

阿戈美拉汀与艾司西酞普兰治疗伴失眠抑郁症对照研究

程雪, 杨辉[△], 黄雪萍, 周小艳, 文晏, 范征莉, 刘浩, 邓永清

(重庆市精神卫生中心, 重庆 401147)

摘要:目的 比较阿戈美拉汀与艾司西酞普兰治疗伴有失眠抑郁症的疗效及安全性。方法 将伴有失眠的抑郁症患者 62 例随机分为两组, 分别给予阿戈美拉汀(观察组)和艾司西酞普兰(对照组), 各 31 例, 均治疗 8 周。结果 治疗 8 周末, 观察组与对照组临床痊愈率分别为 41.94% 和 38.71%, 有效率分别为 67.74% 和 64.52%, 两组比较无显著性差异($Z = -0.193, P > 0.05$); 重复测量方差分析显示, 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分时间与分组之间均存在交互作用($F = 8.529, 7.617, P = 0.000$); 第 1, 2, 4 周末, 观察组 HAMD 评分明显低于对照组($P < 0.05$), 但第 8 周末无显著性差异($P > 0.05$); 观察组在第 2, 4, 8 周末 PSQI 总评分明显低于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应发生情况相似, 均有较好耐受性。结论 阿戈美拉汀治疗伴失眠抑郁症较艾司西酞普兰起效更快, 抗抑郁及改善睡眠质量效果更强, 耐受性好。

关键词:阿戈美拉汀; 艾司西酞普兰; 抑郁症; 睡眠质量; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R971⁺.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)21-0070-04

Effect of Agomelatine or Escitalopram in the Treatment of Insomnia Complicated with Depression: a Control Study

Cheng Xue, Yang Hui, Huang Xueping, Zhou Xiaoyan, Wen Yan, Fan Zhengli, Liu Hao, Deng Yongqing

(Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 401147)

Abstract: Objective To compare the clinical effect and safety of agomelatine or escitalopram in the treatment of insomnia complicated with depression. **Methods** Totally 62 patients with insomnia complicated with depression were randomly divided into two groups, 31 cases in each group. The two groups were treated with agomelatine group(the observation group) and escitalopram group(the control group) for 8 weeks. **Results** After 8 weeks of treatment, the clinical cure rates of the observation group and the control group were 41.94% and 38.71%, the effective rates of the observation group and the control group were 67.74% and 64.51%, there was no significant difference between the two groups($Z = -0.193, P > 0.05$). Repeated measures analysis of variance showed that there was interaction between time and group in HAMD score and PSQI score($F = 8.529, 7.617, P = 0.000$). After 1, 2, 4 weeks of treatment, the scores of HAMD in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the score of HAMD between the two groups at the end of the 8th week($P > 0.05$). After 2, 4, 8 weeks of treatment, the total scores of PSQI in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The adverse reactions were similar in two the groups and the tolerance of both groups was good. **Conclusion** Compared with escitalopram, agomelatine has better efficacy and took effect more quickly in the treatment of depression complicated with insomnia and it has better tolerability.

Key words: agomelatine; escitalopram; depression; quality of sleep; clinical effect

抑郁症是高发病率、高自杀率的精神疾病, 致残率高, 复发率高, 疾病负担大, 已成为全球精神卫生工作的重点。研究显示, 40%~90% 的抑郁症患者共病慢性失眠^[1], 同时失眠也是抑郁症复发、影响抑郁症预后康复的危险因素之一, 甚至抑郁症缓解后的残留症状最常见的也是睡眠紊乱^[2-3], 严重影响患者身心健康及家庭稳定, 社会影响极大。Baglioni 等^[4]研究发现, 失眠群体患抑郁症的风险是无失眠者的 2 倍, 且治疗失眠可降低抑郁症的发生率。伴失眠症状的抑郁症患者功能损害更大, 生活质量更差, 治疗难度大, 治疗依从性更差, 经济负担增加, 疗效相对较差, 一直是临床治疗的难题^[5]。目

