

· 述评 ·

抗抑郁药物依从性的影响因素及干预进展

程荟菱 张玲

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病
诊断与治疗北京市重点实验室(程荟菱、张玲); 100069 北京, 首都医科大学人脑保护高精尖
创新中心(程荟菱、张玲)

通信作者: 张玲, Email: zlanding@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.04.001

【摘要】 抗抑郁药物是当前治疗抑郁症的重要手段, 然而患者对抗抑郁药物依从性差是治疗中的
普遍问题。现回顾抗抑郁药物依从性的主要影响因素, 并关注提高依从性的研究新进展。

【关键词】 抗抑郁药物; 药物依从性; 干预

基金项目: 北京市医院管理中心临床医学发展专项“扬帆”计划临床技术创新项目(XMLX202128)

Influencing factors and intervention progress of antidepressant drug compliance Cheng Huiling,
Zhang Ling

The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders,
Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Cheng HL, Zhang L); The
Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China
(Cheng HL, Zhang L)

Corresponding author: Zhang Ling, Email: zlanding@163.com

【Abstract】 Antidepressant is an important treatment for depression. However, the poor compliance
of antidepressants is a common problem in the treatment. This paper reviews the main influencing factors of
antidepressant compliance, and focuses on the new research progress of improving the compliance.

【Key words】 Antidepressant; Medication adherence; Intervention

Fund program: Clinical Technology Innovation Project of the Special "Sailing" Program For Clinical
Medicine Development of Beijing Hospital Management Center (XMLX202128)

在世界范围内, 抑郁症影响了约4.4%的人口, 并成为导致残疾的主要原因之一^[1]。抗抑郁药物是抑郁症治疗的重要手段, 然而患者对药物的依从性普遍较差。研究表明, 在治疗早期, 30%~60%的抑郁症患者在未经医生同意的情况下过早地停药^[2-3]。药物依从性差导致治疗效果不佳, 使得疾病的复发率及再住院率增高, 加重了医疗经济负担^[4-5], 需给予高度关注。本文对影响抗抑郁药物依从性的因素和干预手段进行回顾, 并关注了提高依从性方面的新技术研究进展。

一、抑郁症患者相关影响因素

1. 人口统计学因素: 人口统计学因素(如性别、年龄、收入、婚姻状态等)可能影响药物依从性, 但不同的研究所得出的结论并不一致^[6]。印度研究报告, 女性更容易出现药物依从性差^[7]; 然而, 在英国的研究中发现, 男性更可能在没有医生同意的情

况下停药^[8], 这种差异可能是由社会文化差异或环境所致。年龄与药物依从性呈负相关^[9-12]。通常认为, 失业、受教育程度低、家庭关系不和睦、独居也是药物依从性差的危险因素^[13-14]。

2. 对疾病和药物的态度: 人们对抑郁症本身及抗抑郁药物往往存在错误认知, 其中最常见就是抑郁症与生物学因素无关, 而是由环境或压力因素导致^[15-16]。研究发现, 在马来西亚及中国, 人们相信通过积极的心态和充分的休息就可以改善抑郁症状。不同地区独特的文化信念的影响会促使人们寻求传统治疗的帮助^[17], 59%的患者认为, 长期服用抗抑郁药物会很难停药^[15]。因此, 常因害怕产生药物依赖而自行减药或停药。

3. 共患病: 共患其他精神疾病或躯体疾病如人格障碍、强迫障碍、酒精依赖或心血管疾病的患者用药依从性通常较差^[6, 11], 这可能与共患多种疾病

时常需联合治疗导致治疗方式复杂以及用药负担加重有关,相较于治疗躯体疾病的药物,患者更容易停用抗抑郁药物^[17]。

4. 忘记服药: 忘记服药是患者药物出现中断的常见原因,因工作忙碌而忘记服药剂量或时间是患者少服药、漏服药的常见理由^[7,18]。

二、临床相关因素

1. 药物的不良反应: 抗抑郁药物常见的不良反应包括胃肠道的不良反应、困倦、嗜睡、失眠、思考困难、注意力不集中、体重增加以及性功能障碍^[8]。大部分抑郁症患者在服用抗抑郁药物的期间,都经历过抗抑郁药物的不良反应。部分患者因不良反应存在时间过长或难以忍受,在未与医生商量的情况下,选择自行减药或停药^[17]。

