

## 抗抑郁药临床治疗的选择

【作者】 季建林

复旦大学附属中山医院心理医学科 (上海 200032)

【摘要】 新型抗抑郁药在国内过去 10 余年得到了广泛应用,本文简述近年来的文献,重点介绍美国抑郁障碍最新治疗指南的要点、最新循证医学证据对相关抗抑郁药的疗效评估,以及针对不同临床亚型的抑郁患者如何选择抗抑郁药,旨在规范、合理地使用抗抑郁药。

【关键词】 抗抑郁药; 抑郁; 三环类抗抑郁药; 合理用药

【中图分类号】 R971.43

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-02-0023-04

## Clinical recommendation for the treatment of major depressive disorders

【Writers】 Ji Jian-lin

【Abstract】 Many new antidepressants are widely used in clinical practice in the past decades. This article will review the recent research advances and particularly focused on the APA Guideline for treatment of major depression (new version), new evidence from meta-analysis on new different antidepressants, and some clinical recommendations for treatment of different subtypes of major depression. It aims to improve the clinicians' more rational and formal prescriptions.

20 余年来,随着神经生物学与精神药理学研究的深入,抗抑郁药的研发取得了长足发展,有 10 余种新一代抗抑郁药应用于临床,大大改变了过去多年来三环类抗抑郁药(TCAs)一统天下的局面。本文将从循证医学的角度复习近年来的研究,为临床治疗抑郁障碍的药物选用提供一些参考。

### 1 美国最新指南的简介

由 Gelenberg 教授牵头编写的美国精神病协会(APA)《抑郁障碍患者治疗实践指南,第 3 版》(Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3<sup>rd</sup> Edition)于 2010 年 5 月完成定稿,并在 10 月正式出版<sup>[1]</sup>。它在系统复习 1999 年 1 月至 2006 年 12 月发表的英文文献基础上对第 2 版指南进行了修订。

#### 1.1 A 部分治疗推荐

包括一般建议与特别建议,其中第 1 部分归纳

了针对不同严重程度抑郁障碍患者的总的治疗推荐考虑,强调急性期治疗的目标为临床治愈(remission),恢复患者原有的社会功能水平。如抑郁发作急性期治疗 6~12 周,巩固期治疗 4~9 个月,如 $\geq 3$ 次抑郁发作者需考虑维持或长期治疗;抗抑郁药治疗适用于各种不同严重程度的抑郁障碍(包括伴或不伴精神病性症状),而心理治疗(现有证据推荐为认知行为治疗与人际心理治疗)仅适用于轻到中度抑郁障碍患者。第 2 部分为针对具体患者如何制订治疗方案,包括治疗关系的建立、治疗依从性、评估自杀危险、平衡疗效副作用-成本之间的关系等;治疗医师必须在治疗过程中兼顾考虑:患者的症状(包括功能状态与生活质量)、对自我与他人的危险、“躁狂”的迹象、其他精神科问题(如酒精依赖和其他精神活性物质滥用)、内科共病、疗效与副作用等。第 3 部分为特殊临床问题的治疗推

荐,如老年、共病人格障碍、疼痛、帕金森病、癫痫,以及围绝经期女性患者等抗抑郁药治疗宜选用 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制药(SNRIs)如文拉法辛缓释药,共病心脏病和卒中中等抑郁障碍患者宜选用舍曲林、西酞普兰等。

