

基于评估的治疗培训： 3.抗抑郁药治疗流程



Raymond W Lam , MD, FRCPC, FCAHS

教授, 不列颠哥伦比亚省抑郁症研究带头人
不列颠哥伦比亚大学精神医学系副主任

Djavad Mowafaghian脑健康中心心境障碍中心主任
加拿大情绪和焦虑治疗网络(CANMAT)前任执行主席
加拿大不列颠哥伦比亚省温哥华市



r.lam@ubc.ca



@DrRaymondLam



Djavad Mowafaghian
CENTRE FOR BRAIN HEALTH



公开声明2019-2021

Raymond W. Lam, MD, FRCPC, FCAHS

特邀咨询/顾问	艾尔建, 亚太经合组织 (APEC), 加拿大情绪与焦虑治疗网络 (CANMAT), 杨森, 灵北, Myriad Neuroscience, 大冢
特邀讲者	CANMAT, 灵北, 灵北学院, 辉瑞
临床试验/研究 (通过UBC)	BC省前沿捐赠基金, 加拿大卫生研究院, CANMAT, 杨森, Michael Smith健康研究基金, MITACS, 安省脑科学研究所, 大学健康网络基金会, VGH-UBCH
股票/期权	无
专利/版权	林氏缺勤及工作效率量表 (LEAPS)
图书版权	美国精神病学出版社, 剑桥大学出版社, 英富曼出版社, 牛津大学出版社

www.DrRaymondLam.ca

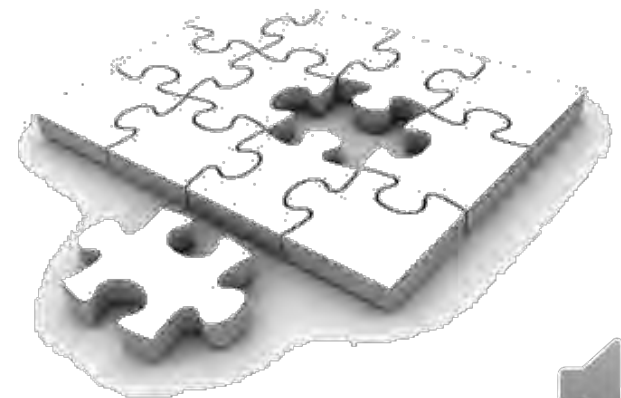


目标

本次培训结束后，参与者将能够：

- 描述治疗流程的基本原理；
- 使用简单的流程来选择抗抑郁药；
- 对比和区分第一个抗抑郁药治疗部分缓解的换药与增效策略。

www.WorkingWithDepression.psychiatry.ubc.ca





EMBED MBC实施的特点

对医生来说



成套量表



图表形式监测



药物治疗
流程



MBC
培训

对患者来说



患者信息



微信情
绪追踪



微信小程序
“Feeling Better”

对医院来说



工作流程
培训



拥护者



专家咨询



治疗流程



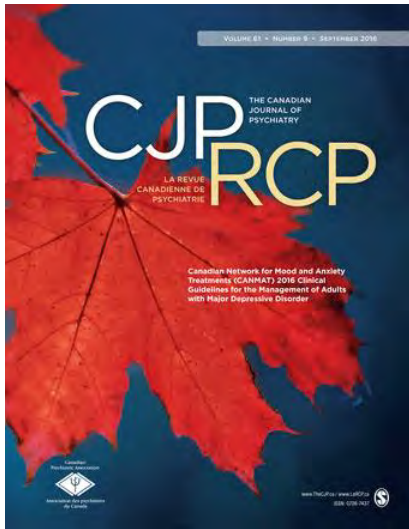
治疗流程:

