

氟哌啶醇致不良反应的文献分析

田丹丽¹, 黄红娜², 张建红³, 朱立勤^{1*}

1. 天津市第一中心医院, 天津 300192

2. 天津市西青医院, 天津 300380

3. 天津市第四中心医院, 天津 300140

摘要: **目的** 探讨氟哌啶醇所致不良反应(ADR)的发生原因、规律、特点,为临床安全、合理用药提供参照。**方法** 检索1989年1月—2017年7月中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)及PubMed数据库收录的全部中医药期刊,收集报道氟哌啶醇致不良反应的文献进行统计和分析。**结果** 共检索到94篇文献,122例病例。男性明显多于女性,年龄集中在18~40岁。用药1~7d出现ADR的例数最多,占45.10%。氟哌啶醇引发的不良反应主要涉及神经系统、心血管系统、皮肤损害,其中神经系统损害的患者63例,占51.6%,所占比例最高。心血管系统和皮肤损害ADR占比分别为14.8%、10.7%。**结论** 氟哌啶醇引发的不良反应较为常见,临床应重视氟哌啶醇不良反应的危害性,加强药学监护,尽量避免或减少其所致不良反应的发生,确保患者用药安全。

关键词: 氟哌啶醇; 不良反应; 文献分析

中图分类号: R971; 969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)01-0189-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.042

Literature analysis of adverse reactions induced by haloperidol

TIAN Dan-li¹, HUANG Hong-na², ZHANG Jian-hong³, ZHU Li-qin¹

1. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

2. Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

3. Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China

Abstract: Objective To investigate the reasons, rules, and characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by haloperidol, so as to provide references for clinical safe and rational use of drugs. **Methods** Chinese Academic Journal (online), Wangfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), and PubMed databases were retrieved from January 1989 to July 2017, and the documents of ADR induced by haloperidol were analyzed and discussed. **Results** A total of 94 literatures with 122 patients were retrieved. Men with ADR induced by haloperidol were more than women, and the ages of patients were mainly 18 — 40 years old. The most cases (45.1%) occurred in the medication during 1 — 7 days. ADR induced by haloperidol mainly occurred in nervous system, cardiovascular system, and skin damage, in which nervous system took the most ratios (63 cases, 82.69%). The constituent ratio of cardiovascular system and skin damage were 14.8% and 10.7%, respectively. **Conclusion** ADR induced by haloperidol is common in clinic. Importance should be attached to the danger of ADR induced by haloperidol and pharmaceutical care should be strengthened, to avoid or reduce the incidence of ADR to ensure medication safety.

Key words: haloperidol; adverse drug reaction; document analysis

精神病是指患者大脑功能活动发生紊乱,使其出现严重的心理障碍,同时精神活动包括认知、行为、情感和意志等出现明显异常。目前临床上药物治疗是精神病治疗的主要方法之一。氟哌啶醇为丁

酰苯类抗精神疾病药的主要代表^[1],适用于各种慢性精神分裂症、焦虑性神经、Tourette 综合征等各种精神病^[2-3]。随着本品在临床上的广泛应用,其不良反应的报道也日渐增多。但多为个案报道,目

收稿日期: 2017-08-04

作者简介: 田丹丽,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学。Tel: (022)23626417 E-mail: 279050230@qq.com

*通信作者 朱立勤,女,博士,主任药师,研究方向为临床药学。Tel: (022)23626417 E-mail: zqlq0713@aliyun.com

前尚无系统性的研究报道。本文通过计算机文献检索系统,对其不良反应(ADR)加以整理和分析,旨在探讨和研究氟哌啶醇致 ADR 的特点,以期为临床更安全合理地使用该药物提供有价值的信息。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“haloperidol”为关键词检索 Pubmed 数据库,以“氟哌啶醇”为检索词,检索中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普),年限为 1989 年 1 月—2017 年 7 月。选择符合条件的 ADR 个案报道 94 篇,共涉及 122 个研究对象。

1.2 文献纳入及排除标准

根据我国药品 ADR 因果关系评价原则,符合 ADR 评定标准作为入选条件^[4]。排除标准:(1)非病例报道;(2)综述或总结中涉及此研究的文献;(3)个案报道资料不全;(4)重复报道。

1.3 统计学方法

ADR 所涉及的患者性别、年龄、ADR 发生时间及预后、累及系统或器官及临床表现方面的有效信息,应用 Excel 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

