



西部精神医学
四川省西部精神医学协会

双相障碍个体化治疗： 解题双相障碍共病治疗难点

焦志安

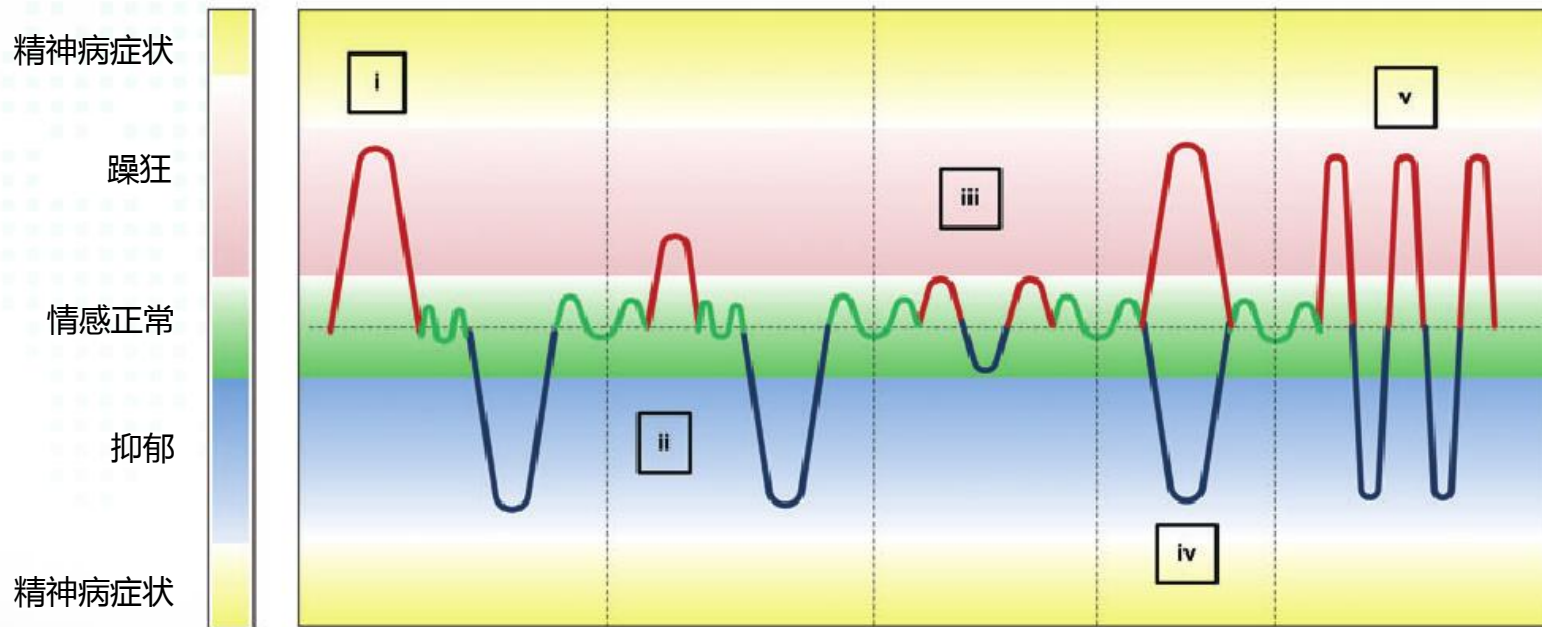
陈炜

朱刚



双相障碍表现多样，分型众多

双相障碍的主要类型



I = 双相 I 型障碍；II = 双相 II 型障碍；III 阈下双相症状；IV = 混合状态；V = 快速循环；
红线 = (轻)躁狂；兰线 = 抑郁；绿线 = 情感正常；