2. 药物疗效: 抗抑郁药物的疗效以及患者对治疗效果的自我感受是影响药物依从性的重要相关因素。患者常因疗效差或自觉症状未改善而选择停药或擅自增加药物剂量;自觉痊愈(事实上有一半以上的患者并未得到完全缓解)是患者停药最常见的原因之一^[19]。

3. 治疗时间: 根据治疗指南推荐,抑郁症患者应在症状缓解后至少再服用4~9个月的抗抑郁药物^[20]。但研究发现,患者药物依从率在治疗的前10 d迅速下降,之后下降速度相对缓慢。有超过一半的患者在开始药物治疗的前3个月选择停药^[12]。

4. 药物负担及用药成本: 高剂量、高频次、治疗方式复杂及花费成本高都是抑郁症患者依从性差的影响因素。研究发现,一日服药1次的患者较一日2次或3次的抑郁症患者有更高的用药依从性,这表明减少用药频率有利于提高患者的药物依从性^[9]。

5. 医疗负担: 药物负担重及用药方式的复杂也会对患者的依从性产生负性影响^[6],依从性差的抑郁症患者通常需要服用更多的抗抑郁药^[7]。医生是影响患者药物依从性的重要因素之一,就诊医生的不固定会产生负性的影响^[14],频繁更换医生不利于形成良好的医患关系。此外,距离医院远、门诊时等待时间过长、频繁更换药物以及药物购买不便等都是降低药物依从性的相关因素^[17]。

三、社会文化障碍

缺乏社会支持、病耻感、与种族及文化有关的信仰是妨碍患者药物依从性的社会文化障碍^[17]。精神疾病的高污名化使患者因害怕被他人知道患有精神方面的疾病而拒绝用药,或在种族及文化相关信仰的影响下选择传统的治疗方式^[21-22]。良好社

会支持,特别是家人的鼓励及提醒有利于患者规律用药,相反,如果患者家属认为抑郁症不必吃药或害怕长期服药产生药物依赖,则患者更容易出现药物的中断。

四、提高药物依从性的方法

1. 传统方法: (1) 认知疗法。大部分抑郁症患者对抑郁症及抑郁药物存在错误的认知及信念,因此,应利用认知疗法帮助患者识别和改善对疾病及药物的负性认识。医生可通过明确诊断并为患者解释抑郁症是由生物学因素所导致^[23],同时使患者认识到药物依从性差与疾病复发的关系^[24]。(2) 行为疗法。研究表明,行为干预可改善患者的依从性^[25-26]。行为疗法主要通过塑造、提高暗示或奖励期待行为强化行为,例如教会患者记录所需药物的技能,使用提醒方式如药盒、闹钟、服药日历,简化给药计划以及奖励和强化^[24]等方式提高患者的药物依从性。(3) 选择合适的药物。包括药物选择、治疗无效时的切换、剂量调整、治疗不良反应、简化治疗方案等^[24]。根据患者的年龄、性别、特定状态(怀孕、产后等)、疾病严重程度、家族及个人既往药物使用情况,选择合适的抗抑郁药物。此外,还应考虑以下因素,即作用机制、治疗持续时间、潜在的不良反应以及药物剂量的选择^[27]。研究发现,与患者提前讨论并解释服用抗抑郁药物可能出现的不良反应能够提高患者的依从性^[28-29]。有证据表明,药物基因组学检测可有效指导抑郁症的治疗,使抑郁症患者的预后得到更好的改善^[30]。通过对患者基因多态性的监测,可为患者提供个性化治疗。(4) 提供长期的治疗计划。患者常在自我感觉良好时选择自行减药或停药,这导致疾病复发的风险增高。应提供长期的治疗计划,以防止患者自行改变抗抑郁药剂量或过早中断治疗^[27],使患者更可能在医生指导下科学减药或更换药物。(5) 定期随访。包括电话随访、邮件随访及门诊随访,可以在治疗初期评估患者的治疗效果及药物依从性,并根据患者的情况调整药物。通过电话或者门诊定期随访能够提高患者的药物依从性,还可以通过患者自我报告、药丸计数、监测血药浓度评估患者的药物依从性^[27,31]。通过血药浓度的监测可精确判断患者是剂量不足或不依从,并科学调整患者的用药,较药物计数和自我报告更加准确。(6) 家庭干预。以家庭为团体进行教育,包括心理教育、行为和问题解决策略^[24,32],通过促进家庭成员对患者的用药状况进行监督,可有效提高患者的依从性^[27]。

