

国产奎硫平与氯氮平治疗慢性精神分裂症的随机对照研究

马斌方, 潘金灯, 陈立敏(杭州市公安局安康医院, 浙江 杭州 311113)

摘要:目的 比较氯氮平与国产奎硫平(奎的平) 治疗慢性精神分裂症的疗效及安全性。方法 将 83 例慢性精神分裂症患者随机分为奎的平组(42 例) 和氯氮平(41 例), 两药治疗量均为 200 ~ 600mg/d, 疗程为 12 周。疗效指标包括阳性和阴性症状量表(PANSS)、简明精神病评定量表(BPRS); 不良反应指标为治疗时出现的不良反应量表(TESS) 及有关实验室检查。结果 治疗结束时, 两组 PANSS 和 BPRS 评分较入组时均有显著减低($P < 0.01$); PANSS 减分率: 奎的平组为(63.4 ± 24.7)%, 氯氮平组为(64.7 ± 23.1)%; 临床总有效率: 奎的平组为 68.1%, 氯氮平组为 69.6%; 两组疗效差异无显著性。奎的平组的不良反应较氯氮平少, 其中活动减少、便秘、流涎、头晕、体位性低血压的发生率显著少于氯氮平组($P < 0.01$ 或 0.05)。结论 国产奎的平治疗慢性精神分裂症的疗效与氯氮平相似, 某些不良反应较氯氮平轻而少; 是一种相对安全、有效的抗精神病药, 对慢性精神分裂症患者的康复及防止衰退均有积极的意义。

关键词:慢性精神分裂症; 氯氮平; 奎的平

中图分类号: R749.300.53

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2005)06-0510-04

A randomized trial of clozapine and domestic quetiapine for chronic schizophrenic patients

MA Bin-fang, PAN Jin-deng, CHEN Li-min (Hangzhou Police Station Hospital, Hangzhou 311113, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the efficacy and safety of clozapine and quetiapine in treating chronic schizophrenic patients. **METHODS** Patients who met CCMD-3 criteria for chronic schizophrenia were randomly assigned into two groups: quetiapine group ($n=42$) and clozapine group ($n=41$). The range of the two experimental drugs was 200 ~ 600mg/d, the treatment duration was 12 weeks. The PANSS, BPRS, TESS and related lab tests were employed for assessing the effectiveness and side effects. **RESULTS** At the end of treatments, the scores of PANSS and BPRS in both treatment groups decreased significantly compared with baseline ($P < 0.01$), and the decreasing rates on PANSS were (63.4 ± 24.7)% in quetiapine group and (64.7 ± 23.1)% in clozapine group. Total clinical effective rates were 68.1% in quetiapine group and 69.6% in clozapine group, which was no significant difference between two groups. However, patients in quetiapine group reported much fewer side effects than those in clozapine group, especially in the items of reduced activities, constipation, sialorrhea, dizziness and low blood pressure on TESS ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **CONCLUSION** Quetiapine has similar efficacy to clozapine, but has less side effects. Quetiapine is an effective antipsychotic drug with fewer side effects, and significant to rehabilitation and antideterioration of chronic schizophrenic patients.

KEY WORDS: chronic schizophrenia; clozapine; quetiapine

随着新型抗精神病药物奎硫平(奎的平)的问世,国内外对其有效性和安全性进行了大量的研究,该药对精神分裂症的阳性、阴性症状均有良好的疗效,且患者的依从性和安全性均较好,为了探讨国产奎的平和氯氮平对慢性精神分裂症的疗效和安全性,我们开展了这项研究。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 研究对象 为2002年1月~2003年10月在我院住院的精神患者,入院后经二位主治医师以上人员检查,符合CCMD-3关于慢性精神分裂症的诊断标准,既往未服用过二苯二氮䓬类药物,无重大躯体及神经系统疾病史,无严重自杀企图,入组前血常规、尿常规、肝功能、生化、心电图、脑电图检查等无临床意义的异常。

1.1.2 入组前服用过抗精神病药物者予以两周的药物清洗,入组前两周未服用过抗精神病药物者无需清洗,清洗期后所有患者(包括未接受清洗者)的BPRS评分 ≥ 38 分,PANSS总分 ≥ 60 分,对入组后因治疗依从性差、对研究药物过敏,或发现合并严重躯体疾病等非药物原因而中断治疗者予以剔除。严重失眠者夜间可小剂量服用苯二氮䓬类药物,如出现锥体外系不良反应可合并使用苯海索(安坦)。研究期间不合并使用其他任何抗精神病药、抗抑郁药及抗躁狂药。

