

[文章编号] 1007-7669(2013)04-0319-05

## 文拉法辛缓释片与缓释胶囊治疗抑郁症的随机、双盲、对照研究

彭代辉, 黄佳, 李则挚, 王勇, 陈俊, 洪武, 苑成梅, 易正辉,  
王志阳, 胡莺燕, 吴志国, 曹岚, 方贻儒  
(上海交通大学医学院附属精神卫生中心 心境障碍科, 上海 200030)

[关键词] 抑郁症; 随机对照试验; 文拉法辛; 迟效制剂

[摘要] 目的 比较文拉法辛缓释片和缓释胶囊治疗抑郁症的有效性和安全性。方法 以文拉法辛缓释胶囊为阳性对照, 采用随机、双盲双模拟、对照研究。抑郁症患者 74 例随机分成缓释片组 ( $n = 38$ ) 和缓释胶囊组 ( $n = 36$ ), 所有患者入组后的前 4 d 每日早餐后顿服 1 片 (粒) 文拉法辛 (75 mg) 和模拟药, 第 5 日开始顿服 2 片 (粒) 文拉法辛 (150 mg) 和模拟药。分别在基线期和治疗第 1、2、3、4、6、8 周末对患者进行汉密尔顿抑郁量表 17 项 (HAMD-17)、疼痛视觉模拟评分自评量表评估。以首次出现 HAMD-17 减分率大于 50% 为观察终点绘制生存曲线, 比较两组在首次起效时间上的差异。结果 文拉法辛缓释片组和缓释胶囊组各有 27 例和 26 例完成 8 周随访。缓释片组的有效率为 71%, 痊愈率为 66%; 缓释胶囊组有效率为 67%, 痊愈率为 61%, 两组间无显著差异 ( $P > 0.05$ )。两组间首次起效时间、对疼痛的有效率均无显著差异 ( $P > 0.05$ )。缓释片组不良事件发生率为 29%, 缓释胶囊组为 39%, 组间无显著差异 ( $P > 0.05$ )。结论 文拉法辛缓释片对抑郁症状及伴发疼痛的总体疗效及安全性均与缓释胶囊相当。

[中图分类号] R971 [文献标志码] A

### A randomized double-blind controlled clinical trial of venlafaxine sustained-release tablets vs. sustained-release capsules in treatment of major depression disorder

PENG Dai-hui, HUANG Jia, LI Ze-zhi, WANG Yong, CHEN Jun, HONG Wu, YUAN Cheng-mei, YI Zheng-hui, WANG Zhi-yang, HU Ying-yan, WU Zhi-guo, CAO Lan, FANG Yi-ru  
(Division of Mood disorders, Shanghai Mental Health Centre, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, SHANGHAI 200030, China)

[KEY WORDS] depressive disorder; randomized controlled trial; venlafaxine; delayed-action preparation

[ABSTRACT] AIM To compare the efficiency and safety of venlafaxine sustained-release tablets with sustained-release capsules in treatment of major depression disorder. METHODS The study was a double-blinded randomized controlled trial using venlafaxine sustained-release capsules as a positive control. Totally 74 depression patients were enrolled and divided into sustained-release tablets group ( $n = 38$ ) and sustained-

[收稿日期] 2011-12-13 [接受日期] 2012-11-12

[基金项目] 国家高科技研究发展计划 (2006AA02Z430), “重大新药创制”科技重大专项 (2008ZX09312)

[作者简介] 彭代辉, 男, 副主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 主要从事心境障碍的基础与临床研究, E-mail: pdhsh@126.com

[责任作者] 方贻儒, E-mail: yirufang@yahoo.com.cn

release capsules group ( $n = 36$ ). All patients were given one tablet (capsule) of venlafaxine (75 mg) or placebo after breakfast in the first 4 days. From the 5th day, the dosage were increased to 2 tablets (capsules) in both groups and lasted until the end of 8th week. Hamilton's depression scale-17 (HAMD-17) and pain visual analogue scale self-rating scale were tested at baseline time and week 1, 2, 3, 4, 6, 8 of the treatment. The initial appearance of reduction rate of HAMD-17  $> 50\%$  was taken as end point to make survival curves, then the differences of acting times between the two groups were analyzed. RESULTS There were 27 and 26 patients finished the 8-week treatment in venlafaxine sustained-release tablets group and sustained-release capsules group, respectively. The response rate and cure rate of the sustained-release tablets group was 71% and 66% respectively, and that of the sustained-release capsules group was 67% and 61% respectively, with no significant differences between the two groups ( $P > 0.05$ ). There were no significant differences in the acting time and the response rate of pain between the two groups ( $P > 0.05$ ). The adverse event rate in the venlafaxine sustained-release tablets group and sustained-release capsules group was 29% and 39% respectively, with no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSION The general effectiveness on depression symptoms and accompanied pain symptoms of venlafaxine sustained-release tablets were equal to those of venlafaxine sustained-release capsules, and the same as their safety.

