

曲唑酮联合文拉法辛治疗重度抑郁症疗效与安全性的随机对照研究^Δ

包黎^{1*}, 张静², 刘伟^{3#} [1. 武汉市精神卫生中心公卫(院感)科, 武汉 430022; 2. 武汉市精神卫生中心检验科, 武汉 430022; 3. 武汉市精神卫生中心精神科二病区, 武汉 430022]

中图分类号 R749.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)16-2008-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.16.15



摘要 目的: 比较曲唑酮联合文拉法辛和单用文拉法辛用于重度抑郁症(MDD)的疗效与安全性。方法: 将2018年9月—2020年9月于我院住院治疗的160例MDD患者按随机数字表法分为对照组(80例)和观察组(80例)。对照组患者给予盐酸文拉法辛缓释片75 mg, 口服, 每天上午1次; 观察组患者在对照组治疗的基础上给予盐酸曲唑酮片25 mg, 口服, 每天2次; 两组患者均根据疗效和耐受情况调整用药剂量。比较两组患者治疗前后汉密尔顿抑郁量表24项(HAMD-24)评分、蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)评分和匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分, 比较其临床疗效, 并记录不良反应发生情况。结果: 共有12例患者脱落, 最终纳入148例患者, 其中对照组73例、观察组75例。治疗前, 两组患者的HAMD-24、MADRS、PSQI评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗1、3、5、8周后, 两组患者的HAMD-24评分、MADRS评分均显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于同组对照组($P<0.05$); 观察组患者的PSQI评分均显著低于同组治疗前及同期对照组($P<0.05$), 而对照组患者治疗前后PSQI评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者的总有效率(96.00%)显著高于对照组(86.30%) ($P<0.05$)。两组患者的不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 曲唑酮联合文拉法辛和单用文拉法辛治疗MDD均有显著疗效且安全性相当, 但曲唑酮联合文拉法辛的疗效更优。

关键词 重度抑郁症; 曲唑酮; 文拉法辛; 疗效; 安全性

Randomized Controlled Trials of Efficacy and Safety of Trazodone Combined with Venlafaxine in the Treatment of Major Depressive Disorder

BAO Li¹, ZHANG Jing², LIU Wei³ (1. Dept. of Infection Management, Wuhan Mental Health Center, Wuhan 430022, China; 2. Dept. of Laboratory Medicine, Wuhan Mental Health Center, Wuhan 430022, China; 3. No. 2 Medical Unit, Wuhan Mental Health Center, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the clinical efficacy and safety of trazodone combined with venlafaxine and venlafaxine in the treatment of major depressive disorder (MDD). **METHODS:** Totally 160 patients with MDD who were treated in our hospital from Sept. 2018 to Oct. 2020 were all enrolled and divided into control group (80 cases) and observation group (80 cases) according to random number table. Control group was treated with Venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets 75 mg orally, once every morning. Observation group was additionally treated with Trazodone hydrochloride tablets 25 mg orally, twice a day, on the basis of control group. The dosage was adjusted according to the efficacy and tolerance. Hamilton depression scale 24 (HAMD-24), Montgomery-Asperger depression scale (MADRS) and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) were compared between 2 groups before and after treatment. Clinical efficacies were compared and the occurrence of ADR were recorded. **RESULTS:** A total of 12 patients were expelled, and 148 patients were eventually included, involving 73 cases in control group and 75 cases in observation group. Before treatment, there was no significant differences in HAMD-24, MADRS or PSQI scores between 2 group ($P>0.05$). After 1, 3, 5 and 8 weeks of treatment, HAMD-24 and MADRS scores of 2 groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). PSQI scores of observation group were significantly lower than before treatment and control group during the same period ($P<0.05$), while there was no significant difference in PSQI scores of control group before and after treatment ($P>0.05$). The total response rate of observation group (96.00%) was significantly higher than control group (86.30%) ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Trazodone combined with venlafaxine and venlafaxine

^Δ 基金项目: 湖北省科技计划项目(No.2018CFB334); 武汉市医学科研项目(No.WG19D08)

* 主管护师。研究方向: 精神疾病患者的营养与护理干预。E-mail: baoli234123@163.com

通信作者: 主治医师。研究方向: 精神卫生。E-mail: liuwei5@163.com

alone both have good efficacy and similar safety in the treatment of MDD, but clinical efficacy of trazodone combined with venlafaxine is better.

