

抗精神病药的全程治疗

汪春运

[关键词] 精神分裂症;抗精神病药;全程治疗

中图分类号:R749.3 文献标识码:B 文章编号:1006-9771(2004)04-0207-03

[本文著录格式] 汪春运.抗精神病药的全程治疗[J].中国康复理论与实践,2004,10(4):207-209.

在精神分裂症发病的前 5 年,症状发展速度最快;在前 10 年,自杀率高达 10%,故精神分裂症首次发作后治疗尤为重要^[1]。精神分裂症的疗程分 3 阶段:急性阶段(4—6 周)、稳定阶段(1—6 个月)和维持阶段(6 个月至下次复燃)^[1]。

1 急性阶段

1.1 药物选择 阳性症状一般用典型抗精神病药(如氯丙嗪、奋乃静或氟哌啶醇)效果较好;不典型抗精神病药中氯氮平的不良反应多且重;其他药物则较昂贵,虽对阳性症状也有效,但不作为首选。阴性症状用典型抗精神病药多无效(惟舒必利可一试),常需用不典型抗精神病药,其中氯氮平疗效最好,但不良反应也最重(严重的粒细胞缺乏可致死亡);其他药物疗效有限。认知障碍的治疗一般用利培酮、奥氮平或奎的平,但效果不很理想。抑郁症状宜用不典型抗精神病药(如氯氮平、维思通或奥氮平);激越患者以镇静性抗精神病药(如氯丙嗪或氯氮平)治疗为妥,甚至可辅助使用苯二氮卓类药物;体重增加患者宜用体重增加副作用较小的抗精神病药(如奋乃静或齐哌西酮)^[1]。

1.2 理想剂量 正电子发射断层扫描显示,成人使用氟哌啶醇 4—6 mg/d 后,多巴胺 D₂ 受体占领率 > 80%,可引起明显锥体外系不良反应。近年来,欧洲精神科医生倾向使用较低的氟哌啶醇剂量,对多次发作患者,急性期治疗量平均 9.4 mg/d,但变异性很大,在 2—150 mg/d 之间^[1]。

1.3 儿童和老年人的用药特征 儿童的肝脏比成人相对为大,代谢能力也相对更强,故要取得同样疗效,儿童所服的公斤体重剂量应比成人为大。反之,老年人的脂肪含量增加,分布体积增大,半衰期延长,因此用药剂量应比成人为小。老年人倾向使用高效价药物,如氟哌啶醇,起始量为 0.25 mg(2 mg 1 片的 1/8),1 日 2 次,逐渐增至 2 mg/d 以内;奋乃静起始量为 2 mg/d,逐渐增至 12 mg/d 以内;维思通起始量为

0.25 mg,1 日 2 次,逐渐增至 1 mg,1 日 2 次^[2]。如不能耐受锥体外系反应,可用奥氮平,起始量为 5 mg/d,2 周内增至治疗量;或用奎的平,起始量为 12.5 mg,1 日 2 次,逐渐增至 100—200 mg/d。如果两种以上高效价药物无效,服奎的平经济上又不能承受,可慎重改用氯氮平 6.25 mg/d,每周加药 1 次,直至 150 mg/d 以内。即使是低剂量氯氮平,老年人能否耐受仍有争议,故宜慎用。

1.4 足量足程 在判定治疗无效前,使用的药物必须足量足程,其中足程比高剂量更重要。McEvoy 等对 25 例精神分裂症患者使用氟哌啶醇阈剂量(平均 3.7 mg/d)治疗 24 天后,50% 的患者有效。之后有效者和无效者又被随机分配用氟哌啶醇阈剂量或阈剂量的 2—10 倍治疗 14 天,结果阈剂量组 15% 的患者有效,与高剂量组的无显著性差异,但高剂量组的锥体外系反应较多^[1],提示延长治疗后,阈剂量疗效与高剂量相似。

1.5 换药 如果一种抗精神病药治疗 4—6 周无效(标准评定量表改善 < 20%),或患者不能耐受不良反应,在排除共病障碍、社会心理应激因素和不依从后,应考虑换药。一般认为,将典型抗精神病药换成不典型抗精神病药可能有效,其中氯氮平的效果最明显。

1.6 强化治疗 对精神分裂症伴发的特定症状可采用特定强化治疗。如焦虑症状和睡眠问题可用苯二氮卓类药物强化;攻击、激越或分裂情感性障碍可用碳酸锂和抗抽搐药(卡马西平或丙戊酸钠)强化;精神病后抑郁可用抗抑郁药强化;强迫症状可用 5-羟色胺回收抑制剂强化。但氟伏沙明强化氯氮平可能引起氯氮平血清水平升高,抗抑郁药强化抗精神病药可能导致幻觉增加、概念瓦解、紧张症、严重兴奋或精神病性攻击。对药物治疗无效的极端精神病障碍可用电抽搐治疗强化^[1]。

