

非典型抗精神病药物所致恶性综合征的临床特征

孙振晓*, 于相芬

(临沂市精神卫生中心, 山东 临沂 276005)

* 通信作者: 孙振晓, E-mail: szx.ywk@163.com)

【摘要】 本文目的是探讨非典型抗精神病药物所致恶性综合征(NMS)的临床特征,为临床早期诊断和治疗提供参考。抗精神病药物所致 NMS 是一种严重的药物不良反应,几乎所有的抗精神病药物均可引起。与典型抗精神病药物相比,非典型抗精神病药物所致 NMS 发生率更低、病情更轻、死亡率更低。不同种类非典型抗精神病药物所致 NMS 临床特点各异。对于老年人及应用抗抑郁药物者发生的 NMS 尤应引起重视,因为这些因素可增加死亡的风险。

【关键词】 恶性综合征;非典型抗精神病药物;临床特征

中图分类号:R749.053

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.01.022

Clinical features of Neuroleptic Malignant Syndrome caused by atypical antipsychotics

Sun Zhenxiao*, Yu Xiangfen

(Linyi Mental Health Center, Linyi 276005, China)

* Corresponding author: Sun Zhenxiao, E-mail: szx.ywk@163.com)

【Abstract】 The purpose of this paper was to discuss the clinical features of Neuroleptic Malignant Syndrome(NMS) caused by atypical antipsychotics, and to provide references for early clinical diagnosis and treatment. NMS is a kind of severe adverse drug reactions and it is usually caused by antipsychotics use. Almost all kinds of antipsychotics could cause NMS. Compared with NMS caused by typical antipsychotics, NMS caused by atypical antipsychotics shows lower incidence, lower clinical severity and lower mortality rate. The clinical presentation of NMS induced by different kinds of atypical antipsychotics seems different. Particular attention should be paid to NMS elderly patients and NMS patients who are receiving antidepressant drugs as these factors might increase the risk of death.

【Keywords】 Neuroleptic Malignant Syndrome; Atypical antipsychotics; Clinical features

抗精神病药物所致恶性综合征(Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)是一种严重的药物不良反应,几乎所有的抗精神病药物均可引起,发生率为0.5%~1.0%^[1],以肌强直、震颤、发热、自主神经功能紊乱、精神状态改变、白细胞及肌酸激酶(Creatine Kinase, CK)水平升高为特征^[2]。若不能及时识别和处理NMS,可导致患者持久的功能损害或死亡,如神经系统后遗症^[3-4]。随着非典型抗精神病药物的广泛应用,其所致NMS的报道逐渐增多,本文通过对非典型抗精神病药物所致NMS的临床特征进行综述,为临床早期诊断和治疗提供参考。

1 非典型抗精神病药物所致 NMS 的发生率

非典型抗精神病药物上市后,就有其所致的NMS案例报道,第一例报道是氯氮平所致^[5]。总体说来,非典型抗精神病药物所致NMS的发生率较低,来自同一个药物监测数据库的两份报告显示,接受奥氮平治疗者的NMS年发生率为0.056%^[6],接受各种非典型抗精神病药物治疗者的NMS年发生率为0.064%^[7]。而Gurrera等^[8]Meta分析显示,典型抗

精神病药物所致NMS的发生率为0.17%~32%。

2 非典型抗精神病药物所致 NMS 的危险因素

关于非典型抗精神病药物所致NMS的危险因素研究甚少。Chen等^[7]研究显示,男性、意识模糊、脱水、谵妄及锥体外系症状是发生NMS的危险因素。Su等^[9]研究表明,非白种人、抗精神病药物种类、应用阿立哌唑、药物剂量增加是发生NMS的危险因素。这些危险因素与典型抗精神病药物所致NMS的危险因素相似。

