

加巴喷丁和碳酸锂治疗躁狂发作的对照研究

储文革,刘翔宇,赵来田,胡凤领,梁 涛,赵 兵

(铜陵市第三人民医院,安徽 铜陵 244000)

【摘要】 目的 探讨加巴喷丁治疗躁狂发作的效果和安全性,为躁狂发作的治疗提供参考。**方法** 于 2016 年 1 月 - 2017 年 4 月在安徽省某精神病专科医院选取符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)情感障碍躁狂发作诊断标准的 122 例住院患者为研究对象,按照随机数字表法分为研究组($n=62$)和对照组($n=60$)。研究组给予加巴喷丁治疗,对照组给予碳酸锂治疗,疗程均为 8 周。于治疗前、治疗第 1、2、4、8 周采用贝克-拉范森躁狂量表(BRMS)和临床疗效总评量表(CGI)评价疗效,于治疗前、治疗第 2、4、8 周进行血常规、肝功能、肌酐/尿素氮、心电图、脑电图检测,于治疗第 8 周末采用副反应量表(TESS)评定安全性。**结果** 治疗后,两组 BRMS 评分比较差异无统计学意义($t=-1.722 \sim 1.830, P>0.05$);研究组和对照组显效率比较差异无统计学意义(76.3% vs. 79.3%, $\chi^2=1.28, P>0.05$);治疗后 8 周,两组 BRMS 和 CGI 评分均低于治疗前(P 均 <0.01);两组流涎、镇静、月经紊乱、血糖异常等不良反应比较差异有统计学意义($\chi^2=3.48 \sim 5.30, P$ 均 <0.05)。**结论** 加巴喷丁与碳酸锂对躁狂发作的效果相当,但加巴喷丁的安全性更好。

【关键词】 躁狂发作;加巴喷丁;碳酸锂

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2018.01.007

Comparative study of gabapentin and lithium carbonate in treatment of patients with mania

Chu Wen'ge, Liu Xiangyu, Zhao Laitian, Hu Fengling, Liang Tao, Zhao Bing

(The Third People's Hospital of Tongling, Tongling 244000, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect and safety of gabapentin in the treatment of manic episode and to provide references for the treatment of manic episode. **Methods** From January 2016 to April 2017 in a psychiatric hospital of Anhui province, 122 hospitalized patients were selected, and they all met the criteria for the diagnosis of affective disorder in the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10). According to the random number table method, 122 patients were divided into the study group ($n=62$) and the control group ($n=60$). The study group was treated with gabapentin, and the control group was treated with lithium carbonate. The course of treatment was 8 weeks. Before and after treatment for 1, 2, 4 and 8 weeks, Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMS) and Clinical Global Impression (CGI) were adopted to evaluate the efficacy. Routine blood and urine tests, liver function examination, creatinine/urea nitrogen, electrocardiogram and electroencephalogram were conducted before and after treatment for 2, 4 and 8 weeks. At the 8th week of treatment, Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) was adopted to assess the safety. **Results** After treatment, there was no statistically significant difference between the two groups of BRMS scores ($t=-1.722 \sim 1.830, P>0.05$). There was no statistically significant difference in efficiency rate between the study group and the control group (76.3% vs. 79.3%, $\chi^2=1.28, P>0.05$). After 8 weeks of treatment, both BRMS and CGI scores of the two groups were lower than before treatment ($P<0.01$). Adverse reactions such as salivation, sedation, menstrual disorders and abnormal blood glucose of the two groups showed statistically significant differences ($\chi^2=3.48 \sim 5.30, P<0.05$). **Conclusion** Gabapentin and lithium carbonate have the same effect on manic episodes, but gabapentin is safer.

