

唑吡坦联合帕罗西汀治疗抑郁失眠的临床研究

伏晶琼¹, 于庆华², 陆成华³

1. 上海中医药大学附属龙华医院 西药房, 上海 200032

2. 上海现代制药股份有限公司 质量管理中心, 上海 200040

3. 上海中医药大学附属龙华医院 脑病科, 上海 200032

摘要:目的 探讨酒石酸唑吡坦片联合盐酸帕罗西汀片治疗抑郁失眠的临床疗效和安全性。方法 选取2012年12月—2014年12月上海中医药大学附属龙华医院就诊的抑郁症患者86例,随机分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组患者饭后口服盐酸帕罗西汀片10 mg, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上睡前服用酒石酸唑吡坦片10 mg, 1次/d。两组药物初始剂量均为10 mg,治疗1周后酌情增加至20 mg。两组均连续治疗4周。治疗后,评价两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后PSQI、HAMD-17、HAMA评分,血生化指标水平以及不良反应发生情况。结果 治疗后,对照组、治疗组的总有效率分别为76.74%、93.02%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1周后,两组HAMA评分均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗2、4周后,两组PSQI、HAMD-17、HAMA评分均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标同期的降低程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组 γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)水平均显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。出现的主要不良反应有头晕、恶心与食欲不振、口干、腹泻,两组不良反应发生率比较无统计学意义。结论 酒石酸唑吡坦片联合盐酸帕罗西汀片治疗抑郁失眠具有良好的疗效,可以缓解失眠症状,增加GABA和5-HT水平,不增加不良反应,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 酒石酸唑吡坦片; 盐酸帕罗西汀片; 抑郁失眠; PSQI评分; HAMD-17评分; HAMA评分; γ -氨基丁酸; 5-羟色胺; 不良反应

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)08-1264-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.034

Clinical study on zolpidem combined with paroxetine in treatment of depression and insomnia

FU Jing-qiong¹, YU Qing-hua², LU Cheng-hua³

1. Dispensary for Western Medicine, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

2. Quality Management Center, Shanghai Modern Pharmaceutical Co., Ltd. Shanghai 200040, China

3. Department of Internal Neurology, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and safety of Zolpidem Tartrate Tablets combined with Paroxetine Hydrochloride Tablets in treatment of depression and insomnia. **Methods** Patients (86 cases) with depression in Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from December 2012 to December 2014 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 43 cases. The patients in the control group were *po* administered with Paroxetine Hydrochloride Tablets 10 mg after dinner, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Zolpidem Tartrate Tablets on the basis of the control group 10 mg before sleeping, once daily. The initial dose of patients in two groups was 10 mg, and was increased to 20 mg in 1 week after treatment. The patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and PSQI score, HAMD-17 score, HAMA score, the blood biochemical indexes, and adverse reactions in two groups were compared. **Result** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.74% and 93.02%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for one week, HAMA score of two groups were significantly

收稿日期: 2016-03-25

作者简介: 伏晶琼, 女, 本科, 从事镇静催眠药物治疗疾病的相关研究。Tel: (021)88655159 E-mail: fufjing@sina.com

decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 2 and 4 weeks, PSQI, HAMD-17, and HAMA scores of two groups were obviously decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the scores in the treatment group were significantly lower than those of the control group in the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of GABA and 5-HT were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Major adverse reactions in two groups were dizziness, nausea, loss of appetite, dry mouth, and diarrhea, and there was no significant difference between two groups. **Conclusion** Zolpidem Tartrate Tablets combined with Paroxetine Hydrochloride Tablets has good clinical effect in treatment of depression and insomnia, can alleviate insomnia symptoms, increase the levels of GABA and 5-HT, and don't increase the adverse reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Zolpidem Tartrate Tablets; Paroxetine Hydrochloride Tablets; depression and insomnia; PSQI score; HAMD-17 score; HAMA score; GABA; 5-HT; adverse reaction

抑郁症是以显著而持久的心境低落为主要临床特征, 其中失眠是抑郁症患者的常见症状, 占70.0%~84.7%, 也是影响抑郁症复发和预后的重要因素之一^[1]。抑郁症常见的治疗方法有电休克疗法、药物治疗和心理治疗^[2]。药物治疗是中度以上抑郁症的主要治疗措施, 常见治疗药物如帕罗西汀, 是一种有效治疗抑郁症的选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRI), 但SSRI安眠作用较弱, 且会减少睡眠的连续性。近年来, 抗抑郁药物联合安眠药被广泛应用于临床。查阅相关资料^[3], 唑吡坦作为非苯二氮草类药物, 是 γ -氨基丁酸(GABA)受体激动剂, 既具有安眠作用, 同时能增加抑郁症患者体内GABA水平, 与SSRI协同作用, 从而治疗抑郁失眠。本研究考察了酒石酸唑吡坦片联合盐酸帕罗西汀片治疗抑郁失眠的有效性和不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年12月—2014年12月上海中医药大学附属龙华医院就诊的抑郁症患者86例, 其中男49例, 女37例, 年龄26~69岁, 平均病程(16.8±11.2)个月。

