

2017—2020 年天津市安定医院 88 例抗精神分裂症药品不良反应分析

梁容佳

天津市安定医院 药剂科, 天津 300222

摘要:目的 分析天津市安定医院住院患者服用抗精神分裂药物所致不良反应(ADR)的情况与特点,为临床合理用药提供参考依据。方法 对 2017 年 1 月—2020 年 12 月天津市安定医院主动上报至国家不良反应监测中心的与抗精神分裂症药品相关的 88 例 ADR 报告进行分析。结果 产生 ADR 的患者中 31~40 岁年龄段占比最高,致 ADR 药物排名前 3 的为利培酮、奥氮平、氨磺必利,不良反应时间大于 14 d 的案例最多,ADR 累及多个器官和系统,主要涉及神经精神系统和心脑血管,抗精神分裂药物 ADR 临床表现多见于患者产生锥体外系反应。结论 目前临床应用的抗精神分裂药物致 ADR 发生的几率仍然存在,需要加强患者用药期间监测,根据实际情况动态优化用药方案,降低不良反应发生率。

关键词:抗精神分裂药物;药品不良反应;临床表现;合理用药;利培酮;奥氮平;氨磺必利

中图分类号:R971 文献标志码:A 文章编号:1674-5515(2021)09-1950-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.036

Analysis of 88 cases of ADR of anti-schizophrenia drugs in Tianjin Anding Hospital from 2017 to 2020

LIANG Rong-jia

Department of Pharmacy, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China

Abstract: Objective To analyze the situation and characteristics of adverse reactions (ADR) caused by antischizophrenic drugs in Tianjin Anding Hospital, and to provide reference for rational drug use in clinic. **Methods** To analyze 88 ADR reports related to antischizophrenia drugs voluntarily reported to National Adverse reaction Monitoring Center by Tianjin Anding Hospital in from January 2017 to December 2020. **Results** The proportion of ADR patients aged from 31 to 40 was the highest. The top 3 ADR causing drugs were risperidone, olanzapine, and aminosulpiride. The adverse reaction time longer than 14 days was the most common. ADR involves multiple organs and systems, mainly involving the neuropsychiatric system and cardiovascular and cerebrovascular systems. The clinical manifestations of antischizophrenic ADR are more common in patients with extrapyramidal reactions. **Conclusion** At present, the incidence rate of ADR caused by antischizophrenia drugs still exists in clinical application, so it is necessary to strengthen the monitoring of patients during medication, dynamically optimize medication regimen according to the actual situation, and reduce the incidence of adverse reactions.

Key words: antischizophrenic drugs; adverse drug reactions; clinical manifestations; rational drug use; risperidone; olanzapine; aminosulpiride

如今最常见的精神疾病当属精神分裂症,它的病因至今不明,有着严重致残性和高复发性。人们在青壮年时期易患该病,给患者及其家人带来巨大的负担,长期坚持使用抗精神病药物进行治疗为其常用的干预手段^[1]。近年来,由于经济社会发展等因素影响,该病的发病率呈快速上升趋势,由于患者需要长期不间断治疗,药物的安全性显得尤为重要^[2]。抗精神分裂症与一般药物不同,其药理作用

相对复杂,易与其他药物发生相互作用,更容易发生药物不良反应(ADR),而不良反应的出现也是导致患者治疗中断病情反复重要原因^[3-4]。天津市安定医院建筑面积为 78 500 m²,编制床位 1 220 张,是天津市三级甲等精神专科医院,同时也是天津市规模最大、业务种类最全、学科发展最优的精神卫生机构。本研究将天津市安定医院 2017—2020 年上报的 88 例抗精神分裂症药物 ADR 报告进行分

收稿日期: 2021-08-03

作者简介: 梁容佳,女,药师,硕士,研究方向为临床药学。E-mail: liangrongjia@163.com

析和总结,对比分析抗精神分裂药物不良反应发生的影响因素,为指导临床合理用药、安全用药、有效用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据来源于2017年1月—2020年12月天津市安定医院由医生及药师主动上报至国家不良反应监测中心的与抗精神分裂症药品相关的88例ADR报告。

