

《2016 BAP 循证指南：双相情感障碍的治疗》摘译

来源：[医脉通](#)，2016-03-25

作者：[医脉通精神科](#)

[医脉通编译，转载请注明来源！](#)

日前，[英国精神药理协会（BAP）](#)发布了最新版双相障碍治疗指南建议，全文于3月15日在线发表于[《J Psychopharmacol》](#)。以下是针对双相障碍急性躁狂发作、急性抑郁发作、长期治疗的治疗建议：

“非适应症用药（off label）”有时会在以下情况中出现。但当对药物单用或合用的安全性及有效性不能确定时，应向专家寻求建议。

残留症状可预测复发（II），故无论在何种发作中，短期治疗的首要目的均为缓解症状。

表1 证据类型说明

证据类型	治疗性研究	观察性研究
I	随机对照试验（RCT）的荟萃分析；至少一项大型、设计良好的RCT，或重复的小型RCTs	大型代表性人群
II	至少一项设计良好的非随机对照试验，至少一项设计良好的准实验性研究	小型、设计良好但样本不一定具备代表性
III	设计良好的非试验性研究，如对照研究、相关性研究、病例研究	非代表性调查；病例报告
IV	专家委员会报告、权威意见或临床经验	

BAP:British Association for Psychopharmacology. 英国精神药理学协会

表2 推荐强度与证据质量的对应

推荐强度	证据质量	符号表示
高质量	多个设计良好的RCTs；两个设计良好的观察性研究	****
中级质量	多个低级RCTs；设计良好的观察性研究	***
低质量	两个低级RCTs；观察性研究	**
极低级质量	三个低级RCTs；低级观察性研究；病例报告	*

上篇：急性躁狂发作

初始治疗选择

大多数躁狂发作患者需要接受短期、适当的药物治疗（I）。多项 RCTs 荟萃分析一致支持，多种药物的治疗是有效的（I）。多项 RCTs 中设置了间接（安慰剂）及直接对比，降低了非盲及偏倚因素对试验结果的干扰。选择用药时应权衡考虑疗效、短期副作用及个体差异带来的不良作用。

目前尚无心理治疗可替代药物作为双相躁狂发作的有效管理策略。

（1） 未接受长期治疗的双相障碍患者

▲ 对于严重躁狂发作，为实现迅速抗躁狂作用，可考虑口服多巴胺受体拮抗剂（****）。临床试验数据表明，氟哌啶醇、奥氮平、利培酮及喹硫平可在短期内有效减轻症状。丙戊酸钠作为治疗选择不良反应风险较小，但是由于其显著致畸及导致胎儿智力发展障碍的风险，不宜用于育龄期妇女。其他用药选择为：阿立哌唑、其他多巴胺拮抗剂和部分激动剂、卡马西平及锂盐。

▲ 当激越患者需注射治疗以控制其行为但不合作时，需遵循既定治疗方案，使用多巴胺拮抗剂/部分激动剂及 GABA 调节剂（苯二氮草类）。但必须使用最低剂量，不可为达到镇静效果而增加多巴胺拮抗剂剂量。

▲ 对病情较轻、无精神病性症状的躁狂或轻躁狂患者，治疗类似于一般躁狂（IV）。为尽快改善过度激越患者的睡眠，可考虑 GABA 调节剂补充治疗（***）。

▲ 治疗选择尽可能考虑到患者先前用药史及个体偏好。

▲ 躁狂发作时，抗抑郁药（即经批准用于治疗单相抑郁的药物）应逐渐减量直至停药（**）。

▲ 若躁狂治疗开始起效，应考虑长期治疗。

（2） 长期治疗中躁狂发作的患者

▲ 若发作是由于目前治疗剂量不足以控制症状引起的，保证当前治疗达到可耐受最高剂量。对于多巴胺拮抗剂/部分激动剂及丙戊酸钠，增加剂量可有效控制躁狂症状（IV）。

▲ 使用锂盐时，应检查血清锂浓度是否在正常范围内；在正常范围内（0.6-0.8mmol/L）应尽量保证处于较高浓度；血清锂浓度处于 0.8-1.0mmol/L 时，疗效可能更为显著，但长期治疗可能对患者伤害较大（I）。

▲ 若患者接受锂盐治疗，考虑增加多巴胺拮抗剂/部分激动剂或丙戊酸钠（****）。通常首次发作与长期治疗中的发作应遵循相同治疗原则。

▲ 若此次发作是由于治疗依从性差引起的，确认原因并提供适当干预。例如，若依从性差与不良反应有关，如副作用与剂量有关则考虑减少剂量，或替换为耐受性更佳的药物；若依从性差与耐受性无关，为患者故意为之，那么需避免长期使用锂盐，其停药时具有躁狂及抑郁发作风险（I）。