1.1.3 经过上述筛选共收集病例83例,对入组患者按照入组顺序用随机表单双数办法决定服用奎的平、氯氮平治疗。随机分为奎的平组42例,氯氮平41例。奎的平组男性28例,女性14例,年龄19~64岁,平均(31 ± 18)岁,病程3~21年,平均(7 ± 12)年,入组时BPRS总分为(41.3 ± 10.4)分,PANSS总分为(86.2 ± 17.5)分。氯氮平组男性24例,女性17例,年龄21~61岁,平均(34 ± 16)岁,病程4~26年,平均(9 ± 16)年,入组时BPRS总分为(45.9 ± 12.6)分,PANSS总分为(84.7 ± 11.3)分。上述资料经检验两者差异无显著性。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 奎的平(商品名:启维)和氯氮平均为湖南洞庭药业有限公司生产的片剂,两组患者的起始剂量均为50mg/d,2周内根据患者病情和(或)不良反应渐加至(375 ~

600)mg/d和(275 ~ 500)mg/d,平均为(470 ± 82)mg/d和(327 ± 74)mg/d。

1.2.2 观察指标 在入组时及治疗后第1,2,4,6,8,12周末采用PANSS,BPRS和TESS进行疗效和不良反应评定。疗效判断标准: PANSS减分率 $\geq 75\%$ 为基本痊愈,50% ~ 74%为显著进步,25% ~ 49%为好转,<25%为无变化。PANSS减分率 $\geq 50\%$ 为有效。实验室检查包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图、脑电地形图、血糖、电解质、血压、体重。在入组时、治疗第6周末及治疗结束时各检查一次。

1.2.3 统计分析 全部资料输入电脑,使用SPSS10.0软件包进行统计分析。

2 结果

2.1 疗效评价

2.1.1 奎的平组与氯氮平组各时点PANSS和BPRS评分比较见表1。

从治疗的第2周末至第12周末,奎的平组和氯氮平组的BPRS分、PANSS总分、PANSS阳性症状分、阴性症状分及一般病理症状分与入组时评分比较均有显著性差异($P < 0.01$);但两组间差异无显著性($P > 0.05$),见表1。

治疗第1~8周BPRS分、PANSS总分及阳性症状分、阴性症状分及一般病理症状分的减分率,两组间的差异无显著性($P > 0.05$)。治疗结束时,PANSS减分率奎的平组为(63.4 ± 24.7)%,氯氮平组为(64.7 ± 23.1)%,两者无显著性差异($P > 0.05$)。

2.1.2 有效率 以PANSS总分减分率的分级标准计算临床疗效,奎的平组的有效率为68.1%,氯氮平组为69.6%,两组间无显著差异性,见表2。

2.2 安全性评价

2.2.1 TESS 两组不良反应的发生率见表3。

两组中出现的不良反应多为轻度,除在体重增加方面奎的平组比率大于氯氮平组(两组间无差异性)外,其他不良反应均少于氯氮平组,其中活动减少、便秘、流涎、头晕、体位性低血压差异有显著性或非常显著性($P < 0.05$ 或0.01)。在锥体外系不良反应方面两组无显著性差异。

表1 奎的平组和氯氮平组 BPRS 和 PANSS 量表前后评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of quetiapine group with clozapine group on BPRS and PANSS

组 别	例数	入组时	治疗后					
			第 1 周	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周	第 12 周
BPRS								
奎的平	42	47.2 ± 11.3	46.8 ± 11.2	40.8 ± 10.3	33.8 ± 9.6	30.9 ± 10.1	26.6 ± 8.7	25.4 ± 6.2
氯氮平	41	45.6 ± 10.3	44.6 ± 10.3	39.2 ± 10.1	32.4 ± 9.4	30.0 ± 9.8	26.4 ± 9.3	25.8 ± 8.1
PANSS								
总分								
奎的平	42	88.9 ± 19.7	87.8 ± 18.5	74.0 ± 18.8	61.8 ± 19.7	55.7 ± 19.2	49.6 ± 15.9	47.2 ± 13.2
氯氮平	41	86.2 ± 17.6	85.1 ± 17.4	69.9 ± 18.2	58.5 ± 18.3	53.8 ± 16.9	49.2 ± 16.3	48.6 ± 14.9
阳性症状								
奎的平	42	25.2 ± 7.3	24.7 ± 7.3	19.7 ± 6.1	15.6 ± 7.0	14.2 ± 7.0	12.4 ± 5.1	12.1 ± 4.8
氯氮平	41	25.9 ± 7.4	24.1 ± 6.4	19.6 ± 6.9	15.7 ± 7.3	14.0 ± 6.4	12.6 ± 6.5	11.9 ± 7.5
阴性症状								
奎的平	42	23.8 ± 8.9	22.4 ± 8.9	18.3 ± 8.4	17.8 ± 8.4	15.7 ± 7.8	14.0 ± 6.7	13.4 ± 5.1
氯氮平	41	21.3 ± 8.4	20.8 ± 8.3	17.5 ± 7.8	15.5 ± 6.2	14.8 ± 6.3	13.3 ± 5.9	13.1 ± 5.1
一般病理症状								
奎的平	42	42.2 ± 11.8	41.8 ± 9.6	35.8 ± 10.4	30.5 ± 9.1	27.9 ± 9.3	25.3 ± 7.9	23.1 ± 7.4
氯氮平	41	41.3 ± 10.6	40.5 ± 8.5	34.1 ± 9.9	29.6 ± 8.7	27.4 ± 8.4	25.6 ± 8.1	24.7 ± 6.9