所有患者均符合CCMD-3抑郁失眠症诊断标准^[4]。匹兹堡睡眠质量评分(PSQI) > 5分, 汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17) > 18分, 汉密尔顿焦虑量表(HAMA) < 21分。

排除参加研究前1个月使用过其他安眠药的患者; 对唑吡坦、帕罗西汀过敏的患者; 有严重躯体疾病或其他相关疾病患者; 哺乳期和妊娠期女性。所有参与研究的患者均签署知情同意书。

1.2 分组

所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各43

例。其中对照组男26例, 女17例, 年龄26~65岁, 平均年龄(41.2±10.9)岁, 平均病程(16.5±13.0)月, PSQI(12.71±2.88)分, HAMD-17(25.03±3.34)分, HAMA(14.08±3.01)分。治疗组男23例, 女20例, 年龄26~69岁, 平均年龄(40.3±12.4)岁, 平均病程(17.3±10.1)个月, PSQI(12.99±2.36)分, HAMD-17(25.98±3.77)分, HAMA(15.01±3.67)分。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.3 给药

对照组患者饭后口服盐酸帕罗西汀片(中美天津史克制药有限公司生产, 规格20 mg/片, 产品批号14020624) 10 mg, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上睡前服用酒石酸唑吡坦片[赛诺菲(杭州)制药有限公司生产, 规格10 mg/片, 产品批号2T066] 10 mg, 1次/d。两组药物初始剂量均为10 mg, 治疗1周后酌情增加至20 mg。两组均连续治疗4周。

1.4 临床疗效评定

采用HAMD-17评分进行临床疗效评定^[5]。治愈: HAMD-17减分率≥75%; 显著进步: HAMD-17减分率50%~74%; 进步: HAMD-17减分率25%~40%; 无效: HAMD-17减分率<25%。

总有效率=(治愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

患者治疗前及治疗1、2、4周后, 采用问卷调查的方式进行PSQI、HAMD-17、HAMA评分测定, 由2名经训练的评定员对患者进行观察和交谈, 结束后单独进行评分^[6]。PSQI评分越高, 表示睡眠越差。HAMA总分≥29分, 可能为严重焦虑; ≥21分, 肯定有明显焦虑; ≥14分, 肯定有焦虑; ≥7分, 可能有焦虑。HAMD总分<8分, 正常; 8~

20分,可能有抑郁症;20~35分,肯定有抑郁症; >35分,严重抑郁症。

所有患者在治疗前后均空腹抽取静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测 GABA、5-HT 水平。采用美国 Biotect 酶标仪,人 GABA 酶联免疫吸附测定试剂盒、5-HT 检测试剂盒均购自上海古朵生物科技有限公司。

1.6 不良反应

观察并记录头晕、恶心、食欲不振等常见不良反应。计算总不良反应发生率时,同一个患者同时伴有不同的不良反应,按 1 例计。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者治愈 19 例,显著进步 5 例,进步 8 例,总有效率 76.74%;治疗组患者治愈 25 例,显著进步 8 例,进步 7 例,总有效率 93.02%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组 PSQI、HAMD-17 和 HAMA 评分比较

治疗 1 周后,两组 HAMA 评分均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 2、4 周后,两组 PSQI、HAMD-17、HAMA 评分均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标同期的降低程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组血生化指标比较

治疗前,两组患者体内 GABA、5-HT 水平无显著性差异;治疗后,两组 GABA、5-HT 水平均显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 不良反应比较

两组出现的主要不良反应有头晕、恶心与食欲不振、口干和腹泻。治疗组有 6 例患者出现不良反应,不良反应发生率为 14.0%,对照组有 8 例患者出现不良反应,不良反应发生率为 18.6%,两组不良反应发生率比较无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	治愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	20	5	8	10	76.74
治疗	43	25	8	7	3	93.02*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 PSQI、HAMD-17 及 HAMA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

