

论著·临床

拉莫三嗪联合艾司西酞普兰治疗伴 MECT 抵抗抑郁症的对照研究

杨程皓 杨会增 高 昕 仇玉莹 李 洁*

(天津市安定医院,天津 300222)

*通信作者:李 洁, E-mail: tjlijie3827@163.com)

【摘要】 目的 探索拉莫三嗪联合艾司西酞普兰对伴 MECT 治疗应答不理想抑郁症的临床疗效和安全性。方法 选取在天津市安定医院就诊的伴 MECT 抵抗的住院或门诊抑郁患者 66 例,采用随机数字表法分为试验组和对照组各 33 例,试验组接受拉莫三嗪联合艾司西酞普兰治疗,对照组单用艾司西酞普兰治疗。于治疗前及治疗第 2、4、6、8、10、12 周末进行汉密尔顿抑郁量表 24 项版(HAMD-24)评定,在治疗第 2、4、8、12 周末进行副反应量表(TESS)评定,比较两组的疗效和安全性。结果 治疗第 2 周末,两组 HAMD-24 评分与治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),且同期组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第 6 周末起,两组 HAMD-24 评分均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01),且同期试验组 HAMD-24 评分均低于对照组($P < 0.05$ 或 0.01)。试验组与对照组有效率及总显效率比较差异均有统计学意义(42.4% vs. 30.3%)、(27.3% vs. 9.1%),两组不良反应发生率差异无统计学意义(15.2% vs. 12.1% $P = 0.063$)。结论 拉莫三嗪联合艾司西酞普兰治疗伴 MECT 抵抗抑郁症的效果优于单用艾司西酞普兰,安全性相当。

【关键词】 拉莫三嗪;艾司西酞普兰;汉密尔顿抑郁量表 24 项版;电休克治疗抵抗

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.05.005

Comparative study of lamotrigine combined with escitalopram in the treatment of MECT – resistant patients with depressive disorder

YANG Cheng-hao, YANG Hui-zeng, GAO Xin, QIU Yu-ying, LI Jie*

(Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

*Corresponding author: LI Jie, E-mail: tjlijie3827@163.com)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of lamotrigine combined with escitalopram for MECT – resistant patients with depression. **Methods** 66 patients were included who met eligibility criteria and randomly assigned to the study group and the control group, and treated with lamotrigine combined with escitalopram and escitalopram, separately. All participants were assessed with Hamilton Depression Scale – 24 items (HAMD – 24) on the 2nd, 4th, 6th, 8th, 10th, 12th week of treatment and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) on the 2nd, 4th, 8th, 12th week of treatment. **Results** The HAMD – 24 scores of the study group and the control group did not show significant difference on the 2nd week compared with the baseline ($P > 0.05$), and there was no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). From the 6th to 12th week, both two groups had significant improvement than the baseline in HAMD – 24 scores ($P < 0.05$ or 0.01), and the HAMD – 24 scores of the study group were lower than those of the control group at different time point. And the study group had significantly higher rate of total effective (42.4% vs. 30.3%) and rate of total significant effective (27.3% vs. 9.1%) than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the adverse events between the two groups (15.2% vs. 12.1%, $P = 0.063$). **Conclusion** Lamotrigine combined with escitalopram is more effective than monotherapy with escitalopram on treating MECT – resistant patients with depression, and the safety of the two treatments are the same.

【Key words】 Lamotrigine; Escitalopram; Hamilton Depression Scale – 24 items; MECT – resistant

抑郁症是一项复杂的公共健康问题,发病率高,个体治疗反应差异明显。抑郁症患者,尤其在急性期,往往伴有自伤自杀、拒食等行为,严重危及生命

安全^[1]。无抽搐电休克治疗(MECT)因其安全有效且起效快速,已成为抑郁症治疗的重要方法,尤其是对急性期和难治性抑郁症的治疗。但仍有一部分患者对 MECT 治疗应答不理想,不仅延长了治疗周期,还增加了临床治疗和护理的风险。目前针对此类患者开展的研究较少,寻找有效的治疗策略成为当务

项目基金:天津市卫生行业重点攻关项目(13KG118);天津市自然科学基金(16JCYBJC24200)

