

氯氮平急性中毒的临床表现和处理

罗涛, 万普蓉, 张咏梅, 孙玲, 胡茂荣, 魏波, 郝伟

摘要: 从氯氮平急性中毒的临床表现、相关因素、治疗等方面对这一精神科急诊进行探讨。

关键词: 氯氮平; 抗精神药物中毒; 纳洛酮

中图分类号: R749 文献标识码: A 文章编号: 1005-3220(2017)01-0068-02

氯氮平是第一个非典型抗精神病药,它是二苯二氮革衍生物,其化学结构与喹硫平及奥氮平相似。氯氮平的药理作用复杂,可与多种受体结合,不仅能缓解精神分裂症患者的阳性症状、阴性症状,还能改善认知障碍和行为紊乱,降低患者的自杀风险,且无泌乳素水平增高和锥体外系不良反应,几乎不出现迟发性运动障碍,尤其对难治性精神分裂症具有独特疗效。因此,尽管有诸多不良反应,氯氮平在世界范围内的应用仍十分广泛,在我国氯氮平的使用率达39.0%^[1]。然而,由于自杀、误服等原因,氯氮平急性中毒时有发生。氯氮平急性中毒是一种严重的精神科急诊,其总的死亡率为12%^[2],需引起临床密切关注。

1 氯氮平的药理机制

与典型抗精神病药物相比,氯氮平是温和的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,对 D₂ 受体占有率为40%~60%;典型抗精神病药对 D₂ 受体占据率常>80%;因此氯氮平几乎不出现锥体外系反应和泌乳素水平增高^[3]。此外,氯氮平是组胺(H)₁受体、胆碱能(M)_{1,2,3,5}受体、肾上腺素能(α)_{1,2}受体、5-羟色胺(5-HT)₂受体及 D_{1,3,4}受体阻断剂;是 M₄受体激动剂;氯氮平还能调节谷氨酸能及γ-氨基丁酸能系统功能^[3]。可能正是由于对单胺类递质,以及谷氨酸能、γ-氨基丁酸能、胆碱能通路的作用,使得其对精神分裂症这一临床表现多样的疾病具有独特疗效;也正是因为其广泛的受体作用点在其急性中毒时临床表现突出而丰富。

2 氯氮平急性中毒的相关因素

研究^[4]显示,氯氮平急性中毒的严重程度与剂量有关。氯氮平的有效剂量为200~450 mg/d,最大剂量为900 mg/d,剂量>450 mg/d时中毒风险加大^[5]。然而,许多患者在药物治疗窗内发生中~重度中毒,国外报道^[4]最小中毒剂量为100 mg;国内报道^[6]口服25 mg氯氮平后出现深昏迷、呼吸停止1例。氯氮平的推荐治疗血药浓度为300~420 ng/ml,血药浓度>1 000 ng/ml时可出现中毒症状^[7]。氯氮平代谢酶为细胞色素 CYP450 1A2 和 3A4 酶,吸烟、咖啡因、可卡因及茶碱等物质以及环丙沙星、氟伏沙明等药物可诱导或抑制酶活性而改变药物的代谢。因此,合并使用这些物质和药物时需注意对血药浓度的影响。另外长期使用这些物质或药物后突然停止使用也可使酶的活性改变而导致血药浓度的骤然变化。有报道^[8]因戒烟导致氯氮平急性中毒。此外,炎症导致的细胞因子释放可降低 P450 CYP1A2 系统对氯氮平的代谢^[7]。

作者单位: 330029 南昌,江西省精神病医院(罗涛,万普蓉,张咏梅,孙玲,胡茂荣,魏波);中南大学湘雅二医院(郝伟)

通讯作者: 郝伟, E-Mail: weihao57@163.com

患者的年龄也与中毒的风险相关。研究^[4]显示年龄>50岁的患者对药物的耐受性明显降低,他们发生严重中毒的风险更高。>50岁患者发生中~重度氯氮平中毒的半数中毒剂量为900 mg/d,而<50岁患者为1 450 mg/d。

既往使用过氯氮平是否会使患者对急性中毒的耐受性增高目前仍存在争议。有学者^[9]认为既往使用过氯氮平会使患者对急性中毒的耐受性增高;也有研究^[4]显示氯氮平的既往用药史和急性中毒无相关性^[4]。因此,临床上对于既往使用过氯氮平的患者仍应慎重。

