



ยารักษาโรคจิตรุนแรงกับภาวะ metabolic syndrome

เสริมศักดิ์ อุชันธวงศ์, พบ.

สรยุทธ วาสิกนันทน์, พบ.

พิเชฐ อุดมรัตน์, พบ.

บทคัดย่อ

การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคจิตเภท ซึ่งพบว่าหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญเกิดจากภาวะ metabolic syndrome ซึ่งภาวะนี้อาจเกิดจากผลของยารักษาโรคจิตก็ได้ บทความนี้จึงได้ทบทวนเรื่องยารักษาโรคจิตกับภาวะ metabolic syndrome โดยมุ่งที่ยารักษาโรคจิตรุนแรงเป็นหลัก ทั้งผลต่อภาวะน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ผลต่อภาวะไขมันในเลือดสูงและผลต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง จากการทบทวนพบว่า clozapine, olanzapine, quetiapine, และ risperidone มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำหนักตัวเพิ่ม ส่วนผลต่อภาวะไขมันในเลือดสูงและน้ำตาลในเลือดสูงนั้น พบว่าทั้ง clozapine และ olanzapine ต่างก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทั้งสองดังกล่าว ส่วน ziprasidone และ aripiprazole นั้น แม้จะยังไม่ปรากฏข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับภาวะไขมันในเลือดสูงและน้ำตาลในเลือดสูงอยู่ในขณะนี้แต่ก็ต้องติดตามผลการศึกษารุ่นต่อไปในอนาคตดังนั้นสิ่งที่สำคัญที่สุดคือการเฝ้าระวังและป้องกันภาวะ metabolic syndrome ในผู้ป่วยที่ได้รับรักษาโรคจิต รวมทั้งการแนะนำให้ผู้ป่วยออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอและควบคุมการบริโภคอาหารชนิดต่างๆ ให้เหมาะสม

คำสำคัญ : ภาวะ metabolic syndrome ยารักษาโรคจิตรุนแรง น้ำหนักตัวเพิ่ม ไขมันในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2550; 52(2): 216-232

* แพทย์ใช้ทุนปี 2 ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

** ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110



Second Generation Antipsychotics and Metabolic Syndrome

Sermak Oukhanthawong, M.D.

Sorayut Vasiknanonte, M.D.

Pichet Udomratn, M.D.

Abstract

Death from cardiovascular disease is one of the major causes of death in schizophrenic patients. There are many risk factors of cardiovascular disease including metabolic syndrome (MetS). Metabolic syndrome found in schizophrenic patients may be related to antipsychotic drugs and this article reviews the effects of the second generation antipsychotics (SGAs) on metabolic syndrome. Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone have a risk of increasing the weight of patients. Moreover, Clozapine and Olanzapine are related to the risks of hyperlipidemia and hyperglycemia. Although, Ziprasidone and Aripiprazole are not involved with hyperlipidemia and hyperglycemia, further research is needed before a firm conclusion can be drawn. The best approach is to prevent metabolic syndrome by regular check up of BMI, triglyceride, cholesterol and blood sugar in those patients who took SGAs. Eating healthy food and regular exercise is also advised for patients.

Key words : metabolic syndrome, second generation antipsychotics (SGAs), weight gain, hyperlipidemia, hyperglycemia

J Psychiatr Assoc Thailand 2006; 52(2): 216-232

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla , 90110

บทนำ

ในปัจจุบัน การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยพบได้มากกว่าร้อยละ 50¹ และยังพบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทมีความเสี่ยงในระยะสิบปีของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (ten-year coronary heart disease risk) สูงกว่าประชากรทั่วไป² ภาวะ metabolic syndrome (MetS) จัดว่าเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งสาเหตุของภาวะ MetS ในผู้ป่วยโรคจิตเภทเกิดจากหลายปัจจัย เช่น การมีวิถีชีวิตที่ไม่ค่อยเคลื่อนไหวร่างกาย การไม่ระมัดระวังเรื่องบริโภคอาหาร หรือเกิดจากผลข้างเคียงของยาจิตเวชเป็นต้น¹ โดยเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ MetS ของ National Cholesterol Education

Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)³ ได้กำหนดไว้ว่าผู้ป่วยจะต้องมีอย่างน้อย 3 ข้อใน 5 ข้อ ดังต่อไปนี้ 1. abdominal obesity คือมีความยาวรอบเอว (waist circumference) > 40 นิ้วในผู้ชาย หรือ > 35 นิ้วในผู้หญิง 2. fasting triglyceride $\geq$ 150 มก./ดล. 3. high density lipoprotein (HDL) < 40 มก./ดล. ในผู้ชายหรือ < 50 มก./ดล. ในผู้หญิง 4. ความดันโลหิต $\geq$ 130/85 มม.ปรอท 5. fasting glucose $\geq$ 110 มก./ดล. นอกจาก ATP III แล้ว American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (updated ATP III)⁴ และ International Diabetes Federation (IDF)⁵ ได้ออกเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ MetS ของตนเองด้วย ซึ่งได้เปรียบเทียบความเหมือนและความต่างของเกณฑ์ทั้งสามไว้แล้วในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ metabolic syndrome ของกลุ่มและสมาคมต่าง ๆ

สมาคม (ปีค.ศ.) เกณฑ์ที่ใช้	ATP III (2000)	Updated ATP III (2004)	IDF (2005)
ความยาวรอบเอว	ผู้ชาย $\geq$ 40 นิ้ว ผู้หญิง $\geq$ 35 นิ้ว	คน caucasian : ผู้ชาย $\geq$ 40 นิ้ว ผู้หญิง $\geq$ 35 นิ้ว	คนเอเชียใต้/คนจีน : ผู้ชาย $\geq$ 35 นิ้ว ผู้หญิง $\geq$ 31 นิ้ว
fasting triglyceride	$\geq$ 150 มก./ดล.	$\geq$ 150 มก./ดล. หรือกำลังกินยารักษาอยู่	
high density lipoprotein (HDL) cholesterol	ผู้ชาย < 40 มก./ดล. ผู้หญิง < 50 มก./ดล.	ผู้ชาย < 40 มก./ดล., ผู้หญิง < 50 มก./ดล. หรือกำลังกินยารักษาอยู่	
ความดันโลหิต	$\geq$ 130/85 มม.ปรอท	$\geq$ 130/85 มม.ปรอท หรือกำลังกินยารักษาอยู่	
fasting glucose	$\geq$ 110 มก./ดล.	$\geq$ 110 มก./ดล. หรือกำลังกินยารักษาอยู่	

