

不同年代住院精神分裂症患者药物治疗情况调查

张丽珠, 程灶火

(南京医科大学附属无锡精神卫生中心, 无锡 214151)

【摘要】 目的: 了解住院精神分裂症患者药物治疗情况的年代变迁。方法: 采用回顾性研究设计, 从三所精神卫生专科医院分层随机抽取不同年代住院精神分裂症患者的病历资料, 登记药物治疗情况和相关资料。结果: 不同年代间单一用药比例无显著改变 ($P < 0.05$), 但联合用药方案有显著差异 ($P < 0.01$), 其中 1980 年代以 FGA+FGA 联用为主, 1990 年代以 SGA+FGA 联用为主, 2000 年代以 SGA+FGA 和 SGA+SGA 为主; 不同年代间合并用药种类存在显著差异 ($P < 0.05$), 抗胆碱能药逐渐减少, 抗焦虑药和抗惊厥药逐渐增加; 不同年代间稳定治疗剂量无显著差异 ($P > 0.05$), 时点最高剂量存在差异 ($P < 0.05$)。结论: 联合用药和合并用药方式发生了显著改变, 非典型抗精神病药物使用频率和合并使用抗焦虑和抗惊厥药物频率呈递增趋势, 最高用药剂量呈下降趋势。

【关键词】 精神分裂症; 联合用药; 合并用药

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2013)02-0248-03

An Investigation on the Drug Treatment of Inpatients with Schizophrenia in Different Decades

ZHANG Li-zhu, CHENG Zao-huo

Wuxi Mental Health Center of Nanjing Medical University, Wuxi 214151, China

【Abstract】 Objective: To investigate changes of drug treatments for schizophrenic inpatients across decades. **Methods:** According to retrospective research designs, the medical records of schizophrenic inpatients in different years were selected from three mental hospitals with stratified random sampling method, then recorded the drug treatment and related information. **Results:** There was no statistically significant difference ($P > 0.05$) on the antipsychotic mono-therapy rate across decades, but the antipsychotic combination pattern was significantly different ($P < 0.05$) across decades. Most common antipsychotic polypharmacy was FGAs+SGAs in 1980s, FGAs+SGAs in 1990s, FGAs+SGAs and SGAs+SGAs in 2000s. Moreover, there was statistically significant difference ($P < 0.05$) on the comedication pattern, anti-cholinergic drug was decreased, and anti-anxiety agent and anticonvulsant were increased by years. In addition, there was no statistically significant difference ($P > 0.05$) for the stable therapeutic dosage, and there was significant difference for the highest time dosage ($P < 0.05$) across years. **Conclusion:** The antipsychotic polypharmacy and comedication pattern have changed over the last three decades, at the same time, the using rates of SGAs, antianxiety agents and anticonvulsants are increasing, and the highest time dose is declining.

【Key words】 Schizophrenia; Antipsychotic polypharmacy; Comedication

自 1952 年发现氯丙嗪具有抗精神病作用和 1958 年发明氯氮平以来, 先后成功研制了许多典型抗精神病药物和非典型抗精神病药物, 使精神分裂症结局显著改观, 随之也发现不同药物都有显著的副作用。随着抗精神病药物品种增多, 联合多种抗精神病药物治疗精神分裂症的现象有逐步上升的趋势, 本意是想发挥不同药物的协同作用提高治疗效果, 然而药物副作用也随之增加, 此外还可能增加住院率、延长住院时间、增加治疗费用和死亡率等。有学者^[1]统计我国精神疾病专科医院联合使用 2 种及以上抗精神病药治疗精神分裂症的比例是 25.97%。此外, 调查还发现^[2,3], 即使是同一治疗机构, 联用药物的治疗趋势也在逐年上升, 尽管联用药物的原则是在其他多种单用药物治疗措施效果不显著的基础

