

# 精神分裂症多药治疗现状<sup>☆</sup>

赵雪\* 袁铠\*\* 禹顺英\*\*<sup>⊗</sup>

**【摘要】**精神分裂症治疗通常推荐使用抗精神病药单药治疗,但实际临床上抗精神病药多药治疗及与其他精神药物合用的情况十分常见。本文对精神分裂症患者多药合用的原因、发生率、临床获益和影响等方面展开综述。既往有研究认为抗精神病药多药合用能使患者获益,但也有研究结果与之相反。而抗精神病药与抗抑郁药合用能降低患者死亡率,与苯二氮草类合用可能增加死亡率,与心境稳定剂合用可能增加自杀风险。但目前仍缺乏高质量的研究进一步证实上述结果。此外,多药合用所引起的药物相互作用需要受到更多关注。

**【关键词】**精神分裂症 抗精神病药 抗抑郁药 心境稳定剂 苯二氮草类药物 多药治疗 单药治疗 药物-药物相互作用

**【中图分类号】** R749.3

**【文献标识码】** A

**Current status of polypharmacy therapy for schizophrenia.** ZHAO Xue, YUAN kai, YU Shunying. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China. Tel: 021-34773299.

**【Abstract】** Antipsychotic monotherapy (APM) is usually recommended in the treatment of schizophrenia. However, antipsychotic polypharmacy (APP) and combination with other psychotropic drugs are very common in clinical practice. This paper reviews the causes, incidence, clinical benefits and effects of APP in patients with schizophrenia. Previous studies have suggested that the combination of antipsychotics can benefit patients, but some studies have the opposite results. The combination of antipsychotics and antidepressants can reduce the mortality of patients, the combination with benzodiazepines may increase the mortality, and the combination with mood stabilizer may increase the risk of suicide. However, there is still a lack of high-quality research to further confirm the above results. In addition, drug interactions caused by multi drug combination need more attention.

**【Key words】** Schizophrenia Antipsychotics Antidepressant Mood stabilizer Benzodiazepines Antipsychotic polypharmacy Antipsychotic monotherapy Drug-drug interaction

精神分裂症是常见的重性精神疾病,抗精神病药是治疗精神分裂症的基石和首要选择。目前国内外治疗指南均推荐精神分裂症使用抗精神病药单药治疗(antipsychotic monotherapy, APM)<sup>[1]</sup>,但有相当一部分患者需要使用两种或两种以上抗精神病药以增加疗效,称为抗精神病药的多药治疗(antipsychotic polypharmacy, APP)。而且,临床上可能会合并使用苯二氮草类、心境稳定剂、抗抑郁剂等其他药

物,目的是改善共病或伴随症状。目前研究者对多药治疗的想法不一。本文针对精神分裂症患者多药合用的原因、发生率、临床获益和影响等方面进行综述。

## 1 精神分裂症患者多药合用的原因

在2004年的一项研究中,研究者对66例精神分裂症患者使用多种药物的原因进行分析。结果发现,61%的患者使用两种以上抗精神病药物用于改善阳性症状,20%用于减少阴性症状,9%是为了减少药物使用的总数量,5%用于减少锥体外系不良反应<sup>[2]</sup>。也有研究发现,联合用药能够降低治疗费用,减少患者的经济压力<sup>[3]</sup>。2020年,一项研究对印度529例精神分裂症患者多药合用的原因进行分析,结果显示,口服与注射药物同时使用的比例为37.1%,因一种抗精神病药物治疗效果欠佳而联合使用其他药物的患者占

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2022.01.011

<sup>☆</sup> 上海市精神卫生中心(SMHC)临床研究中心2021年度项目(编号:CRC2021ZD02)

\* 上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床研究中心

\*\* 上海交通大学医学院附属精神卫生中心遗传生化研究室

<sup>⊗</sup> 通信作者(E-mail: yushunying@smhc.org.cn)

17.7%,用于治疗认知障碍、阴性症状等其他症状维度的患者占9.5%,交叉换药过程导致的多药合用占8.2%,因治疗睡眠障碍、抑郁和焦虑等其他伴随症状所导致的多药合用占7.3%,因患者存在氯氮平抵抗而使用多种药物以增加疗效的患者占4.3%<sup>[4]</sup>。2021年一项针对我国1032例精神分裂症住院患者的调查研究显示,患者使用多种药物的相关因素包括年龄较小、居住在中西部地区、病程较长、既往住院史和住院期间出现激越行为<sup>[5]</sup>。

