

阿戈美拉汀治疗首发抑郁症的临床效果

马素杰,王润泽,马元业

(天水市第三人民医院,甘肃 天水 741000)

【摘要】 目的 观察阿戈美拉汀治疗首发抑郁症的有效性及其安全性。方法 将 76 例首发抑郁症患者按照随机数字表法分为阿戈美拉汀组和氟西汀组各 38 例,分别以阿戈美拉汀 25~50 mg/d 和氟西汀 20~40 mg/d 治疗,两组均治疗 6 周。分别于治疗前及治疗第 1、2、4、6 周末采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17)评定临床疗效,于治疗 6 周末采用副反应量表(TESS)评定药物的安全性。结果 阿戈美拉汀组有效率为 86.84%,氟西汀组有效率为 84.21%,两组差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗第 1、2 周末,阿戈美拉汀组 HAMD-17 总评分及焦虑/躯体化、睡眠障碍因子评分均低于氟西汀组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。治疗 6 周末,两组 TESS 评分比较差异无统计学意义[[2.92±2.11]分 vs. (3.42±2.13)分 $P>0.05$]。结论 阿戈美拉汀对首发抑郁症的疗效较好、安全性较高,尤其适用于伴有焦虑、失眠的抑郁症患者。

【关键词】 阿戈美拉汀; 氟西汀; 首发抑郁症

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.04.007

Efficacy of agomelatine in treatment for patients with first - episode depression

MA Su - jie ,WANG Run - ze ,MA Yuan - ye

(The Third Hospital of Tianshui ,Tianshui 741000 ,China)

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and safety of agomelatine in treatment for patients with first - episode depression. **Methods** A total of 76 patients with first - episode depression were randomly divided into agomelatine group (38 cases treated with agomelatine 25 ~ 50 mg/d) and fluoxetine group (38 cases treated with fluoxetine 20 ~ 40 mg/d) for 6 weeks. The Hamilton Depression Scale - 17 item (HAMD - 17) was used to evaluate the clinical efficacy before treatment and at the 1st , 2nd , 4th and 6th weekend of treatment , and the adverse reactions were assessed with the Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) at the 6th weekend of treatment. **Results** The effective rate of agomelatine group was 86.84% , while the fluoxetine group was 84.21% . There was no statistical significance between the two groups ($P>0.05$) . The total score of HAMD - 17 , score of anxiety/somatization and sleep disorder in agomelatine group were lower than those of fluoxetine group at the 1st and 2nd weekend of treatment ($P<0.05$) . At the 6th weekend of treatment , there was no significant difference in the TESS scores of the two groups. **Conclusion** Agomelatine is effective and safe in treatment for first - episode depression , especially suitable for patients with anxiety and insomnia symptoms.

【Key words】 Agomelatine; Fluoxetine; First - episode depression

抑郁症是一种常见的心境障碍,可由各种原因引起,以显著而持久的、与处境不相称的心境低落为主要特征,部分病例有明显的焦虑和运动性激越。抑郁症对个体的身心健康、社会交往、职业能力及躯体活动有显著影响^[1]。目前绝大多数抗抑郁药仍是围绕单胺类递质进行研发,作用于单胺系统的抗抑郁药虽然有一定疗效,但仍不尽人意,临床治愈率总体不到 70%^[2],且起效慢、部分患者疗效差、长期服用可能出现不良反应等,在治疗方面存在很大的改进空间^[3-4]。近年来随着对生物节律及其生物学机制的了解,发现生物节律紊乱可能是抑郁症的病理机制之一。阿戈美拉汀是新近在我国上市的抗抑郁药,其作用机制突破了传统的单胺递质系统作用,是第一个靶向褪黑素的抗抑郁药,其药理作用是通

