**利培酮**

文章版本号：3

最后发布时间：2014-4-15 9:48:39

**【特别警示】**

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，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)。(FDA药品说明书-利培酮片)

**【药物名称】**

中文通用名称：利培酮

英文通用名称：Risperidone

其他名称：单克、好斯嘉、恒德、敬平、可同、利哌利酮、利司环酮、利司培酮、瑞司哌酮、思利舒、索乐、维思通、卓菲、卓夫、Risperda、Risperdal、Risperdal Consta、Risperidal。

**【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**

1.用于治疗急性和慢性精神分裂症，也可减轻与精神分裂症有关的情感症状。

2.用于治疗双相情感障碍的躁狂发作。

**其他临床应用参考**

1.用于治疗自闭症的易激惹症状。(FDA批准适应症)

2.用于治疗Tourette's综合征。

3.用于治疗创伤后应激障碍。

**【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1mg，一日2次；第2日增加至一次2mg，一日2次；如能耐受，第3日可增加至一次3mg，一日2次。此后，可维持此剂量不变，或根据个人情况进一步调整。剂量调整应缓慢，调整的间隔时间一般不少于1周，推荐增减剂量幅度为1-2mg。本药的最大有效剂量范围为一日4-8mg，一日最大剂量不应超过16mg。

2.肌内注射  一次25mg，每2周1次。可依据患者个人情况调整剂量。但剂量不应超过每2周50mg。

·双相情感障碍的躁狂发作

1.口服给药  推荐起始剂量为一次1-2mg，一日1次，剂量可根据个体需要进行调整。剂量增加的幅度为一日1-2mg，剂量增加至少隔日或间隔多日进行，适宜的剂量为一日2-6mg。

◆肾功能不全时剂量

口服给药起始剂量为一次0.5mg，一日2次。可根据耐受情况增加至一次1-2mg，一日2次。剂量调整间隔应不少于1周，剂量增减幅度为一次0.5mg，一日2次。若可耐受2mg的口服剂量，可肌内注射本药，一次25mg，每2周1次。

◆肝功能不全时剂量

参见肾功能不全时剂量。

◆老年人剂量

口服给药起始剂量为一次0.5mg，一日2次。可根据耐受情况增加至一次1-2mg，一日2次。剂量调整间隔应不少于1周，剂量增减幅度为一次0.5mg，一日2次。也可肌内注射本药，一次25mg，每2周1次。在首次注射本药之后的3周延迟期内，应保证充分的抗精神病药物治疗。

**【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，一日2mg，分1-2次服用。若耐受，可每日增加1-2mg(或更慢)，增加剂量的间隔时间不得小于24小时，直至推荐剂量一日4-8mg。剂量高于一日6mg时，并不表现出比较低剂量更高的有效性。维持剂量为一日2-8mg。中断使用本药后，再次使用，应从起始剂量开始用药。

2.肌内注射  若口服给药可耐受，则可肌内注射。起始剂量为一次25mg，每2周1次。口服本药或其他抗精神病药物者应给予起始剂量并持续3周，方可停药。维持剂量可增加至一次37.5mg或一次50mg，给药间隔至少4周。最大剂量为一次50mg，每2周1次。

·双相情感障碍

1.口服给药  单药治疗或与锂剂或丙戊酸钠联合治疗，起始剂量，一次2-3mg，一日1次。维持剂量可一日增加1mg用量，增加剂量的间隔时间不得小于24小时。尚无一日用量超过6mg的临床研究数据。

2.肌内注射  单药治疗或与锂剂或丙戊酸钠联合治疗，若口服给药可耐受，则可肌内注射。起始剂量为一次25mg，每2周1次。口服本药或其他抗精神病药物者应给予起始剂量并持续3周，方可停药。维持剂量可增加至一次37.5mg或一次50mg，给药间隔至少4周。最大剂量为一次50mg，每2周1次。

◆肾功能不全时剂量

口服给药时推荐的起始剂量为一次0.5mg，一日2次。剂量增加幅度为一次0.5mg，一日2次。至少间隔1周，方可增加剂量至一次1.5mg或以上，一日2次。肌内注射给药时，应先接受口服给药，一次0.5mg，一日2次。持续1周后，在第2周将剂量增加至一次1mg，一日2次，或一次2mg，一日1次。若患者对每日2mg的剂量耐受，可开始肌内注射，一次25mg，每2周1次。在注射完首剂之后，应继续口服给药3周，对某些患者应缓慢调整。