122 例 ADR 中,男性 88 例,构成比为 72.1%;女性 34 例,构成比为 27.9%。从年龄结构来看,最小年龄为 6 岁,最大年龄为 88 岁,18~40 岁患者更易发生 ADR,构成比为 60.7%,见表 1。

2.2 ADR 发生时间

122 例 ADR 中,发生时间最短的是用药 10 min 就出现的 ADR,为心动过缓,最长的在间歇用药总疗程达 3.5 个月后出现贫血合并血小板减少性紫癜。用药时间在 1~7 d (55 例) 出现 ADR 占比最大,为 45.1%,见表 2。

表 1 性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
<18	14	3	17	13.9
18~40	51	23	74	60.7
41~64	21	7	28	22.9
≥65	2	1	3	2.5
合计	88	34	122	100.0
构成比//%	72.1	27.9	100.0	

表 2 ADR 发生的时间分布

Table 2 Time distribution of ADR

用药时间	例数/例	构成比/%
<1 h	11	9.0
1~24 h	24	19.7
1~7 d	55	45.1
8~14 d	12	9.8
15~21 d	7	5.7
>21 d	13	10.7
合计	122	100.0

2.3 ADR 累及器官或系统及临床表现

所纳入的 122 例 ADR 中,氟哌啶醇的临床表现累及多个系统,主要涉及神经系统、心血管系统、皮肤损害,其中神经系统损害的患者 63 例,构成比最高,为 51.6%,见表 3。

2.4 ADR 预后

122 例 ADR 病例中,有 3 例患者死亡,其余通过停药或对症治疗,症状好转或恢复正常。

3 讨论

3.1 ADR 与性别的关系

不良反应发生率男性明显高于女性,这可能与男性精神病的发病率高于女性,男性用药率大于女性有关。

3.2 ADR 与年龄的关系

统计显示,122 例 ADR 病例中,18~40 岁有 74 例,占 60.7%,中青年患者更易发生 ADR。精神分裂症的发病人群主要为青壮年,因而使用氟哌啶醇的患者人群以 18~40 岁为主,可能与此有关。

3.3 ADR 与发生时间的关系

根据本次统计结果来看,使用氟哌啶醇在用药 1~7 d 发生 ADR 数量最多,占 45.1%。因此建议在用药 1~7 d 应密切监测患者用药后的反应,做到早发现、早解决,避免严重不良反应的发生。

3.4 ADR 累及器官或系统及临床表现

由表 3 可以看出,氟哌啶醇不良反应以神经系统最多,其中恶性综合征、锥体外系反应较为常见。锥体外系主要为协助锥体系完成随意运动,并维持肌张力。其中存在着几种重要的神经递质:多巴胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸和 5-羟色胺。正常情况下,它们互相制约,互相协调,共同完成锥体外系的功能活动。当某些因素(如药物)影响了它们之间的平衡,可出现一系列锥体外系功能紊

表3 ADR累及器官或系统及临床表现

Table 3 Organ/system involved in ADR and clinical manifestations

累及器官或系统	例次/例	构成比/%	主要临床表现及例次(例)
肝胆系统	4	3.3	肝功能损害(4)
神经系统	63	51.6	恶性综合征(17)、眩晕(1)、意识障碍(10)、锥体外系(22)、癫痫(5)、三痛症(2)、惊恐样发作(2)、急性脑综合征(1)、持续性行走困难(1)、木僵状态(1)、过度镇静(1)
泌尿系统	6	4.9	急性肾功能衰竭(1)、血尿(1)、尿潴留(4)
血液系统	3	2.5	血小板减少性紫癜(2)、再生障碍性贫血(1)
呼吸系统	2	1.6	呼吸肌运动障碍(1)、药物诱导性肺炎(1)
视觉损害	5	4.1	亚急性视力下降(1)、幻视(1)、急性眼外肌痉挛(1)、球后视神经炎(2)
皮肤损害	13	10.7	剥脱性皮炎(1)、皮疹(12)
心血管系统	18	14.8	心动过缓(5)、心律失常(6)、血压下降(1)、阿斯综合征(1)、心跳骤停(1)、心肌酶升高(2)、游走性心律(2)
生殖系统	2	1.6	性欲低下(1)、阴茎异常勃起(1)
其他	6	4.9	右下肢深静脉血栓(1)、髋关节疼痛(1)、猝死(1)、撤药综合征(1)、低钾血症(1)、双颞下颌关节脱位(1)
合计	122	100.0	

乱的症状。氟哌啶醇通过阻断多巴胺受体，使胆碱能神经兴奋性相对占优势而致锥体外系反应^[5-6]。本药的半衰期较长，为13~35 h，用药后不立即出现锥体外系反应，易被忽视。所以使用此药时，必须注意剂量个体化，宜从小剂量开始。