有序的临床决策序列，帮助解决临床问题

- 标准化医疗，减少变量
- 可与基于评估的治疗一起使用
- 没有固定的配方——可根据临床情况灵活调整



CANMAT Depression Guidelines 2016



查阅网站
www.canmat.org

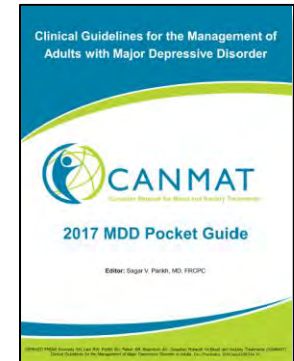
- 对2009 CANMAT 指南基于循证的重大更新

1. 负担与照护原则
2. 心理治疗
3. 药物治疗
4. 神经刺激治疗
5. 补充与替代性药物治疗
6. 特殊人群（青少年，女性，老年人）

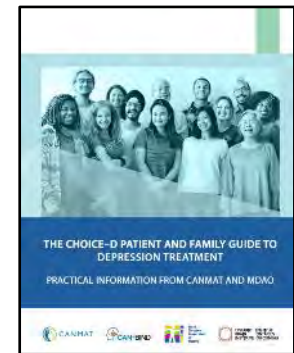
- 为专业人士制定；问答形式；即将推出口袋书

- 无外部/医药公司资助

- 2016年9月在《加拿大精神医学杂志》上以主题文章发表



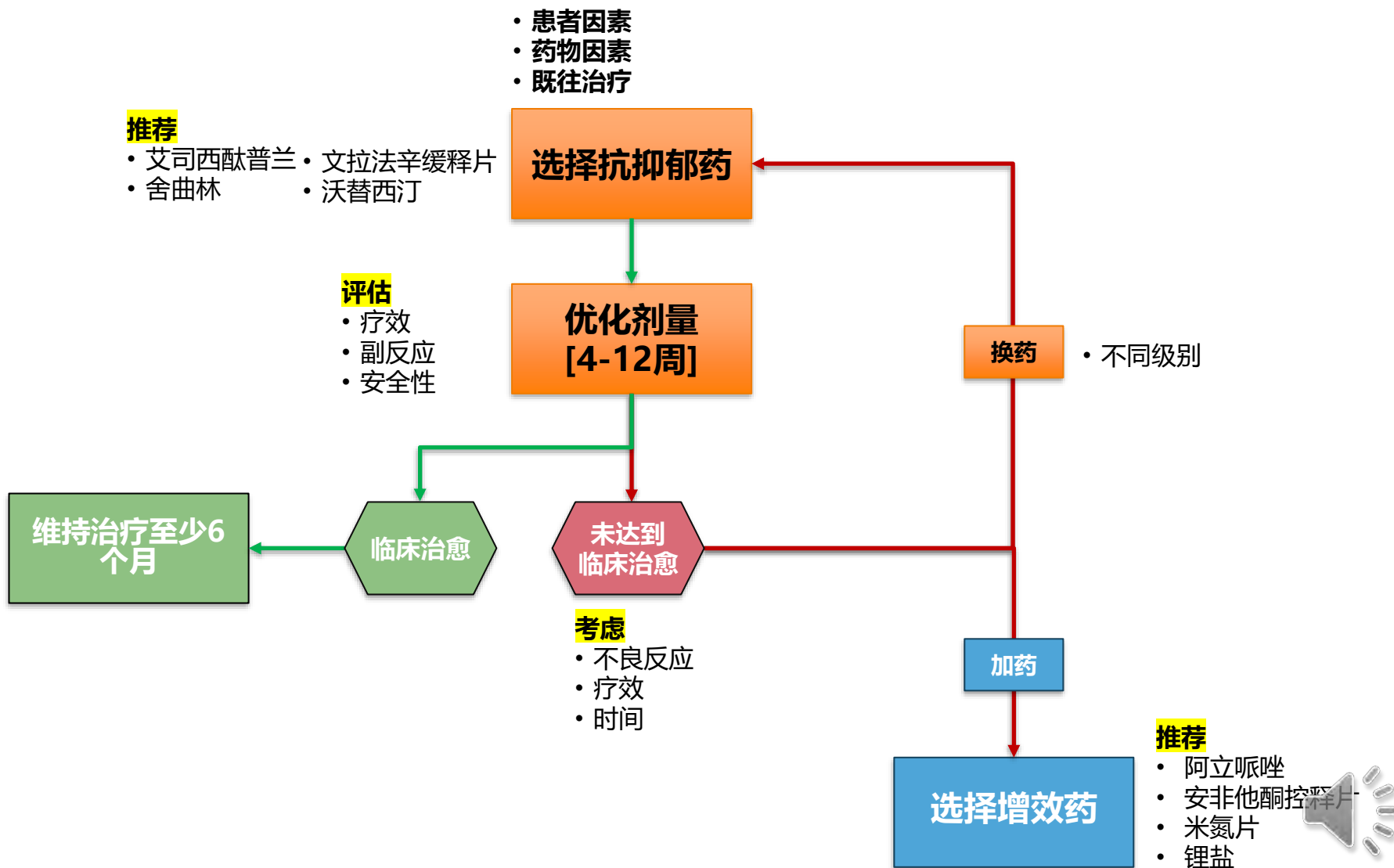
Available Now!



CHOICE-D



抗抑郁药治疗的简化流程



如何为患者选择正确的抗抑郁药？



抗抑郁药推荐

1st Line

- 阿戈美拉汀* (MT₁, MT₂ 受体激动剂; 5-HT₂ 受体拮抗剂)
- 安非他酮 (NDRI)
- 西酞普兰 (SSRI)
- 去甲文拉法辛 (SNRI)
- 度洛西汀 (SNRI)
- 艾司西酞普兰 (SSRI)
- 氟西汀 (SSRI)
- 氟伏沙明 (SSRI)
- 米安色林* (α₂肾上腺素、5-HT₂ 受体拮抗剂)
- 米那普仑* (SNRI)
- 米氮平 (α₂肾上腺素、5-HT₂ 受体拮抗剂)
- 帕罗西汀 (SSRI)
- 舍曲林 (SSRI)
- 文拉法辛 (SNRI)
- **沃替西汀 (多模式)**

2nd Line

- 阿米替林, 氯米帕明及其他 (TCAs)
- **左旋米那普仑 (SNRI)**
- 吗氯贝氨 (可逆性MAO-A抑制剂)
- 喹硫平 (AAP)
- 司来吉兰透皮贴* (不可逆性MAO-B抑制剂)
- 曲唑酮 (SRI; 5-HT₂受体拮抗剂)
- **维拉佐酮 (SRI, 5-HT_{1A} 受体部分激动剂)**

