

2014—2016年武汉大学人民医院脑器质性精神病药物使用情况分析

王丽萍, 曾俊芬, 宋金春

武汉大学人民医院 药学部, 湖北 武汉 430060

摘要: **目的** 了解武汉大学人民医院抗精神病药物的使用情况, 为医护人员提供参考。**方法** 选取武汉大学人民医院 2014 年 9 月—2016 年 9 月 154 份脑器质性精神病患者病历进行回顾性分析, 对患者的性别、年龄、病因、用药方案、抗精神病药物的使用情况以及不良反应进行分类统计。**结果** 154 例脑器质性精神病患者中, 男性多于女性; 年龄多是大于 40 岁的中老年患者; 病因复杂, 多集中在脑血管疾病、脑萎缩、脑白质病 3 大原因; 精神病表现综合征主要为精神病性症状, 脑器质性精神病治疗方案多采用精神药物联用的方案, 且奥氮平是临床上最常用的脑器质性精神病的治疗药物。**结论** 从药物流行病学角度考察了武汉大学人民医院脑器质性精神病的药物利用模式, 对临床制订抗精神病药物治疗方案有积极意义。

关键词: 精神病药物; 脑器质性精神病; 药物利用模式; 药物流行病学

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)02-0327-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.039

Analysis on utilization of antipsychotic drugs used for brain organic mental disorders in Renmin Hospital of Wuhan University from 2014 to 2016

WANG Li-ping, ZENG Jun-fen, SONG Jin-chun

Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: Objective To realize the utilization of antipsychotic drugs in Renmin Hospital of Wuhan University, in order to provide a reference for medical staff. **Methods** Records of 154 patients with brain organic mental disorder in Renmin Hospital of Wuhan University from September 2014 to September 2016 were analyzed. Gender, age, etiology, drug programs, utilization of antipsychotic drugs, and drug adverse reactions were classified statistically. **Results** In patients (154 cases) with brain organic mental disorders, men were more than women, and patients above 40 years old were more focused. Etiology was complex, and more were focused on cerebrovascular diseases, cerebral atrophy, and leukoencephalopathy. Psychotic symptoms were the main form of organic mental disorder. Most patients with brain organic mental disorder used more than one antipsychotic drug. Additionally, olanzapine was the most common administrated drug in the hospital. **Conclusion** The drug utilization pattern of antipsychotics in Renmin Hospital of Wuhan University is discussed in the view of drug epidemiology, and it may have positive meaning for clinic to make antipsychotic medication for organic mental disorders.

Key words: antipsychotics; brain organic mental disorder; drug utilization pattern; drug epidemiology

脑器质性精神病是一类由脑组织病变引起的精神症状的疾病, 属于临床常见疾病, 主要表现为焦虑、抑郁、精神恍惚、意识模糊等, 严重影响了患者及其家属的身心健康和生活质量, 同时也给社会安全带来不确定因素^[1-2]。武汉大学人民医院精神卫生中心是国家临床重点专科, 也是湖北省精神医学/临床心理学医疗、教学、科研、培训和公共卫生中心, 在治疗脑器质性精神病过程中积累了丰富的临床经验。本研究对武汉大学人民医院 2014 年 9 月 1 日—2016 年 9 月 30

日脑器质性精神病患者性别、年龄、病因、抗精神病药物的使用情况以及不良反应进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过武汉大学人民医院的网络信息系统数据库提取 2014 年 9 月 1 日—2016 年 9 月 30 日的 154 份脑器质性精神病患者的出院病历。

1.2 方法

对 154 份病历通过逐一翻阅进行回顾性分析,

收稿日期: 2016-10-25

作者简介: 王丽萍, 女, 研究方向为临床药理学和遗传药理学。Tel: 15527837237 E-mail: lpwang2009@163.com

录入相关信息,包括患者的性别、年龄、病因、抗精神病药物的使用情况以及不良反应等,再运用 Excel 2007 对各项信息进行分类汇总。采用 WHO 推荐的限定日剂量(DDD)、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)、用药金额和相应的排序作为分析指标。本研究的 DDD 值源于 WHO “ATCDDD Database”,未收载品种参考药品说明书常规剂量,复方制剂美利曲辛/氟哌噻吨根据主要成分美利曲辛的量计算。分析指标区间值按中位数计算。DDDs 数值越大,提示该药使用频度越高;DDC 反映患者使用该药的日均费用,代表药品的使用成本,DDC 数值越大,提示患者的经济负担越重^[3-4]。

