

创伤后应激障碍临床药物治疗指南 ——哈佛南岸计划之精神药理学规范 (PAPHSS)

位照国 李凌江 译

Laura A. Bajor, Ana Nectara Ticlea, David N. Osser

【摘要】背景 在哈佛南岸计划工作框架下,旨在探索一条系统的创伤后应激障碍 (PTSD) 临床药物循证治疗路径。**方法** 更新 1999 年版 PTSD 药物治疗指南;重点关注了治疗 PTSD 的药物疗效证据以及合并症对治疗决策的影响。**结果** SSRIs、SNRIs 对 PTSD 的疗效不如预期,建议初始治疗选用哌唑嗪和曲唑酮来治疗 PTSD 的睡眠障碍,可用抗抑郁剂治疗 PTSD 的核心症状,可加用抗精神病药治疗伴随的精神病症状,可序贯应用两到三种抗抑郁剂应对难治性个案,若疗效不满意或仍有症状残留,可扩大治疗,建议选用非典型抗精神病药、可乐定、托吡酯或拉莫三嗪。**结论** 这一探索性治疗策略可能利于快速缓解 PTSD 症状,减少副作用和增加依从性。

【关键词】 创伤后应激障碍; 精神药理学; 应激障碍

【中图分类号】 R749.053 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-2952 (2013) 01-0049-05

基础研究的发现揭示了生物学治疗在 PTSD 治疗中的重要性,以 SSRIs 为代表的药物治疗已成为目前 PTSD 的标准治疗,而近期研究对此提出了质疑。本文重点关注了 SSRIs 等药物的 PTSD 疗效证据,探讨了 PTSD 的药物治疗策略,对哈佛南岸计划 PTSD 临床药物治疗指南做了更新。

本文遵循 PAPHSS 框架以研究证据为基础,用一系列与诊断治疗史相关的问题对 PTSD 药物治疗策略进行了结构化、流程化加工;文中依据最佳证据甄选药物,如证据不足或矛盾,则建议采用更灵活和探索性的策略;案例越难治,治疗路径经过的节点就越多,治疗策略就越加具有不确定性、关注残留症状和重视主治医师的个人经验。PAPHSS 重视科学证据在临床决策中的核心价值,但也关注主治医师的经验。本文回顾了有关的药物治疗规范,利用 PubMed 检索出 103 篇 1999 年后发表的文献,并在此基础上成文。

DSM-IV 的 PTSD 症状标准包括闯入性再体验、回避和警觉性增高三组症状,而不同症状群对药物的反应各有不同,目前尚不清楚这是由于

创伤性质、性别、受创年龄、赔偿等因素的不同导致的,现有证据还无法给出依据这些因素选择药物的线索,儿童青少年的 PTSD 药物治疗选择同样缺乏证据支撑。

PTSD 药物治疗流程

PTSD 药物治疗流程中数字标识着治疗过程中的决策节点,下文将对每个决策节点处的药物选择展开分析讨论。

节点 (1): 患者是否符合 PTSD 的 DSM-IV 诊断标准?

首先,要明确患者是否是 PTSD,同时应当记录其重要的伴发症状和共病,药物的选择要考虑到各种伴随因素的影响,如物质滥用、抑郁、双相、分离症状、愤怒、冲动行为、精神病和妊娠等。

节点 (2): 是否有睡眠紊乱?

越来越多的证据提示睡眠损害是 PTSD 的核心症状、是患者应激与功能失调的主要根源^[1],研究也发现睡眠剥夺会恶化 PTSD 核心症状,而睡眠改善后这些症状也会好转^[2]。许多因素都可以导致 PTSD 入睡困难,SSRIs 有时也会加重睡眠紊乱。

(作者工作单位) 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所 (长沙,410011)。

(第一作者简介) 位照国 (1974.10-),男,山东人,在读博士,精神科副主任医师,研究方向: 应激与抑郁。

(通讯作者) 李凌江 (Email: llj2920@163.com)。

¹ Laura A. Bajor, DO, Ana Nectara Ticlea, MD, 美国布拉克顿大学,美国哈佛医学院哈佛南岸精神病学住院医师培训项目。

² 英文原文通讯作者, David N. Osser, MD, 美国布拉克顿大学,美国退役军人事务部波士顿医学健康系统布拉克顿分部, Email: David.Osser@va.gov

