

[文章编号] 1007-7669(2011)09-641-09

齐拉西酮治疗精神分裂症临床应用指导建议

黄继忠¹, 江开达¹, 司天梅², 贾福军³, 梅其一⁴, 郝伟⁵, 李凌江⁵, 赵靖平⁵, 王刚⁶

(1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; 2. 北京大学精神卫生研究所, 北京 100083; 3. 广东省人民医院 广东省精神卫生研究所, 广东 广州 510120; 4. 苏州市广济医院, 江苏 苏州 215008; 5. 中南大学湘雅二医院 精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011; 6. 北京安定医院, 北京 100088)

[关键词] 齐拉西酮; 精神分裂症; 药物疗法; 治疗学

[摘要] 精神分裂症是一组临床表现复杂、病程迁延的严重损害患者社会功能的致残性脑病, 患者常需要长期药物治疗。新型第二代抗精神病药进入临床后, 因能同时有效治疗阳性症状、阴性症状、认知损害和心境症状, 改善社会功能, 已成为一线治疗选择。齐拉西酮作为新型第二代抗精神病药, 在临床使用中具有疗效明确、不良反应相对较少和改善患者功能的特点, 但在临床应用中要求医生在使用方法和治疗学原理方面掌握更为全面的知识和技能。本文重点介绍近年来国内外在齐拉西酮临床应用中的治疗学研究和经验, 结合笔者的观点, 为广大精神科临床医生提供更为合理的用药方法, 进一步改善患者的治疗结局。

[中图分类号] R749 [文献标志码] A

Clinical therapeutic recommendation on ziprasidone in treatment of schizophrenia patients

HUANG Ji-zhong¹, JIANG Kai-da¹, SI Tian-mei², JIA Fu-jun³, MEI Qi-yi⁴, HAO Wei⁵, LI Ling-jiang⁵, ZHAO Jing-ping⁵, WANG Gang⁶

(1. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, SHANGHAI 200030, China; 2. Institute of Mental Health, Peking University, BEIJING 100083; 3. Guangdong General Hospital, Guangdong Provincial Institute of Mental Health, Guangzhou GUANGDONG 510120, China; 4. Suzhou Guangji Hospital, Suzhou JIANGSU 215008, China; 5. Institute of Mental Health, the Second Xiangya Hospital of Centre South University, Changsha HU-NAN 410011, China; 6. Beijing An Ding Hospital, BEIJING 100088, China)

[KEY WORDS] ziprasidone; schizophrenia; drug therapy; therapeutics

[ABSTRACT] Schizophrenia is a group of disabling brain diseases with complex clinical manifestation, devastated personal and social functioning and chronic course. The patients with schizophrenia are usually required long-term antipsychotics treatment. Up to date, the second generation antipsychotics (SGAs) become the first line choice of the treatment of schizophrenia due to their broad spectrum treatment targets, benign adverse

[收稿日期] 2011-08-30 [接受日期] 2011-09-16

[作者简介] 黄继忠 (1961—), 男, 上海人, 主任医师, 主要从事精神疾病的治疗和临床精神药理学研究, Phn: 86-21-6438-7250, E-mail: junghjz@yahoo.com.cn

reactions and social function improvement. Ziprasidone, an novel SGAs medication, has utilized in clinical practice for 5 years in China and remarkably improved positive symptoms, negative symptoms cognitive impairment and affective symptoms in the treatment of the schizophrenia. Compared with the other SGAs, the application of ziprasidone require the clinicians to prehension more systematic knowledge of psychopharmacology and therapeutics.

随着第二代抗精神病药物的问世和近 10 年来其在全球范围成为精神分裂症等精神病性障碍的一线治疗选择用药, 对精神分裂症的治疗目标不再仅限于控制其阳性症状, 而是更多地着眼于全面改善精神分裂症阳性症状、阴性症状、认知损害、心境症状和社会功能的恢复。第二代抗精神病药的作用机制、疗效评估和治疗学方法与第一代抗精神病药相比, 要求医生具有更为扎实的精神药理学理论基础和实践经验, 要求医生不断学习和了解循证医学和临床治疗学的知识和进展。

齐拉西酮是近年来应用于精神科临床实践的一种新型第二代抗精神病药, 为了帮助广大精神科医生尽快掌握齐拉西酮的临床使用方法, 及时处理治疗过程中可能遇到的相关问题, 使患者有可能获得理想的疗效和功能恢复, 我们结合国内外最新临床研究和专家临床经验撰写了本文, 希望能为广大精神科医生提供专业帮助。

药理学、药动学特点^[1-5]。

1 药动学特点与药物间相互作用 齐拉西酮口服后经胃肠道吸收良好, 分布广泛, 6~8 h 达血浆峰浓度, 1~3 d 达到稳态血浓度, 血浆蛋白结合率大于 99%, 表观分布容积为 $1.5 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$, 餐时服用 20 mg 的绝对生物利用度约为 60%, 食物能增加本品的吸收约 2 倍。平均终末半衰期 ($t_{1/2}$) 约为 7 h, 平均表观清除率为 $7.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。齐拉西酮口服后主要经肝脏充分代谢, 仅少量原型药经尿液 (<1%) 和粪便 (<4%) 排泄。齐拉西酮主要经 3 种代谢途径消除、生成 4 种主要可循环代谢产物: 苯并异噻唑 (BITP) 亚砷、BITP-砷、齐拉西酮亚砷和 S-甲基-二氢齐拉西酮。经尿液和粪便排泄的药物分别约为 20% 和 66%, 血清中原型齐拉西酮约为 44%。氧化代谢齐拉西酮的细胞色素 P450 (CYP450) 酶主要是 CYP3A4, CYP1A2 的作用较弱。不到 1/3 的齐拉西酮经 CYP450 氧化代谢消除, 因此药物间相互作用风险较小。年龄、性别和种族对齐拉西酮药动学无影响, 不需据此调整剂量。吸烟与否对齐拉西酮的药动学无影响。齐拉西酮代谢率高, 经肾分泌的原型药物低于