## 2 多种抗精神病药合用(APP)

**2.1 多种抗精神病药合用的使用比例** APP是目前精神分裂症治疗中最受关注的多药治疗,在不同国家和不同时代的使用比例存在一定差异。2012年,研究者基于20世纪70年代至2009年的147项研究,对全球APP的流行趋势进行系统综述和meta回归分析。结果显示:全球范围内使用APP的比例中位数为19.6%,亚洲和欧洲高于北美洲,亚洲高于大洋洲;在各地区APP变化趋势分析中,北美APP使用比例从12.7%上升到17.0%,亚洲APP的使用比例从55.5%下降到19.2%,欧洲没有显著变化(23%)。在该项研究中,最常见的联合用药方案为第一代抗精神病药(first generation antipsychotic, FGAs)与第二代抗精神病药(second generation antipsychotic, SGAs)联合使用(中位数为42.4%),其次为FGAs与FGAs联用(中位数为19.6%)以及SGAs与SGAs联用(中位数为1.8%)<sup>[6]</sup>。该项研究对全球范围内APP的使用比例和趋势进行了较全面的报道,但其研究年份偏早。近年来也有研究针对不同国家的APP使用比例进行分析。研究亚洲国家精神药物处方模式的国际合作联盟组织(the Research on Asian Prescription Patterns, REAP)在2018年的研究报告显示,共15个国家和地区APP的平均使用比例为42.2%,其中越南最高为59.1%,缅甸最低为22.0%,而中国为52.5%<sup>[7]</sup>。2021年一项研究报道,在中国29个省份41所三级精神科医院1032例精神分裂症患者中,有超过五分之二(43.1%)的患者使用两种或两种以上抗精神病药<sup>[5]</sup>。其他各国的APP使用比例如下:印度43.9%<sup>[4]</sup>,尼日利亚50.9%<sup>[8]</sup>,美国亚利桑那州27.1%<sup>[9]</sup>,南非28.4%<sup>[10]</sup>,埃塞俄比亚28.2%<sup>[11]</sup>。

上述研究数据显示,部分国家和地区APP使用比例可高达50%以上,多数在20%左右,说明在全球范围内APP普遍存在。此外,由于各国和地区社会环境和用药习惯不同,以及新型抗精神病药不断上市,APP的使用比例存在明显时间和地域差异。建议今后在开展针对APP的相关研究

时,要结合不同国家和地区的实际发生情况设计研究方案。

**2.2 多种抗精神病药合用的临床效果** 目前,有部分研究认为APP能够让患者获益更多,且不会增加患者死亡风险。2015年一项研究评估了精神分裂症或分裂情感性障碍患者从APP改为APM的风险和好处<sup>[12]</sup>,该研究表明,改用APM组比未改用APM组症状更加严重。在1年的研究中,APP改为APM组全因中止治疗率高于坚持使用APP组<sup>[12]</sup>。2019年一项研究发现,APP组患者的治疗有效率(临床整体印象量表评分 $\leq 3$ 分)达89.8%,且APP不会增加药物不良事件<sup>[13]</sup>。同年,另一项研究发现APP没有增加严重精神障碍患者的非计划住院率、急诊就诊率和死亡率<sup>[4]</sup>。2019年一项在芬兰人群中进行的研究显示,联合使用阿立哌唑与氯氮平的患者再住院风险最低。因此,这些研究认为,临床医生将使用APP效果稳定的慢性精神分裂症患者转为APM治疗时需谨慎<sup>[15]</sup>。

既往研究推荐使用部分APP组合,其核心机制是使用两种具有不同受体类型的药物。例如,联合使用多巴胺D<sub>2</sub>受体拮抗剂和D<sub>2</sub>受体部分激动剂,或使用对D<sub>2</sub>受体亲和性高的药物和对D<sub>2</sub>受体亲和性低的药物,其中最典型的例子就是氯氮平与阿立哌唑合用<sup>[16]</sup>。

