

阿立哌唑临床应用专家建议(一)

许秀峰, 司天梅, 李涛, 王传跃, 蔡军, 王高华, 赵靖平, 张明园, 江开达

摘要: 阿立哌唑是 D_2 和 $5-HT_{1A}$ 受体的部分激动剂, 在非典型抗精神病药中机制独特。本文系统阐述了阿立哌唑的作用机制、药代动力学特点, 对口腔崩解片的剂型特征进行了介绍。综述了阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效和安全性的循证医学证据, 对临床应用包括换药和合并使用其他抗精神病药、以及在特殊群体如青少年、孕产妇、老年、伴有躯体疾病患者中的使用也进行了详尽的介绍。

关键词: 阿立哌唑; 精神分裂症

中图分类号: R749.053 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-3220(2014)06-0361-03

阿立哌唑是第 2 代抗精神病药, 其作用机制既不同于以奥氮平为代表的多受体拮抗剂, 也不同于以利培酮为代表的 5-羟色胺($5-HT$)和多巴胺(DA)平衡拮抗剂, 它是 D_2 和 $5-HT_{1A}$ 受体的部分激动剂, 又被称为 DA 系统稳定剂^[1-3]。国内外大量临床实践已经证明它对精神分裂症的阳性症状、阴性症状、情感症状及认知症状均有较好的疗效, 对不同类型不同病期的精神分裂症及预防复发都有肯定的效果, 而且很少引起锥体外系反应(EPS), 对体质量及糖脂代谢的影响较小, 几乎不会引起血清泌乳素的升高, 故安全耐受性较好。本文撰写的目的主要是从循证医学的角度介绍阿立哌唑的疗效及安全性, 为广大的精神科及通科医师提供科学、客观、全面的治疗选择和用药方案, 进一步规范阿立哌唑的临床应用, 以期取得更理想的效果, 使更多的患者获益。

1 药学

1.1 作用机制 阿立哌唑是第 1 个被称为“ DA 系统稳定剂”的药物, 具有独特的 D_2 和 $5-HT_{1A}$ 受体部分激动作用以及 $5-HT_{2A}$ 受体拮抗作用, 能够治疗精神分裂症、双相障碍、重性抑郁障碍、与孤独障碍相关的易激惹。

1.2 药效学特点 阿立哌唑与 D_2 、 D_3 、 $5-HT_{1A}$ 和 $5-HT_{2A}$ 受体有很强的亲和力, 对 D_4 以及 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_7$ 以及 α_1 肾上腺素、组胺 H_1 受体有中等的亲和力, 对胆碱能毒蕈碱样 M 受体无明显的亲和力, 是 D_2 、 $5-HT_{1A}$ 受体的部分激动剂和 $5-HT_{2A}$ 受体的拮抗剂^[4-5]。它可以根据内源性 DA 受体的活性来调节脑内 DA 神经传递^[6-7]。阿立哌唑对 DA 功能亢进的动物模型中表现出拮抗作用, 能抑制阿朴吗啡所致刻板和水运动障碍, 因而它能抑制精神分裂症患者中脑边缘叶 DA 通路 DA 亢进, 有效控制阳性症状。相反, 阿立哌唑在 DA 功能低下的模型中, 如经利血平对 DA 耗竭后的大鼠, 却表现出对 D_2 受体的激动作用, 有助于改善阴性症状、认知损害和情感症状, 且对泌乳素水平无显著影响。因此, 阿立哌唑的特点是稳定 DA 系统的作用。

阿立哌唑还能通过中枢 $5-HT$ 通路的调节作用进一步改善

精神分裂症的疗效, 对 $5-HT_{2A}$ 受体拮抗作用, 可能使 EPS 发生减少和改善阴性症状; 对 $5-HT_{1A}$ 受体有部分激动作用, 这一特点与阴性症状、认知症状、抑郁症状和焦虑症状的改善有关。

阿立哌唑较少引起 EPS 。研究发现阿立哌唑占据 95% 以上的纹状体 D_2 样受体时, 可能会发生 EPS , 高于其他抗精神病药诱发 EPS 的 D_2 受体结合阈值(80%)。在临床研究和临床实践中, 观察到阿立哌唑诱发 EPS 的风险较小, 与安慰剂相当^[8]。

当然, 阿立哌唑具有 DA 激动和 α_1 受体拮抗作用, 也可能导致直立性低血压、恶心和镇静等不良反应。但在临床中阿立哌唑的镇静、体质量增加、代谢综合征以及抗胆碱能不良反应较少, 这与阿立哌唑对 D_4 受体、 $5-HT_{2C}$ 和 $5-HT_7$ 受体、 α_1 肾上腺素受体、组胺 H_1 受体、 $5-HT$ 再摄取位点有中度亲和性, 对毒蕈碱样胆碱能受体没有亲和性($IC_{50}1000$ nM)有关。