3rd Line

- 苯乙肼 (不可逆性MAO受体抑制剂)
- 反苯环丙胺
- 瑞波西汀* (NRI)

所有推荐均为1级证据; * 加拿大境内不可用; 红色字体表示2009年以来更新的药物。

MT, 褪黑素; 5-HT, 5羟色胺; MAO, 单胺氧化酶; NDRI, 去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂; SNRI, 5羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂; SRI, 5羟色胺在社区抑制剂; SSRI, 选择性5羟色胺再摄取抑制剂; TCA, 三环类抗抑郁药; AAP, 非典型抗精神病药

抗抑郁药治疗的简化流程

- 患者因素
- 药物因素
- 既往治疗

选择抗抑郁药



选择抗抑郁药时应考虑的因素

患者因素

- 临床特征与维度
- 共病
- 既往服用的抗抑郁药疗效和副作用
- 患者偏好

药物因素

- 疗效比较
- 耐受性比较
- 潜在药物相互作用
- 易于使用
- 成本和可用性

Clinical
Pearl

药物之间的相对差异很小，因此必须个体化选择抗抑郁药



如何评估抗抑郁药之间的差异？



Meta分析证据提示疗效优越的抗抑郁药

抗抑郁药	证据等级	对比药物
艾司西酞普兰	LEVEL 1	西酞普兰, 度洛西汀, 氟西汀, 氟伏沙明, 帕罗西汀
米氮平	LEVEL 1	度洛西汀、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、文拉法辛
舍曲林	LEVEL 1	度洛西汀、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀
文拉法辛	LEVEL 1	度洛西汀、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀
阿戈美拉汀	LEVEL 2	氟西汀,舍曲林
西酞普兰	LEVEL 2	帕罗西汀

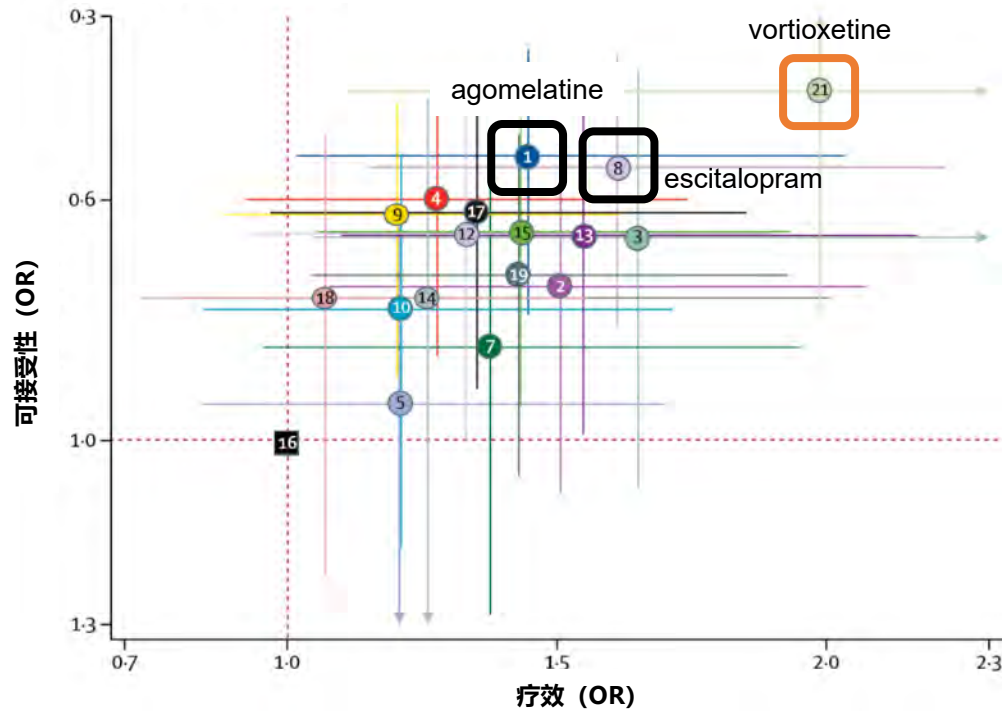
Meta分析一致提示, 一些抗抑郁药 (ADT) 在治疗应答方面有一定优势(5-6%), 这可能与人群有关。

ADT, 抗抑郁药



综合考虑疗效与可接受性

B. 仅纳入头对头研究



3种抗抑郁药的疗效和可接受性最好:

- 阿戈美拉汀
- 艾司西酞普兰
- 沃替西汀

1	阿戈美拉汀	12	米那普仑
2	阿米替林	13	米氮平
3	安非他酮	14	奈法唑酮
4	西酞普兰	15	帕罗西汀
5	氯丙咪嗪	16	瑞波西汀
6	去甲基文拉法辛	17	舍曲林
7	度洛西汀	18	曲唑酮
8	艾司西酞普兰	19	文拉法辛
9	氟西汀	20	维拉唑酮
10	氟伏沙明	21	沃替西汀
11	左旋米那普仑	22	安慰剂

数据采用与瑞波西汀比较所得的OR值报告；误差线为95%置信区间；每种颜色的节点表示不同的药物；由于去甲文拉法辛、左旋体米那普仑和维拉唑酮只有安慰剂对照试验，故这三种抗抑郁药没有纳入头对头分析。



药物因素: 对抗抑郁药选择的影响

副反应?

