

2014—2023 年首都医科大学附属北京安定医院喹硫平致心血管系统不良反应分析

刘珊珊^{1,2}, 庄红艳^{1,2*}

1. 首都医科大学附属北京安定医院 药事部, 国家精神心理疾病临床医学研究中心, 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室, 北京 100088
2. 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心, 北京 100069

摘要: **目的** 调查分析首都医科大学附属北京安定医院喹硫平导致心血管系统药品不良反应的特点。**方法** 选取 2014—2023 年首都医科大学附属北京安定医院上报国家不良反应中心的 121 例喹硫平致心血管系统不良反应的病例, 分析患者的不良反应及药物治疗情况, 治疗措施及转归等方面, 探讨喹硫平导致心血管系统不良反应的临床特点。**结果** 121 例患者中, 女性占比 (61.98%) 较大。原患疾病以双相情感障碍为主, 为 51 例 (42.15%)。发生不良反应时, 用药剂量均较低, 仅 12 例患者剂量超过 700 mg/d。不良反应以直立性低血压为主 (42.98%)。不良反应多发生在用药初期, 大部分在用药 10 d 内出现症状。不良反应的临床表现方面, 直立性低血压患者收缩压和舒张压呈不同程度的降低。患者出现不良反应后, 及时处理并密切观察不良反应情况, 症状均缓解或恢复正常。**结论** 喹硫平在较小日剂量使用时, 仍有导致心血管不良反应的风险。喹硫平还可引起罕见的不良反应, 包括心悸、高血压、QT 间期延长、心动过缓等。其中 QT 间期延长是较为严重的不良反应, 可能导致更严重的不良反应发生, 如心源性猝死。对于存在先天性长 QT 综合征、心衰、女性、老年等危险因素时, 使用喹硫平期间务必做好全面检查, 在药物治疗初期, 应进行电解质和心电图监护等, 避免更严重的不良反应发生。

关键词: 喹硫平; 心血管系统; 不良反应; 合理用药; 直立性低血压; 心悸; QT 间期延长

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)04 - 1049 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.041

Adverse reactions of cardiovascular system induced by quetiapine in Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University from 2014 to 2023

LIU Shanshan^{1,2}, ZHUANG Hongyan^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, National Medical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, Beijing 100088, China
2. Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: Objective To investigate and analyze the characteristics of adverse drug reactions in cardiovascular system caused by quetiapine in Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University. **Methods** 121 Cases of adverse cardiovascular reactions caused by quetiapine reported to the National Adverse Reaction Center in Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University from 2014 to 2023 were selected and analyzed. Adverse reactions, drug treatment, treatment measures and outcomes of patients were analyzed in detail, and the clinical characteristics of adverse cardiovascular reactions caused by quetiapine were discussed. **Results** Among the 121 patients, women accounted for a large proportion (61.98%). The primary disease was bipolar disorder, 51 cases (42.15%). When adverse reactions occurred, the dosage was low, and only 12 patients had a dose of more than 700 mg/d. Orthostatic hypotension accounted for a large proportion (42.98%). Most of the adverse reactions occurred in the early stage of medication, and most of the adverse reactions appeared within 10 d of medication. In terms of clinical manifestations of adverse reactions, systolic and diastolic blood pressure were reduced in patients with orthostatic hypotension to varying degrees. After adverse reactions occurred, patients were treated in time and adverse reactions conditions were closely observed, and symptoms were relieved or returned to normal. **Conclusions** Quetiapine is still at risk of cardiovascular adverse events at smaller daily doses. Quetiapine

收稿日期: 2023-12-22

作者简介: 刘珊珊, 主管药师, 本科, 研究方向为精神科药学管理与临床药学。E-mail: liushanshan1980@sina.com

*通信作者: 庄红艳, 副主任药师, 硕士, 研究方向为精神科临床药学。E-mail: zhuanghongyan@ccmu.edu.cn

can also cause rare adverse reactions, including palpitations, hypertension, QT interval prolongation, bradycardia, etc. QT interval prolongation is a more serious adverse reaction, which may lead to more serious adverse reactions, such as sudden cardiac death. For the presence of congenital long QT syndrome, heart failure, female, elderly and other risk factors, it is necessary to do a comprehensive examination during the use of quetiapine, in the early stage of drug treatment, electrolyte and electrocardiogram monitoring should be carried out to avoid more serious adverse reactions.