抑郁症的核心临床表现为心境低落, 患者常伴发躯体化症状, 可涉及各系统器官, 其中早醒、食欲减退、体重下降、性欲减退等生物学特征有助于诊断<sup>[1,2]</sup>。临床对于抑郁症患者伴发躯体不适和(或)疼痛等表现的正确诊治率较低<sup>[3]</sup>。研究证实, 5-羟色胺(5-HT)水平下降与躯体不适及疼痛阈值的降低相关, 躯体不适和疼痛属于躯体化症状的, 抑郁症状缓解后伴发的躯体化症状常随之缓解<sup>[4]</sup>。5-HT和去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(SNRIs)类抗抑郁药的代文拉法辛(venlafaxine), 为特殊的双重作用机制, 是5-HT再摄取的强抑制剂, 在中等剂量( $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )时还可以抑制NE再摄取, 中等剂量的文拉法辛适用于抑郁症<sup>[5]</sup>, 同时可提高疼痛阈值, 可以有效治疗持续性躯体形式疼痛障碍<sup>[6]</sup>。

文拉法辛缓释胶囊自1993年起在国内外运用, 资料显示该药对于抑郁症状起效快、不良反应少, 对疼痛等躯体化症状治疗效果较好<sup>[7,8]</sup>。文拉法辛缓释胶囊的患者依从性好, 安全性高, 有利于患者的全程治疗, 还适用于儿童、老年等特殊患病人群<sup>[9]</sup>。研究显示国产文拉法辛速释片存在药效不稳定、服药程序复杂等问题, 且和进口缓释片以及经典选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)类抗抑郁药氟西汀相比较, 其成本-效果比值并不占优势<sup>[10-12]</sup>, 使其临床应用受到了限制。国产文拉法辛缓释片弥补了速释片药效学的不足, 但是目前关于国产文拉法辛缓释片治疗抑郁症的疗效和安全性的研究尚缺。本研究选取门诊中、重度

抑郁症患者为研究对象, 以文拉法辛缓释片与文拉法辛缓释胶囊进行随机、双盲、对照随访, 评价文拉法辛缓释片治疗抑郁症的有效性和安全性。病例选择 研究对象为2008年12月至2009年9月就诊于上海交通大学医学院附属精神卫生中心心境障碍科的门诊或住院患者, 入组前均签署书面知情同意。入组标准: (1)符合国际疾病分类(ICD-10)有关抑郁发作的诊断标准; (2)年龄18~70岁, 男女不限; (3)筛查和基线的汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17)评分 $\geq 17$ 分。排除标准: (1)有严重自杀倾向者; (2)伴有严重的或不稳定的心、肝、肾、内分泌、血液等内科疾病者; (3)有癫痫病史者, 儿童期高热惊厥除外; (4)1年内有酒精和药物依赖者; (5)继发于其他精神疾病或躯体疾病的抑郁发作; (6)哺乳期、妊娠或有可能在试验期间怀孕及使用避孕药的妇女; (7)有过敏史者; (8)心电图结果有临床意义的异常或实验室结果异常(肝功能超过正常值上限1.5倍); (9)在30d内参加过其他药物临床试验者; (10)无人监护或不能按医嘱服药者; (11)基线的HAMD-17评分与筛查时相比, 减分率 $\geq 25\%$ 者。

分组与给药 本研究以盐酸文拉法辛缓释片(商品名:博乐欣, 成都康弘药业集团股份有限公司生产, 规格:每片75mg, 批号:081001)为研究药物, 以盐酸文拉法辛缓释胶囊(商品名:怡诺思, 惠氏制药有限公司生产, 规格:每粒75mg, 批号:086132)作为对照, 采用随机、双盲设计。

共筛查出 77 人符合入组要求, 其中 3 人撤除知情同意书, 74 人进入随机双盲试验, 由研究助理根据患者入组顺序对应随机数字表取得相应随机号, 随机进入文拉法辛缓释片组和文拉法辛缓释胶囊组, 并且发放与随机编号对应的药物。所有药物均采用双模拟包装, 每盒药物包括 75 mg 文拉法辛缓释片与模拟胶囊或 75 mg 文拉法辛缓释胶囊与模拟片各 1 瓶, 服药时等剂量服用 2 瓶药物。服药剂量: 前 4 d 于每日早餐后顿服 1 片(粒)药物及 1 片(粒)模拟药, 至第 5 日开始顿服 2 片(粒)药物及 2 片(粒)模拟药, 共服药 8 周。分别于基线和第 1、2、3、4、6、8 周末进行随访。

