

草酸艾司西酞普兰联合氨磺必利治疗抑郁症的效果和安全性研究

陶正宇, 马妍芹, 常馨月

(甘肃省白银市精神卫生中心, 甘肃 白银 730913)

通信作者: 陶正宇, E-mail: taozhyu050328@126.com)

【摘要】目的 探讨氨磺必利联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症的有效性和安全性。**方法** 采用随机数字表法将符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 抑郁症诊断标准的 78 例抑郁症患者分为草酸艾司西酞普兰组(对照组 $n=40$) 和草酸艾司西酞普兰联合氨磺必利组(研究组 $n=38$) 疗程 8 周。于治疗前和治疗后第 2、4、6、8 周末采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17) 评定疗效, 采用副反应量表(TESS) 评定安全性和不良反应。**结果** 治疗 2 周后, 两组 HAMD-17 总评分比较差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗 4 周后, 研究组 HAMD-17 焦虑躯体化因子评分、体重因子评分、阻滞因子评分及总评分均较对照组低($P<0.05$ 或 0.01)。两组总有效率差异有统计学意义($\chi^2=2.734, P<0.01$)。研究组与对照组口干、恶心、呕吐及便秘的发生率差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 在抑郁症的临床治疗过程中, 相对于单用草酸艾司西酞普兰, 联合用药可能会更有效地改善躯体症状, 减轻早期消化道不良反应, 加快起效时间。

【关键词】 草酸艾司西酞普兰; 氨磺必利; 抑郁症

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.02.011

Study of the efficacy and safety of escitalopram oxalate combined with amisulpride in the treatment of major depression

TAO Zheng-yu*, MA Yan-qin, CHANG Xin-yue

(Gansu Baiyin Mental Health Center, Baiyin 730913, China)

* Corresponding author: E-mail: taozhyu050328@126.com)

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and safety of escitalopram oxalate monotherapy and escitalopram oxalate combined with amisulpride in the treatment of major depression. **Methods** 78 patients with depression which met the depression criterion of ICD-10 were randomly divided into the study group ($n=38$) and the control group ($n=40$) with random number table method. The study group were treated with escitalopram oxalate combined with amisulpride, and the control group were treated with escitalopram oxalate monotherapy. The curative effect was evaluated with Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17) before and after 2nd, 4th, 6th, 8th weekend of treatment, and adverse reactions were assessed with Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** At the end of the 2nd week, there was significant difference in the HAMD-17 scores between two groups ($P<0.01$), and after 4 weeks of treatment, anxiety/somatization factor score, weight factor score, retardation factor score and total score of the HAMD-17 in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$ or 0.01). And there was significant difference between the two groups in the total effective rate ($\chi^2=2.734, P<0.01$). But there was no difference between the two groups in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$), apart from dry mouth, nausea and vomiting and constipation ($P<0.01$). **Conclusion** The treatment of escitalopram oxalate combined with amisulpride can effectively improve somatic symptoms and reduce early gastrointestinal adverse reactions than escitalopram oxalate monotherapy in the treatment of major depression. And therefore accelerate the onset time, increase the efficacy.

【Key words】 Escitalopram oxalate; Amisulpride; Depression

抑郁症是一种常见的精神科疾病, 具有患病率高、复发率高、致残率高、自杀率高的特点, 这类疾病常常会伴随体重减轻、躯体症状多、睡眠障碍等表现。众所周知, 现有的抗抑郁药治疗这类症状往往效果并不乐观, 且常常可能伴随着明显的消化道等不良反应, 从而降低了患者的治疗信心和依从性, 间接地增加了治疗难度、延长治疗时间。联合第二代抗精神病药物虽在一定程度上能改善上述症状^[1-5], 但是也增加了不良反应的发生, 限制了临床推广。那么与选择

性极高的苯甲酰胺类抗精神病药物氨磺必利联合治疗能否解决上述问题? 有何优势呢? 本研究旨在从精神病理学角度探讨在草酸艾司西酞普兰基础上联用氨磺必利治疗抑郁症可能具有的优势和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2013 年 10 月 - 2015 年 9 月白银市精神卫