หมายเหตุ : - ATP III เป็นของ National Cholesterol Education Program (NCEP)

- Updated ATP III เป็นของ American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)

- IDF เป็นของ International Diabetes Federation

ในประเทศไทยมีรายงานว่าร้อยละ 18.5-26.5 ของประชากรไทยอาจมีภาวะ MetS ตามเกณฑ์ของ ATP III ซึ่งน้อยกว่าประชากรอเมริกันที่พบสูงถึงร้อยละ 30.9-35.3⁶ ขณะที่มานิต ศรีสุรภานนท์และคณะ⁷ พบว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มารักษา ณ คลินิกจิตเวชของคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่มีโอกาสเกิด MetS ภายใน 1 ปีหลังจากได้รับยารักษาโรคจิต เนื่องจากมีรายงานจำนวนมากที่กล่าวถึงยารักษาโรคจิตหลายชนิด ที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงด้าน MetS ดังกล่าว⁸⁻³⁷ ในบทความนี้จึงได้รวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องและจะทบทวนถึงผลข้างเคียงด้าน MetS โดยเฉพาะผลจากการรักษาโรคจิตกลุ่มใหม่หรือในปัจจุบันนิยมเรียกว่า ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง (second generation antipsychotics, SGAs) เพื่อนำความรู้ที่ได้มาปรับใช้ในเวชปฏิบัติทางจิตเวชศาสตร์ต่อไป

ผลของยารักษาโรคจิตรุ่นสองต่อภาวะน้ำหนักตัวเพิ่ม

Wirshing และคณะเมื่อปี ค.ศ.1999⁸ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยชายจำนวน 92 คน ที่เป็นโรคจิตเภทและได้ยารักษาโรคจิตที่แตกต่างกัน 5 ชนิด คือ Clozapine Olanzapine Risperidone Haloperidol และ Sertindole พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา Clozapine มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากที่สุด คือ 15.2 ปอนด์ รองลงมาคือ Olanzapine 15.0 ปอนด์ Risperidone 11.1 ปอนด์ Haloperidol 8.2 ปอนด์ และ Sertindole 6.8 ปอนด์ ตามลำดับ Hummer และคณะเมื่อปี ค.ศ.1995⁹ ได้ศึกษาน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Clozapine จำนวน 31 คน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยา Haloperidol จำนวน 11 คน พบว่าในผู้ป่วยที่ได้ยา Clozapine นั้นจะมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 10 ของน้ำหนักเดิมก่อนได้รับยาถึง 14 คน (ร้อยละ 35.7) และผู้ป่วยจำนวน 5 คนใน 14 คนนี้ ได้ขอถอนตัวออกจากการใช้ยา Clozapine โดยน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นนี้จะปรากฏชัดเจนในช่วง

12 สัปดาห์แรกของการได้ยา และพบว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นสูงสุด ในผู้ป่วยที่ได้ยา Clozapine คือ 9.2 กก. ขณะที่ผู้ป่วยซึ่งได้รับยา Haloperidol มีน้ำหนักตัวเพิ่มสูงสุดคือ 2.0 กก.

Tollefson และคณะเมื่อปี ค.ศ.1997¹⁰ ได้ศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยจำนวน 1,996 คน จาก 174 สถาบัน ทั้งในทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือ โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยา Olanzapine กับ Haloperidol เป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Olanzapine มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 4.1 กก. ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยา Haloperidol ซึ่งมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยเพียง 2.3 กก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.015$) ซึ่งต่อมา Allison และคณะเมื่อปี ค.ศ.1999¹¹ ได้ศึกษาแบบเมตาวิเคราะห์ (meta-analysis) จากกว่า 80 การศึกษา ในผู้ป่วยมากกว่า 30,000 คน ภายในระยะเวลา 10 สัปดาห์ของการได้รับยารักษาโรคจิต พบว่า Clozapine มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากที่สุดคือ 4.45 กก. รองลงมาคือ Olanzapine 4.15 กก. Sertindole 2.92 กก. Risperidone 2.1 กก. และ Ziprasidone 0.04 กก. ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Tarricone และคณะเมื่อปี ค.ศ.2006¹² ที่ได้ศึกษาแบบตัดขวาง ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ.2005 จนถึงเดือนพฤษภาคม ค.ศ.2005 ในผู้ป่วยจำนวน 76 คน ที่ได้ SGAs คือ Clozapine Olanzapine Risperidone และ Quetiapine พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Clozapine มีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (BMI) เท่ากับ 35.3 กก./เมตร² ซึ่งสูงกว่า SGAs ตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.005$) และยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้ Clozapine เป็นโรคอ้วนถึงร้อยละ 83 ซึ่งสูงกว่า SGAs ตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.015$) ด้วย

Borison และคณะเมื่อปี ค.ศ.1996¹³ ได้ศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยที่เป็นโรคจิตเภท จำนวน 109 คน ระยะเวลา 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยา Quetiapine กับยาหลอก พบว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่ได้ Quetiapine มีน้ำหนัก

ตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\geq$ ร้อยละ 7 ของน้ำหนักตัวเดิมก่อนได้รับยา) ขณะที่กลุ่มซึ่งได้รับยาหลอก มีจำนวนเพียงร้อยละ 4 ที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและพบว่ากลุ่มที่ได้ Quetiapine มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 5.5 กก. ขณะที่กลุ่มซึ่งได้รับยาหลอกมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยเพียง 0.5 กก. เท่านั้น ขณะที่ Arvanitis และคณะเมื่อปี ค.ศ.1997¹⁴ ได้ศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองด้านในผู้ป่วยโรคจิตเภท ที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน จำนวน 360 คน จาก 26 สถาบัน ในทวีปอเมริกาเหนือ พบว่าในผู้ป่วยที่ได้ Quetiapine มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยต่อวันต่างๆ กันตามขนาดยา Quetiapine เรียงตามลำดับดังนี้ ขนาด 75 มก. 150 มก. 300 มก. 600 มก. และ 750 มก. จะมีน้ำหนักตัวเพิ่มคือ 0.9 กก. 2.9 กก. 2.0 กก. 2.6 กก. และ 2.3 กก. ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้ Haloperidol มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 0.3 กก. ขณะที่กลุ่มซึ่งได้รับยาหลอกกลับมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยเพียง 0.8 กก. และพบว่าในผู้ป่วยที่ได้ Quetiapine มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\geq$ ร้อยละ 7 ของน้ำหนักตัวเดิมก่อนได้รับยา) ในขนาดต่อวันต่างๆ กันดังนี้ ขนาด 75 มก. 150 มก. 300 มก. 600 มก. และ 750 มก. คือ ร้อยละ 11 17 10 16 และ 13 ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มซึ่งได้รับยา Haloperidol มีร้อยละ 4 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีร้อยละ 6 ซึ่ง Brixner และคณะเมื่อปี ค.ศ.2006¹⁵ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคจิต จำนวน 9,394 คน โดยเก็บข้อมูลในช่วงเดือนมกราคม ค.ศ.1995 จนถึงเดือนมีนาคม ค.ศ.2004 พบว่า SGAs มีความเสี่ยงที่จะทำให้ค่าดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น ($>$ ร้อยละ 7 จากค่าดัชนีมวลกายก่อนได้รับยา) สูงกว่า ยารักษาโรคจิตรุ่นแรก (first generation antipsychotics FGAs) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ Risperidone (OR=1.39, 95% CI=1.16-1.66) Quetiapine (OR=1.36, 95% CI=1.13-1.64) และ Olanzapine (OR=1.76, 95% CI=1.50-2.07) Mackin และคณะเมื่อปี ค.ศ.2005¹⁶ ได้ศึกษา

แบบตัดขวาง ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ.2002 จนถึงเดือนมีนาคม ค.ศ.2004 ในผู้ป่วยจำนวน 93 คนที่ได้ยารักษาโรคจิตโดยจากการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในผู้ป่วยที่ได้ SGAs พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Quetiapine มีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายเท่ากับ 31.9 กก./เมตร² ซึ่งสูงกว่าค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายในผู้ป่วยที่ได้ Olanzapine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$)

สำหรับ Ziprasidone นั้น Keck และคณะเมื่อปี ค.ศ.1998²⁸ ได้ทำการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคจิตเภทหรือโรค schizoaffective จำนวน 139 คน ที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ Ziprasidone 40 มก./วัน กลุ่มที่ได้ Ziprasidone 120 มก./วัน และกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยได้รับยานาน 28 วัน พบว่ามีเพียงกลุ่มเดียวที่มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น คือ กลุ่มที่ได้รับยา Ziprasidone 40 มก./วัน โดยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 1 กก. Daniel และคณะเมื่อปี ค.ศ.1999²⁹ ได้ศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองด้านในผู้ป่วยโรคจิตเภทหรือโรค schizoaffective จำนวน 302 คน ที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ Ziprasidone 80 มก./วัน กลุ่มที่ได้ Ziprasidone 160 มก./วัน และกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยให้ยานาน 6 สัปดาห์ พบว่ามีเพียงกลุ่มเดียวเท่านั้นที่มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นคือกลุ่มที่ได้ Ziprasidone 80 มก./วัน โดยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 1 กก. ในขณะที่ Cohen และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003³⁰ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยจำนวน 40 คน ที่เป็น mental retardation with maladaptive behavior และได้ Ziprasidone นานอย่างน้อย 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Ziprasidone จะมีน้ำหนักลดลง โดยมีน้ำหนักลดลงโดยเฉลี่ย 3.6 กก.

ส่วน Aripiprazole นั้น Marder และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003³⁴ ได้ศึกษาโดยวิเคราะห์ 5 การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยจำนวน 1,549 คน ที่เป็นโรคจิตเภทหรือโรค schizoaffective โดยแบ่ง

ผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ Aripiprazole กลุ่มที่ได้ Haloperidol และกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยได้ยานาน 4 ถึง 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ Aripiprazole มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 0.71 กก. และกลุ่มที่ได้ Haloperidol มีน้ำหนักลดลงโดยเฉลี่ย 1.26 กก. ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีน้ำหนักลดลงโดยเฉลี่ย 0.87 กก. McQuade และคณะเมื่อปี ค.ศ.2004³² ได้ศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วย 317 คน ที่เป็นโรคจิตเภท โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ Aripiprazole และกลุ่มที่ได้ Olanzapine

โดยได้ยานาน 26 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ Aripiprazole กับ Olanzapine พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 37 ของกลุ่มที่ได้ olanzapine มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (>ร้อยละ 7 ของน้ำหนักตัวเดิมก่อนได้รับยา) ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Aripiprazole มีจำนวนเพียงร้อยละ 14 ที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่ากลุ่มที่ได้ Olanzapine มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 4.23 กก. ขณะที่กลุ่มซึ่งได้ Aripiprazole กลับพบว่ามีน้ำหนักลดลงโดยเฉลี่ย 1.37 กก.

ตารางที่ 2 แสดงผลของการรักษาโรคจิตรู้นสองต่อภาวะน้ำหนักตัวเพิ่ม

ชื่อผู้ศึกษา	ปีที่ศึกษา	ยาที่ศึกษา	ยาเปรียบเทียบกับ	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	สรุปผลการศึกษา
Wirshing	1999	clozapine olanzapine risperidone haloperidol sertindole	-	92	clozapine>olanzapine>risperidone>haloperidol>sertindole
Hummer	1995	clozapine	haloperidol	42	clozapine>haloperidol
Tollefson	1997	olanzapine	haloperidol	1,996	olanzapine>haloperidol
Allison	1999	clozapine olanzapine sertindole risperidone ziprasidone	-	>30,000	clozapine>olanzapine>sertindole>risperidone>ziprasidone
Tarricone	2006	clozapine olanzapine risperidone quetiapine	-	76	clozapine>olanzapine, risperidone, quetiapine
Borison	1996	quetiapine	ยาหลอก	109	quetiapine>placebo
Arvanitis	1997	quetiapine	haloperidol	360	quetiapine>haloperidol
Brixner	2006	risperidone quetiapine olanzapine aripiprazole ziprasidone clozapine FGAs	-	9,394	risperidone, quetiapine, olanzapine>FGAs
Mackin	2005	SGAs, FGAs	-	93	quetiapine>olanzapine
Keck	1998	ziprasidone	ยาหลอก	139	ziprasidone>placebo
Daniel	1999	ziprasidone	ยาหลอก	302	ziprasidone>placebo
Cohen	2003	ziprasidone	-	40	น้ำหนักไม่เปลี่ยนแปลง
Marder	2003	aripiprazole haloperidol	ยาหลอก	1,549	น้ำหนักไม่เปลี่ยนแปลง
Pigott	2003	aripiprazole	ยาหลอก	310	น้ำหนักไม่เปลี่ยนแปลง
McQuade	2004	aripiprazole	olanzapine	317	olanzapine>aripiprazole

