

临床精神病学

文拉法辛缓释剂临床应用专家指导建议

吴文源¹ 黄继忠² 司天梅³ 许秀峰⁴ 梅其一⁵ 季建林⁶ 李惠春⁷ 张宁⁸ 陆峥¹
施慎逊⁹ 周东丰³ 江开达² 赵靖平¹⁰ 李凌江¹⁰ 贾福军¹¹ 王刚¹² 刘铁榜¹³ 张明园²

(¹ 同济大学附属同济医院, 上海 200065 ² 上海交通大学附属精神卫生中心, 上海 200030 ³ 北京大学精神卫生研究所, 卫生部精神卫生学重点实验室(北京大学), 北京 100191 ⁴ 昆明医科大学第一附属医院, 昆明 650032 ⁵ 苏州市广济医院, 江苏苏州 215008 ⁶ 复旦大学附属中山医院, 上海 200032 ⁷ 浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009 ⁸ 南京脑科医院, 南京 210029 ⁹ 复旦大学附属华山医院, 上海 200031 ¹⁰ 中南大学湘雅二医院, 长沙 410011 ¹¹ 广东省精神卫生研究所, 广州 510120 ¹² 北京安定医院, 北京 100008 ¹³ 深圳市精神卫生研究所, 广东深圳 518020 通信作者: 张明园, myzhang2006@gmail.com)

【摘要】 文拉法辛(venlafaxine)是5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,在多个国家作为抑郁症或广泛性焦虑障碍防治指南推荐的一线治疗药物,对躯体化症状也有较好疗效。文拉法辛国内主要使用缓释胶囊等剂型,获批准适应症是各种类型抑郁症和广泛性焦虑障碍。文拉法辛具有相对独特的精神药理、药效、药代动力学特征,使用过程要注意一些事项。为进一步规范其临床应用以发挥最佳疗效,国内相关领域专家结合国内外抑郁症、焦虑障碍诊疗指南、循证医学证据和自身用药经验,撰写本文为临床医生提供科学用药的较全面信息,包括用药技巧、安全性、老年、儿童、孕妇和哺乳期患者等特殊人群中的临床应用等。

【关键词】 文拉法辛; 焦虑; 抑郁; 治疗

中图分类号: R749.405.3, R971.43 文献标识码: A 文章编号: 1000-6729(2013)007-0550-11

doi: 10.3969/j.issn.1000-6729.2013.07.013

(中国心理卫生杂志, 2013, 27(7): 550-560.)

Expert consensus for clinical appliance of venlafaxine controlled release formulation

WU Wen-Yuan¹, HUANG Ji-Zhong², SI Tian-Mei³, XU Xiu-Feng⁴, MEI Qi-Yi⁵, JI Jian-Lin⁶, LI Hui-Chun⁷,
ZHANG Ning⁸, LU Zheng¹, SHI Shen-Xun⁹, ZHOU Dong-Feng³, JIANG Kai-Da², ZHAO Jing-Ping¹⁰,
LI Ling-Jiang¹⁰, JIA Fu-Jun¹¹, WANG Gang¹², LIU Tie-Bang¹³, ZHANG Ming-Yuan²

¹Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China ²Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao tong University, School of Medicine, Shanghai 200030, China ³Peking University Institute of mental Health, Key Laboratory of Ministry of Health (Peking University), Beijing 100191, China ⁴First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China ⁵Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215008, Jiangsu Province, China ⁶Zhongshan Hospital Fudan University, Shanghai 200032, China ⁷The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China ⁸Nanjing Brain Hospital, Nanjing 210029, China ⁹Huashan Hospital Fudan University, Shanghai 200031, China ¹⁰The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China ¹¹Guangdong Mental Health Center, Guangzhou 510120, China ¹²Beijing Anding Hospital, Beijing 100008, China ¹³Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Corresponding author: ZHANG Ming-Yuan, myzhang2006@gmail.com

【Abstract】 Venlafaxine is one of substances of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), which is regarded as the first-line drug for depressive disorder and generalized anxiety disorder by several practice guidelines across the world, as well as an effective one for somatoform symptoms such as pain and others. The indications are authorized to any kind of depressive disorders and generalized anxiety disorder in China. Compared by other formulations, controlled released one is most widely prescribed in China. It is well-known that venlafaxine and its controlled released formulations show relatively special characters in its psychopharmacologies, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. To further clarify applied strategy in achieving optimum effect of venlafaxine formulation during clinic, some national famous experts wrote the consensus based on the international practice guidelines

www.cmhj.cn

in depressive disorder and anxiety disorder, evidence-based medicine combined by their own experiences. The expert consensus involved clinical effect evidence, strategy, safety concern in treating patients with depressive disorders, generalized anxiety disorder and related conditions. Application and cautions in special population of aged, childhood and adolescents, gestation and breast feeding is also discussed.

【Key words】 venlafaxine; anxiety; depression; treatment

(Chin Ment Health J, 2013, 27(7): 550 - 560.)

文拉法辛 (venlafaxine) 缓释胶囊是 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 类抗抑郁药物。动物实验发现该药具有抗抑郁作用, 同时对毒蕈碱样或组胺样受体不具有明显亲和力。因此, 文拉法辛在抗抑郁作用的同时, 并没有明显的三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressant, TCA) 所致不良反应特点, 表现了较为独特的药理性质。自 1994 年起, 该药被美国食品和药品管理局陆续批准用于抑郁障碍、伴焦虑症状的抑郁障碍、广泛性焦虑障碍和社交焦虑障碍的治疗。2001 年来, 中国国家食品药品监督管理局也相继批准了抑郁症、广泛性焦虑障碍的适应证, 直至 2012 年 7 月, 该药是中国上市具有广泛性焦虑障碍适应证的唯一新型抗抑郁药。文拉法辛成为加拿大、中国等国家的抑郁症和广泛性焦虑障碍防治指南推荐的一线治疗药物。为进一步规范文拉法辛的临床应用, 结合广大专家应用此药的经验及国内外相关循证医学证据, 撰写本文为临床医生提供科学、全面的用药和治疗方案。文拉法辛, 有普通制剂、缓释制剂及在国内尚未上市的去甲文拉法辛。鉴于多数资料来源于缓释剂, 文中除特别注明者, 均指文拉法辛缓释剂。

1 药理学主要特点

文拉法辛及其活性代谢产物 O-去甲基文拉法辛 (ODV) 是一种二环类苯乙胺族化合物, 能选择性阻断 5-羟色胺 (5-HT) 转运体和去甲肾上腺素 (NE) 转运体的再摄取作用, 对 5-HT 的亲和力比 NE 要高出将近 8 倍。文拉法辛在 75 mg/d ~ 100 mg/d 的低剂量时, 仅对 5-HT 再摄取有阻断作用, 当剂量 ≥ 150 mg/d 时, 才同时对 NE 和 5-HT 具有双重单胺再摄取抑制作用^[1-2]。在啮齿类动物抑郁样模型研究中, 文拉法辛发挥出快速的 β 受体脱敏作用, 而不像其它抗抑郁药, 需要重复给药才能刺激 NE 的低敏感性。文拉法辛对 5-HT_{1A} 受体的

