

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.18.008

359例喹硫平药品不良反应文献分析

张明, 张捷, 周木子, 张楠, 艾超[△]

(清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学院, 北京 102218)

摘要:目的 为临床合理用药提供参考。方法 检索万方数据库、中国知网、维普数据库、PubMed数据库收录的喹硫平致药品不良反应(ADR)相关报道,分析其发生特点及相关因素。结果 检索出64篇文献,共纳入359例ADR;患者男女比例相当(49.58%比50.42%),15~59岁(295例,82.17%)及口服用量400~800 mg/d(196例,54.60%)的ADR发生率较高;94例(26.18%)ADR发生于用药后第1周,前2周ADR的发生率为42.61%;临床ADR主要累及消化系统(95例,26.46%)、中枢及外周神经系统(83例,23.12%)和心血管系统(58例,16.15%);1例因粒细胞缺乏继发多器官衰竭致死。结论 应加强喹硫平ADR的临床监测,确保临床用药安全、合理、有效。

关键词:喹硫平;药品不良反应;文献分析;合理用药

中图分类号:R95;R971+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)18-0026-03

Literature Analysis of 359 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Quetiapine

ZHANG Ming, ZHANG Jie, ZHOU Muzi, ZHANG Nan, AI Chao

(Tsinghua University Affiliated Beijing Tsinghua Changgung Hospital · School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing, China 102218)

Abstract: Objective To provide reference for rational drug use in the clinic. Methods Wanfang, CNKI, VIP and PubMed databases were searched to retrieve information about quetiapine adverse drug reactions(ADR) reported in the literature, and their characteristics and related factors were analyzed. Results Totally 64 references were collected, and a total of 359 cases were included in the review analysis. The adverse reaction rate was equivalent between the male and the female(49.58% vs. 50.42%). The incidence of ADR was higher in patients of 15-59 years(295 cases, 82.17%) and oral dosage of 400-800 mg/d(196 cases, 54.60%); 94 cases(26.18%) of ADR occurred in the first week of medication, and the incidence of ADR during the first two weeks was 42.61%; clinical ADR mainly involved the digestive system(95 cases, 26.46%), central and peripheral nervous system(83 cases, 23.12%) and cardiovascular system(58 cases, 16.15%); 1 case was caused by Agranulocytosis secondary to multiple organ failure that finally led to death. Conclusion The clinical monitoring of ADRs induced by quetiapine should be strengthened to ensure the safety, rationality and effectiveness of the clinical medication

Key words: quetiapine; adverse drug reactions; literature analysis; rational drug use

喹硫平属非典型抗精神病药,作用于多巴胺、5-羟色胺及肾上腺素 α_1 等多种神经递质,临床获批用于精神分裂症和双向情感障碍的治疗,相关文献证实可用于难治性抑郁症^[1]、失眠^[2]、强迫症及创伤后应激障碍^[3]等疾病的治疗,且是美国食品和药物管理局(FDA)唯一批准的用于双向情感障碍中急性躁狂症与抑郁症的单一治疗药物^[4]。为了解喹硫平药品不良反应(ADR)发生的规律和特点,本研究中收集了国内外喹硫平相关ADR报道,并进行统计和定量分析,为临床合理用药、减少ADR提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

以“喹硫平”“不良反应”“quetiapine”“adverse reactions”“case report”为关键词,收集自建库至2020年2月万方数据库、中国知网、维普数据库及PubMed数据库收录的喹硫平致ADR的个案报道和群案原始临床报道,剔除综述、重复病例、按《药品不良反应报告和监测管理办法》无法判断ADR因果关系的报道及记录不完整的病例。共检索出文献64篇,涉及国内外公开发行的医药学期刊43种,病例359例,其中《Journal of Clinical Psychopharmacology》5篇,《中国民康医学》4篇,《四川精神卫生》3篇,《上海精神医学》3篇,《医药导报》2篇,

第一作者:张明,男,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)zhangm301@163.com。

[△]通信作者:艾超,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)aichao@btch.edu.cn。

- [13] 王连心,谢雁鸣,艾青华,等. 参麦注射液上市后临床安全性主动监测与被动监测大数据综合评估[J]. 中国中药杂志, 2015,40(24):4752-4756.
- [14] 叶红英,张婷婷,黄坚. 尿毒清联合肾衰宁颗粒对维持性血液透析患者的临床疗效研究[J]. 中国现代医生,2017, 55(25):90-93.

