

# 阿立派唑与利培酮治疗门诊首发精神分裂症的临床研究

沈鉴清, 施剑飞(杭州市第七人民医院, 杭州 310013)

**摘要:**目的 比较阿立派唑与利培酮治疗首发精神分裂症的疗效和安全性。方法 将70例符合CCMD-3和DSM-IV的精神分裂症诊断标准的首发病人随机分为两组,分别给予阿立派唑和利培酮治疗8周。在治疗前及治疗2、4、6、8周时采用阳性症状和阴性症状量表(PANSS)评定临床疗效,副反应量表(TESS)评定副反应。结果 治疗8周后的疗效近似( $P>0.05$ );阿立派唑组和利培酮组的显效率差异无显著性( $P>0.05$ );阿立派唑组的副反应发生率低于利培酮组,且差异有显著性( $P<0.01$ )。利培酮组锥体外系副反应和内分泌改变的发生均明显高于阿立派唑组( $P<0.01$ )。两药的副作用均以轻、中度多见。结论 阿立派唑和利培酮对首发精神分裂症的疗效相当,依从性好,副作用方面有一定的差异。

**关键词:**阿立派唑;利培酮;门诊;首发精神分裂症

中图分类号:R749.300.53

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2006)07-0714-03

## A controlled study on aripiprazole and risperidone in the treatment of schizophrenic patients

SHEN Jian-qing, SHI Jian-fei(*The seventh hospital of Hangzhou, Hangzhou 310013, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To research the therapeutic and side effects of aripiprazole in the treatment of first-run schizophrenic out-patients. **METHODS** 70 schizophrenic patients by CCMD-3 and DSM-IV were randomly allocated to two groups treated with aripiprazole and risperidone for 8 weeks. the positive and negative symptoms scale (PANSS) and the treatment emergent symptoms scale (TESS) were used to evaluate efficacy and adverse effects respectively before and at the ends of 2, 4, 6, 8 weeks of treatment. **RESULTS** The total efficacy rate for the aripiprazole and risperidone groups were 85.71% and 82.86% after 8 weeks. There was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). Incidence of adverse effects in the aripiprazole group was lower than that in the risperidone group ( $P<0.01$ ). The rate of extrapyramidal syndrome and endocrine change were significantly higher in the risperidone group than those in the aripiprazole group ( $P<0.01$ ). While these side effects were not serious. **CONCLUSION** The results suggest that aripiprazole is as effective as risperidone for the treatment of first-run schizophrenia. but two agents have different side effects profile, and patients often had good tolerability for them.

**KEY WORDS:** aripiprazole; risperidone; out-patient; first-run schizophrenia

阿立派唑是一种新型的非典型抗精神病药物,具有临床疗效与传统抗精神病药物相当,副作用较小等特点。本研究采用阳性症状和阴性症状量表(PANSS)评定临床疗效,用副反应量表(TESS)评定副反应,对阿立派唑与利培酮治疗首发精神分裂症的疗效和副反应进行对照研究,以期指导临床用药。

### 1 资料和方法

**1.1 对象** 研究对象为我院2004年11月至2005年10月期间的门诊首发病人,符合CCMD-3<sup>[1]</sup>和DSM-IV<sup>[2]</sup>关于精

神分裂症的诊断标准,年龄在18~55周岁之间,阳性症状阴性症状量表(PANSS)分 $\geq 60$ ,入院前未曾服用过抗精神病药物,并征得家属同意。排除心血管疾病及其他严重躯体和脑器质性疾病者、酒精或药物依赖者、妊娠或哺乳期妇女及有严重的攻击行为或自杀企图者。共70例首发病人,按门诊号的单、双数随机分为阿立派唑组35例和利培酮组35例。阿立派唑组:男15例,女20例,年龄18~50岁,平均( $30.33 \pm 10.53$ )岁,病程1~8个月,平均病程( $4.31 \pm 2.51$ )个月。利培酮组:男16例,女19例,年龄18~49岁,平均( $29.61 \pm$

10.11)岁,病程1~8月,平均病程(4.71±2.65)个月。两组的性别、年龄、病程及入组前的PANSS总分及各因子分均无显著性差异( $P>0.05$ )。

1.2 方法

1.2.1 服药方式 阿立派唑(商品名:博思清,四川康弘集团生产,批号041001)初始剂量为5mg/d,一般7天内增加到10~15mg/d,分两次服用,以后1月内可根据病情调整药物剂量,最大剂量30 mg/d,平均终末治疗剂量(21±2.8)mg/d。利培酮初始剂量为2mg/d,一般7天内可加至4~6mg/d,分两次服用,以后1个月内可调整剂量,最大可至7mg/d,平均终末治疗剂量(4±1.5)mg/d。观察疗程8周。观察期间不可合用其他抗精神病药物。但可酌情使用安定类药物改善睡眠,出现锥体外系副反应时可合用安坦对症处理。

