

· 药剂学 ·

同等剂量喹硫平治疗精神分裂症的血药浓度与临床疗效的关系

段 迪, 凌迎春, 周月琴, 王玲英 (浙江省绍兴市第七人民医院, 浙江 绍兴 312000)

[摘要] 目的 研究喹硫平同等剂量治疗精神分裂症时的稳态血药浓度与临床疗效间的关系。方法 以固定剂量喹硫平(600 mg/d)治疗148例精神分裂症患者,疗效和不良反应采用简明精神病评定量表(BPRS)和副反应量表(TESS)进行评定,同时测定治疗第2、4、8周的稳态血清药物浓度。结果 精神分裂症患者的BPRS减分率与血药浓度之间差异有显著性($P < 0.05$),血药浓度与不良反应(TESS分值)之间差异无显著性($P > 0.05$)。结论 喹硫平的血药浓度检测有助于确定药物有效浓度及毒性浓度之间的范围,做到用药个体化,指导临床合理用药。

[关键词] 精神分裂症;喹硫平;血药浓度;临床疗效

[中图分类号] R971⁺.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)03-0218-02

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.03.017

The relationship between plasma concentration and clinical efficacy of quetiapine in treatment of schizophrenia with the same dose

DUAN Di, LING Ying-chun, ZHOU Yue-qin, WANG Ling-ying (Department of Psychiatry, the 7th people's hospital of Shaoxing, Shaoxing 312000, China)

[Abstract] **Objective** To study the relationship between steady-state plasma concentration and clinical efficacy of quetiapine in treatment of schizophrenia with the same dose. **Methods** 148 schizophrenia patients were treated with quetiapine with the same dose (600 mg/d). The clinical efficacy and adverse reactions were evaluated with BPRS and TESS respectively, while the plasma concentration of quetiapine was tested at 2nd, 4th and 8th weekend. **Results** The plasma concentration of quetiapine had significant difference with the reduced rate of BPRS ($P < 0.05$), but had no difference with the scores of TESS. **Conclusions** The testing of plasma concentration could help to distinguish the effective and toxic concentration of quetiapine in treatment of schizophrenia, which could help doctors to choose rational dose of quetiapine for each patients.

[Key words] schizophrenia; quetiapine; plasma concentration; clinical efficacy

富马酸喹硫平(quetiapine fumarate)商品名为思瑞康,化学名称为11-[4-[2-(2-羟乙氧基)乙基-1-哌嗪基]]二苯并(b,f)(1,4)硫氮杂萘富马酸盐(2:1),是一种新型非典型抗精神病药物,为多种神经递质受体拮抗剂,对5-羟色胺受体具有高度亲和力,对组胺H₁受体和肾上腺素能α₁同样有高度亲和力。对精神分裂症阴性、阳性症状及双相情感障碍患者的躁狂症状均有良好的疗效,在临床上使用广泛。我们通过测定同等剂量治疗精神分裂症时患者的血药浓度,以了解其剂量、血药浓度和临床疗效之间的相互关系。

1 对象与方法

1.1 对象 以住院精神分裂症患者为被试对象,入组标准:①符合CCMD-3精神分裂症的诊断标准;②

年龄(16~60)岁,性别不限;③初次发病的患者,且未服用过抗精神病药物或者停用抗精神病药1周;④简明精神病评定量表(BPRS) > 30分;⑤无严重器质性疾病。

1.2 治疗方案 ①使用同一厂家生产的相同规格,相同批号的喹硫平;②入组对象服用喹硫平(600 mg/d)治疗,共8周;③不合并使用影响疗效评定和血药浓度测定的药物。

1.3 采血时间与血清药物浓度测定方法 全部对象于治疗前及治疗第2、4、8周末晨7时采取静脉血,采用高效液相色谱法进行血清喹硫平浓度检测,测定者不知道服药剂量。

1.4 疗效判断 于治疗前、治疗后第2、4、8周末用简明精神病评定量表(BPRS)及副反应量表(TESS)进行评定。

1.5 一般资料 共收集符合要求的患者148例,男96例,女52例,年龄(19~60)岁,平均(25±9)岁,平

均体重(62±8)kg,平均病期(6±11)月。入组对象组间的性别、年龄、体重和病期差异无显著性($P>0.05$)。

1.6 统计学处理 运用SPSS11.0软件处理。计量资料的统计用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料用百分率(%)表示,统计推断分别采用 t 检验或 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血药浓度与临床疗效的比较

