

抑郁症患者抗抑郁治疗无效后换药方法文献综述

冯新新[▲] 综述 王克勤 审校

(济宁医学院, 济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272067)

摘 要 初次抗抑郁药治疗后, 约 2/3 抑郁患者症状未能得到有效缓解。另外, 还有部分患者因无法耐受的副反应、经济状况以及个人偏好等因素无法继续原药治疗。因此, 换用抗抑郁药是临床上非常普遍的现象。本文参考了大量国内外相关文献资料, 对初次抗抑郁药治疗失败后换药的有效性、换药时机、更换药物选择、换药策略、换药风险等问题进行综述, 以供临床医师参考。

关键词 抗抑郁药; 换药策略; 戒断反应; 5-HT 综合征; 药物清洗

中图分类号: R749.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2017)04-209-05

Literature review of the switch antidepressants when antidepressant treatment is ineffective

FENG Xinxin[▲], WANG Keqin

(Jining Medical University, School of Mental Health of Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: About two-thirds of patients with major depressive disorder do not relieve effectively after the initial antidepressant monotherapy treatment. Additionally, some patients can not continue the original treatment due to the intolerable side-effects, financial problems, personal preferences and other factors. Therefore, switching antidepressants is very common in actual clinical practice. At present, according to a great number of foreign relevant literatures, the major problems of switching antidepressants are summarized, including the efficacy, the appropriate timing and antidepressant, the switching strategies, the risks and so on, which provide the references for psychiatrists.

Keywords: Antidepressants; Switching strategy; Withdrawal reaction; 5-HT syndrome; Drug washout

当前社会, 人们面临着严峻的就业、工作等压力, 心理健康问题不容忽视^[1], 尤其是抑郁症发病率逐年增加, 现已成为全球公认的重大公共卫生问题。抗抑郁药是中、重度抑郁或持续性抑郁成人患者的一线治疗药物^[2-3]。但是, 约 2/3 患者应用第一种抗抑郁药后症状并不能得到有效缓解。对于初次治疗无效的患者, 临床上主要采用更换抗抑郁药、联合用药、增效治疗等方法。此外, 所有抗抑郁药都有不可避免的副反应, 很多患者因无法耐受而换药甚至自行停药。另有患者由于经济条件、药物剂型、个人偏好等原因更换抗抑郁药。

1 更换抗抑郁药的有效性

同精神分裂症一样, 尽管各指南均推荐单一用药, 但当前在国内的临床实践中, 联合用药的现象非常普遍^[4]。然而, 至今尚没有明确的证据表明联合用药比更换抗抑郁药有效, 反而会带来更多的副反应。Lamy 等^[5]统计了英国 123662 名抑郁患者的用药处方, 结果显示换药比联合用药、增效治疗更频繁。有研究发现初次抗抑郁药治疗早期无应答的患者尽早换药比继续原药治疗更能获益^[6]。英国抑郁症治疗指南^[2,7]指出, 初次抗抑郁药治疗无效时, 可换用另一种抗抑郁药, 换药后效果仍不理想时再考虑联合用药。但是, 近年来一些规模稍大的研究对此提出异议。英国精神药理学协会指出, 换药后的应答率在 12% ~ 70% 之

[▲] 冯新新, 济宁医学院 2014 级研究生

间^[2]。较大的差异可能是受到初始抗抑郁药的延迟效应或疾病自然缓解过程的影响。

最近一项荟萃分析^[8]筛选了 3234 篇研究,分为换用另一种药物治疗与继续原抗抑郁药治疗 2 组。比较发现初次抗抑郁药治疗无效后换药并不优于原药治疗。这一结果似乎与换药后病情有不同程度改善这一现象相矛盾。但是,换药会带来一定的安慰剂效应。当前的试验研究很少加入安慰剂进行对照。此外,换药后多久再进行疗效的比较也没有相应的标准,换药后 2 周的疗效与换药后 8 周的疗效肯定存在差异。因此,在研究更换抗抑郁药的有效性时,应设置继续原药治疗组、更换抗抑郁药组、换用安慰剂组 3 组进行比较,并进行足够长时间的比较观察(换药 2、4、8、12 周后……)。另外,换药 n 周时的疗效时并不与同时期原药治疗的疗效相比,而是与原药治疗 n 周时的疗效比较,也可能会得到不同的结果。除疗效外,副反应、服药依从性等也应作为评估标准。

