中国强迫症防治指南 2016 解读: 药物治疗

司天梅

强迫症的治疗方法包括药物治疗和非药物治疗,后者包括心理治疗和物理治疗^[1-2]。选择哪种治疗方法取决于患者临床症状的性质和严重程度,是否伴有共病及共患病的性质如何,既往的治疗史和药物治疗的可获得性,患者的经济承受能力以及患者的个人治疗意愿等。对于病情较重且伴有躯体疾病或其他精神疾病以及既往对药物治疗反应良好且愿意接受药物治疗的患者,可选择药物治疗方案。药物治疗是《中国强迫症防治指南》(以下简称《指南》)的重点内容之一,笔者将重点解读如何应用《指南》指导临床药物的选择及应用。

一、治疗药物的选择及剂量调整

《指南》中推荐强迫症的一线治疗药物包括 SSRIs、氟西汀、氟伏沙明、舍曲林和帕罗西汀,推荐的主要依据是药物相关的研究证据和在我国是否有治疗强迫症的适应证及其安全性。

目前我国有强迫症治疗适应证的药物包括舍曲林、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和氯米帕明。已有多项随机安慰剂对照试验或荟萃分析(meta-analysis)结果支持氟西汀、氟伏沙明、舍曲林和帕罗西汀可有效缓解强迫症患者急性期的症状严重程度,持续治疗可使症状进一步改善,减少疾病的复发风险和提高患者的健康相关生活质量^[3-5],而且不良反应风险小。氯米帕明的抗强迫疗效也得到很多大样本随机安慰剂对照试验、活性药物对照试验以及荟萃分析结果的证实。一些荟萃分析结果显示氯米帕明的抗强迫疗效略优于 SSRIs^[6]。但是来自不同研究的结果并不一致^[7-8],而且几乎所有随机对照试验研究均显示氯米帕明的安全性较 SSRIs 类药物低^[6-8],特别是其潜在的心脏毒副反应、QTc 间期延长、体位性低血压、恶性综合征风险以及抗胆碱能不良反应(包括口干、便秘、尿潴留和心

动过速)和转躁风险等。因此在权衡疗效和安全性后,氯米帕明作为强迫症的二线治疗药物推荐。西酞普兰和艾司西酞普兰的抗强迫效果在一些研究中得到证实^[9],由于其在我国未获得强迫症的治疗适应证,在《指南》中作为二线治疗药物推荐。

临床实践中如何为患者选择一种合适的治疗药物是医生首要考虑的问题。有研究者汇总了现有的研究数据发现,这几种一线治疗药物之间的抗强迫疗效总体上相似^[9]。所以选用治疗药物时,应主要考虑患者既往对哪种药物治疗有效,患者的个人治疗意愿,患者关注哪些不良反应,患者的躯体状况如何和是否正服用其他药物(考虑潜在的药物相互作用),患者的经济承受能力以及药物的可获得性(能保证治疗的持续性)。

强迫症患者的特点之一是对治疗药物的反应不佳,40%~60%的强迫症患者对一线药物治疗无效或仅部分有效,而且药物的起效慢,强迫症患者所需要的有效治疗剂量往往高于药物治疗抑郁症或焦虑障碍的剂量^[10],对于部分有效的患者或难治性强迫症患者,治疗剂量可能超出说明书推荐剂量^[11-12]。快速加量有利于使药物尽快发挥疗效^[13],高治疗剂量表现出更好的疗效^[10-12],而这必然会增加发生药物不良反应的风险^[14]。

如何平衡药物的治疗剂量、滴定速度和不良反应风险是医生决定为患者确定治疗方案的第一步决策。根据《指南》中的建议,首先需要与患者建立良好的治疗联盟,给患者及家属必要的疾病健康教育及治疗相关问题信息介绍。其次,需要对患者进行系统评估,根据患者的强迫症状的性质和严重程度、患者的个性特征、既往对药物的反应、家庭支持系统,选择个体化的起始剂量和剂量滴定速度。治疗初,一些敏感的个体可能出现消化道症状如恶心、呕吐、食欲减退,或者中枢神经系统症状如焦虑、失眠。而且强迫症患者的过度担心和怀疑也表现在对药物不良反应的过度担心上,并具有一定的暗示性,常常会影响患者对药物治疗的信心和治疗依从性。这些不良反应常常比较轻微,为自限性,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.04.003

作者单位: 100191 北京大学第六医院 北京大学精神卫生研究所 国家精神心理疾病临床医学研究中心 卫生部精神卫生学重点实验室(北京大学), Email: si.tian-mei@163.com