之急。拉莫三嗪是一种苯基三嗪类化合物,有抑制兴奋性氨基酸,如谷氨酸过度释放,增强 5-羟色胺(5-HT)受体活性等生物特性^[2],现作为情感稳定剂在双相情感障碍和单相抑郁的治疗中广泛使用^[3]。有研究提示拉莫三嗪辅助治疗难治性抑郁症安全有效^[4],但对伴 MECT 抵抗抑郁症的疗效如何尚未见报道。口服艾司西酞普兰的吸收效果好,受食物影响小,生物学机制明确,临床应用广泛,也是联合治疗难治性抑郁症的常用药物。目前尚未检索到拉莫三嗪联合艾司西酞普兰治疗伴 MECT 抵抗抑郁症的研究。本研究探索拉莫三嗪联合艾司西酞普兰对伴 MECT 抵抗抑郁症的疗效,以期临床药物治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象为 2015 年 1 月-2016 年 1 月在天津市安定医院就诊的门诊或住院抑郁症患者。入组标准:①年龄 18~65 岁,性别不限;②符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)抑郁障碍诊断标准;③既往至少接受过一个疗程(≥ 8 次)的 MECT 治疗,抑郁症状改善不理想(通过患者回忆自述以及查阅病历记录);④汉密尔顿抑郁量表 24 项版(Hamilton Depression Scale-24 item, HAMD-24)评分 ≥ 20 分;⑤签署知情同意书。排除标准:①伴有脑器质性疾病、严重躯体疾病者;②物质滥用、精神活性物质依赖者;③妊娠、哺乳期患者。为确保研究的规范性以及患者的安全,设定“剔除标准”,规定在研究过程中若患者出现以下情况时终止其参与研究,具体如下:①出现严重的躯体疾病者;②出现躁狂、轻躁狂症状者;③出现严重不良反应者;④连续停止服用治疗药物超过 7 天者;⑤撤回知情同意书者。符合入组标准且不符合排除标准共 66 例,其中男性 32 例,女性 34 例,采用随机数字表法分为试验组(拉莫三嗪联合艾司西酞普兰)和对照组(单用艾司西酞普兰)各 33 例。试验组男性 17 例,女性 16 例;平均年龄(37.1 \pm 8.2)岁;平均病程(6.84 \pm 1.45)年。对照组男性 15 例,女性 18 例;平均年龄(39.2 \pm 9.3)岁;平均病程(7.12 \pm 1.31)年。两组年龄、病程、性别方面差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 治疗方法

所有患者入组时已服用稳定剂量的艾司西酞普

兰(来士普,10 mg/片)至少 2 周 20 mg/d;且开始进入该研究后不进行剂量调整。入组第一天试验组开始加用拉莫三嗪(利必通,50 mg/片),第 1~2 周 25 mg/d,第 3~4 周 50 mg/d,第 5 周 75 mg/d,第 6 周 100 mg/d,若无明显药物不良反应,第 7 周增加至 150 mg/d 后不再调整。两组疗程均为 12 周。可根据患者睡眠情况加用苯二氮䓬类药物,但连续使用不得超过两周。不得联合使用其他抗抑郁药物、抗精神病药物及情感稳定剂。

1.3 评定方法

于治疗前及治疗第 2、4、6、8、10、12 周末对两组进行 HAMD-24 评定,以治疗 12 周末 HAMD-24 评分减分率评定抗抑郁治疗的临床疗效。①痊愈:减分率 $\geq 75\%$;②显著改善:50% \leq 减分率 $<75\%$;③改善:25% \leq 减分率 $<50\%$;④无效:减分率 $<25\%$;HAMD-24 评分减分率=(治疗前总评分-治疗后总评分)/治疗前总评分 $\times 100\%$;总显效率=(痊愈例数+显著改善例数)/该组总例数 $\times 100\%$;总有效率=(痊愈例数+显著改善例数+改善例数)/该组总例数 $\times 100\%$ 。于治疗第 2、4、8、12 周末采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定安全性。由两名主治医师职称以上医务人员完成量表测评,于研究开始前进行一致性培训,测评人员不了解研究对象的分组及用药情况。测评在封闭安静的统一房间内完成,均于 8:30-11:30 进行测评;量表评定耗时 20~35min。

