

小剂量奥氮平对盐酸度洛西汀疗效及恶心与呕吐的影响

钟智勇¹, 韩洪瀛¹, 黄泽萍^{2*}, 张晋碚¹

(中山大学附属第三医院 1.精神科, 2.超声科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】了解小剂量奥氮平对盐酸度洛西汀疗效及恶心、呕吐副反应的发生率和严重程度的影响。【方法】将2009年1月至2012年10月来我科就诊的诊断抑郁症或躯体形式障碍患者共268例,随机分为单用盐酸度洛西汀组(165例,其中抑郁症112例,躯体形式障碍43例)与盐酸度洛西汀联合使用小剂量奥氮平组(103例,其中抑郁症72例,躯体形式障碍31例)组,在治疗2周末和4周末采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估疗效,在治疗2周末采用治疗副反应量表(TESS)评估患者在消化道副反应发生率和严重程度上的差异。【结果】在治疗2周末和4周末,联合用药组疗效要明显优于单用度洛西汀组,两组比较有统计学差异($P < 0.05$)。在治疗2周末,小剂量奥氮平组在恶心及呕吐的副反应发生率上要低于单用盐酸度洛西汀组,差值有统计学意义($P < 0.05$);不同剂量水平奥氮平之间在恶心呕吐副反应发生率上未见统计学差异($P > 0.05$);奥氮平的止呕作用对所有患者均起作用。【结论】小剂量奥氮平有助于提高盐酸度洛西汀疗效并降低盐酸度洛西汀的恶心呕吐副反应发生率且不增加药物整体副反应水平。

关键词: 奥氮平; 盐酸度洛西汀; 疗效; 治疗副反应量表; 抑郁症; 躯体形式障碍

中图分类号: R749 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2013)05-0756-05

Effect of Small Doses of Olanzapine on Clinical Efficacy and Incidence and Severity of Nausea and Vomiting Induced by Duloxetine Hydrochloride

ZHONG Zhi-yong¹, HAN Hong-yin¹, HUANG Ze-ping^{2*}, ZHANG Jin-bei¹

(1.Department of Psychiatry; 2.Department of Ultrasound, The Third Affiliated Hospital of Sun Yet-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To analyze the effect of small doses of olanzapine on the efficacy of duloxetine and the incidence and severity of nausea and vomiting induced by duloxetine hydrochloride. 【Methods】 A total of 268 patients, who meet diagnostic criteria of major depressive disorder and somatoform disorder, from January 2009 to October 2012, were randomly divided into duloxetine hydrochloride alone group (165 cases, including 112 major depressive disorder patients, 43 somatoform disorder patients) and duloxetine hydrochloride joint use of small doses of olanzapine group (103 cases, including 72 major depressive disorder patients, 31 somatoform disorder patients). All patients were assessed at the first day and the end of two weeks and four weeks treatment on Hamilton Depression Scale (HAMD), and after two weeks treatment, total scales of Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) and the incidence and severity of nausea and vomiting were assessed. 【Results】 After two weeks and four weeks treatment, the scales of HAMD was significantly lower in duloxetine hydrochloride joint use of small doses of olanzapine group than in the duloxetine hydrochloride alone group. After two weeks treatment, the incidence of nausea and vomiting was significantly lower in duloxetine hydrochloride joint use of small doses of olanzapine group than in the duloxetine hydrochloride alone group, but no significant difference ($P > 0.05$) in the incidence of nausea and vomiting between different doses of olanzapine. Antiemetic effect of olanzapine work for all patients. 【Conclusion】 Small doses of olanzapine help to improve the clinical efficacy of duloxetine hydrochloride and reduce the incidence of nausea and vomiting induced by duloxetine hydrochloride, and do not increase the level of overall adverse reactions.

