

孟鲁司特致神经精神不良反应文献分析

惠红岩¹, 周祥², 郭晓鹤³, 邓智建^{1*}

1. 新乡医学院第一附属医院 临床药学科, 河南 新乡 453100

2. 新乡医学院第一附属医院 神经外科一病区, 河南 新乡 453100

3. 新乡医学院第一附属医院 消化内科二病区, 河南 新乡 453100

摘要: **目的** 了解孟鲁司特致神经精神不良反应发生的相关规律、特点, 寻找风险因素, 为临床安全用药提供参考。**方法** 在新乡医学院第一附属医院中国医院药物警戒系统(CHPS v2.0)的药品评价系统中, 通过医嘱检索、病历检索这两个检索维度, 检索2019年1月—2020年2月使用孟鲁司特过程中发生“兴奋”“焦虑”“抑郁”“迷失方向或混乱”“注意力不集中”“噩梦”“幻觉”“失眠”“震颤”“烦躁”“易怒”“梦游”“自杀”“强迫症”“不安”“口吃”“肌肉不自主运动”等神经精神症状的病例; 同时检索万方数字化期刊全文库、中国学术期刊(网络版)、中文科技期刊全文数据库(维普)中孟鲁司特相关神经精神不良反应报道, 合并文献病例与院内病例, 回顾性统计分析患者性别、年龄、原患疾病、用药剂量、合用用药、不良反应表现、发生时间、严重程度、治疗和转归等项目。**结果** 收集院内病例15例, 文献检索获得病例12例, 合计入选病例27例。关联性评价结果显示, “可能有关”4例(14.8%), “很可能”有23例(85.2%); 院内病例统计神经精神不良反应发生率0.33%; 40~65岁年龄段不良事件发生率最高; 13例不良反应无使用孟鲁司特的用药指征; 未发现给药剂量与不良反应发生的相关性; 不良反应表现为焦虑、噩梦、烦躁/激动/言语多、攻击性强较多, 也可见遗尿、头痛头胀、肢体麻木等; 发生时间多在用药后7d以内, 最快的0.5h, 也有延至数周后的可能; 停药后绝大多数可以恢复正常且恢复较快。**结论** 孟鲁司特可能导致神经精神不良反应, 临床应用时需严格把握用药指征, 加强用药监护, 在儿童患者的临床应用中应更加引起关注, 一旦发生不良反应应立即停止使用, 特别是在服药开始后一周内要加强临床观察。相关神经精神不良反应停药后多数可以恢复。

关键词: 孟鲁司特; 神经精神; 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(2020)07-1450-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.036

Literature analysis of neuropsychiatric adverse reactions induced by montelukast

HUI Hong-yan¹, ZHOU Xiang², GUO Xiao-he³, DENG Zhi-jian¹

1. Department of Clinical Pharmacology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453100, China

2. One Ward of Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453100, China

3. One Ward of Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453100, China

Abstract: **Objective** To understand the relevant rules and characteristics of neuropsychiatric adverse reactions induced by montelukast, and to search for risk factors, and provide references for safe drug usage. **Methods** In the pharmacovigilance system (CHPS v2.0) drug evaluation system of First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, the cases occurred in the process of “excited”, “anxiety”, “depression”, “lost or chaos”, “concentration” and “the nightmare” and “illusion”, “insomnia”, “vibration”, “upset”, “angry”, “sleepwalking”, “suicide”, “obsessive compulsive disorder”, “anxiety”, “stuttering”, and “involuntary muscles nerve cases” of using montelukast through the doctor’s advice retrieval and case retrieving these two dimensions were retrieved from January 2019 to February 2020. At the same time, the neuropsychiatric adverse reactions related to montelukast in Wangfang Database,

收稿日期: 2020-05-26

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201702129)

