

药品不良反应信息通报

(2015年10月22日, 第68期)

关注非典型抗精神病药的严重不良反应

非典型抗精神病药主要用于急、慢性精神分裂症及其他各种精神病性状态的阳性症状和阴性症状的治疗。与传统抗精神病药相比,非典型抗精神病药具有更强的抗精神病作用和更少的锥体外系反应,因此更广泛应用于临床。目前我国上市的非典型抗精神病药包括:氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮、阿立哌唑、哌罗匹隆、帕利哌酮、氨磺必利等。

非典型抗精神病药的不良反应主要表现为中枢神经系统反应,如头晕、嗜睡、失眠、癫痫、锥体外系反应、激越、狂躁、谵妄等。此外还有一些严重不良反应,如粒细胞缺乏症、糖脂代谢异常。为充分了解此类药品的安全性,指导临床合理用药,降低用药风险,特发布本期药品不良反应信息通报。

一、白细胞减少/粒细胞缺乏症

白细胞是机体防御系统的一个重要组成部分,通过吞噬和产生抗体等方式来抵御和消灭入侵的病原微生物。当白细胞数量低于 $4 \times 10^9/L$ 时被称为白细胞减少,机体的免疫能力会下降。白细胞中的中性粒细胞占50%-70%,当中性粒细胞绝对值降至 $0.5 \times 10^9/升$ 以下,被称为粒细胞缺乏症,会导致严重感染甚至危及生命。

氯氮平是第一个上市的非典型抗精神病药,因其存在粒细胞缺乏症的严重不良反应,国内外对该药的使用进行了限制,如要求治疗前6个月内每1-2周检查白细胞计数及分类,之后定期检查。已上市的同类药品中,如利培酮、喹硫平、奥氮平等也发现了此严重风险。相关报道还显示,此类药品引起白细胞减少/粒细胞缺乏症不良反应时,细胞计数下降较快,未及时治疗会造成严重后果。

国内文献中关于非典型抗精神病药致白细胞减少/粒细胞缺乏症的报道较多,但不同药品其风险程度不一致。在国家药品不良反应报告数据库中,自2004年1月1日至2015年6月30日,非典型抗精神病药引起的白细胞减少/粒细胞缺乏症的报告数量为4400余例次,占总体报告数量的5.9%,其中以氯氮平、利培酮、喹硫平相对突出,其他非典型抗精神病药也均收到相关病例报告。

典型病例:患者女,41岁,因“精神分裂症”入院。入院时WBC $6.8 \times 10^9/L$,给予氯氮平片、舒必利片治疗,每周监测WBC计数。用药40天起患者咽部不适,查血WBC $2.6 \times 10^9/L$,停用氯氮平片后给予鲨肝醇、输液抗炎,2天后复查WBC降至 $0.4 \times 10^9/L$,10天后因败血症死亡。

鉴于非典型抗精神病药潜在的致白细胞减少/粒细胞缺乏症风险,故提醒临床医师仔细询问患者的既往病史,有骨髓抑制或白细胞减少者禁用或慎用此类药品。应严格按照说

说明书的要求，在用药前、治疗中及停药后监测患者血白细胞及中性粒细胞计数，确保用药安全。提醒患者密切关注相关症状，如果出现发烧、虚弱、嗜睡、咽喉痛等，应及时就诊。

二、糖脂代谢异常

非典型抗精神病药可致患者血脂升高、体重增加、血糖升高或者糖尿病风险。血脂升高是心脑血管疾病的元凶，血糖升高则可致酮症酸中毒、高渗性昏迷甚至死亡。

国内文献关于非典型抗精神病药对患者血糖、血脂、体重的影响的报道较多，相关性明确。在国家药品不良反应监测数据库中，自2004年1月1日至2015年6月30日，非典型抗精神病药致糖脂代谢异常的报告数量共计2529例次，占总体报告数量的3.5%，其中血脂升高462例次，血糖升高534例次，体重增加1533例次。

典型病例1：患者女，25岁，因“精神分裂症”入院，既往无糖尿病史。给予富马酸喹硫平片口服，0.3g/次，2次/日，用药4天后，患者尿糖+1，血糖12.1mol/L，继续服药，2天后复查血糖仍高，给予糖尿病饮食，富马酸喹硫平片减量，并给予二甲双胍片、格列吡嗪片口服对症治疗，血糖逐渐平稳。

典型病例2：患者男，52岁，因“精神分裂症”入院。入院时查空腹血糖4.71mmol/L，甘油三酯0.93mmol/L，给予口服利培酮口腔崩解片，剂量逐渐加至4mg / bid，治疗4个月20天后复查空腹血糖为12.16mmol/L，甘油三酯1.74mmol/L，考虑为利培酮副作用，停用利培酮口腔崩解片，改用阿立哌唑口腔崩解片15mg/bid，并给予二甲双胍、格列齐特降糖治疗，血糖、血脂逐渐恢复。

鉴于非典型抗精神病药致糖脂代谢异常风险，提醒临床医生在处方此类药品时，应了解患者糖尿病、高血脂病史，掌握患者高血糖、高血脂的风险因素，必要时监测患者血糖、血脂及体重指标，如出现相关异常，及时采取措施，确保用药安全。提醒患者密切关注自身体重及高血糖症状（如烦渴、多尿、多食、乏力等），如有不适，及时就诊。

三、伴有老年痴呆症的精神行为患者死亡率增高风险

美国和欧盟对临床试验的回顾性分析表明，伴有老年痴呆症状的精神病患者使用抗精神病药物可导致死亡风险升高。对患有痴呆相关精神病老年患者的17项安慰剂对照临床研究（平均治疗时间10周）分析发现，药物治疗组患者死亡的风险是安慰剂对照组的1.6-1.7倍。目前研究尚无法确定此风险增加的原因，但是大多数死亡均源于心血管疾病（如心衰、猝死）或感染（如肺炎）。

检索国内文献，有关老年痴呆症患者使用非典型抗精神病药导致死亡率增高的研究和病例报道较少，风险认知度较低。在国家药品不良反应报告数据库中，已收到老年痴呆症患者使用奥氮平片、富马酸奎硫平片引起死亡的报告。

目前美国、加拿大等国家有关非典型抗精神病药的说明书已经增加了非典型抗精神病药可引起伴有老年痴呆症的精神行为患者死亡率增高的警示，国内部分企业的说明书也增加了此项警示。

在我国，非典型抗精神病药未被批准用于治疗痴呆相关的精神病。提醒临床医师严格掌握适应症，避免临床不合理使用。

四、建议

1.对于非典型抗精神病药存在的严重不良反应及其风险因素，医护人员应充分认识并予以关注。医生在处方药品时，应仔细询问患者的既往病史，使用期间应加强用药监护，进行必要的监测。应与患者及其家属或监护人员充分沟通药品存在的风险，指导患者正确、合理用药。

2、患者应遵循处方医生的建议，按照要求使用非典型抗精神病药。应仔细阅读药品说明书，了解药品的不良反应及预防措施。对于医生提出的定期监测血糖、血脂、血细胞计数等要求应充分理解并积极配合，服药后出现不适症状应及时就诊。

3、药品生产企业对于非典型抗精神病药潜在的严重风险应予以高度重视，采取积极、有效的风险控制措施，保障患者的用药安全。应加强药品不良反应监测及分析评价工作，对于说明书中风险提示不足的，应及时修订和完善，并应采取有效途径，加大与医务人员和患者的沟通与交流，及时传递最新药品安全信息。

引自：<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0078/132705.html>