

帕利哌酮合并阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的疗效评估

敖登格日勒

(内蒙古精神卫生中心精神三科,内蒙古自治区 呼和浩特 010010)

摘要:目的 探讨帕利哌酮合并阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的疗效。**方法** 收集2010年5月至2013年5月在内蒙古精神卫生中心住院的难治性精神分裂症患者60例,采用随机数字表法分为对照组(单一帕利哌酮组)30例及研究组(合用阿立哌唑组)30例。治疗前及治疗后第4、8周末采用PANSS评定临床疗效。采用不良反应量表(TESS)评定药物不良反应。**结果** 两组患者在治疗第4周、第8周后的PANSS评分均有显著降低,但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);对照组的治療有效率90.00%,研究组的治疗有效率93.33%,两者比较差异无统计学意义($\chi^2=0.000, P=1.000$);合用阿立哌唑组的溢乳、静坐不能、闭经、体质量增加等不良反应明显少于对照组,两组比较均差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 帕利哌酮联合小剂量阿立哌唑治疗难治性精神分裂症疗效及耐受性均好,溢乳、静坐不能、闭经、体质量增加等不良反应的发生率较低,兼具疗效和安全性。

关键词:精神分裂症;帕利哌酮;阿立哌唑;乳溢;体重增长

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.043

The efficacy of paricalcitol combined with aripiprazole in the treatment of refractory schizophrenia

Aodenggerile

(Inner Mongolia Mental Health Center, Hohhot, The Inner Mongolia
Autonomous Region 010010, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of paricalcitol combined with aripiprazole in the treatment of refractory schizophrenia. **Methods** A total of 60 patients with refractory schizophrenia hospitalized in Inner Mongolia Mental Health Center from May 2010 to May 2013 were randomly assigned into control group ($n=30$, paricalcitol group) and study group ($n=30$, paricalcitol plus aripiprazole group). The clinical efficacy was evaluated by PANSS before treatment and 4 and 8 weeks after treatment. Adverse drug reactions were evaluated by TESS. **Results** The PANSS scores of the two groups at the fourth week and eighth week after treatment were significantly lower, but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The effective rate of treatment of paricalcitol group was 90% and the effective rate of treatment of paricalcitol plus aripiprazole group was 93.33% ($\chi^2=0.000, P=1.000$). Adverse reactions in paricalcitol plus aripiprazole group, including galactorrhea, akathisia, amenorrhea, and weight gain, were significantly fewer than the control group; the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions** Paricalcitol combined with aripiprazole showed good efficacy and tolerance in the treatment of refractory schizophrenia; it is effective and safe with lower incidence of adverse reactions.

Key words: Schizophrenia; Paricalcitol; Aripiprazole; Galactorrhea; Weight gain

精神分裂症作为一种临床上常见的重性精神疾病之一,其病因尚未完全阐明^[1]。难治性精神分裂症(treatment resistant schizophrenia, TRS)是指使用3种抗精神病药物(3种中至少有2种化学结构不同)、经过足量足疗程治疗或者不能耐受药物副作用未达临床痊愈的患者,近期发现难治性精神分裂症患者所占比例越来越大,其治疗疗效及预后也受到了广泛关注^[2]。现代医学观点认为,对于精神疾病,其治疗目的不能局限于控制精神症状、减少复发,更应该关注患者生活质量的提高^[3]。大量研

究已经表明,服用非典型抗精神病药物能显著降低疾病复发率,并能有效改善精神分裂症患者的社会功能。帕利哌酮缓释片是一种新一代的非典型抗精神病药物,临床作用与利培酮相似,具有良好的改善精神分裂症症状和认知功能的作用,且不良反应较利培酮少^[4]。阿立哌唑作为多巴胺D2和5-羟色胺(5-HT)1A受体的共同的部分激动剂,也是5-HT2A受体的拮抗剂,是一种新的抗精神病药物,有独特的药理特性^[5]。目前有报道发现,阿立哌唑可以降低非典型抗精神病药(如利培酮、帕利哌酮

