

双相障碍抑郁发作药物治疗的研究进展

邹旭明 隋辉 田博

【关键词】 双相情感障碍； 药物疗法； 抑郁发作； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.01.008

Research progress on drug therapy of bipolar depression ZOU Xu-ming, SUI Hui, TIAN Bo. *Yantai Laizhou Rongjun Hospital, Yantai 261400, China*

【Key words】 Bipolar disorder; Drug therapy; Depression; Reviews

以抑郁为首发的双相障碍患者往往进行抗抑郁治疗,很少联合应用心境稳定剂^[1],致使很多患者转躁。重性抑郁障碍(MDD)和双相障碍在最新的DSM-5中是两种并列的主要心境障碍,近年来随着新的抗抑郁药不断出现,使大家对MDD的关注相对较多,国外有资料显示,双相障碍被误诊为单相抑郁多达40%,平均延误诊断7.5年,约1/3患者因为未使用心境稳定剂而影响疗效。MDD和双相障碍抑郁发作是两种完全不同的疾病,后者的临床表现和病程变化更为复杂,增加了治疗的难度,预后效果更差,抗抑郁治疗易转相,故而有效治疗双相障碍抑郁发作受到越来越多的关注^[2]。本文对双相障碍抑郁发作药物治疗的新发展进行综述如下。

1 传统心境稳定剂

目前的治疗常规是传统心境稳定剂,临床常用的包括锂盐、丙戊酸盐、拉莫三嗪等。

1.1 锂盐 在有关心境稳定剂治疗双相抑郁的随机对照研究中,对锂盐的研究最多。杨绍绩^[3]研究发现碳酸锂治疗双相障碍的有效率为86.7%,锂盐目前在治疗双相抑郁急性期的疗效肯定,单用锂盐的总有效率在30%~50%,涂金桃^[4]研究显示单用锂盐的总有效率为61.3%,锂盐对伴有自杀行为的患者疗效好, Baldessarini等^[5]对1.6万余名双相抑郁患者的一项研究显示,使用锂盐治疗的患者自杀企图率为0.31%,没有使用锂盐患者为4.65%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但对具有高度自杀风险的重度双相抑郁患者,锂盐单独应用疗效一般,因其抗自杀

作用的起效时间需要6~8周或更长,并且在撤药后患者的自杀风险会显著增加^[6]。另外,锂盐长期应用的不良反应较多,比如口干、胃肠道反应、体质量增加、震颤,以及甲状腺、肾脏和心血管系统的损害等,从而降低患者的服药依从性^[7],且由于它的治疗浓度与中毒浓度非常接近,中毒现象屡屡发生,治疗窗较窄,治疗期间需监测血药浓度,给工作带来很多不便,导致其在临床的应用受到一定的限制。

1.2 丙戊酸盐 丙戊酸盐是一种常用的抗癫痫药,在双相障碍的治疗中是锂盐的重要替代品。很多研究发现,丙戊酸钠治疗的范围比较局限,不同人的反应程度差异较大,并且血液里的药物浓度影响治疗效果,必须及时复查丙戊酸钠的血药浓度。药物浓度过大时易导致呼吸抑制、肝肾功能损害、脑水肿等并发症,甚至可诱发氨性脑病^[8]。

有研究显示丙戊酸钠和安慰剂相比症状明显改善,对抑郁症状和焦虑症状改善分别是安慰剂的2倍和3倍^[9]。杨学智等^[10]对51例双相抑郁发作患者临床资料进行回顾分析,丙戊酸盐对急性躁狂发作的疗效与锂盐相似,不良反应小,一直作为临床治疗上的一线药物,但丙戊酸盐对双相抑郁发作的疗效并不理想,目前尚无证据表明,单用丙戊酸盐可治疗急性双相抑郁。但丙戊酸钠用于缓解期的维持治疗可以有效减少抑郁复发,与抗抑郁剂联用的效果更佳^[11]。另外,在维持治疗中,还有随机对照试验比较了联用和单用心境稳定剂的疗效。如Soloman等比较了锂盐加用丙戊酸(联用药组)、锂盐加安慰剂(单用药组)治疗1年的疗效,联用药组的躁狂和抑郁复发率显著低于单用药组,但不良反应比单用药组多一倍。

作者单位: 261400 山东省烟台市莱州荣军医院(邹旭明、隋辉);
青岛市精神卫生中心(田博)

通讯作者: 田博 Email: boyangqd@163.com

1.3 卡马西平 卡马西平对双相障碍躁狂发作治疗有效,尤其是对混合状态患者的疗效显著,但是不良反应较大,并且抗抑郁作用相对较弱,不能有效防止复发,临床实用性一般^[11]。目前该药在临床的应用有下降趋势。

