**阿立哌唑**

文章版本号：3

最后发布时间：2014-4-15 9:46:21

**【特别警示】**

1.本药不得用于治疗痴呆相关的精神病，因与痴呆有关的老年精神病患者有使用非典型抗精神病药后出现死亡率增加的风险，本药未被美国食品药品管理局(FDA)批准用于痴呆症。(FDA药品说明书-阿立哌唑片、口腔崩解片、口服溶液、注射剂)主要致死原因包括心血管疾病(如心力衰竭和猝死)和感染(如肺炎)。(CFDA药品说明书-阿立哌唑片)

2.短期研究发现，抗抑郁药用于患严重抑郁症(MDD)或其他精神障碍的儿童、青少年和青年，可增加其自杀倾向及自杀行为的风险，故此类患者用药时需权衡利弊，并密切监控其临床恶化、自杀及异常行为的发生。本药未被美国食品药品管理局(FDA)批准用于儿童抑郁症。(FDA药品说明书-阿立哌唑片、口腔崩解片、口服溶液、注射剂)

**【药物名称】**

中文通用名称：阿立哌唑

英文通用名称：Aripiprazole

其他名称：安律凡、奥派、博思清、郝尔宁、Abilify、Brisking。

**【药理分类】**

精神障碍用药>>抗精神病药>>其它抗精神病药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

用于治疗精神分裂症。

**其他临床应用参考**

1.用于Ⅰ型双相情感障碍的急性躁狂发作或混合性发作及维持治疗，可单用，也可作为锂剂或丙戊酸的辅助用药。(FDA批准适应症)

2.用于严重抑郁症(MDD)的辅助治疗。(FDA批准适应症)

3.用于治疗6-17岁儿童自闭症相关的易怒。(FDA批准适应症)

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·精神分裂症

1.口服给药  起始剂量为一次10mg，一日1次。用药2周后，可根据疗效和患者的耐受情况逐渐增加剂量，最大可增至30mg，此后可维持该剂量。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全者不需调整剂量。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全者不需调整剂量。

◆老年人剂量

老年患者不需调整剂量。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·精神分裂症

1.口服给药  起始剂量一次10-15mg，一日1次；2周后可逐渐增加剂量，一日最大剂量30mg。日剂量高于10mg或15mg时并不会显著提高疗效。

2.肌内注射  起始剂量9.75mg(剂量范围5.25-15mg)；若需再次给药，与首剂的给药时间间隔至少2小时；一日最大剂量30mg。若需持续使用本药，应尽快改为口服给药。

·Ⅰ型双相情感障碍

1.口服给药  起始剂量一次15mg(作为锂剂或丙戊酸的辅助用药时的起始剂量为一次10-15mg)，一日1次；目标剂量一次15mg，一日1次。一日最大剂量30mg。

2.肌内注射  起始剂量9.75mg(剂量范围5.25-15mg)；若需再次给药，与首剂的给药时间间隔至少2小时；一日最大剂量30mg。若需持续使用本药，应尽快改为口服给药。

·严重抑郁症的辅助治疗

1.口服给药  起始剂量一次2-5mg，一日1次；1周后可逐渐增加剂量，每次增加的日剂量不得超过5mg。维持剂量为一日2-10mg，一日最大剂量15mg。

**儿童**

◆常规剂量

·精神分裂症

1.口服给药  起始剂量一次2mg，一日1次；2日后增加至一日5mg，再隔2日后增加至一日10mg(目标剂量)；一日最大剂量30mg。日剂量为30mg时的疗效并不优于日剂量为10mg时的疗效。

·Ⅰ型双相情感障碍的急性躁狂发作或混合性发作

1.口服给药  10-17岁儿童，起始剂量一次2mg，一日1次；2日后增加至一日5mg，再隔2日后增加至一日10mg(目标剂量)；随后可按一日5mg的剂量增加，一日最大剂量30mg。

·自闭症相关的易怒

1.口服给药  6-17儿童，起始剂量一次2mg，一日1次；随后增加至一日5mg；再根据临床反应将剂量增加至一日10mg或15mg，每次增加的日剂量不得超过5mg，每2次剂量增加的时间间隔至少为1周。

**【禁忌症】**

对本药过敏者。

**【慎用】**

1.老年精神病患者(嗜睡、吸入性疾病或吸入性肺炎的风险增加)。(国外资料)

2.可能促使体核温度升高的疾病患者。(国外资料)