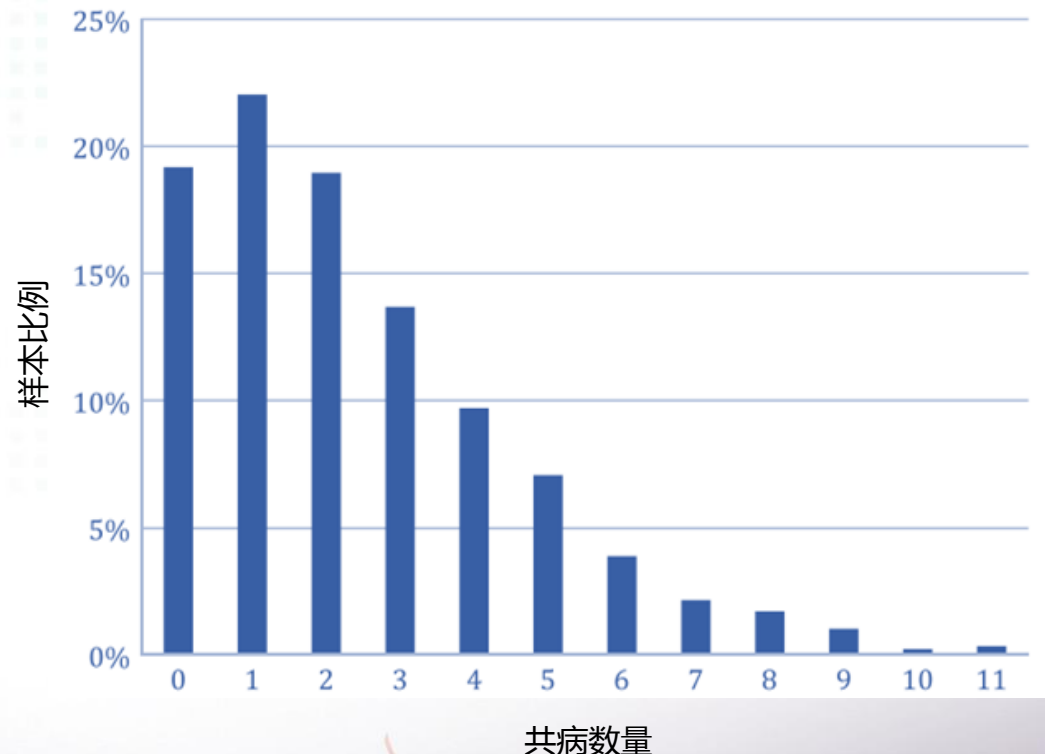


共病是双相治疗中不可忽视的问题：高达80%以上

双相障碍常见显著共病。

研究显示，双相障碍共病其他轴I精神疾病的可能性是单独发病的两倍。一般躯体疾病同样于双相患者中更易发生¹。

双相障碍的共病数量²

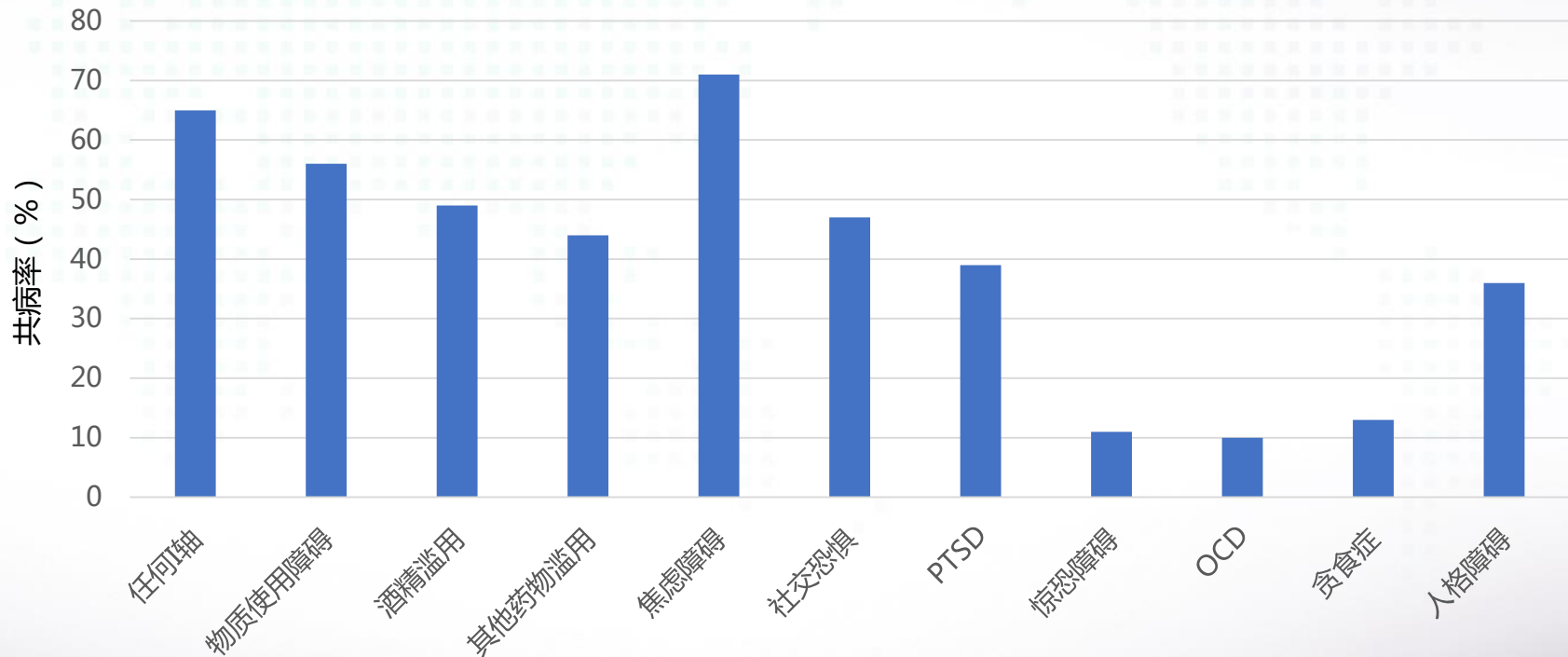


该问卷调查研究²通过网络共收集Stanley Foundation Bipolar Network 项目入组患者968份问卷，对双相共病的情况以及预后影响因素进行了评估。

1. J Affect Disord. 2013 Jun;148(2-3):161-9.
2. Compr Psychiatry. 2015 Jan;56:21-8.

