**选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）临床**

**快速综合评价专家共识**

（广东省药学会2022年8月18日发布）

一、药品评价与遴选的背景

近年来，随着我国医改工作的不断深入与完善，以及我国药品研发水平的不断提升，国家卫生行政部门要求进一步加强公立医疗机构用药目录遴选和评价工作。通过药品的临床综合评价的工作部署，开展与指导药品遴选工作，从而促进医疗机构优化用药结构，推进科学、合理、安全用药 [1-2]。

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（Selective serotonin reuptake inhibitors，SSRIs）是新型抗抑郁药中最早应用于临床者，目前广泛应用于抑郁障碍、焦虑障碍、强迫障碍及其他各类精神障碍的治疗。目前国内已有6个SSRIs药品上市，虽然其作用机制相似，但在临床实际应用中，其有效性、安全性与经济性方面的特点仍存在差异。因此有必要对其开展药品综合评价，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。

目前尚未见对6个SSRIs药品开展药品临床综合评价的研究报道，也缺乏这一领域药物的统一评价标准。为此广东省药学会组织药学及临床专家进行该类药物临床快速综合评价专家共识的制订与撰写，以期能快速、全面、客观认识与评价该类药物的特点。基于这一目的，本共识以国内已上市的6种原研SSRIs为研究与评价对象，力求为各综合医院与精神专科医院后续开展SSRIs与其他抗抑郁药乃至其他精神科药物的临床快速综合评价工作提供依据。

二、药品评价与遴选的方法与目的

本专家共识参考2020年《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》 [3]，采用百分制量化评估，对6个SSRIs的药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性共5个维度进行综合评价。此外，结合抗抑郁药物治疗的特点，经临床与药学专家组多次讨论，本共识在《快速指南》的基础上对药学特性、有效性、安全性与经济性的评分细则进行了细化与修订，使评分内容更接近临床实际应用需求。评分细则的修改意见是基于德尔菲法问卷调研32位精神心理科领域的临床专家及33位医院药学专家的意见并进行投票产生，其中将经济性维度调整为10分，有效性与安全性维度各增加5分的赞同比例为91.84%；评分细则项目调整的赞成比例在90.77-96.92%范围。最终经现场讨论后就修改意见达成共识。

本共识的数据收集来源于以下资料及平台：（1）药学特性、安全性来源于检索查询国家药监局批准的药品说明书、欧洲与美国批准的药品说明书资料、国家药品监督管理局网站、中英文数据库（Pubmed、Micromedex、CNKI、万方等）获得。（2）药品有效性来源于医脉通等指南检索工具及中英文数据库。（3）药品价格来源于广州药品基团采购平台（GPO）挂网价格。（4）国家医保和基本药物情况通过2021年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》[4]及2018年版《国家基本药物目录》[5]获得。（5）药品的市场信息及生产企业的信息通过查阅美国食品药品管理局（FDA）、欧洲药品管理局、日本药品与医疗器械管理局及国家药品监督管理局网站发布的药品信息及美国《制药经理人》公布的2021年全球制药企业50强目录获得。

三、药品评价与遴选指标和细则

1.药学特性（20分），主要从药品的适应证（3分）、药理作用（3分）、体内过程（3分）、药剂学与使用方法（6分）、一致性评价（5分）、其他药学特性（扣分项）共6个方面考察待遴选药品药学特性。

2.有效性（25分），重点考察待遴选药品的临床使用效果，考察其在诊疗规范、临床指南、专家共识等相关权威专业资料中给出的推荐级别及临床科室使用的实际治疗效果。除此之外，Lancet杂志上先后于2009年及2018年发表2篇纳入了多种抗抑郁药治疗成人抑郁症急性期的有效性与可接受性网状荟萃分析，该荟萃分析被多项权威指南引用，可作为有效性评价的依据之一。

3.安全性（25分），重点考察待遴选药品在临床应用的安全属性，主要从药品的不良反应分级或不良事件通用术语标准-中文（CTCAE-V5.0）分级（7分）、QT间期延长风险（1分）、特殊人群（8分）、药物相互作用（6分）和其他（3分）共４个方面进行考察。Lancet杂志发表的多种抗抑郁药治疗成人抑郁症急性期的有效性与可接受性网状荟萃分析的结果，也可作为安全性评价的依据之一。