作用机制研究发现, 阻断前脑 5-HT_{1A} 受体产生抗抑郁作用, 阻断缝际核胞体 - 树突自受体可增强下行单胺疼痛控制系统产生镇痛作用^[3]。对多巴胺 (DA) 的再摄取抑制作用极弱, 对毒蕈碱样胆碱受体和组胺 H₁ 受体以及 α 肾上腺素能受体的亲和力均较低或无。对背侧缝际核的 5-HT 神经元和兰斑的 NE 神经元突触终端及胞体 - 树突的自受体和异质性受体具有一定的抑制作用, 从而增加了突触后 5-HT 和 NE 的释放和加快突触前膜自身受体的“脱敏”过程, 也从机制上部分解释了 SNRIs 在抗抑郁和抗焦虑疗效、起效时间方面优于选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 的可能原因^[4]。

文拉法辛口服后在胃肠道吸收良好, 与食物同时服用会降低其吸收速度, 但不影响吸收程度。在肝脏进行首过代谢后, 形成唯一的活性代谢物为 ODV。服用普通剂型后 2 h 内达到文拉法辛的血药峰浓度, 3 h 达到 ODV 的峰浓度。文拉法辛缓释剂型的吸收比普通剂型缓慢, 达到血药峰浓度约 5.5 h, ODV 则需 9 h 才能达峰, 由此形成了低峰高谷的血药浓度而避免了普通剂型的高峰低谷缺陷。两种剂型在吸收程度和生物利用度方面都具有可比性。治疗后 3 ~ 4 d 后即可达到稳态血药浓度。剂量范围在 75 mg/d ~ 450 mg/d 时, 文拉法辛及其活性代谢产物呈线性药代特征。文拉法辛及其代谢产物主要经肾脏排泄。文拉法辛半衰期为 4 h, ODV 清除比文拉法辛要慢, 半衰期为 10 h。缓释剂型每天 1 次给药的生物利用度为 90% 以上, 与每天 2 次给药的普通剂型几乎相等。缓释剂型无论早晨或晚上均可给药, 与食物同时服用时, 生物利用度并不受影响。文拉法辛在肝脏通过细胞色素 P450 酶系统进行多种代谢, 以 2D6 酶为主, 由于文拉法辛及其活性代谢产物 ODV 在药理学上具有等效性, 至少在治疗浓度时, 抑制 2D6 酶后造成的直接后果并无临床意义。尽管文拉法辛是细胞色

素 P450 2D6 酶的底物,但它是所有新型抗抑郁药中对该酶抑制作用最弱的药物之一,通常在与 2D6 酶抑制剂合用时,不需要调整文拉法辛剂量^[5-6]。

2 临床适应证

2.1 适应证 (国内外)

国家或地区	适应证	剂量范围
中国	抑郁症 (包括伴有焦虑的抑郁症)	75 ~ 225 mg/d
	广泛性焦虑症	75 ~ 225 mg/d
欧盟	抑郁发作	75 ~ 375 mg/d
	抑郁发作的复发预防	75 ~ 375 mg/d
	广泛性焦虑障碍	75 ~ 225 mg/d
	社交焦虑障碍	75 ~ 225 mg/d
	伴或不伴广场恐惧的惊恐障碍	37.5 ~ 225 mg/d
美国	抑郁症	75 ~ 225 mg/d
	广泛性焦虑障碍	75 ~ 225 mg/d
	社交焦虑障碍	75 mg/d
	惊恐障碍	37.5 ~ 225 mg/d

注:中国台湾地区:抑郁症,75~225 mg/d;广泛性焦虑症,75~225 mg/d;社交焦虑症,75~225 mg/d;惊恐障碍(恐慌症),37.5~225 mg/d。

3 疗效证据

3.1 抑郁症

3.1.1 疗效概述

抑郁症多为慢性复发病程,治疗复杂且困难,严重影响患者的生活质量和社会功能。快速缓解临床症状是患者能够取得长期缓解的一个重要预测因素。有研究表明几乎一半的抑郁症患者接受足量抗抑郁药治疗后,虽然对治疗有反应,但未取得临床治愈。与未获临床治愈的患者相比,获得临床治愈者复发率较低,心理社会和职业功能恢复更好^[7]。因此,急性期疗效对抑郁症的完全缓解以及患者的心理社会功能、职业功能恢复至关重要。

文拉法辛在治疗抑郁症方面疗效显著,甚至有认为文拉法辛比一些 SSRIs 类药物疗效更好,缓解抑郁症患者的焦虑症状方面也疗效显著,而不良反应发生率与 SSRI 类似。因此,作为一种疗效显著而且耐受性良好的新型抗抑郁药,在抑郁症治疗药物选择方面文拉法辛值得考虑。

3.2.2 临床治愈

抑郁症临床治愈的标准为汉密尔顿抑郁量表 -

17 项 (HAMD-17) 评分 ≤ 7 分,生活质量或社会功能恢复至病前水平或保持良好状态。不同抗抑郁药物的临床治愈率存在差别,文拉法辛抗抑郁效果明显而倍受推崇。多项研究表明文拉法辛在治疗抑郁症疗效上优于 SSRIs^[7-8]。对 8 项随机、双盲、对照研究的数据进行的荟萃分析显示,经过 8 周治疗后文拉法辛组的临床治愈率为 45%,明显高于 SSRI (涉及氟西汀、帕罗西汀、氟伏沙明) 组 (35%) 和安慰剂组 (24%)^[9]。另一项纳入了 31 项随机、双盲临床研究,并按基线抑郁症状的严重程度进行轻、中、重度划分,比较分析发现,无论是轻中度抑郁还是重度抑郁症,文拉法辛的临床治愈率均高于 SSRIs^[10]。还有一项对文拉法辛与其他类型抗抑郁药治疗抑郁症 (包括难治性抑郁) 疗效差异进行的荟萃分析,显示文拉法辛的临床治愈率与 TCAs 无明显差异,但相对于 SSRIs 却更高 ($OR = 1.19$, 95% CI: 1.02 ~ 1.29),对难治性抑郁症的临床治愈率也明显高于 SSRIs ($OR = 1.35$, 95% CI: 1.20 ~ 1.52)^[11]。

国内相关研究也得到类似结果。采用前瞻性平行对照方法,一项研究对 184 例抑郁症首发患者分别给予文拉法辛缓释胶囊和盐酸氟西汀治疗,结果发现,在第 4 周时文拉法辛组与氟西汀组的临床治愈率差异接近有统计学意义 ($P = 0.051$),在第 6 周时文拉法辛组的临床治愈率 (31.18%) 明显高于氟西汀组 (16.48%) ($P < 0.05$)^[12-13]。

