

利培酮致不良反应142例分析

姚鹏*,张德伦,沈宁平,蒋庆仪,李伟明(南充市第二人民医院药剂科,四川南充 637000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)04-0358-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.04.23

摘要 目的:探讨利培酮致不良反应(ADR)的特点及规律,为临床合理用药及安全性评价提供参考。方法:采用病例回顾性研究方法,对某院2010—2012年收集到的142例利培酮致ADR报告相关信息进行统计、分析。结果:142例报告中,以21~40岁年龄段患者发生ADR最为普遍(70例,占49.30%);多发生于用药2周内;有128例(占90.14%)使用2种及以上抗精神病药物联合治疗;ADR以神经系统损害最为常见,达94例次(占48.45%),主要表现为锥体外系反应,其次为心血管系统损害(40例次,占20.62%);经停药、减量或对症处理后ADR均好转或痊愈。结论:利培酮的ADR可累及多个器官/系统,临床表现多样,且与多种因素有关,临床应重视并加强其ADR的监测,尽可能减少联合用药,以避免或减少其ADR的发生。

关键词 利培酮;不良反应;分析;合理用药

Analysis of 142 Cases of Adverse Drug Reaction Induced by Risperidone

YAO Peng, ZHANG De-lun, SHEN Ning-ping, JIANG Qing-yi, LI Wei-ming (Dept. of Pharmacy, Nanchong Municipal Second People's Hospital, Sichuan Nanchong 637000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and general pattern of adverse drug reaction (ADR) induced by risperidone, and to provide reference for rational drug use and safety evaluation. METHODS: A total of 142 ADR cases induced by risperidone collected from our hospital during 2010-2012 were analyzed statistically retrospectively. RESULTS: Among 142 cases of ADR reports, the majority were young people aged 21-40 years old (70 cases, 49.30%); most of cases developed within 2 weeks. 128 patients (90.14%) were treated with more than 2 kinds of antipsychotic agents. ADR mostly were nervous system disorders (94 cases, 48.45%), manifesting as extrapyramidal disease, followed by cardiovascular system injury (40 cases, 20.62%); ADR were improved or cured after drug withdrawal, reduction or treatment. CONCLUSIONS: Risperidone-induced ADR involve various organs or system, has multiple clinical manifestations which is related to various factors. ADR monitoring should be strengthened in the clinic. Drug combination should be reduced as far as possible to avoid or reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Risperidone; Adverse drug reactions; Analysis; Rational drug use

利培酮是国内最早上市的非典型抗精神病药物,由于其疗效好、安全性高等特点,近年来在临床上得到广泛应用,而由其所引起的不良反应(ADR)报告也日益增多。药品ADR的发生将直接影响患者的用药安全和治疗效果,临床合理用药,加强ADR监测并及时处理,是减少和避免ADR发生的关键所在。我院为三级甲等精神专科医院,利培酮临床应用较多,笔者对近年收集的利培酮致ADR报告进行统计,并结合精神专科医院的用药特点进行回顾性分析,以了解利培酮致ADR的特点及规律,为临床合理用药及安全性评价提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院2010年1月—2012年12月上报到四川省ADR监测中心的142例符合要求的利培酮致ADR报告作为研究对象。

1.2 方法

就收集到的利培酮致ADR报告中所涉及的患者性别和年龄、用药剂量和ADR发生时间、联合用药、ADR累及器官/系统及临床表现、ADR的治疗及转归等方面进行分类统计。采用Excel 2003软件对数据统计处理,计数资料的描述采用构成比。

2 结果

2.1 患者性别和年龄分布

142例ADR报告中,男性69例(48.59%),女性73例(51.41%),男、女比例为1:1.06。患者中年龄最大者为89岁,最小者为8岁。患者性别与年龄分布见表1。

表1 患者性别与年龄分布(例)

Tab 1 Distribution of patients' gender and age in ADR cases(case)

项目	年龄,岁						合计	构成比, %
	≤20	21~30	31~40	41~50	51~60	>60		
男性	9	18	13	17	7	5	69	48.59
女性	9	21	18	10	7	8	73	51.41
合计	18	39	31	27	14	13	142	
构成比, %	12.68	27.46	21.83	19.01	9.86	9.15		100.00

