

文拉法辛联合喹硫平对比单用文拉法辛治疗难治性抑郁症疗效和安全性的Meta分析

杨金敏^{1*}, 王露露², 张丽丽¹, 朱翠平^{1#}(1.南京市浦口区中心医院药剂科, 南京 210032; 2.南京大学医学院附属口腔医院药剂科, 南京 210008)

中图分类号 R749.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3804-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.19

摘要 目的:系统评价文拉法辛联合喹硫平对比单用文拉法辛治疗难治性抑郁症的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、Cochrane Library、PubMed、Web of Science,纳入有关文拉法辛联合喹硫平(试验组)与单用文拉法辛(对照组)比较治疗难治性抑郁症的随机对照试验(RCT)。提取资料按照Jadad评分量表对纳入研究的质量进行评估,采用Rev Man 5.1.7统计软件进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计631例患者。Meta分析结果显示,试验组患者治愈率[RR=1.52, 95%CI(1.23, 1.88), $P<0.000$]、有效率[RR=1.28, 95%CI(1.08, 1.52), $P=0.004$]和过度镇静发生率[RR=3.39, 95%CI(1.09, 10.52), $P=0.03$]均显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义;但两组患者其余常见的不良反应发生率比较差异无统计学意义。结论:文拉法辛联合喹硫平治疗难治性抑郁症的疗效优于单用文拉法辛,但易引起患者过度镇静。由于纳入研究样本量较小、质量不高,该结论尚需多中心、大样本的RCT进一步证实。

关键词 文拉法辛;喹硫平;难治性抑郁症;Meta分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Venlafaxine Combined with Quetiapine versus Venlafaxine Alone for Refractory Depression: A Meta-analysis

YANG Jin-min¹, WANG Lu-lu², ZHANG Li-li¹, ZHU Cui-ping¹(1.Dept. of Pharmacy, Nanjing Pukou District Central Hospital, Nanjing 210032, China; 2.Dept. of Pharmacy, Stomatological Hospital Affiliated to College of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacy and safety of venlafaxine combined with quetiapine versus venlafaxine alone for refractory depression, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP, CBM, Cochrane Library, PubMed and Web of Science, RCT about venlafaxine combined with quetiapine (trial group) vs. venlafaxine (control group) for refractory depression were included. The qualities of included studies were evaluated according to Jadad scoring criteria after extracting data. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.1.7 statistical software. RESULTS: A total of 9 RCT were included, involving 631 patients. Meta-analysis showed: the cure rate [RR=1.52, 95%CI (1.23, 1.88), $P<0.000$], effective rate [RR=1.28, 95%CI(1.08, 1.52), $P=0.004$] and the incidence of excessive sedation [RR=3.39, 95%CI(1.09, 10.52), $P=0.03$] of trial group were significantly higher than those of control group; there were statistical significance. And the incidence of other common ADR had no statistical significance between 2 groups. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of venlafaxine combined with quetiapine is better than venlafaxine alone for refractory depression, but easily induce excessive sedation. Due to small-scale and low-quality of included studies, more multiple-center and large-scale randomized double-blind controlled studies are required for further validation of the study.

KEYWORDS Venlafaxine; Quetiapine; Refractory depression; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

难治性抑郁症(Treatment resistant depression, TRD)是指符合“国际疾病分类”第10版(ICD-10)“精神障碍诊断与统计手册”第4版(DSM-IV)或“中国精神疾病分类和诊断标准”第3版(CCMD-3)抑郁发作的诊断标准:使用两种或两种以上不同药理机制的抗抑郁药物,足量、足疗程治疗无效或收效甚微者或一种抗抑郁药物足量、足疗程使用,且依从性良好,但依然无效或带药复燃^[1-2]。随着生活节奏的加快,社会压力的增大,TRD的患病率有逐年增高趋势^[3]。

喹硫平属新型非典型抗精神病药物,具有广泛的多受体拮抗作用,对认知障碍和情感症状有较好的效果,已被美国食品与药品管理局(FDA)批准治疗抑郁症或联合抗抑郁症药物治疗TRD^[4-5]。本研究通过Meta分析的方法对文拉法辛联合喹硫平对比单用文拉法辛治疗TRD的疗效和安全性进行系统评价,以为临床治疗TRD提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 TRD患者,入组标准:①诊断符合CCMD-3抑郁症诊断标准;②接受过2种或2种以上作用机制不同的抗

*药师,硕士。研究方向:医院药学。E-mail: yangjimin@163.com
#通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:025-58532909。E-mail: 419618013@qq.com