◆肝功能不全时剂量

参见肾功能不全时剂量。

◆老年人剂量

口服给药时推荐的起始剂量为一次0.5mg，一日2次。剂量增加幅度为一次0.5mg，一日2次。至少间隔1周，方可增加剂量1.5mg或以上，一日2次。对某些患者应缓慢调整剂量。肌内注射给药，一次25mg，每2周1次。在注射完首剂之后，应继续口服给药3周。若给药频率需调整为一日1次，应在用药2-3日达到目标剂量后再调整为一日1次。

◆其他疾病时剂量

1.虚弱患者：口服给药参见“老年人剂量”。

2.低血压倾向患者：推荐起始剂量为一次0.5mg，一日2次。剂量增加幅度为一次0.5mg，一日2次。至少间隔1周，方可增加剂量至一次1.5mg或以上，一日2次。对某些患者应缓慢调整剂量。

3.同时使用细胞色素P450(CYP) 2D6抑制药(如氟西汀、帕罗西汀)的患者：(1)口服给药时应调整给药剂量。(2)肌内注射时，起始剂量为一次12.5mg或一次25mg。对已经使用本药一次25mg者，在启用CYP 2D6抑制药时，仍采用一次25mg的剂量。对临床评估确定者，可降低剂量为一次12.5mg或停用本药。

4.同时使用CYP 3A4诱导药(如卡马西平、苯妥英、利福平、苯巴比妥)的患者：(1)口服给药时应调整给药剂量。(2)肌内注射时，需根据CYP 3A4诱导药的使用和停药进行剂量调整，若停用CYP 3A4诱导药，继续使用一次25mg的剂量。若临床评估确定，可降低剂量为一次12.5mg。

5.有精神药物耐受不佳史的患者：肌内注射时，可给予一次12.5mg。

**儿童**

◆常规剂量

·精神分裂症

1.口服给药  13岁及13岁以上儿童，起始剂量为一次0.5mg，一日1次，早晨或傍晚服用。随后可每日增加0.5-1mg，增加剂量的间隔时间不得小于24小时，直至推荐剂量一日3mg。对持续嗜睡的患者，可将一日剂量分2次服用。中断使用本药后，再次使用应从起始剂量开始用药。

·双相情感障碍

1.口服给药  10岁及10岁以上儿童，起始剂量为一次0.5mg，一日1次，早晨或傍晚服用。随后可每日增加0.5-1mg，增加剂量的间隔时间不得小于24小时，直至推荐剂量一日2.5mg。对持续嗜睡的患者，可将一日剂量分2次服用。

·自闭症的易激惹症状

1.口服给药  应根据疗效和耐受性使剂量个体化。(1)5岁及5岁以上，体重低于20kg者，起始剂量：一次0.25mg，一日1次；或一次0.125mg，一日2次。4日后可增加至一日0.5mg。维持剂量：一次0.5mg，一日1次；或一次0.25mg，一日2次。按此剂量给药至少14日。2周或更长时间后可增加剂量，一日增量0.25mg，直至达临床有效剂量。体重低于15kg者慎用。(2)5岁及5岁以上，体重为20kg及以上者，起始剂量：一次0.5mg，一日1次；或一次0.25mg，一日2次。4日后可增加至一日1mg。维持剂量：一次1mg，一日1次；或一次0.5mg，一日2次。按此剂量给药至少14日。2周或更长时间后可增加剂量，一日增量0.5mg，直至达临床有效剂量。(3)嗜睡者，一日1次，睡前给予；或将日剂量分成2次给予，或考虑减量。

**【禁忌症】**

对本药过敏者。

**【慎用】**

1.帕金森综合征患者。

2.心血管疾病(如心力衰竭、心肌梗死、心脏传导异常、QT间期延长等)和脑血管疾病患者。

3.癫痫患者及有癫痫史者。

4.肾病患者。

5.肝病患者。

6.低体温或高热者(国外资料)。

7.乳腺癌患者或催乳素依赖性肿瘤患者(国外资料)。

8.吞咽困难者(国外资料)。

9.老年患者。

**【特殊人群】**

**儿童**

国内资料显示：对于精神分裂症，口服制剂尚缺乏15岁以下儿童足够的临床经验，注射剂尚缺乏在18岁以下儿童的研究；对于品行障碍和其他行为紊乱，目前尚缺乏5岁以下儿童足够的临床经验；对于双相情感障碍的躁狂发作，目前尚缺乏18岁以下儿童足够的临床经验。