- 抗抑郁药之间的差异较小, 并且医生对于副反应有很多不同的看法

性功能方面的副反应

- 阿戈美拉汀、安非他酮、去甲文拉法辛、米氮平、维拉唑酮和沃替西汀风险小

药物相互作用

- 去甲文拉法辛、艾司西酞普兰、米氮平、舍曲林、文拉法辛缓释片风险最小
- 避免使用氟西汀和帕罗西汀



抗抑郁药治疗的简化流程

- 患者因素
- 药物因素
- 既往治疗

推荐

- 艾司西酞普兰
- 文拉法辛缓释片
- 舍曲林
- 沃替西汀

选择抗抑郁药

疗效和耐受性方面具有最佳证据的抗抑郁药

- 艾司西酞普兰
- 舍曲林
- 文拉法辛缓释剂
- 米氮平



抗抑郁药的选择 – 临床示例

场景 1

- 某患者有焦虑担忧，伴有烦躁不安
- 共病心血管疾病
- 有双相障碍家族史

➤ **使用SSRI – e.g., 舍曲林, 艾司西酞普兰**

为什么?

- SNRIs可能具有更强的激活作用
- SNRIs诱发轻躁狂的风险稍高
- 舍曲林和艾司西酞普兰在心血管方面的安全性较好
- 西酞普兰涉及QTc间期问题
- 氟西汀和帕罗西汀有更多潜在的药物相互作用问题



抗抑郁药的选择 – 临床示例

场景 2

- 某患者情感平淡（不能感受、没有悲伤），有认知症状（注意力不集中、记忆力差），精力不足
- 共病惊恐障碍、肠易激综合征（IBS）

➤ **使用 SNRI – e.g., 文拉法辛缓释片, 去甲文拉法辛**

为什么？

- SNRIs可能有更强的激活作用，情感迟钝的风险较低
- SNRIs对认知和精力不足的作用稍优于SSRIs
- 度洛西汀和安非他酮对精力不足的疗效较好，但对焦虑障碍的疗效证据不足
- 沃替西汀对认知疗效较好，但恶心的发生率较高



抗抑郁药治疗的简化流程

推荐

- 艾司西酞普兰
- 文拉法辛缓释片
- 舍曲林
- 沃替西汀

- 患者因素
- 药物因素
- 既往治疗

选择抗抑郁药



优化剂量
[4-12周]

评估

- 疗效
- 副反应
- 安全性



何时增加药物剂量?



早期改善对于抗抑郁药疗效的重要性

- 与既往观点相反，有充分证据表明抗抑郁药的作用在2周内就会出现
- 症状早期改善 (抑郁症状减分率超过20%) 可预测抗抑郁药的最终疗效
- 症状早期改善也能预测最终的功能改善
- **缺乏早期改善** 或许是更有临床应用价值的预测因子
- **2-4周内抑郁改善小于20%**提示6-12周后药物有效的几率较小



如何定义早期改善

结局	定义	以PHQ-9为例 (基线总分=15)
改善	与基线相比, 减分率 \geq 20%	PHQ-9减分 \geq 3
有效	与基线相比, 减分率 \geq 50%	PHQ-9减分 \geq 8
临床治愈	得分在“正常”范围内	PHQ-9总分 = 0 ~ 4

评分变化 \pm 5分具有临床显著性



“20 与 4” 规则

如果在4周内改善少于20%

行动起来

从以下方面着手促进改善：

- 严重程度
- 副反应
- 既往治疗
- 压力性生活事件



抗抑郁药治疗的简化流程

推荐

- 艾司西酞普兰
- 文拉法辛缓释片
- 舍曲林
- 沃替西汀

- 患者因素
- 药物因素
- 既往治疗

选择抗抑郁药

评估

- 疗效
- 副反应
- 安全性

优化剂量
[4-12周]

临床治愈

未达到
临床治愈



抑郁症治疗的两个阶段

治疗阶段	持续时间	目标	行动
急性期 “如何让患者康复”	8-12周	<ul style="list-style-type: none">• 症状达到临床治愈• 功能恢复	<ul style="list-style-type: none">• 建立治疗联盟• 疾病教育• 选择并使用治疗方案• 监测治疗进展
维持期 “如何让患者保持康复状态”	6-24个月或更长	<ul style="list-style-type: none">• 功能和生活质量完全恢复• 预防复发	<ul style="list-style-type: none">• 疾病教育• 康复• 治疗共病• 监测复发



