

我中心儿童青少年患者使用抗精神病药的不良反应报告分析

马燕*,毛叶萌*(上海交通大学医学院附属精神卫生中心,上海 200030)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0627-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.16

摘要 目的:了解我中心儿童青少年患者使用抗精神病药的不良反应(ADR)发生特点,为临床用药提供参考。方法:对我中心2005—2015年收集上报的儿童青少年患者服用抗精神病药所致ADR进行回顾性调查、分析。结果:共收集上报ADR报告177例。其中,引起较多ADR的药物有利培酮、奥氮平和喹硫平等非典型抗精神病药。最常见的ADR主要累及器官/系统是中枢及外周神经系统损害117例(占37.86%),其次为内分泌紊乱35例(占11.32%)、心率及心律紊乱32例(占10.35%)和肝胆系统损害17例(占5.50%)。引起ADR的剂量按照氟哌啶醇相对效价计算在4、6、8 mg/d发生ADR例数较多(分别是34、29、53例),ADR发生时间在1周内发生的较多(94例,占53.11%)。结论:临床应加强儿童青少年患者抗精神病药的临床应用和ADR的监测,包括门诊、住院及长期用药患者,确保患者用药安全。

关键词 儿童青少年;抗精神病药;药品不良反应;用药安全

Analysis of ADR Reports Caused by Psychotropic Drugs in Children and Adolescent of Our Center

MA Yan, MAO Yemeng (Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics of ADR induced by psychotropic drugs in children and adolescent of our center, and to provide reference for clinical drug use. METHODS: ADR induced by psychotropic drugs in children and adolescent reported by our center from 2005 to 2015 were investigated and analyzed retrospectively. RESULTS: A total of 177 ADR were collected, of which the most cases were induced by antipsychotic drugs as risperidone, olanzapine and quetiapine. The most common ADR were central and peripheral nervous system disorders (117 cases, 37.86%), followed by endocrine disorder (35 cases, 11.32%), heart rate and rhythm disorders (32 cases, 10.35%) and liver and biliary system disorders (17 cases, 5.50%). By the relative titer of haloperidol, most of ADR were induced by haloperidol with dose of 4 mg, 6 mg and 8 mg once a day (34, 29 and 53 cases). Most of cases occurred within a week (94 cases, 53.11%). CONCLUSIONS: To develop and strengthen clinical application and ADR monitoring of psychotropic drugs in children and adolescents should be regarded as the key to ensure drug use safety.

KEYWORDS Children and adolescents; Psychotropic drugs; Adverse drug reaction; Drug use safety

- [4] 许贤利,赵霞.秋水仙碱致肿瘤标志物72-4异常1例[J].人民军医,2013,56(11):1289.
- [5] 魏红,王奔,刘方.别嘌醇致中毒性表皮松解坏死型药疹1例[J].中国病案,2013,14(8):36.
- [6] 张忠梅,段月明.别嘌醇致重症多形红斑1例临床护理[J].齐鲁护理杂志,2012,18(28):124.
- [7] 段霖,李春妍,王志娟,等.苯溴马隆过量致急性肾损伤1例[J].中华保健医学杂志,2014,16(5):393.
- [8] 刘长春,刘琪华,王英.高血压伴高尿酸患者自服别嘌醇诱发剥脱性皮炎致死1例[J].中国药学杂志,2014,49(8):695.
- [9] 刘菊.1例别嘌醇致剥脱性皮炎的护理体会[J].中国药物经济学,2014,9(2):146.
- [10] 俞建芬,赵璧.1例慢性肾功能不全服用别嘌醇致剥脱性皮炎的风险护理[J].护理实践与研究,2012,9(7):157.
- [11] 唐莉,朱浩.别嘌醇片致剥脱性皮炎死亡1例[J].中国医院药学杂志,2013,33(1):82.
- [12] 王燕.1例服用别嘌醇致重症药疹并发多脏器衰竭病人的护理[J].全科护理,2014,12(34):3261.
- [13] 陆玮,单剑萍,朱汉威.慢性肾功能衰竭患者口服别嘌醇致剥脱性皮炎4例临床分析[J].实用医学杂志,2005,21(7):724.
- [14] 陈金波,王宝玺.中毒性表皮坏死松解型药疹/重症多形红斑的发病机制[J].国际皮肤性病杂志,2007,33(5):320.
- [15] 张素凤.别嘌醇致重症多形红斑型药疹1例[J].药学实践杂志,2000,18(3):169.

