

我院奥氮平致中枢神经系统不良反应30例分析[△]

庄红艳^{1,2,3*}, 刘珊珊^{1,2,3}, 果伟^{1,2,3}, 马辛^{2,3,4#}, 郝红兵^{1,2,3}, 王秋艳^{1,2,3}(1.首都医科大学附属北京安定医院药事部, 北京 100088; 2. 国家精神心理疾病临床医学研究中心, 北京 100088; 3. 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室, 北京 100088; 4. 首都医科大学附属北京安定医院院部办公室, 北京 100088)

中图分类号 R969.3; R971^{+.4} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2775-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.11

摘要 目的:了解奥氮平致中枢神经系统药品不良反应(ADR)的特点,为临床安全、合理用药提供参考。方法:收集我院2004—2015年上报国家ADR监测中心的30例奥氮平致中枢神经系统ADR报告,对患者的一般情况、药物治疗情况、ADR情况、治疗措施及转归等进行统计分析。结果:30例奥氮平致中枢神经系统ADR报告中,女性患者多于男性(22/8);患者年龄主要集中在21~40岁(10例,33.3%)。原患疾病以精神分裂症为主(18例,60.0%)。发生ADR时,奥氮平的平均剂量为(18.0±7.0)mg/d;在日剂量20 mg时发生ADR的例数最多(8例,26.7%)。主要的ADR为锥体外系反应(22例,73.3%)。患者出现ADR后,大部分采取减量或停用奥氮平、换用其他抗精神病药,并积极作对症、支持治疗等处理,患者症状均缓解或恢复正常。结论:奥氮平所致中枢神经系统ADR中,锥体外系反应占比较大;在日剂量较小时仍有发生ADR的可能。女性更容易出现中枢神经系统ADR;在治疗1月内,应密切监测ADR情况。临床应用奥氮平时,应严格掌握适应证,并注意观察ADR,保障患者用药安全。

关键词 奥氮平;中枢神经系统;不良反应;合理用药

Analysis of 30 Cases of Central Nervous System ADR Caused by Olanzapine in Our Hospital

ZHUANG Hongyan^{1,2,3}, LIU Shanshan^{1,2,3}, GUO Wei^{1,2,3}, MA Xin^{2,3,4}, HAO Hongbing^{1,2,3}, WANG Qiuyan^{1,2,3}(1. Dept. of Pharmaceutical Affairs, Beijing An Ding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100088, China; 2. National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing 100088, China; 3. Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing 100088, China; 4. Hospital Administration Office, Beijing An Ding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100088, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics of central nervous system(CNS) ADR caused by olanzapine, and to provide reference for safe and rational drug use in clinic. METHODS: Thirty cases of CNS ADR caused by olanzapine reported by our hospital to national ADR monitoring center were collected during 2004-2015. General information of patients, drug therapy, ADR, treatment measures and outcomes were analyzed statistically. RESULTS: Among 30 cases of CNS ADR caused by olanzapine, the female was more than male (22/8); the age of patients mainly ranged 21-40 years old (10 cases, 33.3%). The original disease was given priority to schizophrenia (18 cases, 60.0%). When ADR occurred, average dose of olanzapine was (18.0±7.0) mg/d. The daily dose of 20 mg accounted for the most of ADR (8 cases, 26.7%). Main ADR was extrapyramidal syndrome (22 cases, 73.3%). When mostly reduced the drug dose, stopped olanzapine, switched to other antipsychotics, and actively adopted symptomatic support treatment, the symptoms were relieved or returned to normal. CONCLUSIONS: The extrapyramidal syndrome take up the majority of CNS ADR caused by olanzapine. ADR is also likely to happen even if the daily dose is small. CNS ADR are more likely to happen in women. At the beginning of the treatment within a month, close attention should be paid to ADR. It is suggested to grasp the indications strictly and observe ADR so as to ensure the safety of drug use.

