

抗抑郁药物的不良反应

瞿美霞, 王素君

(温岭市第一人民医院药剂科, 浙江 温岭 317500)

[摘要] 目的 综述抗抑郁药物的各种不良反应, 为临床合理用药提供资料。方法 查询国内检索类期刊及公开发行的中文医药期刊, 归纳有关抗抑郁药物不良反应的报道。结果 抗抑郁药物主要有神经系统、消化系统、心血管系统、泌尿系统、循环系统、血液系统的不良反应, 对眼部和皮肤有损害。结论 抗抑郁药物的各种不良反应日渐显现, 必须加强抗抑郁药物的不良反应监测。

[关键词] 抗抑郁药物; 不良反应; 药物监测; 药物过敏

中图分类号: R971+.43

文献标识码: B

文章编号: 1673-0070(2006)06-0373-03

世界卫生组织不久前公布的年度报告显示, 抑郁症目前已位居世界十大疾病之第四, 预计到 2020 年, 将跃至第二, 排在心肌梗死之后, 癌症之前。国内研究资料显示, 1999 年, 抑郁症总发病率为 0.64%, 估计我国约有 3 600 万患者。抗抑郁药物应用于临床后, 为治疗抑郁症找到了有力的武器。但是, 抗抑郁药物应用的同时也带来了许多不良反应。笔者总结了 1994-2006 年的中国医院知识仓库 (CHKD) 期刊全文中抗抑郁药物的不良反应, 分析如下。

1 资料与方法

资料来源于 1994-2006 年 1 月 CHKD 期刊全文中有关抗抑郁药物不良反应的临床报道。按照国家药品不良反应监测中心指定的药物不良反应判断标准的不良反应临床表现, 对所报道病例的临床资料进行核查, 统计并探讨不良反应发生的一般规律与有关特征。

2 结果

2.1 抗抑郁药物不良反应的发生率 笔者收集的不良反应涉及 8 种抗抑郁药物, 见表 1。其中三环类抗抑郁药阿米替林致病例数居首位, 44 例; 选择性 5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂帕罗西汀、氟西汀、舍曲林分居 2、3、5 位, 分别为 35、31、19 例; 5-HT 受体拮抗剂曲唑酮居 4 位, 为 23 例; 5-HT 再摄取抑制剂文拉法新和特异性的 5-HT 能抗抑郁剂米氮平分居 6 位和 7 位, 分别为 8 例和 7 例; 西酞普兰为 2 例。

2.2 抗抑郁药物不良反应的临床表现 8 种抗抑郁药物的不良反应 169 例, 男 87 例, 女 82 例, 年龄最小 16 岁, 最大 97 岁。全部病例均具有典型的抑郁发作病史, 不良反应以中枢神经系统损害、肌肉运动损害、血液系统损害、皮肤及其附件损害、消化系统损害、心血管系统损害、泌尿系统损害、全身系统损害、内分泌损害、眼部及其附件损害为主, 无死亡病例, 经停药及对症治疗后痊愈, 见表 2。

表 1 169 例 ADR 涉及药物情况

药名	n	构成比 (%)	药名	n	构成比 (%)
阿米替林	44	26.04	舍曲林	19	11.24
帕罗西汀	35	20.71	文拉法新	8	4.73
氟西汀	31	18.34	米氮平	7	4.14
曲唑酮	23	13.61	西酞普兰	2	1.18

