

# 肌注甲磺酸齐拉西酮对老年精神分裂症急性激越症状的疗效和安全性

顾培, 仇玉莹, 李晓征, 孙达亮\*

(天津市安定医院, 天津 300222)

\*通信作者: 孙达亮, E-mail: daliangsun@yeah.net)

**【摘要】** 目的 探讨肌注甲磺酸齐拉西酮治疗老年精神分裂症患者急性激越症状的效果和安全性。方法 采用简单随机抽样方法选取 2014 年 1 月 - 2015 年 6 月在天津市安定医院住院治疗的有明显激越症状的老年精神分裂症患者 56 例, 采用随机数字表法分为研究组和对照组各 28 例。研究组给予甲磺酸齐拉西酮肌注治疗, 对照组给予氟哌啶醇肌注治疗。于治疗前及治疗后 2、6、24、48、72 h 采用阳性和阴性症状量表兴奋因子 (PANSS-EC) 及行为活动评定量表 (BARS) 评定疗效, 用副反应量表 (TESS) 及心电图 QTc 间期变化评价药物不良反应。结果 研究组 PANSS-EC 及 BARS 评分在治疗第 6、24、48、72 h 时与基线期相比, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 对照组 PANSS-EC 及 BARS 评分在治疗第 24、48、72 h 时与基线期相比, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗第 6 h 时两组 PANSS-EC 评分差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 其余各治疗时点差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 各治疗时点两组 BARS 评分差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。研究组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ( $t = 3.903, P < 0.05$ )。两组治疗前及治疗第 72 h 时心电图 QTc 间期值差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 肌注甲磺酸齐拉西酮与氟哌啶醇对老年精神分裂症患者急性激越症状均有效, 但肌注甲磺酸齐拉西酮可能较氟哌啶醇疗效更好, 且安全性更高, 起效更快。

**【关键词】** 甲磺酸齐拉西酮; 老年; 精神分裂症; 急性激越

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.06.008

## Efficacy and safety of ziprasidone mesilate injection in the treatment of acute agitation in elderly patients with schizophrenia

Gu Pei, Qiu Yuying, Li Xiaozheng, Sun Daliang\*

(Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

\*Corresponding author: Sun Daliang, E-mail: daliangsun@yeah.net)

**【Abstract】 Objective** To explore the efficacy and safety of ziprasidone mesilate injection to the symptoms of acute agitation in elderly schizophrenia. **Methods** In Tianjin Anding Hospital, we chose elderly inpatients who suffered from schizophrenia between January 2014 and June 2015, in which 56 patients with obvious symptoms of agitation were included in the study. They were randomly divided into research group and control group, both 28 cases in two groups. The research group received ziprasidone intramuscular injection treatment, and the control group was given haloperidol intramuscular injection treatment. Before and after 2, 6, 24, 48 and 72 hours of treatment, Positive and Negative Syndrome Scale - Excited Component (PANSS-EC) and Behavior Activity Rating Scale (BARS) were used to evaluate the curative effect. The adverse drug reactions were evaluated using Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) and QTc interval of ECG. **Results** The PANSS-EC and BARS scores of the research group had significant difference compared with the baseline level after the treatment of 6<sup>th</sup>, 24<sup>th</sup>, 48<sup>th</sup>, 72<sup>nd</sup> hours ( $P < 0.01$ ), while the control group showed significant difference compared with the baseline level after the treatment of 24<sup>th</sup>, 48<sup>th</sup>, 72<sup>nd</sup> hours ( $P < 0.01$ ). The difference of PANSS-EC scores between two groups was statistically significant at the 6<sup>th</sup> hour of treatment only ( $P < 0.01$ ). The difference was not statistically significant at the rest of the treatment points ( $P > 0.05$ ). The difference of BARS scores between two groups at the same point of time was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The incidence rate of adverse reactions had statistically significant difference between research group and control group ( $t = 3.903, P < 0.05$ ). The difference of the QTc interval between two groups was not statistically significant before and after treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Both intramuscular mesylate ziprasidone and haloperidol are effective for the symptoms of acute agitation in senile schizophrenia patients, but compared with haloperidol, ziprasidone mesylate may be more secure and effective, and works faster.