3 非典型抗精神病药物所致 NMS 的临床特征

NMS表现为四大典型症状:肌张力障碍(肌强直、肌紧张)、高热(可达41℃~42℃)、意识障碍、自主神经系统症状(大汗、心动过速、血压不稳等)。实验室检查可见白细胞升高、尿蛋白阳性、肌红蛋白尿、CK活性升高、血铁、镁、钙水平降低^[10]。

Trollor等^[11]对非典型抗精神病药物与典型抗精神病药物所致NMS的临床特征进行比较,发现二者差异无统计学意义,但氯氮平所致NMS患者肌强

直及锥体外系症状少见。Neuhut 等^[12]对非典型抗精神病药物及典型抗精神病药物所致儿童青少年 NMS 患者进行比较,结果显示二者总体临床表现相似。常见症状有发热(发生率分别为 91.0%、90.3%)、肌强直(发生率分别为 70.0%、93.5%)、心动过速(发生率分别为 74.0%、78.3%)、精神状态改变(发生率分别为 61.0%、72.0%)和 CK 活性升高(发生率分别为 100%、93.8%)。Silva 等^[13]研究显示,儿童患者服用典型抗精神病药物至发生 NMS 的间隔时间为从服药后即刻至 59 d,平均(4.40 ± 9.51) d,而服用非典型抗精神病药物的儿童患者,其 NMS 发生时间为从服药后即刻至 56 d,平均(8.70 ± 16.29) d;且典型抗精神病药物所致 NMS 患儿的病程约为 18 d,而非典型抗精神病药物所致 NMS 患儿的病程约为前者的 1/3,平均(6.10 ± 6.46) d。Nakamura 等^[14]研究显示,非典型抗精神病药物所致 NMS 患者的病情较轻,入住重症监护病房的比例较低,死亡率也较典型抗精神病药物所致者低。Belvederi 等^[15]综述显示,145 例非典型抗精神病药物所致 NMS 患者中,8 例(5.5%)死亡,死亡者多为老年人,且低于既往研究报道的典型抗精神病药物所致 NMS 的死亡率(10%~20%)^[16-17]。Silva 等^[13]对典型及非典型抗精神病药物所致 NMS 的儿童患者比较发现,典型抗精神病药物所致 NMS 的死亡率(10.8%)和躯体致残率(23.1%)较高,而非典型抗精神病药物所致 NMS 患者均完全康复,及时识别 NMS、尽早停用致病药物在降低死亡率方面起关键作用。

Belvederi 等^[15]对不同种类非典型抗精神病药物所致 NMS 的临床表现进行分析,发现存在显著差异。氯氮平所致 NMS 者的肌强直及震颤较其他非典型抗精神病药物所致者少($P < 0.05$ 或 0.01)。阿立哌唑所致 NMS 者的高热症状(发生率为 58.3%)较其他非典型抗精神病药物所致者少,但差异无统计学意义($P = 0.10$)。奥氮平、喹硫平所致 NMS 者的出汗发生率均为 100%,氯氮平所致者为 94.0%,利培酮所致者为 75.0%、阿立哌唑所致者为 42.9%,不同种类非典型抗精神病药物所致 NMS 患者的出汗发生率差异有统计学意义($P = 0.001$)。实验室检查显示,多种非典型抗精神病药物所致 NMS 患者的 CK 和白细胞水平均升高,但升高水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。氯氮平所致 NMS 患者的病情明显轻于利培酮($P = 0.02$)或奥氮平所致者($P = 0.03$)。病情严重程度与年龄($P = 0.48$)、性别($P = 0.17$)、精神疾病诊断($P = 0.91$)、抗精神病药物剂量($P = 0.44$)、前一周抗精神病药物剂量增加的百分率($P = 0.48$)、应用心境稳定剂($P = 0.69$)或苯二氮草类药物($P = 0.45$)无关,与前一周应用