2.1.1 BPRS 总分与因子分比较 治疗组治疗后BPRS总分与因子分低于治疗前(t 检验, $P<0.05$),治疗第2周末的总分和因子分就低于治疗前(t 检验, $P<0.05$)。见表1。

表1 治疗组治疗前后BPRS因子分与总分比较

因子	治疗前	治疗后2周	治疗后4周	治疗后8周
思维障碍	3.4±0.8	2.5±0.9	2.1±0.8	1.5±0.8
焦虑抑郁	2.4±0.8	1.7±0.6	1.4±0.5	1.0±0.4
敌对猜疑	3.6±0.9	2.5±0.7	1.9±0.8	1.2±0.6
缺乏活力	2.7±0.8	2.2±0.7	1.8±0.6	1.4±0.6
激活性	1.9±0.7	1.6±0.7	1.3±0.7	1.1±0.4
总分	53.1±10.1	44.3±9.5	33.8±8.3	26.2±8.7
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.1.2 有效率的比较 按BPRS减分率>30%为有效,≤30%为无效。治疗组的有效率为73%,血药浓度为(362±121)ng/ml,无效率为27%,血药浓度为(227±121)ng/ml,差异有显著性($\chi^2=1.36$, $P<0.05$)。

2.1.3 血药浓度比较 服药后治疗组不同性别各次血药浓度,见表2。

表2 治疗组治疗后2、4、8周血清喹硫平浓度(ng/ml)的比较

组别	例数	第2周	第4周	第8周
男	96	211±102	307±112	369±103
女	52	205±92	319±105	368±119
P		>0.05	>0.05	>0.05

治疗组不同性别血药浓度之间无显著性差异。

2.2 不良反应的比较 喹硫平的不良反应主要为心动过速(30%),失眠(15%),兴奋激越(13%)及锥体外系副反应(4%,多为直立性低血压)。不良反应多发生在治疗第2、4周药物后,治疗组TESS总分和主要的因子分增加值均大于治疗前,但差异无显著性($r=0.236$, $P>0.05$),反应为轻、中度,多能自行缓解或对症治疗处理后缓解。

2.3 血药浓度和疗效、不良反应间的关系 将血药浓度分为低(<200ng/ml)、中(200~300ng/ml)、高(>300ng/ml)浓度3组,结果见表3。

不同血药浓度患者BPRS减分率和不良反应(TESS分值)之间无显著性差异($P>0.05$)。

表3 不同血药浓度患者的疗效和不良反应的比较

例数	血药浓度 (ng/ml)	BPRS 减分率 (%)	TESS 分值	P
42	<200	32.52±16.7	6.59±6.98	>0.05
89	200~300	43.3±14.9	8.11±7.9	>0.05
17	>300	44.6±17.2	10.93±9.85	>0.05

3 讨论

富马酸喹硫平血药浓度与疗效的关系目前尚无定论,但大多数研究认为二者有一定的相关性。我们以同等剂量的喹硫平(600mg/d)治疗精神分裂症,并用简明精神病评定量表(BPRS)和副反应量表(TESS)对疗效和不良反应进行评定,同时测定治疗第2、4、8周的稳态血清药物浓度。

结果显示:①治疗组治疗后BPRS总分与因子分低于治疗前(t 检验, $P<0.05$),治疗第2周末的总分和因子分就低于治疗前(t 检验, $P<0.05$)。②血药浓度治疗后,性别间无显著性差异,与疗效有显著性相关($\chi^2=0.49$, $P<0.05$),有效组血药浓度为(322±121)ng/ml,无效组血药浓度为(207±121)ng/ml。③治疗组TESS总分和主要的因子分增加值均大于治疗前,但差异无显著性($P>0.05$),反应为轻、中度,多能自行缓解或对症治疗处理后缓解。

研究结果显示喹硫平的血药浓度能在一定程度上反应临床疗效,而且血药浓度高、低与有效率和无效率差异有显著性,这说明,按常规剂量给药时,个体之间会因血药浓度差异而使有效率不同,为提高疗效和减少不良反应,应该根据血药浓度适当调整治疗方案,实现用药个体化。

【参考文献】

- [1] 李文标,薛亚振,翟屹民,等.高效液相色谱紫外检测法测定奎硫平血清浓度[J].药物分析杂志,2003,23:247.
- [2] Hirsch SR, Link CG, Goldstein JM, et al. ICI204, 636: a new atypical antipsychotic drug[J]. Br J Psychiatry Suppl, 1996,29:45.
- [3] 喻东山. 药物副反应量表的因子重组[J]. 四川精神卫生, 1998,11(3):193.
- [4] 林建荣,董煜坤,陈国中,等.奎硫平和奋乃静治疗精神分裂症老年患者的对照研究[J].中华精神科杂志,2002,35(2):99.
- [5] 唐茂芹,胡蕾,王松波,等.奎硫平治疗精神分裂症的血药浓度与临床疗效关系的研究[J].中华精神科杂志,2004,37(2):85.
- [6] Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia[J]. Clin Psychopharmacol, 2001,21:369.
- [7] Kaneda Y, Ohmori T. Effects of quetiapine on gonadal axis hormones in male patients with schizophrenia: a preliminary, open study[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003,27:875.

[收稿日期]2011-10-24

[修回日期]2012-03-05