

齐拉西酮与利培酮治疗急性期精神分裂症的随机对照研究

熊 辉¹, 李洪毅², 王维勇¹, 彭 志¹ (1. 四川省攀枝花市第三人民医院 617061;
2. 昆明医学院附属第一医院精神科 650032)

【摘要】 目的 比较齐拉西酮和利培酮对急性期精神分裂症患者的疗效和安全性。**方法** 对 90 例精神分裂症急性发作的住院患者, 随机设计使用齐拉西酮(80~120 mg/d, 分两次服用)、利培酮(4~6 mg/d, 分两次服用)治疗 8 周, 疗效评价指标采用阳性症状量表和阴性症状量表(PANSS), 安全性指标采用体质量指数、空腹血糖、心电图 QT 间期以及药物不良反应量表(TESS)来评定。**结果** 在疗效上, 两组有效率分别为 86.7% 和 88.1%, 差异无统计学意义。齐拉西酮治疗阳性症状稍差于利培酮, 治疗阴性症状比利培酮效果要好, 但二者差异均无统计学意义。在安全性方面, 齐拉西酮较少引起静坐不能、体质量改变, 与利培酮相比差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 齐拉西酮和利培酮的疗效相近, 但齐拉西酮比利培酮较少引起静坐不能、体质量改变, 具有安全性方面的优势。

【关键词】 精神分裂症; 齐拉西酮; 利哌立酮; 随机对照试验

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.01.004 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)01-0009-02

Randomized controlled study on ziprasidone and risperidone in treatment of schizophrenia XIONG Hui¹, LI Hong-yi², WANG Wei-yong¹, PENG Zhi¹ (1. Panzihua Mental Hospital, Panzihua, Sichuan 617061, China; 2. Department of Psychiatry, First Affiliated Hospital, Kunming Medical College, Kunming, Yunnan 650032, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of ziprasidone and risperidone in treating schizophrenia. **Methods** All 90 inpatients were randomly assigned to ziprasidone ($n=46$, the averaged dosage was 94.9 mg/d) or risperidone ($n=44$, the averaged dosage was 4.9 mg/d) treatment for 8 weeks. The efficacy was evaluated with the Positive and Negative Symptom Scale(PANSS), the safety was assessed with the Treatment Emergent Symptom Scale(TESS), biochemical index and electrocardiogram. **Results** The response rate were 86.7% and 88.1% in ziprasidone and risperidone groups respectively, the positive and negative symptoms were significantly improved($P<0.05$) after 8 weeks treatment in the two groups. The incidence of adverse events was 31.1% in ziprasidone group and 38.0% in risperidone group. Ziprasidone induced less akathisia and body mass change than risperidone, there is a significant difference between two groups($P<0.05$). **Conclusion** Ziprasidone has the similar therapeutic effect to risperidone in the treatment of schizophrenia, which is safe and generally well-tolerated.

【Key words】 schizophrenia; ziprasidone; risperidone; randomized controlled trial

2001 年美国食品和药品管理局(FDA)批准了齐拉西酮(力复君安)用于精神分裂症的治疗, 该药对 5-羟色胺 2 和多巴胺 2(5-HT₂/D₂)受体具有联合阻断作用, 对 5-HT_{2A} 受体具有特别高的亲和力。为验证齐拉西酮的疗效和安全性, 本文采用随机分组, 以利培酮(维思通)作为对照的方法进行临床研究, 现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2009 年 2 月至 2010 年 1 月在四川省攀枝花市第三人民医院住院诊断为精神分裂症的患者 90 例。

1.1.1 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)精神分裂症的诊断标准;(2)阳性症状量表和阴性症状量表(PASS)总分大于或等于 60 分;(3)急性发作病程在 3 个月内。

1.1.2 排除标准 (1)伴有糖尿病、冠心病、心律失常、重度感染和脑器质性疾病者;(2)有明显酒依赖和其他物质滥用者;(3)妊娠或哺乳期。

1.1.3 分组 共获得 90 例患者, 随机分为:(1)齐拉西酮组 46 例, 男 24 例, 女 22 例, 平均年龄(29.7 ± 8.8)岁, 平均病程(12.9 ± 3.4)个月;(2)利培酮组 44 例, 男 23 例, 女 21 例, 平均年龄(28.4 ± 7.8)岁, 平均病程(13.5 ± 3.7)个月。两组在年龄、性别、病程等方面无显著性差异。90 例患者中 87 例完成了 8 周的临床试验, 脱落率为 3.3%(3/90), 其中利培酮组有 2 例, 1 例为 4 周时减分率大于 50%自动出院失访, 1 例为第 34