因此,当选用的第一种抗抑郁药无应答时,与联合应用两种抗抑郁药相比,换药更为合适。但换药应慎重考虑,必须确保已给予足疗程的原药治疗后仍无效。

2 更换抗抑郁药的最佳时机

换用抗抑郁药应选择合适的时机,过早换药可能会失去原有抗抑郁药的疗效,换药太晚则意味着长时间无效治疗,不仅让患者承受痛苦,还有可能错过最佳治疗时间。然而到目前为止,关于初次抗抑郁药治疗多久后仍无应答可判定为无效这一问题尚未达成共识。由于抗抑郁药具有延迟起效的特点,传统观点认为初次治疗后至少需要 8~12 周才能准确预测最终治疗效果。英国抑郁症治疗指南^[2,7]推荐初始抗抑郁药治疗至少应持续 4 周,4 周后评估疗效,有应答者继续原药治疗,无应答者再治疗 2~4 周。6~8 周后再次评估,若有应答则继续治疗,没有应答的患者应考虑换用抗抑郁药。

但是在临床实践中,当患者服药 2~4 周后病情未见明显好转时,通常认为该药“无效”,服药依从性大大降低。最近的证据^[6]也表明治疗 2 周后症状仍未见明显改善就可预测最终治疗无效,仅有约 1/5 的患者治疗 8 周后才出现应答。因此,根据早期评估结果尽快调整治疗方案对患者更为有

益。因此,初次抗抑郁药治疗 2~4 周后症状无明显改善时即可考虑进行换用新的抗抑郁药^[6-9]。

另外,换药的时机还要根据疾病和患者的因素(如症状严重程度、副反应、躯体状况变化、患者偏好等)进行个体化的选择。如果出现不可耐受的副反应或患者主动要求,应尽早换药^[7]。

3 选择合适的更换药物

抗抑郁药的更换可分为种类内换药和种类间换药两种。总的来说,各抗抑郁药的疗效没有显著差别,从一个抗抑郁药换为其他任何抗抑郁药都是可行的^[2]。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibition, SSRIs)是治疗抑郁症的首选药物,也是应用最广泛的一线抗抑郁药。因此,当前的研究大多集中于 SSRIs 换为另一种 SSRIs 或非 SSRIs。SSRIs 的种类内换药应答率可高达 75%,因原有的药物不能耐受而换药时应答更好^[10]。部分文献^[11]支持从传统的 SSRIs 换为艾司西酞普兰,因其具有更好的疗效和耐受性。

人们普遍认为一个抗抑郁药无效时换用药理机制不同的药物比换用相同作用机制的药物有效。早些年随机对照试验表明 SSRI 的种类间换药比种类内换药更有效,从无效的 SSRIs 换为非 SSRIs 类抗抑郁药(文拉法辛、安非他酮、米氮平)存在微弱的优势。在非 SSRIs 中,一些临床试验^[12-13]表明从 SSRIs 更换为文拉法辛后抑郁症状更有可能得到缓解。但是,多项荟萃分析^[10,14]表明种类内换药与种类间换药对抑郁症状的缓解率方面没有显著差异。虽然更换为三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)、单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)同样有效,但传统抗抑郁药具有严重的不良反应。从安全角度考虑,TCAs 和 MAOIs 仅作为二线药物,用于难治性抑郁症。有证据表明新型抗抑郁药如沃替西汀、阿戈美拉汀与 SSRIs 和选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs)相比具有更好的疗效和耐受性,但还没有对照试验研究从初始抗抑郁药换为新型抗抑郁药的有效性。因此,初次抗抑郁药治疗无效时,换药的优先顺序为 SSRIs、SNRIs、非典型抗抑郁药、TCAs 和 MAOIs。

一项大型回顾性研究^[15]发现,在加拿大,初始

抗抑郁药无效时最常用的替换药物是文拉法辛、艾司西酞普兰、安非他酮和度洛西汀。尽管安非他酮的疗效并不优于其他抗抑郁药,还易与其他药物产生相互作用,但当患者因性功能障碍、体重增加等副反应无法耐受时,安非他酮是一个很好的选择。所以,当患者无法耐受原有抗抑郁药时,换用药理机制不同的非同种抗抑郁药似乎更为合理。总之,临床医师应根据患者的症状、躯体状况、年龄、性别、意愿、经济条件等因素,结合药效动力学和药代动力学特性综合考虑替换药物。没有最好的抗抑郁药,只有最合适的抗抑郁药。

