

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.35.020

甲磺酸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

胡光涛, 宋航, 王国威, 黄一, 陆地, 贺英

(解放军第 324 医院精神卫生中心, 重庆 400041)

摘要:目的 比较甲磺酸齐拉西酮注射液和氟哌啶醇注射液对精神分裂症急性激越症状的疗效和安全性。方法 将 86 例伴急性激越症状的精神分裂症患者分为观察组($n=43$)和对照组($n=43$),进行随机单盲临床对照研究,观察组给予注射用甲磺酸齐拉西酮 10~20 mg/次肌肉注射,每日总量不超过 40 mg;对照组给予氟哌啶醇针剂 5~10 mg/次肌肉注射,每日总量不超过 30 mg。两组药物根据病情需要 4~6 h 后可重复使用,每日注射不超过 3 次,疗程 3 d。于治疗前和治疗后 2、6、24、48、72 h 采用阳性与阴性症状量表兴奋因子(PANSS-EC)评定激越症状,于治疗前、治疗后 72 h 采用阳性和阴性症状量表(PANSS)、临床疗效总评量表-病情严重程度(CGI-SI)评价疗效;采用锥体外系不良反应量表(SAS)、药物不良反应量表(TESS)、实验室检查评价不良反应。结果 与治疗前比较,观察组在治疗后 2 h PANSS-EC 评分即显著降低,其他各观察点 PANSS 总分、PANSS-EC 评分及 CGI-SI 评分均显著下降($P<0.01$);但观察组和对照组组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组临床总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组均未出现严重不良事件,观察组药物不良反应发生率为 37.21%,显著低于对照组的 53.49%($P<0.05$)。结论 注射用甲磺酸齐拉西酮能有效治疗精神分裂症患者急性激越症状,疗效与氟哌啶醇相当,不良反应发生率更低,安全性好。

关键词:精神分裂症;齐拉西酮;氟哌啶醇;兴奋激越

中图分类号:R749.05

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)35-4766-03

Control study on ziprasidone versus haloperidol injection in treating acute agitation of schizophrenia

Hu Guangtao, Song Hang, Wang Guowei, Huang Yi, Lu Di, He Ying

(Mental Health Center, 324th Hospital of People's Liberation Army, Chongqing 400041, China)

Abstract: Objective To compare the curative effect and safety between ziprasidone injection and haloperidol injection in the treatment of acute agitation of schizophrenia. **Methods** Totally 86 patients with acute agitation of schizophrenia were divided into observational group($n=43$) and control group($n=43$), the study used a random, single-blinded and clinical controlled experiment. the observational group was given ziprasidone mesylate 10-20 mg every time by intramuscular injection and the amount was less than 40 mg every day; control group was given haloperidol injection 5-10 mg every time by intramuscular injection and the amount was less than 30 mg every day. Drugs in the two groups could be repeated according to the state of illness after 4-6 hours, and the daily injections were no more than 3 times and the course of treatment was 3 days. The Positive and Negative Symptoms Scale Excited Factor(PANSS-EC) was used to evaluate the agitated symptoms before treatment and 2, 6, 24, 48, 72 hours after treatment, the Positive and Negative Symptoms Scale(PANSS) and Clinical Global Impression Scale-Severity of Illness(CGI-SI) was used to evaluate the curative effect; extrapyramidal side adverse reaction(SAS), Treatment Emergent Symptoms Scale(TESS) and the related lab tests were employed to assess the adverse reaction. **Results** Comparing with the baseline, PANSS-EC score of observe group decreased significantly at 2 h after the treatment; at other observation time-points, PANSS scores, PANSS-EC scores and CGI-SI scores in the two groups both decreased significantly($P<0.01$); but with no significant difference between the two groups($P>0.05$). There were no significant difference in the total effective rate between the two groups($P>0.05$). There were no serious adverse events in the two groups. incidences of adverse reactions of observe group were 37.21%, which were significantly lower than that of control group 53.49%($P<0.05$). **Conclusion** Effect of ziprasidone injection and haloperidol injection was comparable in the treating acute agitation of schizophrenia, which could treat acute agitation of schizophrenia with low incidences and excellent security.