3.抗精神病药恶性综合征患者。

4.可能出现迟发性运动障碍者。

5.有自杀倾向者。

6.糖尿病患者(血糖控制差)或血糖升高者。

7.心血管疾病(如心肌梗死、缺血性心脏病、心力衰竭、传导异常)或脑血管疾病患者。

8.易发生低血压(如脱水、血容量过低、降压药治疗)者。

9.有患吸入性肺炎风险者。

10.有癫痫发作史或癫痫发作阈降低者(如阿尔茨海默病)、头部创伤史者、脑损伤史者、酒精中毒史者。

11.帕金森病患者。

**【特殊人群】**

**儿童**

1.儿童用药的安全性和有效性尚不明确。

2.对有重性抑郁障碍和其他精神疾病的儿童，本药可增加其自杀的风险。

**老人**

1.在使用推荐剂量时老年人对本药的耐受性良好。

2.对有痴呆相关精神病的老年患者，本药可增加其死亡的风险。本药未被批准用于治疗痴呆性精神病患者。

**妊娠期妇女**

1.动物试验表明本药有发育毒性和致畸作用。妊娠晚期使用抗精神病药物有出现新生儿异常肌肉运动[锥体外系综合征(EPS)]及戒断综合征的风险。妊娠期妇女用药应权衡利弊。

2.FDA对本药的妊娠安全性分级为C级。

**哺乳期妇女**

本药可随人类乳汁排泄，哺乳期妇女应停药或用药时停止哺乳。

**特殊疾病状态**

伴痴呆的精神病患者，尤其是吞咽困难或过度瞌睡的患者使用本药应谨慎，可能会出现意外损伤或误吸。

**【不良反应】**

临床研究报道的不良事件如下，与使用本药的因果关系尚不明确：

1.心血管系统  常见高血压、低血压、心动过速、心动过缓；少见心悸、出血、心肌梗死、QT间期延长、心脏停搏、心房颤动、心力衰竭、房室传导阻滞、心肌缺血、静脉炎、深静脉血栓、心绞痛、期外收缩；罕见血管迷走神经反应、心脏扩大症、心房扑动、血栓性静脉炎、血管舒张。还可出现直立性眩晕、晕厥。

2.代谢/内分泌系统  常见肌酸磷酸激酶升高；少见甲状腺功能低下、高胆固醇血症、高血糖、低钾血症、尿糖升高、高脂血症、低血糖、低钠血症、碱性磷酸酶升高；罕见甲状腺肿、甲状腺功能亢进、高钾血症、痛风、高钠血症、高尿酸血症、低血糖反应、糖尿、乳房疼痛、女性泌乳、男子乳腺发育。还可出现血清催乳素升高、酮症酸中毒、高渗性昏迷。

3.呼吸系统  常见呼吸困难、肺炎；少见哮喘、鼻出血、喉炎；罕见咯血、吸入性肺炎、痰多、鼻腔干燥、肺水肿、肺栓塞、缺氧、呼吸衰竭、呼吸暂停。

4.肌肉骨骼系统  常见肌肉痛性痉挛；少见关节痛、骨痛、肌无力、关节炎、痉挛、肌阵挛、滑囊炎、肌张力障碍、运动迟缓；罕见横纹肌溶解、肌腱炎、腱鞘炎、风湿性关节炎。

5.泌尿生殖系统  常见尿流中断；少见膀胱炎、尿潴留、尿频、夜尿过多、多尿、尿急、血尿、排尿困难、蛋白尿、肾结石、肾衰竭、白带增多、停经、月经过多、阴道出血、念珠菌性阴道炎、子宫出血、异常射精；罕见尿道灼热、宫颈炎、女性泌乳、性高潮缺乏、糖尿、男子乳腺发育、尿结石、阴茎异常勃起。

6.免疫系统  淋巴结病。

7.神经系统  少见感觉迟钝、齿轮样强直、四肢震颤、嗜睡、迟发性运动障碍、共济失调、记忆损害、昏迷、静坐不能、反射增强；罕见谵妄、颊舌综合征、意识障碍、运动失调、反射减弱、脑缺血、脑血管意外、颅内出血。

8.精神  常见焦虑、失眠、抑郁、神经过敏、敌意、自杀倾向、躁狂、异常步态；少见注意涣散、惊恐发作、淡漠、健忘、人格解体、烦躁不安、神经病变、思维缓慢、运动过度、感觉过敏；罕见欣快、情感迟钝、强迫性思维。