注:经协方差 F 检验,两组间差异无显著性, $P > 0.05$; 经配对 t 检验,治疗后第2周末起评分与入组时比较, $P < 0.01$

Note: No significant differences ($P > 0.05$) between two groups by F test; significant difference ($P < 0.01$) compared with baseline from the second week after treatment by paired - samples T test.

表2 奎的平组与氯氮平组治疗后临床疗效的比较(例数)

Tab 2 Comparison of quetiapine group with clozapine group on total clinical efficacy

组 别	例数	痊愈	显著进步	好转	无变化
奎的平	42	19(44.2%)	10(23.9%)	7(17.7%)	6(14.2%)
氯氮平	41	18(42.9%)	11(26.7%)	8(20.0%)	4(10.5%)

注:括号内为百分率,经检验 $\chi^2 = 0.034$, $P > 0.05$,两组间无显著性差异

Note: No significant differences ($P > 0.05$) between two groups by χ^2 test

2.2.2 实验室检查 奎的平组无白细胞总数降低,氯氮平组有3例白细胞总数降低($3.4 \times 10^9/L$, $3.9 \times 10^9/L$, $2.9 \times 10^9/L$),研究结束后复查均恢复正常。奎的平组4例(9.5%, 4/42)和氯氮平组7例(17.1%, 7/41)有ALT升高,差异无显著性($\chi^2 = 1.03$, $P > 0.05$);经加用护肝药物治疗,研究结束时均已恢复正常。血象、电解质、肌酐、尿素氮等指标均值两组间的比较(经方差检验),差异无显著性。奎的平组2例(4.76%)和氯氮平组4例(9.76%)出现心电图异常(T波改变,ST段下移,Q-T间期延长和房性早搏),氯氮平组多于奎的平组,但差异无显著性($\chi^2 = 0.21$, $P > 0.05$)。

3 讨论

国内一项多年随访结果表明,精神分裂症患者在症状总体功能和社会缺陷总体功能评定中只有48%的人转归好或较好。也就是说有近52%的患者病情呈慢性化和衰退趋势。众所周知,衰退型精神分裂症患者精神活动的各个方面全面受损,社会功能严重减退,常年滞留医院,给家庭和社会带来沉重负担。而衰退型患者出现衰退前常常有多年的慢性化病史,且阴性症状明显,传统抗精神病药物的诸多不良反应特别是锥体外系反应以及对认知功能的损害往往又会加快

表3 奎的平与氯氮平组不良反应症状的比较

Tab 3 comparison of quetiapine group with clozapine group on side effects

不良反应	奎的平组(42)		氯氮平组(41)	
	例数	比率(%)	例数	比率(%)
活动减少	0	0	7	17.0*
失眠	1	2.4	0	0
嗜睡	4	9.5	9	21.9
肌紧张	2	4.76	2	4.8
震颤	1	2.38	2	4.8
扭转痉挛	0	0	1	2.4
静住不能	1	2.38	3	7.3
口干	3	7.14	9	21.9
鼻塞	1	2.38	2	4.8
视物模糊	2	4.76	6	14.6
便秘	3	7.14	11	26.8*
流涎	1	2.38	8	19.5*
恶心呕吐	0	0	5	12.2
头晕	1	2.38	10	24.4 Δ
食欲减退	1	2.38	2	4.8
心动过速	5	11.9	6	14.6
体重增加 ≥ 4 kg	7	16.7	5	12.2
体位性低血压	8	19.0	17	41.5*

注:经 χ^2 检验两组在活动减少、便秘、流涎、头晕和体位性低血压方面有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)

Note: Significant differences ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) between two groups in the items of reduced activities, constipation, sialorrhea, dizziness and low blood pressure by χ^2 test

这一进程^[1]。

奎的平是一种新型抗精神病药,在脑内与 5-HT₂ 受体的亲和力大于 DA 受体,5-HT₂ 与 D₂ 的拮抗比率是 2:1,此比率是非典型抗精神病药物中最高的^[3]。故奎的平能较好的缓解精神分裂症的阴性症状和阳性症状,国内外研究均表明其疗效与典型抗精神病药氟哌啶醇、氯丙嗪与非典型抗精神病药氯氮平、利培酮相当,对各型精神分裂症均有治疗和防止复发的作用,并能改善认知功能;安全性高,锥体外系副反应少,很少引起急性肌张力障碍和催乳素水平升高,尚未见有粒细胞缺乏的报道^[2-8]。