△基金项目:上海交通大学医学院附属精神卫生中心院级课题(No.2014-YJ-12)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-34773103。E-mail:yanma417@sina.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-34773059。E-mail:mao_yemeng@163.com

(收稿日期:2015-04-22 修回日期:2015-12-07)

(编辑:李劲)

抗精神病药被广泛应用于儿童青少年的各种精神疾病中,而美国食品和药物管理局(FDA)批准的适用于儿童青少年的抗精神病药却屈指可数。尽管目前在临床上儿童青少年使用抗精神病药的处方数越来越多,但有许多是超适应证用药,尤其是非典型抗精神病药和新型的抗抑郁药,尚缺乏有关这些药物的安全数据^[1]。故本文中,笔者对我中心2005—2015年上报的儿童青少年(≤18岁)患者使用抗精神病药所引发的药品不良反应(ADR)报告进行回顾性分析,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2005—2015年我中心上报国家ADR中心的儿童青少年患者服用抗精神病药所致ADR病例报告177例。

1.2 分析方法

采用回顾性调查的方法,对177例使用抗精神病药发生ADR的儿童青少年患者性别、原患疾病、ADR发生时间和剂量及其临床表现等进行统计和分析。

2 结果

2.1 患者性别分布

177例ADR中,男性90例,女性87例,性别差异不大。

2.2 原患疾病分布

177例ADR的原患疾病详见表1(其中,由于同一ADR可有多种原患疾病,故合计例数>ADR报告例数)。

表1 原患疾病分布

Tab 1 Distribution of original diseases

ICD-10疾病分类	例数	主要原患疾病(例数)	构成比,%
精神分裂症、分裂性障碍和妄想性障碍	125	急性而短暂的精神病性障碍(1)、精神分裂样精神病(1)、精神分裂症(123)	67.57
心境(情感)障碍	20	双相情感障碍(10)、抑郁发作(8)、躁狂发作(2)	10.81
精神发育迟滞	14	精神发育迟滞伴精神病性障碍(3)、精神发育迟滞(11)	7.57
童年与少年期的行为与情绪障碍	13	多动性障碍(3)、品行障碍(4)、抽动症(3)、童年情绪障碍(3)	7.03
神经症、应急相关的躯体形式障碍	9	学校恐怖症(1)、强迫性障碍(3)、适应障碍(4)、分离转换性障碍(1)	4.86
器质性精神障碍	2	癫痫性精神病(2)	1.08
进食障碍	2		1.08
合计	185		100

2.3 引起ADR的药物及其主要临床表现

在收集的ADR报告中,引发较多ADR的药物有利培酮、奥氮平和喹硫平等非典型抗精神病药。利培酮引发的ADR主要有锥体外系反应(EPS,尤其是双眼上翻、斜颈)、垂体泌乳素(PRL)升高、转氨酶升高、心慌和鼻黏膜出血等临床表现,联合用药者有29例(占34.52%)。奥氮平引发的ADR主要有EPS、PRL升高、转氨酶升高、心慌、窦性心动过速等临床表现,联合用药者有28例(占44.44%)。喹硫平引发的ADR主要有EPS、皮疹、转氨酶升高、心慌、窦性心律不齐等临床表现,联合用药者有19例(占63.33%)。引发ADR药品及临床表现见表2。

