

碳酸锂联合利培酮口服液治疗躁狂发作临床研究

辛一帆, 邓向辉, 任季冬, 高峰宸(四川省攀枝花市第三人民医院 617061)

【摘要】 目的 评价碳酸锂联合利培酮口服液治疗躁狂发作患者的疗效和安全性。**方法** 将 71 例躁狂发作患者随机分为两组, 碳酸锂联合利培酮口服液组 36 例和联合氯氮平组 35 例, 进行为期 6 周的对照研究, 采用 Bech-Rafaelsen 躁狂量表(BRMS)、临床疗效总评量表(CGI)和不良反应症状量表(TESS)评定疗效及安全性。**结果** 联合利培酮口服液组与联合氯氮平组疗效相当($P>0.05$), 而联合利培酮口服液组药物不良反应明显低于氯氮平组。**结论** 碳酸锂联合利培酮口服液治疗躁狂发作疗效好而不良反应少。

【关键词】 碳酸锂; 利培酮口服液; 氯氮平; 躁狂

DIO:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.17.008

中图分类号:R749.053

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)17-1808-02

Clinical research of lithium carbonate combined risperidone oral solution in treating manic associating XIN Yi-fan, DENG Xiang-hui, REN Ji-dong, GAO Feng-cheng. Third People's Hospital of Panzhihua City, Sichuan 617061, China

【Abstract】 Objective To assess the efficacy and safety of patients by using lithium carbonate associating with risperidone oral solution in treating manic. **Methods** 71 patients with manic were randomly divided into two groups for 6 weeks of the comparison study, 36 patients of lithium carbonate associating with risperidone oral solution and 35 patients of lithium carbonate associating with clozapine. Bech-Rafaelsdn mania scale (BRMS), the scale for clinical global impression (CGI) and treatment emergent symptom scale (TESS) were used to assess the efficacy and safety. **Results** The efficacy had no significant difference between the two groups ($P>0.05$), while the adverse drug reactions of lithium carbonate associating with risperidone oral solution group was significantly lower than that of clozapine group. **Conclusion** lithium carbonate associating with risperidone oral solution has a better efficacy and mild adverse reactions.

【Key words】 lithium carbonate; risperidone oral solution; clozapine; mania

近年来随着新型非典型抗精神病药物在临床的广泛应用, 有人开始尝试将它们作为情感稳定剂的辅助药物用于治疗躁狂发作, 其中以利培酮为代表, 取得了一定的治疗效果, 而利培酮口服液剂型因服用方便、依从性好、起效快而更适合于临床使用。本研究以氯氮平联合碳酸锂作为对照, 旨在探索利培酮口服液联合碳酸锂治疗躁狂发作的疗效性和安全性。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 系 2008 年 3 月至 2009 年 12 月在本院住院治疗的患者。入组标准: (1) 符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版躁狂发作的诊断标准^[1]; (2) 病程大于或等于 7 d; (3) Bech-Rafaelsen 躁狂量表 (BRMS)^[2] 评分大于或等于 16 分; (4) 排除伴有严重躯体疾病及酒精或药物滥用史者。共有 71 例入组, 其中男 38 例, 女 33 例, 随机分为利培酮口服液联合碳酸锂组 (以下简称口服液组) 36 例和氯氮平联合碳酸锂组 (以下简称氯氮平组) 35 例。口服液组平均 (33.7±11.6) 岁, 病程 (23.2±11.1) d, 男 21 例, 女 17 例。氯氮平组平均 (32.9±12.1) 岁, 病程 (22.1±10.7) d, 男 20 例, 女 15 例。上述项目两组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 给药方法 治疗前均停用其他精神药物, 试验组予以利培酮口服液 (西安杨森药业, 商品名维思通口服液, 规格 30 mg/30 mL), 起始剂量 1 mg/d, 视病情调整剂量, 2 周内加至 2~5 mg/d, 平均剂量 (3.7±1.14) mg/d; 对照组予以氯氮平片 (江苏恩华制药, 规格每片 25 mg), 起始剂量 50 mg/d, 视病情

调整剂量, 2 周内加至 150~300 mg/d, 平均剂量 (212±32.36) mg/d。两组联合锂盐平均剂量均为 1.0 g/d, 两组间锂盐用量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗期间如出现药物不良反应, 可使用抗胆碱能药物, 失眠严重者可使用苯二氮草类药物。

1.3 评定工具 采用 Bech-Rafaelsen 躁狂量表 (BRMS)、临床疗效总评量表 (CGI) 和不良反应症状量表 (TESS) 分别于入组前和入组第 1、2、4、6 周末进行评定, 评定者间一致性 kappa 值 ≥ 0.81 。

1.4 疗效评定 以 BRMS 减分率的分级标准计算临床疗效, BRMS 减分率大于或等于 75% 为基本痊愈, 50%~74% 为显著进步, 25%~49% 为好转, $<25\%$ 为无变化, 于治疗前后进行有关实验室检查 (血常规, 肝、肾功能, 血糖, 血脂, 心电图)。

1.5 统计学方法 所得数据均采用 SPSS10.0 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 疗效观察 治疗第 1、2、4、6 周末, 两组 BRMS 总分均逐渐下降, 减分率不断提高, 按 BRMS 减分率大于或等于 50% 计为有效。减分率计算公式: (治疗前分-治疗后分)/治疗前分 $\times 100\%$ 。口服液组与氯氮平组总有效率差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组临床疗效总评量表 (CGI) 分值比较 病情严重程度评分及疗效总评分中位数, 两组间比较差异无显著性, 但组内治疗第 1、2、4、6 周严重程度评分的中位数 (口服液组分别为 5.5、5.0、3.5、3.0 分; 氯氮平组分别为 6.0、5.0、4.0、3.5 分)

