

·国家药监局重点实验室·麻精药品质量研究专题·

中图分类号: R95; R971⁺.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)19-0013-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.19.003



重庆市 1 755 例抗精神病药物药品不良反应分析*

毛文星¹, 王彦², 邓莉², 陈竹¹, 唐华¹, 曾令高^{1△}

(1. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121;
2. 重庆市药品不良反应监测中心, 重庆 401120)

专家简介:毛文星,女,硕士,药师,研究方向为药品不良反应与质量控制。参与省级科研项目3项,国家药品监督管理局重点实验室开放课题1项;发表学术论文3篇,其中SCI论文1篇。



摘要:目的 为临床合理应用抗精神病药物提供参考。方法 收集重庆市2019年至2022年上报的抗精神病药物致药品不良反应(ADR)报告1755份,统计与分析患者性别及年龄、用药情况、ADR严重程度及转归、累及系统/器官及临床表现。结果 1755例ADR报告患者中,男女性别比为1:0.76,主要为15~44岁青壮年(44.44%);1443例单药治疗患者中,非典型抗精神病药物的上报例数多于典型抗精神病药物(73.85%比8.38%),上报频次排名前3的依次为利培酮(34.44%)、奥氮平(15.66%)、阿立哌唑(13.58%);ADR多发生于用药30d内(56.24%),严重程度主要为一般(88.49%),转归情况主要为好转(79.94%)和痊愈(12.08%)。共发生2199例次ADR,涉及多个系统/器官,以神经系统损害(48.48%)最常见,临床表现主要为锥体外系反应、流涎、心动过速、便秘、肌张力亢进、震颤、体重增加,分别占19.74%、6.73%、5.28%、4.14%、3.73%、3.37%、3.32%。结论 抗精神病药物可引起多种严重ADR,用药时应实施合理和个体化给药方案,重视并加强特殊人群及重点药物的ADR监测,保障患者安全、有效用药。

关键词:抗精神病药物;药品不良反应;合理用药;重庆市

Analysis of 1 755 Cases of Adverse Drug Reactions of Antipsychotic Drugs in Chongqing

MAO Wenxing¹, WANG Yan², DENG Li², CHEN Zhu¹, TANG Hua¹, ZENG Linggao¹

(1. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121; 2. Chongqing Center for ADR Monitoring, Chongqing, China 401120)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of antipsychotic drugs (APDs) in clinical practice. **Methods** A total of 1 755 reports of adverse drug reactions (ADRs) caused by APDs reported in Chongqing from 2019 to 2022 were collected, and patients' gender and age, medication status, severity and outcome of ADRs, involvement of systems / organs, and clinical manifestations were statistically analyzed. **Results** Among 1 755 patients with reported ADRs, the male - female ratio was 1:0.76, mainly consisting of young and middle - aged people aged 15 - 44 (44.44%). Among the 1 443 atients treated with single drugs, the number of reported cases of atypical APDs was more than that of typical APDs (73.85% vs. 8.38%), and the top three reported frequently were risperidone (34.44%), olanzapine (15.66%), and aripiprazole (13.58%). ADR mostly occurred within 30 d after medication (56.24%), with a severity mainly of average (88.49%), and the main outcomes were improvement (79.94%) and recovery (12.08%). A total of 2 199 ADRs occurred, involving multiple systems / organs, with neurological damage (48.48%) being the most common, and the clinical manifestations were mainly extrapyramidal diseases, salivation, tachycardia, constipation, hypertonia, tremor, and weight gain, accounting for 19.74%, 6.73%, 5.28%, 4.14%, 3.73%, 3.37%, and 3.32%, respectively. **Conclusion** APDs can cause a variety of serious ADRs. Rational and individualized drug administration plans should be implemented during the medication, and ADR monitoring of special populations and key drugs should be emphasized and strengthened to ensure the safety and effectiveness of medication.

Key words: antipsychotic drugs; adverse drug reaction; rational drug use; Chongqing

精神分裂症是一种严重的慢性致残性精神障碍,以服用抗精神病药物(APDs)治疗为主^{[1]-5}。APDs根据药理作用可分为典型APDs和非典型APDs,对患者的阴

