

• 临床研究 •

国产阿立哌唑与氯氮平治疗精神分裂症的对照研究

韩鹏 张玉花 张永强

[摘要] 目的 探讨国产阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效和安全性。方法 70 例精神分裂症患者随机分为阿立哌唑组和氯氮平各 35 例,于治疗前和治疗后 1、2、4、6、8 周末进行阳性与阴性症状量表(PANSS)和副反应量表(TESS)测试。结果 阿立哌唑组的疗效与氯氮平组无显著性差异,但认知和阴性症状因子分的改善优于氯氮平组($P < 0.05$);主要不良反应为轻度头痛、焦虑和失眠等。结论 阿立哌唑是一种安全有效的抗精神病药物,特别在改善认知功能和阴性症状方面有较好的疗效。

[关键词] 阿立哌唑;氯氮平;精神分裂症

A controlled study of schizophrenia treated with aripiprazole and clozapine HAN Peng, ZHANG Yu-hua, ZHANG Yong-qiang. Jining Mental Hospital, Jining 272051, Shandong, China

[Abstract] Objective To investigate the efficacy and safety of aripiprazole in treating schizophrenia with clozapine as control. Methods 70 cases with schizophrenia were randomly divided into the experimental and control group with 35 cases in each group. The effectiveness and safety were evaluated with positive and negative syndrome scale and treatment emergent symptoms scale before and at the ends of week 1, 2, 4, 6, and 8 after starting treatment respectively. Results There was no significant difference in effectiveness between two groups. However, the score reduce rates about cognitive factors and negative symptoms of the aripiprazole group was better than that of the clozapine group ($P < 0.05$). The main side effects in aripiprazole group were mild headache, anxiety, insomnia and etc. Conclusion Aripiprazole is an effective and safe neuroleptic, specifically in improving cognitive function and negative symptoms.

[Key words] aripiprazole; clozapine; schizophrenia

中图分类号: R749.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2005)10-0853-02

[本文著录格式] 韩鹏, 张玉花, 张永强. 国产阿立哌唑与氯氮平治疗精神分裂症的对照研究[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(10): 853-854.

阿立哌唑(aripiprazole)是第一个多巴胺系统稳定剂,对精神分裂症的阳性、阴性症状和抑郁、焦虑、认知功能都有明显的疗效,安全性高^[1],但国内未见报道。氯氮平(clozapine)疗效肯定,对精神分裂症的阳性、阴性症状和解体症状疗效较好,但副反应较多,特别是可引起粒细胞缺乏等,故其使用受到限制^[2]。我们将国产阿立哌唑与氯氮平进行随机对照研究,以评价阿立哌唑的疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象 本院住院精神分裂症患者 70 例,诊断符合 CCMD-3 精神分裂症诊断标准,年龄 18~60 岁,有 1 周的清洗期,阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS) ≥ 60 分,排除儿童、妊娠、哺乳期妇女、严重的心肝肾血液疾病、肿瘤和青光眼患者等。

随机将患者分为阿立哌唑组和氯氮平组(对照组)各 35 例。阿立哌唑组男性 18 例、女性 17 例,平均年龄(27 ± 6)岁,平均病程(1.5 ± 2)年, PANSS 总分平均(80.3 ± 11.2)分;氯氮平组男性 19 例、女性 16 例,平均年龄(29 ± 8)岁,平均病程(1.7 ± 2)年, PANSS 总分平均(79.9 ± 12.1)分。两组患者的年龄、病程、疾病严重程度等无显著性差异($P > 0.05$)。

1.2 方法 阿立哌唑组服用阿立哌唑,起始剂量 10 mg/d,每日 1 次,用药 2 周后根据个体的疗效和耐受性逐渐增加剂量,每日最大剂量不超过 30 mg。氯氮平组服用氯氮平,剂量从 25 mg/d 开始,3 d 后逐渐增加剂量,最大剂量不超过 450 mg/d,分次服用。观察期为 8 周,不合并使用其他抗精神病药,酌情使用苯二氮唑类药物或安坦。