ผลของยารักษาโรคจิตรุ่นสองต่อภาวะไขมันในเลือดสูง

Lund และคณะเมื่อปี ค.ศ.2001¹⁷ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง โดยศึกษาความเสี่ยงของภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคจิตเภท เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ Clozapine กับกลุ่มที่ได้ FGAs พบว่าอัตราการเกิดอุบัติการณ์สะสมทั้งหมดของภาวะไขมันในเลือดสูง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือกลุ่มที่ได้ Clozapine เกิดร้อยละ 5 (26 คน จาก 518 คน) และกลุ่มที่ได้ FGAs เกิดเพียงร้อยละ 3.9 (93 คน จาก 2,373 คน) แต่ถ้ายกตามช่วงอายุ พบว่า ในกลุ่มช่วงอายุ 20-34 ปี นั้น กลุ่มที่ได้ Clozapine จะมีอัตราการเกิดอุบัติการณ์ของภาวะไขมันในเลือดสูงเท่ากับร้อยละ 4.6 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้ FGAs ซึ่งเกิดขึ้นเพียงร้อยละ 2.0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=2.4, 95% CI=1.1-5.2) ซึ่ง Baymiller และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003¹⁸ ได้ศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทหรือโรค schizoaffective จำนวน 50 คน ที่ได้ Clozapine นาน 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Clozapine มีระดับ triglyceride เพิ่มขึ้น 54.7 มก./ดล. (ร้อยละ 41.8) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$) โดยพบว่าผู้ป่วยจำนวน 19 คน มีระดับ triglyceride สูง เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยาซึ่งมีผู้ป่วยที่มีระดับ triglyceride สูงเพียง 7 คน และพบว่าการเพิ่มของระดับ triglyceride มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเพิ่มขึ้นของน้ำหนัก ($r=0.43$, $p=0.005$) และยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้ Clozapine มีระดับ cholesterol เพิ่มขึ้น 14.4 มก./ดล. (ร้อยละ 7.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) Lindenmayer และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003¹⁹ ได้ศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยในจำนวน 157 คน ที่เป็นโรคจิตเภทหรือโรค schizoaffective โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ Clozapine Olanzapine Risperidone และ Haloperidol เป็นเวลานาน 14 สัปดาห์ พบว่าที่ 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ Clozapine จะมีระดับ cholesterol สูงขึ้นกว่าระดับ cholesterol เดิมก่อนได้รับยา 14.7 มก./ดล.

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.02$) แต่เมื่อติดตามไปจนครบ 14 สัปดาห์ จะพบว่าระดับ cholesterol สูงขึ้นกว่าระดับเดิมก่อนได้รับยา 16.3 มก./ดล. โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่ากลุ่มที่ได้ Clozapine จะมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นกว่าน้ำหนักตัวเดิมก่อนได้รับยา 4.8 กก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.0003$) และยังพบว่าน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นนี้ จะมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับระดับ cholesterol ที่สูงขึ้นด้วย ($r=0.5$, $p=0.008$) ขณะที่ Wirshing และคณะเมื่อปี ค.ศ.2002²⁰ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง โดยดูผลของระดับน้ำตาลและไขมันในผู้ป่วยที่ได้ SGAs เทียบกับ FGAs พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Clozapine จะมีระดับ triglyceride สูงกว่าระดับเดิมก่อนได้รับยาร้อยละ 34 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$) และมีระดับ triglyceride สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.008$) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้ Olanzapine จะมีระดับ triglyceride สูงกว่าระดับ เดิมก่อนได้รับยาร้อยละ 38 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) และมีระดับ triglyceride สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ Haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$)

Koro และคณะเมื่อปี ค.ศ.2002²¹ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวน 18,309 คน ในช่วงเดือนมิถุนายน ค.ศ.1997 จนถึงเดือนกันยายน ค.ศ.2000 โดยศึกษาถึงความเสี่ยงของภาวะไขมันในเลือดสูง ในผู้ป่วยที่ได้ Olanzapine หรือ Risperidone พบว่ากลุ่มที่ได้ Olanzapine มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยารักษาโรคจิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=4.65, 95% CI=2.44-8.85) และมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง มากกว่ากลุ่มที่ได้ FGAs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=3.36, 95% CI=1.77-6.39) ขณะที่กลุ่มซึ่งได้ Risperidone ไม่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Meyer และคณะเมื่อปี ค.ศ.2002²² ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วย

ที่ได้ Olanzapine หรือ Risperidone เป็นเวลานาน 12 เดือน โดยศึกษาในระดับไขมันที่เปลี่ยนแปลง พบว่ากลุ่มที่ได้ Olanzapine จะมีระดับ triglyceride สูงกว่าระดับเดิมก่อนได้รับยา 88.2 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.001$) มีระดับ cholesterol สูงกว่าระดับเดิมก่อนได้รับยา 23.6 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.001$) และมีระดับ triglyceride และ cholesterol สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Risperidone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) กลุ่มที่ได้รับยา Olanzapine มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยสูงขึ้นกว่าน้ำหนักตัวเดิมก่อนได้รับยา 7.9 กก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.001$) โดยถ้าพิจารณาในกลุ่มย่อยที่อายุน้อยกว่า 60 ปีจะมีค่าเท่ากับ 9.3 กก. ($p \leq 0.001$) และไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างน้ำหนักและระดับไขมันในเลือด และยังพบว่าในกลุ่มที่ได้ Risperidone นั้น ระดับ triglyceride จะสูงกว่าระดับเดิมก่อนได้รับยา 29.7 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.028$) แต่ไม่พบระดับ cholesterol สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ได้ Risperidone มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยสูงขึ้นกว่าน้ำหนักตัวเดิมก่อนได้รับยา 4.9 กก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.001$) โดยถ้าพิจารณาในกลุ่มย่อยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี จะมีค่าเท่ากับ 5.4 กก. ($p \leq 0.001$) ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างน้ำหนักและระดับไขมัน