## 1.2 B 部分背景资料与证据来源

就有关抑郁障碍的临床一般特点、病程、流行病学资料等进行了文献复习,并系统分析与提供了 A 部分中治疗推荐的相关文献证据。如系统文献复习显示,选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRIs)如氟西汀、帕罗西汀等、SNRIs(包括文拉法辛、去甲文拉法辛和度洛西汀)、米氮平、安非他酮为绝大多数抑郁症患者的最佳选择;临床疗效肯定证据较多的主要为米氮平、艾司西酞普兰、文拉法辛缓释药、舍曲林;来自 28 个 RCTs 研究的系统评价显示,文拉法辛对抑郁、焦虑的评分改善优于氟西汀,对焦虑的评分改善优于帕罗西汀<sup>[2]</sup>;132 个 RCTs 研究荟萃分析显示,氟西汀与 SNRIs 等比较时,文拉法辛优于氟西汀;氟西汀与其它 SSRIs 比较时,舍曲林优于氟西汀<sup>[3]</sup>。在 1 项维持期治疗 2 年的对照研究(PREVENT)中,维持治疗第 1 年时预防抑郁复发的可能性:文拉法辛缓释药组 77%,安慰剂组 58%;维持治疗第 2 年时预防抑郁复发的可能性:文拉法辛缓释药组 92%,安慰剂组 55%;维持治疗第 2 年时,文拉法辛组 <10% 复发,而氟西汀组有 1/3 复发<sup>[4-5]</sup>。

## 2 抗抑郁药之间疗效的荟萃分析

2009 年的英国《柳叶刀》登载了意大利学者 Cipriani 教授与多国学者合作(包括意大利、日本、英国和希腊等)的 1 篇系统综述<sup>[6]</sup>,选取了目前临床常用的 12 种新一代抗抑郁药,分别为安非他酮、西酞普兰、度洛西汀、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、米那普仑、米氮平、帕罗西汀、瑞波西汀、舍曲林和文拉法辛,评价其在成人抑郁症急性期治疗中相互间对照研究的疗效(排除与安慰剂对照,以及产后抑郁症)。截止到 2007 年 11 月 30 日,共检索到 117 项随机对照研究符合多药治疗荟萃分析入

组标准。疗效评估标准为:①8 周治疗为限,如无 8 周资料,则以原始研究资料中 6~12 周期间的评估作为本研究急性期疗效的最终评估;②有效:汉密尔顿抑郁量表(HDRS)、蒙哥马利-奥斯伯格抑郁量表(MADRS)评分较基线改善 $\geq 50\%$ ,或临床大体印象量表(CGI)明显改善;如果上述 3 个量表评分均有改善,仅选 HDRS 评分作为研究指标;③治疗中断(可接受性):患者在最初 8 周治疗期间因任何原因而中断研究(脱落或失访)的人数;④剂量:以氟西汀为参照药物(因为它是第一个在欧美上市的新一代抗抑郁药),根据 Gartlehner 等提出的剂量对应方案,纳入将符合治疗抑郁症的可比较对应剂量范围的各药物研究<sup>[7]</sup>。

### 2.1 疗效

从药物相互间直接比较疗效的文献报道来看,艾司西酞普兰优于西酞普兰,西酞普兰优于瑞波西汀和帕罗西汀,米氮平优于氟西汀和文拉法辛,舍曲林优于氟西汀,文拉法辛优于氟西汀与氟伏沙明。

如果进行多药治疗的荟萃分析比较,则艾司西酞普兰、米氮平、舍曲林和文拉法辛的疗效显著优于度洛西汀、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和瑞波西汀,而瑞波西汀是 12 种新一代抗抑郁药中疗效最不显著的药物。

对 12 种抗抑郁药物作进一步治疗疗效的累积排序分析,发现米氮平(24.4%)、艾司西酞普兰(23.7%)、文拉法辛(22.3%)、舍曲林(20.3%)是最有效的治疗药物。

### 2.2 可接受性

若根据可接受性来选择最佳治疗药物,则艾司西酞普兰(27.6%)、舍曲林(21.3%)、安非他酮(19.3%)、西酞普兰(18.7%)是耐受性累积排序靠前的药物。

作者对其中 42 项研究的各自脱落率比较发现,氟西汀的耐受性好于瑞波西汀,西酞普兰优于舍曲林。如果作多药治疗的荟萃分析,在可接受性方面,度洛西汀和帕罗西汀的耐受性差于艾司西酞普兰与舍曲林;氟伏沙明耐受性差于西酞普兰、艾

司西酞普兰和舍曲林;文拉法辛差于艾司西酞普兰;瑞波西汀的耐受性差于许多其他抗抑郁药(如安非他酮、西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀和舍曲林);而艾司西酞普兰与舍曲林的耐受性优于度洛西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和瑞波西汀。