1.3 观察指标 采用 PANSS 量表于治疗前及治疗后第 1、2、4、6、8 周末各评定 1 次,同时用副反应量表(treatment emergent symptoms scale, TESS)评定副反应。于治疗前及治疗后第 4 和 8 周末分别做血、尿常规、血糖、肝肾功能检查及心、脑电图检查。

1.4 疗效评定 根据 PANSS 减分率评定疗效:①痊愈:减分率 $\geq 75\%$;②显进:减分率 $50\% \sim 74\%$;③进步:减分率 $25\% \sim 49\%$;④无效:减分率 $< 25\%$ 。

1.5 统计学处理 所得数据采用 SPSS 10.0 统计软件进行 χ^2 检验和 t 检验。

2 结果

2.1 疗效 治疗 8 周后,阿立哌唑组痊愈 12 例、显效 14 例、有效 8 例、无效 1 例;氯氮平组痊愈 11 例、显效 14 例、有效 8 例、无效 2 例,两组无显著性差异,提示两药有相似的抗精神病作用。

2.2 起效时间 阿立哌唑组 PANSS 总分治疗前为(80.3 ± 11.2)分,治疗后第 1 周末为(70.2 ± 10.3)分;氯氮平组分别为(79.9 ± 12.1)分和(68.8 ± 10.7)分,

两组治疗前后均有非常显著性差异($P < 0.01$)。按 PANSS 减分率 $> 20\%$ 为有效,则两组均在治疗第 1 周有效,但两组间无显著性差异($P > 0.05$)。

2.3 PANSS 评定 治疗 8 周后,两组的 PANSS 各因子评分较均治疗前有非常显著性差异($P < 0.01$);阿立哌唑组的认知性和阴性因子分与氯氮平组有显著性差异($P < 0.05$),总分及其他因子分与氯氮平组无显著性差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的 PANSS 总分和各因子分比较($\bar{x} \pm s$)

PANSS	组别	治疗前	治疗 8 周后
总分	阿立哌唑组	80.3 ± 11.2	40.2 ± 12.3
	氯氮平组	79.9 ± 12.1	42.7 ± 11.3
阳性因子	阿立哌唑组	13.4 ± 3.8	8.9 ± 4.6
	氯氮平组	24.3 ± 3.4	11.2 ± 3.3
阴性因子	阿立哌唑组	32.8 ± 6.4	20.2 ± 6.4 ^a
	氯氮平组	33.2 ± 7.1	24.6 ± 7.6
认知因子	阿立哌唑组	15.2 ± 3.8	8.1 ± 3.7 ^a
	氯氮平组	15.1 ± 3.5	11.3 ± 4.1
兴奋因子	阿立哌唑组	8.2 ± 4.3	4.2 ± 3.6
	氯氮平组	9.1 ± 4.2	6.1 ± 3.5
焦虑抑郁	阿立哌唑组	11.7 ± 3.8	8.3 ± 3.4
	氯氮平组	11.5 ± 3.7	7.9 ± 3.3

注:a:与氯氮平组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 副反应比较 阿立哌唑组患者的副反应明显少于氯氮平组,主要为轻度头痛、焦虑、失眠等(见表 2)。

表 2 两组患者的不良反应发生率[$n(\%)$]

不良反应	阿立哌唑组	氯氮平组
嗜睡	0(0)	30(85.7) ^b
头痛	2(5.7)	4(11.2)
头晕	0(0)	2(5.7)
焦虑	1(2.9)	3(8.57)
失眠	1(2.9)	0(0)
血象异常	0(0)	2(5.7)
便秘	0(0)	22(62.9) ^b
流涎	0(0)	27(77.1) ^b
体重增加	0(0)	20(57.1) ^b
心电图 QTC 异常	0(0)	10(28.6) ^a
食欲减退	0(0)	8(22.9) ^a
血糖增加	0(0)	6(17.1) ^a
锥体外系反应	0(0)	2(5.7)