在所有收集的ADR(共计309例,其中部分报告可能涉及多种ADR,则分别统计,因此合计例数>ADR报告例数)中,

表2 引发ADR的药品累及器官/系统及临床表现

Tab 2 Systems or organs involved in ADR and clinical manifestations

引发ADR药品	例数	主要临床表现(例数)	构成比,%
利培酮	84	EPS(44)、PRL升高(8)、心率加快(3)、鼻黏膜出血(2)、心慌(4)、停经(1)、便秘(7)、转氨酶升高(4)、心率慢(1)、窦性心动过缓伴不齐(1)、嗜睡(1)、窦性心动过速(1)、溢乳(1)、全身颤抖(1)、皮疹(1)、紫癜(1)、视物模糊(1)、胸痛(1)、糖化血红蛋白升高(1)	27.18
奥氮平	63	EPS(20)、PRL升高(13)、转氨酶升高(7)、心慌(6)、窦性心动过速(2)、体质量增加(2)、闭经(1)、双下肢水肿(1)、强迫症(1)、嗜睡(1)、窦性心律不齐(2)、全身颤抖(1)、兴奋(1)、便秘(3)、血糖升高(1)、糖化血红蛋白升高(1)	20.39
喹硫平	30	EPS(7)、皮疹(3)、转氨酶升高(2)、心慌(2)、窦性心律不齐(2)、梦多(1)、镇静(1)、嗜睡(1)、窦性心动过速(1)、粒细胞减少(1)、强迫动作(1)、胸闷(1)、体质量增加(1)、心电图异常(1)、白细胞减少(1)、便秘(1)、PRL升高(1)、溢乳(1)、心悸(1)	9.71
氟哌啶醇	18	便秘(1)、EPS(14)、镇静(3)	5.83
阿立哌唑	17	EPS(6)、转氨酶升高(3)、镇静(1)、排尿困难(1)、窦性心律/T波改变(1)、PRL降低(1)、鼻出血(1)、视物模糊(1)、心慌(1)、心悸(1)	5.50
齐拉西酮	14	EPS(4)、窦性心动过速(1)、便秘(1)、PRL升高(2)、闭经(1)、嗜睡(1)、胃肠道反应(1)、激惹(1)、转氨酶升高(1)、视力异常(1)	4.53
帕利哌酮	11	EPS(6)、恶心(1)、体质量增加(1)、PRL升高(2)、胸闷(1)	3.56
奋乃静	10	EPS(5)、便秘(1)、转氨酶升高(1)、碱性磷酸酶升高(1)、PRL升高(1)、视力异常(1)	3.24
丙戊酸钠	9	皮疹(5)、紫癜(1)、胃肠道反应(2)、窦性心动过速(1)	2.91
氨磺必利	7	EPS(2)、乳房增大(1)、心慌(1)、转氨酶升高(1)、PRL升高(1)、兴奋(1)	2.27
舍曲林	7	转氨酶升高(3)、食欲下降(1)、烦躁(1)、EPS(1)、PRL(1)	2.27
氟哌啶醇片	7	EPS(4)、溢乳(1)、胸痛(1)、心慌(1)	2.27
氯丙嗪片	6	EPS(3)、窦性心动过速(1)、心慌(1)、转氨酶升高(1)	1.94
氯氮平	5	心率快(2)、遗尿(1)、胃肠道反应(1)、流涎(1)	1.62
舒必利	5	EPS(1)、视物模糊(1)、强迫动作(1)、PRL(2)	1.62
氟伏沙明	5	心慌(1)、窦性心律不齐(1)、EPS(2)、溢乳(1)	1.62
碳酸锂	3	EPS(2)、转氨酶升高(1)	0.97
拉莫三嗪	2	皮疹(2)	0.65
托莫西汀	2	皮疹(1)、呕吐(1)	0.65
西酞普兰	1	心电图异常(1)	0.32
度洛西汀	1	心电图异常(1)	0.32
帕罗西汀	1	EPS(1)	0.32
丙戊酸镁	1	转氨酶升高(1)	0.32
合计	309		100

主要累及器官/系统是中枢及外周神经系统损害117例(占37.86%),其次为内分泌紊乱35例(占11.32%)、心率及心律紊乱32例(占10.36%)和肝胆系统损害17例(占5.50%)等。

2.4 发生ADR的时间、药物剂量和处理方式

在收集到的177例ADR中,发生在治疗1周内的ADR(94例,53.11%)较多。ADR发生时间分布见表3。

引发ADR较多的药物主要是非典型抗精神病药,有利培酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和齐拉西酮。根据氟哌啶醇相对效价对6种抗精神病药引发ADR的剂量分布进行比较,结果见图1和表4。

表3 ADR发生时间分布

Tab 3 Time distribution of ADR

项目	<1 d	1~7 d	8~14 d	14~30 d	>30 d	合计
例数	7	87	37	40	6	177
构成比, %	3.95	49.15	20.90	22.60	3.39	100

