

曲唑酮临床应用研究的进展*

徐俊冕*

【摘要】 本文综述了曲唑酮临床应用研究的进展,认为该药对广泛性焦虑症与物质依赖者戒断的焦虑症状、抑郁症、睡眠障碍及勃起功能障碍有良好的治疗作用,副作用小,使用安全,有相当广泛的临床用途

【关键词】 曲唑酮; 广泛性焦虑症; 物质依赖戒断; 抑郁症; 睡眠障碍; 勃起功能障碍

【中图分类号】 R971.43 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-120X (2002) 02-0065-03

曲唑酮 (Trazodone HCl) 是一种性能独特、治疗范围广泛而又相对安全的药物,它不仅是有效的抗抑郁药,也是良好的抗焦虑药、催眠药,还是勃起障碍的治疗药,因此,在临床上有着相当广泛的用途。笔者曾在 1990 年于《新药与临床》杂志上撰文介绍此药^[1],论述该药的抗抑郁作用、抗焦虑作用,由于该药对心血管系统和抗胆碱的副作用轻微,也适合老年病人使用。1998 年,常州华生制药有限公司将本品引入国内(原商品名美舒郁,现更名为美抒玉),笔者复习了曲唑酮临床应用的国内外文献,对其性能、治疗范围、安全性又有了进一步了解。本品和 TCAs (包括四环类马普替林) 比较,对心血管系统和抗胆碱的副作用很小,安全性高是其主要优点,而治疗勃起功能障碍则为 TCAs 所无。本品和 SSRIs 比较,优点则在于本品有良好的改善睡眠的作用,并能有效改善男性的性功能障碍。本品和苯二氮䓬类抗焦虑药比较,虽然两者都有抗焦虑作用,但本品没有依赖,且能用于治疗药物依赖戒断后的焦虑症状,帮助苯二氮䓬类依赖者停药。本品还具有肯定的抗抑郁疗效,而现在认为苯二氮䓬类药物并无抗抑郁的作用^[2]。笔者认为,临床医生如能深入了解本品的性能特点,在治疗焦虑、抑郁、睡眠障碍和性功能障碍的时候,将能发现本品有广泛的临床应用价值。现就曲唑酮的作用机理、临床治疗研究和不良反应诸方面的文献再次作一复习,供同道们参考。

1. 作用机理

研究发现,曲唑酮能阻断 5-HT 的重吸收,但近有研究发现,该药的代谢产物 mCPP 又具有拮抗 5-HT 作用^[3]。因此,它被称为 SRI 和 5-HT₂ 受体拮抗剂^[2,3,4]。其抗抑郁作用的机理,原先认为是阻断 5-HT 的重吸收,但也有学者认为很可能与拮抗 5-HT 有关,看来比原来的设想复杂,尚需进一步澄清。曲唑酮能选择性阻断 H₁ 受体,因而有很强的镇静嗜睡作用。其抗焦虑作用除了它对 5-HT 系统的作用以外,还与阻断 H₁ 受体以及阻断 α 肾上腺素受体尤其是突触前 α_2 受体引起明显的镇静催眠作用有关^[4,5]。曲唑酮阻断 α_2 肾上腺素受体,能明显增加勃起的硬度和时间^[6,7],加上该药的抗抑郁、抗焦虑作用,使该药不但能有效治疗焦虑抑郁所致的阳痿,而且对器质性阳痿也有治疗作用。曲唑酮只有轻微的抗胆碱作用,对多巴胺受体没有作用,对心血管系统影响轻微,对心脏传导无抑制作用^[1]。偶可发现与剂量有关的低血压反应,可能与 α 肾上腺素受体阻断有关。

2. 临床治疗研究

2.1 广泛性焦虑症与物质依赖者戒断的焦虑症状

临床研究发现,曲唑酮有显著的抗焦虑作用,长期使用无潜在的依赖性,因此,适宜用于广泛性焦虑症的长时间治疗而无依赖之虞。2000 年南京脑科医院戴志萍、张诚、王世刚等报告^[8],60 例临床诊断为广泛性焦虑症病人用曲唑酮治疗四周 (50~150mg/d),用汉密尔顿焦虑量表 (HAM-A) 评定疗

