抗抑郁药品临床综合评价专家共识

司天梅[1*]，王　振[2#a]，李凌江[3#b]（1.北京大学第六医院/国家精神心理疾病临床医学研究中心，北京　100191；2.上海交通大学医学院附属精神卫生中心/国家精神疾病医学中心，上海　200030；3.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所，长沙　410011）

中图分类号　R971　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）13-1547-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.13.02

摘　要　目前国内已上市的抗抑郁药品品类众多，但缺乏科学、规范的药品临床综合评价体系。为引导和推动医疗机构规范开展抗抑郁药品临床综合评价，中国人口福利基金会组织来自全国的19名临床、药学和循证医学专家，通过研讨会、访谈等方式，参考临床真实世界数据与循证医学证据，对5类11种药品（舍曲林/艾司西酞普兰/帕罗西汀/氟伏沙明/西酞普兰/氟西汀/文拉法辛/度洛西汀/伏硫西汀/阿戈美拉汀/米氮平）进行评价，形成《抗抑郁药品临床综合评价专家共识》初稿，并由18名临床及药学专家进行外审校验，最终定稿。本专家共识的评价体系采用百分制量化评估，从有效性、安全性、经济性、适宜性、可及性、创新性共6个维度进行系统评价；评价维度更加细化，兼顾了药品临床综合评价体系的可操作性和抗抑郁领域的药物特性，旨在为医疗机构精神疾病领域药品的合理使用提供理论依据，并助力提高药事服务质量，以更好地满足人民群众的用药需求。

关键词　抗抑郁药品；临床综合评价；专家共识；合理用药

Expert consensus on comprehensive clinical evaluation of antidepressant drugs

SI Tianmei[1], WANG Zhen[2], LI Lingjiang[3]（1. Peking University Sixth Hospital/National Clinical Research Center for Psychiatric and Mental Disorders, Beijing 100191, China; 2. Shanghai Mental Health Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine/National Center for Mental Disorder, Shanghai 200030, China; 3. Psychic Health Research Institute, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China）

ABSTRACT　At present, many antidepressant drug categories have been marketed in China, but still lack a scientific and standardized system for drug comprehensive clinical evaluation. To guide and promote medical institutions to standardize the comprehensive clinical evaluation of antidepressant drugs, 19 clinical, pharmacy and evidence-based medicine experts from China were organized by the China Population Welfare Foundation to evaluate 11 drugs in 5 categories, including sertraline/escitalopram/paroxetine/fluvoxamine/citalopram/fluoxetine/venlafaxine/duloxetine/vortioxetine/agomelatine/mirtazapine, through seminars and interviews, concerning clinical real-world data and evidence-based medicine, and to form the first draft of *Expert Consensus on Comprehensive Clinical Evaluation of Antidepressant drugs*, which is finalized after peer review by 18 clinical and pharmacy experts. The evaluation system of this expert consensus adopts the quantitative evaluation system of percentile and carries out a systematic evaluation from 6 dimensions of effectiveness, safety, economy, suitability, accessibility and innovativeness, while the evaluation dimensions are more detailed, with the operability of the drug evaluation system and the characteristics of drugs in the field of antidepressants. It aims to provide a theoretical basis for the rational use of drugs in the field of psychiatric disorders in medical institutions and help improve the quality of pharmacy services to better meet the needs of the people for medication.

KEYWORDS　antidepressant drugs; comprehensive clinical evaluation; expert consensus; rational drug use

近年来，国家大力推进药品临床综合评价工作，陆续出台了相关政策，以推动药品临床综合评价工作的开展[1-3]。2019年4月，国家卫生健康委发布了《关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》，指出“药品使用监测和临床综合评价是促进药品回归临床价值的基础性工作，是巩固完善基本药物制度的重要措施，是

＊**第一作者**　主任医师，教授，博士生导师，博士。研究方向：精神药理学、药物治疗学。E-mail：sitianmei@bjmu.edu.cn

#a **通信作者**　主任医师，博士。研究方向：精神病学、精神卫生学。E-mail：wangzhen@smhc.org.cn

#b **通信作者**　主任医师，教授，博士生导师，博士。研究方向：精神病学、精神卫生学。E-mail：llj2920@163.com

健全药品供应保障制度的具体要求”[1]。2021年7月，国家卫生健康委办公厅发布的《药品临床综合评价管理指南（2021年版试行）》，进一步明确“药品临床综合评价是药品供应保障决策的重要技术工具；要坚持以人民健康为中心，以药品临床价值为导向，引导和推动相关主体规范开展药品临床综合评价，持续推动药品临床综合评价工作标准化、规范化、科学化、同质化，助力提高药事服务质量，保障临床基本用药的供应与合理使用，更好地服务国家药物政策决策需求”[2]。2021年12月，国家卫生健康委药政工作总结及2022年工作展望明确提出要进一步加强公立医疗机构用药目录遴选和评价工作，通过多维度评价遴选，促进医疗机构优化用药结构，做好上下级目录衔接，促进科学、合理、安全用药[3]。