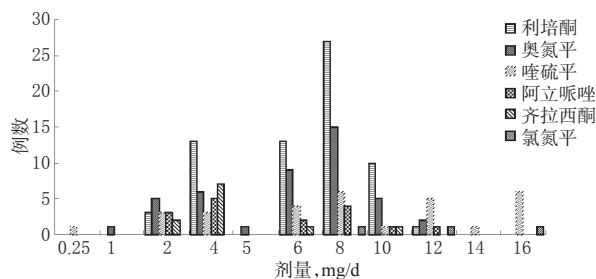


图1 氟哌啶醇相对效价分布图

Fig 1 Distribution of relative titer of haloperidol

表4 引发ADR剂量分布(氟哌啶醇相对效价)

Tab 4 The dosage distribution of ADR (relative titer of haloperidol)

剂量, mg/d	引发ADR例次	构成比, %
0.25	1	0.58
1	1	0.58
2	16	9.36
4	34	19.88
5	1	0.58
6	29	16.96
8	53	30.99
10	18	10.53
12	10	5.85
14	1	0.58
16	7	4.09
合计	171	100

由于抗精神病药引发ADR所累及的器官/系统不同,影响程度不同,故对ADR的处理方式也有所不同,结果见表5。

表5 发生ADR的处理方式

Tab 5 The treatment of ADR

ADR处理方式	例数	构成比, %
给予药物对症处理	91	51.41
抗精神病药停药/换药/减量合并药物对症处理	48	27.12
未作处理,继续观察	16	9.04
停药/换药	12	6.78
药物减量	10	5.65
合计	177	100

3 讨论

3.1 患者性别

本文收集了177例我中心儿童青少年(≤18岁)患者使用抗精神病药引起的ADR报告,男、女性患者分别占50.85%、49.15%,性别差异不大。

3.2 患者原患疾病

抗精神病药,尤其是新型抗精神病药,越来越多地被用于治疗儿童青少年精神障碍。被FDA批准用于治疗儿童青少年的情感和/或行为障碍的抗精神病药有氟哌啶醇、硫利哒嗪、利培酮、阿立哌唑、喹硫平、奥氮平和齐拉西酮^[2]。同时参考 Stephen M. Stahl 著《精神药理学精要:处方指南》(第2版)和FDA

网站上的更新内容,将FDA批准用于儿童青少年精神障碍的抗精神病药常用治疗适应证在表6中列出。本研究中,抗精神病药主要用于治疗精神分裂症、双相情感障碍和抑郁发作,此外还有少数用于精神发育迟滞和童年与少年期的行为与情绪障碍中伴随精神症状的治疗。FDA批准了一些抗精神病药用于治疗儿童青少年的行为和情感障碍,但目前基于循证医学证据和标签外的使用抗精神病药的处方趋向于越来越多^[3],故药物的有效性和安全性尚还需要更进一步的研究。

表6 FDA批准用于儿童青少年精神障碍的抗精神病药的治疗适应证

Tab 6 The indications of psychotropic drug approved by FDA for children and adolescent mental disorders

序号	药品名称	已被FDA批准的治疗适应证
1	氟哌啶醇	儿童好斗、爆发性兴奋等严重行为问题的二线治疗;多动儿童的二线短期治疗选择
2	利培酮	精神分裂症(13~17岁)、躁狂发作/混合躁狂(10~17岁)、孤独症所致的易激惹(5~17岁)
3	奥氮平	精神分裂症(13~17岁)、躁狂发作/混合躁狂(13~17岁)
4	喹硫平	精神分裂症(13~17岁)、躁狂发作(10~17岁)
5	阿立哌唑	精神分裂症(13~17岁)、躁狂发作/混合躁狂(10~17岁)、孤独症所致的易激惹(6~17岁)
6	齐拉西酮	无
7	氯丙嗪	攻击和/或爆发性兴奋过度行为(儿童)、活动增多的儿童,表现为过度精神活性伴有行为障碍(包括以下一些或全部的症状:冲动、注意力维持缺陷、攻击、情绪波动及易激惹)
8	氟西汀	8岁以上青少年抑郁症、强迫障碍
9	舍曲林	强迫障碍
10	氟伏沙明	强迫障碍(8~17岁)

