

氟哌噻吨美利曲辛片致不良反应文献分析

陈崇泽

福建省长乐市医院 药剂科, 福建 长乐 350200

摘要:目的 探讨氟哌噻吨美利曲辛片致不良反应的一般规律与特点。方法 检索2000年1月—2013年3月国内医药期刊报道的氟哌噻吨美利曲辛片所致不良反应案例,并进行统计分析。结果 氟哌噻吨美利曲辛片致不良反应在老年患者发生率较高,多在用药1周后发生。不良反应累及多个系统-器官,临床表现复杂多样,主要表现为泌尿系统损害和全身性损害,严重者可能出现死亡。结论 临床上应重视氟哌噻吨美利曲辛片的不良反应,坚持合理用药。

关键词: 氟哌噻吨美利曲辛片; 黛力新; 不良反应; 泌尿系统损害; 全身性损害

中图分类号: R994.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)05-0397-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.05.020

Literature analysis on adverse drug reactions induced by Flupentixol and Melitracen Tablets

CHEN Chong-ze

Department of Pharmacy, Fujian Changle Hospital, Changle 350200, China

Abstract: Objective To investigate the general rules and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by Flupentixol and Melitracen Tablets. **Methods** To collect the characteristics and related factors of ADR induced by Flupentixol and Melitracen Tablets reported in domestic medical journals during January, 2000—March, 2013 and analyze statistically. **Results** Flupentixol and Melitracen Tablets caused ADR in aging patients with a higher incidence of more than 1 week after treatment. ADR involving multiple systems- organs, clinical manifestations of complex and diverse, mainly for the urinary system damage and systemic damage, there may be serious death. **Conclusion** The clinical attention should be paid to Flupentixol and Melitracen Tablets ADR, adhere to the rational use of drugs.

Key words: Flupentixol and Melitracen Tablets; Deanxit; adverse drug reactions; urinary system damage; systemic damage

氟哌噻吨美利曲辛片商品名称为黛力新,是复方制剂,其有效成分是盐酸氟哌噻吨和盐酸美利曲辛。氟哌噻吨是一种噻吨类神经阻滞剂,小剂量具有抗焦虑和抗抑郁作用。美利曲辛是一种双相抗抑郁剂,低剂量应用时,具有兴奋特性,但镇静作用较弱。两种成分的复合制剂具有抗抑郁、抗焦虑和兴奋特性,在治疗轻、中度抑郁和焦虑症状效果较好,尤其是治疗心身疾病伴发的抑郁和焦虑^[1-3]。近年来随着临床上的广泛应用,其不良反应的发生也引起医务人员的关注。本文通过上网检索,对其15例药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)进行分类统计与分析,旨在探讨氟哌噻吨美利曲辛片致ADR的一般规律和特点,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索CNKI中国期刊全文数据库2000年1月—2013年3月国内公开发行的医药期刊上有关氟哌噻吨美利曲辛片致不良反应的文献资料。排除标准:非病例报道、重复报道。经检索,符合筛选标准的文献资料共计9篇^[4-12],包含15例病例。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,对15例氟哌噻吨美利曲辛片致ADR病例报道按所涉及的患者性别、年龄、原患疾病、用药剂量、ADR发生时间、累及器官或系统及临床表现、合并用药情况、治疗与转归等进行分类统计、分析。

2 结果与分析

收稿日期: 2013-05-07

作者简介: 陈崇泽,男,本科,主管药师,研究方向为药品不良反应监测。E-mail: chongze@126.com

2.1 一般情况

15例ADR患者中,女性7例(占46.67%),男性8例(占53.33%),年龄最小13岁,最大86岁,平均年龄为 59.87 ± 18.03 岁;具体不良反应包括排尿困难、急性肾衰竭、锥体外系反应、戒断反应、慢性心律失常、肝功能损害等,见表1。

2.2 ADR 的临床表现类型

氟哌噻吨美利曲辛片致 ADR 累及器官或系统包括泌尿系统、肝胆系统、心血管系统、中枢及神经系统等,见表2,因同一病例可能同时累及多个器官或系统,故发生次数可能大于例数。

2.3 不良反应发生时间及转归时间

不良反应一般发生在用药1周~7年,转归时间2d~1年,见表3。

表1 15例氟哌噻吨美利曲辛片致不良反应的发生情况

Table 1 Occurrence of 15 cases with ADR induced by Flupentixol and Melitracen Tablets