等)所导致的高泌乳素水平^[6],对阿立哌唑合并帕利哌酮治疗难治性精神分裂症的进行疗效评估,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 5 月至 2013 年 5 月在内蒙古精神卫生中心住院的难治性精神分裂症患者 60 例,采用随机数字表法将所有患者分为对照组(单一帕利哌酮组)30 例及研究组(合用阿立哌唑组)30 例。入组标准:①符合《精神分裂症防治指南》中难治性精神分裂症诊断标准^[7],即使用三种及三种以上抗精神病药物超过 5 年,且足剂量、足疗程仍治疗反应不理想;抗精神病药物的不良反应过大个体不能耐受,或处于维持治疗阶段但病情仍然复发或恶化者。②PANSS 总分≥60 分。③年龄 18 ~60 岁。排除标准:①患有严重器质性疾病及妊娠、哺乳期妇女。②有明显肥胖或同时服用其他可能导致体质量增加的药物。③入组前 2 周内接受过 MECT 治疗的患者。④既往使用过利培酮且足量足疗程治疗无效者。本研究符合伦理学要求,所有患者均为自愿参加,并由本人或其监护人签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 两组患者均停用其他抗精神病药清洗 1 周。研究组口服固定剂量(10 mg·d⁻¹)的阿立哌唑片(上海中西药业,10 毫克/片,生产批号 100403),合用帕利哌酮缓释片(西安杨森公司,生产批号 100123),初始剂量 6 mg·d⁻¹,根据病情调整剂量,每周增加 3 mg·d⁻¹,6 周内剂量范围为 3~12 mg·d⁻¹。对照组口服单一帕利哌酮缓释片治疗,使用剂量同研究组。如在治疗期间患者出现严重锥体外系不良反应可加用适量盐酸苯海索,但不能使用其他抗精神病药。两组患者均需完成 8 周的治疗。

1.2.2 评定量表 于治疗前及治疗后第 4、8 周末对两组患者均进行 PANSS 量表评分以评价治疗疗效,量表评定人员选自受过专门培训的精神科临床

医师。采用不良反应量表(TESS)对所有患者进行药物不良反应的评定。在本研究中所要收集的检查及检验项目包括血、尿常规,电解质,肝肾功能,血糖及心电图等,收集时间点分别在治疗前和治疗后第 4、8 周末。治疗疗效的判断标准为 PANSS 量表减分率 t ,减分率计算公式为 t (治疗前分-治疗后分)/(治疗前分-30)×100%;临床痊愈为 $t \geq 80\%$; $50\% \leq t < 80\%$ 为显著进步;好转的标准为 $30\% \leq t < 50\%$; $t < 30\%$ 为无效^[8]。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。PANSS 评分、年龄等计量资料数采用 t 检验(双侧检验),治疗有效率及不良反应发生例数等计数资料采用 χ^2 检验(连续校正);以 0.05 为检验水准, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 研究组 30 例患者,男性 17 例,女性 13 例,年龄(32.81±4.78)岁;病程范围 1 月至 15 年,病程(5.67±4.21)年;体质指数(BMI)为(60.76±11.23)kg·m⁻²;治疗前 PANSS 总分(90.32±17.61)分。对照组 30 例患者,男性 14 例,女性 16 例,年龄(33.23±5.72)岁;病程范围 1 月至 14 年,病程(6.18±3.67)年;BMI 为(59.85±12.03)kg·m⁻²;治疗前 PANSS 总分(90.45±18.05)分。两组患者在性别、年龄、BMI、病情迁延时间及严重程度等方面均差异无统计学意义($P > 0.05$),且具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者治疗前后的 PANSS 评分结果比较 与治疗前相比,两组患者在治疗第 4 周、第 8 周后的 PANSS 评分均有显著降低($P < 0.01$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗后的不良反应比较 研究组的体质量增加、静坐不能、泌乳、闭经的不良反应明显少于对照组,两组比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。失眠、震颤、焦虑、心动过速的不良反应两组比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg·m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	PANSS/ (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性				
对照组	30	14	16	33.23±5.72	6.18±3.67	59.85±12.03	90.45±18.05
研究组	30	17	13	32.81±4.78	5.67±4.21	60.76±11.23	90.32±17.61
$t(\chi^2)$ 值		(0.601)		0.309	0.806	0.303	0.028
P 值		0.438		0.759	0.424	0.763	0.977

