

阿立哌唑与氯氮平联合治疗精神分裂症的交互作用

陈 波¹, 黄华利², 李 玲^{3△} (1. 重庆市黔江中心医院药学部 409000; 2. 重庆医科大学附属第一医院药学部 400010; 3. 重庆市妇幼保健院 400013)

【摘要】 目的 探讨阿立哌唑与氯氮平联合治疗精神分裂症的交互作用,以明确两种药物联合治疗精神分裂症时的合适剂量。**方法** 将 2011 年 10 月至 2013 年 5 月于重庆市黔江中心医院诊治为精神分裂症的 97 例患者随机分为 4 组(低剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组、低剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组、高剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组、高剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组),观察比较各组间的疗效和不良反应。**结果** 在改善精神分裂症阳、阴性症状方面,高剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组效果最好,明显优于其余 3 组,低剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组与高剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组疗效适中,低剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组疗效最差。在不良反应方面,高剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组患者发生频率最高,其次为低剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组,发生较少的是高剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组与低剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组,两者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿立哌唑与氯氮平的治疗疗效、不良反应发生率均呈剂量依赖性,在采用上述两种药物联合治疗精神分裂症时,剂量的选择应兼顾药物治疗疗效及不良反应。如患者不良反应严重,可适当下调氯氮平剂量,而阿立哌唑剂量也酌情减量;如患者耐受情况好,可适当上调两种药物剂量。

【关键词】 阿立哌唑; 氯氮平; 精神分裂症; 交互作用; 疗效

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 15. 025 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)15-2105-03

Interaction of aripiprazole combined with clozapine in treatment of schizophrenia CHEN Bo¹, HUANG Hua-Li², LI Ling^{3△} (1. Department of Pharmacy, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University 400010; 3. Maternal and Child Health-Care Hospital of Chongqing, Chongqing 404000, China)

【Abstract】 Objective To discuss the interaction of aripiprazole combined with clozapine in treatment of schizophrenia, in order to make suitable dose of this combination therapy explicit. **Methods** A total of 97 cases of schizophrenia diagnosed in our hospital between Oct., 2011 and May, 2013 were divided into 4 groups (low dose of aripiprazole combined with low dose of clozapine, low dose of aripiprazole combined with high dose of clozapine, high dose of aripiprazole combined with low dose of clozapine, high dose of aripiprazole combined with high dose of clozapine). The results of efficacy and side effects were all recorded and analyzed. **Results** In treatment efficacy, high dose of aripiprazole and clozapine was the best, when compared with other 3 groups ($P<0.05$), low dose of aripiprazole and clozapine was the worst ($P<0.05$). On the other hand, the incidence of side effects was highest in group of high dose of aripiprazole and clozapine, group of high dose of aripiprazole combined with low dose of clozapine and group of low dose of aripiprazole and clozapine were better than others in safety. **Conclusion** The efficacy and side effects of aripiprazole and clozapine are dose dependent, when using these two medicines to treat schizophrenia, the doses should be suitable to make good efficacy and avoid side effects. If the side effects are obvious, the dose of clozapine should be decreased, however, the dose of aripiprazole can be decreased extenuatorily; If the patients can tolerate the treatment, the doses of these two medicine can be increased.

