

帕罗西汀与抗精神病药物的相互作用

段桂花 陈福新 综述 本刊审校

【中图分类号】 R749.053

【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-3256 (2013) 02-0141-04

帕罗西汀作为一种选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs),由于疗效确切,安全性高,不良反应少,而广泛应用于抑郁症、强迫症等疾病的治疗。本文就其与抗精神病药物之间的相互作用综述于后。

1 药物代谢学

口服后可完全吸收,有首关效应,食物和药物均不影响其吸收。口服后约 5 小时达血药峰浓度,多次给药 7~14 天达稳态血药浓度。生物利用度为 50~100%,蛋白结合率为 95%,其在体内大部分经肝脏细胞色素 P450(CYP)2D6 酶代谢,代谢物无生物活性,本品约 64% 由尿排出(2% 为原形药物),36% 经胆汁从粪便中排出(原形药不足 1%)。本品的各种药动学参数个体差异较大,成年患者的平均消除半衰期约为 24 小时,老年人的半衰期可延长,血药浓度也较成人高,严重肾损害的患者消除半衰期也可显著延长,血药峰浓度及药时曲线下面积(AUC)值也明显升高。肝病者仅在连续给药后才发现清除率下降,故肝肾功能患者应用本品,宜从小剂量开始,逐渐增量。

2 与抗精神病药物的相互作用

2.1 与典型抗精神病药物的相互作用

2.1.1 与氯丙嗪联用 葛小锚等^[1]对 21 例经多种抗精神病药治疗无效的精神分裂症病人采用帕罗西汀联用氯丙嗪治疗,结果显示联用具有协同作用,对阴性症状具有调节和激活作用。帕罗西汀和氯丙嗪的同功酶代谢是属于同一类型,前者可抑制 CYP450 酶的活性,合用可能会影响氯丙嗪的代谢,导致氯丙嗪的清除率下降、半衰期延长,使血药浓度升高,引起中毒,合用时必须减少药物剂量,以免发生不良反应。

2.1.2 与奋乃静联用 奋乃静主要经 1A2 和 2D6 酶代谢,次要经 3A4 和 2C19 酶代谢,帕罗西汀轻度抑制 1A2 酶、重度抑制 2D6 和 3A4 酶,轻度抑制 2C19 酶,从而抑制奋乃静代谢,理论上增加奋乃静血浓度。给健康志愿者服帕罗西汀,能增加单剂量奋乃静达峰浓度 2~13 倍,伴相关不良反应,如镇静、锥体外系不良反应和精神运动性操作损害,丁晓焯^[2]报道奋乃静与帕罗西汀合用可致迟发性运动障碍。因此,两药不宜联用,合用时必须减小药物剂量,以免发生不良反应。

2.1.3 与舒必利联用 王学军等^[3]将伴有精神病性症状的抑郁症 42 例随机分为治疗组和对照组,分别采用帕罗西汀配合小量舒必利及单用帕罗西汀治疗,疗程 8 周,治疗前及治疗 1、2、4、8 周采用汉密尔顿抑郁量表-17(HAMD-17)项进行评定,并根据 HAMD 减分率评定疗效。结果显示治疗组有效 17 例(80.95%),对照组有效 14 例(66.67%),治疗组有效率高于对照组($P < 0.01$)。作者认为帕罗西汀配合小量舒必利治疗伴有精神病性症状的抑郁症临床疗效较好。杜贵平等^[4]将符合入组的 90 例患者随机分为帕罗西汀联合舒必利组和帕罗西汀组各 45 例,于治疗前和第 1、4、8 周末采用 HAMD-17 项评定疾病严重程度和疗效,采用副反应量表(TESS)评定药物不

不良反应,结果显示治疗组治疗第 1 周末及第 8 周末的 HAMD-17 项总分明显低于对照组,不良反应的发生率两组差异无统计学意义,作者认为帕罗西汀联合舒必利治疗女性更年期抑郁障碍起效时间较快,抗抑郁作用较强。