1.2 方法

利用WPS表格软件,将88例ADR案例按照患者的性别年龄、使用药品种类、ADR发生时间、涉及的器官或系统及临床表现、ADR类型与药物品种的关系、临床处理及转归等条件进行逐项分析,对以上88例ADR报告进行回顾性分析。

2 结果

2.1 服用抗精神分裂症药物患者的大体情况

88例抗精神分裂症药物治疗的患者中,男性患者47例,女性患者41例,男女性别比例为1.15:1。年龄最小的仅有15岁,年龄最高为72岁,年龄中位数38岁,平均年龄为41岁。其中31~40岁年龄段占比最高(23.86%),见表1。

表1 患者性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
11~20	6	3	9	10.23
21~30	9	9	18	20.45
31~40	14	7	21	23.86
41~50	4	10	14	15.90
51~60	9	5	14	15.90
61~70	4	7	11	12.50
71~80	1	0	1	1.34
合计	47	41	88	
构成比/%	53.41	46.59		

2.2 用药情况

88例患者中使用方式为口服的有83例,肌肉注射的有5例。引起ADR的口服类药物中利培酮比例最高(31.33%),其次为奥氮平(25.3%);氨磺必利、阿立哌唑、喹硫平、氯氮平占比较小;布南色林、奋乃静、舒必利占比最小。引起ADR的注射类药物中氟哌啶醇占比最高(60%),其次为帕利哌酮(20%)与齐拉西酮(20%),见表2。

表2 抗精神分裂症药物致ADR的药物品种

Table 2 Drug varieties of ADR induced by antischizophrenic drugs

药品品种	进口/例	国产/例	合计/例	构成比/%
利培酮	11	15	26	29.55
奥氮平	1	20	21	23.86
氨磺必利	0	10	10	11.36
阿立哌唑	1	6	7	7.95
喹硫平	3	4	7	7.95
帕利哌酮	6	0	6	6.82
氟哌啶醇	0	3	3	3.41
齐拉西酮	1	2	3	3.41
氯氮平	0	2	2	2.27
布南色林	1	0	1	1.14
奋乃静	0	1	1	1.14
舒必利	0	1	1	1.14
合计	24	64	88	100.00

2.3 用药剂量

口服药品剂量为利培酮1.5~8 mg/d、奥氮平5~20 mg/d、氨磺必利200~1 200 mg/d、阿立哌唑5~30 mg/d、喹硫平100~750 mg/d、帕利哌酮3~9 mg/d、齐拉西酮140~160 mg/d、氯氮平50~300 mg/d、布南色林12 mg/d、奋乃静24 mg/d、舒必利900 mg/d。注射药品用药剂量为氟哌啶醇5~10 mg/d、帕利哌酮150 mg/月、齐拉西酮10 mg/d。以上药物剂量在常规剂量范围,不存在超量情况。

2.4 抗精神分裂症药物所致ADR的发生时间

88例抗精神分裂症药物引起ADR的患者中,用药后当天立即发生不良反应的有6例(6.82%),在用药7 d内发生的有28例(31.82%);在8~14 d内发生的有18例(20.45%);超过14 d的有36例(40.91%)。不良反应时间大于14 d的案例最多,用药当天产生不良反应的案例最少,超过半数不良反应案例集中在1~14 d,见表3。

2.5 抗精神分裂症药物所致ADR累及器官系统及临床表现

88例ADR患者中累及器官和系统包括神经系统、心脑血管、呼吸系统、内分泌系统、血液系统、消化系统、皮肤、肝脏等。其中患者神经系统受到损害的最多,占比59.09%,主要表现为锥体外系反应、迟发性运动障碍、局部颤抖、静坐不能、不宁腿等。心脑血管受损害的数量其次,占比14.77%,

表 3 抗精神分裂症药物相关不良反应发生的时间分布

Table 3 Time distribution of antischizophrenic drug-related adverse reactions

发生时间	n/例	构成比/%
用药当天	6	6.82
1~7 d	28	31.82
8~14 d	18	20.45
>14 d	36	40.91
合计	88	100.00