**观察指标** 采用 HAMD-17 评估患者的抑郁症状, 量表评定由研究医生独立完成, 所有研究医生均取得主治及以上资质。以减分率  $\geq 50\%$  判断为有效, 并以治疗后 HAMD-17 评分  $\leq 7$  分为痊愈。HAMD-17 减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分  $\times 100\%$ 。采用视觉模拟疼痛量表 (VISA-P) 评估患者疼痛状况, 以程度疼痛缓解率  $\geq 50\%$  为疼痛缓解。疼痛程度缓解率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分  $\times 100\%$ 。

**统计学分析** 采用 SPSS 17.0 进行数据录入和统计分析, 数据分析采用 ITT (意向性治疗分析) 方案。数据录入由双人独立录入, 录入完成后交叉核对。符合正态分布的资料采用两独立样本  $t$  检验比较组间差异, 不符合正态分布的进行对数转换, 若转换后仍不符合正态性, 则采用非参数检验。采用  $\chi^2$  检验比较两组间性别构成、有效率、痊愈率等。假设检验均采用双侧检验, 取  $\alpha = 0.05$ 。

## 结果

**1 两组一般资料** 缓释片组纳入研究 38 例, 脱落 11 例, 脱落原因分别为: 药物不良反应 (1 例)、患者或家属认为无效或恶化 (3 例)、失访 (5 例)、拒绝治疗 (1 例) 和其他原因 (1 例); 缓释胶囊组纳入研究 36 例, 脱落 10 例, 脱落原因分别为: 药物不良反应 (3 例)、患者或家属认为无效或恶化 (3 例)、失访 (1 例)、拒绝治疗 (3 例)。缓释片组 27 例、缓释胶囊组 26 例完成 8 周随访。两组性别构成、年龄、首次发病年龄、本次症状持续时间以及婚姻状况、药物治疗史和完成率均无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 组间具有可比性, 见表 1。

**2 两组疗效比较** 8 周治疗后缓释片组治疗有效 27 例, 痊愈 25 例, 有效率 71%, 痊愈率 66%; 缓

表 1 两组患者一般资料比较

项目	文拉法辛缓释胶囊组 ( $n = 36$ )	文拉法辛缓释片组 ( $n = 38$ )
年龄/岁	41.92 $\pm$ 13.69	39.75 $\pm$ 13.79
性别/例		
男	17	12
女	19	26
婚姻状况/例		
单身	9	14
已婚	25	21
其他	2	3
首次发作年龄/岁	36.44 $\pm$ 12.67	33.44 $\pm$ 12.98
首次住院年龄/岁	51.29 $\pm$ 11.91	42.30 $\pm$ 14.54
本次发作时程/月	6.48 $\pm$ 10.52	5.96 $\pm$ 11.27
本次发作诱因/例		
有	17	22
无	19	16
既往是否接受药物治疗/例		
是	8	9
否	28	29
入组病例/例	36	38
脱落病例/例	10	11
完成率/%	72	71

经  $t$  检验或  $\chi^2$  检验, 两组间均  $P > 0.05$

释胶囊组治疗有效 24 例, 痊愈 22 例, 有效率 67%, 痊愈率 61%, 两组间无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

**3 两组 HAMD-17 评分比较** 两组基线 HAMD-17 评分无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 每个随访时点 HAMD-17 总分组间比较显示两组在治疗第 6 周时 HAMD-17 总分存在显著差异 ( $P < 0.05$ ), 其余各个观察时点的 HAMD-17 总分均无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组治疗前后 HAMD-17 评分比较

时间	文拉法辛缓释胶囊组 ( $n = 36$ )	文拉法辛缓释片组 ( $n = 38$ )	$\bar{x} \pm s$	$P$ 值
治疗前	23.47 $\pm$ 3.87	23.58 $\pm$ 3.87		0.906
治疗 1 周末	20.63 $\pm$ 4.31	19.03 $\pm$ 5.77		0.198
治疗 2 周末	17.03 $\pm$ 5.20	15.06 $\pm$ 4.34		0.103
治疗 3 周末	14.06 $\pm$ 5.61	12.29 $\pm$ 4.04		0.155
治疗 4 周末	9.21 $\pm$ 4.15	8.48 $\pm$ 3.47		0.473
治疗 6 周末	7.33 $\pm$ 4.76	4.89 $\pm$ 2.38		0.022
治疗 8 周末	5.73 $\pm$ 4.82	3.78 $\pm$ 2.04		0.065