* [作者工作单位] 上海市精神卫生中心 (200030), 复旦大学附属中山医院。

* [作者简介] 徐俊冕 (1937-), 男, 江苏人, 教授, 主任医师, 主要研究方向是焦虑障碍和抑郁症及相关障碍的诊断和治疗。

效, 不良反应量表 (TESS) 评价副作用, 结果显示有效率为 83.3%, 痊愈率 (HAM A 减分率在 80% 以上) 为 56.7%, 无明显心血管不良反应, 虽然开始治疗二周内轻度抗胆碱副作用, 但不影响治疗。故作者认为曲唑酮是一种新型高效、安全的抗焦虑药, 且可用于老年病人。2000 年吴恺、胡夏生报告^[4], 87 例符合 CCMD-2-R 诊断标准的焦虑症病例, 随机分 3 组, 曲唑酮 50~100mg/d 组 27 例 (另有 3 例因副作用自行停药退出研究), 阿普唑仑组 1.6mg/d 共 30 例, 劳拉西泮组 2mg/d 共 30 例, 观察 4 周。结果, 三组皆有抗焦虑效果, 总有效率曲唑酮组为 67% (18/27), 阿普唑仑组 40% (12/30), 劳拉西泮组 50% (15/30), 经 Ridit 分析差异均有显著意义 ($P < 0.05$), 总有效率经 X^2 检验, 曲唑酮组与阿普唑仑组差异有显著意义 ($P < 0.05$), 显示曲唑酮的抗焦虑作用优于阿普唑仑及劳拉西泮, 随用药时间延长, 曲唑酮疗效更为明显。除 3 例副作用明显且出现早而退出研究外, 曲唑酮常见的副作用是胃肠道不适和白天困倦感, 无需停药和特别处理, 未见更严重的副作用。故结论为曲唑酮是一种疗效好、副作用小的抗焦虑药。

曲唑酮有显著的抗焦虑作用却没有潜在的滥用可能性, 笔者曾指出曲唑酮对苯二氮䓬类 (BZ) 成瘾者可能有特别重要的意义。据 Liebowitz NR, El-Mallakh RS 报告^[9], 曲唑酮能治疗物质滥用者的焦虑症状, 疗效出现快, 并且治疗中不再滥用药物, 这是很不寻常的。M. Ansseau 和 J. D. Roeck (1993) 报告^[10], 10 名 BZ 类依赖病人给予曲唑酮治疗 (100mg tid) 2~4 周, BZ 类药物迅速减量, 随访一年中, 10 名患者仍保持戒断 BZ 类而没有滥用曲唑酮, 而焦虑和抑郁症状显著改善。

2.2 抑郁症

许多临床研究显示^[1], 曲唑酮对抑郁症有肯定疗效, 疗效和米帕明、阿米替林相等而不良反应轻微。Kellams 等认为曲唑酮作用较快, 对于焦虑、抑郁情绪、自杀观念、迟缓等症状优于米帕明。曲唑酮和阿米替林都有抗抑郁与抗焦虑作用, 但 Rickel 等认为曲唑酮的抗胆碱副作用比阿米替林少而且轻微, Lapierre 等则发现曲唑酮对迟缓性抑郁症比阿米替林更为有效。日本近藤毅对 37 例重度抑郁症患者应用曲唑酮治疗进行了临床研究^[3], 服药剂量每日 50~300mg, 平均日量 146mg, 6 周后 21 例 (56.8%) 症状有肯定改善, 副反应较小, 认为较适

合高龄患者。曲唑酮的抗抑郁效果已经反复证实, 但有效治疗剂量常在 150~400mg 之间, 因此应从每日 50~100mg 开始, 逐渐增加至治疗量。

2.3 睡眠障碍

1988 年 J. Mouret, P. Lemoine, M. P. Minuit 等报告^[5], 7 位抑郁症患者用曲唑酮治疗其睡眠障碍 5 周, 对临床药代动力学、睡眠脑电图进行系统观察, 发现治疗初期即有睡眠总时间和第 2 期睡眠增加, 入睡时间缩短和觉醒次数减少, 呈现催眠作用。从第 3 晚开始, delta 睡眠时间开始增加, 但对 REM 睡眠时间或所占比例均无影响。这是曲唑酮独特的性能, 表明它有良好的改善睡眠的功效, 可用于有严重失眠的抑郁症。而且, 临床研究显示, 它和 SSRI 联用时, 既有协同的抗抑郁作用, 又可弥补 SSRI 对睡眠改善之不足。1998 年上海市精神卫生中心陶明毅、笪志民、江开达等^[11]对 39 例抑郁症伴明显睡眠障碍的患者均用百优解每日早餐后 20mg 治疗, 35 例随机分为二组 (4 例因依从性差退出研究), 一组 (18 例) 晚间服曲唑酮 50mg~100mg, 另一组 (17 例) 用舒乐安定 1mg~2mg 经四周治疗, 两组对睡眠障碍的改善作用相似, 在改善睡眠深度上, 曲唑酮优于舒乐安定, 不良反应两组都有口干、头晕、乏力等, 曲唑酮组口干、便秘者比舒乐安定多见, 但能自行缓解, 提示曲唑酮的安全性良好。1994 年 A. A. Nierenberg, L. A. Adler, E. Peselow 等^[12]对抗抑郁药氟西汀、安非他酮引起的失眠 17 例, 采用曲唑酮与安慰剂进行双盲交叉试验, 研究曲唑酮治疗这种失眠的效果。结果表明 67% 的患者睡眠得到总体改善。结论是曲唑酮可以有效的治疗抗抑郁药引起的失眠。1999 年日本学者报告^[13]采用曲唑酮 50~100mg 睡前顿服治疗 75 例伴失眠的抑郁患者, 前二周均为 50mg, 其后分成 50mg、75mg 和 100mg 三组, 治疗四周, 同时使用抗抑郁药米帕明, 结果三组抑郁症状在治疗二周后均有显著改善, 四周至六周后进一步改善, 但三组无显著差别。睡眠障碍在治疗二周后显著改善, 六周后显示, 100mg 组效果很好。