Key words: olanzapine; duloxetine; clinical efficacy; treatment emergent symptom scale; major depressive disorder; somatoform disorder

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(5): 756-760]

收稿日期: 2013-01-06

基金项目: 广东省科技计划项目(2010B080701040)

作者简介: 钟智勇, 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所在读博士, 主治医师, 讲师, 研究方向: 焦虑障碍的神经影像学; * 通信作者, 黄泽萍, 博士, 主治医师, E-mail: zhongpsydoc@163.com

盐酸度洛西汀是近年来在临床广泛使用的一种新型抗抑郁药,其作用机制主要是选择性抑制中枢5-羟色胺与去甲肾上腺素的再摄取而达到抗抑郁的效果,因其对抑郁焦虑情绪及各种不明原因的躯体不适症状及疼痛症状有良好的改善作用,因而被广泛用在抑郁症、广泛性焦虑症及躯体形式障碍等精神疾病的治疗以及如肠易激综合征、糖尿病末梢神经痛等内科疾病的治疗过程中。在盐酸度洛西汀临床使用过程中也发现一些问题,例如不少首次使用的患者会出现轻重程度不一的恶心、呕吐等消化道副反应且主要在使用第1周较多见,部分恶心呕吐副反应严重的患者甚至不得不停止使用^[1-2]。盐酸度洛西汀所致的恶心呕吐副反应的发生机理目前尚不清楚,也尚无明确有效的方法可以加以控制,既往研究仅仅提到通过与餐同服及降低起始剂量来降低发生率^[3],但即使如此,恶心呕吐反应的发生率仍较高。奥氮平作为一种新型抗精神病药已经在临床使用很多年,其对精神分裂症的良好疗效及安全性均得到了临床医生的肯定。此外,在临床上也常作为一种抗抑郁治疗过程中的增效剂被用来和抗抑郁药物联合使用以提高抗抑郁药的治疗效果,目前已有关于奥氮平和帕罗西汀、氟西汀、舍曲林等联合使用的报道,但关于奥氮平和度洛西汀联合使用的情况则较少报道^[4-6]。由于奥氮平对多巴胺、5-羟色胺在内的多种受体均有一定的拮抗作用,而大脑呕吐中枢同样有这些受体分布,因此理论上奥氮平具有潜在的止呕作用。国外也有小量研究发现奥氮平具有一定的止呕作用,特别是对肿瘤患者化疗后所致呕吐效果更佳,且与奥氮平剂量呈正相关^[7]。因此,本研究将小剂量奥氮平与盐酸度洛西汀联用,看能否提高临床疗效及减少或减轻盐酸度洛西汀的恶心呕吐副反应,且进一步观察不同剂量奥氮平的止呕效果及副作用的差异,为临床用药提供一定的参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

所有患者均来自2009年1月至2012年10月在我科门诊或住院部治疗的抑郁症或躯体形式障碍患者,并符合下列条件:①符合《中国精神障

碍分类与诊断标准》第3版(CCMD-3)抑郁症或躯体形式障碍诊断标准;②年龄大于16岁,小于50岁;③入组前至少30d未使用过抗抑郁药或抗精神病药;④无严重的躯体疾病及脑部器质性疾病,无合并其他精神疾病;⑤无酒精以及药物滥用史;⑥在整个人组期间无联合使用其它抗抑郁药或抗精神病药或情绪稳定剂。

1.2 分组方法

满足条件的患者共268例,单用度洛西汀组165例(抑郁症112例,躯体形式障碍43例),其中男性78例,女性87例,平均年龄 (31.36 ± 8.29) 岁,平均病程 (1.02 ± 1.34) 年;盐酸度洛西汀联合使用小剂量奥氮平组(以下简称“联合用药组”)103例(抑郁症72例,躯体形式障碍31例),其中1.25 mg组47例,2.5 mg组56例),其中男性55例,女性48例,平均年龄 (30.66 ± 9.01) 岁,平均病程 (1.14 ± 1.26) 年;两组上述各方面均相互比较均未见统计学差异($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法

所有患者在入院首日或门诊首次就诊后开始使用单用盐酸度洛西汀(60 mg/d,每日1次服用且要求与食物同服以减少消化道副反应)或盐酸度洛西汀(60 mg/d,每日1次服用且要求与食物同服以减少消化道副反应)联合奥氮平(1.25 mg/d或2.5 mg/d,每晚服用)治疗,对于伴有睡眠障碍或焦虑、激越的患者可合并使用苯二氮革类药物。整个人组研究期间不能合并其他抗精神病药,心境稳定剂,抗抑郁药。