DDDs=某药品的年消耗量/该药品的 DDD 值

DDC=某药的年销售金额/该药品的 DDDs 值

2 结果

2.1 脑器质性精神障碍患者的性别和年龄分布

154 例脑器质性精神障碍患者中,男 83 例,占 53.9%,女 71 例,占 46.1%。就发病年龄而言,多为中老年人群(41~90 岁),见表 1。

2.2 脑器质性精神障碍患者的病因分布

器质性精神障碍患者的发病原因复杂,以患有一种脑部疾病居多,共有 75 例,占 48.70%,2、3 种脑部疾病患者次之,分别为 43、28 例;脑血管疾病是最常见的脑器质性精神障碍病因,有 112 例,占 72.73%,其次为脑萎缩和脑白质病,分别有 65、30 例,占 42.21%、19.48%,见表 2。

表 1 脑器质性精神障碍患者的年龄分布

Table 1 Age distribution of brain organic mental patients

年龄/岁	例数/例	构成比/%
10~20	4	2.60
21~30	9	5.84
31~40	7	4.55
41~50	23	14.94
51~60	31	20.13
61~70	39	25.32
71~80	24	15.58
81~90	16	10.39
≥91	1	0.65
合计	154	100.00

表 2 脑器质性精神障碍患者的病因分布

Table 2 Etiology distribution of brain organic mental patients

病因	病名	例数/例	构成比/%	病因	病名	例数/例	构成比/%
1 种	脑血管疾病	39	25.32		脑萎缩+脑垂体疾病	1	0.65
	脑外伤	6	3.90		脑血管疾病+脑垂体疾病	1	0.65
	颅内感染	8	5.19		合计	43	27.92
	脑肿瘤	4	2.59	3 种	脑血管疾病+脑白质病+脑萎缩	15	9.74
	脑萎缩	10	6.49		两种脑血管疾病+脑萎缩	2	1.30
	脑白质病	2	1.30		两种脑血管疾病+癫痫	1	0.65
	癫痫	2	1.30		脑血管疾病+脑萎缩+脑肿瘤	1	0.65
	帕金森综合征	1	0.65		脑血管疾病+脑萎缩+囊肿	2	1.30
	脑积水	2	1.30		脑血管疾病+脑萎缩+癫痫	2	1.30
	脑垂体病变	1	0.65		脑血管疾病+脑萎缩+脑积水	1	0.65
	合计	75	48.70		脑血管疾病+脑萎缩+肝性脑病	1	0.65
2 种	脑血管疾病+脑白质病	7	4.55		脑血管疾病+脑内软化灶+颅内感染	1	0.65
	脑血管疾病+脑内软化灶	3	1.95		脑血管疾病+脑萎缩+脑垂体疾病	1	0.65
	脑血管疾病+脑萎缩	17	11.04		脑血管疾病+脑萎缩+脑软化灶	1	0.65
	脑血管疾病+脑外伤	2	1.30		合计	28	18.18
	脑血管疾病+脑内钙化灶	1	0.65	4 种	两种脑血管疾病+脑白质病+脑萎缩	2	1.30
	脑萎缩+脑发育不良	1	0.65		脑血管疾病+脑白质病+脑萎缩+脑内软化灶	2	1.30
	两种脑血管疾病	4	2.60		两种脑血管疾病+脑萎缩+脑垂体疾病	1	0.65
	脑血管疾病+癫痫	1	0.65		脑血管疾病+脑萎缩+脑垂体疾病+癫痫	1	0.65
	脑血管疾病+脑肿瘤	1	0.65		两种脑血管疾病+脑白质病+脑外伤	1	0.65
	脑肿瘤+骨质吸收破坏	1	0.65	5 种以上	合计	7	4.55
	脑萎缩+脑外伤	1	0.65		两种脑血管疾病+脑萎缩+脑内软化灶+	1	0.65
	脑萎缩+癫痫	1	0.65		脑外伤+颅内感染		
	脑萎缩+脑白质病	1	0.65				