2.1.4 与癸酸氟哌啶醇联用 奈效祯等^[5]对 33 例难治性强迫症患者给予帕罗西汀联合癸酸氟哌啶醇治疗,并观察 12 周。于治疗前及治疗后第 4 周、8 周、12 周末采用耶鲁-布朗强迫量表(Y-BOCS)评定强迫症状,社会功能缺陷筛选量表评定社会功能康复状况,TESS 评定不良反应,结果为治疗 12 周末显效率为 63.6%,强迫症量表总分、强迫观念和强迫行为因子分及社会功能缺陷筛选量表总分随着治疗时间的延续均呈持续性下降,治疗 8 周末均较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$),12 周末差异有统计学意义($P < 0.01$),且不良反应轻微,经对症处理可缓解或消失,作者认为帕罗西汀联合癸酸氟哌啶醇治疗难治性强迫症疗效显著,安全性高,依从性好。帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶,氟哌啶醇主要经 3A4 酶、2D6 酶代谢,两者联用理论上会增加氟哌啶醇的血药浓度,应引起高度重视。

2.1.5 与甲硫哒嗪联用 甲硫哒嗪主要经 1A2 酶、2D6 酶代谢,也有认为甲硫哒嗪主要经 2D6 酶代谢,次要经 2C9、2C19 酶代谢,帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶,轻度抑制 2C19 酶和 1A2 酶,由于两药影响的酶较多,联用容易产生相互作用。对甲硫哒嗪与帕罗西汀的相互作用曾报道,1 例服用甲硫哒嗪 50mg 的病人,给予帕罗西汀 20mg 后,24 小时之内出现了严重不良反应^[6],因此,两者应避免同时使用。

2.2 与非典型抗精神病药物的相互作用

2.2.1 与氯氮平联用 氯氮平经肝细胞色素 P450 1A2、2D6 代谢,代谢途径有环氧化物形成,硫酸化,葡萄糖醛酸化等,帕罗西汀可抑制肝细胞色素 P450 2D6、2C 和 3A,与氯氮平合用时,可影

响其代谢,使氯氮平及其代谢物去甲氯氮平的稳态血浓度显著升高^[7]。丁小兵等^[8]将以阴性症状为主、单用氯氮平的住院精神分裂症病人 58 例,随机分为研究组和对照组,分别加用帕罗西汀和安慰剂治疗,疗程 12 周,使用阳性与阴性症状量表(PANSS)和 TESS 评定,在治疗前和治疗 4、8、12 周末各评定一次。结果显示,两组疗效相当($P > 0.05$),两组治疗前后 PANSS 总分、阴性因子评分比较,显效时间均在用药 8 周后,12 周末研究组 PANSS 总分、阴性因子明显低于治疗前,而且两组间比较显示研究组阴性因子分比对照组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),帕罗西汀合并氯氮平可显著改善精神分裂症的阴性症状,且不良反应少。

2.2.2 与利培酮联用 Erzegovesi 等^[9]从生物学和遗传学的观点提出,强迫症是一组异源性障碍,对于 SSRI 疗效不佳的某些强迫症亚型,应该合并使用多巴胺拮抗剂或者非典型抗精神病药,如利培酮,奥氮平等。刘晓峰等^[10]将 40 例强迫症患者随机分为利培酮合并帕罗西汀组和帕罗西汀组,治疗 8 周,采用 Y-BOCS、HAMA、HAMD 评定疗效,治疗结束时两组 Y-BOCS、HAMA、HAMD 的评分均显著降低,尤以合用利培酮明显,作者认为利培酮合并帕罗西汀治疗强迫症可增效。张华等^[11]对 56 例经过帕罗西汀 40~60mg/d 治疗 4 个月疗效不佳的强迫症病人,在继续服用帕罗西汀的基础上加用利培酮,取得较好的效果,有效率为 67.9%。然而,帕罗西汀同样会抑制 CYP450 酶的活性,影响利培酮的代谢,导致利培酮的清除率下降、半衰期延长,使血药浓度升高,引起中毒,合用时必须减小药物剂量,以免发生不良反应。

