

· 病例报道 · 病案分析 ·

阿立哌唑片致阴道出血 1 例

庄红艳^{1,2} 果伟^{1,2} 朱虹^{1,2} 房萌^{1,2}尹冬青^{1,2} 李峰^{1,2} 贾竑晓^{1,2}

(1. 首都医科大学附属北京安定医院, 国家精神心理疾病临床医学研究中心, 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室 北京 100088; 2. 首都医科大学, 人脑保护高精尖创新中心)

关键词 阿立哌唑; 阴道出血; 药品不良反应

中图分类号: R971⁺.4 文献标识码: B

文章编号: 1005-0698(2020)10-0721-02

1 病例资料

患者女, 21岁, 因“疑心被害、自语自笑, 加重1周伴感觉被人控制”于2019年4月27日首次入院。患者2015年6月无明显诱因出现精神异常, 疑心周围人议论自己, 认为有人害自己, 凭空对话, 自语自笑, 情绪不稳, 冲动, 曾多次在当地住院治疗, 均诊断为精神分裂症, 给予利培酮、氨磺必利及喹硫平等药物治疗, 院外服药不规律, 疑心症状时轻时重。末次于当地出院时间为2018年7月, 出院后服用阿立哌唑片(商品名: 安律凡, 浙江大冢制药有限公司, 批号: 170704A) 30 mg, *po* qd, 能坚持服药, 病情控制尚可。2019年1~2月患者出现不规则阴道出血, 出血量较正常月经量少, 时有时无, 淋漓不断, 该段时间内反复发生, 无腹痛, 未伴白带。于当地行全身体格检查, 外阴、阴道等妇科检查, 以及血常规、凝血常规、肝功能等辅助检查, 妊娠试验。同时进行诊断性刮宫、卵巢功能、宫腔镜、超声及放射线检查等, 均未见明显异常。2019年3月17日于当地门诊就诊时调整为阿立哌唑片(商品名: 奥派, 上海上药中西制药有限公司, 批号: 180653) 30 mg, *po* qd后, 不规则阴道出血现象仍无改善, 近1周患者不爱说话, 病情加重, 认为有人控制自己, 门诊以“精神障碍”首次收入院。

患者自幼体健, 13岁初潮, 月经基本规律, 周期约为30 d, 目前未婚, 否认性生活史, 否认停经史, 否认吸烟及饮酒史, 家族史阴性。入院体检: T 36.7°C, P 98次/min, R 20次/min,

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号: 81873398); 首都卫生发展科研专项重点攻关项目(编号: 首发2018-4-2124, 首发2018-1-2122); 北京中医药科技发展资金项目(编号: JJ2018-42)

通讯作者: 贾竑晓 Tel: (010)58300250 E-mail: jhxj@ccmu.edu.com

BP 115/75 mmHg。实验室检查: 红细胞平均容量 95.1 fL, WBC $9.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 81.20%, E 0.20%, L 16.00%, RBC $4.45 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Plt $342 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。凝血常规、肝功能等辅助检查, 妊娠试验、超声检查及放射线检查等均未见明显异常。患者入院后停用阿立哌唑片, 予富马酸喹硫平片 100 mg, *po*, qd 并逐渐加量治疗。住院期间未再出现不规则阴道出血现象, 因此, 未进行干预。2019年5月23日患者确诊为精神分裂症, 并好转出院。患者出院后, 继续服用富马酸喹硫平片, 精神症状稳定。出院3个月后门诊随访, 患者未再出现不规则阴道出血症状, 月经频率及出血量与服用阿立哌唑片之前大体相当。

2 讨论

本例患者既往无相关药物不良反应史, 服用阿立哌唑期间出现不规则阴道出血现象, 换用不同厂家生产的阿立哌唑仍无缓解。患者服用的药物仅阿立哌唑一种, 无其他合用药物。患者换用其他抗精神病药后, 未再出现不规则阴道出血症状。患者排除原患疾病及混杂因素的影响。既往无生殖器官炎症、无病理性妊娠、无内分泌疾患; 无不恰当应用雌激素或孕激素类药物; 无妇科肿瘤疾病及外伤, 阴道、子宫腔内无异物。药品说明书记录, 阿立哌唑可能导致人体生殖系统不良反应, 如阴道出血、子宫出血等。本例不良反应符合阿立哌唑已知不良反应类型。采用Naranjo评估量表^[1]对阿立哌唑与阴道出血的关联性进行评价, 评分为6分, 提示阿立哌唑与阴道出血不良反应的关联性为“很可能”。

阿立哌唑为非典型抗精神病药物, 属于喹啉酮类衍生物, 是多巴胺(D₂)和5羟色胺(5-HT_{1A})受体部分激动药, 5-HT_{2A}受体拮抗药^[2]。美国食品药品监督管理局(FDA)分别于2002年及2004年批准阿立哌唑用于治疗精神分裂症和急性双相情感障碍躁狂相关症状^[3,4]。该药对精神分裂症的阳性和阴性症状均有效, 并能改善精神分裂症患者认知功能^[5,6]。阿立哌唑还具有起效快的特点, 精神分裂症患者用药后1~2周症状明显改善。阿立哌唑极少产生锥体外系不良反应, 不增加血浆催乳素水平, 嗜睡和体重增加不明显, 最常见的不良反应是头痛、焦虑和失眠^[7]。阿立哌唑的药品说明书提示泌尿生殖系统不良反应中, 阴道出血为少见的不良反应。