KEYWORDS Major depressive disorder; Trazodone; Venlafaxine; Efficacy; Safety

重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)是临床上最常见的精神疾病之一,其主要临床特征为情绪抑郁并伴有心理和营养变化,如情绪低落、悲观自负、难以维持精神集中、睡眠和/或食欲障碍、疲劳等,严重者甚至会有自杀的想法和行为^[1]。药物是治疗MDD的一线方法^[2]。其中,曲唑酮是一种四环类非典型抗抑郁药物,可通过特异性作用于5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体来高效阻断5-HT转运体,从而发挥抗抑郁的作用,同时该药可改善患者的睡眠质量,其疗效和耐受性均较好^[3]。文拉法辛是去甲肾上腺素和5-HT再摄取抑制剂,可通过调节突触间隙、5-HT和去甲肾上腺素的水平来调整患者的情绪变化^[4]。目前,曲唑酮和文拉法辛已被广泛应用于抑郁症的临床治疗,但两者单药治疗MDD的疗效均不显著^[5]。有研究指出,文拉法辛对于患者情绪的调节效果显著,而曲唑酮可以改善抑郁症患者的睡眠障碍^[3-4]。为此,本研究比较了文拉法辛联合曲唑酮对比文拉法辛用于MDD的疗效与安全性,旨在为临床治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准包括:(1)符合《疾病和有关健康问题的国际统计分类(ICD-10)》^[6]及《中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)》^[7]中的相关诊断标准;(2)患者入组前至少有1个月的抑郁症状,且2个月内未接受过曲唑酮或文拉法辛治疗;(3)所有患者及其家属均签署了知情同意书。

排除标准包括:(1)入组前2个月内接受过试验性精神药物治疗或中枢神经系统药物治疗者;(2)对本研究所用药物过敏者;(3)有严重心脏、肝脏、肾脏系统疾病者;(4)存在急性自杀风险者;(5)过去1年内有癫痫发作史、精神活性药物滥用史或酒精成瘾史者。

脱落标准包括:(1)未按医嘱用药者;(2)中途放弃治疗者;(3)因病自杀者;(4)失去联系者。

1.2 研究对象

将2018年9月—2020年9月于我院住院治疗且符合上述标准的160例MDD患者按随机数字表法分为对照组和观察组,每组80例。其中,对照组男性33例、女性47例,平均年龄(42.54 ± 5.73)岁,平均病程(4.05 ± 1.23)年;观察组男性37例、女性43例,平均年龄(43.15 ± 5.46)岁,平均病程(4.12 ± 1.35)年。两组患者的性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经医院伦理委员会审核批准(批件号为KY2018-74)。

1.3 治疗方法

对照组患者给予盐酸文拉法辛缓释片[成都康弘药业集团股份有限公司,国药准字H20070269,规格75 mg(按 $C_{17}H_{27}NO_2$ 计)]75 mg,口服,每天上午1次;每周观察疗效和药物副反应,若效果不佳者则每周增加75 mg,直至每天最大剂量225 mg,如果增加剂量后患者出现无法

耐受的症状或不良事件,则在增加剂量1周后减量,每次减少75 mg,直至患者耐受。观察组患者在对照组治疗的基础给予盐酸曲唑酮片(沈阳福宁药业有限公司,国药准字H20050223,规格50 mg)25 mg,口服,每天2次;每3~4天观察疗效和药物副反应,若效果不佳者则每次增加50 mg,直至每天最大剂量300~400 mg,如果增加剂量后患者出现无法耐受的症状或不良事件,则在增加剂量1周后减量,每次减少50 mg,直至患者耐受。两组患者均连续用药8周。同时,两组患者均给予护理支持,在饮食方面尽量选择患者喜欢且富含纤维的食物,若患者持续拒绝进食或者体质量持续下降,则应采取喂食、鼻饲、静脉输液等措施,并记录患者的进食量。

