

· 案例讨论 ·

加巴喷丁治疗奥氮平致不宁腿综合征 1 例

顾梦阅¹, 狄东川², 邱俊¹, 翟金国^{1,2*}

(1. 济宁医学院, 山东 济宁 272000;

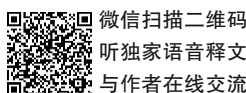
2. 济宁医学院第二附属医院, 山东 济宁 272000

*通信作者: 翟金国, E-mail: zhajinguo@163.com)

【摘要】 本文目的是提示临床使用奥氮平过程中加强对不宁腿综合征(RLS)的识别与治疗。本文报道 1 例精神分裂症患者服用奥氮平期间出现夜间双下肢不适、控制不住地想要活动双腿、无法入睡等 RLS 症状, 服用加巴喷丁后, 患者症状明显改善。

【关键词】 奥氮平; 不宁腿综合征; 加巴喷丁

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20210117001

Gabapentin treatment in olanzapine-induced restless legs syndrome: a case report

Gu Mengyue¹, Di Dongchuan², Qiu Jun¹, Zhai Jinguo^{1,2*}

(1. Jining Medical University, Jining 272000, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China

*Corresponding author: Zhai Jinguo, E-mail: zhajinguo@163.com)

【Abstract】 The purpose of this study is to suggest the physicians using olanzapine to strengthen the recognition and treatment of restless leg syndrome (RLS) in clinical practice. In this paper, one patient with schizophrenia suffered from RLS during olanzapine administration, which was characterized by unpleasant sensory disturbances in bilateral lower extremity at night, intense urges to move legs, and inability to sleep. After taking gabapentin, the above symptoms were significantly improved.

【Keywords】 Olanzapine; Restless leg syndrome; Gabapentin

不宁腿综合征(restless leg syndrome, RLS)是一种感觉运动障碍,主要表现为患者在休息或不活动时双下肢不适感及强烈的运动欲^[1]。既往研究表明,抗精神病药物会导致或加重 RLS^[2]。加巴喷丁是一种 $\alpha_2\delta$ 钙通道配体,可改善 RLS,但目前机制不明^[3]。本文就加巴喷丁成功治疗 1 例精神分裂症患者服用奥氮平过程中出现的 RLS 进行报道。

1 病 例

患者女性,38 岁,农民,离婚,因“敏感、多疑、凭空闻声 11 年,加重 1 个月”于 2020 年 9 月入院。11 年前患者无明显诱因出现敏感多疑,怀疑别人议论自己,有人要害自己,听到有人骂自己,无故发脾气、骂人等。于 2012 年 4 月、2020 年 1 月两次在我院住院治疗,均诊断为“偏执型精神分裂症”,予

利培酮(齐鲁制药有限公司)、氯氮平(仁和堂药业有限公司)等药物治疗,疗效不显著,出院后未坚持服药,病情时轻时重。1 个月前,患者病情加重,再次来院。体格检查未见异常。既往白细胞减少病史,贫血病史,个人史无特殊,无家族性 RLS 遗传史,辅助检查:血常规示 Hb 90 g/L,生化、电解质、甲功、心电图、颅脑 CT 未见异常,阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)阳性症状分量表评分 26 分,阴性症状分量表评分 22 分,一般精神病理分量表评分 38 分,总评分 86 分。精神检查:言语性幻听,思维松散,存在关系妄想、被害妄想及非血统妄想,情绪不稳定,情感反应欠协调,意志活动病理性增强,自知力不存在。入院诊断:①偏执型精神分裂症;②轻度贫血。诊疗经过:入院当日予以奥氮平 5 mg bid(齐鲁制药有限公司)和右旋糖酐铁片 50 mg tid(天津怀仁制药有限公司)治疗,10 日后,奥氮平逐渐加量至 10 mg bid,患者精神症状改善, PANSS 阳性症状、阴性症状、一般精神

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(项目名称:双相抑郁与单相抑郁认知功能的比较及与 TREK-1 基因多态性的相关性,项目编号:2018WS465)