应该使用多久的抗抑郁药？



所有患者在达到临床治愈后抗抑郁药需维持**6个月**，但对于以下患者推荐长期维持治疗（**≥ 2年**）：

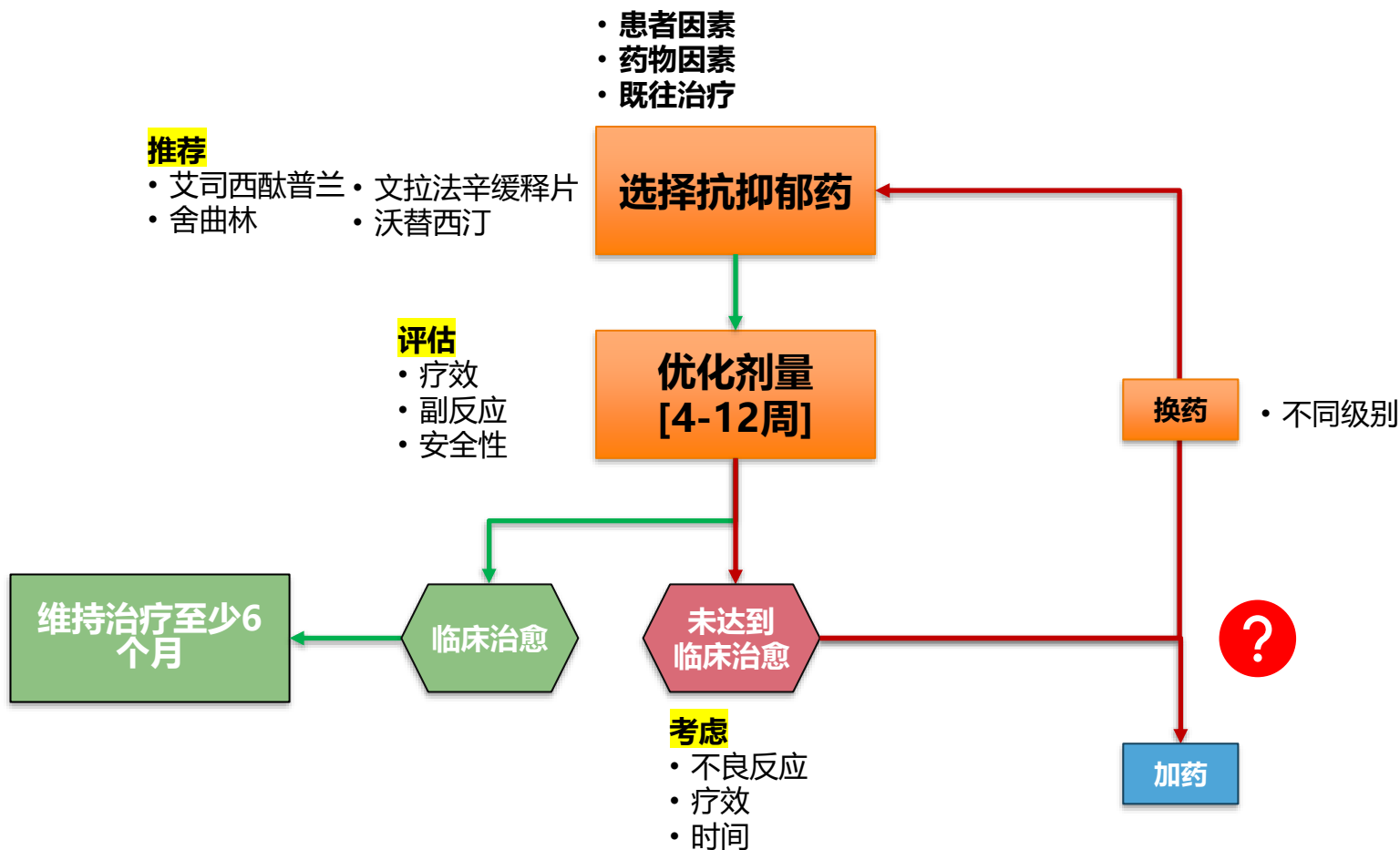
- ✓ 频繁，反复发作
- ✓ 严重发作（伴精神病性症状，严重功能损害，自杀）
- ✓ 慢性发作
- ✓ 精神或躯体共病
- ✓ 难治性发作

*很少有RCT研究专门评估危险因素来指导长期治疗；因此，这些推荐是3级和4级证据

RCT，随机对照试验



抗抑郁药治疗的简化流程



何时换用抗抑郁药?



