

· 专家论坛 ·

双相情感障碍药物治疗的临床实践

刘铁榜

(深圳市康宁医院, 深圳市精神卫生中心, 广东 深圳 518020)

【摘要】 双相情感障碍是临床常见的情感障碍之一,起病年龄较早、患病率较高,但误诊率和漏诊率较高,患者预后往往较差。目前,双相情感障碍的药物选择仍存在较大差异。本文就双相情感障碍治疗药物的适应证、疗效以及不良反应进行探讨,以期对双相情感障碍患者的治疗提供参考。

【关键词】 双相情感障碍; 锂盐; 抗抽搐药; 抗抑郁剂

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20231130002

Practical considerations in the pharmacological treatment of bipolar disorder

Liu Tiebang

(Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen 518020, China)

【Abstract】 Bipolar disorder is one of the most common mood disorders characterized by an early age of onset and high prevalence rate, and patients tend to have poor prognosis due to high misdiagnosis rate and incomplete diagnosis rate. At present, existing pharmacological treatment for bipolar disorder remains highly variable. Therefore, this paper presents a review of indications of the medications, clinical therapeutic effect and adverse drug reactions, thus providing references for the pharmaceutical treatment of bipolar disorder.

【Keywords】 Bipolar disorder; Lithium; Anticonvulsant drugs; Antidepressants

双相情感障碍是临床常见的情感障碍之一,其主要特征为抑郁、躁狂交替发作或混合发作^[1-2]。双相情感障碍具有起病年龄早、患病率高、复发率高、致残率高和疾病负担重等特点,患者自杀风险较高,临床误诊和漏诊率较高,患者整体预后较差^[3]。截至2017年底,我国在册双相情感障碍患者超过33.3万人^[4]。目前,药物治疗是双相情感障碍的主要治疗方式,但治疗药物选择存在差异,如何选择药物仍值得关注。

1 锂 盐

1.1 锂盐的治疗效果

1.1.1 锂盐治疗双相躁狂

锂盐能有效治疗双相情感障碍躁狂发作,对欣快型躁狂疗效最好,但对快速循环相的治疗效果不明显。双相情感障碍家族史阳性、存在锂盐治愈史、典型的欣快型躁狂发作、双相情感障碍转相期以及治疗依从性较高是锂盐疗效良好的预测因素。锂盐主要通过生物学机制产生作用,故双相情感障碍家族史阳性患者的疗效更好。心境稳定作用通常是逐渐获得的,若患者既往服用锂盐效果较好,复发时选用锂盐治疗的效果也较好。欣快型躁狂发作使用锂盐治疗的效果较烦闷型躁狂发作效果好。锂盐维持治疗期间突然停药易导致患者疾病

复发,甚至出现自杀风险。良好的治疗依从性是锂盐发挥疗效的关键。

1.1.2 锂盐治疗双相抑郁

有研究表明,锂盐治疗双相抑郁的有效率高于安慰剂(79% vs. 36%)^[5]。但目前,国际与国内对锂盐治疗双相抑郁的关注度较低,导致FDA未批准锂盐用于治疗双相抑郁。Kalin^[6]指出,使用锂盐治疗双相抑郁期间,应监测患者血锂浓度和甲状腺功能。Compton等^[7]认为,若无禁忌证,锂盐应是治疗双相抑郁的首选药物,但需要6~8周或更长时间才能发挥疗效,维持治疗期的血锂浓度应在0.5~1.2 mEq/L。Keck等^[8]报道,单用锂盐治疗双相抑郁时,血锂浓度至少需达到0.8 mEq/L,其抗抑郁效果才与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)的疗效相当。

1.1.3 锂盐预防自杀行为的效果

Schrauzer等^[9]对美国德克萨斯州27个县进行调查的研究结果显示,与饮用水中锂含量最低的地区相比,锂含量最高的地区自杀率低了约40%,提示自杀的发生不仅与应激性生活事件有关,也可能与饮用水中的锂含量有关。奥地利的一项研究结果显示,饮用水中锂含量与自杀率呈负相关,在控制社会经济因素后,这一结果仍具有统计学意义,

奥地利全国各地区自杀率的差异,4%~15%可归因于地区供水系统中的饮用水锂含量不同^[10]。Ishii 等^[11]的研究结果显示,在日本人群中,仅男性的自杀死亡率与饮用水的锂浓度呈负相关。Mauer 等^[12]的一项系统综述显示,在 11 项流行病学调查中,有 9 项研究得出饮用水的锂浓度与自杀、谋杀、死亡及犯罪发生率呈负相关。