抑郁症（depressive disorder）是抑郁障碍最常见的类型，表现为单次发作或反复发作，具有较高的复发风险[4－5]。据资料显示，自2010年以来，抑郁症已成为导致我国健康寿命损失的第二大原因[6]。我国成人抑郁障碍终生患病率为6.8%，12个月内患病率为3.6%，女性患病率高于男性，患者多伴有社会功能障碍[7]。治疗抑郁症的主要目标是最大限度降低病残率及自杀率、消除临床症状、提高生活质量、恢复患者的社会功能。临床治疗抑郁症的方法包括药物治疗、心理治疗、物理治疗等，临床对中度及以上抑郁症的主要治疗措施为药物治疗[5]。抗抑郁药根据作用机制或化学结构的不同分为以下几类：选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor，SSRI）、选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor，SNRI）、去甲肾上腺素能和5-羟色胺能抗抑郁剂（noradrenergic and specific serotonergic antidepressant，NaSSA）、褪黑素受体激动剂（melatonin receptor agonist）、三环及四环类抗抑郁药（tricyclic and tetracyclic antidepressant，TCA/Tetra TCA）以及多模式抗抑郁药（multimodal antidepressants）等[4－7]。

目前国内已上市的抗抑郁药品品类众多，作用机制有较大差异，即便是同类药品，在临床实际应用中，其有效性、安全性与经济性仍存在差异。因此有必要开展药品临床综合评价，对我国抑郁症领域主要用药问题进行梳理和评价分析，全面系统地满足抗抑郁药品供应保障及临床使用的综合性证据需求，为综合医院与精神心理专科医院的药品遴选等工作提供参考。为此，根据国家卫生健康委《药品临床综合评价管理指南》相关要求，中国人口福利基金会组织药学、临床及方法学专家进行抗抑郁药品临床综合评价专家共识的制定与撰写，以期能快速、全面、客观地认识与评价该类药品。本文第一部分将优先展示抗抑郁药品临床综合评价体系和结果（共识部分），第二部分详细阐述共识制定的过程。本共识以国内已上市的原研抗抑郁药为研究和评价对象，力求为各综合医院与精神专科医院药品采购与供应保障、用药目录遴选和上下级用药目录衔接、控制不合理用药、提高药学服务和安全合理用药水平、优化药品使用结构以及完善国家药物政策、提升卫生健康资源配置效率等提供依据，为后续开展其他抗抑郁药乃至其他精神科药物的临床综合评价工作提供借鉴和参考。

1　抗抑郁药品临床综合评价体系和评价结果

1.1　抗抑郁药品临床综合评价体系

结合抗抑郁药品治疗的特点，经临床与药学专家组多次讨论，本共识在《药品临床综合评价管理指南（2021年版试行）》[2]、2020年发布的《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》[8]、《心血管病药品临床综合评价技术指南》[3]以及2018年版《国家基本药物目录》[9]的基础上对抗抑郁药品的有效性、安全性、适宜性、经济性、可及性和创新性的评分细则进行了进一步细化与修订，使评分内容更接近临床实际应用需求。本专家共识评价体系采用百分制量化评估，围绕抗抑郁药品的有效性（满分28分）、安全性（满分26分）、经济性（满分15分）、适宜性（满分15分）、可及性（满分11分）和创新性（满分5分）共6个维度进行综合评价。在一级维度基础上，进一步形成二级评价指标，其中有效性维度（28分）下设指南推荐级别（10分）、循证医学证据情况（5分）、说明书适应证（5分）、跨人群有效性（8分）共4个二级评价指标；安全性维度（26分）下设一般不良反应（5分）、严重不良反应（5分）、循证医学证据情况（5分）、特殊人群（8分）、药物相互作用（3分）共5个二级评价指标；经济性维度（15分）下设药品日均治疗费用（8分）、服药间接治疗费用（2分）、国家医保支付情况（5分）共3个二级评价指标；适宜性维度（15分）下设药品技术特点适宜性[药品有效期（3分）、贮藏条件（4分）、药品标注标签（2分）]和药品使用适宜性[用药依从性（6分）]共4个二级评价指标；可及性维度（11分）下设可获得性[基本药物目录纳入情况（3分）、带量采购情况（3分）和可负担性（5分）]共3个二级评价指标；创新性维度（5分）下设创新性级别（3分）、临床创新性（2分）共2个二级评价指标。结果见表1。

表1　抗抑郁药品临床综合评价体系

评价指标及权重（满分）（说明）	评价细则	参考分值/分
1有效性（28）		
1.1指南推荐级别[a]（10）（单选）	诊疗规范推荐（国家卫生行政部门）	10
	指南强推荐	8
	指南弱推荐	6
	专家共识强推荐	4
	专家共识弱推荐	2
	以上均无推荐	0