与入组时(两组均为 6.0 分)比较,差异有统计学意义($P<0.01$);疗效总评分治疗第 2~6 周(口服液组与氯氮平组中位数均为 3.0、2.0、2.0 分)与治疗第 1 周(2 组分别为 3.0 分和 3.5 分)比较,差异亦有统计学意义($P<0.01$)。说明随着治疗的进行,两组患者的严重程度不断减轻,两组的疗效不断增加。

2.3 两组不良反应比较 治疗期间口服液组出现锥体外系反应 10 例,失眠 3 例,发生率明显高于氯氮平组,差异具有统计学意义($P<0.05$),但经抗胆碱能药物和苯二氮草类药物治疗后均能缓解。对氯氮平组出现的不良反应程度较重,其中便秘 21 例(有 17 例需配合通便药),唾液增多 16 例,嗜睡 10 例,心动过速 11 例,头晕和头昏 5 例,上述各项不良反应的发生率明显高于口服液组,经比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组间各周按 BRMS 减分率评定疗效比较					
项目	痊愈	显著进步	好转	无变化	总有效率(%)
口服液组					
第 1 周末	0	4	10	22	11.1
第 2 周末	4	15	13	4	52.8
第 4 周末	13	12	9	2	69.4
第 6 周末	20	10	5	1	83.3
氯氮平组					
第 1 周末	0	4	9	22	11.4
第 2 周末	3	15	12	5	51.4
第 4 周末	12	12	8	3	68.6
第 6 周末	18	11	4	2	82.9

注:两组比较, $P>0.05$ 。

表 2 两组不良反应比较[n(%)]		
不良反应	口服液组(n=36)	氯氮平组(n=35)
锥体外系反应 ^a	10(27.8)	0(0)
口干	5(13.9)	4(11.4)
失眠 ^a	3(8.3)	0(0)
心动过速 ^a	3(8.3)	11(31.4)
便秘 ^a	3(8.3)	21(60)
嗜睡 ^a	0(0)	10(28.6)
头晕和头昏 ^a	0(0)	5(14.2)
肝功能异常	1(2.8)	2(5.7)
唾液增多 ^a	0(0)	16(45.7)
血象异常	0(0)	2(5.7)
体重增加	1(2.8)	2(5.7)

注:两组间比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

在躁狂发作的治疗中,标准心境稳定剂(锂盐、丙戊酸盐、卡马西平等)一直作为首选,而由于心境稳定剂缺乏快速镇静作用效果,处于严重兴奋状态的急性躁狂发作患者,常需要联用抗精神药物治疗^[3],现已证实非典型抗精神病药物氯氮平、利培酮、奥氮平等治疗躁狂发作有效^[4],本研究结果显示两组患者 BRMS 减分率在第 1 周末就较治疗前有显著变化,且总有效率不断提高,两种治疗方案对躁狂发作患者均有明显疗效

(6 周后口服液组总有效率 83.3%,氯氮平组总有效率 82.9%),各时点相比两组总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。

不良反应方面,口服液组出现锥体外系反应较多,但程度以轻、中度为主,患者均能耐受,且经对症处理后均能缓解。而氯氮平组出现唾液增多、便秘、心动过速等明显高于口服液组,且程度均以中、重度为主,严重影响患者的生活质量及对治疗的依从性。

利培酮属于第 2 代抗精神病药物,通过多巴胺(D₂)受体和 5-羟色胺(5-HT₂)受体的平衡拮抗作用广泛应用于对精神分裂症的治疗,国内外研究表明利培酮与心境稳定剂合用治疗双相躁狂能快速控制症状,疗效优于单用心境稳定剂,它具有心境稳定剂特性,且耐受性好^[5-8]。美国食品药品监督管理局在 2003 年批准其单一或辅助治疗急性躁狂^[9]。维思通口服液是目前惟一的抗精神病口服液制剂,服用方便,滴定精确,起效快,依从性好,特别适合拒绝服药的急性期患者,无色无味,可以掺入除酒精、茶、可乐之外的任何食物中,便于患者尽早与医生建立医患同盟合作关系,为后期治疗奠定了基础。

综上所述,作者认为维思通口服液联合碳酸锂治疗躁狂发作患者疗效肯定,且安全性高,依从性好,适合临床应用。因为本研究观察时间较短,症状改善程度、药物致不良反应及药物致血液生物化学的变化未能反映出更多的信息,有待于在以后的研究中进一步论证。

参考文献

[1] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3 版. 济南:山东科学技术出版社,2001:83-85.

[2] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1993:118-203.

[3] Sernyak MJ, Griffin RA, Johnson RM, et al. Neuroleptic exposure following inpatient treatment of acute mania with lithium and neuroleptic[J]. Am J Psychiatry, 1994, 151:133-136.

[4] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2009:582.

[5] Sachs GS, Grossman F, Gharbi NS, et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania; a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159:1146-1154.

[6] Yatham LN, Binder C, Riccardelli R, et al. Risperidone in acute and continuation treatment of mania[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2003, 18:227-235.

[7] Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders; result from a 6-month, multicenter, open study[J]. J Clin Psychiatry, 2001, 62(10):818-825.

[8] 陈涵, 黄继忠. 利培酮在双相障碍中的临床应用[J]. 上海精神医学, 2006, 18(1):47-50.

[9] Ketter Ta, Wang PW, Nowakowska C. New medicationg treatment options for bipolar disorders[J]. Acta Psychiat Scand, 2004, 110:18-33.