

艾司西酞普兰与米氮平用于治疗老年抑郁症疗效与安全性的 Meta 分析

万盼婷 王萍 哈维超

(南京医科大学第二附属医院药学部 南京 210011)

摘要 目的:系统评价艾司西酞普兰与米氮平对老年抑郁症的疗效与安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library(2017 年第 1 期)、SinoMed、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,搜集有关艾司西酞普兰与米氮平治疗老年抑郁症的随机对照试验(RCTs),检索时限均为建库至 2018 年 1 月。由两名研究者独立筛选文献、提取资料并评价偏倚风险后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 5 个 RCTs,合计 294 例患者。Meta 分析结果显示,①治疗 6 周后艾司西酞普兰组与米氮平组患者总有效率的差异无统计学意义[OR = 0.94, 95% CI(0.43, 2.06), P = 0.87];治疗 1,2,4,6 周时,艾司西酞普兰组与米氮平组汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分的差异均无统计学意义(P > 0.05);②艾司西酞普兰在嗜睡、头痛/头昏、体重变化等药品不良反应的发生率均低于米氮平组,差异均有统计学意义[体重变化:RR = 0.36, 95% CI(0.14, 0.95), P = 0.04;嗜睡:RR = 0.16, 95% CI(0.06, 0.44), P = 0.0003;头痛/头昏:RR = 0.47, 95% CI(0.24, 0.91), P = 0.02],两组其余药品不良反应发生率的差异无统计学意义(P > 0.05)。**结论:**艾司西酞普兰与米氮平治疗老年抑郁症的疗效相当。在常见的药品不良反应中,米氮平易引起嗜睡、体重变化及头痛/头昏。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

关键词 艾司西酞普兰;米氮平;老年抑郁症;Meta 分析;随机对照试验

中图分类号:R971+.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)04-0223-05

Efficacy and Safety of Escitalopram Versus Mirtazapine for Senile Depression: A Meta-analysis

Wan Panting, Wang Ping, Ha Weichao

Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

ABSTRACT Objective:To assess the efficacy and safety of escitalopram and mirtazapine in senile depression. **Methods:**PubMed, Embase, Cochrane Library (2017 No. 1), SinoMed, CNKI, WanFang Data and VIP database were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of senile depression treated by escitalopram versus mirtazapine from inception to January 2018. Two researchers independently screened literatures, extracted data and assessed risk of bias of included studies. Then Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results:**Five RCTs involving 294 patients were included. The results of Meta-analysis showed that: ①There was no statistically significant difference in the efficacy of patients in the escitalopram group and the mirtazapine group after 6 weeks of treatment (OR = 0.94, 95% CI 0.43 to 2.06, P = 0.87). At the 1, 2, 4, 6 weeks of treatment, the Hamilton depression scale (HAMD) between the escitalopram group and the mirtazapine group were not statistically significant (P > 0.05). ②The incidence rate of three adverse drug reactions such as somnolence, headache/dizziness, weight change in the escitalopram group were lower than that of mirtazapine group, the difference was statistically significant (weight change: RR = 0.36, 95% CI 0.14 to 0.95, P = 0.04; somnolence: RR = 0.16, 95% CI 0.06 to 0.44, P = 0.0004; headache/dizziness: RR = 0.47, 95% CI 0.24 to 0.91, P = 0.03). **Conclusion:**The two groups have similar efficacy. In common adverse reactions, mirtazapine easily causes somnolence, weight change and headache/dizziness. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

KEY WORDS Escitalopram; Mirtazapine; Senile depression; Meta-analysis; Randomized controlled trial

据世界卫生组织统计,预计到 2020 年,抑郁症将成为仅次于冠心病的第 2 大疾病。包括我国在内,世界上许多国家正在进入老龄化社会,而老年抑

郁症的检出率也在逐步增加。据不完全统计,50% 的老年抑郁症会变成慢性抑郁症或反复发作性抑郁症^[1]。艾司西酞普兰是选择性 5-羟色胺(5-HT)再

基金项目:2016 年度南京医科大学科技发展基金面上项目(编号:2016NJMU030)

通讯作者:哈维超 Tel:(025)58509886 E-mail:53195187@qq.com

摄取抑制类抗抑郁药,米氮平是第一个去甲肾上腺素(NE)能及特异性5-HT能抗抑郁药(NaSSA),两者都为国内外现阶段治疗老年抑郁症的常用药。但国内尚缺少关于艾司西酞普兰与米氮平对比治疗老年抑郁症的疗效及药品不良反应发生率的系统评价。因此,本文通过Meta分析方法比较艾司西酞普兰和米氮平治疗老年抑郁症的疗效和安全性,以期为临床合理使用抗抑郁药提供证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCTs)。