双相障碍患者精神共病常见

双相障碍的平均精神共病率



该系统综述于MEDLINE数据库查询1970至文章发表事件相关文献，对双相障碍的共病进行了评估。



共病的存在对治疗方案具有重要影响

进行共病的诊断之后，医生需要在此基础上仔细斟酌**如何选择用药方案**：



1. 给予患者单药治疗，还是药物联合治疗？ 两种方案都有其利弊，某些时候甚至会导致不良后果



2. 依次治疗症状，还是同时治疗共病的多种症状？



涉及抗抑郁药使用的共病是治疗中的难点问题



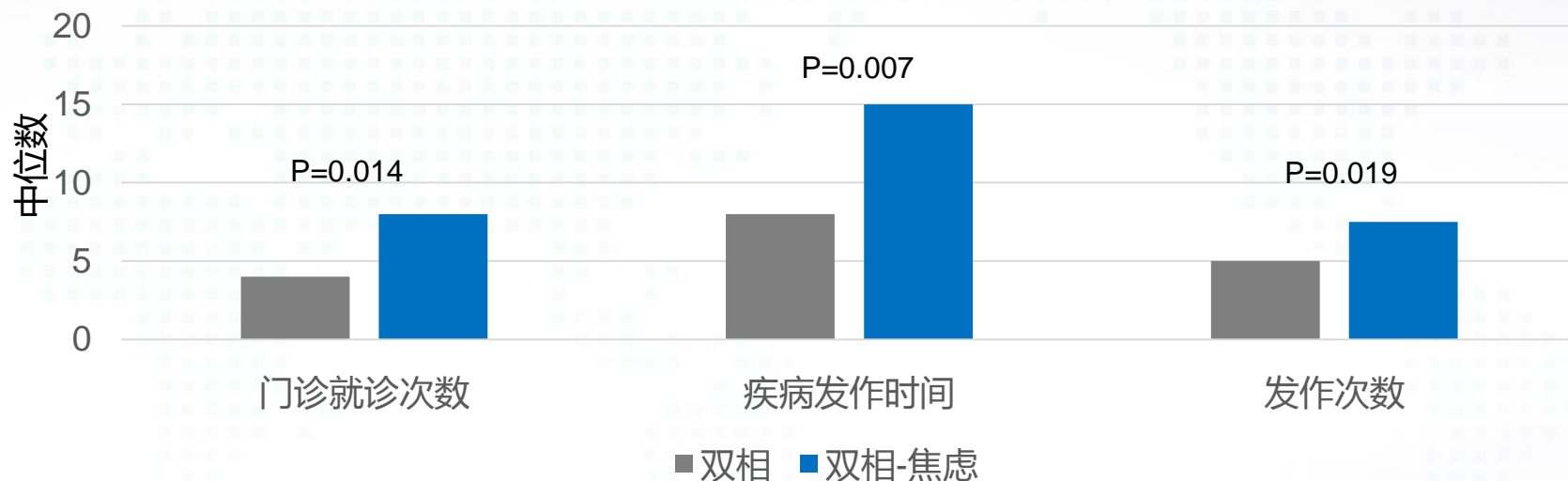
《中国双相障碍防治指南（第二版）》¹指出：
使用抗抑郁剂治疗双相障碍有争议，关键问题是诱发轻躁狂、躁狂、混合状态以及快速循环等[A]。

