

换用文拉法辛或度洛西汀对抑郁症残留症状的疗效观察

郭萍¹, 王世锴¹, 李良¹, 王士良¹, 朱云峰², 钱敏才¹ (1.湖州市第三人民医院, 浙江 湖州 313000; 2.海宁市第四人民医院, 浙江 嘉兴 314000)

摘要: 目的 探索文拉法辛或度洛西汀对选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)类药物抗抑郁疗效不佳抑郁患者的疗效及安全性。方法 对2015年11月—2016年10月间就诊且SSRI类抗抑郁药疗效不佳或有残余症状的96例首发抑郁患者,以单纯随机的方式分为2组,经洗脱期后,分别给予可变剂量的文拉法辛或度洛西汀治疗,进行为期12周的前瞻性研究,在基线及第2, 4, 6, 8, 12周末评定汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD-17)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、治疗出现的不良反应该量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS);同时由患者自评快感缺失量表(Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS)、愉快情绪体验量表(Temporal Experience Pleasure Scale, TEPS),分析和评价2组的疗效及安全性。结果 12周末,换用去甲肾上腺素和五羟色胺再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)类药物后,患者总体有效率和治愈率分别为73.96%和39.58%,同治疗前相比,HAMD-17、HAMA、SHAPS、TEPS分值均有较大改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但文拉法辛组及度洛西汀组间的疗效无统计学差异($P>0.05$)。2组的不良反应相似,主要为口干、便秘、乏力、性功能障碍等,但文拉法辛组的血压增高现象略多($P<0.05$)。结论 SSRI类药物抗抑郁疗效不佳者,换用SNRI类药物后能有效改善包括快感缺失在内的抑郁症状。文拉法辛和度洛西汀疗效相近,安全性均较好,其中文拉法辛对血压影响较度洛西汀明显,应慎用于高血压患者。

关键词: 首发抑郁症; 缓解不全; 残余症状; 文拉法辛; 度洛西汀

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)16-2071-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.16.017

引用本文: 郭萍, 王世锴, 李良, 等. 换用文拉法辛或度洛西汀对抑郁症残留症状的疗效观察[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(16): 2071-2075.

Outcomes Following a Switch to Duloxetine or Venlafaxine in Treatment of Residual Symptoms of Depressed Patients

GUO Ping¹, WANG Shikai¹, LI Liang¹, WANG Shiliang¹, ZHU Yunfeng², QIAN Mincai¹ (1.The 3rd People's Hospital in Huzhou City, Huzhou 313000, China; 2.The 4th People's Hospital in Haining City, Jiaxing 314000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the efficacy and safety of switching to duloxetine or venlafaxine in treatment of poorly-response-to-selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI) first-episode depressed patients. **METHODS** The 96 patients with first-episode major depressive disorder(MDD) who had poor efficacy or residual symptoms after treatment with SSRIs were recruited and simply randomized into two groups for a 12-weeks prospective study, they were given variable dose duloxetine or venlafaxine respectively after washout period, and were assessed with the scales of Hamilton Depression Scale (HAMD-17), Hamilton Anxiety Scale(HAMA), Treatment Emergent Symptom Scale(TESS), Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) and Temporal Experience Pleasure Scale(TEPS) at baseline and 2nd, 4th, 6th, 8th, 12th weekends, the efficacy and safety between the two groups were analyze and evaluate at endpoint. **RESULTS** Total response rate and remission rate of patients were 73.96% and 39.58% respectively at 12th weekend after switching to serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor(SNRI). Scores of HAMD-17, HAMA, SHAPS and TEPS at endpoint were much better than which at baseline($P<0.05$ or $P<0.01$). The efficacy between duloxetine group and venlafaxine group showed no statistical difference ($P>0.05$), and the by-effects were similar in two groups, mainly including dry mouth, constipation, fatigue, sexual dysfunction and so on, but blood pressure increased higher in venlafaxine group than in duloxetine group($P<0.05$). **CONCLUSION** Depressive symptoms including anhedonia resistant to SSRI could be improved by SNRI effectively. Duloxetine is as effective and safe as venlafaxine, but venlafaxine may increase blood pressure and should be used with caution in patients with hypertension.