续表1

评价指标及权重(满分)(说明)	评价细则	参考分值/分
1.2循证医学证据情况(5)(单选)	基于Meta分析结果,疗效优于其他药物	5
	基于Meta分析结果,疗效与其他药物相当	3
	基于Meta分析结果,疗效不及其他药物	1
1.3说明书适应证(5)(评分规则:抑郁症基础得分3分,每增加1种适应证加1分,最高得5分)	抑郁症、强迫症、广泛性焦虑障碍、惊恐障碍、社交焦虑症、神经性贪食症、慢性肌肉骨骼疼痛	3~5
1.4跨人群有效性(8)(多选)	儿童有效	2
	老年有效	2
	心血管疾病人群有效	2
	卒中后人群有效	2
2安全性(26)		
2.1一般不良反应(5)(评分规则:专家根据发生频率、严重程度及临床使用情况综合评价,给出1~5分的评分结果,安全性最好的5分,安全性最差的1分)	体质量增加、性功能障碍、胃肠道不良反应、嗜睡、注意力下降/记忆力下降、情感迟钝、其他	1~5
2.2严重不良反应(5)(评分规则:专家根据发生频率、严重程度及临床使用综合评价,给出1~5分的评分结果,安全性最好的5分,安全性最差的1分)	自杀念头或自杀行为/躁狂、QT间期延长、血小板减少症、肝功能衰竭、束支传导阻滞、肺水肿/肺栓塞、充血性心力衰竭、体位性低血压、其他	1~5
2.3循证医学证据情况(5)(单选)	基于Meta分析结果,安全性优于其他药物	5
	基于Meta分析结果,安全性与其他药物相当	3
	基于Meta分析结果,安全性不及其他药物	1
2.4特殊人群(8)(多选)	儿童可用	2
	老人可用	2
	妊娠期妇女可用	1
	哺乳期妇女可用	1
	肝功能异常者可用	1
	肾功能异常者可用	1
2.5药物相互作用(3)(单选)	药物相互作用较少,禁止合用的药物较少	3
	药物相互作用中等,禁止合用的药物中等	2
	药物相互作用严重,禁止合用的药物较多	1
2.6药物警戒(减分项)	每条减1分,最多减5分	
3经济性(15)		
3.1药品日均治疗费用(8)(单选)	1~2倍M值[b]	8
	2~4倍M值	6
	4~6倍M值	4
	6~8倍M值	2
	≥8倍M值	0
3.2服药间接治疗费用(2)(单选)	服药期间通常无检测费用支出	2
	服药期间通常伴有检测费用支出	0
3.3国家医保支付情况(5)(单选)	国家医保甲类,且没有支付限制条件	5
	国家医保甲类,有支付限制条件	4
	国家医保乙类,且没有支付限制条件	3
	国家医保乙类,有支付限制条件	2
	不在国家医保目录	1
4适宜性(15)		
4.1药品技术特点适宜性		
4.1.1药品有效期(3)(单选)	>36个月	3
	24~36个月	2
	<24个月	1
4.1.2贮藏条件(4)(单选)	温度要求≤30 ℃	4
	温度要求≤30 ℃,避光或遮光	3
	温度要求≤25 ℃	2
	温度要求≤25 ℃,避光或遮光	1
	冷藏/冷冻贮藏	0
4.1.3药品标注标签(2)(多选)	药品说明书内容完整	1
	药品包装合适且不会出现误服情况	1

续表1

评价指标及权重(满分)(说明)	评价细则	参考分值/分
4.2药品使用适宜性		
4.2.1用药依从性(6)(多选)	制剂的口味适宜	1
	使用方便	1
	给药频次适宜	1
	给药剂量便于掌握	1
	服药不受饮食限制	1
	服药不受时间限制	1
5可及性(11)		
5.1可获得性		
5.1.1基本药物目录纳入情况(3)(单选)	在《国家基本药物目录》,没有“△”要求	3
	在《国家基本药物目录》,有“△”要求	2
	不在《国家基本药物目录》	1
5.1.2带量采购情况(3)(单选)	国家级集中带量采购	3
	进入省级联盟集中带量采购	2
	未进入集中带量采购	1
5.2可负担性		
5.2.1可负担性[c](5)(单选)	年费用/年收入≤5%	5
	年费用/年收入>5%~15%	4
	年费用/年收入>15%~25%	3
	年费用/年收入>25%~35%	2
	年费用/年收入>35%	1
6创新性(5)		
6.1创新性级别(3)(单选)	1类新药(在CDE审批前境内外均未上市的创新药)	3
	2类新药(在CDE审批前境内外均未上市的改良型新药)	2
	其他新药	1
6.2临床创新性(2)(单选)	有技术创新	2
	无技术创新	0

a:强推荐——A级推荐或一线推荐,弱推荐——B级及以下推荐或二线及以下推荐;b:M值=11种待遴选药品的最低日治疗费用;c:年费用——人均年治疗费用,年收入——全国居民人均可支配收入(国家统计局发布);CDE:国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation of NMPA)。