前, 临床常用的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)类抗抑郁药如艾司西酞普兰等能有效缓解抑郁症状, 但治疗失眠症状效果有限^[6-7]。国外研究发现, 具有褪黑激素受体(MT) 1 和 2 激动作用和 5-羟色胺(5-HT)2C 受体拮抗作用的阿戈美拉汀的疗效更好^[8-9]。本研究中对照研究阿戈美拉汀与艾司西酞普兰治疗伴失眠抑郁症的疗效及不良反应, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合《国际疾病分类手册(第 10 版)》抑郁症的诊断标准; 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)-17 总分

第一作者: 程雪, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为老年精神病学, (电话)023-67509097(电子信箱)623089335@qq.com。

[△]通信作者: 杨辉, 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为精神病学及心理学, (电话)023-67509097(电子信箱)565413347@qq.com。

≥17分;匹兹堡睡眠质量指数(PSQI) > 5分且失眠持续3个月以上;年龄18~60岁;血、尿常规,肝、肾功能,心电图正常;患者及监护人知情同意,签署知情同意书且经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:心、肝、肾等严重躯体疾病及有明确躯体疾病导致失眠;有类似药物过敏史;妊娠或哺乳期;严重自杀、自伤意念或有行为;药物滥用史;脑器质性疾病、精神活性物质所致精神障碍。

病例选择与分组:选择我院门诊2016年8月至2017年9月收治的抑郁症患者62例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各31例。两组患者一般资料相比,无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 31$)

组别	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	HAMD ($\bar{X} \pm s$, 分)	PSQI ($\bar{X} \pm s$, 分)
	男	女				
观察组	10(32.26)	21(67.74)	32.75 ± 10.67	3.45 ± 1.17	30.29 ± 4.01	15.29 ± 4.01
对照组	13(41.94)	18(58.06)	34.89 ± 11.84	3.29 ± 0.98	30.97 ± 3.34	14.84 ± 2.78

1.2 方法

观察组患者口服阿戈美拉汀片(江苏豪森制药有限公司,国药准字H20143375,规格为每片25 mg),初始剂量25 mg/d,如有必要可增加至50 mg/d,睡前1次顿服。对照组患者口服草酸艾司西酞普兰片(H. Lundbeck A/S,国药准字J20150119,规格为每片10 mg)治疗,初始剂量5 mg/d,第3天10 mg/d,第28天如有必要可增加至15~20 mg/d,早餐后1次顿服。研究期间,禁止应用任何抗精神病药物、其他抗抑郁药物及镇静催眠药物,以及电休克治疗、经颅磁刺激等物理治疗。

1.3 观察指标与疗效判定标准

采用HAMD,PSQI评定疗效,并统计不良反应发生情况,随访8周。于治疗前及治疗后第1,2,4,8周末评定HAMD及PSQI。常规体检包括体质量、血常规、尿常规、肝肾功能、甲状腺功能、心电图在治疗前及治疗第4,8周末评定。HAMD减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%。痊愈:HAMD减分率≥75%;显著进步:50%≤HAMD减分率<75%;好转:25%≤HAMD减分率<50%;无效:HAMD减分率<25%。以前两者合计为有效。HAMD总分≤7分或HAMD减分率≥75%定义为痊愈,HAMD减分率≥50%定义为有效^[10]。失眠改善以PSQI总评分减分值评定,减分值≥5分为有改善,减分值<5分为无改善^[11]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件处理。计量资料采用均数±标准差,计数资料采用频数进行统计描述,两组患

者HAMD及PSQI评分采用重复测量方差分析。分类变量组间比较采用Pearson χ^2 检验,计量变量间的组间比较采用 t 检验,临床疗效评定采用秩和检验,采用双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。两组患者临床疗效比较,经秩和检验,无显著性差异($Z = -0.193$, $P > 0.05$)两组患者临床副反应均轻微,多于治疗前期出现,大部分副反应可耐受或未作处理自行减轻,某些对症处理后均可缓解。除失眠外,两组患者间不良反应发生率比较,无统计学差异($\chi^2 = 4.138$, $P > 0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 31$]