性症状、阳性症状和认知障碍有不同程度的疗效。精神分裂症的病程漫长、病情难控,需要长期甚至终身服药^[2]。APDs导致的药品不良反应(ADR)极大地影响患

*基金项目:重庆市科学技术局科研机构绩效激励引导专项[cstc2021jxj1130024]。

第一作者:毛文星,女,硕士,研究方向为药品不良反应与质量控制,(电子信箱)maowenxing@cqifdc.org.cn。

△通信作者:曾令高,男,硕士,研究方向为药品质量控制与标准,(电子信箱)zenglinggao@cqifdc.org.cn。

者的总体功能结局和生活质量,是患者中断治疗的重要原因^[3]。药品上市后的ADR监测是关系用药安全、有效的重要环节,ADR自发呈报可覆盖较广范围的用药人群,有利于及早发现潜在的ADR信号,是目前运用较广的监测方式^[4]。为了解近年重庆地区APDs致ADR的特征,本研究中对重庆市2019年至2022年APDs致ADR的报告进行回顾性分析,为促进临床合理用药、降低患者用药风险提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2019年至2022年重庆市医疗机构、药品经营企业等上报至国家药品不良反应监测系统的APDs致ADR报告,提取关联性评价结果为“肯定”“很可能”“可能”的报告1755份。

1.2 方法

按《中华人民共和国药典临床用药须知(2015年版)》的药品分类纳入本次分析的APDs;ADR名称和累及系统/器官以世界卫生组织不良反应术语集(WHO-ART)为基础,参照《药品不良反应术语使用指南(2016年版)》的评定标准进行规整和分类,并根据《药品不良反应报告和监测工作手册》对ADR的严重程度进行分类;年龄段划分参考《国家药品不良反应监测年度报告(2020)》的分层标准。

1.3 统计学处理

采用Microsoft Excel 2016软件中的工具表汇总和校对数据,分析患者性别、年龄、药物使用情况、ADR严重类型及转归、累及系统/器官、临床表现等信息。计数资料以例数及构成比进行统计描述。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

重庆市2019年至2022年的1755份APDs致ADR报告均由医疗机构呈报,涉及患者1755例,其中2019年376例,2020年306例,2021年539例,2022年534例。男997例(56.81%),女758例(43.19%),男女性别比为1:0.76;患者年龄6个月至91岁,15~44岁青壮年780例(44.44%)。详见表1。

表1 患者年龄与性别分布(n=1755)

Tab. 1 Distribution of patients' age and gender (n=1755)

年龄	性别(例)		合计(例)	构成比(%)	年龄	性别(例)		合计(例)	构成比(%)
	男	女				男	女		
<1岁	2	0	2	0.11	15~44岁	432	348	780	44.44
1~4岁	3	0	3	0.17	45~64岁	408	277	685	39.03
5~14岁	15	28	43	2.45	≥65岁	137	105	242	13.79

2.2 药物使用情况

1755份ADR报告中,治疗方式为单药治疗1443份

(82.22%),联合用药312份(17.78%)。单药治疗患者中,怀疑药品为非典型APDs的多于典型APDs(1296例比147例),上报频次排名前3的依次为利培酮、奥氮平和阿立哌唑,详见表2。联合用药中,二联用药260例(14.81%),三联用药39例(2.22%),四联用药10例(0.57%),五联用药1例(0.06%),六联用药2例(0.12%);APDs+APDs联用的患者188例(10.71%),APDs与其他种类药物联用的患者124例(7.07%)。其中,其他种类药物以抗癫痫药、镇静催眠药、抗抑郁药等精神障碍用药最常见。

表2 抗精神病药物单用患者的用药情况(n=1443)

Tab. 2 Medication of patients treated with single APDs (n=1443)

药品名称	给药途径	例数	构成比(%)	药品名称	给药途径	例数	构成比(%)
利培酮	口服	497	34.44	氯丙嗪	肌肉注射/静脉滴注/口服	30	2.08
奥氮平	口服	226	15.66	奋乃静	口服	29	2.01
阿立哌唑	口服	196	13.58	氟哌啶噻美利曲辛	口服	21	1.46
氯氮平	口服	182	12.61	哌罗匹隆	口服	11	0.76
氯磺必利	口服	77	5.34	氟哌利多	肌肉注射/静脉滴注	4	0.28
齐拉西酮	肌肉注射/口服	71	4.92	布南色林	口服	1	0.07
帕利哌酮	肌肉注射/口服	34	2.36	鲁拉西酮	口服	1	0.07
氟哌啶醇	肌肉注射/口服	31	2.15	五氟利多	口服	1	0.07
舒必利	口服	31	2.15				

注:*为非典型抗精神病药物。

Note:* refers to atypical APDs.