- [15] 刘珂. 1356例中药注射液不良反应分析[J]. 药品评价, 2018,15(18):13-17.
- [16] 杨薇,尤丽,谢雁鸣,等. 基于真实世界数据的舒血宁注射液临床用药分析[J]. 中国中药杂志,2013,38(18): 3150-3154.

(收稿日期:2020-02-26)

《药物流行病学杂志》2篇,其余期刊各1篇。提取文献中患者性别、年龄、用法用量、ADR发生时间及预后、累及系统/器官及临床表现等信息,并进行回顾性分析。

2 结果

2.1 性别与年龄

359例ADR患者中,男178例(49.58%),女181例(50.42%);年龄20个月至93岁。详见表1。

表1 ADR患者的性别与年龄分布($n=359$)

年龄(岁)	男(例)	女(例)	小计(例)	构成比(%)
<15	9	11	20	5.57
15~44	93	96	189	52.65
45~59	50	56	106	29.53
60~74	22	10	32	8.91
>74	4	8	12	3.34

2.2 用法用量

359例ADR患者均为口服给药,用量400~800 mg/d的患者196例(54.60%),符合说明书中单日最大用量不超过800 mg的规定;出现ADR时用量最小的为12.5 mg/d^[5],用量最大的为1900 mg/d^[6]。

2.3 累及系统/器官及临床表现

359例ADR中,累及消化系统数量最多,其后依次为中枢及外周神经系统、心血管系统等。详见表2。

2.4 发生时间及预后

359例ADR中,94例(26.18%)发生于用药第1周,59例(16.43%)发生于用药第2周,177例(49.30%)发生于用药2周以上,29例(8.08%)发生时间不详。ADR发生最快的是用药后0.5 h即出现直立性低血压^[7],潜伏期最长的是用药后1年左右出现了抗利尿激素分泌不当综合征^[8]。有具体时间描述的302例ADR中,236例轻度ADR经停药、减量、换用其他抗精神病药物或不停药仅对症处理即自愈;59例较严重ADR,经停药,给予吸氧、心电监护、补液扩容及其他对症治疗,均治愈或好转;6例未经

处理后好转;1例因粒细胞缺乏继发多器官衰竭致死^[9]。

3 讨论

3.1 性别与年龄

359例ADR中,男女比例基本相当(1:1.02),与文献报道的ADR发生人群分布特点相符合^[10]。喹硫平ADR发生年龄以15~59岁为主,可能与该年龄段人群患病多和用药量较大有关;60岁及其以上占比不高,可能与老年患者服药时间较长、耐受性较好等因素有关^[11]。因此,应密切关注59岁及其以下患者的用药安全性。

3.2 用法用量

359例ADR中,仅1例属超药品说明书用药。该患者因创伤后应激障碍和抑郁症服用喹硫平片,早期因疗效不佳,私自增量至1900 mg/d,1.5 h后出现心脏Q-T间期延长,经停药及心电监护后归转。剂量越高,发生ADR的可能性越大,药品说明书中明确与喹硫平有剂量依赖性的ADR为消化不良、腹痛、体质量增加;并易在开始剂量增加过程中发生直立性低血压、心悸。因此,建议医师根据患者情况,用药初期缓慢调整剂量,注意使用最低有效剂量,并告知患者遵医嘱用药,切勿私自调整剂量。

3.3 发生时间

本研究结果显示,用药前2周ADR的发生率较高。因此,建议在临床用药中关注患者整个治疗周期的用药安全性,尤其是用药前2周,应加强ADR监测,一旦出现ADR,应及时减量或停药,并予以对症治疗。

3.4 累及系统/器官及临床表现

359例ADR累及系统/器官以消化系统多见,临床表现以转氨酶升高和便秘为主。有研究指出,喹硫平引起肝功能异常的概率低于传统抗精神病药,略低于奥氮平和利培酮,当转氨酶升高时,多无须减停药物,经对症给予保肝药治疗后,一般能逐步恢复,转归良好^[12]。本研究中转氨酶升高患者临床表现为乏力、食欲下降和恶