3 氯氮平急性中毒临床表现

氯氮平严重中毒时的突出表现为意识障碍、呼吸抑制、及心血管问题^[4];对中枢神经系统的抑制呈剂量依赖性,患者出现意识障碍,大剂量常导致昏迷。氯氮平对中枢神经的抑制与其抗组胺能及抗胆碱能效应有关,其中抗组胺 H₁受体与镇静有关;抗胆碱能效应与意识浑浊、定向障碍、精神运动性激越、谵妄有关。氯氮平急性中毒时瞳孔的变化与药物对肾上腺素能和胆碱能受体的影响有关,由于在眼部氯氮平对 α₁ 的亲合力大于对 M₁ 的亲合力,因此尽管药物存在抗胆碱能效应,大多数患者急性中毒时表现为瞳孔缩小,仅少数患者表现为瞳孔扩大。氯氮平中毒极少产生明显的锥体外系反应,然而儿童氯氮平中毒有可能出现锥体外系反应。氯氮平中毒还可出现癫痫发作;此时应注意与药物导致肌紧张同时合并意识障碍相鉴别。

氯氮平严重中毒时,广泛的中枢神经系统抑制可导致呼吸抑制,表现为呼吸节律改变、口唇紫绀,甚至呼吸暂停。氯氮平中毒时还可抑制呼吸道保护性反射,加之氯氮平对唾液腺腺泡上的 M₄ 和 α₂ 的激动效应使唾液分泌增加,且其抗多巴胺效应影响吞咽功能,以上因素共同影响可导致吸入性肺炎的发生。氯氮平治疗所致吸入性肺炎是氯氮平致死的最常见的独立因素之一,因此,临床医生需要对氯氮平导致的吸入性肺炎保持高度警惕。氯氮平急性中毒时对心血管系统的影响主要表现为低血压、心动过速、心电图 QTc 延长。低血压常由药物阻断 α₂、拮抗钙离子、抑制中枢升压反射、使心肌收缩力减弱等效应所致;而外周血管扩张导致反射性的心动过速及药物的抗胆碱能效应可导致心动过速。氯氮平对心脏活动的影响是通过阻断心肌细胞的离子通道实现的,这些离子通道包括:快速钠内流通道(I_{Na})、慢速钙内流通道(I_{Ca})、及钾离子外流通道(I_K),尤其是阻断快速激活延迟整流钾离子(I_{Kr})。I_{Kr}的阻断与心电图 QTc 延长和致死性尖端扭转型室性心动过速有关。QTc 延长及尖端扭转型室性心动过速呈剂量依赖性。然而,致死性的心律失常在氯氮平过量中毒时并不常见,如果患者出现严重的

心律失常需考虑是否存在电解质紊乱、药物的相互作用及基因改变所致离子通道异常等情况^[4]。氯氮平急性中毒的症状还包括构音障碍、肌阵挛、运动迟缓、震颤、血压升高、恶心、呕吐、口干、唾液分泌过多、高热^[4]。诊断主要依赖于病史和体格检查；中枢神经系统抑制、心动过速、QTc 延长、体位性低血压及抗胆碱能效应往往提示氯氮平中毒。血药浓度检测具有一定的参考价值，然而较低的氯氮平血药浓度并不能排除氯氮平急性中毒。

4 氯氮平急性中毒的处理

目前无特异性解毒剂，积极治疗可降低死亡率。氯氮平中毒死亡的常见原因为心脏骤停、呼吸骤停或吸入性肺炎。维持呼吸和循环功能稳定是治疗核心^[10]。此外，完善检查、评估重要器官功能、维持水电解质平衡是必要的。

与大多数药物中毒相似，氯氮平急性中毒也可通过减少药物吸收和加速药物的清除来缓解中毒症状。常用的措施有洗胃和口服活性炭，这些措施最好在患者清醒合作的情况下进行，强行洗胃或灌入活性炭存在吸入性肺炎的风险。由于氯氮平的血浆结合率高，故是否对患者进行血液透析存在争议。国内有非随机对照研究^[11]显示，血液灌流治疗可显著降低氯氮平及其活性代谢物 N-去甲氯氮平的血药浓度，缩短患者意识障碍时间、机械通气的时间、升压药的使用时间及住院时间。

患者出现呼吸节律改变时，可予吸氧气，密切观察氧饱和度及动脉血氧合情况。出现严重呼吸抑制导致呼吸衰竭或呼吸骤停时，需要气管插管和机械通气。吸入性肺炎也可导致患者可能需要高级气道支持，此时积极的抗感染治疗是必要的，需要注意的是感染及抗生素使用可升高氯氮平血药浓度从而延长病程。

药物过量导致的心动过速可无需特殊处理，且避免使用 β 受体阻滞剂；研究^[12]显示使用 β 受体阻滞剂会加重血流动力学的不稳定。低血压的首选治疗措施是静脉输入等渗晶体液，如生理盐水及乳酸林格氏液；如果低血压得不到纠正，可使用血管活性药物，如去甲肾上腺素。如果患的 QTc > 500 ms 或较基础值增加 60 ms，可予硫酸镁 2 g 以 2 ~ 4 mg/min 的速度静脉滴注；适量补钾，维持钾离子浓度在正常高值 (4.5 ~ 5 mmol/L)^[13]。QTc 延长的患者如果出现短暂的尖端扭转型室速，也要静脉给予硫酸镁^[13]；持续发作的尖端扭转型室速需要立即电除颤。