**老人**

老年人在使用本药的增量过程中应慎重。

**妊娠期妇女**

1.妊娠期妇女用药的安全性尚不明确，有用于妊娠晚期妇女时，观察到新生儿出现可逆的锥体外系症状的报道。妊娠期妇女使用应权衡利弊。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为C级。

**哺乳期妇女**

本药可经母乳排出，故使用本药的妇女不应哺乳。

**特殊疾病状态**

1.高血糖和糖尿病患者：在使用本药期间，已有高血糖、糖尿病及原有糖尿病加重的报道。在精神分裂症伴有糖尿病患者中应监测高血糖和糖尿病症状。

2.有心律失常病史、先天性QT间期延长综合征及与已知可延长QT间期的药物合用：用药应谨慎。

**【不良反应】**

1.心血管系统  (1)偶见高血压。(2)偶有血栓性静脉炎、浅表静脉炎。(3)还可见心动过速。少见QT间期延长、直立性低血压(尤其是在刚开始给药时)。偶见房室传导阻滞、心肌梗死、心悸、低血压、房性期前收缩、室性期前收缩、室性心动过速、ST段压低、T波倒置、心绞痛和心肌炎。

2.代谢/内分泌系统  (1)可见体重增加、血浆催乳素浓度升高(其相关症状为溢乳、男子乳腺发育、月经失调、闭经)。偶见因烦渴或血管升压素分泌失调引发水中毒。(2)对未经治疗的首发精神分裂症患者，口服本药可有效缓解症状，不良反应较轻，对血糖无明显影响，但可使总胆固醇、三酰甘油浓度明显升高。(3)偶见低钠血症、糖尿病、体重下降、低钾血症、低蛋白血症、高磷血症、高尿酸血症、低血糖、脱水。

3.呼吸系统  较少见鼻炎。还可见鼻窦炎、咳嗽、咽炎及呼吸困难。偶见过度通气、支气管痉挛、喘鸣、痰量增多、鼻出血。

4.肌肉骨骼系统  常见关节痛，偶见肌痛、滑膜炎、滑囊炎、关节炎、骨骼痛等。

5.泌尿生殖系统  较少见尿失禁、阴茎异常勃起或勃起困难、射精无力、性欲降低。还可见月经过多，偶见血尿、排尿困难、尿潴留、膀胱炎及肾功能不全。

6.免疫系统  偶有淋巴结病。

7.神经系统  (1)常见失眠、头痛、头晕。可能引起锥体外系症状，如肌紧张、震颤、僵直、流涎、运动迟缓、静坐不能、急性肌张力障碍。较少见嗜睡，偶见迟发性运动障碍、癫痫发作。(2)具有痴呆相关精神症状的老年患者用药时可能出现脑血管不良反应(如脑卒中、短暂性脑缺血)的风险增大。(3)还可见睡眠持续时间延长、多梦；偶见记忆力减退、构音障碍、眩晕、麻痹、感觉异常、神经阻滞剂恶性综合征(NMS)；罕见烧灼样感觉异常、失语症、感觉减退、舌麻痹、斜颈、昏迷、偏头痛、反射亢进。

8.精神  常见焦虑、激越。还可见躁狂、攻击性行为；偶见注意力涣散、抑郁、淡漠、欣快、精神紊乱；罕见强迫性幻视、情感不稳定、谵妄。

9.肝脏  可见肝酶升高，血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高。少见肝功能衰竭、胆汁淤积性肝炎、胆囊炎、胆石症等。

