

10. 经口避孕药  
口服避孕药含雌激素类时, 肾素基质增加, 血管紧张素 II 产生亢进。口服避孕药者的

高血压, 可用ACEI, 比较理想。

11. 尿中酮体

尿中酮体检查, 有假阳性反应。

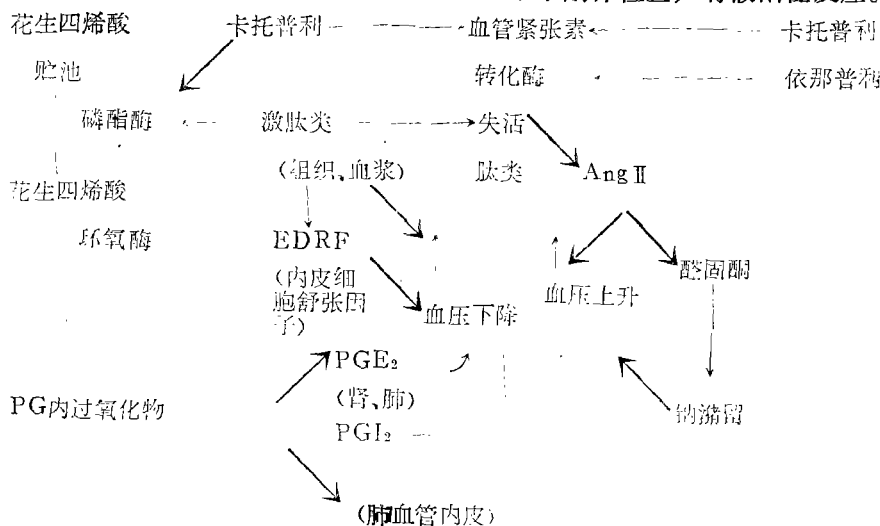


图1:ACEI的作用机理

[药局, 1992, (11):43(日文)]

## 氯氮平的严重不良反应

湖北省人民医院药学部(湖北 4300601) 姜俊勇 王者芬 蔡鸿生

氯氮平(Clozapine, C)为苯二氮草类非典型抗精神病药, 对急慢性精神分裂症有良好的疗效。尤其对经典抗精神病药物治疗无效的病人具有较好的治疗效果, 而且锥外系及迟发性运动障碍的副反应很小<sup>[1]</sup>, 因而应用较广; 但在70年代中期, 因芬兰发现本品所致粒细胞缺乏症而致病人死亡后<sup>[2]</sup>, 美国FDA曾严格限制使用, 但经过近10年临床研究, 1990年又重新批准生产和使用<sup>[3]</sup>。随着临床的广泛应用, 其毒副作用相继报道<sup>[4]</sup>, 本文概述了近年来国内外文献所报道的严重不良反应, 以供临床参考。

1. 致嗜酸性细胞增多 Tihonen J<sup>[5]</sup>等报道1名患精神分裂症的38岁的病人为控制严重的攻击性行为而使用, 治疗前, 病人的白细胞总数(WBC)和分类均正常, 治疗6周后WBC增至 $13.9 \times 10^9/L$ , 嗜酸性细胞增至 $1.4 \times 10^9/L$ , 再隔1周后又增至 $1.5 \times 10^9/L$ , 随停用, 4d后WBC和分类均恢复正常。另有1例17岁的女患者因精神病症状给予100mg/d治疗2W后, 出现了嗜酸性细胞增多<sup>[6]</sup>。

2. 诱发粒细胞缺乏症 一名48岁慢性精神分裂症女患者用药治疗27d(375mg/d)后发生了粒细胞缺乏<sup>[7]</sup>。为了解该药治疗精

神病人诱发粒细胞缺乏症的危险性。Lieberman JA<sup>[8]</sup> 计算了粒细胞缺乏的发生率,并检测了氯氮平治疗患者特异的人口统计学和临床变量作为可能的危险因素。评价的患者中11382的人口统计学和临床资料是有价值的。该样本群中,男性占62%,氯氮平剂量为451.9mg/d,随访平均和中位时间分别为237和187d,观察期间有72名患者发生粒细胞缺乏症;诱发粒细胞缺乏症的发生率,第1年0.8%,第1.5年0.91%,95%的可信范围0.6~1.2%。在治疗的前24周内,发生缺乏症的危险性最大,考克斯成比例机遇回归分析模型显示:老年患者和妇女患者( $P < 0.005$ )由氯氮平引起粒细胞缺乏症的危险性更大,粒细胞缺乏症发生的危险性与年龄有关,每增加1岁,危险性增加约6%。