【Keywords】 Manic episodes; Gabapentin; Lithium carbonate

加巴喷丁(Gabapentin)于 1994 年被 FDA 许可用于发作性癫痫的治疗,它是 γ -氨基丁酸(GABA)的衍生物,其药理作用与现有的抗癫痫药不同,加巴喷丁对脑组织的新颖结合点有很高的亲和性,它能通过氨基酸转移体穿透体内一些屏障,对心血管的副作用较小。近年来多见新型抗癫痫药拉莫三嗪、托吡酯、奥卡西平用于急性躁狂和抑郁的治疗以及预防躁狂和抑郁复发^[1-2]。心境稳定剂锂盐、丙戊酸钠、拉莫三嗪、奥卡西平在急性期、维持期、巩固期及全病程治疗中疗效、副反应、依从性有所不同^[3-4],如拉莫三嗪和奥卡西平不影响体质

量^[5]、奥卡西平和加巴喷丁有镇静作用特性等都需要平衡关注。但加巴喷丁治疗躁狂和抑郁发作国内研究不多,本研究以碳酸锂为对照,比较加巴喷丁治疗躁狂发作的效果,为临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

病例来源于 2016 年 1 月 - 2017 年 4 月在安徽省铜陵市第三人民医院就诊的躁狂发作住院患者。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》

(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10) 情感障碍躁狂发作诊断标准; ②年龄 18~60 岁; ③治疗前贝克-拉范森躁狂量表 (Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale, BRMS)^[6] 评分 ≥ 16 分。排除标准: ①患有其他精神疾病; ②严重冲动兴奋不合作; ③伴发严重的抑郁、焦虑和物质滥用; ④患有严重的躯体疾病; ⑤孕妇及哺乳期妇女。中止标准: ①药物不良反应严重且无法耐受; ②经过至少 2 周治疗仍无效或病情恶化; ③研究间出现抑郁发作、自杀企图或其他情况需中止治疗者^[7]。符合入组标准且不符合排除标准共 122 例, 按照随机数字表法分为加巴喷丁组 ($n=62$) 和碳酸锂组 ($n=60$)。本研究经过铜陵市第三人民医院伦理委员会审核批准, 家属及患者均签署知情同意书。

1.2 用药方法

两组分别接受加巴喷丁 (迭力, 江苏恩华药业股份有限公司, 20150202) 和碳酸锂 (湘江, 湖南千金药业股份有限公司, 151001) 治疗。在入院一周内, 个别患者如精神运动性兴奋特别严重, 则允许临时给予 1~3 mg 氯硝西洋肌注 (每日 1~2 次)。加巴喷丁组起始剂量 0.3 g/d, 一周内逐渐加至 0.9~1.8 g/d, 平均 (1.50 ± 0.6) g/d, 分三次口服, 合并应用氯硝西洋针剂共 36 例, 持续 3~6 天, 平均时间 (2.10 ± 1.40) 天, 平均剂量 (1.83 ± 0.38) mg/d; 碳酸锂组起始剂量 0.5 g/d, 一周内逐渐加至 0.75~1.75 g/d, 平均 (1.5 ± 0.25) g/d, 分二次口服, 治疗过程中根据药物反应及耐受程度, 调整药物剂量, 血锂浓度维持 0.8~1.2 mmol/L, 合并应用氯硝西洋针剂共 42 例, 持续 3~7 天, 平均时间 (2.20 ± 1.30) 天, 平均剂量 (1.79 ± 0.42) mg/d。所有病例均观察 8 周。两组合并氯硝西洋肌注例数、剂量及注射次数比较, 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

1.3 评定方法

于治疗前和治疗第 1、2、4、8 周采用 BRMS 评定患者症状严重程度, BRMS 共 11 个条目, 采用 5 级评分法, 总评分越高, 病情越重。一次评定耗时约 20 min。

于治疗前和治疗第 1、2、4、8 周采用临床疗效总评量表 (Clinical Global Impression, CGI) 评定临床疗效, CGI 包括病情严重程度 (SI)、疗效总评 (GI) 和

疗效指数 (EI) 三个分量表, SI 与 GI 采用 0~7 分 8 级记分法, 总评分越高, 疗效越差; 一次评定约需 30 min。

于疗前和治疗第 2、4、8 周进行血常规、肝功能、肌酐/尿素氮、心电图、脑电图检测; 对照组于治疗期每周检查 1 次血清锂浓度。

于治疗第 8 周采用副反应量表 (Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 评定安全性, “严重程度”栏, 评定症状的严重水平 (0~4), “采取措施”栏, 评定针对副反应所作处理, 分成 0~6 分 7 个等级, 总评分越高, 副反应越重; 一次评定约需 50 min。