换药或加用一种增效剂

需考虑的因素

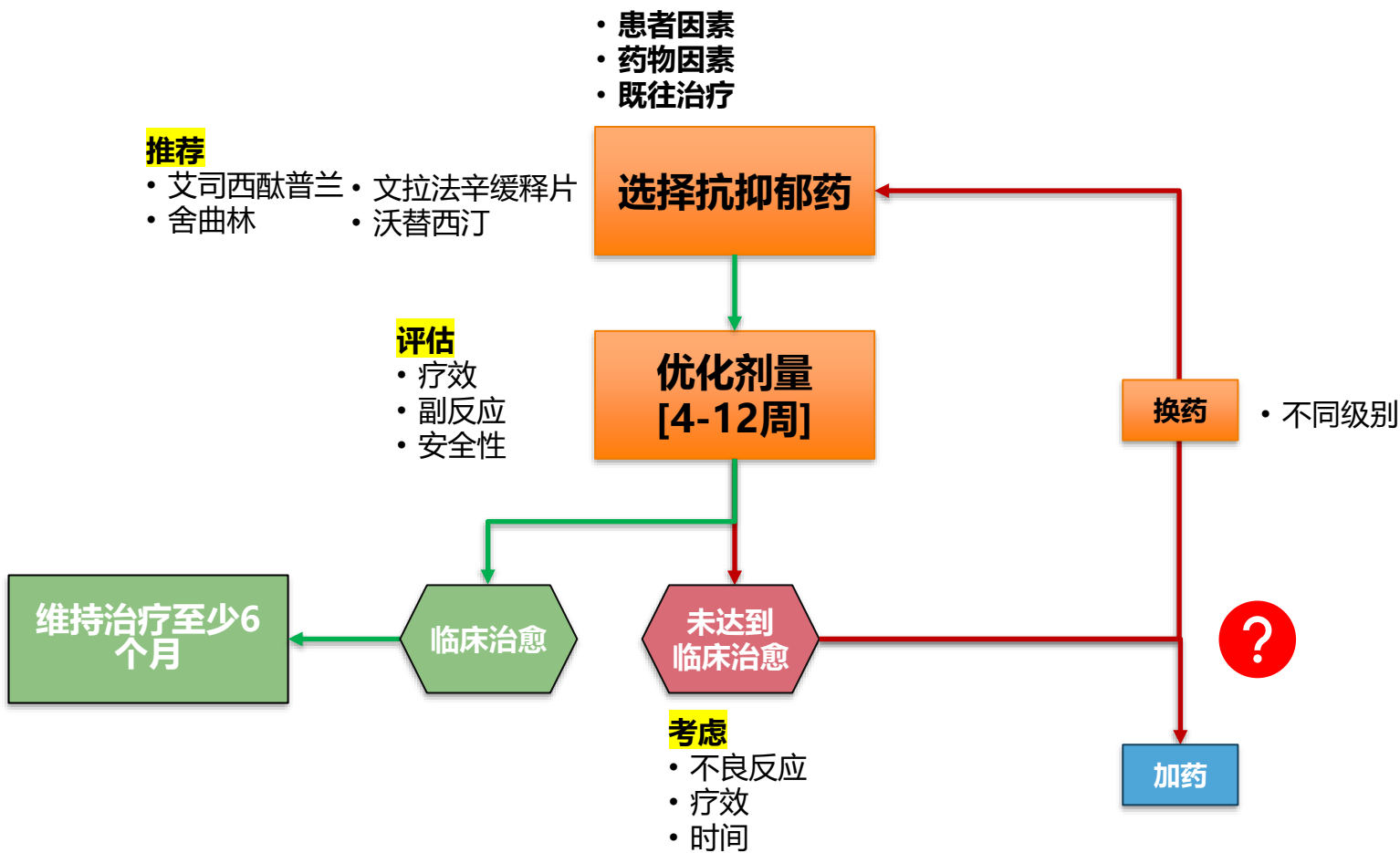
考虑换药：

- 使用的第一个抗抑郁药
- 对初始抗抑郁药的耐受性差
- 初始抗抑郁药治疗无应答(<25%) *
- 等待起效时间过长
- 患者希望换药

* 仅针对使用的第一种抗抑郁药；在之后的抗抑郁药治疗中，无效(<25%的改善)可能不能作为换药或增效治疗的考虑因素。



抗抑郁药治疗的简化流程



换药或加用一种增效剂

需考虑的因素

考虑换药：	考虑增效治疗：
<ul style="list-style-type: none">• 使用的第一个抗抑郁药	<ul style="list-style-type: none">• 已使用≥ 2种抗抑郁药
<ul style="list-style-type: none">• 对初始抗抑郁药的耐受性差	<ul style="list-style-type: none">• 对初始抗抑郁药耐受性良好
<ul style="list-style-type: none">• 初始抗抑郁药治疗无应答($< 25\%$) *	<ul style="list-style-type: none">• 初始抗抑郁药部分有效($> 25\%$)
<ul style="list-style-type: none">• 等待起效时间过长	<ul style="list-style-type: none">• 等待起效时间较短
<ul style="list-style-type: none">• 患者希望换药	<ul style="list-style-type: none">• 患者希望增加
	<ul style="list-style-type: none">• 可针对特定的残留症状或副反应进行增效治疗

* 仅针对使用的第一种抗抑郁药；在之后的抗抑郁药治疗中，无效($< 25\%$ 的改善)可能不能作为换药或增效治疗的考虑因素。



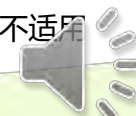
无应答或部分应答患者的增效策略

推荐	辅助药物 (剂量)	证据等级
1线	<ul style="list-style-type: none"> 阿立哌唑 (2-15 mg) 喹硫平 (150-300 mg) 利培酮 (1-3 mg) 	1级
2线	<ul style="list-style-type: none"> 依匹哌唑* (1-3 mg) 奥氮平 (2.5-10 mg) 	1级
	<ul style="list-style-type: none"> 安非他酮 (150-300 mg) 锂盐 (600-1200 mg [有效血锂浓度]) 米氮平/米安色林 (30-60 mg) 莫达非尼 (100-400 mg) 三碘甲状腺氨酸 (25-50 mcg) 	2级
3线	<ul style="list-style-type: none"> TCA (如, 去甲丙咪嗪) (多种) 	2级
	<ul style="list-style-type: none"> 其他ADTs (多种) 其他兴奋剂 (哌醋甲酯, 二甲磺酸赖右苯丙胺等) 齐拉西酮 (20-80 mg bid) 	3级
其他		
实验性用药	<ul style="list-style-type: none"> 氯胺酮 (0.5 mg/kg, 单次静注剂量)[†] 	1级
不推荐	<ul style="list-style-type: none"> 心得乐 (N/A) 	

