

抗抑郁药的不良反应及合理应用

杨月明, 王瑜歆, 王立刚

(辽宁省药品不良反应监测中心, 辽宁 沈阳 110003)

[摘要] 抑郁症是一种常见的以精神障碍为主要表现的疾病, 严重者可能导致自杀。本文通过对常用抗抑郁药的不良反应进行总结, 为合理使用抗抑郁药提供参考。

[关键词] 抗抑郁药; 不良反应; 合理使用

[中图分类号] R971; R994.71 [文献标识码] A [文章编号] 2095-3593(2012)05-0357-03

Adverse Effects and Rational Use of Antidepressants

YANG Yue-ming, WANG Yu-xin, WANG Li-gang

(Liaoning Center for ADR Monitoring, Liaoning Shenyang 110003, China)

[Abstract] **Objective:** Depression is a common disease of mental obstruction. Seriously depression can lead to suicide. In this paper, we summarize the adverse effects of common used antidepressant, in order to promote rational drug use.

[Key Words] Antidepressants; Adverse effects; Rational use

抑郁症 (depression) 是一种常见的心境障碍, 可由各种原因引起, 以显著而持久的心境低落为主要临床特征, 且心境低落与其处境不相称, 严重者可出现自杀念头和行为。多数病例有反复发作的倾向, 每次发作大多数可以缓解, 部分可有残留症状或转为慢性疾病。

抑郁症至少有 10% 的患者可出现躁狂发作, 此时应诊断为双向障碍。另外我们常说的抑郁症, 其实是指临床上的重症抑郁症 (major depression), 人群中有 16% 的人在一生的某个时期会受其影响。患抑郁症除了付出严重的感情和社会代价之外, 经济代价也是巨大的。据世界卫生组织统计, 抑郁症已成为世界第四大疾患, 预计到 2020 年, 可能成为仅次于冠心病的第二大疾病^[1-2]。

1 抗抑郁药的分类

1.1 单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 和选择性单胺氧化酶抑制剂 (RIMA)

(1) 单胺氧化酶抑制剂: 临床用药有异丙肼、苯乙肼、异卡波肼等少数几种, 由于其可引起肝脏毒性、高血压危象等严重副作用, 已较少应用。

(2) 选择性单胺氧化酶抑制剂: 吗氯贝胺。吗氯贝胺选择性地作用于 MAO-A (单胺氧化酶 A), 对 MAO-B (单胺氧化酶 B) 的抑制作用短暂而轻微, 克

服了经典 MAOI 抗抑郁药的肝脏毒性和奶酪效应的致命缺陷。无明显的抗胆碱能作用, 抗焦虑及抗抑郁作用都较好, 但大剂量时有恶心、口干、头痛、失眠、体位性低血压等副作用^[3]。吗氯贝胺具有广谱抗抑郁作用, 对内源性和外源性抑郁有明显改善, 可用于三环类抗抑郁药治疗无效的抑郁患者, 对精神运动性迟滞的抑郁患者尤为适用, 也可用于合并躯体疼痛、非典型性和/或伴焦虑的老年抑郁患者。

1.2 三环类抗抑郁药 (TCA)

TCA 属于第一代单胺再摄取抑制剂, 不仅可抑制突触前膜 5-羟色胺 (5-HT) 和去甲肾上腺素 (NE) 的再摄取, 而且具有抗胆碱作用。适用于各种类型抑郁症, 且疗效明显优于 MAOI^[4]。临床常用药有氯米帕明、阿米替林、丙咪嗪、多虑平等。对于老年及伴有心脏病和其他躯体疼痛的抑郁症患者, TCA 使用受到限制。

1.3 单胺再摄取抑制剂及受体拮抗剂

(1) 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI): 氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰。SSRI 对 5-HT 有高度选择性, 对 NE、多巴胺 (DA)、组胺及胆碱能神经影响较小, 口服吸收良好, 生物利用度较高, 耐受性好, 不忍受反应较少, 依从性佳, 适用于各种类型抑郁症。在世界各国均被作为抗抑郁药的首选。该药适用于各种类型抑郁症, 是临床主要应用的抗抑郁药。有研究显示, SSRI 与新型抗精神病药

[作者简介] 杨月明, 男, 研究方向: 药品不良反应监测。

E-mail: yueming_yang@hotmail.com

物联用治疗伴妄想的抑郁症有较好疗效。

(2) 选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (NA-R1): 马普替林、瑞波西汀、米安舍林等。NARI 能阻断中枢神经突触前膜对 NE 的再摄取,使 NE 系统功能得以平衡,但不影响 5-HT 的再摄取,适用于内源性抑郁、心因性抑郁及更年期抑郁。

(3) 选择性五羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI): 文拉法辛、曲唑酮、奈法唑酮、米氮平。SNRI 能同时阻滞 5-HT 和 NE 的再摄取,并轻度抑制 DA 的摄取,可与 TCA 交替治疗抑郁症。