脑内 NE 活动亢进被认为是 PTSD 睡眠紊乱的重要生化机制, $\alpha-1$ 受体拮抗剂哌唑嗪则能有效改善 PTSD 睡眠紊乱, 对 PTSD 疗效也优于通常认为有效的 SSRIs 和 SNRIs。

故本文认为, 应首先评估和治疗睡眠紊乱, 而且睡眠评估应当贯穿整个治疗进程, 只要有睡眠问题, 疗效又不满意, 就应当进行睡眠再评估。

节点 (2a): 若患者有噩梦或易醒, 建议哌唑嗪作为一线用药。

Murray 等推测 α 受体拮抗剂对 PTSD 警觉增强症状有效。其中哌唑嗪在理论上最有可能起作用, 因为它是目前能通过血脑屏障的唯一商用 $\alpha-1$ 受体拮抗剂。试验也证明了这一点, 哌唑嗪确实能显著改善 PTSD 噩梦和睡眠质量^[3,4], 对 PTSD 一般症状也有效, 哌唑嗪在试验中表现出良好的耐受性, 其剂量缓慢滴定的用药方法也值得临床用药参考。此外, 哌唑嗪可以单一用药长期维持治疗 PTSD。至于其他 $\alpha-1$ 受体拮抗剂也有报道, 但尚无法得出结论。

尽管哌唑嗪的 PTSD 疗效证据并非十分充分, 其用法剂量也尚待明确, 但若患者睡眠紊乱突出, 我们仍建议首选哌唑嗪。原因有三: ①哌唑嗪的改善睡眠的疗效突出, 其研究效应值接近 1, 远优于包括 SSRIs 在内的所有其他药物; ②睡眠紊乱是 PTSD 的核心病理因素, 不处理会增加医疗风险。③哌唑嗪的性功能影响和脱落率明显低于 SSRIs。当然哌唑嗪的 PTSD 全症状谱疗效仍需更多研究支持, 但就目前而言, 作为 PTSD 一线用药其研究证据已足够。

若哌唑嗪无效, 或噩梦/易醒改善了而仍有入睡困难, 或有干扰因素影响疗效, 推荐根据具体情况加用或直接换用小剂量曲唑酮。

近年来被誉为“理想催眠剂”的曲唑酮可能是通过 5-HT_{2A}、 $\alpha-1$ 、H₁ 三种受体的途径发挥催眠作用的, 它半衰期短、成瘾风险低, 对 PTSD 入睡困难有一定疗效, 其催眠效果与唑吡坦相当而副作用更少。曲唑酮起始剂量通常为 50mg/睡前, 若镇静太强可减至 25mg, 用于改善睡眠的剂量范围是 12.5~300mg。

应用曲唑酮要注意其阴茎异常勃起反应, 尤其与昔多芬 (伟哥) 等磷酸二酯酶抑制剂合用时, 要格外小心。曲唑酮与哌唑嗪合用要当心低血压风险。

节点 (2b): 若患者仅是单纯的入睡困难, 推

荐曲唑酮治疗。

哌唑嗪无镇静作用不适合于单纯的入睡困难, 此时推荐使用曲唑酮。此外, 曲唑酮能有效改善 SSRIs 引起的失眠和噩梦, 故对 PTSD 治疗药物 (如 SSRIs) 起效前的失眠和用药后无改善的及复现的失眠/噩梦推荐合并使用曲唑酮。

其他催眠药物?