继续治疗可逐渐减轻和消失。对于伴有明显焦虑症状的患者,对药物不良反应过度担心以及老年患者,可以降低药物的起始剂量,如使用常规起始剂量的一半,患者耐受后,缓慢地滴定至最大治疗剂量。失眠、焦虑或静坐不能的患者,可短期服用镇静催眠药 2~4 周后逐渐停用。因此,治疗前对患者及家属的解释和健康教育非常重要,可以消除患者及家属的紧张心理,顺利度过治疗初期直到药物发挥出足够的治疗效应。目前的抗强迫药也是常用的抗抑郁药,其不良反应发生特点及处置方案与药物治疗抑郁症患者时相同。

《指南》中强调在治疗中需要对患者进行定期的评估,根据患者对药物的反应、疗效变化和不良反应发生情况,逐渐调整剂量。强迫症患者对药物治疗的效应有较大的个体差异,目前还无法确定哪些因素有助于预测 SSRIs 治疗强迫症的疗效。最近的研究显示,下列因素与强迫症患者对药物疗效差相关,包括病情严重、病程长、心理社会残疾严重、早年起病、老年患者、共病抑郁、病前有人格障碍、强迫症阳性家族史、自知力差以及神经系统检查有异常发现的患者。对于大多数患者而言,药物治疗必须持续 12 周才足以起效^[15]。保证至少 12 周的急性期足量药物治疗非常必要。

二、药物治疗过程及停药考虑

药物起效后,患者需要继续维持治疗使病情进一步改善和预防复发。目前的研究证据尚不足以确定强迫症的维持治疗时间,基于现有研究证据,建议患者应该至少维持治疗 1~2 年^[16]。维持期治疗药物仍然保持与急性期同样的治疗剂量。社会心理因素是强迫症患者起病的重要诱因,因此在全程药物治疗过程中,联合必要的心理治疗,让患者主动参与治疗计划制定和疗效观察中,并保持较好的治疗依从性非常必要,疗效会更好。当患者维持治疗 1~2 年并获得痊愈,而且能进行正常人际交往和完成其社会角色功能,可以考虑适当减量或逐渐停药。

由于强迫症是一种慢性高复发性疾病,因此需要谨慎考虑停药时机,制定个体化的停药方案、监测减量停药过程中出现的问题并计划好相应的处置措施以及制定停药后的心理行为康复计划。判断是否可以逐渐停药主要根据患者的疾病严重程度、病程、以前发作次数、既往停药后的复发情况、是否还有残留症状以及目前的心理社会应激情况等。SSRIs 和氯米帕明为非成瘾性药物,但是突然

停药或减量过快,可能会发生停药反应。停药反应与所使用的剂量、治疗持续时间、药物的半衰期及患者的个体素质有关。长期高剂量用药、半衰期短的药物以及敏感素质的个体,可能在减药或停药后 1~2 周内出现消化道症状,如恶心、食欲差;或中枢神经系统症状,如焦虑、失眠;以及全身性症状,如身体疲乏,某些部位疼痛等。一般症状较轻,持续治疗 1 周后缓解,如果症状持续,则需要重新加至原剂量,继续治疗后,再根据病情决定是否减药。对于大多数患者的减药策略,可以选择每次减药幅度为治疗剂量的 1/4 或更少,持续至少 2 个月,患者状况稳定后,再考虑下一个减药梯度;直至完全停药后,仍需要观察至少 3 个月。

三、难治性强迫症的治疗选择及注意事项

强迫症患者的临床特征之一还表现为对无论是心理治疗还是药物治疗的反应不佳或抵抗。临床中对上述一线和二线药物治疗无效的患者较常见,而且强迫症患者有很高的共患病风险,对常规抗强迫治疗的反应更差。目前难治性强迫症并无统一定义,最严格的为 Husted 定义的经过至少 3 种足够剂量和足够疗程的 SSRIs(其中 1 种为氯米帕明)治疗,联合过至少 2 种第 2 代抗精神病药增效治疗,并且在使用足剂量 SSRIs 治疗同时联合认知行为治疗 3 个月,均无明显效果的患者^[17]。难治性强迫症较普通强迫症患者的症状更严重,自知力多不完整,病程更长,较多合并双相情感障碍、进食障碍、抑郁障碍、精神分裂症、物质相关及成瘾障碍。

