

药源性精神异常的回顾分析

于浚玫, 王 莹

天津市安定医院, 天津 300222

摘要:目的 探讨引起药源性精神异常的药品特点及一般规律。方法 检索 2004—2013 年万方医学网与中国知网药源性精神异常的文献, 对患者的性别、年龄, 用药情况, 精神异常的表现、发生时间及处理等进行分类统计。结果 140 例患者中, 60~89 岁年龄段发生精神异常的比例最高; 引发精神异常的药物以抗感染药居多, 占 62.14%; 用药途径以静脉给药居多, 占 87.14%。结论 应重视药物不良反应的监测, 提高对药源性精神异常的警惕性。

关键词: 药源性疾病; 精神异常; 药物不良反应; 回顾分析

中图分类号: R994 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2014)05-0451-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.05.018

Retrospective analysis of drug-induced psychosis

YU Jun-mei, WANG Ying

Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China

Abstract: Objective To discuss the characteristics and general features of drug-induced psychosis. **Methods** Cases involved in psychosis caused by drug reported by Wanfang Medicine Online and China National Knowledge Infrastructure from 2004 to 2013 were indexed. The gender, age, medications, psychosis performance and time, and treatment of patients were classified statistically. **Results** In 140 patients, age group of 60—89 has the highest percentage of psychosis; Drugs that cause psychosis are mainly anti-infection drugs, accounting for 62.14%, and in the majority with iv drug medication route, accounting for 87.14%. **Conclusion** We should pay attention to the inspection of adverse drug reaction and keep a close eye on drug-induced psychosis.

Key words: drug-induced diseases; psychosis; adverse drug reactions; retrospective analysis

药源性疾病是医源性疾病最主要的组成部分, 属药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)范畴。药源性疾病是指在使用药物进行预防、诊断、治疗疾病过程中, 以药物自身的作用或药物相互作用作为致病因子, 引起组织器官功能性改变或器质性损害, 表现有典型的临床症状和相应的临床经过的疾病^[1]。药源性精神异常的患者可出现性格改变、抑郁、烦躁、幻觉等表现, 甚至出现自杀倾向, 危及患者生命安全, 因此有必要引起医务工作者的重视^[2]。天津市安定医院为精神专科医院, 在临床诊疗过程中, 尤其是一些院外会诊病例, 患者的精神症状是由于服用药物所引起的。本文通过对药源性精神异常的文献进行统计、归类和分析, 以了解药源性精神异常发生的规律和特点, 为精神科医师确定诊断提供依据, 同时也使非精神科医师对药源性精神异常有所警惕。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索万方医学网与中国知网的数据库, 收集 2004 年—2013 年有关药源性精神异常的文献, 在剔除综述以及会议论文, 以个案报道为主的前提下, 共收集 86 篇专业研究论文, 涉及期刊 48 种, 包括《中国医院药学杂志》、《中南药学》、《中国药物滥用防治杂志》、《药物不良反应杂志》等专业期刊。其中 2004 年报道 3 例, 2005 年 11 例, 2006 年 15 例, 2007 年 6 例, 2008 年 8 例, 2009 年 10 例, 2010 年 38 例, 2011 年 18 例, 2012 年 17 例, 2013 年 14 例, 共计 140 例。

1.2 方法

将所有纳入文献进行全文下载, 并将患者的性别、年龄, 用药情况, 精神异常的表现、发生时间及处理方法等, 采用 SPSS 13.0 统计软件进行录入

收稿日期: 2014-06-19

作者简介: 于浚玫, 女, 副主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: (022)88188586 E-mail: tjadyjk@163.com

和统计学分析。

2 结果

2.1 一般情况

有1例性别、年龄不详；其余139例患者中，男70例(50.4%)，女69例(49.6%)，年龄范围3~94岁，平均年龄(61.77±19.89)岁。其中60~89岁年龄段发生精神异常的比例最高，有相关病史的4例，分别为精神病史1例、抑郁症病史1例、癔症病史2例，见表1。

2.2 给药途径及合并用药情况

表1 患者的年龄与性别分布

Table 1 Distribution of gender and age of patients

年龄组/岁	男/例	女/例	n/例	构成比/%
<10	0	1	1	0.72
10~19	1	2	3	2.16
20~29	4	2	6	4.32
30~39	10	5	15	10.80
40~49	7	8	15	10.80
50~59	7	6	13	9.35
60~69	10	19	29	20.86
70~79	18	10	28	20.14
80~89	10	12	22	15.83
≥90	3	4	7	5.04
合计/例	70	69	139	100

