

氟伏沙明联合阿立哌唑治疗强迫症的临床观察

白月辉^{1*}, 梁希江²(1. 通辽职业学院药理学系, 内蒙古通辽 028000; 2. 通辽市传染病医院, 内蒙古通辽 028000)

中图分类号 R749.91 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)03-0335-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.14

摘要 目的: 观察氟伏沙明联合阿立哌唑治疗强迫症的疗效和安全性。方法: 140例强迫症患者随机分为对照组(70例)和观察组(70例)。两组患者均给予无抽搐性电休克治疗, 每周2~3次; 在此基础上, 对照组患者给予马来酸氟伏沙明片, 起始剂量50 mg, 口服, 每日1次, 2周内根据病情改善与患者耐受情况逐渐加量至每日200~300 mg, 分2~3次服用; 观察组患者在对照组治疗的基础上给予阿立哌唑片, 起始剂量2.5 mg, 口服, 每日1次, 3 d后加量至5 mg, 每日1次, 2周内根据病情改善与患者耐受情况逐渐加量至每日10~15 mg, 分2~3次服用。两组疗程均为8周。观察两组患者的临床疗效, 治疗前后耶鲁-布朗强迫症状量表(Y-BCOS)评分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、生存质量综合评定问卷(GQOLI-74)评分及不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者Y-BCOS评分、HAMA评分、GQOLI-74评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者Y-BCOS评分、HAMA评分均显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组; 两组患者GQOLI-74评分均显著高于同组治疗前, 且观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在常规治疗的基础上, 氟伏沙明联合阿立哌唑治疗强迫症的疗效显著优于单用氟伏沙明, 可有效改善精神症状, 提高生活质量, 且不增加不良反应的发生。

关键词 氟伏沙明; 阿立哌唑; 强迫症; 疗效; 安全性; 耶鲁-布朗强迫症状量表

Clinical Observation of Fluvoxamine Combined with Aripiprazole in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder

BAI Yuehui¹, LIANG Xijiang² (1. Dept. of Pharmacy, Tongliao Vocational College, Inner Mongolia Tongliao 028000, China; 2. Tongliao Infectious Disease Hospital, Inner Mongolia Tongliao 028000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of fluvoxamine combined with aripiprazole in the treatment of obsessive-compulsive disorder. METHODS: 140 patients with obsessive-compulsive disorder were randomly divided into control group (70 cases) and observation group (70 cases). All patients received no convulsive electrical shock, 2-3 times a week; based on it, control group was orally given Fluvoxamine tablet with initial dose of 50 mg, once a day, then gradually increased to 200-300 mg/d within 2 weeks based on condition improvement and patients' tolerance by 2-3 times; observation group was additionally given Aripiprazole tablet 2.5 mg, orally, once a day, and increased to 5 mg after 3 d, once a day, then gradually increased to 10-15 mg/d within 2 weeks based on condition improvement and patients' tolerance by 2-3 times; all patients were treated for 8 weeks. Clinical efficacy, Yale-Brown obsessive-compulsive symptoms (Y-BCOS) score, Hamilton anxiety (HAMA) score, comprehensive quality of life questionnaire (GQOLI) -74 score before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the Y-BCOS score, HAMA score and GQOLI-74 score in 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, Y-BCOS score and HAMA score in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, GQOLI-74 scores were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, with statistical significances ($P < 0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, fluvoxamine combined with aripiprazole shows better efficacy than fluvoxamine alone in the treatment of obsessive-compulsive disorder, which can effectively improve mental symptoms and the quality of life, does not increase the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Fluvoxamine; Aripiprazole; Obsessive-compulsive disorder; Efficacy; Safety; Yale-Brown obsessive-compulsive symptoms

强迫症是一类以强迫观念、冲动及强迫行为为主要临床表现的常见神经症类型。流行病学研究显示, 正常人群的强迫症总发生率约为1.5%~2.7%, 在精神障碍性疾病中仅次于抑郁、酒精滥用及社交恐惧, 其终身罹

患率接近5%^[1-2]。目前, 强迫症发生机制尚未完全阐明, 临床治疗主要包括电休克、心理及以氟伏沙明为代表的药物治疗综合方案。近年来研究显示, 非典型抗精神病药用于治疗强迫症具有良好增效作用^[3], 但有关该类药物联合常规药物的临床随机对照研究仍较为缺乏。为此, 在本研究中笔者观察了氟伏沙明联合阿立哌唑治疗