2 稳定阶段

在控制急性精神病症状后,应继续用治疗量治疗 1 个月以上,然后逐渐减至维持量。继续治疗的目的是使病情完全缓解,治疗 1 年时的完全缓解率可达 83%,完全缓解的中位数时间为 11 周^[1]。

3 维持阶段

3.1 维持时间 维持治疗患者的每月复燃率为 2.5%, 而治疗不合作患者的每月复燃率为 11%, 故不维持治疗, 必然引起复燃。有人推荐, 首发精神分裂症患者病情缓解后, 应至少维持治疗 1—2 年; 而复发性精神分裂症患者病情缓解后, 应至少维持治疗 5 年乃至终生。如果维持治疗 5 年后停药, 次年复燃的危险性依然高达 75%^[1], 故对有严重复燃倾向、暴力/攻击或自杀未遂史的患者应终生服药^[1]。

3.2 维持药物种类 有研究显示, 服药 1 年以上, 用维思通或奥氮平患者的复燃率明显低于用氟哌啶醇的患者, 分别为 34%:60% 和 19.7%:28%, 但如果比较出院后 2 年的再住院率, 维思通组 ($n=268$) 和奥氮平组 ($n=313$) 无显著性差异^[3]。可见维思通和奥氮平的维持治疗效果相似, 均优于氟哌啶醇。

对完全缓解的患者, 将典型抗精神病药换成不典型抗精神病药可能会改善认知症状、阴性症状和药物耐受性。有时为了改善不良反应, 不典型抗精神病药之间也可互换, 如将奥氮平换成维思通以改善失眠; 将氯氮平换成齐哌西酮以改善体重增加等^[1]。

3.3 维持剂量 在治疗量范围内, 维持量与复发率呈负相关。维持量越高, 复发率越低, 但不良反应也越多; 相反, 维持量越低, 复发率越高, 但不良反应也越少。因此, 只要病情稳定, 应将药物减至最低有效量。所谓最低有效量, 是指能控制病情, 但不良反应小得基本上看不出来的剂量。例如氟哌啶醇和维思通的最低有效量为 2—2.5 mg/d, 奥氮平为 5—7.5 mg/d^[1]。但剂量过低显然无效, 如奥氮平 1 mg/d 维持治疗 1 年的复燃率比 5—15 mg/d 高^[3]。

出院后 1 年内, 1/3—1/2 的患者所服药量可减至 1/2—1/3, 其中半数患者次年又能再减少 1/4。不过精神分裂症患者多在每年 4—5 月份复发, 故此期间非但不能减量, 如果再现症状, 还要增加剂量。

3.4 口服药物维持 镇静性抗精神病药如剂量不大 (如氯丙嗪 ≤ 150 mg/d), 可每晚服 1 次, 其优点是能减少抗精神病药和安坦的日剂量, 改善睡眠和减少白天不良反应, 且不降低疗效。唤醒性抗精神病药如剂量不大 (如维思通 ≤ 2 mg/d), 可每晨服 1 次, 其优点是不影响夜间睡眠, 且不降低疗效。口服药物存在的问题是不易监督, 如患者不合作, 则治疗无法保证, 药物滥用和自知力差者通常不合作^[4]。

3.5 注射药物维持 如复发 2 次以上应常规注射长效抗精神病药。为避免不良反应, 应重视剂量微调节, 尽量减至最低有效量。例如氟奋乃静癸酸酯的最低有效量为 6.5—12.5 mg, 每 2 周 1 次; 氟哌啶醇癸酸酯为 50—60 mg, 每 4 周 1 次, 均可有效预防复燃^[4]。

3.6 心理教育 “精神分裂症患者应当是精神分裂症专家”。Pitsche-Walz 等对 38 项对照研究所做的再分析表明, 通过心理教育, 精神分裂症患者的一年复燃率可下降 20%^[1]。费用/效益计算显示, 心理教育能降低再住院率和治疗费用^[1]。

4 撤药综合征

4.1 产生机制

4.1.1 胆碱能反跳 长期服抗精神病药, 特别是服氯氮平, 可发生抗胆碱效应耐受, 即乙酰胆碱受体超敏和向上调节。此时停药, 2 周内可发生拟胆碱能症状, 表现为: ①一般症状: 包括胃肠道症状 (厌食、流涎、恶心、呕吐、腹痛和腹泻)、流感样症状 (寒战、不适、流涕、疲劳、头痛和肌痛)、植物神经症状 (出汗和脸红) 和感觉异常; ②睡眠: 抑制慢波睡眠导致失眠, 增加快波睡眠导致多梦; ③行为激活综合征: 包括焦虑、激越、多动和坐立不安; ④运动症状: 能恶化锥体外系反应, 引起多动抽动综合征样抽搐和发声。一旦出现上述症状, 可先撤抗精神病药, 2 周后再撤抗胆碱药。