抑郁药,经过足量、足疗程治疗后,抑郁症状未完全缓解;③汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)≥18分。④排除有自杀倾向或精神病性症状者、严重躯体疾病者、高血压者、妊娠期或哺乳期妇女、有药物依赖史或酒精依赖者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予文拉法辛联合喹硫平治疗,对照组患者仅给予文拉法辛治疗。

1.1.4 结局指标 ①治愈率,②有效率,③不良反应发生率。以HAMD-17评分减分率判定疗效:≥75%为痊愈,50%~74%为显著进步,25%~49%为进步,<25%为无效。以不良反应量表(TESS)评定药物的不良反应。有效率=(痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数×100%。治愈率=痊愈例数/总例数×100%。

1.2 文献检索

以“抑郁症”“文拉法辛”“喹硫平”为中文检索词检索中国期刊全文数据库(CNKI,1995.1—2014.6)、万方数字化期刊全文数据库(1995.1—2014.6)、维普中文科技期刊数据库(VIP,1989.1—2014.6)、中国生物医学文献数据库(CBM,1978.1—2014.6);以“venlafaxine”“quetiapine”“depression”为英文检索词检索Cochrane Library(2014年第6期)、PubMed(1995.1—2014.6)、Web of Science(1995.1—2014.6)。

1.3 文献筛选和质量评价

由两位评价者采用改良Jadad评分量表^[6]标准对纳入研究的质量进行评价,包括:(1)随机方法是否正确;(2)分配隐藏是否充分;(3)是否采用盲法;(4)有无退出、失访及是否采用意向治疗分析;(5)基线是否一致。

1.4 资料提取与统计分析

两位评价者独立地对符合纳入标准的RCT进行资料提取,完成后进行交叉核对,若有异议,可互相讨论或请第三位评价者商讨解决。根据提取的资料,总结每项RCT的特征。采用Rev Man 5.1.7统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危

险度(RR)及其95%可信区间(CI)表示;计量资料采用均数差(MD)及其95%CI表示。当各研究间无统计学异质性($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$)时,采用固定效应模型进行Meta分析;当各研究间存在统计学异质性($P < 0.10, I^2 > 50\%$)时,则采用随机效应模型进行Meta分析。必要时,采用敏感性分析来检验结果的稳定性;以倒漏斗图分析纳入文献发表偏倚情况。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出151篇文献,其中CNKI 18篇、万方数据库11篇、VIP 13篇、CBM 20篇、PubMed 31篇、Cochrane Library 16篇、Web of Science 42篇。通过阅读摘要和全文排除142篇,最终纳入9篇(项)RCT^[7-15],合计631例患者。文献筛选流程和结果见图1。

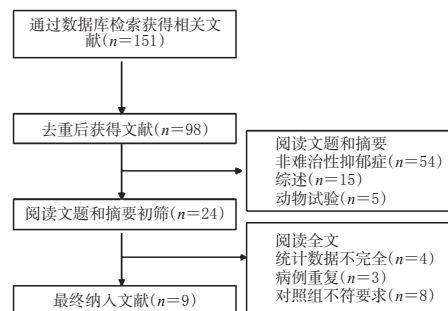


图1 文献筛选流程和结果

Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入研究基本信息和质量评价

纳入的9项RCT均提及随机方法^[7-15],2项研究采用随机数字表^[8,15]、2项研究按就诊顺序^[7,13],其余5项研究均未描述具体的随机方法^[9-12,14];所有研究均未描述双盲的方法和分配隐藏的具体方案。纳入研究基本信息和质量评价结果详见表1、表2。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	例数 试验组/对照组	男性/女性, 例	疗程, 周	干预措施		结局 指标
				试验组	对照组	
杜登兵(2012) ^[7]	31/31	32/30	8	口服文拉法辛75 mg/d(1周后增至225 mg/d)+喹硫平25~50 mg/d	文拉法辛75 mg/d(1周后增至225 mg/d)	①②③
章丽萍(2013) ^[8]	45/45		8	口服文拉法辛75 mg/d(1周后增至150 mg/d)+喹硫平50 mg/d(1周后增至250 mg/d)	文拉法辛75 mg/d(1周后增至150 mg/d)	①②③
刘珊(2012) ^[9]	31/30	61/0	8	口服文拉法辛75~225 mg/d+喹硫平200~400 mg/d	文拉法辛75~225 mg/d	①②
于丽(2012) ^[10]	23/23	33/13	8	口服文拉法辛75 mg/d(1周后增至150~175 mg/d)+喹硫平50 mg/d(3~7 d后增至200 mg/d)	文拉法辛75 mg/d(1周后增至150~175 mg/d)	①②③
程凤仙(2011) ^[11]	38/38	42/34	8	口服文拉法辛75 mg/d(2周后增至225 mg/d)+喹硫平50 mg/d(2周后增至200 mg/d)	文拉法辛75 mg/d(2周后增至225 mg/d)	①②③
Li Xiaoyi(2013) ^[12]	49/49	48/50	8	口服文拉法辛75~225 mg/d+喹硫平100 mg/d(2周内增至200~400 mg/d)	文拉法辛75~225 mg/d	①②③
李广田(2011) ^[13]	30/28	34/24	6	口服文拉法辛75~225 mg/d+喹硫平50~350 mg/d	文拉法辛75~225 mg/d	①②③
林子斌(2011) ^[14]	56/54	58/52	8	口服文拉法辛75 mg/d(2周后增至150 mg/d)+喹硫平50 mg/d(2周后增至200~300 mg/d)	文拉法辛75 mg/d(2周后增至150 mg/d)	①②③
黄伟波(2010) ^[15]	17/16	12/21	4	口服文拉法辛75~225 mg/d+喹硫平300~500 mg/d	文拉法辛75~225 mg/d	①②③

