



# Модуль 1

## Биполярное расстройство I типа

# Задачи обучения

- В конце данной презентации участники должны уметь:
  - Понимать сложность такого заболевания, как биполярное расстройство I типа
  - Распознавать факторы, приводящие к ошибкам в постановке диагноза
  - Хорошо разбираться в трудностях, возникающих при распознавании различных типов маний
  - Распознавать заболевания, коморбидные биполярному расстройству I типа
  - Объяснить доступные варианты лечения для больных с биполярным расстройством I типа

# Эпизод мании согласно DSM-IV

- Аномальное и стойкое **повышение фона настроения, чрезмерная общительность или раздражительность**, наблюдающиеся, по крайней мере, в течение **1-ой недели** (или любой продолжительности, если необходима **госпитализация**)
- Присутствие, по крайней мере, **3-х (4-х если есть раздражительность)** следующих симптомов:
  - Завышенная самооценка или идеи величия
  - Сниженная потребность во сне
  - Чрезмерная, чем обычно, разговорчивость
  - Полет идей *или* скачка мыслей
  - Отвлекаемость
  - Повышение активности *или* психомоторное возбуждение
  - Чрезмерное вовлечение в деятельность, доставляющую удовольствие – потенциально чреватое печальными последствиями
- **Выраженное нарушение профессиональной или социальной деятельности или появление сопутствующих психотических симптомов**

# Смешанные эпизоды согласно DSM-IV

- Критерии удовлетворяют требованиям **КАК маниакального, ТАК и депрессивного эпизода** (кроме продолжительности) практически каждый день в течение, по крайней мере, **1 недели**
- **Выраженное нарушение профессиональной или социальной деятельности или госпитализация в целях предотвращения причинения вреда себе или окружающим, либо появление психотических симптомов**
- Симптомы не обусловлены непосредственным физиологическим воздействием какого-либо вещества (например, приемом наркотика, лекарственного препарата или иного лечения) или соматическим состоянием (например, гипертиреозом)

# Различия между ICD-10 и DSM-IV

## ICD-10

- Биполярное расстройство I типа характеризуется, по крайней мере, двумя эпизодами расстройства настроения, одним из которых должна быть мания (или гипомания)

## DSM-IV

- Биполярное расстройство I типа характеризуется развитием, по крайней мере, одного маниакального или смешанного маниакального эпизода и обычно эпизодов большой депрессии