病理分量表评分分别为 12 分、14 分、16 分,总评分 42 分,PANSS 评分减分率>50%,但在两三天后,患者诉夜间睡眠差,双腿出现麻木、针刺等不适感,控制不住地想要活动双腿,并起来走动,否则浑身不舒服、难以入睡。根据国际不宁腿综合征研究组(IRLSSG)对 RLS 的诊断标准^[4]及国际不宁腿综合征量表(International Restless Legs Syndrome Rating Scale, IRLS)患者评分为 34 分,诊断为特发性 RLS,已经达到非常严重的程度,同时副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评分为 15 分,在告知患者及家属疾病特点及 RLS 的诊断后,考虑到病情加重的可能,未减少奥氮平剂量,予以加巴喷丁 300 mg(海南赛立克药业有限公司)每晚口服,并监测可能的副作用。该患者 RLS 症状在服用加巴喷丁后 2~3 天内改善。一周后,IRLS 评分降至 5 分,在随后的住院期间,患者维持加巴喷丁联合奥氮平系统治疗,精神症状明显改善,未再出现上述不适,一月后重新评定 TESS 评分为 0,IRLS 评分为 0,PANSS 阳性症状和阴性症状分量表评分分别为 7 分和 4 分,判定疗效显著进步。

2 讨 论

RLS 是一种神经性感觉障碍,以腿部不适并产生无法抗拒的移动双腿的冲动为特征^[4]。症状一般在午后或傍晚出现,通常在晚上一个人休息时最严重。据估计,美国多达 7%~10% 的人可能患有 RLS,且女性多于男性。RLS 的病因尚未明确,由于多巴胺受体激动剂可治疗 RLS,普遍认为是由多巴胺阻滞所引起,但据最新研究报道^[5],脑铁质缺乏和遗传易感性引起的高多巴胺能状态是导致 RLS 的重要原因,纹状体多巴胺受体的下调继发于高多巴胺能状态和多巴胺能神经元的昼夜活动模式,导致大脑在夜间处于低多巴胺能状态,从而引起 RLS 症状。

有研究显示,抗精神病药物多巴胺受体阻滞剂会导致或加重 RLS^[2,6]。本例患者服用奥氮平期间出现 RLS 症状,在排除家族遗传及抗精神病药物引起的静坐不能后,符合 RLS 诊断标准。但与第一代抗精神病药物相比,在第二代抗精神病药物中,多巴胺受体占用率低的氯氮平、喹硫平和奥氮平等常被报道与 RLS 的发生有关^[6-7],另有两例病例报道奥氮平诱导的 RLS 分别被氨磺必利联合氟哌啶醇和利培酮等具有更多多巴胺拮抗剂活性的抗精神病药物缓解^[8]。因此,抗精神病药物对多巴胺受体的阻断程度可能与 RLS 的诱导或恶化不呈正相关,需

对多巴胺功能障碍以外的潜在机制进行深入研究。

既往多巴胺受体激动剂被广泛应用于 RLS 的治疗,但长期应用可能会导致 RLS 症状恶化^[9],且存在加重精神症状的风险。加巴喷丁是一种 $\alpha_2\delta$ 钙通道配体,已被证明可以改善 RLS^[10],这类药物选择性、高亲和力和地结合钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚型 1 蛋白,调节神经末梢的钙离子内流,从而导致兴奋性神经递质(主要是谷氨酸)减少^[11]。因此,加巴喷丁可能是治疗抗精神病药物引起的 RLS 更安全的选择^[3,12]。此外,国外已有报道,加巴喷丁成功治疗了氯氮平等抗精神病药物诱导的 RLS^[6]。本案例中,患者先后三次在我院住院治疗,首次予以利培酮治疗,效果欠佳;后调整为氯氮平继续治疗,精神症状有所改善,但治疗过程中患者出现白细胞减少的情况;本次治疗在奥氮平达到治疗剂量的过程中,患者精神症状逐渐好转,PANSS 评分减分率>50%,考虑目前用其他抗精神病药物替代奥氮平有加剧精神症状的风险,在与患者家属讨论后,开始给患者服用加巴喷丁,效果较好。