3 讨论

3.1 中枢神经系统损害 中枢神经系统常见的不良反应为头晕、头疼、麻木、乏力、疲劳和注意力不集中等, 但症状不明显时, 其对正常生活、学习无明显影响, 多为经过性, 随着服药时间的延长或减量后症状缓解。严重的不良反应有意识障碍、诱发癫痫、精神症状恶化、锥体外系症状、5-羟色胺 (5-HT) 综合征和精神障碍等。杨桂伏等^[1]报道, 1 例 58 岁女性患者, 服用阿米替林 150 mg/d, 白天呈抑郁状态, 晚上则出现幸福、话多、夸大、自我感觉良好、忙忙碌碌、好管闲事等症, 每天持续 2~3 h, 未见意识障碍。停用后抑郁与躁狂日夜交替的现象消失。庄玉敏等^[2]报道, 两男性患者 (50、59 岁) 口服阿米替林出现意识障碍状态, 停用阿米替林 2 d 后症状消失。慈妍红等^[3]报道, 1 例 18 岁女性患者, 无癫痫病家族史, 因强迫症给予西酞普兰片治疗。起始剂量 20 mg/d, 2 周后增至 40 mg/d, 强迫症状消失, 40 余天后突然出现四肢抽搐、口吐白沫、口唇紫绀等癫痫症状, 给丙戊酸钠治疗后正常。朱金富^[4]报道, 1 例 23 岁男性患者, 因抑郁症给予帕罗西汀 20 mg/d 治疗, 出现神志恍惚、烦躁不安、来回走动、冲动及突然攻击他人, 继而出现恶心呕吐、肢体不自主震颤。考虑为 5-羟色胺 (5-HT) 综合征, 遂停用帕罗西汀, 并予降压、补液等支持治疗。1 周后病情缓解。

3.2 肌肉运动损害 抗抑郁药物对肌肉和关节的损害, 主要是各种运动障碍。颜璋章等^[5]报道, 1 例 20 岁女性患者起始给予文拉法新 50 mg/d 治疗, 2 d 后加量至 50 mg/d, 当天下午患者出现双侧小腿酸、胀、麻、痛等不适, 难以忍

收稿日期: 2006-03-12

作者简介: 瞿美霞 (1961-), 女, 浙江人, 主管药师。

克死亡 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(3): 142.

[5] 曹玉荣. 磷霉素过敏 1 例报告 [J]. 锦州医学院学报, 1997, 18(1): 58.

[6] 李美艳, 张桂云, 倪爱伟, 等. 静脉滴注磷霉素钠三例不良反应报告 [J]. 实用临床医学, 2005, 6(5): 34.

[7] 林秀荣, 李翠英. 老年高血压病人使用磷霉素钠致急性左心衰竭 [J]. 临床误诊误治, 2004, 17(1): 60.

[8] 钱向阳, 汪淑珍. 静滴磷霉素钠致严重过敏反应 2 例 [J]. 中

国校医, 2003, 17(2): 172.

[9] 王艳波, 朱艳波. 磷霉素引起重症肝炎一例 [J]. 内蒙古医学杂志, 2002, 34(6): 501.

[10] 岳丽华, 刘国萍, 孟立军. 静脉滴注磷霉素钠致哮喘加重一例 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2000, 8(1): 59.

[11] 傅地. 磷霉素钠致犬吠样咳嗽发作 1 例 [J]. 中国实用内科杂志, 1994, 14(3): 152.

受,如下床活动则不适感减轻,静坐或上床休息则不适感再现,予布洛芬 0.3 g 口服后当晚症状消失。此后加大剂量至 150 mg/d 又出现上述情况,考虑为文拉法新导致的下肢不宁综合征,后减为 100 mg/d,其下肢不适明显减轻,后完全消失。潘继英等^[9]报道,1 例 30 岁女性患者服用米氮平 30 mg/d,7 d 后睡眠改善,抑郁情况好转。20 d 后患者出现双足疼痛,无力,不敢站立,甚至影响睡眠。逐渐减用

米氮平至停用,疼痛逐渐缓解至消失。换用帕罗西汀 20 mg/d 未再出现此症状。张志忠等^[7]报道,1 例 46 岁男性患者,应用阿米替林最大剂量 250 mg/d 10 d 后出现头重脚轻,走路不稳,上肢活动及上举困难,不能行走,脚无力发软,腰不能伸直和自由转动。脑电图异常,停药 5 d 后上述症状全消失,运动功能和脑电图均恢复正常。当再次用药至 250 mg/d 时,上述症状又出现,停药后又消失。