1.1.2 研究对象 符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版(CCMD-3)中抑郁症的诊断标准,患者年龄≥60岁,性别不限;汉密尔抑郁量表(HAMD)评分≥18分^[2]。

1.1.3 干预措施 艾司西酞普兰组单用艾司西酞普兰,米氮平组单用米氮平。如患者正在服用其他抗抑郁药,需停药1周后再进行艾司西酞普兰和米氮平治疗;入睡困难者可加用苯二氮草类药物,不用其他抗精神药。

1.1.4 结局指标 ①本研究将疗效的判断标准定为6周后的总有效率、治愈率,判断依据为HAMD评分及减分率,减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%,HAMD减分率≥75%指示痊愈,HAMD减分率≥25%指示有效,HAMD减分率在25%以下指示无效,总有效率=(痊愈人数+有效人数)/患者总数×100%,治愈率=痊愈人数/患者总数×100%;②于治疗1,2,4,6周后HAMD评分评定艾司西酞普兰和米氮平起效快慢;③安全性指标为治疗6周后,典型药品不良反应的发生率。

1.2 排除标准

①回顾性分析文献;②不能提供有效数据用于综合分析的会议论文;③严重心、肝、肾等躯体疾病、药物过敏史、严重自杀意念和行为、药物和酒精依赖者;④非中英文文献。

1.3 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library(2017年第1期)、SinoMed、CNKI、WanFang Data和VIP数据库,查找图书与标准、年鉴等工具书补充获得相关文献,搜集有关艾司西酞普兰与米氮平治疗老年抑郁症的RCTs,检索时限均为建库至2018年1

月。中文检索词:艾司西酞普兰、米氮平、治疗、老年抑郁症;英文检索词:Escitalopram、Mirtaxapine、treatment、senile depression。

1.4 文献筛选及资料提取

由两名研究者独立进行文献筛选、提取资料并交叉核对,如遇分歧则进行讨论解决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。资料提取内容包括:①题目、文献出处、作者、发表日期;②研究对象的基本情况,采取干预措施;③各种药物疗效指标及药品不良反应指标,将每组总人数及事件发生人数进行分类提取。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价

由两名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果,如遇到分歧可通过讨论解决。纳入研究的偏倚风险评价采用Cochrane手册5.1.0推荐的RCT偏倚风险评价工具^[3]。

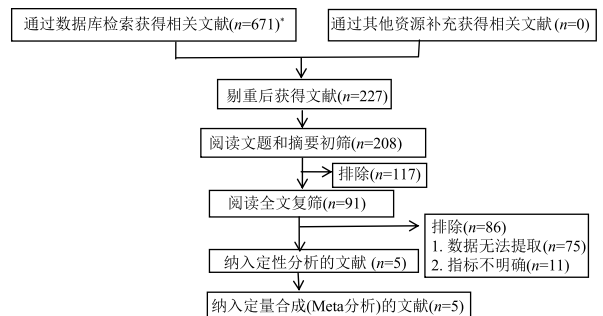
1.6 统计分析

采用RevMan 5.3软件进行统计分析。计量资料采用标准化均数差(SMD)为效应分析统计量,计数资料的效应分析统计量分别为比值比(OR)和风险比(RR),各效应量均提供95%的置信区间(CI)。采用Q检验分析研究异质性,并用I²来评价异质性大小。检验结果P>0.1,I²<50%时,采用固定效应模型,否则采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索得到文献671篇,其中英文文献305篇。经过阅读问题和摘要后排除与研究目的不相关的文献,初步纳入文献91篇,进一步阅读全文后排除不符合标准的研究,最后纳入符合标准研究的文献5篇^[4-8],均为中文文献。文献筛选流程及结果见图1。



注:*所检索的数据库及检出文献数:PubMed(n=141)、Embase(n=86)、the Cochrane Library(n=78)、SinoMed(n=108)、CNKI(n=101)、WanFang(n=82)、VIP(n=75)。

图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的一般特征和偏倚风险评价结果

所纳入的 5 个 RCTs, 共包括老年抑郁症患者 294 例, 其中艾司西酞普兰组 148 例, 米氮平组 146 例。陈浩等^[4]的研究由于分组前纳入了失访人数, 故表 1 中人数统计结果为 297 例, 实际完成研究人数为 294 例。见表 1。5 项研究未说明分配隐藏情况, 2 项研究报道有退出或失访情况, 并交代了具体原因, 见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 共纳入 5 项研究^[4~8], 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 治疗 6 周后, 艾司西酞普兰组与米氮平组总有效率的差异无统计学意义 [OR = 0.94, 95% CI (0.43, 2.06), P = 0.87], 见图 2。治疗 6 周后, 两组的总有效率相当。