上应用。本研究对国内三所三级精神疾病专科医院不同年代住院精神分裂症患者的药物使用情况作了回顾性调查, 以了解抗精神病药物使用演变情况。

1 对象与方法

1.1 对象

病例入组标准: ①年龄 18 岁~60 岁; ②出入院诊断均符合 CCMD-3 精神分裂症的诊断标准; ③既往史中无肝、肾、神经系统等重大躯体疾病; ④躯体无严重伤残, 不伴有其他精神性疾病及物质成瘾性精神障碍; ⑤住院时间 ≥ 2 周。按此标准, 在安徽、江苏和浙江三所精神病专科医院收集到的病例分别为: A 医院 153 例、B 医院 139 例、C 医院 167 例, 其中 1980 年代 142 例、1990 年代 148 例、2000 年代 169 例, 共计 459 例。

1.2 方法

在安徽、江苏和浙江各选一所三级精神病专科医院, 分层随机抽取不同年代住院精神分裂症患者的病历资料, 登记患者的药物使用情况和相关人口学及临床资料。

1.2.1 一般资料 包括患者的姓名、性别、年龄、文化程度、婚姻状况、发病年龄、总病程、本次病程等。

1.2.2 药物治疗情况 包括抗精神病药物种类、药物用量、单一用药: 第一代抗精神病药物(FGA)和第二代抗精神病药物(SGA)、联合用药(FGA+FGA, SGA+SGA, SGA+FGA)、合并用药种类等。

2 结 果

2.1 一般资料分析

1980 年代: 142 例(男 106 例, 女 36 例), 平均年龄 29.5 ± 9.5 岁, 总病程 44.0 ± 56.2 月, 本次病程 88.2 ± 44.7 天, 首发年龄 26.0 ± 8.3 岁。1990 年代: 148 例(男 89 例, 女 59 例), 平均年龄 30.9 ± 9.5 岁, 总病程 43.3 ± 49.5 月, 本次病程 68.0 ± 43.5 天, 首发年龄 27.2 ± 8.9 岁。2000 年代: 169 例(男 83 例, 女 86 例), 平均年龄 31.9 ± 9.6 岁, 总病程 56.9 ± 71.2 月, 本次病程 44.9 ± 21.7 天, 首发年龄 27.3 ± 8.0 岁。

2.2 不同年代用药方案分析

经卡方检验发现不同年代用药方案总体上存在一些差异(表 1), 具体表现为: ①不同年代抗精神病药单用与联用的比例无显著差异 ($\chi^2=0.298, P=$

0.865); ②不同年代联合用药方案有显著差异 ($\chi^2=126.041, P=0.000$), 1980 年代以 FGA+FGA 联合为主, 1990 年代以 SGA+FGA 联合为主, 2000 年代也以 SGA+FGA 联合为主, 也有部分患者以 SGA+SGA 联用; ③不同年代合并用药比例无显著差异 ($\chi^2=3.978, P=0.137$), 合并用药品种有显著差异, 抗胆碱能药逐渐减少, 抗焦虑药和抗惊厥药逐渐增加, 合并用药种类也有逐渐增加趋势。

表 1 不同年代用药方案比较

	1980s	1990s	2000s	χ^2 值	P 值
单一用药	53 (37.3)	51 (34.5)	63 (37.3)	0.289	0.865
联合用药	89 (62.7)	97 (65.5)	107 (63.3)		
FGA+FGA	60 (67.4)	15 (15.5)	6 (6.6)		
SGA+FGA	29 (32.6)	81 (83.5)	82 (76.6)	126.041	0.000
SGA+SGA	—	1 (1.0)	19 (17.8)		
无合并其他药物	49 (34.5)	62 (41.9)	77 (45.6)	3.978	0.137
合并其他用药	93 (65.5)	86 (58.1)	92 (54.4)		
抗胆碱能药	84 (59.2)	65 (43.9)	61 (36.1)	16.829	0.000
抗焦虑药	31 (21.8)	39 (26.4)	63 (37.3)	9.678	0.008
抗抑郁药	7 (4.9)	3 (2.0)	12 (7.1)	4.459	0.108
抗惊厥药	5 (3.5)	9 (6.1)	18 (10.7)	6.315	0.043
合并种类 < 2 种	110 (77.5)	106 (71.6)	106 (62.7)	8.235	0.016
合并种类 ≥ 2 种	32 (22.5)	42 (28.4)	63 (37.3)		