KEYWORDS: first-episode major depressive disorder; poorly response; residual symptoms; duloxetine; venlafaxine

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY785); 湖州市公益性应用研究项目(2017GY50)

作者简介: 郭萍, 女, 硕士, 副主任医师

Tel: 13665753579

E-mail: tiantian9825@yeah.net

抑郁症是一类以显著而持久的情绪低落、兴趣减退、快感缺失为主要临床特征的精神障碍，有高患病性、高复发性、高危害性(致死或致残)的特点。目前抗抑郁药物的有效率约为 60%~70%，在首次接受抗抑郁剂治疗的患者中，仅有不到 40% 的患者能达到临床痊愈，而在经过治疗而恢复的抑郁症患者中，约 30% 将会在 1 年内复发^[1]。许多患者经过抗抑郁治疗后往往缓解不全，仍或多或少存在一些残留症状。抑郁症残留症状是指经抗抑郁药治疗后部分缓解而未达到临床痊愈，即汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD, 17 项)评分 ≥ 8 分。

与抗抑郁药物自身的不良反应不同，在经过 6~8 周的积极治疗实现病情缓解后，却依然持续存在的症状可能是抑郁症残留症状，这类患者最终转为难治性抑郁症的可能性更大^[2]。抑郁症残留症状的发生率为 32%~76%，常见症状包括快感缺失、焦虑、烦躁不安、人际关系不良、疲劳感、睡眠障碍、性功能障碍、内疚感和罪恶感等。治疗后仍然存在的残留症状与抑郁症长期的不良预后密切相关，不仅难以痊愈，而且更可能复发，并造成明显的社会和职业功能损害^[3]。研究表明，烦躁不安、睡眠障碍、体质量改变提示抑郁症患者复发的风险更高^[4]。

抑郁症残留症状的可能原因包括性别及神经内分泌等生物学因素、应激性生活事件等社会心理因素，以及抗抑郁药物治疗不充分等^[5]。因此在抑郁症的急性期，实施积极充分的治疗，以求达到症状的彻底缓解或临床痊愈，并有效防止抑郁症的复发，对改善抑郁症患者的预后有重要意义。

对于经足量足疗程的抗抑郁药物治疗仍未能完全缓解的抑郁症患者而言，目前主要治疗策略包括换药、联药、增效、联合心理治疗或 MECT/rTMS 物理治疗等^[6]。研究证明，以文拉法新和度洛西汀为代表的去甲肾上腺素和五羟色胺再摄取抑制剂 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 较选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 能更有效地治疗抑郁症状^[7-8]。

本研究对 SSRI 抗抑郁治疗缓解不全的抑郁症患者改用 SNRI 药物进行优化治疗，并对文拉法新和度洛西汀的疗效及安全性进行了比较。

1 研究对象

研究对象为 2015 年 11 月 1 日—2016 年 10 月 31 日在浙江省湖州市第三人民医院接受 SSRI 类抗抑郁药物治疗但缓解不全的首发抑郁症患者 96 例。

入组标准：①符合国际疾病分类第 10 版(ICD-10)抑郁发作的诊断标准；②采用简明国际神经精神访谈(mini-international neuropsychiatric interview, MINI)中文版进行诊断筛查；③男女不限，年龄 18~65 岁；④完成足量足疗程的 SSRI 类抗抑郁治疗但缓解不全；⑤汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分 ≥ 8 分；⑥经过 2~5 周的药物洗脱期；⑦自愿签署知情同意书。

排除标准：①哺乳期、妊娠或有可能在研究期间怀孕的妇女；②入组前曾接受过 SNRI 类抗抑郁药物治疗；③严重心、肝、肾或内分泌疾病，肿瘤、血液病、癫痫病史；④精神分裂症，双相障碍，烟草、酒精及其他精神活性物质滥用史；⑤其他精神疾病伴发抑郁；⑥抑郁发作伴有精神病性症状。

退出标准：①治疗过程中出现各种严重躯体疾病；②躁狂发作；③患者、监护人撤除知情同意书；④研究者考虑患者的病情而认为应该退出研究。

本研究由湖州市第三人民医院伦理委员会批准实施。

2 方法

2.1 分组

以随机数字表法将入选患者随机分为文拉法新组和度洛西汀组，每组各 48 例。2 组患者性别、年龄、家族史、心理应激、平均病程等差异无统计学意义。见表 1。

表 1 2 组患者一般人口学资料($n=48$)

Tab. 1 General demographic information of samples in two groups($n=48$)

项目	文拉法新组	度洛西汀组	χ^2 或 t 值	P 值
性别(男/女)	27/21	25/23	0.027	0.869
年龄/岁	40.6 $\pm$ 9.8	39.2 $\pm$ 11.4	1.191	0.237
家族史(无/有)	35/13	36/12	2.351	0.503
生活事件总分	19.24 $\pm$ 5.26	18.85 $\pm$ 4.35	0.929	0.356
总病程/月	6.4 $\pm$ 3.7	6.6 $\pm$ 4.2	2.003	0.572