4.经济性（10分），本共识只纳入原研/参比制剂作为评价对象，使用“所评价药品日均治疗费用 （百分位）”作为经济性评价标准（10分）。

5.其他属性（20分），考察待遴选药品国家医保、国家基本药物目录的收录情况，贮藏条件，药品效期，全球使用情况，生产企业状况共6个方面的属性。

医疗机构药品评价与遴选量化记录表见表1。

表1医疗机构药品评价与遴选量化记录表

|  |  |
| --- | --- |
| 指标体系及权重系数 | 细则（指标信息和数据来源） |
| 一、药学特性（20） |  |
| 适应证（3） | 3 临床必需，首选 |
| 2 临床需要，次选 |
| 1 可选药品较多 |
| 药理作用（3） | 3 临床疗效确切，作用机制明确 |
| 2 临床疗效确切，作用机制尚不十分明确 |
| 1 临床疗效一般，作用机制不明确 |
| 体内过程（3） | 3 体内过程明确，药动学参数完整 |
| 2 体内过程基本明确，药动学参数不完整 |
| 1 体内过程尚不明确，无药动学相关研究 |
| 药剂学和使用方法（6）  （可多选） | 1. 主要成分及辅料明确 |
| 2 剂型适宜 |
| 1 给药剂量便于掌握 |
| 1 给药频次适宜 |
| 1 使用方便 |
| 一致性评价（5） | 5 原研药品/参比药品 |
| 3 通过一致性评价的仿制药品 |
| 1 非原研或未通过一致性评价药品 |
| 其他药学特性（-3） | -2 非线性药代动力学 |
|  | -1 达到稳态血药浓度时间较长 |
| 二、有效性（25） |  |
| 权威资料推荐（25） | 25 诊疗规范推荐(国家卫生行政部门） |
| 22.5 指南Ｉ级推荐（A级证据22.5，B级证据21.25，C级证据20，其他18.75） |
| 17.5 指南Ⅱ级及以下推荐（A级证据17.5，B级证据16.25，C级证据15，其他13.75） |
| 12.5 专家共识推荐 |
| 7.5 以上均无推荐 |
| 大型荟萃分析的有效性证据（扣分项） | -1 在头对头比较研究中有效性劣于其他抗抑郁药 |
|  | -0.5 在头对头比较研究中有效性不优于其他抗抑郁药 |
| 三、安全性（25） |  |
| 不良反应分级或CTCAE分级（7） | 7 症状轻微，无需治疗或CTC1级 |
| 6 症状较轻，需要干预或CTC2级 |
| 5 症状明显，需要干预或CTC3级 |
| 4 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率<0.1% |
| 3 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率（0.1%~1%） |
| 2 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率（>1%~10%） |
| 1 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率>10% |
| QT间期延长风险（1） | 1 无明确使用要求  0.5 有相关危险因素患者慎用  0 有相关危险因素患者禁用 |
| 特殊人群（8）  （可多选） | 3 儿童可用 |
| 1 老人可用 |
| 1 孕妇可用 |
| 1 哺乳期妇女可用 |
| 1 肝功能异常可用 |
| 1 肾功能异常可用 |
| 药物相互作用所致不良反应（3） | 3 轻中度：一般无需调整用药剂量 |
| 2 重度：需要调整剂量 |
| 1 禁忌：禁止在同一时段使用 |
| 基于CYPs抑制作用的药物相互作用（3） | 每一种CYP强效抑制导致说明书中明确的药物相互作用扣1分。中等及以下的抑制作用，有临床意义的，扣0.5分。 |
| 其他（3）  （可多选） | 1 不良反应均为可逆性 |
| 1 无致畸、致癌 |
| 1 无特别用药警示 |
| 四、经济性（10） |  |
| 所评价药品日均治疗费用（百分位数） | 10 最低P20% |
| 8.5 P20%~40%区间 |
| 7 P40%~60%区间 |
| 5.5 P60%~80%区间 |
| 4 P80%~100%区间 |
| 五、其他属性（20） |  |
| 国家医保（5） | 5 国家医保甲类,且没有支付限制条件 |
| 4 国家医保甲类,有支付限制条件 |
| 3 国家医保乙类/国家谈判药品,且没有支付限制条件 |
| 2 国家医保乙类/国家谈判药品,有支付限制条件 |
| 1 不在国家医保目录 |
| 基本药物（3） | 3 在《国家基本药物目录》,没有△要求 |
| 2 在《国家基本药物目录》,有△要求 |
| 1 不在《国家基本药物目录》 |
| 贮藏条件（3） | 3 常温贮藏 |
| 2.5常温贮藏,避光或遮光 |
| 2 阴凉贮藏 |
| 1.5 阴凉贮藏,避光或遮光 |
| 1 冷藏/冷冻贮藏 |
| 药品有效期（3） | 3 >36个月 |
| 2 24~36个月 |
| 1 <24个月 |
| 全球使用情况（3） | 3 美国、欧洲、日本均已上市 |
| 2 美国或欧洲或日本上市 |
| 1 美国、欧洲、日本均未上市 |
| 生产企业状况（3） | 3 生产企业为世界销量前50制药企业（美国制药经理人） |
| 2 生产企业在国家工业和信息化部医药工业百强榜 |
| 1 其他企业 |

“△”号表示药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用，并加强使用监测和评价。

四、SSRIs药品评价和遴选

遴选范围：本共识遴选评价的药品是已在中国上市的SSRIs，目前包括氟西汀、帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林、西酞普兰和艾司西酞普兰。除氟伏沙明外5个SSRIs皆纳入国家/广东省联盟集中采购药品范围，具有指导意义。本次评价只纳入原研/参比制剂作为评价对象。具体品种情况详见表2。