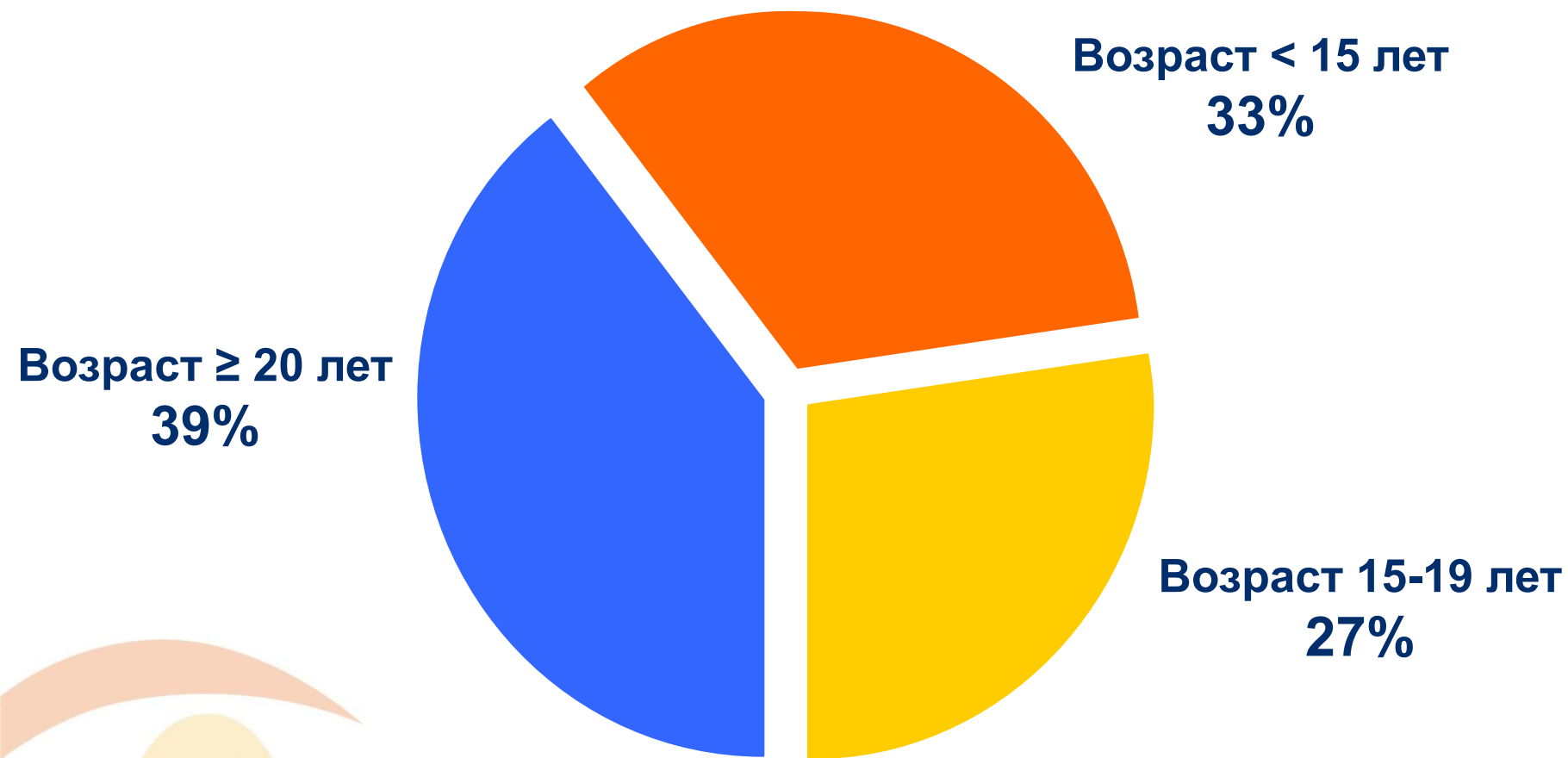
Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

**Э п и д е м и о л о г и я**  
**И**  
**т е ч е н и е б о л е з н и**

# Распространенность биполярного расстройства I и II типа

- В течение жизни 3.9% +/-0.2
- В течение 12 месяцев 2.6% +/-0.2
- Более высокий коэффициент коморбидности, чем у любого иного расстройства по Оси I
- Доля больных биполярным расстройством, классифицируемых как тяжелые, выше, чем при любом ином расстройстве по Оси I