1.4 疗效评估

在治疗第1天、2周末、4周末用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估治疗效果;治疗2周末采用治疗副反应量表(TESS)评估用药后副反应情况。

1.5 统计方法

采用SPSS 13.0统计软件包对数据进行 t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗2周末和4周末HAMD量表评分的比较

在治疗2周末和4周末,联合用药组疗效要明显优于单用度洛西汀组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表 1 两组治疗 2 周末和 4 周末 HAMD 量表评分的比较

Group	Case	On the first day	At the end of the 2 nd week	At the end of the 4 th week
Monotherapy	165	25.37 ± 5.13	19.02±6.13	10.32 ± 5.15
Adjuvant therapy	103	24.87 ± 4.65	17.16±5.59	9.00 ± 4.57
<i>t</i>		0.798	2.509	2.131
<i>P</i>		0.426	0.013	0.034

2.2 两组治疗 2 周末 TESS 量表总分及消化道副反应发生率的比较

联合用药组与单用度洛西汀组在 TESS 总分上比较未见统计学差异; 两组在治疗第 2 周末主要副作用集中在恶心、呕吐的副反应上, 且联合用药组要明显少于单用度洛西汀组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余副反应项目比较, 两组之间未发现统计学差异($P > 0.05$, 表 2)。

2.3 联合用药组不同剂量奥氮平量表总分及消化道不良反应发生率比较

进一步分析联合用药组内奥氮平 1.25 mg 组和奥氮平 2.5 mg 组之间在 TESS 量表总分及消化道不良反应发生率, 在治疗 2 周末, 联合用药组

内, 不同剂量水平的奥氮平之间在 TESS 量表总分及盐酸度洛西汀所致消化道副反应发生率上比较未见统计学差异($P > 0.05$, 表 3)。

2.4 在治疗 2 周末两组发生的恶心、呕吐副反应中严重程度的比较

两组在治疗 2 周末, 发生恶心、呕吐的副反应患者当中, 以极轻或轻度为主, 两者相加约占 80% 左右, 且两组在恶心、呕吐副反应发生的严重程度比率的比较未见有统计学差异($P > 0.05$, 表 4)。

3 讨论

盐酸度洛西汀是一种新型选择性 5-HT 和去

表 2 两组治疗 2 周末 TESS 量表总分及消化道副反应率结果比较

	Monotherapy group (165 subjects)	Adjuvant therapy group (103 subjects)	<i>t</i> or χ^2	<i>P</i>
TESS score	1.68 ± 1.91	1.73 ± 1.80	0.187	0.853
Dry mouth	6(3.63)	5(4.85)	0.239	0.625
Constipation	5(3.03)	5(4.85)	0.587	0.443
Nausea and vomiting	38(23.03)	13(12.62)	4.459	0.035 ¹⁾
Diarrhea	0(0)	1(0.97)	1.608	0.205
Loss of appetite	1(0.61)	1(0.97)	0.114	0.739

表 3 治疗 2 周末联合用药组内不同奥氮平剂量水平 TESS 量表总分及消化道副反应率结果比较

	Olanzapine 1.25 mg/d	Olanzapine 2.5 mg/d	<i>t</i> or χ^2	<i>P</i>
<i>n</i>	47	56		
TESS score	1.57 ± 1.69	1.84 ± 1.85	0.753	0.453
Dry mouth	2(4.25)	3(5.36)	0.067	0.796
Constipation	3(6.38)	2(3.57)	0.437	0.508
Nausea and vomiting	8(17.02)	5(8.93)	1.517	0.218
Diarrhea	0(0)	1(1.78)	0.848	0.357
Loss of appetite	1(2.13)	0(0.00)	1.203	0.273

表4 两组在治疗2周末发生恶心呕吐严重程度比较

Table 4 Comparison of severity of the nausea and vomiting in two groups

n(%)