2.2 给药方案

鉴于 SSRI 类与 SNRI 类药物可能存在抗抑郁的协同作用，且联合可能引发严重的中枢五羟色

胺综合征,故在换用 SNRI 类抗抑郁药物前,先对此前的 SSRI 类药物进行洗脱,以避免影响研究结果及患者的安全。其中服用氟西汀的患者需要 5 周,其他 SSRI 类患者需要 2 周^[9],期间严密观察病情变化,可给予必要的助眠或抗焦虑等对症治疗。再由 2 名中级以上职称的精神科医师根据《ICD-10 精神与行为障碍分类》中抑郁发作的诊断标准进行诊断和评估,分别给予可变剂量的文拉法新和度洛西汀进行抗抑郁治疗。具体用药方案如下:①文拉法辛组:文拉法辛(商品名:怡诺思。美国惠氏制药公司;胶囊;规格:每粒 75 mg 和 150 mg),剂量范围 75~225 mg·d⁻¹。②度洛西汀组:度洛西汀(商品名:欣百达。美国礼来公司;胶囊;规格:每粒 30 mg 和 60 mg),剂量范围 30~60 mg·d⁻¹。服药时间均为每日 1 次,早餐后顿服。

治疗期间,根据病情需要可短期合并使用小剂量苯二氮草类药物或佐吡坦,但避免长期使用,其他常见的不良反应可对症处理。用于治疗躯体疾病的药物可合并使用。研究期间,禁止联用其他抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、心境稳定剂、甲状腺素类药物等,亦不使用电休克治疗或其他物理治疗方法。

2.3 疗效及安全性评定

采用在基线及第 2、4、8、12 周末对患者进行 HAMD-17、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评定;同时进行患者自评快感缺失量表(Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS)、愉快情绪体验量表(Temporal Experience of Pleasure Scale, TEPS)等量表评定。治疗期间,描述性记录并评估治疗中患者的各种不适主诉及观察到的不良反应,以治疗不良反应量表(TESS)进行评定。在基线及第 4、8、12 周末检查血常规、尿常规、

肝肾功能、甲状腺功能、性激素全套、心电图。

心理量表评定由 2 名精神科中级以上职称的医师实施,在不知道其分组的情况下,分别对每位患者进行交叉的盲法评定,一致性检验 Kappa 值=0.89。

以治疗前后 HAMD-17 总分的减分率>50%为有效[减分率=(基线分-治疗后分)/基线分×100%]。以 HAMD-17 总分≤7 分为临床治愈。

2.4 统计学处理

终止病例中有 1 次以上疗效评估的纳入全分析集进行疗效分析,有 1 次以上不良反应评估的纳入安全性评估,因所有入组病例均有 1 次以上疗效及不良反应评估,故所有入组病例均纳入疗效的意向治疗分析及安全性评价,对中途退出或失访的病例按照末次分析截转法处理缺失值。采用 SPSS 16.0 统计软件,组内不同时点 HAMD-17 分值的比较采用 Bonerroni 法,2 组间 HAMD-17 分值的两两比较采用 LSD 法。分类变量组间比较采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确检验,各组不良反应发生情况的比较采用 χ^2 检验。检验水准 α 为 0.05。

3 结果

3.1 2 组患者在治疗前后心理量表的分值变化及疗效评价

基线时,2 组在 HAMD-17、HAMA、SHAPS、TEPS 量表分值的差异无显著性。在研究终点时,文拉法新组的 HAMD-17、HAMA、SHAPS、TEPS 量表分值改变均优于度洛西汀组,但 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。与基线时相比,2 组在第 8 周末及第 12 周末的各量表评分均有改善,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而在第 4 周末,2 组的 HAMA 评分较基线时已有明显改善,且差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后组间量表分值的比较($n=48$)

Tab. 2 Comparison of scores of scales between two groups pre- and post-treatment($n=48$)

量表	组别	基线	治疗后			
			2 周	4 周	8 周	12 周
HAMD	文拉法新组	31.08±4.51	26.14±5.35	22.09±4.51	14.27±5.43 ¹⁾	10.18±3.12 ²⁾
	度洛西汀组	30.34±4.50	28.74±3.10	22.68±4.60	15.44±4.32 ¹⁾	11.23±3.81 ²⁾
HAMA	文拉法新组	27.85±6.21	25.98±3.65	18.11±3.18 ¹⁾	10.34±1.13 ¹⁾	7.31±4.18 ²⁾
	度洛西汀组	26.72±4.39	24.47±5.09	17.96±7.11 ¹⁾	12.17±2.64 ¹⁾	8.84±2.07 ²⁾
SHAPS	文拉法新组	37.85±5.62	34.88±5.16	31.96±5.06	29.28±4.83 ¹⁾	27.58±3.19 ¹⁾
	度洛西汀组	38.03±4.18	35.12±4.54	33.03±4.62	30.42±4.34 ¹⁾	28.21±5.81 ¹⁾
TEPS	文拉法新组	65.95±6.58	69.12±9.17	72.95±9.87	76.35±10.46 ¹⁾	81.73±11.06 ¹⁾
	度洛西汀组	67.18±7.28	70.26±9.58	73.08±10.62	78.12±11.12 ¹⁾	82.05±11.56 ¹⁾