表2现有SSRIs原研/参比制剂品种

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 中文商品名 | 英文商品名 | 中文通用名 | 英文通用名 | 生产厂家 |
| 百忧解 | [PROZAC](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process#drugName4) | 盐酸氟西汀 | Fluoxetine Hydrochloride | PATHEON FRANCE |
| 赛乐特 | PAXIL | 盐酸帕罗西汀 | Paroxetine Hydrochloride | 葛兰素史克 |
| 兰释 | LUVOX | 马来酸氟伏沙明 | Fluvoxamine Maleate | Mylan Laboratories SAS |
| 左洛复 | ZOLOFT | 盐酸舍曲林 | Sertraline Hydrochloride | 辉瑞 |
| 喜普妙 | [CELEXA](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process#drugName1) | 氢溴酸西酞普兰 | Citalopram Hydrobromide | 丹麦灵北 |
| 来士普 | LEXAPRO | 草酸艾司西酞普兰 | Escitalopram Oxalate | 丹麦灵北 |

1、药学特性评分

1.1 适应证评分：6种SSRIs有抑郁症的适应证。根据药品说明书，氟西汀的适应证还包括强迫症、神经性贪食症，帕罗西汀的适应证还包括强迫症、伴或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍、社交恐怖症/社交焦虑症，氟伏沙明与舍曲林的适应证还包括强迫症，艾司西酞普兰的适应证还包括伴或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍。西酞普兰无其他适应症。

若参考美国FDA批准的适应证，氟西汀的适应证还包括惊恐障碍与经前期烦躁障碍，帕罗西汀的适应证还包括创伤后应激障碍与广泛性焦虑障碍，舍曲林的适应证还包括惊恐障碍、社交焦虑障碍、创伤后应激障碍与经前期烦躁障碍，艾司西酞普兰的适应证还包括广泛性焦虑障碍。此外，西酞普兰于英国获批用于治疗伴或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍，艾司西酞普兰于欧洲还获批用于治疗伴或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍、社交焦虑障碍、强迫症[6]。

抗抑郁药均无双相情感障碍的适应证，但在临床实践中，抗抑郁药常用于双相情感障碍的抑郁发作的治疗，并体现于指南中。根据《中国双相障碍防治指南（第二版）》[7]，SSRIs（帕罗西汀除外）和安非他酮推荐作为首要选择抗抑郁剂，与心境稳定剂合并治疗急性期双相抑郁发作。即不推荐帕罗西汀用于双相情感障碍抑郁发作的治疗。

综上所述，根据国内外批准情况，氟西汀、舍曲林、艾司西酞普兰的适应证较广，包括抑郁障碍、强迫障碍与焦虑障碍相关的诊断，得3分。氟伏沙明与西酞普兰的适应证中未包括强迫障碍或焦虑障碍相关的诊断，得2分。帕罗西汀适应证全面，但不推荐用于双相情感障碍抑郁发作的治疗，得2.5分。

1.2 药理作用评分：6种SSRIs临床疗效确切，作用机制明确，都为3分。

1.3 体内过程评分：6种SSRIs体内过程明确，药动学参数完整，得3分。

1.4 药剂学与使用方法评分：6种SSRIs药品说明书中，氟西汀、帕罗西汀与舍曲林未列明辅料，不得分。6种SSRIs应用于特殊人群（老年人或儿童患者）时均可能出现起始日剂量为半片/粒的情况（氟西汀用于儿童患者的起始剂量参考国外批准的说明书），故“给药剂量便于掌握”一项均得0.5分。根据药品说明书，氟伏沙明日剂量大于150mg应分两次给药，故“给药频次适宜”一项得0.5分。根据药品说明书，帕罗西汀片建议每日早晨顿服，氟伏沙明片推荐睡前服用，故“使用方便”一项均得0.5分。

1.5 一致性评价评分：6种SSRIs都为原研药品/参比制剂得5分。

1.6 其他药学特性评分

1.6.1 是否为线性药代动力学：根据药品说明书，多次给药后帕罗西汀与氟西汀的药代动力学为非线性。马来酸氟伏沙明单剂量药代动力学呈线性。稳态浓度值高于根据单剂量数据计算出的数值，并在每日较高给药剂量下，呈非线性升高。帕罗西汀与氟西汀该项扣2分，氟伏沙明扣1分。

1.6.2达到稳态血药浓度时间：根据药品说明书，氟西汀长期给药的半衰期为4-6天，帕罗西汀片约为21小时，氟伏沙明为17-22小时，舍曲林为22-36小时，西酞普兰约为1.5天，艾司西酞普兰约为30小时。氟西汀长期给药后，稳态浓度与在第4至5周观察到的相似，帕罗西汀片约为10天，氟伏沙明为10-14天，舍曲林约为1周，西酞普兰约为1-2周，艾司西酞普兰约为1周。综上所述氟西汀该项扣1分。