Severity of nausea and vomiting	Monotherapy group	Adjuvant therapy group	χ^2	P
Minor	13(34.21)	5(38.46)	0.077	0.782
Mild	17(44.74)	6(46.16)	0.008	0.929
Moderate	5(13.16)	1(7.69)	0.302	0.583
Severe	3(7.89)	1(7.69)	0.001	0.981

甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI),一方面对抑郁症、广泛性焦虑症及躯体形式障碍等疾病的良好疗效得到了临床医师的肯定,另一方面由于其在使用过程中常常发生的恶心呕吐副反应而困扰临床,尽管研究显示减少盐酸度洛西汀的起始剂量以及与食物同服可以减轻恶心呕吐反应的发生率^[3],但此方法的有效率仍较低,不少患者因服药后恶心呕吐反应明显而对药物治疗产生抵触,甚至因过于严重而不得不换药治疗。2004年有报道^[2]单一使用盐酸度洛西汀在治疗抑郁症过程中恶心、呕吐反应发生率达到19.9%,其中轻度占52.9%,中度占41.4%。2005年Dunner^[8]研究报道盐酸度洛西汀在30 mg/d和60 mg/d时的恶心、呕吐副反应发生率分别为16.4%和32.9%,且两者有显著性差异。在本研究发现单用盐酸度洛西汀60 mg/d时的恶心、呕吐副反应的发生率为达23.03%,但其中大部分(约占80%)为极轻或轻度,与既往报道相类似。这表明恶心呕吐是服用盐酸度洛西汀后一种常见的副反应,但大多数患者的反应程度都是在可承受范围内的,基本不影响继续治疗。

目前对于盐酸度洛西汀所致恶心呕吐的发生机理尚不完全清楚,有研究发现药物所致恶心呕吐与大脑5-HT₃受体有关^[9]。奥氮平作为一种新型抗精神病药,对多种受体均有亲和力,可以拮抗包括多巴胺受体(D₁、D₂、D₃、D₄),5-羟色胺受体(5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₆),胆碱能毒蕈碱样受体(M₁、M₂、M₃、M₄),组胺受体(H₁),肾上腺素受体(α ₁)。由于在大脑呕吐中枢同样有这些受体分布,因此在理论上奥氮平被认为具有潜在的广泛止呕作用^[10-11]。早先的研究^[12-14]也表明奥氮平具有明确的止呕作用,特别是对与化疗有关的呕吐效果更佳,且副作用相对较少。此外,目前研究认为抑郁症的发病与中枢5-HT及去甲肾上腺素功能降低有关,而奥氮平作为新型抗精神病药

对中脑边缘系统具有选择作用,特别是对该区域的多巴胺/去甲肾上腺素的释放,以及和/或5-HT_{2a}、c的拮抗,故具有一定的抗抑郁作用,故也常被作为增效剂与抗抑郁药联合使用^[15]。因此本研究尝试将两者联合使用,以观察奥氮平是否具有提高疗效及减轻恶心呕吐副作用的效果。结果发现联合用药组在治疗第2周末和第4周末比单用盐酸度洛西汀组在HAMD量表评分上有显著减少,这表明奥氮平可以增强盐酸度洛西汀的抗抑郁效果。此外,联合用药组比单一用药组所致恶心、呕吐副反应发生率明显减少,且TESS量表总分未见明显差异。这表明小剂量奥氮平有助于减轻盐酸度洛西汀所致的消化道副反应,且不增加总体副反应的程度。进一步分析联合用药组内,1.25 mg奥氮平组和2.5 mg奥氮平组之间TESS总分和消化道副反应发生率的差异,结果未见统计学差异。国外有研究报道^[7],在使用不同剂量水平奥氮平(2.5、5、10 mg)治疗肿瘤患者化疗过程中所致恶心呕吐副反应时,奥氮平剂量越大止呕效果越好。本研究发现结果考虑可能与入组患者样本量不够或者奥氮平剂量之间差异尚不够大有关,但在继续增加奥氮平剂量时必然会增加其他方面副反应的发生程度,因此笔者考虑将来可进一步扩大样本量或在小剂量范围内(奥氮平剂量低于5 mg)进一步研究来加以明确。