2.2.3 与奥氮平联用 在体内主要经肝脏代谢,其代谢产物无法透过血脑屏障,在肝脏经肝药酶 CYP 1A2 和 2D6 代谢,次要经 3A4 酶代谢,形成无活性的 10-N-葡萄糖醛酸和 N-去甲基奥氮平。帕罗西汀可抑制肝细胞色素 P450 2D6、2C、

3A, 与奥氮平合用时, 可影响其代谢, 使奥氮平及其代谢物 N-去甲基奥氮平的稳态血浓度显著升高。刘发荣等^[12]将 70 例抑郁症患者随机分为帕罗西汀组(单用组)和帕罗西汀合用奥氮平组(合用组)。共观察 8 周, 于治疗前, 治疗后 1、2、4、6、8 周末采用 HAMD、TESS 评定疗效及不良反应, 并随访 1 年, 观察其 1 年内的复发率。研究显示, 帕罗西汀合用小剂量奥氮平治疗抑郁症起效快, 提高了抗抑郁药本身起效慢的特点, 并能迅速改善睡眠障碍和焦虑/躯体化症状, 对复发率无明显影响。刘彩兴等^[13]的研究也提示帕罗西汀合用小剂量奥氮平治疗抑郁症起效快, 可提高疗效, 能迅速改善睡眠障碍和躯体化症状, 但联用组体重增加、嗜睡、头晕明显高于单用组。

2.2.4 与喹硫平联用 李玉焕等^[14]将 60 例符合中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)抑郁症诊断标准的患者随机分为两组。合并组给予帕罗西汀合并喹硫平治疗, 单用组单用帕罗西汀治疗, 治疗 8 周后评价疗效及安全性。结果两组改善抑郁症状的起效时间相似, 合并组治疗 8 周末 HAMD 评分分值下降较单用组明显, 两组的显效率存在显著差异, 合并组显效率高。结论为帕罗西汀联用喹硫平治疗抑郁症疗效优于单用帕罗西汀。

2.2.5 与阿立哌唑联用 李进^[15]将 50 例青少年学生强迫症患者随机分为帕罗西汀组和联合用药组, 帕罗西汀组患者接受帕罗西汀治疗, 联合用药组在帕罗西汀的基础上加用阿立哌唑治疗, 疗程均为 8 周, 治疗前、治疗 4 周和 8 周末分别采用 Y-BOCS 和 HAMD 评分, 停止治疗后采用 TESS 评定不良反应。结果为治疗 4 周、8 周末, 联合用药组患者的 Y-BOCS 评分、HAMD 评分均低于帕罗西汀组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗 4 周末两组疗效间差异无统计学意义, 治疗 8 周末联合用药组的临床疗效高于帕罗西汀组, 治疗结束时两组 TESS 评分和不良反应发生率差异无统

计学意义, 对患者的学习无明显影响。作者认为帕罗西汀联合阿立哌唑治疗青少年学生强迫症的疗效优于单用帕罗西汀, 且不增加不良反应, 对学生学习也无明显影响。殷军波等^[16]将 64 例难治性抑郁症患者随机分为治疗组(帕罗西汀合并阿立哌唑)和对照组(单用帕罗西汀), 每组各 32 例, 观察 8 周, 于治疗前和治疗 1、2、4 及 8 周末采用 HAMD-17 评定疗效, 用 TESS 评定不良反应。结果治疗组显效率为 68.75%, 对照组为 46.8%, 治疗组从第 2 周末起 HAMD 评分低于对照组, 差异有统计学意义, 两组间不良反应差异无统计学意义, 作者认为阿立哌唑合并帕罗西汀治疗不伴精神病性症状的难治性抑郁症较单用帕罗西汀的疗效好, 且不良反应少。

帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶, 轻度抑制 2C19 酶和 1A2 酶, 3A4 和 CYP 2D6 参与阿立哌唑的代谢, 帕罗西汀可抑制阿立哌唑清除, 使其血药浓度升高。临床联用时, 应注意监测阿立哌唑的血药浓度, 适当减小药物剂量, 并注意药物的相互作用。