引起精神症状的140例患者中，口服给药9例，肌肉注射2例，静脉滴注122例，静脉推注1例，未注明给药途径的6例，静脉给药比例最高，占87.14%；有61例联合用药，占43.57%。

2.3 发生不良反应的时间

相当比例的患者在用药后1~3 d出现精神症状，只有很少的患者在输液中或用药后数分钟出现症状。发生精神异常的时间见表2。

2.4 引起精神异常的药品

根据第17版《新编药理学》的药品分类，共计13大类58种药品发生不良反应，以抗感染药引起精神异常的比例相当高，有87例，ADR药品种类及构成比见表3、抗感染药的种类及构成比见表4。

表2 发生精神异常的时间

Table 2 Temporal distribution of psychosis in patients

发生时间	n/例	构成比/%
≤10 min	6	4.28
10 min~1 h	19	13.57
1 h~1 d	25	17.86
1 d~3 d	50	35.71
3 d~5 d	20	14.28
>5 d	19	13.57
未注明	1	0.71

表3 引起精神异常的药品种类及构成比

Table 3 Distribution and constituent ratio of drugs that induce psychosis

药品分类	品种数	n/例	构成比/%	药品名称(例)
抗感染	26	87	62.14	阿昔洛韦(1)、氨曲南(2)、奥硝唑(1)、比阿培南(1)、伏立康唑(3)、氟康唑(2)、氟罗沙星(1)、环丙沙星(7)、加替沙星(4)、甲硝唑(2)、利奈唑胺(1)、洛美沙星(1)、莫西沙星(7)、诺氟沙星(2)、培氟沙星(6)、羟基氯喹(3)、酮康唑(1)、头孢匹胺(1)、头孢吡肟(14)、头孢孟多(2)、头孢曲松(1)、头孢他啶(8)、亚胺培南/西司他丁钠(4)、依诺沙星(1)、异烟肼(3)、左氧氟沙星(7)、左氧氟沙星+氨曲南(1)
消化系统	3	6	4.28	埃索美拉唑(1)、西咪替丁(3)、奥美拉唑(2)
呼吸系统	2	2	1.43	氨茶碱(1)、孟鲁司特钠(1)
心血管系统	2	4	2.86	胺碘酮(1)、硝酸甘油(3)
中枢神经系统	8	11	7.86	胞二磷胆碱(4)、苯海索(1)、帕利哌酮(1)、唑吡坦(1)、哌替啶+异丙嗪(1)、多巴丝肼(2)、文拉法辛+唑吡坦(1)
激素相关类	5	9	6.43	泼尼松(3)、地塞米松(1)、二甲双胍(1)、甲波尼龙(3)、氢化泼尼松(1)
造影剂	1	2	1.43	碘普罗胺(2)
复方制剂	2	7	5.00	复方氨酚烷胺(4)、复方氨酚葡锌(3)
抗肿瘤	3	5	3.57	吉非替尼(1)、曲妥珠单抗(1)、紫杉醇(3)
前列腺增生症	1	1	0.71	特拉唑嗪(1)
自主神经系统	1	1	0.71	山莨菪碱(1)
解毒	1	2	1.43	戊乙奎醚(2)
中成药	3	3	2.14	醒脑静(1)、血栓通(1)、洋金花(1)

表4 引起精神异常的抗感染药种类及构成比
Table 4 Distribution and constituent ratio of anti-infective drugs that induce psychosis

药品分类	品种	例数	构成比/%
抗病毒药	阿昔洛韦	1	1.15
单环 β -内酰胺类	氨曲南	2	2.30
硝咪唑类	奥硝唑	1	3.45
	甲硝唑	2	
碳青霉烯类	比阿培南	1	5.75
	亚胺培南/西司他丁钠	4	
抗真菌药	伏立康唑	3	6.90
	氟康唑	2	
	酮康唑	1	
喹诺酮类	氟罗沙星	1	42.53
	环丙沙星	7	
	加替沙星	4	
	洛美沙星	1	
	莫西沙星	7	
	诺氟沙星	2	
	培氟沙星	6	
	依诺沙星	1	
	左氧氟沙星	7	
	左氧氟沙星+氨曲南	1	
噁唑酮类	利奈唑胺	1	1.15
抗疟药	羟基氯喹	3	3.45
头孢菌素类	头孢匹胺	1	29.88
	头孢吡肟	14	
	头孢孟多	2	
	头孢曲松	1	
	头孢他啶	8	
抗结核药	异烟肼	3	3.45