**4 两组抑郁症状首次起效率比较及生存分析结果** 以首次起效 (HAMD-17 总分减分率大于 50% 作为起效的指标) 为观察终点做生存分析比较, 绘制生存曲线, 缓释片组从治疗第 1 周开始起效 (2 例), 缓释胶囊组从第 2 周开始起效, 两组的起效高峰均为 3 ~ 4 周, 6 周之后起效率均无变化, log-Rank 检验结果  $P = 0.553$ , 提示两组间首次起效时间和各时间的累积起效率差异无显著意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 1。

**5 两组疼痛症状缓解率比较** 基线时缓释片组疼

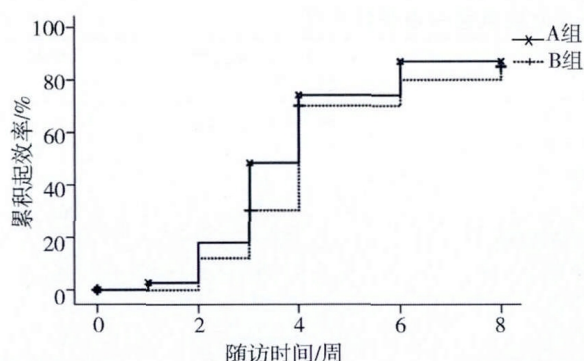


图 1 两组间首次起效生存分析结果 A 组: 文拉法辛缓释片组, B 组: 文拉法辛缓释胶囊组

痛的发生率为 26% (10 例), 缓释胶囊组为 19% (7 例), 组间无显著差异 ( $P > 0.05$ )。治疗 8 周之后, 缓释片组有 1 例患者疼痛没有得到有效缓解, 表现为胃痛和背痛; 缓释胶囊组所有的患者疼痛均得到有效缓解, 见表 3。

表 3 两组疼痛视觉模拟评分自评量表各项情况及治疗效果比较

项目	文拉法辛缓释胶囊组 (n = 36)	文拉法辛缓释片组 (n = 38)	P 值
<b>总体疼痛</b>			
发生	7 (19)	10 (26)	0.583
治疗后缓解	7 (100)	9 (90)	1.000
<b>胃痛</b>			
发生	2 (5.6)	9 (24)	0.047
治疗后缓解	2 (100)	8 (89)	1.000
<b>背痛</b>			
发生	7 (19)	7 (18)	1.000
治疗后缓解	7 (100)	6 (86)	1.000
<b>胸痛</b>			
发生	4 (11)	7 (18)	0.517
治疗后缓解	4 (100)	7 (100)	1.000
<b>四肢关节</b>			
发生	3 (8)	5 (13)	0.712
治疗后缓解	3 (100)	5 (100)	1.000

6 安全性评价 与药物相关的不良事件主要表现为便秘、恶心、呕吐、胃肠道不适、口干、血压升高、头晕、心慌以及性功能障碍。缓释片组有 11 例发生不良事件, 不良事件发生率 29%, 缓释胶囊组有 14 例发生不良事件, 不良事件发生率 39%, 两组不良事件发生率无显著差异 ( $P > 0.05$ )。讨论 文拉法辛属于苯乙胺类, 主要代谢产物为 O-去甲基文拉法辛, 文拉法辛及其活性代谢产物通过阻断单胺类的重摄取而发挥抗抑郁作用, 同时能减少腺苷-3', 5'-环化一磷酸 (cAMP) 的释放而引起单胺受体的下调, 而这种受体下调使文拉法辛具有抗抑郁快速、持续起效的特点<sup>[13, 14]</sup>。文拉法辛缓释片由片芯和包衣膜两部分组成, 片芯

包含药物和促渗透剂, 包衣膜是控速半渗透膜, 口服后胃肠道的水份单向透过半透膜进入片芯, 使膜内外存在渗透压差, 将药液以恒定速率压出释药孔, 使文拉法辛快速达到稳态血浓度。相同剂量的国产文拉法辛缓释片在价格上比进口文拉法辛缓释胶囊低 20%, 如果两者在疗效上无显著差异, 选择国产文拉法辛缓释片能够降低患者的部分经济负担。

