

· 老年人情感障碍专栏 ·

## 丙戊酸镁缓释片单用与和喹硫平伍用治疗老年躁狂发作的对照研究

张尚荣<sup>1</sup>, 王晓慧<sup>1</sup>, 张进岭<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>解放军第261医院心理科, 北京100094; <sup>2</sup>北京市公安局强制治疗管理处临床一科 北京 101300)

**【摘要】目的** 探讨喹硫平合并丙戊酸镁缓释片治疗老年双相情感障碍躁狂发作的临床疗效和安全性。**方法** 选择2013年5月至2014年5月在解放军第261医院, 住院符合国际疾病分类-10 (ICD-10) 双相情感障碍躁狂发作诊断的46例患者, 年龄60~78岁。46例符合ICD-10躁狂发作的老年患者随机分为喹硫平合并丙戊酸镁缓释片组 (研究组) 和单用丙戊酸镁缓释片组 (对照组)。治疗6周, 应用贝克-拉范森躁狂量表 (BRMS) 评定疗效, 治疗意外症状量表 (副反应量表, TESS) 评定不良反应。**结果** 治疗过程中每组BRMS总分都有显著下降 ( $P < 0.05$ ), 治疗2周后研究组总分及因子分言语/吵闹、睡眠与对照组比较, 差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗6周后, 研究组与对照组临床总有效率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组均无严重的药物不良反应, 两组TESS评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 喹硫平和丙戊酸镁缓释片伍用治疗老年躁狂发作疗效较好, 安全性较好, 特别是在治疗初期 (2周末) 能更好的控制兴奋症状和改善睡眠。

**【关键词】** 喹硫平; 丙戊酸镁缓释片; 老年人; 情感障碍; 躁狂发作

**【中图分类号】** R749.41

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2014.000203

## Efficiency of magnesium valproate sustained release tablets alone vs combined with quetiapine in treatment of manic episode in elderly patients with bipolar disorder

ZHANG Shang-Rong<sup>1</sup>, WANG Xiao-Hui<sup>1</sup>, ZHANG Jin-Ling<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Psychology, Chinese PLA Hospital No.261, Beijing 100094, China; <sup>2</sup>the First Clinical Department, Compulsory Treatment Management Division, Beijing Municipal Bureau of Public Security, Beijing 101300, China)

**【Abstract】 Objective** To determine the clinical efficacy and safety of magnesium valproate sustained release tablets and combination with quetiapine in treatment of manic episode in the elderly with bipolar disorder. **Methods** A total of 46 elderly patients (aged 60 to 78 years) who met the criteria of the International Classification of Diseases (ICD-10) for manic episode of bipolar disorder admitted in our hospital from May 2013 to May 2014 were enrolled in this study. They were randomly assigned to 2 groups, and treated with magnesium valproate sustained release tablets (control group) or combined with quetiapine (study group). In 6 weeks after treatment, Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMS) and Treatment Emergent Symptoms Scale (TESS) were employed to evaluate the clinical efficacy and adverse effects respectively. **Results** BRMS scores were dropped significantly in both groups ( $P < 0.05$ ). At the end of the second weeks, there were significant differences in the total score of BRMS and the factor points (noisy/speech, sleep) between the study and control groups ( $P < 0.05$ ). At the end of 6 weeks' treatment, there was no significant difference in the total score of BRMS between the 2 groups ( $P > 0.05$ ). No severe adverse effect was seen in the both groups, and there was no significant difference in TESS score between them. **Conclusion** Magnesium valproate sustained release tablets combined with quetiapine show better efficacy and sound safety in the treatment of maniac episode in the elderly patients, especially in controlling excitement symptoms and improving sleep at the early stage of treatment (the end of 2 weeks).