2.3 不同年代抗精神病药物剂量比较

将各种抗精神病药物统一折算成氯丙嗪等效剂量, 分别比较不同年代稳定治疗剂量和时点最高剂量的差异, 结果显示(表 2): 不同年代间稳定治疗剂量差异无显著性 ($P>0.05$), 时点最高剂量差异有显著性 ($P<0.05$)。

表 2 不同年代抗精神病药物剂量比较

		1980s	1990s	2000s	F 值	P 值
稳定治	男	610.2 \pm 381.8	629.2 \pm 265.5	604.1 \pm 290.4	0.146	0.864
疗剂量	女	508.6 \pm 290.8	546.0 \pm 221.9	492.0 \pm 265.67	0.775	0.462
	t 值 (P 值)	1.458 (0.147)	1.989 (0.049)	2.619 (0.010)		
时点最	男	893.7 \pm 484.8	781.1 \pm 366.7	687.5 \pm 310.8	6.219	0.002
高剂量	女	828.8 \pm 832.6	671.02 \pm 299.7	595.1 \pm 316.5	3.249	0.041
	t 值 (P 值)	0.570 (0.570)	1.919 (0.057)	1.913 (0.057)		

3 讨 论

抗精神病药物的使用使精神分裂症的结局发生了革命性的改变, 司天梅等^[4]调查显示, 目前 SGA (70.8%) 在我国精神分裂症患者的治疗中占主导地位, 与 2002 年 (57.0%) 相比, SGA 的使用率明显升高^[1], 但各地区使用 FGA (13.3%~41.9%) 及 SGA (58.1%~86.7%) 的比例相差较大。然而随着抗精神病药物品种的增多, 联合使用多种抗精神病药物治疗精神分裂症的现象越来越普遍。这种用法既没有循证依据, 也不能提高治疗效果, 甚至会引起更多的

副作用。

3.1 抗精神病药物联合使用

许多研究显示抗精神病药物联合使用在世界各地都很常见, 尤其在亚洲国家, 而且随年代有逐渐增加趋势^[1-5]。本研究发现三个年代联合用药率均保持在较高水平, 平均达到 63.8%, 明显高于国外相关研究报道^[5], 如全球平均联合用药率为 19.6%, 其中北美洲 16.0%, 大洋洲 16.4%, 欧洲 23.0%, 亚洲 32.0%; 联合用药方式以 SGA+FGA (41.8%) 最常见, 依次为 FGA+FGA (17.7%)、SGA+SGA (4.3%), 与国

外趋势类似^[5],如全球各种联合用药率为 SGA+FGA (42.4%)、FGA+FGA (19.6%)、SGA+ SGA (1.8%);尽管不同年代间联合用药率没有显著差异,但联合用药方式却显著的不同,1980 年代最常见的组合用药方式是 FGA+FGA (67.4%)、1990 年代为 SGA+FGA (83.5%)、2000 年代为 SGA+FGA (76.6%) 和 SGA+SGA (17.8%)。中国一贯性高联合用药率可能与传统中医理念有关,认为多种成分间存在协同作用,有助于提高疗效;不同年代间联合用药方式的改变则可能与药物的可获取性、经济发展和利益驱动有关。

