

精神分裂症的治疗选择

喻东山

【中图分类号】 R749.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-3256 (2013) 01-0050-04

活动性精神病是一种威胁生命的状态,其行为为常不可测,最危险的是自杀、杀人、自伤和伤人,终致社交隔离和耻辱感。抗精神病药是最快、最有效和最经济的治疗方法,比住院或收容护理价廉,能快速改善症状,缓解病情。为恢复奠定基础,所谓缓解,是指核心体征和症状轻到不足以影响其行为,不再符合精神分裂症诊断标准^[1];所谓恢复,是指症状缓解到可维持正常的心理社会功能,可以参加竞争性工作^[1]。

1 功效考虑

1.1 哪种更好 Cochrane 组对疗效的再分析发现,比起典型抗精神病药,氯氮平有明显优势,奥氮平和利培酮有中度优势,而奎硫平、齐拉西酮和阿立哌唑则未证明有一致优势^[2]。

1.2 哪种最好 精神分裂症病人在服第一种不典型抗精神病药治疗 1.5 年期间,因任何原因而断药后,换成氯氮平组(平均 332.1mg/d)99 例的半年断药率(56%)比换成奥氮平(71%)、奎硫平(93%)和利培酮(86%)组为低,阳性和阴性症状量表总分下降幅度(18.4 分)比奥氮平(7.7 分)、奎硫平(1.3 分)和利培酮(0.3 分)为大^[2]。故氯氮平比其他抗精神病药更有效^[3]。

1.3 首选药物 在美国,不典型抗精神病药是治疗急性精神分裂症的一线药物,如果既往服典型抗精神病药有效,或病人宁愿服典型抗精神病药,才首选典型抗精神病药;在中国,如果病人经济困难,又以阳性症状为主,可首选典型抗精神病药,如果病人经济宽裕,也可首选不典型抗精神病药,如以阴性、认知、心境症状为主,首选不典型抗精

神病药或舒必利。

1.4 长效药物 如果病人反复不坚持药物治疗,可选长效注射抗精神病药制剂。但长效注射制剂数月才达稳态,清除慢,不易调节剂量,故一般不用于急性精神病发作。

2 症状考虑

2.1 阳性症状 阳性症状用典型和不典型抗精神病药的有效;我们的临床经验是,不典型抗精神病药治疗阳性症状的疗效依次为氯氮平>奥氮平>利培酮>齐拉西酮>奎硫平≈阿立哌唑。

2.2 阴性症状 继发性阴性症状:阴性症状定义为几种正常能力减退或缺乏,例如,思维无逻辑性(思维畅通性缺乏)、快感缺失(体验愉快能力缺乏)、情感迟钝(情感正常表达缺乏)^[3]。阳性症状引起的阴性症状用抗精神病药治疗;抑郁引起的阴性症状用抗抑郁药治疗;焦虑引起的阴性症状用抗焦虑药治疗;锥体外系反应引起的阴性症状可减少抗精神病药剂量,或换成低效价不典型抗精神病药,或加用抗巴金森氏症药治疗;过度镇静引起的阴性症状可减少或撤除相关镇静药物^[3]。经过上述治疗后,如仍有阴性症状,则假设为原发性阴性症状。

原发性阴性症状:精神分裂症反复发作能增加原发性阴性症状危险性,目前尚无有效治疗手段。早年短期试验报告,氯氮平治疗阴性症状有效,但后来长期研究对这种观点持怀疑态度,尽管氯氮平能改善社交和职业功能。其他不典型抗精神病药也对阴性症状有效,可能只是改善继发性阴性症状。

不典型比典型抗精神病药:多数研究只是测

定阴性症状,不分是原发还是继发。最近一项再分析表明,不典型抗精神药对阳性、阴性和一般精神病理症状的疗效比典型抗精神病药好。一项小型研究发现,利培酮和奥氮平对阳性症状的疗效比典型抗精神病药稍好,对阴性和一般精神病理症状则有中度优越性^[3]。

不典型抗精神病药类相比:早期专家组指出,以阴性症状为主的慢性精神分裂症病人首选利培酮、阿立哌唑和齐拉西酮,次选奥氮平、奎硫平或氯氮平^[2]。我们的临床经验是,非镇静性药物治疗阴性症状的疗效依次为阿立哌唑>齐拉西酮>利培酮,镇静性药物因镇静本身就可引起继发性阴性症状,故不能抱太大希望,其中氯氮平受到推崇,奥氮平和奎硫平尚不清楚哪种更好。