2.3 脑器质性精神病患者的用药方案

154 例脑器质性精神病患者中有 8 种精神障碍的综合征, 其中精神病性症状最多, 有 81 例, 占 52.60%。8 种精神障碍表现形式多采用多种精神药物联用方案 (92 例), 构成比为 59.74%; 就精神障碍的综合征而言, 智能障碍、遗忘综合征均有 2 例患者采用两种精神药物联用治疗方案, 意识障碍只有 1 例, 采用的是多种精神药物联用治疗方案, 人格改变采用的是两种或两种以上精神药物联用治疗方案, 混合状态或不典型表现多采用单一精神药物治疗方案, 而精神病性症状、情感 (心境) 障碍、神经症样症状均多采用多种精神药物联用治疗方案, 见表 3。

表 3 脑器质性精神病患者的用药方案

Table 3 Drug programs of patients with brain organic mental patients

类型	单用/例	二联/例	多联/例	合计/例	构成比/%
智能障碍	1	2	1	4	2.60
遗忘综合征	0	2	1	3	1.95
意识障碍	0	0	1	1	0.65
人格改变	0	1	1	2	1.30
精神病性症状	8	27	46	81	52.60
情感 (心境) 障碍	4	11	36	51	33.11
神经症样症状	1	0	3	4	2.60
以上症状的混合状态或不典型表现	4	1	3	8	5.19
合计	18	44	92	154	100.00
构成比/%	11.69	28.57	59.74	100.00	

2.4 脑器质性精神病药物的使用情况

化学结构相同、不同厂家生产、不同剂型的药物记为一种药物。就使用例数而言, 奥氮平最多, 为 116 例, 使用率为 75.32%, 其次是丙戊酸钠, 为 68 例, 使用率为 44.16%, 阿普唑仑、利培酮和阿立哌唑也是常用的抗精神病药物, 分别为 44、42、32 例, 使用率分别为 28.57%、27.27%、20.78%; 就用药频度而言, 奥氮平的 DDDs 最高, 为 1 316.11, 其次是丙戊酸镁、丙戊酸钠、阿立哌唑和利培酮, 而帕罗西汀的 DDDs 最低, 仅为 2.00; 就限定日费用而言, 帕利哌酮的 DDC 最高, 为 44.94, 其次是奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和利培酮, 阿普唑仑的 DDC 最低, 仅为 0.1, 见表 4。

2.5 不良反应

因使用精神药物有 60 例患者出现不良反应, 其中 12 例患者出现两种或两种以上的不良反应, 46 例锥体外系反应, 3 例头晕, 1 例头昏, 2 例头痛, 1 例脑鸣, 7 例嗜睡, 3 例呕吐, 1 例排尿困难, 11 例便秘, 2 例下肢水肿, 1 例眼痛, 均采用两种或两种以上精神药物治疗方案, 精神障碍的发作形式主要是精神病性症状和情感 (心境) 障碍, 分别为 34 例和 16 例, 共占 83%。

3 讨论

武汉大学人民医院收治的 154 例住院脑器质性神经病患者从性别看, 男性多于女性; 好发人群为中老年人; 病因复杂, 多集中在脑血管疾病、脑萎缩、脑白质病 3 大原因, 且多种脑部病变共同导致精神障碍的病例居多, 占 51.30%; 精神障碍的表现综合征主要为精神病样症状, 占 52.60%, 精神障碍的表现综合征决定精神药物的选择, 本研究中奥氮平作为第 2 代非典型抗精神病药物, 成为控制脑器质性精神病首选药物; 就精神药物选择而言, 最常用药物是奥氮平, 丙戊酸镁、阿普唑仑分列第 2、3 位。DDDs 最高的是奥氮平, 丙戊酸镁、丙戊酸钠分列 2、3 位; 帕利哌酮对脑器质性精神病患者造成的经济负担最重, 奥氮平、喹硫平分列第 2、3 位。本研究中仅 1 种精神药物即可控制病情发生的比率仅为 11.69%, 临床上对精神药物的使用十分谨慎, 脑器质性精神病患者通常采用作用机制不同的精神药物控制病情, 因此药物的相互作用和不良反应的发生与处理成为精神药物合用的焦点。