2.2 用药剂量和ADR发生时间

142例ADR报告中,用药剂量(每日)以≤3 mg最多,占46.48%,其次为4~6 mg,占37.32%;且ADR多发生在用药2周以内。用药剂量和ADR发生时间见表2。

2.3 联合用药

142例ADR报告中,患者同时使用2种以上抗精神病药物治疗的有128例,占90.14%,单一用药例数很少。联合用药情况见表3。

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:296466565@qq.com

表2 用药剂量和ADR发生时间

Tab 2 Time of ADR occurrence and drug dosage

项目	例数	构成比, %
用药剂量, mg		
≤3	66	46.48
4~6	53	37.32
7~8	21	14.79
>8	2	1.41
ADR 发生时间, 周		
<1	65	45.77
1~2	47	33.10
>2~3	11	7.75
>3	19	13.38
合计	142	100.00

表3 联合用药情况

Tab 3 Drug combination

用药情况	例数	构成比, %
联合用药		
2种	75	52.82
3种	38	26.76
4种	15	10.56
单一用药	14	9.86
合计	142	100.00

2.4 ADR累及器官/系统及临床表现

142例ADR报告中, 神经系统损害(94例次, 占48.45%)最常见, 主要表现为锥体外系反应; 其次为心血管系统损害(40例次, 占20.62%)。ADR累及器官/系统及临床表现见表4(由于同一例ADR可能有多种临床表现, 则分别统计, 故总例次>142)。

表4 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比, %	主要临床表现(例次)
神经系统	94	48.45	锥体外系反应: 静坐不能(32)、肌张力障碍(19)、震颤(13)、斜颈(3)、迟发型运动障碍(2), 其他反应: 焦虑(9)、头晕(8)、激越(3)、失眠(2)、嗜睡(1)、语言障碍(1)、自杀企图(1)
消化系统	19	9.79	便秘(7)、流涎(5)、恶心(4)、肝功能异常(3)
皮肤及其附件	16	8.25	皮疹(7)、瘙痒(4)、水肿(5)
心血管系统	40	20.62	心动过速(19)、心悸(11)、体位性低血压(7)、胸闷(2)、心电图异常(1)
血液系统	4	2.06	白细胞减少(4)
内分泌系统	6	3.09	溢乳(3)、月经紊乱(2)、闭经(1)
代谢和营养障碍	6	3.09	高血脂(4)、体重增加(2)
泌尿系统	4	2.06	排尿异常(3)、尿潴留(1)
其他	5	2.58	乳房痛(3)、视觉异常(2)
合计	194	100.00	

2.5 ADR的治疗及转归

142例ADR报告中, 患者给予停药、减量或对症处理后均好转或痊愈。其中, 给予停药或减量处理的患者有65例, 给予苯海索、普萘洛尔等药物或其他措施对症处理的患者有73例, 未予处理自行缓解的有4例。ADR的治疗及转归情况见表5。

3 讨论

目前, 精神类疾病在我国疾病总负担中已排名首位^[1]。药物治疗是精神类疾病治疗的主要手段, 而ADR直接影响患者的用药安全与临床治疗效果, 因此精神类药物的安全、合理使

表5 ADR的治疗及转归情况[例(%)]

Tab 5 Treatment and outcome of ADR [case(%)]

转归情况	处理措施			合计
	停药或减量	药物对症处理	未处理	
痊愈	47(33.10)	62(43.66)	3(2.11)	112(78.87)
好转	18(12.68)	11(7.75)	1(0.70)	30(21.13)
合计	65(45.78)	73(51.41)	4(2.81)	142(100.00)

用是精神科临床治疗的关键所在。利培酮是目前临床最常用的非典型抗精神病药物之一, 虽然其安全性较传统抗精神病药物高, 但临床使用过程中ADR也时常发生。

由表1可以看出, 本次统计的利培酮致ADR发生率在性别上女性略高于男性, 但无明显差别; 在年龄分布上ADR可发生在任何年龄段的人群, 其中以青年(21~40岁)发生比例较高, 与其他类药品通常老年患者ADR发生率高的情况有所不同^[2]。这首先可能是因为老年精神病患者服药时间长, 对药物产生一定的耐受性, 故ADR发生率相对较低; 其次, 青年患者多处于发病早期, 临床给药的种类、剂量及时间等情况会根据病情经常调整, 而这些都容易导致ADR发生。