表 2 169 例抗抑郁药物不良反应的临床表现

不良反应类型	n	主要不良反应的临床表现	药物
中枢神经系统损害	60	急性谵妄(1);焦虑样发作(8);躁狂(4);5-HT 综合征(7);癫痫(7);意识障碍(3);幻觉(3);精神症状恶化(7);锥体外系症状(4);快速循环型情感障碍(1)	阿米替林、帕罗西汀、文拉法新、氟西汀、喜普妙、舍曲林。
肌肉运动损害	20	肌肉、关节疼痛(2);下肢不宁综合征(2);各种运动障碍(15);舞蹈症(1)	阿米替林、米氮平、文拉法新、帕罗西汀、舍曲林、喜普妙、氟西汀。
血液系统损害	19	白细胞减少(5);神经性水肿(4);低钠血症(3);白细胞、红细胞和血小板减少(1);溶血性贫血(1);再生障碍性贫血(1);血清素综合征(1);出血时间延长(1);粒细胞缺乏(1);血管性水肿(1)	阿米替林、氟西汀、文拉法新、帕罗西汀、舍曲林。
皮肤及其附件损害	18	皮疹(4);脱发(4);颜面及双下肢水肿(3);盗汗(2);紫癜(2);Stevens-Johnson 综合征(1);皮肤血管炎(1);中毒性表皮坏死脱落(1)	阿米替林、米氮平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀。
消化系统损害	17	药物性肝炎(5);肝功能损害(4);消化道出血(2);肝细胞性黄疸(2);呃逆(3);食管糜烂(1)	阿米替林、米氮平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀。
心血管系统损害	10	心房纤颤伴室内传导阻滞(2);早搏(2);窦性心动过缓(2);体位性低血压(2);房室传导阻滞(1);不稳定性心绞痛(1);	阿米替林、曲唑酮、帕罗西汀、舍曲林、氟西汀。
泌尿系统损害	9	阴茎异常勃起(4);遗精(1);多饮,多尿,尿频(1);痛性阴茎勃起(1);尿潴留(1);抗利尿激素分泌异常综合征(1)	阿米替林、曲唑酮、文拉法新、舍曲林、帕罗西汀、米氮平。
全身系统损害	7	发热(2);撤药反应(2);昏迷,抽搐(1);药物依赖(1);口吃(1)	阿米替林、文拉法新、帕罗西汀、舍曲林。
内分泌损害	6	溢乳(2);女性性功能亢进(1);青春期躁狂症(1);乳房触痛与增大(1);高血糖症(1)	曲唑酮、舍曲林、帕罗西汀。
眼部及其附件损害	3	复视(1);急性闭角型青光眼(1);斜视性眼肌阵挛-多发性肌阵挛综合征(1)	米氮平、帕罗西汀、阿米替林。

3.3 血液系统损害 血液系统不良反应主要有 WBC 减少、再生障碍性贫血、血清素综合征和脱发等。仲海珍等^[8]报道,1 例 52 岁男性患者因单次发作抑郁症,查 WBC 在正常范围,给予文拉法新治疗。10 d 后文拉法新加至 150 mg/d 复查血常规, WBC $3.2 \times 10^9/L$, 给予利血生、VB₄ 等药物对症处理,停用文拉法新后血常规正常。郎森喜^[9]报道,1 例患者,口服氟西汀,每晨 1 次,第 6 周起感觉头晕和周身不适,1 个月头发成束脱落,3 周内已脱落一半。3 个月 WBC 降至 $2.9 \times 10^9/L$,当即停用氟西汀,并给予中成药治疗。1 个月后白细胞减少症治愈,但仍在成束脱发。根据礼来公司提供的资料,截至 1997 年 12 月 31 日,全球共 100 万人服用了氟西汀,其中有完整病例报告的 WBC 减少不良反应为 427 例。另据国外报道,1 例 28 岁男性患者服用氟西汀后,发生了再生障碍性贫血^[10]。何正魁^[11]报道 3 例男性患者,年龄分别为 49、40、17 岁,服用阿米替林的最大剂量分别为 100、150、200 mg/d 均约在 10 d 后出现双下肢局限性水肿,将阿米替林减量或停药,给予苯海拉明、氢氯噻嗪对症治疗,水肿消退。

3.4 皮肤及其附件的损害 皮疹是抗抑郁药物的一般不良反应,多数为良性皮疹,少数为严重的皮肤损害。朱耀智^[12]报道,1 例 32 岁女性患者,6 年抑郁病史,口服阿米替