**【Key words】** Ziprasidone mesilate; Elderly; Schizophrenia; Acute agitation

处于急性期的精神分裂症患者在幻觉妄想等精神症状的支配下常伴有兴奋激越、敌对和攻击行为, 严重威胁自身或他人安全, 因此对急性激越症状的有效控制一直是精神分裂症的治疗重点, 尤其是对

老年精神分裂症患者。由于老年人年龄大、伴发躯体疾病较多,精神分裂症急性激越症状对老年患者的躯体消耗过大,若长时间处于这种状态,易出现严重不良后果。氟哌啶醇注射液对急性激越症状的疗效尚可,但副反应较多,安全性较差<sup>[1-2]</sup>。近年来,临床应用甲磺酸齐拉西酮肌注治疗精神分裂症患者激越症状较为普遍,国内已有一些研究报道其疗效与肌注氟哌啶醇相当,但不良反应发生率更低,安全性好<sup>[2-3]</sup>。平军辉等<sup>[4]</sup>对有急性激越症状的 70 例儿童精神分裂症患者进行研究,也得出了一致的结论。Rais 等<sup>[5]</sup>进行了一项开放性研究,对 14 例伴激越症状的老年精神病患者肌注齐拉西酮治疗,发现患者激越症状显著改善,且安全性较高。但目前国内尚未见肌注甲磺酸齐拉西酮对老年精神分裂症患者急性激越症状疗效的研究报道。因此,本研究通过比较甲磺酸齐拉西酮与氟哌啶醇肌注治疗老年精神分裂症患者急性激越症状的效果及不良反应,探讨甲磺酸齐拉西酮肌注对老年精神分裂症患者急性激越症状的疗效及安全性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

采用简单随机抽样方法,抽取 2014 年 1 月 - 2015 年 6 月在天津市安定医院住院治疗的伴激越症状的老年精神分裂症患者为研究对象。纳入标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)精神和行为疾病分类中精神分裂症诊断标准;②入组时阳性和阴性症状量表兴奋因子(Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component, PANSS-EC)评分,包括兴奋、敌意、不合作、冲动控制障碍、幻觉行为 5 个条目总评分  $\geq 15$  分,且 5 个条目中至少 3 个条目评分  $\geq 4$  分;③入组时行为活动评定量表(Behavior activity rating scale, BARS)评分  $\geq 5$  分;④年龄  $\geq 58$  岁;⑤受试者本人或其家属知情同意并签署知情同意书。排除标准:①入组前 3 个月内接受过齐拉西酮或氟哌啶醇治疗者;②入组前 12 h 内使用过抗精神病药物或 4 h 内通过静脉注射或肌注方式使用过苯二氮草类药物者;③入组前 2 周内服用过长效抗精神病药物者;④伴严重器质性疾病者,如心肌梗死急性期、心力衰竭、不稳定性心绞痛、癫痫、严重肝肾功能异常等;⑤器质性或继发性精神障碍、精神活性物质或其他物质所致精神障碍者。符合纳入标准且不符合排除标准共 56 例。用随机

数字表法分为研究组和对照组各 28 例。研究组女性 16 例,男性 12 例;平均年龄(66.54  $\pm$  5.27)岁;病程(15.93  $\pm$  8.08)年;PANSS-EC 评分(25.82  $\pm$  2.13)分。对照组女性 15 例,男性 13 例;平均年龄(66.29  $\pm$  5.11)岁;病程(16.07  $\pm$  7.89)年;PANSS-EC 评分(25.54  $\pm$  2.59)分。两组性别、年龄、病程及入组时 PANSS-EC 评分差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.072$ ,  $P = 0.788$ ;  $t_1 = 0.180$ ,  $P_1 = 0.858$ ;  $t_2 = -0.067$ ,  $P_2 = 0.947$ ;  $t_3 = 0.451$ ,  $P_3 = 0.654$ )。

### 1.2 研究方法

研究组肌注甲磺酸齐拉西酮(卓乐定针剂, 30 mg/支 美国辉瑞投资有限公司)治疗,每次 10 mg, 4~6 h 后根据病情可重复使用,每日总量不超过 20 mg;对照组肌注氟哌啶醇(5 mg/支 湖南洞庭药业股份有限公司)治疗,每次 5 mg, 4~6 h 后可根据病情重复使用,每日总量不超过 10 mg。注射每日不超过 2 次,两组疗程均为 72 h。治疗中出现严重失眠者可合并使用苯二氮草类药物,出现明显锥体外系副反应者可合并使用抗胆碱能药物治疗。研究期间不可合并使用其他抗精神病药物。对药物不能耐受或过敏者,可随时退出本研究。

