

药物治疗管理对不同年龄段女性抑郁症患者效果的分层随机对照研究

王柯静^a, 蒋成刚^b, 雷洋梅^b, 陈琳^{a*} (重庆市妇幼保健院, 重庆医科大学附属妇女儿童医院, a.药学部, b.睡眠心理科, 重庆 401147)

摘要: 目的 评估实施药物治疗管理(medication therapy management, MTM)对女性抑郁症患者症状改善及用药依从性的影响, 探讨不同年龄段女性患者的抑郁严重程度及依从性特点。方法 选取 2022 年 2—7 月就诊的女性抑郁症患者 180 例, 根据不同年龄段和抑郁程度分层随机分为对照组和管理组各 90 例。对照组给予常规诊疗, 管理组在常规诊疗基础上实施 MTM。分别于入组时及 3 个月采用 Zung 抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估 2 组患者的抑郁症状, 分别于入组 4, 8, 12 周末采用 MMAS-8 量表比较 2 组患者的依从性差异, 并根据分层因素进行亚组分析。结果 147 例患者完成所有的测评和随访, 对照组和管理组脱落率差异无统计学意义($\chi^2=3.006$, $P=0.083$), 不同抑郁严重程度脱落者与未脱落者比较, 差异具有统计学意义($\chi^2=13.927$, $P=0.001$)。不同年龄段 SDS 评分比较: 治疗前、后均以青春期最高、更年期次之、育龄期最低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。管理组和对对照组 SDS 评分比较: 管理组不同年龄段各亚组以及不同严重程度各亚组的 SDS 评分均低于对照组相应组别, 除更年期亚组及轻度亚组外, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。176 例患者依从性总体评分为(5.69±1.37)分。不同年龄段依从性特点: 全程评估育龄期最高, 青春期末次之, 更年期最低, 差异有统计学意义($\chi^2=6.61$, $P=0.037$)。管理组和对对照组依从性评分比较: 3 个年龄段管理组依从性评分均高于相应对照组, 全程评估青春期($\chi^2=25.573$, $P<0.001$), 育龄期($\chi^2=7.772$, $P=0.005$), 更年期($\chi^2=19.776$, $P<0.001$), 差异均有统计学意义; 除育龄期在第 1 次和第 2 次随访外, 3 个年龄段 3 次随访管理组和对对照组差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 女性抑郁症患者不同年龄段的严重程度存在差异, 以青春期最重、育龄期最轻; 用药依从性水平整体较低, 以育龄期最高, 更年期最低。MTM 能有效促进不同年龄段女性患者抑郁症状改善及依从性提升。

关键词: 女性; 抑郁症; 药物治疗管理; 抑郁自评量表; 药物依从性

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)23-3288-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230068

引用本文: 王柯静, 蒋成刚, 雷洋梅, 等. 药物治疗管理对不同年龄段女性抑郁症患者效果的分层随机对照研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(23): 3288-3296.

Effects of Medication Therapy Management for Female Depressed Patients of Different Ages: A Stratified Randomized Controlled Trial

WANG Kejing^a, JIANG Chenggang^b, LEI Yangmei^b, CHEN Lin^{a*} (Chongqing Health Center for Women and Children, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, a.Department of Pharmacy, b.Department of Sleep and Psychology, Chongqing 401147, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the effect of medication therapy management(MTM) on symptom improvement and medication adherence in depressed female patients, and to explore the depression severity and adherence characteristics of female patients of different ages. **METHODS** A total of 180 female depressed patients from February 2022 to July 2022 were recruited and randomly divided into two groups according to age and depression severity: the control group and the management group, with 90 cases in each group. Patients in the control group were given conventional therapy, while those in the management group were given MTM on top of conventional therapy. The self-rating depression scale(SDS) was applied at enrollment and 3 months after treatment to assess symptom improvement in both groups, and the Morisky Medication Adherence Scale-8(MMAS-8) was applied at the end of 4, 8 and 12 weeks of treatment to compare adherence differences between the two groups, and subgroup analysis was performed based on stratification factors. **RESULTS** A total of 147 patients completed all assessments and follow-up, and there was no statistically significant difference in drop-out rate between the control group and the management group($\chi^2=3.006$, $P=0.083$). Patients who dropped-out with different depression severity were compared with those who did not, with a statistically significant difference($\chi^2=13.927$, $P=0.001$). For the comparison of SDS scores by age

基金项目: 重庆市卫生健康委医学科科研项目(2022WSJK003); 重庆医科大学未来青年创新团队发展支持计划项目(W0208)