1.3 药代动力学特点 阿立哌唑口服吸收良好, 在 3~5 h 内达到血浆浓度的峰值; 在 5~30 mg/d 的剂量范围内, 阿立哌唑的药代动力学呈剂量相关性, 高脂肪饮食不影响阿立哌唑及其活性代谢产物脱氢阿立哌唑的血浆峰浓度和药时曲线下面积, 但能使阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的达峰时间分别延长 3 h 和 12 h; 阿立哌唑的血浆蛋白结合率 >99%, 能透过血脑屏障进入脑内。阿立哌唑及脱氢阿立哌唑的平均消除半衰期($T_{1/2}$)分别为 75 h 和 94 h, 二者均在 14 d 内达稳态浓度。阿立哌唑主要经细胞色素 P450(CYP)3A4 及 2D6 酶的 N-脱烷基化、羟基化及脱氢作用这 3 种生物转换途径在肝脏内代谢, CYP2D6 慢代谢者的 $T_{1/2}$ (146 h)显著长于 CYP2D6 快代谢者(75 h, $P < 0.01$)。阿立哌唑主要通过粪便和尿液排泄。

阿立哌唑的药代动力学不受患者的年龄、性别、人种、吸烟状态、肝肾功能等因素的影响, 故对老年人、肝病患者、肾功能不全者无需调整剂量^[5]。

1.4 口腔崩解片特点 目前国内的阿立哌唑剂型有普通片剂、口腔崩解片和胶囊。口腔崩解片是一种特殊片剂, 可以直接在口中迅速崩解(15~30 s), 分散或溶解于唾液中, 患者仅需几个吞咽动作即可完成服药过程, 不用水或仅用极少量水就能方便地服下药物。对于兴奋躁动患者、伴有吞咽困难、老幼及外出不方便取水的患者, 服药非常方便^[9]。

研究证实, 阿立哌唑的口腔崩解片与普通片剂具有生物等效性^[10], 但是两种片剂的药代动力学过程确有不同: 口腔

作者单位: 650032 昆明医科大学第一附属医院(许秀峰); 北京大学第六医院(司天梅); 四川大学华西医院心理卫生研究中心(李涛); 首都医科大学附属北京安定医院(王传跃); 上海交通大学附属上海精神卫生中心(蔡军, 张明园, 江开达); 武汉大学人民医院(王高华); 中南大学湘雅二医院(赵靖平)

通讯作者: 江开达, E-Mail: jiangkaida@aliyun.com

崩解片直接在口腔内崩解溶出,除大部分随吞咽动作进入胃肠道外,也有相当部分经口腔吸收,因而有利于快速吸收、减少首过效应。另外,口腔崩解片在药物到达胃肠道之前已经崩解并分散成细微颗粒,使药物在胃肠道大面积分布,吸收点增多,从而降低了药物对胃肠道的局部刺激。

2 适应证

2002 年阿立哌唑已被美国食品和药品管理局(FDA)批准用于治疗精神分裂症。2004 年获得中国食品和药品管理局(CFDA)的批准用于治疗精神分裂症。国内外批准的适应证见表 1^[5,11]。

表 1 阿立哌唑适应证及用量(mg/d)

国家	适应证	起始剂量	推荐剂量	最大剂量
中国	精神分裂症	10	10~30	30
美国	精神分裂症-成人	10~15	10~15	30
	精神分裂症-青少年(13~17岁)	2	10	30
	双相躁狂-成人:单一治疗	15	15	30
	双相躁狂-成人:辅助锂盐或丙戊酸钠治疗	10~15	15	30
	双相躁狂-少儿(10~17岁):单一治疗或辅助锂盐或丙戊酸钠治疗	2	10	30
	辅助抗抑郁药物治疗重性抑郁障碍-成人	2~5	5~10	15
	与孤独障碍相关的易激惹-少儿	2	5~10	15
欧盟	精神分裂症-成人	10 或 15	10~30	30
	精神分裂症-青少年(≥15岁)	2	10	30
	治疗双相 I 型障碍的躁狂发作或预防复发(单一治疗或联合治疗)-成人	15		30
	治疗双相 I 型障碍的躁狂发作或预防复发(单一治疗或联合治疗)-青少年(≥13岁)	2	10	30
	与孤独障碍相关的易激惹-少儿	2	15	15