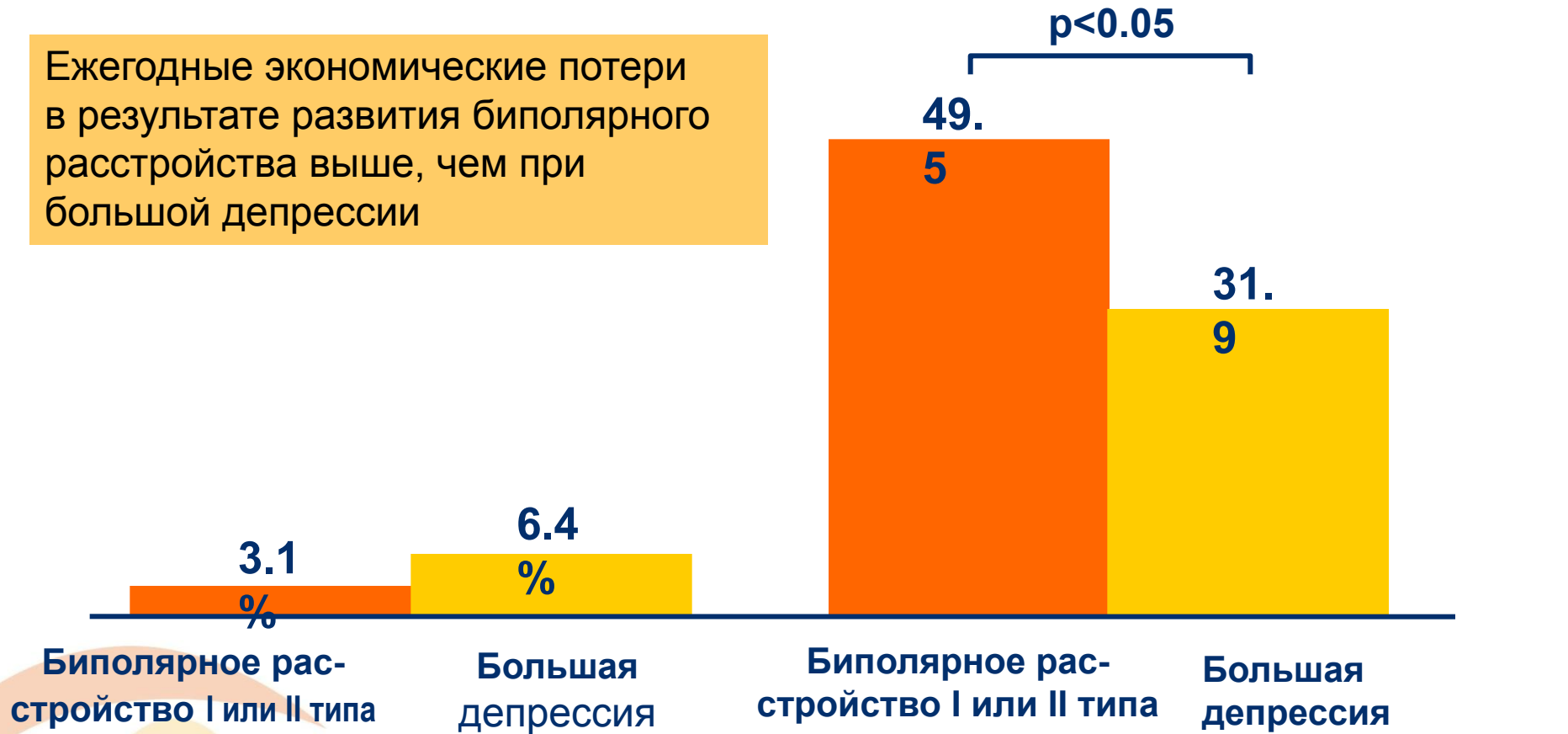
# Возрастной период, в котором симптомы биполярного расстройства становятся проблемой