**【Key words】** quetiapine; magnesium valproate sustained release tablet; elderly; affective disorders; manic episode

Corresponding author: ZHANG Jin-Ling, E-mail: Zsrong1997@163.com

情感障碍的药物治疗, 首选以心境稳定剂为主, 根据病情需要可联合用药。抗癫痫药物丙戊

酸盐作为心境稳定剂在精神科临床已被广泛应用, 其中丙戊酸镁缓释片 (magnesium valproate

sustained release tablet) 疗效较好, 副反应少。非典型抗精神病药物喹硫平 (quetiapine) 在心境障碍患者中也得到了广泛使用。为研究两药合并治疗老年人急性躁狂发作的疗效和安全性, 我们设计了此研究, 现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选择2013年5月至2014年5月在解放军第261医院住院符合国际疾病分类-10 (International Classification Disease-10, ICD-10) 双相情感障碍躁狂发作诊断的46例患者, 年龄60~78岁, 贝克-拉范森躁狂量表 (Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale, BRMS)  $\geq 18$ 分, 排除脑器质性疾病及严重的躯体疾病。将46例患者随机分为两组, 丙戊酸镁缓释片伍用喹硫平组 (研究组) 23例, 男14例, 女9例, 年龄 ( $65.7 \pm 3.5$ ) 岁, 本次发病时间 ( $10.5 \pm 5.7$ ) d, 治疗前BRMS总分 ( $25.24 \pm 6.42$ )。丙戊酸镁缓释片单用组 (对照组) 23例, 男13例, 女10例, 年龄 ( $67.4 \pm 4.5$ 岁), 本次发病时间 ( $12.4 \pm 4.3$ ) d, 治疗前BRMS总分 ( $25.10 \pm 7.24$ )。两组病例以上各项基线资料差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

对照组丙戊酸镁起始剂量0.25g/d, 逐渐增加剂量, 1周内增丙戊酸镁至1.0~1.25g/d, 分2次服。伍用组丙戊酸镁用药剂量及方法同对照组, 喹硫平起始剂量25mg/晚, 1周内加量至100~300mg/d。治疗过程中, 如患者有严重的兴奋症状, 在治疗第1周临时肌肉注射氯硝西洋注射液0.5~1mg, 以后不再使用其他药物。入组前患者均未服药, 或已停药 > 2周。两组观察期均为6周, 采用BRMS量表于治疗前及治疗2, 4, 6周末各评定1次, 以BRMS减分率评定疗效, 减分率  $\geq 75\%$  为基本痊愈,  $\geq 50\%$  为显著进步,  $\geq 25\%$  为好转,  $< 25\%$  为无效, 试验结束后按显效 (包括治愈和显著进步)、有效 (好转) 及无效三级进行统计学分析。采用治疗意外症状量表 (副反应量表, Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 于治疗每周末各评定1次不良反应。

### 1.3 统计学处理

所有数据应用SPSS16.0软件包处理, 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 $\chi^2$ 检验和 $t$ 检验进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗6周末, 对照组显效12例 (52.17%), 有效7例 (30.43%), 无效4例 (17.40%), 总有效率 (82.60%)。研究组显效12例 (56.52%), 有效7例 (30.43%), 无效4例 (13.05%), 总有效率 (86.95%), 两组间总有效率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 两组治疗前后各时点BRMS总分和各项因子分的比较

治疗2周、4周及6周末两组BRMS总分及各项因子分均明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ )。两组间比较治疗2周末总分、因子分语言/吵闹程度与睡眠差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但总分和这两项因子分在治疗第4及第6周末两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表1)。

### 2.3 不良反应评估 (TESS量表评定)

研究组主要的副反应依次为头晕、心动过速、恶心、口干、体质量增加、便秘等。对照组主要副反应为恶心、口干、便秘、嗜睡、心动过速、转氨酶升高。两组均未见严重不良反应, 不需特殊处理, 不影响治疗依从性。两组TESS总分及各因子分第2及第6周末分别比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表2)。

## 3 讨论

老年性情感障碍以老年性抑郁较为多见, 老年期躁狂症临床相对少见<sup>[1]</sup>, 国内于欣等<sup>[2]</sup>报道老年期躁狂症占老年性情感性精神障碍的11.1%。老年期躁狂症的药物治疗是一个较复杂的问题。老年人因药代动力学改变, 肝肾功能减退, 对药物更加敏感, 对大剂量药物常常不能耐受, 易出现严重的药物副反应。临床上急性躁狂如不及时控制也可增加老年患者各器官功能的负担, 严重时可导致死亡<sup>[3]</sup>。通常双相情感障碍的治疗以应用情感稳定剂: 锂盐、抗惊厥剂为主。由于心境稳定剂缺乏快速的镇静效果, 处于严重兴奋状态的急性躁狂发作患者常常需要合并抗精神病药物治疗, 以达到尽快控制症状的目的。国外研究表明, 单用情感稳定剂或新型抗精神病药与情感稳定剂伍用对双相情感障碍躁狂发作均有确切的疗效<sup>[4]</sup>。国内也有研究表明抗精神病药合并情感稳定剂对躁狂患者的效果优于单一用药<sup>[5]</sup>。但是老年患者对传统的抗精神病药物的不良反应较为敏感, 患者对

表1 治疗前后各时点BRMS评分比较  
Table 1 Comparison of the BRMS score at every time point between two groups (n = 23,  $\bar{x} \pm s$ )