具体打分情况详见表3。

表3 药学特性评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **药学特性（20分）** | | | **评分标准** | **氟西汀** | **帕罗西汀** | **氟伏沙明** | **舍曲林** | **西酞普兰** | **艾司西酞普兰** |
|  | | |  | 百忧解 | 赛乐特 | 兰释 | 左洛复 | 喜普妙 | 来士普 |
| 20mg | 20mg | 50mg | 50mg | 20mg | 10mg |
| 适应症 | | 临床必需，首选 | 3 |  |  |  |  |  |  |
| 临床需要，次选 | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 可选药品较多 | 1 |  |  |  |  |  |  |
| 综合得分 |  | 3 | 2.5 | 2 | 3 | 2 | 3 |
| 药理作用 | | 临床疗效确切，作用机制明确 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 临床疗效确切，作用机制尚不十分明确 | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 临床疗效一般，作用机制不明确 | 1 |  |  |  |  |  |  |
| 体内过程 | | 体内过程明确，药动学参数完整 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 体内过程基本明确，药动学参数不完整 | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 体内过程尚不明确，无药动学相关研究 | 1 |  |  |  |  |  |  |
| 药剂学和使用方法  （可多选） | | 主要成分及辅料明确 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 剂型适宜 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 给药剂量便于掌握 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 给药频次适宜 | 1 | 1 | 1 | 0.5 | 1 | 1 | 1 |
| 使用方便 | 1 | 1 | 0.5 | 0.5 | 1 | 1 | 1 |
| 一致性评价 | | 原研药品/参比药品 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 通过一致性评价的仿制药品 | 3 |  |  |  |  |  |  |
| 非原研或未通过一致性评价药品 | 1 |  |  |  |  |  |  |
| 其他药学特性（增加） | | 非线性药代动力学 | -2 | -2 | -2 | -1 | 0 | 0 | 0 |
| 达到稳态血药浓度所需时间 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 药学特性评分 |  | | 20 | 15.5 | 15.5 | 16.5 | 18.5 | 18.5 | 19.5 |

2 有效性评分

2.1 证据等级：根据国家卫健委《精神障碍诊疗规范（2020年版）》[8]，6种SSRIs均为一线药物。在国家卫健委《抑郁症临床路径》（2012年版）[9]中，6种SSRIs均为推荐药物；根据《中国抑郁障碍防治指南》（第二版）[10]，6种SSRIs都是1/A类推荐。根据加拿大情绪和焦虑治疗网络（CANMAT）的《成人抑郁症的管理指南（2016）》[11]，均为一线药物（Ⅰ级证据）。综上所述，6种SSRIs均得25分。

2.2 大型荟萃分析结果：Cipriani等[12]2018年发表于柳叶刀杂志的一篇网状荟萃分析比较了21种抗抑郁药用于成人重性抑郁障碍患者急性期治疗的疗效与可接受性，共计纳入了522项双盲、随机对照试验。结果表明，21种抗抑郁药在急性期的疗效均显著优于安慰剂。194项头对头研究的合成分析结果表明，阿戈美拉汀、阿米替林、艾司西酞普兰、米氮平、帕罗西汀、文拉法辛与伏硫西汀的疗效优于其他抗抑郁药（OR值范围为1.19-1.96），氟西汀、氟伏沙明、瑞波西汀与曲唑酮的疗效劣于其他抗抑郁药（OR值范围为0.51-0.84）。综上所述，该项氟西汀与氟伏沙明扣1分，舍曲林与西酞普兰扣0.5分。

表4 SSRIs有效性评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **有效性（25分）** | **评分标准** | **氟西汀** | **帕罗西汀** | **氟伏沙明** | **舍曲林** | **西酞普兰** | **艾司西酞普兰** |
| 诊疗规范推荐(国家卫生行政部门） | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 指南I级推荐（A级证据22.5，B级证据21.25，C级证据20，其他18.75） | 22.5 |  |  |  |  |  |  |
| 指南II级及以下推荐（A级证据17.5，B级证据16.25，C级证据15，其他13.75） | 17.5 |  |  |  |  |  |  |
| 专家共识推荐 | 12.5 |  |  |  |  |  |  |
| 以上均无推荐 | 7.5 |  |  |  |  |  |  |
| 大型荟萃分析的疗效评价（增加） | -1 | -1 | 0 | -1 | -0.5 | -0.5 | 0 |
| 有效性评分 | 25 | 24 | 25 | 24 | 24.5 | 24.5 | 25 |

3 安全性评分

3.1不良反应分级或CTCAE分级评分：此类药品严重不良反应主要为5-羟色胺综合征、自杀企图与行为、严重出血、尖端扭转型室性心动过速等。5-羟色胺综合征严重时可出现高热、呼吸困难、肌溶解、肾衰竭、休克和死亡，根据药品说明书，5-羟色胺综合征的发生率为罕见、十分罕见及未知。根据一项队列研究的结果[13]，服用SSRIs治疗的成人患者自杀尝试的发生率在0.1-1%。根据药品说明书，胃肠道出血的发生率为偶见、罕见、十分罕见或未知。综上所述，6种SSRIs该项均得3分。

3.2 QT间期延长：根据国家卫健委《精神障碍诊疗规范（2020版）》，使用西酞普兰要注意QTc间期。国家食品药品监督管理局于2013年发布通知，要求西酞普兰及相关制剂修订说明书内容。根据药品说明书，西酞普兰与艾司西酞普兰禁用于已知患有QTc间期延长或先天性QT综合征的患者的患者。存在先天性长QT综合征、QT间期延长病史、长QT综合征家族史或心脏猝死以及其他容易引起QT间期延长和室性心律失常情况的患者应慎用氟西汀。对存在QTc延长危险因素的患者，应谨慎使用舍曲林。故西酞普兰与艾司西酞普兰不得分，氟西汀与舍曲林得0.5分。