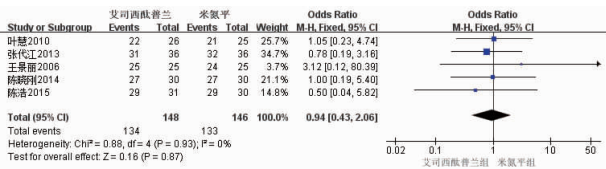


图 2 艾司西酞普兰组与米氮平组治疗 6 周后总有效率比较的 Meta 分析

2.3.2 治愈率 5 项研究^[4~8] 比较了治疗 6 周后治愈率, 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 艾司西酞普兰组与米氮平组治愈率的差异无统计学意义 [OR = 1.01, 95% CI (0.63, 1.62), P = 0.97], 见图 3, 提示治疗 6 周后两组治愈率相当。

2.3.3 HAMD 评分 5 项研究^[4~8] 均比较了治疗

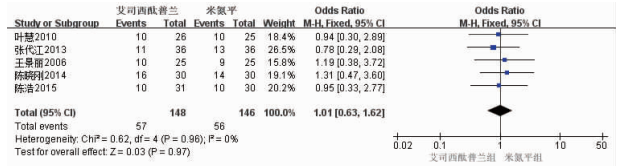


图 3 艾司西酞普兰组与米氮平组治疗 6 周后治愈率比较的 Meta 分析

1, 2, 4, 6 周时 HAMD 评分。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 治疗 1, 2 周时, 两组 HAMD 评分的差异均无统计学意义 [治疗 1 周: SMD = 0.01, 95% CI (-0.77, 0.79), P > 0.05; 治疗 2 周: SMD = 0.35, 95% CI (-0.24, 0.94), P > 0.05], 见图 4 和图 5。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 治疗 4, 6 周时, 两组 HAMD 评分的差异也均无统计学意义 [治疗 4 周: SMD = 0.02, 95% CI (-0.21, 0.25), P > 0.05; 治疗 6 周: SMD = 0.06, 95% CI (-0.17, 0.28), P > 0.05], 见图 6 和图 7。

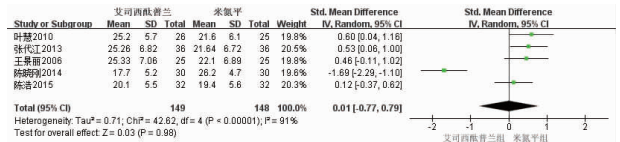


图 4 艾司西酞普兰组与米氮平组治疗 1 周后 HAMD 评分比较的 Meta 分析

2.3.4 药品不良反应发生率 艾司西酞普兰在嗜睡、头痛/头昏、体重变化等药品不良反应的发生率均低于米氮平组, 差异均有统计学意义 [体重变化: RR = 0.36, 95% CI (0.14, 0.95), P = 0.04; 嗜睡:

表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入研究 | 例数 (T/C) | 性别 (男/女, 例) | 平均年龄 (T/C, 岁) | 干预措施 | | 疗程 (周) | 结局指标 |
|-------------------------|----------|-------------|----------------|--|------------------------------------|--------|------|
| | | | | T | C | | |
| 陈浩 2015 ^[4] | 32/32 | 29/35 | 67 ± 5/66 ± 6 | 艾司西酞普兰 10 ~ 20 mg, po, qd | 米氮平 30 ~ 45 mg, po, qd | | ①②③④ |
| 张代江 2013 ^[5] | 36/36 | 33/39 | 66 ± 7/66 ± 8 | 艾司西酞普兰, 起始 10 mg, 最高加至 40 mg, po, qd | 米氮平, 起始 7.5 mg, 最高加至 45 mg, po, qd | | ①②③④ |
| 陈晓刚 2014 ^[6] | 30/30 | 35/25 | 67 ± 3/65 ± 5 | 艾司西酞普兰, 起始 5 mg, 3 d 后加至 10 mg, 最高加至 20 mg, po, qd | 米氮平, 起始 15 mg, 最高加至 60 mg, po, qd | | ①②③④ |
| 叶慧 2010 ^[7] | 26/25 | 21/30 | 69 ± 9/68 ± 11 | 艾司西酞普兰, 起始 10 mg, 最高加至 20 mg, po, qd | 米氮平, 起始 10 mg, 最高加至 45 mg, po, qd | | ①②③④ |
| 王景丽 2006 ^[8] | 25/25 | 20/30 | 66 ± 5/68 ± 7 | 艾司西酞普兰, 起始 15 mg, 可加至 40 mg, po, qd | 米氮平, 起始 15 mg, 可加至 30 mg, po, qd | | ①②③④ |

