

医学信息速递

Medical Information Express

《盐酸曲唑酮缓释剂临床应用专家建议》 及《曲唑酮临床应用中国专家共识》 解读

产品战略&医学与信息部

2022-09-06



传递最有价值的医学信息

目录

CONTENTS

01 背景简介

- 《盐酸曲唑酮缓释剂临床应用专家建议》
- 《曲唑酮临床应用中国专家共识》

02 盐酸曲唑酮普通片和缓释制剂的药理药效学区别

- 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂的分子特征及药动学区别
- 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂药效学特征

03 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂的临床应用区别

- 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂用药建议区别



盐酸曲唑酮

盐酸曲唑酮是5-HT受体拮抗/再摄取抑制剂（SARI），
是一类具有镇静催眠作用的抗抑郁药

起源： 曲唑酮是20世纪60年代由**意大利安吉里尼**实验室最先研发出的一种第二代抗抑郁药物。

应用现状：

- ✓ 上市时间久：80年代开始用于美国临床
- ✓ FDA尚未批准曲唑酮作为助眠药上市
- ✓ 但其作为助眠药在处方量中名列前茅，在全球范围内是比较常见的精神科“**超适应症**”用药
- ✓ 多个国家指南推荐用于治疗失眠，尤其是焦虑抑郁伴发或共病失眠

FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION



- ✓ 由于盐酸曲唑酮缓释剂在国内上市伊始，作为**原研药物**，国内临床医生对其了解甚少，尤其是在临床应用方面。
- ✓ 《共识》及《专家建议》旨在进一步规范曲唑酮，尤其是**缓释剂**的临床应用，为临床医生提供科学、优化的用药和治疗方案的参考依据。

国内外指南共识对于曲唑酮的用药推荐

中国《抑郁障碍防治指南》

加拿大《成人原发性失眠的临床实践指南》

中国《失眠定义、诊断及药物治疗专家共识》

英国《精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识》

美国《成人梦魇障碍最佳实践指南》

中国《成人失眠诊断与治疗指南》

《中国成人失眠诊断与治疗指南》

欧洲《失眠症的诊断和治疗指南》

《中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识》

2007年

2008年

美国《成人慢性失眠评估与管理临床指南》

2010年

2011年

中国《失眠定义、诊断及药物治疗专家共识》

《Stahl精神药理学精要：神经精神基础与临床应用》

2012年

中国《抑郁障碍防治指南（第二版）》

2015年

2017年

中国《中国失眠障碍综合防治指南》

英国《失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识》

2019年

2020年

中国《曲唑酮临床应用中国专家共识》

中国《盐酸曲唑酮缓释剂临床应用专家建议》

2022年





通讯作者

陆林院士：北京大学第六医院

通信作者

周新雨教授：重庆医科大学附属第一医院精神科

王育梅教授：河北医科大学第一医院精神科

本共识第一句话提出的**盐酸曲唑酮原研来自于意大利安吉里尼Angellini公司**，适应证包括抑郁障碍、焦虑障碍、失眠、梦魇障碍、性功能障碍和谵妄；本共识还总结了不同人群各适应证的具体用药方法，证明了临床的有效性和安全性。



海峡两岸医药卫生交流协会睡眠医学专业委员会

中华医学杂志 2022 年 2 月 22 日 第 102 卷第 7 期 Natl Med J China, February 22, 2022, Vol. 102, No. 7



传递最有价值的医学信息



执笔专家

潘集阳 (主任医师, 暨南大学附属第一医院)

通讯作者

李凌江 (主任医师, 中南大学湘雅二医院)

潘集阳 (主任医师, 暨南大学附属第一医院)

本文提到**盐酸曲唑酮缓释剂来自原研厂家意大利安吉里尼 Angelini公司**, 在临床上适用于抑郁症、各种原因引起的失眠, 还应用于广泛性焦虑障碍、性功能障碍、创伤后应激障碍、物质依赖和戒断反应及强迫障碍, 并说明了药物用法用量、相互作用, 以及特殊人群使用的注意事项, 以期为临床医生提供科学、全面的用药指导。