抑郁症所致损害不仅在于抑郁情绪以及躯体症状,还存在广泛的心理社会功能损害,包括婚姻、家庭、工作以及社交等,进而导致抑郁症患者生活质量下降^[14]。此外,抑郁症心理社会功能损害在临床症状缓解后仍会持续存在,甚至导致抑郁症复发^[15]。传统抗抑郁药治疗目的限于缓解抑郁症状,现代治疗目标同时包括改善心理社会功能,提高患者生活质量。国内对首发抑郁症患者的研究中,文拉法辛使用剂量 75 ~ 300 mg/d [平均 (99.4 ± 38.7) mg/d],结果发现治疗第 8 周时患者的社会功能均已恢复到接近正常水平^[13]。国外一项对复发性抑郁症进行的为期 2 年随访研究,文拉法辛日剂量在第 1 阶段为 (220.8 ± 71.8) mg (中位数: 225.0 mg),第 2 阶段为 (213.5 ± 75.2) mg (中位数: 221.8 mg),结果发现:在 2 年的维持治疗中,文拉法辛组具有更高水平的心理社会功能

恢复,在生活质量、工作功能、人际交往功能等多个心理社会方面与对照组存在差别,结论称对于复发性抑郁症患者而言,使用文拉法辛持续2年的维持治疗可以提高患者的心理社会功能水平^[16]。

3.1.3 预防复发

抑郁症患者复发率高,1年复发率约33%,5年复发率高达70%。多种因素影响抑郁症的复发,包括:抑郁临床特点(抑郁症状重、急性期治疗时间长、疗效差)、残留症状、共病、持续的心理社会功能损害等^[15,17-18]。为了减少抑郁症的复发,特别是对于反复发作的抑郁症患者,治疗指南推荐在急性期治疗后,继续予抗抑郁药物维持治疗^[19]。一项对258名抑郁症患者为期2年的复发预防研究中,患者使用文拉法辛剂量75~300 mg/d,经过急性期(6周)、巩固期(6月)的治疗后,被随机分到文拉法辛组和安慰剂对照组随访1年、1年后文拉法辛组患者再次被随机分为两组并进行第2年的随访,结果发现:随访1年后,文拉法辛组的抑郁复发率23.1%,远小于对照组的42%^[20];2年随访结束时,第2年未接受文拉法辛治疗的对照组,复发率远远高于文拉法辛组,分别为44.8%和8.0%;综合2年维持治疗情况,文拉法辛相对于安慰剂而言,能够有效延缓抑郁症复发^[21]。

3.1.4 躯体症状

抑郁症患者通常会有一些躯体主诉或医学上难以解释的症状,特别是疼痛。慢性疼痛症状如头痛、背痛、关节痛以及其他形式的疼痛通常与抑郁症和焦虑症并存^[22]。抑郁症患者出现疼痛症状的比例为15%~100%,平均为65%^[23]。与非抑郁症个体相比,抑郁症患者患头痛的风险增加4倍、背痛的风险增加5倍^[24]。慢性疼痛症状可能预示着抑郁症状更重^[25],而慢性疼痛患者中患抑郁症的风险要增加2~3倍^[26]。由此可见,抑郁症和疼痛症状关系密切,而相当多的抑郁症患者正是因为躯体症状至医院寻求治疗。疼痛症状是抑郁症患者取得缓解和康复的障碍之一,因此,改善抑郁症患者的躯体症状对患者的长期预后非常重要。

在缓解疼痛症状方面,NE递质系统的作用比5-HT更为重要。双受体抑制剂如TCAs和SNRIs的镇痛效果强于SSRIs类药物,但TCAs的抗胆碱能等副作用大限制了其在临床的应用,而SNRI类药物的副作用较TCAs小。研究表明文拉法辛能够

缓解各种慢性疼痛症状,如纤维肌痛、糖尿病性周围神经痛。一项双盲、安慰剂对照的研究证实,文拉法辛150~225 mg/d缓解糖尿病性周围神经痛的效果优于安慰剂^[27]。另一项针对糖尿病性周围神经痛的双盲安慰剂对照研究表明,经过4周治疗,高剂量文拉法辛(150~225 mg/d)的疗效高于低剂量文拉法辛(75 mg/d)和安慰剂,低剂量文拉法辛组(75 mg/d)与安慰剂组疗效无显著差异^[28]。一项针对神经病理性疼痛的双盲、安慰剂对照的研究表明,经过4周治疗,文拉法辛(225 mg/d)和丙咪嗪(150 mg/d)缓解疼痛均较安慰剂强,文拉法辛和丙咪嗪组疗效相当^[29]。另一项关于文拉法辛对抑郁症伴慢性疼痛的研究表明,使用文拉法辛(平均剂量225 mg/d)治疗1年,74名伴有疼痛症状的抑郁症患者的视觉模拟量表评分从基线时的8.4分下降至3.6分^[30]。因此,文拉法辛在缓解疼痛症状方面疗效显著,尤其是抑郁症伴躯体疼痛的病人,可选择文拉法辛治疗,同时也应考虑到疗效与剂量的相关性。

睡眠障碍也是抑郁症或广泛性焦虑障碍的常见躯体症状。一项随机对照研究发现,接受高剂量文拉法辛治疗的重度抑郁症患者(HAMD17 \geq 24分),睡眠因子分改善显著优于氟西汀治疗组。对5项治疗焦虑症的随机对照研究的荟萃分析表明,文拉法辛治疗组的睡眠改善第2周优于安慰剂组,差异有统计学显著性。

抑郁症状和交感神经症状表现存在重叠。血管舒缩症状,如潮热、多汗等作为交感神经症状的主要表现,几乎每个研究均有报道,也可为抑郁发作的症状。文拉法辛对交感神经症状等躯体症状有效,疗效优于SSRIs^[9,31]。

3.2 广泛性焦虑障碍

3.2.1 疗效概述

广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder, GAD)以持续的、无明确对象或固定内容的紧张不安及过度焦虑,伴自主神经功能兴奋和过分警觉为特征。文拉法辛不仅有良好的抗抑郁作用,而且有较强的抗焦虑效果,是第一个被FDA批准为治疗GAD的抗抑郁药^[32]。国内权威杂志发表的文拉法辛缓释剂治疗GAD研究,8周有效率为69%~92%,表明文拉法辛缓释剂治疗GAD疗效肯定^[33-34]。

3.2.2 临床治愈

一项研究显示,治疗第2周末文拉法辛组的临床治愈率即显著高于安慰剂组($P < 0.05$),且随着时间变化,文拉法辛组临床治愈率继续升高,6个月时文拉法辛组临床治愈率[汉密尔顿焦虑量表(HAMA) ≤ 7]达43%,显著高于安慰剂组的19%($P < 0.001$)^[35]。无论短期还是长期治疗,文拉法辛的临床治愈率较高。

文拉法辛的临床起效快。国外一项安慰剂对照研究发现,使用文拉法辛缓释剂1周后,HAMA评分显著低于安慰剂组($P = 0.03$),2周后临床总评量表(CGI)的疾病严重度评分显著小于安慰剂组($P < 0.01$)。以HAMA减分率 $> 40\%$ 为有效,治疗2周后文拉法辛组有效率42%,而安慰剂组仅21%,差异显著($P < 0.001$)^[36]。另一项双盲、安慰剂对照研究以HAMA减分率 $> 50\%$ 为有效,发现从第1周起文拉法辛缓释剂疗效即优于安慰剂组(第1周 $P < 0.05$,第2周 $P < 0.001$)^[37]。迅速起效可提高临床治疗依从性,有助于改善疾病的远期预后。