（3） 一线药物最佳剂量仍无法有效缓解症状和/或躁狂非常严重时，增加另一种药物

▲ 考虑将多巴胺拮抗剂/部分激动剂与锂盐或丙戊酸盐合用（****）。

▲ 难治性躁狂时可考虑使用氯氮平（**）

▲ 当患者躁狂非常严重或为难治性时，可考虑电休克疗法（ECT），特别是有意愿使用 ECT 及处于妊娠期间的躁狂患者（***）。

（4） 有混合性特征的躁狂及轻躁狂发作

▲ DSM-5 提倡识别躁狂发作的混合性特征，而不是识别“混合性发作（DSM-IV中定义）”。治疗作用尚不确定。对现有混合性发作试验的分析数据显示，应当采取和躁狂类似的治疗方法（I）。

（5） 评估物质使用障碍对躁狂/轻躁狂的影响，考虑是否需要医疗干预

（6） 短期治疗停药

▲ 停止用药时应顾及到长期维持治疗的需要。许多对于躁狂治疗有效的药物同时被证明可有效预防复发（I）。

▲ 只有在症状充分缓解后，才可进行药物减量或停药（至少在 4 周内逐渐减量）（IV）。症状缓解通常发生于 3 个月内（I），但心境稳定可能需要 6 个月或更长时间才可达到。

▲ 任何用于改善睡眠或镇静作用的辅助治疗药物，在症状改善后应尽快停药。

中篇：急性抑郁发作

现有 RCT 荟萃分析结果表明，药理作用及疗效不同的药物颇多，临床中较难对抗抑郁药（即药物对单相抑郁发作有效）做出选择（IV）。

多数证据关注于双相 I 型障碍，但理论上可推及双相 II 型。

（1） 未接受长期治疗的双相障碍患者

▲ 考虑喹硫平、鲁拉西酮、奥氮平（***）。多巴胺抑制剂具有抗躁治疗优势（I）。

▲ 抗抑郁药效果尚未在双相障碍中得到充分研究。只有氟西汀及奥氮平联合使用已被确认有效（***）。其他抗抑郁药在双相障碍中的使用通常基于已被确认在单相抑郁中有效。对于存在躁狂史的患者，使用抗抑郁药应考虑联合抗躁狂用药（如多巴胺拮抗剂、锂盐、丙戊酸钠）。

▲ 首次拉莫三嗪治疗应滴定增量，通常作为预防躁狂复发的联合用药（****）。

▲ 对于存在高自杀风险、难治性抑郁、精神病性抑郁、严重孕期抑郁或存在生命危险的患者，考虑使用 ECT（***）。减停有可能升高抽搐阈值的药物。由于在精神卫生法规范畴内经常出现未经患者同意使用 ECT，应尽量减轻患者对此的恐惧。

▲ 一旦抑郁症状有所减轻，考虑锂盐治疗，特别是作为长期治疗用药（**）。

▲ 必要时考虑家庭治疗、认知行为治疗或人际关系疗法作为辅助治疗，可缩短急性抑郁发作时间（**）。

（2） 长期治疗中患者的抑郁发作

▲ 确保当前用药（如锂盐、丙戊酸钠、多巴胺拮抗剂/部分激动剂）剂量和/或血浆锂盐浓度在起效范围内，以有效预防患者的躁狂复发。若剂量不足应及时调整。

▲ 若患者对最佳长期治疗方案应答不佳，特别是抑郁症状明显时，考虑上述初始治疗方法。并参考下文难治性抑郁。

（3） 抑郁发作的用药选择

▲ 目前很难根据已有的 RCTs 证据做出治疗选择（IV）。目前的荟萃分析结果并不可靠，药物排名受纳入标准影响较大，且不同对比设置的试验结果并不一致。

▲ 抑郁治疗中存在转躁及情绪不稳风险（I）。虽然双相障碍本身病程就有此特点，但抗抑郁药单一治疗可能增加风险。双重单胺再摄取抑制剂（文拉法辛、度洛西汀、阿米替林及丙咪嗪（II））比单一单胺再摄取抑制剂（特别是 SSRIs）造成转躁的风险更大（II）。