2. 新进展: 随着智能手机的普及, 用于管理药物依从性的医疗健康应用逐渐兴起, 目前已超过200种。这些应用除了将认知行为疗法、患者教育、用药提醒等传统方法智能化以外, 还匹配数字药物、服药视频、智能药瓶等方式实现对抑郁症或其他慢病用药依从性的管理。(1) 数字药物。2017年美国食品药品监督管理局(FDA)批准了含有传感器的阿立哌唑片剂(Abilify MyCite), 这是第一款内置数字追踪的药物-设备组合产品^[33], 药片内嵌的IEM传感器仅有一粒沙子大小, 药物被摄入后传感器被胃液激活, 并向身体上的贴片式可穿戴传感器Mycite Patch发送药物和生理数据, 再上传至移动设备中的Mycite App, 该程序可显示患者的药物服用情况、日常活动水平, 患者也可自我报告情绪和休息情况, 并邀请特定人员(家庭成员、医疗人员)查看这些信息。Abilify MyCite已被批准作为治疗成人重性抑郁障碍抗抑郁药物的辅助药物。(2) 远程监测疗法。视频观察法通过手机的摄像充当中介, 代替医疗人员的直接观察。患者拍摄服药时的视频, 将其上传到服务器后由医疗人员进行审核, 记录患者的用药依从性。虚拟观察法则利用了人工智能平台的人脸识别和药物识别, 可以检测患者是否真正吞咽药物, 能够减少对医疗人员的消耗^[34]。还有基于可穿戴惯性传感器的药物依从性监测系统, 其使用摄像机在辅助训练阶段建立对应“拧盖”和“手对嘴”两个行为的信号模板, 之后通过可穿戴的惯性传感器识别药物的摄入行为^[35]。上述监测手段均有望用于抗抑郁药物的居家管理。(3) 智能药瓶和药盒。已有多家公司开发了智能药瓶(Smart Pill Bottle), 包括AdhereTech、GlowCap等, 用于某些慢性病的用药依从性管理。药瓶与手机应用连接, 到服药时间可发出声光提醒, 若延迟较久仍未打开瓶盖将会有电话提醒。每一次打开瓶盖时都会将信息同步至应用程序, 这些信息可与家人或医生分享^[36]。部分智能药瓶(SMRxT)还可监测药物重量、药物运动和温度等信息。

预计到2030年, 抑郁症将成为全球疾病负担的主要来源之一^[37], 抗抑郁药物治疗仍将占据主要位置。传统提高药物依从性的方法已不能满足医疗需求, 创新技术为提高药物依从性提供了更广阔的研究方向。未来还需根据多维度疾病信息的整合和技术的合理利用以制订全病程、个体化的依从性干预措施。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为程荟菱, 提供修改意见及论文修改为张玲

