[1] 高纯, 李梦, 韦军民, 等. 复方氨基酸注射液临床应用专家共识[J/OL]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(2): 183-189.
[2] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组. 中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(6): 436-441.
[3] 侯金平, 刘国斌, 王佚, 等. 小儿氨基酸(19AA-1)用于新生儿严重消化道畸形术后全静脉营养支持的安全性及有效性[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(12): 19-22.
[4] 惠秦, 谷为岳, 侯新琳, 等. 新生儿枫糖尿症 1 例[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(1): 64-67.
[5] 罗淳. 关于人口年龄组的重新划分及其蕴意[J]. 人口研究, 2017, 41(5): 16-25.
[6] 欧洲儿科胃肠肝病与营养学会. 儿科肠外营养指南(2016 版)推荐意见节译[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(12): 885-896.
[7] PILLAI R R, KURPAD A V. Amino acid requirements in children and the elderly population [J]. British journal of nutrition, 2012, 108(S2): S44-S49.
[8] 倪倍倍, 吕彩霞, 秦苗, 等. 1 843 张新生儿全肠外营养液处方分析[J]. 医药导报, 2018, 37(9): 1068-1071.
[9] 徐文芳, 贾萍, 王华飞, 等. 我院新生儿肠外营养处方合理性分析[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(9): 40-42.
[10] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量[M]. 2013 版. 北京: 科学出版社, 2014: 98-115.
[11] 张京, 戴兆来, 朱伟云. 肠道必需氨基酸代谢及其功能的研究进展[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(1): 55-59.
[12] 丁叶, 汪之顼. 蛋白质的质和量与儿童健康[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(12): 884-889.
[13] 代东伶. 先天性胆汁酸合成障碍[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(4): 301-305.
[14] 陈美慧, 李晓捷, 梁玉琼. 早期营养干预对早产儿神经系统发育的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(4): 400-403.
[15] JOHANNES B, VIRGILIO C, DOMINIQUE D, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: amino acids [J]. Clinical nutrition, 2018, 37(6): 945-953. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.945.
[16] UAUY R, KURPAD A, TANO-DEBRAH K, et al. Role of protein and amino acids in infant and young child nutrition: protein and amino acid needs and relationship with child growth [J]. Journal of nutritional science and vitaminology, 2015, 61(Suppl): S192-S194.
[17] SU M G, LEE T Y. Incorporating substrate sequence motifs and spatial amino acid composition to identify kinase-specific phosphorylation sites on protein three-dimensional structures [J]. BMC Bioinformatics, 2013, 14(Suppl 16): S2.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2019-08-21　修回日期:2019-12-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.09.011

· 论著 ·

1 例疑似神经阻滞剂恶性综合征患儿不良反应分析

赵一鸣,史强,刘小会,王晓玲 (首都医科大学附属北京儿童医院,北京　100045)

[**摘要**]**目的**:通过分析 1 例抽动症患儿使用氟哌啶醇导致神经阻滞剂恶性综合征的不良反应,为合理用药提供参考建议。**方法**:判断该神经阻滞剂恶性综合征和氟哌啶醇的相关性,并分析发生的原因和易感因素。**结果**:氟哌啶醇很可能是引起了该患儿神经阻滞剂恶性综合征的药物,经过药物的调整,病情已得到控制。**结论**:在使用氟哌啶醇时应密切监测患儿症状、体征,避免过快调整剂量,以免发生严重不良反应。

[**关键词**]氟哌啶醇;神经阻滞剂恶性综合征;抽动症;临床药师
[**中图分类号**]R748　　[**文献标识码**]A　　[**文章编号**]1672-108X(2021)09-0034-03

Adverse Drug Reactions of Suspected Neuroleptic Malignant Syndrome in a Child

Zhao Yiming, Shi Qiang, Liu Xiaohui, Wang Xiaoling (*Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100045, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the adverse drug reactions of neuroleptic malignant syndrome induced by haloperidol in a child with transient tic disorder, so as to provide reference for rational drug use. **Methods**: The correlation between neuroleptic malignant syndrome and haloperidol was determined, and the causes and susceptibility factors were analyzed. **Results**: Haloperidol was probably the drug that induced neuroleptic malignant syndrome in the child, and the condition was under control after medication modification. **Conclusion**: During the use of haloperidol, symptoms and signs should be closely monitored, and the dosage should be adjusted properly to avoid severe adverse drug reactions.