# Распространенность и влияние биполярного расстройства на трудовые потери (NCS-R)

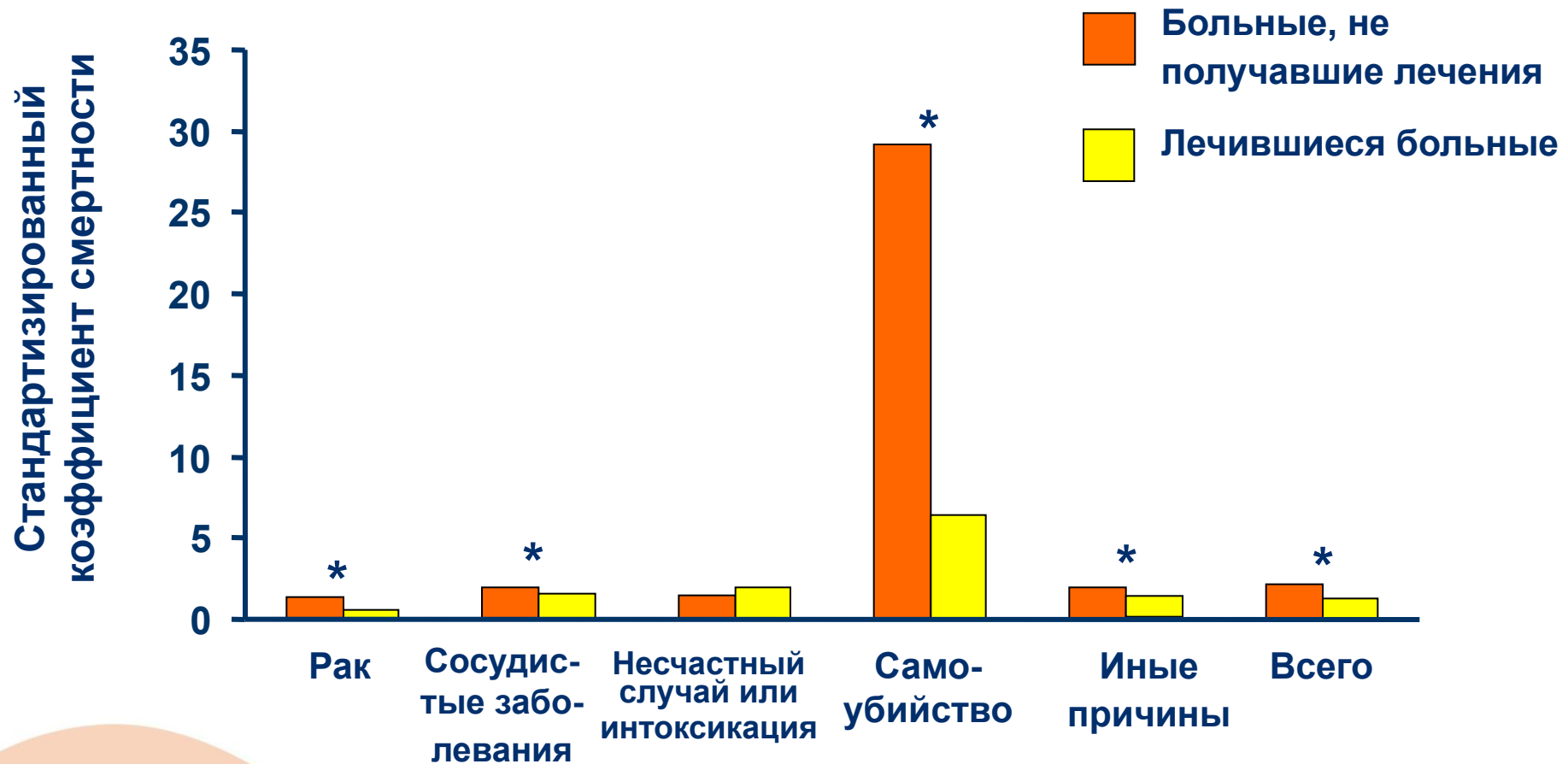
Ежегодные экономические потери в результате развития биполярного расстройства выше, чем при большой депрессии



Распространенность  
среди работающих

Ежегодные трудовые потери на 1-го работника

# Смертность при биполярном расстройстве



220 стационарных больных биполярным расстройством, которые прослеживались катamnестически в течение 22 или более лет

\* $p < 0,001$  в сравнении с больными, получавшими лечение



# Диагностические соображения



# Частота и тяжесть специфических симптомов при мании

Симптом	Частота (%) <sup>1</sup>	Средний балл <sup>2</sup>
Речевой напор	98	2.65
Гиперактивность	87	2.8
Уменьшенная потребность во сне	81	-
Раздражительность	80	-
Идеи величия	78	2.1
Депрессия	72	-
Скачка мыслей	71	1.95
Отвлекаемость	71	-
Поблудность	69	-