万方数据

抗抑郁剂有相关的趋势($P = 0.08$),但调整抗精神病药物种类后,这一相关趋势消失^[15]。

不同种类非典型抗精神病药物所致 NMS 的某些症状发生时间不同。奥氮平和氯氮平所致 NMS 患者的自主神经功能紊乱症状(如恶心、呕吐及大小便失禁)最先出现;利培酮和阿立哌唑所致 NMS 患者的锥体外系症状(如静坐不能、运动障碍、运动迟缓、肌阵挛、反射亢进或减弱)最先出现。喹硫平所致 NMS 一般发生突然,除出汗和震颤外,在同一天内还会出现许多其他症状。在许多非典型抗精神病药物所致 NMS 病例中,肌强直及震颤出现较早,尤其是利培酮所致 NMS 患者(分别在 NMS 确诊前的 1.5 d 和 1.7 d 出现),而在氯氮平所致 NMS 患者中,高热及心动过速是较早出现的症状(分别在 NMS 确诊前的 2.2 d 和 1.4 d 出现)。CK 升高常伴随 NMS 的病程变化,尤其是阿立哌唑所致 NMS 患者^[15]。

4 非典型抗精神病药物所致 NMS 的处理及转归

早诊断、早治疗是提高 NMS 治愈率的关键,对于所有服用抗精神病药物患者,一旦出现意识障碍、肌强直、发热等症状,应高度警惕 NMS,血清 CK 水平升高有助于临床诊断^[18-20]。对于抗精神病药物所致 NMS 的处理包括立即停用致病药物和给予支持治疗,如补液、维持水电解质及酸碱平衡、物理降温、预防感染、抗痉挛、吸氧等,也可应用苯二氮草类药物及多巴胺受体激动剂溴隐亭等治疗^[10,21]。Belvederi 等^[15]对不同种类非典型抗精神病药物所致 NMS 的临床处理进行比较,发现仅 1/3 的患者需要插管及转入重症监护室;对于利培酮及阿立哌唑所致 NMS 患者,约半数采用抗帕金森药物治疗;而在奥氮平及氯氮平所致 NMS 患者中,约 1/3 采用抗帕金森药物治疗。经上述处理后,多数患者完全恢复,利培酮所致 NMS 患者的痊愈率最高(87.9%),喹硫平所致 NMS 患者的痊愈率最低(61.5%),但两者差异无统计学意义($P = 0.37$)。氯氮平、喹硫平所致 NMS 患者的死亡率分别为 7.1%、7.7%,而阿立哌唑所致 NMS 患者的死亡率为 0,三者差异无统计学意义($P = 0.81$)。进一步分析发现,在抗精神病药物所致 NMS 患者中,死亡者年龄大于未死亡者[(59.5 ± 14.0)岁 vs. (40.0 ± 20.5)岁, $P = 0.009$],而死亡率与性别($P = 0.47$)、既往应用抗精神病药物($P = 0.81$)、氯丙嗪等值量($P = 0.11$)、应用心境稳定剂($P = 0.62$)无关,与发病前一周应用抗抑郁剂有相关趋势($P = 0.08$),在调整年龄因素后,这一趋势依然存在($P = 0.07$)^[15]。Neuhut 等^[12]对儿童青少年 NMS 患者的综述显示,无论非典型抗精

神病药物还是典型抗精神病药物所致 NMS,应用溴隐亭治疗均可缩短 NMS 病程,而应用硝苯呋海因治疗则不能缩短 NMS 病程,甚至会增加死亡率^[3,13,22-26]。Neuhut 等^[12]研究发现,4 例非典型抗精神病药物所致 NMS 儿童青少年患者接受电休克治疗后取得较好效果;Croarkin 等^[27]研究也得到类似的结果,但由于病例数较少,尚需扩大样本量进一步验证。

