2013 WFSBP单相抑郁障碍生物治疗指南（四）：疗效评估

[医脉通](http://guide.medlive.cn/) 2014-10-14

**[WFSBP单相抑郁障碍生物治疗指南（一）：总论](http://news.medlive.cn/psy/info-progress/show-68804_60.html)**

**[WFSBP单相抑郁障碍生物治疗指南（二）：图表汇总](http://news.medlive.cn/psy/info-progress/show-68837_60.html)**

**[WFSBP单相抑郁障碍生物治疗指南（三）：抗抑郁药](http://news.medlive.cn/psy/info-progress/show-68898_60.html)**

2.2.4评估初始治疗的效果

治疗应答的推荐标准：

**△**无应答：症状严重度较基线下降＜25%；

**△**部分应答：症状严重度较基线下降＜26-49%；

**△**应答：症状严重度较基线下降＞50%；

**△**缓解：无症状或存在少数轻微的症状，定义包括量表绝对得分（例如汉密尔顿抑郁 评定量表[HRSD]＜7分）及社会心理与职业功能的改善。

抗抑郁治疗研究中，活性治疗与安慰剂之间的显著差异往往在治疗开始2-4周后方得 以显现。此前，这一现象被误读为抗抑郁药起效的延迟，却未将安慰剂的“抗抑郁效应”考 虑在内。事实上，有大量研究显示，真正的药物应答可在14天内被观察到，而早期治疗 应答对最终转归具有高度的预测价值。

上述现象也催生了一种观点，即有效的抗抑郁药治疗触发并维持了从疾病中康复所必 需的生物学机制。该理论认为，情感疾病患者拥有一种生物学“回弹”组分，该组分控制着 患者的康复进程，一旦被触发，患者的康复似乎遵循着统一的模式，而与药理学差异无 关。因此，绝大部分日后转归良好的患者在治疗最初2周内已经历了抗抑郁药的起效，若 2周后症状仍无显著改善，则提示患者所使用的特定抗抑郁药并未触发“回弹”组分，而此后 成功触发的可能性也不大。基于上述原因，业内顶尖专家反复推荐，针对早期治疗进程采 用更为严格的症状评价标准，以供制定临床决策所用。

然而，也有研究显示，纵然患者可能从2周后的换药中受益，而安慰剂效应却难以除 外。综上，抗抑郁药治疗的中断需由医生和患者共同决定，过早、过于频繁或过晚均可能 造成不良后果。

2.2.5重新评估诊断及优化抗抑郁药治疗

换药前的第一步即为重新评估诊断及患者对于治疗方案的依从性。影响血药浓度的药

物动力学因素应加以考虑，体格检查及实验室检查有助于发现共存的躯体问题、未得到良 好控制的疼痛症状及隐藏的物质滥用等。持续存在的社会心理应激同样可能是治疗应答欠 佳的原因。通过增加抗抑郁药的剂量，往往可以实现抗抑郁药疗效的最大化，这一效应对 于TCAs和文拉法辛尤其适用，但对于SSRIs类则并不显著。

△WFSBP 推荐：

对于抗抑郁药治疗应答欠佳的患者而言，第一步应为评估其对当前治疗方案的 依从性。

（临床共识）

2.2.6治疗药物监测（TDM）：

TDM包括测定血药浓度，以确保其落在治疗窗内。此外，TDM还可用于判断药物的

吸收情况，了解用药依从性，以及确定患者属于快代谢或是慢代谢者。尤其需要指岀的 是，TDM有助于找到TCAs血药浓度可能过高的患者亚组，进而规避中枢神经系统及心血 管毒性风险。