1. Goodwin FK, Jamison KR. 1990 *Manic-Depressive Illness*. Oxford: Oxford University Press Inc, New York, NY: 227-244

2. Bowden CL. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1501-1510

# Почему так трудно распознать биполярное расстройство?

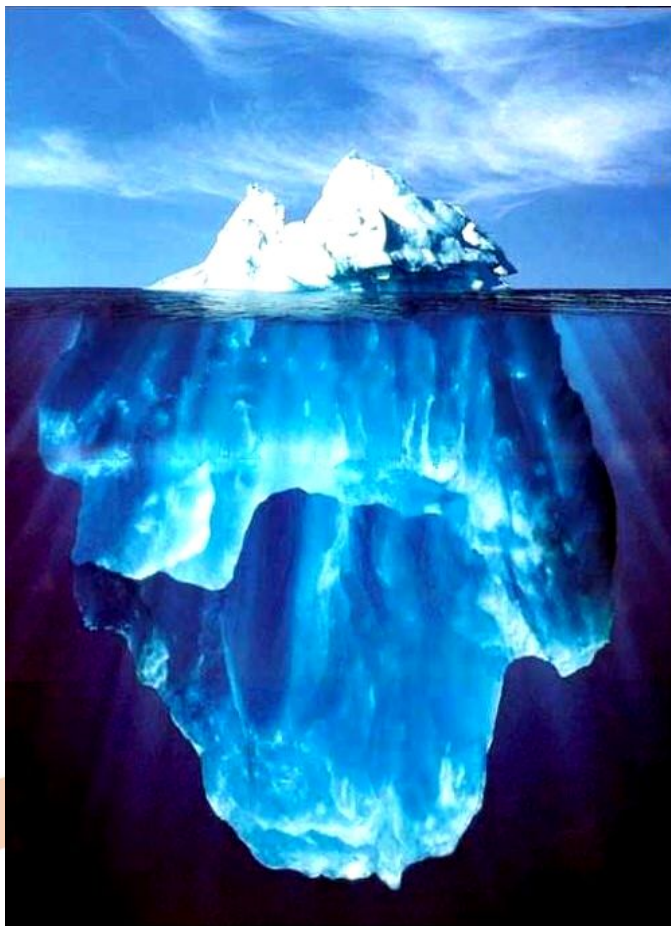
*В каком виде больные предстают перед медицинскими работниками, которые должны оказать им помощь*

- Депрессивными
- Тревожными
- С колебания настроения
- С бессонницей
- С раздражительностью
- С упадком сил/усталостью
- С неспособностью сосредоточиться
- Злоупотребляющими алкогольными напитками
- Применяющими наркотики
- Имеющими проблемы с законом
- С проблемами в межличностных отношениях
- С проблемами контроля импульсов
- С отсутствием жалоб

# Вопросник по расстройствам настроения

- Был ли когда-либо период в вашей жизни, когда вы чувствовали себя не так, как обычно и:
  - Вы чувствовали себя так хорошо или вели себя так энергично, что окружающим казалось, что вы не совсем нормальны, или вы были настолько энергичны, что попали в беду?
  - Вы были так раздражительны, что кричали на окружающих или вступали в драку или спор?
  - Вы чувствовали себя значительно увереннее, чем обычно?
  - Вы спали значительно меньше обычного и чувствовали, что вам этого достаточно?
  - Вы были значительно разговорчивее или говорили значительно быстрее, чем обычно?
  - Мысли проносились в вашей голове или вы не могли упорядочить свое мышление

# Биполярное расстройство: плохо распознаваемое расстройство настроения



- **80% больных,** прошедших скрининг и диагностированных как страдающие биполярным расстройством\* при помощи Вопросника по расстройствам настроения (MDQ), не имели раньше диагноза биполярное расстройство

\*тип I или тип II

# Предшествующие диагнозы у больных с биполярным расстройством

- Депрессия 60%
- Тревожное расстройство 26%
- Шизофрения 18%
- Расстройство личности 17%
- Злоупотребление наркотиками 14%
- Шизо–аффективное расстройство 11%





# **Клинические параметры мании и коморбидных расстройств**

# Подтипы мании в острой фазе

- Существует 4 клинически значимых подтипа мании в острой фазе
- Пол, суицидальность и исход лечения различаются между подтипами