焦虑障碍和**OCD**因为治疗中涉及抗抑郁药的使用，在共病情形下的治疗更为复杂



共病焦虑障碍与不良预后显著相关

双相 (BDI) 与双相-焦虑 (BDI-CAD) 门诊患者特征比较



研究纳入114例门诊双相型患者，37例患者具有一种或一种以上终生共患焦虑障碍，对共病的影响就行评估。研究结果显示，共病患者在过去一年中具有更高的就诊次数、更长的发病时间及更多的发病次数。

探讨

- 双相共病焦虑障碍目前是否有基于循证的推荐诊疗方案？
- 抗焦虑药与苯二氮草类药物于共病患者如何应用？

Topic1 :

双相共病焦虑障碍目前基于循证的推荐诊疗方案



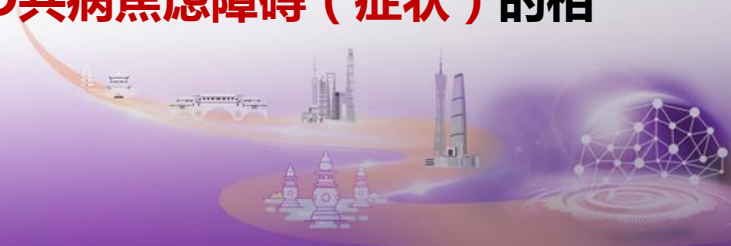
指导性治疗：CANMAT曾就焦虑共病情感障碍发布推荐意见

ANNALS OF CLINICAL PSYCHIATRY 2012;24(1):6-22

REVIEW ARTICLE

The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders

该推荐意见就**双相共病焦虑障碍（症状）**和**MDD共病焦虑障碍（症状）**的相关循证和推荐意见展开



CANMAT：对双向共病焦虑患者治疗进行了推荐

总体治疗推荐

Overall recommendations

- An overall strategy of first ensuring adequate mood stabilization before considering specific treatments for anxiety symptoms is advisable. This “stepwise” approach should be used when selecting primary mood-stabilizer treatments as well as when considering concomitant use of psychological or pharmacologic therapies.
- Several anticonvulsants and atypical antipsychotics have sufficient evidence and clinically observed benefit to be recommended as first- or second-line treatment for patients with BD and comorbid anxiety (TABLE 2).
- Caution is recommended when considering antidepressants for this indication. Although clinical experience suggests that some BD patients benefit from the anxiolytic properties of serotonergic antidepressants, there is clear potential risk of illness destabilization, especially among younger patients. When antidepressants are used, ensuring adequate mood stabilization and close monitoring for treatment-emergent manic symptoms is warranted.
- Although short-term, rapid alleviation of anxiety symptoms with benzodiazepines is an important clinical tool, clinicians should vigilantly monitor for any early signs of abuse/dependence.
- CBT should be considered as a first-line treatment option for management of anxiety in youth with BD.

推荐意见归纳

分步治疗：先使用心境稳定剂再处理焦虑

治疗药物：若干抗癫痫药和抗精神病药证明有效

抗抑郁药：谨慎使用

苯二氮草类：密切监测

CBT：儿童青少年患者的一线选择

CANMAT：奥氮平和喹硫平具有更高的治疗证据级别

Levels of evidence for specific pharmacotherapies for treatment of comorbid anxiety symptoms/ disorders in adult patients with bipolar disorder

Level of evidence	Pharmacologic agent
Level 1 (≥ 2 RCTs or meta-analysis)	Quetiapine ^{a,b} Olanzapine ^{a,b}
Level 2 (1 RCT)	Divalproex sodium ^{a,b,c} Lamotrigine ^{a,b} Serotonergic antidepressants ^d Olanzapine-fluoxetine combination ^a
Level 3 (prospective open-label trial with $n \geq 10$)	Gabapentin ^a Lithium ^{a,b} Risperidone ^{b,e} Aripiprazole ^b
Level 4 (anecdotal data or expert opinion)	Benzodiazepines ^f Pregabalin ^f



