

## 氯氮平的不良反—国内文献综述

江西丰城市人民医院 雷招宝

氯氮平 (Clozapine、下简称CZP) 是一种新型广谱抗精神病药物, 属二苯并二氮杂萘衍生物。自1966年Gross 首先用于临床治疗以来, 许多国家已相继在临床上应用, 但随后由于发现它有一些严重的不良反应如粒细胞减少, 因而在一些国家已禁用或限制使用。而我国近十年来使用率愈来愈高, 现仅次于氯丙嗪而居第二位, 而有的医院其使用频率已超过氯丙嗪。本文综述国内有关CZP不良反应的报道, 并简述其防治办法, 供临床用药时参考。

### 神经系统不良反应

1. 锥体外系反应 药理学研究证明, 本品是多种受体 (如多巴胺受体、乙酰胆碱受体、5-羟色胺受体、肾上腺素 $\alpha_1$ 受体、组胺H<sub>1</sub>受体等) 的拮抗剂。大多数临床研究发现本品几乎无锥体外系反应, 据认为是由于其强力的抗纹状体中胆碱作用平衡了多巴胺受体的阻滞作用之故。但有些临床报道本品也可产生震颤、齿轮样肌张力增强、动眼危象和自主运动等不同形式的锥体反应。杨维君等<sup>(1)</sup>报告本品的锥体外系反应的发生率虽比舒必利 (84.2%) 和氯丙嗪 (81.2%) 为低, 但也高达65% (经对症处理可减轻或消失, 不影响治疗), 这可能与其用量较大有关。事实上, 药物的抗精神病效应与锥体外反应严重程度并不平行, 剂量与疗效之间并不完全呈正相关, 而与毒副作用的发生率及严重程度成正比。因此临床上通过使用低剂量可望减少本品的锥体外反应发生率, 而无需合并使用抗震颤麻痹药。李耀先<sup>(4,7)</sup>最近也报告本品致锥体外反应3例。

2. 对脑电图 (EEG) 的影响<sup>(2-4)</sup>

CZP致EEG异常率可达69~85%。异常率的高低与用药剂量、用药时间成正比 ( $p < 0.01$ ), 如用量 $\leq 200\text{mg/d}$ 时异常率为33~62.5%,  $> 200\text{mg/d}$ 时为75~93%; 用药第7、14天的异常率分别为48%和83%。CZP所致EEG改变是可逆的, 但恢复较慢, 大多数需2~6天才能恢复至用药前水平。因此, 临床医师根据EEG对精神疾病作出诊断时不能忽视药物的影响, 建议有癫痫病史的病人慎用本品。

3. 依赖性 一般认为抗精神病药不易导致依赖性的发生。而徐华民<sup>(5)</sup>发现18例精神分裂症病人长期使用本品后突然停药在1~5天内产生与原精神症状不相同的撤药症状, 主要表现为意识模糊、定向力障碍、幻觉幻听等, 且以夜间为甚。随后于长本<sup>(6)</sup>也报告7例病人因药物中断而出现烦躁、焦虑、坐卧不安、大汗淋漓、挫手顿足等“戒断症状”, 用其它抗精神药治疗无效, 继续用CZP后3~5天内消失。

4. 其它反应 CZP其它常见神经系统不良反应有嗜睡 (有时高达35~66%)、乏力、头晕, 偶有谵妄、癫痫大发作、视物模糊等报告。

### 消化系统不良反应

CZP最常见的消化系统不良反应是流涎、食欲不振、腹胀、便秘、恶心呕吐等。其中以流涎、便秘最为多见, 发生率可分别达56~100%和8.5~92%<sup>(7)</sup>。此外还可引起肠麻痹、胃出血、肝损害、谷丙转氨酶升高<sup>(7)</sup>等。流涎、便秘、腹胀、肠麻痹等不良反应是由于其强力抗胆碱作用所致。除肠麻痹发生后需停药并采取支持和对症治疗

