齐拉西酮序贯治疗精神分裂症患者的影响因素分析

徐 佳[1],李 越[2],付春凤[1],于春岩[1],张聪沛[1]

(1. 哈尔滨市第一专科医院,黑龙江 哈尔滨 150000;
2. 哈尔滨医科大学附属四院,黑龙江 哈尔滨 150000
通信作者:徐 佳,E-mail:xujiaxujia132129@sina.com)

【摘要】目的 观察应用甲磺酸齐拉西酮针剂治疗后进行序贯口服剂型治疗精神分裂症患者的疗效及其影响因素,为合理应用序贯治疗方案提供临床依据。方法 参照《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM-Ⅳ),应用阳性和阴性症状量表(PANSS)评定 40 例以兴奋激越症状为主的精神分裂症患者的精神症状。在治疗前(基线期)对患者一般状况进行问卷调查。在甲磺酸齐拉西酮针剂肌注治疗 72 小时后进行口服序贯治疗,在基线期和肌注治疗 72 小时后进行 PANSS 评定,采用副反应量表(TESS)评定不良反应,分析疗效及其影响因素。结果 24 例患者成功序贯;16 例患者因为疗效和耐受性问题序贯治疗效果不好,其中 7 例换用其他第二代非经典抗精神病药物;9 例第二次应用齐拉西酮针剂治疗 3 天,再次序贯为口服剂型,5 例序贯成功,4 例换用其他第二代非经典抗精神病药物治疗。结论 对第一次序贯治疗不成功的患者可以选择第二次注射治疗,第二次序贯后有部分患者成功。序贯治疗的效果和患者是否首发、体重水平、饮酒习惯有关,还与注射之外的治疗因素,如医生护士和患者的交流、治疗同盟关系建立的质量有关。

【关键词】 精神分裂症;精神分裂症兴奋激越症状;甲磺酸齐拉西酮;序贯治疗
中图分类号:R749.3 文献标识码:A doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2016.02.015

Analysis of influencing factors on schizophrenia patients with sequential therapy of ziprasidone

XU Jia[1*], *LI Yue*[2], *FU Chun-feng*[1], *YU Chun-yan*[1], *ZHANG Cong-pei*[1]

(1. *First Special Hospital of Harbin*, *Harbin* 150000, *China*;
2. *Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University*, *Harbin* 150000, *China*
[*] *Corresponding author*: *XU Jia*, *E-mail*: *xujiaxujia132129@sina.com*)

【**Abstract**】 **Objective** To observe curative effect of applying sequential therapy of oral dosage forms after the ziprasidone mesylate injection treatment for people with schizophreniaand and analysis the influencing factors for providing clinical basis in reasonable application of sequential treatment. **Methods** Totally 40 patients with schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition (DSM-IV) who mainly showed symptoms of excitation and agitation were evaluated using Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). General situation questionnaire was used to investigate patients before treatment (baseline). After 72 hours of ziprasidone mesylate injection treatment, sequential therapy was conducted with oral ziprasidone. Patients were assessed using PANSS at baseline and 72 hours after treatment of intramuscular injection. Side effects were assessed with Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** 24 patients were succeeded in the sequential treatment. There were 16 patients whose therapeutic effect were poor because of the efficacy and tolerance of treatment, in which 7 patients' treatment were changed with another second generation of atypical antipsychotics. Second sequential therapy were applied to another 9 patients after 3 days therapy of ziprasidone mesylate for injection, in which 5 patients were succeeded and 4 patients' treatments were replaced with another second generation of atypical antipsychotics. **Conclusion** The second injection treatment can be applied to the patients who were not succeed in the first sequential therapy and some patients were succeeded in the second sequential therapy. The efficacy of sequential therapy is associated with patients' weight, drinking habits and whether first-episode. It is also related to other factor except injection factors, such as the relationship between patients and doctors, quality of the therapeutic alliance.