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates[R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders[J]. Acta Psychiatr Scand, 2002, 105(3): 164-172. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2002.1r084.x.
- [3] Demyttenaere K, Haddad P. Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms[J]. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2000, 403: 50-56. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2000.tb10948.x.
- [4] Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, et al. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: a systematic review[J]. J Affect Disord, 2016, 193: 1-10. DOI: 10.1016/j.jad.2015.12.029.
- [5] Cantrell CR, Eaddy MT, Shah MB, et al. Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: a real-world comparison of adherence and economic outcomes[J]. Med Care, 2006, 44(4): 300-303. DOI: 10.1097/01.mlr.0000204287.82701.9b.
- [6] Semahegn A, Torpey K, Manu A, et al. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev, 2020, 9(1): 17. DOI: 10.1186/s13643-020-1274-3.
- [7] Banerjee S, Varma RP. Factors affecting non-adherence among patients diagnosed with unipolar depression in a Psychiatric Department of a Tertiary Hospital in Kolkata, India[J]. Depress Res Treat, 2013, 2013: 809542. DOI: 10.1155/2013/809542.
- [8] Goethe JW, Woolley SB, Cardoni AA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence[J]. J Clin Psychopharmacol, 2007, 27(5): 451-458. DOI: 10.1097/jcp.0b013e31815152a5.
- [9] Shigemura J, Ogawa T, Yoshino A, et al. Predictors of antidepressant adherence: results of a Japanese Internet-based survey[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2010, 64(2): 179-186. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2009.02058.x.
- [10] Párraga Martínez I, López-Torres Hidalgo J, Del Campo Del Campo JM, et al. Adherence to patients antidepressant treatment and the factors associated of non-compliance[J]. Aten Primaria, 2014, 46(7): 357-366. DOI: 10.1016/j.aprim.2013.11.003.
- [11] Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, et al. Adherence to antidepressant treatment among privately insured patients diagnosed with depression[J]. Med Care, 2007, 45(4): 363-369. DOI: 10.1097/01.mlr.0000254574.23418.f6.
- [12] Novick D, Montgomery W, Moneta V, et al. Antidepressant medication treatment patterns in Asian patients with major depressive disorder[J]. Patient Prefer Adherence, 2015, 9: 421-428. DOI: 10.2147/PPA.S68432.
- [13] Sundell KA, Waern M, Petzold M, et al. Socio-economic determinants of early discontinuation of anti-depressant treatment in young adults[J]. Eur J Public Health, 2013, 23(3): 433-440. DOI: 10.1093/eurpub/ckr137.