3.3 引发ADR的药物及其主要临床表现

3.3.1 引发ADR的药物 尽管临床研究表明儿童和青少年容易发生ADR,但抗精神病药还是作为精神谱系疾病、双相情感障碍和非精神障碍治疗的一线治疗^[3]。非典型抗精神病药被认为比经典抗精神病药要更安全,但它们还是常引发一些ADR,包括体重增加、代谢综合征、PRL升高、EPS、镇静和心血管方面的ADR,需要严密监测^[4]。由于非典型抗精神病药在儿童青少年的反应并不能直接从成人治疗中观察到的反应来推测,所以非典型抗精神病药在儿童青少年的治疗中引发的ADR的重要性也需要被关注。本文中收集精神专科儿童青少年科的ADR所涉及的药物主要是利培酮、奥氮平和喹硫平等非典型抗精神病药,与以往本中心收集的所有ADR所涉及的药物种类一样^[6]。这与目前临床上将非典型抗精神病药作为一线用药是相关的。

3.3.2 EPS引发的ADR较多 抗精神病药物中,利培酮、奥氮平和喹硫平引发EPS较常见。EPS是经典抗精神病药常引发的ADR,在儿童青少年精神障碍的治疗中更常见,更严重,尤其是初始用药的个体^[6]。在抗精神病药治疗的第一阶段中,轻微到严重的肌张力障碍的发生更频繁。临床表现包括喉痉挛、抽筋和疼痛,通常包括头部、脖子和背部肌肉组织,或相关的动眼神经危象^[6]。尽管有些研究报道表明,新型抗精神病药引发EPS的危险较低,但是EPS仍然发生在新型抗精神病药治疗中,尤其在较高剂量利培酮治疗时^[7-8]。本文收集的ADR

中,也是利培酮引发EPS较多见,与报道一致;其他抗精神病药奥氮平、喹硫平和阿立哌唑等也有引发EPS的病例。收集到的EPS临床症状主要是四肢肌张力增加、双眼上翻、震颤、坐立不安和吞咽困难。在精神障碍治疗过程中,临床上为了预防EPS的发生,会联合使用抗胆碱能药或抗帕金森药,但这样也会有潜在的危险,如口干、视物模糊、便秘、心动过速、尿潴留、眩晕和加剧迟发型运动障碍的风险^[9]。因此,在儿童青少年精神障碍治疗过程中仍需要对其EPS症状,以及为预防或治疗EPS使用的抗胆碱能药或抗帕金森药予以重视和监测。

3.3.3 PRL升高 PRL升高是抗精神病药的一个潜在的副作用,它可以对年轻患者的身体发展产生不利影响^[10]。在儿童和青少年中,PRL升高是有相关临床意义的,如高泌乳素血症与骨质疏松症、性和神经内分泌并发症相关^[11]。因为PRL的分泌被多巴胺能输入所调节,抗精神病药(如D₂受体拮抗药)可以通过阻断这种效应提高PRL。使用抗精神病药治疗的青春期后的儿童和青少年更有可能发生高泌乳素血症,这可能与他们的多巴胺受体与年龄相关^[12]。在年轻人群中,利培酮治疗引发PRL升高比其他新型抗精神病药更高,但是引发较低PRL升高和较少发生频率的奥氮平和喹硫平也会发生。相反,对于部分D₂受体激动药的阿立哌唑倾向于降低PRL,甚至在单独使用时可能会低于基线水平^[3]。本文中有1例阿立哌唑单药治疗引发PRL降低。

一项随机双盲对照研究表明,利培酮治疗的个体PRL水平更高(平均升高8.3~49.6 ng/ml),接着是奥氮平(平均升高1.5~13.7 ng/ml)^[13]。本文中共收到16例(占11.9%)药物引发PRL升高的ADR,主要是利培酮和奥氮平治疗引起的。其中单独使用利培酮和奥氮平引发PRL升高分别为5例和3例,利培酮和奥氮平联合使用的有2例,与其他抗精神病药联用为5例,氨磺必利单药治疗的有1例。在PRL升高的ADR中,有4例存在临床症状,如闭经2例、乳房增大1例(男性)和溢乳1例(女性),其余无临床不适主诉。对于无不适主诉的病例未予处理,有临床不适主诉的进行停药、换用其他药物治疗后均有好转。有文献报道,当在儿童青少年患者人群中评估抗精神病药的整体利益-风险时,临床需要关注和考虑可能的对生殖/性的影响,包括男性和女性,以及那些合并有肥胖和内分泌状况或联合使用5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)抗抑郁药或丙戊酸衍生物药物的患者^[14]。提示临床在抗精神病药治疗过程中对患者闭经、乳房增大、溢乳、脱发、生殖/性以及相关的内分泌问题等临床表现也需要予以重视。