本次调查中，氟哌啶醇的心血管系统和皮肤损害ADR占比分别为14.8%、10.7%，心血管系统主要表现为心动过缓、心律失常，分析可能与氟哌啶醇为强有力的多巴胺能阻滞剂，在发挥治疗作用的同时也影响了神经递质多巴胺和乙酰胆碱间的平衡状态，乙酰胆碱相对占优势，表现为心跳减慢。研究发现，氟哌啶醇能直接作用于心脏，呈剂量相关性减慢心率，延长兔心房、心室不应期的作用^[7]。在动物模型实验中，氟哌啶醇能够阻滞参与动作电位复极过程的IKr通道，从而导致QT/QTc延长，QT/QTc延长可导致各种心律失常，甚至出现尖端扭转性室速、室颤等恶性心律失常^[8]。因此，临床中应密切观察患者躯体情况，定期复查心电图，防止因心律失常引起意外。皮肤损害主要表现为皮疹，其引起过敏的机制尚未清楚，其发生机制可能为氟哌啶醇作为半抗原与身体的组织蛋白结合产生的变态反应。临床工作中不应忽视，若出现上述副反应，

应立即停药并予以抗过敏治疗。

虽然氟哌啶醇经肝代谢，活性代谢物为还原氟哌啶醇，大约15%由胆汁排出，但氟哌啶醇导致肝损伤较罕见。122例ADR中，出现肝功能损害4例，且肝酶升高具可逆性，停药后可逐步恢复正常。其他ADR大多为泌尿、血液、视觉损害，主要表现为尿潴留、血小板减少性紫癜、视神经炎等。少数严重ADR患者伴有猝死、急性肾功能衰竭、呼吸肌运动障碍等。此外，极少数患者出现药物诱导性肺炎^[9]、双颞下颌关节脱位^[10]、髋关节疼痛^[11]、撤药综合征^[12]等ADR，对于这些临床少见不良反应，医护人员更应该给予关注，并采取积极的措施，减少不良反应带来的伤害。

随着氟哌啶醇的临床应用日益广泛，越来越多的ADR也日渐显现。临床医生只有严格按照适应症和用法用量使用药物，充分地了解氟哌啶醇的ADR和防治措施，才能最大限度降低地ADR的发生，从而保证患者的用药安全。

参考文献

[1] 杨维君,何金森. 国产氟哌啶醇治疗精神病 [J]. 天津医药, 1978, 6(5): 202-204.
 [2] 李尚明, 张培琰, 张向阳, 等. 氟哌啶醇对慢性精神分

- 裂症患者泌乳素的影响 [J]. 临床精神医学杂志, 1999 9(3): 133-1344.
- [3] 刘健, 潘以正, 蒋正言, 等. 托吡酯与氟哌啶醇治疗 Tourette 综合征疗效的对照研究 [J]. 中华精神科杂志, 2004, 37(2): 107-110.
- [4] 蒋学华, 丁虹, 杨帆, 等. 临床药理学导论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 208.
- [5] 龚巧燕, 李健, 唐尧. 氟哌啶醇合并莫西沙星致锥体外系反应 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(9): 787.
- [6] 李立红, 郭华庭, 余玉琴. 氟哌啶醇致锥体外系反应 2 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(36): 4477.
- [7] 王水珠, 潘冬青, 邱汉婴, 等. 氟哌啶醇对离体灌注兔心脏兴奋性的抑制作用 [J]. 汕头大学医学院学报, 2005, 18(4): 197-199.
- [8] 李国辉, 匡琳. 氟哌啶醇肌注后心电图 QT/QTc 间期显著延长 1 例 [J]. 临床精神医学杂志, 2016, 26(2): 141.
- [9] Sato T, Takeichi M. Drug-induced pneumonitis associated with haloperidol. A case report [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 1990, 12(5): 341-343.
- [10] Zakariaei Z, Taslimi S, Tabatabaiefar M A, et al. Bilateral dislocation of temporomandibular joint induced by haloperidol following suicide attempt: a case report [J]. *Acta Med Iran*, 2012, 50(3): 213-215.
- [11] 尹良爽, 陈金波, 汪传超, 等. 氟哌啶醇致髋关节疼痛一例报告 [J]. 精神医学杂志, 2014, 27(4): 305.
- [12] 朱明哲. 氯氮平及氟哌啶醇致新生儿撤药综合征一例 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(10): 796-797.