KEYWORDS Olanzapine; Central nervous system; ADR; Rational use of drugs

奥氮平是一种非典型抗精神病药物,临床应用较为广泛,其可以快速缓解精神病急性症状,对阴性症状和

△基金项目:北京市科技计划项目(No.Z151100004015180);北京安定医院人才培养项目(No.YR-G201508)

*主管药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:010-58303263。E-mail: zhuanghongyan8@163.com

#通信作者:主任医师。研究方向:精神专科医院管理、老年精神病学。电话:010-58303035。E-mail: bjadylycyxz@126.com

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,能有效治疗器质性精神障碍、酒精所致精神障碍及精神分裂症等^[1-2]。

奥氮平为5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)受体拮抗药,可阻断5-羟色胺2A(5-HT_{2A})、多巴胺2(D₂)、肾上腺素能1(α₁)、肾上腺素能2(α₂)、组胺1(H₁)受体和拟γ-氨基丁酸等,具有广泛的药理学活性。奥氮平作用于各种

与神经系统相关的受体体系,因此从理论上讲,奥氮平对神经系统的损害可能较其他系统的损害多见^[3]。本文拟通过分析奥氮平致中枢神经系统药品不良反应(ADR)报告,探讨其发生特点,为临床安全、合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

汇总我院2004—2015年通过纸质报表、ADR离线系统及电子邮件填报等多种形式收集,经审核确定为有效,并上报到国家ADR监测中心的报告,提取其中奥氮平致中枢神经系统的ADR报告共30份进行分析。

1.2 方法

记录患者的性别、年龄、体质量、原患疾病、用药剂量、发生ADR的潜伏期及临床表现、治疗措施及转归等,分析奥氮平所致中枢神经系统ADR的特点。

2 结果

2.1 患者一般资料

2.1.1 性别与年龄 30例ADR报告中,男性8例,占26.7%;女性22例,占73.3%。年龄最小18岁,最大67岁,21~40岁患者构成比最高,占33.3%,详见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

Tab 1 Sex and age distribution of ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
≤20	0	8	8	26.7
21~40	6	4	10	33.3
41~60	2	7	9	30.0
≥61	0	3	3	10.0
合计	8	22	30	100

2.1.2 体质量 30例发生ADR患者中,男性患者平均体质量为(63.9±8.4)kg;女性患者平均体质量为(56.5±7.8)kg。

2.1.3 原患疾病 发生ADR患者的原患疾病以精神分裂症为主,有18例(60.0%),其次为双相情感障碍7例(23.3%),详见表2。

表2 发生ADR患者的原患疾病情况

Tab 2 Original diseases of ADR cases

原患疾病	例数	构成比,%
精神分裂症	18	60.0
双相情感障碍	7	23.3
精神障碍	1	3.3
急性而短暂的精神病性障碍	1	3.3
偏执型精神病	1	3.3
严重应激反应及适应障碍	1	3.3
未分化型精神分裂症	1	3.3
合计	30	100

2.2 药物治疗情况

30例ADR患者服用的奥氮平均为片剂,发生ADR时,平均剂量为(18.0±7.0)mg/d。用量最小的患者剂量为7.5 mg/d,用量最大的患者剂量为30 mg/d。患者服药频次为1~3次/d。当日剂量为20 mg时,发生ADR的患者最多,详见表3。

30例ADR中,有部分存在超说明书用药情况。奥氮平是噻吩苯二氮草类衍生物,口服后5 h达血浆峰浓度,半衰期约为31 h(21~54 h),说明书推荐每日给药1次,起始剂量为10 mg/d,可以根据患者的临床状态调整日剂量为5~20 mg/d^[4-5]。30例患者中,服药频次为每日1次的有25例(83.3%),每日2次给药的有3例,每日3次给药的有2例。每日2次及3次给药引发的ADR均为一般的ADR。

表3 致中枢神经系统ADR时奥氮平的用法用量

Tab 3 Usage and dosage of olanzapine in central nervous system ADR cases

日剂量,mg	例数	构成比,%	用法,例		
			每日1次	每日2次	每日3次
7.5	3	10.0	3	0	0
10	4	13.3	3	1	0
15	7	23.3	7	0	0
17.5	1	3.3	1	0	0
20	8	26.7	7	1	0
25	3	10.0	2	1	0
30	4	13.3	2	0	2
合计	30	100	25	3	2