此外,国外一项双盲、安慰剂对照研究中将544例GAD患者分成文拉法辛组(分3组,37.5 mg/d、75 mg/d、150 mg/d)和安慰剂组,采用社会适应自评量表评估患者治疗前后的社会适应能力。经8周治疗后,文拉法辛高剂量组(75 mg/d、150 mg/d)各项指标较安慰剂组均显著改善(均 $P < 0.05$),部分指标(如社交与休闲)在高剂量组(150 mg/d)改善更为显著(与37.5 mg/d组比较, $P < 0.05$)^[38]。另一项为期8周双盲安慰剂对照研究显示,文拉法辛缓释剂治疗4周后患者社交生活明显改善,12周后工作能力得到改善^[39]。

综上所述,文拉法辛缓释剂治疗GAD临床治愈率高,短期及长期疗效肯定,起效迅速,且显著改善社会功能,提高患者的生活质量。

3.2.3 预防复发

GAD是一种慢性复发性疾病,需要长期治疗以减少复发。荟萃研究发现,在文拉法辛治疗8周时仅获部分有效的患者中,61%最终在治疗6个月后获得临床治愈,而安慰剂治疗组相应数据为39%;对复发率,文拉法辛组为6%,安慰剂组达15%^[35]。文拉法辛高剂量和低剂量维持治疗6个

月的比较显示,高剂量(150~225 mg/d)组停药率低,停药时间与剂量存在量效关系^[40]。一项文拉法辛(75~225 mg/d)开放治疗6个月后获得有效者进入文拉法辛与安慰剂治疗和预防复发的双盲对照研究显示,6个月治疗后继续文拉法辛治疗12个月后的复发率仅为9.8%;换成安慰剂治疗12个月后的复发率高达53.7%^[41]。为了预防GAD复发,药物治疗至少需要1年。

GAD共病抑郁障碍的治疗参见相关部分。有关文拉法辛联合其他药物治疗GAD的联合治疗研究目前甚少,有待于进一步研究。

3.2.4 躯体症状

广泛性焦虑障碍临床表现为精神焦虑和躯体焦虑两大症状群。精神焦虑有过度担忧、焦虑、紧张、易激惹、坐立不安、注意集中困难等;躯体焦虑有疲劳、心慌、胸闷、气急、头晕、出汗、口干、胃部不适、恶心、腹痛、腹泻、便秘、尿频、睡眠困难、肌肉紧张和疼痛等。一项纳入5项文拉法辛随机对照研究的荟萃分析显示,针对HAMA量表中的14项症状和简易焦虑量表中的10项症状,文拉法辛治疗的效应值无论8周、还是6个月都比安慰剂更好;文拉法辛组治疗6个月的效应值比8周时更好;文拉法辛治疗后精神性焦虑(焦虑、紧张、过度担忧、敌意感)和躯体性焦虑(失眠、肌肉紧张、注意集中困难、坐立不安)均获得显著改善^[42]。

3.3 抑郁障碍共病

共病是指除索引疾病外,还存在发生于索引疾病前或过程中的其他疾病;或一段时间内同一病人患有两种或以上的疾病。临床上,抑郁与焦虑症状在一个患者身上往往会同时存在,即使明确诊断为抑郁或焦虑障碍,但临床表现仍会重叠,符合其他精神障碍的症状学诊断(即共病)。一旦存在共病,则临床表现更复杂、严重程度更重、治疗更困难。需要指出的是,共病只是平行关系,不能代表两者之间是否存在因果关系。

抑郁障碍患者最常见的精神障碍共病是焦虑障碍。美国2005年流行病学调查显示,抑郁障碍患者中,约62%共病广泛性焦虑障碍、52%共病社交焦虑、50%共病创伤后应激障碍、48%共病惊恐障碍、43%共病特殊恐惧,以及42%共病强迫障碍^[43]。

文拉法辛可用于抑郁障碍共病焦虑的各种亚型,尤其是广泛性焦虑和惊恐障碍。治疗剂量推荐为75~225 mg/d。不过,在治疗初期,部分患者会有焦虑症状加重,因此需小剂量开始(37.5 mg/d),逐步递增至治疗有效剂量。

对6项文拉法辛与安慰剂对照研究的系统综述($N=1398$)显示,文拉法辛较安慰剂能更有效改善抑郁、焦虑和躯体症状,其中减轻焦虑的有效率为68%~74%(安慰剂为36%~39%),对严重焦虑的有效率可达80%~88%(安慰剂为51%~69%),起效时间约为1~2周,治疗剂量为75~225 mg/d^[44]。另一项文拉法辛、氟西汀和安慰剂治疗368例抑郁症合并GAD患者(为期12周)的研究,显示文拉法辛治疗抑郁和焦虑症状的有效率(以HAMD和HAMA减分率 $\geq 50\%$ 计算)分别为66%和59%,氟西汀为52%和45%,安慰剂则为36%和24%,文拉法辛显著优于氟西汀和安慰剂,更能有效改善患者的抑郁和焦虑评分^[45]。有研究比较了文拉法辛与氟西汀急性期治疗(12周)146例抑郁症共病焦虑的患者,结果显示,前者的有效率和临床治愈率分别为75%和59.4%,后者则为50.7%和40.3%;文拉法辛在治疗抑郁共病焦虑方面显著优于氟西汀^[46]。

4 安全性及耐受性

4.1 安全性概述

作为SNRIs的文拉法辛与TCAs比较,安全性已获得广泛认同;其不良反应与SSRIs相似,通常在治疗早期发生,部分存在剂量相关性。服药患者中有9%因为不能耐受不良反应退出治疗。常见全身性不良反应有多汗(包括夜汗)、乏力/疲劳、体重减轻等;神经精神症状如头痛、头晕、焦虑与激越、镇静、感觉异常、失眠、嗜睡、呵欠、震颤、人格解体、梦境异常、耳鸣等;消化道症状有口干、恶心、呕吐、食欲下降,便秘等;心血管症状有血压增高、血管扩张(多为潮红)、心悸等;泌尿生殖系统有性欲下降、勃起功能障碍、射精异常、性快感缺失、排尿困难、月经过多等;眼调节异常包括瞳孔扩大、视觉障碍(包括视物模糊)等^[47]。

在中国的注册研究和随后3项单臂多中心开放研究中,共有1012例患者服用了文拉法辛缓释胶

囊6~16周,不良反应的发生与上述基本一致^[48-50]。

4.2 常见不良反应及其处理

文拉法辛所致的口干、恶心、呕吐、食欲下降、便秘等多见于治疗初期。其中恶心发生比例为21%~58%,其机制与激动胃肠道5-HT₃受体有关,通常可以通过减慢滴定速度使患者耐受性增加。这些不良反应通常有自限性,大部分患者2周后均能继续原来的治疗;少数患者反应显著,不愿继续服用,可换用其他药物。

尽管在推荐治疗剂量中少有痫性发作,但有过量服用文拉法辛导致痫性发作的报道,故癫痫患者应慎用,在癫痫发作期应停用。停药时应逐渐减少剂量,已用本品6周或更长时间者,应在2周内逐渐减量^[47]。