**3. 引起惊厥反应<sup>[9]</sup>** C作为抗精神病药英国药品安全委员会已收到8例惊厥反应报道。其中只有1例以前有癫痫发作史。这些病人每日服用剂量从25mg到800mg不等,而且从开始治疗到惊厥发作的时间变动在5d到6个月之间。委员会认为在易感病人的血浆中较高浓度的药量会引起惊厥,因此建议在治疗的第1天剂量不得超过30mg,然后逐渐增加,考虑到临床反应,每日剂量增加不得超过25~30mg,在取得满意的临床疗效后,逐渐减量至较低的维持量。

**4. 引起变态反应性哮喘<sup>[10]</sup>** Stoppe G<sup>[10]</sup>报道了1例病人用C后发生数次严重哮喘,该69岁妇女患慢性偏执精神分裂症,两年前服用氯氮平75mg/d>3周,停药原因不明,4d前用奋乃静50mg im1次,口服茶碱治疗慢支气管炎,患者于服第1剂25mg约24hr后发生急性呼吸困难伴喘鸣和紫绀,故收入加强医疗病房(ICU)48hr,约2d后又用,6hr后,患者出现同样症状再次收入ICU。因未认为氯氮平哮喘反应的原因,第3次服25mg症状复现,在ICU内有控制地给

12.5mg,2hr后出现严重哮喘,停药后病人完全康复。

**5. 引起昏迷** 现已知氯氮平中毒会发生昏迷。VetterPH<sup>[11]</sup>报告:1例45岁情感型精神分裂症的女病人,在1次使用150mg C后2hr内发生昏迷,病人瞳孔收缩,但有反应,对强痛刺激有反应,血压在昏迷开始后,2hr下降为70/40mmHg,遂给予45min的呼吸支持措施,昏迷后3hr病人的反应全面恢复。

**6. 引起急性胰腺炎** 氯氮平可能对唾液腺和胰腺有毒性作用,1例患难治的双相性精神障碍的40岁男性患者于用该药治疗(开始时25mg/d后增加到150mg/d)后,最后1次服用该药后36h,血清脂酶升高,提示有胰腺炎:血清淀粉酶和脂酶水平继续升高,CT检查证实了胰腺炎的诊断,停用后,临床情况即改善,胰腺炎的发作与服用C相关<sup>[12]</sup>;另一例17岁女患者因精神病症状给予100mg/d治疗2周后,发生了急性胰腺炎,停用后,胰腺炎消失,后因精神病症状恶化,30d后,又开始用该药治疗,2周后,胰腺炎复发,再次停用又消失<sup>[13]</sup>。

**7. 引起胸腔及心包积液** Daly<sup>[14]</sup>等报告1例39岁女患者,患慢性精神分裂症,在服用C治疗期间,C剂量开始为25mg/d,隔日增加25mg,9日后剂量达150mg/d,患者肛温达到38.6℃,7d后,当剂量达350mg/d时,肛温波动,高值达38.9℃,胸部X线片示两侧胸腔积液,停药后积液消散,停药后9d,又开始治疗,到第6天时患者肛温升至39.1℃,胸片示左侧胸腔积液复现,心超声回波图示心包中量积液,再次停药2W内,胸腔及心包漏出液全部吸收消散。

**8. 致延长的癫痫发作后脑病** Karper LP<sup>[15]</sup>等报道了两侧服用C的患者,继癫痫发作后延长的脑病,一名患者男性,39岁,接受氯氮平1000mg/d治疗双相型分裂情感性障碍。另一例亦为男性34岁,接受800mg/d

治疗慢性类偏狂型精神分裂症, 两例患者分别在6个月和10个月的治疗后均发生一种强直——阵挛性癫痫发作, 继而发生定向障碍。停药后第2天, 第一名患者只有命名定向反应, 并有精神运动性迟缓, 集中力下降, 持续动作和调基距步态(小脑病变的反应)所有这些情况于63hr后缓解, 第二名患者有定向障碍、发汗持续了72hr。