作者简介: 王柯静, 女, 硕士, 副主任药师 E-mail: wymwkj001@163.com *通信作者: 陈琳, 女, 博士, 主任药师 E-mail: clfmxx@163.com

group, the highest SDS scores before and after treatment were found in adolescence, followed by menopause, and the lowest in childbearing age, with statistically significant differences($P<0.05$). The SDS scores of each subgroup of different age groups and each subgroup of different depression severity in the management group were lower than those of the corresponding groups in the control group, with statistically significant differences except for the menopausal subgroup and the mild subgroup($P<0.05$). The overall compliance score of 176 patients was (5.69 ± 1.37) points. In the full assessment the adherence scores were the highest in childbearing, followed by adolescence, and the lowest and the lowest in menopause, with statistically significant difference($\chi^2=6.61$, $P=0.037$). The adherence scores of the different age groups were higher in the management group than those in the control group, with statistically significant differences in adolescence($\chi^2=25.573$, $P<0.001$), childbearing age($\chi^2=7.772$, $P=0.005$) and menopause($\chi^2=19.776$, $P<0.001$) for the full assessment. Except for the 1st and 2nd follow-up in childbearing age, there were statistically significant differences between management group and control group at three age groups in the three follow-up visits($P<0.05$). **CONCLUSION** The depression severity in female depressed patients varies by age, with the heaviest in adolescence and the least severe in childbearing age. The overall level of medication adherence is low in female patients. The adherence is highest in childbearing age and lowest in menopause. MTM boasts to be effective in promoting symptom improvement and adherence in female depressed patients of different ages.

KEYWORDS: female; depression; medication therapy management; self-rating depression scale; medication adherence

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是以持续的情绪低落, 兴趣减退, 思维迟缓, 认知功能损害等为主要特征的一类常见精神障碍^[1]。女性发病率约为男性的 2 倍, 尤其以青春期、围孕期、围绝经期等激素大幅波动的阶段高发^[2]。

药物治疗是抑郁症的主要治疗手段, 但无论是疾病本身, 还是患者或药物层面均存在诸多影响合理用药的不利因素, 用药依从性普遍不高, 用药错误后果严重^[3], 诸多不合理用药问题亟待解决。

药物治疗管理(medication therapy management, MTM)是具有专业技术优势的药师为患者提供全流程、连续性和个体化的药学服务^[4]。研究显示 MTM 在改善药物治疗效果, 减少用药错误和药物不良事件的发生, 提高用药依从性和生活质量, 降低医疗费用等方面取得显著成果, 是全球主流的药学服务模式^[5-7]。

由于精神疾病的专科性和抑郁症患者的特殊性, 针对抑郁症患者的药学服务一直是临床药师未能深入开拓的领域。本研究基于对女性抑郁症患者实施个体化和精细化的药物治疗管理, 探讨女性不同年龄段抑郁症的特点及实施 MTM 对改善抑郁症状及依从性的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选取 2022 年 2—7 月在重庆市妇幼保健院心理科就诊的抑郁症患者作为研究对象。纳入标准: ①女性, 年龄 10~65 岁; ②抑郁程度经 Zung 抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)测评达到轻度及以上者; ③意识清醒, 能正常有效沟通。排除标准: ①排除其他精神疾病、严重躯体疾病或自杀倾向者; ②排除正在接受心

理治疗者。本研究获医院伦理委员会审批, 所有患者入组前均知情同意。脱落标准: ①撤回知情同意; ②失访。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算 根据文献报道: 药师对抑郁症患者提供药学服务, 干预组 and 对照组 MMAS-8 依从性评分分别为 5.99 分和 4.94 分^[8]。本研究设单侧 $\alpha=0.05$, 把握度 90%, 对照组和管理组按 1:1 比例纳入, 每组各需纳入 70 例。考虑抑郁症患者的特殊性, 按约 25%脱落计算, 对照组和管理组各需纳入 90 例共 180 例。

1.2.2 随机分组 本研究为随机平行分层对照试验, 以女性抑郁症的 2 个高发时期为界, 将女性患者按年龄划分为青春期、育龄期、更年期 3 个阶段(10 岁<年龄 $\leq$ 18 岁为青春期, 18 岁<年龄 $<$ 50 岁为育龄期, 年龄 $\geq$ 50 岁为更年期), 分别覆盖女性抑郁症的青春期、围孕期和围绝经期 3 个发病高峰; 同时以入组时 SDS 评分将病情严重程度分为轻、中、重度(轻度: 53 分 $\leq$ 评分 $\leq$ 62 分, 中度: 62 分<评分 $\leq$ 72 分, 重度: $>$ 72 分)。再分别根据每层生成随机数字表按 1:1 比例随机分配至对照组和管理组。

1.2.3 构建及实施 MTM 依托重庆市妇幼保健院完备的妇幼保健体系设置以及成熟的医师-药师联合门诊转诊机制, 药师构建和实施具有妇幼特色的抑郁症 MTM, 见图 1。根据女性不同时期抗抑郁药物治疗的特殊性, 总结不同年龄段 MTM 的侧重点, 见表 1。对照组实施常规诊疗模式, 管理组在其基础上实施 MTM。