本案例提示,在临床使用奥氮平过程中出现此类情况需要考虑到 RLS 发生的可能,在没有其他替代方案时,可考虑使用加巴喷丁对症治疗及处理。

参考文献

- [1] O'Regan D, Anderson KN. Restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2020, 81(1): 1-8.
- [2] Ostroumova TM, Ostroumova OD, Filippova YA, et al. [Drug-induced restless legs syndrome][J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2020, 120(4): 129-135.
- [3] Faulkner MA. Use of $\alpha_2\delta$ ligands for restless legs syndrome/willis ekbom disease[J]. CNS drugs, 2018, 32(2): 149-159.
- [4] NIH Neurological Institute. Restless legs syndrome fact sheet [EB/OL]. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Restless-Legs-Syndrome-Fact-Sheet>, 2017-09-01.
- [5] Allen RP. Restless leg syndrome/willis-ekbom disease pathophysiology[J]. Sleep Med Clin, 2015, 10(3): 207-214.
- [6] Kumar V, Venkatasubramanian G. Gabapentin treatment in clozapine-induced restless legs syndrome: two cases and a review of the literature[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2017, 7(1): 42-47.
- [7] 闫冬梅, 裴树景. 喹硫平致不宁腿综合征 1 例报告[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(6): 1146-1147.
- [8] Basu A, Kundu S, Khurana H. Olanzapine-induced restless leg syndrome: a case report and review of literature [J]. Indian J Pharmacol, 2014, 46(4): 450-452.

- [9] Wanner V, Garcia Malo C, Romero S, et al. Non-dopaminergic vs. dopaminergic treatment options in restless legs syndrome [J]. *Adv Pharmacol*, 2019, 84: 187-205.
- [10] Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on restless legs syndrome: from mechanisms to treatment [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(8): 54.
- [11] Ferré S, Earley C, Gulyani S, et al. In search of alternatives to dopaminergic ligands for the treatment of restless legs syndrome: iron, glutamate, and adenosine [J]. *Sleep Med*, 2017, 31: 86-92.
- [12] Salminen AV, Winkelmann J. Restless legs syndrome and other movement disorders of sleep-treatment update [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2018, 20(12): 55.

(收稿日期:2021-01-17)

(本文编辑:陈霞)

(上接第 276 页)

- [10] Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(2): 197-245.
- [11] Didie ER, Kuniega-Pietrzak T, Phillips KA. Body image in patients with body dysmorphic disorder: evaluations of and investment in appearance, health/illness, and fitness [J]. *Body Image*, 2010, 7(1): 66-69.
- [12] Shiranibidabadi S, Mehryar A. Music therapy as an adjunct to standard treatment for obsessive compulsive disorder and comorbid anxiety and depression: a randomized clinical trial [J]. *J Affect Disord*, 2015, 184: 13-17.
- [13] Wilhelm S, Phillips KA, Greenberg JL, et al. Efficacy and posttreatment effects of therapist-delivered cognitive behavioral therapy vs supportive psychotherapy for adults with body dysmorphic disorder: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(4): 363-373.
- [14] Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 292(16): 1969-1976.
- [15] Albayrak Y, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists and their clinical implications in neuropsychiatric disorders [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 964: 153-161.
- [16] Kuzin M, Schoretsanitis G, Haen E, et al. Pharmacokinetic interactions between clozapine and sertraline in smokers and non-smokers [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 127(4): 303-308.
- [17] Coleman JA, Gouaux E. Structural basis for recognition of diverse antidepressants by the human serotonin transporter [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(2): 170-175.
- [18] Houghton KT, Forrest A, Awad A, et al. Biological rationale and potential clinical use of gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, insomnia and anxiety: protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(3): e013433.
- [19] Hu JB, Lai JB, Zheng HZ, et al. Fan the flame: trazodone-induced mania in a unipolar depressed patient with stable sertraline treatment [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2251-2254.

(收稿日期:2021-05-13)

(本文编辑:陈霞)