

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂致不良反应文献分析

杨 澍¹, 史海雯¹, 高秀清¹, 高 杉^{2*}

1. 天津市第四中心医院, 天津 300140

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: **目的** 探讨选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 致药品不良反应 (ADR) 的规律和特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索 2004 年 1 月—2014 年 12 月中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库 (维普)、中国医院知识总库 (CHKD) 等数据库报道的 SSRI 致 ADR 的文献, 并进行分析和讨论。**结果** SSRI 引发的 ADR 女性明显多于男性, 年龄多集中于 41~60 岁; 抑郁症发生的 ADR 例数最多; 在引发 ADR 的 SSRI 中, 帕罗西汀的发生率最高; 服药 4 周后出现 ADR 的例数最多, 占 30.5%; 有 25 例联合用药, 其中帕罗西汀联合用药的例数最多; SSRI 引发的 ADR 以神经系统损害为主, 占 44.9%。**结论** SSRI 引发的 ADR 较为常见, 临床使用时应及时处理, 以确保患者用药安全。

关键词: 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; 药品不良反应; 文献分析

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)05-0591-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.05.027

Document analysis on adverse drug reaction induced by selective serotonin reuptake inhibitor

YANG Shu¹, SHI Hai-wen¹, GAO Xiu-qing¹, GAO Shan²

1. Tianjin 4th Centre Hospital, Tianjin 300140, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To explore the rules and characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), and to provide the references for the rational use of drugs in clinic. **Methods** China Journal Full-text Database (CNKI), Wangfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), China Hospital Knowledge Database (CHKD), etc were retrieved from January 2004 to December 2014, and the literature involving cases were analyzed and discussed. **Results** Women with ADR induced by SSRI were more than men, and more were focused on 41 — 60 years old. Depression patients had the most ADR cases. In the varieties of SSRI, paroxetine had the highest ADR incidence. The most cases (30.5%) occurred in the medication after 4 weeks. The cases of combination were 25, in which paroxetine had the most cases. ADR induced by SSRI mainly were nervous system (44.9%). **Conclusion** ADR induced by SSRI is common in clinic. The using of SSRI should be treated promptly, to ensure the medication safety.

Key words: selective serotonin reuptake inhibitor; adverse drug reaction; document analysis

近年来, 抑郁症作为发病率较高的精神类疾病, 越来越受到人们的关注, 给患者、家庭和社会带来沉重的负担。治疗抑郁症的一线用药选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 具有其他类抗抑郁药不能比拟的优势, 包括镇静及自主神经系统副作用少, 对神经递质 5-羟色胺选择性高, 使用过量时中毒症状轻等特点^[1-4]。现在临床使用的 SSRI 主要有帕罗

西汀、西酞普兰、舍曲林、氟西汀、氟伏沙明, 在这些药物的使用过程中, 药品不良反应 (ADR) 时有发生。为保证患者的用药安全, 本文就国内文献报道的 SSRI 引发 ADR 的病例进行整理、统计与分析, 以期临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

以“帕罗西汀”、“西酞普兰”、“舍曲林”、“氟

收稿日期: 2015-03-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81403198)

作者简介: 杨 澍, 男, 医学博士, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: (022)26183457 E-mail: yangshu0001@126.com

*通信作者 高 杉, 助理研究员, 研究方向为中药药理。Tel: (022)59596310 E-mail: bianjibugs@163.com

西汀”、“氟伏沙明”为检索词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)、中国医院知识总库(CHKD)等数据库,检索年限为2004年1月—2014年12月,剔除重复报道、摘要、过于简单的报道、综述后,共获得75篇符合标准的ADR报道,病例82例。笔者通过逐一查阅全文,应用文献计量学方法对患者的性别、年龄、原患疾病、药物分布、ADR发生时间及预后、合并用药情况、累及系统或器官及临床表现方面的信息进行统计分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