主要表现为头痛头晕、心律失常、QT 间期延长、心跳加速、低血压、心悸等症状。再次为皮肤受损，占比 10.23%，皮肤受损主要表现为皮疹、水肿、红

肿硬结等，见表 4。

2.6 引起 ADR 的抗精神分裂症药物在临床上的主要表现

引起 ADR 的主要抗精神分裂症药物分别是利培酮 (29.55%)、奥氮平 (23.86%)、氨磺必利 (11.36%)、阿立哌唑 (7.95%)、喹硫平 (7.95%)、帕利哌酮 (6.82%)。其中利培酮的主要不良反应包括锥体外系反应、迟发性运动障碍、静坐不能、溢乳、皮疹、鼻塞、类强迫症等。奥氮平的主要不良反应包括锥体外系反应、肝功能异常、静坐不能、不宁腿、外周水肿、心律失常等。氨磺必利主要不良反应包含锥体外系反应、心律失常、静坐不能等。其他药物具体 ADR 类型见表 5。

表 4 ADR 累及的器官或系统

Table 4 Organs or systems involved in ADR

累及器官或系统	n/例	构成比/%	具体 ADR (n/例)
神经精神系统	52	59.09	锥体外系反应 (35)、静坐不能 (6)、激越冲动 (1)、类强迫症 (1)、不宁腿 (5)、迟发性运动障碍 (2)、局部颤抖 (2)
心脑血管	13	14.77	头痛头晕 (3)、心律失常 (6)、QT 间期延长 (1)、心跳加快 (1) 低血压 (1)、心悸 (1)
呼吸系统	1	1.14	鼻塞 (1)
内分泌系统	4	4.54	溢乳 (2)、甲状腺素降低 (2)
血液系统	2	2.27	白细胞减少 (1)、血小板减少 (1)
消化系统	1	1.14	恶心呕吐 (1)
皮肤	9	10.23	皮疹 (5)、水肿 (3)、红肿硬结 (1)
肝脏	6	6.82	肝功能异常 (5)、ALT 与 AST 升高 (1)

表 5 引起 ADR 的药物及主要临床表现

Table 5 Drugs causing ADR and main clinical manifestations

药物	n/例 (占比/%)	主要临床表现 (n/例)
利培酮	26 (29.55)	锥体外系反应 (16)、迟发性运动障碍 (2)、静坐不能 (2)、溢乳 (2)、皮疹 (2)、鼻塞 (1)、类强迫症 (1)
奥氮平	21 (23.86)	锥体外系反应 (6)、肝功能异常 (5)、静坐不能 (3)、不宁腿 (3)、外周水肿 (2)、心律失常 (2)
氨磺必利	10 (11.36)	锥体外系反应 (5)、心律失常 (4)、静坐不能 (1)
阿立哌唑	7 (7.95)	锥体外系反应 (2)、局部颤抖 (2)、恶心呕吐 (1)、激越冲动 (1)、QT 间期延长 (1)
喹硫平	7 (7.95)	甲状腺素降低 (2)、头晕 (1)、低血压 (1)、锥体外系反应 (1)、不宁腿 (1)、ALT 与 AST 升高 (1)
帕利哌酮	6 (6.82)	锥体外系反应 (3)、张力亢进，注射部位红肿硬结 (1)、白细胞减少 (1)、水肿 (1)
氟哌啶醇	3 (3.41)	锥体外系反应 (2)、皮疹 (1)
齐拉西酮	3 (3.41)	皮疹 (2)、心悸，坐立不安 (1)
氯氮平	2 (2.27)	心跳加快 (1)、头晕嗜睡 (1)
布南色林	1 (1.14)	头痛，张力障碍 (1)
奋乃静	1 (1.14)	血小板减少 (1)
舒必利	1 (1.14)	锥体外系反应 (1)

2.7 抗精神分裂症药物相关不良反应的处理方式

88例不良反应均为一般不良反应患者,主要处理方式,包括减少用量并增加对症药物治疗、减少该药品用量、停用该药品并增加对症药物治疗、停用该药品、不减量使用药品并增加对症药物治疗5种方式。其中最常见的处理方式为不减量使用该药品并增加对症药物治疗,占比45.46%,见表6。