30例ADR患者中,共有5例给药频次超出说明书推荐范围。其中,每日2次给药的有3例,其中1例患者用量为25 mg/d,患者入院后开始服用奥氮平,服药9 d后出现焦虑,诉全身不适、坐立不安、放松不能,查体示双上肢肌张力增高呈齿轮状,手部有轻微静止性震颤,步态显僵硬,给予苯海索4 mg, bid,口服,未见明显缓解。此ADR给患者留下后遗症,其症状为手抖。每日3次给药的有2例,患者用量均为30 mg/d,ADR均为锥体外系反应。1例患者为从小剂量开始服用奥氮平17 d后,逐渐加量至30 mg/d,服用此剂量6 d后出现ADR,表现为静坐不能、躁动不安、发火、吵架,给予苯海索2 mg, tid, 5 d后反应减轻直至消失。另外1例患者服用奥氮平8 d后,剂量逐渐增加至30 mg/d,分3次服用,服用此剂量13 d后患者出现锥体外系反应,表现为口唇、舌及双手明显震颤,当日给予苯海索2 mg, tid, 2 d后锥体外系反应消失。

2.3 奥氮平致中枢神经系统ADR情况

2.3.1 ADR名称 发生锥体外系反应的患者最多,为18例,其次还包括迟发性运动障碍、抽搐、震颤等,详见表4。

表4 ADR名称统计

Tab 4 Statistic of ADR names

排名	ADR名称	例数	构成比,%
1	锥体外系反应	22	73.3
2	抽搐	2	6.7
3	癫痫大发作	1	3.3
4	强迫	1	3.3
5	恶性综合征	1	3.3
6	意识模糊	1	3.3
7	语言障碍	1	3.3
8	谵妄	1	3.3
合计		30	100

2.3.2 ADR的潜伏期 从用药至出现ADR的时间分布来看,ADR多发生在用药后1个月内,最短者1d内出现ADR。

出现锥体外系反应的患者(除2例迟发性运动障碍外),从服用奥氮平开始,至出现ADR的时间平均为 (28.0 ± 29.9) d。出现迟发性运动障碍的2例患者服药至出现ADR的时间分别为29和66d。其中,最短者为1d,最长者为2个月21d,1~2d的有3例。

抽搐、语言障碍、意识模糊、恶性综合征等ADR也多在1个月内出现;癫痫大发作和强迫出现在2~3个月。其中,出现抽搐的2例患者服药至出现ADR的时间分别为3和25d。出现语言障碍、意识模糊、恶性综合征、癫痫和强迫ADR的时间分别为1、4、13、50和98d。因此,在使用奥氮平治疗1月内,应密切监测中枢神经系统ADR,减少和避免ADR的发生。

2.3.3 ADR的主要临床表现 30例患者均报告了服药后出现ADR的临床表现。22例发生锥体外系反应的患者具体表现为:7例出现不同程度的肌张力增高症状,包括呈齿轮样、身体发僵、四肢或关节僵硬等;6例出现静坐不能症状,包括来回踱步、心慌不安等;5例出现口舌部异常症状,包括吞咽困难、舌头发硬、张口困难、构音困难、喝水易呛等;5例出现震颤症状,包括四肢震颤或口唇部震颤等;3例出现眼睛上翻症状;2例出现坐不稳、走路不稳等。2例患者的ADR为迟发性运动障碍,表现为舌、唇不自主运动等;2例患者的ADR为抽搐,包括肢体不自主抽动等。

本研究收集到的奥氮平致中枢神经系统ADR的报告中,癫痫大发作和恶性综合征均为严重的ADR。奥氮平致癫痫大发作的病例中,患者服用奥氮平50d时出现癫痫大发作。患者表现为突然倒地、呼之不应、双眼上翻、口唇发绀、四肢抽搐等,立即给予地西洋10mg静脉注射,2min后抽搐缓解,但行为无目的性,意识欠清晰,约15min后意识恢复。次日行磁共振成像检查未见异常,将奥氮平减量至5mg/d,3d后停用,并肌内注射氯硝西泮2~4mg/d,此后未见发作。奥氮平致恶性综合征的病例中,患者服用奥氮平9d后,出现行为无目的性,伴意识不清、行为紊乱、语乱。13d后出现高热等症状,诊断为恶性综合征,停用一切抗精神病药物,同时进行输液、保肝、抗感染治疗,病情好转。

