

## 氯丙咪嗪——一种抗强迫症的三环类抗抑郁药

杭州市第七医院(杭州市, 310013) 黄安娜 高静芳

氯丙咪嗪的化学名为3-氯-1-(3-(二甲氨基)-丙基)-10,11-双氢-5H-双苯[b,f]-1-盐酸阿嗪吡丁, 89年12月获美国FDA批准用于治疗强迫症<sup>(1)</sup>。由于其抗强迫作用明显优于安定剂、其他三环类抗抑郁剂、单胺氧化酶抑制剂及苯二氮草类药物而日益受到医药界的关注。

### 药理作用

氯丙咪嗪是一种强有力的5-HT重摄取阻滞剂。氯丙咪嗪可降低5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)在脑脊液中的浓度, 也进一步佐证了它是5-HT重吸收阻滞剂。Asberg和Coworkers<sup>(3)</sup>对14例抑郁症患者用氯丙咪嗪治疗三周, 每日剂量150 mg, 结果5-HIAA和3-甲氧基-4-羟苯乙二醇(MHPG)浓度下降了59—70%; 血浆氟标5-HT受抑制与脑脊液中5-HIAA浓度下降有关, 而与MHPG浓度下降无关。

氯丙咪嗪还可影响多巴胺(DA)传递, 是一种DA拮抗剂。动物实验表明, 它可与DA能神经的突触后膜受体广泛结合, 使得DA的代谢产物高香草酸(HVA)浓度增高, 并可改善阿朴吗啡引起的僵直状态<sup>(4)(6)</sup>。

此外, 氯丙咪嗪对睡眠周期中的眼快动相有抑制作用, 并可使脑电位改变; 对血浆催乳素水平也有影响。

### 药动学

氯丙咪嗪由胃肠道吸收完全, 其重要代谢产物是去甲基氯丙咪嗪。氯丙咪嗪亲脂性, 吸收后大部分分布于脂肪组织中, 其血浆蛋白结合率为98%, 去甲基氯丙咪嗪的血浆

蛋白结合率为97%, 大约66%的氯丙咪嗪从尿中排出, 其余部分从粪便中排出。血浆半衰期为39小时, 去甲基氯丙咪嗪的半衰期为4.4—233天。口服氯丙咪嗪后3—4小时血浆浓度达高峰, 去甲基氯丙咪嗪则在服药后4—6小时出现高峰。7—14天后药物达到稳态浓度。Stem等<sup>(6)</sup>报道, 氯丙咪嗪的血浆浓度在100—250 kg/ml时, 强迫症的行为症状得到有效控制。

### 临床试验

很多临床研究表明, 氯丙咪嗪在消除强迫症状方面疗效确切, 且叫阿米替林、丙咪嗪、多虑平、氯其林(Clorgiline)更有效。

Mavissakalian<sup>(7)</sup>等用氯丙咪嗪治疗12例符合DSM-III强迫症诊断标准的患者, 剂量从50 mg/日逐渐增至治疗量(最高达300 mg/日), 结果发现氯丙咪嗪分别于治疗的第4、8、12周的疗效明显优于安慰剂。Deveaugh-Geiss<sup>(8)</sup>等也对384例强迫症作了对照研究, 其中194例用氯丙咪嗪治疗, 剂量渐增至300mg/日, 10周后40—45%的病人强迫症状明显改善, 而用安慰剂治疗仅5%的病人症状有所改善。Ananth等<sup>(9)</sup>对20例病人分别用氯丙咪嗪和阿米替林作治疗, 两药均在4周内增至治疗量, 结果表明氯丙咪嗪治疗组强迫症状好转更明显, 病人抑郁、焦虑情绪的改善也优于阿米替林治疗组。抑郁症状的改善对强迫症状似无明显影响; 然而, 强迫症状改善却可使抑郁、焦虑程度减轻。

多数研究表明, 于治疗第4周即可初步

显效,第18周疗效达高峰,部分病人治疗剂量需达300mg/日。在对强迫症病人治疗过程中,加用氯丙咪嗪治疗则疗效更佳<sup>[10]</sup>。

### 药物间相互作用

氯丙咪嗪与其它三环类抗抑郁剂一样,不能与单胺氧化酶抑制剂(MAOI)伍用。若在用MAOI治疗后改用氯丙咪嗪治疗,则其间至少应停药2周以上,否则会发生严重不良反应,如高血压危象、高热、惊厥、昏迷等。若用氯丙咪嗪治疗后改用MAOI治疗,也应非常谨慎。