Key words: schizophrenia; ziprasidone; haloperidol; acute agitation

精神分裂症急性期患者在幻觉妄想支配下常伴有兴奋激越、敌对攻击行为,危及自身和他人安全,给治疗和护理带来困难。因此,需要快速、有效的临床处置,以降低暴力和伤害的风险性。传统抗精神病药物在控制兴奋激越症状时因锥体外系不良反应发生率高,过度镇静作用强,逐步被新型非典型抗精神病药所替代^[1]。注射用甲磺酸齐拉西酮(商品名:卓乐定,30 mg/安瓶)为第 1 个能有效控制精神分裂症急性激越症状的原研非典型抗精神病药物速效制剂^[2],为验证其疗效及安全性,

本研究采用随机单盲法,以氟哌啶醇注射液为对照进行临床研究。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 10 月至 2013 年 7 月在本院精神科住院的精神分裂症或分裂样精神障碍患者 86 例为研究对象。纳入标准:(1)符合国际疾病分类第 10 次修订本(ICD-10)精神分裂症或分裂样精神障碍的诊断标准,年龄 18~50 岁;(2)入组时阳性和阴性症状量表(PANSS)总分大于或等于 60

分;阳性与阴性症状量表兴奋因子(PANSS-EC)评分大于或等于 14 分,其中至少有 2 项评分为 3~5 分;(3)获得受试者或法定监护人的书面知情同意。排除标准:有显著或不稳定的躯体及神经系统器质性疾病者;具有 QT 间期延长及心脏疾病病史者;存在乙醇或药物依赖或乱用者;妊娠或哺乳期妇女或计划妊娠者;入组后查心电图、血常规、生化指标异常者。入组患者共 86 例,分为观察组和对照组。观察组 43 例,男 26 例,女 17 例,平均年龄(28.44±12.63)岁;对照组 43 例,男 20 例,女 23 例,平均年龄(27.57±11.92)岁。两组间性别、平均年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 用药方法 观察组给予注射用甲磺酸齐拉西酮 10~20 mg/次肌内注射,每日总量不超过 40 mg;对照组给予氟哌啶醇针剂 5~10 mg/次肌内注射,每日总量不超过 30 mg。两组药物根据病情 4~6 h 后可重复使用,注射每日不超过 3 次,观察疗程 3 d。治疗中对出现严重失眠者,可合并使用苯二氮卓类药物,出现明显锥体外系症状者可合并使用抗胆碱能药物治疗。观察期内不合合并使用其他抗精神病药。药物具体剂量由经治医师根据临床经验和患者病情决定,对药物不能耐受或过敏者,可随时退出治疗。

1.2.2 评估指标 由另外一位不知道具体用药情况的高年资医师进行疗效和安全性评定。在治疗前和治疗后 72 h 采用 PANSS、CGI-SI 评定症状,采用锥体外系不良反应量表(SAS)、药物不良反应量表(TESS)评定药物不良反应,同时予以血常规、血糖、肝肾功能、催乳素、心电图等检测。于治疗前和治疗后 2、6、24、48、72 h 采用 PANSS-EC 评定兴奋激越症状,并以 PANSS-EC 的减分率作为主要疗效评价指标, PANSS-EC 减分率(%)=(基线分-治疗后评分)/基线分×100%。有效: PANSS-EC 减分率大于或等于 50%;无效: PANSS-EC 减分率小于 50%。

表 2 两组治疗前和各观察点 PANSS-EC 评分比较($\bar{x}\pm s$,分, $n=43$)

组别	治疗前	治疗后 2 h	治疗后 6 h	治疗后 24 h	治疗后 48 h	治疗后 72 h
观察组	20.72±4.24	18.53±5.94 ^b	16.86±5.57 ^d	15.38±6.28 ^d	14.44±4.47 ^d	13.52±3.20 ^d
对照组	19.54±3.81 ^a	17.08±5.82 ^{ac}	16.65±6.19 ^{ad}	14.90±5.76 ^{ad}	13.02±5.49 ^{ad}	12.17±4.53 ^{ad}