若干评价非典型抗精神病药和抗癫痫药治疗双相的研究报告了焦虑症状的改善。喹硫平和奥氮平在研究中显示出改善焦虑症状的效果。

- 一项大型的为期8周的RCT研究中，奥氮平和奥氟合剂与安慰剂相比能更显著改善BD患者的HAMA评分。
- 一项加拿大自然观察性研究显示，奥氮平治疗的BD患者与其他治疗方案治疗患者相比焦虑症状改善更为显著。

中国指南：丙戊酸盐、奥氮平、喹硫平推荐级别更高

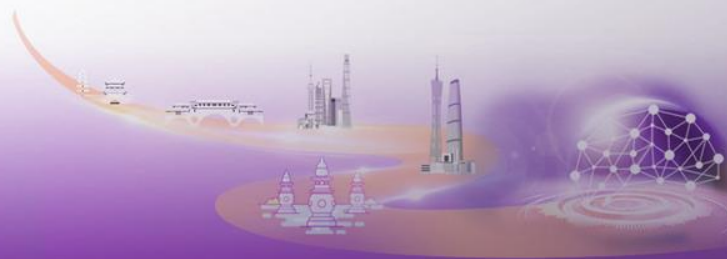
具有焦虑困扰特征的双相障碍治疗推荐

- **双丙戊酸钠、喹硫平、奥氮平、奥氟合剂**对非特异性焦虑有一定疗效（1/A）。
- 观察性研究提示了加巴喷丁和丙戊酸盐的潜在疗效。双盲对照研究显示氟西汀与锂盐合用或拉莫三嗪与锂盐合用有效，且前者的疗效更佳（1/A）。
- 劳拉西洋具有良好的抗焦虑效果，起效迅速，不增加转躁风险，可作为与心境稳定剂和抗精神病药短期合用的选择（3/C）。应当注意，药物应“按需使用”，尽量缩短使用时间以减少耐受和依赖的危险（1级证据）。
- 鉴于转躁和诱发快速循环的风险低，心理治疗可以用于治疗伴有焦虑症状的双相障碍的非急性发作（1/A）