注:与基线时比较,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the scores of baseline, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

经过 12 周治疗, 换用文拉法辛及度洛西汀后的总体有效率为 73.96%(71/96), 总治愈率为 39.58%(38/96)。其中, 文拉法新组的有效率为 75.0%(36/48), 痊愈率为 41.7%(20/48), 略高于度洛西汀组的 72.9%(35/48)和 37.5%(18/48), 但 2 组差异无统计学意义($\chi^2=0.054$ 和 0.174 , $P=0.816$ 和 0.676)。另外, 在研究过程中, 随治疗时间的延长, 2 组的总体有效率及痊愈率也均有增加。结果见表 3。

表 3 各研究时点 2 组的疗效情况($n=48$)

组别	4 周末			8 周末			12 周末		
	痊愈	有效	无效	痊愈	有效	无效	痊愈	有效	无效
文拉法新组	8(16.7)	15(31.2)	25(52.1)	14(29.2)	16(33.3)	18(37.5)	20(41.7)	16(33.3)	12(25.0)
度洛西汀组	6(12.5)	18(37.5)	24(50.0)	13(27.1)	19(39.6)	16(33.3)	18(37.5)	17(35.4)	13(27.1)

表 4 2 组不良反应情况比较

Tab. 4 Comparison of side-effects between two groups during the research

不良反应	文拉法新组/例	度洛西汀组/例	χ^2 值	P 值
疲倦乏力	9	7	0.3	0.584
头痛或头晕	6	4	0.447	0.504
睡眠障碍	8	10	0.274	0.601
记忆减退	8	3	2.567	0.109
心悸	8	7	0.079	0.779
出汗	5	2	1.387	0.239
口干	10	12	0.236	0.627
便秘	3	5	0.545	0.260
排尿障碍	2	1	0.344	0.557
震颤或肌颤	3	2	0.212	0.646
性功能障碍	11	7	1.094	0.296
肝功能异常	2	2	0	1.000
血压升高	8	1	6.008	0.014
恶心或呕吐	5	7	0.381	0.537
合计	18	14	0.750	0.386

4 讨论

研究表明, 去甲肾上腺素能功能不足时会出 现注意力受损或集中困难、工作记忆力下降、信息处理过程缓慢、精神运动性迟滞、易疲乏等症 状^[10]。一般认为, SNRI 类双重作用机制的抗抑郁 药物, 对抑郁症的疗效优于 SSRI 类, 因此学者们 多建议, 在 SSRI 类抗抑郁药疗效不佳时, 可换用 或联用 SNRI 类药物^[7-8]。本研究中, 对经 SSRI 类 抗抑郁药治疗但缓解不全的首发抑郁症患者, 在

3.2 不良反应情况

文拉法辛组的总体不良反应发生率略高于度 洛西汀组, 分别为 37.5%(18/48)和 29.2%(14/48), 但组间差异无统计学意义($\chi^2=0.750$, $P=0.386$)。各 种不良反应中, 文拉法辛组引起血压升高的发生 率高于度洛西汀组($\chi^2=6.008$, $P=0.014$), 其余不良 反应的发生率组间差异无统计学意义。治疗期间, 所发生的各种不良反应均为轻至中度, 经对症处 理均恢复或耐受, 见表 4。

换用文拉法辛或度洛西汀治疗后, 取得了一定的 疗效, 12 周末总体有效率为 73.96%, 总治愈率为 39.58%, 与多数研究结果相近^[11-12]。

在研究的前 8 周, 随文拉法辛和度洛西汀治 疗时间的延长, 抑郁症的有效率和治愈率均有一 定的增加, 与部分研究结果一致^[11-12]。但治疗 8 周后, 患者的总体疗效有更进一步改善, 提示部 分抑郁症患者的疗效存在滞后性, 因此在治疗有 效的情况下, 需强调抗抑郁药的足量足疗程, 避 免过早停药或频繁换药。