1.4 观察指标

1.4.1 汉密尔顿抑郁量表24项(HAMD-24)评分 观察两组患者治疗前及治疗1、3、5、8周后的HAMD-24评分。HAMD-24评分总分为50分,评分 > 24 分为严重抑郁,17~24分为轻到中度抑郁,7~ < 17 分为可能有抑症状郁,0~ < 7 分为无抑郁症状;评分越低表示患者抑郁程度越轻^[8]。

1.4.2 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)评分 观察两组患者治疗前及治疗1、3、5、8周后的MADRS评分。MADRS评分总分为60分,评分 ≥ 35 分为重度抑郁,30~ < 35 分为中度抑郁,22~ < 30 分为轻度抑郁,12~ < 22 分为抑郁缓解期,0~ < 12 分表示抑郁症状完全消失;评分越低表示患者抑郁程度越轻^[9]。

1.4.3 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分 观察两组患者治疗前及治疗1、3、5、8周后的PSQI评分。PSQI评分总分为21分,评分 > 7 分表示有睡眠障碍, ≤ 7 分表示睡眠质量较好;评分越高表示患者睡眠质量越差^[10]。

1.4.4 不良反应发生情况 观察两组患者治疗期间恶心、头晕、乏力、嗜睡、心电图改变等不良反应的发生情况。

1.5 疗效判定标准

于治疗8周后判定两组患者的疗效,疗效判定标准包括:痊愈——治疗后HAMD-24评分降低 $\geq 90\%$;显效——治疗后HAMD-24评分降低60%~89%;有效——治疗后HAMD-24评分降低30%~59%;无效——治疗后HAMD-24评分降低 $< 30\%$;总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[11]。

1.6 统计学方法

于治疗后8周判定两组患者的疗效,采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料和等级资料均以率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 脱落情况

160例患者中共有12例脱落,其中失去联系3例(对照组2例、观察组1例),未按医嘱用药4例(对照组2例、观察组2例),中途放弃治疗4例(对照组2例、观察组2

例),因病自杀1例(对照组1例)。最终148例患者完成本研究,其中对照组73例、观察组75例。

2.2 两组患者治疗前后HAMD-24评分比较

治疗前,两组患者的HAMD-24评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗1、3、5、8周后,两组患者的HAMD-24评分均显著低于同组治疗前,且观察组均显著低于同期对照组($P<0.05$);同时,随着治疗周期的延长,两组患者的HAMD-24评分均有逐渐降低的趋势,详见表1。

表1 两组患者治疗前后HAMD-24评分比较($\bar{x} \pm s$,分)
Tab 1 Comparison of HAMD-24 scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗5周后	治疗8周后
对照组	73	31.15±3.24	28.43±3.92*	25.72±4.87*	20.93±2.16*	15.14±3.21*
观察组	75	31.27±3.46	26.48±4.15**	22.37±3.54**	17.54±2.58**	9.23±2.47**

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与同期对照组比较,** $P<0.05$
Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后MADRS评分比较

治疗前,两组患者的MADRS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗1、3、5、8周后,两组患者的MADRS评分均显著低于同组治疗前,且观察组均显著低于同期对照组($P<0.05$);同时,随着治疗周期的延长,两组患者的MADRS均有逐渐降低的趋势,详见表2。

表2 两组患者治疗前后MADRS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)
Tab 2 Comparison of MADRS scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗5周后	治疗8周后
对照组	73	36.78±3.46	33.43±3.97*	30.32±3.68*	26.23±2.36*	16.58±6.32*
观察组	75	37.13±5.41	31.21±4.12**	27.45±3.59**	20.54±2.48**	13.25±5.87**

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与同期对照组比较,** $P<0.05$
Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后PSQI评分比较

治疗前,两组患者的PSQI评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗1、3、5、8周后,观察组患者的PSQI评分均显著低于同组治疗前及同期对照组($P<0.05$),且有随治疗周期的延长而逐渐降低的趋势;而对对照组患者的PSQI评分治疗前后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后PSQI评分比较($\bar{x} \pm s$,分)
Tab 3 Comparison of PSQI scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗5周后	治疗8周后
对照组	73	17.26±3.53	17.16±3.21	16.81±4.34	16.84±3.78	16.82±3.19
观察组	75	17.52±3.18	16.13±2.74**	13.67±2.89**	11.93±3.11**	9.17±2.23**