2.3 阳性和阴性症状共现 早期专家组指出,如果阳性和阴性症状都突出,首选利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮和奥氮平,次选奎硫平或氯氮平^[2]。

2.4 认知障碍 认知障碍需非镇静性不典型抗精神病药治疗,我们的临床经验表明,其疗效依次为阿立哌唑>齐拉西酮>利培酮,镇静性药物氯氮平和奥氮平有加重认知障碍的报告,奎硫平较轻。不典型抗精神病药即使对阴性症状和认知障碍有效,效果通常不完全。

2.5 伴发症状 抑郁症状选不典型抗精神病药(如氯氮平、利培酮或奥氮平);激越症状选口服镇静性抗精神病药(如氯丙嗪、氯氮平或奥氮平),如不愿口服,非胃肠道使用氟哌啶醇、齐拉西酮和奥氮平;持续敌意、攻击行为或迟发性运动障碍症状首选氯氮平;自杀行为首选氯氮平,次选利培酮、奥氮平和齐拉西酮^[2]。

3 不良反应考虑

典型抗精神病药,特别是高效价典型抗精神病药,其锥体外系反应、迟发性运动障碍和高催乳素血症不良反应较重,而体重增加、高血脂和高血糖不良反应较轻;不典型抗精神病药的锥体外系反应、迟发性运动障碍和高催乳素血症不良反应较轻(利培酮例外),而体重增加、高血脂和高血糖不良反应较重(齐拉西酮和阿立哌唑例外)。故准确地讲,典型与不典型抗精神病药的不良反应是

各有侧重,不能笼统地说谁重谁轻,特定个体对哪种不良反应易感,就应避免哪种药物。

3.1 对锥体外系反应、迟发性运动障碍和催乳素升高敏感 应避免高效价典型抗精神病药和利培酮,可选用氯氮平、奎硫平、奥氮平、齐拉西酮或阿立哌唑。

3.2 对体重增加、高血糖或高血脂敏感 应高度避免氯氮平和奥氮平,中度避免奎硫平和利培酮,可以选用齐拉西酮和阿立哌唑。

3.3 对直立性低血压敏感 应高度避免氯丙嗪和氯氮平,中度避免奎硫平,慎用利培酮,可以选用奥氮平、齐拉西酮、阿立哌唑、奋乃静和氟哌啶醇。

3.4 对 QTc 间期延长敏感 应高度避免甲硫哒嗪和齐拉西酮,中度避免奎硫平和利培酮,可以选用奥氮平和氟哌啶醇。

4 足量考虑

4.1 理想剂量 对多数病人来说,典型抗精神病药的理想剂量是在“锥体外系反应阈值”的界面上,此时疗效好,锥体外系反应轻,超过该剂量则疗效不增加,锥体外系反应加重;不典型抗精神病药(除利培酮外)的治疗量一般达不到“锥体外系反应阈值”。2007 年美国医生桌旁参考的抗精神病药治疗量为奋乃静 12~24mg/d,奥氮平 10~15mg/d,利培酮 4~8mg/d,奎硫平 300~500mg/d,齐拉西酮 40~160mg/d,阿立哌唑 10~15mg/d。通常,住院病人比初级门诊病人用量高,慢性病人比首发病人用量高^[2]。

4.2 儿童和老人的用药特征 儿童肝脏比成人相对大,代谢能力相对强,要取得同样疗效,服用的公斤体重剂量比成人高。反之,老人的脂肪含量增加,分布体积大,半衰期长,用药量比成人低。老人倾向用高效价药物,如氟哌啶醇起始量 0.25mg(2mg 的 1/8 片),2 次/d,渐增至 2mg/d 以内;奋乃静起始量 2mg/d,渐增至 12mg/d 以内;利培酮起始量 0.25mg(1mg 的 1/4 片),2 次/d,渐增至 1mg,2 次/d。

如不能耐受锥体外系反应,可用奥氮平起始量 5mg/d,2 周内渐增至 10mg/d;或奎硫平起始量

12.5mg(100mg 的 1/8 片),2 次/d,渐增至 100 ~ 200mg/d。如上述药物无效,可改用氯氮平 6.25mg(25mg 的 1/4 片)/d,每周增量一次,直至 150mg/d 以内,即使氯氮平剂量低,老人是否能耐受尚有争议,故宜慎用。