Key words: quetiapine; cardiovascular system; adverse drug reaction; rational use of drugs; orthostatic hypotension; palpitation; QT interval prolongation

喹硫平属新型抗精神病药, 可有效治疗精神分裂症, 还可减轻精神分裂症伴发的抑郁、焦虑和认知缺陷等症状^[1]。喹硫平与其他药物的相互作用较少, 临床应用安全性相对较高。随着喹硫平在临床应用逐渐增多, 其不良反应的报道也日趋增多。喹硫平十分常见头晕、困倦、口干等不良反应^[2-4]。喹硫平具有 QT 间期延长的不良反应风险, QT 间期延长在特定条件下可引起间断扭转性室速, 严重者发生室颤, 甚至心源性猝死。服用喹硫平的患者中, 如果存在心衰、心动过缓、电解质紊乱、肝肾功能异常和低代谢状态等危险因素时, 一定要密切关注心血管系统不良反应, 避免 QT 间期延长所致心源性猝死风险的增加。本研究通过分析喹硫平致心血管系统的不良反应报告, 探讨其特点和规律, 为临床合理使用新型抗精神病药物提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

查询 2014 年 7 月—2023 年 6 月通过首都医科大学附属北京安定医院电子文档、不良反应上报软件及不良事件上报系统形式收集到的药品不良反应报告, 经过复核信息无误, 并上报到国家不良反应中心的报表, 提取其中喹硫平致心血管系统的不良反应报表 121 份进行分析。

1.2 研究方法

筛选可疑药物为喹硫平, 相关药品不良反应关联性评价为可能、很可能的不良反应。依据喹硫平的药品说明书, 查看患者的不良反应, 提取属于心血管系统的不良反应作为研究病例。分析患者的一般情况、原患疾病、药品用法与剂量、不良反应发生时间及临床表现、治疗及转归描述等, 讨论喹硫平致心血管系统药品不良反应特点。

2 结果

2.1 患者的一般资料

2.1.1 性别与年龄 121 例不良反应报告中, 男性患者 46 例, 女性患者为 75 例。最小年龄者 15 岁, 年龄最大为 67 岁。患者年龄多集中在 15~40 岁,

占总不良反应例数的 66.1%, 见表 1。

2.1.2 原患疾病 原患疾病以双相情感障碍为主, 有 51 例 (占 42.15%), 其余还包括酒精依赖综合征、伴有精神病性症状的重度抑郁发作、复发性抑郁障碍、精神分裂症、精神障碍、器质性精神病、躁狂发作等, 见表 2。

表 1 发生不良反应患者的性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of patients with adverse reactions

| 年龄/岁 | 女性/例 | 男性/例 | 构成比/% |
|---------|------|------|--------|
| 15~≤40 | 46 | 34 | 66.12 |
| >40~≤60 | 12 | 12 | 19.83 |
| >61 | 17 | 0 | 14.05 |
| 合计 | 75 | 46 | 100.00 |

表 2 发生不良反应患者的原患疾病情况

Table 2 Underlying disease of the patient with the adverse reaction

| 疾病名称 | n/例 | 构成比/% |
|-----------------|-----|--------|
| 双相情感障碍 | 51 | 42.15 |
| 精神分裂症 | 34 | 28.10 |
| 伴有精神病性症状的重度抑郁发作 | 12 | 9.92 |
| 复发性抑郁障碍 | 10 | 8.26 |
| 未特指的心境[情感]障碍 | 5 | 4.13 |
| 精神障碍 | 3 | 2.48 |
| 酒精依赖综合征 | 2 | 1.65 |
| 幻听 | 2 | 1.65 |
| 器质性精神病 | 1 | 0.83 |
| 躁狂发作 | 1 | 0.83 |
| 合计 | 121 | 100.00 |

2.2 药物治疗情况

121 例患者服用的药物发生不良反应时, 用药剂量最小者为 25 mg/d, 其余患者用量也均在说明书推荐范围内, 包括 50、100、175、200、250、300、400 mg/d 等, 用量在 700 mg/d 及以上者仅有 12 例, 见表 3。

2.3 喹硫平所致心血管系统不良反应情况

2.3.1 不良反应的名称 发生直立性低血压的例数为 52 例, 其次还包括心动过速 34 例、QT 间期延长 11 例、高血压 7 例、心电图异常 6 例、心悸 6 例和心区不适 5 例, 见表 4。

表 3 发生不良反应患者的药物剂量情况

Table 3 Drug dosage in patients with adverse reactions

| 剂量范围/(mg·d ⁻¹) | n/例 | 构成比/% |
|----------------------------|-----|--------|
| <200 | 61 | 50.41 |
| 200~<400 | 22 | 18.18 |
| 400~<600 | 20 | 16.53 |
| 600~<800 | 18 | 14.88 |
| 合计 | 121 | 100.00 |

表 4 主要不良反应

Table 4 Major adverse reactions

| 不良反应 | n/例 | 构成比/% |
|---------|-----|--------|
| 直立性低血压 | 52 | 42.98 |
| 心动过速 | 34 | 21.80 |
| QT 间期延长 | 11 | 9.09 |
| 高血压 | 7 | 5.79 |
| 心电图异常 | 6 | 4.96 |
| 心悸 | 6 | 4.96 |
| 心区不适 | 5 | 4.13 |
| 合计 | 121 | 100.00 |