9.肝脏  少见谷丙氨基转移酶升高、谷草氨基转移酶升高、乳酸脱氢酶升高、缺铁性贫血胆红素血症；罕见肝炎、肝大。

10.胃肠道  常见畏食、恶心、呕吐；少见食欲增加、肠胃炎、吞咽困难、胃肠胀气、胃炎、龋齿、牙龈炎、痔疮、胃食管返流、胃肠道出血、牙周脓肿、舌水肿、大便失禁、大肠炎、直肠出血、口腔炎、口腔溃疡、胆囊炎、粪便嵌塞、口腔念珠菌病、胆石症、嗳气、肠梗阻、消化性溃疡；罕见食管炎、牙龈出血、舌炎、呕血、黑便、十二指肠溃疡、唇炎、胰腺炎、肠穿孔。

11.血液  常见淤斑、贫血；少见低色素性贫血、白细胞减少、白细胞增多、血小板减少；罕见嗜酸粒细胞增多、血小板增多、巨幼细胞性贫血。

12.皮肤  常见皮肤干燥、皮肤溃疡、瘙痒、出汗、紫绀；少见痤疮、水泡大疱疹、湿疹、脱发、牛皮癣、脂溢性皮炎；罕见斑丘疹、脱落性皮炎、风疹。

13.眼  常见视物模糊、结膜炎；少见眼干、眼痛、白内障、睑炎、眼动危象；罕见流泪增加、频繁眨眼、畏光、弱视、复视、眼出血。

14.耳  常见耳痛；少见耳鸣、中耳炎；罕见外耳炎、耳聋。

15.其他  常见体重减轻、发热；少见发音困难、脱水、水肿、肥胖。还可见体重增加、抗精神病药恶性综合征。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.细胞色素P450(CYP) 3A4抑制药(如酮康唑、伊曲康唑)、CYP 2D6抑制药(如奎尼丁、氟西汀、帕罗西汀)：

结果：以上药物可使本药血药浓度升高。

机制：酮康唑、奎尼丁分别抑制CYP 3A4和CYP 2D6介导的本药的代谢。

处理：建议合用时本药剂量减半；停用酮康唑或奎尼丁后，本药需加量。

2.中枢神经系统抑制药：

结果：合用可使中枢抑制增强。

3.降压药：

结果：本药可能增强某些降压药的降压作用。

机制：本药拮抗α1-肾上腺素受体。

4.CYP 3A4诱导药(如卡马西平)：

结果：合用可降低本药血药浓度。

处理：有资料推荐合用时本药剂量需加倍，如停用卡马西平，本药则需减量。

5.法莫替丁、锂盐、丙戊酸钠：

结果：以上药物对本药的药代动力学参数无显著临床影响。

6.CYP 2D6底物、CYP 3A4底物(如右美沙芬)、CYP 2C9底物(如华法林)、CYP 2C19底物(如奥美拉唑、华法林)：

结果：不会影响以上药物的代谢。

**药物-酒精/尼古丁相互作用**

酒精：

结果：本药与酒精合用有发生中枢神经系统不良反应的风险。

处理：合用应谨慎。

**药物-食物相互作用**

食物：

结果：进食时服用本药，阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的血药峰浓度及曲线下面积(AUC)均无显著改变，但达峰时间分别延迟3小时和12小时。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.治疗期间，应监测精神分裂症阳性和阴性症状的缓解情况及药物的不良反应。注意患者是否出现锥体外系症状和迟发性运动障碍的早期征象(如舌蠕虫样动)。此外，还应注意监测顽固性呕吐、嗜睡、体位性眩晕、心悸、排尿障碍、情绪改变、性功能障碍、皮疹等。

2.应监测糖尿病患者的高血糖症状和体征(如多饮、多尿、多食和软弱无力)，以避免血糖控制情况恶化。

3.用药后可出现嗜睡，不宜驾驶或操作机械。

**不良反应的处理方法**

一旦出现迟发性运动障碍应立即停药。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.定期检查血常规。

2.定期检查血压和心率，尤其是对心血管疾病患者。

3.对糖尿病易患者(如肥胖、有家族糖尿病史)，应在开始治疗前和治疗期间定期进行空腹血糖检测。

4.应于治疗前、治疗第4周、第8周、第12周监测体重，然后每季度监测1次。对体重较初始重量增加大于或等于5%者，考虑更换其他不同的抗精神病药物。

5.监测生命体征、精神状况、异常不自主运动评定量表(AIMS)、EPS症状。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗有关的主要不良反应事件为：EPS(与安慰剂组相似)；口腔干燥以及唾液分泌改变(停药后唾液分泌恢复正常)。