2.4 勃起功能障碍

曲唑酮治疗中常发现有阴茎的异常勃起, 且勃起时间延长。Tejada 等^[6]等通过监控与睡眠有关的阴茎勃起活动来评估曲唑酮对阴茎勃起的影响, 以 6 位健康志愿者为观察对象, 结果曲唑酮治疗期间, 每晚勃起活动明显延长, 对于勃起时间与眼快

动睡眠期的相关性研究,发现曲唑酮增强夜间勃起并非作用于眼快动期,而在正常生理条件下不常出现勃起的非动眼期却也增强了勃起功能。作者认为曲唑酮增加男性阴茎勃起,部分原因是由于曲唑酮的 α -肾上腺素受体阻断作用所致。根据曲唑酮增强男性勃起功能的作用,临床上开展了曲唑酮治疗阳痿的研究^[7,14,15]。如上海唐涌志、姚德鸿、张永康用曲唑酮治疗各类阳痿32例,有效率达59.4%。所以曲唑酮口服对勃起功能障碍有肯定疗效。但诚如有学者指出,采用曲唑酮治疗抑郁、焦虑等障碍时,阴茎的异常勃起可引起血流不畅,如果继续发展下去可能会出现海绵体坏死,不可不予注意^[6]。

3. 不良反应

曲唑酮的不良反应比TCA少,程度也轻。最常见的不良反应是倦睡,其他反应有皮肤过敏、视力模糊、便秘、口干、头晕、耳鸣、头痛、胃肠症状、高血压或低血压、心动过速、肌肉疼痛、震颤、阴茎异常勃起等,但不多见。研究证明对有心血管病的抑郁病人仍是安全的。有少数病人出现低血压反应,应予注意。唐涌志等报告有1例发生昏厥^[15]。

参 考 文 献

1. 徐俊冕: 新药与临床, 1990; 9 (2): 94

- Johnson S & Johnson F N (eds): Review in Contemporary Pharmacotherapy. Vol. 10. Number, 2, 96-100, Marius Press, 1999
- 近藤毅: 临床精神医学 (日文), 1996; 25 (11): 1355
- 吴恺、胡夏生: 新药与临床, 2000; 15 (9): 391
- Mouret J, Lemoine P, Minuit M P, et al: Psychopharmacology, 1988, 95, S37
- Tejada ISD, Ware JC, Blanco R, et al: 华生制药公司资料汇编, 1998
- Po-Hui Chiang, Eing-Mei Tsai and Chin-Pei Chiang: 华生制药公司资料汇编, 1998
- 戴志萍、张诚、王世刚等: 四川精神卫生, 2000; 13 (4): 236
- Liebowitz NR, El-Mallakh RS: J Clin Psychopharmacol. 1989; 9: 449
- Ansseau M, Roeck JD: J Clin Psychiatry, 1993; 54: 189
- 陶明毅、笪志明、江开达等: 华生公司资料汇编, 1998
- Nierenberg, AA, Adler LA, Peselow E, et al: Am J Psychiatry, 1994; 151: 1069
- Mashiko H, Niwa S, Kumashiro H, et al: Psychiatry and Clinical Neurosciences 1999; 53: 193
- 翁史旻、顾牛范: 中国新药与临床杂志, 1999; 18: 177
- 唐涌志、姚德鸿、张永康: 中国男科学杂志, 2000; 14 (3): 179-181

(收稿日期: 2001年8月29日)

抗抑郁药与性功能障碍^{*}

汪春运 韩钢^{*}

【摘要】 本文综述了抗抑郁药引起性功能障碍的机制、特征和治疗。

【关键词】 抗抑郁药; 性功能障碍。

【中图分类号】 R971.43 【文献标识码】 A 【文章编号】 1001-120X (2002) 02-0067-04

美满的性生活有助于维持心身健康。抗抑郁药可引起性功能障碍,从而导致治疗不合作,继之可引起抑郁复发。本文拟对这种性功能障碍的机制、特征和治疗作一综述^[1]。

一、机制

1. 性欲减退: 在中脑边缘系统,多巴胺(DA)

奖赏环路能维持性欲。萘法唑酮抗5-HT₂受体,丁螺环酮激动5-HT_{1A}受体,均促进DA释放,丁氨苯丙酮拟DA能,三药均可改善性欲;选择性5羟色胺回收抑制剂(SSRI)和氟苯丙胺激动5-HT₂受体,抑制DA释放,降低性欲^[2]。在下丘脑漏斗系统,激动多巴胺D₂受体能抑制催乳素释放,拟DA药溴隐

* [作者工作单位] 南京医科大学附属脑科医院 (210029)

* [第一作者简介] 汪春运 (1963-), 女, 安徽无为, 学士, 主治医师, 主要研究精神药理学。