若哌唑嗪和曲唑酮无效或不能耐受, 可考虑其他催眠药物, 但有关研究证据不多, 在此予以简要评价: ①三环类 (TCA) 治疗 PTSD 显然安全风险过高, 但有证据显示小剂量多虑平对失眠有效, 2010 年美国 FDA 已批准它用作催眠药, 然而其机制可能与 H₁ 受体阻滞有关, 易耐受不宜长期应用。②苯二氮䓬类 (BZs) 是 PTSD 失眠的临床常用药, 但研究提示 BZs 对 PTSD 核心症状可能无效且会增加滥用风险。临床应用 BZs 似乎见效快, 但无法排除其安慰剂效应, 本指南不赞同临床习惯用法, 建议若明确无滥用史可使用 BZs, 否则应先予小剂量 BZs 试验, 再决定用否。③喹硫平也被广泛用于 PTSD 睡眠治疗, 但风险不容忽视, 其体重增加作用与剂量无关, 耐受性差于哌唑嗪, 不宜作为 PTSD 失眠一线用药。④其他药物证据太少, 不宜作为首选。

节点 (3): 有无尝试一种 SSRIs 药物?

若患者无睡眠问题、或不能耐受哌唑嗪和曲唑酮、或经节点 (2) 后 PTSD 症状残留明显, 建议尝试 SSRIs。SSRIs 放于此而非流程顶端的原因是: 其 PTSD 疗效证据微弱, 对 PTSD 失眠无效甚或加重失眠, 有令人无法耐受的性功能副作用。

近期有几篇关于 SSRIs 的 PTSD 疗效的综述颇为人关注, 在此简要回顾:

1) Stein 在他的综述^[5]中提出多数 SSRIs 研究都存在缺陷, 如样本太小、效应值过低、观察期过短, 脱落率太高、人群抽样偏倚等, 导致证据说服力不足。

2) 美国国家科学院医学研究所分析了 1991~2007 间的 14 项 SSRIs 治疗 PTSD 研究数据, 最终得出结论“SSRIs 治疗 PTSD 的疗效证据不足”^[6]。

3) 英国卫生部国家临床高标准研究所 (NICE) 对西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、阿米替林、溴法罗明、丙咪嗪、米氮平、奥氮平、苯乙肼、利培酮和文拉法辛等的 PTSD 疗效研究数据 (包含制药商未公开的数据) 进行了 Meta 分析^[7], 结论认为 SSRIs 的 PTSD 实际疗效可能远低

于通常的评价, NICE 的研究以药物组相对安慰剂组经治疗后减分 ≥ 0.5 个标准差为“有临床意义”疗效、减分 ≥ 0.8 个标准差为“有显著临床意义”疗效作为标准, 结果所有 SSRI 均未达到“有临床意义的”疗效水平, 即 SSRI 治疗 PTSD 不具有临床意义的疗效。其中 NICE 纳入四项有关帕罗西汀的 RCT 疗效研究, 其中两项认为帕罗西汀能有效改善 PTSD 特征症状群, NICE 分析认为帕罗西汀的疗效接近“有临床意义”水平, 但未发表的研究显示帕罗西汀在 12 周后的维持治疗中类似于安慰剂。NICE 纳入的四项舍曲林大样本 RCT 结论相互矛盾, 其中一项阴性结果的研究被制药商扣押了近 10 年才被迫发表, 另一项则未获发表, NICE 认为舍曲林对 PTSD 可能无效或“无法定论”, 但美国已批准舍曲林用于 PTSD 治疗而英国仅限于治疗女性。NICE 分析了氟西汀疗效研究认为“尚不足以得出结论”。西酞普兰获得了一项 RCT 和几项小样本开放性研究的部分支持, 其疗效尚未定论。

SSRI 替代药物

若患者因性功能副作用无法耐受 SSRI, 可用安非他酮、米氮平或喹硫平替代。安非他酮的 PTSD 疗效尚需进一步研究; 米氮平虽有体重增加影响, 但多项研究结果均显示它有良好的耐受性且对 PTSD 有效, 还可作为维持治疗; 喹硫平的支持证据不多, 但不少医生仍首选喹硫平单一治疗 PTSD, 故喹硫平也可作为一种 SSRI 替代选择, 但要注意副作用。