2.3 ADR严重程度及转归

本研究中报告的ADR均为首次上报,严重程度以一般ADR为主(88.49%);202例(11.51%)报告为严重ADR,其中98例(5.58%)导致延长住院时间,97例(5.53%)导致其他重要医学事件,6例(0.34%)危及生命,1例(0.06%)导致死亡。患者经减药、停药或对症处理后,临床ADR症状大多在短期内好转(79.94%)和痊愈(12.08%),ADR转归情况还有未好转(5.01%)、不详(2.74%)、有后遗症(0.17%)、死亡(0.06%)。详见表3。

表3 ADR严重程度及转归分布(n=1755)

Tab. 3 Distribution of severity and outcome of ADRs (n=1755)

严重程度	ADR转归(例)						合计(例)	构成比(%)
	痊愈	好转	未好转	有后遗症	死亡	不详		
一般	138	1104	71	2	0	29	1344	76.58
新的一般	39	155	9	1	0	5	209	11.91
严重	24	129	8	0	1	13	175	9.97
新的严重	11	15	0	0	0	1	27	1.54
合计	212	1403	88	3	1	48	1755	100.00

2.4 ADR发生时间

1755份ADR报告中,上报的ADR发生时间大多集中在用药30d内(56.24%)。APDs导致的ADR发生时

间跨度较广,其中178例(10.14%)患者用药当日即发生ADR,57例(3.25%)患者用药1年后才报告ADR,最长的1例达15年。详见表4。

表4 ADR发生时间($n = 1755$)
Tab. 4 Occurrence time of ADRs ($n = 1755$)

ADR发生时间	例数	构成比(%)	ADR发生时间	例数	构成比(%)
≤1 d	178	10.14	31~90 d	430	24.50
2~7 d	313	17.83	90~180 d	192	10.94
8~15 d	236	13.45	181~365 d	89	5.07
16~30 d	260	14.81	>365 d	57	3.25

2.5 ADR累及系统/器官及临床表现

1755份报告共发生2199例次ADR,ADR累及多个系统/器官,以神经系统损害最常见(48.48%),其次为消化系统损害(17.46%)和心血管系统损害(9.64%);临床表现主要为锥体外系反应(19.74%),其次为流涎(6.73%)、心动过速(5.28%)、便秘(4.14%)、肌张力亢进(3.73%)、震颤(3.37%)、体质量增加(3.32%)、嗜睡(2.96%)、静坐不能(2.91%)等。详见表5。

3 讨论

3.1 谨慎选择治疗药物

重庆市2019年至2022年的APDs致ADR报告涉及药品品种基本涵盖了目前国内上市的常用ADPs。典型APDs根据化学结构可分为以氯丙嗪等为代表的吩噻嗪类药物,以氟哌啶醇等为代表的丁酰苯类药物,以氯普

噻吨等为代表的硫杂蒽类药物,以舒必利等为代表的苯甲酰胺类药物,非典型APDs主要包括利培酮、奥氮平、阿立哌唑等,是目前临床治疗精神分裂症的一线用药。非典型APDs氯氮平因其较高的粒细胞缺乏症发生率,目前已退居二线,主要用于治疗难治性精神分裂症^{[1]105}。典型APDs具有较强的多巴胺D₂受体阻断作用,治疗阳性症状效果较好;非典型APDs对5-羟色胺、多巴胺、肾上腺素、胆碱和组胺受体有不同程度的阻断作用,既能治疗精神分裂症的阳性症状,又能有效改善阴性症状和认知障碍,且锥体外系反应较轻^[5]。APDs药理作用广泛,机制各异,导致的ADR也不同,治疗精神分裂症应根据临床症状进行个体化选择。

本研究中报告的锥体外系反应、心动过速等高频率ADR与多项研究结果^[6-7]相似,是导致患者依从性低、预后效果不良的重要原因。ADR严重程度多为一般,报告的236例新的ADR转归情况总体较理想。其中1例患者氯氮平治疗效果不佳,换用氟哌啶醇后引发恶性综合征,导致死亡。该ADR是APDs引起的最严重症状之一,临床较少见。所有APDs均有诱发恶性综合征的可能,其中氟哌啶醇报道最多,且多种APDs合用风险更大^[8]。近年来,有研究尝试将作用机制不同的APDs合用,以求达到改善多种症状或难治性精神分裂症的效果,但其有效性及安全性仍不明确^[9]。《中国精神分裂症防治指南(第二版)》指出,只有在单药无效或合并其

表5 ADR累及系统/器官及临床表现($n = 2199$)

Tab. 5 Adverse reactions involving systems/organs and clinical manifestations ($n = 2199$)

