

住院精神分裂症患者抗精神病药物 联合治疗的处方调查

余敏 雷超彬 张杰 周燕玲 范妮 何红波*

(广州医科大学附属脑科医院, 广州市惠爱医院, 广东 广州 510370)

* 通信作者: 何红波 E-mail: hongbo_he@yeah.net

【摘要】 目的 了解住院精神分裂症患者抗精神病药物联合治疗 (APP) 的情况, 为精神分裂症的临床用药提供参考。方法 连续入组 2014 年 1 月 1 日 - 12 月 31 日在广州医科大学附属脑科医院住院的精神分裂症患者, 收集患者的社会人口学资料, 使用临床总体印象量表 - 病情严重程度量表 (CGI - SI) 评估患者疾病严重程度, 在患者出院日记记录抗精神病药物的使用情况, 比较接受单一抗精神病药物治疗患者 (单药组) 与接受 APP 患者 (APP 组) 的临床特点, 描述 APP 中具体抗精神病药物的使用情况。结果 共入组 801 例住院精神分裂症患者, 其中 364 例 (45.4%) 使用 APP。与单药组相比, APP 组发病年龄更小、本次住院时间和总病程更长、住院次数更多, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。APP 组中 78.0% 的患者为同时使用两种第二代抗精神病药物 (SGA), 常见的联用方式为利培酮 (47.3%)、氯氮平 (44.5%) 和奥氮平 (40.1%) 联合另一种抗精神病药物。结论 住院精神分裂症患者中, 接受 APP 方案的患者发病较早且病程迁延; 两种 SGA 联用是 APP 中最常见的疗法, APP 方案中使用频率最高的药物依次为利培酮、氯氮平和奥氮平。

【关键词】 精神分裂症; 抗精神病药; 联合治疗; 处方调查

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.06.007

Prescription survey of antipsychotic polypharmacy in schizophrenia inpatients

Yu Min, Lei Chaobin, Zhang Jie, Zhou Yanling, Fan Ni, He Hongbo*

(The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China)

* Corresponding author: He Hongbo, E-mail: hongbo_he@yeah.net

【Abstract】 Objective To investigate the use of antipsychotic polypharmacy (APP) in hospitalized patients with schizophrenia through prescription survey, and to provide reference for medication of schizophrenic therapy. **Methods** A continuous sample of schizophrenic inpatients was enrolled from January 1st to December 31st 2014 in the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University. Demographic data were collected, and illness severity was assessed by Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI - SI). Prescriptions of antipsychotics were recorded at the date of discharge. The clinical characteristics of patients treated with single antipsychotic drug (single drug group) and those treated with APP (APP group) were compared. Descriptive analysis was used to illustrate the specific antipsychotics application. **Results** 801 patients were enrolled, and 364 cases (45.4%) of them were treated with APP method. Patients of APP group showed earlier age of onset, longer hospital stays and total course, and more times of hospitalization than those in single drug group, and the differences between two groups were statistically significant ($P < 0.05$). In APP group, 78.0% cases accepted prescribed two kinds of second-generation antipsychotics (SGA) in combination, and the most common patterns were combination of risperidone (47.3%), clozapine (44.5%) or olanzapine (40.1%) with another antipsychotics. **Conclusion** Schizophrenic inpatients treated with APP have earlier age of onset and longer duration of illness. Combination use of two SGAs is the most common method, and the most frequently used medications are risperidone, clozapine and olanzapine.