3.3特殊人群评分：

3.3.1 儿童：说明书中，有明确提及儿童使用情况的有氟伏沙明、舍曲林，但适应证均为强迫障碍；不适用于儿童的有帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰；国家药品监督管理局于2021年对氟西汀口服制剂药品说明书修订建议[14]，建议修订氟西汀口服制剂的适应证内容：中度至重度抑郁发作：8岁及以上的儿童和青少年可用；强迫症：7岁及以上的儿童和青少年可用。美国FDA批准艾司西酞普兰用于12-17岁的青少年重性抑郁障碍患者，2022年版广东省药学会超药品说明书目录中有收录该内容。在CANMAT指南中，氟西汀、艾司西酞普兰、舍曲林、西酞普兰均为儿童青少年抑郁症患者的二线治疗药物（氟西汀为1级证据，其余药物为2级证据）[15]。综上所述，氟西汀、氟伏沙明、舍曲林得3分，艾司西酞普兰得2分。

3.3.2 老年：提及老年人群使用情况的有氟西汀、帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰。其中西酞普兰与艾司西酞普兰的药品说明书明确指出老年患者的起始剂量为成年患者的一半。氟西汀用于老年人，增加剂量应谨慎，且日剂量一般不宜超过40mg。氟伏沙明用于老年人，上调剂量应相对缓慢，并始终谨慎用药。帕罗西汀用于老年人，推荐使用更低的起始剂量。氟伏沙明用于老年患者，上调剂量时应相对缓慢，并应始终谨慎用药。上述药品扣0.5分。

3.3.3 妊娠：6种药品说明书中的原则均为妊娠期间不应使用本品，除非有明确需要时，只有在权衡风险/利益后方可使用。根据美国FDA原有的药物妊娠风险级别[11]，帕罗西汀级别为D，其余药品为C。根据帕罗西汀的药品说明书，近期对妊娠头三个月暴露于抗抑郁药物后的妊娠结果进行的流行病学研究报告显示与使用帕罗西汀相关的先天畸形的危险性升高，尤其是在心血管方面。故帕罗西汀不得分，其他药品得0.5分。

3.3.4 哺乳：6种SSRIs的哺乳期用药安全分级均为L2级[11]。根据药品说明书，氟西汀能够分泌到人乳汁中，所以不建议在用药时哺乳。根据药品说明书，帕罗西汀不能用于哺乳期，除非有证据说明母亲的预期受益大于可能对婴儿的风险。氟伏沙明禁用于哺乳期妇女。西酞普兰与艾司西酞普兰不应使用，舍曲林慎用于哺乳期妇女。综上所述，舍曲林0.5分，其余药品不得分。

3.3.5 肝功能异常：均未禁用于肝功能异常患者，但须谨慎用药。均得0.5分。

3.3.6 肾功能异常：均未禁用于肾功能异常患者。根据药品说明书，氟西汀、舍曲林用于肾功能损害患者无需调整剂量。故得1分。其余药品得0.5分。

3.4 药物相互作用所致不良反应评分：说明书中提到6种SSRIs均禁止与单胺氧化酶抑制剂合用治疗抑郁症，得1分。

3.5 基于CYPs酶抑制作用的药物相互作用：由于SSRIs的药代动力学点，还可能与其他药物发生显著的药物相互作用[11]。氟伏沙明是CYP1A2、CYP2C19与CYP3A4的强效抑制剂，氟西汀是CYP2D6与CYP2C19的强效抑制剂，帕罗西汀是CYP2D6的强效抑制剂。基于上述CYPs酶抑制作用的药物相互作用均可于药品说明书中。此外，舍曲林、西酞普兰与艾司西酞普兰也是CYP2D6的中效/弱抑制剂。综上所述，该项氟伏沙明不得分，氟西汀得1分，帕罗西汀得2分，舍曲林、西酞普兰与艾司西酞普兰得2.5分。

3.5 其他评分：6种SSRIs的不良反应并非完全可逆，不得分；药品说明书中的动物实验数据显示并未能明确或完全排除致畸、致癌的可能，故均得0.5分；说明书均有自杀风险警示，得0分。

表5 SSRIs安全性评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **安全性**  **（20分）** | | **评分标准** | **氟西汀** | **帕罗西汀** | **氟伏沙明** | **舍曲林** | **西酞普兰** | **艾司西酞普兰** |
| 不良反应分级或CTCAE分级 | 症状轻微，无需治疗或CTC1级 | 7 |  |  |  |  |  |  |
| 症状较轻，需要干预或CTC2级 | 6 |  |  |  |  |  |  |
| 症状明显，需要干预或CTC3级 | 5 |  |  |  |  |  |  |
| 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率＜0.1% | 4 |  |  |  |  |  |  |
| 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率0.1%~1% | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率＞1%~10% | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率＞10% | 1 |  |  |  |  |  |  |
| QT间期风险（增加） | 相关危险因素的患者慎用或禁用 | 1 | 0.5 | 1 | 1 | 0.5 | 0 | 0 |
| 特殊人群  （可多选） | 儿童可用 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 2 |
| 老人可用 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1 | 0.5 | 0.5 |
| 孕妇可用 | 1 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 哺乳期妇女可用 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 |
| 肝功能异常可用 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 肾功能异常可用 | 1 | 1 | 0.5 | 0.5 | 1 | 0.5 | 0.5 |
| 药物相互作用所致不良反应 | 轻中度：一般无需调整用药剂量 | 3 |  |  |  |  |  |  |
| 重度：需要调整剂量 | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 禁忌：禁止在同一时段使用 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 基于CYPs酶抑制作用的药物相互作用（增加） | CYP1A2底物的DDI |  | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 |
| CYP2C19底物的DDI |  | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 |
| CYP2D6底物的DDI |  | -1 | -1 | 0 | -0.5 | -0.5 | -0.5 |
| CYP3A4底物的DDI |  | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 |
| 合计得分 | 3 | 1 | 2 | 0 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| 其他  （可多选） | 不良反应均为可逆性 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 无致畸、致癌 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 无特别用药警示 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 安全性评分 | | 25 | 11.5 | 9 | 10.5 | 14 | 9 | 11 |