本研究显示, 经过 8 周治疗, 文拉法辛缓释片与缓释胶囊的总体有效率及痊愈率均无统计差异, 缓释片的有效率达到 71%, 与国内研究相一致<sup>[14]</sup>, 痊愈率达到 66%。两组 HAMD-17 项总分均呈现线性下降的趋势, 且各观察时点 (除第 6 周) 差异均无显著意义, 提示文拉法辛缓释片对于患者总体抑郁症状具有稳定、持续的疗效, 且与缓释胶囊的疗效相一致。生存分析的结果支持了这个结论, 两组间首次起效时间不具有显著差异。但是从生存分析曲线上可以看出, 缓释片组的首次起效时间在绝对数值上相对要早于缓释胶囊组。

抑郁症伴发躯体化症状常表现为躯体不适和 (或) 疼痛等, 疼痛症状多位于胃部、胸背部及四肢关节等部位<sup>[1]</sup>。研究证实, 5-HT 水平下降与躯体不适及疼痛阈值的降低有一定的关联, 抑郁症状缓解后躯体化症状常随之缓解<sup>[4]</sup>。文拉法辛 5-HT 再摄取抑制和 NE 再摄取抑制的双重作用可以提高疼痛阈值, 可作为治疗持续性躯体形式疼痛障碍的有效药物<sup>[6]</sup>。本研究入组对象是中、重度抑郁症患者, 部分伴有疼痛症状, 经 8 周治疗之后, 文拉法辛缓释片组伴有疼痛的 9 例患者中, 有 1 例疼痛未得到有效缓解, 主要是胃痛和背痛; 缓释胶囊组 7 例伴有疼痛的患者, 疼痛均得到有效缓解。

文拉法辛对 M 胆碱受体、肾上腺素受体与组胺受体等几乎无亲和力, 也不抑制快速钠离子通道, 对副交感神经影响小, 较少引起直立性低血压等心血管反应, 也很少出现镇静、体重增加等不良反应, 具有较高的安全性, 本研究结果也证实了这一点。两组药物不良反应发生率及严重程度均无显著差异, 且不良反应发生率低, 主要表现为口干、便秘、恶心、呕吐与胃肠道不适、血压升高、头晕、心慌以及性功能障碍。

综上所述, 文拉法辛缓释片具有与缓释胶囊一致的对于抑郁症状的总体疗效, 以及对于伴发疼痛症状的总体疗效, 且不良反应较少, 是中、

重度抑郁症患者的治疗选择之一。由于本研究例数相对较少,脱落率相对较高(28%),故还需扩大样本量,控制脱落率,做进一步的研究分析。另外,本研究仅针对国产文拉法辛缓释片治疗抑郁症的疗效和安全性进行探讨,并未涉及经济学评估,在今后的研究中将关注经济学评价,为临床选择提供依据。

#### [参考文献]

- [1] KAUSTAV C, AJIT A, SANDEEP G, *et al.* Functional somatic complaints in depression: an overview [J]. *Asian J Psychiatr*, 2010, 3(3): 99-107.
- [2] NAKAO M, YANO E. Prediction of major depression in Japanese adults: somatic manifestation of depression in annual health examinations[J]. *J Affect Disord*, 2006, 90(1): 29-35.
- [3] BAIR MJ, ROBINSON RL, KATON W, *et al.* Depression and pain comorbidity: a literature review[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(20): 2433-2445.
- [4] AROLA HM, NICHOLLS E, MALLEEN C. Self-reported pain interference and symptoms of anxiety and depression in community-dwelling older adults: can a temporal relationship be determined?[J]. *Eur J Pain*, 2010, 14(9): 966-971.
- [5] BYMASTER FP, LEE TC, KNADLER MP. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression [J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(12): 1475-1493.
- [6] 周志明. 文拉法辛治疗持续性躯体形式疼痛障碍的对照研究[J]. *中国民康医学*, 2007, 19(11): 948-953.
- [7] BEGRÉ 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 Psychiatry* 2008, 23(3): 178-186 .
- [8] 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.
- [9] 刘炳文, 于发平, 王连珍. 文拉法辛国内临床研究概况[J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26(8): 616-619.
- [10] 刘金光, 克纳新. 两种剂型文拉法辛治疗抑郁症的药物成本与疗效分析[J]. *精神医学杂志*, 2011, 24(1): 52-53.
- [11] 尹海峰. 国产与进口文拉法辛治疗抑郁症的药物经济学分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(18): 1614-1615.
- [12] 杜 彪. 氟西汀与国产文拉法辛治疗抑郁症的循证药物经济学评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2009, 28(11): 860-862.
- [13] ELLINGROD VL, PERRY PJ. Venlafaxine: a heterocyclic antidepressant[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1994, 51(24): 3033-3046.
- [14] 陆 林, 黄明生, 孙学礼, 等. 国产万拉法新和阿米替林治疗抑郁症多中心双盲对照研究[J]. *河北精神卫生*, 1998, 11(3): 129-133.