2.5 处理及预后

140例患者在出现精神异常后,大部分都采取了停药的处理;有6例未予停药,是由于患者在不停药的情况下症状也逐渐消失。药源性精神异常的处理方式见表5。140例药源性精神异常的患者最终都恢复了正常,最初的缓解时间见表6。

2.6 精神异常的表现

患者出现的精神异常主要表现为幻觉(幻视、幻听)、妄想(被害妄想、妊娠妄想、夸大妄想)、自语、语乱、多语、多疑、烦躁、冲动伤人、行为紊乱、发音困难、思维混乱、思维不连贯、思维奔逸、思维破裂、思维迟缓、表情淡漠、易怒、恐惧、定向力障碍、性格改变、乱发脾气、挑剔、对答不切题、喜哭、焦虑、兴奋、欣快、紧张、甚至是自杀。

表5 药源性精神异常的处理方式
Table 5 Treatment of drug-induced psychosis

处理方式	例数	构成比/%
停药	52	37.14
停药+对症	79	56.43
未停药	6	4.28
未注明	3	2.14
合计	140	100

表6 药源性精神异常的缓解时间
Table 6 Remission time of drug-induced psychosis

缓解时间	n/例	构成比/%
≤ 1 d	46	32.86
$> 1 \sim 3$ d	64	45.71
> 3 d ~ 1 周	15	10.71
> 1 周	7	5.00
未注明	8	5.71

3 讨论

3.1 性别与年龄

记录性别、年龄的139例药源性精神异常患者中,男女性别无显著差异。此外,药源性精神异常可出现在各年龄组,从3岁的儿童到94岁的老年人,其中60~89岁年龄段发生精神异常的比例最高。究其原因大致有3个:1)相当一部分老年人血浆蛋白偏低而致体内游离药物浓度增高,游离药物进入中枢的量比较高,而使中枢神经系统兴奋性增高,从而导致精神异常^[3]。也有观点表示,虽然老年人的血浆蛋白量降低,但在单独应用血浆蛋白结合率高的药物时,血浆蛋白量的降低对于该药在血浆中自由药物浓度的影响并不明显,而在同时应用几种药物时,由于竞争性结合,则对自由药物的血浆浓度影响较大^[4]。老年人合并症较多,联合使用多种药物的情况极其普遍,所以这种竞争性结合导致游离药物浓度增高还是多见的。2)老年人的肾脏组织、肾血流量、肾小球滤过率、肾小管分泌功能等的变化,大大地影响了药物自肾脏的排泄,使药物的血浆浓度增高或延缓药物自机体的消除,半衰期($t_{1/2}$)延长,从而老年人更易发生药源性疾病^[4]。3)老年人中枢神经系统功能衰退,因而对于影响该系统的药物的耐受性降低。所以临床上对于老年人的用药要格外小心。

3.2 基本用药情况

在明确给药途径的134例患者中,采取静脉给药的共123例,占91.79%,可见静脉给药引发药源

性精神异常的比例相当高。可能是因为药物通过静脉给予,直接入血避免了肝脏首关效应,使血药浓度短时间内升高所致。因此提醒医师在临床治疗中尽可能采取口服给药的方式。另外,140例药源性精神异常的患者中,有61例采取了联合用药的方式,占43.57%。早在20世纪70年代初,世界卫生组织(WHO)就指出:全球的死亡患者中有1/3不是死于自然疾病本身,而是死于不合理用药。合并用药的种数与ADR发生率呈明显正相关,蔡淑琴等^[5]报道,同时接受5种以下药物治疗的患者ADR发生率为18.6%,而同时使用5种以上药物治疗的患者ADR发生率可升至81.4%。在临床中,单一用药引起ADR比较容易辨别,如果是多种药物联合使用后出现药物ADR,很难判断是哪个药物或哪几个药物所致,尤其在症状比较严重时往往采取停掉所有治疗药物的方法,很可能延误疾病的治疗。因此,临床医师在考虑联合用药时,应认真分析药品各成分之间有无配伍禁忌,在保证治疗的前提下,尽量减少多种药物配伍,降低安全隐患,提高选用药品的准确性与合理性^[6-7]。

3.3 药源性精神异常的出现与处理

仅有很少比例的患者在输液中或用药后数分钟即出现精神异常的表现,大部分是在用药后1~3d出现。笔者认为精神异常的出现应该比统计结果提前,因为非精神科医师对于不典型的精神症状可能发现的不及时,只有在出现典型症状如幻觉、妄想、冲动伤人、自语时才发现,所以用药后如果患者出现行为的异常、表情的变化、言语量的增减、兴趣的改变时都要引起重视,注意观察。