氯氮平急性中毒导致的意识障碍可通过药物治疗改善。病例报道^[14]纳洛酮对急性氯氮平中毒有催醒作用。非随机对照研究^[15]也显示对急性氯氮平中毒的患者重复静脉推注纳洛酮，其意识障碍持续时间较对照组更短，治疗结局更好。对于用纳洛酮处理意识无改善的患者，有报道^[14]使用氟马西尼疗效明显^[16]。此外，国外病例报道^[17]阿莫达非尼治疗急性氯氮平所致的昏迷有效。对氯氮平急性中毒后出现精神运动性激越状态可予苯二氮革类药物处理^[18]。

癫痫发作在药物过量时并不常见，然而，一旦出现，首选的治疗方案是静脉给予苯二氮革类药物^[10]；常用的是劳拉西泮 2 mg 或地西泮 5 ~ 10 mg 缓慢静脉注射；如果抽搐没有控制，可每隔 5 ~ 10 min 重复使用。如果静脉使用苯二氮革类

仍不能控制抽搐，则可使用苯巴比妥类药物；如果癫痫持续状态难以控制，需要同时使用苯二氮革类和巴比妥类药物时，应在气管插管和机械通气的支持下进行治疗。氯氮平中毒所致的癫痫发作一般不使用抗癫痫药，如苯妥因钠^[10]。

5 氯氮平急性中毒的预防

氯氮平急性中毒部分与自杀有关，需及时发现和处理患者的抑郁情绪；部分是意外吞服，尤其是老人和孩子，需加强药物管理。临床使用该药需从小剂量开始，推荐初始剂量为 25 mg^[5]，加量宜慢；> 50 岁患者宜谨慎使用氯氮平。

参考文献：

- [1] 陈旭先, 司天梅. 精神分裂症患者氯氮平使用现状调查[J]. 临床精神医学杂志 2007, 17(6): 394-396.
- [2] Le Blaye I, Donatini B, Hall M, et al. Acute overdose with clozapine: A review of the available clinical experience[J]. Pharmaceutical Medicine, 1992, 7(6): 169-178.
- [3] Wenthur CJ, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: Clozapine[J]. ACS Chem Neurosci 2013, 4(7): 1018-1025.
- [4] Kramer I, Rauber-Luthy C, Kupferschmidt H, et al. Minimal dose for severe poisoning and/or poisoning factors in acute human clozapine intoxication: a 13-year retrospective study[J]. Clinical Neuropharmacology 2010, 33(33): 230-234.
- [5] 赵靖平, 施慎逊. 中国精神分裂症防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学学会电子音像出版社 2015: 57.
- [6] 颜嘉新, 黄广文, 胡国平, 等. 氯氮平致呼吸骤停一例[J]. 中华精神科杂志 2004, 37(2): 91.
- [7] Haack MJ, Bak MLFJ, Beurskens R, et al. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation[J]. European Neuropharmacology 2003, 13(5): 381-385.
- [8] Zullino DF, Delessert D, Eap CB, et al. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine[J]. International Clinical Psychopharmacology 2002, 17(3): 141-143.
- [9] Miodownik C, Lerner V, Kibari A, et al. The effect of sudden clozapine discontinuation on management of schizophrenic patients: a retrospective controlled study[J]. J Clin Psychiatry 2006, 67(8): 1204-1208.
- [10] Levine M, Ruha AM. Overdose of atypical antipsychotics: clinical presentation, mechanisms of toxicity and management[J]. CNS Drugs, 2012, 26(7): 601-611.
- [11] 叶兴文, 喻秋平, 杨蕙文, 等. 血液灌流联合机械通气救治大剂量氯氮平中毒 19 例疗效分析[J]. 中国医学创新 2014, 11(28): 79-82.
- [12] Trenton AJ, Currier GW, Zwemer FL. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics[J]. CNS Drugs 2003, 17(5): 307-324.
- [13] Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, et al. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes[J]. Am Heart J 2007, 153(6): 891-899.
- [14] 张长春. 盐酸纳洛酮抢救氯氮平急性中毒一例[J]. 中华精神科杂志 2001, 34(2): 97.
- [15] 罗加国, 江秀云. 纳洛酮在急性氯氮平中毒的临床应用[J]. 山东精神医学 2002, 15(4): 242-243.
- [16] 李园园, 王庆法, 王凤莲. 氟马西尼成功救治重度氯氮平中毒一例[J]. 中国小儿急救医学 2012, 19(2): 213-214.
- [17] Reddy SM, Khairkar PH, Jajoo U. 70 hours of coma by clozapine intoxication[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2013, 25(4): 22.
- [18] Sparve E, Nordberg P, Forsberg S, et al. Acute clozapine intoxication[J]. J Clinical Psychopharmacology 2009, 29(3): 302-304.

(收稿日期: 2015-11-23)