【Key words】 Schizophrenia; Antipsychotics; Polypharmacy; Prescription survey

抗精神病药物治疗仍为目前控制精神分裂症患者症状的主要方法, 患者同时接受两种或多种抗精神病药物治疗的方式称为抗精神病药物联合治疗 (antipsychotic polypharmacy, APP)^[1]。虽然各国的精神分裂症防治指南均推荐抗精神病药物单一治疗^[2-4], 但在临床实践中, APP 的应用仍广泛存在。

Gallego 等^[5]对 1970 年 - 2009 年精神障碍治疗中抗精神病药物使用方式的研究进行了回顾性分析, 发现接受 APP 的患者比例为 19.6%。北美及北欧的调查发现 25.7 ~ 40.0% 的精神分裂症患者接受 APP 方案^[6-7]。项玉涛等^[8]调查了 2001 年 - 2009 年亚洲 9 个国家精神分裂症患者抗精神病药物的使用情况, 发现接受 APP 方案的患者比例约为 40%。我国 2002 年至今进行的三次精神分裂症患者处方调查结果显示, 接受 APP 的患者比例呈上升趋势。

势^[9]。上述研究均提示 APP 在临床上较常用,然而关于 APP 方案中具体抗精神病药物种类及其组合方式和使用剂量的研究尚不多见。本研究对 2014 年在广州医科大学附属脑科医院住院治疗的精神分裂症患者进行处方调查,探索临床实践中 APP 方案常用的抗精神病药物及其组合方式和使用剂量,分析接受 APP 患者的临床特点,以帮助临床精神科医师了解 APP 的常用方法及适用患者,为住院精神分裂症患者的临床用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

连续入组 2014 年 1 月 1 日 - 12 月 31 日在广州医科大学附属脑科医院普通精神科住院治疗的精神分裂症患者。纳入标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD - 10) 中精神分裂症诊断标准;②16 ~ 65 岁;③出院时正接受抗精神病药物治疗,且药物治疗方案在出院前 2 周内及出院后随访 1 个月内无调整;④入院时患者处于急性期,临床总体印象量表 - 病情严重程度量表(Clinical Global Impression - Severity of Illness CGI - SI) 评分 ≥ 4 分,出院时 CGI - SI 评分 ≤ 3 分。排除标准:①共病精神活性物质滥用或依赖者,合并脑器质性疾病、精神发育迟滞或严重躯体疾病者;②住院时间 < 14 天或 > 365 天者;③住院期间参与临床药物试验者;④患者主治医师建议患者出院后行无抽搐电休克治疗(Modified Electroconvulsive Therapy, MECT) 者;⑤妊娠期或半年内计划妊娠者;⑥外籍患者。根据是否联合使用抗精神病药物治疗,将患者分为 APP 组(患者同时接受两种或多种抗精神病药物治疗)和单药组(患者接受单一抗精神病药物治疗)。本研究通过广州医科大学附属脑科医院伦理委员会审核批准。所有入组患者或其监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究工具

参考中华医学会精神病学分会全国处方调查问卷^[9],自制精神分裂症患者药物使用调查表收集患者的一般资料和处方资料,包括性别、婚姻状况、受教育年限、发病年龄、病程、本次住院时间、住院次数、抗精神病药物名称和剂量。使用 CGI - SI 对患者的精神障碍严重程度进行评估,该量表属非定式检查工具,为他评量表。研究者根据对患者的观察、

检查及患者的主诉进行评估。该量表采用 0 ~ 7 分的 8 级评分制判断病情严重程度:0 分为无病,1 分为基本无病,2 分为极轻,3 分为轻度,4 分为中度,5 分为偏重,6 分为重度,7 分为极重。

1.2.2 研究方法

本调查的研究者包括 4 名精神科主治医师及 2 名精神科研究生,调查开始前针对研究流程进行了统一培训。首先由 2 名高年资精神科医师(其中 1 名为副主任医师或以上职称)通过精神科访谈及回顾病史资料的方式对患者进行诊断。于患者入院时在无干扰的访谈室通过精神科病史采集方式收集患者的一般资料;同时对患者进行精神检查并通过监护人了解患者的日常表现,使用 CGI - SI 评估患者的精神障碍严重程度。于出院日通过住院电子信息系统收集患者当日的抗精神病药物处方资料,再次使用 CGI - SI 对患者的精神障碍严重程度进行评估。出院后对患者进行为期 1 月的随访,以确认患者未调整治疗方案。每例患者的资料收集及 CGI - SI 评定耗时 60 ~ 70 min。