量表均为他评问卷, 6 名中级职称以上精神科医师在治疗前进行一致性培训。研究者在研究开始前对量表作测试比较, 盲法评定, 一致性系数 Kappa = 0.87。评定时, 主测对测验室的光线、通风、温度及噪音水平等物理条件做好控制; 测验进行时, 不允许无关人员进入。

1.4 疗效判定标准

以 BRMS、CGI-SI^[8] 评分减分率评定疗效。减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈, $50\% \leq$ 减分率 $< 75\%$ 为显著进步, $25\% \leq$ 减分率 $< 50\%$ 为进步, 减分率 $< 25\%$ 为无效, 达到痊愈和显著进步均为显效。量表评分减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 $\times 100\%$ 。以 CGI-SI 达到“进步”时的所需天数评价起效速度。

1.5 统计方法

使用 SPSS 17.0 进行统计分析。计量资料均符合正态分布, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验进行比较; 计数资料采用 χ^2 检验进行比较。采用重复测量方差分析比较两组治疗前后各量表评分。所有统计结果均采用双侧检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

加巴喷丁组共 62 例, 年龄 18~59 岁; 碳酸锂组共 60 例, 年龄 18~57 岁。两组年龄、性别、病程、婚姻状况、职业状况、受教育程度及病情严重程度和躁狂发作类型比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 加巴喷丁组和碳酸锂组基线期一般情况比较

项 目		加巴喷丁组 (n = 62)	碳酸锂组 (n = 60)	t/χ ²	P
年龄 (岁)		18.4 ± 12.8	18.7 ± 11.6	3.897	0.066
病程 (年)		10.5 ± 8.4	11.2 ± 8.3	0.457	0.550
BRMS 评分		18.5 ± 6.2	19.0 ± 4.1	4.230	3.820
性别 [n (%)]	男性	28 (45.2 %)	25 (41.7 %)	0.003	0.105
	女性	34 (54.8 %)	35 (58.3 %)	0.002	0.104
婚姻状况 [n (%)]	已婚	40 (64.5 %)	39 (65.0 %)	2.099	0.391
	未婚	17 (27.4 %)	15 (25.0 %)	1.342	0.182
	离异/丧偶	5 (8.1 %)	6 (10.0 %)	0.823	0.246
受教育程度 [n (%)]	初中	30 (48.4 %)	28 (46.7 %)	1.124	0.113
	高中	27 (43.5 %)	28 (46.7 %)	1.026	0.108
	本科	5 (8.1 %)	4 (6.7 %)	0.003	0.221
工作状况 [n (%)]	有工作	26 (41.9 %)	27 (45.0 %)	1.325	0.211
	无具体职业	36 (58.1 %)	33 (55.0 %)	2.242	0.424
家族史 [n (%)]	阳性	8 (12.9 %)	9 (15.0 %)	0.880	0.229
	阴性	54 (87.1 %)	51 (85.0 %)	1.726	3.710
疾病诊断 [n (%)]	躁狂发作	33 (53.2 %)	32 (53.3 %)	4.323	0.655
	双相情感障碍躁狂发作	29 (46.8 %)	28 (46.7 %)	3.746	0.573

注:BRMS,贝克-拉范森躁狂量表

2.2 两组起效时间、治疗剂量和疗效比较

加巴喷丁组和碳酸锂组平均起效时间为 8 天、10 天,差异无统计学意义(χ² = 2.67, P > 0.05)。此时加巴喷丁治疗剂量为 0.9 ~ 1.8 g/d,平均 (1.5 ± 0.4)g/d;碳酸锂剂量为 0.75 ~ 1.75 g/d,平均 (1.5 ± 0.3) g/d。治疗第 8 周末,加巴喷丁组 BRMS 评分减分率为 77.8%、碳酸锂组为 76.2%;加巴喷丁组 CGI-SI 评分减分率为 65.6%,碳酸锂组为 63.8%。加巴喷丁组痊愈 38 例、显著进步 7 例,碳酸锂组分别为 35 例、11 例。加巴喷丁组和碳酸锂组显效率比较差异无统计学意义 (76.3% vs. 79.3%,