与一些三环类药物不同，SSRIs的临床疗效及血药浓度总体上并无明确相关性，也无 定义毒性的阈值。

**2.2.7抗抑郁药的药物动力学及药物遗传学**

使用相似剂量的抗抑郁药时，个体间血药浓度差异很大。大部分抗抑郁药经由

CYP450系统代谢，目前已发现超过50种同工酶。其中，对于精神药物的生物转化最为

重要的是 P4501A2 （CYP1A2），CYP2C，CYP2C19，CYP2D6 和 CYP3A4。

CYP2D6同工酶参与了 30余种临床药物的生物转化，其中包括所有的TCAs，多种神经阻 滞剂、阿片类药物、P受体阻滞剂、抗心律失常药物及大部分SSRIs。

“慢代谢”或“快代谢”与基因多态性所决定的CYP450活性相关，超快代谢者可能需要 更高的剂量，以获得最优疗效。需要指岀的是，亚洲人CYP2D6的平均活性水平低于白 人，这一现象与一种常见的基因突变相关（CYP2D6\* 10）。

△WFSBP 推荐：

对于可能存在治疗不依从（应用高剂量抗抑郁药，但血药浓度较低）的患者，

**TDM**和基因型检测或有价值。类似检测有助于找到对某种特定药物快代谢及慢代谢 的个体。

（临床共识）

当药物经同一种同工酶代谢时，可能造成药物相互作用。重要的是，对于共患躯体疾 病并服用非精神科药物时，检测药物相互作用或有重要意义。

SSRIs与CYP450相互作用的质与量差异很大。部分SSRIs可抑制CYP2D6同工

酶，抑制强度由高到低分别为帕罗西汀、氟西汀的主要代谢产物诺氟西汀 （norfluoxetine）和氟西汀，而舍曲林、西酞普兰和氟伏沙明对该酶的抑制作用可忽略。

氟伏沙明对CYP1A2和CYP2C19的抑制作用较强。诺氟西汀与萘法唑酮可抑制

CYP3A4。

虽然“新型”抗抑郁药（文拉法辛、米氮平、度洛西汀、阿戈美拉汀或瑞波西汀）同样 经由CYP450系统代谢，与SSRIs相比，这些药物的药物相互作用相对较轻。

**2.2.8初始治疗部分应答或无应答患者的理论治疗选择**

无论选择何种抗抑郁药进行起始治疗，至少有30%的患者对治疗应答不足。针对这一 患者群体，理论上的应对策略包括：

**△**增加（最大化）初始抗抑郁药的剂量；

**△**换用另一类抗抑郁药，例如从一种SSRI换为一种TCA或双通道抗抑郁药；

**△**换用另一种同类抗抑郁药，例如从一种SSRI换为另一种SSRI；

**△**联用两种不同类别的抗抑郁药，例如一种SSRI或双通道抗抑郁药联用米氮平；

**△**增效治疗，如锂盐、甲状腺素或非典型抗精神病药；

**△**抗抑郁药联合心理干预；

**△**抗抑郁药联合非药物性的生物学疗法，如觉醒疗法、光照疗法、ECT等。

STAR\*D研究显示，抑郁患者的累积缓解率可从第一步的27%升高至第四步的

67%；单独来看，前两步的缓解率（20-30%）高于后两步（10-20%

针对无应答患者宜采用何种策略，目前尚无共识。

2.2.8.1增加（最大化）初始抗抑郁药的剂量

此策略最为常用，但证据不足。三环、四环类抗抑郁药及文拉法辛可能在高剂量时更 为有效，而SSRIs并无类似证据。事实上，最低有效剂量的SSRIs已可占据超过80%的 5-HT转运体，增加药物剂量并不能进一步提升该比例。

**2.2.8.2换用另一类抗抑郁药**

此策略有助于预防药物毒性及有害的药物间相互作用，减少副作用，进而改善治疗依 从性；缺点在于可能损失了前一种药物的部分疗效，同时需要等待第二种药物发挥疗效， 与增效及联合治疗相比，治疗进程有所延迟。

换用另一种抗抑郁药（同类或另一种类）可能并不优于沿用原先的药物。

△WFSBP 推荐：

从**SSRIs**换用文拉法辛或反苯环丙胺似乎是合理的。

（**C**级证据，*4*级推荐）

在较长时间使用抗抑郁药的情况下，推荐在**1-4**周内逐渐减停药物，而非骤 停，因后者可能导致停药综合征。然而，交叉换药也可考虑。

（临床共识）

2.2.8.3换用另一种同类抗抑郁药

同类抗抑郁药不一定具有相同的药理学属性及化学结构。一系列开放标签研究显示， 对一种SSRI无应答者换用另一种SSRI后有40-70%的可能产生应答；另一项研究的数据 为50-60%。然而，这些研究的对照设置情况并不理想，因此结果须谨慎解读。