过对褪黑素受体(melatonin receptor) MT₁ 和 MT₂ 激动和 5 - 羟色胺 2c (5 - HT_{2c}) 受体拮抗的协同作用,使抑郁症患者紊乱的生物节律恢复同步化,从而发挥抗抑郁作用^[5];另外,通过其对 5 - HT_{2c} 受体的拮抗作用,可增强前额叶皮质多巴胺和去甲肾上腺素的神经传递,促进神经再生,改善抑郁状态^[6]。国内关于阿戈美拉汀治疗抑郁症的报道较少,国外相关研究较多,有研究表明阿戈美拉汀抗抑郁的疗效与氟西汀、依他普仑相当^[6-7]。但也有研究结果显示,阿戈美拉汀治疗抑郁症的有效率与痊愈率高于氟西汀,研究结果不一致^[8]。为探讨新型抗抑郁药阿戈美拉汀对首发抑郁症的治疗效果,本研究对首发抑郁症患者进行对比治疗研究,观察其疗效及不良反应,为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2014 年 11 月 - 2015 年 7 月在天水市第三人民医院就诊的门诊和住院首发抑郁症患者。入组标准: ①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD - 10) 抑郁发作诊断标准; ②首次发作, 参加本研究前 2 周内未服用任何抗抑郁药、抗精神病药、心境稳定剂及改善情绪的中成药; ③性别不限, 年龄 18 ~ 59 岁; ④汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale - 17 item, HAMD - 17) 评分 ≥ 17 分。排除标准: ①器质性精神障碍者; ②精神活性物质与非成瘾性物质所致精神障碍者; ③严重躯体疾病者; ④既往有过敏史者; ⑤孕妇及哺乳期女性; ⑥有自杀倾向者。符合入组标准且不符合排除标准的患者共 76 例, 其中男性 35 例, 女性 41 例, 年龄 18 ~ 59 岁。采用随机数字表法将患者分为两组: 阿戈美拉汀组 38 例, 其中男性 15 例, 女性 23 例; 年龄 18 ~ 55 岁, 平均(34.83 \pm 11.56) 岁; 平均病程(2.88 \pm 2.48) 月; HAMD - 17 评分(24.22 \pm 2.42) 分; 氟西汀组 38 例, 其中男性 18 例, 女性 20 例; 年龄 18 ~ 59 岁, 平均(35.27 \pm 11.07) 岁; 平均病程(2.65 \pm 2.33) 月; HAMD - 17 评分(24.04 \pm 2.01) 分。两组性别、年龄、病程及治疗前 HAMD - 17 总评分经 χ^2 检验或 t 检验差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。患者或家属均签署知情同意书。本研究经天水市第三人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

阿戈美拉汀组以阿戈美拉汀(阿美宁, 25 mg/片, 江苏豪森药业股份有限公司) 治疗, 起始剂量 25 mg/晚, 根据病情在 2 周内可加至 50 mg/晚; 氟西汀组给予氟西汀(奥麦伦, 20 mg/片, 上海中西制药有限公司) 治疗, 起始剂量 20 mg/d, 每天早晨

顿服, 根据病情在 2 周内可加至 40 mg/d。两组均治疗 6 周。治疗期间不再给予其他药物。

1.2.2 疗效及安全性评定

采用 HAMD - 17 评估抑郁的严重程度。该量表包括 7 类因子: 焦虑/躯体化, 体重, 认知障碍, 日夜变化, 阻滞, 睡眠障碍, 绝望感。根据 HAMD - 17 总评分减分率评定疗效: 减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈, $50\% \leq$ 减分率 $< 75\%$ 为显著好转, $25\% \leq$ 减分率 $< 50\%$ 为好转, 减分率 $< 25\%$ 为无效。有效率 = (痊愈患者数 + 显著好转患者数 + 好转患者数) / 该组患者总数 $\times 100\%$ 。减分率 = (治疗前总评分 - 治疗后总评分) / 治疗前总评分 $\times 100\%$ 。采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 评定药物的安全性。

分别于治疗前及治疗第 1、2、4、6 周末进行 HAMD - 17 评定, 治疗第 6 周末进行 TESS 评定。量表评定由本院从事精神科工作 5 年以上的两名主治医师完成, 在研究开始前一月对量表评定者进行评估工具的一致性培训, Kappa 值 = 0.85。所有患者均统一在专门的安静房间内量表评定, 施测者与患者面对面以问答的方式进行评定, 两个量表评定共耗时约 30 min。

1.3 统计方法

采用 SPSS18.0 进行统计分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验, 计数资料用百分比描述, 两组比较采用 χ^2 检验。两组在治疗不同时间点的量表评分比较采用具有一个重复测量的两因素协方差分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组整体疗效评价

治疗 6 周后, 阿戈美拉汀组有效率为 86.84%, 氟西汀组为 84.21%, 两组有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组有效率比较

组 别	例 数(%)					有效率
	疗效:	痊愈	显著好转	好转	无效	
阿戈美拉汀组($n = 38$)		10(26.32)	14(36.84)	9(23.68)	5(13.16)	86.84%
氟西汀组($n = 38$)		9(23.68)	13(34.21)	10(26.32)	6(15.79)	84.21%