### 1.3 疗效评定

在治疗前、治疗第 2、6、24、48 及 72 h 分别用 PANSS-EC 评定患者的精神兴奋症状,用 BARS 评定患者的冲动行为症状;在治疗前和治疗 72 h 时分别采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)、心电图 QTc 间期变化评定药物不良反应。量表由两名经过统一培训的主治以上职称精神科医师评定。所有患者均在病区的一个相对独立、无人干扰的病房内进行量表测评,采用统一指导语,每次评定耗时约 15~30 min。心电图检查前禁食咖啡、巧克力等,采用 12 导联体表心电图检查,心电图 QT 间期测定采用 II 导联,测量从 QRS 复合波起始至 T 波终止的时间。采用 Bazett's 公式计算 QTc 间期,以 QTc > 440 ms 作为 QTc 间期延长标准。

### 1.4 统计方法

采用 SPSS 16.0 进行统计分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示。组间及组内各时点 PANSS-EC 和 BARS 评分比较采用重复测量方差分析;两组间年龄、病程比较采用独立样本  $t$  检验;两组间性别、不良反应发生率等计数资料比较采用四格表  $\chi^2$  检验。均采用双

侧检验 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 两组治疗前后 PANSS - EC 评分比较

研究组 PANSS - EC 评分在治疗第 6、24、48、

72 h 时均低于治疗前,差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ ); 对照组 PANSS - EC 评分在治疗第 24、48、72 h 时均低于治疗前,差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ )。治疗第 6 h, 两组 PANSS - EC 评分差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后 PANSS - EC 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组 别	PANSS - EC 评分					
	治疗前	治疗 2h	治疗 6h	治疗 24h	治疗 48h	治疗 72h
研究组 ( $n = 28$ )	25.82 ± 2.13	25.21 ± 2.25	22.75 ± 2.03 <sup>a</sup>	15.29 ± 2.28 <sup>a</sup>	13.79 ± 1.32 <sup>a</sup>	12.39 ± 1.20 <sup>a</sup>
对照组 ( $n = 28$ )	25.54 ± 2.59	25.32 ± 2.83	25.04 ± 2.80	16.57 ± 3.86 <sup>a</sup>	13.43 ± 1.20 <sup>a</sup>	12.86 ± 1.18 <sup>a</sup>
$F$	0.204	0.025	12.258	2.303	1.127	2.141
$P$	0.654	0.876	0.001	0.136	0.293	0.149

注: PANSS - EC, 阳性和阴性症状量表兴奋因子; 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$

### 2.2 两组治疗前后 BARS 评分比较

研究组 BARS 评分在治疗第 6、24、48、72 h 时与治疗前相比, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ );

对照组 BARS 评分在治疗第 24、48、72 h 时与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ )。治疗前及各治疗时点两组 BARS 评分差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后 BARS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组 别	BARS 评分					
	治疗前	治疗 2h	治疗 6h	治疗 24h	治疗 48h	治疗 72h
研究组 ( $n = 28$ )	5.36 ± 0.73	5.25 ± 1.00	4.71 ± 0.93 <sup>a</sup>	4.29 ± 0.60 <sup>a</sup>	4.25 ± 0.59 <sup>a</sup>	4.18 ± 0.55 <sup>a</sup>
对照组 ( $n = 28$ )	5.46 ± 0.84	5.32 ± 1.06	5.21 ± 0.88	4.57 ± 0.57 <sup>a</sup>	4.18 ± 0.61 <sup>a</sup>	4.07 ± 0.72 <sup>a</sup>
$F$	0.260	0.067	4.254	3.323	0.199	0.395
$P$	0.612	0.796	0.054	0.074	0.657	0.532

注: BARS, 行为活动评定量表; 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$

### 2.3 两组不良反应比较

两组在治疗过程中血常规、肝肾功能及心电图均未见异常, 主要不良反应为嗜睡、震颤、静坐不能、口干、头晕等。研究组共 6 例 (21.43%) 出现不良反应, 对照组共 13 例 (46.43%), 两组不良反应发

生率比较差异有统计学意义 ( $t = 3.903, P < 0.05$ )。两组嗜睡、震颤及静坐不能发生率差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 口干、头晕或晕厥发生率两组差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。两组治疗前与治疗第 72 h 时的心电图 QTc 间期值比较, 差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 3、表 4。

表 3 两组不良反应比较 [例数 (%) ]

组 别	不良反应				
	嗜睡	震颤	静坐不能	口干	头晕或晕厥
研究组 ( $n = 28$ )	1 (3.57)	0	2 (7.14)	1 (3.57)	3 (10.71)
对照组 ( $n = 28$ )	6 (21.43)	4 (14.28)	8 (28.57)	2 (7.14)	1 (3.57)
$\chi^2$	4.082	4.308	4.383	0.352	1.077
$P$	0.043	0.038	0.036	0.533	0.299