* 讲师, 硕士研究生。研究方向: 中蒙药化学与药理学。E-mail: baiyuehui837@sina.com

强迫症的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年6月—2015年6月通辽市传染病医院收治的140例强迫症患者,按随机数字表法将所有患者分为对照组(70例)和观察组(70例)。对照组男性37例,女性33例;年龄18~46岁,平均年龄(29.54±5.52)岁;病程6个月~20年,平均病程(4.84±1.38)年。观察组男性37例,女性33例;年龄17~46岁,平均年龄(29.64±5.62)岁;病程6个月~20年,平均病程(4.75±1.26)年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经通辽市传染病医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版(CCMD-3)中有关强迫症的诊断标准^[1];(2)耶鲁-布朗强迫症状量表(Y-BCOS)评分 ≥ 16 分。排除标准:(1)严重躯体疾病者;(2)酒精、药物依赖者;(3)继发性强迫障碍者;(4)强迫性人格者;(5)对本研究所用药物过敏者;(6)妊娠期或哺乳期妇女;(7)临床资料不全者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予无抽搐性电休克治疗,每周2~3次;在此基础上,对照组患者给予马来酸氟伏沙明片[Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited,规格:50 mg/片,批准文号:国药准字H20160193],起始剂量50 mg,口服,每日1次,2周内根据病情改善与患者耐受情况逐渐加量至每日200~300 mg,分2~3次服用;观察组患者在对照组治疗的基础上给予阿立哌唑片(浙江大冢制药有限公司,规格:5 mg/片,批准文号:国药准字H20061304),起始剂量2.5 mg,口服,每日1次,3 d后加量至5 mg,每日1次,2周内根据病情改善与患者耐受情况逐渐加量至每日10~15 mg,分2~3次服用。两组疗程均为8周。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后的Y-BOCS评分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、生存质量综合评定问卷(GQOLI-74)评分及不良反应发生情况^[5]。Y-BOCS评分越高表示强迫症状越严重;HAMA评分越高表示焦虑症状越严重;GQOLI-74评分越高表示生活质量越好。

1.5 疗效判定标准

痊愈:强迫症状基本消失,Y-BCOS评分减分率 $> 90\%$;显效:强迫症状明显减轻,Y-BCOS评分减分率 $61\% \sim 90\%$;有效:强迫症状有所减轻,Y-BCOS评分减分率 $31\% \sim 60\%$;无效:未达上述标准。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。Y-BCOS评分减分率=(治疗后Y-BCOS评分-治疗前Y-BCOS

评分)/治疗前Y-BCOS评分 $\times 100\%$ ^[6]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups(case)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	70	10	13	31	16	77.14
观察组	70	18	22	25	5	92.86*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后Y-BCOS、HAMA评分比较

治疗前,两组患者Y-BCOS、HAMA评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者Y-BCOS评分、HAMA评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后Y-BCOS、HAMA评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of Y-BCOS scores and HAMA scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,score)

组别	n	Y-BCOS评分		HAMA评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	22.13±3.43	15.67±2.20*	11.85±2.31	7.20±1.68*
观察组	70	21.67±3.39	11.28±1.64**	11.92±2.36	3.51±0.84**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后GQOLI-74评分比较

治疗前,两组患者GQOLI-74评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者GQOLI-74评分均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后GQOLI-74评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of GQOLI-74 scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,score)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	70	201.53±45.39	273.27±70.80*
观察组	70	203.17±46.06	315.68±86.34**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.4 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups(case)

组别	n	恶心	头晕头痛	视物模糊	嗜睡	失眠	总发生率,%
对照组	70	4	3	0	2	2	15.71
观察组	70	6	4	1	1	2	20.00

3 讨论

强迫症属于临床常见神经症之一,具有病程迁延、反复发作及致残率高等特点,患者可见明显意识性自我强迫与反强迫共存现象,二者激烈冲突导致焦虑、痛苦甚至绝望感产生,尽管感受到这种冲突来源于自身,但经抵抗后仍无法得到控制,给日常工作生活带来严重影响。已有研究显示,常规药物联合治疗强迫症的总体有效率不足70%,其中超过30%患者对一线抗强迫症药物反应性不佳,多进展为难治性强迫症^[7-8]。