组别	痊愈	显著进步	好转	无效	有效
观察组	13(41.94)	8(25.80)	7(22.58)	3(9.68)	21(67.74)
对照组	12(38.71)	8(25.80)	9(29.03)	2(6.45)	20(64.52)

表3 两组患者HAMD评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 31$)

组别	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周	治疗8周
观察组	30.29 ± 4.01	26.19 ± 4.03*	21.97 ± 5.00*	16.77 ± 4.65 [△]	11.32 ± 3.66
对照组	30.97 ± 3.34	28.42 ± 3.96	24.68 ± 4.43	20.87 ± 4.30	12.93 ± 3.50

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,[△] $P < 0.01$;重复测量方差分析, $F_{(时间)} = 1.107$, $P = 0.000$; $F_{(时间 \times 组间)} = 8.529$, $P = 0.000$; $F_{(组间)} = 5.449$, $P = 0.023$ 。

表4 两组患者PSQI总分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 31$)

组别	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周	治疗8周
观察组	15.29 ± 4.01	11.26 ± 3.42	8.10 ± 3.65*	6.90 ± 2.48*	5.16 ± 2.33 [△]
对照组	14.84 ± 2.78	12.74 ± 2.62	10.48 ± 2.62	8.52 ± 2.10	6.67 ± 1.97

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,[△] $P < 0.01$;重复测量方差分析, $F_{(时间)} = 358.131$, $P = 0.000$; $F_{(时间 \times 组间)} = 7.617$, $P = 0.000$; $F_{(组间)} = 4.129$, $P = 0.047$ 。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 31$]

不良反应	观察组	对照组	χ^2 值	P
头晕	4(12.90)	5(16.13)	0.130	>0.05
口干	2(6.45)	3(9.68)	0.218	>0.05
恶心	2(6.45)	3(9.68)	0.218	>0.05
多汗	2(6.45)	2(6.45)	0.000	>0.05
失眠	0(0)	4(12.90)	4.138	<0.05
嗜睡	2(6.45)	2(6.45)	0.000	>0.05
视物模糊	1(3.23)	2(6.45)	0.350	>0.05

3 讨论

失眠和抑郁呈正相关,即抑郁可增强、恶化失眠,失眠也可引起抑郁症的发生,加重抑郁症^[2-4]。Soehner等^[12]研究显示,抑郁伴失眠的患者的抑郁严重程度与夜间醒来次数和失眠发生的频率相关。快眼动睡眠潜伏期缩短更被视为抑郁症的生物学标记之一^[13]。近年来,国内临

床开始应用具有改善睡眠节律作用的新型抗抑郁药物阿戈美拉汀治疗抑郁症,其主要通过激动 MT_1 , MT_2 受体和拮抗 5-HT_{2C} 受体的协同作用,增加前额叶多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)的神经传递,重建紊乱的生物节律,改善患者焦虑、抑郁情绪,尤其对失眠症状的疗效明显^[9,14]。国外研究表明,阿戈美拉汀还可增加海马神经细胞的再生,以及通过影响谷氨酸的释放、增加突触重塑等机制发挥神经保护作用^[15]。

本研究结果显示,治疗第 4,8 周末,观察组临床痊愈率及有效率均较对照组更高,但无显著性差异($P>0.05$)。重复测量方差分析显示,观察组起效时间快于对照组,第 1,2,4 周末观察组 HAMD 评分明显低于对照组,提示观察组的抗抑郁作用优于对照组。Huang 等^[16]研究显示,阿戈美拉汀独特的时间生物效应,对于伴有昼夜节律紊乱的抑郁症患者,疗效显著高于 SSRIs、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)。邹卿等^[17]通过对阿戈美拉汀与 SSRIs/SNRIs 双盲对照试验 Meta 分析,也得出类似的结论。Quera-Salva 等^[18]使用多导睡眠图(PSG)比较使用阿戈美拉汀及艾司西酞普兰患者的睡眠情况,发现阿戈美拉汀较艾司西酞普兰可缩短睡眠潜伏期,维持睡眠循环次数,减少日间嗜睡。本研究中,经重复测量、方差分析发现,治疗第 2 周至第 8 周末两组 PSQI 评分减分率提示,阿戈美拉汀较艾司西酞普兰改善失眠起效更快,疗效更好。