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与同期对照组比较,** $P<0.05$
Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.5 两组患者疗效比较

观察组患者的总有效率显著高于对照组($P<$

0.05),详见表4。

表4 两组患者疗效比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of therapeutic efficacies between 2 groups [case (%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	73	20(27.40)	27(36.99)	16(21.92)	10(13.70)	63(86.30)
观察组	75	25(33.33)	30(40.00)	17(22.67)	3(4.00)	72(96.00)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.6 两组患者不良反应发生率比较

两组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case (%)]

组别	n	恶心	头晕	乏力	嗜睡	心电图改变	总发生
对照组	80	1(1.25)	3(3.75)	1(1.25)	2(2.50)	2(2.50)	9(11.25)
观察组	80	2(2.50)	5(6.25)	0(0)	2(2.50)	1(1.25)	10(12.50)

3 讨论

MDD是一种常见的精神疾病,影响着全球约2.1亿人,该病也是造成患者残疾和疾病负担的主要原因之一^[12]。有研究表明,大约30%~40%的MDD患者在完成1个疗程的抗抑郁药物治疗后可达到痊愈,但仍有约30%的患者的治疗效果不理想^[13]。患者依从性差被认为是治疗失败的主要原因之一,且与疾病复发密切相关^[14],而与治疗相关的不良反应是影响患者依从性的重要原因^[9]。临床实践中发现,治疗药物起效越快、副作用越小则患者依从性越好,且依从性与有效性密切相关^[15]。

曲唑酮是一种四环类抗抑郁药物,既可以特异性地抑制5-HT再摄取,还可以抑制负反馈调节,使5-HT释放增加,是临床治疗MDD的常用药物^[16]。多项关于曲唑酮治疗MDD的研究发现,该药可以显著改善患者的HAMD-24评分和老年患者的抑郁量表评分^[17-18]。此外,曲唑酮还可改善抑郁患者的睡眠障碍,并具有肌肉松弛和中枢镇静的作用,起效快速、疗效稳定^[19-20]。文拉法辛是一种苯乙胺衍生物,为非典型抗抑郁药物,其活性代谢物O-去甲基文拉法辛可通过抑制5-HT和去甲肾上腺素的再摄取、促进多巴胺的再摄取来发挥抗抑郁作用^[21],同时还具有易吸收、服用次数少的优点,对抑郁症的治疗具有一定疗效^[22-23]。

HAMD-24评分是临床评定抑郁状态最常用的量表,主要侧重于伴有躯体不适症状患者的抑郁状态,可用于评价病情的严重程度及治疗效果^[8]。MADRS评分基于临床访谈,通过由宽泛转为详细的症状询问,而对患者症状的严重程度进行准确评分,主要偏向于评价患者的精神抑郁情绪^[9]。本研究结果显示,在治疗1周后,观察组患者的HAMD-24评分和MADRS评分均显著低于同期对照组,提示与单用文拉法辛相比,文拉法辛联合曲唑酮起效更明显。随着治疗时间的延长,两组患者的HAMD-24评分和MADRS评分均显著降低,且观察

组显著低于同期对照组,表明与文拉法辛单用相比,曲唑酮联合文拉法辛可更好地改善患者的抑郁程度。观察组患者的总有效率显著高于对照组,表明曲唑酮联合文拉法辛的疗效优于文拉法辛单用。

有研究认为,睡眠障碍是MDD患者的常见症状,且睡眠障碍的改善有助于MDD患者病情的改善^[24]。本研究结果显示,治疗后,观察组患者的PSQI评分均显著低于同组治疗前及同期对照组,亦有随着治疗周期的延长而逐渐降低的趋势;而对照组患者的PSQI评分治疗前后比较,差异均无统计学意义,提示曲唑酮联合文拉法辛可改善MDD患者的睡眠质量。

安全性方面,两组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义。虽然两组均有患者出现了心电图参数改变,但主要为一过性改变,且未出现临床状态,故未进行治疗,仅纳入统计。两组患者的其他不良反应症状均较轻微且可耐受,经对症治疗后均得以缓解,均未见严重不良反应发生,表明曲唑酮联合文拉法辛的安全性较文拉法辛单用相当。

综上所述,曲唑酮联合文拉法辛及单用文拉法辛治疗MDD均有显著疗效且安全性相当,但曲唑酮联合文拉法辛的疗效更优。由于本研究纳入的样本量较小、观察时间较短,故此结论有待扩大样本量进一步证实。

参考文献

[1] 石雪丽.小剂量奥氮平联合文拉法辛治疗重度抑郁患者急性期的临床疗效研究[J].疾病监测与控制杂志,2019,13(1):45-46.

