

· 专论 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.04.001

抗抑郁药合并非典型抗精神病药治疗老年抑郁症进展*

宋韵¹, 杜雨辰², 谭攀攀^{3△}

(1. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 2. 河南省濮阳市人民医院, 河南 濮阳 457000; 3. 濮阳医学高等专科学校, 河南 濮阳 457000)

摘要:现阶段,老年抑郁症患者中重度抑郁患者、对抗抑郁药耐受的患者已非常普遍,单用抗抑郁药不能达到理想的治疗效果。国内外不少研究人员将抗抑郁药合并非典型抗精神病药用于治疗老年抑郁症,临床疗效显著。该文对上述合并用药情况进行了综述,以促进老年抑郁症治疗的发展,并为临床用药提供参考。

关键词:抗抑郁药;非典型抗精神病药;老年抑郁症;研究进展

中图分类号:R971+.43;R969.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)04-0001-03

Research Progress of Antidepressants Combined with Atypical Antipsychotics in the Treatment of Senile Depression

Song Yun¹, Du Yuchen², Tan Panpan³

(1. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, China 200040; 2. Puyang People's Hospital, Puyang, Henan, China 457000; 3. Puyang Medical College, Puyang, Henan, China 457000)

Abstract: At the present stage, moderate to severe depression and antidepressant tolerance in senile depression patients are very common, and antidepressant drugs alone can not achieve the treatment effect. Many researchers at home and abroad combine antidepressant drugs with atypical antipsychotics for the treatment of senile depression, the clinical effect is significant. In order to promote the development of the treatment of senile depression and provide reference for clinical drug use, the situation of the combined use of drugs is reviewed in this paper.

Key words: antidepressants; atypical antipsychotics; senile depression; research progress

老年抑郁症患者临床表现趋于不典型,常见焦虑、激越症状,伴有认知功能障碍和较多的躯体不适等。临床一线抗抑郁药有选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),常用药物有舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀等;去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs),常用药物有文拉法辛、度洛西汀等。然而,老年重度抑郁已非常普遍,其占老年患者的6%~10%^[1]。此外,对抗抑郁药耐受的患者也逐年增多,单用抗抑郁药疗效甚微,甚至有50%的重度抑郁患者使用抗抑郁药完全无效,即使抑郁缓解也面临着较高的复发和死亡风险^[2-3]。5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)神经递质系统异常可引起抑郁症,而非典型抗精神病药可调节此系统^[4-5]。此调节作用可能是非典型抗精神病药在老年抑郁症中发挥作用的重要机制。常用的非典型抗精神病药有阿立哌唑、奥氮平、利培酮、喹硫平、氨磺必利等。近年来,不少临床研究者将非典型抗精神病药作为附加药物用于治疗老年抑郁,临床疗效显著。现就抗抑郁药合并非典型抗精神病药治疗老年抑郁的临床研究进行综述,以促进老年抑郁的治疗发展及为临床用药提供参考。

1 联合用药的疗效

1.1 抗抑郁药合并阿立哌唑

国外Lenze等^[6]对468例60岁以上且患有抑郁症的患者进行了研究。患者服用抗抑郁药文拉法辛12周,从中筛选出仍然表现出抑郁症状的181例难治性老年抑郁患者。随机分为两组,一组给予文拉法辛和阿立哌唑($n=91$),另一组给予文拉法辛和安慰剂($n=90$)。结果显示,阿立哌唑组中约44%的患者抑郁症状改善,而安慰剂组仅约29%的患者症状缓解。不良反应监测显示,阿立哌唑组患者出现静坐不能和帕金森症状的比例显著高于安慰剂组。采用小剂量抗精神病药物阿立哌唑与抗抑郁药物合并治疗后患者抑郁症状缓解显著。Sheffrin等^[7]对24例重度老年抑郁患者进行研究,在经SSRIs/SNRIs治疗无明显改善的基础上合并阿立哌唑治疗12周,50%的患者抑郁症状缓解,合并用药后显著的不良反应有镇静、静坐不能。Rutherford等^[8]对20例重度老年抑郁患者进行研究,SSRIs合并阿立哌唑治疗6周,50%的患者抑郁症状缓解,其不良反应有口干、烦躁、嗜睡。另一项研究对应用SSRIs和SNRIs效果甚微的难治性老年抑郁患者附加阿立哌唑治疗12周,50%

*基金项目:2015年河南省重点科技攻关计划项目[152102310019]。

第一作者:宋韵,博士研究生,研究方向为受体药理学,(电子信箱)songwanyu@163.com。

△通信作者:谭攀攀,硕士研究生,研究方向为老年疾病的诊治,(电话)0393-6915196(电子信箱)2396543218@qq.com。

的患者达到缓解标准。

上述研究均认为,抗抑郁药合并阿立哌唑治疗难治性老年抑郁症疗效显著,除个别患者因不良反应中止治疗外,多数患者对合并用药的耐受性良好,利于临床推广。且相对于其他非典型抗精神病药,阿立哌唑抗胆碱作用弱,患者体质量增加较少,其应用具有一定优势。