1.2 抗抑郁药品遴选目录

药品临床综合评价的主题遴选主要围绕重要性、相关性以及可评估性三大遴选原则,再结合国家基本药物目录[2],通过专家组投票对主题进行综合判断,从而确定评价主题和评价药品。

本共识遴选评价的药品是已在中国上市的抗抑郁药品。根据《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》中A级推荐[5],结合临床选择,由专家组投票遴选出11种抗抑郁药品。虽然伏硫西汀上市时间晚于《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》出版时间,但在《2016年CANMAT临床指南:成人抑郁症的管理》[10]中为一线推荐用药,因此本研究也将其纳入评价范围。由于本次评价只纳入原研药作为评价对象,安非他酮无原研药,故未将其纳入评价范围。氟哌噻吨美利曲辛没有获得抑郁症治疗的适应证,不推荐作为治疗抑郁症的常规药物,因此本研究也未将其纳入评价范围。遴选评价的具体品种情况详见表2。

表2　临床综合评价——抗抑郁药品遴选目录

中文通用名	英文通用名	中文商品名	药物类型	生产企业(简称)
舍曲林	sertraline	左洛复	SSRI	辉瑞
艾司西酞普兰	escitalopram	来士普	SSRI	灵北
帕罗西汀	paroxetine	赛乐特	SSRI	葛兰素
氟伏沙明	fluvoxamine	兰释	SSRI	法国MLS
西酞普兰	citalopram	喜普妙	SSRI	灵北
氟西汀	fluoxetine	百优解	SSRI	礼来
文拉法辛	venlafaxine	怡诺思	SNRI	辉瑞
度洛西汀	duloxetine	欣百达	SNRI	礼来
伏硫西汀	vortioxetine	心达悦	多模式抗抑郁药	灵北
阿戈美拉汀	agomelatine	维度新	褪黑素受体激动剂	施维雅
米氮平	mirtazapine	瑞美隆	NaSSA	默沙东

1.3　抗抑郁药品临床综合评价结果

临床综合评价得分由高到低的药品依次为舍曲林、艾司西酞普兰、氟西汀、文拉法辛、西酞普兰、米氮平、氟伏沙明、度洛西汀、帕罗西汀、阿戈美拉汀、伏硫西汀。

共识专家组19名专家(药学专家11名,临床专家7名,循证医学专家1名)利用抗抑郁药品临床综合评价体系,综合评价了11种抗抑郁药品,按药品综合评分满分100分计(以专家的平均分计),最高分为81.74分,最低分为56.94分。≥80分的有1种;70～79分的无;60～69分的最多,有6种;＜60分的有4种。其中,舍曲林的综合评分为81.74分,排在第1位,其在有效性、安全性和适宜性方面表现最佳,在临床实践中的价值获得了专家认可;艾司西酞普兰综合评分排在第2位,同时氟西汀、文拉法辛和西酞普兰的综合评分分别排在第3、4、5位,也具有重要的临床价值;伏硫西汀和阿戈美拉汀在11种药物中评分相对较低。结果见表3。

表3　抗抑郁药品临床综合评价结果(分)

药品	有效性	安全性	经济性	适宜性	可及性	创新性	总分
舍曲林	27.06	21.68	11.00	14.94	6.06	1.00	81.74
艾司西酞普兰	22.12	16.09	10.41	14.00	5.94	1.00	69.56
氟西汀	19.18	15.38	12.59	12.12	7.00	0.94	67.21
文拉法辛	21.82	13.00	12.76	11.41	7.12	1.00	67.12
西酞普兰	19.35	15.79	10.88	13.00	5.94	0.94	65.91
米氮平	18.59	11.88	12.29	12.88	6.76	0.94	63.35
氟伏沙明	18.76	14.15	12.00	11.06	5.94	0.94	62.85
度洛西汀	19.94	9.85	8.88	13.88	5.82	0.94	59.32
帕罗西汀	21.06	8.41	10.76	11.29	6.12	0.94	58.59
阿戈美拉汀	18.59	12.09	8.41	13.06	4.94	0.94	58.03
伏硫西汀	17.35	17.18	2.88	14.88	3.65	1.00	56.94

2　共识制定过程

本专家共识主要参考依据包括:(1)国家卫生健康委办公厅发布的《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》;(2)《中国制定/修订的临床诊疗指南的指导原则(2022版)》。运用多准则决策分析(multi-criteria decision analysis,MCDA)法和德尔菲(Delphi)法等评价方法,通过3轮讨论广泛收集药学和临床等专家意见,针对抗抑郁药临床综合评价体系,达成专家的共识意见。