表2 ADR累及器官/系统及临床表现($n=359$)

累及器官/系统	临床表现	例数	构成比(%)
消化系统	转氨酶升高(50),便秘(26),恶心(9),肠梗阻(5),腹泻(3),缺血性结肠炎(1),假性炎症性肠病(1)	95	26.46
中枢及外周神经系统	锥体外系反应(35),头晕(14),嗜睡(9),恶性综合征(5),躁狂症(5),意识障碍(4),镇静(3),癫痫发作(2),耳鸣(2),谵妄(1),冷漠(1),乏力(1),感觉异常(1)	83	23.12
心血管系统	低血压(18),心动过速(13),Q-T间期延长(10),水肿(8),心电图异常(6),心悸(2),低血压伴心动过缓(1)	58	16.16
血液系统	白细胞减少(18),中性粒细胞缺乏(8),血小板减少(4),全血细胞减少(3),嗜酸性粒细胞增多症(1),粒细胞缺乏伴血小板减少(1),贫血(1)	36	10.03
内分泌系统	甲状腺功能减退(13),血脂异常(6),高催乳素血症(5),闭经(3),溢乳(3),糖尿病酮症酸中毒(1),低钾血症(1),结节性甲状腺肿(1),血糖升高(1)	34	9.47
皮肤及其附件	皮疹(22),瘙痒(4),多形性红斑(2),剥脱性皮炎(1)	29	8.08
泌尿生殖系统	尿滞留(3),阴茎异常勃起障碍(2),性功能障碍(1),排尿困难(1)	7	1.95
其他	视物模糊(5),鼻塞(4),发热(2),顽固性呃逆(1),乳头区疼痛伴外耳道出血(1),横纹肌溶解(1),可逆性失语症(1),体质量增加(1),肌肉酸痛(1)	17	4.74

心呕吐,虽然喹硫平引起肝功能异常的概率低于传统抗精神病药,但药品说明书中明确肝功能异常属常见ADR,必要时可考虑定期监测。抗精神病药物,主要通过拮抗M受体,减少胃肠道分泌、抑制胃肠蠕动而引起便秘^[13],且与药物剂量有关,如不及时处理,可并发麻痹性肠梗阻。肖逸丽等^[14]的研究结果显示,单用喹硫平引起便秘的概率远低于单用氯氮平及联用其他抗精神病药。本研究中便秘患者经对症治疗均痊愈,因此,建议医师和药师对患者进行用药教育时督促其合理安排膳食,多吃富含粗纤维食物,适当运动,促进肠蠕动,帮助患者重建正常的排便习惯,减少便秘的发生。

其次为中枢及外周神经系统损害,主要表现为锥体外系反应、头晕和嗜睡。锥体外系反应是抗精神病药过度拮抗黑质-纹状体通路的多巴胺(D₂)受体所致,是多数抗精神病药常见ADR,喹硫平等非经典的抗精神病药发生程度与传统抗精神病药比较相对较轻^[15]。本研究中,锥体外系反应患者,经停药后换用其他非典型抗精神病药或减量,给予对症治疗,全部恢复正常。头晕和嗜睡属喹硫平常见ADR,通过阻断 α_1 受体,可降低血压,部分患者会出现头晕;阻断组胺(H₁)受体,则会出现镇静,甚至嗜睡现象。本研究中,有14例ADR为头晕,9例为嗜睡,其中20例药物减量,3例换用其他非典型抗精神病药后,均恢复正常。早期用药时,出现头晕和嗜睡现象,部分患者可耐受,如不可耐受,应寻求医师帮助,调整用药剂量。