^a: $P>0.05$,与观察组比较; ^b: $P>0.05$, ^c: $P<0.05$, ^d: $P<0.01$,与治疗前比较。

2.2 不良反应评定 观察结束时,观察组与药物有关的不良反应发生率为 37.21%(16/43),低于对照组的 53.49%(23/43),差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组常见的药物不良反应为嗜睡、头痛、恶心、口干;对照组常见的药物不良反应为肌强直、静坐不能、嗜睡、震颤、头痛、口干、心动过速。本研究中,心电图异常改变对照组 2 例,观察组 5 例,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组中出现的不良反应严重程度多为轻度,两组患者观察期均没有因治疗相关不良事件而中止治疗的病例。本研究中,两组心电图监测均未观察到 QTc 间期值超过 500 ms 的病例。实验室检测显示,观察结束时,观察组血常规、肝功能轻度异常各 1 例,窦性心动过速 3 例;对照组肝功能轻度异常 1 例,窦性心动过速 4 例,观察期间两组实验室检查结果差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

精神分裂症急性期兴奋激越症状的控制力求迅速、安全、有效,以期平稳过渡到疾病的巩固治疗阶段。在迅速控制患者

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS16.0 软件进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验或秩和检验,重复测量数据采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 两组治疗及随访过程中均无脱落病例。两组治疗前 PANSS 总分、CGI-SI 评分差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 72 h,两组 PANSS 总分及 CGI-SI 评分均显著低于治疗前($P<0.01$),观察组 PANSS 总分与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),CGI-SI 评分显著低于对照组($P<0.05$)。见表 1。PANSS-EC 减分率评估疗效结果显示,观察组有效 21 例,临床总有效率为 49%;对照组有效 16 例,临床总有效率为 37%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组治疗前和治疗后 72 h PANSS 总分及 CGI-SI 评分比较($\bar{x}\pm s$,分, $n=43$)

组别	PANSS 总分		CGI-SI 评分	
	治疗前	治疗后 72 h	治疗前	治疗后 72 h
观察组	89.05±13.59	74.84±11.46 ^b	6.76±2.34	4.86±1.57 ^b
对照组	87.43±12.88 ^a	70.71±10.64 ^{ab}	6.28±2.21 ^a	4.12±1.41 ^{bc}

^a: $P>0.05$,与观察组比较; ^b: $P<0.05$,与治疗前比较; ^c: $P<0.05$,与对照组比较。

两组治疗前 PANSS-EC 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 h 观察组 PANSS-EC 评分与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 6 h 两组 PANSS-EC 评分与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.01$);随着治疗时间的延长 PANSS-EC 评分持续减少。组间比较,两组治疗后 2、6、24、48、72 h PANSS-EC 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

兴奋激越症状方面,冲动行为干预、无抽搐电休克(MECT)治疗、药物治疗等都是临床经常用到的措施。其中氟哌啶醇针剂大剂量肌内注射是过去迅速控制兴奋症状的最常用药物。但近来的研究和临床观察发现,这类药物锥体外系症状明显,且可诱发药源性激越等问题,影响了患者的短期疗效,也不利于长期治疗的延续性,有日渐减少的趋势^[1]。甲磺酸齐拉西酮是第 2 代非典型抗精神病药物,对 D2 受体的拮抗作用可以改善精神分裂症的阳性症状,对 5-HT₂ 受体的拮抗作用则改善了认知缺损、阴性症状及焦虑抑郁症状。研究表明^[3-6],肌内注射甲磺酸齐拉西酮对减少精神分裂症患者的急性兴奋激越行为起效迅速,且不产生极度镇静、焦虑、急性肌张力异常。

本研究采用单盲平行对照研究,在多个观察时间点对注射用甲磺酸齐拉西酮和氟哌啶醇注射液的疗效进行评估。结果显示,两组在控制精神分裂症急性期激越症状方面,观察组在治疗后 2 h PANSS-EC 评分即显著降低,说明齐拉西酮对精神分裂症激越症状起效更快于氟哌啶醇。分析原因可能为注射

用甲磺酸齐拉西酮采用先进辅料技术,应用 β -环糊精钠作为增溶剂,便于齐拉西酮药物分子快速进入血液循环,快速提高其生物利用度使其在肌内注射给药后 1~2 h 达峰,即出现较强镇静作用。本研究中两组在治疗后 6 h 各时间点 PANSS 总分、PANSS-EC 评分及 CGI-SI 评分结果与治疗前比较均出现显著降低,随治疗时间延长,降低更为显著,效果更加明显,说明两种药物对精神分裂症急性激越症状均有较好的疗效;各观察点平行对照研究显示,两组间 PANSS-EC 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),提示两组药物疗效相当,与熊伟等^[7] Meta 分析结果一致。