Item	Study group				Control group			
	Pre-treatment	2nd weekend	4th weekend	6th weekend	Pre-treatment	2nd weekend	4th weekend	6th weekend
Movement	2.65 ± 0.91	2.05 ± 0.83*	1.25 ± 1.04*	0.84 ± 0.92*	2.71 ± 0.93	2.30 ± 0.67*	1.30 ± 0.66*	0.85 ± 0.75*
Speech	3.00 ± 0.77	1.55 ± 0.95*	0.80 ± 0.95*	0.60 ± 0.95*	2.90 ± 0.76	1.65 ± 0.93*	1.05 ± 0.89*	0.62 ± 0.42*
Flight of idea	2.55 ± 0.69	1.45 ± 0.84*	0.75 ± 0.81*	0.54 ± 0.75*	2.43 ± 0.67	1.80 ± 0.64*	0.90 ± 0.53*	0.55 ± 0.62*
Speech/noise	2.70 ± 0.89	1.55 ± 0.68*#	1.15 ± 0.54*	0.60 ± 0.51*	2.65 ± 0.85	2.00 ± 0.75*	1.20 ± 0.56*	0.68 ± 0.54*
Hostility/vandalism	2.65 ± 0.75	1.64 ± 0.61*	0.75 ± 0.76*	0.45 ± 0.51*	2.68 ± 0.79	1.60 ± 0.63*	0.80 ± 0.63*	0.45 ± 0.46*
Mood	2.45 ± 0.62	1.90 ± 0.78*	1.05 ± 0.65*	0.70 ± 0.74*	2.45 ± 0.72	1.86 ± 0.79*	1.06 ± 0.79*	0.72 ± 0.73*
Self-assessment	2.68 ± 0.82	1.56 ± 0.85*	0.85 ± 0.36*	0.25 ± 0.44*	2.70 ± 0.85	1.60 ± 0.68*	0.90 ± 0.63*	0.35 ± 0.45*
Contact	2.75 ± 0.75	1.95 ± 0.69*	0.80 ± 0.62*	0.35 ± 0.58*	2.70 ± 0.69	1.84 ± 0.73*	0.82 ± 0.62*	0.34 ± 0.57*
Sleep	3.00 ± 0.73	1.25 ± 0.86*#	0.50 ± 0.62*	0.10 ± 0.32*	3.00 ± 0.75	1.70 ± 0.69*	0.65 ± 0.63*	0.25 ± 0.45*
Sexual activity	1.97 ± 0.68	1.25 ± 0.85*	0.35 ± 0.37*	0.30 ± 0.47*	2.15 ± 0.57	1.45 ± 0.84*	0.47 ± 0.80*	0.32 ± 0.57*
Work	2.98 ± 0.89	1.65 ± 0.78*	1.25 ± 0.47*	0.75 ± 0.61*	2.95 ± 0.79	1.80 ± 0.62*	1.30 ± 0.58*	0.65 ± 0.67*
Total	25.24 ± 6.42	15.92 ± 8.34*#	8.45 ± 6.41*	4.86 ± 8.37*	25.10 ± 7.24	19.25 ± 7.39*	8.67 ± 7.15*	5.13 ± 9.36*

BRMS: Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale. Compared with pre-treatment in the same group, \*P < 0.05; compared with the control group, #P < 0.05

表2 两组间TESS量表第2及第6周末评分比较  
Table 2 Comparison of the TESS score at the 2nd and 6th weekend between the two groups (n = 23,  $\bar{x} \pm s$ )

Item	2nd weekend		6th weekend	
	Study group	Control group	Study group	Control group
Extrapyramidal system	4.15 ± 1.05	4.03 ± 0.68	4.24 ± 0.68	4.12 ± 0.81
Autonomous nerve	8.45 ± 1.13	8.47 ± 1.23	8.38 ± 0.65	8.13 ± 0.65
Cardiovascular system	5.20 ± 0.58	5.14 ± 0.46	5.34 ± 0.64	5.10 ± 0.72
Else	6.42 ± 0.86	6.40 ± 0.75	6.46 ± 0.63	6.29 ± 0.89
Total	37.02 ± 3.62	36.85 ± 3.14	36.86 ± 3.02	35.67 ± 3.24