2.3.4 ADR的报告类型 本研究中,奥氮平致癫痫大发作、强迫、意识模糊和语言障碍等,均属于新的ADR。杨颖等^[6]报道了1例奥氮平与氟西汀联用致癫痫样发作的病例:患者男性,24岁,服用奥氮平5mg/d,半月后增至10mg/d;氟西汀20mg/d,3d后增至40mg/d。奥氮平增量后患者突然倒地、呼之不应、呼吸急促、四肢抽搐、口吐白沫、双眼上翻,约1min后患者自行苏醒恢复。停用奥氮平后未再出现癫痫样发作。目前尚未见奥氮平致

强迫、意识模糊和语言障碍的文献报道。

2.4 治疗措施及转归

30例患者出现ADR后,大部分采取减量或停用奥氮平、换用其他抗精神病药,并积极对症、支持治疗等处理。其中,减量并对症处理的有13例;奥氮平剂量未变,同时对症处理的有9例;换用其他抗精神病药的有5例;出现恶性综合征的1例患者停用并对症处理,上述病例症状均缓解或恢复正常。另有1例未作特殊处理,1例未详细报道。

奥氮平属于非典型抗精神病药,ADR较少,安全性好^[7-8]。对于锥体外系反应症状的治疗,可给予抗胆碱能药物(如苯海索)或肌内注射东莨菪碱,同时减少奥氮平剂量或者换用锥体外系反应较轻的药物。本研究中锥体外系反应的患者经减量、停药或对症处理,均好转或痊愈。

3 讨论

3.1 ADR与个体因素

奥氮平致中枢神经系统ADR中,女性患者多于男性。女性的细胞色素P₄₅₀(CYP)1A2酶的活性较男性低,致奥氮平的血药浓度高于男性。女性由于雌激素对生理功能的影响,导致药物的吸收、蛋白结合率、分布与代谢可能与男性有所不同。此外,通常女性的胃酸分泌水平较低,胃肠血流速度较慢,胃排空时间较长,从而影响了药物的吸收^[9]。因此,女性患者服用奥氮平后,更应密切关注中枢神经系统ADR。

3.2 ADR与原患疾病

患者原患疾病以精神分裂症所占比例最大,其次为双相情感障碍等。这与奥氮平主要用于治疗上述两种疾病有关。有研究表明,奥氮平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尚存有争议^[10]。亦有研究认为,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,ADR发生率低,耐受性较好^[11]。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双相情感障碍和其他精神病性障碍。

3.3 ADR与用药剂量

奥氮平发生中枢神经系统ADR时,各剂量组均有ADR病例,且用量差异较大,提示用药个体差异较显著,ADR可能与药物剂量无关。因此,医师用药应谨慎,尽量在推荐剂量范围内用药,也应根据个体差异,缓慢调整剂量,一旦发生ADR,应及时处理^[12]。

此外,有研究显示,随着奥氮平剂量或血药浓度的增加,患者的疗效越来越好,但是ADR却越来越严重,但对于神经系统ADR情况却未提及^[13]。为了更好地避免ADR发生,在治疗过程中,增加用药剂量时也应密切关注ADR情况。

3.4 严重的ADR分析

从作用机制上看,奥氮平既阻断60%的纹状体D₂受

体,又阻断5-HT_{2A}受体,增加DA释放,部分抵消D₂受体的阻断,再加上其中度抗胆碱能和高度抗H₁受体功能,使其锥体外系反应较轻。尽管奥氮平锥体外系反应较轻,但已相继有奥氮平致恶性综合症的报道^[1]。恶性综合症是抗精神病药或其他影响DA传递药物所引起的一种罕见的、危及生命的ADR,主要表现为发热、肌肉强直、肌酸激酶(CK)增高、大汗、意识障碍、昏迷等,如处置不当,极易导致死亡^[14]。高龄、合并高血压、心脏病、神经系统等疾病、曾患恶性综合症等是其危险因素^[15]。本研究中,1例出现恶性综合症的患者年龄为46岁,既往体健,未发生过相关ADR。可能与奥氮平对H₁和 α_1 受体的阻滞作用可能导致嗜睡、意识不清甚至昏迷等意识障碍有关^[16]。