- [14] 翟倩, 丰雷, 张国富. 抑郁症患者自身因素对其服药依从性的影响 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(3): 175-178. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.005.
Zhai Q, Feng L, Zhang GF. Influence of self-factors on compliance of patients with depression [J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2020, 20(3): 175-178.
- [15] Jacob SA, Ab Rahman AF, Hassali MA. Attitudes and beliefs of patients with chronic depression toward antidepressants and depression [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 1339-1347. DOI: 10.2147/NDT.S82563.
- [16] Hansson M, Chotai J, Bodlund O. Patients' beliefs about the cause of their depression [J]. J Affect Disord, 2010, 124(1-2): 54-59. DOI: 10.1016/j.jad.2009.10.032.
- [17] Ho SC, Jacob SA, Tangiisuran B. Barriers and facilitators of adherence to antidepressants among outpatients with major depressive disorder: a qualitative study [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179290. DOI: 10.1371/journal.pone.0179290.
- [18] Endale Gurmu A, Abdela E, Allele B, et al. Rate of nonadherence to antipsychotic medications and factors leading to nonadherence among psychiatric patients in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia [J]. Adv Psychiatry, 2014, 2014: 1-5. DOI: 10.1155/2014/475812.
- [19] Hung CI, Wang SJ, Liu CY, et al. Comorbidities and factors related to discontinuation of pharmacotherapy among outpatients with major depressive disorder [J]. Compr Psychiatry, 2011, 52(4): 370-377. DOI: 10.1016/j.comppsy.2010.08.005.
- [20] Feng Y, Xiao L, Wang WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of depressive disorders in China: the second edition [J]. J Affect Disord, 2019, 253: 352-356. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.104.
- [21] Moritz S, Favrod J, Andreou C, et al. Beyond the usual suspects: positive attitudes towards positive symptoms is associated with medication noncompliance in psychosis [J]. Schizophr Bull, 2013, 39(4): 917-922. DOI: 10.1093/schbul/sbs005.
- [22] Givens JL, Houston TK, Van Voorhees BW, et al. Ethnicity and preferences for depression treatment [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2007, 29(3): 182-191. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2006.11.002.
- [23] Culpepper L, Muskin PR, Stahl SM. Major depressive disorder: understanding the significance of residual symptoms and balancing efficacy with tolerability [J]. Am J Med, 2015, 128(9 Suppl): S1-S15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.07.001.
- [24] Farooq S, Naeem F. Tackling nonadherence in psychiatric disorders: current opinion [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 1069-1077. DOI: 10.2147/NDT.S40777.
- [25] Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence [J]. Am J Health Syst Pharm, 2003, 60(7): 657-665. DOI: 10.1093/ajhp/60.7.657.
- [26] Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al. Interventions for enhancing medication adherence [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (2): CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.
- [27] Dell'osso B, Albert U, Carrà G, et al. How to improve adherence to antidepressant treatments in patients with major depression: a psychoeducational consensus checklist [J]. Ann Gen Psychiatry, 2020, 19: 61. DOI: 10.1186/s12991-020-00306-2.
- [28] Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication [J]. JAMA, 2002, 288(11): 1403-1409. DOI: 10.1001/jama.288.11.1403.
- [29] Bauer AM, Parker MM, Schillinger D, et al. Associations between antidepressant adherence and shared decision-making, patient-provider trust, and communication among adults with diabetes: diabetes study of Northern California (DISTANCE) [J]. J Gen Intern Med, 2014, 29(8): 1139-1147. DOI: 10.1007/s11606-014-2845-6.
- [30] Vilches S, Tuson M, Vieta E, et al. Effectiveness of a pharmacogenetic tool at improving treatment efficacy in major depressive disorder: a Meta-analysis of three clinical studies [J]. Pharmaceutics, 2019, 11(9): 453. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090453.
- [31] Brook OH, Van Hout H, Stalman W, et al. A pharmacy-based coaching program to improve adherence to antidepressant treatment among primary care patients [J]. Psychiatr Serv, 2005, 56(4): 487-489. DOI: 10.1176/appi.ps.56.4.487.
- [32] Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, et al. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia [J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(10): 1653-1664. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.10.1653.
- [33] Aripiprazole with digital ingestion tracking (Abilify MyCite) [J]. Med Lett Drugs Ther, 2019, 61(1564): 15-16.
- [34] Bain EE, Shafner L, Walling DP, et al. Use of a novel artificial intelligence platform on mobile devices to assess dosing compliance in a phase 2 clinical trial in subjects with schizophrenia [J]. JMIR Mhealth Uhealth, 2017, 5(2): e18. DOI: 10.2196/mhealth.7030.
- [35] Chen C, Kehtarnavaz N, Jafari R. A medication adherence monitoring system for pill bottles based on a wearable inertial sensor [J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2014, 2014: 4983-4986. DOI: 10.1109/EMBC.2014.6944743.
- [36] Inoue S, Kodjebacheva G, Scherrer T, et al. Adherence to hydroxyurea medication by children with sickle cell disease (SCD) using an electronic device: a feasibility study [J]. Int J Hematol, 2016, 104(2): 200-207. DOI: 10.1007/s12185-016-2027-x.
- [37] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. PLoS Med, 2006, 3(11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.

(收稿日期: 2021-03-21)

(本文编辑: 赵金鑫)