82例ADR中,男性27例(32.9%),女性55例(67.1%);从年龄结构来看,最小年龄为15岁,最大年龄为83岁,ADR的发生集中于41~60岁,见表1。

2.2 原发疾病的分布

不同的原发疾病使用SSRI治疗后造成的ADR差异很大,抑郁症发生的ADR例数最多,为49例,占59.8%,见表2。

表1 性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution

年龄	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
≤20	2	6	8	9.8
21~40	10	11	21	25.6
41~60	5	23	28	34.1
61~80	10	14	24	29.3
≥81	0	1	1	1.2
合计	27	55	82	100.0
构成比/%	32.9	67.1	100.0	

表2 原发疾病的分布

Table 2 Distribution of primary diseases

原发疾病	例数/例	构成比/%
抑郁症	49	59.8
焦虑症	14	17.1
精神分裂症	7	8.5
强迫症	5	6.1
双相情感障碍	3	3.7
神经官能症	2	2.4
神经性尿频	1	1.2
癫痫	1	1.2
合计	82	100.0

2.3 引发 ADR 的品种分布

在引发 ADR 的 SSRI 中,帕罗西汀的发生率最高,共31例,占37.8%,见表3。

2.4 ADR 发生的时间及预后

服药4周后出现 ADR 的例数最多,共25例,占30.5%,82例患者中有2例死亡,其余患者经过医生的对症处理,均好转或痊愈,见表4。

表3 引发 ADR 的品种分布

Table 3 Varieties distribution of drugs induced ADR

药品种类	例数/例	构成比/%
帕罗西汀	31	37.8
西酞普兰	19	23.2
舍曲林	13	15.9
氟西汀	13	15.9
艾司西酞普兰	3	3.7
氟伏沙明	3	3.7
合计	82	100.0

表4 ADR 发生的时间分布

Table 4 Time distribution of ADR

用药时间/d	例数/例	构成比/%
<1	12	14.6
1~3	10	12.2
4~7	11	13.4
8~14	10	12.2
15~28	14	17.1
>28	25	30.5
合计	82	100.0

2.5 联合用药情况

在所有 ADR 中,有25例联合用药,其中帕罗西汀联合用药的例数最多,为15例,见表5。

2.6 ADR 累及器官/系统及临床表现

SSRI 引发的 ADR 以神经系统、皮肤及其附件、生殖系统及乳腺较为多见,所占构成比分别为44.9%、19.5%、6.9%,见表6。

3 讨论

3.1 性别与年龄分布

从性别来看,SSRI 引发的 ADR 女性明显多于男性,为男性例数的两倍,这可能由多种因素作用而导致。从年龄情况来看,41~60岁发生 ADR 例数最多,占34.1%,这可能由该年龄段多方面的生活压力较

表 5 联合用药情况

Table 5 Combined use of drugs

药品名称	联用药品名称	ADR 的临床表现	例数/例
帕罗西汀	脑蛋白水解物、奋乃静、氯硝西洋、氯普噻吨-文拉法辛、氯米帕明、碳酸锂、丁螺环酮、辛伐他汀、西酞普兰、阿普唑仑	迟发性运动障碍、恶性综合征、5-羟色胺综合征、急性肝损害、肌肉疼痛、口舌颊三联征、咳嗽	15
氟西汀	奥氮平、利培酮、碳酸锂	癫痫、5-羟色胺综合征	4
西酞普兰	曲唑酮、奥氮平、奎硫平、帕罗西汀	皮肤过敏、木僵、口舌颊三联征	3
舍曲林	阿普唑仑、奥氮平、酚酞	嗜睡、头晕、恶心、皮肤色素沉着、幻觉、中毒性表皮坏死松懈症	3