节点 (3) 小结

FDA 批准用于 PTSD 的 SSRI 只有舍曲林和帕罗西汀, 其中帕罗西汀支持证据较多, 但其性功能障碍等副作用也较多, 且其妊娠风险为 D 级, 而舍曲林尽管证据不足, 但副作用少。也可选择西酞普兰, 它是副作用最少的 SSRI, 但要警惕延长 QTc 风险, 日剂量不宜超过 40mg。

充分的 SSRI 治疗需要 4 至 6 周时间, 故已部分起效且正在好转的患者应继续观察, 在到达疗效平台 2、3 周后可加大剂量或调整治疗方案 (见节点 4), 若确信疗效不足, 可扩大化治疗 (见节点 3a 和 5a), 但应谨慎对 SSRI 疗效的过高预期, 应警惕增加药品引起的“扩大化”安慰剂效应、副作用累加、药物相互作用风险、治疗复杂化带来的依从性下降和医疗费用增加问题。

节点 (3a): 患者是否伴有 PTSD 相关的精神病症状?

PTSD 的精神病症状并不少见。伴精神病症状的 PTSD 可看作一个 PTSD 亚型, 宜尽早扩大化治疗, 建议选用非典型抗精神病药。

研究证据更倾向于首选利培酮, 喹硫平和奥氮平也可作为扩大治疗的备选。若抗精神病药治疗效果明显, 应视 SSRI 的疗效斟酌继续 SSRI 治疗的必要性。

节点 (4): 有无曾尝试应用第二种 SSRI、SNRI 或者米氮平?

若患者不伴精神病症状, 对 SSRI 无反应, 可尝试另一种 SSRI、米氮平或 SNRI (文拉法辛)。

一度被认为对 PTSD 无效的文拉法辛后来得到了两项大样本 RCT 试验的部分支持。文拉法辛对 PTSD 警觉性增高症状和睡眠紊乱无效, 而其心血管风险则可能会影响易感患者, 故文拉法辛只适宜作为 PTSD 的二线药物。

节点 (5): 有无尝试下列药物作为第三种药物: SSRI、SNRI、米氮平或蔡法唑酮?

若病情在节点 4 仍无好转, 应做第三次尝试, 此处蔡法唑酮可作备选。蔡法唑酮有罕见的肝脏毒性风险, 但它无体重增加和性功能副作用, 镇静作用弱于曲唑酮, 除外其肝毒性风险, 蔡法唑酮是一种相当不错的选择。

节点 (5a): 若仍无反应或部分反应, 考虑扩大治疗或尝试更多的单一治疗。

若患者对此前的干预均无反应, 或疗效不满意, 可依据残留症状加用以下药物扩大治疗: 情感稳定剂 (加巴喷丁、拉莫三嗪、左乙拉西坦、硫加宾、托吡酯和丙戊酸盐), 抗精神病药 (阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮), 抗肾上腺素能制剂 ($\alpha-1$ 受体拮抗剂、 $\alpha-2$ 受体阻断剂、 β 受体阻断剂) 和单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs)。

这些药的疗效证据参差不齐。应遵循少合并用药的一般原则, 严格评估疗效, 排除非特异反应和环境效应的影响, 否则应换药而非扩大治疗。不过, 也应意识到, PTSD 的不同症状可能对药物有不同反应, 联用或优于单药治疗。

抗惊厥药: 有证据显示托吡酯对 PTSD 有效, 拉莫三嗪有希望能改善 PTSD, 而丙戊酸盐无论单用还是合用对 PTSD 的疗效仍不明确, 左乙拉西坦和硫加宾则证据不足。

抗精神病药: 研究证据倾向于支持利培酮, RCT 试验显示利培酮或能辅助改善 PTSD 闯入和高警觉症状而对回避症状无效, 但其疗效效应值不

大。喹硫平也获得了部分研究支持,但其 PTSD 的辅助疗效尚不能定论。阿立哌唑的疗效证据力微弱,奥氮平和齐拉西酮则证据不足。应用非典型抗精神病药一定慎重,尤其注意体重增加、代谢综合征和心源性死亡风险,代谢综合征者应用抗精神病药其猝死风险将翻倍,且呈剂量相关性,机制可能与 QTc 延长有关,故应“尽可能少地”应用疗效证据不足的抗精神病药,如有更安全的同效替代药,应使用替代药而不用抗精神病药。