4.3 女性的用药特征 从药效学上看,女性服典型抗精神病药比男性起效快,改善明显,急性锥体外系反应和迟发性运动障碍多,催乳素水平高,催乳素抑制雌激素和雄激素,雌激素不足导致阴道干涩,雄激素不足导致性欲减退,故女性药源性性功能障碍率比男性高。因为女性雌激素水平比男性高,雌激素阻断多巴胺 D₂ 受体,从而强化抗精神病药的疗效和不良反应。从药动学上看,男、女服同样剂量时,女性血药浓度比男性高^[3],即使考虑到体重因素,女性的服药量还是比男性低。

4.4 慢代谢者 利培酮、阿立哌唑、氟哌啶醇和奋乃静经细胞色素 P450(CYP)2D6 代谢,7% 的高加索人是 CYP 2D6 慢代谢者,29% 的北非或中东人是超快代谢者,如果是 CYP 2D6 慢代谢者,服这些药物耐受性差,断药率高^[2]。

4.5 超剂量 在临床实践中,奥氮平、奎硫平和齐拉西酮治疗量有时超过推荐剂量。在进一步增量前,先观察 2 ~ 4 周,如果此间逐渐起效,则不宜增量。因为起效滞后,快速增量误认为是提高疗效。当超过推荐剂量时,应用文件证明其理由和正当性^[3]。即使如此,一旦出现意外,这些文件依然不能有力地保护医生,故医生通常明知可为而不为。

5 足程考虑

5.1 足程重要性 抗精神病药治疗足量足程,要强调足程,而不是高剂量。McEvoy 等给 25 例精神分裂症病人服氟哌啶醇阈剂量(平均 3.7mg/d)24 天后,50% 的病人有效,然后将有效者和无效者随机分配继续服阈剂量或改为高剂量(阈剂量的 2 ~ 10 倍),持续治疗 2 周,阈剂量组又有 15% 的有效,与高剂量组无显著差异,但高剂量组锥体外系反应更多,提示在延长治疗期,高剂量疗效不比阈剂量更好,但不良反应却更多。

5.2 何谓足程 抗精神病药持续治疗 4 ~ 6 周,无效(标准评定量表改善不足 20% 称为无效)才

考虑换药;如果部分有效,则持续治疗 4 ~ 10 周,仍无进一步改善,下一步是增量还是换药,尚无一致意见,57% ~ 93% 的专家推荐增量,7% ~ 43% 的专家推荐换药^[2]。

6 无效处理之一

6.1 估价诊断 对部分有效的病人,应重新估价诊断。正确评价易激惹,易激惹是否为躁狂;认真鉴别是阴性还是抑郁症状,此时监护人提供病史特别重要^[3];评价是否共患物质使用和滥用^[3]。

6.2 无效原因 如果足量足程无效,应考虑是否是服药不依从、快代谢或吸收差。如果服药不依从,选择病人最可接受的药物治疗^[2],帮助病人了解服药的好处,仍不依从,可用液体制剂(如利培酮)口服、肌注短效药物(如齐拉西酮或氟哌啶醇)或换成长效注射制剂^[2];如考虑快代谢或吸收差,有条件应测定血药浓度,看其是否在治疗范围,无条件的可换成长效注射制剂治疗。

6.3 换药 一种抗精神病药持续治疗 4 ~ 6 周无效,或不能耐受其不良反应,在排除共病障碍、应激因素、不依从、快代谢或吸收差后,考虑换药。专家组推荐,利培酮 4mg 相当于奋乃静 24mg,奥氮平 15mg,奎硫平 450mg,齐拉西酮 120mg,阿立哌唑 15mg,在剂量兑换时可作参考,以逐步换药法为安全^[3]。一般认为,由典型换成不典型抗精神病药可能有效,其中氯氮平最有效。

6.4 换成氯氮平 多次发作病人经抗精神病药充分治疗,至少有 20% 的阳性症状无效,30% 的部分有效。如果 2 种不同种类的抗精神病药充分试验无效,可选用氯氮平,氯氮平充分治疗持续时间为 4 ~ 6 个月^[3]。

7 无效处理之二

7.1 强化治疗 如果氯氮平试验无效,则对特定症状可用特定强化治疗。如焦虑、激越、失眠和紧张症可用苯二氮草类药物强化;心境不稳、敌意、反复发作性攻击和分裂情感性精神病可用心境稳定剂(如碳酸锂、卡马西平或丙戊酸钠)强化;精神病后抑郁可用抗抑郁药强化,但拟儿茶酚胺类抗抑郁药可加重幻觉、概念瓦解、紧张症、严重兴奋