对于明确诊断为双相抑郁的患者,不建议单独使用文拉法辛。

性功能障碍是抑郁障碍患者和服用抗抑郁药可能出现的问题,除非在开始治疗前就进行全面评价,否则当患者抑郁好转,无法将性功能障碍归因。通常服用文拉法辛的患者有12%出现射精异常,6%出现勃起功能障碍,2%出现性快感缺失。部分患者随着抑郁好转和治疗进入维持期后性功能障碍得到恢复。

4.3 对血压和心脏的影响

文拉法辛有轻微升高血压的作用,主要表现为卧位舒张压升高,并呈剂量依赖性;当剂量高于200 mg/d时舒张压升高的发生率为5.5%,剂量高于300 mg/d时高血压的发生率为13%;大样本回顾性研究和较高剂量下未见EEG(PR、QT、QRS、QTc)的明显异常^[51-52]。

接受文拉法辛治疗出现血压升高时,应考虑减量或停药。若既往存在高血压,则文拉法辛治疗前应将血压控制在正常范围;文拉法辛治疗期间,应对血压进行定期监测,当出现持续血压增高,则建议减低剂量或停用。

2010年APA指南建议:SNRIs药物如文拉法辛和度洛西汀应用时,少数患者的血压会呈剂量依赖性的轻微升高,且血压升高会随剂量下调而降低。也有研究报道在推荐剂量下不会升高血压。需要强调的是,为了避免停药带来的抑郁复燃或复发,对于抑郁症状控制良好的患者出现血压问题

时, APA 指南推荐选择抗高血压药物对症处理^[19]。

4.4 对肝、肾功能的影响

在一项服用文拉法辛、度洛西汀、SSRIs 和 TCAs 的患者中进行的肝功能影响研究发现, 文拉法辛对肝功能的影响与未治疗对照组发生率相似, 明显低于度洛西汀、SSRIs 和 TCAs 组, 这一结果显示在抗抑郁药中文拉法辛对肝功能影响相对较小^[53]。与健康者相比, 伴肝硬化和轻至中度肝功能不全的患者的文拉法辛和 ODV 的清除率分别降低了 50% 和 30%、消除半衰期分别延长了 30% 和 60%。对于轻度至中度肝功能不全的患者每日总剂量须减少 50%。对个别患者, 甚至有必要将剂量减少 50% 以上。因为肝硬化患者的药物清除率有较大个体差异, 个体化用药较合适。

在肾功能不全患者中观察到文拉法辛和 ODV 的消除半衰期分别延长了 50% 和 40%, 清除率降低了 24%; 接受透析治疗的患者的文拉法辛和 ODV 的消除半衰期分别延长了 180% 和 142%, 清除率降低了 57%。为此建议在中度肾功能障碍患者中, 每日总剂量减少 25%。; 在进行血透析的患者中, 每日总剂量减少 50%, 在透析完成 (4 h) 后才服药。因为肾功能不全患者的药物清除率有较大个体差异, 对于某些患者应当个体化用药。

4.5 药物间相互作用

文拉法辛与血浆蛋白结合率为 27%, 不会与其它与血浆蛋白高结合率的药物竞争而明显增加其他药物在血浆中的游离状态, 从而减少了与相关药物的交互作用。

文拉法辛抑制 P450 酶的作用较小, 是 CYP2D6 弱抑制剂, 故与经 CYP2D6 代谢药物合用时应注意; 文拉法辛主要由 CYP2D6 代谢, 故可抑制 CYP2D6 的药物如奎尼丁、帕罗西汀、西咪替丁、氟西汀均可使其原形药浓度升高, 代谢产物 ODV 浓度降低, 但这些作用对临床应用未见明显影响。由于对 CYP1A2、CYP2C9 和 CYP3A4 无抑制, 经 CYP3A4 代谢的药物如卡马西平、地西洋、阿普唑仑等的代谢不受影响^[54]。该药与单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 之间药物相互作用明显, 合用时易出现严重的 5-HT 综合征, 临床表现为震颤、肌阵挛、出汗、恶心、呕吐、腹泻、头晕、高热、癫痫和死亡。故禁止文拉法辛与 MAOIs 联合

用药; 在 MAOIs 停用 2 周后才能应用文拉法辛或停用文拉法辛 2 周后才能使用 MAOIs。

与酒、锂盐合用, 均无明显药动学、药效学方面改变, 但建议用药期间避免饮酒。

4.6 过量

文拉法辛比三环类抗抑郁药物安全。有报告称超量服用 2500 mg、2750 mg 和 6750 mg 时出现全身性抽搐、QTc 延长、窦性心动过速、嗜睡等, 患者均完全康复而无后遗症。治疗可考虑使用活性炭、催吐和灌胃洗肠, 常规支持性和对症处理。严重的患者可进行血液透析或血浆置换。

有报道称文拉法辛与酒精和/其他药物同时超量服用可致死。

5 用法用量

5.1 一般用药指导: 滴定方法、目标剂量推荐、疗程

文拉法辛缓释胶囊可每日一次服用, 根据患者的个体反应, 选择一个相对固定时间与食物同服。胶囊应整颗服用; 若需单个胶囊分次服用, 可仔细打开胶囊将内容物按要求分开。服用时将内容物放于一勺食物中, 该药物/食物的混合物应不嚼很快咽下, 接着喝一杯水保证内容物完全服下^[55-56]。

5.1.1 治疗抑郁障碍的剂量及疗程

文拉法辛缓释胶囊有 75 mg 和 150 mg 两种规格。多数患者的一般推荐起始剂量为 75 mg/d。少数敏感和新发病个体或者老年患者, 可以降低起始剂量, 如 37.5 mg/d, 观察 4~7 d 后, 若耐受性良好, 可以加至 75 mg/d。轻度抑郁障碍患者 75 mg/d 可以获得缓解; 对于中重度患者, 或者伴有躯体症状, 可能需要增加剂量以获得更好疗效。如果效果不佳, 最短观察 4 d (文拉法辛缓释胶囊治疗 4 d 后可达稳态浓度) 后, 可以逐渐递增剂量, 递增幅度最大为 75 mg/d。研究显示文拉法辛缓释胶囊治疗抑郁症的有效平均剂量约为 140~180 mg/d, 目前尚缺乏高于 225 mg/d 剂量的研究数据和使用经验^[55,57]。

开始治疗时, 需要监测患者治疗早期可能出现的不良反应。常见不良反应为消化道和中枢性症状, 少数敏感个体在剂量增加时, 可能出现血压升高^[58]。这些不良反应的处理策略, 请参考《安全性及耐受性》章节。18~24 岁青年患者在治疗前

一个月应当密切监测自杀风险。治疗前的解释非常必要,可以减轻患者对不良反应的担心,提高治疗依从性^[59]。

文拉法辛治疗抑郁障碍的疗程,需按照《抑郁障碍防治指南》的推荐,进行全病程治疗:①急性期治疗;一般 2~4 周开始起效,达到治疗剂量后,需至少使用 6~8 周使药物充分发挥疗效,控制症状,尽量达到临床治愈。②巩固期治疗;获得临床治愈的患者,继续以有效治疗剂量巩固治疗至少 4~6 个月。③维持期治疗;保持临床治愈的患者,仍需继续维持治疗以防复发。维持治疗的时间视患者的家族史、既往发作特点、临床特征以及社会支持系统而不同。一般认为首次抑郁发作维持治疗为 6~8 个月;有 2 次以上的复发,特别是近 5 年有 2 次发作的患者应维持更长时间。早年起病、伴有精神病性症状、病情严重、自杀风险大、并有家族史的患者,应考虑较长时间的维持治疗^[57,60-61]。