### 2.3 评论

本研究并未做有关药物不良反应、毒性作用、停药症状和社会功能等方面的分析,仅仅是从临床应用这个角度,权衡疗效与可接受性,作者提出艾司西酞普兰和舍曲林或许是中度至重度抑郁症患者急性期的治疗首选。

本研究的疗效评估是以 8 周作为急性期治疗的终点,临床医师需要清醒地认识到若选择 6 周或 16~24 周的治疗结果来评价,其结论可能完全不同。在许多系统综述中,疗效估计的真实性是有限的,因为它是来自多项随访时间长短不一的研究。不过,值得说明的是,该研究是迄今为止首次预先确定随访时间(将 8 周定义为急性期疗效判断时点)作为文献入组筛选标准来评价不同抗抑郁药疗效的系统综述。

在循证医学的证据中往往也存在项目资助的偏倚(希望有利于公司资助方的商业利润),疗效证据亦偏向于所提供资助研究的产品。虽然本研究的文献荟萃分析未得到任何公司的项目资助,但由于所比较的最新的几个抗抑郁药(如米氮平、艾司西酞普兰、安非他酮和度洛西汀)的绝大多数研究是由制药公司资助的上市产品,因此本研究结论可能存在原始数据来源的偏倚。需要注意的是,多药治疗荟萃分析的结果与两药之间(如艾司西酞普兰与西酞普兰,米氮平与文拉法辛)的直接比较结果往往会不一致,需要具体情况具体分析。不过,该研究均用这两种方法来比较药物之间的异同,但仍存在各原始研究文献本身的不足(如剂量不一致问题),这在一定程度上影响了分析结果真实性。

## 3 抑郁障碍亚型用药推荐

根据循证医学的证据等级,综合国内外的相关

文献<sup>[8-9]</sup>,拟建议如下。

### 3.1 抑郁障碍药物治疗的一般推荐

首选:SSRIs, SNRIs, 阿戈美拉汀,安非他酮、米氮平(1 级证据)。文拉法辛有较高的临床治愈率、艾司西酞普兰治疗严重抑郁症(1 级证据)。次选:TCA<sub>s</sub> 中的阿米替林与氯米帕明治疗住院抑郁症患者较 SSRIs 有效(但需考虑安全性与耐受性)(2 级证据)。三选:其他 TCA<sub>s</sub> 与单胺氧化酶抑制药(MAOIs),一般不主张,因为安全性与耐受性问题(2 级证据)。

### 3.2 非典型抑郁症的治疗推荐

首选氟西汀、舍曲林(以及其他 SSRIs 也可以),吗氯贝胺(2 级证据)。次选苯乙肼(由于耐受性较差,较少选用)(2 级证据)。三选丙米嗪(2 级证据)。

### 3.3 内源性(严重)抑郁症的治疗推荐

首选:米氮平、帕罗西汀、文拉法辛(1 级证据)。次选:氯米帕明、度洛西汀、去甲替林(1 级证据)。三选:西酞普兰、氟西汀、吗氯贝胺(2 级证据)。

### 3.4 精神病性抑郁症的治疗推荐

首选:电抽搐治疗(ECT)(1 级证据),抗精神病药+抗抑郁药(如奥氮平或利培酮+SSRIs 或者+SNRIs)(2 级证据)。次选:典型抗精神病药+阿米替林(2 级证据),mifepristone+抗抑郁药(2 级证据)。不推荐:SSRIs 单一治疗(2 级证据,但限于临床支持)。

### 3.5 冬季抑郁症的治疗推荐

首选:光照治疗、氟西汀、安非他酮缓释药(用于预防)(1 级证据)。次选:吗氯贝胺、舍曲林(2 级证据)。三选:阿戈美拉汀、西酞普兰、艾司西酞普兰、tranylcypromine(3 级证据)。

### 3.6 焦虑性抑郁症的治疗推荐

首选:西酞普兰、艾司西酞普兰、米氮平、吗氯贝胺、帕罗西汀、舍曲林、文拉法辛、阿戈美拉汀(1 级证据)。次选:阿米替林、氟西汀、丙米嗪、曲唑酮(1 级证据)。不推荐:劳拉西泮或其他苯二氮草类(2 级证据)。