## Чистая мания

## Гневливая (агрессивная) мания

- Раздражительность, агрессия
- Мания
- Эмоциональная лабильность/возбуждение

## Психотическая мания

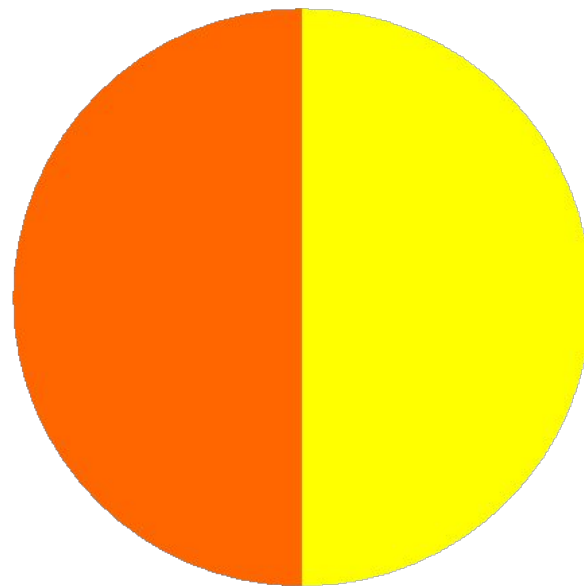
- Психоз
- Эмоциональная лабильность/возбуждение

## Смешанная мания

- Депрессивное настроение
- Психомоторная/идеаторная заторможенность
- Эмоциональная лабильность/возбуждение