表 4 两组 QTc 间期值比较( $\bar{x} \pm s, ms$ )

组别	QTc 间期值	
	治疗前	治疗 72h
研究组( $n=28$ )	376.29 ± 32.45	384.79 ± 32.60
对照组( $n=28$ )	374.54 ± 31.26	373.43 ± 28.73
$\chi^2$	0.206	1.383
$P$	0.838	0.172

### 3 讨论

有急性激越症状的精神分裂症患者因常有明显自伤、伤人等行为,一直是精神科疾病治疗的重点,而老年精神分裂症患者急性激越症状的治疗就更为重要。目前对精神分裂症患者激越症状的治疗,主要方法有肌注氟哌啶醇、肌注苯二氮草类药物或电休克治疗。这些治疗方法均有明显副作用,多表现为锥体外系副作用,耐受性和安全性差<sup>[1]</sup>。在对老年精神分裂症患者的治疗中必须考虑老年患者的生理特点和代谢特点<sup>[6]</sup>,重视药物安全性,最大程度地保障患者生命安全<sup>[7]</sup>。因此,对老年精神分裂症患者急性激越症状的治疗,更要求安全、快速、有效。

齐拉西酮是第二代非典型抗精神病药物,可增强额前叶纹状体皮质内的活性<sup>[8]</sup>。齐拉西酮可通过对多巴胺  $D_2$  (Dopamine 2,  $D_2$ ) 受体的拮抗作用改善精神分裂症阳性症状,通过对 5-羟色胺 2(5-hydroxytryptamine 2,  $5HT_2$ ) 受体的拮抗作用改善阴性症状、抑郁焦虑症状及认知缺损。国内外很多报道显示<sup>[9-10]</sup>,甲磺酸齐拉西酮针剂对精神分裂症急性期有较好的疗效及安全性,且起效快。有文献报道,齐拉西酮对青少年的激越症状有较好的疗效及较高的安全性<sup>[11]</sup>。本研究以老年患者为研究对象,结果显示齐拉西酮治疗 6 h 后各时点的 PANSS-EC 总评分与治疗前比较差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。氟哌啶醇肌注曾是对精神分裂症患者激越症状最常用的治疗方法,但近年来多项研究发现氟哌啶醇肌注治疗的锥体外系副作用非常明显,耐受性差,且可诱发药源性激越,可能会影响患者的治疗依从性,不利于长期治疗的延续性<sup>[1,12]</sup>。本研究中氟哌啶醇治疗 24 h 后各时点的 PANSS-EC 总评分与治疗前比较差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。国内外均有报道明确提出<sup>[13-14]</sup>,在成年精神分裂症患者中,齐拉西酮注射液能有效控制兴奋、激越症状,疗效与氟哌啶醇相当,甚至优于氟哌啶醇。而本研究发现治疗第 6 h 时两组 PANSS-EC 评分差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。以上结果表明两种药物对老年精

神分裂症患者的急性激越症状均有较好疗效,但齐拉西酮比氟哌啶醇起效相对更快,疗效可能更好,这与国内外一些研究结果相同<sup>[10,15-16]</sup>。采用 BARS 评定患者的行为活动,评分结果提示齐拉西酮与氟哌啶醇在改善行为活动方面疗效相当,与王健等<sup>[16-17]</sup>的研究结果一致。

副反应结果显示,两组在治疗过程中血常规、肝肾功能及心电图均未见异常,主要不良反应为嗜睡、震颤、静坐不能、口干、头晕等,且多为一过性,轻至中度。两组副反应发生率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中与锥体外系相关的副反应,如嗜睡、震颤、静坐不能的发生率差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。提示齐拉西酮有较高的安全性,与多个研究结果一致<sup>[13,18]</sup>。这可能与齐拉西酮对 5-HT<sub>2A</sub> 受体的亲和力强于 DA 受体有关<sup>[17]</sup>,也可能与老年人多功能、多脏器代谢衰退,对药物耐受性差,易发生不良反应有关<sup>[18]</sup>。两组治疗第 72 h 的 QTc 间期值比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这与国内外多项研究结果一致<sup>[10,19]</sup>。总体来讲,齐拉西酮对老年精神分裂症患者的安全性较高,优于氟哌啶醇<sup>[20]</sup>。