▲ 抗抑郁药与抗躁狂药联合使用时不易引发躁狂（I）。

▲ 对于双相 II 型障碍，抗抑郁药单药治疗时，任何剂量增加均应滴定增量，密切留意包括轻躁狂、激越混合状态在内的副作用，且采取早期管理（IV）。

▲ 与抗抑郁药的广泛应用相反，数据表明拉莫三嗪使用量不足，鉴于其对双相 I 型及 II 型的疗效。

▲ 若双相障碍中的抑郁发作治疗已起效，应考虑长期治疗。

（4） 症状充分缓解后应逐渐减量停药（IV）

▲ 双相障碍中的抑郁发作一般比单相抑郁时间短（I）；由于疗效维持时间的证据尚不足，减停抗抑郁药的时间至少为缓解后 12 周（*）。

▲ 若患者停药时出现复发，抗抑郁药长期治疗是合理的（IV）。

（5） 难治性抑郁治疗

▲ 双相障碍患者的抑郁可表现出相对或明显的难治性（I）。表现为不仅抗抑郁药，且喹硫平、奥氮平、鲁拉西酮及拉莫三嗪单用及合用均无应答。对此类顽固型双相患者的研究目前非常有限。ECT 是一种治疗选择（***）。在有证据支持的双相障碍治疗方案均无效时，可参考单相抑郁患者的治疗策略（见 BAP 抗抑郁药使用指南：初始治疗失败时的管理）。充分抗躁治疗（锂盐、丙戊酸钠、多巴胺拮抗剂/部分激动剂）是必需的。

▲ 极少证据支持单独采用心理治疗（无药物治疗）对双相障碍急性抑郁发作有效。

▲ 推荐单独心理治疗的研究极为罕见，且一般为极低级质量（*）。尚需更多证据证明其有效性（IV）。

下篇：长期治疗

（1） 预防新的发作

▲ 严重躁狂发作后（即诊断为双相 I 型障碍）应考虑长期治疗（***）。

▲ 但若无明确需要，持续治疗效果可能并不好（I）。考虑内涵更广的治疗策略，提高心理教育、治疗动机及家庭支持，特别是在疾病的早期阶段，重视促进行为改善及服药依从性（***）。

▲ 当患者已治疗数年且保持良好，应建议继续治疗，因为复发风险依然较高（***）。

▲ 根据临床试验药物有效性证据的累积，双相 I 型及 II 型的治疗策略应相应采取调整（**）。

（2） 长期治疗方案

▲ 为防止复发，目前首选策略是持续口服用药，而非断续用药。目前关于复发的 RCTs 荟萃分析显示，若干不同药理作用及疗效的药物可预防躁狂复发：锂盐、奥氮平、喹硫平、利培酮长效针剂（long-acting injection, LAI）及丙戊酸钠（轻微有效）。有说服力的证据显示只有拉莫三嗪、锂盐及喹硫平可预防抑郁复发。鲁拉西酮也可预防抑郁复发。

▲ 虽然有试验样本量缺陷，但 RCTs 数据有力证明了锂盐可预防 6 个月后的复发，尽管用药当时可能对患者并无显著效用（I）。

▲ 目前研究证据多针对双相 I 型患者，但理论上可推及双相 II 型（IV）。

▲ 短期附加用药（如 GABA 调节剂、多巴胺拮抗剂/部分激动剂）是必需的，当急性应激源即将/已经存在、复发早期症状（特别是失眠）出现、焦虑明显时（IV）。考虑以上用药，并向患者解释原因及用法（*）。更高剂量的长期治疗也被证实有效，可替代短期附加用药（*）。

▲ 由于尚无最佳长期治疗策略，应鼓励医生及患者积极参与临床试验以解答关键治疗问题。

（3） 长期用药选择

▲ 除针对预防复发的 RCTs 外，自然研究对比了 4 年内是否接受治疗的患者的住院率，强有力的证据表明在疗效上（I）：

锂盐 > 丙戊酸盐 > 奥氮平 > 拉莫三嗪 > 喹硫平 > 卡马西平

▲ 考虑锂盐作为初始单一用药（****）。

▲ 锂盐单一用药可有效对抗躁狂、抑郁及混合复发（I），较其他药可更好地预防首次复发（I），且长期暴露风险的已有研究证据较充分（I）。RCTs 表明，锂盐与双相障碍患者的自杀风险降低有关，观察性研究表明其与自伤及自杀风险降低有关（I）。

▲ 锂盐治疗中的生化监测，包括血浆锂盐浓度，是治疗的标准程序。治疗剂量范围为 0.6-0.8mmol/L。锂盐浓度高于 0.8mmol/L 时可增高肾脏损伤风险，尤其对于女性（I）。