2 抗抑郁药的不良反应

2.1 中枢神经系统损害

失眠、头晕、头痛、腱反射亢进、震颤、无力、嗜睡、抽搐。

2.2 交感副交感神经系统损害

多汗、口干。

2.3 胃肠道损害

恶心、呕吐、厌食、腹泻、胃肠道出血。

2.4 全身性损害

皮肤过敏反应、意识模糊、寒颤、体重下降。

2.5 生殖系统损害

男性射精异常、阳痿、性功能障碍、闭经、男女均可引起乳房肿胀、泌乳现象。

2.6 神经紊乱

兴奋、焦虑、躁动不安、神经质。

文献报道的不良反应还包括: 体位性低血压、视力模糊、排尿困难、中毒性肝损害等。

此外,查询 FDA 网站,抗抑郁药的不良反应还包括: (1) 自杀意识和自杀行为。18~24 岁的青少年在治疗的前两个月,产生自杀意识和自杀行为的风险增加,而 24 岁以上的成人和 65 岁以上的老年人,该风险无显著增加。(2) 新生儿持续性肺动脉高压。孕妇怀孕期间服用 SSRI 可能增加新生儿持续性肺动脉高压的风险。

3 抗抑郁药物的合理使用

3.1 抗抑郁药的耐药性

对于出现耐药的抑郁症患者,首先要给予足量、足疗程的抗抑郁药物治疗,抗抑郁药的起效时间通常在 2~4 周,因此选择一种药物治疗后至少使用 4 周以上再判定无效。如果经过足够治疗剂量、足够疗程治疗而抑郁症状仍然未得到缓解(一般出现的比例约为 30%),则应考虑更换药物。

换药应注意选择作用机制不同、药物结构类型不同的抗抑郁剂,这样可能会出现疗效。如某些患

者经选择性 5-HT 再摄取抑制剂治疗无效,可以考虑文拉法辛、曲唑酮、米氮平等新型抗抑郁药物或单胺氧化酶抑制剂,如吗氯贝胺等。

经过两种以上作用机制的药物足疗程治疗仍然无效的抑郁症,及对抗抑郁剂产生快速药物抵抗反应的患者,可以尝试联合用药,包括两种抗抑郁药合用、抗抑郁药与情感稳定剂(如锂盐)合用、抗抑郁药与非典型抗精神病药物合用,比如抗抑郁剂与非典型抗精神病药物如阿立哌唑、奥氮平、利培酮等联合应用,有可能提高疗效。选择性 5-HT 再摄取抑制剂不能与单胺氧化酶抑制剂合用,以免出现 5-HT 综合征,引起严重的不良反应,严重者可能导致死亡。

症状特别严重的难治性抑郁症患者,尤其是有严重自杀观念和有过自杀行为的患者还可以接受电休克治疗。目前使用较多的电休克治疗是经过改良的无抽搐电休克治疗,治疗过程中使用麻醉药和肌肉松弛剂,所以安全性相对较高,且治疗过程中患者没有痛苦。电休克治疗的疗效确定,国外相关研究显示,电休克治疗对于难治性抑郁症的有效率可达 70% 左右。心理治疗也是抑郁症治疗的有效方法,它通过治疗改变抑郁症患者非理性的信念,使患者能客观对待自己,从而达到治疗抑郁症的目的。研究资料还显示,心理治疗合并抗抑郁药治疗能够提高抗抑郁药的疗效。

3.2 抗抑郁药的停用

抗抑郁药对抑郁症的治疗效果肯定,但作用发挥较慢,抗焦虑作用多在一周内显现,而抗抑郁作用的发挥需要 7~10 天或更长时间。药物发挥作用后,需要维持治疗 4~6 个月甚至更长的时间,才能起到稳定病情和减少复发的效果。但由于种种原因,许多人不能坚持服药,甚至骤然停药。人体对这类药物虽不会产生依赖,但骤然停药可引起撤药综合征。

目前,还没有比较抗抑郁药突然停药与缓慢减量的临床试验,但基于抗抑郁药停药综合征的病理生理特点,专家们推荐缓慢减量。应当在即将停药时告知患者可能会引发抗抑郁药停药综合征。在医生的正确指导下进行 6~8 周的药物减量,可以使停药症状减至最轻。因此,撤药过程中患者要有耐心,每 5~7 天减量一次,每次减 1/3 的量或 1/2 的量,用 2~3 周的时间完全撤除用药,这样不仅可以防止撤药综合征的发生,还可降低病情的复发。

3.3 特殊人群合理使用抗抑郁药

3.3.1 孕妇合理使用抗抑郁药

美国一项研究表

明,孕妇若在妊娠后期服用某些抗抑郁药物,所产婴儿在出生头几周内易于极度紧张不安、烦躁和出现严重呼吸系统问题,其发生这些现象的可能性是妊娠早期服药和不服药孕妇所产婴儿的3倍^[5]。报告说,这些不宜服用的抗抑郁药物为选择性5-HT再吸收抑制剂型,包括帕罗西汀缓释制剂等,还有5-HT去甲肾上腺素再吸收抑制剂型。