1.4 统计方法

采用 SPSS 21.0 进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;两组不同时间 HAMD-24 评分比较采用重复测量方差分析;计数资料采用横断面研究设计 2 \times 2 列联表的 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗 12 周后,试验组痊愈 3 例,显著改善 6 例,改善 5 例,无效 19 例,总有效 14 例(42.4%),总显效 9 例(27.3%);对照组痊愈 0 例,显著改善 3 例,改善 7 例,无效 23 例,总有效 10 例(30.3%),总显效 3 例(9.1%)。对照组痊愈、显著改善例数少于试验组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);试验组总显效率、总有效率均高于对照组,差异均有统计

学意义(P 均 <0.05)。

2.2 两组 HAMD-24 评分比较

治疗前两组 HAMD-24 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 2 周末, 两组 HAMD-24 评分与治疗前比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05); 组

间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4 周末, 两组 HAMD-24 评分均低于治疗前, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05); 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 周末起, 两组 HAMD-24 评分均低于治疗前, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01), 且组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01)。见表 1。

表 1 两组 HAMD-24 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	HAMD-24 评分						
	治疗前	治疗 2 周末	治疗 4 周末	治疗 6 周末	治疗 8 周末	治疗 10 周末	治疗 12 周末
试验组 ($n=33$)	28.16 \pm 2.38	26.80 \pm 1.96	21.26 \pm 2.23	17.50 \pm 3.65	16.16 \pm 3.63	12.76 \pm 4.42	10.26 \pm 3.97
对照组 ($n=33$)	27.86 \pm 3.12	26.34 \pm 2.04	22.79 \pm 3.62	22.83 \pm 2.89	21.14 \pm 2.38	18.41 \pm 3.21	17.85 \pm 2.35
F_1		0.34	1.37	4.34	4.99	6.32	10.23
P_1		0.110	0.023	0.006	0.006	0.002	<0.01
F_2		0.41	1.05	0.99	1.35	3.05	3.87
P_2		0.091	0.032	0.041	0.026	0.004	0.005
F_3/t	0.52	0.63	0.57	2.46	4.35	4.74	5.86
P_3	>0.05	0.073	0.104	0.032	0.013	0.004	0.001

注: F_1 、 P_1 为试验组治疗前后比较, F_2 、 P_2 为对照组治疗前后比较, F_3 、 P_3 为两组同期比较

2.3 两组不良反应比较

试验组共出现与药物不良反应 5 例, 包括恶心 2 例, 四肢轻度皮疹 1 例, 口干 1 例, 便秘 1 例, 不良反应发生率为 15.2%; 对照组出现不良反应 4 例, 包括口干 2 例, 头晕 1 例, 便秘 1 例, 不良反应发生率为 12.1%。试验组不良反应发生率稍高于对照组, 差异无统计学意义($\chi^2=3.65$, $P=0.063$)。

3 讨 论

世界范围内患有抑郁障碍的总人数约为 3.5 亿, 并且这一数字还在不断攀升。同时, 抑郁症是引起 15~29 岁人群自杀的第二大因素^[5]。虽然目前治疗抑郁症的方法较多, 如药物治疗、物理治疗、心理治疗及其他治疗方法, 但是仍有约 30% 的患者对常规治疗反应不理想^[11], 导致症状残留甚至逐渐加重, 严重影响患者社会功能, 大幅增加社会、家庭负担。MECT 为抑郁症的急性期症状改善和难治性抑郁症的治疗提供了很大的帮助, 但仍有一部分患者对 MECT 治疗反应不理想。针对该类人群, 需要提供更理想的治疗方案。

拉莫三嗪是一种电压门控性钠离子通道阻滞剂, 可稳定神经元细胞膜电位, 抑制以谷氨酸盐为主

的兴奋性神经递质的病理性释放, 从而发挥药理作用^[6]。在多项双相情感障碍治疗的研究中发现其作为心境稳定剂具有较好的抗抑郁作用^[3,7], 虽然其作为心境稳定剂的药理学机制尚未完全阐明。尸检结果显示, 双相情感障碍患者脑组织高表达花生四烯酸和谷氨酸。其中, 谷氨酸过度释放产生明显的细胞毒性, 与抑郁症的发生发展密切相关^[8]。动物研究显示突触间隙谷氨酸浓度的异常升高可引起大鼠兴趣缺失^[9], 并减少社交行为^[10]。拉莫三嗪不仅可抑制谷氨酸的过度释放, 缓解神经毒性作用和对神经系统的损伤, 同时还可以直接促进大鼠海马的神经发生^[11], 有助于功能的恢复。上述药理作用均对抑郁障碍的治疗有积极影响。本研究结果显示, 从治疗第 4 周末开始, 两组 HAMD-24 评分均低于治疗前, 但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 而从治疗第 6 周末开始, 试验组各时点 HAMD-24 评分均低于对照组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。可能与两方面有关: 第一, 治疗时间延长后, 联合治疗的效果充分显现; 第二, 有研究显示拉莫三嗪需要达到一定的血药浓度才可发挥最佳治疗效用^[12]。此外, 拉莫三嗪口服吸收良好、生物利用度高、半衰期长、对肝肾功能和认知功能影响小, 临床使用的安全性高^[13]。拉莫三嗪最危险的