另外,大部分患者出现精神异常后,都采取了停药的处理,56.43%的患者还采取了对症治疗的方法,多使用地西泮、氯硝西泮、氯丙嗪、异丙嗪、氟哌啶醇、奥氮平改善精神症状,并且大部分患者3d内症状都得到了改善甚至是消失,140例患者最终都恢复了正常,快者7h症状完全消失,最慢者1星期后症状完全消失,而且消失后没有复发。提醒医师药源性精神异常是可以治愈或停药后自愈的,患者及家属不要过分担心。

3.4 药物因素

临床上药源性精神异常的病例并不少见,但由于诊断难度较大,故对药物引起精神异常的病例报告较少,判断的准确性也较低^[8]。由表3、4可见抗感染药物引起精神症状的病例报告占有较大的比重,

其中又以喹诺酮类居于首位、头孢菌素类居其次。

抗感染药使用广泛,涉及各科疾病,又因喹诺酮类的安全性好、抗菌谱广,不需要做皮肤过敏试验,使用方便等特点,临床使用较多。但就药物本身而言,它们致精神异常的发生率是否较高,仍有待商榷。喹诺酮类药物所致精神异常,其发生机制为此类药物具有一定的脂溶性,能透过血脑屏障进入脑组织,阻断抑制中枢神经介质 γ -氨基丁酸与受体结合,使中枢神经系统兴奋性增高。因此,在使用喹诺酮类药时应注意药物的剂量、浓度、滴速,出现精神异常应及时停药。

头孢菌素类引起精神异常的26例患者中,有20例伴有肾功能不全或低下,甚至还有合并尿毒症行血液透析的患者,品种上以头孢吡肟、头孢他啶多见。头孢菌素类可拮抗中枢神经系统中 γ -氨基丁酸,当抑制性递质减少时,中枢神经系统兴奋性增加,患者就会出现烦躁、兴奋等精神症状^[9]。绝大多数的头孢菌素由肾排泄,肾功能正常者很少发生中枢神经系统变化,在肾功能损害患者中,神经系统不良反应除了与肾清除率降低,致药物血浆浓度升高有关外,还与游离抗生素浓度增加,尿毒症时血脑屏障破坏有关,老年及慢性尿毒症所致的代谢性脑病对头孢菌素类所致的神经系统不良反应更敏感^[10]。故有肾功能损害的患者,特别是接受血液透析的患者在非透析日,应减量使用。

4 结语

在临床工作中,为了规避ADR的出现,用药前应尽可能充分考虑患者的个体差异,如年龄、肾功能情况、合并症情况、既往史等,选用合适的剂量与疗程。一旦发生ADR立即停药,对症处理,避免严重后果的发生。由于某些药物所致精神异常较为少见,或初始症状不明显,医护人员对其辨识度不够,常被忽视。因此,药师更应加强对药源性疾病的识别能力,也就是对ADR的洞察力,以便帮助医师及早发现,及早处理,将患者的药源性伤害程度降至最低。

在诊疗过程中应尽量选用口服给药途径,单一用药,在保证疗效前提下,选用最低给药剂量和适宜的疗程,给药后重视药物不良反应监测,提高对药源性精神异常的警惕性,并注意患者自发的报告。

参考文献

- [1] 吴笑春. 药源性疾病诊治手册 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 37.

- [2] 陈 蓉. 164 例药源性精神异常文献分析 [J]. 武警医学院学报, 2009, 18(8): 690-694.
- [3] 戴春雷, 徐雪垠. 药物诱发精神症状的文献分析 [J]. 医药导报, 2011, 30(3): 393-394.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤 光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 19-20.
- [5] 蔡淑琴, 姜建文. 门诊不合理用药情况分析 [J]. 中华当代医学, 2004, 2(6): 87.
- [6] 李 倩, 冯端浩, 李国栋, 等. 老年人用药风险分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(2): 175-179.
- [7] 瞿艳红, 朱堂杰. 我院 321 例老年人药品不良反应报告分析 [J]. 中国药房, 2013, 24(2): 157-159.
- [8] 付丽芳, 赖善城. 药物引起神经精神症状不良反应文献统计分析 [J]. 海峡药学, 2011, 23(9): 226-227.
- [9] 刘 岩. 头孢他啶致尿毒症患者神经精神症状 5 例 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(29): 162-163.
- [10] 张月莉, 张 斌, 严震文. 头孢吡肟致尿毒症血透患者精神症状 2 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(10): 861-862.