作者简介: 惠红岩, 研究方向为临床药学。E-mail: xiang8zi@163.com

*通信作者 邓智建

Chinese Academic Journal (online), Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP) were searched. The literature cases were combined with the hospital cases. The patients' gender, age, original disease, dosage, combination of drugs, adverse reactions, occurrence time, severity, treatment, and outcome were analyzed retrospectively. **Results** 15 Cases in hospital were collected, and 12 cases were obtained by literature retrieval, and 27 cases were included in total. The results of correlation evaluation showed that 4 cases were "probably related" (14.8%), and 23 cases were "probably related" (85.2%). The incidence of adverse reactions in hospital cases was 0.33%. The incidence of adverse events was highest in the 40 — 65 ages old group. There were 13 cases of adverse reactions without indications of montelukast. No correlation was found between dose and adverse reactions. Adverse reactions include anxiety, nightmares, irritability/agitation/verbal hyperactivity, and more aggression, as well as enuresis, headache, head distension, and limb numbness. The time of occurrence was mostly within 7 d after the use of the drug, and the fastest was half an hour, but also may be delayed to several weeks later. Most of them can return to normal and recover quickly after stopping the drug. **Conclusion** Montelukast may cause neuropsychiatric adverse reactions, therefore clinical application should strictly grasp the indications of drug use and strengthen the monitoring of drug use. In the clinical application of children patients should be more attention, once the occurrence of adverse reactions the use should be immediately stopped, especially within a week after the start of drug use to strengthen the clinical observation. Related neuropsychiatric adverse reactions can be recovered after drug withdrawal.

Key words: montelukast; neuropsychiatric; adverse reactions; literature analysis

孟鲁司特钠是一种白三烯受体拮抗剂,能显著改善哮喘及过敏性鼻炎症状。2020年3月4日,美国食品药品监督管理局(FDA)发布黑框预警:抗哮喘以及抗过敏药物孟鲁司特钠可诱发严重神经精神不良事件,建议限制其用于过敏性鼻炎的治疗。此前多个国家澳大利亚、加拿大、日本、英国对孟鲁司特钠的精神事件风险也曾经提出过警告,说明书的不良反应项中也有相关提示。该药于2002年在中国上市,相关不良事件尤其是神经精神系统方面的报道相对较少,且多为个案报道,发生率及发生情况尚不清楚,中国人群使用孟鲁司特钠的安全性究竟如何?神经精神系统不良反应的发生情况怎么样?本文利用中国医院药物警戒系统(CHPS v2.0)的药品评价功能,收集新乡医学院第一附属医院2019年1月—2020年2月使用孟鲁司特钠过程中疑似发生的神经精神不良事件,并结合中文期刊数据库检索获得的病例进行分析,探讨该不良事件的发生规律和特点,以期为中国人群安全使用孟鲁司特钠提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性分析方法,收集新乡医学院第一附属医院2019年1月—2020年2月患者病历。调查对象的纳入标准:(1)单用或联用孟鲁司特钠进行治疗(不区分生产企业);(2)具有完整的临床资料的(包括既往用药史如既往是否使用孟鲁司特);(3)既往无精神疾病病史;(4)使用孟鲁司特后新出现“兴奋”“焦虑”“抑郁”“迷失方向或混乱”“注意力

不集中”“噩梦”“幻觉”“失眠”“震颤”“烦躁”“易怒”“梦游”“自杀”“强迫症”“不安”“口吃”“肌肉不自主运动”等神经精神症状的。剔除标准:(1)患者临床资料不完整;(2)任何伴有神经精神疾病病史的;(3)能用疾病的临床表现明确解释的。

1.2 方法

在新乡医学院第一附属医院中国医院药物警戒系统(CHPS v2.0)的药品评价系统中,进入评价方案试验,在医嘱检索这一检索维度输入关键词“孟鲁司特”,在病历检索这一检索维度输入关键词“兴奋”“焦虑”“抑郁”“迷失方向或混乱”“注意力不集中”“噩梦”“幻觉”“失眠”“震颤”“烦躁”“易怒”“梦游”“自杀”“强迫症”“不安”“口吃”“肌肉不自主运动”,逻辑运算符为“or”,两个检索维度之间的逻辑运算符为“and”。从评价方案已筛选出的入组病例中获取患者性别、年龄、原患疾病、使用孟鲁司特的剂量及疗程、发生神经精神不良事件的具体表现(起始症状、出现时间、严重程度、治疗和转归等)

1.3 文献检索

以“孟鲁司特钠”“不良反应”为关键词,检索万方数字化期刊全文库、中国学术期刊(网络版)、中文科技期刊全文数据库(维普),检索时限为2002年1月1日—2020年2月28日。对神经精神相关不良事件的文献进行追溯并进行个例的提取分析。

1.4 文献纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合《药品不良反应报告和监测管理办法》中的药品不良反应判断标准^[1];(2)