2.2 两组 HAMD-17 评分比较

两组 HAMD-17 总评分在治疗第 1 周末均开始下降, 治疗后各时点两组 HAMD-17 总评分均低于治疗前, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。两组同期比

较, 治疗第 1、2 周末, 阿戈美拉汀组 HAMD-17 总评分及焦虑/躯体化、睡眠障碍因子评分均较氟西汀组低, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05); 而在阻滞、体重、日夜变化、认知障碍及绝望感方面, 治疗后两组差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 2。

表 2 两组 HAMD-17 及其各因子评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	HAMD-17 评分			
		总评分	焦虑/躯体化	睡眠障碍	阻滞
阿戈美拉汀组 ($n=38$)	治疗前	24.22 ± 2.42	9.33 ± 1.52	1.37 ± 1.01	7.30 ± 1.35
	治疗 1 周末	19.81 ± 2.44 ^{ab}	7.63 ± 1.33 ^{ab}	0.93 ± 0.92 ^{ab}	6.00 ± 1.27 ^a
	治疗 2 周末	15.26 ± 2.18 ^{ab}	6.07 ± 1.36 ^{ab}	0.52 ± 0.58 ^{ab}	4.78 ± 1.50 ^a
	治疗 4 周末	11.70 ± 3.66 ^a	4.96 ± 1.43 ^a	0.48 ± 0.75	3.37 ± 1.67 ^a
	治疗 6 周末	7.26 ± 4.59 ^a	3.00 ± 1.88 ^a	0.19 ± 0.40	2.33 ± 1.62 ^a
氟西汀组 ($n=38$)	治疗前	24.04 ± 2.01	9.62 ± 1.10	1.23 ± 0.82	7.04 ± 1.22
	治疗 1 周末	21.15 ± 2.33 ^a	8.42 ± 1.36 ^a	1.42 ± 0.64 ^a	6.08 ± 1.26
	治疗 2 周末	16.92 ± 2.88 ^a	6.85 ± 1.38 ^a	0.88 ± 0.65 ^a	5.15 ± 0.88
	治疗 4 周末	12.90 ± 3.25 ^a	5.65 ± 1.41 ^a	0.23 ± 0.43	4.04 ± 1.00
	治疗 6 周末	9.27 ± 4.48 ^a	3.73 ± 1.91 ^a	0.21 ± 0.33	2.85 ± 1.43

组别	时间	HAMD-17 评分			
		体重	日夜变化	认知障碍	绝望感
阿戈美拉汀组 ($n=38$)	治疗前	0.82 ± 0.22	0.44 ± 0.51	5.78 ± 1.05	2.40 ± 0.21
	治疗 1 周末	0.76 ± 0.50	0.41 ± 0.50	5.26 ± 0.98 ^a	1.98 ± 0.55
	治疗 2 周末	0.46 ± 0.24	0.39 ± 0.58	3.70 ± 1.07 ^a	1.42 ± 0.28 ^a
	治疗 4 周末	0.39 ± 0.19	0.19 ± 0.39	2.63 ± 1.31 ^a	0.89 ± 0.39 ^a
	治疗 6 周末	0.25 ± 0.11	0.15 ± 0.36	1.78 ± 1.28 ^a	0.55 ± 0.27 ^a
氟西汀组 ($n=38$)	治疗前	0.89 ± 0.37	0.35 ± 0.56	5.85 ± 1.01	2.35 ± 0.36
	治疗 1 周末	0.81 ± 0.77	0.31 ± 0.47	5.08 ± 1.32 ^a	2.15 ± 0.17
	治疗 2 周末	0.47 ± 0.50	0.27 ± 0.53	4.19 ± 1.10 ^a	1.54 ± 0.59 ^a
	治疗 4 周末	0.30 ± 0.21	0.19 ± 0.49	3.15 ± 1.01 ^a	0.92 ± 0.43 ^a
	治疗 6 周末	0.22 ± 0.46	0.15 ± 0.46	2.42 ± 1.58 ^a	0.75 ± 0.33 ^a

注: 两组治疗前后比较, ^a $P < 0.05$; 治疗后两组同期比较, ^b $P < 0.05$

2.3 两组不良反应比较

研究期间, 阿戈美拉汀组共发生不良反应 14 例 (36.84%), 氟西汀组发生不良反应 16 例 (42.11%), 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组的主要不良反应有: 口干、嗜睡、失眠、便秘、头痛、恶心、脉率异常等, 经 χ^2 检验两组不良反应类型差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。阿戈美拉汀组出现焦虑不安 2 例、失眠 3 例, 氟西汀组分别为 10 例和 11 例, 差异均有统计学意义 ($P = 0.01, 0.02$)。研究中未出现有临床意义的实验室