外,其余均不影响继续用药,有些可通过减少剂量而减轻或消除。据报告,针刺地仓、颊车、合谷穴可在无需中止CZP治疗的情况下而使流涎全部消失<sup>(8)</sup>。

### 血液系系不良反应

CZP所致血液不良反应主要表现在白细胞计数的改变上。西欧各国报告CZP致粒细胞白细胞减少症的发生率约0.1~0.8%,而芬兰报告的发生率几乎高20倍,曾有报告8例CZP引起粒细胞缺乏症导致死亡的病例。最近美国发现本品引起粒细胞缺乏症的发生率为1~2%,其危险性比吩噻嗪类抗精神病药高得多。国内朱为冰等报告本品致粒细胞缺乏症(白细胞总数 $< 2 \times 10^9/l$ )发生率为1.6%。迄今为止,国内至少有近30例此种病例报告,其中5例已死亡(白细胞总数 $0.25 \sim 1.95 \times 10^9/l$ )。至于CZP致白细胞改变,国内报告不一,有降低者(发生率1.56~40%),有升高者(发生率13.1~63.4%)。因此,应该纠正CZP只能使白细胞减少的偏见。白细胞升高一般发生在服药后平均29天(82.3%发生在6周内),降低者则发生在平均33天(90%发生在3周内),而白细胞缺乏症则多发生在用药后3~4周,也有长达8周者。白细胞总数改变与CZP日剂量的大小无明显相关性。关于CZP致白细胞升高的机理仍不清楚,而致白细胞减少的机理大多数人认为属过敏反应,有人认为还可能与药物本身或产品中的杂质对骨髓的毒性、药物相互作用、病人特殊遗传特性有关,难以肯定CZP对白细胞有无直接毒性作用。鉴于CZP能使白细胞减少特别是缺乏时会导致严重的临床后果,因此现在多主张在使用CZP治疗的开始2~4个月内强制性地每周一次的全血白细胞总数检查。白细胞升高一般可照常服药,无需作任何处理;若白细胞降至 $< 4 \times 10^9/l$ 或伴有发热、咽喉发炎等状况时则应立即停药,同时给予升白药、维生素、激素等对症治疗,大部分病人可望在14~21

天恢复正常;对白细胞降至 $< 2 \times 10^9/l$ 者,除对症治疗外尚需输血及抗感染治疗。

### 心血管系统的不良反应

CZP所致心血管系统不良反应主要表现在心电图(ECG)异常改变、体位性低血压(3~14%),心悸(16%)、心动过速(45.5%)、血压下降(4.3%)、心律不齐(2%)、心肌劳损(9%)等。其中ECG异常率最常见,可达71%<sup>(11)</sup>,主要表现在T波改变、ST段下降、QRS及QT间隔延长、心律改变及各种传导阻滞(如右束枝传导阻滞发生率可达2~8%);窦性心动过速的发生率也很普遍(高达54%<sup>(7)</sup>),且持续时间久,个别病人出现心律失常,而临床却无症状。CZP引起的ECG可能与其抗肾上腺素、抗组胺、抗胆碱、直接或间接地影响心脏运动功能、直接损害心脏的作用有关<sup>(11)</sup>。因此,临床医师在进行有关诊断时应予注意。此外尚有CZP致类高血压脑病一例报告<sup>(12)</sup>。

### 泌尿系统的不良反应

泌尿系统不良反应主要有遗尿、尿失禁、尿潴留、尿频等。CZP所致遗尿可能与其使中枢及外周神经调节功能失衡、较强的镇静作用有关。一旦发生此种不良反应只需停药即可消失,无需特殊处理。据阎翰<sup>(13)</sup>和王文甫等<sup>(14)</sup>报道用中枢神经兴奋药氟酯醒0.1gtid或0.1~0.2g、睡前服,可使CZP的遗尿副作用反应中止,具有起效快(2~3天)、疗效好、无药物副反应等优点,值得在治疗中应用。