1%, 单独肾损伤对齐拉西酮的药动学无明显影响, 不需根据肾功能损伤程度调整用药剂量。齐拉西酮主要经肝脏清除, 肝损伤导致齐拉西酮药-时曲线下面积增加。

2 精神药理学特点 齐拉西酮具有独特的多受体结合的特征, 与其他第二代抗精神病药相比, 齐拉西酮的受体结合特点: (1) 齐拉西酮与 5-HT_{2A}/D₂ 受体亲和力的比值最高, 临床上锥体外系症状发生率低, 并能改善精神分裂症的阴性症状。(2) 齐拉西酮与 5-HT_{2C}/D₂ 受体亲和力的比值最高; 阻断 5-HT_{2C} 受体可以使皮质的多巴胺 (DA) 和去甲肾上腺素 (NE) 释放脱抑制, 因而增强了这些脑区部位的 DA 和 NE 的释放, 有助于改善认知症状和情感症状, 与临床试验中观察到的齐拉西酮能改善精神分裂症患者的认知和情感症状相一致。(3) 与 5-HT_{1A}/D₂ 受体亲和力的比值最高, 与它调节精神分裂症的许多非精神病症状有关, 如焦虑、抑郁、敌对、认知和工作记忆障碍、社会适应不良等。(4) 齐拉西酮具有独特的 5-HT_{1D} 受体拮抗作用, 这预示它对精神分裂症的情绪和情感症状的有利作用。(5) 齐拉西酮还具有独特的单胺转运体拮抗作用, 齐拉西酮抑制 NE 和 5-HT 再摄取的能力与米帕明和阿米替林相似。(6) 齐拉西酮对 α_1 肾上腺素受体、组胺 H₁ 受体、毒蕈碱 M₁ 受体的亲和力低; 对 α_1 肾上腺素受体的亲和力低意味着它较少引起直立性低血压和镇静。胆碱能受体的拮抗作用主要与药物的不良反应有关, 中枢的抗胆碱能不良反应包括恶化认知功能和谵妄, 外周的抗胆碱能不良反应包括口干、便秘、视物模糊和体重增加。而齐拉西酮与毒蕈碱 M₁ 受体的亲和力很低提示发生上述不良反应的可能性较小。对组胺 H₁ 受体的低亲和力可能解释了齐拉西酮对体重基本没影响的特点, 有关受体结合力的研究提示对 H₁ 受体的阻断与体重增加密切相关。齐拉西酮在临床试验中显示的疗效和耐受性与它的受体结合特征基本相一致。

齐拉西酮的临床适用人群

1 全球及中国的临床适应证 2001 年经美国 FDA

批准上市用于精神分裂症的治疗, 齐拉西酮适用于治疗急性、慢性精神分裂症和分裂-情感性精神障碍以及其他疾病伴发各种精神病性症状, 包括明显的阳性症状(如幻觉、妄想、思维紊乱、敌意和偏执等)和阴性症状(如反应迟钝、情绪淡漠以及社交退缩、少语等), 也可以减轻与精神分裂症有关的情感症状(如抑郁、负罪感、焦虑等)^[6, 7]。目前在全球范围获得的临床适应证许可见表 1。

表 1 齐拉西酮的主要临床适应证

适应证	美国	欧洲	中国
精神分裂症	✓	✓	✓
双相 I 型障碍: 躁狂或混合发作	✓	✓	
双相 I 型障碍: 维持治疗的辅助用药(与锂盐或丙戊酸钠合用)	✓		
青少年(10~17岁)双相 I 型障碍: 躁狂或混合发作		✓	

2 临床适用人群 临床医生在日常医疗实践中如果能够正确掌握齐拉西酮的精神药理学特点、合理应用于合适的患者, 将会给患者带来从临床症状缓解到社会功能恢复的更大获益。齐拉西酮在中国的临床适用人群为精神分裂症患者, 主要包括以下几类患者:

2.1 首次发作患者/慢性病程急性发作患者^[1, 6] 首次发作精神分裂症患者对缓解病情、回归社会的需求特别迫切, 患者家属对治疗的期望较高。慢性病程急性发作患者首先需要快速控制其症状并同时兼顾长期治疗疗效及风险, 医生应当在患者急性期时就充分考虑到药物治疗的长期依从难易程度和长期治疗可能对体重、代谢等方面的严重影响, 全面衡量和个体化原则来选择合适的药物。精神分裂症患者反复发作或不断恶化的比率较高, 慢性病程急性发作者也很多。反复发作或不断恶化的患者可以出现严重人格缺陷和社会功能明显下降或丧失, 临床上呈现为不同程度的功能残疾状态, 齐拉西酮能有效控制急性发作和持续缓解精神分裂症各种症状, 已经成为首发患者和慢性病程急性发作患者首选的治疗药物。

