

抗抑郁药物与转躁

高之涵 综述 金卫东 审校

【关键词】 抗抑郁药物; 转相; 双相障碍

中图分类号: R749.4

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.01.005

心境障碍转为轻躁狂、躁狂或混合发作状态与抗抑郁药物的关系一直是一个特别有争议的话题。为了明确“抗抑郁药物相关的心境障碍”的术语,国际双相障碍协会(ISBD)一直推荐使用“治疗性急性心境转换”来取代“抗抑郁药物导致的转相”。ISBD关于“治疗性急性心境转换”的定义提供了操作性诊断标准,在将转相抗抑郁药物的使用之前,需要充分考虑到时间、病程、严重性等因素^[1],但是无论如何,这种病理现象的存在与抗抑郁药物不无关系,无论是引起(induced)还是相关(associated)。

一般情况下由此引起的所谓单相抑郁发作患者转躁率大约在 8.18% 左右,平均年发生率为 3.42%^[2]。我们也进行类似的研究,首次抑郁发作和反复抑郁在抗抑郁药物的作用下发作躁狂或轻躁狂 5.8%^[3]。但是转躁发生几率可能涉及到很多因素。

1 抗抑郁药物使用后出现躁狂或轻躁狂的时间与表现类型

躁狂发作之前,多长时间内服用过抗抑郁药物对现在的躁狂发作有影响。美国的一项研究认为,躁狂发作前 2 个月内服用过任何种类的抗抑郁药

物,这种躁狂就称为药物性躁狂,意思是目前的躁狂与 2 个月内服用的抗抑郁药物有关^[4]。但是,在临床调查中,大多数的抗抑郁药物可能在 2 个月内几乎已经被完全代谢和排泄,所以我们以 1 个月作为标准,即躁狂发作前 1 个月内服用过任何种类的抗抑郁药物,这种躁狂就称为药物性躁狂,即目前的躁狂与 1 个月内服用的抗抑郁药物有关^[3]。

抗抑郁药物使用后出现转躁的表现形式有以下几个方面^[5]: ①躁狂或轻躁狂; ②混合发作; ③原有的快速循环加速; ④“抗抑郁药物诱发的慢性激惹状态”(Antidepressant-induced Chronic Irritable Dysphoria, ACID)。这是 Akiskal 于上世纪八十年代末提出的一个概念^[6],主要表现为易激惹和睡眠紊乱,具体包括: ①持久的病理性心境恶劣; ②严重的激越; ③难治性焦虑; ④难以控制的冲动; ⑤难治性失眠; ⑥强迫性自杀观念或冲动; ⑦表演行为。ACID 患者常有明显的社会以及职业功能失调,如离婚、分居或残疾,停用抗抑郁药物常常会使 ACID 的症状改善,停药 6~8 月社会以及职业功能会恢复^[7]。

(depressive mood stabilizer),因此也可以单一使用治疗双相抑郁^[11]。

参 考 文 献

- [1] Hahn CG, Gyulai L, Baldassano CF, et al. The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer[J]. J Clin Psychiatry, 2004, 65(6): 791-804.
- [2] Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007[J]. Bipolar Disorders, 2006, 8(6): 721-739.
- [3] 陈月江. 拉莫三嗪联合舍曲林治疗双相抑郁的临床观察[J]. 中国药房, 2010, 21(8): 726-727.
- [4] 储文革, 刘翔宇, 余翔, 等. 拉莫三嗪治疗双相 II 型障碍的临床对照研究[J]. 四川精神卫生, 2007, 20(4): 221-223.
- [5] 裴双义. 拉莫三嗪联合帕罗西汀治疗心境障碍(抑郁相)临床

观察[J]. 中国健康心理学杂志, 2010, 18(5): 527-528.