1.2.4 评定标准 ①抑郁症状严重程度: 采用 SDS 量表测评患者的抑郁症状及严重程度^[2,9], SDS 量表共 20 个条目, 每个条目按症状出现的频

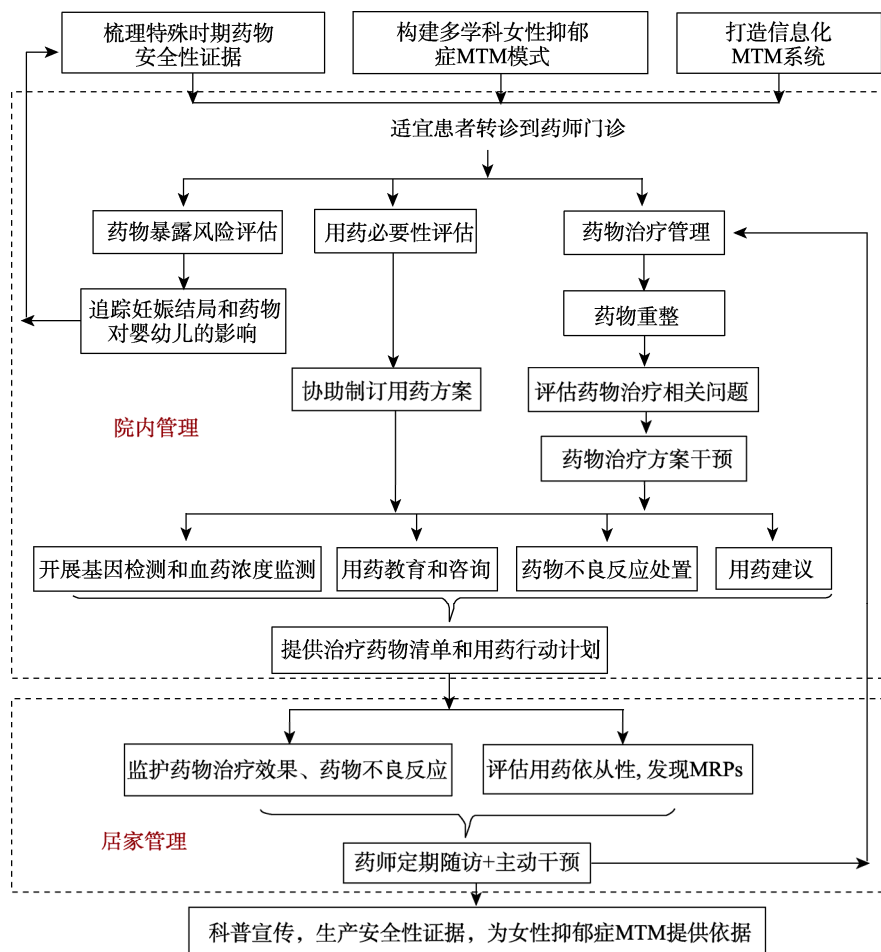


图1 女性抑郁症患者 MTM 操作规程

Fig. 1 Procedures of MTM for female depressed patients

表1 不同年龄段女性抑郁症 MTM 侧重点

Tab. 1 Points of focus of MTM in depression women of different ages

年龄段	管理要点
青春期	1.协助制订及优化个体化用药方案, 加强超说明书用药管理 2.促进医务人员、家长和患者三方合理用药同盟建立 3.规范家长服药监督行为, 防范自杀等用药风险
育龄期	1.对非计划妊娠的孕妇开展药物暴露风险评估 2.对围孕期启动抗抑郁药物治疗者, 提供特殊时期的药物安全性证据, 协助权衡利弊 3.对已经使用抗抑郁药物的孕产妇开展药物重整和用药指导, 优化治疗方案 4.宣教特殊时期药物治疗的风险及获益以及中断治疗对母婴的危害 5.向育龄期女性宣教避孕要求及停药后备孕时机
更年期	1.开展药物重整, 发现联用不当、使用指征不明确以及药物相互作用等用药相关问题 2.针对老年患者病理生理特点及药动学特点开展用药监护 3.识别及防范老年患者特定用药风险和不良反应 4.综合考虑激素替代治疗和抑郁症治疗的需求, 协助制订个体化的用药方案

度4级评分, 20个条目中有10项(第2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20项)用正性词陈述, 按4~1分顺序反计分, 其余10项是用负性词陈述, 按1~4

分正向计分。评分标准: 53~62分为轻度抑郁, 63~72分为中度抑郁, ≥ 73 分为重度抑郁。分别于入组时及入组3个月后进行评分, 2次SDS评分的差值反映抑郁症状的改善效果。

②用药依从性: 采用8条目Morisky用药依从性量表(MMAS-8)分别于入组4, 8, 12周末对患者的依从性进行评分^[8]。MMAS-8量表第1~7题选“是”记0分, 选“否”记1分, 其中第5题为反向计分;第8题为“从不”“偶尔”“有时”“经常”“所有时间”, 分别计1, 0.75, 0.5, 0.25, 0分。量表满分为8分, 以评分 <6 分为依从性差, $6 \leq$ 且 <8 分为依从性中等, 8分为依从性好。