本研究中, 奥氮平、丙戊酸镁、阿普唑仑、利培酮、阿立哌唑是常用的治疗精神病药物, 且患者多联用精神药物控制病情, 为此了解常用药物相互作用十分必要, 奥氮平、阿普唑仑、利培酮、阿立哌唑的主要代谢酶均是细胞色素 P450 酶, 分别为 CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6 和 CYP2D6, 而丙戊酸镁主要由葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 和 β -氧化途径代谢, 若患者在使用上述药物的基础上联用其他精神药物, 需注意是否为本药物的代谢酶诱导剂、抑制剂或底物, 以防止发生加速或延缓此药物代谢, 影响药效的发挥^[5-11]。另外, 线粒体 DNA 聚合酶 (POLG) 基因的 A467T、W748S、Q1236H 突变与丙戊酸钠引起的肝毒性有较强关联性^[12-14], FDA 建议患者使用丙戊酸前进行 POLG 基因检测, 避免不良反应的发生。本次回顾性分析研究中, 共有 60 例

表4 脑器质性精神病精神药物的使用情况

Table 4 Usage of antipsychotic drugs used for brain organic mental disorders

分类	药物名称	例数/例	使用率/%	DDD/mg	用量/mg	金额/元	DDDs	DDDs 排序	DDC	DDC 排序
抗精神病药	利培酮	42	27.27	5	1 184	4 950.62	236.70	5	20.92	5
	阿立哌唑	32	20.78	15	4 955	7 912.77	330.33	4	23.95	4
	氯氮平	3	1.95	300	725	2.61	2.42	34	1.08	29
	奥氮平	116	75.32	10	13 161	44 302.43	1 316.11	1	33.66	2
	舒必利	6	3.90	800	10 000	5.00	12.50	24	0.40	31
	氨磺必利	8	5.19	400	32 900	1 686.82	82.25	9	20.51	6
	氟哌啶醇	7	4.55	8	382	220.99	47.75	14	4.63	23
	氯丙嗪	2	1.30	300	1 200	0.96	4.00	31	0.24	34
	丙戊酸钠	14	9.09	600~1 200	189 430	649.38	157.86~315.72	3	2.06~4.11	26
	喹硫平	14	9.09	400	20 438	1 457.04	51.09	13	28.52	3
	帕利哌酮	3	1.95	6	261	1 954.92	43.50	16	44.94	1
	齐拉西酮	1	0.65	80	600	92.70	7.50	28	12.36	11
抗抑郁药	安非他酮	4	2.60	150~225	4 950	221.10	22.00~33.00	19	6.7~10.05	16
	曲唑酮	5	3.25	300	1 625	106.26	5.42	30	19.61	7
	西酞普兰	9	5.84	20	1 870	980.42	93.50	8	10.49	15
	舍曲林	7	4.55	50	5 560	612.92	111.20	7	5.51	19
	文拉法辛	4	2.60	100	2 475	284.46	24.75	21	11.49	12
	氟伏沙明	5	3.25	100	2 650	142.04	26.50	20	5.36	20
	阿米替林	1	0.65	75	288	1.80	3.83	32	0.47	30
	米安色林	3	1.95	60	510	91.63	8.50	26	10.78	14
	帕罗西汀	1	0.65	20	40	10.44	2.00	35	5.22	21
	氟西汀	2	1.30	20	450	244.72	22.50	22	10.88	13
	米氮平	4	2.60	30	480	204.80	16.00	23	12.80	10
催眠镇静药	阿普唑仑	44	28.57	1	221	22.08	220.60	6	0.10	35
	地西洋	9	5.84	10	686	22.84	68.55	10	0.33	32
	氯硝西洋	26	16.88	8	382	153.25	47.69	15	3.21	25
	劳拉西洋	5	3.25	3	21	16.80	8.20	27	2.05	27
	艾司唑仑	14	9.09	3	166	73.04	55.33	11	1.32	28
	坦度螺酮	6	3.90	30~60	2 200	752.40	36.67~73.33	12	13.68	9
	丁螺环酮	1	0.65	30	185	31.45	6.17	29	5.10	22
	唑吡坦	10	6.49	10	400	131.60	40.00	18	3.29	24
抗焦虑与 抑郁药	美利曲辛/ 氟哌噻吨	1	0.65	20	70	22.61	3.50	33	6.46	17
	艾司西酞普兰	3	1.95	10	125	217.23	12.50	24	17.38	8
抗躁狂药	丙戊酸镁	68	44.16	400~1 200	610 800	4 350.32	509.00~1 527.00	2	2.85~8.55	18
	碳酸锂	8	5.19	600~2 000	37 000	8.88	18.50~61.67	17	0.14~0.48	33