无抽搐电休克疗法是治疗精神系统疾病的主要物理手段之一,已被证实在控制强迫症状方面效果良好;其主要通过抑制大脑神经组织突触前膜5-羟色胺(5-HT)1A和5-HT_{1B}受体敏感性,降低5-HT再摄取水平,从而提高突触后膜5-HT水平,有效缓解异常精神症状^[9]。临床报道证实,氯米帕明等传统5-HT再摄取抑制剂用于治疗强迫症时效果欠佳,且严重不良反应较多,无法满足临床需要^[10]。氟伏沙明已成为治疗强迫症的首选药物,可作用于5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT₃和5-HT₄受体,选择性降低5-HT再摄取水平,增加中枢突触间隙中5-HT水平;但该药难以全面改善强迫症状,单药应用时有效率仅为45%~65%,个体差异较大,且复发率可高达30%~35%^[11]。

已有研究证实,强迫症患者病情发生发展与5-HT、多巴胺(DA)稳态丧失关系密切^[12];非典型抗精神病药物治疗强迫症的增效作用已开始被逐渐关注与认可。阿立哌唑是临床常用非典型抗精神病药物之一,具有D₂受体和5-HT_{1A}受体部分激动作用,故在调节5-HT和DA平衡、抑制相关受体活性方面效果确切;DA功能亢进在诱发强迫症发病机制方面被逐渐认可,阿立哌唑可通过部分激动D₂受体发挥直接抗强迫作用;同时,阿立哌唑在部分激动5-HT_{1A}受体方面作用有助于增强氟伏沙明抗强迫和抗焦虑效应,故两药联用可发挥协同作用^[13]。已有动物实验证实,阿立哌唑对于肾上腺素 α_1 -组胺H₁及抗胆碱M₁受体亲和性较低,故诱发体质量增加和锥体外系反应发生率低于其他非典型抗精神病药物^[14]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义;治疗后,两组患者Y-BCOS评分、HAMA评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,氟伏沙明联合阿立哌唑治疗强迫症的疗效显著,可显著改善强迫症状,减轻焦虑情绪。治疗后,两组患者GQOLI-74评分

均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这说明,氟伏沙明联合阿立哌唑治疗强迫症可提高患者生活质量。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这提示,氟伏沙明联合阿立哌唑不会增加不良反应的发生。

综上所述,在常规治疗的基础上,氟伏沙明联合阿立哌唑治疗强迫症的疗效显著优于单用氟伏沙明,可有效改善精神症状,提高生活质量,且不增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小、随访时间较短,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 周云飞,刘铁榜,刘妹,等.难治性与非难治性强迫症患者生活质量比较研究[J].临床精神医学杂志,2012,22(1):9-11.
- [2] 陈莹,兰光华.首次发病的强迫症患者认知功能的研究[J].临床精神医学杂志,2013,23(4):241-244.
- [3] Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, et al. Effect of aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors or clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(2): 174-179.
- [4] 沈渔.精神病学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2009:602.
- [5] 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,2001:87-90.
- [6] 丘春柳.舍曲林对强迫症患者临床症状、执行功能和职业功能的远期效果[J].中华行为医学与脑科学杂志,2014,23(6):507-509.
- [7] 郭艳红,黄飞.门诊森田疗法合用文拉法辛治疗强迫症的对照研究[J].齐鲁医学杂志,2012,27(4):361-362.
- [8] 康瑞,康永兵.无抽搐电休克与喹硫平联合氟伏沙明治疗难治性强迫症的疗效比较[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(11):65-66.
- [9] 刘严,张华.无抽搐电休克合并帕罗西汀治疗难治性强迫症的临床观察[J].精神医学杂志,2011,24(3):189-191.
- [10] 黄继伟,周刚柱.氟伏沙明合并喹硫平治疗难治性强迫症对照研究[J].中国健康心理学杂志,2013,21(5):666-667.
- [11] 张丽霞,冀成君,范宏振,等.图式治疗合用氟伏沙明治疗强迫症的随机对照研究[J].中国心理卫生杂志,2015,29(10):726-728.
- [12] 周海平,钟远惠,何晓华.氟伏沙明联合思维阻断疗法治疗强迫症的效果观察[J].四川精神卫生,2015,28(5):407-410.
- [13] 邓怀丽,王斌红,张俊鸿.氟伏沙明联合阿立哌唑治疗强迫症的疗效观察[J].中国药物与临床,2015,15(5):719-721.
- [14] 白凤凤,李涛.阿立哌唑联合氟伏沙明治疗难治性强迫症的临床对照研究[J].天津药学,2014,26(3):22-25.

(收稿日期:2016-07-01 修回日期:2016-11-22)

(编辑:陈宏)