注:与阿立哌唑组比较,a: $P < 0.05$;b: $P < 0.01$ 。

3 讨论

一项随机双盲对照治疗精神分裂症的研究显示,阿立哌唑与氟哌啶醇(haloperidol, HPD)能显著改善 PANSS 量表总分、阳性症状分和阴性症状分^[3],但只有阿立哌唑在锥体外系反应(extrapyramidal side effects, EPS)发生率、体重增加和催乳素(prolactin, PRL)、心电图 QTC 改变方面与安慰剂相当。McGavin 等研究发现,阿立哌唑 15 ~ 30 mg/d,与 HPD 10 mg/d 和利培酮 6 mg/d 的疗效相似,但持续疗效和对衰退、抑郁患者的疗效高于 HPD,改善阴性症状的作用比利培酮起效快,EPS 发生率与利培酮、安慰剂相似,不影响患者的糖耐量^[4]。

本研究结果显示,阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效与氯氮平无显著性差异。治疗 1 周后,两组患者的 PANSS 总分即有明显下降,表明阿立哌唑与氯氮平的起效时间均较快,两药都可治疗急性期患者。此外,阿立哌唑改善 PANSS 量表的认知因子分和阴性症状的作用好于氯氮平,表明阿立哌唑对改善精神分裂症患者的认知功能和阴性症状有较好的临床效果,进而可改善其社会职业功能与生活质量。

临床应用表明,阿立哌唑有很高的安全性和耐受性。一项 PET 研究显示,阿立哌唑在 D₂ 受体占有率超过 90 %时也不会引起 EPS^[5]。早期实验还发现,该药在持续治疗精神分裂症患者时能显著降低 PRL,从即时到长期的临床试验均未发现 QTC 延长。一项 4 ~ 6 周多中心双盲随机对照研究显示,阿立哌唑组($n = 932$, 2 ~ 30 mg/d)与安慰剂组($n = 416$)的副反应发生率相似,HPD($n = 201$)静坐不能、EPS、嗜睡的发生率显著高于前者。我们的研究也显示,阿立哌唑的副反应少且轻,主要为轻度头痛、焦虑、失眠,与氯氮平组比较在嗜睡、便秘、流涎、QTC 异常、体重增加、食欲减退、血糖升高方面存在显著性差异。

阿立哌唑在中枢边缘系统通路上具有典型的 D₂ 受体拮抗作用,在中脑皮质却有独特的 D₂ 受体部分激动作用^[1],在覆盖区可同时具有 D₂ 神经元起激动和拮抗作用,能抑制黑质-纹状体通路多巴胺(dopamine, DA)的传递,对垂体 D₂ 受体持续的抑制作用是其极少出现高 PRL 血症的基础^[6]。阿立哌唑是第一个 DA 系统稳定剂,能在 DA 能神经传递水平过低时保持或增进神经传递,在过高时降低传递功能,且能下调亢进的 DA 活动,改善阳性症状,上调低兴奋状态的 DA 神经元,改善阴性症状和认知功能,同时维持正常的 DA 生理功能,不影响运动功能和 PRL 水平。

[参考文献]

[1] 黄文武,姜德国.抗精神病新药阿立哌唑[J].上海精神医学,2003,15(5):307—308.
[2] 朱风艳,林瑞明,张建新.利培酮和氯氮平治疗精神分裂症的随机对照研究[J].上海精神医学,2003,15(3):170.
[3] Kane JK, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63(9):763—771.
[4] McGavin JK, Goak L. Aripiprazole[J]. CNC Drugs, 2002, 16(11):779—788.
[5] Yokoi F, Grunder G, Biziere K, et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic tomography and raclopride[J]. Neuropsychopharmacology, 2002, 27(2):248—259.
[6] Inoue A, Seto M, Sugita S, et al. Differential effects on dopamine receptor and prolactin gene expression by haloperidol and aripiprazole in the rat pituitary[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1998, 55:285—292.

(收稿日期:2005-04-01)