1.3 数据集划分

本研究以完成基线评估且完成第1次随访的176例患者作为全分析集(full analysis set, FAS), 进行多重填补后评估MTM对用药依从性的影响。以完成所有评估和随访的147例患者作为符合方案集(per-protocol set, PPS), 评估MTM对抑郁症状的改善效果。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验或方差分析, 多组间采用 Bonferroni 法两两比较。计数资料以率或例(%)表示, 组间差异采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。不同时点的依从性评分多重数据填补后采用广义估计方程分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入符合条件的女性患者 180 例, 对照组和管理组分别纳入青春期、育龄期、更年期女性各 30 例。对照组轻度、中度和重度抑郁分别占 24.4%, 53.3% 和 22.2%; 管理组轻度、中度和重度抑郁分别占 22.2%, 55.6% 和 22.2%, 2 组患者入组时年龄段及抑郁严重程度差异无统计学意义。2 组

患者婚姻、学历、就业、医保、教育程度等一般人口学资料差异无统计学意义, 见表 2。

2.2 脱落情况

1 例对照组和 3 例管理组患者在第 1 次随访时脱落, 20 例和 9 例患者分别在第 2 次和第 3 次随访时脱落, 81.67% 的患者完成所有的评估和随访。轻、中、重度 3 个亚组分别脱落 3, 15 例和 15 例, 与未脱落者比较差异具有统计学意义($\chi^2=13.927$, $P=0.001$); 脱落者与未脱落者比较, 家庭月收入($\chi^2=7.576$, $P=0.006$) 和不同教育程度($\chi^2=9.053$, $P=0.022$) 差异具有统计学意义。

青春期、育龄期、更年期 3 个亚组分别脱落 14, 8, 11 例, 与未脱落者比较差异没有统计学意义($\chi^2=2.004$, $P=0.367$)。对照组和管理组脱落率分别为 23.33% 和 13.33%, 差异无统计学意义($\chi^2=3.006$, $P=0.083$)。见表 2。

表 2 2 组患者一般资料和临床特征比较

Tab. 2 Comparison of general information and clinical characteristics of two groups

n/%

项目	基线情况				脱落情况			
	对照组(n=90)	管理组(n=90)	χ^2	P 值	未脱落组(n=147)	脱落组(n=33)	χ^2	P 值
年龄			—	—			2.004	0.367
青春期	30(33.3)	30(33.3)			46(31.3)	14(42.4)		
育龄期	30(33.3)	30(33.3)			52(35.4)	8(24.2)		
更年期	30(33.3)	30(33.3)			49(33.3)	11(33.3)		
婚姻			1.811	0.178			2.655	0.103
学生/单身	44(48.9)	53(58.9)			75(51)	22(66.7)		
已婚	46(51.1)	37(41.1)			72(49)	11(33.3)		
就业			0.611	0.435			1.941	0.164
学生/无业/退休	34(37.8)	29(32.2)			48(32.7)	15(45.5)		
在职	56(62.2)	61(67.8)			99(67.3)	18(54.5)		
医保			0.044	0.835			0.088 ^b	0.767
医保	13(14.1)	14(15.6)			21(14.3)	6(18.2)		
自费	77(85.6)	76(84.4)			126(85.7)	27(81.8)		
教育程度			1.031 ^a	0.803			9.053 ^a	0.022
小学	3(3.3)	5(5.6)			4(2.7)	4(12.1)		
初/高中	51(56.7)	46(51.1)			76(51.7)	21(63.6)		
大专/本科	28(31.1)	29(32.2)			52(35.4)	5(15.2)		
研究生及以上	8(8.9)	10(11.1)			15(10.2)	3(9.1)		
收入			0.581	0.446			7.576	0.006
<10 000 元	38(42.2)	33(36.7)			51(34.7)	20(60.6)		
≥10 000 元	52(57.8)	57(63.3)			96(65.3)	13(39.4)		
抑郁程度			0.136	0.934			13.927	0.001
轻度	22(24.4)	20(22.2)			39(26.5)	3(9.1)		
中度	48(53.3)	50(55.6)			83(56.5)	15(45.5)		
重度	20(22.2)	20(22.2)			25(17.7)	15(45.5)		
组别			—	—			3.006	0.083
对照组	—	—			69(46.9)	21(63.6)		
管理组	—	—			78(53.1)	12(36.4)		

注: ^a 采用 Fisher exact test, ^b 采用校正卡方检验。

Note: ^a Used Fisher's exact test, ^b used chi-square test with Yates' correction.

2.3 不同年龄段亚组 SDS 评分比较

入组时 3 个年龄段 SDS 评分依次为青春期(70.58±8.2)分, 更年期(66.92±8.14)分, 育龄期(63.88±7.17)分, 差异有统计学意义($F=10.579$, $P<0.001$)。入组时不同年龄亚组对照组和管理组 SDS 评分差异均无统计学意义。

治疗后 3 个年龄段 SDS 评分依次为青春期(50.13±8.59)分, 更年期(47.02±9.04)分, 育龄期(43.79±7.59)分, 差异有统计学意义($F=6.958$, $P=0.001$)。

治疗后不同年龄亚组管理组 SDS 评分均低于对照组相应亚组, 结果见表 3。青春期和育龄期对照组和管理组 SDS 评分差异均具有统计学意义($P<0.05$), 更年期 2 组 SDS 评分差异无统计学意义($t=1.533$, $P=0.132$)。

