

· 药物与临床 ·

## 文拉法辛缓释胶囊与西酞普兰片治疗脑卒中后抑郁患者的对照研究

夏时炎<sup>1</sup>, 沈壮宏<sup>2</sup>, 张颖然<sup>1</sup>, 张 鹏<sup>1</sup> (1. 萧山医院精神卫生中心, 浙江 杭州 311200; 2. 萧山区中医院, 浙江 杭州 311200)

**[摘要]** 目的 比较文拉法辛缓释胶囊与西酞普兰片治疗脑卒中后抑郁的疗效及安全性。方法 将60例脑卒中后抑郁患者随机分为文拉法辛缓释胶囊( $n=30$ )和西酞普兰片组( $n=30$ ), 治疗8周, 采用汉密顿抑郁量表(Hamilton rating scale for depression, HAMD)和不良反应量表(treatment emergent system scale, TESS)评定疗效及不良反应。结果 治疗4~8周后两组患者HAMD评分均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ), 但两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 文拉法辛组在2周末时HAMD评分较西酞普兰组有显著差异( $P<0.05$ )。不良反应发生率及严重程度两组差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 两组总体疗效和不良反应均相近, 文拉法辛起效较西酞普兰快。

**[关键词]** 卒中后抑郁症; 文拉法辛; 西酞普兰

**[中图分类号]** R969.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2015)02-0173-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.02.022

## Comparative study of venlafaxine sustained-release capsules and citalopram tablet in the treatment of post-stroke depression

XIA Shiyan<sup>1</sup>, SHEN Zhuanghong<sup>2</sup>, ZHANG Yingran<sup>1</sup>, ZHANG Peng<sup>1</sup> (1. Xiaoshan Mental Health Centre, Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, China; 2. Xiaoshan Hospital of Chinese Traditional Medicine, Hangzhou 311200, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the therapeutic effectiveness and safeness of venlafaxine sustained-release capsules and citalopram tablets in the treatment of post-stroke depression. **Methods** 60 patients were randomly divided into venlafaxine group ( $n=30$ ) and citalopram group ( $n=30$ ) for 8 weeks treatment. Hamilton rating scale for depression (HAMD) and treatment emergent system scale (TESS) were used to evaluate the efficacy and side effects, respectively. **Results** After 4-8 weeks of treatment, both scores of HAMD of the two groups decreased significantly ( $P<0.05$ ), but there was no difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The total scores of HAMD in venlafaxine group were notably lower than citalopram group after 2 weeks ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in side effects between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** There was no significant difference in gross curative effect and side effects between two groups; venlafaxine worked faster compared to citalopram.

**[Key words]** post-stroke depression; venlafaxine; citalopram

脑卒中后抑郁是脑卒中患者的常见并发症, 其发病率高达20%~60%<sup>[1]</sup>。脑卒中后抑郁影响患者神经功能缺损的恢复, 导致患者生活质量下降、病死率增加<sup>[2,3]</sup>。文拉法辛(venlafaxine)缓释胶囊自投入临床应用以来, 国内外文献均显示该药对负性情绪改善的治疗具有起效快、效果好、副作用少的优点<sup>[4,5]</sup>, 为此, 笔者以临床常用的抗抑郁药西酞普兰片为对照药进行临床对照研究, 探讨文拉法辛治疗脑卒中后抑郁症的疗效及安全性。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料 全部对象均来源于浙江省萧山医

院和萧山区中医院精神科和神经内科的门诊及住院患者。

**1.1.1 入组标准** ①年龄 $\geq 65$ 岁, 男女不限; ②符合1995年“中华医学会第四届全国脑血管病会议”制定的脑卒中诊断标准<sup>[6]</sup>, 经头颅CT或MRI检查证实; ③符合国际精神疾病分类-10(ICD-10)器质性心境障碍的诊断标准<sup>[7]</sup>, 汉密顿抑郁量表(Hamilton rating scale for depression, HAMD)17项评分 $\geq 18$ 分<sup>[1]</sup>。排除标准: 神经精神疾病史、意识障碍、失语、药物所致抑郁及伴肝肾功能不全、急性心肌梗死、严重感染等严重躯体疾病者以及无人监护, 未能按医嘱服药者。入组前2周内无抗精神病药服用史。入组对象均取得知情同意书。