2.2.6 与齐拉西酮联用 余柳霞^[17]等将 64 例抑郁症患者随机分为两组, 分别给予帕罗西汀联合齐拉西酮(研究组为 32 例)和单用帕罗西汀治疗(对照组为 32 例), 疗程 8 周, 于治疗前及治疗后的第 1、2、4、6、8 周末分别采用汉密尔顿抑郁量表和 TESS 评定疗效及不良反应, 并随访 1 年, 观察 1 年内的复发率, 结果帕罗西汀合用小剂量齐拉西酮疗效显著, 两组治疗后 1、2、4 周 HAMD 评分差异有显著性, TESS 评分及 1 年内复发率差异无显著性, 作者认为帕罗西汀合用小剂量齐拉西酮治疗抑郁症可提高疗效, 安全性良好, 对复发率无影响。

齐拉西酮主要经醛氧化酶代谢, 1/3 的经 3A4 酶代谢, 帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶, 轻度抑制 2C19 酶和 1A2 酶, 理论上可抑制齐拉西酮的代谢, 增加其血药浓度, 临床联用时应该注意观察

药物相互作用。

参 考 文 献

- 1 葛小锚,许家驹,陈圣祺.帕罗西汀联合氯丙嗪对精神分裂症阴性症状的治疗[J].临床精神医学杂志,1998,8(6):355~356.
- 2 丁晓烨.奋乃静与帕罗西汀合用致迟发性运动障碍1例[J].临床精神医学杂志,2008,18(3):209.
- 3 王学军,马富晓,李晓芳.帕罗西汀合并舒必利治疗精神病性症状抑郁症临床疗效观察[J].中国民康医学,2010,22(4):370.
- 4 杜贵平,孙秋云,寇建平.帕罗西汀联合舒必利治疗女性更年期抑郁症疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(10):75.
- 5 奈效祯,邱松伟,孔德荣,等.帕罗西汀联合癸酸氟哌啶醇治疗难治性强迫症临床研究[J].临床心身疾病杂志,2008,14(2):121~122.
- 6 欧红霞,喻东山,张心保.细胞色素 P450 酶系统和精神药物[J].临床精神医学杂志,1998,8(5):291~294.
- 7 叶显撑,王洪泉.选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂与药物的相互作用[J].中国医院药学杂志,1998,18(9):416~418.
- 8 丁小兵,缪宏卫,张建华,等.帕罗西汀合并氯氮平治疗精神分裂症的阴性症状[J].神经疾病与精神卫生,2006,6(1):46~47.
- 9 Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, et al. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder[J]. J Clin Psychopharmacol, 2001, 21(5):488~492.
- 10 刘晓峰,郑玉凤.利培酮合并帕罗西汀治疗强迫症疗效分析[J].临床精神医学杂志,2005,15(1):17~18.
- 11 张华,刘严.帕罗西汀合并利培酮治疗强迫症临床观察[J].临床精神医学杂志,2005,15(1):5.
- 12 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.
- 13 刘彩兴,董继承,薛晓斌,等.帕罗西汀合并奥氮平治疗伴躯体症状抑郁症的对照研究[J].精神医学杂志,2008,21(3):207~209.
- 14 李玉焕,刘振静,高雪艳,等.帕罗西汀联用喹硫平治疗抑郁症的对照研究[J].精神医学杂志,2009,22(1):23~24.
- 15 李进.帕罗西汀联合阿立哌唑治疗青少年学生强迫症的疗效观察[J].中国全科医学,2011,14(1C):331~332.
- 16 殷军波,孙平.小剂量阿立哌唑合并帕罗西汀治疗难治性抑郁症的对照研究[J].中国医药指南,2011,9(32):263~265.
- 17 余柳霞,蒋庆飞,朱跃华.帕罗西汀合用小剂量齐拉西酮治疗抑郁症的疗效观察[J].现代实用医学,2007,19(8):659~660.

(收稿:2012-10-22)