2.4 不同严重程度亚组 SDS 评分比较

入组时不同严重程度亚组 SDS 评分: 轻度(57.8±3.49)分, 中度(66.58±3.9)分, 重度(78.08±6.79)分, 差异具有统计学意义($F=165.018$, $P<0.001$), 两两比较均有统计学意义($P<0.001$)。各亚组对照组和管理组 SDS 评分差异均无统计学意义。

治疗后不同严重程度亚组 SDS 评分: 轻度(39.26±4.54)分, 中度(46.71±6.04)分, 重度(59.16±7.49)分, 差异具有统计学意义($F=78.226$, $P<0.001$), 两两比较均有统计学意义($P<0.001$)。

治疗后各亚组管理组 SDS 评分均低于对照组相应亚组, 结果见表 4。中度($t=5.828$, $P<0.001$)和重度亚组($t=5.599$, $P<0.001$)对照组和管理组差异具有统计学意义, 轻度亚组 2 组差异没有统计学意义($t=0.819$, $P=0.418$)。

2.5 不同年龄段患者依从性评分比较

176 例患者 MMAS-8 依从性量表总体评分为(5.69±1.37)分。青年期、育龄期、更年期全程依从性评分分别为(5.62±1.4)分、(5.97±1.43)分、(5.48±1.37)分, 不同年龄段的依从性评分差异有统计学意义($\chi^2=6.61$, $P=0.037$)。

对照组和管理组依从性评分比较, 广义估计方程结果显示: ① 2 组全程比较: 青春期($\chi^2=25.573$, $P<0.001$), 育龄期($\chi^2=7.772$, $P=0.005$), 更年期($\chi^2=19.776$, $P<0.001$), 差异均有统计学意义。② 2 组按时点单独比较: 3 个年龄段 3 个时点管理组的依从性评分均高于相应对照组, 除育龄期前 2 个时点外, 其他 2 组的依从性评分差异均有统计学意义($P<0.05$)。③ 变化趋势: 3 个年龄段管理组依从性评分随着 MTM 次数的增加而提高, 除青春期管理组外($\chi^2=1.361$, $P=0.506$), 育龄期管理组($\chi^2=13.791$, $P=0.001$)和更年期管理组($\chi^2=6.174$, $P=0.046$)在 3 个时点依从性评分的差异有统计学意义。青春期对照组依从性随着随访次数的增加而下降($\chi^2=0.439$, $P=0.803$), 育龄期对照

表 3 不同年龄段管理组和对照组 SDS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of SDS scores between the control group and the management group at different ages($\bar{x} \pm s$)

组别	入组时	评分	t 检验	P 值	治疗后	评分	t 检验	P 值
青春期	对照组($n=29$)	69.86±8.59	0.668	0.507	对照组($n=21$)	53.43±9.46	2.522	0.015
	管理组($n=28$)	71.32±7.87			管理组($n=25$)	47.36±6.82		
育龄期	对照组($n=30$)	62.57±6.68	1.446	0.154	对照组($n=26$)	46.73±8.86	3.01	0.004
	管理组($n=29$)	65.24±7.51			管理组($n=26$)	40.85±4.56		
更年期	对照组($n=30$)	66.87±8.25	0.047	0.963	对照组($n=22$)	49.18±9.81	1.533	0.132
	管理组($n=30$)	66.97±8.16			管理组($n=27$)	45.26±8.11		

表 4 不同严重程度管理组和对照组 SDS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of SDS scores in different severity of depression between the control group and the management group($\bar{x} \pm s$)

组别	入组时	评分	t 检验	P 值	治疗后	评分	t 检验	P 值
轻度	对照组($n=21$)	57.62±4.13	0.345	0.732	对照组($n=21$)	39.81±4.17	0.819	0.418
	管理组($n=20$)	58.00±2.77			管理组($n=18$)	38.61±4.97		
中度	对照组($n=48$)	65.96±4.42	1.582	0.117	对照组($n=37$)	50.35±5.14	5.828	<0.001
	管理组($n=48$)	67.21±3.22			管理组($n=46$)	43.78±5.07		
重度	对照组($n=20$)	76.65±7.74	1.372	0.179	对照组($n=11$)	65.45±4.50	5.599	<0.001
	管理组($n=19$)	79.58±5.45			管理组($n=14$)	54.21±5.32		

组的依从性评分随着随访次数的增加而提高($\chi^2=1.759$, $P=0.415$), 更年期对照组依从性在第2次随访达到峰值($\chi^2=4.625$, $P=0.099$), 3个对照组在3个时点依从性评分的差异均无统计学意义。见图2及表5。