χ² = 1.28, P > 0.05)。

2.3 两组 BRMS 评分比较

治疗前两组 CGI-SI 评分比较差异无统计学意义(P > 0.05)。治疗第 4 周,加巴喷丁组和碳酸锂组 BRMS 总评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(t = 3.968、3.742, P 均 < 0.05)。治疗第 8 周,加巴喷丁组和碳酸锂组 BRMS 评分均较治疗前低,差异均有统计学意义(t = 2.847、2.656, P 均 < 0.01)。治疗后各时点两组 BRMS 评分比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

表 2 两组 BRMS 评分比较(¯x ± s,分)

组 别	BRMS 评分				
	治疗前	治疗第 1 周	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗第 8 周
加巴喷丁组 (n = 59)	19.2 ± 5.7	17.1 ± 6.7	14.0 ± 5.6	10.5 ± 7.6 ^a	6.7 ± 7.4 ^b
碳酸锂组 (n = 58)	19.0 ± 5.4	17.2 ± 6.9	13.9 ± 6.3	11.4 ± 7.8 ^a	6.9 ± 7.2 ^b
t	0.203	-0.104	0.207	-1.722	1.830
P	0.846	0.937	0.929	0.413	1.000

注:BRMS,贝克-拉范森躁狂量表;与同组治疗前比较,^aP < 0.05, ^bP < 0.01

2.4 两组 CGI - SI 评分比较

治疗前两组 CGI - SI 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗第 4 周和第 8 周,加巴喷丁组

和碳酸锂组 BRMS 总评分均低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01)。治疗后各时点两组 BRMS 评分比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 3。

表 3 两组 CGI - SI 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	CGI - SI 评分				
	治疗前	治疗第 1 周	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗第 8 周
加巴喷丁组($n=59$)	4.9 ± 1.4	4.7 ± 1.6	4.2 ± 1.3	3.1 ± 1.2 ^a	2.2 ± 1.1 ^b
碳酸锂组($n=58$)	4.8 ± 1.4	4.5 ± 1.9	4.2 ± 1.2	3.0 ± 1.2 ^a	2.3 ± 1.1 ^b
t	0.174	0.154	<0.01	<0.01	0.300
P	0.862	0.651	1.000	1.000	0.764

注:CGI - SI,临床疗效总评量表 - 病情严重程度量表;与同组治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

2.5 两组不良反应比较

中断和脱落情况:加巴喷丁组中 1 例因严重眩晕、2 例因运动失调而脱落;碳酸锂组中 1 例因严重

呕吐、1 例出现双上肢抽搐于治疗第 2 周脱落。以上脱落病例均纳入不良反应结果分析。两组流涎、月经紊乱、血糖异常、镇静发生例数比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 4。

表 4 两组不良反应比较(n)

组 别	不良反应						
	头晕	口干	流涎	便秘	疲劳	镇静	肾功能异常
加巴喷丁组($n=62$)	2	2	0	5	3	19	6
碳酸锂组($n=60$)	3	0	5	3	4	8	7
χ^2	2.27	2.16	3.48	1.62	2.60	5.30	2.60
P	0.15	0.14	0.04	0.23	0.17	0.02	0.17

组 别	不良反应						
	月经紊乱	血糖异常	心电图异常	脑电图异常	运动失调	呕吐	抽搐
加巴喷丁组($n=62$)	0	1	4	4	2	0	0
碳酸锂组($n=60$)	5	8	3	4	0	1	1
χ^2	3.48	4.54	5.52	4.48	2.16	1.92	1.92
P	0.04	0.03	0.16	0.15	0.14	0.24	0.24

3 讨 论

加巴喷丁(Gabapentin)是一种抗癫痫药,化学名为 1 - 氨基 - 甲基 - 环己烷羧酸,分子结构与 GABA 相似,但不与 GABA 受体相互作用。加巴喷丁的作用机制可能多种:①N - 甲基 - D - 天冬氨酸(NMDA)受体拮抗作用;②中枢神经系统钙通道的拮抗作用和对外周神经的抑制作用;③对 GABA 介导传入通路的抑制,减少了兴奋性传入信号;④可增加 GABA 的合成,减少 GABA 的降解;⑤抑制谷氨酸(Glu)释放^[9]。躁狂发作的患者中枢 GABA 能低下, Glu 能亢进,细胞内 Ca^{2+} 中度上升^[10]。加巴喷丁增加 GABA 能传导, GABA 介导传入通路的抑制,抑制 Ca^{2+} 内