但是,有部分研究结果并不支持上述结论。2017年一项meta分析讨论APP与APM的疗效,对31项临床研究进行了比较。结果显示,APP在总体症状改善方面优于APM,但这一结果仅出现在非盲法和低质量研究中,在双盲和高质量研究中两者的疗效无显著差异<sup>[17]</sup>。2019年一项综述对既往由APP改为APM的6项临床研究进行分析发现,改为APM组与坚持使用APP组在复发率、有效率和不良反应方面没有显著差异,但是纳入的临床研究依然存在证据等级偏低的问题<sup>[18]</sup>。2018年的一项研究发现,与使用APM的患者相比,使用APP的患者再入院风险显著增加<sup>[9]</sup>,这与上述芬兰的研究结果<sup>[15]</sup>不符。

上述研究结果说明,APP是否能在不增加严重不良反应的基础上让患者获益更多,目前的研究结果并不一致。在缺乏相关研究证据支持的情况下,临床医生选择APP时需谨慎。

## 3 抗精神病药与其他精神药物合用

REAP在2018年的调查报告中指出,亚洲15个国家和地区精神分裂症患者合并使用情绪稳定剂的比例为14.0%,抗抑郁药为12.0%,抗焦虑药为27.9%,镇静催眠药为9.3%<sup>[7]</sup>。2019年,一项对德国、瑞士、奥地利、比利时和匈牙

利的精神分裂症住院患者精神科用药情况进行调查的研究显示,在抗精神病药基础上同时使用抗抑郁药者占16.5%,抗癫痫药为14.1%,锂盐为2.1%,助眠药为8.1%,有44.7%的患者同时使用三种以上精神科药物<sup>[20]</sup>。2021年,研究者对我国29个省份41所三级精神科医院1032例精神分裂症患者的用药情况进行调查分析。结果显示,使用心境稳定剂的患者比例为18.9%,抗抑郁药为8.8%,助眠药为20.3%,抗胆碱能药为9.9%<sup>[5]</sup>。这说明除抗精神病药之外,精神分裂症患者使用其他种类精神药物的情况也十分常见,同样需要受到重视。

**3.1 抗精神病药与苯二氮草类合用** 苯二氮草类药物是治疗焦虑和失眠的有效药物。已有研究证明抗精神病药与苯二氮草类药物联合使用会增加精神分裂症患者的死亡风险<sup>[21-22]</sup>,且苯二氮草类药物能够明显增加患者的自杀风险<sup>[23]</sup>。故在临床使用中需全面评估患者的临床获益情况,不建议长期使用。若在停药过程中患者仍有睡眠问题,选用何种药物进行替代,目前仍缺乏高质量的研究结果。有研究建议,在停用苯二氮草类药物期间,可以将褪黑素作为增效剂用于改善睡眠,褪黑素能够稳定昼夜节律,有效改善患者的主观失眠<sup>[24]</sup>。

**3.2 抗精神病药与抗抑郁药合用** 抗抑郁药有时会用来改善精神分裂症患者的阴性症状。2017年一项meta分析显示,在各类抗抑郁药中,5-羟色胺再摄取抑制剂改善阴性症状的效果较小,5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂改善阴性症状的效果更好。但是,纳入的研究存在样本量小、研究持续时间短等局限<sup>[25]</sup>。此外,还有研究表明:抗精神病药与抗抑郁药联合治疗与抗精神病药单药治疗相比,能够显著降低患者的自杀风险<sup>[22]</sup>;经过抗抑郁药治疗的精神分裂症患者与未接受抗抑郁药治疗的患者相比,全因死亡率有所降低<sup>[26]</sup>。这些研究结果表明,抗精神病药与特定抗抑郁药联合使用可以促进临床症状的改善,降低自杀风险和死亡率。

**3.3 抗精神病药与心境稳定剂合用** 心境稳定剂(包括抗癫痫药、锂盐等)常用于减少患者的攻击性或起到稳定情绪的作用。2017年一项meta分析结果显示,抗精神病药联合使用拉莫三嗪可以改善患者的总体精神症状,而联合使用卡马西平无上述效果<sup>[25]</sup>。也有研究发现,在使用单一抗精神病药物进行治疗的精神分裂症患者中,加用心境稳定剂后患者的全因死亡风险增加<sup>[27]</sup>。此外,2008年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)<sup>[28]</sup>和2013年的一份专家共识<sup>[29]</sup>指出,接受心境稳定剂治疗的患者出现

自杀意念和自杀行为的风险增加。但是这一结论主要基于癫痫患者的研究结果,只有少数研究基于精神疾病患者,故仍需更多高质量的临床研究加以佐证。

上述结果表明,目前的研究证据更加支持抗精神病药与抗抑郁剂的联合使用,不推荐与苯二氮草类和心境稳定剂联合使用。

## 4 多药治疗与药物-药物相互作用

多药合用不可避免地会导致药物-药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)的出现,DDI是引起药物不良反应的重要原因,尤其是在儿童和老年人群中。