2.1　共识制定参考方法

2.1.1　MCDA法

MCDA以明确和透明的标准,从多角度探讨药品的价值,包括利益相关者的价值体系对每个价值成分的重要性(权重)和干预措施的实际效果(分数)进行判断,以支持卫生部门和临床决策,并利用简单数学模型,将权重和分数相结合获得药品的价值估计,从而使决策过程变得更加清晰。MCDA是一种能够帮助决策者系统地考虑多种相互冲突、不可公度的准则的工具,能同时纳入客观测量和主观判断进行综合考量,帮助决策者在评价不同准则的相关性、重要性以及如何利用已有信息来评价备选方案优劣等方面达成共识,以此提高决策的一致性、透明度和合理性。

2.1.2　德尔菲法

德尔菲法具体实施过程主要包括以下基本步骤。步骤一:专家的选择。由研究人员按照研究目的选择对研究课题感兴趣的专家组成讨论组,联系并确定有时间和精力参与到调查研究中的专家(包括临床专家和药学专家等),人数一般不超过20人。步骤二:第一轮问卷调查。向参加调查的专家发放首轮调查问卷,采用线上扫二维码的形式匿名填写。该轮调查问卷主要由6个开放式问题组成,同时征询专家还需要哪些材料。步骤三:汇总和比较首轮判断意见。将各位专家首轮判断意见汇总,采用简单线性相加法,将6个维度的专家评分平均值累加后按百分制进行标化,四舍五入后得到每个维度的相对权重分;第二轮以反馈信息的形式分发给各位专家,让专家比较自己的评分与汇总结果的差异,并按照同意程度进行分级(a——非常同意,b——同意,c——不确定,d——不同意,e——非常不同意)。除"不确定"以外的任一项票数超过50%,则视为达成共识;若同意/非常同意、不同意/非常不同意总票数超过70%,亦视为达成共识;其余情况均视为未达成共识,汇总形成推荐意见进入下一轮投票。专家对推荐意见的一致程度用共识度表示,共识度为a+b或d+e所得票数占所有收回有效票数的百分比。步骤四:回收上轮问卷。整理和分析后将得到的专家群组信息反馈给下轮并以问卷形式发给下一轮专家,过程重复多轮。步骤五:对专家意见进行综合处理。将专家组的共识形成调查结论。

本专家共识参考国家卫生健康委办公厅发布的《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》,运用德尔菲法通过3轮讨论收集18名临床和药学等专家意见,针对抗抑郁药品临床综合评价体系,达成专家的共识意见。此次共19位来自不同机构和领域的专家参与咨询,

并通过线上会议的方式进行共计3轮讨论。第一轮德尔菲专家咨询会旨在确定主题（评价药品）、评价维度和各维度权重；第二轮德尔菲专家咨询会对主题确定和一级维度达成一致，并讨论二级维度（包括评价内容）和权重；第三轮德尔菲专家咨询会讨论尚未形成共识的内容和再次确认是否同意修改后的条目内容。专家在2周内完成对药品的评分，评分结果通过Excel 2016和R 4.2.1软件进行分析。

2.2 共识形成过程

本该共识形成的时间流程图如图1所示。



图1 抗抑郁药品临床综合评价流程图

2.2.1 启动会

2022年3月4日，中国人口福利基金会正式启动共识制定工作，组建指导委员会、共识组以及秘书组，明确了具体任务分工：指导委员会负责管理利益冲突、提出共识拟解决的关键问题、监督共识制定过程，并最终对共识全文进行审核；共识组负责对共识拟解决的关键问题进行讨论与审定，对推荐意见进行投票并形成共识以及对共识全文进行定稿；秘书组负责协调其他工作组的工作，开展拟解决的关键问题的文献调研、检索、评价以及证据合成，组织推荐意见共识会议，并撰写共识初稿。

2.2.2 第一轮德尔菲专家咨询会

第一轮德尔菲专家咨询会于2022年4月28日召开，按照国家卫生健康委办公厅发布的《药品临床综合评价管理指南（2021年版试行）》要求，建立由19人组成的共识专家组，其中药学专家10名、临床专家8名、循证医学专家1名，围绕以下内容开展咨询。

（1）药品的有效性、安全性、经济性、适宜性、可及性和创新性6个维度，通过线上德尔菲法进行首轮专家意见咨询，利用等级衡量尺度（0～100）对相关维度的相对重要性进行打分。0分为不重要、不关键，100分为非常重要、非常关键，专家根据自己的经验在0～100间匿名打分。临床综合评价的6个维度中有4个维度（安全性、有效性、经济性、适宜性）共识度为100%；可及性的共识度为70.6%；创新性共识度最低，仅为59.0%。换算为百分制，维度权重平均得分依次为有效性79.3分，安全性78.8分，经济性53.6分，适宜性50.3分，可及性37.4分，创新性22.6分，合计总平均分为322分（满分600分）。