4 更换抗抑郁药的策略

换药策略主要包括停药清洗后换药、加药后再减药、交叉换药、直接换药 4 种方法^[2,16],每种方法都有各自的优缺点,临床上需要根据实际情况选择合适的方法。

4.1 停药清洗后换药

停药清洗后换药即逐渐减少原有抗抑郁药的剂量至停药,经过药物洗脱期将体内药物清除,再从推荐起始剂量开始给予新的抗抑郁药。体内药物完全清除需约相当于 5 个半衰期的时间,患者将长期暴露于非治疗状态,病情不能得到有效控制,甚至会恶化。为了减少这种风险,可将药物清洗缩短在 2~4d 内,低剂量开始新的药物。这是最保守的换药策略,出现戒断症状、药物相互作用的风险最低,但因其换药时间过长通常不被患者接受。

4.2 加药后再减药

为了有效控制病情,有些医师换药之初原有药物剂量不变,先合并一种新的抗抑郁药,即同时服用两种抗抑郁药,当新药达到最佳治疗量后再逐渐减少初始药物。该方法适合病情较重的患者,可以保持初始药物的疗效,避免发生病情恶化。缺点是会出现更多的不良反应和严重的药物相互作用。

4.3 交叉换药

交叉换药,就是在原有抗抑郁药物逐渐减量的同时给予新的抗抑郁药,第二种抗抑郁药的起始剂量宜低,且应缓慢加量,当原有药物完全停用后再将新药加至较高治疗量。交叉换药法综合了以上两种换药方法的优缺点,可普遍应用。

4.4 直接换药

直接换药即原有药物立即被停用,新的药物

直接以治疗量开始服用。这种方法快速且简单,出现戒断症状及药物相互作用的风险最高,只能在特定情况下使用,如从西酞普兰换为艾司西酞普兰,从一个短半衰期的 SSRI 换为另一个 SSRI,以及 TCAs 的类内切换。

5 更换抗抑郁药的风险

换药过程中可能会出现戒断反应、病情恶化,药物相互作用等风险,掌握丰富的药理学知识,正确判断患者病情并正确处理是至关重要的。部分患者需要住院,在医师的监测下换药。

5.1 戒断反应

换药过程涉及停药,当服用抗抑郁药超过 6 周,若突然停药或迅速减量,极有可能出现戒断反应,特别是在当换药发生在具有不同作用机制的药物之间时。二代抗抑郁药的戒断反应主要表现为头晕、烦躁、失眠、出汗、胃肠不适、感觉异常等。通常情况下戒断症状较轻微,持续 1~2 周后可自行缓解。TCAs 和 MAOIs 具有独特的戒断症状,如 TCAs 的心律失常、睡眠障碍、静坐不能、帕金森样症状等;MAOIs 的谵妄、肌阵挛、失眠等。

戒断反应主要取决于药物特性,半衰期短(文拉法辛)或具有非线性药代动力学(帕罗西汀)的药物容易出现。抗抑郁药中最易出现戒断反应是文拉法辛,其次是度洛西汀、帕罗西汀、艾司西酞普兰,氟西汀和阿戈美拉汀很少引起戒断症状。

预防戒断症状最关键的措施是逐渐减量,减药的时限主要取决于戒断症状的严重程度、药物特性以及戒断期患者的意愿、经验等。英国的指南^[7,17]推荐的减药时间通常为 4 周,每周减少 1/4。当停用短半衰期的药物如文拉法辛、度洛西汀或戒断症状较严重时,减药时间可适当延长。一些戒断反应严重的患者更喜欢快速停药以减少不适症状的持续时间。

5.2 病情恶化

抗抑郁药停用或减量后,可能失去原有药物的治疗效果,而新的抗抑郁药可能需要 2 周起效,在此期间可能出现病情恶化,甚至出现自伤、自杀行为。因此,高危患者换药时必须慎重,选择合适的换药方法、避免突然停药、延长停药时间(可长达数月)可减少病情恶化的风险。