注: T 艾司西酞普兰组, C 米氮平组; 结局指标: ①总有效率, ②治愈率, ③HAMD 评分; ④药品不良反应发生率。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

| 纳入研究 | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | 数据完整性 (退出/失访) | 选择性报告研究结果 | 其他偏倚来源 |
|-------------------------|-------|------|-----|---------------|-----------|--------|
| 陈浩 2015 ^[4] | 随机数字表 | 不清楚 | 不清楚 | 有失访 | 否 | 不清楚 |
| 张代江 2013 ^[5] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 无失访 | 否 | 不清楚 |
| 陈晓刚 2014 ^[6] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 无失访 | 否 | 不清楚 |
| 叶慧 2010 ^[7] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 有失访 | 否 | 不清楚 |
| 王景丽 2006 ^[8] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 无失访 | 否 | 不清楚 |

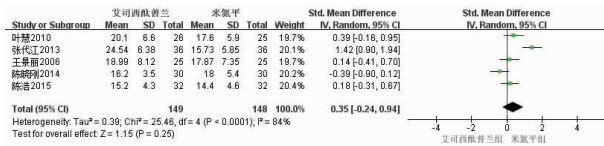


图5 艾司西酞普兰组与米氮平组治疗2周后HAMD评分比较的Meta分析

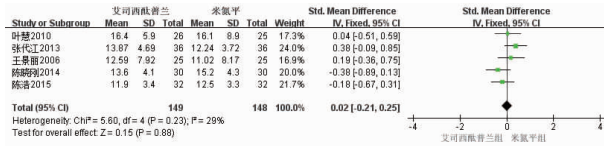


图6 艾司西酞普兰组与米氮平组治疗4周后HAMD评分比较的Meta分析

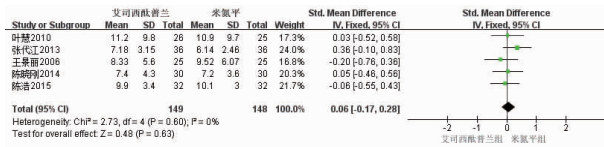


图7 艾司西酞普兰组与米氮平组治疗6周后HAMD评分比较的Meta分析

RR = 0.16, 95% CI (0.06, 0.44), P = 0.0004; 头痛/头昏: RR = 0.47, 95% CI (0.24, 0.91), P = 0.03], 两组其余药品不良反应发生率的差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表3。

3 讨论

随着老龄化的加重,老年抑郁症的发病率高,危害严重,已经成为了老年人群中的重大健康问题^[9]。目前,抑郁症的发病机制并不明确,但近年来有研究显示,其病因多与中枢 NE、5-HT 及相关受体含量低下有密切关系,相关的研究也表明,抑郁症患者的血清中 5-HT 含量水平明显低于正常人群。而 5-HT 的减少直接导致了 NE 释放减少。再者老年抑郁症患者本身躯体疾病多,病情复杂,故在选择药物治疗过程中,应当首先考虑安全问题,并兼顾疗效^[10]。艾司西酞普兰是选择性 5-羟色胺再摄取抑制药西酞普兰的一种外消混合物中的主要活性成分,具有更强的 5-HT 转运抑制作用^[11]。米氮平具

有 5-HT 与 NE 双重作用机制,一方面可通过对突触前 α₂受体产生拮抗作用,使 α₂受体兴奋性降低,抑制 NE 释放,从而使突触间隙 NE 浓度增加;另外一方面,通过增加 5-HT 的含量并促进 NE 的释放。Meta 分析结果表明,在治疗老年抑郁症时,艾司西酞普兰组与米氮平组总有效率、治愈率、HAMD 评分相当。但两组在嗜睡、头痛/头昏、体重变化等药品不良反应方面的差异有统计学意义,艾司西酞普兰组明显低于米氮平组,对于伴有头痛/头昏,体重指数不达标的老年人来说艾司西酞普兰是更好的选择,但通过本次研究也发现,米氮平组在嗜睡这一不良反应的发生率明显高于艾司西酞普兰组,米氮平在治疗老年抑郁症时对于伴有失眠症状者更有优势^[12],这对于有睡眠障碍的老年抑郁症患者来说,有助于缓解其睡眠问题。尽早缓解失眠症状有助于提高患者治疗的依从性、减少自杀倾向、改善患者预后^[13]。艾司西酞普兰较少引起困倦、嗜睡,因此适合白天有工作的患者^[14]。结合本次研究的疗效和安全性分析结果,认为对于老年抑郁症患者来说,基础疾病较多,在选择艾司西酞普兰或是米氮平时,应结合老年人自身的情况,以保证疗效避免或减少药品不良反应为依据。