# Частота чистой и психотической мании во французской когорте 1090 больных манией

Психотическая мания  
50%

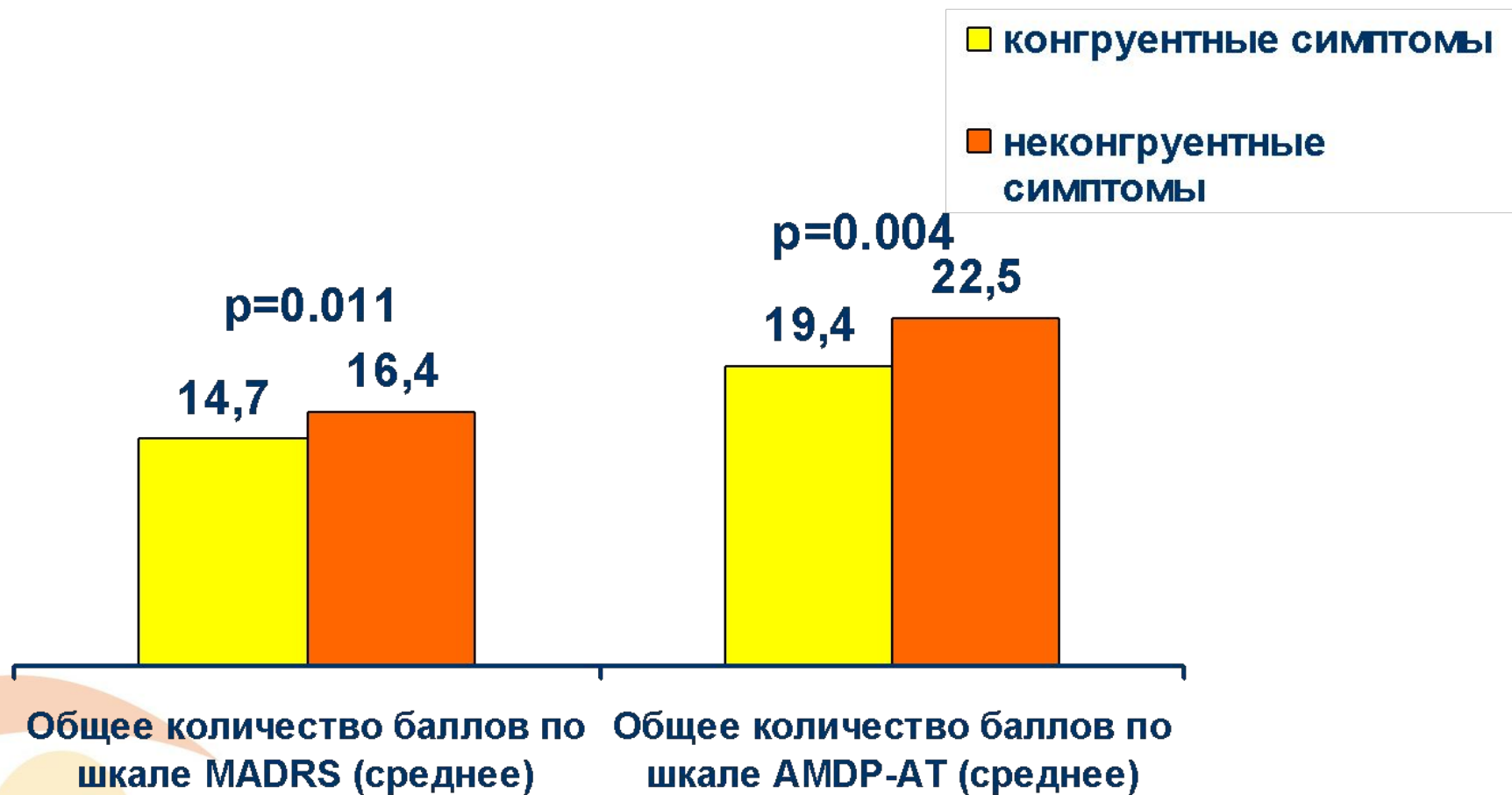


Чистая мания  
50%

33.4% с конгруэнтными настроению симптомами

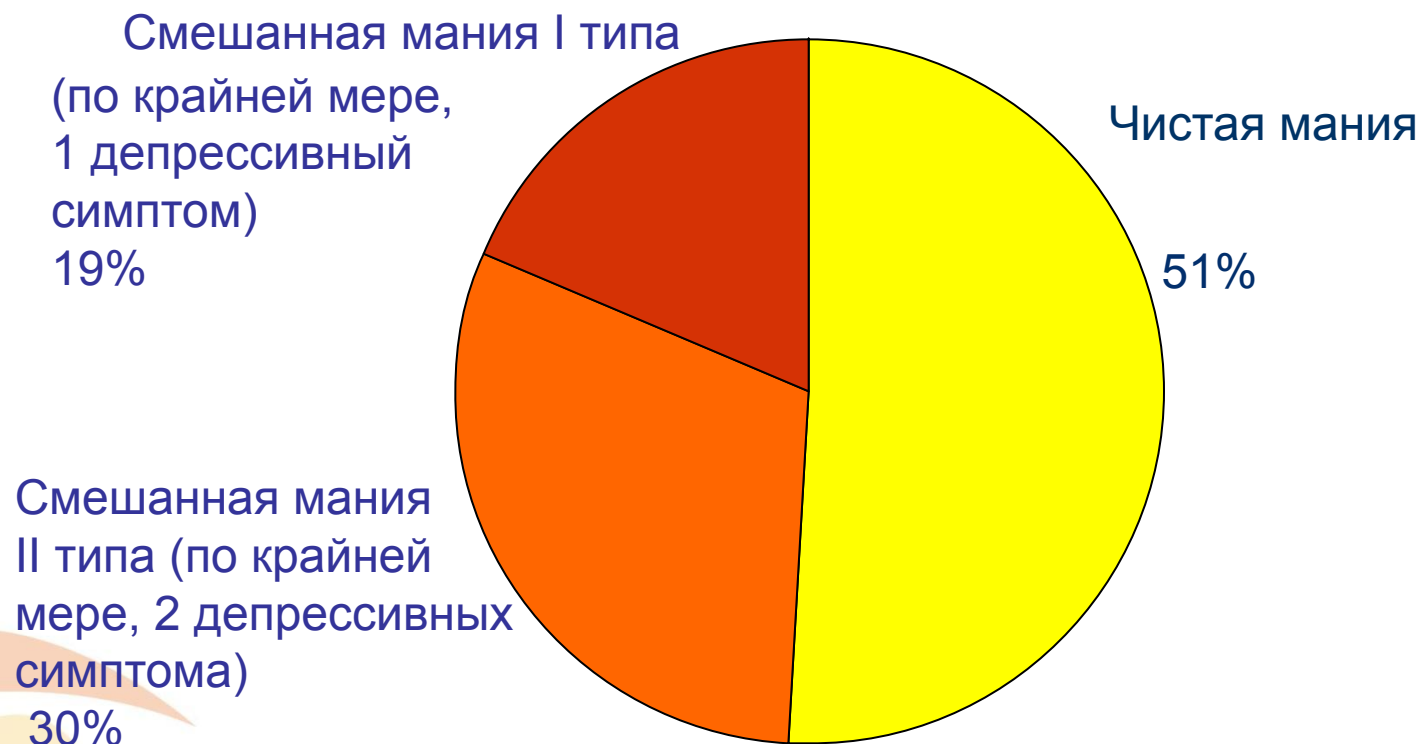
16,5% с неконгруэнтными настроению симптомами