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	分配隐藏	随机方法	盲法	基线一致性	退出/失访	Jadad评分
杜登兵(2012) ^[7]	不清楚	按就诊顺序	不清楚	好	未描述	4
章丽萍(2013) ^[8]	不清楚	随机数字表	不清楚	好	未描述	4
刘珊(2012) ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3
于丽(2012) ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3
程凤仙(2011) ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3
Li Xiaoyi(2013) ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	好	有描述	4
李广田(2011) ^[13]	不清楚	按就诊顺序	不清楚	好	未描述	4
林子斌(2011) ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	好	未描述	3
黄伟波(2010) ^[15]	不清楚	随机数字表	不清楚	好	未描述	4

2.3 Meta分析结果

2.3.1 治愈率 9项RCT报道了治愈率^[7-15],各研究结果间无统计学异质性($P=0.15, I^2=33\%$),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=1.52,95%CI(1.23,1.88), $P<0.000$],说明文拉法辛联合喹硫平治疗TRD的治愈率高于单用文拉法辛。

2.3.2 有效率 9项RCT报道了有效率^[7-15],各研究结果间存在统计学异质性($P<0.000, I^2=78\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=1.28,95%CI(1.08,1.52), $P=0.004$],说明文拉法辛联合喹硫平治疗TRD的有效率高于单用文拉法辛。

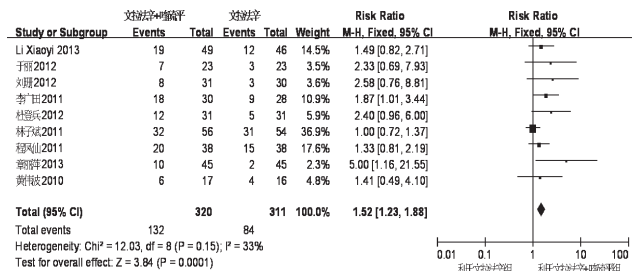


图2 两组患者治愈率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of cure rate in 2 groups

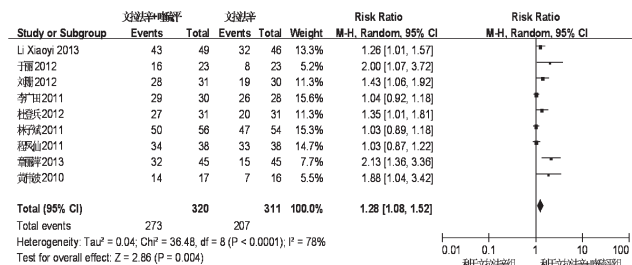


图3 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

2.3.3 不良反应 仅6项RCT报道了治疗过程中出现的具体不良反应及人数^[7-10, 12-13],其余RCT仅描述了大概的不良反应

表现或两组比较的结果无临床意义而没有具体人数。试验组患者过度镇静发生率显著高于对照组[RR=3.39, 95% CI (1.09, 10.52), P=0.03],两组其余常见的不良反应发生率比较差异均无统计学意义(P>0.05),详见表3、表4、图4。