天时因体质量增加 5 kg 退出试验, 换用其他药物治疗; 齐拉西酮组 1 例, 因严重的头昏、无力、嗜睡, 第 4 天时主动退出试验。3 例脱落者与完成 8 周治疗的 87 例患者治疗前 PANSS 总分均数差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 试验设计 采用随机分组设计, 用抛硬币法将患者随机分配到齐拉西酮试验组和利培酮对照组进行开放性治疗观察, 共治疗 8 周。

1.2.2 治疗方法 齐拉西酮口服, 每天 2 次, 第 1~3 天 40 mg/d, 第 4~6 天 80 mg/d, 第 7~10 天 100 mg/d, 之后视病情和耐受情况调整剂量, 剂量范围 80~120 mg/d, 平均终末治疗剂量(94.9 ± 14.4)mg/d。利培酮口服, 每天 2 次, 第 1~3 天 2 mg/d, 第 4~6 天 3 mg/d, 第 7~10 天 4 mg/d, 之后视病情和耐受情况调整剂量, 剂量范围 4~6 mg/d, 平均终末治疗剂量(4.9 ± 0.7)mg/d。不预防性使用抗胆碱能药物, 不合并使用其他抗精神病药物, 有睡眠障碍或焦虑时可以使用苯二氮草类药物。

1.2.3 疗效评定 在治疗前和治疗后第 14、28、42、56 天进行 PANSS、药物不良反应量表(TESS)评分, 在治疗前及治疗后第 28、56 天作空腹血糖、体质量测定及心电图检查。PANSS 减分率大于或等于 75%为痊愈; 减分率大于或等于 50%为显著进步; 减分率大于或等于 30%为好转; 减分率小于 30%为无效。减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×

100%；显效率=(痊愈+显著进步)/总病例数×100%；有效率=(痊愈+显著进步+好转)/总病例数×100%。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS PASW statistics 18.0 统计软件对数据进行 χ^2 检验和 t 检验。

2 结 果

2.1 临床疗效 齐拉西酮组痊愈 2 例(4.4%)，显著进步 14 例(31.1%)，好转 23 例(51.1%)，无效 6 例(13.3%)，显效率 35.6%，有效率 86.7%。利培酮组痊愈 2 例(4.8%)，显著进步 12 例(28.6%)，好转 23 例(54.8%)，无效 5 例(11.9%)，显效率 28.6%，有效率 88.1%。齐拉西酮组和利培酮组的显效率 and 有效率差异无统计学意义(χ^2 分别为 0.05、0.04, $P>0.05$)。见表 1。

2.2 PANSS 评分 齐拉西酮组与利培酮组的 PANSS 总分在治疗前后各时点的差异无统计学意义。第 8 周末, PANSS 阳性因子项目评分, 利培酮组得分低于齐拉西酮组, PANSS 阴性因子项目评分, 齐拉西酮组得分低于利培酮组, 但这种差异也无统计学意义。两组治疗前后各评分对比差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2

表 1 两组疗效比较						
组别	痊愈	显著	好转	无效	显效率(%)	有效率(%)
齐拉西酮组	2	14	23	6	35.6	86.7
利培酮组	2	12	23	5	28.6	88.1

2.3 药物不良反应 齐拉西酮组有 10 例出现嗜睡症状, 1 例肌强直, 1 例震颤, 2 例静坐不能; 利培酮组有 2 例嗜睡, 2 例肌

强直, 6 例震颤, 12 例静坐不能。给予苯海索 2 mg, 每天 2 次, 盐酸普奈洛尔 10 mg, 每天 3 次。治疗前后两组空腹血糖、体质量、心电图 QT 间期改变情况见表 3。

