

米氮平治疗伴有睡眠障碍围绝经期综合征的临床观察

管琼峰*, 范伟女, 陈昭英, 王佳佳(宁波市第二医院神经内科, 浙江 宁波 315010)

中图分类号 R711.51;R749.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4646-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.14

摘要 目的:观察米氮平治疗伴有睡眠障碍围绝经期综合征的疗效和安全性。方法:100例围绝经期患者随机分为研究组(52例)和对照组(48例)。研究组患者给予米氮平片起始剂量15 mg,睡前1~2 h服用,每日1次,1周后增加剂量并维持至30 mg;对照组患者给予谷维素片10 mg,饭后服用,每日3次。两组患者疗程均为8周。观察两组患者治疗前后汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17)评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分,并据此评价睡眠疗效和抑郁疗效,观察2组的不良反应发生情况。结果:治疗后,研究组患者HAMD-17评分、PSQI评分均显著低于同组治疗前及对照组,且8周末<4周末<2周末,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。研究组患者抑郁、睡眠总有效率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。但研究组患者不良反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:米氮平治疗改善围绝经期综合征的抑郁焦虑症状疗效显著,可改善睡眠,起效快速,但不良反应有待进一步观察。

关键词 围绝经期综合征;米氮平;睡眠障碍;疗效

Clinical Observation of Mirtazapine in the Treatment of Perimenopausal Syndrome with Sleep Disorders

GUAN Qiong-feng, FAN Wei-nyu, CHEN Zhao-ying, WANG Jia-jia (Dept. of Neurology, Ningbo No.2 Hospital, Zhejiang Ningbo 315010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of mirtazapine in the treatment of perimenopausal syndrome with sleep disorders. METHODS: 100 perimenopausal patients with sleep disorders were randomly divided into study group (52 cases) and control group (48 cases). Study group was given Mirtazapine tablet with initial dose of 15 mg, once a day, taking 1-2 hours before going to bed, increased and maintained to 30 mg after 1 week. The control group was given Oryzanol tablet 10 mg after meals, 3 times a day. Both groups were treated for 8 weeks. Scores of HAMD-17 and PSQI before and after treatment were observed, efficacy of depression and sleep were evaluated and incidence of adverse reactions in 2 groups was observed. RESULTS: After treatment, HAMD-17 scores and PSQI scores in 2 groups were significantly lower than before, and study group was lower than control group, 8 weeks<4 weeks<2 weeks, the differences were statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). Total effective rates of depression and sleep in study group were significantly higher than control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Mirtazapine can improve the sleep disorders of perimenopausal syndrome with rapid onset, but the adverse reactions need further observation.

KEYWORDS Perimenopausal syndrome; Mirtazapine; Sleep disorder; Efficacy

参考文献

- [1] Shi Z. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2 425.
- [2] 鞠海兵, 舒子正, 李丽凤, 等. 2型糖尿病患者不同时间血糖与糖化血红蛋白的相关性及其贡献[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(1): 32.
- [3] 景明勇, 张晓春, 蒋成霞, 等. 胰岛素3种强化治疗方案的疗效及安全性比较[J]. *中国药业*, 2013, 22(13): 96.
- [4] Su JB, Wang XQ, Chen JF, et al. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A1c and its response to further treatment with acarbose [J]. *Chin Med J; Engl*, 2011, 124(1): 144.
- [5] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9 739): 419.
- [6] 杨国庆. 基础和预混胰岛素类似物治疗方案的临床试验[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(1): 94.
- [7] 云鹏, 孙晓顺, 龚婷. 地特胰岛素与预混胰岛素在老年糖尿病患者起始胰岛素治疗中的观察[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(11): 1 021.
- [8] 卜石, 杨文英, 陆菊明, 等. 一种口服降糖药物治疗血糖控制不佳的2型糖尿病患者加用基础胰岛素或第二种口服降糖药的疗效和安全性[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(2): 90.
- [9] 彭永德, 陈兵, 庄晓明, 等. 人胰岛素血糖控制不佳患者改用双时相冬胰岛素30的治疗结果: A1chieve国际多中心观察性研究中国亚组结果[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(9): 740.