表 6 ADR 累及器官/系统及临床表现

Table 6 Organ/system involved in ADR and clinical manifestations

累及的系统或器官	例数/例	构成比/%	临床表现 (例)
神经系统	39	44.9	迟发性运动障碍 (10)、癫痫 (6)、5-羟色胺综合征 (4)、口舌颊运动综合征 (4)、锥体外系反应 (4)、幻觉 (3)、焦虑 (1)、恶性综合征 (1)、吞咽困难 (1)、眩晕 (1)、自杀观念 (1)、木僵 (1)、嗜睡 (1)、躁狂 (1)
皮肤及其附件	17	19.5	皮肤过敏 (11)、出汗 (2)、皮肤色素沉着 (1)、脱发 (1)、中毒性表皮坏死松懈症 (1)、指甲下出血 (1)
生殖系统及乳腺	6	6.9	溢乳 (4)、月经紊乱 (1)、性欲增强 (1)
胃肠道系统	4	4.6	消化道出血 (1)、肠麻痹 (1)、腹泻 (1)、肠易激惹综合征 (1)
心血管系统	4	4.6	血压升高 (1)、肌酸激酶升高 (1)、房室传导阻滞 (1)、QT 间期延长 (1)
听觉视觉系统	4	4.6	幻听 (2)、眼球运动障碍 (1)、眼睑浮肿 (1)
肝胆系统	3	3.4	黄疸 (1)、急性肝损害 (1)、肝功能异常 (1)
血液系统	3	3.4	血小板减少 (2)、低钾血症 (1)
泌尿系统	3	3.4	尿潴留 (1)、蛋白尿 (1)、遗尿 (1)
呼吸系统	1	1.1	咳嗽 (1)
其他	3	3.4	火烧样不适感 (1)、肌肉疼痛 (1)、牙齿松动 (1)
合计	87	100.0	

大、生理条件各项因素均有下降趋势等多种因素共同导致,提示应该防范特定年龄患者 ADR 的发生。

3.2 原发疾病的分布

不同的原发疾病使用 SSRI 治疗后,抑郁症发生的 ADR 例数最多,为 49 例,占 59.8%,可能由于 SSRI 主要适应症为抑郁症,所以该病所占比例最高。

3.3 引发 ADR 的品种分布

在 SSRI 当中,帕罗西汀的发生率最高,其次为西酞普兰、舍曲林和氟西汀,提示可能这几种药在临床上用量较大,因此 ADR 发生率较高,达到 92.8%。可能由于艾司西酞普兰相对于西酞普兰价格较高,氟伏沙明对于治疗强迫症的应用较多,二者占比仅为 7.4%。

3.4 ADR 发生的时间及预后

从不良反应发生时间情况来看,SSRI 引发 ADR

多发生在 4 周以后,提示该类药物在临床使用过程中容易发生迟发性 ADR。发生 ADR 的最短时间为 10 min,是皮肤过敏反应,最长时间为 3 年,是一名 44 岁男性患者,服用帕罗西汀,每日 30 mg,3 年后发现患者有迟发性运动障碍^[5]。死亡病例的 ADR 分别为重度胆汁淤积型黄疸和恶性综合征^[6-7]。提示应该询问患者既往病史及药物过敏史,并依照说明书用药。

3.5 联合用药情况

从合并用药情况来看,明确提及 ADR 由联合用药所引发的有 25 例。以帕罗西汀、西酞普兰、舍曲林、氟西汀与精神类药物(奋乃静、氯硝西洋、氯普噻吨/文拉法辛、氯米帕明、碳酸锂、丁螺环酮、曲唑酮、奥氮平、奎硫平、阿普唑仑、利培酮)引发的 ADR 最为多见^[8]。在所有 ADR 中,以迟发性运动障碍的发生率最高,共 10 例,其中 6 例是因为

合用奋乃静、氯硝西洋、丁螺环酮、阿普唑仑、碳酸锂引起。可能由于奋乃静、丁螺环酮、阿普唑仑等CYP2D6或其他CYP同工酶的抑制剂或作用底物与SSRI合用,会使这些药物的代谢受阻,血药浓度升高。另外,患者长期大量应用这些药物,使药物在体内的蓄积作用增强,表现为迟发性运动障碍等ADR的发生率大大增加,并具有滞后性。因此,应该长期观察患者的临床症状,一旦有迟发性ADR发生,及时对症治疗。此次统计中,有4例致5-羟色胺综合征的ADR,其中3例是因为联用氯普噍吨/文拉法辛、利培酮、碳酸锂引起。可能由于SSRI与其他5-羟色胺活性药物,如锂盐(碳酸锂)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、其他SSRI、三环类抗抑郁药(氯米帕明等)、5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取阻断药(SNRI)合用时,前者可以使5-羟色胺能神经亢进,增加5-羟色胺综合征等ADR的发生率^[9-10]。