DDI最主要的发生机制与药物代谢酶有关。精神药物主要由细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)酶系中的CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4代谢<sup>[30]</sup>。不同的精神药物之间会出现对代谢酶的竞争性结合,导致其中的一个药物代谢受到影响。例如,帕罗西汀、氯氮平、氟哌啶醇等对CYP2D6具有抑制作用,当合并使用其他通过CYP2D6代谢的药物时,会增加后者的血药浓度,促进药物不良反应的发生。2019年一项研究结果显示,接受阿立哌唑治疗的患者在合并使用氯氮平、氟哌啶醇等药物时,阿立哌唑的血药浓度会明显上升<sup>[31]</sup>。同年,LO PRESTI等<sup>[32]</sup>报告了1例患者在使用米氮平后,氯氮平的血药浓度明显升高,增加了患者出现粒细胞缺乏等药物不良反应的风险。另一个典型案例是阿片类镇痛药曲马多通过CYP2D6代谢,如果同时使用氟西汀或帕罗西汀等CYP2D6强抑制剂,则有可能导致曲马多血液浓度增加,患者出现过度镇静。

此外,对于能够产生相同药物不良反应的药物来说,在合并使用时更需谨慎。例如,QT间期延长是精神药物所引起的严重不良反应之一。有研究显示,西酞普兰、艾司西酞普兰、齐拉西酮等药物与QT间期延长明显相关<sup>[33]</sup>,应该尽量避免同时使用这些药物。

DDI的发生还涉及转运体(如P-糖蛋白)、肠道内药物的相互作用、患者的肝肾功能状态等。因此,在临床用药中,应该综合考虑可能出现的DDI,结合患者的躯体情况,制定更加安全有效的个体化用药方案。

## 5 总结

综上所述,精神分裂症患者的多药治疗在全世界范围内都十分常见。既往有部分研究认为APP能够使患者获益,且不会增加死亡率,但也有部分研究结果与上述结论相反;抗精神病药与抗抑郁药合用能够降低患者死亡率,抗精

精神病药与苯二氮草类合用能够增加患者死亡率,心境稳定剂可能增加患者自杀风险。但是,目前依然缺乏高质量的研究证据来进一步证实上述结果。更重要的是,多药合用所可能引起的DDI仍未受到广泛重视。因此,在未来工作中,需要进行更多高质量的随机对照研究来比较精神药物多药与单药治疗的有效性及其安全性。在缺乏相关循证医学证据的情况下,若多药治疗无法避免,临床工作者需要首先明确药物之间是否会出现DDI,同时在用药过程中密切监测药物不良反应情况,避免发生严重药物不良反应。