累及系统/器官	例次数	构成比(%)	临床表现(例)
神经系统损害	1066	48.48	锥体外系反应(434),肌张力亢进(82),震颤(74),嗜睡(65),静坐不能(64),头晕(48),运动障碍(47),躁狂(33),肌张力障碍(30),头痛(26),迟发性运动障碍(21),激越(19),失眠(14),食欲亢进(13),精神错乱(8),面部痉挛(7),斜颈(6),昏迷(6),步态异常(6),交流困难(6),焦虑(6),意识障碍(5),站立困难(5),反应迟钝(5),神经抑制药恶性综合征(5),镇静(4),木僵(4),抗胆碱能综合征(3),胆碱能综合征(2),头晕眼花(2),情绪不稳定(2),恶梦(2),幻觉加重(2),易激惹(2),癫痫(1),麻木(1),角弓反张(1),惊厥(1),毒蕈碱样反应(1),强迫症(1),厌食(1),面无表情(1)
消化系统损害	384	17.46	流涎(148),便秘(91),肝功能异常(33),唾液增加(19),口干(19),恶心(13),呕吐(12),腹痛(7),胃肠不适(6),腹泻(5),舌病(5),吞咽困难(5),肠梗阻(4),腹胀(4),肝酶升高(3),肝细胞损伤(2),消化不良(2),牙痛(1),口疮(1),胃扩张(1),磨牙(1),牙周炎(1),碱性磷酸酶升高(1)
心血管系统损害	212	9.64	心动过速(116),低血压(23),QT间期延长(21),心律失常(13),心悸(13),心电图异常(11),心动过缓(7),高血压(3),期前收缩(2),休克(2),三尖瓣疾病(1)
代谢及内分泌系统损害	154	7.00	体质量增加(73),高脂血症(24),催乳素增加(21),高血糖(20),高催乳素血症(7),代谢紊乱(7),低钾血症(1),酸中毒(1)
全身性损害	113	5.14	乏力(54),颤抖(27),水肿(15),胸闷(7),过敏反应(6),肢体疼痛(2),发热(1),苍白(1)
生殖系统损害	70	3.18	月经紊乱(32),溢乳(31),乳房增大(3),乳腺疾病(1),性功能异常(1),乳腺炎(1),乳房痛(1)
血液系统损害	74	3.37	白细胞减少症(45),粒细胞缺乏症(19),血小板减少(6),贫血(3),静脉血栓形成(1)
皮肤及其附件损害	38	1.73	皮疹(23),出汗增加(6),瘙痒(5),皮炎(2),脱发(1),皮肤发热(1)
视觉损害	33	1.50	视物模糊(21),眼异常(5),眶周水肿(3),流泪增多(2),斜视(1),畏光(1)
其他	55	2.50	不详(28),尿失禁(6),面部水肿(3),呼吸困难(3),尿潴留(3),气促(3),苦味(2),脊柱侧凸(1),肌酸激酶升高(1),单纯性疱疹(1),尿路疾病(1),呼吸抑制(1),脑血管病(1),关节痛(1)

注:1例报告涉及多个临床表现,故累及系统/器官例数大于ADR报告例数。

Note:One case report involves multiple clinical manifestations,so the number of cases involving systems/organs is more than that of ADR reports.

他问题时才考虑联合用药^[11-5]。本研究中312例患者的治疗方式为联合用药,形式以APDs + APDs为主(10.71%),其余患者联用药物多为缓解共患疾病或ADR症状。不同种类APDs的联用很可能是导致患者体内药物浓度高的重要原因之一,极大地提高了ADR发生风险。故应充分掌握药物的药学知识,临床应用时酌情选择合理的联合用药方案。

本研究中发现,有患者换用同品种、不同厂家生产的APDs后出现ADR。国产仿制奥氮平导致的心电图异常发生率明显高于原研药^[10]。带量采购的常态化促进APDs仿制药用量增加,而APDs多治疗指数较窄,药物设计空间有限,药学等效方面的微小差异均可导致严重ADR发生,不同厂家药品之间的替代是否安全、有效,尚缺乏明确的临床评价,故该类药物治疗安全、有效时应尽量避免换用其他厂家的药品^[11-12]。