1.3 统计方法

用 Epidata 3.1 建立数据库,由 2 名研究者独立录入数据并相互核对。采用 SPSS 17.0 进行统计分析。对计量资料进行正态性检验,使用 $(\bar{x} \pm s)$ 、中位数(Median, M)、四分位数间距(Inter - quartile range, IQR)、频数(Frequency, F) 等对变量进行描述;符合正态分布的组间计量资料比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的组间计量资料比较采用 Mann - Whitey U 检验,计数资料组间比较使用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 抗精神病药物联合使用率

符合纳入标准且不符合排除标准的患者共 801 例,其中单药组 437 例(54.6%),APP 组 364(45.4%)。APP 组中 358 例(98.4%) 合并使用两种抗精神病药物治疗,6 例(1.6%) 同时接受三种抗精神病药物治疗。

2.2 两组一般资料及临床资料比较

APP 组男性 185 例(50.8%),女性 179 例(49.2%);未婚 223 例(61.3%),已婚 119 例(32.7%),离异 20 例(5.5%),丧偶 2 例(0.5%);平均受教育年限

(11.1 ± 3.3) 年; 平均发病年龄(24.0 ± 8.3) 岁; 病程中位数为 96 (IQR = 141) 月; 本次住院时间中位数为 63 (IQR = 48) 天; 首次住院治疗 75 例(20.6%), 第二次住院治疗 101 例(27.7%), 住院次数 ≥ 3 的 188 例(51.6%)。单药组男性 218 例(49.9%), 女性 219 例(50.1%); 未婚 243 例(55.6%), 已婚 164 例(37.5%), 离异 27 例(6.2%), 丧偶 3 例(0.7%); 平均受教育年限(11.2 ± 3.2) 年; 平均发病年龄(26.4 ± 9.0) 岁, 病程中位数为 84 (IQR = 156) 月, 本次住院时间中位数为 44 (IQR = 42) 天; 首次住院治疗 153 例(35.0%), 第二次住院治疗 112 例(25.6%), 住院次数 ≥ 3 的 172 例(39.4%)。两组性别($\chi^2 = 0.070$, $P = 0.791$)、婚姻状况($\chi^2 = 2.145$, $P = 0.143$) 及受教育年限($t = 0.450$, $P = 0.653$) 比较, 差异均无统计学意义。与单药组相比, APP 组发病年龄更小($t = 3.871$, $P < 0.01$)、本次住院时间更长($Z = -6.453$, $P < 0.01$)、病程更长($Z = -2.017$, $P = 0.044$)、住院次数更多($\chi^2 = 18.681$, $P < 0.01$), 差异均有统计学意义。

2.3 APP 组处方模式及两组抗精神病药物剂量比较

在 APP 组, 两种第二代抗精神病药物(second-generation antipsychotics, SGA) 联用共 284 例(78.0%), 第一代抗精神病药物(first-generation antipsychotic, FGA) 与 SGA 联用共 70 例(19.2%), 两种 FGA 联用共 4 例(1.1%), 两种 SGA 与一种 FGA 联用共 4 例(1.1%), 三种 SGA 联用共 2 例(0.5%)。使用频率最高的三种抗精神病药物依次为利培酮 [172 例(47.3%), 平均剂量(5.0 ± 1.3) mg/d]、氯氮平 [162 例(44.5%), 平均剂量(159.3 ± 93.6) mg/d] 和奥氮平 [146 例(40.1%), 平均剂量(16.4 ± 4.8) mg/d]。单药组中使用频率最高的三种药物依次为利培酮 [138 例(31.6%), 平均剂量(5.2 ± 1.1) mg/d]、奥氮平 [118 例(27.0%), 平均剂量(17.7 ± 4.1) mg/d] 和氯氮平 [55 例(12.6%), 平均剂量(228.2 ± 110.4) mg/d]。与单药组比较, APP 组奥氮平($t = 2.328$, $P = 0.021$) 及氯氮平($t = 4.153$, $P < 0.01$) 使用剂量更小, 差异均有统计学意义; 两组利培酮使用剂量比较, 差异无统计学意义($t = 0.874$, $P = 0.383$)。