林 150 mg/d,6 d 后,自觉躯体有轻度发热、头痛等不适,而且躯干部及下肢伴有散在的小红点皮疹出现,轻度瘙痒,症状日趋严重,9 d 后脸部、躯干及臀部均有大小不等的水泡出现,遂予抗组织胺药物、抗生素、维生素 C 等有关药物进行治疗,28 d 后皮疹结痂脱落,抑郁症状基本缓解。侯萍等^[13]报道,1 例 22 岁女性患者,诊断为“无精神病性症状的抑郁症”,给予帕罗西汀 10 mg/d,2 d 后患者自诉周身出现皮疹。查体发现患者面部及躯干有散在的、大小不等的潮红斑,微痒,无发热、咳嗽等躯体不适。停用帕罗西汀,改用其他抗抑郁药物,并给予扑尔敏等抗过敏治疗,3 d 后症状明显减轻,1 周后痊愈。

3.5 消化系统损害 恶心、呕吐、腹泻、消化不良和口干等。三环类抗抑郁药(TCAs)、5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)和去甲肾上腺素(NA)再摄取抑制剂(NRI)均能引起以上的消化系统不良反应。宋天才^[14]报道,1 例优克(盐酸氟西汀)引致呃逆,换用马普替林后未再出现。许金凤等^[15]报道,氟西汀致顽固性呃逆 2 例,换药后自行缓解。何忠霞^[16]报道,1 例抑郁症患者,口服氟西汀 20 mg/d 3 周后谷草转氨酶 52 U/L,γ-谷氨酰转肽酶 56 U/L,停用氟西汀,10 d 后转为正常。李秀芳^[17]报道,氟西汀引起药物性肝炎 1 例,换药并做保肝治疗后肝功能逐渐好转。王树阳等^[18]

报道,米氮平致肝细胞黄疸 1 例,停用后进行保肝治疗,2 周后黄疸逐渐消退,后应用曲唑酮 抑郁症状逐渐获得控制。闫景新^[19]报道,1 例 52 岁女性患者服用帕罗西汀 20 mg/d,3 d 后唾液带血,粪便亦有少量鲜血,停用帕罗西汀,2 d 后唾液和粪便带血情况消失。

3.6 心血管系统损害 心血管系统不良反应的表现有心律失常等。李庆丽^[20]报道,1 例 33 岁男性患者,检查心电图示窦性心律,正常心电图,给予口服曲唑酮,100 mg/d,2 d 后患者自诉胸闷,心电图显示窦性心动过缓,Ⅰ度房室传导阻滞,停用曲唑酮,复查心电图正常。再次给予曲唑酮 50 mg/d 5 d 后再次出现胸闷不适,心电图显示窦性心动过缓,Ⅰ度房室传导阻滞,停药,恢复正常。Odeh M 报道,1 例 97 岁男性患者服用帕罗西汀,4 d 后进行性心力、意识模糊、嗜睡、昏睡 5 d 入院,其病史除缺血性心脏病伴稳定性心绞痛外无特殊异常。诊断为 SIADH,停用致病药物帕罗西汀,给患者输注 3% 氯化钠,情况逐渐改善。

3.7 泌尿系统损害 王树元^[21]报道,1 例 26 岁男性患者,阿米替林最大剂量为 200 mg/d 患者出现无诱因突然阴茎持续勃起,胀痛不适。停药后改用麦普替林,肌注地西泮,并局部冷敷,即见效。随后进行阴茎部环形封闭,针灸,病情好转。

3.8 全身系统损害 薛文敏等^[22]报道,36 岁男性患者和 49 岁女性患者,均符合 CCMD-2-R 抑郁症诊断标准,帕罗西汀剂量 20~40 mg/d。治疗 6 周后,1 例在撤药后第 2 d 出现轻躁狂样症状,包括活动增多、睡眠减少等行为,半月后自行缓解。另 1 例在撤药后第 1 周出现话多和思维加快;第 2 周出现头晕、视物模糊、恶心等,持续 2 d 后自动消失。陈海云等^[23]报道,1 例 40 岁女性患者,离异,诊断为抑郁性神经症,给予曲唑酮 50 mg/d 治疗,6 d 后患者出现喜与异性接触,性功能亢进,反复纠缠异性,要求发生性行为。停药 7 d 后患者恢复正常,考虑此现象与该药有关。

3.9 眼部及其附件的损害 谭晓东^[24]报道,1 例 56 岁女性口服帕罗西汀 20 mg/d,1 d 后,自诉自己行动与往常不一样,眼睛有点看不见,睡眠、进食尚可。服药 2 d 后,双眼胀痛、流泪伴恶心、呕吐,来眼科诊治。诊断为双眼急性闭角型青光眼。立即停用帕罗西汀,1% 匹罗卡品滴眼,乙酰唑胺口服,静滴 20% 甘露醇。1 周后双眼基本正常。