以往研究发现,阿戈美拉汀不良反应较小,耐受性好,几乎无撤药反应^[19],可能与其特异性增加前额叶 NE 和 DA 水平,不影响单胺再摄取,与其他受体或转运体的无明显亲和力有关^[20]。本研究结果也提示,两组除失眠外,不良反应发生率相当,患者均可耐受。国外相关研究发现,阿戈美拉汀有肝功能损害的风险^[21]。欧洲药物管理局对 7 605 例使用阿戈美拉汀的患者随访研究表明,其对转氨酶的影响与安慰剂相当^[22]。目前,国内尚未见阿戈美拉汀对肝脏损害的相关报道,本研究未发现其对肝功能的不良影响。第 2 代抗抑郁药物对性功能的影响,会影响 35%~60% 患者的生活质量及服药依从性^[23]。Montejo 等^[24]研究显示,阿戈美拉汀对抑郁症患者性功能的影响明显低于 SSRIs,与安慰剂相当,本研究中未发现其对性功能的不良影响,而国内相关研究显示,阿戈美拉汀对患者的性功能有一定改善作用^[25],极大地改善了患者的生活质量及服药依从性。

综上所述,阿戈美拉汀具有起效迅速、不良反应少、对性功能无明显影响、作用强等特点,对失眠症状的改善尤为突出,可作为治疗伴有慢性失眠抑郁症的一线用药,值得推广。但本研究样本量较小,且未能采用双盲随

机对照试验,其远期疗效和安全性及经济学价值也有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Muller MJ, Olschinski C, Kundermann B, et al. Subjective sleep quality and sleep duration of patients in a psychiatric hospital[J]. Sleep Sci, 2016, 9(3): 202-206.
- [2] Bao YP, Han Y, Ma J, et al. Cooccurrence and bidirectional prediction of sleep disturbances and depression in older adults: Meta-analysis and systematic review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 75(4): 257-273.
- [3] Murphy MJ, Peterson MJ. Sleep disturbances in depression[J]. Sleep Med Clin, 2015, 10(1): 17-23.
- [4] Baglioni C, Battagliese Q, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies[J]. Affect Disord, 2011, 135(1-3): 10-19.
- [5] 张继辉, 刘亚平, 潘集阳. 失眠与抑郁关系 2008-2013 年研究进展及存在问题[J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29(2): 81-86.
- [6] Corbule E, de Bodinat C, Bela di C, et al. Efficacy of agomelatine and Escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(10): 2219-2234.
- [7] Komaram RB, Nukala S, Palla J, et al. A Comparative Study of Efficacy and Safety of Agomelatine and Escitalopram in Major Depressive Disorder[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(6): VC05-VC08.
- [8] Catena-Dell'Osso M, Marazziti D, Rotella F, et al. Emerging targets for the pharmacological treatment of depression: focus on melatonergic system[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(3): 428-437.
- [9] Stahl SM. Mechanism of action of agomelatine antidepressant exploiting synergy between monoaminergic melatonergic properties[J]. CNS Spectrums, 2014, 19(3): 207-212.
- [10] 杨文辉, 熊戈. 常用抑郁量表筛查我国青少年抑郁的效度和划界分[J]. 中国临床心理学杂志, 2016, 24(6): 1010-1015.
- [11] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 260-263.
- [12] Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG. Prevalence and clinical correlates of co-occurring insomnia and hypersomnia symptoms in depression[J]. J Affect Disord, 2014, 167(6): 93-97.
- [12] Wang YQ, Li R, Zhang MQ, et al. The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression[J]. Curr Neuropharmacol, 2015, 13(4): 543-553.
- [13] MacIsaac SE, Carvalho AF, Cha DS, et al. The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(2): 259-274.
- [14] Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrè P, et al. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties[J]. Br J Pharmacol, 2014,