据有关资料显示, 利培酮用量>8 mg/d时, 会导致ADR发生率增加, 严重时可出现焦虑、激越等精神症状加重^[3]。但是由表2可以看出, 本次统计的ADR多出现在6 mg/d以内, 未超过4~8 mg/d的推荐剂量^[4]。这可能与该给药剂量段的人数较多、用药机会大有关。表明利培酮在较低给药剂量下仍可能发生ADR, 临床应密切监测。同时, 本次统计的ADR多发生在用药前期, 其中用药1周以内发生的有65例(占45.77%), 1~2周发生的有47例(占33.10%)。提示应密切监测该时间段内患者用药情况。

临床上抗精神病药物联合用药情况较多, 而抗精神病药物一般都具有多种药理作用, 极易发生药物间相互作用, 从而诱发或加重ADR。本次统计资料显示, 联合用药致ADR的比例高达90.14%, 单一用药致ADR的比例仅9.86%。其中, 临床联用2种抗精神病药物的情况最为普遍, 故其ADR发生率也最高(占52.82%)。因此, 在临床治疗时, 应尽量减少利培酮与其他抗精神病药物联合使用, 特别是与具有相同作用机制的药物联用, 且应注意药物之间的相互作用, 密切监测患者病情。

利培酮具有多种药理作用, 对多巴胺D₂受体和5-羟色胺(5-HT₂)受体都有强大结合力, 同时还能与α-肾上腺素能受体及组胺H₁受体发生作用^[5], 因此可影响机体多个系统, ADR临床表现多样。本次统计资料显示, 利培酮致ADR主要表现在神经系统(占48.45%), 其次为心血管系统(占20.62%)及消化系统(占9.79%), 临床表现以锥体外系反应最为常见, 其次为心动过速。锥体外系反应是由于黑质-纹状体多巴胺通路的D₂受体的过度拮抗而引起。锥体外系反应的发生率与给药剂量有关^[6], 一般在2~4 mg/d会出现, 症状多轻微, 加用苯海索治疗后很快缓解。引起心动过速与利培酮对α-肾上腺素能受体的作用有关, 症状较轻, 一般停药或给予普萘洛尔治疗可缓解。消化系统出现的恶心、便秘等与利培酮能阻滞5-HT₂受体及胆碱能受体有关^[7], 利培酮使肝氨基转移酶增高多表现为一过性, 通常出现于服药8周内; 中、老年患者联合使用吩噻嗪类抗精神病药或三环类抗抑郁药及抗震颤麻痹药时应与患者及其家属做好沟通, 高度关注麻痹性肠梗阻的发生^[8]。

另外, 利培酮对下丘脑结节-漏斗部多巴胺神经元有相对高的选择性作用^[9], 可使多巴胺神经元功能降低, 而催乳素的分泌受下丘脑结节-漏斗部多巴胺神经元的直接抑制性调节^[10],

1例卡马西平致中毒性表皮坏死松解症病例报道及文献分析

陈霞^{1*}, 谭兵^{2#}(1.重庆市涪陵中心医院, 重庆 408099; 2.重庆丰都县人民医院, 重庆 408200)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)04-0360-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.04.24

摘要 目的:探讨卡马西平致中毒性表皮坏死松解症(TEN)的临床特征、相关因素及防治对策。方法:对1例卡马西平致TEN进行报道,并结合检索到的相关文献进行文献分析。结果:该例老年女性患者因“带状疱疹后遗症”服用卡马西平,在疼痛症状无好转的情况下自行加量,因此导致TEN,治疗27 d后痊愈出院。检索到的54例相关病例分析结果表明,卡马西平所致TEN有一定潜伏期,多出现在服药后2~14 d;其临床主要表现为由轻到重的皮损,多以颜面部首发并在1~2 d内迅速发展至全身,融合成片并形成大疱;该不良反应死亡率为9.3%,痊愈率74.1%;该不良反应与患者的过敏史及用药依从性有一定的相关性。结论:临床应重视和警惕卡马西平所致的TEN,临床药师应加强对服用卡马西平患者的用药教育。