不良反应为 Stevens - Johnson 综合征和中毒性表皮坏死溶解, 严重时可致死^[13]。本研究中试验组有 1 例患者出现轻度皮疹, 第 10 周开始逐渐消退。无一例患者因不良反应脱落。两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。临床经验提示, 按药物使用指南逐渐增加剂量, 密切关注不良反应, 可以有效提高拉莫三嗪的临床使用安全性。必要时监测血药浓度可更好地选择最佳剂量。

综上所述, 拉莫三嗪联合艾司西酞普兰治疗伴 MEET 抵抗抑郁症的效果优于单用艾司西酞普兰, 且安全性相当。但本研究存在一些不足, 如样本量较小, 增加了研究结论假阳性的风险; 入组患者本身对艾司西酞普兰治疗存在应答不充分的可能, 使两组患者治疗难度存在差异; 入组的复发性抑郁症患者有可能是尚未充分发展的双相情感障碍患者, 使样本的异质性增加; 此外, 苯二氮草类药物的使用剂量未严格控制, 可能对 HAMD - 24 中睡眠、焦虑等评分产生影响。

参考文献

[1] Pae CU. Evidence - based treatment for depressive disorder [J]. *Psychiatry Investig*, 2015, 2015, 12(2): 278 - 279.

[2] Miloshevska D, Lorber B, Vovk T, et al. Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N - 2 - glucuronide: influence of polymorphism of UDP - glucuronosyltransferases and drug transporters [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(2): 399 - 411.

[3] Findling RL, Chang K, Robb A, et al. Adjunctive maintenance lamotrigine for pediatric bipolar I disorder: a placebo - controlled, randomized withdrawal study [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(12): 1020 - 1031.

[4] 郑小泳, 文春光, 吴伟杰. 拉莫三嗪联合氟西汀治疗难治性抑郁症的临床疗效 [J]. *现代诊断与治疗*, 2012, 23(11): 1828 - 1829.

[5] World Health Organization. Depression [EB/OL]. (2016 - 04) [2016 - 07 - 16]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>.

[6] 杨青云, 段新, 黄理钧. 拉莫三嗪添加治疗难治性癫痫的疗效及安全性研究 [J]. *海南医学*, 2010, 21(11): 3 - 6.

[7] 金卫东, 陈炯, 沈莹. 拉莫三嗪对双相抑郁的治疗与预防 [J]. *国际精神病学杂志*, 2006, 18(4): 231 - 234.

[8] Hermens DF, Chitty KM, Lee RS, et al. Hippocampal glutamate is increased and associated with risky drinking in young adults with major depression [J]. *J Affect Disord*, 2015, 186: 95 - 98.

[9] Banasr M, Duman RS. Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive - like behaviors [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(10): 863 - 870.

[10] Lee Y, Son H, Kim G, et al. Glutamine deficiency in the prefrontal cortex increases depressive - like behaviours in male mice [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2013, 38(3): 183 - 191.

[11] Chen J, Quan QY, Yang F, et al. Effects of lamotrigine and topiramate on hippocampal neurogenesis in experimental temporal - lobe epilepsy [J]. *Brain Res*, 2010, 1313: 270 - 282.

[12] Kagawa S, Mihara K, Nakamura A, et al. Relationship between plasma concentrations of lamotrigine and its early therapeutic effect of lamotrigine augmentation therapy in treatment - resistant depressive disorder [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(6): 730 - 733.

[13] Biton V, Shneker BF, Naritoku D, et al. Long - term tolerability and safety of lamotrigine extended - release: pooled analysis of three clinical trials [J]. *Clin Drug Investig*, 2013, 33(5): 359 - 364.

(收稿日期: 2016 - 07 - 17)

(本文编辑: 唐雪莉)