- [6] 施万平, 张华彪, 朱凤翔, 等. 拉莫三嗪治疗双相心境障碍对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2008, 18(1): 32-34.
- [7] 张陆云, 张丽莎, 刘玉元, 等. 拉莫三嗪联合氟西汀与氟西汀单独治疗抑郁的临床观察[J]. 中国民康医学杂志, 2005, 17(6): 271-272.
- [8] 金卫东. 抗抑郁药物与双相抑郁[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(2): 123-125.
- [9] Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, et al. Mood stabilizers reduce the risk of developing antidepressant-induced mania form state in acute treatment of bipolar I depressed patients[J]. J Affect Disord, 2001, 63(1-3): 79-83.
- [10] Ketter TA, Manji HK, Post RM. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders[J]. J Clin Psychopharmacol, 2003, 23(5): 484-495.

(收稿日期: 2015-01-20)

2 不同的抗抑郁药物治疗抑郁发作后出现躁狂或轻躁狂的几率有所不同

不同的抗抑郁药物引发转躁的可能性的确有所不同。一致的观点认为,三环类抗抑郁药物引发转躁的几率比较高。SSRI 类药物单一治疗是否增加转躁风险并不清楚。一项 Meta 分析表明,服用三环类和四环类抗抑郁剂的患者“治疗性急性心境转换”的发生率(11.2%)高于服用 SSRI 类药物(3.7%)和安慰剂(4.2%)治疗患者^[1]。我们研究发现 SSRI 导致转躁率为 9.1%,而 SNRI 为 22.8%^[8]。一般情况下,在短期的治疗中,与安慰剂相比,SSRI 和布普品都不会增加转躁风险,总体来看,三环类、四环类和文拉法辛比 SSRI 和布普品转躁率更高。

双相障碍患者使用抗抑郁药物的种类不同,转相的风险也不同。一般情况下,双相抑郁一用抗抑郁药物出现转躁的几率可以高达 40%^[3],双重作用机制的药物如文拉法辛、度洛西汀等增加转躁的几率会更高^[9],特别比 SSRI 和布普品的转躁几率水平高^[10]。初期首次出现躁狂发作和轻躁狂的几率大约分别为 11.4% 和 7.9%,如果继续治疗,几率会大大增加,分别为 21.8% 和 14.9%。但是双相 I 型与双相 II 型也有所不同,出现躁狂发作或轻躁狂的几率分别为 30.8%、18.6%。文拉法辛急性期使用出现转躁几率的危险性是舍曲林和布普品的 3.6 倍,继续使用危险度增加 3.78 倍^[11]。一项对于 13 项前瞻性研究的循证医学发现,双相 I 型患者与抗抑郁药物相关的转躁率的确高于双相 II 型,相对危险度为 1.78 $P=0.002$ 。这些研究提示,双相抑郁患者在使用抗抑郁药物的过程中应该引起高度重视。

3 抗抑郁药物治疗抑郁发作后出现躁狂或轻躁狂的危险因素

3.1 抑郁发作的类型

双相抑郁比单相抑郁更容易发生转躁现象。这种结论似乎有共识。但是那些软双抑郁却是一个重要问题。因为在没有躁狂的情况下有转相可能的抑郁症,出现转躁的可能性比较大^[12]。它具有迷惑性,让患者没有更多的理由使用

项目基金“十二五计划”项目课题综合医院抑郁焦虑障碍的识别与防治策略研究(2012BAI01B05);国家中医药管理局中医心理学重点学科项目(国中医药人教发 2012-32);浙江省中西医结合中医临床心理学项目(2012-XK-A02);浙江省卫生厅医药科研基金资助项目(2006A017);浙江省中西医结合抑郁症重点专科项目(2007)。

作者单位:310053 浙江中医药大学(高之涵);浙江中医药大学附属同德医院 浙江省立同德医院 浙江省精神卫生中心(金卫东)

