

奥氮平与碳酸锂分别联合丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂发作的临床疗效比较

阿依夏木·伊不拉音[△] 艾尼瓦尔·拜克热 买买提热厦提·吐尔逊 王丽萍

(新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市第四人民医院 精神科 新疆 乌鲁木齐 830002)

摘要 目的:比较奥氮平与碳酸锂分别联合丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂发作的临床疗效,探讨提高双相障碍躁狂发作临床疗效的药物治疗方案。方法:选择双相障碍躁狂发作患者 90 例,随机均分为 A 组与 B 组,A 组给予奥氮平联合丙戊酸钠治疗,B 组给予碳酸锂联合丙戊酸钠治疗,比较两组患者治疗第 2 周、第 4 周、第 6 周躁狂量表(BRMS)评分、副反应量表(TESS)评分和治疗第 6 周的临床疗效。结果:两组患者在上述方面比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$),A 组临床疗效好于 B 组。结论:药物治疗双相障碍躁狂发作时,应选择奥氮平联合丙戊酸钠治疗方案,可提高临床疗效,减少用药后副反应。

关键词 奥氮平 丙戊酸钠 双相障碍躁狂发作 临床疗效

中图分类号 R749.053 文献标识码 A 文章编号:1673-6273 (2011) 10-1947-03

Clinical Efficacy Comparison of Olanzapine and Lithium Carbonate Respectively Combined with Sodium Valproate for Bipolar Disorder Manic Episodes

Ayixiamu·yibulayin[△], Ainiwaer·baikeer, Maimaitierxiati·tuexun, WANG Li-ping

(Urumqi fourth people's hospital, Psychiatric Department, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830002, China)

ABSTRACT Objective: To compare the clinical efficacy of olanzapine and lithium carbonate combined sodium valproate in treatment of bipolar disorder manic episodes and research the drug treatment programs to improve the recent clinical efficacy. **Method:** Collect 90 bipolar disorder manic episodes patients, 45 patients were divided into A group treated by olanzapine combined sodium valproate, 45 patients were divided into B group treated by lithium carbonate combined sodium valproate, then compare the BRMS score and TESS score after two weeks', four weeks' and six weeks' treatment, compare the clinical efficacy after six weeks' treatment. **Result:** There was a statistical significant ($P<0.05$) in the above aspects, the A group's clinical efficacy was better than the B group's. **Conclusion:** When we treat bipolar disorder manic episodes patients by drug, we should choose olanzapine combined sodium valproate, it could improve the clinical efficacy and reduce the side effects after treatment.

Key words: Olanzapine; Sodium valproate; Bipolar disorder manic episodes; Clinical efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R749.053 Document code: A

Article ID:1673-6273 (2011) 10-1947-03

前言

躁狂症发病急,破坏性大,临床缓解慢。对于双相障碍躁狂发作的治疗,一般都是采用情感稳定剂联合抗精神病药物作为治疗方案,但是经典的抗精神病药物容易导致锥体外系副反应(EPS)、迟发型运动障碍以及其他副作用,致使许多患者不能耐受^[1-2]。碳酸锂是最早被应用于治疗躁狂的药物,但对于 30% 的反复发作者效果不佳。在治疗过程中,碳酸锂会出现比较严重的副作用,致使患者无法耐受^[3]。国外学者对躁狂症的治疗进行了广泛的研究和探讨,发现非典型抗精神病药物奥氮平治疗躁狂症的疗效可靠^[4]。丙戊酸钠治疗躁狂症、预防躁狂复发已有报道,并肯定了丙戊酸钠对情感性障碍的治疗和预防作用^[5]。作者比较了奥氮平与碳酸锂分别联合丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂发作的临床疗效,旨在探讨治疗双相障碍躁狂发作的最佳药