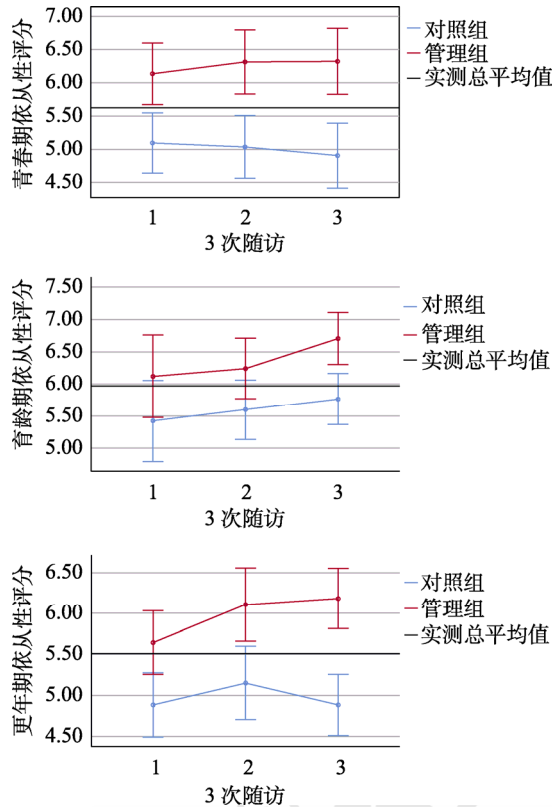


图2 不同年龄段2组患者依从性评分趋势图

Fig. 2 Trend chart of adherence scores in two groups of patients of different ages

表5 不同年龄段管理组 and 对照组患者依从性评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of adherence scores between the control group and the management group at different ages($\bar{x} \pm s$)

组别	4 周末	8 周末	12 周末	χ^2 ^b	P 值
青春期	对照组(n=29)	5.09±1.48	5.03±1.54	4.91±1.51	0.439
	管理组(n=28)	6.13±0.87	6.31±0.91	6.32±1.08	1.361
	t 检验 ^a	3.215	3.791	4.059	
	P 值	0.002	<0.001	<0.001	0.803
育龄期	对照组(n=30)	5.43±1.67	5.6±1.52	5.77±1.26	1.759
	管理组(n=29)	6.12±1.79	6.24±0.93	6.71±0.87	13.791
	t 检验 ^a	1.544	1.949	3.324	
	P 值	0.128	0.056	0.002	0.415
更年期	对照组(n=30)	4.88±1.09	5.15±1.39	4.88±1.11	4.625
	管理组(n=30)	5.64±1.03	6.11±1.02	6.18±0.91	6.174
	t 检验 ^a	2.760	3.030	4.957	
	P 值	0.008	0.004	<0.001	0.099

注: ^a采用两样本 t 检验, ^b采用广义估计方程。

Note: ^a Used two sample t-test, and ^b used a generalized estimation equation.

3 讨论

抑郁症是一类以患病率高、复发率高、自杀自残率高为特点的常见精神障碍^[10-11]。新型冠状病毒疫情加剧这一全球性的心理健康危机。2022 年 WHO 发布的《世界精神卫生报告》称仅新型冠状病毒感染大流行第一年全球抑郁症的发病率就增加>25%, 给妇女和青少年带来的影响最为显著^[12]。

女性抑郁症由于神经内分泌等因素的影响, 发病始于青春期, 持续到育龄期, 之后缓慢下降, 到围绝经期再次呈上升趋势, 在整个生命周期中, 女性比男性更容易罹患抑郁症^[2]。女性成为性暴力、身体暴力受害者的可能性远高于男性, 承受着更多人际关系压力及社会心理问题, 在面临学习压力、情感危机、失业患病、人际关系问题等不良事件时不容易自我排解。

公众对抑郁症及抗抑郁药物的认知普遍不足, 患者“病耻感”和“自我污名化”明显, 就诊意愿和药物治疗接受度低。药物治疗受心理、社会、生物等多方面因素的影响, 用药效果个体差异大; 药物不良反应多见, 相互作用突出, 用药依从性普遍较差。各种因素互为因果形成恶性循环, 导致病情迁延反复, 不合理用药现象严重, 进一步增加用药风险以及医疗资源投入。

本研究基于不同年龄段抑郁症的特点, 形成针对女性不同时期侧重点不同的 MTM 模式。抑郁症发病群体呈年轻化趋势, <18 岁的青少年占总人数的 30%^[13]。由于青少年正处于生长发育的特殊

阶段,对抗抑郁药物的治疗反应与成人存在差异,除舍曲林、氟西汀、艾司西酞普兰外,许多适用于成人的抗抑郁药物用于青少年的有效性及安全性证据存在争议^[2,14],治疗效果个体差异大,超说明书用药情况普遍。针对青春期的患者药师侧重于协助医师制订个体化的用药方案,并根据治疗反应对用药剂量和联合用药等进行精细化管理。青少年往往有强烈的病耻感,情绪不稳定,使用抗抑郁药物有可能增加青少年的自杀风险^[15],药师与家长形成同盟,强化对患儿的服药监督并防范自杀风险。