改变。治疗 6 周末, 两组 TESS 评分差异无统计学意义 [(2.92 ± 2.11) 分 vs. (3.42 ± 2.13) 分, $P > 0.05$]。

3 讨论

阿戈美拉汀作为褪黑素受体激动药和 5-羟色胺受体的拮抗药, 可对受到破坏的生物周期节律和睡眠觉醒周期进行调节, 从而起到抗抑郁与抗焦虑的作用^[9]。该药不直接影响中枢神经元对 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺的摄取, 也不与肾上腺素能、胆碱能以及多巴胺受体结合, 因此与现有的抗抑

郁药相比可能具有更高的安全性^[8,10-11];此外,该药还有增加海马体神经再生的作用,可通过影响谷氨酸的释放和糖皮质激素受体基因的表达等发挥神经保护作用,且无患者撤药反应症状,这些优势使得阿戈美拉汀的临床应用得到了广泛的关注^[12]。但目前阿戈美拉汀在国内还没有得到广泛应用,关于阿戈美拉汀与其他抗抑郁药的对照研究很少,参考资料较匮乏。国外研究结果显示,阿戈美拉汀治疗抑郁症具有较好的疗效及安全性^[13-15],其疗效与氟西汀、文拉法辛等相当。本研究以氟西汀为对照进行研究后发现,其疗效与氟西汀相当,两者有效率分别为 86.84% 和 84.21%,与国外研究结果基本一致。邓兆安等^[16]认为其作用机制可能为通过改善抑郁症患者的睡眠及昼夜节律紊乱而发挥作用,并可能对抑郁情绪有改善作用。

本研究结果显示,在治疗第 1、2 周末,阿戈美拉汀组 HAMD-17 总评分及焦虑/躯体化、睡眠障碍因子评分均低于氟西汀组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),提示阿戈美拉汀能够有效缓解抑郁症患者的抑郁及其伴发的焦虑和失眠症状,且其疗效可能优于氟西汀,与国外研究结果基本一致^[13]。阿戈美拉汀的起效原因可能与药物对失眠的改善作用以及能使患者快速恢复其较好的日间功能有关^[6]。本研究中,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,且不良反应均较轻,未出现严重不良反应和脱落病例。

综上所述,阿戈美拉汀治疗首发抑郁症疗效与氟西汀相当;在改善抑郁症伴发的焦虑和失眠方面优于氟西汀,尤其适合伴焦虑和失眠的抑郁症患者。本研究的不足之处是未能进行双盲对照研究,不排除假阳性或假阴性的可能。另外,本研究样本量较小,有待进一步扩大样本量,延长药物观察时间,对药物的疗效和安全性进行深入探讨。

参考文献

- [1] 郝伟. 精神科疾病临床诊疗规范教程[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 223-225.
- [2] 李凌江. 抑郁症的功能磁共振成像诊断标记研究与临床应用前景[J]. 中华精神科杂志, 2015, 48(2): 65-67.
- [3] Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report

- based on a review of evidence[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007, 10(Suppl 1): S1-207.
- [4] Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 110(2): 135-370.
 - [5] 杨志, 迟强, 梁中山. 阿戈美拉汀与文拉法辛治疗抑郁症的临床对照研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(4): 356-357.
 - [6] 戴雯姬, 司天梅. 阿戈美拉汀的药理机制及临床疗效[J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(3): 193-198.
 - [7] 宋林, 刘耀, 王凌, 等. 阿戈美拉汀治疗抑郁症急性期疗效的系统评价[J]. 中国药房, 2015, 26(27): 3819-3822.
 - [8] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 45-49.
 - [9] Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2011, 26(5): 252-262.
 - [10] Kennedy SH, Avedisova A, Giménez-Montesinos N, et al. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25-50 mg) in patients with major depressive disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(4): 553-563.
 - [11] Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 306(3): 954-964.
 - [12] 吕志强, 杨建云, 肖炳坤, 等. 褪黑素能类药物研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2013, 40(2): 162-166.
 - [13] Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28(3): 329-333.
 - [14] Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, et al. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline[J]. *CNS Spectr*, 2013, 18(3): 163-170.
 - [15] Guaiiana G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(12): CD008851.
 - [16] 邓兆安, 胡建. 褪黑素与抑郁症关系的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2013, 13(6): 565-568.

(收稿日期: 2015-12-18)

(本文编辑: 唐雪莉)