潘集阳, 李凌江等. 盐酸曲唑酮缓释剂临床应用专家建议[J]. 中国全科医学, 2022

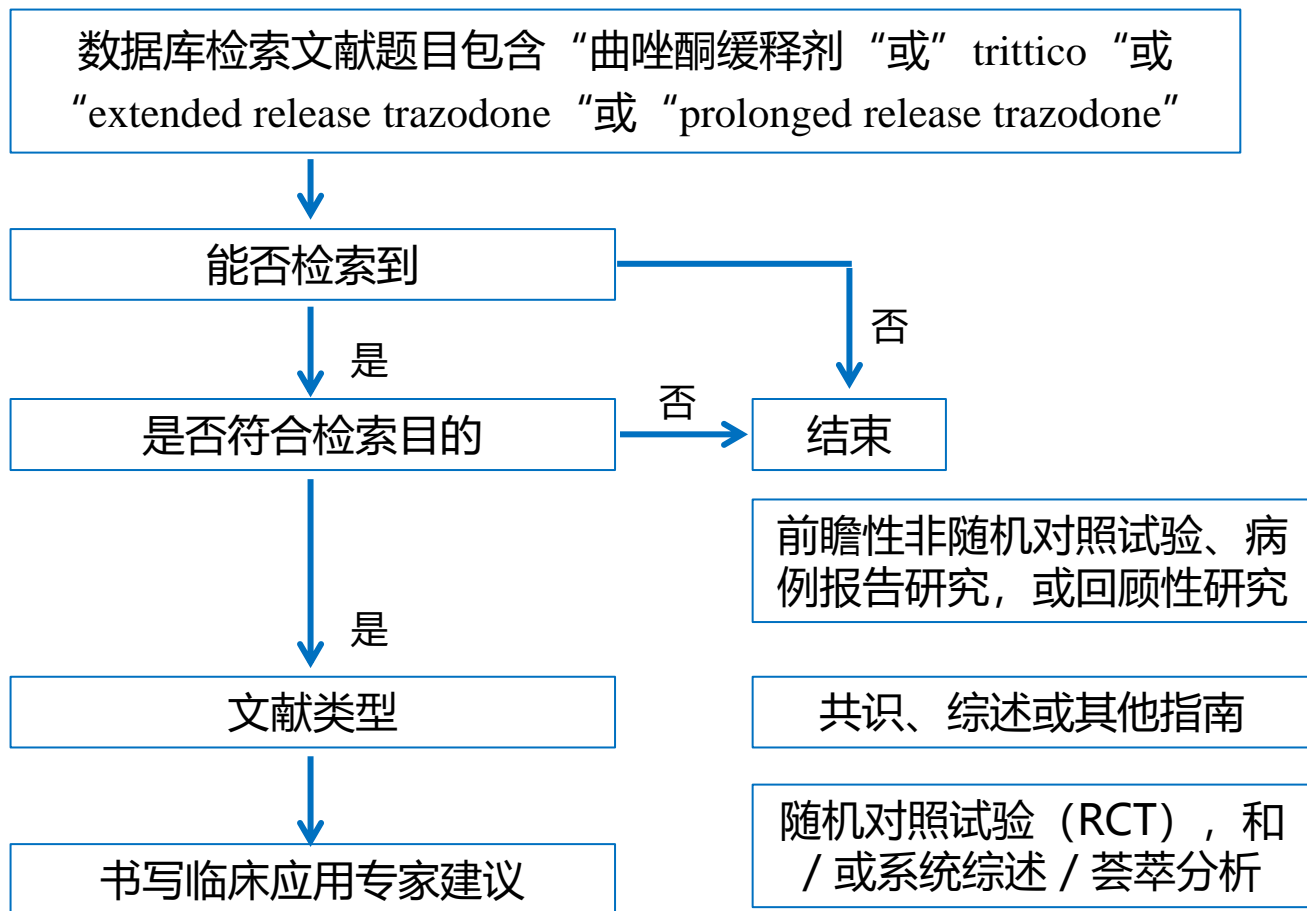


传递最有价值的医学信息

《专家建议》专家委员会名单

姓名	单位
潘集阳*	暨南大学附属第一医院
李凌江*	中南大学湘雅二医院
方贻如	上海市精神卫生中心
胡少华	浙江大学医学院附属第一医院
陆峥	同济大学附属同济医院
宿长军	空军军医大学第二附属医院
唐向东	四川大学华西医院
王涛	华中科技大学同济医学院附属协和医院
王文强	厦门市精神卫生中心
姚志剑	南京医科大学附属脑科医院
袁勇贵	东南大学附属中大医院
于欢	复旦大学附属华山医院
詹淑琴	首都医科大学附属宣武医院
赵忠新	海军军医大学第二附属医院
张许来	安徽省精神卫生中心
张玲	广西壮族自治区南宁市第五人民医院