2.2 年轻患者或女性患者^[2, 6, 8] 年轻患者或女性患者出于对社会功能恢复、生活质量改善方面有更多的考虑, 对于药物治疗的普遍要求是: (1) 药物安全、有效; (2) 体重、代谢等方面的影响小; (3) 锥体外系症状、嗜睡乏力等方面的不良反应少。齐拉西酮已被多项研究证实是目前对体重、血脂、血糖等代谢指标影响最小的抗精神病药物, 对于内分泌的影响也非常少见, 在锥体外

系症状、嗜睡乏力方面的不良反应相对较轻, 是临床疗效、安全性和耐受性相对平衡的药物, 用于治疗年轻患者或女性患者更为适合。

2.3 功能恢复、回归社会愿望迫切的患者^[1, 6, 7]

齐拉西酮在控制各种精神症状的同时给患者带来的不良反应较小, 对于患者精神症状改善后回归社会具有良好的促进作用, 所以对于那些对功能恢复要求高的患者比较合适。

2.4 伴有代谢相关疾病、肥胖或相关家族史的患者和长程治疗中因出现代谢、体重问题需要换药的患者^[1, 2, 6, 7] 当决定开始使用抗精神病药治疗时, 那些已经伴有代谢疾病、肥胖或相关家族史的患者, 对代谢、体重等不良反应的耐受性较差, 医生在选择药物时首先应该考虑患者对相关不良反应的耐受性问题, 此时, 齐拉西酮是比较理想的用药选择。

精神分裂症是一组慢性疾病, 患者需要长期药物治疗, 而某些抗精神病药特别是一些第二代抗精神病药物在长期应用中对患者的代谢指标影响非常显著, 且随着治疗时间的延长, 负面的影响会逐渐加重。因此, 对于在慢性治疗过程中因代谢、体重问题对药物不能耐受的患者, 齐拉西酮是最佳的换药选择。换药后能够保证疗效、安全性、耐受性的相对平衡, 以获得最佳的治疗获益/风险比。

临床疗效评估与使用方法

1 临床疗效评估

1.1 临床疗效研究^[1, 2, 7-9] 在一些大样本临床对照研究中发现, 齐拉西酮对阳性症状和阴性症状都有效, 疗效均显著优于安慰剂, 与氟哌啶醇相近。一项为期 28 d 的双盲随机对照研究比较了齐拉西酮 (40 或 120 mg·d⁻¹) 和安慰剂治疗 139 名精神分裂症或分裂-情感性障碍患者的疗效。研究结果显示: 齐拉西酮 120 mg·d⁻¹ 治疗组简明精神病评定量表 (BPRS) 总分减分超过 30% 的患者占 48.8%, 显著高于齐拉西酮 40 mg·d⁻¹ 治疗组 (37.2%) 或安慰剂组 (25.5%); 各组治疗后临床整体印象严重性 (CGI-S) 得分为 1 分至 2 分的比例分别为 33.3%、20.9% 和 12.8%。另一项对 294 名精神分裂症患者的随机、双盲、安慰剂对照的研究结果显示, 齐拉西酮降低了 1 年内的精神分裂症的复发率 (治疗组仅 6%, 安慰剂组为 35%)。齐拉西酮治疗组患者的阴性症状和社会功能在研究期间有持续改善。一项对精神分裂症病情稳定的患者

的转换用药研究, 以安慰剂作为对照, 为期1年, 患者随机转换为齐拉西酮或安慰剂, 结果认为, 齐拉西酮能明显减少复发。最近发表了对10项共计1395例精神分裂症患者从其他抗精神病药转换为齐拉西酮治疗的临床研究的汇总分析认为, 无论是从第一代抗精神病药还是第二代抗精神病药转换为齐拉西酮, 所有研究都支持转换齐拉西酮治疗能进一步保证疗效的改善和维持, 包括学习、记忆和注意及执行功能等认知水平和社会能力的改善, 同时还使耐受性得以改善, 如心血管、体重、脂质代谢指标在短期和长期治疗中获益。

此外, 齐拉西酮治疗双相情感障碍也有非常好的研究数据支持, 一些医生已有相应的临床体验。因目前中国尚未批准齐拉西酮的相关适应证, 所以暂不做阐述。

1.2 有效剂量范围的变化^[3, 10, 11] 齐拉西酮治疗剂量随着上市后研究和临床实践经验的积累, 有效治疗剂量范围从上市时的40~160 mg·d⁻¹改变为80~200 mg·d⁻¹, 目前欧盟和美国的推荐治疗剂量都认为120~160 mg·d⁻¹是大多数患者最为常用的有效剂量, 低于80 mg·d⁻¹被认为无效或难以达到有效的治疗结果, 且因为在低剂量时5-HT_{2C}受体的高亲和力易致激活性症状出现, 在临床实践中因治疗剂量不足或不恰当将会影响治疗疗效的观点已被大多数专家所认同。

1.3 疗效评估及影响因素^[1, 6, 8, 10, 11] 在临床实践中, 对于疗效的评估既可以采用症状量表的减分变化来测评疗效(临床研究或试验中常用), 也可以由经治医生根据临床情况变化进行经验性判定(临床实践中常用)。通常根据临床症状及其严重程度的变化将疗效分为“有效”、“部分有效”、“无效或恶化”。“有效”是指患者经过某种治疗后临床症状获得明显改善或疾病严重程度明显减轻, 但须强调的是有效并不意味着临床症状消失或痊愈; 反之, 患者经过某种治疗后临床症状未能获得任何改善甚至加重, 则定义为“无效或恶化”; “部分有效”是指患者经过某种治疗后临床症状获得相对有限的改善或疾病严重程度有所减轻但不足以充分肯定这种治疗对该患者的明确疗效, 而需要临床医生做出进一步治疗方案的调整来保证疗效的明确改善。