5.3 5-HT 综合征

当药物更换发生在 5-HT 能抗抑郁药(MAOIs、

SSRIs、SNRIs、TCAs)之间时,若两种药物合并用药期间药物剂量偏高,可使体内神经系统中 5-HT 功能亢进,导致 5-HT 综合征。临床上主要表现为精神状态改变(焦虑、激越、意识模糊、谵妄等)、自主神经功能改变(出汗、高热、高血压、寒战、腹泻等)和神经肌肉异常(反射亢进、肌阵挛、震颤、共济失调等)。其严重程度与 5-HT 能药物剂量相关,严重时可出现抽搐、器官衰竭、昏迷,危及患者生命^[18]。

降低体内 5-HT 能抗抑郁药的血药浓度可预防 5-HT 综合征,有以下两种方法,一是初始药物充分清洗后再给予新的抗抑郁药;二是新的药物从较低剂量开始缓慢加量。最容易与其他药物相互影响出现 5-HT 综合征的是不可逆性 MAOIs,其生物活性可持续 14~21d,与其他任何抗抑郁药(阿戈美拉汀可能例外)相互替换时都必须经过 2~3 周的强制性洗脱期。其次是氟西汀,半衰期长,完全消除至少需要 5 周,切换为 MAOIs 必须经过 5~6 周的洗脱期,切换为其他抗抑郁药时洗脱期多为 1~2 周^[13]。

5.4 影响药物代谢

抗抑郁药主要经肝脏 CYP450 酶代谢,部分药物又可抑制 CYP450 酶,影响其他药物的代谢,使体内药物浓度增加,导致毒性反应。SSRIs 如氟西汀、帕罗西汀、氟伏沙明可通过抑制 CYP2D6 酶抑制 TCAs 的代谢,提高 TCAs 的血药浓度,增强 TCAs 的不良反应。因此氟西汀、帕罗西汀、氟伏沙明等更换为 TCAs 时起始剂量必须很低以避免心脏毒性,尤其是半衰期长的氟西汀,TCAs 的低剂量必须持续至少 5 周时间,必要时可监测 TCAs 的血药浓度。安非他酮和 SSRIs 同时给药时体内血药浓度也会升高,体内安非他酮浓度过高时可能导致癫痫,换药时安非他酮的起始剂量宜低。

6 小结与展望

综上所述,在初次抗抑郁药治疗无效、患者无法耐受副反应或者受经济等因素影响时,更换抗抑郁药是一个合理选择。更换抗抑郁药后的疗效问题仍存在争议,还需要更多的临床研究进一步明确。临床实践中,部分患者换药后抑郁症状可得到有效缓解。对于不能耐受的患者,尽早更换抗抑郁药可提高患者依从性,减少停药可能。为了取得最佳治疗效果,原有抗抑郁药治疗 2~4 周

后未见显著改善即可更换为 SSRI 或文拉法辛。更换抗抑郁药存在一定风险,有可能出现戒断反应、病情恶化、5-HT 综合征等。选择适当的药物和换药方法、正确识别患者病情可减少这些风险。

目前对于初次抗抑郁药治疗无效时更换抗抑郁药的研究和应用非常少见。在临床上中,为了维持防止病情反复,更多的医生倾向于联合另一种抗抑郁药。然而,联合用药在在提供微弱疗效优势的同时,更可能带来成倍增加的副反应。因此,应设计更加严谨的前瞻性研究,从疗效、副反应、经济成本等各方面对更换抗抑郁药与继续原药治疗以及联合应用抗抑郁药进行比较。

参考文献:

- [1] 曲相艳,张秋梅,陶圣叶. 就业压力对医学生心理健康的影响调查[J]. 济宁医学院学报,2016,39(6): 412-415. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2016. 06. 009.
- [2] Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants; a revision of the 1993 British association for psychopharmacology guidelines [J]. J Psychopharmacol (Oxford), 2000, 14(1): 3-20. DOI: 10. 1177/026988110001400101.
- [3] Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe [J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(Suppl E1): e04. DOI: 10. 4088/JCP. 9058se1c. 04gry.
- [4] 陈进,王克勤. 抗精神病药物联合应用治疗精神分裂症[J]. 济宁医学院学报,2016,39(4):283-287. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2016. 04. 016.
- [5] Lamy FX, Chollet J, Clay E, et al. Pharmacotherapeutic strategies for patients treated for depression in UK primary care; a database analysis [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(4): 795-807. DOI: 10. 1185/03007995. 2015. 1020362.
- [6] Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. Early switching strategies in antidepressant non-responders; current evidence and future research directions [J]. CNS Drugs, 2014, 28(7): 601-609. DOI: 10. 1007/s40263-014-0171-5.
- [7] Chacko, Ranjit C. Depression in adults with a chronic physical health problem. National Collaborating Centre for Mental Health. (2010) London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists. 420 pp. [J]. Leukemia, 2013, 12(7): 1166-1167.
- [8] Bschor T, Kern H, Henssler J, et al. Switching the Anti-