患者发生不良反应,且多集中在神经系统和消化系统,临床医生对患者发生的不良反应作出及时、有效的对症处理,减轻了患者痛苦,提高其依从性。如,46例锥体外系反应患者中有44例给予口服苯海索片,2例注射氢溴酸东莨菪碱针剂对症治疗,便秘患者给予口服酚酞片或肛门给予开塞露,呕吐患者加服铝碳酸镁等。

本次对精神科的精神药物使用情况分析是从药物流行病学角度进行的药物利用模式研究,由于患者多为中老年人群,大多同时患有其他慢性疾病,如高血压、糖尿病等,精神药物常见的不良反应如体位性低血压、糖尿病未能在本研究中发现。同时,由于脑器质性精神病患者大多睡眠质量堪忧,临床通常给予右佐匹克隆提高睡眠质量,作为治疗辅助药物未在本研究讨论范围中。本次回顾性研究中精神障碍的综合症类型多是精神病性症状和情感(心境)障碍,占85.71%,其他综合症类型数量偏少,今后还需进行更大样本量、更长时间的针对精神药物的脑器质性精神病例搜集。本研究对今后临床制订精神药物治疗方案有一定的参考意义。

参考文献

- [1] 温 健,刘维刚.脑器质性精神障碍患者临床表现及脑CT特征[J].继续医学教育,2014,28(12):110-112.
- [2] 李雪荣.慢性脑器质性疾病[J].国外医学:精神病学分册,1979(1):12-16.
- [3] 任媛媛,高 宁,杜晓琅,等.2010—2015年天津市肿瘤医院植物来源的抗肿瘤药及其衍生物类药物使用情况分析[J].现代药物与临床,2016,31(10):1662-1667.
- [4] 韩 璐,曾力楠,郭远超,等.329例汶川地震妇女儿童伤病员药物利用分析[J].中国循证医学杂志,2009,9(3):265-272.
- [5] Urichuk L, Prior T I, Dursun S, *et al.* Metabolism of atypical antipsychotics: Involvement of cytochrome P450 enzymes and relevance for drug-drug interactions [J]. *Curr Drug Metab*, 2008, 9(5): 410-418.
- [6] Chu X M, Zhang L F, Wang G J, *et al.* Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(10): 1395-1401.
- [7] Devane C L. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2003, 37(Suppl 2): 25-42.
- [8] Ferraro T N, Buono R J. The relationship between the pharmacology of antiepileptic drugs and human gene variation: an overview [J]. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(1): 18-36.
- [9] Molanaei H, Stenvinkel P, Qureshi A R, *et al.* Metabolism of alprazolam (a marker of CYP3A4) in hemodialysis patients with persistent inflammation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(5): 571-577.
- [10] 曹亚杰,郭 歆,程泽能.镇静催眠药与其他药物的相互作用[J].中南药学,2006,4(1):62-66.
- [11] Kim J R, Seo H B, Cho J Y, *et al.* Population pharmacokinetic modelling of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in psychiatric patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(6): 802-810.
- [12] Naviaux R K, Nguyen K V. POLG mutations associated with Alpers syndrome and mitochondrial DNA depletion [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(3): 491.
- [13] Tzoulis C, Engelsens B A, Telstad W, *et al.* The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748SPOLG mutations: a study of 26 cases [J]. *Brain*, 2006, 129(7): 1685-1692.
- [14] Stewart J D, Horvath R, Baruffini E, *et al.* Polymerase gamma gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity [J]. *Hepatology*, 2010, 52(5): 1791-1796.