ส่วนยาอย่าง Ziprasidone นั้น Simpson และคณะเมื่อปี ค.ศ.2002³¹ ได้ศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคจิตเภทหรือโรค schizoaffective ที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Ziprasidone ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Cohen และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003³⁰ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยจำนวน 40 คนที่เป็น mental retardation with maladaptive behavior ที่ได้ Ziprasidone นานอย่างน้อย 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Ziprasidone มีระดับ triglyceride ลดลงจากระดับ

เดิมก่อนได้รับยา 24.4 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.035$) และมีระดับลดลงจากเดิมก่อนได้รับยา 24.1 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.032$) เช่นเดียวกับ Kingsbury และคณะเมื่อปี ค.ศ.2001³² ได้ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 37 คน ที่ได้ Ziprasidone นาน 6 สัปดาห์ พบว่าระดับ triglyceride ลดลงจาก triglyceride เดิมก่อนได้รับยา 86.38 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.018$) และมีระดับ ลดลงจาก cholesterol เดิมก่อนได้รับยา 27.57 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เช่นกัน

ส่วน SGAs อย่าง Aripiprazole นั้น Pigott และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003³⁵ ได้ศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยจำนวน 310 คนที่เป็นโรคจิตเภท โดยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ Aripiprazole และกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยได้รับยานาน 26 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Aripiprazole มีระดับ triglyceride ลดลงจากระดับเดิมก่อนได้รับยา 37.2 มก./ดล. ระดับ LDL-cholesterol ลดลงจากเดิมก่อนได้รับยา 5.1 มก./ดล. และระดับเพิ่มขึ้นจาก เดิมก่อนได้รับยา 2.0 มก./ดล. McQuade และคณะเมื่อปี ค.ศ.2004³⁶ ได้ศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยจำนวน 317 คน ที่เป็นโรคจิตเภท โดยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ Aripiprazole และกลุ่มที่ได้ Olanzapine โดยได้รับยานาน 26 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ Aripiprazole กับ Olanzapine พบว่าร้อยละ 47 ของผู้ป่วยที่ได้ Olanzapine มีระดับ total cholesterol สูงกว่า 200 มก./ดล. ขณะที่กลุ่มซึ่งได้ Aripiprazole มีจำนวนเพียงร้อยละ 17 ที่มีระดับ total cholesterol สูงกว่า 200 มก./ดล. พบว่าร้อยละ 38 ของผู้ป่วยที่ได้ Olanzapine มีระดับ LDL-cholesterol สูงกว่า 130 มก./ดล. ขณะที่กลุ่มซึ่งได้ Aripiprazole มีจำนวนเพียงร้อยละ 19 ที่มีระดับ LDL-cholesterol สูงกว่า 130 มก./ดล. และพบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้ Olanzapine มีระดับ triglyceride สูงกว่า 150 มก./ดล. ขณะที่กลุ่มซึ่งได้ Aripiprazole มีจำนวนเพียงร้อยละ 18 ที่มีระดับ triglyceride สูงกว่า 150 มก./ดล.

ตารางที่ 3 แสดงผลของยารักษาโรคจิตรุ่นสองต่อภาวะไขมันในเลือดสูง

ชื่อผู้ศึกษา	ปีที่ศึกษา	ยาที่ศึกษา	ยาเปรียบเทียบกับ	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	สรุปผลการศึกษา
Lund	2001	clozapine, FGAs	-	2,891	clozapine>FGAs (subgroup 20-34 ปี)
Baymiller	2003	clozapine	haloperidol	50	clozapine>haloperidol
Lindenmayer	2003	clozapine, olanzapine, risperidone, haloperidol	-	157	ไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Wirshing	2002	SGAs, FGAs	-	215	clozapine, olanzapine>haloperidol
Koro	2002	SGAs, FGAs	-	18,309	olanzapine>FGAs
Meyer	2002	olanzapine, risperidone	-	330	olanzapine>risperidone
Simpson	2002	ziprasidone	ยาหลอก	126	ไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Cohen	2003	ziprasidone	-	40	ระดับ triglyceride และ cholesterol ลดลงจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Kingsbury	2001	ziprasidone	-	37	ระดับ triglyceride และ cholesterol ลดลงจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Pigott	2003	aripiprazole	ยาหลอก	310	ระดับ triglyceride และ LDL – cholesterol ลดลงจากเดิม
McQuade	2004	aripiprazole	olanzapine	317	olanzapine>aripiprazole

ผลของยารักษาโรคจิตรุ่นสองต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

Henderson และคณะเมื่อปี ค.ศ.2000³³ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยนอกจำนวน 82 คนที่เป็นโรคจิตเภทหรือโรค schizoaffective ที่ได้ Clozapine พบว่าร้อยละ 36.6 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ในระหว่างการติดตามนาน 5 ปี และไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างน้ำหนักที่

เพิ่มขึ้นกับการเกิดโรคเบาหวาน Lund และคณะเมื่อปี ค.ศ.2001¹⁷ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง โดยศึกษาความเสี่ยงของโรคเบาหวานในผู้ป่วยโรคจิตเภทเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ Clozapine กับกลุ่มที่ได้ FGAs พบว่าอัตราการเกิดอุบัติการณ์ทั้งหมดของโรคเบาหวานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าแยกตามช่วงอายุจะพบว่า ในกลุ่มช่วงอายุ 20-34 ปีนั้น กลุ่มที่ได้ clozapine จะมีอัตราการเกิดอุบัติการณ์ของโรคเบาหวาน