心境稳定剂而单一使用抗抑郁药物。

从临床精神病理学的角度出发,激越性抑郁比较容易出现转躁的可能。一项研究发现,激越性抑郁大约 20.3% 会出现心境的波动和交替,而非激越性抑郁几乎仅有 7% 出现类似现象,两组之间差异有统计学意义($\chi^2=7.148$, $df=1$, $P=0.008$),因此激越性抑郁出现心境波动的危险性接近为非激越性抑郁的 3 倍, $HR=2.98$, 95% $CI: 1.18-7.51$ ^[13],这可能是激越性抑郁从一定程度上就是双相障碍的混合作^[14]。类似的抑郁还有包括反复发作的短暂型抑郁、产后抑郁、抗抑郁药物治疗长期不佳的抑郁、与月经相关的抑郁发作、共病各种焦虑发作的抑郁等。

3.2 家族史

家族史是软双相诊断的一个重要指标,一般认为家族史不仅具有病因学意义,而且还可能对疾病的发展方向产生重要影响,无论是何种阳性家族史,都会对药物躁狂的发生具有促进作用。但正是这个重要的因素在疾病的诊断过程中被忽视了,造成了疾病的转相,但是药物转相者与自然转相者相比,阳性自杀家族史、阳性抑郁症家族史明显增多,这些病人倾向有自杀性抑郁、住院次数多、精神病性特征明显,因此应用 ECT、碳酸锂以及其他心境稳定剂者就多,这种病人可以作为双相 III 型^[15]。

3.3 个性特征与人格素质

Akiskal 等^[15]为了研究自发性躁狂与抗抑郁药物引起躁狂的差异,他们比较了相关因素,在对 493 例病人进行详尽的资料调查和评估后,其中有 144 例(29.2%)满足具有自发性轻躁狂的双相 II 型诊断标准(BP-II-Sp),而 52 例(10.5%)符合抗抑郁药物引起的轻躁狂(BP-H-AA),比较这两组病人的相关变量,发现 BP-H-Sp 发病年龄早于 BP-H-AA,轻躁狂发作次数也多于 BP-H-AA,而且环性情感和精力旺盛性素质评分高,伴有的酒精滥用更常见,但是两组的轻躁狂评分和双相心境障碍家族史却没有差异;进一步的研究还发现, BP-H-AA 者却具有更多的自杀家族史,更为重要的是有更高的抑郁素质评分,其临床特点为抑郁慢性化、伴自杀的抑郁而住院次数多、也常具有精神病性症状^[16]。

3.4 发病年龄

发病年龄越早,双相障碍的可能性越大。在这种情况下单一使用抗抑郁药物,可能会出现心境的波动,甚至转躁,这在青少年的抑郁发作中比较常见。因此,发病年龄不仅具有病因学意义,而且还提示转躁的可能性的存在^[2]。

3.5 其他相关因素

其他相关因素还包括精神病理学特点、产后抑郁、与月经相关的抑郁、精神病性症状、生物节律明显等。其中共病其他焦虑障碍增

加转躁。有研究发现,双相障碍的终身共病强迫症的几率是 11%~21%,而非共病者仅为 6%~10%,临床表现中,共病者表现 75% 的强迫症状,而不伴有 OCD 仅为 3%,共病者 78% 抑郁症状显著,而在躁狂或轻躁狂期间 64% 得到改善,但是这样的病人引起躁狂或轻躁狂接近 39%,远高于没有共病者(9%)^[17]。

3.6 联合使用抗抑郁药物 联合使用抗抑郁药物有时在难治性抑郁中比较常见或在有时急于求成的心理作用下而为之。这种现象往往增加转躁风险。任何两种抗抑郁药物都可以增加这种转躁率,有时可以达到 36%,但是一抗抑郁药物联合一种心境稳定剂只有 9.3%。