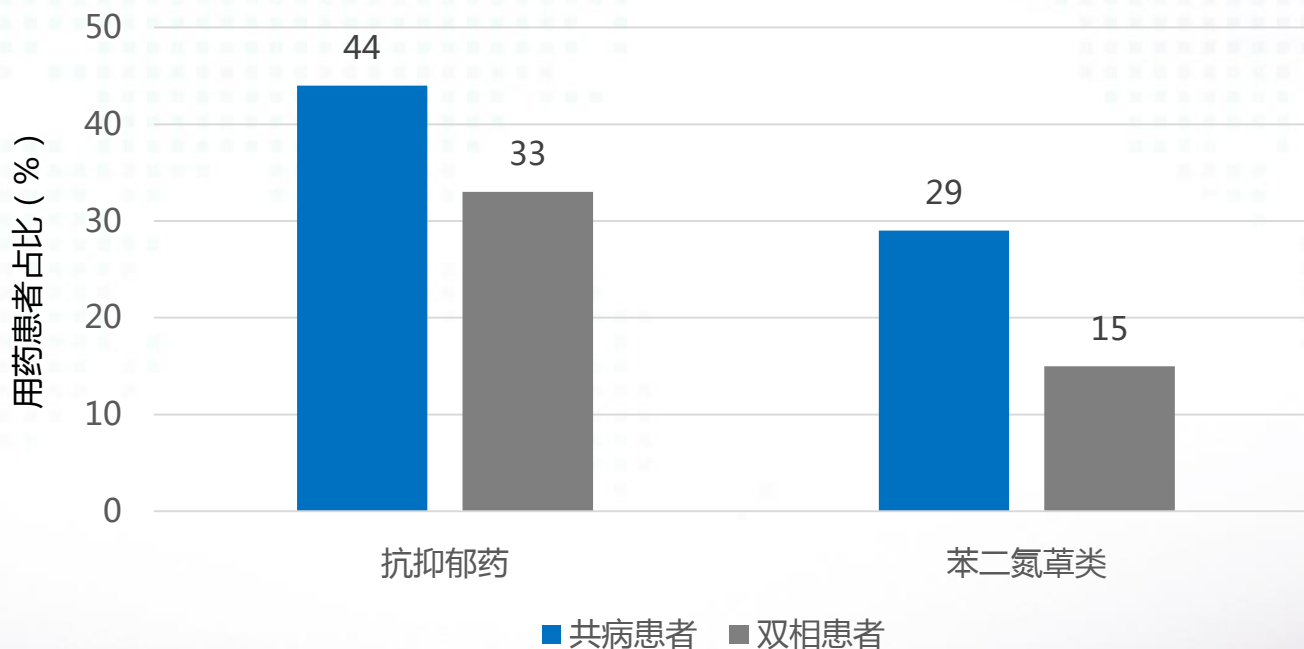
Topic2

抗焦虑药与苯二氮草类药物于共病患者的应用



双相共病焦虑治疗现状：抗抑郁药和苯二氮草类药物常用

STEP-BD研究中患者药物使用率对比



共病患者抗抑郁药和苯二氮草类常用，增加治疗风险



指南中推荐了劳拉西泮与氟西汀用于焦虑困扰特征的患者



单药治疗：可选丙戊酸盐、喹硫平、奥氮平（1/A）；
联合用药：**可选氟西汀与锂盐合用**（需系统评估，权衡利弊，1/B），**劳拉西泮短期合用**（3/C）；非急性期可辅助心理治疗（1/A）。



思考

- 对于氟西汀的使用利弊权衡，需如何评估，用药中注意哪些要点？
- 劳拉西泮“短期使用”期限如何界定？
- 什么样的患者加用苯二氮卓类药物会显著利大于弊？



共病OCD患者病情和治疗预后更差

双相患者共病OCD与以下因素相关

- ✓ 女性
- ✓ 快速循环
- ✓ 慢性病程
- ✓ 酒精依赖
- ✓ 人格障碍
- ✓ 更高试图自杀风险
- ✓ 更低生活质量
- ✓ 更长未治疗时间
- ✓ 与单纯双相患者相比更差的治疗依从性