联合增效剂是对一线和二线药物疗效不佳患者的第一选择。其中抗精神病药,尤其是第 2 代抗精神病药是增效治疗方案的首选,疗效得到随机对照试验研究以及荟萃分析结果的支持^[18],有效率为 40%~55%。根据增效治疗的证据排序,依次为利培酮(0.5~6.0 mg/d)、阿立哌唑(5~20 mg/d)、氟哌啶醇(2~10 mg/d)、奥氮平(2.5~10.0 mg/d)、喹硫平(150~450 mg/d)和齐拉西酮(80~120 mg/d),不推荐的药物是帕利哌酮和氯氮平。选择抗精神病药进行增效治疗时最关注的问题包括:(1)抗精神病药具有诱发强迫症状的风险,其中关于氯氮平的报道最多。氯氮平在我国的使用频率最高,其诱发强迫症状的风险与剂量相关,因此不推荐氯氮平用于强迫症的增效治疗;也有奥氮平、阿立哌唑、帕利哌酮、利培酮和喹硫平诱发强迫症状的案例报道。(2)确定抗精神病药联合治疗时间^[19]。根据目前的研究证据,还无法确定抗精神病药增效治疗多长时

间后考虑减量或停用。已有的研究结果显示抗精神病药增效治疗有效的患者,治疗 24 周后停用抗精神病药,约 83.3% 的患者其强迫症状再次加重^[20]。(3)长期联合抗精神病药治疗的不良反应或药物相互作用风险,尤其是代谢综合征,因为代谢综合征与抗精神病药的暴露时间相关^[21],因此,选择抗精神病药增效治疗前,需要系统评估患者的临床特征及既往治疗过程,治疗过程中应密切监测抗精神病药所致不良反应。

临床中也可能选择超高剂量药物治疗对一线和二线药物治疗反应不佳的患者,而且有较多研究显示超高剂量药物治疗这些患者有显著疗效^[10-12]。但是在临床实践中,应当谨慎选择超说明书使用药物剂量。一般要求医生首先应该仔细评估,确认增加剂量确实有益及患者有良好耐受性;并且有证据支持这种治疗选择;医生还需要告知患者超说明书使用剂量的目的、预期效果及潜在风险并获得患者的知情同意;最后还需要做好监测和处置预案并告知患者相应的注意事项、风险识别和处置措施。

对于难治性强迫症患者,务必要仔细审定诊断是否准确,评估是否存在影响治疗的躯体疾病和精神障碍共病状况(如甲状腺功能疾病、物质滥用、双相情感障碍等),还需要评价患者对治疗依从性如何、是否存在社会心理压力、家庭成员对症状影响、药物耐受性、是否足量足疗程、是否做过系统心理治疗等^[22]。经过抗精神病药增效治疗或者 SSRI 超大治疗剂量、足够疗程治疗仍然无效的患者,也可以尝试其他方案^[23],如选择其他抗抑郁药、联合其他新型药物或心理治疗,或者选择物理治疗。有研究评价换为 SNRI 类文拉法辛或度洛西汀,以及米氮平的疗效,或者联合抗痴呆药美金刚、曲唑酮、圣约翰草、丁螺环酮、拉莫三嗪、托吡酯及氯硝西泮,这些方案是难治性强迫症的第三治疗选择。其他非精神科药物的增效治疗,还需要大样本研究对其疗效进行验证。

当患者共病改良电休克治疗适应证的疾病(如抑郁症、双相情感障碍躁狂发作和精神分裂症)时可考虑选择改良电休克治疗或其他物理治疗方法(如重复经颅磁刺激和深部脑刺激)。但是物理治疗的证据有限^[24],选择物理治疗需要严格遵守我国相关法律法规和医疗规范。

四、小结

强迫症是一种常见的慢性精神疾病,病因及病理机制还在进一步研究中。药物治疗是治疗手段

之一,疗效不满意是目前治疗中较大的挑战。了解疾病特点并在系统评估基础上为患者选择相对适宜的药物有效改善患者的症状,非药物治疗也是强迫症患者有效的治疗选择,依从治疗并接受综合治疗,能帮助提高患者长期的功能结局。此外,加强对强迫症的基础和临床研究将为发现新治疗靶点和改善结局带来新的希望。