*2009 CANMAT指南后新批准的药物

[†]用于紧急治疗

ADT, 抗抑郁药; IV, 静滴; N/A, 不适用



加用非典型抗精神病药

- 必须考虑的副作用（尤其是老年人）：
 - 锥体外系症状，镇静*，高泌乳素血症，体重增加*，代谢综合征*，QTc间期延长*

* 也见于抗抑郁药

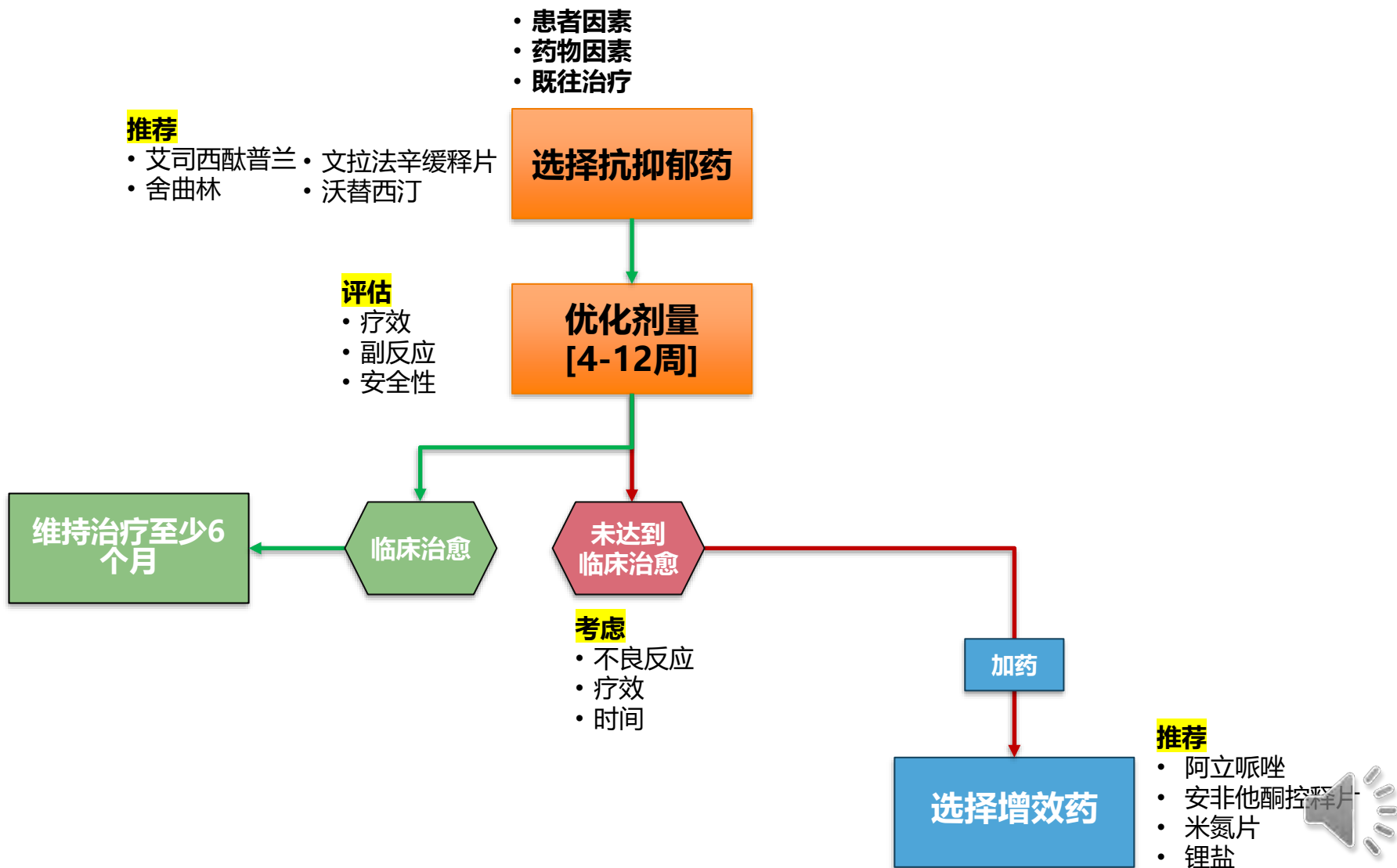
药物	推荐剂量	
	初始	急性期治疗
阿立哌唑	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 每日2-5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 必要时加量至15mg
喹硫平缓释片	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 前两日每晚睡前 50 mg ▪ 第三日每晚睡前 150 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 必要时加量至每日睡前300 mg
依匹哌唑	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0.5-1.0 mg ▪ 目标剂量 = 2 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 必要时加量至3mg
奥氮平	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 每晚睡前 5 mg x 1 周 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 必要时加量至 7.5-10 mg
利培酮	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 每晚睡前 0.25 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 必要时加量至每晚睡前2.0 mg