文献筛选流程图

- 在 PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国生物医学期刊文献数据库、中国知网等数据库中进行系统检索，获得关于盐酸曲唑酮缓释剂的基础药理学论文、临床试验、临床实践指南、处方指南和综述。
- 整个过程由 2 人平行、独立对所有文献进行审查，完成后核对结果，若有不一致的地方协商解决或咨询第 3 人，最后对纳入的文献进行信息整合。

目录

CONTENTS

01 背景简介

- 《曲唑酮临床应用中国专家共识》
- 《盐酸曲唑酮缓释剂临床应用专家建议》

02 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂的药理药效学区别

- 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂的分子特征及药动学区别
- 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂药效学特征

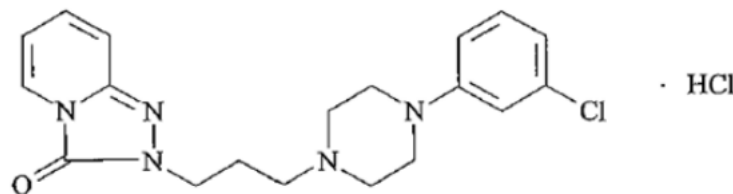
03 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂的临床应用区别

- 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂用药建议区别



盐酸曲唑酮及其缓释剂的分子特征及药动学区别

盐酸曲唑酮及其缓释剂具有可**剂量依赖性**地抑制5-HT 转运体 (SERT)、阻断5-HT 的再摄取、拮抗 5-HT 受体和阻断 α -肾上腺素能 (α_1 、 α_2) 的作用。



盐酸曲唑酮 $C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$

其中，与 **5-HT_{2A} 受体**的亲合力最强。剂量在1 mg时，盐酸曲唑酮对5-HT_{2A}受体、 α_1 受体、SERT 和 H₁ 受体的选择性依次降低。

药动学	曲唑酮普通片	曲唑酮缓释剂
Tmax	约1h	约2h
Cmax	高	低
药物代谢	肝脏代谢，与CYP3A有关	
药物排泄	肾脏代谢	
半衰期	5-9h	12-13.2h
食物的作用	进食能改善药物的吸收	

从药动学区别角度看，缓释剂的半衰期和峰药浓度在治疗方面更具优势，平缓的药物浓度使得不良反应发生率降低。



盐酸曲唑酮及其缓释剂的药效学特征

- 盐酸曲唑酮是一种**剂量依赖性的多受体结合药物**，低剂量时只与亲和力最强的受体结合发挥作用；在高剂量时与不同的受体结合而表现出多重药理作用。
- **盐酸曲唑酮缓释剂与普通片剂具有同样的药理作用。**