生中心收治的抑郁症患者为研究对象。入组标准: ①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10) 精神与行为障碍分类抑郁症诊断标准^[6]; ②按照 Davis 的划界分^[7], 汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17) 评分 ≥ 17 分。排除标准: ①既往曾经应用草酸艾司西酞普兰治疗但无明显效果的患者; ②脑器质性疾病所致的抑郁症患者; ③严重躯体疾病、精神活性物质依赖及妊娠、哺乳期者。符合入组排除标准共 78 例, 采用随机数字表法将患者分为研究组和对照组。研究组 38 例, 男性 17 例, 女性 21 例; 年龄 19~60 岁, 平均(44.2 \pm 6.9) 岁; 病程 3~27 月, 平均(16.8 \pm 9.8) 月。对照组 40 例, 男性 18 例, 女性 22 例; 年龄 17~56 岁, 平均(43.5 \pm 8.5) 岁; 病程 2~24 月, 平均(14.8 \pm 6.2) 月。两组性别、年龄及病程差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获白银市精神卫生中心伦理委员会批准, 并请患者及家属签署药物治疗协议书。

1.2 药物治疗方法

两组均给予草酸艾司西酞普兰(百适可, 山东京卫制药有限公司, 1302206) 治疗, 初始剂量均为 10 mg/d 根据情况两周之后加至 15~20 mg/d 研究组与对照组治疗剂量差异无统计学意义 [(15.3 \pm 5.7) mg/d vs. (14.9 \pm 5.1) mg/d, $P > 0.05$]。研究组在此基础上联合氨磺必利(帕克, 山东齐鲁制药有限公司, 5050041LM) 治疗, 氨磺必利剂量为 100 mg/d, 患者均为早晨 8:00 一次顿服, 必要时合用苯二氮草类药物, 嗜睡情况比较明显者, 改为晚 8:00 一次顿服, 服用方法改变后症状消失者, 不能算作不良反应。

1.3 评定方法

评定人员由本课题组三名高年资主治医师组成, 一致性检验 Kappa 值 = 0.90, 在治疗前及治疗后 2、4、6、8 周末进行 HAMD-17 评定, 以 HAMD-17 评分减分率判定临床疗效: 减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈, $50\% \leq$ 减分率 $< 75\%$ 为显著进步, $25\% \leq$ 减分率 $< 50\%$ 为进步, $< 25\%$ 为无效, 减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 $\times 100\%$, 显效率或总有效率 = (痊愈患者数 + 显著进步患者数 + 进步患者数) / 该组患者总数 $\times 100\%$, 采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 评定药物副反应。TESS 每个条目的最大评分 ≥ 2 分者评定为阳性。治疗前和治疗期每周进行血、尿常规, 心、脑电图、生化及生命体征检测。

1.4 统计方法

采用 SPSS21.0 进行数据分析, 治疗前和治疗后各时点 HAMD-17 评分及各因子评分比较采用重复测量设计资料的协方差分析, 各组疗效及不良反应比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HAMD-17 评分比较

治疗前两组 HAMD-17 总评分及各因子评分差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗 2 周后, 两组 HAMD-17 总评分比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗 4 周后, 研究组 HAMD-17 焦虑躯体化因子评分、体重因子评分、阻滞因子评分及总评分均较对照组低($P < 0.05$ 或 0.01)。见表 1。