3 讨 论

APP 一直是精神科具有争议的话题。各国指南中一致推荐单一抗精神病药物治疗精神障碍^[3-4], 然而临床应用中 APP 的比例一直居高不下^[5-8]。本研究结果显示住院精神分裂症患者治疗方案中单

一用药仍为主流, 但接受 APP 的患者比例也不少(45.4%)。Correll 等^[10]指出 APP 在药物应答率和全因中止率两方面具有优势, 提示在特定的临床情况, APP 优于单一药物治疗。Gallego 等^[11]对既往 APP 及单一药物治疗的文献进行回顾分析, 指出 APP 方案不是治疗精神分裂症的首选, 只有在患者接受单一药物治疗效果不佳时才考虑使用。本研究发现使用 APP 方案的患者发病年龄更小、住院时间更长、总病程更长及住院次数更多, 一定程度上表明患者在治疗上存在难治性, 与专家的推荐意见相似。尽管先前研究或专家意见中未反对 APP 方案, 但专家们仍提出: 接受 APP 的患者可能面临更严重的药物副反应及更多的经济花费, 建议临床医生在做出 APP 决策时慎之又慎, 并提出将来需要更多的研究进一步评估患者接受 APP 的风险获益比^[10-11]。

本研究发现 78.0% 采用 APP 方案的患者为两种 SGA 联用。国外研究发现, 北美国家接受 APP 方案的精神分裂症患者中有 21.0% 为两种 SGA 联用^[5]; 我国进行的三次处方调查表明, 在接受 APP 方案的精神分裂症患者中, 同时使用两种 SGA 治疗的患者比例逐渐升高, 2002 年为 3.2%, 2006 年为 6.0%, 2012 年上升到 19.2%^[9]。本调查中两种 SGA 联用的比例远高于国内外的调查结果^[5, 9], 也高于 2012 年苏州进行的精神分裂症患者抗精神病药物使用现状调查中两种 SGA 联用比例约 60% 的结果^[12]。分析其原因可能为: 近年来广东省居民医保的广泛覆盖及更多的 SGA 纳入了医保报销范围, 精神分裂症患者接受 SGA 治疗的经济支出下降, 再结合 SGA 临床疗效的优越性及相对较小的副反应, 使 SGA 的使用比例不断升高, 从而导致本研究中两种 SGA 联用的比例高于既往研究。

在具体 APP 方案中, 利培酮联合另一种抗精神病药物治疗是使用频率最高的处方模式。利培酮作为一种疗效突出、副反应小且相对便宜的第二代抗精神病药物, 使用广泛。我国开展的处方调查表明其是使用最为广泛的抗精神病药物, 且其联合另一抗精神病药物治疗的方式较为普遍^[9]。除利培酮外, 氯氮平联合另一种抗精神病药物治疗的方式也较为普遍, 这一联合治疗方案已在 Stahl 等^[13]的研究中获得推荐。值得注意的是, 本研究中 APP 组氯氮平的使用剂量小于单药组($P < 0.01$)。虽然国内已有研究显示小剂量氯氮平联合另一种抗精神病药物的疗效和安全性^[14-15], 但目前仍缺乏多中心、大样本的随机对照双盲研究对这一观点进行验证。本研究还发现奥氮平联合另一种抗精神病药物治疗的