物治疗方案,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2009 年 10 月~2010 年 10 月期间,在我院门诊及住院治疗的双相障碍躁狂发作患者 90 例,以上患者均符合中国精神障碍分类与诊断第三版(CCMD-3)^[6]关于双相障碍躁狂发作诊断标准,以上患者就诊时躁狂量表(BRMS)评分 >18 分,经各项实验室检查排除了躯体及脏器器质性病变、无颅脑外伤及精神、智力发育障碍病史、排除了妊娠期或哺乳期女性患者、无奥氮平、碳酸锂和丙戊酸钠用药禁忌、初中以上文化水平,治疗依从性满意。以上患者随机均分为 A 组与 B 组,A 组 45 例给予奥氮平联合丙戊酸钠治疗,其中男 20 人,女 25 人,年龄 21~65 岁,平均年龄 35.2 ± 6.7 岁,本次平均病程 11.3 ± 2.3 d; B 组 45 例给予碳酸锂联合丙戊酸钠治疗,其中男 22 人,女 23 人,年龄 19~63 岁,平均年龄 33.7 ± 5.8 岁,本次平均病程 13.1 ± 2.7 d。两组患者在年龄结构、文化程度、性别组成、就诊时 BRMS 评分、本次平均病程时间、患者一般状况等方面比较无

[△]作者简介 阿依夏木·伊不拉音,电话:13565821019,

E-mail:arkin326@126.com

(收稿日期 2011-02-04 接受日期 2011-02-28)

显著性差异($P>0.05$),病例资料具有可比性。

1.2 治疗方法

A 组患者给予奥氮平 (江苏豪森药业股份有限公司生产,生产批号 101201)口服治疗,起始剂量为 10mg/d,1 周内逐渐增加治疗剂量至 10~20mg/d 同时给予丙戊酸钠(湖南省湘中制药有限公司生产,生产批号 101125) 口服治疗,起始剂量 0.6g/d,1 周内加逐渐增加治疗剂量至 1.2g/d。B 组患者给予碳酸锂(湖南千金湘江药业股份有限公司生产,生产批号 101204)口服治疗,起始剂量为 0.5mg/d,10 天内逐渐增加治疗剂量至 0.1~0.2g/d;同时给予丙戊酸钠 (湖南省湘中制药有限公司生产,生产批号 101125)口服治疗,起始剂量 0.6g/d,1 周内加逐渐增加治疗剂量至 1.2g/d。治疗期间两组患者若出现不良反应或其他症状,给予对症治疗 不采用其他精神类药物治疗。

1.3 观察内容

两组患者治疗第 2 周、第 4 周、第 6 周,分别采用躁狂量表 (Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale,BRMS) 和副反应量表

(TESS)进行评分并记录结果^[7] 治疗第 6 周按照以下标准评价临床疗效^[8]: (1) BRMS 减分率 $\geq 75\%$ 为基本痊愈;(2) BRMS 减分率 50%~74%为显著进步;(3) BRMS 减分率 25%~49%为好转;4 BRMS 减分率 $<25\%$ 为无效。将基本痊愈+显著进步病例合计为满意病例。

1.4 统计学方法

两组患者所得计数数据采用百分率表示,计量数据采用 $\bar{X}\pm S$ 表示,使用 spss16.0 软件行 χ^2 检验和 t 检验,以 $P<0.05$ 计为差异具有统计学意义。

2 结果及分析

2.1 两组患者治疗前后 BRMS 评分比较

两组患者入院时 BRMS 评分比较, $P>0.05$,差异无统计学意义 治疗第 2 周、第 4 周、第 6 周 BRMS 评分比较,均 $P<0.05$,差异具有统计学意义,A 组的临床效果好于 B 组的临床效果。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 BRMS 评分比较($\bar{X}\pm S$)
Table 1 Comparison of BRMS scores after treatment

Groups	The number of cases	Admission	Two weeks	Four weeks	Six weeks
A group	45	20.6± 4.2	8.7± 3.2	6.4± 2.7	4.3± 2.1
B group	45	19.1± 3.9	12.4± 3.6	8.2± 3.0	6.5± 2.4
t value		0.633	1.732	1.708	1.726
P		$P>0.05$		$P<0.05$	

2.2 两组患者治疗后 TESS 评分比较

两组患者用药后的副反应随着用药时间的推移逐渐减轻,治疗第 2 周、第 4 周、第 6 周 TESS 评分比较,均 $P<0.05$,

差异具有统计学意义。A 组的副反应主要表现为嗜睡、体重增加等;B 组的副反应主要表现为锥体外系反应、心电图异常等,前者用药后的副反应明显轻于后者。见表 2。

表 2 两组患者治疗后 TESS 评分比较($\bar{X}\pm S$)
Table 2 Comparison of TESS scores after treatment