2.本药引发EPS(如伪帕金森症、急性肌张力障碍、静坐不能以及迟发性运动障碍)的风险低，并且所报告的发生率与安慰剂组相似。

3.本药可能与抗精神病药物恶性综合征(NMS)相关。

**精神状况信息**

本药为一种用于治疗非典型精神病的药物。当抗精神病的效果逐渐依赖于药物剂量时，不会表现出显著的急性或亚急性EPS症状。当用于情感性精神障碍治疗时，应注意发生静坐不能的风险。

**护理注意事项**

1.评估个人或家庭糖尿病史、生命体征、血压、精神状况、自杀意念、EPS症状。

2.治疗前、治疗第4周、第8周、第12周测量1次体重及腰围，之后每季度测量1次。对体重较初始重量增加大于或等于5%者，考虑更换到其他不同的抗精神病药物。

3.治疗前、第3个月监测血脂、空腹血糖或血红蛋白A1c，而后每年检测1次。

4.在治疗前几个月内定期监测全血细胞计数。

**【药物过量】**

**过量的处理**

1.尚无用药过量的特效拮抗药，过量时应检查心电图，如出现QT间期延长，应进行严密监测。

2.应采用支持疗法，保持气道通畅和吸氧，并给予对症处理。

3.过量服用后早期使用活性炭有助于防止本药的吸收。单剂量口服15mg后1小时，服用50g活性炭可使平均AUC和血药峰浓度下降50%。

4.血液透析可能无效。

**【药理】**

**药效学**

本药为一种非典型的精神抑制药，通过对多巴胺D2和5-羟色胺1A受体的部分激动作用及对5-羟色胺2A受体的拮抗作用而产生抗精神分裂症作用。口服本药一日10-30mg，1周后可起效。Ⅱ期临床试验显示，一日服用30mg，1周后精神分裂症症状可显著改善(包括阴性症状)。与氟哌啶醇比较，本药的耐受性更好。

**药动学**

本药口服吸收良好，绝对生物利用度为87%。其吸收不受食物影响，达峰时间为3-5小时，在体内分布广泛，静脉注射后的稳态分布容积为404L或4.9L/kg。在治疗浓度下，本药及其主要活性代谢产物脱氢阿立哌唑的血浆蛋白(主要是白蛋白)结合率超过99%。本药主要经三种生物转化途径代谢：脱氢化、羟基化和N-脱烷基化。CYP 3A4和CYP 2D6主要参与脱氢和羟基化，CYP 3A4参与催化脱烷基化。本药在体循环中是主要的药物成分，稳态时，脱氢阿立哌唑占血浆中本药AUC的40%。本药和脱氢阿立哌唑的消除半衰期分别为75小时和94小时。大多数患者在给药后14日内达到两种活性成分的稳态浓度，稳态时，本药的药动学与给药剂量成正比。口服单剂量[14C]标记的本药后，在尿液和粪便中分别回收了大约25%和55%的放射活性。18%以原药经粪便排出，1%以原药经尿液排出。本药药动学不随患者的年龄、性别、种族、吸烟状况、肝功能、肾功能等改变而变化。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  在有或无代谢活化时，本药及其代谢物(2,3-DCPP)在CHL细胞体外染色体畸变试验中呈现基因裂变作用，2,3-DCPP在无代谢活化时使畸变数目增加。阿立哌唑在体外细菌回复突变试验、细菌DNA修复试验、小鼠淋巴细胞正向基因突变试验、程序外DNA合成试验结果为阴性。

◆生殖毒性  经口给予本药后，雌大鼠动情周期紊乱及黄体增加，雄大鼠前列腺萎缩和精子生成障碍，但均未见对生育力的损害。动物研究还显示本药有发育毒性作用，在大鼠和家兔中可能有致畸作用。

◆致癌性  在为期2年的大鼠、小鼠致癌性研究中，雄性大小鼠未见肿瘤生成。雌性小鼠垂体腺瘤和乳腺癌、腺棘皮癌的发生率增加。乳腺纤维腺瘤、肾上腺皮质癌及混合肾上腺皮质腺瘤(或)癌的发生率也会增加。

**【制剂与规格】**

阿立哌唑片  (1)2mg。(2)5mg。(3)10mg。(4)15mg。(5)20mg。(6)30mg。

阿立哌唑口腔崩解片  (1)5mg。(2)10mg。(3)15mg。(4)20mg。

阿立哌唑胶囊  5mg。

阿立哌唑口服液  150ml。

阿立哌唑注射液  1.3ml:9.75mg。

**【贮藏】**

片剂：密封干燥处保存。

口腔崩解片：密封保存。

胶囊：密封，干燥处保存。

口服液：25℃(15-30℃)，密封保存。

注射液：25℃(15-30℃)，避光保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 92433 版本 1.0