**1.1.2 分组** 60例患者按数字表法随机分成治疗组(文拉法辛组)与对照组(西酞普兰组)。治疗组

30例,男18例,女12例,年龄50~89(68.50±6.3)岁,脑梗死21例,脑出血9例,受教育时间(6±3)年,病程0.5~15(4.6±5.7)个月;对照组30例,男17例,女13例,年龄55~88(67.32±6.1)岁,脑梗死23例,脑出血7例,受教育时间(6±4)年,病程0.6~17(4.8±5.7)个月。两组患者在性别、年龄、受教育程度、病程及治疗前HAMD评分方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** 对符合入组标准的患者,按顺序号随机分配进入研究,文拉法辛组与西酞普兰组患者按区组随机表1:1分配。文拉法辛组给予盐酸文拉法辛缓释胶囊(商品名:怡诺思,惠氏制药有限公司,规格:每粒75 mg,批号:1304003),起始剂量75 mg/d,2周内增至150 mg/d。平均日剂量(118.56±21.82)mg/d;西酞普兰组给予西酞普兰片(西安杨森制药有限公司,规格:每粒20 mg,批号:2323198),起始剂量20 mg/d,2周内酌情增至40 mg/d,平均日剂量(30.56±7.39)mg/d。两组患者均给予脑血管病的常规治疗,疗程为8周。尽可能做到个体化用药。必要时给予苯二氮类 类药物,不合用其他抗抑郁药。

应用HAMD和不良反应量表(treatment emergent system scale, TESS)评定疗效及不良反应,对两组患者治疗前和治疗后分别进行评分,评定患者的抑郁程度和药物不良反应状况。在治疗前及

治疗后第1、2、4、6、8周末各评定一次。同时复查血及尿常规、肝、肾功能、血糖、心电图及脑地形图等检查项目。

**1.3 疗效标准** 疗效评定以评分的减分率为准。痊愈:HAMD减分率 $>75\%$ ;显效:HAMD减分率 $50\% \sim 75\%$ ;改善:HAMD减分率 $25\% \sim 50\%$ ;无效:HAMD减分率 $<25\%$ 。减分率( $\%$ )=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$ 。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS.10.0软件包计算,进行 $t$ 检验及 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 文拉法辛组痊愈18例,显效6例,改善4例,无效2例,有效率93.33%;西酞普兰组痊愈17例,显效5例,改善4例,无效4例,有效率86.67%,经 $\chi^2$ 检验,两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 两组HAMD评分比较** 详见表1。两组治疗前HAMD评分均无显著性差异( $P>0.05$ ),两组治疗后HAMD评分较治疗前均有显著下降( $P<0.05$ );组间比较,在治疗的第2周末,文拉法辛组HAMD评分较西酞普兰组显著下降( $P<0.05$ )。治疗4~8周,两组HAMD评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3 两组TESS评分及不良反应比较** 经过8周

表1 两组治疗前后HAMD评分比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前评分(分)	治疗后评分(分)			
		2周	4周	6周	8周
西酞普兰组	26.87±3.22	19.91±3.24*	14.21±3.11*	8.45±4.21*	7.91±2.84*
文拉法辛组	27.52±3.16	16.80±4.16* <sup>△</sup>	13.12±3.72*	9.37±4.16*	6.23±2.51*

\*  $P<0.05$ ,与治疗前本组比较;<sup>△</sup>  $P<0.05$ ,与西酞普兰组同期比较

的药物治 疗,文拉法辛组TESS评分(3.75±2.88)分,西酞普兰组TESS评分(3.28±2.96)分,经 $t$ 检验差异无统计学意义( $t=0.68, P>0.05$ )。发生不良反应情况,文拉法辛组9例(30.0%),西酞普兰组10例(33.3%)。文拉法辛组不良反应中恶心2例、胃部不适1例、口干2例、疲乏2例、盗汗1例、心电图示窦性心动过速1例;西酞普兰组恶心4例、头痛1例、口干1例、失眠2例、静坐不能1例、便秘1例。两组不良反应发生率经 $\chi^2$ 检验,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

脑卒中后出现不同程度的抑郁症状且症状持续

2周以上则被称为脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD),其机制可能与大脑损害所致的去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)之间的平衡失调有关<sup>[8]</sup>。西酞普兰系5-HT再摄取抑制剂,能够有效抑制神经元摄取5-HT,提高脑内5-HT功能,产生抗抑郁作用。且西酞普兰对P450同工酶无影响,抗抑郁疗效确定且副作用少,但缺点是起效较慢<sup>[9]</sup>。文拉法辛是一种新型结构的苯乙胺抗抑郁药,其作用机制是在中等剂量(150 mg/d)具有5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)双重再摄取的强抑制进而发挥抗抑郁作用,而对胆碱能、组胺能和肾上腺素能受体无亲和力,作用受体比较单一,较少引起直立性低血压、镇静、肥胖等不良反应<sup>[10]</sup>。尤其

对老年患者而言,文拉法辛具有较高的安全性。

本研究结果显示,两组治疗后 HAMD 评分较治疗前均有显著下降( $P < 0.05$ ),且在治疗后 4~8 周,两组间 HAMD 评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。说明两组治疗均有效,且在治疗 4~8 周时效果相近。在治疗第 2 周末,文拉法辛组 HAMD 评分较西酞普兰组显著下降( $P < 0.05$ ),表明文拉法辛起效快于西酞普兰。