[2] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. *PLoS Med*, 2006,3(11): e442.

[3] KENNEDY S H, CENITI A K. Unpacking major depressive disorder: from classification to treatment selection[J]. *Can J Psychiatry*, 2018,63(5):308-313.

[4] KHOUZAM H R. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions[J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(1):140-148.

[5] 杜彪,杜扬,谢星星,等.文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的循证药物经济学评价[J].中国药房,2017,28(11):1456-1459.

[6] 世界卫生组织.疾病和有关健康问题的国际统计分类:ICD-10[M].2版.北京:人民卫生出版社,2008:30-38.

[7] 中华医学会精神科分会.中国精神疾病分类与诊断标准:CCMD-3[M].3版.济南:山东科学技术出版社,2001:75-78.

[8] 李金虹,钱进,富欣然,等.帕金森病患者焦虑及抑郁与其他症状关系的研究[J].中国全科医学,2016,19(17):2002-2006.

[9] FAGIOLINI A, ALBERT U, FERRANDO L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2020,

35(3):137-146.

[10] 杨德英,方文梅,李慧,等.抑郁症患者睡眠质量与神经认知的相关研究[J].中国健康心理学杂志,2019,27(2):161-165.

[11] 郑志贤.联合应用文拉法辛与舒必利治疗社交恐惧症的效果[J].数理医药学杂志,2020,33(2):275-276.

[12] 李烽.文拉法辛与低剂量氨磺必利联合治疗重度抑郁症的疗效[J].心理医生,2017,6(3):541-542.

[13] KATONA C L, KATONA C P. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10:349-354.

[14] HO S C, CHONG H Y, CHAIYAKUNAPRUK N, et al. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: a systematic review [J]. *J Affect Disord*, 2016, 193:1-10.

[15] DE LAS CUEVAS C, PENATE W, SANZ E J. Risk factors for non-adherence to antidepressant treatment in patients with mood disorders[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014,70(1):89-98.

[16] SHINOHARA K, EFTHIMIOU O, OSTINELLI E G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in the long-term treatment of major depression: protocol for a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019,9(5): e027574.

[17] FAGIOLINI A, COMANDINI A, CATENA DELL'OSSO M, et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder[J]. *CNS Drugs*, 2012, 26(12):1033-49.

[18] INCALZI A R, CARACI F, CUOMO A, et al. Personalized treatment of depression phenotypes: role of trazodone in depression with insomnia[J]. *Riv Psichiatr*, 2020, 55(6):371-379.

[19] 毛洪京,刘义,徐莲莲.曲唑酮与佐匹克隆治疗慢性睡眠障碍患者的临床疗效和安全性研究[J].中国临床药理学与治疗学,2016,21(11):1288-1291.

[20] 胡新民.文拉法辛联合低剂量氨磺必利治疗重度抑郁症的临床效果[J].中外医学研究,2018,16(18):140-141.

[21] 杜建艳,毛富强,左津淮.文拉法辛联合低剂量氨磺必利治疗重度抑郁症的疗效观察[J].天津医药,2017,45(1):79-82.

[22] 贾志伟,王静,田甜.氨磺必利联合文拉法辛治疗老年期抑郁症的效果观察[J].中国医药指南,2017,15(25):74.

[23] 蔡佳.曲唑酮治疗抑郁症合并睡眠障碍的临床效果及安全性评价[J].世界睡眠医学杂志,2020,7(10):1696-1698.

[24] ČEŠKOVA E, ŠEDOVA M, KELLNEROVA R, et al. Once-a-day trazodone in the treatment of depression in routine clinical practice[J]. *Pharmacology*, 2018, 102(3/4):206-212.

(收稿日期:2021-03-16 修回日期:2021-06-30)

(编辑:陈宏)