10.胃肠道  常见口干。较少见便秘、消化不良、恶心、呕吐、腹痛。还可见胰腺炎。

11.血液  有粒细胞减少、血小板减少的个案报道。偶见贫血、紫癜、出血、白细胞增多、中性粒细胞分化障碍。

12.皮肤  常见色素增加(与剂量成正相关)、光敏性增加。偶见皮肤干燥、脂溢。罕见瘙痒、角化过度、脱发、痤疮、大疱疹、皮肤溃疡、荨麻疹、银屑病加重、疣、苔藓等。

13.眼  常见调节紊乱、干眼病。罕见复视、闪光感、畏光、睑缘炎、眼痛、溢泪等。

14.过敏反应  较少见皮疹以及其他过敏反应。

15.其他  可见水肿，较少见疲劳，偶见体温失调，低体温或高热。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.利托那韦：

结果：合用可能使本药的血药浓度升高，导致本药中毒。

2.氟西汀、帕罗西汀：

结果：合用可增加本药的血药浓度，但对其抗精神病活性成分血药浓度的影响较小。

处理：合用需调整本药的剂量。

3.肝酶抑制药(如三环类抗抑郁药、β-肾上腺素受体阻断药)：

结果：合用可使本药的血药浓度升高。本药可加重三环类抗抑郁药的不良反应。

4.降压药：

结果：合用可增强本药的低血压作用。

5.中枢神经系统抑制药：

结果：合用可使中枢抑制作用互相增强。

处理：合用应谨慎。

6.单胺氧化酶抑制药：

结果：合用可加重此类药物的不良反应。

7.双丙戊酸钠：

结果：合用可能引起水肿伴体重增加。

8.锂剂：

结果：合用可引起一系列脑病症状、锥体外系症状和运动障碍。

9.曲马多、佐替平：

结果：合用可能增加出现癫痫发作的风险。

10.呋塞米：

结果：老年痴呆患者合用呋塞米可致死亡率增加。

11.肝酶诱导药：

结果：合用可使本药的血药浓度降低。

处理：合用后停止使用肝酶诱导药，应重新确定本药的剂量，必要时可减量。

12.卡马西平、氯氮平：

结果：长期与以上药物合用，可能使本药的清除率升高。

13.抗帕金森病药：

结果：此类药物可对抗本药的部分不良反应。

14.左旋多巴和其他多巴胺促效药：

结果：本药能拮抗以上药物的作用。

15.左啡诺、美沙酮等：

结果：合用可加速以上药物的代谢。

16.地高辛：

结果：本药对地高辛的药代动力学无显著影响。

**药物-酒精/尼古丁相互作用**

酒精：

结果：合用可使中枢抑制作用互相增强。

**药物-食物相互作用**

食物：

结果：食物不影响本药的吸收。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.用药期间应避免驾驶或操纵机器。

2.停药应逐渐减量，以避免导致恶心、呕吐、头痛、心率加快、失眠或病情恶化。

3.使用本药的患者行白内障手术时有发生虹膜松弛综合征的风险，如手术中存在疑似虹膜松弛综合征的症状，需采取适当措施控制手术过程中的虹膜脱出。

**不良反应的处理方法**

1.用药初期或增加剂量速度过快时，如发生直立性低血压，应减量。

2.本药可能导致代谢障碍的风险，用药后应常监测与抗精神病药相关的不良反应(体重增加、代谢障碍等)，同时患者应控制饮食，并增加运动量，一旦出现血糖、血脂异常时，应立即给予对症治疗或更换对代谢影响较小的抗精神病药。

3.如果出现迟发性运动障碍、高热、肌肉僵直、颤抖、意识状态改变、肌酸磷酸激酶浓度升高，应停药。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.空腹血脂。

2.空腹血糖和糖化血红蛋白。

3.全血细胞计数(CBC)。

**其他注意事项**

由其他抗精神病药改用本药时，应逐渐停用原药。如原药为长效抗精神病药，则可使用本药替代下一疗程的用药。对先前使用的抗帕金森综合征的药物，则应定期评定以决定是否继续使用。在需要加强镇静作用时，可加用苯二氮卓类药物。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

与牙科治疗相关的主要不良反应：明显的口腔干燥(停药后唾液分泌恢复正常)及牙痛。

**精神状况信息**

2008年，美国FDA发布了关于典型和非典型抗精神病药物会增加老年痴呆性精神病患者的死亡风险的警告。

**心血管注意事项**

本药可能导致直立性低血压和心动过速，但相对于其他抗精神病药物(如吩噻嗪类抗精神病药物氯丙嗪、甲硫哒嗪)而言，本药导致上述不良反应的可能更小。本药也可能会延长QT间期。基于上述原因，心血管疾病患者在使用本药治疗期间需要进行严密监测。