TESS: Treatment Emergent Symptom Scale

传统药物引起的锥体外系反应、抗胆碱能等方面的不良反应不能耐受,会影响临床治疗效果<sup>[6]</sup>。喹硫平是一种非典型抗精神病药,其安全性优于典型抗精神病药。有研究表明,喹硫平对急性双相抑郁和预防抑郁躁狂/轻度躁狂是有效的<sup>[7]</sup>。2008年8月FDA批准喹硫平作为治疗急性躁狂的辅助用药<sup>[8]</sup>。喹硫平对多巴胺D<sub>2</sub>、D<sub>1</sub>受体, 5-羟色胺(5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>6</sub>受体)、组胺H<sub>1</sub>受体及肾上腺素能受体α<sub>1</sub>、α<sub>2</sub>都有较高的亲和力,通过阻滞以上受体,可产生良好的镇静、抗躁狂和抗精神病作用<sup>[9]</sup>。

我们的研究表明丙戊酸镁缓释片单用或伍用小剂量喹硫平均能在2周末使病情好转,且随着治疗的进展疗效逐渐增加。伍用小剂量喹硫平在治疗第2周时对控制患者兴奋及改善睡眠效果较明显,但最终两组间总有效率及痊愈率差异无统计学意义(P > 0.05)。

对于急性躁狂发作的老年患者可在治疗初期合并小剂量抗精神病药喹硫平尽快减轻躁狂症状,改善夜间睡眠。但本研究表明长期应用并无明显优势。故对于老年患者尽量单一用药,应用最小有效剂量,以减少药物副反应,把治疗安全性放在第一位。

### 【参考文献】

- [1] Young RC, Klerman GL, Li QX. Senile mania[J]. J Int Psychiatry, 1993, 20(2): 87-92. [Young RC, Klerman GL, 李秋香. 老年期躁狂[J]. 国际精神病学杂志, 1993, 20(2): 87-92.]
- [2] Yu X, Xu B, Tian YH. The clinical characteristics of mood disorders of elderly people and the follow-up study[J]. Chin Mental Health J, 1997, 11(5): 276. [于欣, 许滨, 田运华. 老年期情感障碍的临床特点及随访研究[J]. 中国心理卫生杂志, 1997, 11(5): 276.]
- [3] Liu YM, Hu ZX. The clinical features of senile mania[J]. Chin J Health Psychol, 2007, 15(7): 599-600. [刘彦明, 胡忠心. 老年期躁狂症的临床特征[J]. 中国健康心理学杂志, 2007, 15(7): 599-600.]
- [4] Swann AC, Daniel DG, Kochan LD, et al. Psychosis in mania: specificity of its role in severity and treatment response[J]. J Clin Psychiatry, 2004, 65(6): 825-829.
- [5] Bowden CL. Acute and maintenance treatment with mood stabilizers[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2003, 6(3): 269-275.
- [6] Shen YC, Yu X, Wang ZX, et al. Psychiatry[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 269-273. [沈渔邨, 于欣, 王祖诤, 等. 精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 269-273.]

- [7] Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, *et al.* Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2014, 8: 827-838.
- [8] Al Jurdi RK, Dixit LA, Sajatovic M. Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2010, 6: 29-35.
- [9] Jin WD, Ma YC, Wang HQ. A control study of clinical effect of quetiapine in the treatment of mania: meta analysis[J]. *J Int Psychiatry*, 2009, 36(1): 4. [金卫东, 马永春, 王鹤秋. 喹硫平治疗躁狂症对照研究临床疗效的meta分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2009, 36(1): 4.]

(编辑: 周宇红)

## · 消息 ·

### 《实用老年医学》征订、征稿启事

《实用老年医学》是以实用为主、面向基层、指导临床、理论联系实际、普及与提高相结合的综合性老年医学杂志,由江苏省老年医学研究所主办。主要内容有老年医学的基础理论、临床医疗、预防保健及流行病学等方面的论著、基础与临床、讲座综述、经验交流、病例报告等。每期辟有专题论坛,聘请国内有关专家学者撰稿,较集中地反映老年医学在各个领域的新理论、新技术、新进展,适合从事老年医学及医疗保健工作的医务人员阅读,深受广大读者欢迎。多次获得江苏省、华东地区、全国优秀科技期刊奖,并被中国科技部评为中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊,中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,为波兰哥白尼索引(IC)收录期刊,美国化学文摘(CA)收录期刊、美国乌利希期刊指南(UPD)收录期刊以及俄罗斯全俄科学技术信息研究所(VINTI)数据库收录期刊。

《实用老年医学》为双月刊,大16开本,88页,每期定价8.00元,全年48.00元。中国标准连续出版物号:ISSN1003-9198, CN32-1338/R。欢迎各单位及个人到当地邮局订阅,邮发代号28-207。

编辑部地址:南京市珞珈路30号

邮编:210024

电话:025-86632917

邮箱:sylnyx@126.com

投稿网址:www.sylnyx.com