【Key words】 aripiprazole; clozapine; schizophrenia; interaction; efficacy

精神分裂症是指精神活动与周围环境不协调的一类疾病,起病较为缓慢、隐匿,不易被及时发现,患者病程长,治愈率极低,预后极差^[1]。随着医学的进步,越来越多的药物被用于精神分裂症的治疗。氯氮平是苯类抗精神病药,具有强大镇静催眠作用,常用于治疗各种类型的精神分裂症,但其不良反应较多,使其临床应用受到一定的限制^[2]。阿立哌唑是新一代抗精神病药物,对阳、阴性症状均有明显效果,且安全性较氯氮平好^[3]。近年来,有学者提出将上述两种药物联用治疗精神分裂症可能具有较好的效果。本研究拟探讨阿立哌唑与氯氮平联合治疗精神分裂症的交互作用,以明确两种药物联合治疗精神分裂症时的合适剂量,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 10 月至 2013 年 5 月于重庆市黔江中心医院(下称本院)诊治为精神分裂症的 97 例患者为研究对象,其中男 65 例,女 32 例,年龄 17~47 岁,平均年龄(31.52±3.26)岁。所有患者均签署研究相关的知情同意书,且经本院伦理委员会批准。入组标准:(1)符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版(CCMD-3)精神分裂症诊断标准;(2)阳性与阴性症状量表(PANSS)总分大于或等于 60 分;(3)排除严重身体疾病及脑器质性疾病,智能障碍,活性物质依赖,药物过敏等;(4)排除严重心、肝、肾功能不全的患者;(5)患者未服用抗精神分裂症药物时间超过 2 周。将上述 97 例患者随机

分至 4 组即:低剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组(A 组)、低剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组(B 组)、高剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组(C 组)、高剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组(D 组),每组患者例数、平均年龄、性别构成比例、患者病程、首次确诊及再发入院的患者比例等情况差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 所有患者均以阿立哌唑联合氯氮平方案治疗精神分裂症,其中,阿立哌唑初始剂量为 5 mg/d,氯氮平初始剂量为 50 mg/d。治疗 2 周内将 A 组患者的用药调整为阿立哌唑 15 mg/d,氯氮平 200 mg/d;B 组患者用药调整为阿立哌唑 15 mg/d,氯氮平 500 mg/d;C 组患者用药调整为阿立哌唑 30 mg/d,氯氮平 200 mg/d;D 组患者用药调整为阿立哌唑 30 mg/d,氯氮平 500 mg/d,疗程均为 8 周,于治疗后第 4、6 及 8 周用 PANSS 评定治疗效果,并采用不良反应量表(TESS)评定不良反应。上述药物剂量均在一定程度上参照国内同行研究。

1.2.2 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,

采用 χ^2 检验、方差分析明确组间差异是否具有统计学意义,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 组间患者治疗前后 PANSS 评分比较 4 组患者在治疗前阳性症状、阴性症状、一般病理情况及总分的差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有患者采用相应治疗后,分别于治疗后 4、6、8 周评估,发现各组在治疗后各时相点均较治疗前明显改善($P<0.05$)。进一步比较分析发现,在不同时相点(治疗后 4、6、8 周),高剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组效果最好,疗效均明显优于其余 3 组($P<0.05$),B 组、C 组疗效均适中,A 组疗效最差,疗效均明显低于其余 3 组($P<0.05$),具体见表 1。

2.2 组间患者治疗期间不良反应比较 在所有患者接受相应治疗第 8 周后,统计治疗期间出现的不良反应发现,D 组治疗期间患者最易发生不良反应。C 组疗法、A 组疗法的安全性最好,B 组疗法的安全性居中,但较 D 组疗法好,主要的不良反应包括头晕、恶心呕吐、嗜睡、便秘、静坐不能、心动过速及体质量增加,具体见表 2。

表 1 不同组别患者治疗前后的 PANSS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PANSS	治疗前	治疗 4 周后	治疗 6 周后	治疗 8 周后
A 组	24	阳性症状	25.17±3.27	21.05±2.78	17.29±2.04	14.36±2.25
		阴性症状	21.07±4.82	18.55±2.34	16.18±2.69	14.25±2.18
		一般病理	33.97±6.55	29.19±4.70	26.34±3.85	22.69±2.91
		总分	80.21±13.28	68.79±9.86*	59.81±8.62*	51.30±7.07*
B 组	23	阳性症状	25.69±4.83	18.53±2.15	15.19±2.33	12.27±2.54
		阴性症状	20.89±3.73	16.28±2.88	14.94±2.17	11.63±2.05
		一般病理	33.84±6.16	27.04±3.67	22.39±3.02	19.22±2.81
		总分	80.42±12.75	61.85±8.72	52.52±7.71	43.12±6.85
C 组	24	阳性症状	24.91±3.55	19.68±3.08	16.08±2.57	12.64±2.11
		阴性症状	21.53±4.06	15.94±2.63	14.02±2.22	10.80±2.36
		一般病理	34.18±5.98	28.39±3.25	22.76±3.84	19.84±2.19
		总分	80.62±13.02	64.01±7.59	52.86±7.49	43.28±6.12
D 组	26	阳性症状	25.41±4.04	17.17±2.83	14.29±2.01	10.13±1.29
		阴性症状	20.72±4.19	15.01±2.59	13.13±1.74	9.24±1.38
		一般病理	33.63±6.07	25.62±3.32	20.29±2.93	16.38±1.95
		总分	79.76±12.84	57.80±6.22#	47.71±6.84#	35.75±6.23#