目前,锂盐是最受关注的预防自杀的药物之一。双相情感障碍患者的自杀率高达 90/10 万,是健康人群的 10 倍,锂盐维持治疗可以使单相抑郁、双相情感障碍及分裂情感性精神障碍患者的自杀率降至平均水平^[13]。Coppen 等^[14]对 103 例患者(单相抑郁 67 例、双相抑郁或分裂情感性精神障碍 36 例)进行为期 18 年随访的结果显示,锂盐维持治疗有助于降低患者自杀率。双相情感障碍患者和分裂情感性精神障碍患者服用锂盐 2 年,无自杀或自杀企图,服用阿米替林或卡马西平的患者有 2% 发生自杀或存在自杀企图。锂盐预防自杀行为可能与提高边缘前脑 5-HT 水平有关,而与减少抑郁发作的关系较小^[15]。未使用锂盐维持治疗的抑郁症患者自杀率是使用锂盐维持治疗患者自杀率的 4.2 倍^[16]。Tondo 等^[17]的一项随访研究结果显示,在接受锂盐维持治疗前,双相情感障碍患者自杀及自杀企图发生率是维持治疗期间的 6.48 倍,且在停止锂盐维持治疗的前 12 个月,自杀及自杀企图者增加 20 倍,快速停药(1~14 天)较缓慢停药者自杀行为增加近 1 倍。一项 Meta 分析结果显示,相较于接受阿米替林、拉莫三嗪和卡马西平治疗的患者,接受锂盐治疗的患者自杀行为发生率最低($R=0.26, P=0.01$)^[18]。锂盐具有减少情感性精神障碍患者自杀行为的作用,其对自杀行为预防的效果独立于情绪稳定作用^[19]。长期的研究结果显示,当锂盐表现出预防自杀行为的效果时,患者血清锂浓度仍在正常范围(0.5~1.0 mmol/L),但目前尚无确切证据表明锂盐具有对其他精神疾病患者自杀行为的预防效果。

1.2 锂盐的不良反应

虽然锂盐具有较好的治疗效果,但其不良反应仍值得关注。锂盐中毒的发生率约为 5.4/10 万,其中药物相互作用中毒者约占 50%^[20]。既往研究结果显示,约 1/3 持续服用锂盐 10~29 年的患者存在慢性肾功能衰竭的迹象,其中约 5% 的患者达到严重甚至非常严重的肾功能衰竭的标准^[21]。年龄、基线肾小球滤过率(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)、合并其他疾病、同时服用其他肾毒性药物以

及锂盐中毒史是 eGFR 的重要预测因子,锂盐接触时间以及血清锂浓度不是 eGFR 下降的预测因子,故稳定的锂盐维持治疗对 eGFR 的变化速度没有影响^[22]。精神科医生应慎重考虑因为慢性锂盐中毒而终止锂盐治疗。

锂盐可能会损伤甲状腺功能,并存在致畸风险^[23]。妊娠早期服用锂盐,胎儿畸形的发生率约为 4%~12%,是未接受锂盐治疗者的 2~3 倍;而妊娠中晚期服用锂盐并不会增加胎儿畸形的发生率。锂盐暴露者自然流产的发生率是无锂盐暴露者的 2 倍,接近未接触致畸源女性的 3 倍。与未暴露于致畸源的患者相比,妊娠前三个月暴露于锂盐会显著增加胎儿发生心脏畸形的风险。因此,妊娠期接触锂盐存在风险。

1.3 锂盐的正确使用

由于锂盐使用可能会产生不良反应,临床中应更加关注其正确使用的剂量及方法。不同条件下的锂盐使用剂量存在差异,一般情况下,血浆锂浓度应达到 0.5~0.8 mmol/L;若针对年龄大于 50 岁、合并糖尿病、肾功能受损、甲状腺功能异常、使用利尿剂或抑制剂以及预防双相抑郁发作的患者,血浆锂浓度应为 0.5~0.6 mmol/L;治疗急性躁狂发作或预防躁狂推荐的血浆锂浓度为 0.7~0.8 mmol/L^[24]。我国人群锂盐治疗的适宜浓度应较国外低。

锂盐的突然停用与躁狂及自杀行为的增加有关。Goodwin^[25]的研究结果显示,锂盐治疗中断可能导致躁狂复发,锂盐治疗依从性差的患者自杀风险可能更高。Franks 等^[26]研究表明,中断任何一种预防复发的药物均与双相情感障碍更早复发有关。

在锂盐治疗过程中,还需注意大量体液丢失。服用锂盐期间,不可低盐、低钾饮食,使用利尿剂的患者应降低锂盐剂量。同时服用非甾体类抗炎药可能会减少锂盐排泄,增加中毒风险。随着患者年龄增长,锂盐剂量需适当减少。