1.2 抗抑郁药合并奥氮平

孙祥虹等^[9]将 50 例老年抑郁症患者随机分为两组,治疗 8 周,西酞普兰合并小剂量奥氮平组显效率为 88%,单用西酞普兰组显效率为 72%,组间比较有显著性差异($P=0.021$),且合用组起效快,尤其对患者的睡眠、躯体化症状改善较快。类似临床研究指出,草酸艾司西酞普兰合并奥氮平与单用草酸艾司西酞普兰的显效率分别为 83% 和 73%^[10],文拉法辛合并奥氮平与单用文拉法辛的显效率分别为 89.7% 和 74.1%^[11];米氮平合并奥氮平与单用米氮平的显效率分别为 87.5% 和 62.5%^[12],另一研究中显效率分别为 81.82% 和 60.46%^[13],帕罗西汀合并奥氮平与单用帕罗西汀的显效率分别为 88% 和 54%^[14]。上述研究显示,合并使用奥氮平后出现的显著不良反应是体质量增加和嗜睡。

相对于其他非典型抗抑郁药,奥氮平对中脑边缘系统(抑郁症患者中脑边缘系统多巴胺功能失调和多巴胺功能低下)具有选择性作用,可释放多巴胺和去甲肾上腺素^[15],同时可作为情感稳定剂加强抗抑郁药的作用^[16]。

1.3 抗抑郁药合并利培酮

鞠红珍等^[17]将 100 例老年抑郁症患者随机分为两组,治疗 12 周,帕罗西汀合并利培酮组显效率为 86%,单用帕罗西汀组显效率为 68%,组间比较无明显差异。类似临床研究指出,氟西汀合并利培酮与单用氟西汀的显效率分别为 88.7% 和 76.9%,合并用药在失眠与体质量增加等不良反应上比单药严重^[18]。

利培酮具有 5-羟色胺、多巴胺受体拮抗作用,同时对 α_2 肾上腺素受体有较高亲和力,通过阻断 α_2 增加去甲肾上腺素的释放。与其他非典型抗精神病药的不同之处在于利培酮对阴性症状的情感症状效果较明显^[19]。

1.4 抗抑郁药合并喹硫平

郑学宝等^[20]将 64 例老年抑郁症患者分为两组,治疗 8 周,西酞普兰合并喹硫平组显效率为 78.9%,单用西酞普兰组显效率为 51.6%,合用组比单用组疗效更好,且起效更快,安全性良好。类似临床研究指出,米氮平合并喹硫平与单用米氮平的显效率分别为 81.25% 和 62.50%^[21],西酞普兰合并喹硫平与单用西酞普兰的显效率分别为 76.1% 和 56.5%^[22]。

喹硫平可抑制 5-HT_{2A} 和 α_2 受体,导致 DA 脱抑制性释放。喹硫平对多巴胺 D₂ 受体阻断能力较弱,故无锥体外系反应和高催乳素血症,临床使用日益广泛。

1.5 抗抑郁药合并氨磺必利

钱永潮等^[23]对 60 例老年抑郁患者进行研究,发现西酞普兰合并小剂量阿米舒必利(氨磺必利)显效率为 77%,而单用西酞普兰显效率为 53%。类似临床研究指出,度洛西汀合并氨磺必利与单用度洛西汀的显效率分别为 73.3% 和 53.3%^[24]。

氨磺必利对多巴胺 D₂ 受体有高度的亲和力,可阻断 D₂ 受体消除突触前抑制,使多巴胺进入间隙及额前皮质的多巴胺性能传递增加而起到改善阴性症状、认知症状及情绪症状的作用。

2 应关注的问题

老年抑郁患者特别是重度和难治性抑郁患者对抗抑郁药存在耐受性。国内外研究发现,非典型抗精神病药阿立哌唑、奥氮平、利培酮、喹硫平、氨磺必利与抗抑郁药合用治疗老年抑郁疗效好、显效快,可明显改善老年抑郁症患者病情,与抗抑郁药联用治疗老年抑郁有临床应用价值。且该类物质各有优势,本研究可为临床选择合用药物提供一定参考依据。由于老年抑郁症患者具有其群体特殊性,肝、肾功能的下降也使药物代谢动力学存在其特殊性,因此,亟需关注联合用药后的安全性和不良反应。国内外研究中均提到,患者对联合用药后出现的不良反应基本可以耐受,但临床仍可通过针对性治疗减少不良反应的发生。同时也应注意,国内的研究多是将非典型抗精神病药直接用于全部老年抑郁患者,而国外的研究对象为老年抑郁中的难治性或重度患者,一般性老年抑郁患者仍然提倡单用临床一线抗抑郁药。因此,临床对老年抑郁症的联合用药治疗有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Bruce ML, TenHave TR, Reynolds CF, et al. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: A randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(9): 1081-1091.
- [2] Weisenbach SL, Boore LA, Kales HC. Depression and cognitive impairment in older adults[J]. Current Psychiatry Reports, 2012, 14(4): 280-288.
- [3] Sheline YI, Barch DM, Garcia K, et al. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed[J]. Biological Psychiatry, 2006, 60(1): 58-65.
- [4] Stein DJ, Westenberg HGM, Liebowitz MR. Social anxiety disorder and generalized anxiety disorder: serotonergic and dopaminergic neurocircuitry[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63(6): 12-19.
- [5] Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression[J]. Ann Clin Psychiatry, 2004, 16(4): 189-194.
- [6] Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-