

我中心奥氮平致不良反应报告分析

马燕*,李方捷,毛叶萌(上海交通大学医学院附属精神卫生中心药剂科,上海 200030)

中图分类号 R971*.4;R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)24-2235-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.08

摘要 目的:探讨奥氮平致不良反应(ADR)的特点和规律,为临床合理用药提供参考。方法:对2006年1月—2012年10月收集上报的189例奥氮平致ADR进行回顾性调查、分析。结果:奥氮平最常见的ADR为中枢及外周神经系统损害,共67例(占32.21%),主要临床表现为锥体外系反应、嗜睡、头晕等;其次为肝胆系统损害,共27例(占12.98%),表现为肝功能异常、丙氨酸氨基转移酶升高。ADR发生在奥氮平用药1周内的有46例(占24.34%),2个月内的有145例(占76.72%);剂量在12.5~20 mg/d范围内引起的ADR最多,共117例(占61.90%)。ADR经治疗后147例(占77.78%)好转,38例(占20.11%)治愈,4例(占2.12%)有后遗症。结论:尽管奥氮平相比典型抗精神病药物安全性和耐受性较好,但其引起的ADR仍需要高度重视,加强监测。

关键词 奥氮平;药品不良反应;分析

Analysis of Adverse Drug Reaction Induced by Olanzapine in Our Center

MA Yan, LI Fang-jie, MAO Ye-meng (Dept. of Pharmacy, Mental Health Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of adverse drug reaction (ADR) induced by olanzapine, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: ADR induced by olanzapine reported by our center from Jan. 2006 to Oct. 2012 were investigated and analyzed retrospectively. RESULTS: The most common ADR induced by olanzapine were central and peripheral nervous system disorders (67 cases, 32.21%), manifesting as extrapyramidal side effects, drowsiness, dizziness, etc. The second were liver and biliary system disorders (27 cases, 12.98%), including abnormal liver function, elevated aminotransferase, etc. There were 46 ADR cases within a week (24.34%), and 145 ADR cases within 2 months (76.72%). 117 ADR cases occurred in olanzapine doses of 12.5-20 mg/day, accounting for 61.90%. After treatment, 147 cases were recovered (77.78%), 38 cases were cured (20.11%), and 4 cases had sequela. CONCLUSIONS: Although olanzapine is safer and more tolerable than antipsychotic drug, but olanzapine-induced ADR still need great attention and monitored.

KEY WORDS Olanzapine; Adverse drug reaction; Analysis

奥氮平是一种新型非典型抗精神病药物,系噻吩苯二氮草类五羟色胺/多巴胺(5-HT/DA)拮抗药,能改善脑内多种神经通路功能,对大脑边缘和中脑皮质有选择性作用,可快速缓解精神急性症状,对其阴性症状及阳性症状均有显著疗效,并可改善患者的社会功能和认知功能。但近年来,奥氮平引起的不良反应(ADR)逐年增多,为此,本文笔者对我中心2006年1月—2012年10月上报的奥氮平(口服片剂)致ADR报告进行了回顾性分析,以为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2006年1月—2012年10月我中心收集并上报上海市药品不良反应监测中心的奥氮平致ADR报告189例。

1.2 分析方法

采用回顾性调查的方法,对189例奥氮平致ADR的患者性别、年龄、原患疾病、ADR累及器官/系统及主要临床表现、ADR发生时间和剂量、ADR的因果关联性、ADR的治疗及转归等进行统计和分析。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

*主管药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:021-34289888-3103。E-mail:yanma417@sina.com

189例ADR患者中,男性93例,女性96例;年龄14~74岁,平均(36±16)岁,其中14~18岁19例,19~60岁154例,>60岁16例。

2.2 原患疾病分布

189例ADR患者的原患疾病分布详见表1。

表1 ADR患者原患疾病分布

Tab 1 Distribution of original diseases of ADR

原患疾病	例数	构成比,%
精神分裂症	145	76.72
双相情感障碍	13	6.88
躁狂发作	7	3.70
抑郁发作	5	2.65
器质性精神障碍	5	2.65
分裂样精神病	4	2.12
分裂情感性精神病	2	1.06
其他	8	4.23
总计	189	100.00