### 其它不良反应

已有临床研究及个案报告CZP致荨麻疹、一过性黄疸、窒息窒息致死、周期性麻痹综合征、间脑综合征、嗜酸性粒细胞增多症、一次口服小剂量急性中毒、大疱性表皮松懈形药疹伴臂丛神经损害各一例,昏迷二例。此外,CZP单用时尚可致高热、盗汗、多汗、口干、头痛、虚脱等,长期服用还可

能致病人染色体畸变。此外,本品还可引起过敏性休克和恶性综合征。

### 合并用药的不良反

临床上合并用药的情况在所难免,CZP也不例外。但对于精神病病人有否必要将CZP与其它抗精神病合用意见尚不一致。有的报告本品与氟奋乃静合用使3例精神分裂症症状加重;两药合用可致恶性综合征。与氯丙嗪合用(CZP替换氯丙嗪的各半量衔接时)可增加发热副反应的发生率;两药合用可加重对造血系统的抑制作用。因此,有关专家建议CZP不宜与其它抗精神病药特别与高效药物合用。但也确有报告CZP与氯丙嗪合用可比单用CZP时见效快、并减少各自用量及CZP所致流涎的发生率;碳酸锂与CZP合用治疗躁狂症不但能提高疗效(总有效率、显效率均显著优于单用碳酸锂)、副作用少(大部副作用相互抵消,特别是CZP致粒细胞减少的副作用可被碳酸锂增加白细胞的作用所补偿),而且见效快。由此看来,CZP与其它抗精神病药物合用的利弊得失还需作进一步研究,现在下结论还为时过早。

### 血药浓度与不良反应的关系

国内有关CZP药物动力学研究的报告不多,而有关其血药浓度与不良反应的报道更少。盛小奇等<sup>(15)</sup>的研究表明,本品600mg/d和300mg/d可达22~2385ng/ml的血液范围,说明CZP的处置存在极大个体差异;两种剂量疗效无显著差异;相反600mg/d的副反应严重程度(如ECG、EEG异常率等)明显高于300mg/d;并认为本品有效血液宜

控制在300~600ng/ml范围,大于600ng/ml副反应明显加重。此为CZP药动学特性在临床中的应用提供了依据,今后还需加强这方面的研究。

综上所述,CZP虽有不少不良反应,有些还较为严重,但只要临床应用中密切进行监察,特别是注意定期测定全血中白细胞总数,严格掌握用药,有些不良反应是可以减轻或避免的。但由于CZP在我国临床应用时间不算长,目前又无统一的剂量规定,特别是有关临床药理知识知道得不多,研究得不够,因此尚需我国医药界同仁在工作中努力加以探索,使CZP在临床上能得到安全、有效地使用,病人从治疗中获益最大而不受其害或受害极少。

### 参 考 文 献

1. 杨维君等 中华神经精神科杂志 1988;21:277
2. 郑瞻培等 同上 1986; 19:334
3. 金菊菊等 新医学 1989; 20:249
4. 孔焕成等 新药与临床 1989; 8: 53
5. 徐华民 中国神经精神疾病杂志 1984;10:77
6. 于长本等 新药与临床 1985; 4(6): 41
7. 丁世达等 新药与临床 1983; 2(4): 11
8. 拾润东 中华神经精神科杂志 1989; 22:234
9. 侯希相 新药与临床 1989; 8: 222
10. 冯永林 同上 1985; 4(5): 26
11. 高之旭等 同上 1985; 4(6): 16
12. 沈均 同上 1986; 5: 311
13. 阎翰 中国神经精神疾病杂志 1990;16(1): 封四
14. 王文甫等 新药与临床 1990; 9: 72
15. 盛小奇等 中国神经精神科杂志 1990; 16: 90

## 静滴双黄连注射液引起血管神经性水肿型药疹一例

解放军第211医院

贾升兵 杨立兴

患者李××,女,42岁,1990年11月26日以低热待查入院。查体: T37.8℃, P92

次/分, R22次/分,既往无过敏史。实验室检查:红细胞 $4.66 \times 10^{12}/l$ ,白细胞 $8.8 \times$