Table 2 Comparison on PSQI, HAMD-17 and HAMA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	观察时间	PSQI 评分/分	HAMD-17 评分/分	HAMA 评分/分
对照	治疗前	12.71 \pm 2.88	25.03 \pm 3.34	14.08 \pm 3.01
	治疗 1 周	12.00 \pm 2.56	24.17 \pm 3.80	12.11 \pm 3.02*
	治疗 2 周	8.79 \pm 2.51*	20.91 \pm 3.13*	10.24 \pm 3.01*
	治疗 4 周	8.26 \pm 2.54*	14.64 \pm 3.92*	8.02 \pm 2.47*
治疗	治疗前	12.99 \pm 2.36	25.98 \pm 3.77	15.01 \pm 3.67
	治疗 1 周	11.86 \pm 2.23	23.58 \pm 4.19	11.82 \pm 3.28*
	治疗 2 周	8.02 \pm 1.94* \blacktriangle	16.89 \pm 3.39* \blacktriangle	9.33 \pm 4.44* \blacktriangle
	治疗 4 周	7.49 \pm 2.13* \blacktriangle	11.76 \pm 3.11* \blacktriangle	7.48 \pm 2.21* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后同期比较: $\blacktriangle P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P<0.05$ vs control group after treatment in same period

表3 两组血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)Table 3 Comparison on blood biochemical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	GABA/(mg·g ⁻¹)	5-HT/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	73.93±22.47	108.45±31.73
	治疗后	82.47±16.17*	115.36±16.53*
治疗	治疗前	73.34±21.62	108.33±31.86
	治疗后	89.13±15.13*▲	122.36±19.72*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

抑郁失眠是抑郁症的主要病理症状之一, 单独使用有镇静作用的药物虽然可以增加患者的依从性, 也有报道可减少不良反应, 但常见抗抑郁药物如 SSRI、选择性 5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI) 等并不能显著改善睡眠。

帕罗西汀作为 SSRI 的一种可选择性地抑制 5-HT 转运体, 阻断突触前膜对 5-HT 的再摄取, 延长和增加 5-HT 的作用, 从而产生抗抑郁作用, 但会使患者睡眠质量变差, 甚至使原先的失眠症状恶化。唑吡坦可以明显缩短睡眠潜伏期, 延长睡眠持续时间, 并且不影响第 2 天精神情况, 大大提高了睡眠质量^[7], 同时不会产生耐药性, 是一种较为安全的镇静催眠药物。两者合并用药, 不仅有利于缓解患者的失眠症状, 同时也改善患者抑郁症。

本研究中, 随着用药时间的延长, 患者 PSQI、HAMD-17、HAMA 评分均显著降低, 但治疗组各评分下降程度均高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组、治疗组总有效率分别为 76.74%、93.02%, 提示唑吡坦联合帕罗西汀较帕罗西汀单独用药效果好。

GABA 是中枢神经系统中最普通的抑制性神经传达物质, 在神经活动抑制而引起的病理性心理。当人体缺乏 GABA 会产生焦虑、不安、疲倦、忧虑等情绪。研究显示, 抑郁症患者脑内 GABA 水平明显低于正常患者^[8], 而 SSRI 类抗抑郁药物可以增加

GABA 的产生, 从而缓解抑郁障碍。唑吡坦能够选择性地与中枢神经系统的 GABA-A 受体 $\omega 1$ 亚型结合, 从而抑制中枢神经系统的作用。两者联合用药, 协同增加了患者脑内 GABA 水平, 维持患者 GABA 的正常水平, 起到抗抑郁作用。治疗后, 两组 GABA 水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 并且治疗组升高程度明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

本研究中, 患者主要不良反应为头晕、恶心与食欲不振、口干、腹泻, 未出现异常的睡眠行为障碍的情况, 且两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 说明联合用药的不良反应对患者并无较大影响。

综上所述, 酒石酸唑吡坦片联合盐酸帕罗西汀片治疗抑郁失眠具有良好的疗效, 可以缓解失眠症状, 增加 GABA 和 5-HT 水平, 不增加不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 陈发展, 陆 峥. 抑郁性失眠的药物治疗 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(4): 200-204.
- [2] Berggren A, Gustafson L, Höglund P, *et al.* A long-term follow-up of clinical response and regional cerebral blood flow changes in depressed patients treated with ECT [J]. *J Affect Disord*, 2014, 167(1): 235-243.
- [3] Licata S C, Jensen J E, Conn N A, *et al.* Zolpidem increases GABA in depressed volunteers maintained on SSRIs [J]. *Psychiatry Res*, 2014, 224(1): 28-33.
- [4] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 山东: 山东科学技术出版社, 2001: 50-59.
- [5] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 134-165.
- [6] 姚树桥, 杨彦春. 医学心理学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 91-97.
- [7] MacFarlane J, Morin C M, Montplaisir J. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(11): 1676-1701.
- [8] Gabbay V, Mao X, Klein R G, *et al.* Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid in depressed adolescents: relationship to anhedonia [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(2): 139-149.