参 考 文 献

- [1] 司天梅, 杨彦春. 中国强迫症防治指南[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2016: 8.
- [2] 中华医学会精神医学分会《中国强迫症防治指南》编写组. 中国强迫症防治指南 2016(精编版)[J]. 中华精神科杂志, 2016, 49(6):353-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2016.06.002.
- [3] Pizarro M, Fontenelle LF, Paravidino DC, et al. An updated review of antidepressants with marked serotonergic effects in obsessive-compulsive disorder[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(10):1391-1401. DOI: 10.1517/14656566.2014.914493.
- [4] Arumugham SS, Reddy YC. Commonly asked questions in the treatment of obsessive-compulsive disorder[J]. Expert Rev Neurother, 2014, 14(2):151-163. DOI: 10.1586/14737175.2014.874287.
- [5] Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD)[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (1):CD001765. DOI: 10.1002/14651858.CD001765.pub3.
- [6] Eddy KT, Dutra L, Bradley R, et al. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder[J]. Clin Psychol Rev, 2004, 24(8):1011-1030. DOI: 10.1016/j.cpr.2004.08.004.
- [7] Bisslerbe J, Lane R, Flament M. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder[J]. Eur Psychiatry, 1997, 12(2): 82-93. DOI: 10.1016/S0924-9338(97)89646-0.
- [8] Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder[J]. J Clin Psychopharmacol, 2002, 22(3):309-317.
- [9] Zohar J. Escitalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder[J]. Expert Rev Neurother, 2008, 8(3):339-349. DOI: 10.1586/14737175.8.3.339.
- [10] Math SB, Janardhan RYC. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder[J]. Int J Clin Pract, 2007, 61(7):1188-1197. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01356.x.
- [11] Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, et al. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder[J]. Mol Psychiatry, 2010, 15(8): 850-855. DOI: 10.1038/mp.2009.50.
- [12] Ninan PT, Koran LM, Kiev A, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial[J]. J Clin Psychiatry, 2006, 67(1):15-22.
- [13] Koran LM, Hanna GL, Hollander E, et al. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder[J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(7 Suppl):5-53.
- [14] Pampaloni I, Sivakumaran T, Hawley CJ, et al. High-dose selective serotonin reuptake inhibitors in OCD: a systematic retrospective case notes survey[J]. J Psychopharmacol, 2010,

24(10):1439-1445. DOI: 10.1177/0269881109104850.

[15] da Conceição Costa DL, Shavitt RG, Castro Cesar RC, et al. Can early improvement be an indicator of treatment response in obsessive-compulsive disorder? Implications for early-treatment decision-making[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(11):1700-1707. DOI:10.1016/j.jpsychires.2013.07.006.

[16] Seibell PJ, Hollander E. Management of obsessive-compulsive disorder[J]. F1000Prime Rep, 2014, 6:68. DOI:10.12703/P6-68.

[17] Husted DS, Shapira NA. A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation[J]. CNS Spectr, 2004,9(11):833-847.

[18] Albert U, Carmassi C, Cosci F, et al. Role and clinical implications of atypical antipsychotics in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, trauma-related, and somatic symptom disorders: a systematized review[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2016,31(5):249-258. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000127.

[19] Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K, et al. A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder [J]. J Clin Psychiatry, 2009,70(6):863-868. DOI: 10.4088/JCP.08m04369.

[20] Maina G, Albert U, Ziero S, et al. Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued?[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2003, 18(1):23-28. DOI: 10.1097/01.yic.0000047784.24295.2b.

[21] Albert U, Aguglia A, Chiarle A, et al. Metabolic syndrome and obsessive-compulsive disorder: a naturalistic Italian study[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2013,35(2):154-159. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2012.10.004.

[22] Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders-first revision[J]. World J Biol Psychiatry, 2008, 9(4):248-312. DOI:10.1080/15622970802465807.

[23] Atmaca M. Treatment-refractory obsessive compulsive disorder [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016,70: 127-133. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.12.004.

[24] Stein DJ, Koen N, Fineberg N, et al. A 2012 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder[J]. Curr Psychiatry Rep, 2012, 14(3):211-219. DOI: 10.1007/s11920-012-0268-9.

(收稿日期:2017-03-31)

(本文编辑:高蓓蕾)

《中华精神科杂志》第五届编辑委员会名单

(以下按姓氏汉语拼音排序)

- 顾 问: 蔡焯基 吴文源
- 名誉总编辑: 赵靖平
- 总 编 辑: 于 欣
- 副 总 编 辑: 常 静 江开达 李凌江 施慎逊 王高华 杨甫德 郑 毅
- 编 辑 委 员: 常 静 陈 炜 陈元生 程宇琪 杜亚松 方贻儒 高成阁 郝 伟 何燕玲
- 侯 钢 胡 建 贾福军 江开达 况伟宏 李 洁 李 毅 李惠春 李凌江
- 李晓白 李占江 栗克清 刘嘉逸(中国台湾) 刘金同 刘破资 刘铁榜 刘哲宁
- 刘忠纯 陆 林 陆 峥 罗环跃 吕路线 马 辛 蒙华庆 宁玉萍 钱敏才
- 钱秋谨 荣 晗 施慎逊 司天梅 宋海东 谭云龙 唐济生 田红军 王 刚
- 王传跃 王高华 王立伟 王绍礼 王小平 王学义 王志仁 魏 镜 吴仁容
- 徐乐平 徐向东 徐一峰 许 毅 许秀峰 杨甫德 杨建立 于 欣 岳伟华
- 张 岱 张 宁 张 伟 张聪沛 张克让 张志珺 赵凤琴(中国香港) 郑 毅
- 周建初 朱 刚 Edmond Pi(美国) Jin Hua(美国)
- 编 辑 部: 常 静 高蓓蕾 任 琳