3.2 加强ADR监测

报告数量是衡量药品ADR监测工作水平的重要指标,本研究中2022年APDs致ADR呈报数较2019年增加42.02%,一定程度上表明重庆市近年的ADR监测工作颇有成效。上报机构均为医疗机构,这可能与精神分裂症患者较其他疾病患者住院治疗率相对较高、APDs多为处方药等因素有关,患者在医院接受用药治疗后的不良症状可被医护人员第一时间发现并处理。该患者群体多存在认知障碍,依从性低,因神经系统ADR易与原发疾病混淆,心血管系统、代谢及内分泌系统损害等隐匿性较强的慢性症状需检验才能判断,故可能出现低归因、少报、慢报等情况。本研究中57例患者药物治疗1年后上报ADR,非住院患者及家属缺乏对ADR的识别能力和重视度而导致处理不及时是重要原因之一。故服药患者的临床管理亟须开展定期的个体化ADR监测,以确保长期治疗方案的合理性。

由于男女激素分泌、脂肪分布、肝药酶活性等生理结构的差异,不同性别患者的药物疗效和ADR表现有差异。研究表明,女性患者服用APDs后锥体外系反应、代谢综合征、催乳素增加等ADR发生率较高^[13]。而本研究中男性患者占比高于女性,可能与重庆市男性精神分裂症患者比例较高、服用APDs的人数较多等有关,与上海市长宁区某医院的研究结果一致^[6]。本研究中ADR报告患者年龄符合精神分裂症起病时间特征,主要为15~44岁青壮年。值得注意的是,青少年精神疾病的患病人数逐年增加,由于解剖、生理、生化等特点,儿童及青少年较成人更易发生ADR,且危害更大。目前,美国食品和药物管理局(FDA)批准阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、帕利哌酮和鲁拉西酮可用于儿童及青少年精神分裂症的治疗,而上述多种药物在我国儿童及青少年中尚未获批相应适应证,超药品说明书

用药情况普遍^[14-15]。本研究中监测到114例未成年患者发生ADR,警示儿童及青少年精神分裂症患者应作为重点监测人群,科学选择药物、剂量与剂型,充分权衡风险与获益。

精神分裂症的治疗不仅要控制精神疾病的症状,还需改善药物长期治疗引起的ADR和躯体共病,以提高患者的总体功能结局。故临床治疗应遵循个体化用药,加强该群体的全面ADR监测,及早诊断和干预,保障患者用药安全、有效。

参考文献

- [1] 赵靖平,施慎逊. 中国精神分裂症防治指南(第二版)[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2015.
- [2] JÄÄSKELÄINEN E, JUOLA P, HIRVONEN N, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia [J]. Schizophrenia Bulletin, 2013, 39(6): 1296 - 1306.
- [3] SOARES - WEISER K, BÉCHARD - EVANS L, LAWSON AH, et al. Time to all-cause treatment discontinuation of olanzapine compared to other antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis [J]. European Neuropsychopharmacology, 2013, 23(2): 118 - 125.
- [4] 李文武. 试论药品不良反应监测自发报告系统[J]. 中国药房, 2010, 21(26): 2401 - 2403.
- [5] MIYAMOTO S, DUNCAN GE, MARX CE, et al. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs [J]. Molecular Psychiatry, 2005, 10(1): 79 - 104.
- [6] 张 邴, 钱秋红, 宋建宏, 等. 160例抗精神病药物不良反应/事件分析[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(3): 180 - 182.
- [7] 安秀峰, 张雨生. 288例抗精神病药物所致不良反应的分析[J]. 天津药学, 2006, 18(4): 57 - 61.
- [8] 张杏伟. 抗精神病药物致恶性综合征11例临床分析[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(19): 127 - 128.
- [9] 张 颖, 李 刚, 王若梅. 抗精神病药物联合治疗的有效性及其安全性[J]. 中国城乡企业卫生, 2018, 33(12): 48 - 51.
- [10] 赵 滨. 奥氮平对首发精神分裂症患者心电图的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(7): 1113 - 1115.
- [11] 杨 琪, 果 伟, 刘珊珊. 药品带量采购对某医院抗精神病药原研药和仿制药使用情况影响[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(4): 400 - 403.
- [12] 江开达. 精神疾病的特殊性与开展带量采购的思考[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(3): 398 - 401.
- [13] SEEMAN MV. Men and women respond differently to antipsychotic drugs [J]. Neuropharmacology, 2020, 163: 107631.
- [14] 杨 璐, 安奕舟, 刘雪梅, 等. 利培酮对未成年精神障碍患者糖脂代谢影响的Meta分析[J]. 中国药业, 2023, 32(16): 114 - 119.
- [15] 王 倩, 陈 洁, 贾继超, 等. 儿童青少年精神分裂症药物治疗研究进展[J]. 精神医学杂志, 2017, 30(6): 475 - 477.

(收稿日期:2023-07-15;修回日期:2023-09-04)