Groups	The number of cases	Two weeks	Four weeks	Six weeks
A group	45	3.6± 1.5	3.2± 1.1	2.6± 0.7
B group	45	5.0± 1.8	4.3± 1.5	3.3± 1.2
t value		1.711	1.702	1.688
P			$P<0.05$	

2.3 两组患者治疗第 6 周临床疗效比较

两组患者治疗第 6 周,满意率分别为 88.9%和 71.1%,满

意病例比较, $\chi^2=4.445$, $P<0.05$,差异具有统计学意义,A 组的临床疗效好于 B 组的临床疗效。见表 3。

表 3 两组患者治疗第 6 周临床疗效比较(n,%)
Table 3 Comparison of clinical effect after six weeks' treatment

Groups	The number of cases	Almost recovered	Significant progress	Improve	Invalid	Satisfactory case
A group	45	18(40.0%)	14(31.1%)	11(24.4%)	2(4.4%)	32(71.1%)
B group	45	21(46.7%)	19(42.2%)	5(11.1%)	0(0.0%)	40(88.9%) [△]

注 与对照组比较,△ $P<0.05$

3 讨论

目前认为躁狂症的发生机制主要是中枢多巴胺(DA)功能亢进及在 5-羟色胺(5-HT)功能低下基础上的去甲肾上腺素功能亢进、肾上腺素 α_1 受体超敏等^[9]。碳酸锂治疗躁狂症其机制可能是其促进突触前膜对去甲肾上腺素的再摄取,增强单胺氧化酶活性,促进神经元内去甲肾上腺素降解或抑制去甲肾上腺素释放,使突触部位去甲肾上腺素减少,纠正躁狂症的儿茶酚胺活动,从而治疗躁狂症。但碳酸锂可影响神经元与肌细胞内钠离子的转运,改变细胞的兴奋性 降低 DA 受体的敏感性,致使 DA 功能性缺乏,Ach 功能相对增强。因此,碳酸锂中毒时可出现一系列神经、精神、心血管和肌肉等方面的副作用^[10]。

1949 年 John Cade 首先应用碳酸锂治疗躁狂并且得到了肯定的疗效,作为经典的抗躁狂药物一直沿用至今。但是有 30%的躁狂患者应用碳酸锂无效,并且有些患者虽然应用碳酸锂有效,但是因无法耐受其副作用而停药^[11]。

奥氮平是一种新型非典型抗精神病药物,可选择性的阻断中脑边缘系统通路 D2-R,并且引起前额叶皮质 DH/NE 的释放,而对黑质纹状体通路 D2-R 的阻断性弱,具有良好的抗精神病效果和较少的锥体外系不良反应,可用于治疗急性躁狂发作。其快速镇静、快速加量或直接应用治疗量,具有良好的安全性和耐性^[12]。奥氮平有中度抗组胺 H1 受体、轻度抗肾上腺素 α_1 受体和抗多巴胺 D2 受体效应,故有镇静抗躁狂作用。可中断双相情感性患者的躁狂、抑郁的交替^[13]。丙戊酸钠是一种抗癫痫药物,因其抗躁狂疗效与锂盐相当且较安全,目前已广泛用于各种躁狂症的治疗及对锂盐无效的患者^[14]。其作用机制尚可能与抑制中枢神经系统内抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)降解酶系,提高突触间隙 GABA 含量,增强 GABA 的突触后抑制有关^[10]。Sajatovic 等通过临床研究认为^[15],心境稳定剂是治疗双相障碍的基本药物,但有时效果不满意。在心境稳定剂的基础上联合非典型抗精神病药物对于治疗严重的躁狂发作效果比较满意。

作者通过临床疗效比较发现,奥氮平与碳酸锂分别联合丙戊酸钠对治疗双相障碍躁狂发作均有效,治疗 6 周后临床满意率分别为 88.9%和 71.1%。但两组患者治疗后满意病例比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),奥氮平联合丙戊酸钠的临床疗效好于碳酸锂联合丙戊酸钠的临床疗效;两组患者在治疗第 2 周、第 4 周、第 6 周 BRMS 评分和 TESS 评分比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),说明奥氮平联合丙戊酸钠在短期内控制躁狂发作、减少用药后的副反应方面好于后者。因此,药物治疗双相障碍躁狂发作时,应选择奥氮平联合丙戊酸钠治疗方案,可提高临床疗效,减少用药后副反应。