综上所述,肌注甲磺酸齐拉西酮与氟哌啶醇对老年精神分裂症患者急性激越症状均有效,肌注甲磺酸齐拉西酮可能较氟哌啶醇疗效更好,且安全性更高,起效更快。但由于本研究样本量较小,且未做到严格的多中心、随机、双盲设计,故结果可能存在偏倚。同时,因整个研究时间仅为 72 小时,对后续的疗效和副反应未进行追踪,可能存在假阴性。在将来的研究中需要更大的样本量、更严谨的设计和长期随访的临床试验以完善本研究结果。

### 参考文献

- [1] 胡光涛,李志宏,王国威,等. 注射用甲磺酸齐拉西酮治疗精神分裂症急性激越症状疗效观察[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(1): 57-60.
- [2] 李献斌,邵建芳. 研究齐拉西酮注射剂与氟哌啶醇注射剂治疗精神分裂症急性期的疗效[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(20): 4245-4246.
- [3] 张晓阳,杨晓江,王哲伟. 齐拉西酮与氟哌啶醇注射液治疗精神分裂症急性激越症状的临床对照研究[J]. 四川精神卫生, 2015, 28(1): 42-44.
- [4] 平军辉,仲照希,王东平. 齐拉西酮注射液治疗儿童精神分裂症急性激越症状 35 例[J]. 四川精神卫生, 2015, 28(4): 314-316.
- [5] Rais AR, Williams K, Rais T, et al. Use of intramuscular ziprasidone for the control of acute psychosis or agitation in an inpatient geriatric population: an open-label study[J]. Psychiatry (Edmont), 2010, 7(1): 17-24.

- [6] 龙川铁. 齐拉西酮与喹硫平治疗老年精神分裂症的对比观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12(35): 218-219.
- [7] Yang XB, Yuan ZY, Cao HM, et al. Effect of ziprasidone on QTc interval in Chinese patients with schizophrenia [J]. Journal of Medical Colleges of PLA, 2013, 28(6): 368-372.
- [8] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia [J]. N Engl J Med, 2005, 353(12): 1209-1223.
- [9] 韩树红, 史文新. 齐拉西酮和氟哌啶醇治疗急性精神分裂症的效果和安全性对比[J]. 社区医学杂志, 2014, 12(22): 1-2.
- [10] Zhang H, Wang G, Zhao J, et al. Intramuscular ziprasidone versus haloperidol for managing agitation in Chinese patients with schizophrenia [J]. J Clin Psychopharmacol, 2013, 33(2): 178-185.
- [11] Jangro WC, Preval H, Southard R, et al. Conventional intramuscular sedatives versus ziprasidone for severe agitation in adolescents: case-control study [J]. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2009, 3(1): 9.
- [12] 刘娜, 钟远惠. 齐拉西酮与氟哌啶醇治疗精神分裂症的疗效与副作用分析[J]. 广州医药, 2012, 43(6): 45-47.
- [13] 贾峰, 李亚辰. 齐拉西酮注射液治疗精神分裂症急性期症状后续药物的研究[J]. 天津药学, 2014, 26(3): 25-27.
- [14] Zimbhoff DL, Brook S, Benattia I, et al. Safety and tolerability of IM ziprasidone: review of clinical trial data [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2002, 12(suppl 3): 294.
- [15] 程毅, 刘晓云, 付秀琴. 齐拉西酮与氟哌啶醇治疗精神分裂症的临床疗效与不良反应比较研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(25): 80-82.
- [16] 王健, 段斐. 齐拉西酮合并氯硝西泮治疗精神分裂症激越症状的研究[J]. 医学研究与教育, 2013, 30(4): 5-9.
- [17] Brook S, Walden J, Benattia I, et al. Ziprasidone and haloperidol in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: comparison of intramuscular and oral formulations in a 6-week, randomized, blinded-assessment study [J]. Psychopharmacology (Berl), 2005, 178(4): 514-523.
- [18] 谢焱, 周芳珍, 雷黎, 等. 哌罗匹隆及利培酮治疗首次发病的老年精神分裂症对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(4): 261-262.
- [19] 李家磊, 张少川, 马婷婷. 齐拉西酮与奥氮平治疗对精神分裂症患者血脂的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2013, 19(1): 14-16.
- [20] 胡光涛, 宋航, 王国威, 等. 甲磺酸齐拉西酮与氟哌啶醇注射液治疗精神分裂症急性激越症状的对照研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(35): 4766-4768.

(收稿日期: 2016-09-07)

(本文编辑: 唐雪莉)