

# 齐拉西酮与氟哌啶醇注射液治疗精神分裂症急性激越症状的临床对照研究

张晓阳 杨晓江 王哲伟

**【摘要】目的** 评价齐拉西酮与氟哌啶醇注射液治疗精神分裂症急性激越症状的临床疗效和安全性。**方法** 采用最小不平衡指数法将 94 例具有急性激越症状的精神分裂症患者分为齐拉西酮组和氟哌啶醇组各 47 例。齐拉西酮组给予齐拉西酮注射液 起始剂量为 10~20mg 根据病情需要 4~6h 后可重复使用 最大剂量不超过 40mg/d; 氟哌啶醇组给予氟哌啶醇注射液 起始剂量为 5~10mg 4~6h 后可重复使用 最大剂量不超过 30mg/d。均臀大肌深部注射 疗程 3 天。采用阳性与阴性症状量表兴奋因子(PANSS-EC) 评定疗效 采用副反应量表(TESS) 评定副反应。结果 齐拉西酮组与氟哌啶醇组 PANSS-EC 减分率差异无统计学意义 [(45.29±13.84)% vs. (47.56±14.49)%  $t=0.068$   $P>0.05$ ]。齐拉西酮组与氟哌啶醇组临床总有效率差异无统计学意义(53.19% vs. 48.94%  $\chi^2=0.072$   $P>0.05$ )。齐拉西酮组与氟哌啶醇组不良反应发生率差异有统计学意义(29.8% vs. 49.8%  $\chi^2=9.035$   $P<0.05$ )。结论 齐拉西酮注射液治疗精神分裂症急性激越症状的效果与氟哌啶醇相当 安全性优于氟哌啶醇。

**【关键词】** 齐拉西酮; 氟哌啶醇; 精神分裂症; 激越

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.01.014

## Clinical comparative study of intramuscular ziprasidone versus haloperidol in the treatment of acute agitation symptoms of schizophrenia

ZHANG Xiao-yang, YANG Xiao-jiang, WANG Zhe-wei

The Third Hospital of Quanzhou, Quanzhou 362000, China

**【Abstract】Objective** To estimate the clinical efficacy and safety of intramuscular mesylate ziprasidone in the treatment of acute agitation in schizophrenia. **Methods** 94 cases of schizophrenia patients with symptoms of acute agitation were divided into ziprasidone group and haloperidol group by minimum imbalance index method. The ziprasidone group were treated with intramuscular ziprasidone 10~40mg, and the haloperidol group were treated with intramuscular haloperidol 5~30mg by deep glutes injection. The treatment course was 3 days. The efficacy was assessed with PANSS-EC and the side effects were assessed with TESS. **Results** The difference of the decreasing rates on PANSS-EC of the two groups was not significant [(45.29±13.84)% vs. (47.56±14.49)%  $t=0.068$   $P>0.05$ ]. The difference of the clinical total effective rate between the two groups was not significant(53.19% vs. 48.94%  $\chi^2=0.072$   $P>0.05$ ). The side effects rate of the two groups was significant(29.8% vs. 49.8%  $\chi^2=9.035$   $P<0.05$ ). **Conclusion** Intramuscular ziprasidone is as effective as haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia, and it's safer than haloperidol.

**【Key words】** Ziprasidone; Haloperidol; Schizophrenia; Acute agitation

精神分裂症急性期常以阳性症状为主要表现,大多数患者有激越、敌意、攻击冲动行为,迅速有效地控制急性症状尤为重要。典型抗精神病药如氟哌啶醇、氯丙嗪仍是控制兴奋、激越等症状的重要治疗方法,但易导致锥体外系症状和过度镇静等不良反应。有逐步被新型非典型抗精神病药物如齐拉西酮所替代的趋势。目前关于国产齐拉西酮注射液控制急性兴奋激越症状的相关研究较多<sup>[1-2]</sup>,而对进口