เท่ากับร้อยละ 5 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้ FGAs ซึ่งมีเพียงร้อยละ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($RR=2.5$, 95% $CI=1.2-5.4$) ในขณะที่ Sernyak และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003²³ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้ Clozapine จำนวน 121 คน พบว่าผู้ป่วยจำนวน 28 คน (ร้อยละ 23) มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ และมีผู้ป่วย 7 คน (ร้อยละ 6) เป็นโรคเบาหวาน

Koller และคณะเมื่อปี ค.ศ.2002²⁴ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยจำนวน 237 คน ที่เป็นโรคเบาหวานหรือมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ที่เกี่ยวข้องกับการได้ Olanzapine พบว่าผู้ป่วยจำนวน 188 คนเพิ่งได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวานเป็นครั้งแรกและ 44 คนมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นจากเดิม และที่เหลืออีก 5 คนไม่สามารถระบุได้ พบว่าผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 73 มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงภายในระยะเวลา 6 เดือนหลังจากได้ Olanzapine ผู้ป่วยจำนวน 80 คนเกิดภาวะ metabolic acidosis หรือ ketosis โดย 41 คนมีระดับน้ำตาลมากกว่าหรือเท่ากับ 1,000 มก./ดล. ซึ่งพบว่าถ้าหยุดใช้ยา Olanzapine หรือลดขนาดยา Olanzapine ลง จะมีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 78 ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดลดลง Wirshing และคณะเมื่อปีค.ศ.2002²⁰ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง โดยศึกษาผลของระดับน้ำตาลและไขมันในผู้ป่วยที่ได้ SGAs เปรียบเทียบกับ FGAs พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Clozapine มีระดับน้ำตาลสูงกว่าระดับน้ำตาลเดิมก่อนได้รับยาร้อยละ 14 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.05$) และพบว่าผู้ป่วยที่ได้ Olanzapine จะมีระดับน้ำตาลสูงกว่าระดับน้ำตาลเดิมก่อนได้รับยาร้อยละ 21 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) Koro และคณะเมื่อปี ค.ศ.2002²⁵ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง โดยศึกษาผลของ Olanzapine และ Risperidone ต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยโรคจิตเภท พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ olanzapine เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยารักษาโรคจิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($OR=5.8$, 95% $CI=2.0-16.7$) และสูงกว่ากลุ่ม

ผู้ป่วยที่ได้ FGAs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($OR=4.2$, 95% $CI=1.5-12.2$) ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยซึ่งได้รับยา Risperidone นั้น กลับไม่พบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Sernyak และคณะเมื่อปี ค.ศ.2002²⁶ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวน 38,632 คน ที่ได้รับยารักษาโรคจิตเป็นเวลานานกว่า 4 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้ SGAs 4 ชนิดต่อไปนี้คือ Clozapine Olanzapine Risperidone และ Quetiapine มีความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิมร้อยละ 9 และผู้ป่วยที่ได้ Clozapine มีความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($OR=1.25$, 95% $CI=1.07-1.46$) เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้ Olanzapine และ Quetiapine ต่างก็มีความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผู้ป่วยที่ได้ Risperidone กลับไม่พบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของการเกิดโรคเบาหวาน Fuller และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003²⁷ ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยจำนวน 5,837 คน โดยศึกษาความเสี่ยงของโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่ได้ Olanzapine หรือ Risperidone เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ Haloperidol หรือ Fluphenazine พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Olanzapine มีความเสี่ยงของโรคเบาหวานสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ Risperidone ถึงร้อยละ 37 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($HR=1.37$, 95% $CI=1.06-1.76$, $p=0.016$) ขณะที่ผู้ป่วยซึ่งได้ Risperidone นั้นไม่พบว่ามีความเสี่ยงของโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างใด Lindenmayer และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003¹⁹ ได้ศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยในจำนวน 157 คน ที่เป็นโรคจิตเภทหรือโรค schizoaffective โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ Clozapine Olanzapine Risperidone และ Haloperidol เป็นเวลานาน 14 สัปดาห์ พบว่าที่ 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ Clozapine มีระดับน้ำตาลสูงขึ้นกว่าระดับน้ำตาลเดิมก่อนได้รับยา 17.1 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) แต่เมื่อติดตามไปจนครบ

14 สัปดาห์จะพบว่าระดับน้ำตาลสูงขึ้นกว่าระดับน้ำตาลเดิมก่อนได้รับยา 4.4 มก./ดล. โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วน Ziprasidone นั้น Kingsbury และคณะเมื่อปี ค.ศ.2001³² ได้ศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยจำนวน 37 คน ที่ได้ Ziprasidone นาน 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาไม่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดจะแตกต่างจากระดับน้ำตาลก่อนได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับ Cohen และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003³⁰ ซึ่งได้ศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยจำนวน 40 คน ที่เป็น mental retardation with maladaptive behavior และได้รับยา ziprasidone นานอย่างน้อย 6 เดือน ผลการศึกษาไม่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดแตกต่างจากระดับน้ำตาลก่อนได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

ส่วน Aripiprazole นั้น Marder และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003³⁴ ได้ทำการวิเคราะห์ 5 การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยจำนวน 1,549 คน ที่เป็นโรคจิตเภทหรือโรค schizoaffective โดยได้แบ่ง

ผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ Aripiprazole กลุ่มที่ได้ Haloperidol และกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยได้รับยานาน 4 ถึง 6 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Aripiprazole ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Pigott และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003³⁵ ได้ศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยจำนวน 310 คน ที่เป็นโรคจิตเภท โดยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ Aripiprazole และกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยได้รับยานาน 26 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Aripiprazole ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Keck และคณะเมื่อปี ค.ศ.2003³⁷ ได้ศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยจำนวน 262 คน ที่เป็นโรค bipolar โดยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ Aripiprazole และกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยได้รับยานาน 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ Aripiprazole ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 แสดงผลของยารักษาโรคจิตรุ่นสองต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