* 主治医师, 硕士研究生。研究方向: 脑血管疾病及肌张力障碍疾病。电话: 0574-83870227。E-mail: guanqiongfen@163.com

(收稿日期: 2015-05-20 修回日期: 2015-09-22)
(编辑: 陈 宏)

围绝经期综合征又称更年期综合征,指妇女绝经前后出现性激素波动或减少所致的一系列以自主神经系统功能紊乱为主,并伴有神经心理症状的症候群。有部分患者以睡眠障碍、情绪低落、烦躁、躯体不适等自主神经紊乱就诊。在本研究中,笔者观察了米氮平治疗伴有睡眠障碍围绝经期综合征的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2011年9月—2014年4月我院收治的围绝经期综合征女性患者100例,均有睡眠障碍,或伴有情绪低落、烦躁、易怒、焦虑、抑郁、纳差、乏力感等症状,均符合《妇产科学》第7版中围绝经期综合征的诊断标准^[1]。排除标准:(1)精神疾病史或重大疾病未愈;(2)1个月内接受过雌激素替代治疗或精神类药物; (3)酗酒或药物依赖;(4)甲状腺疾病或自身免疫性疾病;(5)血常规及肝功能异常。将所有患者按随机数字表法分为研究组(52例)和对照组(48例)。研究组患者年龄(50.8±5.8)岁,病程(5.5±1.2)个月,汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17)评分(15.46±3.83)分,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分(15.40±3.07)分。对照组患者年龄(50.8±5.8)岁,病程(5.4±1.3)个月,HAMD-17评分(15.44±3.48)分,PSQI评分(15.39±3.16)分。两组患者年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

研究组患者给予米氮平片(上海先灵葆雅制药有限公司,规格:30 mg/片)起始剂量15 mg,睡前1~2 h服用,每日1次,1周后增加剂量并维持至30 mg。对照组患者给予谷维素片(山西西鹏制药有限公司,规格:10 mg/片)10 mg,饭后服用,每日3次。两组患者疗程均为8周。治疗期间两组患者均不给予其他抗抑郁药、抗精神病药或镇静安眠类药物。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察两组患者治疗前后HAMD-17评分、PSQI评分及不良反应发生情况。分别以HAMD-17评分、PSQI评分减分率判定抑郁疗效和睡眠疗效。PSQI得分越高表示睡眠质量越差。临床痊愈:减分率≥75%;显著进步:50%~74%;好转:25%~49%;无效:<25%。总有效率=(临床痊愈例数+显著进步例数+好转例数)/总例数×100%。减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。采用不良反应量表(TESS)评定用药的安全性。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者脱落情况

研究组患者有1例反悔接受本研究所用药物治疗,1例全身酸痛,共2例患者脱落;对照组患者有5例睡眠改善效果不佳,要求调整药物,共5例患者脱落。

2.2 两组患者治疗前后HAMD-17评分比较

治疗前,两组患者HAMD-17评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,研究组患者HAMD-17评分显著低于同组治疗前及对照组同期,且8周末<4周末<2周末,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组患者治疗前后比较,差异有统计学意义($P<0.01$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后HAMD-17评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 1 Comparison of HAMD-17 scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗2周末	治疗4周末	治疗8周末
研究组	50	15.64±2.97	9.97±3.86**	8.99±3.18*** [△]	6.68±3.13*** [△]
对照组	43	15.53±3.56	13.67±3.65**	13.98±3.49**	13.65±3.44**

注:与治疗前比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗2周末比较,[△] $P<0.05$;与治疗4周末比较,[△] $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$,** $P<0.01$;vs. control group,* $P<0.05$;vs. 2 weeks,[△] $P<0.05$;vs. 4 weeks,[△] $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后PSQI评分比较

治疗前,两组患者PSQI评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,研究组患者PSQI评分显著低于同组治疗前及对照组,且8周末<4周末<2周末,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组患者治疗前后比较,差异有统计学意义($P<0.01$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后PSQI评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of PSQI scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗2周末	治疗4周末	治疗8周末
研究组	50	15.82±2.31	9.90±2.96**	8.84±2.66*** [△]	6.96±2.98*** [△]
对照组	43	15.58±2.91	13.58±3.70**	13.04±3.61**	13.83±3.15**

注:与治疗前比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗2周末比较,[△] $P<0.05$;与治疗4周末比较,[△] $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$,** $P<0.01$;vs. control group,* $P<0.05$;vs. 2 weeks,[△] $P<0.05$;vs. 4 weeks,[△] $P<0.05$

2.4 两组患者抑郁疗效比较

研究组患者抑郁总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者抑郁疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of depression efficacies between 2 groups(case)

组别	n	痊愈	显著进步	好转	无效	总有效率,%
研究组	50	22	18	5	5	90.0
对照组	43	1	3	4	35	18.6

2.5 两组患者睡眠疗效比较

研究组患者睡眠总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.6 不良反应

表4 两组患者睡眠疗效比较(例)

Tab 4 Comparison of sleep efficacies between 2 groups (case)