### 3.7 慢性抑郁症/恶劣心境障碍的治疗推荐

首选:氟西汀、氟伏沙明、吗氯贝胺、帕罗西汀、

舍曲林(2 级证据)。次选:去甲丙米嗪、丙米嗪(2 级证据)。三选:米氮平、文拉法辛(3 级证据)。

### 3.8 轻度抑郁与复发性一过性抑郁障碍的治疗推荐

轻度抑郁症(有抑郁心境,伴 1~3 项其他抑郁症状,但病程持续 $\geq 2$ 周)。首选:帕罗西汀(2 级证据)。次选:氟伏沙明(3 级证据)、麦普替林(2 级证据)。复发一过性抑郁障碍(症状严重程度达到抑郁发作诊断标准,病程 $< 2$ 周,但至少持续 2d)。不推荐:尚无抗抑郁药有效的支持证据(2 级证据)。推荐药物治疗联合锻炼或者联合已证明有效的其他相关心理治疗。

### 3.9 难治性抑郁症加用增效剂策略的治疗推荐

首选:锂盐每天 600~900mg 或达到治疗血浓度(1 级证据);奥氮平每天 5~15mg(1 级证据);T3 每天 25~50 $\mu\text{g}$ (2 级证据)。次选:利培酮每天 0.5~2mg(2 级证据);丁螺环酮每天 30~60mg(2 级证据);精神兴奋药(增强动力与活力)常规剂量(2 级证据)。三选:拉莫三嗪每天 100~200mg(3 级证据);曲唑酮每天 100~200mg(3 级证据);Tryptophan(尽可能限制使用)每天 2~4g(3 级证据)。不推荐:Pindolol 每天 7.5~15mg(1 级证据)。

### 3.10 难治性抑郁症联合策略的治疗推荐

首选:SSRIs+米氮平/米安色林(2 级证据)。次选:SSRIs/SNRIs+安非他酮(3 级证据)。三选:SSRIs+TCAs(小心与某些 SSRIs 合用会增高 TCAs 的血药浓度)(2 级证据);SSRIs+RIMA(可逆性 MAOIs)\*(3 级证据)。\*注意 5-羟色胺综合征的发生。

### 3.11 双相障碍抑郁发作的治疗推荐

原则上以心境稳定剂治疗为主,尽量避免使用易致躁动的抗抑郁药,可考虑使用拉莫三嗪,安非他酮(1 级证据)。

### 3.12 情绪迟钝的治疗推荐

英国牛津大学 Goodwin 等<sup>[10]</sup>报道,SSRIs 治疗过程中会导致抑郁障碍患者出现情绪迟钝(emotional blunting),即情绪痛苦程度虽然减轻,但对日常生活的情绪体验仍有所限制,主要表现为激情的不足、对环境反应的平淡与疏远,以及整体情绪感觉的反

应"迟钝"等。实验检查发现,这些患者往往存在识别负性面部表情能力的减退,而阿戈美拉汀却有改善情绪迟钝的作用。初步结果显示,治疗 1 周起效,24 周后,情绪迟钝相关症状的发生率阿戈美拉汀组为 16%与 28%,而对照组艾司西酞普兰为 53%和 60%( $P=0.024$ 和 $0.063$ )。

### 【参考文献】

- [1] American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd ed) [M]. 2010. [http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic\\_7.aspx](http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx).
- [2] Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, et al. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs [J]. Biol Psychiatry, 2008, 63:424-434.
- [3] Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis [J]. JAMA, 2010, 303:47-53.
- [4] Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases [J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68:1246-1256.
- [5] Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study [J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68:1014-1023.
- [6] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis [J]. Lancet, 2009, 373:746-758.
- [7] Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression [R/OL]. <http://www.Effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm> (accessed Dec 19, 2008).
- [8] 季建林. 抑郁障碍诊治进展//赵靖平. 精神医学新进展 [M]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2009:31-41.
- [9] Sidor MM, MacQueen GM. Antidepressants for treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Psychiatry, 2011, 72:156-167.
- [10] Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study [J]. The British Journal of Psychiatry, 2009, 195:211-217.