进一步分析两组已发生恶心呕吐副反应的患者中严重程度分布发现,两组间无明显差异,这说明奥氮平在止呕作用上是对所有患者均起作用的,而并不是专门针对轻度或中度反应程度的患者起作用的。

综上所述,小剂量奥氮平可以减轻盐酸度洛西汀所致恶心呕吐副作用,且不增加药物整体副反应水平,但在选择具体何种剂量水平最佳方面,尚需进一步研究来加以明确。

参考文献:

- [1] 国效锋, 赵靖平, 陈晋东. 度洛西汀: 一种新型抗抑郁药[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(7): 552-555.
Guo XF, Zhao JP, Chen JD. Duloxetine: a novel antidepressant [J]. Chin J New Drugs Clin Remed, 2006, 25(7): 552-555.
- [2] Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, et al. Incidence and duration of antidepressant induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine[J]. Clin Ther, 2004, 26(9): 1446-1455.
- [3] Whitmyer VG, Dunner DL, Kornstein SG, et al. A comparison of initial duloxetine dosing strategies in patients with major depressive disorder [J]. J Clin Psych, 2007, 68(12): 1921-1930.
- [4] 瞿伟, 谷珊珊, 罗茵, 等. 奥氮平联合氟西汀与度洛西汀治疗躯体形式疼痛障碍的疗效比较[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(6): 555-557.
Qu W, Gu SS, Luo H et al. Efficacy comparison between olanzapine fluoxetine combination and duloxetine in treatment of somatoform pain disorder[J]. J Third Milit Med Univ, 2012, 34(6): 555-557.
- [5] 刘发荣, 夏玉平, 章家新. 帕罗西汀合并小剂量奥氮平治疗抑郁症的对照研究[J]. 上海精神医学, 2005, 17(5): 268-270.
Liu FR, Xia YP, Zhang JX, et al. A clinical observation of the effect of paroxetine with small-dose olanzapine in depression[J]. Shanghai Arch Psychiatr, 2005, 17(5): 268-270.
- [6] 吴越, 吴二南, 刘晓伟. 奥氮平对难治性抑郁症的辅助治疗作用[J]. 山东精神医学, 2004, 17(1): 37-38.
Wu Y, Wu EN, Liu XW. The effect of adjuvant therapy of olanzapine for treatment-resistant depression [J]. Shandong Arch Psychiatr, 2004, 17(1): 37-38.
- [7] Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain[J]. J Pain Symp Manage, 2002, 23(6): 526-532.
- [8] Dunner DL, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, et al. Clinical consequences of initial duloxetine dosing strategies: comparison of 30 and 60 mg QD starting doses[J]. Curr Ther Res, 2005, 66(9): 522-540.
- [9] Jenck F, Bös M, Wichmann J, et al. The role of 5-HT_{2c} receptors in affective disorders [J]. Expert Opin Invest Drugs, 1998, 7(10): 1587-1599.
- [10] Seeman P, Van Tol H. Dopamine receptor pharmacology [J]. Curr Opin Neurol Neurosurg, 1993, 6(4): 602-608.
- [11] Bymaster F, Calligaro D, Falcone J, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine[J]. Neuropsychopharmacology, 1996, 14(7): 87-96.
- [12] Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, et al. Olanzapine pharmacokinetic and pharmacodynamic profile [J]. Clin Pharmacokinet, 1999, 37(9): 177-193.
- [13] Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial[J]. J Support Oncol, 2011, 9(1): 188-195.
- [14] Kaneishi K, Kawabata M, Morita T. Olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and incomplete bowel obstruction[J]. J Pain Symp Manage, 2012, 44(4): 604-607.
- [15] 金卫东, 苏宗荣, 赵汉清. 新型抗精神病药在抑郁症治疗中的应用[J]. 国外医学精神病学分册, 2001, 28(2): 102-104.
Jin WD, Su ZR, Zhao HQ. Application of atypical antipsychotic in the treatment of depression[J]. Foreign Med Sci Sect Psychiatr, 2001, 28(2): 102-104.

(编辑 刘清海)