[**Keywords**] haloperidol; neuroleptic malignant syndrome; transient tic disorder; clinical pharmacists

作者简介:赵一鸣(1983.11-),女,硕士,主要从事儿童肾内科临床药学工作,E-mail: yawenyiming@163.com。
通讯作者:王晓玲(1965.06-),女,硕士,主任药师,主要从事儿童临床药学和药事管理工作,E-mail: jq_k@sina.com。

抽动障碍是儿童期常见的神经精神性疾病。多发性抽动症是最为严重的类型。治疗药物包括抗精神类药物、非典型的抗精神类药物、去甲肾上腺素再摄取抑制药及其他类用药,根据临床疗效进行调整[1]。本例患儿抽动较为严重,联用 4 种药物控制病情效果仍不佳。在剂量调整过程中出现神经阻滞剂恶性综合征(NMS)。临床药师参与治疗的整个过程,就发生原因和后续治疗进行分析。

1 临床资料

1.1 病历资料

患儿,男,青春期,体质量 67 kg,身高 161 cm,因“确诊抽动症、多动症 4 年余,抽动加重 7 d 伴尿色异常 1 d”入院治疗。患儿于 4 年前诊断为抽动症,给予舍曲林 50 mg,每天 2 次;氟哌啶醇 2 mg,每天 2 次;托莫西汀 40 mg,每天 1 次规律治疗,控制良好。入院前 1 个月患儿抽动频繁,先后增加苯海索、阿立哌唑(剂量不详),同时上调氟哌啶醇剂量至 3 mg,每天 2 次,联合控制。患儿肢体抽动进行性加重,家长自行停用苯海索和阿立哌唑。入院前 5 d,患儿抽动频率增加,持续时间延长,家长自行调整至原治疗方案(舍曲林 50 mg,每天 2 次;氟哌啶醇 2 mg,每天 2 次;托莫西汀 40 mg,每天 1 次)。入院前 2 d,患儿肢体抽动进展为全天持续性四肢抽动,伴大汗、四肢无力感,不能平躺,无吐泻等,患儿尿色异常,为酱油色尿,尿量可达 1 500 mL/d。于我院急诊,患儿出现发热 1 次,39.4 ℃。入院诊断:1. 横纹肌溶解症;2. 抽动障碍;3. 急性肾损伤。

1.2 辅助检查

第 1 天,血常规:C 反应蛋白<8 mg/L,白细胞计数 37.91×10^9/L,中性粒细胞百分率 85.4%;血生化:尿素 10.77 mmol/L,肌酐 121.5 μmol/L,天冬氨酸氨基转移酶 467.4 U/L,丙氨酸氨基转移酶 87 U/L,肌酸激酶 27 352 U/L,肌酸激酶同工酶 274 U/L;尿常规:蛋白++,潜血+++。

第 2 天,毒物检测:咪达唑仑浓度为 0.4 μg/mL,舍曲林浓度为 0.2 μg/mL,地西泮浓度为 0.2 μg/mL,其余未测出。

第 3 天,血生化:肌酐(酶法)76.9 μmol/L,天冬氨酸氨基转移酶 3 072.1 U/L,丙氨酸氨基转移酶 763 U/L,肌酸激酶>100 000 U/L,肌酸激酶同工酶 1 336 U/L。

第 6 天,血生化:肌酐(酶法)69.6 μmol/L,天冬氨酸氨基转移酶 1 190.7 U/L,丙氨酸氨基转移酶 745.4 U/L,肌酸激酶 29 022 U/L,肌酸激酶同工酶 179 U/L。尿常规正常,血常规正常。

1.3 主要治疗经过

入院时,患儿由于抽动频繁,肌肉过度劳累,引起横纹肌溶解症,伴急性肾功能损伤。给予补液、磷酸肌酸等对症治疗。

第 1 天,给予咪达唑仑镇静 2 μg/(kg · min),根据症状调整剂量,患儿肌酐 121.5 μmol/L,利用 Schwartz’s 公式[2]计算肾小球滤过率(GFR) = 48.6 mL/(min · 1.73 m^2),考虑到儿童体内咪达唑仑半衰期延长,可以不减量[3],但仍需注意其中枢抑制作用,不宜超过常用量 10 μg/(kg · min)。同时予舍曲林 50 mg,每天 2 次;氟哌啶醇 2 mg,每天 2 次;托莫西汀 40 mg,每天 1 次治疗。