1.4 拉莫三嗪 拉莫三嗪具有较好的抗抑郁疗效,美国精神病学会(APA)推荐其为治疗双相抑郁的一线用药。2016年的一项72例双相抑郁患者研究显示,研究组患者给予拉莫三嗪治疗,拉莫三嗪组总有效率33%大于丙戊酸钠组的24%,HAMD和HAMA评分两者都明显下降,但拉莫三嗪下降更明显,两者的不良反应发生率分别是10.9%和32.6%,拉莫三嗪能够明显改善双相抑郁患者的抑郁程度,效果优于丙戊酸钠,且不良反应少^[12]。

2 抗抑郁剂在双相抑郁治疗中的作用

由于存在对有效性的质疑和可能促使抑郁相转成躁狂相等原因,在是否使用抗抑郁药物治疗上一直存在争议^[13-15]。对伴有自杀意念和行为症状的重度抑郁患者,而且也有焦虑和自杀的危险因素,为了尽快消退自杀的想法,可以考虑加服抗抑郁剂,也可尽早选用无抽搐电休克治疗发作。一般来说,应避免长期使用抗抑郁剂,因为抗抑郁剂可以增加心境发作的频率,当然,也有一些双相患者必须使用抗抑郁剂才能预防抑郁的复发。帕罗西汀是5-HT再摄取抑制剂中治疗双相抑郁研究最充分的药物,大量数据表明,帕罗西汀对抑郁的改善不如喹硫平单一治疗有效,且转躁的概率更高^[15],但文拉法辛和三环类抗抑郁剂与其他抗抑郁剂相比,更有可能导致迅速转躁,在双相抑郁发作患者应慎重使用。

3 非典型抗精神病药

单用抗精神病药作为心境稳定剂不良反应少,提高患者依从性,近年来国内已开始尝试使用,但相关研究较少,如单用利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮等。

3.1 奥氮平 美国FDA已经批准奥氮平与氟西汀联合用于双相抑郁的治疗。汪静和苏亚玲^[16]在一项为期8周的奥氮平单药治疗69例双相抑郁患者的双盲对照研究,对奥氮平治疗双相抑郁的效果进行了验证,奥氮平组治疗2周HAMD评分较基线有明显降低,治疗4周后差异显著,1周就开始出现疗效,奥氮平组和丙戊酸钠有效率分别为45.49%和45.63%,痊愈率为68.1%和64.5%,有效率及痊愈率

差异均无统计学意义,但奥氮平起效更为迅速。

3.2 利培酮 近来有不少报道利培酮治疗双相抑郁能增加疗效,利培酮可能对5-HT和多巴胺起平衡拮抗作用,具有抗抑郁作用,有研究显示,利培酮与抗抑郁剂联合应用,可明显增加5-HT和去甲肾上腺素的浓度,强化抗抑郁的治疗效果。顾天嘉^[17]对75例双相抑郁患者进行了为期6周的双盲对照研究,小剂量的利培酮使达到有效标准的人数明显增加,快速有效改善抑郁症状,降低转躁风险,而且不良反应低。

3.3 喹硫平 富马酸喹硫平是一种非典型抗精神病药,属于二苯二氮草类,与氯氮平结构相似,对很多神经递质受体产生反应,且不良反应相对较轻。到目前为止,只有喹硫平是得到FDA允许的治疗双相情感障碍中急性躁狂和抑郁症单独使用的临床药物。

目前关于喹硫平单一用药治疗双相抑郁的研究报道比较少,陈振林等^[18]进行了喹硫平与抗抑郁剂治疗双相情感障碍抑郁发作的研究,结果显示,喹硫平组的HAMD评分各项都低于对照组,在安全性方面,喹硫平不良反应少。由此,表明喹硫平对双相抑郁是有效的,可提高患者生活质量,并减少不良反应的发生。还有很多研究显示喹硫平很少引起转躁,低于安慰剂,王俊^[19]在2013年进行了一项单用喹硫平和阿立哌唑治疗双相情绪障碍的疗效观察,治疗后进行PANSS评分明显低于对照组,不良反应少,该项研究表明喹硫平在非典型抗精神病药中也有明显优势,其作用机理与其他抗精神病药不同,现在是唯一的多巴胺系统稳定剂,在治疗双相情感障碍上有其自身明显的优势。