（2）基于入选项目参评专家预调查，初步确定了11种抗抑郁药品（氟西汀、帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林、西肽普兰、艾司西肽普兰、文拉法辛、度洛西汀、米氮平、阿戈美拉汀、伏硫西汀）。共识度结果为氟西汀100%、帕罗西汀100%、氟伏沙明94%、舍曲林100%、西酞普兰100%、艾司西酞普兰94%、文拉法辛100%、度洛西汀100%、米氮平100%、阿戈美拉汀94%、伏硫西汀88%。

2.2.3 第二轮德尔菲专家咨询会

第二轮德尔菲专家咨询会于2022年7月14日召开，根据投票结果和返回意见，于线上召开第二轮专家会议，邀请16名专家对6个维度的相对权重进行第2轮投票。汇总结果如下。

（1）建议分2个阶段进行临床综合评价：第一阶段对原研药进行临床综合评价，第二阶段再评价仿制药。

（2）6个维度权重及共识度依次为：有效性25分（100%）、安全性25分（100%）、经济性15分（100%）、适宜性15分（100%）、可及性15分（94%）和创新性5分（94%）。

（3）对一级维度意见不统一的内容，以及二级维度的评价内容和权重，进行讨论和投票。

2.2.4 第三轮德尔菲专家咨询会

第三轮德尔菲专家咨询会于2022年9月14日召开，公示根据第二次咨询会优化和调整的二、三级维度的评价内容和权重。14名专家围绕尚未形成共识的内容和修改后的条目再次确认投票，主要内容包括：（1）基于二级维度逆向调整一级维度权重及共识度依次为有效性28分（100%）、安全性26分（100%）、经济性15分（100%）、适宜性15分（100%）、可及性11分（100%）和创新性5分（100%）；（2）讨论和投票二级维度评价内容和权重。

2.2.5 专家意见和评分汇总

第三轮德尔菲专家咨询会结束后，在2022年9月15－20日，根据投票结果和反馈意见，对评价细则进行逐条修改并最终完善，并在2022年9月21日将11种药品的评价表格及参考文献发给所有17名参评专家，要求所有专家在2周内独立完成打分。其中药学专家11人、临床专家6人。共发出17份评价表，回收17份，有效率100%。在赋分过程中，专家们也提供了更多信息和建议。

（1）有专家在参考文献之外，补充提供了文献信息，比如关于艾司西酞普兰和西酞普兰的药物警戒[11－12]。该信息也同步提供给其他参评专家供参考。在药物警戒减分项，有的专家参考了相关文献作出赋分修正，有的专家则认为不用修正。

（2）有专家提出，贮藏条件为30 ℃或25 ℃没有很大差别，不需要区分。关于这2个温度是否有分值差异，在第三轮德尔菲专家咨询会上，大部分专家认为应按11种药品说明书上的不同温度，予以不同赋分；少部分专家认为从药典的定义上，分值应无差异。综合考虑，目前评分表30 ℃和25 ℃的分差为2分，是否可以将分差缩小为1分。

（3）在药物警戒[9,11—29]减分上，有专家认为，同一药物的药物警戒，如几条都描述同样风险，则视为1条。比如，文拉法辛的3条药物警戒都是警惕过量风险，可以合并成1条。同样情况还涉及氟西汀和阿戈美拉汀。有的专家认为有几条，就按照条数减分。专家按照自己理解，有以上2种减分方式。

（4）在循证医学证据的评分规则上，采用Meta分析结果作为评价依据，专家指出单一的Meta文献具有局限性，因此评分根据指南[10]中Meta分析结果汇总以及医学数据库中高质量Meta文献（包括但不限于参考文献[30—32]），由各专家根据指南及文献结果进行打分，最终汇总取平均分。

共识组对11种药品进行“背对背”打分，17份评分表全部收集后，由1人利用Excel 2016软件完成数据录入，1人负责数据审核，汇总和统计分析由第3人在2022年10月30日前独立完成。

2.2.6　共识外审

在共识制定专家组评分全部汇总之后，由共识外审专家组将评价体系和评价结果进行了同行评议。2022年12月4日前，共识制定专家组对评审意见进行了回复和修改。

2.2.7　共识定稿

本共识最终定稿时间为2022年12月15日。

2.2.8　共识发布和更新

共识全文优先在《中国药房》网络首发和发表。同时，共识制定专家组计划每2年进行共识更新。

2.2.9　共识传播、实施和评价

共识将通过学术会议、医药学术平台和学习班等方式进行传播，并报送国家卫生健康委等行政主管部门相关司局。具体的传播方式包括：（1）10省市巡讲；（2）以期刊、单行本、手册等形式出版；（3）抑郁症领域会议讲解；（4）通过医药专业平台传播。