表 1 两组 HAMD-17 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	HAMD-17 评分					总评分
		焦虑躯体化	体重	认知障碍	阻滞	睡眠障碍	
研究组 (n=38)	治疗前	9.3 \pm 1.1	0.9 \pm 0.2	5.4 \pm 1.3	7.3 \pm 1.8	4.3 \pm 1.4	29.0 \pm 5.0
	治疗 2 周	8.3 \pm 1.2	0.8 \pm 0.2	4.3 \pm 1.2	6.1 \pm 1.9	4.2 \pm 1.1	23.1 \pm 4.5 ^a
	治疗 4 周	6.9 \pm 1.8 ^a	0.6 \pm 0.2 ^a	4.0 \pm 1.6	5.0 \pm 1.3 ^a	2.8 \pm 1.0	18.7 \pm 4.2 ^a
	治疗 6 周	4.0 \pm 1.7 ^a	0.5 \pm 0.4 ^a	3.6 \pm 1.7	4.2 \pm 1.5 ^b	1.4 \pm 1.0	15.1 \pm 4.1 ^a
	治疗 8 周	3.0 \pm 1.1 ^b	0.4 \pm 0.1 ^a	2.8 \pm 1.3	3.1 \pm 1.6 ^a	1.4 \pm 0.5	13.2 \pm 2.1 ^a
对照组 (n=40)	治疗前	9.5 \pm 1.4	0.8 \pm 0.2	5.2 \pm 1.3	7.4 \pm 1.6	4.6 \pm 1.8	28.8 \pm 5.5
	治疗 2 周	8.7 \pm 1.7	0.8 \pm 0.3	5.2 \pm 1.1	6.1 \pm 1.2	4.1 \pm 1.5	25.1 \pm 4.2
	治疗 4 周	7.1 \pm 1.6	0.6 \pm 0.2	4.8 \pm 1.6	6.1 \pm 1.4	3.9 \pm 1.2	23.4 \pm 3.9
	治疗 6 周	6.0 \pm 1.7	0.5 \pm 0.3	4.5 \pm 1.5	4.5 \pm 1.3	2.5 \pm 1.1	19.3 \pm 4.1
	治疗 8 周	5.0 \pm 1.4	0.4 \pm 0.2	3.5 \pm 1.2	3.2 \pm 1.5	1.5 \pm 0.4	15.1 \pm 3.9

注: 两组同期比较^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$

2.2 两组临床疗效比较

研究组痊愈 18 例,显著进步 10 例,进步 6 例,无效 4 例,总有效率为 89.5%;对照组分别为 15 例、9 例、8 例、8 例,总有效率为 80.0%,两组总有效率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 2.734$, $P < 0.01$)。

2.3 两组不良反应比较

研究组头痛、背痛及咽痛各 1 例,头晕、失眠各 3 例,多汗、疲劳及嗜睡各 2 例,对照组头痛、背痛及咽痛各 2 例,头晕、失眠各 3 例,多汗、疲劳及嗜睡各 3 例,差异无统计学意义($P > 0.05$),研究组无口干、恶心、呕吐及便秘发生,对照组口干、恶心、呕吐及便秘 4 例,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨 论

基础研究发现,治疗抑郁症不但需要通过中枢 5-HT 能系统发挥作用,而且也需要通过中枢 DA 能系统发挥抗抑郁作用^[8]。氨磺必利则是一种苯甲酰胺类抗精神病药,从神经生理理论上讲,低剂量的氨磺必利可阻断突触前膜 D_2 受体,促进多巴胺(DA)释放,为其与抗抑郁药联合治疗抑郁症提供了理论依据^[9]。

对 PubMed、中国知网、维普等数据库的检索发现,近三年来抗抑郁药联合氨磺必利治疗抑郁症的研究共有 13 篇,其中氨磺必利联合米氮平的研究 3 篇^[10-12],联合度洛西汀的研究 2 篇^[13-14],联合帕罗西汀的研究 3 篇^[15-17],联合文拉法辛的研究 1 篇^[18],联合草酸艾司西酞普兰的研究 3 篇^[19-21],上述研究结果显示联合治疗疗效确切,起效时间加快。但由于实验设计以及样本数量的问题,并没有回答联合治疗能从哪些方面改善抑郁症状。

本研究发现,研究组在治疗后第 2 周末 HAMD-17 总评分低于对照组($P < 0.01$)。治疗结束后两组临床疗效差异有统计学意义($P < 0.01$),说明氨磺必利联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症的效果优于单用草酸艾司西酞普兰,与叶萌等^[19-21]研究一致。治疗 4 周后,研究组 HAMD-17 焦虑躯体化因子评分、体重因子评分、阻滞因子评分及总评分均较对照组低($P < 0.01$),且未见口干、恶心、呕吐及便秘等不良反应,提示在草酸艾司西酞普兰基础上联用小剂量氨磺必利可改善抑郁症伴随的躯体症状,增加体重,并减轻消化道不良反应。但是,目前这样的研究结果尚不能外推至所有抗抑郁药物。需要进行更大样本量、更多药物种类的研究。