【**Key words**】 Schizophrenia; Excitation and agitation of schizophrenia; Ziprasidone mesylate; Sequential therapy

精神分裂症是以思维、情感和行为等多方面的障碍和精神活动与环境的不协调为主要特征的一种精神障碍,病程迁延,呈反复加重或恶化,部分患者可产生人格缺损,最终出现衰退和精神残疾。精神分裂症的慢性病程导致患者逐步脱离正常的生活轨道,个人生活陷入痛苦和混乱。有 50% 的患者企图自杀,10% 的患者最终死于自杀。直接损害社会生产力,造成医疗管理和经济上的沉重负担[1]。临床研究显示齐拉西酮速效针剂对精神分裂症急性激越的疗效至少和氟哌啶醇相当,而耐受性更好,尤其是

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

锥体外系副反应(EPS)风险更低[2]。但是有关序贯治疗依从性的问题研究不多。精神科临床上有部分序贯治疗效果不佳,为了分析其疗效及可能的影响因素特进行本研究,旨在为临床合理应用序贯治疗方案提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾分析在 2014 年 5 月 - 2015 年 6 月应用齐拉西酮针剂治疗后进行序贯口服剂型治疗的 40 例住院病例。入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition,DSM - IV)精神分裂症诊断标准;②在本次发作的前 2 周未使用过抗精神病药物治疗;③年龄 18 ~ 60 岁;④阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale,PANSS)总评分≥60 分;阳性和阴性症状量表兴奋因子(PANSS - EC,PANSS 中判断"兴奋激越"的条目,包括兴奋、身体紧张、敌意、不合作及冲动控制障碍)总评分≥14 分,至少有 1 项评分≥4 分(中度以上);⑤无药物滥用史;⑥无中枢神经系统疾病、心血管系统疾病和其他躯体疾病并排除其他精神障碍、严重自杀倾向患者、孕妇和月经期女性。

1.2 治疗方法

1.2.1 第一次序贯治疗

1.2.1.1 第一次甲磺酸齐拉西酮臀部注射治疗

单用甲磺酸齐拉西酮臀部注射治疗三天,剂量范围 20 ~ 40 mg/d,分两次肌注。甲磺酸齐拉西酮注射剂由美国辉瑞公司生产,剂型为 30mg/支。

1.2.1.2 第一次肌注治疗后口服序贯治疗

对肌注治疗有效的病例继续进行口服齐拉西酮序贯治疗,剂量范围 80 ~ 120 mg/d,分两次口服,治疗一周。齐拉西酮口服剂型由美国辉瑞公司生产,剂型 40 mg/粒。

1.2.2 第二次序贯治疗

1.2.2.1 第二次甲磺酸齐拉西酮臀部注射治疗

对因疗效和耐受性问题无法序贯治疗的患者,说明情况,根据患者及家属的意愿,对愿意继续进行序贯治疗的患者行第二次齐拉西酮针剂治疗,共治疗三天,剂量范围 20 ~ 40 mg/d,分两次肌注。

1.2.2.2 第二次肌注治疗后口服序贯治疗

对行第二次甲磺酸齐拉西酮臀部注射治疗的患者进行口服齐拉西酮序贯治疗,剂量范围 80 ~ 120 mg/d,两次随餐口服,治疗一周。

1.3 量表评定

在治疗前(基线期)、肌注治疗 72 小时后及两次序贯治疗 1 周后分别对患者进行 PANSS 评定,以 PANSS 评分减分率评定疗效。副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale,TESS)分别在第 1 次和第 2 次肌注治疗第 72 小时及第 1 次和第 2 次序贯为口服剂型治疗 1 周末评定。一般状况问卷调查:在基线期收集 40 例病例的一般资料。PANSS 评分减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分)/治疗前评分 ×100%。痊愈:减分率≥75%,有效:50% ≤减分率 <75%,无效:减分率 <50%。

1.4 统计方法

采用 SPSS13.0 进行统计分析,采用 t 检验、χ^2 检验和相关分析,检验水准 $\alpha = 0.05$。

2 结 果

40 例患者在治疗 72 小时后 PANSS 评分减分率均 >50%,故对所有患者均进行序贯治疗。其中有 24 例成功序贯,未见明显副反应,有 16 例患者因为疗效和耐受性问题无法序贯治疗,其中 7 例换用其他第二代非经典抗精神病药物,9 例第二次应用齐拉西酮针剂治疗 72h,再次序贯为口服剂型,同时和这 9 例患者及其家属进行沟通,沟通内容包括明确药物的疗效,治疗中可能出现的副作用的性质、种类、可能持续的时间;给患者和家属坚持治疗的信心支持,建立治疗同盟。9 例病例中有 5 例第二次序贯成功,有 4 例换用其他第二代非经典抗精神病药物治疗。