2.3.2 不良反应的潜伏期 喹硫平致心血管系统不良反应总体上看,用药至出现不良反应的时间,最短为 1 d,最长为 35 d,见表 5。

表 5 主要不良反应潜伏期

Table 5 Latency of major adverse reactions

| 潜伏时间/d | n/例 | 构成比/% |
|--------|-----|--------|
| <10 | 86 | 71.07 |
| 10~<20 | 23 | 19.01 |
| 20~<30 | 9 | 7.44 |
| ≥30 | 3 | 2.48 |
| 合计 | 121 | 100.00 |

不同不良反应的潜伏期不同,直立性低血压平均在用药 8 d 后出现,心动过速平均约在用药 7 d 后出现,QT 间期延长约在用药 6 d 后出现。52 例出现直立性低血压的患者中,51 例患者在服药 10 d 以内出现症状。潜伏期最短的 1 例患者于服药次日出现低血压症状。34 例患者出现心动过速,其中服药 10 d 以内出现症状的患者有 23 例,另外 11 例患者分别在服药后 11~14 d 时出现症状。

2.3.3 不良反应主要临床表现 直立性低血压患者,收缩压和舒张压呈不同程度的降低。部分患者测量了发生不良反应时的血压值,分别为血压 80 mmHg/50 mmHg (1 mmHg=133 Pa)、80 mmHg/50 mmHg、70 mmHg/45 mmHg、50 mmHg/30 mmHg、90 mmHg/60 mmHg、100 mmHg/70 mmHg、90 mmHg/60 mmHg 等。34 例患者表现为心动过速。部分患者测量了发生不良反应时的心率值,患者心率次数在 102~120 次/min。

本研究中,7 例患者不良反应表现为血压升高,血压升高在儿童和青少年中发生率高于成人。

2.3.4 不良反应的报告类型 本研究中,喹硫平致直立性低血压、心动过速、QT 间期延长、高血压、心电图异常、心悸和心区不适,均为已知的不良反应。郑汉峰等^[5]报道了喹硫平致 7 例老年高血压患者体位性低血压,将患者喹硫平剂量减至 300 mg/d 以下时,患者未再出现相关症状。张明等^[6]报道了 359 例喹硫平药品不良反应文献研究情况,其中心血管系统不良反应包括低血压伴心动过缓、心动过速等。辛传伟等^[7]报道了 1 例喹硫平致 QT 间期延长的病例,患者为 83 岁男性,喹硫平逐渐加量的过程中,出现 QT 间期延长,其后在无明显诱因的情况下,出现意识丧失、心跳呼吸消失等,给予抢救后患者心跳呼吸恢复,并给予维持血压治疗。

2.4 治疗措施及转归

121 例患者出现药品不良反应后,所有患者均及时处理并密切观察情况。其中,出现直立性低血压的患者中,停用喹硫平 29 例,喹硫平减量者 23 例。部分患者换用其他抗精神病药,如利培酮、奥氮平等。心动过速的患者中,继续服用喹硫平,并对症治疗者 28 例;换用奥氮平者 6 例。QT 间期延长的 11 例患者中,其中 5 例换用利培酮等其他新型抗精神病药,6 例将喹硫平减量。本研究中,喹硫平致心血管系统不良反应的患者经停药、换药或对症处理,均好转或痊愈。

3 讨论

3.1 不良反应与原患疾病

原患疾病中,双相情感障碍占比较大,为 51 例。其次还包括复发性抑郁障碍、精神分裂症等。喹硫平可以用于治疗精神分裂症等精神性障碍,可用于急性发作期、恢复期和长期预防复发的维持治疗;还可以治疗双相情感障碍的躁狂发作、混合发作以及抑郁发作^[8]。本研究中,双相情感障碍患者占比偏大,可能与该病患病率较高有关,估计全球成年人中双相情感障碍的患病率为 1%~3%^[9]。

3.2 不良反应与用药剂量

研究发现,抗精神病药物的剂量越大,患者心律失常的发生率越高。对于年龄较大,病程较长,长期服药,维持治疗量较大的患者,在选择药物时,药考虑药物对心脏的作用,尽可能单一、小剂量服药。临床上医生在选用喹硫平的过程中应严格把握适应证,老年患者更应密切做好心电监护,以防发