组别	n	痊愈	显著进步	好转	无效	总有效率, %
研究组	50	27	16	2	5	90.0
对照组	43	1	1	4	37	14.0

研究组患者出现日间嗜睡4例,口干1例,体质量增加8例(平均每例增加1.8 kg,其中1例在8周时增加3 kg,1例用药5 d时出现全身肌肉酸痛,停药2 d后缓解,停止用药并随访至8周末再发生,不良反应发生率为28.0%;对照组患者出现口干1例,恶心1例,便秘2例,不良反应发生率为9.3%;研究组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后血常规、肝肾功能均未见明显异常。

3 讨论

围绝经期综合征可引起下丘脑-垂体-卵巢轴神经内分泌免疫功能紊乱,其中以失眠为最常见的症状,雌激素及其受体的减少是最主要的病因,但具体机制不明确。有研究认为其与焦虑抑郁有关,治疗焦虑抑郁可改善睡眠质量^[2]。激素替代治疗虽可明显改善临床症状,但可能对乳腺和子宫内膜有不良影响^[3],且以精神症状为突出表现的症候群应首选抗抑郁药物,不建议使用激素替代治疗^[4]。近年来,对伴有中度以上情绪障碍的围绝经期患者使用抗抑郁药治疗也成为研究热点。

米氮平具有独特的双重作用机制,属于去甲肾上腺素能和特定5-羟色胺(5-HT)能抗抑郁药,对于伴有睡眠障碍的抑郁、焦虑及躯体化症状和广泛性焦虑等有显著疗效^[5],且起效快速^[6]。

有研究发现,米氮平可显著缩短抑郁症患者的入睡潜伏期,增加睡眠总时间,提高睡眠效率,尽早缓解失眠,增加治疗的依从性,改善日间功能和总体功能,改善预后^[7]。有研究报道,即使严重过量服用也不会引起毒性反应^[8],但是体质量增加问题较明显。Fava M^[9]对抗抑郁药引起体质量增加的风险性进行文献回顾,认为米氮平引起体质量增加的相对风险介于5-羟色胺再摄取抑制剂(SSIR)和三环类之间,不过早期显著增加的体质量可在长期使用中恢复。米氮平对性功能几乎没有影响,且可以改善因SSIR类药物引起的性功能障^[10]。米氮平引起关节和肌肉疼痛不适的报道非常罕见,经笔者检索仅Jolliet P^[11]和Passier A^[12]等报道过数例患者服用米氮平引起关节和肌肉疼痛,停药后均可自动缓解,可能的机制是通过增强5-HT_{1A}介导的神经传导引起。本研究发现1例患者服药后全身肌肉酸痛不适,实验室检查并未发现异常,停药后恢复,此不良反应罕见且可迅速恢复,尚未引起广泛关注,临床需引起重视。谷维素临床应用广泛,该药治疗轻度失眠的疗效显著,常用于围绝经期患者的辅助治疗和对照。本试验中对照组患者抑郁疗效、睡眠疗效均低于研究组,其原因可能与纳入的患者睡眠障碍较突出以及药物剂量较小(30 mg/d)有关,因此建议治疗剂量可提高至60~90 mg/d。

综上所述,米氮平治疗伴有睡眠障碍围绝经期综合征疗

效显著,可改善睡眠,起效快速,但不良反应有待进一步观察。围绝经期的时限和症候群表现从数月数年不等,因此可根据患者病情调整用药或撤药。此外,本研究仅观察了8周,长时间用药情况需进一步观察,如何选择合适的停药时间和方式亦是今后工作的重点。

参考文献

- [1] 乐杰.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:320-322.
- [2] Joffe H, Petrillo LF, Koukopoulos A, et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7):E1 044.
- [3] North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2012, 19(3):257.
- [4] Bertschy G, De Ziegler D, Bianchi-Demicheli F. Mood disorders in perimenopausal women: hormone replacement or antidepressant therapy?[J]. *Rev Med Suisse*, 2005, 1(33):2 155.
- [5] Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, et al. Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010, 25(4):189.
- [6] Lavergne F, Berlin I, Gamma A, et al. Onset of improvement and response to mirtazapine in depression: a multi-center naturalistic study of 4 771 patients[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2005, 1(1):59.
- [7] Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia[J]. *J Clin Psychiatry*, 1999(117):28.
- [8] Berling I, Isbister GK. Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity[J]. *Clin Toxicol: Phila*, 2014, 52(1):20.
- [9] Fava M. Weight gain and antidepressants[J]. *J Clin Psychiatry*, 2000(11):37.
- [10] Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(12):CD006 528.
- [11] Jolliet P, Veyrac G, Bourin M. First report of mirtazapine-induced arthralgia[J]. *Eur Psychiatry*, 2001, 16(8):503.
- [12] Passier A, van Puijenbroek E. Mirtazapine-induced arthralgia[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(5):570.

(收稿日期:2014-12-03 修回日期:2015-09-22)

(编辑:陈 宏)