4 心境稳定剂的作用

一项 6 个月的随机双盲对照研究发现,无论患者接受的是心境稳定剂附加一种抗抑郁药物,还是心境稳定剂附加安慰剂,转相率的差异并不明显,分别为 10.1% 和 10.7%。说明使用心境稳定剂在其中并没有起到预防转相的作用^[1]。有研究发现,一种抗抑郁药物联合一种心境稳定剂转躁率 9.3% (4/43),虽然与所有的单一使用抗抑郁药物转躁率差异无统计学意义,但却低于单一使用 TCA、SNRI 以及 NaSSA,因此联合使用心境稳定剂可能是抗抑郁治疗中一个十分重要的甚至是必不可少的方法^[8]。但是从治疗的角度出发,双相障碍的治疗基础是心境稳定剂。它可以降低 50% 的转躁可能^[18]。为此,我们应用循证医学分析发现,联合心境稳定剂的确可以降低转躁的几率^[19]。因此对于双相抑郁以及那些可能转躁的抑郁,联合使用心境稳定剂可能会有益。

参 考 文 献

- [1] Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The international society for bipolar disorder (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorder[J]. *Am J Psychiatry* 2013, 170(11): 1249-1262.
- [2] Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review[J]. *J Affect Disord* 2013, 148(1): 129-135.
- [3] 金卫东, 陈炯, 邢葆平, 等. 抗抑郁药物引发转相的临床流行病学调查(1): 转相率及其在不同类型抑郁症中的差异[J]. *药物流行病学杂志* 2005, 14(4): 217-219.
- [4] Preda A, MacLean RW, Mazure CM, et al. Antidepressant-associated mania and psychosis resulting in psychiatric admissions[J]. *J Clin Psychiatry* 2001, 62(1): 30-33.
- [5] 金卫东. 抗抑郁药物引发转相[J]. *临床精神病学杂志* 2007, 17(3): 209-210.
- [6] Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications[J]. *Psychopharmacol Bull* 1987, 23(1): 68-73.
- [7] Ei-Mallakh RS, Karipoot A. Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (acid) in bipolar disorder: a case series[J]. *J Affect Disord* 2005, 84(2-3): 267-272.
- [8] 金卫东, 马永春, 邱德胜, 等. 不同类别抗抑郁药物的转躁率比较[J]. *中国神经精神疾病杂志* 2007, 33(9): 565-567.
- [9] Peritogiannis V, Antoniou K, Mouka V, et al. Duloxetine-induced hypomania: case report and brief review of the literature on SNRIs-induced mood switching[J]. *J Psychopharmacol* 2009, 23(5): 592-596.
- [10] Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline[J]. *Br J Psychiatry* 2006, 189: 124-131.
- [11] Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers[J]. *Am J Psychiatry* 2006, 163(2): 232-239.
- [12] 金卫东, 倪建良, 王鹤秋. 抗抑郁药引起躁狂: 理论与实践问题[J]. *国外医学精神病学分册* 2004, 31(2): 104-106.
- [13] Iwanami T, Maeshima H, Baba H, et al. Psychomotor agitation in major depressive disorder is a predictive factor of mood-switching[J]. *J Affect Disord* 2015, 170: 185-189.
- [14] Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, et al. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy[J]. *J Affect Disord* 2005, 85(3): 245-258.
- [15] Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, et al. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II) [J]. *J Affect Disord* 2003, 73(1-2): 65-74.
- [16] Ferrier IN, MacMillan IC, Young AH. The search for the wandering thymostat: a review of some developments in bipolar disorder research[J]. *Br J Psychiatry* 2001, 178(Suppl 41): s103-s106.
- [17] Amerio A, Odone A, Liapis CC, et al. Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review[J]. *Acta Psychiatr Scand* 2014, 129(5): 343-358.
- [18] Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, et al. Mood stabilizers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic form state in acute treatment of bipolar I depressed patients[J]. *J Affect Disord* 2001, 63(1-3): 79-83.
- [19] 金雪光, 金卫东. 碳酸锂降低抗抑郁药物的转躁作用: 国内资料的 Meta 分析[J]. *上海精神医学* 2007, 19(5): 313-314.

(收稿日期: 2015-01-20)