2.2.8.4联用两种不同类别的抗抑郁药

这种策略的优点在于避免了初始单药治疗的疗效损失，缺点在于药物相互作用、副作 用及医疗成本的增加。

至少有9项随机双盲对照研究显示，再摄取抑制剂（如SSRIs）联用突触前自身受体

抑制剂较单用某种抗抑郁药更为有效。开放标签研究中，SSRIs联合米氮平显示岀一定的 潜力。STAR\*D研究中，针对西酞普兰治疗应答不佳的患者，联用安非他酮或丁螺环酮后 各组的缓解率为30%左右。与艾司西酞普兰单药治疗相比，接受文拉法辛联合米氮平治疗 的患者岀现导致病情恶化的不必要事件的风险升高。



△**WFSBP** 推荐：

对于单药治疗失败的患者而言，**SSRIs**联用突触前自身受体抑制剂（如米氮 平）为具有循证学依据的治疗选择。文拉法辛联用米氮平或导致副作用的恶化。

（**A**级证据，**2**级推荐）

**2.2.8.5增效治疗**

抗抑郁增效治疗所使用的为非抗抑郁药。增效治疗一旦有效，其起效可能较快；对于

那些不愿失去此前已岀现的治疗应答的患者而言，增效治疗同样有益。

**2.2.8.5.1 锂盐**

△**WFSBP** 推荐：

对于抗抑郁药单药治疗无效的患者，推荐在现有抗抑郁药基础上联用锂盐作为 增效治疗。

（**A**级证据，**2**级推荐）

锂盐增效治疗应使用**2-4**周，以评估患者的应答情况。锂盐治疗的推荐血药浓 度为**0.6-0.8mmol/L**。对于增效治疗有效的患者，锂盐治疗应持续至少**12**个月。

（**A**级证据，**2**级推荐）

**2.2.8.5.2甲状腺素**

△**WFSBP** 推荐：

对于抗抑郁药单药治疗无效的患者，在现有抗抑郁药基础上联用甲状腺激素作 为增效治疗似乎是合理的。

鉴于可能出现的不必要事件，使用甲状腺激素时应谨慎。

（**B**级证据，**3**级推荐）

**2.2.8.5.3非典型抗精神病药**

△WFSBP 推荐：

对于抗抑郁药单药治疗无效的患者，在现有抗抑郁药基础上联用喹硫平或阿立 哌唑作为增效治疗可作为锂盐增效治疗的替代选择。潜在的不必要事件包括镇静 （喹硫平）、体重增加（喹硫平，阿立哌唑较轻）及静坐不能（阿立哌唑）。

（**A**级证据，**2**级推荐）

2.2.8.5.4其他药物

尽管吲哚洛尔可加速患者对抗抑郁药治疗的应答，尚无高质量证据提示该药可改善治

疗应答不充分患者的转归。

2011年的一项叙述性综述不推荐使用吲噪洛尔及丁螺环酮作为抗抑郁治疗的增效药

物。**[（医脉通编](http://guide.medlive.cn/)译，转载请注明出处。）**

**[WFSBP单相抑郁障碍生物治疗指南（五）：其他治疗](http://news.medlive.cn/psy/info-progress/show-68984_60.html)**

**[WFSBP单相抑郁障碍生物治疗指南（六）：特殊情况](http://news.medlive.cn/psy/info-progress/show-68988_60.html)**

**指南全文下载：[WFSBP单相抑郁障碍生物学治疗指南，第一部分：单相抑郁障碍的](http://guide.medlive.cn/guideline/6968)**

**[急性和持续性治疗（2013更新版）](http://guide.medlive.cn/guideline/6968)**