关键词 中毒性表皮坏死松解症;卡马西平;病例报道;文献分析

Case Report and Literature Analysis of 1 Case of Toxic Epidermal Necrosis Caused by Carbamazepine

CHEN Xia¹, TAN Bing²(1.Chongqing Fuling Central Hospital, Chongqing 408099, China; 2.Chongqing Fengdu County People's Hospital, Chongqing 408200, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical characteristics, related factors and countermeasures of carbamazepine induced toxic epidermolysis bullosa (TEN). METHODS: A case of carbamazepine induced TEN was reported, and analyzed on the basis of literatures retrieval. RESULTS: The elderly woman with herpes zoster sequela received carbamazepine, and added the quantity of drugs when the symptom of pain hadn't been improved. Finally, the patient suffered from TEN. The patient was discharged from the hospital after 27 days of treatment. The analysis results of 54 cases showed that TEN caused by carbamazepine had a certain incubation period and generally appeared within 2-14 days after medication. The clinical manifestation mainly were light to heavy skin lesions, starting from face and extending to the whole body within 1-2 d, merging into the stretch shape and forming bleb. The mortality of ADR was 9.3%, and recovery rate was 74.1%. The adverse drug reaction was correlated with allergy history and medication compliance. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to carbamazepine-induced TEN; clinical pharmacists should strengthen medication education of patients taking carbamazepine.

KEYWORDS Toxic epidermolysis bullosa; Carbamazepine; Case reports; Literature analysis

当血浆中催乳素水平升高时,可使下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱,导致排卵障碍或黄体功能不全,继而引起女性患者月经不调,甚至闭经,有部分患者出现溢乳,上述这些影响也与剂量有关,一般出现在2 mg/d以上^[1]。处理上一般需减量或换用其他抗精神病药物。而在利培酮致代谢和营养障碍方面,如体重增加、高脂血症等,虽较为少见但也应引起临床重视,提醒使用利培酮的患者应注意控制饮食和适当运动。

综上所述,利培酮应用过程中ADR时有发生,且其ADR累及器官/系统广泛,临床表现多样,同时其ADR的发生与多种因素有关。因此,在临床应用过程中应严格掌握其用药指征,规范、合理、个体化用药,尽量减少联合用药,同时重视ADR相关的各个因素,密切监测患者用药情况,特别是在用药2周内应定期监测患者肝功能、血常规及心电图等,发现问题及时处理,以避免或减少ADR的发生,保障患者用药安全。

参考文献

[1] 《保健医苑》编辑部.精神疾病在我国疾病总负担中居首位[J].保健医苑,2007(1):54.

- [2] 朱丽莎,杨思芸,屈马静.153例药品不良反应报告的分析[J].重庆医学,2012,41(7):707.
- [3] 樊学敏,张友慧.利培酮致不良反应101例分析[J].医药导报,2004,23(8):603.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:282.
- [5] 喻东山,高振忠.精神科合理用药手册[M].南京:江苏科技出版社,2005:104-105.
- [6] 江开达.精神药理学[M].北京:人民卫生出版社,2007:313,331.
- [7] 杨甫德,李娟,陈松,等.抗精神病药物临床应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2008,8(4):250.
- [8] 党连荣.精神病患者伴发肠梗阻的发病机制及影像学评价[J].四川精神卫生,2012,25(2):2.
- [9] 孙振晓,于相芬,孙波.利培酮致迟发性肌张力障碍1例[J].中国执业药师,2011,8(10):135.
- [10] 丁杰锋.高催乳素血症诊断研究进展[J].医学研究杂志,2007,36(7):106.
- [11] 杨颺.利培酮治疗40例精神分裂症的回溯性临床分析[J].中国实用医药,2011,6(8):195.

(收稿日期:2013-05-31 修回日期:2013-11-28)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:023-72220811。E-mail:26068486@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:023-70738273。E-mail:tanbingtb@163.com