表6 抗精神分裂症药物相关不良反应的处理方式

Table 6 Management of antipsychotic drug-related adverse reactions

处理方式	n/例	构成比/%
减少用量, 增加对症药物治疗	7	7.95
减少用量	10	11.36
停用该药品并增加对症药物治疗	14	15.91
停用该药品	17	19.32
未减量, 增加对症药物治疗	40	45.46
合计	88	100.00

3 讨论

3.1 ADR与年龄、性别的关系

在88例患者中,男性ADR发生率略高于女性,此情况与其他学者调查统计结论有所差异^[5-6]。产生差异性的原因包括天津市安定医院男性病房患者向查房医生主诉自身情况较多,女性患者由于生理原因有时会掩盖用药不良反应。根据表1统计情况可知,除去极端高龄情况,ADR具有可发生于任意年龄组、覆盖面大的特点。本研究中患者年龄最小的为15岁(女),年龄最大的为72岁(男)。其中21~60岁年龄组发生率为76.11%,占比较大,产生此结果的原因可能是天津市安定医院住院患者大多数为青壮年人群,此类人群是精神分裂症的好发人群,现代社会压力与日俱增,导致发病率逐年增加。儿童青少年及老年人由于生理因素,较青壮年更容易产生ADR,需要更多关注。

3.2 引起ADR的药品种类

本次调查统计的引起ADR的药物以非典型抗精神分裂症药物为大多数,其中占比前3位的药品分别为利培酮、奥氮平、氨磺必利。由于非典型抗精神分裂症药物的ADR少于典型抗精神分裂症药物,其在临床上被广泛使用^[7]。同时,天津市安定医院许多精神分裂症患者兼有情感障碍疾病,所以在治疗时优先选用同时具有情感障碍适应症的

典型抗精神分裂症药物。国内外许多研究表明,多数ADR怀疑与利培酮和奥氮平有关联^[8-10]。在天津市安定医院住院患者的诊疗过程中,以上3种药品使用率较高,产生ADR数量较多,在使用时应注意监测。

3.3 抗精神分裂症药物ADR累及器官(系统)和主要临床表现

抗精神分裂症药物ADR累及器官/系统相对广泛,88例案例中涉及器官或系统共8类,例数由高到低排序分别为神经系统(59.09%)、心脑血管(14.77%)、皮肤(10.23%)、肝脏(6.82%)、内分泌系统(4.54%)、血液系统(2.27%)、呼吸系统(1.14%)、消化系统(1.14%)。

锥体外系反应(EPS)是抗精神病药最常见的不良反应之一,包括急性肌张力障碍、静坐不能和迟发性运动障碍,锥体外系主要功能是调节肌张力、肌肉的协调运动与平衡,同时它也是人体运动系统的一部分。EPS与阻断D₂受体存在密切的关系^[11],在第2代抗精神病药中以利培酮和帕利哌酮影响较多,本研究中,利培酮引起16例锥体外系反应,是12种药物中引起锥体外系反应最多的药物。锥体外系反应会导致患者药物依从性下降,其引起的急性肌张力障碍会加重患者噎食风险,应引起重视^[12]。

研究结果显示,近乎100%的抗精神病药物都有着引起心血管系统方面的不良反应情况,这些不良反应表现为直立性低血压、心律失常、心电图改变及传导阻滞。药物引起的低血压可能会增加患者发生意外摔倒和骨折的风险。服用抗精神病药物的患者最早可在1周内出现心电图异常的情况,这些状况往往是良性且无症状的,可以通过减少药物用量甚至停药并对症使用相关药物后,短期内大多出现此类症状的患者可以恢复。抗精神病药物可减慢心脏复极,从而引起心动过缓、QT间期延长甚至房室传导阻滞,这就大大增加了患室性心率失常和猝死风险^[13]。研究中氨磺必利导致4例心律失常的不良反应,占比最大,提示使用其时应定期增加实验室心电图检查,防止ADR引发药害事件。

3.4 ADR转归情况

88例病历全部为一般ADR案例。其中最常见的处理方式为不减量使用原药物并增加对症药物治疗(占比45.46%)。在科室病区及时发现患者异常并采取相应措施应对处理后,患者ADR症状基