本研究表明,国产奎的平治疗慢性精神分裂症的疗效肯定,其有效率为 68.1%,与氯氮平的有效率(69.6%)接近。对 PANSS 阳性症状量表和阴性症状量表的分析表明,奎的平与氯氮平一样对慢性精神分裂症阳性症状和阴性症状均有良好疗效,第 2 周末均已具有显著性差异。国内外有资料报道^[4,6,8],奎的平治疗精神分裂症在第 1 周末 PANSS 总分、阳性症状分、阴性症状分及一般精神病理学症状分与治疗前相比即有显著性差异,治疗第 2 周时已达好转疗效,这与本研究结果有差异,考虑可能与本研究对象都是慢性患者有关。另外国内有资料报道奎的平治疗精神分裂症对阳性症状的改善先于对阴性症状的改善^[9],与本研究结果不符。通过 PET 对精神分裂症患者活体脑受体的研究已证实了中脑边缘系统多巴胺功能亢进与精神分裂症的阳性症状有关,而阴性症状可能是额叶及前额叶皮质多巴胺活性下降的结果,对 5-HT 受体有拮抗作用的药物可以增加额叶的多巴胺活性,进而改善阴性症状^[10-13]。

本研究还表明,奎的平治疗精神分裂症时 EPS 很少,而且症状轻微,与氯氮平无显著性差异,和文献报道一致^[7]。这可能与奎的平对产生 EPS 的 A9 区黑质纹状体多巴胺神经元拮抗作用较弱有关^[14]。奎的平在活动减少、便秘、流涎、头晕、体位性低血压等方面不良反应明显少于氯氮平,有显著性差异,其他抗胆碱能不良反应如口干、视力模糊也比氯氮平少,体位性低血压虽然也明显少于氯氮平,但是比率达 19%,故临床用药仍需注意。另外,氯氮平组有 1 例扭转痉挛,2 例肌紧张和震颤,这些不良反应临床较少见到,可能与药物剂量较大(1 例 575mg/d,1 例 600mg/d)或个体素质有关,扭转痉挛主要表现为身体扭曲或呈角弓反张,无自主动作。本研究未发现奎的平对血象有影响,对肝功能的影响小,表现为一过的转氨酶升高,其他生化检查与氯氮平均无显著性差异。

综上所述,国产奎的平治疗慢性精神分裂症疗效确切,

不良反应少,安全性高,对防止慢性精神分裂症患者的衰退和康复有积极意义,适合临床应用。

参考文献

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第四版. 北京:人民卫生出版社,2002:405
- [2] 赵靖平,朱荣华编译. 奎的平:一种新的非典型抗精神病药[J]. 国外医学分册,2000,27(1):36.
- [3] 赵靖平,陈晋东,等. 奎硫平治疗精神分裂症随机双盲双模拟对照临床试验[J]. 中国新药杂志,2002,11(2):151.
- [4] Peuskens J, Link CGC. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia [J]. Acta Psychiatry Scand, 1997, 94(4):265.
- [5] Fabre LF Jr, Arvanitis L, Pultz J, et al. Seroquel, a novel, atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patient with chronic and subchronic schizophrenia [J]. Clin Therapeutics, 1995, 17(50):366.
- [6] Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, et al. Quetiapine in patients with schizophrenia: a high and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group [J]. Gen Psychiatry, 1997, 54:549.
- [7] Hellowell JS. Quetiapine: a well-tolerated and effective atypical antipsychotic [J]. Hosp Med, 2002, 63:600.
- [8] 陈晋东,赵靖平,李乐华,等. 国产奎硫平与氯丙嗪治疗精神分裂症的多中心双盲对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(4):196.
- [9] 姚辉,侯钢. 奎硫平治疗精神分裂症临床观察[J]. 临床精神医学杂志, 2003, 13(5):274.
- [10] Tauseher-wisniewski S, Kapur S, Tauscher J, et al. Quetiapine: an effective antipsychotic in first-episode schizophrenia despite only transiently high dopamine-2 receptor blockade [J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63:992.
- [11] Mackay AVP. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine [J]. Br J Psychiatry, 1980, 137:379.
- [12] Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of dopamine: The dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia Psychopharmacology.
- [13] Kay SR, Sandy KR. Interpretation of the positive - negative distinction. In: Kay SR, et. Positive and negative syndroms in schizophrenia: Assessment and research [M]. New York: Brunner/mazel, 1991:194-213.
- [14] 王美娟,刘敏,卢玲,等. 思瑞康与利培酮治疗精神分裂症的对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2000, 10:200.

收稿日期:2004-08-17