分析两次序贯治疗成功的病例特点,发现序贯治疗的疗效和患者非首发($r = 0.359$,$P = 0.023$),较高体重($r = 0.378$,$P = 0.016$),有饮酒史($r = 0.320$,$P = 0.044$)及治疗同盟关系建立的质量($r = 0.317$,$P = 0.046$)相关。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨 论

精神分裂症在人群中终身患病率为 1%，在世界范围内已经成为一个严重的公共卫生问题，很多患者住院并占用了巨大的医疗卫生和社会资源。我国精神分裂症的患病率高达 0.655%，精神分裂症的患者多达 780 万[3]。世界卫生组织(WHO)指出该病是当今世界上导致残疾的第四大疾病，故也是当前我国精神病防治与科研工作中的重点。

齐拉西酮属第二代非典型抗精神病药，体外研究显示[1]，其对多巴胺 D_2、D_3、5－羟色胺(5－HT_{2A}、5－HT_{2C}、5－HT_{1A}、5－HT_{1D})、α_1－肾上腺素能受体具有较高的亲和力，对组胺 H_1 受体具有中等亲和力，对包括 M 胆碱能受体在内的其他受试受体/结合位点未见亲和力[4-5]。齐拉西酮对 D_2、5－HT_{2A}、5－HT_{1D}受体具有拮抗作用，对 5－HT_{1A}受体具有激动作用，因此，能有效改善患者的阴性症状，强效激动 5－HT_{1A}受体，改善认知症状，从而改变患者的内向性，也能改善伴发的抑郁症状。该药抗胆碱能不良反应和肝脏毒性较低，无自主神经、心血管及血细胞改变等不良反应[6]。已有临床研究表明[7]，其对精神分裂症阳性和阴性症状均有效，尤其对阴性症状的效果更好；其锥体外系不良反应少，没有明显体质量增加和月经改变，不引起血清催乳素升高，是治疗精神分裂症较为理想的药物。

精神分裂症的症状中有一类特别危险且必须快速控制的症状表现，即急性激越症状，其主要特征包括：精神运动性活动明显增强，对内外部刺激的反应明显增强，易激惹性，通常伴无目的性、不恰当的语言或活动。传统分类上[8]，急性激越归于精神分裂症的“阳性”症状的一部分，急性兴奋激越状态下，患者极易出现言语或躯体攻击行为，可能对患者本人及家属、医务工作者和其他就诊患者造成伤害，兴奋激越还往往是造成患者就诊的重要精神症状，或导致患者住院的主要原因[9]。药物治疗是精神分裂症急性兴奋激越处理的重要部分[10]，常用传统处理手段，如第一代抗精神病药速效针剂、苯二氮䓬类药物或无抽搐电休克治疗，在同时满足疗效、安全性、方便性、治疗连续性这四个方面的临床需求上尚有明显不足。长期以来为了快速控制精神分裂症患者的症状，特别是兴奋激越症状，临床医生均应用第一代抗精神病药物肌注，待兴奋症状缓解之后再换用口服制剂治疗，而基于疗效和副作用的评估，现在临床上主要选择的口服抗精神病药物多为第二代非经典药物，这就出现了联合用药以及换药的问题。与其他治疗手段相比，第二代抗精神病药物速效针剂可以更为全面地满足精神分裂症急性兴奋激越治疗的临床需求，具有快速起效、疗效确切、耐受性较好、锥体外系副反应风险低的特点，而且在患者兴奋激越症状控制后可顺利序贯到同一有效药物成分的口服剂型治疗，显示出重要的临床应用价值。目前国外多种治疗指南推荐[11]，第二代非经典抗精神病药物速效针剂作为精神分裂症急性激越处理的一线用药选择，后续治疗序贯到同一种药物成分的口服剂型是最佳的治疗选择。齐拉西酮注射液主要是通过拮抗多巴胺 D_2 受体和 5－HT_{2A}受体以改善精神分裂症阳性症状和急性激越症状，而对其他相似亲和力受体的拮抗作用可能是导致其他治疗作用和不良反应的原因[2,12-14]。有研究表明，齐拉西酮注射针剂能够有效控制精神分裂症的急性激越症状[15-17]。在应用齐拉西酮注射液之后继续应用齐拉西酮口服制剂能够更好地巩固疗效[18]。国外多个研究表明[19]，齐拉西酮对精神分裂症有很好的疗效，出现副作用的几率较小，患者有良好的耐受性，安全性高，治疗依从性好。但是在国内，在临床应用过程中上却发现有很大一部分患者在随后的序贯治疗时出现无法序贯的情况[20]，提示了针剂与口服药物转换过程中应该关注的一些问题。