对于临床疗效的评估, 除了以上的临床内容外, 还应针对患者的个体情况, 分别从患者的药理学特点(吸收、分布、代谢和清除、生物利用

度和半衰期)、药效学特点(药物作用部位的受体亲和力和内在活性)和个体潜在的生物学反应(遗传、年龄、疾病病程与严重程度、环境支持)等进行必要或可能的分析研究, 才能使某种治疗能最大可能地适用于某一个患者从而获得最佳治疗效益。

2 临床使用方法及相关问题的处理

2.1 起始剂量、目标剂量和服药时间的确定^[10-12]

不同临床亚型、患者个体素质, 不同病程和以往治疗经历决定了目标治疗剂量的差异。一般情况下, 齐拉西酮片剂在餐中或餐后即予口服吸收更佳, 口服起始剂量为40~80 mg·d⁻¹, 剂量可以在1 wk内逐渐加至120~160 mg·d⁻¹。大多数患者应尽量从小剂量开始, 并在1~2 wk内逐渐增加到目标治疗剂量范围120~200 mg·d⁻¹。

对首次发作患者而言, 因属药物易感人群, 通常齐拉西酮的起始剂量应从小剂量40 mg·d⁻¹开始, 1 wk内加至目标剂量120 mg·d⁻¹, 分别在午餐和晚餐后分2次立即服用; 如果患者在用药后出现白天思睡或过度困倦, 可将午餐与晚餐时服药剂量适当调整, 即午餐时40 mg, 晚餐时80 mg; 如果患者存在兴奋激越或焦虑不安等急性期症状时, 应同时联合使用苯二氮䓬类如劳拉西泮(2~6 mg·d⁻¹)或氯硝西泮(4~12 mg·d⁻¹)和/或肾上腺素β-受体阻滞药如普萘洛尔(20~60 mg·d⁻¹), 将有利于齐拉西酮治疗的建立和精神症状的及时控制。

对复发患者而言, 相对耐受性要比首发患者强, 通常起始剂量可从40~80 mg·d⁻¹开始, 1 wk内加至目标剂量160~200 mg·d⁻¹, 分别在午餐和晚餐后分2次立即服用; 如果患者在用药后出现白天思睡或过度困倦, 可将午餐与晚餐时服药剂量适当调整, 即午餐时60~80 mg, 晚餐时80~120 mg; 如果治疗中出现静坐不能或类帕金森症时, 应及时给予肾上腺素β-受体阻滞药或抗胆碱能药物如苯海索(2~6 mg·d⁻¹)。随着治疗滴定的完成, 在至少3~4 wk的治疗后, 通过对疗效和耐受性的评估来进一步调整目标剂量, 原则上以获得疗效和耐受性的最大优化为目标, 根据患者的不同情况或加量或减量, 其中必须充分考虑到患者的主观感受和可接受性, 最终达到疗效优化和依从性建立的目的。

对急性期患者而言, 既可以是首次发作, 也可以是以往病情已经稳定后又再次复发而表现为

各种精神分裂症活动性症状。急性期治疗的首要目标是缓解或减轻有关疾病的最严重症状,特别是病理性兴奋/激越、敌对和加重的精神病性症状,激越和敌对等行为症状常与阳性症状相伴,通常作为急性期住院治疗优先考虑的治疗目标。急性期治疗的另一个目标是制订一个短期治疗计划和提出出院后长期巩固维持的基本原则,几乎对所有急性发作的精神分裂症患者都应给予抗精神病药治疗。一经诊断,药物治疗应尽早实施,如果治疗中获得明显的临床改善而不良反应较少,那么,这些患者在急性发作缓解后就更有可能继续药物治疗。因此,在治疗开始就能选择一种合适的抗精神病药并保持合理的治疗剂量就成为关键,这种选择的关键是找到抗精神病药物和剂量在疗效和不良反应之间的最佳平衡点,同时能尽快有效控制急性期主要症状。齐拉西酮的起始剂量大多为 $40 \sim 80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, $4 \sim 7 \text{ d}$ 内达到目标剂量 $120 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,非常重要,此类患者应从治疗开始即同时联合使用苯二氮草类如劳拉西泮($2 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)或氯硝西泮($4 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)和(或)肾上腺素 β -受体阻滞药如普萘洛尔($20 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),直至急性期症状获得有效控制后逐渐停用苯二氮草类药物,而肾上腺素 β -受体阻滞药可继续与齐拉西酮合用,以避免治疗中可能出现的静坐不能等锥体外系症状发生。肾上腺素 β -受体阻滞药禁用于支气管哮喘及器质性窦性心动过缓患者。在急性发作的严重症状需要快速控制时,还可选择齐拉西酮肌内注射方式给药,通常剂量为 $10 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

相对于急性期患者,慢性稳定期或残留期患者的用药可以更从容一些,在充分评估使用齐拉西酮的必要性和合理性之后,确定起始剂量和目标剂量, $1 \sim 2 \text{ wk}$ 内完成剂量滴定和治疗药物的转换。一旦选择齐拉西酮治疗并达到合适目标剂量时,通常应至少连续使用 3 wk 以上而不要轻易换药,抗精神病药的最佳疗效在大多数病例中通常一直要到出院后才能显现。因此,住院治疗和出院后门诊治疗应尽可能续以贯之。