2.3 ADR累及器官/系统及主要临床表现

189例ADR患者中,中枢及外周神经系统损害(67例,占32.21%)最常见,主要临床表现为锥体外系反应、嗜睡等;其次为肝胆系统损害(27例,占12.98%),表现为肝功能异常、丙氨酸氨基转移酶升高等。ADR累及器官/系统及主要临床表现

详见表2(其中部分病例涉及多种器官/系统损害时分别统计,因此总例数>ADR报告例数)。

表2 ADR累及器官/系统及主要临床表现

Tab 2 Systems or organs involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例数	构成比, %	主要临床表现
中枢及外周神经系统损害	67	32.21	锥体外系反应(包括肌张力障碍、震颤、流涎、静坐不能、迟发性运动障碍)、癫痫发作、嗜睡、头晕、焦虑、精神障碍等
肝胆系统损害	27	12.98	肝功能异常,丙氨酸氨基转移酶升高
代谢和营养障碍	24	11.54	低血钾,体质量增加,血糖升高,血脂异常等
内分泌紊乱	23	11.06	闭经,垂体泌乳素升高,乳房胀大等
胃肠系统损害	22	10.58	便秘,恶心等
心率及心律失常	14	6.73	心动过速,心悸,心律失常等
白细胞和网状内皮系统异常	11	5.29	白细胞减少,粒细胞减少等
皮肤及其附件损害	11	5.29	皮疹,脱发等
全身性损害	4	1.92	盗汗,乏力,过敏性休克等
泌尿系统损害	3	1.44	尿潴留,排尿困难等
心血管系统损害	2	0.96	心电图异常等
总计	208	100.00	

2.4 ADR发生的时间和给药剂量

189例ADR患者中,发生在治疗1周内的ADR 46例(占24.34%),而发生在治疗2个月内的ADR共145例(占76.72%),占有较大比例。奥氮平的剂量在12.5~20 mg/d范围引起的ADR共117例(占61.90%),占有较大比例。ADR发生的时间和给药剂量分布详见表3、表4。

表3 ADR发生的时间分布

Tab 3 Time distribution of ADR

项目	时间, d							总计
	1~7	8~14	15~21	22~28	29~60	61~180	>180	
例数	46	23	13	23	40	28	16	189
构成比, %	24.34	12.17	6.88	12.17	21.16	14.81	8.47	100.00

表4 ADR发生的给药剂量分布

Tab 4 The dosage distribution of ADR

剂量, mg	例数	构成比, %
2.5~5	20	10.58
7.5~10	38	20.11
12.5~20	117	61.90
25~35	14	7.41
总计	189	100.00

2.5 ADR的因果关联性

根据《药品不良反应报告和监测工作手册》中ADR的因果关联性进行评价,189例ADR中评价为肯定的11例(占5.82%),评价为很可能的66例(占34.92%),评价为可能的110例(占58.20%),评价为可能无关的2例(占1.06%)。

2.6 ADR的治疗及转归

189例ADR患者中,经治疗后有147例(占77.78%)好转,38例(占20.11%)治愈,4例(占2.12%)有后遗症。对于锥体外系反应可给予抗胆碱能药物(如苯海索)、苯二氮草类药物、β受体阻滞药(如普萘洛尔),减少药物剂量或换用其他锥体外系反应较轻的药物。奥氮平引起的丙氨酸氨基转移酶升高,其程度依赖于剂量,多在用药1~2周出现,4周后达高峰,多数程度较轻,无临床症状,也无临床意义^[1]。出现肝功能异常时,应立即停药,加强护肝治疗,必要时可应用联苯双酯、10%

葡萄糖注射液进行酶降解,促进肝功能的恢复^[2]。对于体质量增加等代谢和营养障碍,可通过认知/行为方式的干预来降低体质量和预防糖尿病,对患者进行用药教育,促使其重视饮食和运动以及监测血糖,并在此基础上进一步调整药物种类和剂量。

3 讨论

3.1 ADR与患者性别、年龄

所收集的奥氮平ADR报告中,患者性别差异不大,男、女性比例分别为49.21%和50.79%;患者的平均年龄(36±16)岁,表明ADR主要人群分布在青壮年,可能是由于与儿童和老年患者相比,这一年龄段患者选择奥氮平的频率较高、剂量较大。