注:各组在治疗后各时相点(治疗后 4、6、8 周)均较治疗前明显改善;* 在不同时相点,低剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组患者 PANSS 总分均显著高于其余各组,差异有统计学意义($P<0.05$);# 在不同时相点,高剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组患者 PANSS 总分均显著低于其余各组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 患者治疗期间不良反应统计

项目	A 组	B 组	C 组	D 组
头晕	1	3	2	5
恶心呕吐	2	4	3	6
嗜睡	2	4	2	6
便秘	3	6	4	8
静坐不能	3	5	4	7
心动过速	1	4	2	5
体质量增加	1	5	3	8

3 讨 论

随着社会发展,人们生活节奏明显加快,精神疾病的发生

率较前显著升高,其中,精神分裂症以起病隐匿、致残率高而备受关注。因缺乏对该病的了解,多数患者就诊时病程较长,缺乏有效控制,这可增加疾病的治疗难度,加重精神分裂症造成的能力丧失。为此,寻找有效的治疗手段是近年来精神科医生的工作重点与难点。目前,尽管抗精神病药物种类日益得到丰富,但氯氮平仍被认为是最有效的抗精神分裂症药物,能明显降低精神分裂症患者的自杀风险^[4]。一般认为,氯氮平服用应从小剂量开始,首次剂量为一次 25 mg,每天 2~3 次,逐渐缓慢增加至常用治疗量 200~400 mg/d,高量可达 600 mg/d。由于该药单独使用剂量较大,不良反应明显,主要包括流涎、镇静,心动过速,低血压,粒细胞缺乏等,其临床应用受到了一定限制^[5]。阿立哌唑是第三代非典型抗精神病药物,属喹啉酮衍生物。阿立哌唑是多巴胺系统稳定剂,与多巴胺 D2、D3、5-

HT1A 和 5-HT2A 受体有很高的亲和力,通过对 D2 和 5-HT1A 受体的部分激动作用及对 5-HT2A 受体的拮抗作用抗精神分裂症,对精神分裂症阳性和阴性症状均有显著疗效^[6-7],重要的是,阿立哌唑的不良反应小,是理想的抗精神分裂症药物。查阅文献发现,多数关于阿立哌唑与氯氮平的随机对照研究均认为阿立哌唑与氯氮平在治疗精神分裂症方面疗效相当,但阿立哌唑的安全性明显优于氯氮平^[8-10]。相反,有学者则认为在缓解精神分裂症阳性症状方面,氯氮平效果优于阿立哌唑^[11]。

近年来,有学者提出将上述两种药物联用治疗精神分裂症可能具有较好的效果。在王小红等^[12]的研究中,探讨了低剂量氯氮平联合阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效,结果发现与单纯应用氯氮平相比,低剂量氯氮平联合阿立哌唑并未影响精神分裂症患者阳性症状的缓解效果,所有患者的阳、阴性症状均能得到有效控制,且用阿立哌唑部分替代氯氮平明显有助于缓解患者不良反应,提高了患者治疗的依从性。