资料显示,抗抑郁药物的不良反应较多,发生机制比较复杂,涉及多个系统,部分可经停药而痊愈,有些却能造成不可逆的损害。因此,在临床诊治的过程中应该做好防治工作;用药期间问清患者及家庭患病史和药物变态反应史;用药剂量正规化,合理化,用药期间定期密切观察患者用药后情况,监测患者各项生理指标,条件具备时应定期对患者进行血药浓度监测;由于该类药物之间或与其他治疗药物

之间相互作用较多,应尽量减少合并用药;出现不良反应,应及时采取相应的措施给予治疗。

参考文献:

- [1] 杨桂付,毛稚霞.阿米替林诱发超快循环型情感性精神障碍一例[J].中华精神科杂志,2000,8(33):170.
- [2] 庄玉敏,李宜波,白录东,等.阿米替林致意识障碍 2 例报道[J].山东精神医学,1997,10(1):39.
- [3] 慈妍红,周德洁,田建明.西酞普兰片致癫痫 1 例[J].宁夏医学杂志,2004,26(6):378.
- [4] 朱金富.帕罗西汀合并氯米帕明致 5-羟色胺综合征一例[J].中华精神科杂志,2001,34(3):152.
- [5] 颜瑜章,关念红.文拉法新致下肢不宁综合征 1 例报告[J].新医学,2001,32(3):190.
- [6] 潘继英,全传升.米氮平致双足疼痛[J].临床精神医学杂志,2005,15(2):721.
- [7] 张志忠,曾庆云,杨敏.阿米替林引起急性运动障碍一例[J].佳木斯医学院学报,1997,20(3):32.
- [8] 仲海珍,赵笑燕,张红霞,等.文拉法新致白细胞减少一例报告[J].山东神经医学,2004,17(2):78.
- [9] 郎森森.氟西汀致白细胞减少和严重脱发一例[J].中国新药杂志,1999,8(6):404.
- [10] 刘旭.盐酸氟西汀致再生障碍性贫血[J].药物流行病学杂志,2000,9(1):31.
- [11] 何正魁.阿米替林致血管神经性水肿 3 例[J].四川神经卫生,1998,11(2):114.
- [12] 朱耀智.阿米替林过敏反应 2 例报告[J].中国药物不良反应杂志,2005,11(2):110.
- [13] 侯萍,林春秀,于秀兰.帕罗西汀致皮疹一例[J].山东精神医学,2005,18(2):109.
- [14] 宋天才.优克引致呃逆 1 例报告[J].四川精神卫生,2000,13(3):152.
- [15] 许凤金,刘芝雨.氟西汀致顽固性呃逆 2 例[J].中国神经精神疾病杂志,2002,28(1):35.
- [16] 何志霞.氟西汀影响肝功能[J].临床精神医学杂志,2001,11(5):317.
- [17] 李秀芳.精神药物的副反应[J].临床精神医学杂志,1999,9(1):56.
- [18] 王树阳,王刚,于振凯.米氮平致肝细胞性黄疸 1 例报告[J].中国全科医学,2002,5(11):875.
- [19] 闫景新.帕罗西汀致消化道出血一例[J].中华精神科杂志,2005,38(3):180.
- [20] 李庆丽.曲唑酮致房室传导阻滞 1 例[J].山东精神医学,2002,15(4):209.
- [21] 王树元.阿米替林引起痛性阴茎勃起 1 例报告[J].河北精神卫生,2000,13(2):118.
- [22] 薛文敏,李玲.帕罗西汀撤药反应 2 例[J].中国临床医药杂志,2002,12(1):50.
- [23] 陈海云,张志斌,苏世才,等.盐酸曲唑酮致女性性功能亢进 1 例[J].中原精神医学学刊,2001,7(1):57.
- [24] 谭晓东.口服帕罗西汀致双眼急性闭角型青光眼发作 1 例[J].临床眼科杂志,2003,11(6):511.

欢迎订阅,欢迎投稿,邮发代号:8—36。

E-mail:syywylch2004@yahoo.com.cn