3.2 ADR与患者原患疾病

奥氮平在临床应用越来越广泛,其为5-HT/DA拮抗药,能有效治疗精神分裂症;通过阻断D₂、α₁、H₁及拟γ-氨基丁酸等受体发挥镇静效应而产生抗躁狂作用;通过阻断5-HT_{2A}和α₂受体,导致单胺脱抑制性释放而产生抗抑郁效应,能有效治疗情感性精神障碍、神经症及儿童青少年相关精神障碍^[3]。有研究^[4-6]表明,该药对首发精神分裂症疗效较好,但对难治性精神分裂症的疗效存在争议。有研究^[4-5]认为,奥氮平治疗难治性精神分裂症疗效可靠,对患者的认知障碍有明显改善,不良反应发生率,耐受性较好。本研究所收集的ADR报告中,奥氮平主要用于治疗精神分裂症,此外还有少数用于治疗情感障碍和其他精神病性障碍。

3.3 ADR累及器官/系统及临床表现

尽管奥氮平与典型抗精神病药物相比,具有作用谱广、疗效好、安全性好等优点,但随着在临床应用越来越广泛,其引起的各种ADR仍不容忽视。

本研究所收集的奥氮平致ADR报告中,中枢及外周神经系统损害居于首位,其中锥体外系反应最常见。有文献^[3]报道,奥氮平既阻断D₂受体,又阻断5-HT_{2A}受体增加多巴胺释放,部分抵消对D₂受体的阻断,再加上其中度抗胆碱能和高度抗H₁受体作用,故奥氮平的锥体外系反应较轻。但当奥氮平加用到30~40 mg/d时,阻断D₂受体高达83%~88%,常可见锥体外系反应的发生。奥氮平5 mg/d就能阻断5-HT_{2A}受体近100%,而阻断5-HT_{2A}和α₂受体可引起去甲肾上腺素、多巴胺和5-HT脱抑制性释放,故可出现焦虑和激越。另外,静坐不能、运动不能、肌张力障碍等锥体外系反应,抗精神病药物联合使用比单药使用发生率更高^[7]。

奥氮平所致ADR其次是肝胆系统损害、代谢和营养障碍,主要临床表现为丙氨酸氨基转移酶升高、体质量增加、血糖升高和血脂异常等。有研究^[8-10]表明,使用非典型抗精神病药物的患者中约有50%肝酶升高。由于奥氮平阻断5-HT_{2A}、D₂、α₁、α₂、H₁及拟γ-氨基丁酸等多种受体,故可引起体质量增加及血糖升高等不良反应。其化学结构与氯氮平相似,是噻吩苯二氮草类衍生物,同氯氮平一样对患者的体质量、胰岛素水平、瘦素水平和血脂水平均有影响,其引起的体质量增加、血糖升高、血脂异常等代谢障碍的可能性均与氯氮平相当^[11]。一项CATIE研究^[12]比较了抗精神病药物的有效性,结果显示,奥氮平比其他抗精神病药物能更多地引起体质量增加和糖、脂代谢异常。

此外,本研究中也收集到奥氮平引起的其他ADR报告,如

内分泌系统、消化系统、血液系统和泌尿系统方面的ADR报告。有文献^[3,13]报道,在非典型抗精神病药物中,奥氮平对毒蕈碱受体亲和力最大,可能更易引起相关的抗胆碱能反应,表现为口干、心率轻度增加、便秘和尿潴留,故需要进行监测。也有文献^[9]报道,奥氮平阻断 α_1 受体,可能引起鼻炎、直立性低血压、射精延迟、阴茎异常勃起、大便和尿失禁、外周水肿等,需要引起注意。