氯丙咪嗪可减弱肾上腺素能神经阻滞剂的作用,如胍乙啶的降压作用;也可增强去甲肾上腺素、肾上腺素、中枢神经抑制剂和抗胆碱药物等对心脏血管系统的影响。由于其对中枢DA有轻度对抗作用,可促使泌乳素分泌增多。它也降低机体对酒精的耐受性,故在服药期间应劝病人戒酒。

### 不良反应

氯丙咪嗪最常见的不良反应与其抗胆碱作用有关,如口干、出汗、便秘及视力模糊;其他不良反应有恶心、呕吐、倦睡、镇静、震颤及体重增加等。体位性低血压、心悸、精神症状恶化等较少见。

最近有人研究了33例强迫症患者用氯丙咪嗪治疗时对性功能的影响,发现该药会影响性欲,使勃起、快感及性高潮持续时间改变,其影响程度与剂量呈正比<sup>[11]</sup>。

氯丙咪嗪在超剂量服用时可出现双目凝视、瞳孔扩大、窦性心动过速、嗜睡、烦躁、共济失调、惊厥、木僵、昏迷、心律紊乱、低血压和呼吸抑制等。<sup>[12]、[13]</sup>该药过量中毒时应尽快催吐、导泻以清除药物。由于其抗胆碱作用能减慢胃排空,故灌肠至少应持续12小时,并用心电图监测数天。

### 剂量

氯丙咪嗪的治疗剂量因人而异,通常开始服用25—50mg/日,2周内渐增至100—200

mg/日,此后可根据病人情况逐渐调整,最高剂量可达300mg/日。该药在治疗量时因剂量较大,可分数次服用。饭后服用有助于减轻其对胃肠道的刺激。药情得到有效控制后可逐渐减至维持剂量,减药过程须缓慢,至少应2周以上,以防撤药反应。减药后可改为临睡前一次服用,有助于减少白天镇静的副作用。老年病人治疗时宜用较低剂量。由于个体差异,不少病人会出现增迫症状复发,其原因尚需作进一步的研究,以澄清氯丙咪嗪治疗剂量、时间和复发之间的关系。

### 禁忌症和注意事项:

(1)对三环类抗抑郁剂过敏者不能使用本品。(2)不能与MAOI合用。(3)心力衰竭或循环功能不全及青光眼患者慎用。(4)有癫痫发作史者应注意到该药可诱发癫痫。(5)因有镇静作用,服药病人应避免高空作业和驾驶车辆等工作。(6)孕期及哺乳期妇女不宜使用。

### 参考文献

- [1] Anon. FDA FDC Rep Drugs Cosmet. 1990, 52(1):17
- [2] Asberg M Ringberger VA Sjoqvist F et al; Clin Pharmacol Ther. 1977; 21:201—7
- [3] Hahan H, Ogren S; Eur J Pharmacol. 1981, 70:393—407
- [4] Delini-Stula A, Vassout A; Eur J Pharmacol. 1979, 58:443—51.
- [5] Stern RS, Marks IM, Mawson D et al; Br J Psychiatry. 1980, 136:161—6
- [6] Mavissakalian M, Turner SM, Michelson L et al; Am J Psychiatry. 1985, 142:572—6.
- [7] DeVeaugh-Geiss J, Landau P, Katz R; Psychopharmacol Bull. 1989, 25:36—40
- [8] Ananth J, Pecknold JC, Van Den Steen N et al; Pro Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1981, 5:257—62.
- [9] Marks IM, Stern RS, Mawson D et al; Br J Psychiatry. 1980, 136:1—25
- [10] Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM et al; a controlled trial. Br J Psychiatry. 1987, 151:107—12
- [11] Canadian Pharmaceutical Society. Compendium of pharmaceutical and specialties. 22nd ed. Toronto:Southam Murray, 1987:41—2.
- [12] Matthew HJS. J Int Med Res. 1973, 1:485—8.