齐拉西酮针剂与氟哌啶醇注射液在治疗精神分裂症急性激越症状的研究并不多见<sup>[3]</sup>。本研究以氟哌啶醇为对照,评价进口齐拉西酮注射液(卓乐定针剂,美国辉瑞投资有限公司,30mg/支)对精神分裂症急性兴奋激越症状的疗效和安全性。

### 1 对象与方法

1.1 对象 为 2013 年 2 月-2014 年 2 月在福建省泉州市第三医院住院治疗的精神分裂症患者。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)中

作者单位: 362000 福建省泉州市第三医院

通信作者: 张晓阳, E-mail: zhangxy9177@163.com

精神分裂症的诊断标准;②年龄 18~60 岁;③入院前 1 周内未服用其他抗精神病药或 1 月内未注射长效抗精神病药;⑤病程 1~10 年;⑥治疗前阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 评分 $\geq 60$ 分 PANSS 兴奋因子(PANSS-EC) 中的兴奋(P4)、敌对性(P1)、紧张(G4)、不合作(G8)、冲动控制缺乏(G14) 5 项目评分 $\geq 14$ 分;⑦排除严重躯体疾病及妊娠哺乳期妇女。符合入组排除标准共 94 例,采用最小不平衡指数法分为齐拉西酮组和氟哌啶醇组各 47 例。齐拉西酮组男性 28 例,女性 19 例,平均年龄(28.12 $\pm$ 10.27)岁;氟哌啶醇组男性 30 例,女性 17 例,平均年龄(28.35 $\pm$ 11.25)岁。两组年龄、性别差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 齐拉西酮组给予齐拉西酮注射液治疗,起始剂量为 10~20mg 肌肉注射,根据病情需要 4~6h 后可重复使用,最大剂量不超过 40mg/d,日平均剂量为(34.35 $\pm$ 8.26)mg。氟哌啶醇组给予氟哌啶醇注射液(湖南洞庭药业股份有限公司,5mg/支),起始剂量为 5~10mg 肌肉注射,4~6h 后可重复使用,最大剂量不超过 30mg/d,平均剂量为(15.59 $\pm$ 6.04)mg/d。伴有严重失眠时可酌情合并服用苯二氮草类药物,如劳拉西泮、氯硝西泮等,出现

锥体外系不良反应时,可酌情口服苯海索或肌肉注射东莨菪碱,但不得做预防使用。出现其它不良反应,根据具体情况对症处理。不合并任何其它抗精神病药物、抗抑郁药及情绪稳定剂。

1.2.2 疗效评定标准<sup>[4]</sup> 于治疗前,治疗后 2、4、8、24、48 及 72 小时各进行 1 次 PANSS-EC 评定,以 PANSS-EC 减分率评定疗效。PANSS-EC 减分率 $\geq 80\%$ 为临床痊愈, $\geq 50\%$ 为显效, $\geq 30\%$ 为好转, $<30\%$ 为无效。安全性评价:采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)和锥体外系副反应量表(Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects, RSESE)评定不良反应,与疗效评定同步。

1.3 统计方法 采用 SPSS13.0 进行统计分析,两组比较计量资料采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结 果

2.1 临床疗效比较 两组治疗后 2、4、8、24、48、72 小时 PANSS-EC 总评分均低于治疗前,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.01$ ),同一时点两组间评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。齐拉西酮组有效率(临床痊愈+显效)25 例(53.19%) 氟哌啶醇组 23 例(48.94%),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组临床总有效率差异无统计学意义( $t=0.072 P=0.801$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后 PANSS-EC 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组 别	PANSS-EC 评分						
	治疗前	治疗后 2 小时	治疗后 4 小时	治疗后 8 小时	治疗后 24 小时	治疗后 48 小时	治疗后 72 小时
齐拉西酮组 ( $n=47$ )	22.38 $\pm$ 2.52	19.22 $\pm$ 4.35 <sup>a</sup>	18.42 $\pm$ 3.79 <sup>a</sup>	16.35 $\pm$ 4.14 <sup>a</sup>	13.69 $\pm$ 5.21 <sup>b</sup>	11.57 $\pm$ 4.43 <sup>b</sup>	10.28 $\pm$ 3.88 <sup>b</sup>
氟哌啶醇组 ( $n=47$ )	23.12 $\pm$ 2.63	19.31 $\pm$ 4.77 <sup>a</sup>	18.96 $\pm$ 4.10 <sup>a</sup>	16.63 $\pm$ 4.22 <sup>a</sup>	13.87 $\pm$ 5.33 <sup>b</sup>	12.89 $\pm$ 5.15 <sup>b</sup>	11.81 $\pm$ 4.36 <sup>b</sup>
$t$	0.953	4.326	0.620	2.157	1.642	1.885	1.923
$P$	0.246	0.061	0.563	0.064	0.086	0.058	0.052