再次为心血管系统异常,主要表现为心律失常和低血压。喹硫平可阻断 α_1 受体,拮抗血管平滑肌收缩,并由于重力因素及下肢动脉上分布较多 α_1 受体,可能会出现下肢水肿和低血压等ADR。本研究中低血压患者经停药、对症治疗换药或减量,全部恢复正常。直立性低血压易于在初始剂量增加过程中发生,因此,建议医师在治疗早期应缓慢增加剂量,必要时可要求患者增加血压监测次数^[16]。心律失常主要表现为心动过速和Q-T间期延长,其中后者为喹硫平已知的严重ADR,其危险因素包括男性、器质性心脏病、家族史、合用多个延长Q-T间期的药物、合用影响药物代谢的药物及电解质紊乱等^[17],10例Q-T间期延长ADR中,7例为男性且存在合并用药,经停药、吸氧、给予心电监护等对症治疗,均恢复正常。因此,建议在使用喹硫平前应重视评估患者心脏功能和其他可能引起Q-T间期延长的危险因素,出现症状立即停药,必要时可定期监测心电图。

3.5 小结

综上所述,喹硫平所致ADR主要表现为消化系统、中枢及外周神经系统,以及心血管系统损害,对于59岁

以下、用量较大(>800 mg/d)、长期合并用药及存在心血管基础疾病的患者应密切关注,必要时可建议患者定期监测肝功能和心电图等。医师和药师应对患者加强用药教育,避免其私自调整用药剂量,一旦出现ADR应立即停药,给予对症治疗,确保用药安全。

参考文献:

- [1] 牛雅娟.《中国抑郁障碍防治指南》药物治疗解读[J]. 临床药物治疗杂志,2018,16(5):6-8.
- [2] 侯云跃,乐发国.小剂量喹硫平治疗失眠症50例疗效观察[J]. 中国药业,2018,27(9):26-28.
- [3] BORWIN B, JOSEF Z, ERIC H, et al. 世界生物精神病学联合会(WFSBP)关于焦虑障碍、强迫症和创伤后应激障碍的药物治疗指南[J]. 中国心理卫生杂志,2003,17(7):485-507.
- [4] 童永号.喹硫平治疗双相情感障碍的临床效果[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(1):118-119.
- [5] LEEY J, SETTERS B, MURPHY P, et al. Quetiapine-induced dystonia and agitation in Parkinson's disease with dementia: a case report[J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(5):918-919.
- [6] KURTH J, MAGUIRE G. Pediatric case report of quetiapine overdose and QTc prolongation[J]. Ann Clin Psychiatry, 2004, 16(4):229-231.
- [7] 马鸿昌,唐 璞,王崇明.富马酸喹硫平致直立性低血压1例[J]. 内蒙古中医药,2013,32(8):125.
- [8] 刘 洋,孟利娜.富马酸喹硫平片致抗利尿激素分泌不当综合征1例[J]. 中国药物警戒,2017,14(2):126.
- [9] GLOCKER C, GROHMANN R, SCHULZ H. Fatal Agranulocytosis Associated With Quetiapine in Monotherapy: A Case Report[J]. J Clin Psychopharmacol, 2017, 37(5):625-627.
- [10] 沈剑文,马 燕,毛叶萌.149例喹硫平致不良反应报告分析[J]. 中国药房,2011,22(32):3031-3033.
- [11] 王素云,麦家铭,王占璋,等.118例喹硫平药物不良反应/事件及其发生时间的相关性因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018,27(6):413-416.
- [12] 顾冬云,薛 莲,赵彩云,等.奥氮平、利培酮与喹硫平对肝功能影响的随机对照研究[J]. 中国现代医生,2016,54(8):106-108.
- [13] 王丽华.抗精神病药物导致便秘临床分析及护理对策[J]. 中国医药指南,2010,8(3):140-141.
- [14] 肖逸丽,柳勤斌,高镇松,等.抗精神病药致便秘187例临床研究[J]. 社区医学杂志,2013,11(21):3-5.
- [15] 马 燕,沈剑文,张建明,等.精神科药品不良反应分析[J]. 中国药房,2011,22(10):921-923.
- [16] 郑汉峰,肖德容,张 利,等.喹硫平致老年高血压患者体位性低血压7例分析[J]. 现代医药卫生,2013,29(4):640.
- [17] 李 妍,徐 晶,张文胜.QT间期延长与药物安全性评价[J]. 生物医学工程学杂志,2013,30(4):905-908.

(收稿日期:2020-03-09)