本研究还显示,两组药物 TESS 评分及不良反应相似,提示不良反应发生率及严重程度均无显著差异,经过改变服药时间和方式等简单处理,并随着治疗的继续,不良反应逐渐缓解,不影响治疗的连续性。文拉法辛组未见有直立性低血压、镇静、肥胖等不良反应,与文献[10]报道相符。

综上所述,文拉法辛对脑卒中后抑郁症患者具有良好的抗抑郁作用,起效快、安全性高;因此具有良好的临床应用前景。由于本研究入组病例较少,剂型也不一致,可能会对研究结果的客观性产生不利影响,不足之处留待以后改进。

#### 【参考文献】

[1] 芮雪,范晓华,潘卫萍.脑卒中后抑郁发生率及其相关因素

的调查分析[J].医学信息,2012,23(6):1939-1940.

- [2] Johnson JL, Minaik PA, Nystrom KV, et al. Poststroke depression incidence and risk factors: an intergrave literature review [J]. J Neurosci Nurs, 2006, 38(4 Suppl):316-327.
- [3] Jia H, Damush TM, Qin H, et al. The impact of poststroke depression on healthcare use by veterans with acute stroke [J]. Stroke, 2006, 37:2796-2801.
- [4] Begre S, Traber M, Gerber M, et al. Change in pain severity with open label venlafaxine use in patients with a depressive symptomatology: an observational study in primary care [J]. Eur Psychiatr, 2008, 23(3):178-186.
- [5] 金卫东,冯斌.文拉法辛治疗抑郁症的循证医学证据[J].四川精神卫生,2005,18(1):64.
- [6] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- [7] 世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类[M].北京:人民卫生出版社,1993:54.
- [8] 周国平,李丹.脑卒中后抑郁的相关因素调查[J].中国误诊学杂志,2009,9(31):7807.
- [9] 沈渔邨.精神病学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2009:857.
- [10] 彭代辉,黄佳.文拉法辛缓释片与文拉法辛缓释胶囊治疗抑郁症的随机、双盲对照研究[J].中国新药与临床杂志,2013,32(4):322.

[收稿日期] 2013-11-14 [修回日期] 2014-03-31

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 121 页)

#### 4 讨论

本研究采用膜过滤法从药物含量、pH 值及粒径 3 个方面研究了 DLE 的稀释稳定性,并与 TAX 稀释液的稳定性进行比较。膜过滤法具有操作简便和重复性好的特点,根据文献[5]可知,使用生理盐水作为稀释溶媒的 TAX 稀释液最为稳定,药物含量能稳定 2 h,使用 5% 葡萄糖作为稀释溶媒仅能稳定 1 h,因此本研究选用生理盐水作为溶媒,所得结果与该文献报道的基本一致。而本实验结果揭示,DLE 分散液至少在 24 h 内,其药物含量、pH 值和粒径保持不变,稀释稳定性明显优于 TAX,可大大提高临床使用的安全性。

TAX 以表面活性剂吐温-80 作为药物溶媒,有文献报道,吐温-80 易引起休克、呼吸困难、低血压、血管性水肿、风疹等严重的过敏反应及溶血,因而限制了其临床应用。DLE 因不含任何易导致过敏的表面活性剂,进一步提高了其用药安全性。DLE 具有载药量高、安全性好、稳定性好的特点。相信随着对 DLE 研究的深入,该制剂有望成为一种新型的安

全有效的多西他赛注射制剂。

#### 【参考文献】

- [1] 元英进,葛志强,冯霞.抗癌新药紫杉醇和多烯紫杉醇[M].北京:化学工业出版社,2002:5-10.
- [2] 张先林.抗肿瘤药多西紫杉醇制剂的应用研究近况[J].药学进展,2006,30(11):516-517.
- [3] 朱雷,沈琦.多西他赛注射液制备及质量控制[J].西北药学杂志,2010,25(2):121-123.
- [4] Baker SD, Zhao M, He P, et al. Simultaneous analysis of docetaxel and the formulation vehicle polysorbate 80 in human plasma by lipid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. Analyt Biochem, 2004, 324:276-284.
- [5] 张晓庆,刘明忠,张利斌.注射用多西他赛与不同溶媒配伍稳定性的研究[J].药学服务与研究,2007,7(2):150-151.
- [6] Jing X, Deng L, Gao B, et al. A novel polyethylene glycol mediated lipid nanoemulsion as drug delivery carrier for paclitaxel [J/OL]. Nanomedicine, (2013-08-20)[2013-11-26]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2013.07.018>.
- [7] Han J, Davis SS, Papandreou C, et al. Design and evaluation of an emulsion vehicle for paclitaxel I physicochemical properties and plasma stability [J]. Pharm Res, 2004, 21(9):1573-1580.

[收稿日期] 2013-11-26 [修回日期] 2014-03-16

[本文编辑] 李睿旻