3 临床循证证据

3.1 概述 精神分裂症一般是一种以慢性、进行性衰退为特点的精神障碍,通常的临床相为骤然恶化的阳性和阴性症状(需要住院治疗)及随后的缓解和稳定状态^[12]。然而,由于每一次病情恶化后的恢复常不完全,随着病情的连续复发,患者的社会功能逐渐衰退^[13],使多数患者的各方面生活都受到影响,所以需要长期使用抗精神病药进行治疗^[12]。因此,理想的抗精神病药既要能控制急性期症状,又要能在长期治疗中保持安全有效。

已有多项阿立哌唑治疗精神分裂症的短期(4~8周)研究以及长期(26周、52周和2年)研究结果显示阿立哌唑具有较好的疗效和安全性,分析发现:①阿立哌唑对精神分裂症患者的幻觉、妄想等阳性症状的疗效与现有的抗精神病药物相当,还可以有效改善阴性症状、认知功能、抑郁和焦虑等情感症状;②阿立哌唑长期治疗可以有效预防复发;③在急性期及长期治疗中,有较好的安全性和耐受性,EPS及镇静作用小,不引起血浆泌乳素浓度升高,较少引起性功能障碍、体质量增加、代谢指标异常及心电图QTc间期延长;④长期治疗可以提高患者的生活质量,有较好的满意度。因此,阿立哌唑不仅可安全有效地治疗精神分裂症的急性症状,还尤其适用于精神分裂症的长期治疗^[14-15]。

3.2 急性期治疗研究 急性兴奋激越精神分裂症的一种严重表现,往往导致患者住院治疗,需要选用快速起效的药物,控制患者的急性期症状。一项为期5d、随机、双盲、多中心试验($n=604$)比较阿立哌唑(15~30 mg/d)与奥氮平20 mg/d治疗兴奋激越的精神分裂症患者的疗效;每天使用阳性和阴性症状量表(PANSS)的兴奋因子(PEC)评价患者的兴奋激越状态、攻击行为的改变,结果显示从第2天起两药均可有效治疗兴奋激越和攻击行为,第5天60.4%阿立哌唑治疗的患者和57.2%奥氮平治疗的患者PEC评分较基线降低超过40%,两组的疗效相当。治疗期间,允许合并使用苯二氮草类药物(劳拉西泮:1~2 mg/4 h,最大剂量4 mg/d),两组

仅第5天的苯二氮草类药物使用频率方面显示出具有统计学意义的差异(阿立哌唑组为41.2%,奥氮平组为31.0%; $P=0.033$);其他疗效评价指标(BPRS阳性症状分)在两组间相似^[16]。

5项短期(4周或6周)与安慰剂对照临床试验,其中4项为活性对照药物研究,结果显示,阿立哌唑治疗精神分裂症的总体疗效,以及对阳性症状、阴性症状、情感症状和兴奋的疗效显著优于安慰剂。在4项有活性对照药物的研究中,分别确立了阿立哌唑10 mg、15 mg、20 mg和30 mg日剂量的有效性^[17]。

国内小样本($n=30$)研究显示阿立哌唑20 mg/d对阳性症状的疗效始于第1周,而对阴性症状的疗效在第2周才出现,这说明阿立哌唑对阳性症状的起效比阴性症状快。同时,研究还显示,当阿立哌唑的稳态谷浓度在350 $\mu\text{g/L}$ 时,其临床疗效较好^[18]。

几项随机、双盲、多中心试验分别以利培酮^[19]、奥氮平^[20]、齐拉西酮^[21]为活性对照药物,评价阿立哌唑对急性期治疗的疗效,经过4~6周的治疗,阿立哌唑在控制精神分裂症或分裂情感性障碍的症状方面与利培酮及齐拉西酮有相似的疗效,略逊于奥氮平。

一项安慰剂对照、短期随机临床研究评价了阿立哌唑治疗早发型(起病于18岁以前)精神分裂症谱系障碍的疗效,结果显示阿立哌唑的疗效显著优于安慰剂,安全性良好^[22]。

基于此,在各国指南中阿立哌唑被作为急性期精神分裂症的一线治疗选择之一。

3.3 预防复发的长期研究 预防精神分裂症复发或恶化是维持期治疗的主要目标。长期随机对照研究证实了阿立哌唑预防复发的效果。一项研究对310例精神分裂症住院或门诊患者进行26周治疗与随访,评价阿立哌唑15 mg/d或安慰剂预防稳定期患者复发的情况,结果显示,与安慰剂比较,阿立哌唑15 mg/d在26周内可以显著延长患者的复发时间,减少疾病的复发风险^[23]。另一项26周的研究中,以