3.3.4 代谢问题 抗精神病药引发的代谢方面的ADR主要表现在体质量增加、高血糖和糖尿病、高血脂等方面。本文中收集的ADR中有31例代谢方面的ADR,主要表现在转氨酶升高和体质量增加,而高血糖、糖尿病和高血脂相关的ADR并没有收集到,可能与医、药、护、患者及其亲属在使用过程中没有予以足够的重视或漏报有关。但在临床使用过程中,这些方面的ADR也需要予以关注和重视。

有文献综述,在抗精神病药治疗的标准剂量下,奥氮平和

利培酮能引起显著的体质量增加和相关的药物代谢并发症;在体质量增加、葡萄糖代谢异常、PRL增加和EPS方面,喹硫平和齐拉西酮显示比利培酮和奥氮平有更好的耐受性,而阿立哌唑对体质量的影响较为中立^[15]。越来越多的证据证明,儿童青少年服用抗精神病药比成人在体质量增加和代谢方面的ADR的危险性更高^[1]。与成人相比,在儿童青少年患者中,应经常监测空腹血糖和血脂,因为儿童青少年患者可以获得更多的体质量,也可能有更大的代谢异常的风险^[1]。在儿科中,所有抗精神病药均已经显示出一些代谢方面的不良影响,因此需要对每一个接受抗精神病药治疗的患者进行代谢方面不良影响的监测^[1]。

3.3.5 皮疹 本文收集到9例药物引发的皮疹,其中丙戊酸钠缓释片单药治疗引发的2例,丙戊酸钠缓释片与拉莫三嗪、喹硫平联合治疗引发的有1例和2例,拉莫三嗪单药治疗的1例,其他药物引发的有3例,提示临床在使用过程中注意丙戊酸盐、拉莫三嗪和抗精神病药引发的皮疹,及时予以干预。抗精神病药引发的重型药疹均有一定的潜伏过程,皮疹程度不一,从轻型麻疹样药疹至重型Stevens-Johnson综合征,均可能发生。处置原则除立刻停用致敏的抗精神病药外,可使用皮质类固醇激素、抗组胺药、抗感染、护肝以及纠正水电解质紊乱等治疗,均可治愈,愈后可通过更换抗精神病药或改变原有的给药剂量而达到控制病情的目的^[16]。

3.3.6 其他ADR 在本文中收集的ADR中,也有抗精神病药引发的便秘、胃肠道反应、粒细胞减少、心率及心律紊乱、紫癜和心电图异常等ADR,会引起患者有不适主诉,更甚者危及生命,需要予以定期的心电图和临床实验室检查监测,避免用药不依从和生命危险发生。

3.4 发生ADR的剂量、时间

本文收集到的ADR均发生在用药后30 d内,其中以1周内发生的ADR(94例,53.11%)占多数,这可能与住院周期有关,因为患者出院之后的ADR难以监测。有文献报道,对于超过12个月的长期服用抗精神病药的患者,比少于30 d的患者更需要进行体质量和总胆固醇水平的监测,而甘油三酯水平、血压和静坐不能发生率没有区别^[9]。提示临床不仅在开始药物治疗初始1个月内注意患者的ADR的监测,对于长期服用抗精神病药的患者,也需要进行定期监测,包括对心血管、代谢、迟发型运动障碍(TD)和恶性综合征(NMS)的观察和监测,保证患者的用药依从性和安全性。

将收集ADR例数排序在前的抗精神病药按照氟哌啶醇相对效价计算发现,发生ADR较多的药物剂量为4、6、8 mg/d。从相对效价趋势分析图(图2)可发现,所研究的6种药物均呈现有规律的双峰现象,分别在4 mg/d和8 mg/d累计发生的ADR数最大;这也提示临床在用药初始阶段和治疗过程中的加剂量阶段注意监测ADR,尤其在氟哌啶醇相对效价4 mg/d和8 mg/d剂量时,密切注意ADR的发生。