围产期抑郁症患者是育龄期 MTM 重点关注的人群,围产期是女性抑郁症的发病高峰,约 40% 和 33% 女性分别在妊娠期和产后经历人生中的首次抑郁发作^[16]。围产期抑郁症的药物治疗决策是临床一大挑战,是否启动或继续使用药物治疗必须权衡药物对胎儿和母亲的不利影响和未治疗抑郁症本身的影响,目前任何决策均难以完全规避风险^[17]。药师整合抗抑郁药物围产期安全性和有效性证据^[17-19],对非计划妊娠的孕妇开展致畸风险评估,在防范药物暴露所致不良结局的同时避免不必要的妊娠终止。对于育龄期、妊娠期和哺乳期新诊断的抑郁症,权衡在特殊时期启动药物治疗的利弊,协助医师选择安全性证据较为充分的品种,改善未治疗抑郁症所致的不良妊娠结局及子代负向转归。对孕前或产前已经服用抗抑郁药物且经医师判断不能中断治疗的孕产妇开展药物重整,减少因不必要的换药或联合用药导致的多种药物暴露。对于育龄期女性,向其强调计划妊娠的重要性以及药物治疗结束后适宜备孕的时机。

更年期也是抑郁症状出现的敏感窗口期,进入围绝经期出现抑郁症状的风险会增加 2~3 倍^[20]。更年期女性合并更多基础疾病,更年期抑郁进一步增加心血管疾病、骨质疏松症、骨折和代谢综合征等疾病的发生风险^[21],并用药品品种多,药物相互作用及不良反应问题突出。药师在更年期 MTM 管理中融入老年患者以及更年期女性的药学监护要点,以“低剂量开始、缓慢加量”策略对剂量进行精细化调整,避免药物积蓄导致严重后果。注意识别药物用于老年患者特定的风险,如老年患者服用帕罗西汀更容易引起镇静、嗜睡、便秘等不良反应,撤药反应更常见。雌激素治疗

也是更年期抗抑郁治疗的重要组成部分^[21],笔者所在团队与女性更年期多学科团队建立良好转诊关系,以兼顾激素替代治疗和抑郁症治疗的需求。

SDS 是使用最广泛的抑郁症测量工具之一^[2,9], SDS 评分与抑郁症状的严重程度呈正相关, SDS 评分下降则反映了抑郁症状的改善情况。本研究首次对女性抑郁症患者不同年龄段的症状严重程度进行比较,治疗前、后均以青春期最重、更年期次之、育龄期最轻,原因尚不清楚。可能与青春期的学生诸多心理问题不愿与家长和老师沟通,抑郁症状未能得到重视,病情较为严重才来就诊有关,也可能与成年患者在测评时更倾向于掩盖自己真实想法有关。1 项关于青少年抑郁症的研究认为青少年抑郁症状较成年人更严重^[14],1 项 meta 分析表明围绝经期与育龄期相比抑郁症状严重程度更高^[22],在一定程度上能够印证本研究的结果。

治疗后不同年龄段亚组管理组 SDS 评分均低于对照组,青春期和育龄期 2 组 SDS 评分差异具有统计学意义,更年期 2 组 SDS 评分差异无统计学意义,表明 MTM 对不同年龄段的抑郁症状均有改善作用,但青春期和育龄期从 MTM 的获益更大。研究表明绝经后女性相比较于绝经前表现出更高的认知功能损害,记忆力和执行力下降更为明显^[23],可能是更年期实施 MTM 获益不明显的原因。治疗后管理组轻、中、重度亚组的 SDS 评分均低于对照组相应亚组,除轻度抑郁亚组外,中、重度亚组的差异具有统计学意义,考虑中、重度抑郁患者从 MTM 中的获益更大,目前尚无类似研究。

本研究首次对女性抑郁症患者不同年龄段的依从性水平及其变化趋势进行较为全面的研究。女性抑郁症患者的用药依从性水平整体较低,按 MMAS-8 依从性量表的标准评为“差”,不同年龄段依从性总体比较以育龄期最高,青春期次之,更年期最低,差异有统计学意义。从全程来看,3 个年龄段管理组的依从性评分均高于对照组,差异均有统计学意义,表明实施 MTM 均能有效提高不同年龄段的依从性。从 3 次随访来看,3 个年龄段管理组的依从性评分均高于相应对照组,但育龄期第 1 次和第 2 次随访时,2 组的差异没有统计学意义。育龄期对照组和管理组的依从性相对而言均处于高水平,且均随着随访次数的增加呈上

升趋势,可能是育龄期 2 组的依从性评分在前 2 次随访没有差异的原因。随着实施 MTM 次数的增加,MTM 在育龄期提高依从性方面的效果逐渐体现,在第 3 次随访时 2 组的依从性评分差异具有统计学意义。

本研究进一步探讨 3 个年龄段依从性变化的趋势,育龄期和更年期管理组的依从性评分均随着 MTM 次数的增加逐步提高,3 次随访的依从性评分差异具有统计学意义;青春期管理组在 8 周末的依从性评分明显高于 4 周末,但随访至 12 周末时依从性评分基本与 8 周末持平,3 次随访差异没有统计学意义,表明育龄期和更年期患者从持续实施 MTM 的获益更大,但尚需更长时间观察实施 MTM 对青春期患者的长期效应。育龄期对照组的依从性评分随着随访次数的增加提高,青春期对照组依从性随着随访次数的增加下降,更年期对照组在第 2 次随访时达到高峰继而下降,呈现 3 种不同的变化趋势,尚未见到类似研究。青少年对使用药物表现出更强的不安或耻辱^[15],家属则担心药物治疗对生长发育的影响,对药物治疗抗拒较为明显。更年期患者孤独感在 3 期人群中最为突出,记忆力和执行功能更差,更为担忧长期用药的成瘾性和对身体的危害。围产期抑郁知识更为普及,育龄期女性获得的医疗保健和社会支持更多,治疗目的和需求更为明确,更容易接受正确的信念和认知,这些可能是不同年龄段对照组依从性变化呈现不同的趋势以及青春期管理组组内差异没有统计学意义的原因。