奥氮平作为活性对照药物, PANSS 总分的变化在两组之间无差异, 与基线相比, 症状持续改善。阿立哌唑治疗组患者的认知功能, 包括自发言语记忆、语言学习能力、二次口头记忆能力的改善, 均显著优于奥氮平^[24]。在以氟哌啶醇为活性对照药物的为期 52 周研究结果显示, 阿立哌唑治疗阳性症状的疗效与氟哌啶醇相当, 但是治疗阴性症状、情感症状的疗效显著优于氟哌啶醇, 而且安全性良好^[25]。

一项回顾性队列研究评价了 703 例精神分裂症或分裂情感性精神障碍患者在接受第 2 代抗精神病药治疗时的坚持治疗时间(有效性研究), 其中, 149 例患者接受阿立哌唑治疗, 其余患者接受其他第 2 代抗精神病药治疗, 包括布南色林(67 例)、奥氮平(95 例)、奎硫平(36 例)、哌罗匹酮(74 例)以及利培酮(120 例), 结果发现: 患者在坚持治疗时间上, 阿立哌唑组(543 d)最长, 其次是布南色林(364 d)、奥氮平(370 d)和利培酮(336 d); 另外, 阿立哌唑组治疗的持续时间比奎硫平(402 d)和哌罗匹酮(407 d)长, 但差异无统计学意义^[26]。

因此, 阿立哌唑在长期治疗中具有良好的有效性、安全性和耐受性, 可满足精神分裂症患者维持治疗以预防复发的需求。

参考文献:

- [1] 江开达主编. 精神药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 377-381.
- [2] Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors[J]. J Clin Psychiatry 2001; 62: 841-842.
- [3] Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action[J]. J Clin Psychiatry 2001; 62: 923-924.
- [4] Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. Drugs, 2004; 64: 1715-1736.
- [5] 美国 FDA 批准的阿立哌唑说明书.
- [6] Gründer G, Kungel M, Ebrecht M, et al. Aripiprazole: pharmacodynamics of a dopamine partial agonist for the treatment of schizophrenia[J]. Pharmacopsychiatry 2006; 39(Suppl 1): 21-25.
- [7] Reist C, Albers LJ, Marder SR, et al. A candidate pathway strategy for integration of pharmacogenomic components of variability in antipsychotic treatment outcomes: a focus on aripiprazole[J]. Curr Pharmacogenomics 2005; 3: 305-317.
- [8] Marder SR, McQuade RD, Stock E, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials[J]. Schizophr Res 2003; 61: 123-136.
- [9] 胡雪莲, 黄华, 李英博. 口腔崩解片的研究进展[J]. 中国医院药学杂志 2005; 25: 167-169.
- [10] 王翼, 雷彤, 张国双, 等. 阿立哌唑口腔崩解片与阿立哌唑片治疗精神分裂症对照研究[J]. 天津药学 2008; 20: 47-49.
- [11] 欧洲药品管理局批准的阿立哌唑说明书.
- [12] Miller DD. Schizophrenia: its etiology and impact[J]. Pharmacotherapy 1996; 16: 2-5.
- [13] Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder[J]. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 241-247.
- [14] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance[J]. World J Biol Psychiatry 2012; 13: 318-378.
- [15] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects[J]. World J Biol Psychiatry 2013; 14: 2-44.
- [16] Kinon BJ, Stauffer VL, Kollack-Walker S, et al. Olanzapine versus aripiprazole for the treatment of agitation in acutely ill patients with schizophrenia[J]. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 601-607.
- [17] Janicak PG, Glick ID, Marder SR, et al. The acute efficacy of aripiprazole across the symptom spectrum of schizophrenia: a pooled post hoc analysis from 5 short-term studies[J]. J Clin Psychiatry 2009; 70: 25-35.
- [18] 左笑丛, 刘世坤, 朱运贵, 等. 阿立哌唑的血药浓度与其治疗精神分裂症疗效的相关性分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2006; 25: 601-605.
- [19] Chan HY, Lin WW, Lin SK, et al. Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control: a randomized trial[J]. J Clin Psychiatry 2007; 68: 29-36.
- [20] Fleischacker WW, McQuade RD, Marcus RN, et al. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia[J]. Biol Psychiatry 2009; 65: 510-517.
- [21] Zimbroff D, Warrington L, Loebel A, et al. Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, 4-week study[J]. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22: 363-370.
- [22] Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, et al. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach[J]. Curr Opin Psychiatry 2013; 26: 219-230.
- [23] Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study[J]. J Clin Psychiatry, 2003; 64: 1048-1056.
- [24] Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine[J]. Psychopharmacology (Berl) 2006; 187: 312-320.
- [25] Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol 2003; 6: 325-337.
- [26] Azekawa T, Ohashi S, Itami A. Comparative study of treatment continuation using second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder[J]. Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7: 691-695.

(收稿日期: 2014-08-08 修回日期: 2014-12-01)