**4 经济性评分**

所评价药品日均治疗费用（百分位）：因各SSRIs治疗剂量不同，故对6种SSRIs以WHO的ATC/DDD体系对应药品日均剂量及说明书日均治疗剂量为参考，标定约同等药效的药物日均使用量，6种SSRIs标定后治疗量分别为：氟西汀20mg，帕罗西汀20mg，氟伏沙明100mg，舍曲林50mg，西酞普兰20mg，艾司西酞普兰10mg。价格均以原研药评价，根据广东省GPO网价格计入，取值保留小数点后两位，取值保留小数点后两位，氟西汀为5.79元/日，帕罗西汀为6.98元/日，氟伏沙明为5.77元/日，舍曲林为5.18元/日，西酞普兰为7.75元/日和艾司西酞普兰为11.01元/日。价格由低到高排列，取百分位数，P40%-60%区间包括氟西汀、氟伏沙明与舍曲林，得7分；P60%-80%区间包括帕罗西汀与西酞普兰，得5.5分；艾司西酞普兰为P80%-100%区间，得4分。

经济性评分具体打分情况详见表6。

表6 SSRIs经济性评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **经济性（10分）** | | **评分标准** | **氟西汀** | **帕罗西汀** | **氟伏沙明** | **舍曲林** | **西酞普兰** | **艾司西酞普兰** |
| 所评价药品日均治疗费用 （百分位） | 最低P20% | 10 |  |  |  |  |  |  |
| P20%-40%区间 | 8.5 |  |  |  |  |  |  |
| P40%-60%区间 | 7 | 7 |  | 7 | 7 |  |  |
| P60%-80%区间 | 5.5 |  | 5.5 |  |  | 5.5 |  |
| P80%-100%区间 | 4 |  |  |  |  |  | 4 |
| 经济性评分 | |  | 7 | 5.5 | 7 | 7 | 5.5 | 4 |

**5** 其他属性评分

5.1国家医保评分：帕罗西汀、艾司西酞普兰、氟西汀的口服常释剂型为甲类医保，无支付限制条件，得5分；氟伏沙明、舍曲林、西酞普兰的口服常释剂型为医保乙类，无支付限制条件，得3分。

5.2基本药物评分：氟西汀、帕罗西汀、艾司西酞普兰在《2018国家基本药物目录》，有△要求，得3分；氟伏沙明、舍曲林、西酞普兰不在《2018国家基本药物目录》，得1分。

5.3贮藏条件评分：氟西汀、舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰贮藏条件为常温贮藏，得3分；帕罗西汀、氟伏沙明为常温贮藏，避光或遮光，得2.5分。

5.4药品有效期评分：除西酞普兰、舍曲林有效期为60个月外，其他SSRIs有效期均为24~36个月，得2分。

5.5全球使用情况评分：帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林、艾司西酞普兰在美国、欧洲和日本均已上市，得3分；氟西汀、西酞普兰在美国、欧洲上市，得2分（截至2022年7月）。

5.6生产企业状况评分：帕罗西汀、舍曲林、氟西汀、氟伏沙明的生产企业为2021年世界销量前50制药企业（美国制药经理人），得3分；西酞普兰、艾司西酞普兰的生产企业为其他，得1分。其他属性具体打分情况详见表7。

表7 SSRIs其他属性评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 其他属性（20分） |  | 评分标准 | 氟西汀 | 帕罗西汀 | 氟伏沙明 | 舍曲林 | 西酞普兰 | 艾司西酞普兰 |
| 国家医保 | 国家医保甲类，且没有支付限制条件 | 5 | 5 | 5 |  |  |  | 5 |
| 国家医保甲类，有支付限制条件 | 4 |  |  |  |  |  |  |
| 国家医保乙类/国家谈判药品，且没有支付限制条件 | 3 |  |  | 3 | 3 | 3 |  |
| 国家医保乙类/国家谈判药品，有支付限制条件 | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 不在国家医保目录 | 1 |  |  |  |  |  |  |
| 基本药物 | 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 | 2 | 2 |  |  |  | 2 |
| 不在《国家基本药物目录》 | 1 |  |  | 1 | 1 | 1 |  |
| 贮藏条件 | 常温贮藏 | 3 | 3 |  |  | 3 | 3 | 3 |
| 常温贮藏，避光或遮光 | 2.5 |  | 2.5 | 2.5 |  |  |  |
| 阴凉贮藏 | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 阴凉贮藏，避光或遮光 | 1.5 |  |  |  |  |  |  |
| 冷藏/冷冻贮藏 | 1 |  |  |  |  |  |  |
| 药品有效期 | ＞36个月 | 3 |  |  |  | 3 | 3 |  |
| 24~36个月 | 2 | 2 | 2 | 2 |  |  | 2 |
| ＜24个月 | 1 |  |  |  |  |  |  |
| 全球使用情况 | 美国、欧洲、日本均已上市 | 3 |  | 3 | 3 | 3 |  | 3 |
| 美国或欧洲或日本上市 | 2 | 2 |  |  |  | 2 |  |
| 美国、欧洲、日本均未上市 | 1 |  |  |  |  |  |  |
| 生产企业状况 | 生产企业为世界销量前50制药企业（美国制药经理人） | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |  |  |
| 生产企业在国家工业和信息化部医药工业百强榜 | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 其他企业 |  |  |  |  |  | 1 | 1 |
| 其他属性得分 |  |  | 17 | 17.5 | 14.5 | 16 | 13 | 16 |