4.1.2 多巴胺能反跳 长期服抗精神病药可发生抗多巴胺效应耐受, 即多巴胺 D_2 受体超敏和向上调节, 停药后发生拟多巴胺能症状, 表现为超敏性症状群, 即早期 (撤药后 24—48 h 以内) 复燃、迟发性运动障碍、意识改变和精神错乱状态。随着时间的延长, 这种超敏倾向减退, 症状逐渐缓解 (年轻人缓解得较快)。

虽然氯氮平阻断 D_2 受体的作用很弱, 不引起受体超敏和向上调节, 但撤除后, 在 D_2 受体上残存的氯氮平很容易被内源性多巴胺所替代, 故可引起快速复燃^[5]。

4.1.3 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 受体超敏 持续服用氯氮平, 使体内的多巴胺 D_2 受体、5-HT_{2A} 受体和 5-HT_{2C} 受体长期处于被阻断状态, 当突然撤药时, 多巴胺 D_2 、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体暴露, 活动过度, 出现撤药症状。此时可用奋乃静加赛庚啶 4 mg, 3 次/日, 一般 3—7 天见效。另外, 维思通既阻断 5-HT_{2A} 又阻断 D_2 受体, 也能治疗撤药症状^[5]。

4.2 常见类型

4.2.1 超敏性症状群 是指长期抗精神病药治疗中断后, 精神病阳性症状恶化或复发。超敏性症状群的发生率为 22%。在抗精神病药治疗期间, 如果催乳素水平下降或出现不自主运动, 则预示中枢神经系统的多巴胺受体超敏, 撤药会发生超敏性症状群; 一旦发生, 可用抗抽搐药治疗。

4.2.2 复燃 精神分裂症患者撤药后如果血浆高香草酸浓度增加, 提示其多巴胺能代谢反跳性增强, 这种增强可增加精神分裂症的复燃危险性。临床研究表明, 撤药 9 个月患者的复燃率 (53.6%) 比不撤药患者

的(15.6%)高。

4.2.3 其他 Orzak 等证明,撤药者的注意性操作能力及信息处理能力比不撤药者减退,因而推测撤药者驾驶汽车的危险性比不撤药者高。其他个案报道,撤药后还可出现恶性综合征、进行性帕金森氏综合征、迟发性静坐不能和呕血等,但均少见。

4.3 撤药综合征的处理 对撤药综合征的处理主要是缓慢撤药,其意义如下:

4.3.1 减少不良反应 抗精神病药长期阻断多巴胺、去甲肾上腺素 5-羟色胺和乙酰胆碱受体,导致这些受体超敏和向上调节,当撤药时,这些超敏和向上调节的受体突然暴露。如果缓慢撤药,允许这些受体功能有一恢复过程,不致引起撤药反应。如果骤然停药,这些受体功能亢进,引起焦虑、失眠、肌肉不适和锥体外系症状恶化,甚至谵妄和癫痫发作。

4.3.2 降低复燃/复发率 研究显示,8 周以上完成撤药的精神分裂症患者,复燃率比 2 周以内完成撤药的为低(8%~50%)。长效药的半衰期长,中断使用后药浓度逐渐下降,相当于口服药的逐渐撤药。

有时,遇到特殊情况不得不立即停药(如药敏反应)。突然停药可明显增加上述不良反应和复燃/复发危险性。当用其他抗精神病药替代治疗时,一时很难确定替代剂量和疗效,故最好能住院观察一段时间。

[参考文献]

- [1] Joubert AF. Providing quality care to patients with schizophrenia[J]. Psychiat Clin North Am, 2003, 26(1): 213—230.
- [2] Lalonde P. Evaluating antipsychotic medications: predictors of clinical effectiveness[J]. Can J Psychiat, 2003, 48(suppl 3): 4—12.
- [3] Emsley R, Oosthuizen P. The new and evolving pharmacotherapy of schizophrenia[J]. Psychiat Clin North Am, 2003, 26(1): 141—163.
- [4] Csernansky JG. Treatment of schizophrenia: preventing the progression of disease[J]. Psychiat Clin North Am, 2003, 26(1): 367—379.
- [5] Meltzer HY. Clozapine withdrawal: serotonergic or dopaminergic mechanisms? [J]. Arch Gen Psychiatry, 1997, 54: 760—761.

(收稿日期:2003-10-13)