- depressant After Nonresponse in Adults With Major Depression; A Systematic Literature Search and Meta-Analysis[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2016, 6. doi:10.4088/JCP.
- [9] Hofmann P. Watchful waiting when treating depression; Still our maxim? [J]. Journal Fur Neurologie Neurochirurgie Und Psychiatrie, 2014, 15(4): 220-223.
- [10] Antonio T, Rocco D F, Luca P. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression; Evidences and personal experience [J]. World Journal of Psychiatry, 2015, 5(3): 330-41.
- [11] Montgomery S. Is there a role for switching antidepressants in treatment-resistant depression? [J]. Progress in Neurology and Psychiatry, 2013, 17(5): 39-40. DOI: 10.1002/pnp.304.
- [12] de Silva VA, Hanwella R. Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder; a meta-analysis of published studies [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2012, 27(1): 8-16. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32834ce13f.
- [13] de Sousa R T, V. Zanetti M, R. Brunoni A, et al. Challenging Treatment-Resistant Major Depressive Disorder; A Roadmap for Improved Therapeutics [J]. Current Neuropharmacology, 2015, 13(5): 616-635. DOI: 10.2174/1570159x13666150630173522.
- [14] Schosser A, Serretti A, Souery D, et al. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)--where have we gone so far; review of clinical and genetic findings [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2012, 22(7): 453-468. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.02.006.
- [15] Rizvi SJ, Grima E, Tan M, et al. Treatment-resistant depression in primary care across Canada [J]. Can J Psychiatry, 2014, 59(7): 349-357. DOI: 10.1177/070674371405900702.
- [16] Malhi GS, Hitching R, Berk M, et al. Pharmacological management of unipolar depression [J]. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2013(443): 6-23. DOI: 10.1111/acps.12122.
- [17] Taylor, David. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry / 12th edition [M]. John Wiley & Sons Inc, 2015.
- [18] Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome [J]. BMJ, 2014, 348: g1626. DOI: 10.1136/bmj.g1626.
- (收稿日期 2017-03-03)
(本文编辑:石俊强)

(上接第 208 页)

- [3] Abdel-Mageed WM, Bayoumi SA, Chen C, et al. Benzophenone C-glucosides and gallotannins from mango tree stem bark with broad-spectrum anti-viral activity [J]. Bioorg Med Chem, 2014, 22(7): 2236-2243. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.02.014.
- [4] Yang Z, Weian C, Susu H, et al. Protective effects of mangiferin on cerebral ischemia-reperfusion injury and its mechanisms [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 771: 145-151. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.12.003.
- [5] Luo Y, Fu C, Wang Z, et al. Mangiferin attenuates contusive spinal cord injury in rats through the regulation of oxidative stress, inflammation and the Bcl-2 and Bax pathway [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5): 7132-7138. DOI: 10.3892/mmr.2015.4274.
- [6] Sahoo BK, Zaidi AH, Gupta P, et al. A natural xanthone increases catalase activity but decreases NF-kappa B and lipid peroxidation in U-937 and HepG2 cell lines [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 764: 520-528. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.07.046.
- [7] He L, Peng X, Zhu J, et al. Mangiferin attenuate sepsis-induced acute kidney injury via antioxidant and anti-inflammatory effects [J]. Am J Nephrol, 2014, 40(5): 441-450. DOI: 10.1159/000369220.
- [8] Wang B, Wan J, Gong X, et al. Mangiferin attenuates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammation and inducing adenosine production [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 25(1): 148-154. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.11.011.
- [9] Arozal W, Suyatna FD, Juniantito V, et al. The Effects of Mangiferin (Mangifera indica L.) in Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Rats [J]. Drug Res (Stuttg), 2015, 65(11): 574-580. DOI: 10.1055/s-0034-1394457.
- [10] 史才兴, 杜晓东, 姜政辰, 等. N-乙酰血清素对肝缺血-再灌注小鼠氧化应激损伤的保护作用 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22(1): 13-16. DOI: 10.3870/zgzzhx.2013.01.003.
- (收稿日期 2017-01-09)
(本文编辑:石俊强)