2.2 巩固治疗和维持治疗的剂量策略^[2,7,11]在完成急性期治疗目标后,患者即进入巩固治疗和维持治疗阶段,巩固期患者精神病性症状等急性期症状获得基本缓解,但极易因环境应激、心理应激或药物变化而复燃,须保持稳定数月后才能进入维持期。事实上,只有24.8%的患者能在2次发

作间隙完全缓解,通常都有阴性症状相伴,17%患者在发作缓解后伴随焦虑和抑郁症状,11%患者长期存在精神病性症状,而处于维持期治疗的患者通常存在慢性精神症状,而极少能完全痊愈,维持期治疗要求临床医生尽可能减少精神病性发作的风险和处理各种持续存在的精神症状。

新型第二代抗精神病药在维持治疗和复发预防方面具有较显著的优势,一些临床研究均支持新型第二代抗精神病药特别是不影响体重和糖、脂代谢的药物如齐拉西酮等更适合于长期治疗。迄今尚未有公认的针对新型第二代抗精神病药维持治疗剂量的调整方法,部分原因与这些药物较少引起锥体外系不良反应有关,但其中有些药物仍存在镇静、体位性低血压和体重增加,维持治疗时适当减少剂量可能还是有益的。齐拉西酮维持期剂量目前尚无统一标准,在巩固期治疗时强调应与急性期治疗时保持一致的治疗剂量,以免导致症状复燃,多数专家或治疗指南建议尽可能保持接近于急性期的治疗剂量。

2.3 转换用药问题及处理方法^[9,12]疗效不理想或耐受性问题是临床实践中转换用药的主要动因。我们在临床实践中经常遇到的问题是患者在接受某种抗精神病药足量、足疗程治疗后,并未产生临床医生所期待的疗效反应,或因发生某些令患者难以耐受的不良反应如体重明显增加、高泌乳素血症、锥体外系症状、代谢障碍、过度镇静和性功能异常而不得不考虑中断原治疗药物而转换为另一种药物治疗。

2.3.1 转换用药的主要影响因素抗精神病药转换用药时必须考虑如下因素:疾病的严重程度、以往药物治疗的疗效及耐受性、患者对药物治疗的信心、新的治疗药物可能预估的不良反应、新的治疗药物与转换前所用药物在药理学特性(如受体作用、药物间相互作用、药物间效价剂量)的区别、患者的治疗环境(家庭及社会支持)、新的给药方案与疗效预判等等。

2.3.2 转换用药的时机和方法通常认为最佳转换用药的时机为:因病情复发而住院治疗、门诊治疗期间病情相对平稳(无严重兴奋激越)、患者愿意接受换药及良好的社会支持。

在使用齐拉西酮作为替换其他抗精神病药物的新的治疗药物时,大多采用交叉滴定方法完成治疗药物的转换治疗过程,临床实践中一般有两种具体的操作方法,一种是在 $1 \sim 2 \text{ wk}$ 内减少原

治疗药物的剂量直至停用并同时逐渐增加齐拉西酮剂量, 直至目标剂量范围 ($120 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$); 另一种是在原治疗药物剂量继续维持不变的情况下, 将齐拉西酮在 $1 \sim 2 \text{ wk}$ 内加至目标剂量范围, 之后经 $1 \sim 2 \text{ wk}$ 再逐渐减少原治疗药物的剂量直至停用。前者的优点是简便易于操作, 避免了2种药物都在治疗剂量时联合使用可能导致的不良反应加重的风险, 但缺点是增加了转换期间患者病情恶化的风险, 因为原治疗药物减量而新近加入的齐拉西酮尚未真正起效可能使患者的精神症状波动; 后者的优点是维持原治疗药物剂量可减少患者发生精神症状波动的风险, 但缺点是存在至少 $1 \sim 2 \text{ wk}$ 甚至更长时间的2种抗精神病药物的联合治疗, 可能造成患者不能耐受或不良反应增多, 影响患者对转换治疗的信心, 而且同时还必须考虑2种治疗药物间的相互作用问题和药理学特性之间的差异, 使得转换过程变得较为复杂。最近由 ROSSI 等报道的10项齐拉西酮替换其他抗精神病药治疗精神分裂症的临床资料汇总分析认为, 采用后一种重叠-交叉换药方法即保持原治疗药物剂量同时在 1 wk 内 ($3 \sim 7 \text{ d}$) 相对快速将齐拉西酮剂量加至 $60 \sim 80 \text{ mg}$, bid, 与食物同服, 一般 d 1、2, 齐拉西酮 40 mg , bid; d 3、4 加至 $60 \sim 80 \text{ mg}$, bid; 至 d 7 完成初步目标剂量的滴定过程, 然后在 $2 \sim 4 \text{ wk}$ 内再逐渐减少和停用原治疗药物能更好地保证疗效的维持, 并建议在交叉换药过程中阶段性联合使用苯二氮草类药物、肾上腺素 β -受体阻滞药或抗胆碱能药, 以防发生原治疗药物因撤药所致潜在的反跳作用和齐拉西酮起始治疗时可能的激活作用。

2.3.3 转换用药时常见问题及处理 转换治疗中除了可能出现精神症状波动和不良反应增多外, 最常见的问题是与撤药过程相关的临床症状群, 一般发生在撤药后数日内, 常表现为静坐不能或焦虑(两者难以区分)、恶心、呕吐、腹泻或全身不适感等。当患者从一种由拮抗药所致的某种受体亲和力强的作用药物(如氯氮平、奥氮平和部分第一代抗精神病药)转换为另一种对该受体没有明显拮抗作用的药物时, 可能随之发生的临床症状常可表现为精神症状改变、激越、震颤麻痹/静坐不能、失眠和焦虑。这些症状可能与新的抗精神病药相关, 但更可能与之前使用的抗精神病药过快停用所致的反跳症状有关, 特别是原治疗药物的胆碱能阻断作用的突然中止可能导致意识