五、SSRIs**临床快速综合评价应用解析**

SSRIs作为临床上应用广泛的精神科药物，目前尚未见对于国内上市的6种该类型药品进行临床快速综合评价的报道。为此，本共识通过运用《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》的评价体系、结合SSRIs的临床应用特点，此基础上进行细则修订，初步建立了一种快速、简易、量化、可行的SSRIs综合评价方法，以期为后续开展SSRIs的临床快速综合评价工作提供参考。

本次药物评价结果显示，舍曲林得分80，在6个SSRIs中得分最高。其余排名依次为艾司西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀与氟伏沙明（并列）、西酞普兰。具体打分情况详见表8。根据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》，“用于新品种引进时，70分以上为强推荐”：本次评价的6个药品最终总分均在70分以上，可以考虑建议推荐以上药品进入医疗机构用药目录。

表8 6种SSRIs评价得分结果

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 评价维度 | 氟西汀 | 帕罗西汀 | 氟伏沙明 | 舍曲林 | 西酞普兰 | 艾司西酞普兰 |
| 药学特性 | 15.5 | 15.5 | 16.5 | 18.5 | 18.5 | 19.5 |
| 有效性 | 24 | 25 | 24 | 24.5 | 24.5 | 25 |
| 安全性 | 11.5 | 9 | 10.5 | 14 | 9 | 11 |
| 经济性 | 7 | 5.5 | 7 | 7 | 5.5 | 4 |
| 其他属性 | 17 | 17.5 | 14.5 | 16 | 13 | 16 |
| 总分 | **75** | **72.5** | **72.5** | **80** | **70.5** | **75.5** |

但需注意的是，在临床实践中，SSRIs广泛用于各类型的精神障碍的治疗，因此医疗机构还须结合自身的疾病谱系的特点进行考虑。随着精神药理学研究与循证医学的不断深入研究，对于该类药品的综合评价工作还需不断更新与动态调整，通过纳入更多的循证医学证据、新的药政管理方针（如集采中选药品）等，以便实时反映药品特性。此外，对于其他类型的临床常用抗抑郁药，如何进行不同药品类型间的比较与评价，也是接下来需要医学与药学专业人士进行研究与探讨的领域。

**参**考文献

[1] 卫生健康委中医药局,关于加强公立医院运营管理的指导意见[EB/OL]. 国卫财务发〔2020〕27号.（2020年12月21日）.

http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-12/26/content\_ 5573493.htm

[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[EB/OL].国卫办药政发〔2021〕16号.（2021-07-29）. <http://wsjkw.hebei.gov.cn/zcfg2/380991.jhtml>.

[3] 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.

[4] 关于印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020 年)的通知[EB/OL].医保发〔2020〕53号.(2020-12-28) http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/12/28/art\_37\_4220.html.

[5] 关于印发国家基本药物目录（ 2018 年版）的通知[EB/OL].国卫药政发〔2018〕31号. (2018-10-25). <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.

[6] 中华医学会精神医学分会. 中国强迫症防治指南[M]. 北京: [中华医学电子音像出版社](http://search.dangdang.com/?key3=%D6%D0%BB%AA%D2%BD%D1%A7%B5%E7%D7%D3%D2%F4%CF%F1%B3%F6%B0%E6%C9%E7&medium=01&category_path=01.00.00.00.00.00), 2016. ISBN：9787830050788.

[7] 中华医学会精神医学分会. 中国双相障碍防治指南（第二版）[M]. 北京: [中华医学电子音像出版社](http://search.dangdang.com/?key3=%D6%D0%BB%AA%D2%BD%D1%A7%B5%E7%D7%D3%D2%F4%CF%F1%B3%F6%B0%E6%C9%E7&medium=01&category_path=01.00.00.00.00.00), 2015. ISBN：9787830050320.

[8] 中华人民共和国卫生健康委员会. 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[EB/OL]. 国卫办医函〔2020〕945号.（2020年11月23日）.

http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202012/a1c4397dbf504e1393b3d2f6c263d782.shtml

[9] 中华人民共和国卫生部，卫生部办公厅关于印发双相情感障碍等5个重性精神病病种临床路径的通知[EB/OL]. 卫办医政发〔2012〕106号.（2012年8月14日）.http://www.nhc.gov.cn/ zwgkzt/pyzgl1/201211/56218.shtml

[10] 中华医学会精神医学分会.中国抑郁障碍防治指南（第二版）[M].中华医学电子音像出版社，2015.7, ISBN978-7-83005-030-6.