注:同组治疗后各时点与治疗前相比<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

2.2 PANSS 评分比较 治疗后 72 小时两组 PANSS 总评分、阳性因子评分、阴性因子评分及一般精神病理学因子评分均低于治疗前,差异有统计学意

义( $P<0.05$ ),两组间除阴性因子评分外差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 治疗后 72 小时两组 PANSS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组 别	时间	PANSS 评分			
		总分	阳性因子	阴性因子	一般精神病理学因子
齐拉西酮组 ( $n=47$ )	治疗前	98.64 $\pm$ 15.35	27.22 $\pm$ 5.53	22.19 $\pm$ 7.02	47.82 $\pm$ 9.23
	治疗后 72 小时	67.37 $\pm$ 15.67 <sup>a</sup>	17.24 $\pm$ 5.93 <sup>a</sup>	15.54 $\pm$ 6.78 <sup>ab</sup>	30.44 $\pm$ 5.94 <sup>a</sup>
氟哌啶醇组 ( $n=47$ )	治疗前	96.64 $\pm$ 16.02	28.35 $\pm$ 5.67	23.12 $\pm$ 6.89	46.46 $\pm$ 10.11
	治疗后 72 小时	68.81 $\pm$ 16.22 <sup>a</sup>	17.45 $\pm$ 6.1 <sup>a</sup>	18.46 $\pm$ 5.99 <sup>a</sup>	29.79 $\pm$ 6.12 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较<sup>a</sup> $P<0.05$ 或 0.01,同期两组比较<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.3 不良反应比较 齐拉西酮组和氟哌啶醇组药物不良反应发生率分别为 29.8% (14/47) 和 48.9% (23/47), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.035, P = 0.03$ )。齐拉西酮组出现的与药物有关的不良反应为: 心动过速 10 例 (21.3%)、头晕 9 例 (19.2%)、嗜睡 7 例 (14.9%)、流涎 7 例 (14.9%)、静坐不能 4 例 (8.5%)、视物模糊 3 例 (6.4%)、口干 3 例 (6.4%)、恶心 2 例 (4.3%)、急性肌张力障碍 2 例 (4.3%)、震颤 1 例 (2.1%)。氟哌啶醇组出现的与药物有关的不良反应为: 急性肌张力障碍 15 例 (31.9%)、流涎 14 例 (29.8%)、静坐不能 14 例 (29.8%)、震颤 11 例 (23.4%)、视物模糊 10 例 (21.3%)、嗜睡 8 例 (17.0%)、口干 8 例 (17.0%)、心动过速 6 例 (12.8%)、头晕 5 例 (10.6%)、恶心 2 例 (4.3%)。齐拉西酮组出现的药物不良反应严重程度多为轻度, 患者一般都能耐受。