ชื่อผู้ศึกษา	ปีที่ศึกษา	ยาที่ศึกษา	ยาเปรียบเทียบกับ	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	สรุปผลการศึกษา
Henderson	2000	clozapine	-	82	ร้อยละ 36.6 เป็นเบาหวาน
Lund	2001	clozapine, FGAs	-	2,891	clozapine>FGAs (subgroup20-34ปี)
Sernyak	2003	clozapine	-	121	ร้อยละ 23 มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงและ ร้อยละ 6 เป็นเบาหวาน
Koller	2002	olanzapine	-	237	ร้อยละ 73 มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ภายในระยะเวลา 6 เดือน หลังได้รับยา olanzapine
Wirshing	2002	SGAs, FGAs	-	215	clozapine, olanzapine>FGAs
Koro	2002	SGAs, FGAs	-	18,309	olanzapine>FGAs
Sernyak	2002	clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, FGAs	-	38,632	clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine>FGAs
Fuller	2003	olanzapine, risperidone, haloperidol, fluphenazine	-	5,837	olanzapine>risperidone

ชื่อผู้ศึกษา	ปีที่ศึกษา	ยาที่ศึกษา	ยาเปรียบเทียบกับ	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	สรุปผลการศึกษา
Lindenmayer	2003	clozapine, olanzapine, risperidone, haloperidol	-	157	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Kingsbury	2001	ziprasidone	-	37	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Cohen	2003	ziprasidone	-	40	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Marder	2003	aripiprazole, haloperidol	ยาหลอก	1,549	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Pigott	2003	aripiprazole	ยาหลอก	310	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Keck	2003	aripiprazole	ยาหลอก	262	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเฝ้าระวังภาวะ metabolic syndrome

Lehman และคณะเมื่อปี ค.ศ. 2004³⁸ ได้ทบทวนเรื่องแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคจิตเภท พบว่าตาม APA treatment guidelines นั้น จะต้องมีการชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูงและหาค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ในครั้งแรกที่เริ่มทำการรักษา และทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ในช่วง 6 เดือนแรก และหลังจากนั้นทุก 3 เดือน ส่วนการตรวจความดันโลหิต จะตรวจในครั้งแรกที่เริ่มรักษา และหลังจากนั้นตรวจเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการปรับเพิ่มขนาดยา สำหรับการตรวจระดับไขมันในเลือด จะตรวจในครั้งแรกที่เริ่มรักษา จากนั้นจะตรวจอย่างน้อยทุก 5 ปี ส่วนการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดจะตรวจในครั้งแรกที่เริ่มรักษาและ 4 เดือนหลังการรักษา และหลังจากนั้นตรวจทุกปี

ต่อมาเมื่อปี ค.ศ. 2004³⁹ American Diabetes Association ได้ทบทวนเรื่องแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาจิตเวช พบว่าตาม ADA consensus guidelines นั้น จะต้องมีการชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูงและหาค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ในครั้งแรกที่เริ่มรักษาและ 4 สัปดาห์ 8 สัปดาห์ 12 สัปดาห์หลังการรักษา และหลังจากนั้นทุก

3 เดือน ตรวจวัดความยาวรอบเอวในครั้งแรกที่เริ่มรักษาและหลังจากนั้นทุกปี ตรวจความดันโลหิตในครั้งแรกที่เริ่มรักษา และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา และหลังจากนั้นตรวจทุกปี ตรวจระดับไขมันในเลือดในครั้งแรกที่เริ่มรักษา และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา และหลังจากนั้นตรวจทุก 5 ปี ตรวจระดับน้ำตาลในเลือดในครั้งแรกที่รักษา และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา และหลังจากนั้นตรวจทุกปี

ในปีเดียวกัน (ค.ศ.2004) Marder และคณะ⁴⁰ ได้ทบทวนเรื่องแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคจิตเภท พบว่าตาม Mt. Sinai Conference guidelines จะต้องมีการชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูงและหาค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ในครั้งแรกที่เริ่มรักษา และทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ในช่วง 6 เดือนแรก และหลังจากนั้นอย่างน้อยทุก 3 เดือน ตรวจวัดความยาวรอบเอวในครั้งแรกที่เริ่มรักษา และทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ในช่วง 6 เดือนแรก และหลังจากนั้นอย่างน้อยทุก 3 เดือน ตรวจระดับไขมันในเลือดในครั้งแรกที่เริ่มรักษาและหลังจากนั้นตรวจอย่างน้อยทุก 2 ปีถ้า LDL < 130 mg/dl แต่ถ้า LDL > 130 mg/dl ให้ตรวจทุก 6 เดือน ตรวจระดับน้ำตาลในเลือดครั้งแรกที่เริ่มรักษาและสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการ

เกิดโรคเบาหวาน ให้ตรวจซ้ำเมื่อครบ 4 เดือนหลังเริ่มการรักษา และหลังจากนั้นให้ตรวจทุกปี ได้เปรียบ เทียบแนวทางในการตรวจเพื่อเฝ้าระวัง MetS ของสมาคมและองค์กรต่างๆ ไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงการตรวจเพื่อเฝ้าระวังภาวะ metabolic syndrome

เกณฑ์ที่ใช้	แนวทางของสมาคมฯ และองค์กรต่าง ๆ	ตรวจก่อนเริ่มรักษา	ตรวจระหว่างการรักษา
น้ำหนัก/ส่วนสูง/ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)	APA treatment guidelines	ตรวจ	ทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมาพบแพทย์ในช่วง 6 เดือนแรก และหลังจากนั้นทุก 3 เดือน
	ADA consensus guidelines	ตรวจ	4 สัปดาห์ 8 สัปดาห์ 12 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา และหลังจากนั้นทุก 3 เดือน
	Mt. Sinai Conference guidelines	ตรวจ	ทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมาพบแพทย์ในช่วง 6 เดือนแรก และหลังจากนั้นอย่างน้อยทุก 3 เดือน
ความยาวรอบเอว	APA treatment guidelines	ไม่ตรวจ	ไม่ตรวจ
	ADA consensus guidelines	ตรวจ	ปีละ 1 ครั้ง
	Mt. Sinai Conference guidelines	ตรวจ	ทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมาพบแพทย์ในช่วง 6 เดือนแรก และหลังจากนั้นอย่างน้อยทุก 3 เดือน
ความดันโลหิต	APA treatment guidelines	ตรวจ	เมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการปรับเปลี่ยนขนาดยา
	ADA consensus guidelines	ตรวจ	12 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา และหลังจากนั้นทุกปี
	Mt. Sinai Conference guidelines	ไม่ตรวจ	ไม่ตรวจ
fasting lipid	APA treatment guidelines	ตรวจ	อย่างน้อยทุก 5 ปี
	ADA consensus guidelines	ตรวจ	12 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา และหลังจากนั้นทุก 5 ปี
	Mt. Sinai Conference guidelines	ตรวจ	อย่างน้อยทุก 2 ปีถ้า LDL $\leq$ 130 mg/dl แต่ถ้า LDL > 130 mg/dl ให้ตรวจทุก 6 เดือน
fasting glucose	APA treatment guidelines	ตรวจ	4 เดือนหลังเริ่มการรักษา และหลังจากนั้นทุกปี
	ADA consensus guidelines	ตรวจ	12 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา และหลังจากนั้นทุกปี
	Mt. Sinai Conference guidelines	ตรวจ	สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน ให้ตรวจซ้ำเมื่อครบ 4 เดือนหลังเริ่มการรักษา และหลังจากนั้นทุกปี