2.3　其他

2.3.1　共识使用者和目标应用人群

共识使用者：各等级医院从事抑郁症治疗和药事管理的相关人员，包括精神心理科、药剂科等涉及抑郁症患者治疗的临床医师、护理人员、技术人员及相关教学、科研人员。

共识目标引用人群：所有抑郁症患者。

2.3.2　证据检索和评价方法

文献检索数据库包括：Medline（PubMed）、Embase、Cochrane Library以及专业网站、药品使用说明书。文献类型包括：已发表的系统评价、Meta分析、随机对照试验、观察性研究及灰色文献。检索时间：最终文献检索时间为2022年9月30日。使用GRADE方法对证据的质量进行评价。

3　总结与展望

本共识是基于现有的与抗抑郁药品的有效性、安全性、经济性、适宜性、可及性和创新性等方面相关的文献资料进行药品的临床综合评价，得分由高到低依次为舍曲林、艾司西酞普兰、氟西汀、文拉法辛、西酞普兰、米氮平、氟伏沙明、度洛西汀、帕罗西汀、阿戈美拉汀、伏硫西汀。最终评分仅作为学术性指导意见，临床应用时需结合患者具体情况作出个体化治疗选择。

在评价内容方面，药品相互作用目前仅评价禁止合用药品的多少，因药品相互作用的复杂性和现有证据的局限性，目前仅由专家根据说明书等资料结合自身经验进行评分且未纳入药物代谢酶等评价指标，后续本工作组将继续寻找可行且科学的评价方案。此外，该共识中涉及的其他内容随着新证据、新资料的不断涌现，药品的有效性、安全性、经济性等评分可能会发生相应变化，因此，未来药品临床综合评价应进行动态调整和阶段性更新，才能反映实时医药信息，助力决策者作出最佳选择。

共识制定专家组（姓氏笔画顺序）：

王志庆（南京脑科医院）
王　振（上海交通大学医学院附属精神卫生中心/国家精神疾病医学中心）
司天梅（北京大学第六医院/国家精神心理疾病临床医学研究中心）
李凌江（中南大学湘雅二医院）
杨甫德（北京回龙观医院）
杨毅恒（北京大学第三医院）
何金汗（四川大学华西医院）
沈承武（山东省立医院）
沈鑫华（湖州市第三人民医院）
张建明（上海交通大学医学院附属精神卫生中心）
郑　楠（首都医科大学附属北京安定医院）
胡锦芳（南昌大学第一附属医院）
贾福军（广东省人民医院精神卫生研究所）
营凌燕（中国医科大学附属盛京医院）

康德英（四川大学华西医院）
焦志安（山东省立医院）
温预关（广州医科大学附属脑科医院）
赖伟华（广东省人民医院）
戴海斌（浙江大学医学院附属第二医院）

共识外审专家组（姓氏笔画顺序）：

王学义（河北医科大学第一医院）
王泽民（浙江大学医学院附属精神卫生中心/杭州市第七人民医院）
王　莹（天津市安定医院）
王　强（四川大学华西医院）
王喜今（哈尔滨市第一专科医院）
王斌红（山西省精神卫生中心）
冯　斌（浙江省立同德医院）
苏方华（广东三九脑科医院）
杜向东（苏州市广济医院）
沈甫明（上海市第十人民医院）
张俊青（山东省戴庄医院）
吴逢波（四川大学华西医院）
赵　敏（上海交通大学医学院附属精神卫生中心/国家精神疾病医学中心）
房茂胜（武汉市精神卫生中心）
范国荣（上海市第一人民医院）
郭　明（南昌大学第二附属医院）
贾艳滨（暨南大学附属第一医院）
敖检根（南昌大学第二附属医院）

参考文献

[1] 国家卫生健康委.国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知：国卫药政函〔2019〕80号[EB/OL].（2019-04-09）[2022-03-22]. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/pqt/201904/31149bb1845e4c019a04f30c0d69c2c9.shtml.

[2] 国家卫生健康委办公厅.关于规范开展药品临床综合评价工作的通知：国卫办药政发〔2021〕16号. [EB/OL].（2021-07-29）[2022-03-22]. http://wsjkw.hebei.gov.cn/zcfg2/380991.jhtml.

[3] 国家卫生健康委卫生发展研究中心.心血管病药品临床综合评价技术指南：2021年版[EB/OL].（2021-12-31）[2022-03-22]. http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202112/9e350a54d2ea4c3ab9a0237ee4eab9f0/files/0ac56e4cd1e848da859d623212dd0171.pdf.

[4] 国家卫生健康委员会.国家卫生健康委办公厅关于印发精神障碍诊疗规范（2020年版）的通知：国卫办医函〔2020〕945号[EB/OL].（2020-12-07）[2022-12-21].http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202012/a1c4397dbf504e1393b3d2f6c263d782.shtml.

[5] 中华医学会精神医学分会.中国抑郁障碍防治指南[M].2版.北京：中华医学电子音像出版社，2015：1-108.

[6] LU J，XU X F，HUANG Y Q，et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China：a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry，2021，8（11）：981-990.