表 2 两组治疗前后 PANSS 评分比较($\bar{x}\pm s$)					
治疗时点	PANSS 评分	齐拉西酮组 (n=45)	利培酮组 (n=42)	t	P
治疗前	总分	72.6±5.7	72.1±5.8	0.41	>0.05
	阳性因子分	50.4±7.6	52.3±6.9	1.22	>0.05
	阴性因子分	18.9±8.2	19.7±9.3	0.43	>0.05
治疗 2 周末	总分	62.7±5.4	61.3±5.7	1.18	>0.05
	阳性因子分	41.3±5.4	40.5±5.9	0.66	>0.05
	阴性因子分	14.3±6.4	15.4±6.7	0.78	>0.05
治疗 4 周末	总分	52.7±5.8	51.2±6.3	1.16	>0.05
	阳性因子分	35.9±5.2	36.5±5.6	0.52	>0.05
	阴性因子分	12.6±4.7	13.8±5.2	1.13	>0.05
治疗 6 周末	总分	41.5±7.2	39.7±7.8	1.12	>0.05
	阳性因子分	29.6±4.6	28.2±5.1	1.35	>0.05
	阴性因子分	8.6±4.1	9.9±4.9	1.35	>0.05
治疗 8 周末	总分	32.0±9.9*	29.3±9.5*	1.30	>0.05
	阳性因子分	20.3±3.8*	19.2±3.4*	1.42	>0.05
	阴性因子分	6.2±2.6*	7.1±3.0*	1.50	>0.05

注:与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后空腹血糖、体质量、QT 间期改变比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	n	空腹血糖(mmol/L)		体质量改变(kg)		QT 间期改变(ms)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
齐拉西酮组	45	5.2±0.8	5.3±0.7	56.4±11.8	57.5±10.7	344.3±116.7	352.9±119.4
利培酮组	42	5.0±0.9	5.1±0.8	58.1±10.9	64.5±11.6*	356.7±112.6	362.1±109.9
t	—	1.09	1.24	0.70	2.93	0.50	0.37
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较 * $P<0.05$ 。—表示无数据。

2.4 两组不良反应发生率比较 治疗前两组均无女性闭经, 治疗 8 周后齐拉西酮组无女性闭经, 利培酮组 4 例女性闭经, 临床认为有差异, 但无统计学意义。齐拉西酮组和利培酮组药物不良事件发生率分别为 31.1% 和 38.0%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生率比较[n(%)]				
项目	齐拉西酮组(n=45)	利培酮组(n=42)	χ^2	P
嗜睡	10(22.2)	2(4.8)	5.57	<0.05
肌强直	1(2.2)	2(4.8)	0.004	>0.05
震颤	1(2.2)	6(14.3)	2.80	>0.05
静坐不能	2(4.4)	12(28.6)	9.36	<0.05
女性闭经	0/22(0.0)	4/21(19.0)	2.64	>0.05
合计	14(31.1)	16(38.0)	0.21	>0.05

3 讨 论

经过多年临床实践, 利培酮的疗效得到了大家的公认, 但

很多研究发现利培酮有锥体外系反应, 有导致体质量增加的不良反 应^[1], 女性还可以引起催乳素水平增高和闭经^[2], 对血脂、血糖的代谢也有一定的影响^[3-4]。因此迫切需要找到一种疗效确切、可以避免利培酮上述不良反应的药物。齐拉西酮随之应用于临床, 其对 5-羟色胺 2 和多巴胺 2(5-HT₂/D₂)受体具有联合阻断作用, 对 5-羟色胺 2A(5-HT_{2A})受体具有特别高的亲和力。对 5 羟色胺 1A(5-HT_{1A})和 5 羟色胺 1D(5-HT_{1D})受体也具有亲和作用, 对 5-HT_{1A}具有激动作用, 对 5-HT_{1D}具有拮抗作用。研究发现, 齐拉西酮能有效治疗精神分裂症的阳性症状和阴性症状, 没有明显的锥体外系不良反应, 很少引起体质量增加, 对糖脂代谢没有明显的影响, 对女性月经也没有明显影响, 因此疗效肯定且耐受性好, 可以作为治疗精神分裂症的一线用药。

本研究显示, 齐拉西酮治疗精神分裂症的疗效与利培酮相当, 同样对精神分裂症的阳性症状和阴性症状均有明显疗效, 在每个访视点两组症状改善没有统计学差异, 有效率分别为 86.7% 和 88.1%, 与陈青等^[5]报道的 81.25%、徐国洪^[6]报道的 85.7% 相近。从表 1 数据可以看出, 齐拉西(下转第 13 页)