本研究中对照组总体不良反应发生率显著低于观察组。对照组常见的药物不良反应为嗜睡、头痛、恶心、口干,多为轻度,患者一般能耐受;而观察组的不良反应主要以锥体外系症状为主,发生率较高,且症状较重,常需对症处理。分析齐拉西酮较少引起锥体外系症状的机制可能与甲磺酸齐拉西酮对 5-HT_{2A} 受体的亲和性强于对 DA 受体的亲和性有关^[4]。

综上所述,注射用甲磺酸齐拉西酮能有效治疗精神分裂症急性激越症状,疗效与氟哌啶醇相当,不良反应发生率更低,安全性好,有助于提高患者治疗依从性,为后续治疗提供可靠保障,值得在临床推广使用。

参考文献:

[1] Caine ED. Clinical perspectives on atypical antipsychotics for treatment of agitation[J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67 (Suppl 10):S22-31.

(上接第 4765 页)

in the C6 glioma cell line[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(3):781-786.

[4] Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4):275-284.

[5] Robey RW, Polgar O, Deeken J, et al. ABCG2: determining its relevance in clinical drug resistance[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(1):39-57.

[6] Apáti A, Orbán TI, Varga N, et al. High level functional expression of the ABCG2 multidrug transporter in undifferentiated human embryonic stem cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(12):2700-2709.

[7] Polgar O, Robey RW, Bates SE. ABCG2: structure, function and role in drug response[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(1):1-15.

[8] Therasse P, Arbuck AG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate to the responds of treatment in solid tumer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3):205-216.

[9] Goodell MA, Brose K, Paradis G, et al. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo[J]. *J Exp Med*, 1996, 183(4):1797-1806.

[10] Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, et al. The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype[J]. *Nat Med*, 2001, 7(9):1028-1034.

[2] Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials[J]. *CNS Drug Rev*, 2007, 13(2):137-177.

[3] Cutler AJ, Kalali AH, Weiden PJ, et al. Four-week, double-blind, placebo-and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28 (2 Suppl 1):S20-28.

[4] 房茂胜, 赵靖平, 陈红辉, 等. 精神分裂症急性激越症状的药物治疗[J]. *国际精神病学杂志*, 2010, 37(3):171-174.

[5] Ratner Y, Gibel A, Yorkov V, et al. Effectiveness, safety, and tolerability of ziprasidone for treating schizophrenia patients undergoing usual care: a 12-month, open-label, flexible-dose, naturalistic observational trial [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31 (7):1401-1409.

[6] 陈琦, 薄奇静, 迟勇, 等. 齐拉西酮合并氯硝西泮治疗急性期伴激越精神分裂症患者的对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2012, 22(4):217-219.

[7] 熊伟, 阳中明. 齐拉西酮注射液治疗精神分裂症急性期对照研究的 Meta 分析[J]. *中国实用医药*, 2013, 24(16):31-32.

(收稿日期:2014-06-12 修回日期:2014-08-11)

[11] Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, et al. A multidrug resistance transporter from human MCF27 breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(26):15665-15670.

[12] Hirschmann-Jax C, Foster AE, Wulf GG, et al. A distinct "side population" of cells with high drug efflux capacity in human tumor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(39):14228-14233.

[13] 谢彤, 李力, 黎丹戎, 等. 人肺腺癌 A549 细胞系干细胞相关亚群的分离与鉴定[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(2):84-90.

[14] Doyle LA, Ross DD. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP(ABCG2)[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47):7340-7358.

[15] 王大星, 谢彤. 手术前后 NSCLC 血清 ABCG2 表达水平的变化及临床意义[J]. *中国癌症防治杂志*, 2011, 3(1):56-58.

[16] 胡毅, 冯奉仪, 程书钧, 等. NSCLC 患者血清中乳腺癌耐药蛋白的表达及与化学疗法疗效的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(10):750-752.

[17] 李德龙, 朱雯静, 韩旭, 等. 肝癌干细胞逃避 5-氟尿嘧啶单药杀伤可能是造成化学疗法失败的重要原因[J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(2):126-129.

(收稿日期:2014-06-06 修回日期:2014-08-20)