### 参 考 文 献

- [1] BARNES T R, DRAKE R, PATON C, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology[J]. *J Psychopharmacol*, 2020, 34(1): 3-78.
- [2] SERNYAK M J, ROSENHECK R. Clinicians' reasons for anti-psychotic coprescribing[J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(12): 1597-1600.
- [3] LIN C H, WANG F C, LIN S C, et al. Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2013, 28(5): 267-274.
- [4] SHENOY S R A, BHANDARY R P, PRAHARAJ S K. Frequency, reasons, and factors associated with antipsychotic polypharmacy in Schizophrenia: A retrospective chart review in a tertiary hospital in India[J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 51: 102022.
- [5] WANG J, JIANG F, ZHANG Y, et al. Patterns of antipsychotic prescriptions in patients with schizophrenia in China: A national survey[J]. *Asian J Psychiatr*, 2021, 62: 102742.
- [6] GALLEGRO J A, 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[J]. *Schizophr Res*, 2012, 138(1): 18-28.
- [7] YANG S Y, CHEN L Y, NAJOAN E, et al. Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(8): 572-579.
- [8] ANOZIE I G, JAMES B O, OMOAREGBA J O. Antipsychotic prescription and polypharmacy among outpatients with schizophrenia in a Nigerian hospital[J]. *Niger Postgrad Med J*, 2020, 27(1): 30-36.
- [9] BOSKAILO E, MALKOC A, MCCURRY D B, et al. Assessment of inpatient psychiatric readmission risk among patients discharged on an antipsychotic polypharmacy regimen: A retrospective cohort study[J]. *Acta Med Acad*, 2017, 46(2): 133-144.
- [10] ARMSTRONG K S, TEMMINGH H. Prevalence of and factors associated with antipsychotic polypharmacy in patients with serious mental illness: Findings from a cross-sectional study in an upper-middle-income country[J]. *Braz J Psychiatry*, 2017, 39(4): 293-301.
- [11] TESFAYE S, DEBENCHO N, KISI T, et al. Prevalence of Antipsychotic Polypharmacy and Associated Factors among Outpatients with Schizophrenia Attending Amanuel Mental Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia[J]. *Psychiatry J*, 2016, 2016: 6191074.
- [12] CONSTANTINE R J, ANDEL R, MCPHERSON M, et al. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: a randomized controlled trial[J]. *Schizophr Res*, 2015, 166(1-3): 194-200.
- [13] HATTA K, HASEGAWA H, IMAI A, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia[J]. *Asian J Psychiatr*, 2019, 40: 82-87.
- [14] KASTERIDIS P, RIDE J, GUTACKER N, et al. Association Between Antipsychotic Polypharmacy and Outcomes for People With Serious Mental Illness in England[J]. *Psychiatr Serv*, 2019, 70(8): 650-656.
- [15] TIHONEN J, TAIPALE H, MEHTALA J, et al. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(5): 499-507.
- [16] KIM J J, PAE C U, HAN C, et al. Exploring Hidden Issues in the Use of Antipsychotic Polypharmacy in the Treatment of Schizophrenia[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2021, 19(4): 600-609.
- [17] GALLING B, ROLDAN A, HAGI K, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis[J]. *World Psychiatry*, 2017, 16: 77-89.
- [18] MATSUI K, TOKUMASU T, TAKEKITA Y, et al. Switching to antipsychotic monotherapy vs. staying on antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Schizophr Res*, 2019, 209: 50-57.
- [19] KADRA G, STEWART R, SHETTY H, et al. Antipsychotic poly-

- pharmacy prescribing and risk of hospital readmission[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(1): 281–289.
- [20] TOTO S, GROHMANN R, BLEICH S, et al. Psychopharmacological Treatment of Schizophrenia Over Time in 30908 Inpatients: Data From the AMSP Study[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(9): 560–573.
- [21] BAANDRUP L, GASSE C, JENSEN V D, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(2): 103–108.
- [22] TIHONEN J, SUOKAS J T, SUVISAARI J M, et al. Polypharmacy With Antipsychotics, Antidepressants, or Benzodiazepines and Mortality in Schizophrenia[J]. *Arch Gen Psychiat*, 2012, 69(5): 476–483.
- [23] DODDS T J. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk: A Review of the Literature[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2017, 19(2): 16r02037.
- [24] BAANDRUP L, GLENTHOJ B Y, JENNUM P J. Objective and subjective sleep quality: Melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use[J]. *Psychiat Res*, 2016, 240: 163–169.
- [25] CORRELL C U, RUBIO J M, INCZEDY-FARKAS G, et al. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(7): 675–84.
- [26] TIHONEN J, MITTENDORFER-RUTZ E, TORNIAINEN M, et al. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(6): 600–606.
- [27] STROUP T S, GERHARD T, CRYSTAL S, et al. Comparative Effectiveness of Adjunctive Psychotropic Medications in Patients With Schizophrenia[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(5): 508–515.
- [28] HESDORFFER D C, KANNER A M. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 978–986.
- [29] MULA M, KANNER A M, SCHMITZ B, et al. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 199–203.
- [30] MODAK A S. Point-of-care companion diagnostic tests for personalizing psychiatric medications: fulfilling an unmet clinical need[J]. *J Breath Res*, 2017, 12(1): 017101.
- [31] KISS Á, MENUS Á, TÓTH K, et al. Phenoconversion of CYP2D6 by inhibitors modifies aripiprazole exposure[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 270(1): 71–82.
- [32] LO PRESTI C, LAGUIN S, BAMBINA E, et al. Case report: Pharmacokinetic interaction between clozapine and mirtazapine [J]. *Encephale*, 2019, 45(4): 363–364.
- [33] BEACH S R, CELANO C M, SUGRUE A M, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update[J]. *Psychosomatics*, 2018, 59(2): 105–122.

(收稿日期:2022-01-06)

(责任编辑:肖雅妮)