3.4 ADR发生的时间和剂量

在收集的ADR报告中,奥氮平的剂量在12.5~20 mg/d范围和在治疗2个月内发生的ADR所占比例较大,与相关文献报道一致。研究^[14]显示,奥氮平的血药浓度及剂量与患者的临床疗效及ADR在第4、8周时均显示有相关性,说明随着剂量或血药浓度的增加患者的疗效越来越好(8周内),但ADR却越来越明显(8周内)。体质量增加与奥氮平的血药浓度呈正相关,而对于儿童患者,当奥氮平剂量>10 mg/d时,与代谢异常有相关性,而与体质量增加没有相关性^[15]。奥氮平使用剂量范围在5~30 mg/d时,有30.3%的患者在研究的第1个月肝酶升高,有18.8%的患者在治疗6个月后肝酶水平升高^[16]。不过也有研究^[17-18]表明,使用奥氮平的患者出现肝酶升高是短暂的、无剂量依赖性的。因此,在奥氮平治疗过程中,ADR常在治疗开始几天或几周内发生,故治疗时应缓慢增加剂量,同时,应在治疗前3个月内监测体质量、血压、血糖、血脂及肝功能,并进行至少6个月一次的用药评估。

4 结语

奥氮平在临床中越来越广泛地用于精神分裂症、双相情感障碍等精神疾病的治疗。有文献^[19]报道,奥氮平与其他非典型抗精神病药物一样,相比典型抗精神病药物较少引起锥体外系反应、迟发型运动障碍、恶性综合征和性功能障碍等ADR。但本文中奥氮平引起锥体外系反应排列在前,此外还有其他肝胆系统、代谢营养障碍和消化系统等方面的ADR,故在治疗过程中,仍需要加强相关方面的严密监测。为了规避ADR发生的风险,应尽量做到单一用药,避免抗精神病药物的联合使用。

参考文献

[1] 喻东山.奥氮平的递质效应与不良反应[J].山东精神医学,2004,17(1):51.
[2] 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.
[3] 康明秀.奥氮平的精神科临床应用及其不良反应[J].精神医学杂志,2010,23(3):235.
[4] Dossenbach MRK, Benzen JN, Avnon M, et al. The effectiveness of olanzapine in treatment of refractory schizophrenia when patients are nonresponsive to or unable to tolerate clozapine[J]. *Clin Ther*, 2000,22(9):1 021.
[5] Breier A, Hamilton SH. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment of resistant schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 1999,45(4):403.
[6] Henderson DC, Nasrallah RA, Goff DC. Switching from clozapine to olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: safety, clinical efficacy, and predictors of response [J]. *J Clin Psychiatry*, 1998,59(11):585.

[7] Jose MM, Antonio C, Josep G, et al. Safety, effectiveness, and quality of life of olanzapine in first-episode schizophrenia: a naturalistic study[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2003, 27(4):667.
[8] Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, et al. Hepatotoxicity of clozapine[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1997, 17(4):314.
[9] Kumra S, Herion D, Jacobsen LK, et al. Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997,36(5):701.
[10] Szigethy E, Wiznitzer M, Branicky LA, et al. Risperidone-induced hepatotoxicity in children and adolescents? A chart review study[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1999, 9(2):93.
[11] Su KP, Wu PL, Pariante CM. A crossover study on lipid and weight changes associated with olanzapine and risperidone[J]. *Psychopharmacology*, 2005,183(3):383.
[12] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[J]. *N Engl J Med*, 2005,353(12):1 209.
[13] Randi C, Kirsten MW, Robert O, et al. Olanzapin and acute urinary retention in two geriatric patients[J]. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2007, 5(3):241.
[14] 龚坚,宋伟明.奥氮平治疗精神分裂症血药浓度、剂量与临床疗效、不良反应的相关性分析[J].海峡药学,2010,22(1):161.
[15] Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons[J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2011,21(8):621.
[16] Atasoy N, Erdogan A, Yalug I, et al. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*,2007,31(6):1 255.
[17] Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine[J]. *J Clin Psychiatry*, 2000,61(8):26.
[18] Gonzalez-Heydrich J, Raches D, Wilens TE, et al. Retrospective study of hepatic enzyme elevations in children treated with olanzapine, divalproex, and their combination[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003, 42(10):1 227.
[19] Valentinas M, Istvan B, Raimundas M, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine in patients with schizophrenia in lithuania: a 13-week, multicenter, open-label, non-randomized Study[J]. *Current Therapeutic Research*, 2004, 65(1):57.

(收稿日期:2012-12-20 修回日期:2013-03-20)