สรุป

จากการศึกษาถึงผลของยารักษาโรคจิตรุ่นสอง (SGAs) ต่อภาวะ MetS พบว่ายา SGAs บางชนิดมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MetS โดยแบ่งออกได้ดังนี้

1. ภาวะน้ำหนักตัวเพิ่ม พบว่ายา Clozapine Olanzapine

Quetiapine และ Risperidone มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำหนักตัวเพิ่ม โดยมีผลแตกต่างกันไปตามแต่ละการศึกษา ส่วนยา Ziprasidone และ Aripiprazole นั้นพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มเพียงเล็กน้อย

2. ภาวะไขมันในเลือดสูง พบว่ายา Clozapine

และ Olanzapine มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง โดยมีผลแตกต่างกันไปตามแต่ละการศึกษา ส่วนยา Quetiapine และ Risperidone นั้นยังไม่สามารถระบุได้สำหรับยา Ziprasidone และ Aripiprazole นั้นไม่พบว่ามี ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง 3. ภาวะ น้ำตาลในเลือดสูง พบว่ายา Clozapine และ Olanzapine มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โดยมี ผลแตกต่างกันไปตามแต่ละการศึกษา ส่วนยา Quetiapine

และ Risperidone นั้นยังไม่สามารถระบุได้ สำหรับยา Ziprasidone และ Aripiprazole นั้นไม่พบว่ามี ความเสี่ยง ต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยา Ziprasidone และ Aripiprazole เพิ่งวาง ตลาดได้ไม่นาน ข้อมูลของยาเกี่ยวกับภาวะทั้งสองดัง กล่าว อาจต้องรอรายงานการวิจัยอื่นๆ ในอนาคตอีกต่อไป และได้สรุปผลของยา SGAs ต่อภาวะต่าง ๆ ดัง กล่าวข้างต้นไว้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงผลของยารักษาโรคจิตรุ่นสองชนิดต่างๆต่อภาวะน้ำหนักตัวเพิ่ม, ภาวะไขมันในเลือดสูง, และ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

ชนิดของยา ผลต่อ ภาวะต่าง ๆ	Clozapine	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone	Ziprasidone	Aripiprazole
น้ำหนักตัวเพิ่ม	+++	+++	++	++	+	+
ไขมันในเลือดสูง	++	++	+/-	+/-	-	-
น้ำตาลในเลือดสูง	++	++	+/-	+/-	-	-

เอกสารอ้างอิง

- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
- Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80:45-53.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel: Third report of the National and Cholesterol Education Program (NCEP): Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome : an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement (executive summary). *Circulation* 2005;112:2735-52.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world - wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2005;23:469-80.
- Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary

- of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
7. Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V, Charnsilp C, Jarusuraisin N. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow up study. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 14. (doi : 10.1186/1471-244x-7-14) <http://www.biomedcentral.com/bmcp psychiatry> (accessed 23 April 2007).
 8. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-63.
 9. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:437-40.
 10. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
 11. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
 12. Tarricone I, Casoria M, Gozzi BF, Grieco D, Menchetti M, Serretti A, et al. Metabolic risk factor profile associated with use of second generation antipsychotics: a cross sectional study in a Community Mental Health Centre. *BMC Psychiatry* 2006;6:11
 13. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:158-69.
 14. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of -Seroquel - (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997; 42:233-46.
 15. Brixner DI, Said Q, Corey-Lisle PK, Tuomari AV, L'italien GJ, Stockdale W, et al. Naturalistic impact of second-generation antipsychotics on weight gain. *Ann Pharmacother* 2006;40:626-32.
 16. Mackin P, Watkinson HM, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *Diabetologia* 2005;48:215-21.
 17. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1172-6.
 18. Baymiller SP, Ball P, McMahon RP, Buchanan RW. Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent ?-adrenergic antagonist treatment. *Schizophr Res* 2003;59:49-57.
 19. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:290-6.

20. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002;63:856-65.
21. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1021-6.
22. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002;63:425-33.
23. Sernyak MJ, Gulanski B, Leslie DL, Rosenheck R. Undiagnosed hyperglycemia in clozapine-treated patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:605-8.
24. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22:841-52.
25. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325:243-7.
26. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561-6.
27. Fuller MA, Shermock KM, Secic M, Grogg AL. Comparative study of the development of diabetes mellitus in patients taking risperidone and olanzapine. *Pharmacotherapy* 2003;23:1037-43.
28. Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;140:173-84.
29. Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M, et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:491-505.
30. Cohen S, Fitzgerald B, Okos A, Khan S, Khan A. Weight, lipids, glucose, and behavioral measures with ziprasidone treatment in a population with mental retardation. *J Clin Psychiatry* 2003;64:60-2.
31. Simpson GM, Weiden P, Pigott T, Murray S, Siu CO, Romano SJ. Ziprasidone vs olanzapine in schizophrenia: 6-month continuation study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(suppl3):S311-8.
32. Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D, Zada J, Simpson GM. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiatry* 2001;62:347-9.
33. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157:975-81.
34. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003;61:123-36.

35. Pigott TA, Carson WH, Saha A, Torbeyns AF, Stock E, Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with schizophrenia: a placebo-controlled 26-weeks study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1048-56.
36. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. A comparison weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 18):47-56.
37. Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:1651-8.
38. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. American Psychiatric Association; steering committee on practice guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(suppl 2):1-56.
39. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association of the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
40. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-49.