使用频率仅次于利培酮和氯氮平。以往关于奥氮平联合治疗的研究主要集中在合并阿立哌唑是否可以减轻其代谢副反应方面^[16-17] 联合其他抗精神病药物治疗的研究尚不多见。本调查中奥氮平联合利培酮、氯氮平、舒必利及氨磺必利的治疗方案较为常见 与波兰的处方调查结果类似^[18]。本研究虽发现 APP 组奥氮平剂量小于单药组($t=2.328, P=0.021$), 但该差异仅有统计学意义而临床意义不大。奥氮平作为代谢副反应突出的药物, 其联合另一种抗精神病药物(阿立哌唑除外) 治疗对患者代谢的影响以及是否进一步提高疗效, 目前缺乏循证医学证据, 需要进一步研究探讨。此外, 本研究发现 6 例患者同时使用三种抗精神病药物, 这些处方模式在临床实践中并未被精神科医师频繁使用; 其可能对于特定的患者有效, 也可能与临床医师在治疗过程中处方不规范有关。

综上所述, 住院精神分裂症患者治疗过程中 接受 APP 方案的患者发病较早且病程迁延, 可能与疾病的难治性有关; 两种 SGA 联合治疗是 APP 最常见的处方模式, 普遍存在的 SGA 联合治疗提示下一步需要更多的研究对这一方案的疗效及副反应进行探讨。本研究存在一定的局限性: 仅调查了在广州医科大学附属脑科医院住院治疗的住院患者, 该结果可能无法广泛代表在不同区域、不同等级医院精神分裂症患者接受 APP 的现状; 同时本研究选择了精神分裂症急性期住院患者进行调查, 未纳入长期住院患者, 故本研究结果不能反映长期住院患者的处方情况。

参考文献

- [1] Tapp AM, Wood AE, Kilzieh N, et al. Antipsychotic polypharmacy: do benefits justify the risks? [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(10): 1759-1760.
- [2] 赵靖平, 施慎逊. 中国精神分裂症防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 62-64.
- [3] Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, et al. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison[J]. *Br J Psychiatry*, 2005, 187(3): 248-255.
- [4] 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(2 Suppl): 1-56.
- [5] Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 [J]. *Schizophr Res*, 2012, 138(1): 18-28.
- [6] Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000 [J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(10): 1377-1388.
- [7] Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study [J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(2): 103-108.
- [8] Xiang YT, Wang CY, Si TM, et al. Antipsychotic polypharmacy in inpatients with schizophrenia in Asia (2001-2009) [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2012, 45(1): 7-12.
- [9] Li Q, Xiang YT, Su YA, et al. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia patients in China and its association with treatment satisfaction and quality of life: findings of the third national survey on use of psychotropic medications in China [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2015, 49(2): 129-136.
- [10] Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Schizophr Bull*, 2009, 35(2): 443-457.
- [11] Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, et al. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(4): 527-542.
- [12] 杨勇, 盖海军, 王秀艳, 等. 苏州市精神分裂症患者抗精神病药物使用现状调查 [J]. *临床精神医学杂志*, 2015, 25(1): 39-41.
- [13] Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L, et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia [J]. *CNS Spectr*, 2013, 18(3): 150-162.
- [14] 何燕飞, 谢汪传. 舒必利联合小剂量氯氮平治疗精神分裂症对照研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2006, 16(4): 227.
- [15] 王小红, 侯春兰, 兰润林, 等. 低剂量氯氮平联合阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效分析 [J]. *精神医学杂志*, 2011, 24(2): 129-130.
- [16] 高帅, 张瑜良, 蔡丽莉. 阿立哌唑联合奥氮平对精神分裂症患者体质量、糖脂代谢影响的研究 [J]. *四川精神卫生*, 2015, 28(2): 127-130.
- [17] Henderson DC, Fan X, Copeland PM, et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2009, 29(2): 165-169.
- [18] Jaracz J, Tetera-Rudnicka E, Kujath D, et al. The prevalence of antipsychotic polypharmacy in schizophrenic patients discharged from psychiatric units in Poland [J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(4): 613-617.

(收稿日期: 2016-08-08)
(本文编辑: 唐雪莉)