抗抑郁

通过阻断突触后 5-HT_{2A}受体和SERT起到抗抑郁作用，因此有时被归类为SARIs。



镇静催眠

低剂量（25~150mg）时的催眠活性主要是通过拮抗5-HT_{2A}受体介导。



抗焦虑

阻断 5-HT 再摄取，增加突触间隙 5-HT 浓度，直接激活 5-HT_{1A} 受体产生抗焦虑作用。



调节性功能

通过阻断 5-HT₂受体，从而降低 5-HT 引起的性功能障碍的可能性。



其他

可改善创伤后应激症状、强迫症状、阿片类药物依赖等。



目录

CONTENTS

01 背景简介

- 《曲唑酮临床应用中国专家共识》
- 《盐酸曲唑酮缓释剂临床应用专家建议》

02 盐酸曲唑酮及其缓释制剂的药理和药效学区别

- 盐酸曲唑酮及其缓释剂的分子特征及药动学区别
- 盐酸曲唑酮及其缓释剂药效学特征

03 盐酸曲唑酮及其缓释制剂的临床应用区别

- 盐酸曲唑酮及其缓释剂用药建议区别



盐酸曲唑酮缓释剂与普通片剂在临床应用方面的共性与区别

临床应用		盐酸曲唑酮普通片剂	盐酸曲唑酮缓释剂
	抑郁症	获批适应症——抑郁症。 单用大剂量或可产生较大不良反应	盐酸曲唑酮缓释剂疗效与普通片剂相当，能有效改善抑郁症患者的抑郁症状，并且 安全性、耐受性更好 。
失眠	失眠障碍	有效缩短失眠障碍患者的睡眠潜伏期、增加总睡眠时间。	
	抑郁症伴失眠	增加抑郁症伴失眠症状患者的睡眠效率、延长总睡眠时间和慢波睡眠时间，并且能减轻早醒症状， 常联用SSR治疗。	抑郁症患者使用盐酸曲唑酮缓释剂治疗时 可以不需要联合使用抗焦虑、镇静催眠药。
	抗抑郁药物相关的失眠	能改善抗抑郁药物相关的失眠。	
	阿尔茨海默病合并失眠	曲唑酮可有效改善阿尔茨海默病（AD）合患者睡眠问题	
	阻塞性睡眠呼吸暂停综合征	曲唑酮可提高阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者气道正压通气的耐受性	
	梦魇障碍	对梦魇障碍，尤其是对创伤后应激障碍（PTSD）引起的梦魇障碍有较为肯定的疗效	
焦虑障碍	广泛性焦虑障碍	均能有效改善患者的焦虑症状	
	焦虑障碍伴发失眠	有效减少焦虑障碍伴发失眠患者的睡眠潜伏期和觉醒次数，改善睡眠质量，从而缓解患者的抑郁、焦虑情绪	
	性功能障碍	可延长阴茎勃起的时间，改善阴茎勃起状况和提升性欲。	
	物质依赖和戒断反应	对酒精戒断患者的睡眠有改善作用。	
	强迫障碍	能有效改善强迫症状。	对双相情感障碍患者的强迫症状也有一定的临床疗效。

CYP3A4 抑制剂

如氟西汀、红霉素或蛋白酶抑制剂，同服可以抑制盐酸曲唑酮的代谢，**联合使用时应减少盐酸曲唑酮的剂量。**

1

吸烟或与CYP450酶诱导剂

如卡马西平、利福平、利福布丁、苯妥英、苯巴比妥、去氧苯巴比妥，同服可能增加 CYP450 酶的活性，**联用时应注意增加盐酸曲唑酮剂量。**

2

延长 QT 间期的药物

盐酸曲唑酮**不应**与延长 QT 间期的药物（如乙胺碘呋酮）联用。

3

中枢神经抑制剂等

可能会增强酒精、巴比妥类药和其他中枢神经抑制剂的药理作用。

4

地高辛或苯妥因钠

合用地高辛或苯妥因钠，可使地高辛或苯妥因钠**血液水平升高。**

5

其他增强 5-HT 神经功能的药物等

如 SSRIs、SNRIs、TCAs、锂盐、色氨酸、曲马多、丁螺环酮、苯丙胺等，以及影响 5-HT 代谢的药物（如 MAOIs）同时使用可能引起 5-HT 综合征，应在**停用 MAOIs 2 周后才可使用盐酸曲唑酮。**

6



目录

CONTENTS

01 背景简介

- 《曲唑酮临床应用中国专家共识》
- 《盐酸曲唑酮缓释剂临床应用专家建议》

02 盐酸曲唑酮普通片和缓释制剂的药理和药效学区别

- 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂的分子特征及药动学区别
- 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂药效学特征

03 盐酸曲唑酮普通片和缓释制剂的临床应用区别

- 盐酸曲唑酮普通片和缓释剂用药建议区别



盐酸曲唑酮缓释剂与普通片剂临床应用的分级及剂量推荐区别

- 建议餐后口服曲唑酮，从小剂量开始，逐渐加量。
- 曲唑酮为剂量依赖型的多功能精神药物，不同剂量的曲唑酮可发挥不同的药理作用。

临床应用	分级推荐	盐酸曲唑酮片(mg/d)	盐酸曲唑酮缓释剂 (mg/d)
抑郁障碍	1/B	150~400	150~450
焦虑障碍	2/B	50~400	75~450
失眠	1/B	25~200	25~150
梦魇障碍	3/B	50~200	
性功能障碍	3/B	25~100	
谵妄	3/B	25~150	
躁动和攻击行为	2/B	150~300	