干预措施为孟鲁司特的文献；(3) 研究类型包括个案分析、安全评价、综述分析。排除标准：(1) 个案中明确没有神经精神系统不良反应；(2) 重复的和二次文献研究；临床疗效观察；实验对照研究。(3) 不符合药品不良反应判断标准；(4) ADR 病例报道描述不清或表述不详，无法提取全面信息

1.5 关联性评价

按照诺氏评估量表评价孟鲁司特与神经精神事件的关联性^[2]。根据诺氏评估量表可明确将药物不良反应划分为(1) 确定的：总分值 ≥ 9 分，表明二者因果关系为肯定，即具有客观证据及定量检测数据证实；(2) 很可能：总分值 5~8 分为很可能相关，即具有客观证据或定量检测结果支持；(3) 可能的：总分值 1~4 分为可能有关，即属于既不够被充分证实，又不能够被完全否定的情况；(4) 可疑的：总分值 ≤ 0 为可疑的，即属于偶然的或基本无关联的情况。

1.6 不良反应分级^[3]

轻度：有症状出现，但很轻微；中度：症状稍重，但能很好地耐受，不影响日常活动；重度：影响日常活动，患者难以忍受，需要停药或对症处理。

1.7 统计分析

采用 Microsoft Excel 软件对数据进行统计，分别统计患者性别、年龄、原患疾病、用药剂量、合并用药、神经精神系统不良反应表现、关联性评价、发生时间、分级、治疗和转归等。

2 结果

2.1 病例来源与关联性评价结果

通过本院中国医院药物警戒系统 (CHPS v2.0) 的药品评价系统检索，排除无关病例后共收集到孟鲁司特所致神经精神系统不良反应病例 15 例。检索纳入 11 篇文献，提取病例 12 例。病例关联性评价结果为：临床收集病例及文献检索病例合计 27 例，关联性评价结果显示，“可能有关” 4 例 (14.8%)，“很可能” 有 23 例 (85.2%)。

2.2 患者因素

2.2.1 性别与年龄 临床病例共收集到使用孟鲁司特钠 (片、颗粒、咀嚼片) 的病例 4 503 例，其中 15 例服用后出现神经精神系统相关不良事件，发生率约 0.33%。结合文献检索所得病例，共计 27 例。其中男 15 例，女 12 例，男女比例为 1.25 : 1。年龄最小者 3 岁，最大者 89 岁，其中 40~65 岁年龄段不良事件发生率最高，6~17 岁年龄段发生率最低，

各年龄段发生神经精神不良事件分布情况见表 1。

2.2.2 原患疾病 27 例患者中，原患疾病分别为支气管哮喘 11 例、咳嗽变异性哮喘 1 例、哮喘 2 例、其他 13 例均无使用孟鲁司特的用药指征，如其中 1 例为高血压患者服用贝那普利后出现咳嗽而使用孟鲁司特止咳治疗。见表 2。

2.3 药物因素

2.3.1 孟鲁司特的剂量 27 例患者中，21 例使用剂量为 10 mg，1 次/d，均为 18 岁以上成年人；1 例使用剂量为 20 mg，1 次/d，为 72 岁成年人；3 例使用剂量为 5 mg，1 次/d，年龄分布 6~17 岁；2 例使用剂量为 4 mg，1 次/d，年龄分布 0~6 岁。

2.3.2 合并用药情况 2 例文献无明确提及合并用药，其余 25 例均有合并用药，包括抗炎平喘药、抑酸药、抗菌药物、糖皮质激素、止咳化痰药、降压药等。见表 3。

表 1 孟鲁司特致神经精神不良反应的年龄分布

Table 1 Age distribution of neuropsychiatric adverse reactions induced by montelukast

年龄/岁	n/例	构成比/%
0~6	4	14.8
6~17	1	3.7
17~40	2	7.4
40~65	13	48.1
>65	7	25.9
合计	27	100.0

表 2 孟鲁司特致神经精神不良反应的原患疾病分布

Table 2 Primary disease distribution of neuropsychiatric adverse reactions induced by montelukast

原患疾病	n/例	构成比/%
支气管哮喘	11	40.7
咳嗽变异性哮喘	1	3.7
哮喘	2	7.4
支气管炎	4	14.8
慢性阻塞性肺疾病	3	11.1
支气管扩张症	2	7.4
肺间质病变	1	3.7
睡眠呼吸暂停综合征	1	3.7
高血压	1	3.7
肺部感染	1	3.7
合计	27	100.0

表3 孟鲁司特致神经精神不良反应的合并用药情况

Table 3 Combined drug use of neuropsychiatric adverse reactions induced by montelukast