参考文献(References)

- [1] 胡兴焕,高存友,甘梨梨.双情感稳定剂快速缓解躁狂症状的对照研究[J].实用医药杂志,2006,23(7):778-780
Hu Xing-huan,Gao Cun-you,Gan Jin-li.A comparative study of double mood stabilizers in treating manic symptoms [J]. Practical Journal of Medicine & Pharmacy,2006,23(7):778-780
- [2] 张建.奥氮平单药治疗急性躁狂发作的疗效分析[J].中国当代医药,

2010,17(34):75-76

- Zhang-jian.The efficacy analysis of olanzapine in treatment of acute manic episode[J].China Modern Medicine,2010,17(34):75-76
- [3] 周宝林,袁立新.丙戊酸钠和碳酸锂治疗躁狂疗效和副作用的对照研究[J].中国药物滥用防治杂志,2006,12(3):145-149
Zhou Bao-lin,Yuan Li-xin.A case control study on the effects and side effects of Lithium and Valproate in treatment of the manic patients[J]. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment,2006,12(3): 145-149
- [4] Tohen M, Jacobs TG,Grundy SL.Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania:a double-blind,placebo-controlled study[J]. Arch Gen Psychiatry,2000,57:841
- [5] Lhrman G,Hogue IB,Palmer S,et al.Depletion of Latent HIV-Tinfection in Vivo:a proof-of-concept stndy[J].Lancet,2005,366:549-555
- [6] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3) [M].济南:山东科学技术出版社,2001:62-75
Psychiatry Branch of the Chinese Medical Association.Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders(CCMD-3)[M]. Jinan:Shandong Science and Technology Press,2001:62-75
- [7] 张明圆.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,1998: 121-133
Zhang Ming-yuan.Handbook of psychiatric rating scale[M].Changsha: Hunan Science and Technology Press,1998:121-133
- [8] 徐丽珍,林泽涯.喹硫平联合碳酸锂或丙戊酸钠治疗双相障碍躁狂发作的对照研究[J].上海精神医学杂志,2009,21(1):39-40
Xu Li-zhen,Lin Ze-ya.The comparison research of Quetiapine combined lithium carbonate or valproate in treatment of bipolar disorder manic episode[J].Shanghai Archives of Psychiatry,2009,21(1):39-40
- [9] 梁海翔.双相障碍的药物治疗[J].中国行为医学科学,2005,7(14):671.
Liang Hai-xiang.Drug treatment of bipolar disorder[J].Chinese Journal of Behavioral Medical and Brain Science,2005,7(14):671
- [10] 韩雪峰.碳酸锂与丙戊酸钠治疗躁狂症副反应的对照研究[J].实用医技杂志,2007,14(30):4157-4158
Han Xue-feng. The comparative study of side effects:lithium and valproate in treatment of mania side [J].Journal of Practical Medical Techniques,2007,14(30):4157-4158
- [11] Maarbjerger K,Aagaard J.Adherence to lithium prophylaxis:Clinical predictors and patient's reasons for nonadherence[J]. Pharmacopsychiatry,1988,21(3):121-125
- [12] Baldessarini RJ,Hennen J,Wilson M,et al.Olanzapine versus placebo in acute mania:treatment responses in subgroups [J].J Clin Psychopharmacol,2003,23(4):370
- [13] 江开达.精神药理学[M].北京:人民卫生出版社,2007:332-336
Jiang Kai-da.Psychopharmacology[M].Beijing:People's Medical Publishing House,2007:332-336
- [14] Costello LE,Suppes T.A clinically significant interaction between clozapine and valproate [J].J Clin Psychopharmacol, 1995,15 (2): 139-141
- [15] Sajatovic M,Brescan DW,Perez DE,et al.Quetiapine alone and added to amood stabilizer for seriousmood disorders [J].J Clin Psychiat, 2001,62(9):728-732