本可在短期内改善, 症状好转占比接近 100%, 用药的安全性较高, 没有致死病例。此现象可能与本院医师及时发现及时采取措施分析可疑 ADR 药物并对症开具药物有关, 根据实际情况也可能存在由于患者未见明显 ADR 症状不主诉造成未发现 ADR 案例的情况。

3.5 临床合理用药建议

精神科患者身体处于疾病状态下对精神药物的反应性比患者正常时有明显差别。临床使用抗精神分裂症药物的过程中一定要注意此类药物的有效剂量, 每名患者对药物的敏感性均不相同, 医师要随时做好观察患者的工作。开始用药时一般需要依照最低剂量开具处方, 同时做好必要的检测工作, 将预防 ADR 的发生作为临床工作的重点之一。

对于精神科药品, 医师在为患者选择药物时必须要考虑 ADR 这个重要因素, 本研究提到的致 ADR 前 3 名的药物有利培酮、奥氮平、氨磺必利, 这 3 种药物是目前临床常用的非典型抗精神病药。这 3 种用药的不良反应累及多器官和系统, 常常给患者带来一定的困扰。临床医生在详细评估患者疾病的性质前提下, 需要根据患者的生理病理状况为不同患者制订最贴切的用药方案。对于轻度的神经系统 ADR, 出于对患者病情恢复角度考虑往往不会给予药物治疗措施, 可以考虑先降低用药剂量或停用可疑药物。同时医师在为患者开具适宜剂量处方的基础上, 医院药师也需要保障患者的用药安全, 必要时需要向患者主动进行药物特性说明。患者服用抗精神分裂症药物期间, 医师应定期监测患者血常规及肝功能, 加强用药监护; 医护人员在查房时要时刻关注新用药患者开始服药后出现的不适症状, 一旦发现此类问题应及时做出报告, 之后及时完善个体化治疗方案, 防止发生更加严重的 ADR。综上所述, 要降低 ADR 发生率, 需要医师、药师、护士几方面共同协作, 一起发挥医院医护人员的积极作用。同时药师需要及时总结一定时期 ADR 案

例, 为以后患者的诊疗提供切实有效的参考方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张萍, 栗克清, 贾海玲, 等. 河北省精神分裂症患者抗精神病药使用变化趋势调查 [J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4468-4471.
- [2] 崔雨静. 难治性精神分裂症药物治疗现状 [J]. 社区医学杂志, 2019, 17(15): 950-954.
- [3] 马燕, 沈剑文, 张建明, 等. 精神科药品致不良反应报告分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(10): 921-923.
- [4] 张景双, 夏玉平, 黄颖华, 等. 奥氮平所致药物不良反应的发生率及相关影响因素研究 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(11): 1375-1379.
- [5] 庄红艳, 刘珊珊, 果伟, 等. 某精神专科医院 115 例新的药品不良反应的回顾性分析 [J]. 中国药房, 2018, 29(23): 3259-3263.
- [6] 庄红艳, 刘珊珊, 郝红兵, 等. 我院 114 例严重的药品不良反应分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(35): 4933-4936.
- [7] 张继志, 吉中孚. 精神药物的合理应用 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 100.
- [8] Piparva K G, Buch J G, Chandrani K V. Analysis of adverse drug reactions of atypical antipsychotic drugs in psychiatry OPD [J]. *Indian J Psychol Med*, 2011, 33(2): 153-157.
- [9] 刘明秋, 黄汉军. 分析对比奥氮平与利培酮治疗老年精神分裂症的疗效及安全性 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(15): 1648-1651.
- [10] 隗春玲. 不同剂量利培酮治疗首发精神分裂症的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1386-1389.
- [11] 张俊俊, 李雪, 张伊辉, 等. 用抗精神病药物治疗精神分裂症所致不良反应的分析 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(4): 113-114.
- [12] 肖逸丽, 王汉光, 高镇松, 等. 213 例抗精神病药物不良反应分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(11): 930-932.
- [13] 吕建宝, 张荣珍, 李娟, 等. 利培酮或传统抗精神病药长期治疗对精神分裂症 QTc 间期影响 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(12): 1418-1422.

[责任编辑 高源]