药品种类	药品名称 (例)	n/例	构成比/%
抗过敏药物	西替利嗪片 (6)、依巴斯汀 (4)、氯雷他定 (2)	12	8.28
化痰药	氨溴索注射液 (6)、乙酰半胱氨酸溶液 (6)、乙酰半胱氨酸泡腾片 (8)、溴己新注射液 (4)	24	16.55
平喘药	复方异丙托溴铵溶液 (8)、多索茶碱注射液 (12)、特布他林注射液 (2)	22	15.17
抗感染药物	头孢西丁 (2)、阿奇霉素 (2)、哌拉西林他唑巴坦 (5)、莫西沙星氯化钠注射液 (3)、 注射用头孢曲松 (2)	14	9.66
抑酸药	注射用泮托拉唑 (4)、注射用奥美拉唑 (6)	10	6.90
中成药	百令胶囊 (9)、痰热清注射液 (3)	12	8.28
雾化或吸入给药	布地奈德混悬液 (14)、布地奈德粉吸入剂 (8)、布地奈德气雾剂 (2)、沙丁胺醇溶液 (14)、 布地奈德福莫特罗粉吸入剂 (2)	40	27.59
其他	阿司匹林肠溶片 (2)、奥司他韦 (2)、辛伐他汀 (1)、重组人胰岛素 (1)、单硝酸异山 梨酯缓释片 (1)、坦索罗辛 (1)、复方阿嗪米特肠溶片 (1)、瑞舒伐他汀钙片 (1)、 硝苯地平缓释片 (1)	11	7.59

2.4 不良反应发生情况

2.4.1 主要表现 表现为焦虑的 10 例；噩梦 2 例；烦躁/激动/言语多/攻击性强 4 例；失眠/睡眠障碍 4 例；双上肢/四肢震颤 2 例；多动/注意力不集中 2 例；遗尿 1 例；小便困难 1 例；剧烈头痛、头胀 1 例；胸闷气喘、肢体麻木 1 例。

2.4.2 不良反应出现时间 孟鲁司特致神经精神不良反应的出现时间主要为 2 h~7d，构成比为 70.4%，见表 4。

表4 孟鲁司特致神经精神不良反应的出现时间

Table 4 Occurrence time of neuropsychiatric adverse reactions caused by montelukast

时间	n/例	构成比/%
≤2 h	3	11.1
2 h~7 d	19	70.4
7~14 d	2	7.4
14~30 d	3	11.1
合计	27	100.0

2.4.3 不良反应分级 根据不良反应分级标准^[3]，27 例神经精神相关不良事件中，重度 15 例；中度 10 例；轻度 2 例。

2.5 治疗和转归

孟鲁司特致神经精神不良反应经停药或药物治疗后，有 24 例是痊愈或好转，未知结局的 2 例，1 例未改善。症状改善的时间有一定差异，较快的停药当天不良反应症状缓解，最长的停药 5 d 好转，

第 8 天相关症状消失。

3 讨论

默克公司对孟鲁司特钠片的所有临床试验进行了回顾性分析^[3]，认为在引起行为相关性不良体验方面，孟鲁司特钠与安慰剂之间差异无统计学意义。但无论是美国、瑞典、法国等国家的调查结果，还是中国，均有孟鲁司特钠引起神经精神不良反应的报道^[4-14]。

孟鲁司特钠可通过血脑屏障，在脑组织中可测到明显的药物浓度。有研究者认为孟鲁司特钠与半胱氨酸白三烯受体结合会产生一氧化氮，其对脑组织有毒性作用，故推测孟鲁司特钠抑制大脑中白三烯受体与神经精神系统不良反应有关^[15]。

为进一步加强对孟鲁司特钠所致神经精神不良反应特点的认识，本文收集院内病例 15 例，文献检索获得病例 12 例，合计入选病例 27 例。院内病例统计神经精神不良反应发生率 0.33%；27 例患者中，男女比例为 1.25:1；40~65 岁年龄段不良事件发生率最高，6~17 岁年龄段发生率最低；13 例不良反应无使用孟鲁司特的用药指征；1 例超给药剂量使用孟鲁司特钠，其余 26 例的使用剂量均按照说明书推荐的使用剂量，未发现给药剂量与不良反应发生的相关性；不良反应表现为焦虑、噩梦、烦躁/激动/言语多、攻击性强较多，也可见遗尿、头痛头胀、肢体麻木等；不良反应的发生时间多在用药后 7 d 以内，最快的 0.5 h，也有延至数周后的可能；按照不良反应的分级标准，轻、中、重度均有，重