障碍甚至谵妄发生。

临床医生应对易感患者和可能出现的上述问题进行提前干预或提供有效处理手段, 如增加使用一种苯二氮草类药物, 可减轻激越或焦虑症状; 增加使用一种抗组胺药, 可改善睡眠和静坐不能; 增加使用丙戊酸盐, 能减轻兴奋激越和攻击性行为, 并加快新的抗精神病药物的起效速度; 增加使用苯扎托品, 可减轻胆碱能阻断突然中止所致相关症状; 增加使用肾上腺素 β -受体阻滞药, 可减轻静坐不能或焦虑症状; 采用时间较长的交叉换药期或延长治疗药物转换时间, 也可避免过快撤药所致临床症状的发生。此外, 齐拉西酮在低剂量治疗时, 部分患者会因为 5-HT_{2A} 受体和 5-HT_{2C} 受体的高阻断(相对于 D_2 受体阻断而言)而表现出激活症状如兴奋激越或不安, 如能明确甄别, 可通过加快齐拉西酮剂量滴定的速度、缩短达到目标剂量的时间来缓解相关临床症状; 反之, 如不能区分, 建议合并苯二氮草类和(或)肾上腺素 β -受体阻滞药处理。

转换用药过程中, 医生与患者及其照料者之间良好的沟通对提高患者治疗依从性和成功完成转换用药十分重要, 医生应耐心、仔细地告知转换用药过程中可能出现的症状变化、可能的原因和处理对策。当然, 正确的服用方法也是必须掌握的关键之一, 如果是门诊患者, 最好能列出详细的用药清单来确保转换用药的顺利执行。

具备以下特点的患者可能比较适合从其他抗精神病药转换为齐拉西酮治疗: (1) 年纪较轻、近年来反复发病, 伴阴性症状、明显的认知缺陷和情感症状, 功能表现和家庭支持相对较好; (2) 抗精神病药治疗有效但不能耐受原治疗药物的不良反应; (3) 非难治性患者, 因原治疗药物的不良反应导致使用受限(如过度镇静、思睡、体重增加/肥胖、脂质代谢异常、糖尿病、睡眠呼吸障碍等); (4) 接受多种抗精神病药联合治疗、大量吸烟的患者(齐拉西酮对 CYP450 酶系影响甚少, 几乎不引起药物间相互作用问题和吸烟对治疗药物药动学的影响); (5) 分裂-情感性障碍或双相障碍(特别是躁狂发作后)患者因不能耐受心境稳定剂或其他抗精神病药治疗, 或需要抗精神病药联合心境稳定剂治疗。而对缺乏依从性、缺乏有效社会和家庭支持、使用长效抗精神病药制剂治疗、对治疗剂量氯氮平无效或仅部分有效的患者, 通常不宜使用齐拉西酮单药治疗, 尽管

有个别研究认为齐拉西酮与氯氮平对部分严重或难治性患者同样有效。

2.3.4 转换用药中的效价剂量问题 齐拉西酮与其他常用抗精神病药的治疗效价剂量可参考近年来相关研究的结果, 对顺利完成治疗转换具有循证意义的帮助, 详见表 2。

2.4 抗精神病药联合用药问题^[13-17]

2.4.1 抗精神病药联合使用的两难选择 2种或2种以上抗精神病药同时使用被称之为抗精神病药联合用药。长期以来, 抗精神病药联合用药在精神科临床实践中存在较大争议, 关键是缺乏具有说服力的循证研究证据, 更多是基于临床经验。但任何一种抗精神病药单药治疗时的疗效都是相对有限的, 每一个患者都是独特的, 单药治疗的研究证据并不能解决临床医生所面对的患者治疗要求, 抗精神病药联合用药在临床实践中越来越多见, 与此同时, 越来越多的临床经验告诉我们, 抗精神病药联合用药可能有效, 但如何采用合理的抗精神病药联合用药使患者的治疗风险-效益比取得最佳显得非常重要, 而我们对此却知之甚少, 原因与抗精神病药联合用药研究的方法学困难密切相关。

2.4.2 齐拉西酮与其他抗精神病药的联合使用 齐拉西酮与其他抗精神病药的联合使用同样缺乏循证医学研究证据的充分支持。从药理学特点考虑, 应充分了解所合并药物在 DA、5-HT、NE、组胺、乙酰胆碱等受体及亚型的亲和力与临床相关性特别是不良反应的特点。齐拉西酮作为中等效价 5-HT 和 DA 平衡拮抗药, 治疗中少数患者可能导致静坐不能、类帕金森症等锥体外系症状, 故原则上不宜与高效价 DA 拮抗药如氟哌啶醇、高效价 5-HT/DA 拮抗药如利培酮、奥氮平等合用, 以免增加锥体外系不良反应的发生或加重锥体外系症状; 齐拉西酮潜在影响少数患者的心脏传导或引起直立性低血压发生, 故不应与硫利达嗪、氯丙嗪、氯氮平及匹莫齐特(咪咪清)这类较易导致心脏传导阻滞或直立性低血压发生的抗精神病药