表3 两组患者不良反应的Meta分析结果
Tab 3 Meta-analysis of ADR in 2 groups

不良反应	例数		异质性分析		Meta分析模型	Meta分析结果		
	试验组	对照组	P	I ² , %		Z	P	RR(95%CI)
口干	15	20	1.0	0	固定效应模型	0.96	0.34	0.73(0.39, 1.38)
便秘	4	2	0.54	0	固定效应模型	0.74	0.46	1.87(0.35, 9.94)
乏力	2	3	0.57	0	固定效应模型	0.44	0.66	0.70(0.14, 3.40)
恶心	20	21	0.82	0	固定效应模型	0.23	0.82	0.94(0.53, 1.65)
过度镇静	12	3	0.78	0	固定效应模型	2.11	0.03	3.39(1.09, 10.52)
视物模糊	3	8	0.97	0	固定效应模型	1.51	0.13	0.37(0.10, 1.34)
失眠	2	8			固定效应模型	1.90	0.06	0.23(0.05, 1.05)
震颤	2	2			固定效应模型	0.06	0.95	0.94(0.14, 6.39)
头晕	19	11	0.41	0	固定效应模型	1.36	0.17	1.60(0.81, 3.13)
体质量增加	9	3	0.92	0	固定效应模型	1.58	0.11	2.57(0.80, 8.32)
性功能障碍	2	2			固定效应模型	0.06	0.95	0.94(0.14, 6.39)
血脂升高	6	4			固定效应模型	0.56	0.58	1.41(0.42, 4.67)
血压升高	9	8			固定效应模型	0.12	0.90	1.06(0.45, 2.50)
嗜睡	7	8	0.95	0	固定效应模型	0.32	0.75	0.85(0.33, 2.24)
心动过速	1	0			固定效应模型	0.66	0.51	2.91(0.12, 68.66)
兴奋激越	5	4			固定效应模型	0.25	0.80	1.17(0.34, 4.10)
厌食	1	2			固定效应模型	0.58	0.56	0.50(0.05, 5.23)

表4 纳入研究不良反应发生情况(例)

Tab 4 The occurrence of ADR in the included studies(case)

第一作者及发表年份	组别	口干	便秘	乏力	恶心	过度镇静	视物模糊	头晕	体质量增加	震颤	失眠	性功能障碍	血脂升高	血压升高	嗜睡	心动过速	兴奋激越	厌食
杜登兵(2012) ^[9]	试验组	2			2				1						3			1
	对照组	3		1	1										3			2
章丽萍(2013) ^[8]	试验组	5			7		1	3										
	对照组	6			9		3											
刘珊(2012) ^[8]	试验组			2	6			2							3	1		
	对照组			2	5			3							4	0		
于丽(2012) ^[10]	试验组	3			2	2	1	4										
	对照组	4			4		3											
LiXiaoyi(2013) ^[12]	试验组	2	3			10		9	8	2	2	2	6	9				5
	对照组	3	1			3		7	3	2	8	2	4	8				4
李广田(2011) ^[13]	试验组	3	1		3		1	1							1			
	对照组	4	1		2		2	1							1			

2.4 发表偏倚检测

分别以治愈率、有效率为指标绘制倒漏斗图分析纳入研究的发表偏倚情况,详见图5、图6。结果,各点分布略不对称,说明存在一定的偏倚,这可能是与药物剂量不一致、一些阴性结果未发表等因素有关。

2.5 敏感性分析

各研究的有效率有统计学异质性,故进行敏感性分析检验结果的稳定性。将Jadad评分在4分以下的RCT剔除,重新进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[RR=1.41, 95% CI (1.03, 1.93), P=0.03],与未排除前的结果[RR=1.28, 95% CI (1.08, 1.52), P=0.004]比较,未发生大的变化,说明本研究敏感性低,结果较为稳定可信。

3 讨论

抑郁症的发生是生物、心理和社会环境诸多因素共同作用的结果。与脑内单胺递质系统的异常有关,主要与去甲肾

上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)等神经递质的浓度及受体功能异常有关^[16]。

文拉法辛为5-HT和NE再摄取双重抑制药,通过增强中枢5-HT和NE的功能而发挥抗抑郁作用。同时,该药对DA有轻微的摄取抑制作用。研究显示,与传统的选择性5-HT再摄取抑制药(SSRI)相比,文拉法辛抗抑郁疗效更好,有较强的抗焦虑、促睡眠作用,对SSRI治疗无效者疗效确切,且起效迅速,患者耐受性好,不良反应轻^[17-18]。新型非典型抗精神病药物喹硫平对精神分裂症阳性、阴性症状、认知障碍和情感症状均有较好疗效,不良反应少而轻,安全性高。其作用机制为对脑部5-HT受体具有高亲和力,并对组胺受体和肾上腺素 α_1 受体亦具有高亲和力,不仅能拮抗5-HT₂、5-HT₇和多巴胺D₁、D₂受体,而且能升高突轴间的5-HT、DA等神经递质的浓度,与SSRI联合具有协同抗抑郁作用。本研究发现,文拉法辛联合喹硫平增加了过度镇静的不良反应,这可能与两药合用增加了抗组胺