3.2 非抗精神病药物合并使用

合并用药指为降低副作用和提高治疗效果而使用一些抗胆碱能药、抗焦虑药、抗抑郁药等辅助药物,这种现象在临床上也比较普遍。本研究发现总体合并用药率达 59.0%,29.8% 的患者合并 2 种或 2 种以上辅助药物,其中合并抗胆碱能药 (52.5%) 最常见、抗焦虑药 (29.0%)、抗惊厥药 (7.0%) 和抗抑郁药 (4.8%);不同年代合并用药率无显著差异 (1980 年代 65.5%、1990 年代 58.1%、2000 年代 54.4%),但合并用药种类有显著差异,抗胆碱能药逐渐减少 (1980 年代 59.2%、1990 年代 43.9%、2000 年代 36.1%),抗焦虑药和抗惊厥药逐渐增加。中国合并用药率显著高于国外同类研究报道,尤其是抗胆碱能药使用率,可能与 FGA 高使用率和高剂量有关,而国内学者任峰等^[6]的研究结果显示,女性、住院时间长,使用利培酮、氟哌啶醇、齐拉西酮和帕利哌酮可能是苯海索使用的主要危险因素;抗胆碱能药逐渐减少与高效价 FGA 使用减少有关,或与用抗焦虑药减少药物副反应有关;心境稳定剂 (尤其是抗惊厥药) 在北美使用率显著高于欧洲和亚洲 (包括中国),可能与不同国家用药习惯有关,中国医师可能用联用另一种抗精神病药物治疗残余或顽固症状,北美医师则倾向于用心境稳定剂治疗攻击和敌意等症状。国内有研究报道^[7]称抗精神病药物联合心境稳定剂和 (或) 苯二氮卓类有利于患者治疗。Zink 等^[8]总结出合并其他用药的利与弊,如抗精神病药合并抗胆碱能药针对出现的急性肌张力运动障碍,合并苯二氮卓类能够紧急治疗激越和焦虑,合并抗抑郁药能够改善阴性症状和病程中间出现的严重抑郁发作。

3.3 抗精神病药物使用剂量

不同年代之间抗精神病药物比较发现:稳定治疗剂量无显著差异,时点最高剂量有逐年递减趋势,但无论是稳定治疗剂量,还是时点最高剂量,都高于

国外的用量^[5]。出现这种趋势的原因,是否与结合运用了其他精神科药物相关 (例如抗焦虑药、抗惊厥药等),还是因为不同的用药组合方式确实加强了治疗效果,还有待于进一步资料的验证。另外,结合抗胆碱能药的使用量的逐年递减趋势,我们可以推测药物剂量与抗胆碱能药的使用率之间可能存在正性相关。对于抗胆碱能药物的处方量多少,Paton 等^[9]研究发现,在两类药物合用的时候,抗胆碱能药物的处方量并没有比单用典型抗精神病药物时的处方量小。Elie 等^[10]还指出,患者的认知功能损害也与长期高剂量和 (或) 联合用药有关联。

参 考 文 献

- 1 司天梅,舒良,于欣,等. 10 省市抗精神病药使用现状的调查. 中华精神科杂志,2004,37(3):153—155
- 2 Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000. Journal of Clinical Psychiatry, 2004, 65(10): 1377–88
- 3 Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, et al. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: Implications for state mental health policy. Schizophrenia Bulletin, 2002, 28: 75–84
- 4 张云淑,司天梅,栗克清. 中国十省市第一代及第二代抗精神病药使用现状调查. 中国心理卫生杂志,2012,26(10):736–740
- 5 Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. Schizophrenia Research, 2012, 138(1): 18–28
- 6 任峰,王涌,姚贵忠,等. 住院精神分裂症患者苯海索的使用情况及相关因素. 中国心理卫生杂志,2012,26(3):199–203
- 7 龙森. 住院精神分裂症患者给药方案时点调查. 药物流行病学杂志,2010,19(5):279–281
- 8 Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry, 2010, 23: 103–111
- 9 Paton C, Lelliott P, Harrington M, et al. Patterns of antipsychotic and anti-cholinergic prescribing for hospital inpatients. Journal of Psychopharmacology, 2003, 17: 223–229
- 10 Elie D, Poirier M, Chianetta JM, et al. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: A study with the BACS in patients with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Journal of Psychopharmacology, 2010, 24(7): 1037–1044

(收稿日期:2013-02-02)