3.3.2 老年患者合理使用抗抑郁药 老年抑郁症患者选择抗抑郁药,应根据老年的生理特点、伴发的内科疾病、抗抑郁药物的副作用情况及其与其他药物间的相互作用情况。老年人的肝肾功能随年龄增长而有所降低,易因体位性低血压、头晕和昏厥、视力下降而致摔倒受伤。因此,对老年抑郁症药物选择应无心脏效应和体位性血压降低效应,镇静作用少,对记忆力和体力无损害。选择性5-HT再摄取抑制剂无抗胆碱能、低血压和心脏副作用,因而在临床上广泛应用。老年期抑郁症患者的治疗药物在选择和治疗剂量上与青壮年有一定差异,这与老年人对药物的耐受性差,躯体疾病和生理功能减退影响了药物的吸收和排泄有关。四环类和5-HT再摄取抑制剂对心血管、肝、肾等功能的影响及副作用较少,患者对该类药物的治疗依从性好,故该药常为治疗的首选药物^[6]。

此外,老年人长期使用TCAs和SSRIs类抗抑郁药会增加骨折的风险,应避免长期使用^[7]。

3.3.3 儿童合理使用抗抑郁药 欧洲药品管理局(EMA)称SSRIs和SNRIs不应超出批准的适应证范围用于儿童和青少年的治疗。在欧盟,这两类药物多

用来治疗成人抑郁症和焦虑症,未被批准用于治疗儿童和青少年的抑郁症和焦虑症,但其中一些产品被批准用于儿科强迫症和儿童注意缺陷多动障碍的治疗。此外,FDA强调儿童禁用抗抑郁药帕罗西汀。

所有类型的抗抑郁药对治疗青少年抑郁症的疗效都是有限的,但氟西汀对治疗青少年抑郁症更加有效^[8]。

4 结论

抑郁症是一种可以治疗的疾病,药物治疗效果较好。不管应用哪类药物,治疗该病均需密切观察药物的不良反应;联合用药必须慎重考虑药物间相互作用;停药时应缓慢减量,避免引起撤药综合征。对有严重自杀倾向的抑郁症患者,应首先选用电休克(ECT)治疗。孕妇、儿童、老年人用抗抑郁药应谨慎。

参考文献

- [1] 王祖承. 精神病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002,2:112-125
- [2] 中华医学会精神科分会编. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 第3版. 济南:山东科学技术出版社,28-35.
- [3] 姜春和. 抗抑郁药临床应用研究进展[J]. 中国药房,2008,19(5):385-387.
- [4] 田庆鐸. 抑郁症的神经生化机制及抗抑郁药研究进展[J]. 中国药房,2005,16(23):1828-1830.
- [5] 陈福新. 孕晚期慎用抗抑郁药[N]. 大众卫生报,2005-06-14[12].
- [6] 兰琳,刘锋. 老年期抑郁障碍的诊断与抗抑郁药合理应用[J]. Internal Medicine of China,2008,3(1):4-5.
- [7] Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of non-vertebral fractures[J]. J Clin Psychopharmacol,2008,28(4):411-417.
- [8] Tsapakis EM, Soldani F, Tondo L, et al. Br J Psychiatry [J]. 2008,193(1):10-17.

(上接第353页)

正确配置、正确配伍,同时注意滴注速度。总之,临床用药应根据患者病情合理选择给药途径,尽量不选择静脉给药,以降低严重的ADR/ADE的发生。

3.6 严重的ADR/ADE累及系统-器官以全身性、呼吸、皮肤损害较多

表6显示,121例严重的ADR/ADE导致人体多个系统-器官损害,其中全身性损害、呼吸系统损害、皮肤及其附件损害位列前三位,分别占42.98%、22.31%、14.88%。原因可能是以上三个系统表现的临床症状:高热、发热、寒战、过敏性休克、不适、头痛、咽水肿、呼吸困难、咳嗽、哮喘、皮疹、瘙痒、荨麻疹、剥脱性皮炎、多形性红斑、皮肤病、皮肤溃疡等,易被临床发现,易于上报,而其他系统-器官受损的临床症状比较隐匿,易被疏忽,导致不能及时上报。总

之,应加强对其他系统-器官表现出来的临床症状的重视,认真监测药品对其他系统-器官的影响,尽可能降低严重的ADR/ADE的发生率,减轻药品对患者的伤害,确保临床用药安全有效。

参考文献

- [1] 范平平. 89例严重药品不良反应/事件报告分析[J]. 中国药物警戒,2011,8(10):624-626.
- [2] 金丹,杨乐,杨月明,等. 2006年全国老年人严重药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒,2010,7(2):112-115.
- [3] 江勋. 2010年衡阳市严重药品不良反应报告分析[J]. 中国药业,2012,21(18):58-59.
- [4] 龙丽萍,周于禄,阳国平. 309例老年人严重药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒,2009,6(1):6-30.
- [5] 黄斌学,姚永全,傅玉新. 29例严重药品不良反应报告分析[J]. 中国医药导报,2009,6(21):142-143,146.