**9. 致神经阻滞剂恶性综合征(Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)** NMS是一种罕见的、严重的有时是致命的并发症。徐氏<sup>[16]</sup>共收集到295例用过氯氮平治疗的病人, 男104例, 女71例, 年龄从13到70岁, 其中有3例男性病人符合NMS诊断标准, 日剂量75~900mg, 应用时间4—190d, 症状持续8—16hr, 均在抢救后好转。文献<sup>[17]</sup>报告了1例29岁精神分裂症患者, 开始治疗剂量为25mg/d, 以后每天增加25mg, 当剂量增至125mg/d, 患者出现了NMS诊断标准的大多数症状, 停药后2d, 恢复正常, Pope HG<sup>[18]</sup>报道的1例患者, 日用是250mg, 应用27d后, 出现NMS, 症状持续了72hr, 停药后好转。Sternberg D<sup>[19]</sup>报告NMS多见于男性, 男性发生率高于女性2倍。

**10. 致阴茎异常勃起** Seftel AD<sup>[20]</sup>报告1例患情感型精神分裂症的26岁男病人, 并发有迟缓性运动障碍。使用后出现阴茎异常勃起, 遂停药。由于迟缓性运动障碍顽固存在曾2次恢复用药, 均出现阴茎异常勃起, 隔1~2hr后才自发恢复正常。第3次异常勃起持续11h需敷冰袋和肌注氯丙嗪后数小时才恢复正常。Ziegler J<sup>[21]</sup>也报道了一例因慢性幻听曾用C 23日, 出现阴茎异常勃起的时间长达48hr。

Le Blaye I<sup>[22]</sup>等报告, 大多数与C治疗相关的不良反应, 都会发生于急性过量以后。为了评价氯氮平摄入过量的效应, 瑞士Sandoz 药物有限公司药物监测中心检查了

150名年龄1~72岁的病人, 他们用量为0.05~25g, 平均2.8g, 这些患者中因服用过量而致死的有15名, 数据分析揭示, 以往未使用过该药的患者, 过量(400mg)可以致死, 而以往用过的患者, 过量(300mg)可以致昏迷。因此, 切忌用药过量。为了预防严重不良反应, 应做到药物剂量个体化, 尽量创造条件进行血药浓度监测, 用药极量限制在300mg—400mg/d, 药物剂量要逐渐增大。另外, 定期检查患者血液中的白细胞, 可以早期发现粒细胞减少( $WBC < 1500/mm^3$ ), 并在粒细胞缺乏症( $WBC < 500/mm^3$ )发生之前及时停药。

#### 参考文献

- [1] Lieberman J A, et al. *J Clin Psychiatry*, 1989, 50:329
- [2] Kane JM. *J Clin Psychiatry*, 1989, 50:322
- [3] 胡圣榆. 国外药讯, 1990, 2:13
- [4] 彭化生. 中国医院药学杂志, 1989, 9(9):424
- [5] Tihonen J, et al. *Lancet*, 1992, 339:488
- [6] 方木. 医药信息论坛, 1993, 5:20
- [7] 李丁. 医药信息论坛, 1993, 5:20
- [8] Lieberman J A. *Drug Safety*, 1992, 7(suppl): 1
- [9] 季慧芳. 药学进展, 1992, 16(4):249
- [10] Stoppe G. *Br J Psychiatry*, 1992, 161:259
- [11] Vetter pH. *J Nerv Ment Dis*, 1992, 180: 58
- [12] 方木. 医药信息论坛, 1993
- [13] 方木. *Lancet*, 1992, 340:251
- [14] Daly. *Am J Psychiatry*, 1992, 149:274
- [15] Karper LP. *J Neuropsychiatry and Clinical Neurosci*, 1992, 4:454
- [16] 徐汉明. 中国医院药学杂志, 1990, 10(6):255
- [17] 方木译. *J Clin Psychopharmacol*, 1992, 12: 139
- [18] Pope HG, et al. *J Nervous and Mental Disease*, 1986, 174(8):493
- [19] Sternberg D. *Am J Psychiatry*, 1966, 143: 1273
- [20] Seftel AD. *J Urd*, 1992, 147:146
- [21] Ziegler J. *Am J Psychiatry*, 1992, 149:272
- [22] Le Blaye I. *Pharmaceutical Med*, 1992, 6:19