编号	性别	年龄 / 岁	原患疾病	用药量	不良反应 发生时间	不良反应 临床表现	ADR 预后	合并用药情况
1	男	49	抑郁症	1片/次, qd	1周后	排尿困难	停药2d后患者排尿困难等症状消失	
2	男	60	抑郁症	2片/次, qd	10d后	排尿困难	停药5d后上述症状消失	
3	女	59	焦虑症	不详	不详	尿潴留、急性肾衰竭	停药,予导尿,保肾,防治感染等相关治疗,11d后患者肾功能完全恢复	
4	男	68	睡眠障碍	1片/次, qd	停药后1d (第22天)	戒断反应	服此药半片,症状无明显改善,2d后恢复1片用量,症状消失	
5	男	13	不详	1片/次, qd	10余天	锥体外系症状	停药5d后,症状明显缓解	
6	女	71	卒中后抑郁症	1片/次, qd	7周后	锥体外系症状	停药4d后肌张力逐渐恢复正常	
7	女	66	不详	1片/次, bid	2年后	缓慢心律失常	停药1个月转为窦性心律	
8	女	84	不详	1片/次, bid	5年后	缓慢心律失常	停药7周后转为窦性心律	贝尼地平
9	女	59	高血压、脑血管痉挛、高脂血症、更年期综合症	1片/次, qd	7年后	停药综合征	缓慢减停2年后症状消失	阿普唑仑、阿托伐他汀钙、阿司匹林
10	女	54	更年期综合症	1片/次, bid, 20d后改1片/次, qd	4年后	停药综合征	逐步减量1年后至半片/qd,未出现不适症状	阿普唑仑
11	男	86	焦虑症	1片/次, qd	28d	吞咽困难、重度低钠血症	逐步减量3周后停药,恢复正常	
12	女	48	更年期症状	2片/次, qd	停药后5d (4周后)	严重停药反应	重新给药,并缓慢减停6个月症状消失	养血清脑颗粒
13	男	64	冠心病、陈旧性前壁心肌梗死、慢性心力衰竭、新功Ⅲ级、高血压2级(极高危组)、2型糖尿病、前列腺增生、抑郁表现	不详	10d后	肝功能损害	诊治5d后死亡	
14	男	42	扩张型心肌病、心律失常、心房颤动、慢性心力衰竭、心功能Ⅲ级、慢性胃炎、胃肠神经官能症	不详	13d后	肝功能损害	诊治1d后死亡	
15	男	75	晕厥查因、高血压2级(极高危组)、冠心病待排、功能性症状	不详	1周后	肝功能损害	停药,护肝治疗1周肝功能恢复正常	

表2 氟哌噻吨美利曲辛片致 ADR 累及器官或系统及临床表现

Table 2 Flupentixol and Melitracen Tablets induced ADR involving organs or systems and clinical manifestations

累及器官或系统	发生次数 (构成比)	临床表现 (发生次数)
泌尿系统损害	4 (23.53%)	排尿困难 (2)、尿潴留、急性肾衰竭
全身性损害	4 (23.53%)	停药综合征 (2)、严重停药反应、戒断反应
肝胆系统损害	3 (17.65%)	肝功能损害 (3)
心率及心律紊乱	2 (11.76%)	缓慢心律失常 (2)
中枢及外周神经系统损害	2 (11.76%)	锥体外系症状 (2)
胃肠系统损害	1 (5.88%)	吞咽困难
代谢和营养障碍	1 (5.88%)	重度低钠血症

表3 氟哌噻吨美利曲辛片不良反应时间及转归时间例数统计结果

Table 3 Flupentixol and Melitracen Tablets ADR time and number of cases of vesting time statistical results

指标	≤10 d	~1 月	~6 月	~1 年	~5 年	>5 年	不详	合计
发生时间	2	7	1	0	2	2	1	15
转归时间	8	3	1	1	2	0	0	15

2.4 不良反应的转归情况

15 例 ADR 病例中, 大部分为中、重度不良反应, 在减量、停药或对症治疗 after 好转或消退, 其中有 2 例为死亡病例。2 例患者均存在心力衰竭, 由于在心力衰竭得到控制后仍有类似于功能性症状的反复出现而加服黛力新治疗, 虽然对相应的症状均取得了很好的效果, 但随之出现了肝功能损害。此 2 例患者可能已有肝瘀血, 肝功能已经受损, 只是由于尚能代偿, 肝功能指标表现为正常。在口服黛力新后, 由于增加了肝脏负担, 导致肝功能失代偿。且因发现较晚, 病情迅速进展导致死亡。因此, 对于黛力新的使用应谨慎, 尤其是本身已有心力衰竭的患者, 若必须使用则须严密监测肝功能。

3 讨论

氟哌噻吨美利曲辛片是小剂量氟哌噻吨 0.5 mg 和小剂量美利曲辛 10 mg 组成的合剂, 氟哌噻吨作用于突触前膜 D₂ 受体, 促进多巴胺 (DA) 的合成与释放, 增加突触间隙 DA 含量; 美利曲辛通过抑制突触前膜对去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT) 的再摄取作用, 增加突触间隙 NE 和 5-HT 含量, 因此氟哌噻吨美利曲辛片能同时提高突触间隙 DA、NE 和 5-HT 含量, 从而达到抗焦虑抑郁的作用。而黛力新 (氟哌噻吨美利曲辛片) 临床主要用于治疗神经衰弱、胃肠神经官能症、老年性抑郁、更年期综合征等疾病, 由于其起效快、效果明显得到了部分医师及患者的青睐。但是, 随着其临床广泛的应