第 2 天,咪达唑仑调至 6 μg/(kg · min)时,患儿抽动仍控制不佳,先后两次给予地西泮 10 mg 静脉推注,水合氯醛 10 mL 口服。

第 3 天,调整药物为托莫西汀 25 mg,每天 1 次;舍曲林 75 mg,早晨服;氯硝西泮 1 mg,每天 2 次;氟哌啶醇 1 mg,每天 1 次。GFR=76.0 mL/min,肾功能恢复,可不考虑氯硝西泮代谢物蓄积。

第 4 天,患儿控制较好,抽动明显减少,停用氟哌啶醇。

第 5 天,咪达唑仑逐渐减量后停用,未再抽动。精神反应好,尿色逐渐清亮。

第 6 天,为改善对肾脏的损伤,给予泼尼松 20 mg,每天 3 次口服,1 周后减量。

第 10 天,患儿各项指标好转,出院继续治疗。

2 分析与讨论

2.1 不良反应相关性分析

患儿入院前 1 个月,因抽动症状加重,加服阿立哌唑、苯海索,同时上调了氟哌啶醇剂量 50%,症状继续恶化。停用阿立哌唑、苯海索,将氟哌啶醇减量至初始剂量,抽动仍在恶化,单次抽动时间明显延长,不能停止。来我院后,原治疗不变,给予咪达唑仑镇静,仍有间断抽动,需加用地西泮等药物控制。后经会诊,再将氟哌啶醇逐渐减量至停药,同时加用氯硝西泮,症状开始好转,抽动频次和持续时间明显减少和缩短。入院后检测药物浓度,舍曲林为服药后峰浓度,浓度可测出,余氟哌啶醇、托莫西汀均未测出,排除药物中毒引起的毒性反应。

纵观患儿治疗过程,与氟哌啶醇存在明显因果关系。随着氟哌啶醇剂量增加,患儿抽动越来越频繁,加用 2 种镇静止抽药物,仍控制不佳。直到氟哌啶醇减量,明显好转。在之后的治疗中,未再使用氟哌啶醇。氟哌啶醇减量的同时,加用氯硝西泮,抽动减少。但抽动减少是否为氯硝西泮的作用?查阅相关文献[4],氯硝西泮可作为治疗抽动症次选药物,资料较少,疗效不确切,暂不能确定为氯硝西泮作用。

2.2 NMS

NMS 出现在服用神经阻滞剂的患者中,发生率为 0.02%~3.20%[5]。NMS 在任意年龄段都可能发生,和年龄相关性不大[6],男性多于女性,可能和青年男性需要剂量大有关。NMS 一般在使用神经阻滞剂的 4 周内发生,也有 2/3 的病例在第 1 周发生[7]。

此患儿在会诊中考虑肌张力障碍持续状态(恶性综合征?),可能与目前 NMS 尚无统一诊断标准有关。虽

然未明确诊断,在治疗中仍需按照 NMS 处理。快速减停氟哌啶醇,启用其他控制抽动的药物。

目前认为,NMS 的发生机制和 D_2 受体的阻断有关。中枢多巴胺受体参与了体温调节、肌肉紧张度和运动。阻断黑质纹状体旁路中 D_2 受体可引起僵硬等锥体外系反应;阻断下丘脑的 D_2 受体可影响体温调节,引起交感神经兴奋;阻断中脑-皮质通路 D_2 受体可导致精神状态改变,出现肌张力增高、高热、大汗[8]。

该患儿抽动症病史 4 年余,规律服用舍曲林、托莫西汀、氟哌啶醇控制良好,1 个月前氟哌啶醇剂量大幅度增加,很快出现严重不良反应。可推断患儿对氟哌啶醇有一定耐受性,剂量突然波动打破 D_2 受体平衡,引起了神经精神系统一系列变化。提示氟哌啶醇在增加剂量时应缓和,之前无不良反应发生,并不代表以后也不会发生。患儿常规服用 3 种药物,最多时服用 5 种药物。药物的联用容易引起相互作用,如舍曲林会增加氟哌啶醇的血药浓度,当氟哌啶醇剂量增加时,该药浓度可能成倍增加,容易发生不良反应。

高效价抗精神病药物较低效价及非典型抗精神病药物发生 NMS 的危险性较大,以氟哌啶醇引起较常见。多篇文献[9-11]报道氟哌啶醇、氟奋乃静、氯氮平、利培酮等药物均可引起 NMS。我国儿童 NMS 病例较少,1 例在阿立哌唑使用 4 个月后发生恶性综合征[12]。国外个案报道,利培酮导致横纹肌溶解,随后氟哌啶醇导致 NMS,两种不良反应先后出现[13]。与成人相比,儿童发生 NMS 的时间较长,症状温和且不典型,僵硬症状不明显,不易识别,可能和儿童代谢及受体敏感性不同有关。