[7] HUANG Y，WANG Y，WANG H，et al. Prevalence of mental disorders in China：a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry，2019，6（3）：211-224.

[8] 赵志刚，董占军，刘建平.中国医疗机构药品评价与遴选快速指南[J].医药导报，2020，39（11）：1457-1465.

[9] 国家卫生健康委员会.国家基本药物目录2018年版[EB/OL].（2018-10-25）[2022-12-21]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/jbywml/201810/600865149f4740eb8ebe729c426fb5d7.shtml.

[10] LAM R W，SIDNEY H K，RAYMOND W L，et al. Canadian network for mood and anxiety treatments（CANMAT）2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder：introduction and methods[J]. Can J Psychiatry，2016，61（9）：540-560.

[11] UK Govermant. Citalopram and escitalopram：QT interval prolongation[EB/OL].（2014-12-11）[2022-12-21]. https://www.gov.uk/drug-safety-update/citalopram-and-escitalopram-qt-interval-prolongation.

[12] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2008年第12期（总第61期）：加拿大警告文拉法辛缓释胶囊过量的风险[EB/OL].（2008-12-08）[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20081208120001872.html.

[13] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2006年第13期（总第30期）：美国修改说明书警示文拉法辛过量的安全性[EB/OL].（2006-11-30）[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20061130161200508.html.

[14] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2006年第7期（总第24期）：英国MHRA公布文拉法辛安全性评估结果[EB/OL].（2006-07-04）[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20060704154800638.html.

[15] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2006年第8期（总第25期）：美国修改帕罗西汀说明书警告致畸作用[EB/OL].（2006-07-15）[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20060715155300271.html.

[16] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2006年第7期（总第24期）：美国FDA警告帕罗西汀增加成年患者自杀风险[EB/OL].（2006-07-04）[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20060704154800638.html.

[17] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2006年第7期（总第24期）：英国MHRA就帕罗西汀增加成人自杀风险发布信息[EB/OL].（2006-07-04）[2022-12-21].https://www.

nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20060704154800638_1.html.

[18] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2005年第17期(总第17期):美国FDA警告帕罗西汀致畸危险[EB/OL].(2005-12-30)[2022-12-21].https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20051230142600927.html.

[19] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2005年第13期(总第13期):加拿大卫生部警告帕罗西汀可能导致出生缺陷[EB/OL].(2005-11-03)[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20051103141100140.html.

[20] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2005年第11期(总第11期):葛兰素史克公司宣布禁止帕罗西汀与匹莫齐特同时使用[EB/OL].(2005-09-08)[2022-12-21].https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20050908140800812.html.

[21] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2020年第7期(总第207期):欧盟警示米氮平失忆、伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹(DRESS)的风险[EB/OL].(2020-09-10)[2022-12-21].https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20200910150914177.html.

[22] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2014年第5期(总第133期):加拿大警告与米氮平相关的QT间期延长风险[EB/OL].(2014-05-05)[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20140505120001928.html.

[23] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2013年第9期(总第125期):WHO评估氟西汀与耳聋风险的信号[EB/OL].(2013-09-03)[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20130903120001437.html.

[24] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2010年第6期(总第83期):欧盟警告氟西汀引起先天性心血管出生缺陷[EB/OL].(2010-05-11)[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20100511120001190.html.

[25] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2015年第9期(总第149期):日本警示盐酸度洛西汀的抗精神病药恶性综合征风险[EB/OL].(2015-09-03)[2022-12-21].https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20150903120001566.html.

[26] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2014年第3期(总第131期):澳大利亚警示度洛西汀引起五羟色胺综合征的风险[EB/OL].(2014-02-24)[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20140224120001807.html.

[27] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2014年第10期(总第138期):欧盟进一步加强阿戈美拉汀肝损害风险警告[EB/OL].(2014-10-31)[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20141031120001963.html.

[28] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2013年第12期(总第128期):法国加强阿戈美拉汀的肝损害风险管理[EB/OL].(2013-12-23)[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20131223120001473.html.

[29] 国家药品监督管理局.药物警戒快讯2012年第11期(总第115期):英国警告阿戈美拉汀剂量相关性肝毒性和肝功能衰竭风险[EB/OL].(2012-11-30)[2022-12-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20121130120001399.html.

[30] CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. Focus (Am Psychiatr Publ), 2018, 16(4): 420-429.

[31] MA D F, ZHANG Z J, ZHANG X R, et al. Comparative efficacy, acceptability, and safety of medicinal, cognitive-behavioral therapy, and placebo treatments for acute major depressive disorder in children and adolescents: a multiple-treatments meta-analysis[J]. Curr Med Res Opin, 2014, 30(6): 971-995.

[32] DU Y, DU B, DIAO Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants and benzodiazepines for the treatment of panic disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. Asian J Psychiatr, 2021, 60: 102664.

(收稿日期:2023-02-03 修回日期:2023-05-05)

(编辑:刘明伟)