通过本回顾性研究发现，序贯治疗的效果与患者是否首发、体重水平、饮酒习惯有关；对于第一次注射治疗后进行序贯治疗效果不佳者可以第二次应用齐拉西酮针剂治疗 3 天，再次序贯为口服剂型，这时疗效还与注射之外的治疗因素有关，如医生护士和患者的交流、治疗同盟关系建立的质量也影响疗效。

本研究采用 PANSS 评价临床疗效，而以急性激越为主的患者镇静后，可能导致有些维度的评分无法准确进行，在今后的研究中考虑采用更科学适用的量表进行评定。另外由于应用序贯治疗的患者数量相对较少，成功率相对较低，导致本研究能够入组的病例数有限，因此没有在序贯后期设置对照组或引用历史对照，希望在以后的研究中积累病例数，使研究数据更具临床参考价值。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参考文献

[1] 郝伟. 精神病学[M]. 5 版. 北京: 人民出版社,2004: 203 – 239.

[2] Cañas F. Management of agitation in the acute psychotic patient – efficacy without excessive sedation [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2007,17(Suppl 2):108 – 114.

[3] Marco CA, Vaughan J. Emergency management of agitation in schizophrenia [J]. Am J Emerg Med,2005,23(6):767 – 776.

[4] Meehan K, Zhang F, David S, et al. A double – blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania [J]. J Clin Psyehopharmacol, 2001,21(4):389 – 397.

[5] Pappadopulos E, Jensen PS, Schur SB, et al. "Real world" atypical antipsychotic prescribing practices in public child and adolescent inpatient settings [J]. Schizophr Bull,2002,28(1):111 – 121.

[6] 朱庆元. 非典型抗精神病新药齐拉西酮[J]. 世界临床药物, 2004,25(4):225 – 228.

[7] Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, et a1. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6 – week placebo – controlled trial. Ziprasidone Study Group [J]. Neuropsychopharmacology,1999,20(5):491 – 505.

[8] Mohr P, Pecenák J, Svestka J, et al. Treatment of acute agitation in psychotic disorders [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2005,26(4): 327 – 335.

[9] Caine ED. Clinical perspectives on atypical antipsychotics for treatment of agitation [J]. J Clin Psychiatry,2006,67(Suppl 10): 22 – 31.

[10] Hankin CS, Bronstone A, Koran LM. Agitation in the inpatient psychiatric setting: a review of clinical presentation, burden, and treatment [J]. J Psychiatr Pract,2011,17(3):170 – 185.

[11] 李会谱, 黄继忠. 第二代抗精神病药速效针剂在精神分裂症兴奋激越处理中的临床价值[J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(9):511 – 515.

[12] Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition [J]. Am J Psychiatry,2004,161(Suppl 2):1 – 56.

[13] Allen MH, Currier GW, Carpenter D, et al. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005 [J]. J Psychiatr Pract,2005,11(Suppl 1):5 – 108,110 – 112.

[14] Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation [J]. Drugs,2005,65(9):1207 – 1222.

[15] 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.

[16] 何俊, 王玉文, 王泽民. 齐拉西酮研究进展[J]. 医药导报, 2011,30(12):1613 – 1616.

[17] 黄继忠, 江开达, 司天梅, 等. 齐拉西酮治疗精神分裂症临床应用指导建议[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(9): 641 – 649.

[18] 尹析凡, 王刚. 齐拉西酮注射液治疗精神分裂症激越症状的研究[J]. 中国当代医药,2012,19(30):9 – 11.

[19] 贾峰, 李亚辰. 齐拉西酮注射液治疗精神分裂症急性期症状后续药物的研究[J]. 天津药学,2014,26(3):25 – 27.

[20] Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, et al. Randomized, controlled, double – blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder [J]. Am J Psychiatry, 2004,161(10):1837 – 1847.

(收稿日期: 2015 – 10 – 27)

(本文编辑: 吴俊林)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net