合并使用。

根据临床实践经验, 齐拉西酮与安全性较好的多受体作用药物喹硫平联合应用具有较好的互补性, 包括临床症状、睡眠问题、锥体外系症状及心脏传导影响都未显示不利一面, 具有增效作用。同样, 齐拉西酮与小剂量氯氮平(100 mg·d⁻¹以下)联合使用在临床处方时也不少见, 但是否对心脏传导会产生不利影响仍应高度关注。齐拉西酮分别与舒必利、氨磺必利或阿立哌唑的联合使用对部分以阴性症状为主的精神分裂症患者可能具有更为明显的疗效, 但如用于急性发作患者, 可能因激活性作用反而使兴奋激越加重, 故选择时应仔细评估。根据药理学作用特点, 联合用药应充分考虑到药物作用机制特别是受体作用的平衡关系, 还应考虑药物间相互作用、不同效价剂量的药物在组合时的合理性。

抗精神病药联合用药中还存在一个非常重要的问题, 即以哪一个抗精神病药为主, 通常在临床实践中, 主张以某一个抗精神病药作为主要治疗药物, 即剂量应达到足够的治疗剂量范围, 另一个抗精神病药则作为次要治疗药物, 剂量应相对较低(治疗剂量低限或低于治疗剂量), 起到对临床症状和严重程度的联合治疗或增效作用, 同时能避免不良反应的叠加。如果以齐拉西酮为主, 就必须保证其充分的治疗剂量, 然后再考虑针对患者临床症状及不良反应所应采用的联合用药的药物及其剂量的合理选择。

3 特殊人群中用药的考虑^[2,3,6,7,12] 所谓特殊人群是指儿童及青少年, 老年人, 妊娠及哺乳期妇女, 躯体疾病特别是肝、肾损害患者等。

目前齐拉西酮对儿童、青少年精神障碍患者的疗效、安全性还缺乏定论, 美国食品和药品管理局(FDA)专家委员会仅推荐它作为二线选择药物治疗 10~17 岁的双相障碍躁狂发作/混合发作, 但在欧美也已用于儿童和青少年行为紊乱及冲动控制障碍相关疾病。临床经验和研究资料(Cochrane 治疗数据库)显示, 齐拉西酮治疗儿童

表 2 齐拉西酮与常用抗精神病药之间的治疗效价剂量比较^[9]

药物	DAVIS等(2004)	GARDNER等(2010)	ADREASON等(2010)	WOODS(2003)
齐拉西酮	120~160	160	120	120
奥氮平	≥16	20	15	10
利培酮	4	6	4	4
喹硫平	150~600	750	450	150
阿立哌唑	15	30	15	15
氟哌啶醇	3.5~10	10	7.5	4

mg·d⁻¹

和青少年行为障碍是安全和有效的, 且对低剂量耐受性更好, 建议使用中尽可能单一用药, 并密切监测安全性相关问题。

对老年患者而言, 低剂量齐拉西酮更能耐受, 虽然也常用于治疗痴呆相关精神行为症状, 但并未获得治疗适应证许可, 与其他第二代抗精神病药相比, 齐拉西酮并不增加老年痴呆相关精神病性障碍患者的脑血管事件发生和死亡的风险。

对妊娠及哺乳期妇女患者的使用原则上应尽量避免, 但由于精神病性症状在妊娠期可能会加重, 患者需要接受一定的治疗。在妊娠期如果必须接受药物治疗时, 齐拉西酮的安全性要优于抗癫痫类心境稳定剂(丙戊酸盐)和锂盐。齐拉西酮是否会从母乳中分泌尚不清楚, 应建议停药或改为人工哺乳。如果哺乳期仍需服用齐拉西酮, 应监测婴儿可能出现的不良反应。

对于轻、中度肝肾损害患者通常不必调整剂量, 如系严重肝、肾损害应酌情减少剂量。应禁用于有QTc间期延长、新近发生急性心肌梗死及失代偿性心力衰竭病史的患者, 以避免可能引起直立性低血压和其他不良反应, 应慎用于同时存在其他心功能损害的患者。

安全性及不良反应处理^[1, 2, 7, 10] 临床试验过程中齐拉西酮最为常见的不良反应为嗜睡、失眠、胃肠功能失调、静坐不能、眩晕和头痛, 程度大多为轻到中度。下面对一些临床使用中为大多数医生关注的不良反应及其处理原则进行重点描述。

1 锥体外系症状 与其他第二代抗精神病药一样, 齐拉西酮引起运动障碍的发生率相对较低。对一般的锥体外系症状, 可用安坦等抗胆碱能药物处理。少数敏感个体可能会在加量过程中或者高剂量时, 出现静坐不能(严重的运动性不安), 可通过降低药物剂量或者使用肾上腺素 β -受体拮抗药治疗; 小剂量时可能会出现急性激越, 增加剂量或者短期合并使用抗焦虑药物可以有效控制此类症状。

2 QTc间期延长 QT是指从QRS波群开始至T波结束的时间, 反映心室肌从开始除极至复极完毕的时间。QT间期的长短与心率的快慢密切相关, 心率越快, QT间期越短。由于QT间期受心率的影响很大, 所以常用校正的QT间期, 即QTc计算。QTc间期是反映心肌细胞复极过程的指标, QTc间期延长可能与多源性室性期外收缩和多形性室性心动过速有关, 可能引起晕厥、心脏停搏和

室颤性猝死。在一些低效价药物如氯丙嗪、硫利达嗪、第二代抗精神病药氯氮平等治疗中此类问题较为多见, 与其药理特性有关(迷走神经松弛反射性心动过速, 及肾上腺素 α -受体阻断作用)。QTc间期延长与剂量呈依赖关系, 与人群中基因遗传的缺陷有关。