探讨

- 双相共病OCD的现状与治疗推荐如何？
- 抗抑郁药在双相共病OCD患者中的治疗地位如何？



Topic3

双相共病OCD的现状与治疗推荐



与单纯双相不同，指南对共病OCD一线仅推荐SGA治疗



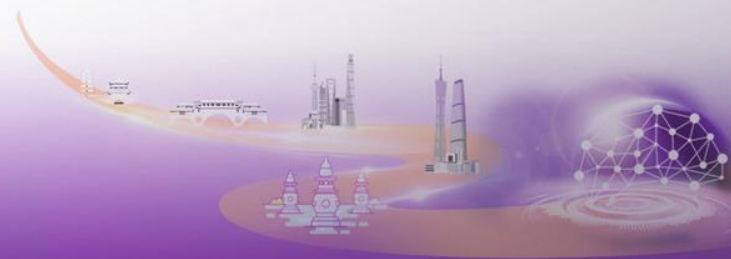
双相障碍共病OCD药物治疗

一线治疗

- 非典型抗精神病药物

二线治疗

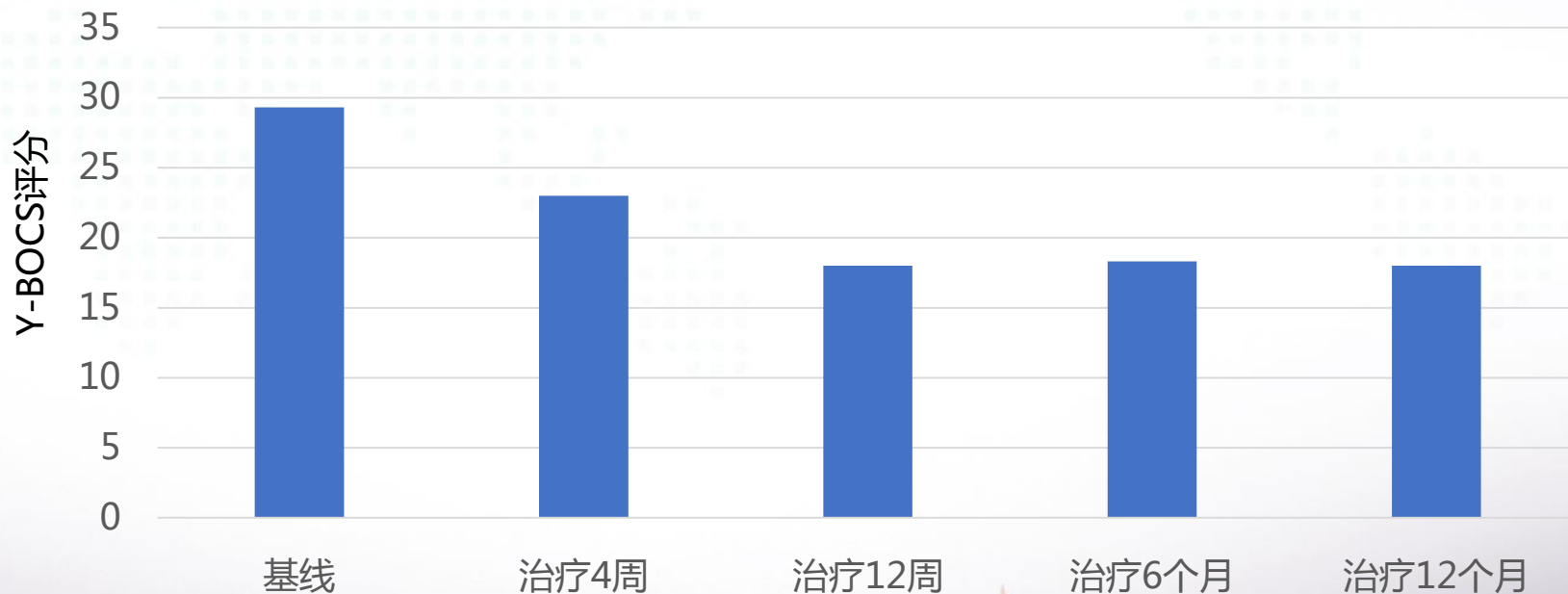
- 丙戊酸盐
- 锂盐
- 拉莫三嗪
- 加巴喷丁



双相共病OCD：SGA联合治疗证明有效

有三项研究评估了双相-OCD共病奥氮平治疗应答¹。一项研究中，奥氮平的抗躁狂效果显著低于非共病患者。另两项研究奥氮平连和心境稳定剂或SSRI均显示出良好的强迫症状治疗效果。

治疗期间Y-BOCS评分改善²



研究纳入26例OCD患者，存在不同的共病障碍（包括双相障碍）。入组患者已使用合适SSRI剂量治疗6个月以上，或已尝试不同的增效策略效果不佳。患者在SSRI基础上加用奥氮平治疗1年，观察疗效改善。

1. J Affect Disord. 2014 Sep;166:258-63.
2. J Psychopharmacol. 2005 Jul;19(4):392-4.

Topic4

抗抑郁药在双相共病OCD患者中的治疗地位



OCD药物治疗以抗抑郁药为主，SGA为常用增效药物



一线治疗药物

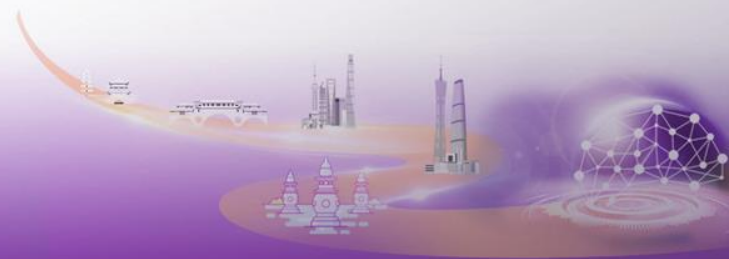
SSRIs，如舍曲林、氟西汀、氟伏沙明和帕罗西汀（1/A）。

二线治疗药物

三环类药物氯米帕明（1/A）、**SSRIs药物西酞普兰（2/B）和艾司西酞普兰（1/A）**。

三线以及增效治疗药物

第2代抗精神病药是最常用且增效作用确切的药物。利培酮（0.5~6.0 mg/d，1/A）、阿立哌唑（5~20 mg/d，1/A）、氟哌啶醇（2~10 mg/d，1/B）、奥氮平（2.5~10.0 mg/d，1/C）、喹硫平（150~450 mg/d，1/C）、齐拉西酮（3/C）和帕利哌酮（2/D）。