2012版《国家基本药物目录》施行后某院医保患者基本药物使用情况分析

华小黎*,陈东生*(华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部,武汉 430022)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3808-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.20

摘要 目的:为促进基本药物合理使用和提高其使用率提供参考。方法:采用回顾性分析方法,对某大型三甲医院2013年上半年、下半年2012版《国家基本药物目录》实施前后医保患者基本药物使用金额、数量、人次及所占比例等进行统计、排序、分析。结果:该院2013年上半年医保患者基本药物的使用数量所占比例为42.23%,使用人次所占比例为47.47%,使用数量达到原卫生部对三级医院该指标的要求,但使用金额所占比例(11.80%)偏低;2013年下半年与上半年比较,各项指标均有所提升,差异均有统计学意义($P<0.05$),但金额比例仍未达标。该院基本药物使用占主导地位的为西药品种,其中调节水、电解质及酸碱平衡药和心血管疾病用药、营养支持类药物居前列;2013年下半年与上半年比较,排名前5位的基本药物品种基本不变,但其使用金额、使用数量、使用人次占总体的比例绝大多数有所下降,且除0.9%氯化钠注射液和注射用血栓通(冻干)的金额比例外,其他各项指标数据差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:2012版《国家基本药物目录》的实施有利于提高基本药物使用率,该院医保患者基本药物品种及其使用情况基本符合国家对三甲医院的要求,但还需采取积极宣教、绩效考核等措施进一步促进基本药物合理使用。

关键词 国家基本药物目录;医保患者;基本药物;使用分析

Utilization of National Essential Medicine in Medicare Patients in a Hospital after the Implementation of 2012 Edition of National Essential Medicine List

HUA Xiao-li, CHEN Dong-sheng (Dept. of Pharmacy, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for promoting rational use and utilization ratio of essential medicines. METHODS: Before and after the implementation of new edition of National Essential Medicine List, by retrospective analysis, the utilization of essential medicine in Medicare patients from a third-grade class A hospital in first and second half year of 2013 were statistically analyzed in terms of consumption sum, quantity, person-time and proportion, etc. RESULTS: For the use of essential medicine in Medicare patients, in the first half year, except for the consumption sum ratio (11.8%) was low, the quantity ratio (42.23%) and the person-time ratio (47.47%) met the target of former Ministry of Health. Compared with the first half year, in the second half year, these indicators had been improved; there was statistical significance ($P<0.05$), but consumption sum ratio had not yet reached the standard. The species of essential medicine was dominated by western medicine in the hospital, drugs for regulating water-electrolyte and acid-base balance, drugs for cardiovascular disease and drugs for nutritional support took up the front place. Compared with the first half year, in the second half year, the top 5 essential medicines changed a little in category, but the consumption sum ratio, quantity ratio and person-time ratio of essential medicines were all declined; except for consumption sum ratio of 0.9% Sodium chloride injection and Xueshuantong for injection (freeze-drying), the difference of the other indicators was statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). CONCLUSIONS: The implementation of new edition of National Essential Medicine List is beneficial to improve the utilization ratio of essential medicine. The types and utilization of essential medicines in Medicare patients in the hospital is in line with national requirements, but also need to take active measures such as positive education and performance appraisal to improve rational use of essential medicines.

KEYWORDS National Essential Medicine List; Medicare patients; Essential medicine; Analysis of drug use

[14] 林子斌.文拉法辛合并小剂量喹硫平治疗抑郁症[J].中国民族民间医药,2011,4:91.

[15] 黄伟波.文拉法辛联合喹硫平治疗抑郁症疗效的临床研究[J].中国医学创新,2010,7(3):5.

* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:027-85726866。E-mail:stefenyhxl@aliyun.com

通信作者:主任药师,教授,硕士研究生导师。研究方向:医院药学、中药学及生物药学。电话:027-85726077。E-mail:yjkchen@126.com

[16] 张延霞,张桂青.难治性抑郁症的发病机制研究现状[J].现代生物医学进展,2011,11(6):1194.

[17] 袁勇贵,张石宁.文拉法辛对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗无效的抑郁症患者的疗效[J].中华精神科杂志,2005,38(1):27.

[18] 马志芳,许云红,胡久军.瑞波西汀与文拉法辛治疗卒中后抑郁症的疗效比较[J].中国药房,2013,24(8):714.

(收稿日期:2014-06-15 修回日期:2014-09-15)