) Increased treatment duration (Clozapine only)<br>(4) Genetic 5-HT <sub>2c</sub> receptor <sup>b</sup> polymorphism <sup>a</sup><br>(5) Treatment with clozapine, thioridazine, olanzapine, or chlorpromazine |
| <b>Lithium</b>   | (1) Female sex<br>(2) Elevated baseline BMI  |
| <b>Adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer</b> | (1) Premenopausal status<br>(2) Multi-agent chemotherapy regimens of long-duration   |
| <b>Glucocorticoids</b>                                     | (1) Dose-dependent<br>(2) Increased treatment duration   |
| <b>Insulin</b>   | Intensive insulin therapy  |
| <b>Depot medroxyprogesterone</b>                           | Adolescents with elevated baseline BMI   |

<sup>a</sup> Indicates inconsistent reports in this literature; <sup>b</sup> 5-HT, 5-hydrotryptamine.

Table 6. Treatment Options for Drug-Induced weight gain.

| Methods                            | Drug   |
|------------------------------------|--|
| <b>Discontinue causative drug</b>  | Substituting therapy with another agent  |
| <b>Life-Style</b>                  | Behavior modification, low-calorie and increased physical activity   |
| <b>Pharmacotherapy<sup>a</sup></b> | Orlistat 120mg 3 times daily or Topiramate 75mg to 150mg/d or Amantadine 200 to 300 mg/d or Nizatidine 150mg twice daily |

<sup>a</sup> Should only be used as an adjunct to behavioral modification, a low calorie diet and increased physical activity when the combination of these 3 interventions has failed to produce sufficient weight loss in patients with BMI  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup> or in patients with BMI  $\geq$ 27 kg/m<sup>2</sup> who have comorbid conditions.

References:

1. James E.Tisdale,Douglas A.Miller.Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection and Management. American Society of Health-System Pharmacists. 2005;409-419.
2. Gentile, Salvatore. Long-Term Treatment with Atypical Antipsychotics and the Risk of Weight Gain: A Literature Analysis.[Review] Drug Safety. 2006, 29(4);303-319.
3. Yasser Khazaal, M.D.,Anne Chatton, M.A., Manon Rusca, B.A.,Martin Preisig, M.D., Daniele Zullino, M.D. Long-term topiramate treatment of psychotropic drug-induced weight gain: a retrospective chart review. General Hospital Psychiatry 2007,29;446-449.
4. 新華網 2005.02.26。