有文献报道,在儿童观察中,阿立哌唑和喹硫平与体质量没有剂量依赖;而奥氮平>10 mg/d与代谢异常有剂量相关性,与体质量没有剂量相关性;利培酮>1.5 mg/d与血脂异常和体

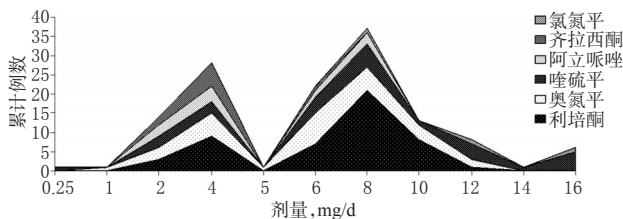


图2 氟哌啶醇相对效价不良反应趋势图

Fig 2 ADR trend for relative titer of haloperidol

质量均有相关性^[9]。由于体质量和代谢与药物剂量之间的关系仍不明确,故需要监测抗精神病药的血药浓度,并观察ADR的发生。

4 结语

由于批准用于儿童青少年情绪和行为障碍的抗精神病品种有限,而目前临床上超适应证用药仍在增加,还没有一个标准来监督和指导儿童青少年患者的抗精神病药的使用,故密切监测是确保处方药物安全使用的保障。由于本文收集到的数据仅是自愿呈报的住院患者的ADR,尚存在门诊和未发现或未呈报的ADR,提示临床除了对住院患者进行ADR的监测之外,还需要对长期用药患者和出院患者进行ADR的定期评估和监测。在用药前,需要对儿童青少年患者的体质量指数(BMI)、肝功能、血压和血脂等基线水平进行评估,并定期监测这些指标,同时还需通过与其父母或监护人的有效交流和用药教育,对药物疗效和不良反应进行评估,保障患者用药安全。另外,为了规避ADR发生的风险,应尽量做到单一用药,避免抗精神病药的联合使用。

参考文献

[1] De Hert M, Dobbelaere M, Sherida EM, *et al.* Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice[J]. *Euro Psychiatry*, 2011, 26(3):144.

[2] Joyce NH, Fallon CK, Deborah MA, *et al.* Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents [J]. *J Pediatric Health Care*, 2012,26(2):139.

[3] David F, Christoph UC, Jessica MN, *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]. *ENP*, 2011, 21(8):621.

[4] Leila BA. Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data[J]. *J Affect Disorders*, 2012,138:S22.

[5] 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.

[6] Masi G, Liboni F. Management of schizophrenia in children and adolescents[J]. *Focus on Pharmacother Drugs*, 2011,71(2):179.

[7] Haas M, Eerdeken M, Kushner L, *et al.* Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: a double-blind study[J]. *The British J Psychiatry*, 2009,194(2):158.

[8] Haas M, Unis AS, Armenteros J, *et al.* A 6-week, randomized, double blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescent with schizophrenia[J]. *J Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2009,19(6):611.

[9] Courey TJ. Detection, prevention, and management of extrapyramidal symptoms[J]. *J Nurse Practitioners*, 2007,3(7):464.

[10] Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008,69(Suppl 4):26.

[11] Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008,37(1):67.

[12] Madaan V, Dvir Y, Wilson DR. Child and adolescent schizophrenia: pharmacological approaches[J]. *Expert Opinion on Pharmacother*,2008,9(12):2 053.

[13] Sikich L, Frazier JA, McClellan J, *et al.* Double-blind comparison of first and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study[J]. *Am J Psychiatry*, 2008,165(11):1 420.

[14] Jeanette MJ, Janice B, Judith TB, *et al.* Hyperprolactinemia-related adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents[J]. *J Adolescent Health*, 2009,45(1):70.

[15] Amor LB. Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data[J]. *J Affect Disorders*, 2012,138(1):s22.

[16] 梅昕,童波,郭玲玲,等.拉莫三嗪与丙戊酸钠先后致皮疹、红细胞巨幼化及高敏综合征[J].*中国药物应用与监测*,2014,11(2):125.

(收稿日期:2015-04-01 修回日期:2015-12-15)

(编辑:李 劲)