生尖端扭转型室速。合并其它可能引起 QT 间期延长的因素,如低血钾、低血镁、心动过缓、既往存在的心脏基本和药物相互作用等^[10]。

3.3 不良反应作用机制

从作用机制上看,喹硫平对 D₂ 受体具有中度亲和力,对 D₁、D₄ 及 M₁ 受体亲和力低,喹硫平对肾上腺素 α₁ 受体的拮抗,引起静脉血管扩张,可导致体位性低血压发生^[11]。喹硫平导致直立性低血压效应总体较轻。近年来,喹硫平致患者体位性低血压多有报道。体位性低血压易在开始的剂量增加过程中发生,有报道其发生率超过 10%^[5]。喹硫平导致 QT 间期延长的机制,可能与阻断钾通道,使复极化延长有关^[12]。喹硫平抑制心肌细胞 K⁺ 外流,延长复极化时间,表现为 QTc 间期延长^[13]。

抗精神病药引起的心电图改变,可能为药物的奎尼丁样作用、抗胆碱能作用、心肌复极化障碍的结果。氯氮平的抗胆碱能作用较强,氯氮平合用氯丙嗪易导致心律失常。因此,服用喹硫平时,建议避免合用氯氮平,或者必要时合用期间应密切关注患者心电图检查情况,避免相关不良反应。

3.4 不良反应的作用特点

短期对照实验中所报道的最常见和最显著的不良反应包括头晕、困倦,其中心血管系统不良反应直立性低血压也属于用药早期常见和显著的不良反应。在治疗的前几周,与其他具有 α-肾上腺素能阻断作用的抗精神病药物一样,可能导致直立性低血压(伴有头晕),某些患者会有昏厥,这些事件更易发生于开始的剂量增加期。喹硫平引起直立性低血压属于较长见的不良反应,老年或体弱患者在这段时间需要加强监护。女性患者还应该注意,服用喹硫平期间,不建议过度减肥节食,因摄入水盐不足可能为发生体位性低血压的高危因素。此外,发热期间脱水也有可能造成体位性低血压^[13]。此外,具有心血管疾病病史的患者使用喹硫平时,剂量增加更应缓慢。

4 结语

喹硫平是非典型抗精神病药,为脑内多种神经递质受体拮抗剂,在精神分裂症及双相情感障碍的治疗中发挥着重要的作用^[14]。一般认为该药不良反

应较少而轻微。

此外,服用抗精神病药时切忌盲目追求疗效,忽视不良反应。精神科不良反应时常表现为情感或行为异常,因此应注意区别,是原有的病状加剧,还是不良反应自身所造成的行为反常。决策不当将影响选用药物或剂量的增减问题。切忌追求疗效,忽视了耐受性。患者耐受性差别极大,有许多严重的不良反应与耐受性有关。医生对此应随时有所察觉。建议中老年人在停药后再次用药时要从小剂量开始,以确保临床用药的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 文爱东,王靖雯,卢健.最新实用药物手册:2020 中国药典配套用书 [M].北京:中国医药科技出版社,2021:226-227.
- [2] 沈剑文,马燕,毛叶萌.149 例喹硫平致不良反应报告分析 [J].中国药房,2011,22(32):3031-3033.
- [3] 孟宪波,曲晓峰.喹硫平不良反应的文献分析 [J].中国民康医学,2011,23(20):2604.
- [4] Sean C Sweetman.马丁代尔药物大典 [M].第 2 版.北京:化学工业出版社,2014:992-994.
- [5] 郑汉峰,肖德容,张利,等.喹硫平致老年高血压患者体位性低血压 7 例分析 [J].现代医药卫生,2013,29(4):640.
- [6] 张明,张捷,周木子,等.359 例喹硫平药品不良反应文献分析 [J].中国药业,2020,29(18):26-28.
- [7] 辛传伟,杨秀丽.富马酸喹硫平致 Q-T 间期延长 1 例 [J].医药导报,2008(3):320.
- [8] 傅宏义,贾立华,张梅.2012 年版国家基本药物手册 [M].北京:中国医药科技出版社,2014:94-95.
- [9] 赵家军,彭永德.系统内分泌学 [M].北京:中国科学技术出版社,2021:93-95.
- [10] 林勇,沈建根.老年期认知障碍临床案例荟萃与分析 [M].合肥:安徽科学技术出版社,2018:80-81.
- [11] 王鹏,曾志强,朴胜斌.喹硫平治疗老年精神分裂症的临床疗效观察 [J].中国医药指南,2011,9(2):108-109.
- [12] 余元勋.中国分子心脏病治疗学 [M].合肥:安徽科学技术出版社,2017:376-380.
- [13] 喻东山.精神科合理用药手册 [M].第 2 版.南京:江苏科学技术出版社,2011:72-73.
- [14] 甄晓红,邢宇航,张晋兰,等.喹硫平联合氯硝西泮治疗老年躁狂症的临床研究及对血清 NE、5-HT、DA 水平的影响 [J].药物评价研究,2021,44(2):385-389.

[责任编辑 高源]