1.2.2 疗效评定 以PANSS减分率评价临床疗效,分别在治疗前及第2、4、6、8周进行评定。PANSS减分率:≥75%为表1 两组治疗前后PANSS评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of PANNS in 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

| 时间   | 阿立派唑组( $n=35$ ) |             |              |              | 利培酮组( $n=35$ ) |             |             |              |
|------|-----------------|-------------|--------------|--------------|----------------|-------------|-------------|--------------|
|      | 阴性症状            | 阳性症状        | 一般病理症状       | 总分           | 阴性症状           | 阳性症状        | 一般病理症状      | 总分           |
| 治疗前  | 24.35±6.51      | 24.63±6.36  | 43.15±12.06  | 92.13±23.05  | 25.17±6.57     | 23.87±7.05  | 42.33±10.59 | 91.37±22.11  |
| 治疗2周 | 18.98±5.22*     | 18.01±5.61* | 31.88±10.77* | 68.87±21.33* | 19.53±6.78*    | 17.18±5.99* | 33.78±9.99* | 70.49±21.77* |
| 4周   | 15.87±7.55*     | 16.13±4.05* | 27.33±8.67*  | 59.33±19.25* | 16.08±7.35*    | 14.27±4.55* | 27.71±8.11* | 58.06±18.81* |
| 6周   | 13.11±6.35*     | 11.64±4.77* | 25.35±8.44*  | 50.10±18.26* | 13.37±5.33*    | 12.33±4.13* | 25.88±8.63* | 51.58±17.23* |
| 8周   | 10.93±4.57*     | 8.72±1.83*  | 20.14±7.25*  | 39.79±12.68* | 10.95±5.31*    | 10.22±4.91* | 20.05±7.01* | 41.22±15.31* |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ,两组间比较 $P>0.05$

Note: \* $P<0.05$  compared with before the treatment,  $P>0.05$  compared with 2 groups

以治疗8周后PANSS减分率来评定疗效。阿立派唑组痊愈15例(42.86%),显著进步8例(22.86%),好转7例(20.00%),无效5例(14.29%),显效率65.71%,有效率85.71%。利培酮组痊愈16例(45.71%),显著进步8例(22.86%),好转5例(14.29%),无效6例(17.14%),显效率68.57%,有效率82.86%。两组比较无显著性差异( $P>0.05$ )。

2.2 副反应

2.2.1 副反应总体情况见表2 两组的副反应多在用药初期出现,一般较轻,病人均可以耐受,多在两周后或经相应处理后减轻或消失。阿立派唑组和利培酮组的副反应总发生率分别为20.00%(7/35)和51.28%(20/35),差异有高度显著性( $P<0.01$ )。

2.2.2 锥体外系反应 包括(肌强直、震颤、静坐不能)发生率的差异有显著性,利培酮组明显高于阿立派唑组(51.28% vs 8.57%, $P<0.01$ )。阿立派唑的锥体外系副反应一般为轻微震颤、肌张力略增高等,且一般发生在剂量25mg/d以上。

2.2.3 内分泌方面的副反应 利培酮组有内分泌改变者(月经改变,内分泌紊乱)明显多于阿立派唑组(47.37% vs 5.00%, $P<0.01$ )。利培酮组有性欲改变也明显多于阿立派唑组(20.00% vs 2.86%, $P<0.05$ )。

2.2.4 体重增加等其他副反应 体重增加阿立派唑组与利

痊愈,≥50%且<75%为显著好转,≥25%且<50%为好转,<25%为无效。以副反应量表(TESS)在治疗前及第2、4、6、8周评定副反应。并在入组前和8周结束时检查血、尿常规,肝、肾功能,血糖,心电图。

1.2.3 统计方法 所有资料的数据在SPSS 10.0软件包中进行多项分析( $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验)。

2 结果

2.1 临床疗效

从表1可见两组在治疗第2周末PANSS总分都显著下降(两组间 $P>0.05$ ,组内前后比较 $P<0.05$ ),表明两药在2周末均已开始起效。两组在治疗后2、4、6、8周PANSS总分、阳性症状分、阴性症状分及一般精神病理症状分与治疗前比较明显下降,差异均有显著性( $P<0.05$ ),表明上述两药对精神分裂症均有效。但两组之间比较差异无显著性( $P>0.05$ )。