5.1.2 治疗广泛性焦虑症的剂量及疗程

文拉法辛治疗 GAD 的起始剂量、剂量滴定的时间间隔、幅度以及治疗过程中需要注意和监测的事项,与治疗抑郁障碍相似^[55,62-63]。应当按照《中国焦虑障碍防治指南》进行全程治疗:①急性期治疗;起效时间一般需要 1~2 周,严重焦虑障碍患者药物治疗的起效时间可能会延长至 2~4 周,在达到治疗剂量后,需要观察至少 6~8 周。如果服药 6~8 周无效,可换用其他治疗药物,或者联合其他作用机制的药物控制症状。②巩固期治疗,急性期有效的患者,需要继续巩固治疗 2~6 个月。③维持期治疗,持续有效的患者,需要以原有效剂量继续维持治疗至少 12 个月以防止复发^[62-64]。

5.1.3 减量和停药反应

文拉法辛维持治疗抑郁障碍或 GAD 结束后,经医生评估,适合停药的患者,可缓慢减药直至终止治疗。停药过程中,一旦发现有复燃的早期征象,应迅速恢复原维持治疗剂量,继续维持治疗。

与其他抗抑郁药相似,文拉法辛快速减量或突然停药,少数患者可能发生停药反应。研究中观察到的常见停药反应包括:焦虑、激越、失眠或其他睡眠干扰、疲劳、嗜睡、感觉异常、头晕、惊厥、眩晕、头痛、流感样症状、耳鸣、协调和平衡障碍、震颤、出汗、口干、厌食、腹泻、恶心或呕吐

等。绝大多数症状为轻度,无需特殊处理即可恢复。研究显示治疗剂量越高、治疗时间越长,出现停药反应的可能性越大。

因此,停药时应缓慢、逐渐减量,并监测停药症状。如果使用时间超过 6 周,建议逐渐减量时间最少要在 2 周以上。临床研究中常以每 1 周减少 75 mg/d 的幅度逐渐减药,每个剂量水平至少维持 1 周以上的的时间,没有复发迹象后,再减至下一个剂量水平。而在临床实践中减药速度通常更慢。如果在减药和停药过程中患者出现了难以耐受的停药症状,可以考虑恢复至先前的治疗剂量,随后再以更慢的速度减量。临床实践中可依据药物的使用剂量、疗程和患者的个体差异决定减量的时间和速度^[55,57,59]。

5.2 换药

5.2.1 文拉法辛缓释胶囊换到其他药物

如果文拉法辛缓释胶囊足量治疗抑郁障碍或 GAD 6~8 周,疗效不佳,或者患者无法耐受不良反应,可考虑换到其他药物。建议采取交叉换药法,逐渐减量文拉法辛和逐渐增加另一种药物剂量。

文拉法辛的减药方法,请参考“减量和停药反应”。另一药物的剂量增加过程,视所换药物、患者的临床特点和个体素质而定。交叉治疗期间,注意药物间相互作用。如果拟更换药物可能与文拉法辛产生严重药物间不良相互作用,则需要停用文拉法辛至少 5 个半衰期以上,再开始下一个药物治疗。如换为 MAOIs 药物时,需要停药 2 周后,再开始使用 MAOIs^[55,57,59]。

5.2.2 其他药物换为文拉法辛缓释胶囊

如果目前使用文拉法辛普通剂型,可以直接换用每日相等治疗剂量的文拉法辛缓释胶囊,每日一次,必要时需要根据患者的个体情况进行调整。

由其他药物转换到文拉法辛缓释胶囊,可直接给予 75 mg/d,若疗效不佳,可在间隔至少 4 d 后增加到 150 mg/d,最大量达 225 mg/d。其它药物的停药过程,则视具体药物、患者的临床特征和个体素质而定。如果是可能与文拉法辛产生药物间严重不良相互作用的药物,则需要停止原来药物至少 5 个半衰期以上,再开始使用文拉法辛缓释胶囊。MAOIs 类药物需停药 2 周后,再开始用药^[56-57,59]。

5.3 联合用药

5.3.1 联合用药的适应证

文拉法辛通常建议单一使用。在一些特殊情况下,可以考虑联合其他药物治疗:①伴有严重失眠或焦虑的患者治疗初期;与其他药物相似,文拉法辛的抗抑郁抗焦虑效果需要至少1~2周表现出来,一些伴有失眠焦虑的患者,或者单一使用文拉法辛治疗的早期出现失眠焦虑的患者,可能需要短期合并小剂量苯二氮草类药物,控制患者的失眠和焦虑。2周后文拉法辛开始起效,可以逐渐减量直至停用苯二氮草类药物。②文拉法辛单一治疗疗效不佳时;可以考虑联合不同作用机制的抗抑郁抗焦虑药物或者其他增效剂治疗。如与NaSSA类药物(米氮平)、5-HT_{1A}受体激动剂(丁螺环酮或坦度螺酮)、非典型抗精神病药等药物联合治疗。③伴有躯体疾病时;文拉法辛属于SNRIs药物,对抑郁和焦虑障碍患者的躯体症状具有显著疗效,而且文拉法辛及其代谢产物对细胞色素P450酶的作用微弱,因此文拉法辛缓释胶囊常被用于治疗伴有躯体疾病的抑郁焦虑障碍,与治疗躯体疾病的药物联合^[65]。

禁止可能与文拉法辛产生严重不良药物相互作用的药物联合治疗。禁止文拉法辛缓释胶囊和MAOIs联合治疗。

5.3.2 联合用药的注意事项

联合治疗是一个有争议的话题,医生应当掌握联合治疗的适应证,并注意以下几点:①药物剂量;需要视患者的躯体耐受性、联合药物的特点,常需小剂量起始,缓慢滴定剂量,并密切观察患者的安全性和耐受性。②治疗时间;联合其他药物治疗难治性患者,或者治疗伴有躯体疾病的抑郁焦虑障碍患者,需要根据指南要求,经过维持治疗后,酌情减药或停药,请参见“减量和停药反应”一节。③药物间相互作用;联合治疗,需要密切监测药物间相互作用(参见“文拉法辛的药物相互作用”节),避免与可能有不良药物相互作用的药物联合,或适当调整药物剂量^[65]。

6 特殊人群

特殊人群是指儿童及少年、老年人、妊娠及哺乳期妇女。

6.1 儿童、少年用药

目前还没有一种抗抑郁药对儿童和少年绝对安

全。文拉法辛用于儿童(18岁以下)的疗效和安全性尚未证实,尽管有2项安慰剂对照研究中的766例抑郁症儿童和2项安慰剂对照研究中的793例GAD儿童使用了文拉法辛缓释胶囊^[66]。总体而言,文拉法辛在儿童/少年(6~17岁)中的不良反应与成人相似。例如:可出现食欲下降、体质量减轻、血压升高和胆固醇升高。在儿童的临床试验中,观察到有自杀意念的不良反应发生;敌意和自伤的报告也较成人增多^[67]。