双相共病OCD现状：抗抑郁药使用普遍

在目前最大的临床研究样本中（N=68）

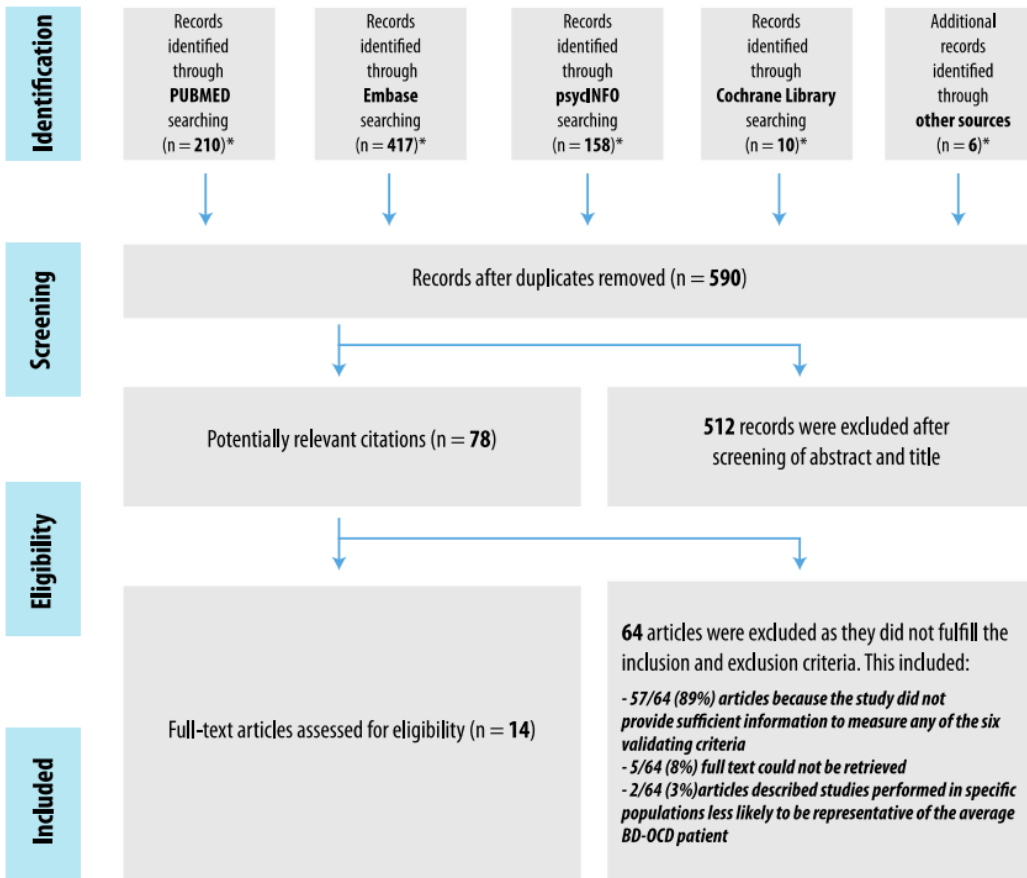
- 绝大多数的共病患者接受了抗抑郁药治疗，包括氯米帕明和SSRI
- 短期随访期间转相率为10.5%
- 诊断前抗抑郁药使用导致的躁狂（轻躁狂），在单用抗抑郁药患者达到39%；
在抗抑郁药合用心境稳定剂患者为9%
- 合并使用心境稳定剂和（或）抗精神病药者比例接近一半（42%）



系统综述：抗抑郁药使用可能弊大于利

Review

Treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review



该系统综述结果认为：

治疗双相共病OCD，证据支持优先治疗双相获益更多，**OCD特异性治疗如SSRI效果较差并且危害性更高。**

该结论来源于目前可获得的有限证据，因此其确定性较弱。



思考

- 对于共病OCD患者，指南为什么推荐一线SGA而非双相障碍传统的心境稳定剂？
- 对于双相共病OCD患者，指南针对双相推荐了SGA的使用；循证证明抗抑郁药价值有限。那么对共病患者，我们针对OCD症状该如何处理？使用SGA和/或其他心境稳定剂是否足够？



THANKS