国内外尚未见文献报道阿立哌唑导致阴道出血。Binici

等^[8]报道 1 例阿立哌唑致儿童鼻出血的不良反应。Hoşoğlu 等^[9]报道 1 例患者使用阿立哌唑治疗期间出现鼻和牙龈出血。有文献报道小剂量阿立哌唑引起眼出血 1 例,患者服用阿立哌唑 5~10mg 即出现眼出血,停用阿立哌唑后,未再出现眼出血^[10]。阿立哌唑对生殖方面的影响,国内仅有文献报道其致高催乳素血症及男性性功能障碍^[11,12]。

查阅中国知网(CNKI)、维普(VIP)数据库、万方数据、PubMed 等国内外数据库,尚无阿立哌唑致阴道出血发生机制的相关报道。Canuso 等^[13]对 16 例女性精神分裂症患者使用抗精神病药的研究表明,受试者接受多种抗精神病药治疗,多数受试者雌激素水平低于参考值范围下限。抗精神病药可能引起雌激素水平的变化,而雌激素水平下降,可使子宫内膜失去激素的支持而出现部分脱落,引起阴道出血^[14,15]。本例患者可能因服用抗精神病药致雌激素水平变化,从而导致阴道不规则出血^[16]。

本例患者使用阿立哌唑的剂量为说明书推荐的最大剂量,服药约 7 个月后出现不规则阴道出血,尚无其他症状。阴道出血易诱发感染,需加强护理,保持会阴清洁。临床上,对于首次服用阿立哌唑及用量较大的患者,尤其需要谨慎监护,需定期进行实验室检查,密切关注出血量、出血性质和出血颜色等,避免出血症状加重。此外,临床治疗上应严格把握患者用药指征,尽量避免合用两种或多种抗精神病药,密切监测实验室检查结果,保证患者安全用药。指导患者保持良好的心理状态,饮食上多摄入高蛋白、高热量、高维生素及富含铁剂的食物。必要时遵医嘱给予药物纠正贫血。采用性激素治疗者应严格遵医嘱用药,不可漏服药、自行减量及停药。服用阿立哌唑的女性患者应定期进行全面的妇科检查,以便及时发现疾病并开展治疗。

参 考 文 献

- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2):239-245
- 于希洋. 阿立哌唑与舒必利对精神分裂症的疗效对照研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(14):2087
- 江开达. 第二代抗精神病药在双相障碍躁狂发作中的应用[J]. 中华精神科杂志, 2012, 45(5):309-310
- 刘知源, 周小东. 阿立哌唑在非精神病性障碍中的应用和研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(12):107-111
- 周宇鹏. 奥氮平、利培酮和阿立哌唑三种非典型抗精神病药对首发精神分裂症患者认知功能的影响[J]. 国外医学(医学地理分册), 2019, 40(4):374-376
- 关颖. 对比分析阿立哌唑与奥氮平治疗精神分裂症患者的疗效[J]. 中国民康医学, 2019, 31(18):95-97
- 钱之玉. 药理学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:153
- Binici NC, Güney SA. Epistaxis as an unexpected side effect of aripiprazole and risperidone treatment in two children with two different psychiatric diagnosis[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2017, 27(8):759-760
- Hoşoğlu E, Bayram Ö, Hergüner S. Nasal and gingival bleeding during aripiprazole but not haloperidol treatment[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2016, 26(10):950-951
- 张小钱. 小剂量阿立哌唑引起眼出血 1 例[J]. 中国民康医学, 2011, 23(1):26
- 孟美玲, 李清伟, 盛建华, 等. 阿立哌唑治疗抗精神病药物所致高催乳素血症的研究进展[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(3):232-234
- 高丽娟, 郭华贵, 梁震韬, 等. 阿立哌唑对男性精神分裂症患者继发药源性性功能障碍的影响[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(7):615-619
- Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, et al. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. Psychiatry Res, 2002, 111(1):11-20
- 孟红. 中西医结合心身疾病治疗精要[M]. 天津:天津科技翻译出版有限公司, 2015:73-74
- 刘艳丽. 绝经后阴道出血发病原因分析[J]. 中国医药指南, 2010, 8(13):198-199
- 刘朝霞, 张建荣, 叶学奎. 实用妇科护理规范与重点[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2017:73-75

(2020-05-28 收稿 2020-08-10 修回)

地诺前列酮栓致 药品不良反应 4 例

胡朦¹ 毕娟²

(1. 上海交通大学医学院附属仁济医院药学部 上海 200127; 2. 海军军医大学附属长海医院药学部)

关键词 地诺前列酮栓; 妊娠类过敏性综合征; 药品不良反应

中图分类号: R984 **文献标识码:** B
文章编号: 1005-0698(2020)10-0722-03

1 病例资料

1.1 一般的不良反应

患者 1, 女, 29 岁, 体重 72 kg, 主诉停经 40+1 周, 不规律

通讯作者: 毕娟 Tel: 18817289958 E-mail: bjfckys@163.com