2 抗抽搐药

2.1 丙戊酸盐

Bowden 等^[27]1994 年的研究报道,丙戊酸盐治疗躁狂发作的效果与碳酸锂相当,随后 FDA 批准双相情感障碍为其适应证,并在美国上市。丙戊酸盐能有效控制急性躁狂发作以及混合状态,也能控制急性双相抑郁和混合抑郁,且复发风险较低、安全性优于锂盐。虽然丙戊酸盐的安全性较高,但其仍可能会引发恶心、呕吐等胃肠道不适反应,治疗 6 个月

内可能会出现谷丙转氨酶的一过性升高,但多数是可逆性的,也可能会引发共济失调等神经系统反应。值得关注的是,丙戊酸盐的使用可能会导致凝血时间延长、白细胞减少等,停用后可恢复到正常水平。芬兰的一项研究报道,在长期服用丙戊酸盐的女性患者中,多囊卵巢的发生率为64%^[28]。韩国的一项研究表明,丙戊酸盐单药治疗期间,代谢综合征的发生率为42%^[29]。长期服用丙戊酸盐的女性患者高雄激素血症和多囊卵巢的发生率分别高达43%和17%,且20岁前开始治疗的患者高雄激素血症和多囊卵巢发生率高达80%^[30]。

使用丙戊酸盐所带来的风险较高,临床选择用药时应更加谨慎。选择使用丙戊酸盐时,应仔细权衡其获益与风险,并告知患者相关风险及定期评估的必要性。除非其他治疗无效或不耐受,女童、女性青少年以及育龄期妇女和妊娠妇女不宜选择丙戊酸盐。

2.2 拉莫三嗪

拉莫三嗪是临床非常重要的抗抽搐药之一。Calabrese等^[31]研究结果显示,与50 mg/d拉莫三嗪治疗和安慰剂相比,200 mg/d拉莫三嗪的治疗效果更好,50 mg/d和200 mg/d拉莫三嗪治疗的安全性差异无统计学意义。拉莫三嗪预防情感障碍和抑郁发作的效果均优于安慰剂^[32]。与停用心境稳定剂相比,拉莫三嗪持续治疗的复发风险更低、复发时间更晚。单用拉莫三嗪的皮疹发生率约为0.08%,联合用药的皮疹发生率约为0.13%。

3 其他药物

3.1 非典型抗精神病药

非典型抗精神病药适用于双相情感障碍各亚型以及难治性病例等,且安全性更高、起效更快。心境稳定剂治疗双相情感障碍躁狂发作具有更高的响应率和更低的停药风险^[33]。

3.2 抗抑郁剂

目前,抗抑郁剂治疗双相情感障碍存在较大争议,多认为其有效率与双相情感障碍治疗对象的选择有关。已有研究结果显示,抗抑郁剂尤其是环类抗抑郁药治疗双相抑郁时引起躁狂发作的几率较高,且其对双相抑郁发作的预防作用不如心境稳定剂^[34]。使用抗抑郁剂可能是双相情感障碍患者自杀的重要危险因素,接受抗抑郁剂治疗的患者自杀风险高于接受心境稳定剂单药治疗者^[35]。

鉴于抗抑郁剂治疗双相情感障碍存在较大争议,故抗抑郁剂使用的建议如下:躁狂或抑郁伴混合特征者、快速循环发作或心境极度不稳定者、一级亲属有确切的双相情感障碍病史者以及既往使用抗抑郁剂治疗有过诱发转相者,应禁止使用抗抑郁剂治疗;25岁前起病的抑郁发作者、抑郁频繁发作者、抑郁症状不典型者以及合并其他精神障碍者,应慎用抗抑郁剂治疗;抗抑郁剂治疗期间出现转相者,应立即停用抗抑郁剂;双相I型患者抑郁症状缓解且病情稳定三个月以上者,应适时停用抗抑郁剂;接受抗抑郁剂治疗的激越型抑郁,病情不见好转者,应考虑停用抗抑郁剂;单相或双相诊断归属不明者、既往使用抗抑郁剂疗效较好者、既往停药后复发者、直系亲属有用药史者以及难治性双相情感障碍患者,可考虑使用抗抑郁剂治疗。

使用抗抑郁剂治疗双相情感障碍需注意以下事项^[34]:①一般不单一用药,应在充分使用心境稳定剂的基础上使用;②应谨慎使用抗抑郁剂,且应避免选择环类抗抑郁剂;③病情转躁时,应立即停用抗抑郁剂;④抑郁症状缓解后,及时停用抗抑郁剂。