目前为止齐拉西酮临床应用中还没有出现QT间期延长所致临床不良事件风险性增加的现象。但是具有明显心血管病史(如QT延长或家族性QT延长综合病史、近期急性心肌梗死、非代偿性心衰、心律不齐)的患者应避免使用齐拉西酮。此外齐拉西酮不应与具有延长QT间期的药物合用, 如与多非利特、索他洛尔、奎尼丁、其他a和类抗心律失常药、美索达嗪、硫利达嗪、氯丙嗪、氟派利多、匹莫齐特、司帕沙星、加替沙星、莫西沙星、卤泛群、甲氟喹、喷他脒、三氧化砷、左醋美沙多(levacetylmethadol)、多拉司琼、丙丁酚和他克莫司等。QTc间期持续超过500ms的患者应停用齐拉西酮。

3 代谢相关障碍 代谢综合征包括: 糖代谢异常(血糖升高)、脂代谢异常(血脂异常)、血压升高、腹型肥胖, 已成为第二代抗精神病药物治疗中所必须关注的严重不良反应。

齐拉西酮有别于其他第二代抗精神病药(包括奥氮平、利培酮和氯氮平)的一个优势就是它几乎没有代谢综合征发生的风险。齐拉西酮几乎不引起体重改变, 对血脂和血糖没有不利的影响, 因此而具有很好的安全性。体重、低密度脂蛋白、胆固醇、三酰甘油水平升高等, 可以显著增加心血管疾病的患病风险, 而齐拉西酮对总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油水平的影响最小, 对于具有心血管危险因素的患者, 齐拉西酮是个理想的选择。

少数体重指数较低(BMI < 23)的患者在使用齐拉西酮后可能出现体重增加, 一般不需作特殊处理。

4 嗜睡或失眠 少数患者在用药早期可能出现过度镇静, 这时, 渐加到治疗剂量。此外, 还有少数患者在用药早期可能出现失眠, 可短期合并使用唑吡坦或阿普唑仑等药帮助入睡, 一般随着齐拉西酮使用剂量的增加会逐渐改善。

结语 齐拉西酮作为新型第二代抗精神病药物, 在治疗精神分裂症等重性精神障碍时要求临床医生全面掌握精神分裂症临床治疗学的进展, 注意

精神药理学知识的更新; 只有合理使用药物并正确处理治疗中患者个体与群体研究之间的辩证关系, 才能优化临床治疗的疗效和功能结局。

[参考文献]

- [1] SCHATZBERG AF, NEMEROFF CB. Textbook of psychopharmacology[M]. 3rd Ed. Washington, DC: The American Psychiatric Publishing Inc, 2004: 885-912.
- [2] SADOCK BJ, SADOCK VA. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry[M]. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Inc, 2005: 1329-1476.
- [3] JANICAK PG, DAVIS JM, PRESKORN SH, *et al.* Principles & practice of psychopharmacotherapy[M]. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Inc, 2001, 73-141.
- [4] FISCHMAN AJ, BONAB AA, BABICH JW, *et al.* Positron emission tomographic analysis of central 5-hydroxytryptamine₂ receptor occupancy in healthy volunteers treated with the novel antipsychotic agent, ziprasidone[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1996, 279(2): 939-947.
- [5] POZZI L, ACCONCIA S, CEGLIA I, *et al.* Stimulation of 5-hydroxytryptamine (5-HT_{2C}) receptors in the ventrotemporal area inhibits stress-induced but not basal dopamine release in the rat prefrontal cortex[J]. J Neurochem, 2002, 82(1):93-100.
- [6] American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders: compendium 2006[EB/OL]. [2011-09-15]. <http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideHome.aspx>.
- [7] LIEBERMAN JA, STROUP TS, PERKINS DO. Textbook of schizophrenia[M]. Washington, DC: The American Psychiatric Publishing Inc, 2004: 303-381.
- [8] HIRSCH SR, WEINBERGER DR. Schizophrenia[M]. 2nd Ed. Oxford: The Blackwell Publishing Ltd., 2003: 421-516.
- [9] ROSSI A, CANAS F, FAGIOLINI A, *et al.* Switching among antipsychotics in everyday clinical practice: focus on ziprasidone[J]. Postgrad Med, 2011, 123(1): 135-156.
- [10] Roadmap Editorial Board. The roadmap for antipsychotic psychopharmacology: an overview[J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68(11): 1799-1806.
- [11] PRESKORN SH. A roadmap to key pharmacologic principles in using antipsychotics: application in clinical practice[J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70(4): 593-600.
- [12] BUCKLEY PF, CORRELL CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management[J]. J Clin Psychiatry, 2008, 69 Suppl 1: 4-17.
- [13] FREUDENREICH O, GOFF DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations[J]. Acta Psychiatr Scand, 2002, 106(5): 323-330.
- [14] STAHL SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? [J]. Acta Psychiatr Scand, 2002, 106(5): 321-322.
- [15] PATRICK V, LEVIN E, SCHLEIFER S. Antipsychotic polypharmacy: is there evidence for its use? [J]. J Psychiatric Pract, 2005, 11(4): 248-257.
- [16] LERNER V, LIBOV I, KOTLER M, *et al.* Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizo-affective disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Bio Psychiatry, 2004, 28(1): 89-98.
- [17] STAHL SM, SHAYEGAN DK. The psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice[J]. J Clin Psychiatry, 2003, 64 Suppl 19: 6-12.