4 结语

奥氮平是精神科常用的药物,其常见的ADR主要有体质量增加、血糖升高、锥体外系反应等^[17]。为了减少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。药物剂量方面,文献研究表明,静坐不能等ADR更容易在患者服用高剂量奥氮平时发生,尤其是曾经有过静坐不能者^[18]。本研究结果显示,奥氮平在日剂量较小时仍有发生中枢神经系统ADR的可能。奥氮平可能引发不可逆性的ADR,如迟发性运动障碍,此类ADR关键在于预防,须尽早识别和发现,早期处理,使用最低有效量或换用锥体外系反应低的药物,还应避免使用抗胆碱药,以免促进和加重迟发性运动障碍^[19]。严重的ADR,如恶性综合症,学者普遍认为,一旦诊断明确,首先应停用所有抗精神病药物,同时予以对症支持治疗,如补液、纠正水电解质紊乱、降温、预防感染等措施^[20]。

综上所述,在使用奥氮平时,女性患者更容易出现中枢神经系统ADR,在治疗1月内,应密切关注ADR情况。临床应用时应严格掌握适应证,并注意观察ADR,保障患者用药安全。此外,精神病患者的异常精神状况和自知力缺乏使其无法主动配合治疗,因此要求医护人员更加规范操作^[21]。

参考文献

[1] 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):235-237.
[2] 瞿发林,陈颖,金婷,等.32例奥氮平不良反应文献分析[J].药物流行病学杂志,2013,22(10):568-570.
[3] 程艳霞,邹敏,任林,等.奥氮平所致不良反应文献分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(24):2022-2024.
[4] 王高华.精神疾病1000问[M].武汉:湖北科学技术出版社,2006:77-78.

[5] 于欣.老年精神病学[M].北京:北京大学医学出版社,2008:299-300.
[6] 杨颖,周权,江敏.奥氮平与氟西汀合用致癫痫样发作1例[J].中国现代应用药学杂志,2005,22(4):288.
[7] 张晓霞,李国军,李成建.奥氮平联用所致不良反应文献概述[J].中国药物滥用防治杂志,2014,20(3):167-168.
[8] 谢根生,吴玉红,钱国平,等.国产奥氮平治疗精神分裂症的疗效与安全性研究[J].中国药物与临床,2009,9(10):996-998.
[9] 鱼爱和,张小澍,邓鸣.非典型抗精神病药物不良反应的性别差异[J].药物不良反应杂志,2008,10(2):110-115.
[10] 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 colzapine[J]. *Clin Ther*, 2000, 22(9): 1021-1034.
[11] 马燕,李方捷,毛叶萌.我中心奥氮平致不良反应报告分析[J].中国药房,2013,24(24):2235-2237.
[12] 程艳霞,邹敏,任林,等.奥氮平所致不良反应文献分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(24):2022-2024.
[13] 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):161-163.
[14] 邱晓燕,戚玮琳,王大猷.奥氮平致非典型的抗精神病药恶性综合症[J].药物不良反应杂志,2010,12(6):438-439.
[15] 郑一瑾,王高华.神经阻滞剂恶性综合症研究进展[J].国际精神病学杂志,2003,30(4):220-223.
[16] 陈建.奥氮平致昏迷1例[J].临床精神医学杂志,2009,19(4):282.
[17] 邓茂林,邓湘辉.奥氮平过量的临床特征及治疗[J].国际精神病学杂志,2016,43(3):440-441.
[18] Mitchell M, Rresenberg R, Bari MA, et al. A double-blind randomized trial to evaluate the pharmacokinetics and tolerability of 30 or 40 mg/d oral olanzapine relative to 20mg/d oral olanzapine in stable psychiatric subjects[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(6): 881-892.
[19] 马燕,陆峥.非典型抗精神病药物的不良反应及其处理和预防[J].国际精神病学杂志,2008,35(4):251-255.
[20] Margetić B, Aukst-Margetić B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19(5): 429-435.
[21] 林月晴,罗亭亭.常用抗精神病药物的不良反应观察与护理[J].海峡药学,2016,28(5):226-227.

(收稿日期:2017-02-21 修回日期:2017-05-05)

(编辑:晏妮)