▲ 英国国家优化卫生与保健研究所(NICE)推荐在锂盐治疗首年，每三个月检测一次血浆锂盐浓度，此后每 6 个月检测一次。

▲ 当锂盐治疗无效、耐受不良或患者依从性差时，考虑其他方案：丙戊酸盐、多巴胺拮抗剂/部分激动剂（****）。

▲ 丙戊酸盐通常被视为与锂盐具有同等效用的“心境稳定剂（mood stabilizer）”。尽管基于 RCTs 的证据较弱，但设计良好的自然研究数据支持其优于其他方案（I）。用于妇女时的安全问题应被关注。

▲ 试验中患者对特定药物的良好应答，可为该药物的长期治疗提供附加证据。对于某一特定患者，若某一药物在最近一次躁狂或抑郁发作中达到有效缓解，那么可作为其长期单一用药的依据（IV）。考虑到短期治疗有效性，多巴胺拮抗剂可作为优先选择；锂盐也应考虑优先使用（IV）。

▲ 卡马西平在维持治疗效果上逊于锂盐，但可用于锂盐效果不佳，特别是躁狂发作模式不典型的患者（II）。它的作用似乎专门针对躁狂复发（I）。但应重视其药物相互作用。奥卡西平潜在的相互作用较小，可考虑作为其联合用药（I）。

▲ 预防躁狂反复发作时可考虑长效制剂（**）。已有多种 LAI 多巴胺拮抗剂/部分激动剂，包括癸酸氟非那嗪、癸酸氟哌啶醇、双羟萘酸奥氮平、利培酮微球、棕榈酸帕里哌酮、阿立哌唑水合物。其中仅有利培酮具备 RCT 证据支持（II），使用其它制剂前需经口服起效或具有多巴胺拮抗剂/部分激动剂的同类效果（IV）。

▲ 拉莫三嗪及喹硫平可考虑作为双相 II 型障碍单一用药（***）。对双相 I 型障碍，长期治疗时拉莫三嗪常考虑与抗躁药物共同使用（IV）。

（4） 若患者对单一用药应答不佳，持续存在阈下抑郁症状或复发，考虑在长期治疗中联合用药。

▲ 当疾病主要负担为躁狂时，合理选择是联合使用两种抗躁狂药物（如锂盐、丙戊酸盐、多巴胺抑制剂、多巴胺部分激动剂）（IV）。当主要负担为抑郁时，可在锂盐、拉莫三嗪、喹硫平、鲁拉西酮或奥氮平中选择联合用药（IV）。

▲ 抗抑郁药在长期治疗中的效果并未在对照试验中被证实，但对于少部分患者它们确实有效（**）。

▲ 若奥氮平在难治性躁狂中起效，可考虑持续使用（**）。

▲ 对所有口服药均应答不佳、急性发作时对 ECT 应答良好的患者，可考虑持续使用 ECT（*）。

▲ 考虑辅助心理治疗以改善阈下症状（**）。

（5） 快速循环型在长期治疗中的问题

▲ 某些特征或条件可能导致循环型，如甲状腺功能减退及物质使用障碍（**）。

▲ 逐渐减量并停用可能导致循环型的抗抑郁药（*）。

▲ 尚无针对快速循环型的特效药。由于双相障碍的高致残性，患者常需联合用药。通过纵向观察心境状态，评估药物抗循环型发作效果六个月以上，果断停用其中未起效的药物，避免非必需用药。

(6) 长期治疗的终止。停药后，**复发风险可持续数年存在**

▲ 考虑停止治疗时，应评估未来潜在风险并告知患者。

▲ 任何药物停药时，应在不低于 4 周内逐渐减量，时间越长越好。早期躁狂复发是突然停用锂盐的早期风险（I）。

▲ 停用药物不意味着停止医疗；停药后短期医疗监测仍需进行，并设定计划以识别及治疗具有未来复发风险的患者。

(7) 特定的心理社会学干预

▲ 心理社会学干预可提高疗效、减轻阈下症状、降低复发风险（II）。心理教育是良好临床实践的组成部分，没有它临床沟通就无法起效；这在临床试验中已被证实（****）。

▲ 多种疗法（家庭集中疗法、认知行为疗法、人际社会关系疗法）对预防复发的作用已被研究。它们之间及与心理教育之间存在许多重叠。心理干预在患者病程早期效果更好（I）。

▲ 存在功能受损的双相障碍患者，可接受认知及功能纠正训练（II）。

指南下载页：[2016 BAP 循证指南：双相情感障碍的治疗](#)