综上所述,在抑郁症的临床治疗过程中,草酸艾司西酞普兰与氨磺必利联用,可能会改善躯体症状,增加体重,减轻 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)早期的消化道不良反应,增加服药依存性,加快起效时间。

参考文献

- [1] 付春红,余绍军,李兰芳,等.阿立哌唑对抑郁症躯体化症状治疗作用[J].中国医学创新,2011,8(25):43-44.
- [2] 程为力,胡绘姐,夏俊凝.氟西汀联合小剂量喹硫平治疗抑郁症疗效观察[J].新乡医学院学报,2010,27(3):284-286.
- [3] 许勇,潘秀玲,潘秀敏,等.利培酮对抑郁症的躯体化症状治疗作用[J].临床精神医学杂志,2010,20(3):205.
- [4] 杨拥军,哈保卫,张洪乐.艾司西酞普兰并喹硫平治疗伴躯体化症状抑郁症的临床研究[J].中国医疗前沿,2013,8(6):10-11.
- [5] 寿忠平.利培酮治疗抑郁症躯体化症状的临床分析[J].中国现代医生,2011,49(11):40-54.
- [6] 世界卫生组织.ICD-10 精神与行为障碍分类[M].范晓东,汪向东,于欣,译.北京:人民卫生出版社,1993:97-99.
- [7] 张明园.精神科评定量表手册[M].湖南:湖南科学技术出版社,1998:125-126.
- [8] 陈世英.文拉法辛合并小剂量舒必利治疗抑郁症[J].临床精神医学杂志,2003,13(20):90-91.
- [9] 斯塔尔.精神药理学精要处方指南[M].2版.于欣,司天梅,译.北京:北京大学医学出版社,2009:131-134.
- [10] 温全球,郑朝盾,黄淑仪,等.米氮平联合不同剂量氨磺必利治疗抑郁症的临床观察[J].辽宁医学院学报,2015,36(5):55-57.
- [11] 蒋雷,冯凌.米氮平联合小剂量氨磺必利治疗抑郁症的对照研究[J].中华全科医学,2014,12(5):721-722.
- [12] 黄飞,姜祥智,徐勇,等.联合用药治疗抑郁症的效果和安全性[J].齐鲁医学杂志,2016,31(1):79-81.
- [13] 韦有芳,王丽丽.氨磺必利合并度洛西汀治疗以躯体症状为主的抑郁症对照研究[J].四川精神卫生,2014,27(6):522-524.
- [14] 梁瑞华,郭艳红,郭庆焕.度洛西汀并小剂量氨磺必利治疗难治性抑郁症的效果[J].齐鲁医学杂志,2015,30(2):209-210,212.
- [15] 田爽.氨磺必利治疗抑郁症的临床对照研究[J].精神医学杂志,2013,26(4):285-286.
- [16] 吕伟,李美花.帕罗西汀联合氨磺必利治疗有精神病症状的抑郁症临床研究[J].中国民康医学,2013,25(18):12-13.
- [17] 杨薇,陈怡兰,陈雪,等.帕罗西汀联合氨磺必利治疗伴精神病症状抑郁发作的效果评价[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(4):515-516.
- [18] 吴红东.文拉法辛联合氨磺必利治疗难治性抑郁症的效果观察[J].长江大学学报(自科版),2014,11(30):33-34.
- [19] 叶萌,周新芳,徐晓津,等.艾司西酞普兰单用与合用氨磺必利治疗重性抑郁症的疗效和安全性[J].精神医学杂志,2013,26(4):290-291.
- [20] 刘春仙,彭华,张新风.小剂量氨磺必利辅助治疗老年抑郁症的疗效分析[J].实用老年医学,2015,29(6):476-477.
- [21] 杨雪,王继中.单用艾司西酞普兰与合并氨磺必利治疗抑郁症对照研究[J].中国民康医学,2013,25(2):55-56,68.

(收稿日期:2016-01-08)

(本文编辑:陈霞)