表 2 两组患者治疗前与治疗第 4 周、8 周的 PANSS 评分结果比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后					
			4 周	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	8 周	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	30	90.45 ± 18.05	58.67 ± 17.52	6.920	<0.001	51.54 ± 14.35	9.242	<0.001
研究组	30	90.32 ± 17.61	54.26 ± 16.43	8.819	<0.001	45.41 ± 12.12	11.506	<0.001
<i>t</i> 值		0.028	1.006			1.788		
<i>P</i> 值		0.977	0.319			0.079		

表 3 两组患者治疗后的不良反应比较/例

组别	例数	失眠	震颤	体质量增加	焦虑	心动过速	静坐不能	泌乳	闭经
对照组	30	13	10	8	6	7	5	7	8
研究组	30	9	6	2	4	6	6	1	1
χ^2 值		1.148	1.364	4.320	0.480	0.098	5.000	5.000	5.000
<i>P</i> 值		0.284	0.243	0.038	0.488	0.754	0.025	0.025	0.025

2.4 两组患者治疗有效率的比较 研究组:痊愈 14 例(46.67%),显著进步 9 例(30.00%),好转 5 例(16.67%),有效率 93.33%。对照组:痊愈 13 例(33.33%),显著进步 10 例(25.70%),好转 4 例(13.33%),有效率 90.00%。见表 4。

表 4 两组患者治疗效果的比较

组别	例数	痊愈/ 例	显著进步/ 例	好转/ 例	无效/ 例	有效率/ %
对照组	30	13	10	4	3	90.00
研究组	30	14	9	5	2	93.33
χ^2 值						0.000
<i>P</i> 值						1.000

3 讨论

TRS 的治疗被认为是目前精神疾病的难点之一,目前大约有一半左右的精神分裂症患者在足量足疗程的药物治疗下效果不明显^[9]。既往临床上多以氯氮平治疗 TRS,其中有一定数量的患者取得较好疗效但不良反应较多。近年来随着非典型抗精神病药物的广泛应用,利培酮、帕利哌酮等药物开始应用于对传统抗精神病药抗拒或不能耐受的慢性 TRS 患者且疗效较好,但是仍存在一些不良药物反应^[10-11]。本课题中对研究组运用帕利哌酮和阿立哌唑联合治疗 TRS 并与单用帕利哌酮组相比较,旨在探究合用药物的安全性及是否可以减少药物不良反应,从而提高 TRS 的治愈率。

帕利哌酮缓释片(9-OH-利培酮)是新一代的新型独立非典型抗精神病药物,为选择性的单胺能拮抗剂,同时对 5-HT₂ 受体和 D2 受体有很高的亲和力^[12]。帕利哌酮在肝脏中代谢的分量很少,一定程

度上减少了药物之间的相互作用和对肝脏的损伤^[13]。据研究报道,帕利哌酮可长期、有效地控制精神分裂症患者的精神症状,同时可明显提高患者的社会适应能力^[14]。

阿立哌唑是一种喹啉衍生物,作为一种 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂,同时也是 5-HT_{1A} 受体的拮抗剂,对 H₁ 受体和 M 受体均有轻至中度的阻断作用^[15]。部分研究显示,合用阿立哌唑会降低利培酮等药物对体脂代谢的不良影响,从而减少严重躯体不良反应的发生^[16]。同时国内外类似的研究也提示,加用小剂量的阿立哌唑能有效改善诸多非典型抗精神药物引起的糖脂代谢异常及高泌乳素血症。

本课题的研究结果发现单用帕利哌酮组和帕利哌酮合用阿立哌唑组的患者在治疗有效率及临床疗效之间差异无统计学意义,但是在治疗不良反应方面,帕利哌酮合用阿立哌唑组的体质量增加、静坐不能、泌乳、闭经的不良反应明显少于对照组,且两组比较均差异有统计学意义(*P* < 0.05)。综上所述,帕利哌酮合用阿立哌唑可以改善抗精神病药物导致的高泌乳素血症、体质量增加等不良反应,因此,在临床工作中,若经评估使用对代谢影响较明显的药物时,可合并使用阿立哌唑以降低体质量增加、泌乳等代谢综合征的发生率,从而提高患者对治疗的依从性,减少复发。

参考文献

[1] RIPKE S, O'DUSHLAINE C, CHAMBERT K, et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia [J]. Nat Genet, 2013, 45(10):1150-1159.