度最多,轻度较少,可能与轻度不良反应易被忽视而未上报有关;停药后绝大多数可以恢复正常且恢复较快,这与国外文献经验一致。

4 建议

4.1 严格掌握适应症

27例不良反应中有13例(48.1%)存在无适应症用药的情况,进一步增加了孟鲁司特的使用风险。临床医师应严格掌握适应症,尽量避免或减少神经精神等不良反应的发生。

4.2 加强特殊人群的用药监测

孟鲁司特钠可通过血脑屏障,儿童尤其是婴幼儿,血脑屏障发育尚不完善,可导致兴奋性增高、甚至出现幻觉等。国外于2009年就已经有相关儿童导致幻觉的不良反应报道^[16]。本文中0~6岁儿童有4例发生神经精神不良反应,因儿童在很多情况下无法准确地叙述主观症状,多需要家长的观察才被发现,对于患儿难以表述而家长未能察觉或是家长并未将这些表现视为不良反应如抑郁等,从而可能导致实际发生的不良反应无法被及时发现并记录。一些临床研究文献中更多的报道了儿童使用孟鲁司特所出现的神经精神不良反应^[17]。

综上所述,孟鲁司特在儿童患者的临床应用中应更加引起关注,一旦发生不良反应应立即停止使用,特别是在服药开始后一周内要加强临床观察。

4.3 提出警示

鉴于孟鲁司特钠可能的精神系统不良反应,需要患者、家属、医师、药师均予以关注。使用过程中一旦出现自杀念头和行为,应停止使用孟鲁司特钠,并立刻联系医生或药师;如果出现明显的行为改变或情绪变化(如攻击行为、激越),应向医生或药师咨询。作为药师,应不断提升药师专业素养,加强对患者的药学监护,在患者出现新的症状或病情变化时,应综合分析患者疾病及药物使用情况,及时识别药品不良反应,为临床提供必要的帮助与支持。

参考文献

[1] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 2011.

- [2] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8): 650-652.
- [3] Philip G, Hustad C M, Malice M P, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(4): 699-706.
- [4] 何迎春. 孟鲁司特钠引起不良反应 2 例 [J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 17(1): 54.
- [5] 李金龙, 杨根夫. 孟鲁司特钠致排尿困难 1 例 [J]. 中国现代应用药学, 2008, 25(2): 98.
- [6] 陈金月, 茹爱珍. 患儿遗尿与孟鲁司特钠咀嚼片有关 [J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(3): 157-165.
- [7] 李婷婷, 刘海燕. 孟鲁司特钠咀嚼片相关双上肢震颤 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(4): 245.
- [8] 周宏, 张瑞芬. 一例孟鲁司特钠诱发的精神异常患者的药学监护体会 [J]. 实用药物与临床, 2012, 15(2): 95-96.
- [9] 李学艳, 周晓英. 孟鲁司特钠致精神异常 1 例 [J]. 医药导报, 2011, 30(1): 116.
- [10] 费文晟. 孟鲁司特钠致精神障碍 1 例 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2012, 15(2): 313.
- [11] 蒲昭霞, 李亚伶. 孟鲁司特致儿童兴奋、注意力缺陷 2 例 [J]. 西南国防医药, 2012, 22(6): 604.
- [12] 李蒙, 杨晨, 袁恒杰. 孟鲁司特钠致严重精神系统紊乱 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(2): 121-123.
- [13] 张增珠, 肖汉扬. 孟鲁司特钠片致胸闷伴肢体麻木 1 例 [J]. 中国药师, 2019, 22(11): 2075-2076.
- [14] 王小兵. 口服孟鲁司特钠咀嚼片致幼儿行为异常 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(10): 858.
- [15] Schumock G T, Lee T A, Joo M J, et al. Association between leukotriene-modifying agents and suicide: what is the evidence [J]. *Drug Saf*, 2011, 34(7): 533-544.
- [16] Wallerstedt S M, Brunlof G, Sundstrom A, et al. Montelukast and psychiatric disorders in children [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(9): 858.
- [17] 李文静, 黄南, 祝戎飞. 孟鲁司特钠致儿童患者神经精神系统不良反应临床分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(4): 205-208.