中枢 NE 调节药物: $\alpha-1$ 受体拮抗剂哌唑嗪的 PTSD 疗效是肯定的,前文已讨论。 $\alpha-2$ 受体激动剂中可乐定对 PTSD 尤其警觉症状的疗效获得一些研究的支持,胍法辛则没有肯定的证据。 β 受体拮抗剂能否用于 PTSD 尚待观察。

单胺氧化酶抑制剂: 苯乙肼的 PTSD 疗效证据不足,溴法罗明尚未见到支持证据。

与其他 PTSD 药物治疗指南的比较

本文有诸多不同于其他指南之处: 本指南

1999 年版本推荐首选曲唑酮治疗睡眠、小剂量多虑平为二线用药,强调在抗抑郁药介入前首先解决睡眠问题^[8]; NICE 指南则推荐帕罗西汀和米氮平为一线用药,不鼓励用舍曲林^[9]; 国际精神药理学指南 (2005)^[8] 和 APA 实践指南 (2004)^[10] 主张 SSRI 为一线治疗,但 APA 《指南瞭望》(2009) 曾提及“不推荐 SSRI 治疗战争 PTSD”,认为哌唑嗪是最有希望的 PTSD 治疗药物^[11]。美国国家科学院 (2008) 认为回顾的药物皆“不足以确定疗效”而未做推荐^[8]。各指南的比较总结及核心特征评价请参见表 1。

本文期望能为临床医生提供参考,虽有许多证据积累,PTSD 的治疗仍然是一个挑战,我们需要更多更深入地全面理解和认识这种慢性失能状态及其共病的机制,才能做出更精准的治疗决策。

声明: 本文已获原作者授权在中国大陆翻译发表,限于篇幅,对其内容进行了压缩,具体请参照原文内容。原文文献 doi: 10.3109/10673220903523524。

表 1 不同版本的 PTSD 治疗指南比较

规范/指南	年份	内 容
专家共识指南 ¹²	1999	一线用药: SSRI, 文拉法辛 和 蔡法唑酮; 二线用药: TCAs
PAPHSS ⁸	1999	早期使用催眠药处理睡眠; 曲唑酮首选, 之后用 SSRI 处理持久存在的 PTSD 日间症状
NICE ⁷	2005	回顾了 SSRI 在 PTSD 中应用并提出 SSRI 治疗 PTSD 疗效效应值比通常认为的要小
加拿大临床实践指南 ¹³	2005	一线用药: 帕罗西汀、氟西汀、舍曲林和文拉法辛缓释剂。二线用药: 米氮平、氟西汀、苯乙肼和吗氯贝胺, 加辅助用药奥氮平或利培酮
国际精神药理学指南 ⁹	2005	一旦确诊 PTSD, 推荐 SSRI 为一线药物, 次选文拉法辛和米氮平
国际创伤应激研究学会 ¹⁴	2008	推荐 SSRI 为一线药物, 之后加用非典型抗精神病药扩大治疗, 认为哌唑嗪“有希望”
APA 指南瞭望 ¹¹	2009	总结了新的研究证据提出 SSRI 没有以前认为的那么有效, 认为哌唑嗪对 PTSD 睡眠紊乱是一个有希望的选择
VA/DoD 用于处理创伤后应激的临床实践指南 ¹⁵	2010	强烈推荐 SSRI 和 SNRI, 但提出哌唑嗪、米氮平和辅助性使用非典型抗精神病药是“有益的”, 推荐如果曲唑酮和其他催眠药物疗效不充分考虑用哌唑嗪辅助治疗噩梦

APA, 美国精神病学学会; DoD, 国防部; SNRI, 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂; SSRI, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; TCA, 三环类抗抑郁剂; VA, 退役军人事务部

参 考 文 献

1. Spoomaker VI, Montgomery P. Disturbed sleep in posttraumatic stress disorder: secondary symptom or core feature? Sleep Med Rev. 2008; 12: 169-184.
2. Thompson CE, Taylor FB, McFall ME, et al. Nonnightmare

distressed awakenings in veterans with posttraumatic stress disorder: response to prazosin. J Trauma Stress, 2008; 21: 417-420.

3. Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic

- stress disorder. *Biol Psychiatry*, 2007; 61:928 – 934.
4. Taylor FB, Martin P, Thompson C, et al. Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: a placebo – controlled study. *Biol Psychiatry*, 2008; 63:629 – 632.
 5. Stein DJ, Ipser J, McAnda N. Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a review of meta – analyses and treatment guidelines. *CNS Spectr*. 2009; 14: 25 – 31.
 6. Committee on Treatment of Posttraumatic Stress Disorder, Institute of Medicine. Treatment of posttraumatic stress disorder: an assessment of the evidence. Washington, DC: National Academies, 2008.
 7. National Collaborating Centre for Mental Health. Posttraumatic stress disorder: the management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. London; Leicester, UK: Gaskell and the British Psychological Society, 2005.
 8. Osser DN, Renner JA, Bayog R. Algorithms for the pharmacotherapy of anxiety disorders in patients with chemical abuse and dependence. *Psychiatr Ann*. 1999; 29:285 – 301.
 9. Davidson J, Bernik M, Connor KM, et al. A new treatment algorithm for posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Ann*. 2005; 35:887,898.
 10. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. Arlington, VA: APA, 2004.
 11. Benedek DM, Friedman MJ, Zatzick D, et al. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2009.
 12. Foa EB, Davidson JR, Frances A. The expert consensus guidelines: treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60 (suppl 16) .
 13. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry*, 2006; 51(8 suppl 2) :9S – 91S.
 14. Foa EB, Keane TM, Friedman MJ, et al. Effective treatments for PTSD: practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies. 2nd ed. New York: Guilford, 2008.
 15. United States Department of Veterans Affairs; United States Department of Defense. Clinical practice guideline for management of post – traumatic stress. Washington, DC: Veterans Health Administration, DoD, 2010.

(收稿日期: 2012 年 4 月 28 日)

非典型抗精神病药物治疗个体差异与脑内受体基因多态性

张利明^{1,2} 徐 萍¹ 李焕德¹ 楼 江^{1,2}

【摘要】 非典型抗精神病药物是目前治疗精神分裂症的主要手段,但疗效存在显著的个体差异。遗传因素是引起药物反应个体化差异的主要原因之一,本文综述了非典型抗精神病药物治疗精神分裂症时个体差异与脑内受体的关联研究,主要是 DA 受体和 5-HT 受体。

【关键词】 个体差异; 基因多态性

【中图分类号】 R749.053 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-2952 (2013) 01-0053-03

非典型抗精神病药是目前治疗精神分裂症的主要手段,但药物反应存在显著的个体差异。基因组研究表明基因调节序列区及内含子的碱基发生改变,不影响蛋白质的表型,但对蛋白质的表达可能存在调节作用,使其控制的细胞因子作用增强或减弱,因此遗传多态性决定人体对疾病的易感性、个体对药物的反应不同以及疾病临床表型多样性,而与药物受体和转运体、药物代谢酶及信号转导有关的基因多态性对药物的疗效和引起不良反应具有显

著影响,所以说遗传因素是引起药物治疗个体化差异的主要因素。

目前,精神分裂症易感基因的多态性,尤其是多巴胺 2 和 5-羟色胺受体基因多态性与抗精神病药物疗效和不良反应间的关联分析是遗传药理学研究热点^[1,2]。本文主要介绍多巴胺受体和 5-羟色胺受体的基因多态性与非典型抗精神病药物治疗反应的关联。

(作者工作单位) 1. 中南大学湘雅二医院临床药学研究室 (长沙, 410011); 2. 中南大学药学院。

(第一作者简介) 张利明 (1987-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 体内药物分析和药代动力学研究。

(通讯作者) 李焕德 (Email: lihuande 1953@126.com)。