流和 Glu 释放,起到抗躁狂作用。
加巴喷丁能有效治疗躁狂发作和双相障碍躁狂发作。本研究显示,治疗 4 周后患者 BRMS、CGI 评分均低于治疗前;其次,加巴喷丁的疗效与碳酸锂相当,两组治疗后 BRMS 评分和减分率以及 CGI 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。加巴喷丁对兴奋躁动有较好的效果,这与加巴喷丁的镇静效应有关^[11],在治疗第 2 周则有症状改善,比碳酸锂组起效快,治疗第 4 周达到临床显效。加巴喷丁对双相障碍的躁狂发作也有效,在治疗过程中没有转相,起到心境稳定剂的作用^[10];未出现代谢综合征风险,且患者治疗依从性较高。
加巴喷丁达到血药稳态浓度需要 2 ~ 3 天,经过

肾脏代谢,不通过 P450 酶代谢,起效快,药物相互作用少,无抗胆碱能作用,不良反应很少^[12-13],可为年龄大、合并疼痛、焦虑、失眠、物质滥用或其他慢性躯体疾病等躁狂发作患者提供安全有效的治疗,说明加巴喷汀作用谱宽而广,为躁狂发作临床处理提供了不同的选择。

加巴喷汀最常见的不良反应为嗜睡(15.2%)、眩晕(10.9%)、无力(6.0%),最严重的是惊厥(0.9%)^[14]。本研究显示加巴喷汀副作用有镇静、头晕、口干、疲劳感等,这些副作用常见于治疗早期,只要从小剂量开始,缓慢增加剂量,多数人均能耐受加巴喷汀的副反应;这些不良反应几乎都发生在治疗之初,常为一过性,不影响治疗。且加巴喷汀的镇静作用可以明显改善躁狂发作患者的睡眠质量和睡眠效率,起到治疗效应,这可能与加巴喷汀能够延长慢波睡眠有关^[15]。

综上所述,加巴喷汀和碳酸锂对躁狂发作的临床疗效相当,均有助于改善症状,但加巴喷汀的不良反应较碳酸锂少,安全性更好。本研究局限性在于样本量较小、观察时间较短,仅为 8 周,今后有待增加样本量、延长观察时间进一步研究。

参考文献

- [1] 黄悦勤. Bech - Rafaelsen 躁狂量表 (Bech - Rafaelsen Mania Rating Scale, BRMS)[J]. 中国心理卫生杂志, 1999, 13 (增刊): 277 - 279.
- [2] 于欣, 方贻儒. 中国双相障碍防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 71 - 86.
- [3] Reinares M, Rosa AR, Franco C, et al. A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(2): 485 - 496.
- [4] Mokhber N, Lane CJ, Azarpazhooh MR, et al. Anticonvulsant treatments of dysphoric mania: a trial of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine in Iran[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2008, 4(1): 227 - 234.
- [5] Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications[J]. J Clin Psychiatry, 1999, 60(Suppl 21): 16 - 19.
- [6] 沈渔邨. 精神病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 915 - 921.
- [7] Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple - treatments meta - analysis[J]. Lancet, 2011, 378(9799): 1306 - 1315.
- [8] 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: 118 - 153.
- [9] Hayashida K, Obata H, Nakajima K, et al. Gabapentin acts within the locus coeruleus to alleviate neuropathic pain [J]. Anesthesiology, 2008, 109(6): 1077 - 1084.
- [10] 喻东山, 葛茂宏, 苏海陵. 精神科合理用药手册[M]. 3 版. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2016: 285 - 318.
- [11] Sethi MA, Mehta R, Devanand DP. Gabapentin in geriatric mania [J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2003, 16(2): 117 - 120.
- [12] Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence[J]. Eur J Pain, 2003, 6(Suppl A): 61 - 68.
- [13] 江开达. 精神药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 574.
- [14] Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta - analysis of placebo - controlled studies[J]. Seizure, 2008, 17(5): 405 - 421.
- [15] Egashira T, Inoue T, Shirai Y, et al. Adjunctive gabapentin for treatment - resistant insomnia of bipolar disorder: a case report [J]. Clinical Neuropharmacology, 2011, 34(3): 129 - 130.

(收稿日期:2017-06-26)

(本文编辑:吴俊林)