本次研究的局限性:纳入研究的方法学质量普遍不高,样本量少,缺乏未发表资料,也可能遗漏阴性结果而存在发表偏倚;纳入研究的随机分配方案的隐藏方法未提及且缺乏长期随访结果。因此需要更多高质量研究加以证实^[14]。

参考文献

- Unutzer J. Diagnosis and treatment of older adults with depression in primary care[J]. Biol Psychiatry, 2002, 52(3): 285-287
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating[J]. Br J Med Psychol, 1959, 32(1): 50-55
- 翁纳,高天琦. 利福喷丁与利福平治疗肺结核安全性比较的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(11): 1291-1297

表3 艾司西酞普兰与米氮平的不良反应发生率的 Meta 分析

| 药品不良反应 | 纳入研究数 | 异质性 | 效应模型 | RR (95% CI) | P |
|--------|------------------------|--------------------------------|------|-------------------|--------|
| 口干 | 4 ^[5-8] | P = 0.24, I ² = 29% | 固定 | 1.09 (0.54, 2.22) | 0.81 |
| 嗜睡 | 4 ^[4,5,7,8] | P = 0.75, I ² = 0% | 固定 | 0.16 (0.06, 0.44) | 0.0004 |
| 出汗 | 3 ^[4,6,8] | P = 0.15, I ² = 48% | 固定 | 2.25 (0.93, 5.47) | 0.07 |
| 恶心/呕吐 | 3 ^[4,5,7] | P = 0.64, I ² = 0% | 固定 | 1.90 (0.79, 4.55) | 0.15 |
| 体重变化 | 4 ^[4,6-8] | P = 0.96, I ² = 0% | 固定 | 0.36 (0.14, 0.92) | 0.04 |
| 头痛/头昏 | 4 ^[4,6-8] | P = 0.80, I ² = 0% | 固定 | 0.47 (0.24, 0.91) | 0.03 |
| 便秘 | 3 ^[4,6,7] | P = 0.95, I ² = 0% | 固定 | 0.73 (0.37, 1.45) | 0.37 |

(上接第 226 页)

- 4 陈浩,刘京惠.米氮平与草酸艾司西酞普兰治疗老年抑郁症的对照观察[J].检验医学与临床,2015,12(1):66-70
- 5 张代江.米氮平与西酞普兰治疗老年抑郁症的对照研究[J].中国药业,2013,22(15):89-91
- 6 陈晓刚,周德祥,张菁,等.艾司西酞普兰与米氮平治疗老年性抑郁症的对照研究[J].中国健康心理学杂志,2014,22(4):503-504
- 7 叶慧,何斌,胡武昌.艾司西酞普兰与米氮平治疗老年抑郁的对照研究[J].中国民康医学,2010,22(4):847-848
- 8 王景丽,杨长虹,王远昶.西酞普兰与米氮平治疗老年抑郁症的对照研究[J].中国健康心理学杂志,2006,14(5):552-553
- 9 黄世敬,雷小鹏.老年抑郁症发病机制的研究进展[J].医学综述,2013,19(1):1-4
- 10 安彦敏,赵惠芳,刘亚丽,等.艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗老年抑郁症的对照研究[J].河北医药,2011,33(5):711-713
- 11 孔晓明,朱德发,张许来,等.艾司西酞普兰对老年期抑郁症的疗效[J].中国临床保健杂志,2012,15(2):122-124
- 12 高岩,赵亚明,马辛.米氮平与度洛西汀对老年抑郁症失眠者的疗效及 5-HT 的影响[J].西北药房杂志,2018,33(5):241-243
- 13 顾翠,可秦,张平,等.米氮平联合西酞普兰治疗抑郁症患者睡眠障碍的临床观察[J].中国药房,2017,28(5):670-673
- 14 欧灿纯,朱晓茜,朱金芳.度洛西汀、草酸艾司西酞普兰、米氮平治疗抑郁症的成本-效果分析[J].中国药师,2015,18(3):449-451
- 15 张杰,骆洪,杜彪.艾司西酞普兰对比帕罗西汀治疗中国老年抑郁症患者疗效与安全性的系统评价[J].中国药房,2015,26(27):3809-3811

(2018-09-06 收稿 2018-11-20 修回)