4 结语

总而言之,双相情感障碍作为一种多发的精神疾病,首次发作常表现为抑郁^[20],双相抑郁治疗难度较大,多年来,虽然药物治疗已经取得了很大进步,但在规范化治疗和有效治疗仍然有改进的需要。目前广泛采用的治疗常规是用传统心境稳定剂、非典型抗精神病药(如利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮等)或联合用药^[21]。最近这些年,非典型抗精神病药物利培酮、喹硫平等,抗癫痫药物托吡酯尝试使用,在治疗双相情感障碍上有所涉及,而且临床效果也不错,减轻了患者的病痛,增加了我们对于本病的治疗信心,单用药物不良反应少^[22],提高患者依从性^[23],但相关研究较少^[24]。喹硫平是一种非典型

抗精神病药,对许多类型的精神方面的化学物质及其作用靶点产生影响^[25],且治疗不良反应相对较轻,但要确定作用机理,需更深入的临床观察和研究。

参 考 文 献

- [1] 张香云,何燕玲,刘杰.对情感性精神障碍治疗的调查分析[J].临床精神医学杂志,2002,12(6):352-353.
- [2] 李凝,王学义,秦振洲,等.重复经颅磁刺激联合碳酸锂、喹硫平治疗双相障碍抑郁发作的4周单盲随机对照试验[J].中国心理卫生杂志,2013,27(12):896-900.
- [3] 杨绍绩.喹硫平治疗双相情感障碍的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(25):200-201.
- [4] 涂金桃.米氮平联用碳酸锂治疗双相抑郁的临床疗效观察[J].中国医药指南,2012,10(20):161-162.
- [5] Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings[J]. J Clin Psychiatry, 2003, 64 Suppl 5: 44-52.
- [6] Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment[J]. J Clin Psychiatry, 2000, 61 Suppl 9: 97-104.
- [7] 高磊,张建,陈雪晶,等.喹硫平与锂盐治疗双相障碍急性躁狂效果对比[J].中国民康医学,2013,25(19):44-45.
- [8] 金卫东,郭田生,苗国栋,等.丙戊酸镁缓释片治疗双相障碍临床应用的专家共识[J].临床精神医学杂志,2012,22(5):289-292.
- [9] Davis LL, Bartolucci A, Pettv F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study[J]. J Affect Disord, 2005, 85(3): 259-267.
- [10] 杨学智,陆冰,蒙建清,等.丙戊酸钠与西酞普兰联合利培酮方案治疗双相抑郁发作的临床疗效观察[J].中国药物依赖性杂志,2015,24(1):34-36.
- [11] BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder(BALANCE):a randomized open-label trial[J]. Lancet, 2010, 375(9712):385-395.
- [12] 蔡效红,袁利明,王莉丽.拉莫三嗪治疗双相抑郁的疗效观察[J].中国实用医药,2016,11(5):141-143.
- [13] Frye MA, Ha K, Kanba S, et al. International consensus group on depression prevention in bipolar disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2011, 72(10): 1295-1310.
- [14] Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression[J]. N Engl J Med, 2007, 356(17): 1711-1722.
- [15] McElroy SL, Weisler RH, Chang W, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression(EMBOLDEN II)[J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(2): 163-174.
- [16] 汪静,苏亚玲.奥氮平和丙戊酸钠治疗双相抑郁的疗效及其安全性[J].武警医学,2015,26(5):469-470.
- [17] 顾天嘉.小剂量利培酮强化抗抑郁剂治疗双相抑郁发作的临床治疗效果研究[J].海峡药学,2015,27(8):170-171.
- [18] 陈振林,孙祥生,夏友春,等.奎硫平联合抗抑郁剂在双相抑郁中的应用[J].临床精神医学杂志,2011,21(5):325.
- [19] 王俊.喹硫平和阿立哌唑治疗双相情感障碍的临床分析[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(21):91-92.
- [20] Prieto ML, Cuéllar-Barboza AB, Bobo WV, et al. Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis[J]. Acta Psychiatr Scand, 2014, 130(5): 342-53.
- [21] Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009[J]. Bipolar Disord, 2009, 11(3): 225-255.
- [22] Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder[J]. Lancet, 2013, 381(9878): 1672-1682.
- [23] 司天梅,舒良,于欣,等.2006年我国十省市双相障碍患者药物使用的横断面调查[J].中华精神科杂志,2012,45(1):29-34.
- [24] Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2008, 69 Suppl 5: 9-15.
- [25] 方贻儒,刘铁榜.双相障碍抑郁发作药物治疗专家建议[J].中国神经精神疾病杂志,2013,39(7):385-390.

(收稿日期:2016-10-08)