### 3 讨 论

本研究结果显示, 两组 PANSS - EC 总评分在治疗 2 小时后各时点与治疗前相比差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 说明兴奋症状即有明显改善, 与王健等<sup>[5]</sup> 研究结果略有差异。其快速起效且没有出现注射部位的红肿、硬结, 可能与进口制剂采用先进辅料技术, 独特水溶性配方, 保证药物的高溶解度和稳定性有关。随着治疗时间延长, 效果逐渐增加, 两组治疗 72 小时后 PANSS 总评分、阳性因子评分、阴性因子评分及一般精神病理学因子评分均低于治疗前, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组间除阴性因子评分外差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 说明齐拉西酮对精神分裂症阴性症状的效果优于氟哌啶醇, 与张疆莉等<sup>[6]</sup> 报告类似。Brook 等<sup>[7]</sup> 将急性激越的受试者随机分配至齐拉西酮注射液 ( $n = 90$ ) 治疗组和氟哌啶醇注射液 ( $n = 42$ ) 治疗组, 为期 3 天不定剂量肌注治疗, 盲态下于基线和每 24 小时进行静坐不能评定量表 ( Barnes Akathisia Rating Scale, BARS) 测评, 发现齐拉西酮组 BPRS 减分率为 14%, 而氟哌啶醇组为 7%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示控制激越症状, 齐拉西酮注射液的疗效优于氟哌啶醇注射液。本研究发现两组疗效相当,

齐拉西酮注射液未显示出疗效更优越, 推测可能与试验组齐拉西酮注射剂量偏低, 部分患者未能达到充分的治疗剂量有关<sup>[8]</sup>。

齐拉西酮组的不良反应发生率低于氟哌啶醇组, 锥体外系不良反应存在差异。与部分研究<sup>[1-2]</sup> 结果一致, 但与李乐华等<sup>[9]</sup> 研究结果存在差异。不良反应方面, 齐拉西酮组的主要不良反应为心动过速、头晕、嗜睡、流涎、静坐不能、视物模糊、口干等, 出现锥体外系反应 (EPS) 较少, 且轻, 一般无须特殊处理, 患者能耐受; 而氟哌啶醇组的不良反应以锥体外系反应为主, 且时间早, 症状较重。齐拉西酮能够减少 EPS 发生的机制可能与其对 5-HT<sub>2A</sub> 受体强的亲和性及对 D<sub>2</sub> 受体弱的亲和性的比值 (5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>) 有关<sup>[3, 8]</sup>。

综上所述, 本研究表明齐拉西酮注射液能够快速起效, 疗效与氟哌啶醇注射液相当, 在耐受性方面相对于氟哌啶醇有优势, 提示齐拉西酮注射液可用于替代传统抗精神病药。

### 参 考 文 献

- [1] 卢殿军, 宁洁, 钟晓妮. 甲磺酸齐拉西酮注射液治疗精神分裂症急性激越症状的临床评价[J]. 中国药业, 2006, 15(4): 48-49.
- [2] 陈经余, 杨向东, 宋爱萍, 等. 齐拉西酮注射液与氟哌啶醇注射液治疗精神分裂症急性激越症状的对比研究[J]. 上海精神医学, 2008, 20(6): 263-266.
- [3] 姜小琴, 杨开仁, 周波, 等. 齐拉西酮注射液治疗精神分裂症急性兴奋临床研究[J]. 上海精神医学, 2008, 20(4): 234-236.
- [4] 吕长波. 齐拉西酮注射液对精神分裂症急性兴奋临床分析[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(11): 67.
- [5] 王健, 段斐. 齐拉西酮合并氯硝西泮治疗精神分裂症激越症状的研究[J]. 医学研究与教育, 2013, 30(4): 5-9.
- [6] 张疆莉, 张建宏, 申彪. 齐拉西酮注射液与氟哌啶醇注射液治疗急性精神分裂症的疗效及安全性比较[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(12): 126-127.
- [7] Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular Ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis[J]. J Clin Psychiatry, 2000, 61(12): 933-941.
- [8] 尹析凡, 王刚. 齐拉西酮注射液治疗精神分裂症急性激越症状的研究[J]. 中国当代医药, 2012, 19(30): 9-11.
- [9] 李乐华, 赵靖平, 许秀峰, 等. 国产齐拉西酮与氟哌啶醇注射液治疗精神分裂症急性激越症状的对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2006, 39(4): 216-219.

(收稿日期: 2014-11-26)