或精神病性攻击,宜慎用;强迫症状可用 5-羟色胺回收抑制剂强化,其中氟伏沙明升高奥氮平血浓度,既抗强迫,又可减少奥氮平用量,从而减轻服奥氮平所带来的经济压力,氟伏沙明还升高氯氮平血浓度,宜慎用;药物治疗无效的极端障碍可用电抽搐强化治疗,最近一项 Cochrane 回顾了 23 个试验,以有限证据支持:单用药物治疗部分有效者,电抽搐治疗可作为辅助治疗^[3]。

7.2 联合治疗 联合治疗是指两种抗精神病药合用,研究自然门诊病人 1 年,57% 的病人服多种药物 2 个月以上,43% 的病人服多种药物半年以上,尽管医生经常用多种药物治疗,但对其功效、安全性缺乏随机对照研究^[2]。喻东山认为,联合治疗时倾向高效价联合低效价药物治疗(奥氮平作为低效价药物使用),使神经毒性与躯体毒性不重合。如果两种高效价药物联用,则叠加神经毒性;如果两种低效价药物联合,则叠加躯体毒性,均不宜。

8 心理社会干预

8.1 支持治疗 精神科医师应与病人和家属形成治疗联盟,解决日常问题,医生语速快,对治疗自信,采取同情方法,必要时讲述自身体验帮助病人认识问题,鼓励病人和家属正确用药和心理社会治疗,可降低复燃率,改善社会功能。

8.2 主观能动性 在治疗过程中,病人能接受患病现实,主动与医生合作,认识到治疗过程中挫折在所难免,建立支持网络,消除歧视和耻辱感,渴望恢复,则对病情恢复有利。

8.3 依从治疗 精神分裂症病人长期治疗,75% 的曾经服药不依从,而服药不依从能增加急诊率和住院率。不依从因素包括男性、无自知力、共患物质滥用、治疗联盟差、治疗消极、缺乏家人支持。

医生根据病人的偏好和迫切感,适时干预,根据临床恢复水平和认知缺损,逐步介绍下列方法:(1)依从性治疗:即心理教育联合认知治疗;(2)动机会谈:帮助病人认识到,要达到个人目标,需要治疗依从;(3)行为强化程度:使用电子药盒,或某种电子提醒器(如手机设闹铃),或家属看着病

人服药,如果病人住校,家属每天发短信,提醒病人服药,每周检查药盒,是否少了相应的药量^[2];(4)治疗物质滥用;(5)社区支持:包括工疗站和工疗车间^[2]。

9 预后考虑

9.1 一般情况 男性、病前功能差、家属高情感表达,病后长期未治疗、注意损害者预后差。精神病未治疗时间越长,缓解越慢,缓解越不全。相反,快速干预能缩短精神病未治疗时间,防止神经发育畸变。

9.2 发作次数 精神分裂症首发病人比复发病人的疗效好,常用低剂量即有效,且不良反应较大,治疗 3~4 月就有 70% 以上的症状缓解,1 年末有 83% 的完全缓解,其中半数以上病人完全或部分恢复学习和工作。

9.3 临床表现 幻觉和妄想较重者预后差,原发性阴性症状预后差^[4]。急性期有情感症状者预后好,首发年轻精神分裂症病人门诊治疗一年后,操作性记忆、警觉和早期知觉加工正常者,预示能恢复工作;非原话性语言复述和警醒正常者,预示能学会社交技术,解决社交问题。

9.4 药物治疗 抗精神病药治疗数天就有症状改善,且无肌张力障碍,预示几周~几月后疗效好;锥体外系反应重者预后差,抗精神病药足量足程治疗后,阳性、阴性和认知症状持续存在者预后差^[5]。

参 考 文 献

- 1 McEvoy JP. Functional outcome in schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry, 2008, 69(Suppl, 3): 20~24.
- 2 Buckley PF. Factor that influence treatment success in schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry, 2008, 69(Suppl, 3): 4~10.
- 3 Canadian Psychiatric Working Group. Clinical practice guidelines treatment of schizophrenia (III Pharmacotherapy)[J]. Can J Psychiatry, 2005, 50(Suppl, 1): 19~28.
- 4 Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review[J]. Can J Psychiatry, 2005, 50(14): 892~900.
- 5 Canadian Psychiatric Working Group. Clinical practice guidelines treatment of schizophrenia (II Assessments)[J]. Can J Psychiatry, 2005, 50(Suppl, 1): 11~17.

(收稿:2012-06-23)