本研究是首个针对女性抑郁症患者实施 MTM 的随机对照研究。当前心理健康得到了前所未有的重视,但精神卫生领域的人力资源仍存在较大缺口,临床药师针对抑郁症患者实施 MTM 在一定程度能够弥补医疗保健服务的不足。本研究填补了临床药师在精神卫生专科领域围绕特殊人群开展药学服务的空白,亦可为临床药师在其他精神疾病为特殊人群开展规范化药学服务提供依据。

REFERENCES

- [1] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 141-148.

- [2] 李凌江, 马辛. 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: 95-199.
- [3] GUO W, LIU S S, ZHUANG H Y. Application of antidepressant drugs in 1554 inpatients with depressive disorder[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2020, 20(11): 1370-1373.
- [4] YAN S Y. Expert consensus on medication therapy management training and practice in China[J]. Clin Med J(临床药物治疗杂志), 2020, 18(3): 21-25.
- [5] LI H X, CAI J, WU Q H, et al. Evaluation of humanistic effect of medication therapy management service in elderly patients with chronic diseases[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(8): 1002-1007.
- [6] WEI H T, CUI X L, LIU Y, et al. Practical experience and cost-benefit analysis of clinical pharmacists in medication therapy management[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(15): 1884-1888.
- [7] HAN L Z, HU Y, YIN Q N, et al. Management of antithrombotic therapy in a patient with antiphospholipid syndrome and recurrent in-stent restenosis[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2023, 42(5): 323-325.
- [8] ALJUMAH K, HASSALI M A. Impact of pharmacist intervention on adherence and measurable patient outcomes among depressed patients: A randomised controlled study[J]. BMC Psychiatry, 2015(15): 219.
- [9] 中华医学会精神医学分会抑郁障碍协作组. 抑郁症基层诊疗指南(2021)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(12): 1249-1260.
- [10] RUBIO-VALERA M, MARCH PUJOL M, FERNÁNDEZ A, et al. Evaluation of a pharmacist intervention on patients initiating pharmacological treatment for depression: A randomized controlled superiority trial[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2013, 23(9): 1057-1066.
- [11] FRIEDRICH M J. Depression is the leading cause of disability around the world[J]. JAMA, 2017, 317(15): 1517.
- [12] World Health Organization. World Mental Health Report: Transforming Mental Health For All[EB/OL]. (2022-06-16) [2022-12-06]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093338>.
- [13] LI Z J, LIU S H, SHI X W, et al. Progress in diagnosis and treatment of depression in children and adolescents[J]. Matern Child Health Care China(中国妇幼保健), 2020, 35(14): 2732-2734.
- [14] ZHANG J J, LIU K, XIA Q R, et al. Study on influencing factors of cognitive dysfunction after drug treatment in adolescent patients with depression[J]. J Neurosci Ment Health, (神经疾病与精神卫生), 2022, 22(8): 565-569.
- [15] SIU A L. Screening for depression in children and adolescents:

- U.S. preventive services task force recommendation statement[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(5): 360.
- [16] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 围产期抑郁症筛查与诊治专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 5(8): 521-527.
- [17] FREEMAN M P. Perinatal depression: Recommendations for prevention and the challenges of implementation[J]. *JAMA*, 2019, 321(6): 550-552.
- [18] SUAREZ E A, BATEMAN B T, HERNÁNDEZ-DÍAZ S, et al. Association of antidepressant use during pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in children[J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(11): 1149-1160.
- [19] GAO S, HUANG H, WANG J J, et al. Study on the safety of serotonin reuptake inhibitor in patients with pregnancy depression[J]. *China Pharm(中国药房)*, 2018, 29(17): 2439-2443.
- [20] SHUI J, CHU K T, MA L J, et al. Research progress of perimenopausal depression[J]. *Chin J Reprod Contracept(中华生殖与避孕杂志)*, 2020, 40(10): 842-846.
- [21] Capacity Building Committee of Women's Health of China Maternal and Child Health Association. Professional consensus on mental health management of menopausal women[J]. *Chin J Woman Child Health Res(中国妇幼健康研究)*, 2021, 32(8): 1083-1089.
- [22] DE KRUIF M, SPIJKER A T, MOLENDIJK M L. Depression during the perimenopause: A meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2016(206): 174-180.
- [23] TANG R Y, LUO M, FAN Y B, et al. Effects of menopause on depressive and anxiety symptoms in community women in Beijing[J]. *Chin J Obstet Gynecol(中华妇产科杂志)*, 2022, 57(6): 419-425.
- 收稿日期: 2023-01-11
(本文责编: 陈怡心)