**护理注意事项**

1.监测眼科检查结果，监测治疗前的体重并至少每月监测一次体重。应警惕潜在的自杀意念和直立性低血压，尤其是在剂量调整阶段。停用时需逐渐减量。

2.实验室检查：空腹血脂、空腹血糖和糖化血红蛋白(治疗前，治疗3个月时，以后每年检测)，全血细胞计数(CBC)。

**【药物过量】**

**过量的表现**

用药过量的症状：包括嗜睡、镇静、心动过速、低血压以及锥体外系症状。有低钾血症患者出现QT间期延长的个案报道。

**过量的处理**

1.无特异的拮抗药，应采用支持疗法。

2.维持气道通畅，确保氧气充足、换气良好。

3.洗胃、给予活性炭和轻泻药。

4.立即进行心血管监测，包括连续的心电图监测(因可能出现心律失常)。

5.对低血压及循环衰竭者可静脉输液，或给予拟交感神经药。

6.出现严重的锥体外系症状时，应给予抗胆碱药，在患者恢复前应持续进行严密监测。

**【药理】**

**药效学**

本药属非典型抗精神病药，是一种高选择性的5-羟色胺/多巴胺(5-HT2/DA2)受体平衡拮抗药。本药对DA2受体有阻断作用，可改善精神分裂症的阳性症状，如幻觉、妄想、思维紊乱、行为障碍、敌意和猜疑；对5-HT2受体也有阻断作用，可改善精神分裂症的阴性症状，如思维贫乏、情感淡漠、意志减退等。对精神分裂症伴有的情感症状也有效。

**药动学**

本药口服吸收迅速，体内分布快速而广泛，蛋白结合率为88%。在肝脏内经P450酶系统代谢，代谢产物为9-羟基利培酮，有药理活性。肾功能正常时，经肾排出约70%，中至重度肾功能不全时，本药及其活性代谢物的排出减少60%-80%。14%随粪便排出。消除半衰期约为3小时，9-羟基利培酮的消除半衰期为24小时。老年患者和肾功能不全患者的血药浓度较高，清除较慢。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  多个试验目前均尚未发现本药有潜在致突变性。

◆生殖毒性  给予Wistar大鼠0.16-5mg/kg，可降低雌鼠交配次数，但不影响生育力。给予Beagle犬0.31-5mg/kg，精子活力及浓度下降，血清睾酮水平剂量相关性降低。给予SD及Wistar大鼠、新西兰家兔分别为0.63-10mg/kg、0.31-5mg/kg，未观察到畸形发生率增加。在多个大鼠试验中，可观察到幼仔存活减少，死亡增加，出生体重降低。

◆致癌性  (1)经口给药：小鼠、大鼠掺食法分别给予0.63mg/kg、2.5mg/kg、10mg/kg，显示垂体腺瘤、内分泌性胰腺腺瘤和乳腺腺癌出现有统计学意义的显著增加。啮齿类动物长期给予其他抗精神病药可见乳腺、垂体及胰腺肿瘤发生增加，认为是由催乳素介导的。但啮齿类动物中因催乳素介导的内分泌肿瘤与人体用药风险的相关性尚不明确。(2)肌内注射：大鼠注射利培酮微球，高剂量组可见垂体腺瘤、内分泌性胰腺腺瘤、肾上腺髓质嗜铬细胞瘤发生率显著升高，雄性动物的肾小管腺瘤与腺癌发生率明显升高。低、高剂量组可见雄性动物的乳腺腺癌发生率明显升高。

**【制剂与规格】**

利培酮片  (1)1mg。(2)2mg。

利培酮胶囊  1mg。

利培酮口服溶液  (1)30ml:30mg。(2)100ml:100mg。

利培酮口腔崩解片  (1)0.5mg。(2)1mg。(3)2mg。

注射用利培酮微球  (1)25mg。(2)37.5mg。(3)50mg。

**【贮藏】**

片剂：15-30℃密封保存。

胶囊：密封保存。

口服溶液：15-30℃保存，勿冷冻。

口腔崩解片：密封，在阴凉(不超过20℃)干燥处保存。

注射用微球：2-8℃保存。

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

专题 92414 版本 1.0