3.6 ADR累及器官/系统及临床表现

从ADR累及的系统或器官来看,由该类药物引起ADR以神经系统损害最为常见,临床表现包括癫痫、锥体外系反应、口舌颊运动综合征^[11]、迟发性运动障碍^[12]、恶性综合征、5-羟色胺综合征等。6例致癫痫的ADR中,有4例是由氟西汀所引起,可能因为连续服用该药后,氟西汀浓度会一过性升高,相应突触部位的5-羟色胺浓度一过性升高,使得神经元出现短暂的异常放电,引起癫痫发作。但随着神经元敏感性的增加,而患者并没有器质性病变,异常放电将中断,使癫痫自行缓解^[13]。鉴于SSRI有诱发癫痫的风险,应逐渐增加患者的用药剂量,具有癫痫病史的患者慎用,如必须使用,应密切监护,保证患者用药安全。本次调查中,还有4例锥体外系反应ADR发生,可能由于SSRI可以激动人体内的5-羟色胺受体,使黑质-纹状体通路多巴胺的释放受到抑制,增强与其联用的抗精神病类药物的多巴胺受体阻断作用,而增加锥体外系反应等ADR的发生率。因此,在使用SSRI时,一旦发生锥体外系反应,应减少用量或换用其他类抗抑郁药,针对肌张力障碍症状应用抗胆碱能药苯海索对症治疗,针对静坐不能症状应用普萘洛尔或苯二氮草类药物对症治疗^[16]。另外,SSRI还可以引起重度胆汁淤积型黄疸、严重脱发^[14]、蛋白尿^[15]等少见不良反应,也应引起临床足够的重视。

综合来看,由于受到个体差异、诊断标准和医

疗水平的差异等诸多因素的影响,不同地区对ADR的判断和治疗存在较大不同。另外,SSRI引发的ADR多具有迟发性,因此有时难以区分ADR症状与临床其他病症。因此,对SSRI引发ADR的分析评价有待于今后进一步研究探讨。

参考文献

- [1] 颜文伟. 临床精神药理学 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 139.
- [2] 黄伟侨, 杨 威, 吴丽华. 广东省75家医院2005-2007年抗抑郁药应用分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(18): 1611-1614.
- [3] 王惠明, 师 会. 盐酸帕罗西汀联合天丹通络胶囊治疗脑卒中后抑郁症的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(6): 635-638.
- [4] 范 毅. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 126-129.
- [5] 赵芳霞, 王怀海, 何 宏. 帕罗西汀致迟发性运动障碍3例 [J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(3): 216.
- [6] 冯彦虎, 黄晓俊. 帕罗西汀致重度胆汁淤积型黄疸 [J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(4): 290-291.
- [7] 赵玉武, 陈静炯, 薛 波, 等. 联合应用盐酸帕罗西汀、氯硝安定和黛立新引起神经阻滞剂恶性综合征1例病例报道 [C]. 第九次全国神经病学学术大会论文汇编. 广州: 中华医学会神经病学分会, 2006: 527.
- [8] 赵新慧, 温进哲, 袁 芳. 草酸艾司西酞普兰预防卒中后抑郁的临床观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(3): 269-272.
- [9] 王长海. 氟西汀致5-羟色胺综合征8例 [J]. 实用医药杂志, 2007, 24(6): 691.
- [10] 黄韶清, 邱泽武. 药物引起的5-羟色胺综合征及其治疗 [J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(4): 243-246.
- [11] 白云洋, 张婷婷. 盐酸帕罗西汀与氢溴酸西酞普兰致口-舌-颊三联征1例 [J]. 大连医科大学学报, 2012, 34(6): 625-627.
- [12] 张婷婷, 白云洋, 韩丽彤, 等. 盐酸帕罗西汀致迟发性运动障碍1例 [J]. 临床精神医学杂志, 2012, 22(3): 208-208.
- [13] 孙艺平, 张万秦, 王 尧, 等. 神经生物化学与分子生物学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 416-417.
- [14] 郝 伟. 精神病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 207.
- [15] 许来好. 氟西汀所致严重脱发1例报告 [J]. 四川精神卫生, 2006, 19(4): 259-259.
- [16] 计 成, 王维敏, 张海霞. 氟西汀致蛋白尿1例 [J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(1): 58-59.