用, 其不良反应引起了人们的重视。

在 15 例 ADR 患者中, 男性 8 例 (53.33%), 女性 7 例 (46.67%)。提示氟哌噻吨美利曲辛片 ADR 的发生与性别可能无显著性关系。但是, 本文研究的病例为小样本且均为个案报道, 因此, 氟哌噻吨美利曲辛片 ADR 的发生与性别的关系还需进一步的流行病学调查。

在 15 例 ADR 中, 随着年龄的增长, ADR 的发生率越高, 特别是年龄大于 40 岁的患者, 占 14 例 (93.33%), 老年患者 (≥60 岁) 8 例 (53.33%)。这可能由于随着年龄的增长, 人体各脏器功能减退, 特别是肝肾功能下降, 从而增加氟哌噻吨美利曲辛片血液循环中的药物浓度并导致药物蓄积, 进而增高发生 ADR 的风险。另一方面, 年龄偏大特别是老年患者同时患有多种疾病, 用药频度也在增加, 而多种药物同时应用也会导致 ADR 的发生。所以, 建议临床医生在临床应用过程中, 应注意询问患者的既往史, 对于有肝、肾基础疾病的患者, 应仔细权衡利弊后决定是否使用该药, 并加强监测, 一旦出现不良反应应及时停药并对症处理。

由表 2 可知, 氟哌噻吨美利曲辛片引起的 ADR 以泌尿系统损害及全身性损害为主, 为 8 次, 占 47.05%, 其次为肝胆系统损害 3 次、心率及心律紊乱 2 次、中枢及外周神经系统损害 2 次, 占 41.18%; 由表 3 可知, 氟哌噻吨美利曲辛片引起的 ADR 一般多发生于用药 1 周~7 年, 转归时间 2 d~1 年,

故要引起关注。肝损害多在服药开始 1 周后出现,故要加强对肝功能检查,尤其要关注本身已有心力衰竭的患者,在使用该药后可能危机生命,并使病情迅速进展导致死亡。

总之,氟哌噻吨美利曲辛片致 ADR 可累及机体多个器官系统,临床表现亦复杂多样,其中以泌尿系统损害及全身性损害最常见。但氟哌噻吨美利曲辛片的临床应用又十分广泛,故在临床使用中,在严格掌握适应症及使用剂量前提下,在密切监测不良反应指标同时,并严密监测患者用药期间的临床反应,如出现异常情况应及时停药,并进行恰当的处理,以避免氟哌噻吨美利曲辛片的 ADR 对人体造成严重损害。

参考文献

- [1] Cai J M, Xie D Y. Clinical analysis on Deanxit treating unstable angina patients with anxiety-depression [J]. *Heart*, 2012, 98(2): 286.
- [2] 叶佳媚, 陈道荣, 邱 峰. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗伴焦虑抑郁障碍的功能性胃肠病的临床观察 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(23): 1996-1998.
- [3] 郭素坤, 黎 丽, 李海涛, 等. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗更年期高血压前期并发焦虑抑郁 31 例 [J]. *医药导报*, 2012, 31(2): 173-174.
- [4] 邵自强. 黛力新导致排尿困难 2 例 [J]. *中日友好医院学报*, 2005, 19(1): 34.
- [5] 赵艳美, 柏小辉, 芮国华. 黛力新致尿潴留引发急性肾衰竭 1 例 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(12): 1099-1100.
- [6] 吴美霖, 林 锋. 氟哌噻吨美利曲辛片致戒断反应 1 例 [J]. *海峡药学*, 2010, 22(12): 312-313.
- [7] 马丽华, 熊 文, 高 焯. 黛力新不良反应误诊误治 2 例 [J]. *当代医学*, 2011, 17(33): 141.
- [8] 姜凯莲, 林晓静, 别自东. 氟哌噻吨美利曲辛片致缓慢心律失常二例 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(22): 7487.
- [9] 李建华, 段丹丹. 氟哌噻吨美利曲辛片停药综合征 2 例分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2012, 21(3): 149-150.
- [10] 侯晓平, 周云飞. 氟哌噻吨美利曲辛片致高龄患者吞咽困难和重度低钠血症 [J]. *药物不良反应杂志*, 2012, 14(5): 310-312.
- [11] 叶凤萍. 氟哌噻吨美利曲辛致严重停药反应 1 例 [J]. *人民军医*, 2012, 55(7): 597.
- [12] 罗 涛. 黛力新口服致肝功能损害 3 例 [J]. *临床合理用药*, 2013, 6(2): 25.