就文拉法辛与度洛西汀的疗效来看, 文拉法 辛的治疗有效率和痊愈率分别为 75.0%和 41.7%, 略高于度洛西汀组的 72.9%和 37.5%, 但组间差异 无统计学意义, 这与既往的研究结果相近^[11-13]。 在整个研究过程中未见有“转相躁狂”的现象, 可能与样本量较小有关。

需要指出的是, 快感缺失作为抑郁症的特征 性情绪障碍和最重要诊断标准之一, 是常见的抑 郁症残留症状之一, 也是近年来抑郁症的研究热 点^[14]。作为当前快感体验最重要的 2 个评价量表, SHAPS 和 TEPS 量表的评分在治疗 12 周后均有明 显改善, 提示文拉法辛及度洛西汀均能有效改善 抑郁症的核心症状, 更有助于实现抑郁症在急性 期痊愈目标的实现。

在药物不良反应方面, 作为 5-羟色胺和去甲 肾上腺素重吸收抑制剂, 2 组的不良反应发生现象 相似, 总体不良反应发生率的组间差异无统计学

意义,与多数研究结果相似^[11-13,15]。需要指出的是,文拉法辛组对血压的影响较度洛西汀更为突出,对于高血压患者而言应慎用。

尽管换用 SNRI 类药物后多数患者的抑郁症状得到了缓解,但仍有 26.04%的患者疗效不佳,与国内部分研究结果一致^[10-11]。由于抑郁症具有较大危害性,对此应给予足够重视,可考虑通过采用联合/增效方案,或辅以 MECT 等给予积极的治疗,力求在急性期最大程度地缓解症状,促进临床痊愈。

REFERENCES

- [1] RUSH A J, TRIVEDI M H, WISNIEWSKI S R, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(11): 1905-1917.
- [2] CEPEDA M S, REPS J, RYAN P. Finding factors that predict treatment-resistant depression: Results of a cohort study [J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35(7): 668-673.
- [3] MADHOO M, LEVINE S Z. Initial severity effects on residual symptoms in response and remission: A STAR*D study during and after failed citalopram treatment [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(4): 450-453.
- [4] SAKURAI H, SUZUKI T, YOSHIMURA K, et al. Predicting relapse with individual residual symptoms in major depressive disorder: a reanalysis of the STAR*D data [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(16): 2453-2461.
- [5] 蔡焯基. 重视抑郁症残留症状诊治 促进患者全面康复[J]. *中华精神科杂志*, 2010, 43(4): 193-195.
- [6] IONESCU D F, ROSENBAUM J F, ALPERT J E. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2015, 17(2): 111-126.
- [7] RUSH A J, TRIVEDI M H, WISNIEWSKI S R, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(12): 1231-1242.
- [8] SAGMAN D, MCINTOSH D, LEE M S, et al. Attributes of response in depressed patients switched to treatment with duloxetine [J]. *Int J Clin Pract*, 2011, 65(1): 73-81.
- [9] KHOURY A, RUNNSTROM M, EBIED A, et al. Linezolid-associated serotonin toxicity after escitalopram discontinuation: concomitant drug considerations [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr-2018-226597.
- [10] MANDRIOLI R, PROTTI M, MERCOLINI L. New-generation, non-SSRI antidepressants: therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. part 1: SNRIs, SMSs, SARIs [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(7): 772-792.
- [11] SICRAS M A, REJAS G J, BLANCA T M, et al. Maintenance daily dose of venlafaxine and duloxetine in the monotherapy of patients with major depressive disorder resistant to selective-serotonin-reuptake-inhibitors in routine clinical practice in Spain [J]. *Value Health*, 2014, 17(7): A465. Doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1298.
- [12] 王伟. 度洛西汀与文拉法辛治疗首发抑郁症的疗效和安全性研究[J]. *慢性病学杂志*, 2015, 16(3): 334-336.
- [13] TONG J M, TONG Y, LONG Y. An open and control study of duloxetine and venlafaxine in treatment of depression and anxiety comorbid disorder [J]. *Chin J New Drugs Clin Remed(中国新药与临床杂志)*, 2010, 29(1): 54-57.
- [14] HARLÉ K M, GUO D, ZHANG S, et al. Anhedonia and anxiety underlying depressive symptomatology have distinct effects on reward-based decision-making [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186473. Doi: 10.1371/journal.pone.0186473.eCollection 2017.
- [15] HU L J, JIANG X J, LU H Y, et al. Determination of venlafaxine and O-desmethyvenlafaxine in plasma of depressive rats [J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2016, 26(12): 848-852.

收稿日期: 2018-11-19

(本文责编: 曹粤锋)