必须评估在特定剂量下对特定患者群体的副作用



抗抑郁药治疗的简化流程



换药 vs 加药的临床示例

换药患者示例

- 第一种抗抑郁药——舍曲林
基线 PHQ-9 = 15
(中度抑郁)
SDS = 6/6/6
(中度损害)
- 轻微有效: PHQ-9 = 14
- 也接受了CBT治疗
- 出现了一些令人困扰的性功能副反应

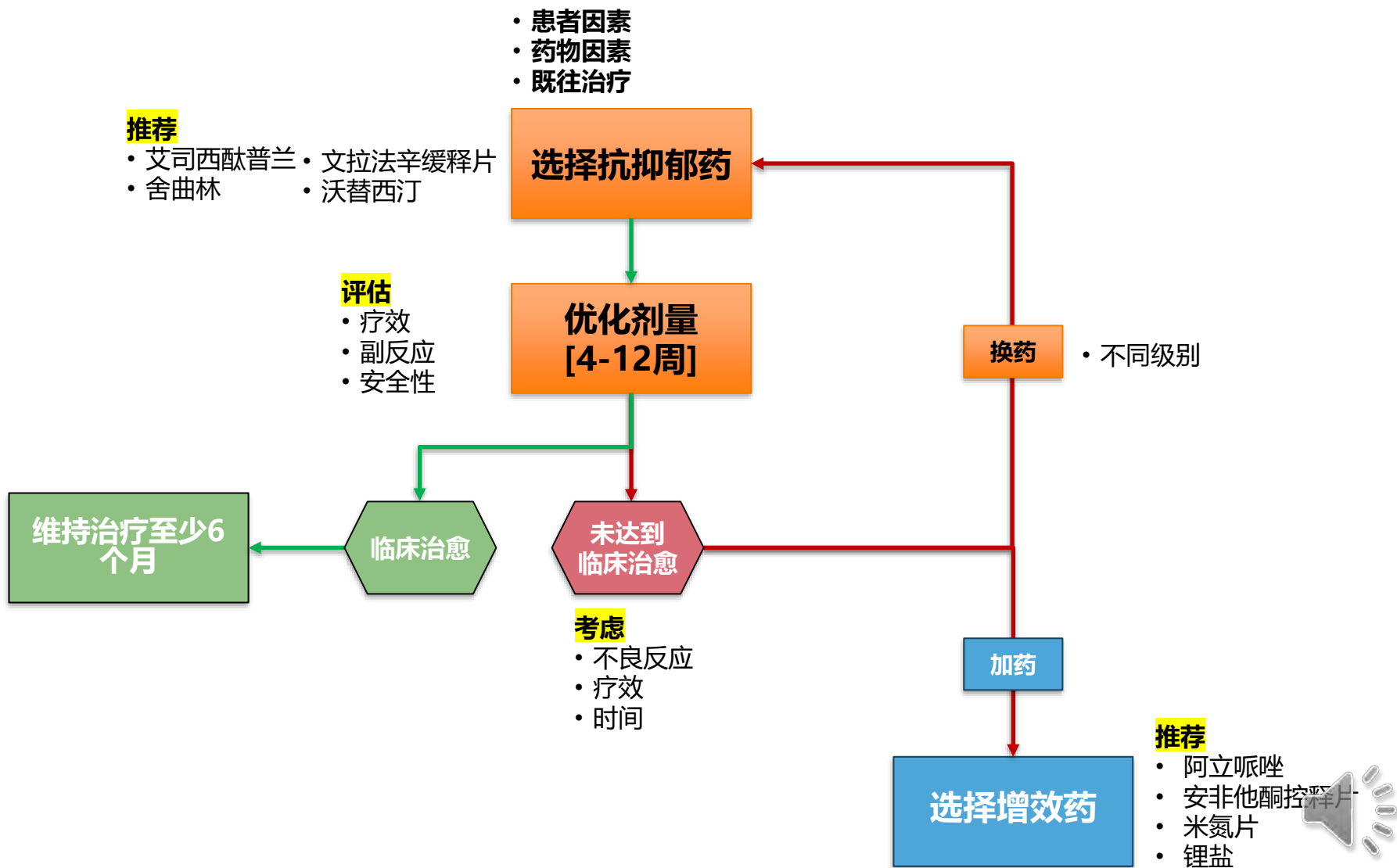
加药患者示例

- 第一种抗抑郁药——舍曲林
- 基线 PHQ-9 = 21
(重度抑郁)
- SDS = 10/9/8
(严重损害)
- 部分起效: PHQ-9 = 14
- 可耐受药物

PHQ9, 患者健康问卷;
SDS, 席汉残疾量表;
CBT, 认知行为治疗



抗抑郁药治疗的简化流程



总结

- 抑郁症的治疗决策需兼顾急性期和维持期；
- 临床指南可以为治疗提供指导，但抗抑郁药的选择取决于患者和药物因素；
- 基于评估的治疗可以帮助识别症状改善和临床治愈的缺乏，从而帮助做出治疗决策。