基于临床治疗策略进行剂量滴定



盐酸曲唑酮缓释剂和普通片剂的临床用药建议区别：抑郁症

- 曲唑酮常用于**轻、中度**抑郁障碍，需较大剂量。

临床应用	盐酸曲唑酮普通片剂	盐酸曲唑酮缓释剂
抑郁症	常规起始剂量为 100 mg ， 分次服用 ，每3~7 d可增加 50 mg。当剂量达到 150~300 mg/d 时，减缓剂量调整，最高剂量不超过400 mg/d。	服药 1次/d 。成人 从睡前 75~150 mg 起始，每2~4 周增加 75 mg， 最大剂量 375 mg/d 。 住院患者急性期，可考虑将剂量增加到 450mg/d，但需缓慢加量。



盐酸曲唑酮缓释剂和普通片剂的临床用药建议区别：失眠

- 曲唑酮常用于各种原因相关性失眠，常不需要较大剂量。

临床应用	盐酸曲唑酮普通片剂	盐酸曲唑酮缓释剂
单药治疗失眠	小剂量25~100 mg。 中青年患者 25 mg 起始，睡前服用，1周内滴定至100 mg。 老年患者 25 mg 起始，1周内逐步滴定至50~100 mg。	最小剂量25mg开始单药滴定治疗，治疗失眠具体的用法用量是基于抑郁症或其他原发疾病的治疗策略来调整的， 单药治疗 ，一般在治疗剂量达到150mg以内，失眠即可明显改善。
抑郁障碍共病焦虑、失眠或抗抑郁药物引起的焦虑、失眠	以曲唑酮+SSRIs/SNRIs的联合用药多见 曲唑酮 25~100 mg +不同剂量的SSRIs/SNRIs	
为BZD依赖和戒断反应引起的失眠	在加用小剂量曲唑酮治疗的同时需将睡前服用的BZD减半，睡眠达到满意状态后，每5天将BZD减半1次，直至停用。	



◆ **SSRIs疗效欠佳的 COVID-19 相关 PTSD**






- ✓ **低剂量缓释剂 (≤ 150 mg/d)** 联合 SSRIs 可有效治疗 SSRIs疗效欠佳的 COVID-19 相关 PTSD。

◆ **双相情感障碍II型合并强迫症**

- ✓ 奥氮平、锂盐联合**低剂量盐酸曲唑酮缓释剂 (睡前 150 mg)** 治疗双相情感障碍II型合并强迫症。



特殊人群使用的注意事项

特殊人群	盐酸曲唑酮普通片剂	盐酸曲唑酮缓释剂
 孕妇和哺乳期妇女	孕妇及哺乳期女性患者需慎用；如使用建议停止哺乳。	
 儿童和青少年	不建议在 18 岁以下的青少年儿童中使用。	
 老年及便秘患者	需减量服用，起始剂量 25~50 mg	需减量服用，起始剂量 50~100 mg
 禁忌证	对盐酸曲唑酮过敏者禁用，肝功能严重受损、严重心脏疾病或心律失常者禁用，意识障碍者禁用。	
 不良反应	缓释剂的不良反应较普通片剂的程度轻，可自行好转 ，部分未好转者需减量。 与餐同服和 / 或将 1 d 中大部分剂量睡前服用可减轻、减少药物相关不良反应。	

盐酸曲唑酮缓释剂在特殊人群中的使用剂量较普通片剂大，但是安全性更高。



总结

- 盐酸曲唑酮是 5-HT₂ 型受体拮抗剂和 5-HT 再摄取抑制剂，是一种剂量依赖型的多受体结合药物。
- 曲唑酮对多种精神障碍均具有较好的疗效，**盐酸曲唑酮缓释剂**通常**耐受性良好，不良反应轻微**，出现抗胆碱能作用、体重增加和性功能下降等不良反应的风险很低。
- 相比于普通片剂，**盐酸曲唑酮缓释剂**的**血药浓度更平稳、服药次数少，患者治疗依从性更高**。
- **盐酸曲唑酮缓释剂作为原研厂家所产，掰开不影响缓释功效，灵活的剂量让临床使用更为便捷，患者服药依从性更高。**



谢谢关注！

thanks for your attention.