在本组研究中,本文将符合条件的患者作为研究对象随机分至 4 组即 A、B、C、D 组,分别接受相应的治疗后笔者发现,所有患者在治疗后 PANSS 评分均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步进行组间比较分析发现,高剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组效果最好,疗效明显优于其余 3 组,差异有统计学意义($P<0.05$),但治疗期间患者最易发生不良反应。低剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平组与高剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组疗效适中,低剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平组疗效最差,疗效明显低于其余 3 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平疗法、低剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平疗法的安全性最好,低剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平疗法的安全性居中,但好于高剂量阿立哌唑+高剂量氯氮平疗法。

本研究还发现,阿立哌唑与氯氮平的治疗疗效、安全性均呈剂量依赖性,在兼顾疗效、安全性的前提下,高剂量阿立哌唑+低剂量氯氮平疗法是治疗精神分裂症的合适选择。如患者不良反应严重,可适当下调氯氮平剂量,而阿立哌唑剂量酌情减量;如患者耐受情况好,可适当上调两种药物剂量。总之,本研究探讨了阿立哌唑与氯氮平合并治疗精神分裂症的交互作用,为该联合疗法的剂量选择提供了依据,有一定的参考价值。

参考文献

[1] 杜能强. 齐拉西酮与奥氮平治疗早期精神分裂症的疗效

(上接第 2104 页)

学杂志,2010,19(5):349-353.
[5] 张士永,毛更生. 支架辅助弹簧圈栓塞治疗颅内复杂动脉瘤效果观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2012,20(1):79-80.
[6] 施正生,罗斌,赵鹏,等. 支架辅助弹簧圈栓塞治疗宽颈动脉瘤的疗效分析[J]. 安徽医学,2011,32(9):1262-1265.
[7] 蒋秋华,张震宇,黄锦庆,等. 支架辅助弹簧圈栓塞治疗颅内宽颈动脉瘤[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2011,16(12):557-558.
[8] 赵瑞,李吻,洪波,等. 支架辅助弹簧圈治疗大脑后动脉复杂动脉瘤的初步经验[J]. 中国脑血管病杂志,2011,8(9):482-486.

及安全性比较分析[J]. 重庆医学,2012,41(28):2938-2939.
[2] Avari J, Mahgoub NA, Exopoulos G S. Adding aripiprazole to clozapine worsened delusions and hallucinations; a case report[J]. J Clin Psychopharmacol, 2011, 31(4):528-531.
[3] Belgamwar R, Bei-Sayeh H G. Aripiprazole versus placebo for schizophrenia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (8):317-321.
[4] Guo X, Fang M, Zhai J, et al. Effectiveness of maintenance treatments with atypical and typical antipsychotics in stable schizophrenia with early stage: 1-year naturalistic study[J]. Psychopharmacology (Berl), 2011, 216(4):475-484.
[5] Mustafa FA. Schizophrenia past clozapine: what works? [J]. J Clin Psychopharmacol, 2013, 33(1):63-68.
[6] Wisniewski C, Robert S. Strategies for transitioning therapy to aripiprazole from other antipsychotics in schizophrenia[J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(7-8):1097-1104.
[7] Russo E, Citraro R, Davoli A, et al. Ameliorating effects of aripiprazole on cognitive functions and depressive-like behavior in a genetic rat model of absence epilepsy and mild-depression comorbidity [J]. Neuropharmacology, 2013, 64(2):371-379.
[8] 李琪勇,李家磊. 阿立哌唑与氯氮平治疗精神分裂症对照研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2006(3):207-208.
[9] 王刚平, 颜瑞. 阿立哌唑与氯氮平治疗精神分裂症对照研究的 Meta 分析[J]. 临床精神医学杂志, 2009(2):90-93.
[10] 韦安枝, 赵兴民, 马德荣. 阿立哌唑与氯氮平治疗精神分裂症临床对照观察[J]. 中国医药科学, 2011(8):85, 108.
[11] 白瑞明. 阿立哌唑与氯氮平治疗精神分裂症对照研究[J]. 中国医学工程, 2011(10):121.
[12] 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.

(收稿日期:2014-01-04 修回日期:2014-03-10)

[9] Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial [J]. Lancet, 2002, 360(9342):1267-1274.
[10] Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(5):427-433.

(收稿日期:2014-01-13 修回日期:2014-03-20)