文拉法辛长期使用可能对身高和体质量带来负面影响,如果儿童必须使用,应定期监测身高和体质量。

6.2 老年人用药

上市前文拉法辛与安慰剂对照治疗的被试中,年龄高于65岁者在抑郁症为4%(14/357),在GAD为6%(77/1381)。未发现老年患者与年轻患者在疗效、安全性方面有根本差异^[47]。多项研究显示,文拉法辛对老年期抑郁症和广泛性焦虑障碍患者安全有效且耐受性良好^[68-69]。

SSRIs、SNRIs包括文拉法辛与临床低钠血症的发生有关,老年患者发生该不良反应的风险可能更高,临床上应当予以关注^[70]。老年患者的文拉法辛及其活性代谢物ODV的药代动力学无特异变化,无需根据患者的年龄调整药物剂量^[71]。但不能排除某些老年患者的敏感性增高,临床使用时仍应注意观察。在老年人合并临床状况如肾功能或肝功能不全时,应适当减量^[71]。

6.3 妊娠期及哺乳期妇女用药

妊娠期妇女有10%~15%罹患抑郁症,而且复发率很高,尤其是中断抗抑郁药治疗的患者^[71]。除了个别SSRIs以外,抗抑郁药在妊娠早期致胎儿畸形很少见^[72]。

妊娠期患者的抗抑郁药物疗效尚未明确,目前妊娠期药物治疗是否与非妊娠状态同样有效仍不清楚,但APA治疗指南明确提出对妊娠期中/重度抑郁症患者,抗抑郁药物应作为治疗选项;患者在服用抗抑郁药期间意外怀孕,仍主张用原有抗抑郁药治疗^[19]。

孕妇使用文拉法辛的安全性尚未建立。要告诉患者,如果治疗期间发生怀孕或计划怀孕,应告知医师。仅使用文拉法辛的益处确实大于可能的风险时方可使用本品。如果文拉法辛一直用至分娩或分

娩前,应考虑到新生儿可能出现的停药反应。妊娠28周以后的胎儿暴露在文拉法辛或其他SNRIs、SSRIs治疗环境下,分娩后住院时间延长、呼吸支持和胃管喂养的并发症增多。报告的临床表现还包括呼吸窘迫、紫绀、肌张力增高/降低、体温不稳定、喂养困难、呕吐、低血糖、反射亢进、震颤、易激惹和哭泣不止等。这些表现与SSRIs和SNRIs的直接毒性作用表现相似,也可能是一种停药综合征。需要注意的是部分患者的临床表现与5-HT综合征相似。当给妊娠28周以后的孕妇使用文拉法辛时,医生更应仔细权衡治疗利弊。

有报告文拉法辛和ODV可经母乳分泌。母乳喂养时婴儿易哭、易激惹和睡眠节律异常。因此,服用文拉法辛的哺乳期患者不推荐母乳喂养^[73]。

参考文献

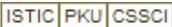
- [1] Debonnel G, Saint-Andre E, Hebert C, et al. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007, 10(1): 51 - 61.
- [2] Blier P, Saint-Andre E, Hebert C, et al. Effects of different doses of venlafaxine on serotonin and norepinephrine reuptake in healthy volunteers [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007, 10(1): 41 - 50.
- [3] Berrocoso E, Mico JA. Role of serotonin 5-HT_{1A} receptors in the antidepressant-like effect and the antinociceptive effect of venlafaxine in mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(1): 61 - 71.
- [4] Beique J, de Montigny C, Blier P, et al. Effects of sustained administration of the serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine: II. In vitro studies in the rat [J]. *Neuropharmacology*, 2000, 39(10): 1813 - 1822.
- [5] Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology* [M]. 4th ed. Arlington VA: American Psychiatric Publishing Inc, 2009: 439 - 452.
- [6] Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HL, Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* [M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 2882 - 2883.
- [7] Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors [J]. *Br J Psychiatry*, 2001, 178: 234 - 241.
- [8] Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, et al. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4): 424 - 434.
- [9] Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, et al. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions [J]. *J Women's Health*, 2005, 14(7): 609 - 616.
- [10] Schmitt AB, Bauer M, Volz HP, et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity [J]. *Euro Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 259(6): 329 - 339.
- [11] Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, et al. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis [J]. *Euro Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 259(3): 172 - 185.
- [12] 沈鑫华, 钱敏才, 袁勇贵, 等. 文拉法辛和帕罗西汀治疗中重度抑郁症的疗效与血浆脑源性神经营养因子水平变化的关系 [J]. *中华精神科杂志*, 2011, 44(3): 190 - 191.
- [13] 江开达, 苏晖, 徐一峰, 等. 文拉法辛缓释剂和氟西汀治疗首发抑郁症的对照研究 [J]. *上海精神医学*, 2007, 19(1): 15 - 18.
- [14] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) [J]. *JAMA*, 2003, 289(23): 3095 - 3105.
- [15] Vittengl JR, Clark LA, Jarrett RB. Deterioration in psychosocial functioning predicts relapse/recurrence after cognitive therapy for depression [J]. *J Affect Disord*, 2009, 112(1-3): 135 - 143.
- [16] Trivedi MH, Dunner DL, Kornstein SG, et al. Psychosocial outcomes in patients with recurrent major depressive disorder during 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release [J]. *J Affect Disord*, 2010, 126(3): 420 - 429.
- [17] Taylor DJ, Walters HM, Vittengl JR, et al. Which depressive symptoms remain after response to cognitive therapy of depression and predict relapse and recurrence? [J]. *J Affect Disord*, 2010, 123(1-3): 181 - 187.
- [18] 李竺君, 吴文源. 抑郁症复发危险因素研究进展 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(11): 1048 - 1050.
- [19] Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder* [M]. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 2010.
- [20] Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study [J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(7): 1014 - 1023.
- [21] Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases [J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(8): 1246 - 1256.
- [22] Gureje O. Psychiatric aspects of pain [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2007, 20(1): 42 - 46.
- [23] Williams LJ, Pasco JA, Berk M. Depression and pain: an overview [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2006, 18(2): 79 - 87.
- [24] Sussman N. SNRIs versus SSRIs: mechanisms of action in treating depression and painful physical symptoms [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 5(suppl 7): 19 - 26.
- [25] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al. Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment [J]. *Arch Fam Med*, 1994, 3(9): 774 - 779.
- [26] Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review [J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(20): 2433 - 2445.
- [27] Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine [J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(5): 557 - 559.
- [28] Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Pain*, 2004, 110(3): 697 - 706.
- [29] Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial [J]. *Neurology*, 2003, 60(8): 1284 - 1289.
- [30] Bradley RH, Barkin RL, Jerome J, et al. Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder [J]. *Am J Ther*, 2003, 10(5): 318 - 323.
- [31] Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, et al. Early life menstrual characteristics and pregnancy experiences among women with and without major depression: the Harvard study of moods and cycles [J]. *J Affect Disord*, 2004, 79(1-3): 167 - 176.
- [32] Rynn MA, Brawman-Mintzer O. Generalized anxiety disorder: acute and chronic treatment [J]. *CNS Spectr*, 2004, 9(10): 716 - 723.
- [33] 林建荣, 黄煜坤, 张春萍, 等. 文拉法辛缓释胶囊与丁螺环酮治疗广泛性焦虑症的临床比较研究 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2003, 22(5): 269 - 272.
- [34] 张长军, 范茂林, 李冲. 文拉法辛缓释片治疗广泛性焦虑障碍对照研究 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2011, 17(4): 310 - 312.
- [35] Montgomery SA, Sheehan DV, Meoni P, et al. Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder

- order during long-term treatment with venlafaxine XR [J]. *J Psychiatr Res*, 2002, 36(4): 209 – 217.
- [36] Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2000, 283(23): 3082 – 3088.
- [37] Meoni P, Hackett D, Lader M. Pooled analysis of venlafaxine XR efficacy on somatic and psychic symptoms of anxiety in patients with generalized anxiety disorder [J]. *Depress Anxiety*, 2004, 19(2): 127 – 132.
- [38] Boyer P, Mahe V, Hackett D. Social adjustment in generalised anxiety disorder: a long-term placebo-controlled study of venlafaxine extended release [J]. *Euro Psychiatry*, 2004, 19(5): 272 – 279.
- [39] Rickels K, Mangano R, Khan A. A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2004, 24(5): 488 – 496.
- [40] Montgomery SA, Mahe V, Haudiquet V, et al. Effectiveness of venlafaxine, extended release formulation, in the short-term and long-term treatment of generalized anxiety disorder: results of a survival analysis [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2002, 22(6): 561 – 567.
- [41] Rickels K, Etemad B, Khalid-Khan S, et al. Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(12): 1274 – 1281.
- [42] Meoni P, Salinas E, Brault Y, et al. Pattern of symptom improvement following treatment with venlafaxine XR in patients with generalized anxiety disorder [J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(11): 888 – 893.
- [43] Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(6): 617 – 627.
- [44] Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1998, 18(2): 136 – 144.
- [45] Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder [J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(7): 523 – 529.
- [46] De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2002, 5(2): 115 – 120.
- [47] 惠氏制药有限公司. 盐酸文拉法辛缓释胶囊说明书: [S/OL]. 惠氏制药有限公司, 2012. (2013) [2013 – 5 – 26] <https://pfizer-medicalinformation.com.cn/OpenDocument.aspx?DocumentID=fc8ef05c-be80-4368-8144-4ef6cf04b519&Type=PackageIn-serts>.
- [48] 顾牛范, 李华芳, 舒良, 等. 文拉法辛缓释剂治疗抑郁症的双盲、随机、平行对照、多中心临床研究 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2002, 21(2): 66 – 71.
- [49] 李建林, 王祖承, 舒良, 等. 文拉法辛缓释剂治疗抑郁症急性期患者临床疗效的开放性研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2003, 36(3): 164 – 166.
- [50] 司天梅, 舒良, 吉中孚, 等. 文拉法辛缓释剂治疗抑郁症的开放性研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2006, 39(2): 85 – 89.
- [51] Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records [J]. *BMJ*, 2013, 346: f288.
- [52] Mbaya P, Alam F, Ashim S, et al. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder [J]. *Human Psychopharmacol*, 2007, 22(3): 129 – 133.
- [53] Xue F, Strombom I, Turnbull B, et al. Duloxetine for depression and the incidence of hepatic events in adults [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(4): 517 – 522.
- [54] Schellander R, Donnerer J. Antidepressants: clinically relevant drug interactions to be considered [J]. *Pharmacology*, 2010, 86(4): 203 – 215.
- [55] Sussman N. Venlafaxine XR therapy for major depression and anxiety disorders. The clinical implications that its advantages pose [J]. *Postgrad Med*, 1999, 106(Suppl 6): 31 – 36.
- [56] Entsuah R, Chitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression [J]. *Psychopharmacol Bull*, 1997, 33(4): 671 – 676.
- [57] Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, et al. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2004, 38(3): 249 – 257.
- [58] Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients [J]. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(10): 502 – 508.
- [59] Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression [J]. *CNS Drugs*, 2001, 15(8): 643 – 669.
- [60] Shelton C, Entsuah R, Padmanabhan SK, et al. Venlafaxine XR demonstrates higher rates of sustained remission compared to fluoxetine, paroxetine or placebo [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2005, 20(4): 233 – 238.
- [61] 江开达. 抑郁障碍防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007.
- [62] Kelsey JE. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine XR in generalized anxiety disorder [J]. *Depress Anxiety*, 2000, 12(Suppl 1): 81 – 84.
- [63] Thase ME. Treatment of anxiety disorders with venlafaxine XR [J]. *Expert Rev Neurother*, 2006, 6(3): 269 – 282.
- [64] 吴文源. 焦虑障碍防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [65] Jann MW, Spratlin V, Momary K, et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir [J]. *Euro J Clin Pharmacol*, 2012, 68(5): 715 – 721.
- [66] Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, et al. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46(4): 479 – 488.
- [67] Rynn MA, Riddle MA, Yeung PP, et al. Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(2): 290 – 300.
- [68] Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14(4): 361 – 370.
- [69] Katz IR, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, et al. Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials [J]. *Am Geriatr Soc*, 2002, 50(1): 18 – 25.
- [70] Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002, 17(3): 231 – 237.
- [71] Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Venlafaxine versus nortriptyline in the treatment of elderly depressed npatients: a randomised, double-blind, controlled trial [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22(12): 1247 – 1254.
- [72] Dietz PM, Williams SB, Callaghan WM, et al. Clinically identified maternal depression before, during, and after pregnancies ending in live births [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(10): 1515 – 1520.
- [73] Koren G, Moretti M, Kapur B. Can venlafaxine in breast milk attenuate the norepinephrine and serotonin ptake neonatal withdrawal syndrome [J]. *J Obstetr Gynaecol Can*, 2006, 28(4): 299 – 302.

编辑: 张卫华

2013 – 05 – 26 收稿

文拉法辛缓释剂临床应用专家指导建议

作者: [吴文源](#), [黄继忠](#), [司天梅](#), [许秀峰](#), [梅其一](#), [季建林](#), [李惠春](#), [张宁](#), [陆峥](#)
作者单位: [吴文源, 陆峥\(同济大学附属同济医院, 上海, 200065\)](#), [黄继忠\(上海交通大学附属精神卫生中心, 上海, 200030\)](#), [司天梅\(北京大学精神卫生研究所, 卫生部精神卫生学重点实验室\(北京大学\), 北京100191\)](#), [许秀峰\(昆明医科大学第一附属医院, 昆明, 650032\)](#), [梅其一\(苏州市广济医院, 江苏苏州, 215008\)](#), [季建林\(复旦大学附属中山医院, 上海, 200032\)](#), [李惠春\(浙江大学医学院附属第二医院, 杭州, 310009\)](#), [张宁\(南京脑科医院, 南京, 210029\)](#)
刊名: [中国心理卫生杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Mental Health Journal](#)
年, 卷(期): 2013, 27(7)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxlwszz201307013.aspx