培酮组的发生人数为1:5(2.86% vs 14.29%),但 $P>0.05$ 。其余副反应差异无显著性( $P>0.05$ )。

2.2.5 实验室检查均未见异常。

2.2.6 两组均无脱落。

表2 两组副反应发生情况比较

Tab 2 Comparison of side effects in 2 groups treated with aripiprazole and risperidone

| 副反应         | 阿立派唑组     | 利培酮组         |
|-------------|-----------|--------------|
| 出现副反应的总人数   | 7(20.00%) | 20(51.28%)** |
| 头痛          | 7(20.00%) | 3(8.57%)     |
| 失眠、焦虑       | 3(8.57%)  | 2(5.72%)     |
| 体位性低血压      | 1(2.86%)  | 2(5.72%)     |
| 食欲不振        | 3(8.57%)  | 2(5.72%)     |
| 嗜睡          | 1(2.86%)  | 2(5.72%)     |
| 高血压         | 1(2.86%)  | 1(2.86%)     |
| 心动过速        | 2(5.72%)  | 1(2.86%)     |
| 头晕          | 3(8.57%)  | 2(5.72%)     |
| 锥外系副反应      | 3(8.57%)  | 20(51.28%)** |
| 性欲改变(患者主诉)  | 1(2.86%)  | 7(20.00%)*   |
| 月经改变(占女性比率) | 1(5.00%)  | 9(47.37%)**  |
| 体重增加(超过2kg) | 1(2.86%)  | 5(14.29%)    |

注:\*两组比较, $P<0.05$ ; \*\*两组比较, $P<0.01$

Note: \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$  compared with 2 groups treated with aripiprazole and risperidone

### 3 讨论

精神分裂症患者往往需要接受长期的药物治疗,传统的抗精神病药物因其锥体外系副反应和对患者认知方面的损害而难以被接受,利培酮等新型抗精神病药物,尽管疗效不错及对患者的认知损害也能有所改善,但相应的副反应如体重增加既影响形象又易诱发糖尿病、心血管病,内分泌改变导致的月经改变、性欲改变、男性女性化等,也损害患者长期治疗的依从性,从而导致疾病反复与迁延慢性化。

阿立派唑是一种奎诺酮类衍生物,进入国内临床时间不长,国内的相关研究很少,我们对其了解尚不充分。国外文献报道其药理特点与其他抗精神病药物不同,主要为:对多巴胺  $D_2$  受体具有潜在的部分激动活性(部分性突触前  $D_2$  受体激动和突触后  $D_2$  受体拮抗),对五羟色胺  $5-HT_{1a}$  受体存在部分激动活性,对  $5-HT_{2a}$  受体具有拮抗活性。临床前研究发现对中脑边缘区  $D_2$  受体具有拮抗作用,而对中脑皮质区呈部分激动作用,对中脑被盖区  $D_2$  神经元具激动-拮抗作用,并抑制黑质-纹状体通路的多巴胺传递<sup>[3,4]</sup>,由此被称为多巴胺稳定剂。本研究表明,阿立派唑与利培酮在治疗首发精神分裂症时疗效相当(差异无统计学意义)。另外,两组的 PANSS 阳性症状、阴性症状和一般精神病理性症状评分比治疗前均有明显下降,提示该药对精神分裂症的阳性症状、阴性症状等多种精神病症状均有效。该结果与一些国外报道相一致<sup>[5]</sup>。本研究还提示,阿立派唑的副反应在锥体外系、性欲和内分泌方面(临床表现)无论发生率还是严重程度均明显少于或轻于利培酮。与一些相关研究的结果相符<sup>[6,7]</sup>。本研究显示阿立派唑引起体重增加的副反应发生率较利培酮组的低,引起头晕、恶心呕吐、失眠、焦虑、头痛的副反应发生率较利培酮组的稍高,但差异无显著性,并且多发生在治疗开始的 7-10 天,程度轻、中度,约一周左右消失,合用安坦或小剂量的佳乐定可以更快消失。本研究两组病人均无脱落,表明两药临床治疗的依从性都较好。

阿立派唑与利培酮在治疗精神分裂症时疗效相当,且锥体外系副反应、体重增加、内分泌方面(临床表现)的副反应相比更少。阿立派唑的独特药理作用机制虽然不能够完全解释临床研究的结果,有待于进一步研究。但本研究证实了其在门诊对首发精神分裂症的治疗安全有效,有推广意义。

### 参考文献

- [1] 中华医学会精神科分会编. 中国精神障碍分类与诊断标准(第三版). 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-78.
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. July. 1994. 285-286.
- [3] Kikouchi T, Tottori K, Uwahodo Y, *et al.* 7-(4-[2,3-Dichlorophenyl]-1-piperazinyl) butyloxy-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone(OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. J Pharmacol Exp Ther, 1995, 274: 329.
- [4] Semba J, Watanabe A, Kito S, Toru M. Behavioural and neurochemical effects of OPC-14597, a novel antipsychotic drug, on dopaminergic mechanisms in rat brain. Neuropharmacology, 1995, 34: 785.
- [5] Kana JM, Carson WH, Saha AR, *et al.* Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patient with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry, 2002, 63: 763-771.
- [6] Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, *et al.* Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs. placebo in patient with schizophrenia and schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60: 681.
- [7] Marder SR, Mequade RD, Stock E, *et al.* Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. Schizophrenia Res, 2003, 61: 123-126.

收稿日期: 2006-01-21