5 小 结

综上所述,所有的抗精神病药物,包括非典型抗精神病药物均可引起 NMS。与典型抗精神病药物比较,非典型抗精神病药物所致的 NMS 发生率更低、病情更轻、死亡率更低。不同种类非典型抗精神病药物所致 NMS 的临床特征各异,氯氮平所致者肌强直及震颤少见,阿立哌唑所致者高热少见,但出汗均较常见。因此,临床应用非典型抗精神病药物期间,应严密观察,警惕 NMS 的发生,做到早发现、早处理。尤其是对老年人及应用抗抑郁药物者发生的 NMS 应引起重视,因为老年、应用抗抑郁药物可能会增加死亡的风险。

参考文献

- [1] Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs [J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(4): 464-470.
- [2] Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(9): 1222-1228.
- [3] Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome[J]. *J Clin Psychiatry*, 1989, 50(1): 18-25.
- [4] Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2005, 28(4): 197-204.
- [5] Pope HG Jr, Cole JO, Choras PT, et al. Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium[J]. *J Nerv Ment Dis*, 1986, 174(8): 493-495.
- [6] Biswasl PN, Wilton LV, Pearcel GL, et al. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England[J]. *J Psychopharmacol*, 2001, 15(4): 265-271.
- [7] Chen Y, Guo JJ, Steinbuch M, et al. Risk of neuroleptic malignant syndrome in patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based case-control study[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2009, 39(4): 439-450.
- [8] Gurrera RJ, Simpson JC, Tsuang MT. Meta-analytic evidence of systematic bias in estimates of neuroleptic malignant syndrome incidence[J]. *Compr Psychiatry*, 2007, 48(2): 205-211.
- [9] Su YP, Chang CK, Hayes RD, et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2014, 130(1): 52-60.

- [10] 赵靖平,施慎逊. 中国精神分裂症防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 143-144.
- [11] Trollor JN, Chen X, Chitty K, et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics[J]. *Br J Psychiatry*, 2012, 201(1): 52-56.
- [12] Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents on atypical antipsychotic medication: a review[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2009, 19(4): 415-422.
- [13] Silva RR, Munoz DM, Alpert M, et al. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999, 38(2): 187-194.
- [14] Nakamura M, Yasunaga H, Miyata H, et al. Mortality of neuroleptic malignant syndrome induced by typical and atypical antipsychotic drugs: a propensity-matched analysis from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database[J]. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73(4): 427-430.
- [15] Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis[J]. *Drugs R D*, 2015, 15(1): 45-62.
- [16] Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1986, 73(4): 337-347.
- [17] Caroff SN, Campbell EC, Sullivan KA. Neuroleptic malignant syndrome in elderly patients[J]. *Expert Rev Neurother*, 2007, 7(4): 423-431.
- [18] 甘琳,李倩. 恶性综合征一例并文献复习[J]. *皖南医学院学报*, 2015, 34(1): 99-100.
- [19] Nisijima K, Shioda K. Temporal changes in serum creatine kinase concentration and degree of muscle rigidity in 24 patients with neuroleptic malignant syndrome [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 853-859.
- [20] Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists[J]. *Neurohospitalist*, 2011, 1(1): 41-47.
- [21] 孙振晓,于相芬,孙波. 恶性综合征的研究进展[J]. *临床精神医学杂志*, 2011, 21(6): 422-423.
- [22] Rosebush PI, Garside S, Mazurek MF. Recognizing neuroleptic malignant syndrome[J]. *CMAJ*, 2004, 170(11): 1645.
- [23] Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome[J]. *Am J Psychiatry*, 1989, 146(6): 717-725.
- [24] Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome[J]. *Neurol Clin*, 2004, 22(2): 389-411.
- [25] Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy [J]. *Arch Intern Med*, 1989, 149(9): 1927-1931.
- [26] Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, et al. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome [J]. *Psychopharmacol Bull*, 1991, 27(3): 381-384.
- [27] Croarkin PE, Emslie GJ, Mayes TL. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics in pediatric patients: a review of published cases[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(7): 1157-1165.

(收稿日期:2018-03-05)

(本文编辑:唐雪莉)