[11] Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments[J].Can J Psychiatry, 2016, 61(9):540-60.

[12] Cipriani A, Furukawa TA, 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477251/)[J]. Lancet, 2018, 391(10128):1357-1366.

[13] Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, *et al*. Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent in adults: a propensity score-adjusted analysis of 9 years' data[J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(5):497-506.

## [14] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于氟哌啶醇片等品种说明书增加儿童用药信息的公告（2021年第75号）[EB/OL]. 2021年5月28日.

https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypshmshxdgg/20210531151006143.html

[15] MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, *et al*. [Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486149/)[J]. Can J Psychiatry, 2016, 61(9):588-603.

**起草专家组**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **顾问：** |  |  |
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 郑志华 | 广东省药学会 | 主任药师 |
| **执笔：** |  |  |
| 温预关 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任药师 |
| 胡晋卿 | 广州医科大学附属脑科医院 | 副主任药师 |
| 尚德为 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任药师 |
| **医学专家（以姓氏拼音排序）：** | |  |
| 蔡骏逸 | 广州医科大学附属脑科医院 | 副主任医师 |
| 曹莉萍 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 范妮 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 范长河 | 广东省第二人民医院 | 主任医师 |
| 郭建雄 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 何红波 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 胡号应 | 广州医科大学附属第一医院 | 主任医师 |
| 黄雄 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 黄兴兵 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 贾福军 | 广东省人民医院 | 主任医师 |
| 贾艳滨 | 暨南大学附属第一医院 | 主任医师 |
| 江 帆 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 李春阳 | 佛山市顺德区伍仲珮纪念医院 | 主任医师 |
| 李耀东 | 佛山市顺德区伍仲珮纪念医院 | 主任医师 |
| 李则挚 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 刘铁榜 | 深圳市康宁医院 | 主任医师 |
| 陆小兵 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 宁玉萍 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 吴逢春 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师 |
| 陶炯  王俊杰  徐贵云  杨铭哲  杨婵娟  于林  张璐璐  郑英君 | 中山大学附属第三医院  广州市花都区人民医院  广州医科大学附属脑科医院  广州医科大学附属第二医院  广州医科大学附属脑科医院  广州医科大学附属脑科医院  广州市第一人民医院  广州医科大学附属脑科医院 | 主任医师  主任医师  主任医师  主任医师  主任医师  主任医师  主任医师  主任医师 |
| 朱海兵 | 广州市番禺区中心医院 | 主任医师 |
| **药学专家（以姓氏拼音排序）：** | | |
| 常惠礼 | 清远市人民医院 | 主任药师 |
| 陈吉生 | 广东药科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 陈金兰 | 广州市民政局精神病院 | 主任中药师 |
| 陈 孝 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 杜增荣 | 茂名市第三人民医院 | 副主任药师 |
| 高永双 | 中山市第三人民医院 | 主任药师 |
| 果 伟 | 首都医科大学附属北京安定医院 | 副主任药师 |
| 季 波 | 南部战区总医院 | 主任药师 |
| 金伟军 | 暨南大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 赖伟华 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 黎小妍 | 中山大学附属第六医院 | 主任药师 |
| 李庆南 | 汕头市中心医院 | 主任药师 |
| 李亦蕾 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 李裕基 | 深圳市康宁医院 | 副主任药师 |
| 李咏梅 | 广州医科大学附属第五医院 | 主任药师 |
| 林凌云 | 汕头大学附属精神卫生中心 | 主任药师 |
| 刘世霆 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 刘 韬 | 中山大学附属肿瘤医院 | 主任药师 |
| 卢慧勤 | 广东省第二人民医院 | 主任药师 |
| 毛叶萌 | 上海市精神卫生中心 | 主任药师 |
| 彭晓青 | 广州市第一人民医院 | 主任药师 |
| 宋娥美 | 粤北第三人民医院 | 副主任药师 |
| 唐洪梅 | 广州中医药大学第一附属医院 | 主任中药师 |
| 王 勇 | 南方医科大学珠江医院 | 主任药师 |
| 王景浩 | 暨南大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师 |
| 魏 理 | 广州医科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 吴建龙 | 深圳市第二人民医院 | 主任药师 |
| 吴志刚 | 佛山市第三人民医院 | 主任医师 |
| 谢守霞 | 深圳市人民医院 | 主任药师 |
| 徐伏莲 | 江门市第三人民医院 | 主任药师 |
| 杨 瑾 | 中山市第三人民医院 | 主任药师 |
| 余晓霞 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 副主任药师 |
| 于志军 | 佛山市顺德区伍仲珮纪念医院 | 主任药师 |
| 张燕玲 | 广州市老人院 | 副主任药师 |
| 曾英彤 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 张述耀 | 广州市红十字会医院 | 主任药师 |
| 周志凌 | 珠海市人民医院 | 主任药师 |
| 郑锦坤 | 粤北人民医院 | 主任药师 |