2.3　治疗管理

患儿出院时给予氯硝西泮 1 mg,每天 2 次,托莫西汀 25 mg,每天 1 次,舍曲林 75 mg,早晨服,控制良好,无抽动发作。在治疗抽动症方面,托莫西汀对抽动症相关的注意力缺陷仅有轻度疗效,氯硝西泮没有广泛用于抽动,报道较少无法预估效果。在情绪改善方面,舍曲林可改善患儿的情绪和焦虑状态,氯硝西泮同样有抗焦虑作用。比较入院前后的药物治疗,对抗抽动的药物比例并没有明显增加,而是增加了抗焦虑药物比例。由此可见,情绪的改善是该患儿抽动好转的关键因素。在儿童抽动症高危因素分析中,情绪因素为独立危险因素,与文献[14]结果一致。因此对患儿进行思想疏导,与家长沟通,为患儿提供舒适生活学习环境,不要给予太大压力尤为重要。

抗神经精神类药物引起的 NMS,至今尚无特异性治疗措施,有学者提出对锥体外系症状突出者可给予苯二氮䓬类和抗胆碱能药物[8],有报道认为二者疗效欠佳,既不能使症状减轻,也不能使病程缩短[11]。对于 NMS,最重要的治疗环节还是预防,采取必要的措施减少危险因素:尽可能避免联用多种抗精神病药物,使用高效价及大剂量药物治疗时,要严密观察病情,同时也要注意病人的个体情况,尤其是生长发育阶段的儿童,各器官的发育并非完全同步,药物调整更应缓慢。如发现疑似不良反应,立即停用可疑药物,积极处理并发症。

3　总结

通过对该患儿的分析可知,当联用多种抗神经精神类药物时,某种药物剂量的突然变化很可能会引发 NMS。NMS 为一种严重不良反应,及时判断可疑药品并停用,可阻止不良反应继续加重。临床药师在参与治疗过程中,应加强对不良反应的监测,确保患儿用药安全。

参考文献:

[1] 马学梅. 多发性抽动症药物治疗进展[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(7): 53-57.

[2] SCHWARTZ G J, HAYCOCK G B, EDELMANN C M J R, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine [J]. Pediatrics, 1976, 58(2): 259-263.

[3] WILLIAM F O, BRIAN J G P, MOHAMED H S. Dialysis and Transplantation Philadelphia [M]. W. B. Sauders Company, 2000: 358-372.

[4] 赵欣, 吴敏, 张欣, 等. 抽动障碍药物治疗现状分析[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(4): 617-619.

[5] ALEXANDER P J, THOMAS R M, DAS A. Is risk of neuroleptic malignant syndrome increased in the postpartum period? [J] J Clin Psychiatry, 1998, 59(5): 254-255.

[6] KECK P E, POPE H G, COHEN B M, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study [J]. Arch Gen Psychiatry, 1989, 46(10): 914.

[7] VELAMOOR V R. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management [J]. Drug Saf, 1998, 19(1): 73-82.

[8] VELAMOOR R. Neuroleptic malignant syndrome: a neuro-psychiatric emergency: recognition, prevention, and management [J]. Asian J Psychiatr, 2017, 29: 106-109. doi: 10.1016/j.ajp.2017.05.004.

[9] 沈学谦. 关于抗精神病药致恶性综合征的 2 例病例讨论及分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(5): 62-65.

[10] 梁颖杰, 王永军, 梁伟业, 等. 中国大陆恶性综合征病例报告的调查分析[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(2): 137-138.

[11] 黄雄, 林振强. 抗精神病药恶性综合征 40 例临床分析[J]. 中华精神科杂志, 1996(3): 158-161.

[12] 郭濠宁, 赵静, 罗文, 等. 阿立哌唑联合丙戊酸钠致非典型性神经阻滞剂恶性综合征 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(21): 2216-2217.

[13] PARK J L, PARK T W. Rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome associated with very low-dose antipsychotics in children and adolescent [J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2019, 17(3): 450-452.

[14] 曹晓芳. 儿童多发性抽动症复发高危因素 Logistic 回归分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 174-176.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-08-16　修回日期:2019-10-26)