4 小 结

综上所述,双相情感障碍的各类治疗药物均有不同的适应证及不良反应。在双相情感障碍治疗药物的选择中,应基于证据、基于评估、基于安全、基于个体、基于问题、基于联合以及基于综合。最后,提出四点建议:①临床医生在诊断抑郁障碍时,应考虑是否为双相抑郁;②使用抗抑郁剂治疗时,应考虑是否联用心境稳定剂;③诊断双相情感障碍时,应考虑诊断是否完整、全面;④换药时,应考虑治疗是否真的无效。

参考文献

- [1] Ceylan ME, Ünsalver BÖ, Evrensel A. Polydipsia as a precursor of manic episode in bipolar affective disorder patients with alcohol use disorder[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2018, 16(1): 114-117.
- [2] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder[J]. Bipolar Disord, 2018, 20(2): 97-170.
- [3] 郝凤仪, 张道龙. 双相及相关障碍的核心特征与治疗[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(3): 294-296.
Hao FY, Zhang DL. Core symptoms and treatments of bipolar and related disorders[J]. Sichuan Mental Health, 2017, 30(3): 294-296.
- [4] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence

- Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789–1858.
- [5] Zornberg GL, Pope HG. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1993, 13(6): 397–408.
- [6] Kalin NH. Management of the depressive component of bipolar disorder[J]. *Depress Anxiety*, 1996–1997, 4(4): 190–198.
- [7] Compton MT, Nemeroff CB. The treatment of bipolar depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(Suppl 9): 57–67.
- [8] Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(12): 1426–1435.
- [9] Schrauzer GN, Shrestha KP. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions[J]. *Biol Trace Elem Res*, 1990, 25(2): 105–113.
- [10] Helbich M, Leitner M, Kapusta ND. Lithium in drinking water and suicide mortality: interplay with lithium prescriptions[J]. *Br J Psychiatry*, 2015, 207(1): 64–71.
- [11] Ishii N, Terao T, Araki Y, et al. Low risk of male suicide and lithium in drinking water [J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(3): 319–326.
- [12] Mauer S, Vergne D, Ghaemi SN. Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014, 48(9): 809–818.
- [13] Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders[J]. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(Suppl 2): 77–84.
- [14] Coppen A, Farmer R. Suicide mortality in patients on lithium maintenance therapy [J]. *J Affect Disord*, 1998, 50(2–3): 261–267.
- [15] Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, et al. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1997, 247(1): 42–50.
- [16] Coppen A. Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide[J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(Suppl 9): 52–56.
- [17] Tondo L, Abramowicz M, Alda M, et al. Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters[J]. *Int J Bipolar Disord*, 2017, 5(1): 27.
- [18] Cipriani A, Pretty H, Hawton K, et al. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials [J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(10): 1805–1819.
- [19] Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex[J]. *JAMA*, 2003, 290(11): 1467–1473.
- [20] Dennison U, Clarkson M, O’Mullane J, et al. The incidence and clinical correlates of lithium toxicity: a retrospective review[J]. *Ir J Med Sci*, 2011, 180(3): 661–665.
- [21] Aiff H, Attman PO, Aurell M, et al. Effects of 10 to 30 years of lithium treatment on kidney function [J]. *J Psychopharmacol*, 2015, 29(5): 608–614.
- [22] Clos S, Rauchhaus P, Severn A, et al. Long-term effect of lithium maintenance therapy on estimated glomerular filtration rate in patients with affective disorders: a population-based cohort study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2015, 2(12): 1075–1083.
- [23] McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2012, 379(9817): 721–728.
- [24] Wijeratne C, Draper B. Reformulation of current recommendations for target serum lithium concentration according to clinical indication, age and physical comorbidity [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2011, 45(12): 1026–1032.
- [25] Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder[J]. *Br J Psychiatry*, 1994, 164(2): 149–152.
- [26] Franks M, Macritchie KA, Mahmood T, et al. Bouncing back: is the bipolar rebound phenomenon peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study[J]. *J Psychopharmacol*, 2008, 22(4): 452–456.
- [27] Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group [J]. *JAMA*, 1994, 271(12): 918–924.
- [28] Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 1996, 39(5): 579–584.
- [29] Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1366–1370.
- [30] Stephen LJ, Brodie MJ. Selection of antiepileptic drugs in adults [J]. *Neurol Clin*, 2009, 27(4): 967–992.
- [31] Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group [J]. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(2): 79–88.
- [32] Goodwin GM. Approaches to the management of bipolar disorder: past, present and future [J]. *Expert Rev Neurother*, 2004, 4(Suppl 1): S1–S2.
- [33] Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(2): 198–217.
- [34] Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, et al. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution[J]. *Bipolar Disord*, 2003, 5(6): 421–433.
- [35] Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J, et al. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior Part 2. The impact of antidepressants[J]. *J Affect Disord*, 2007, 103(1–3): 13–21.

(收稿日期:2023-11-30)

(本文编辑:吴俊林)