# Депрессия и тревога особенно часты при психотической мании с неконгруэнтными настроению симптомами

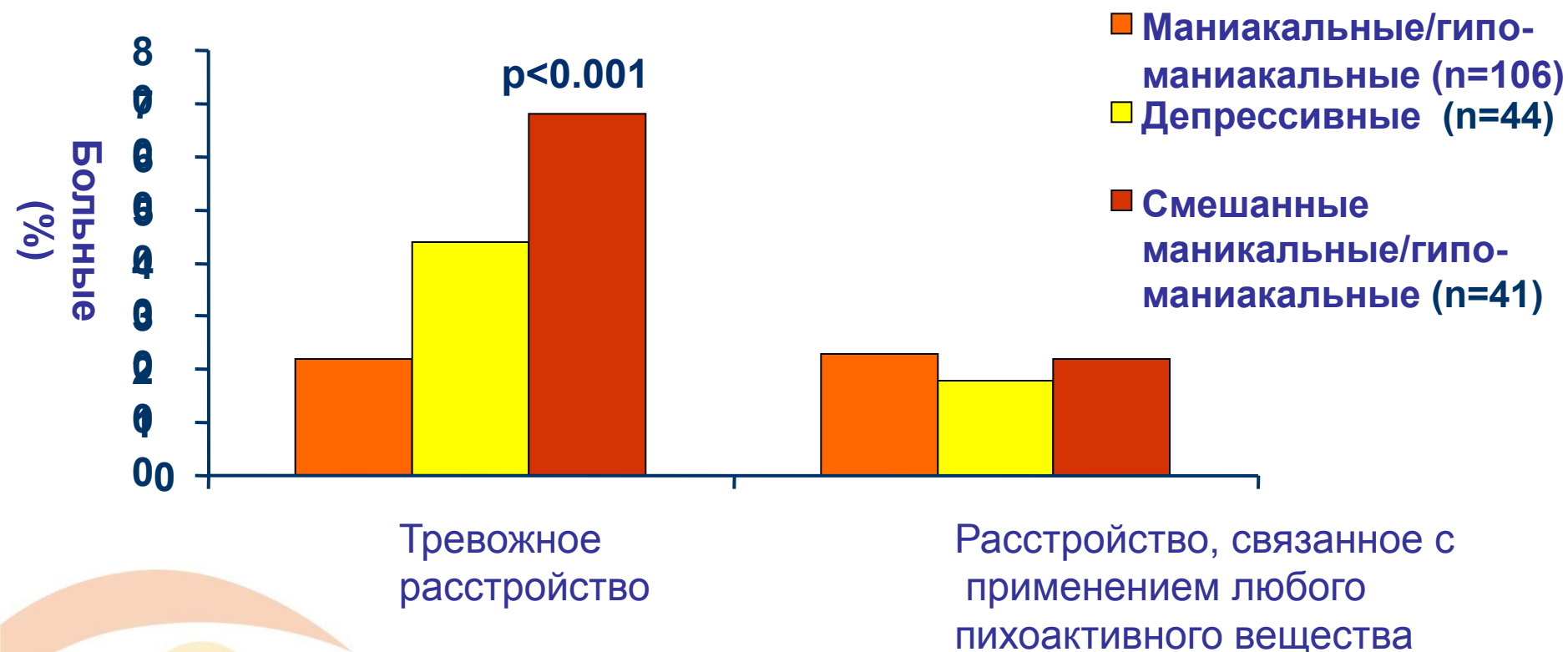


AMDP-AT, Association for Methodology and Documentation in Psychiatry  
MADRS, Montgomery Åsberg Depression Rating Scale  
Azorin JM, et al. J Affect Disord 2006;96:215-223

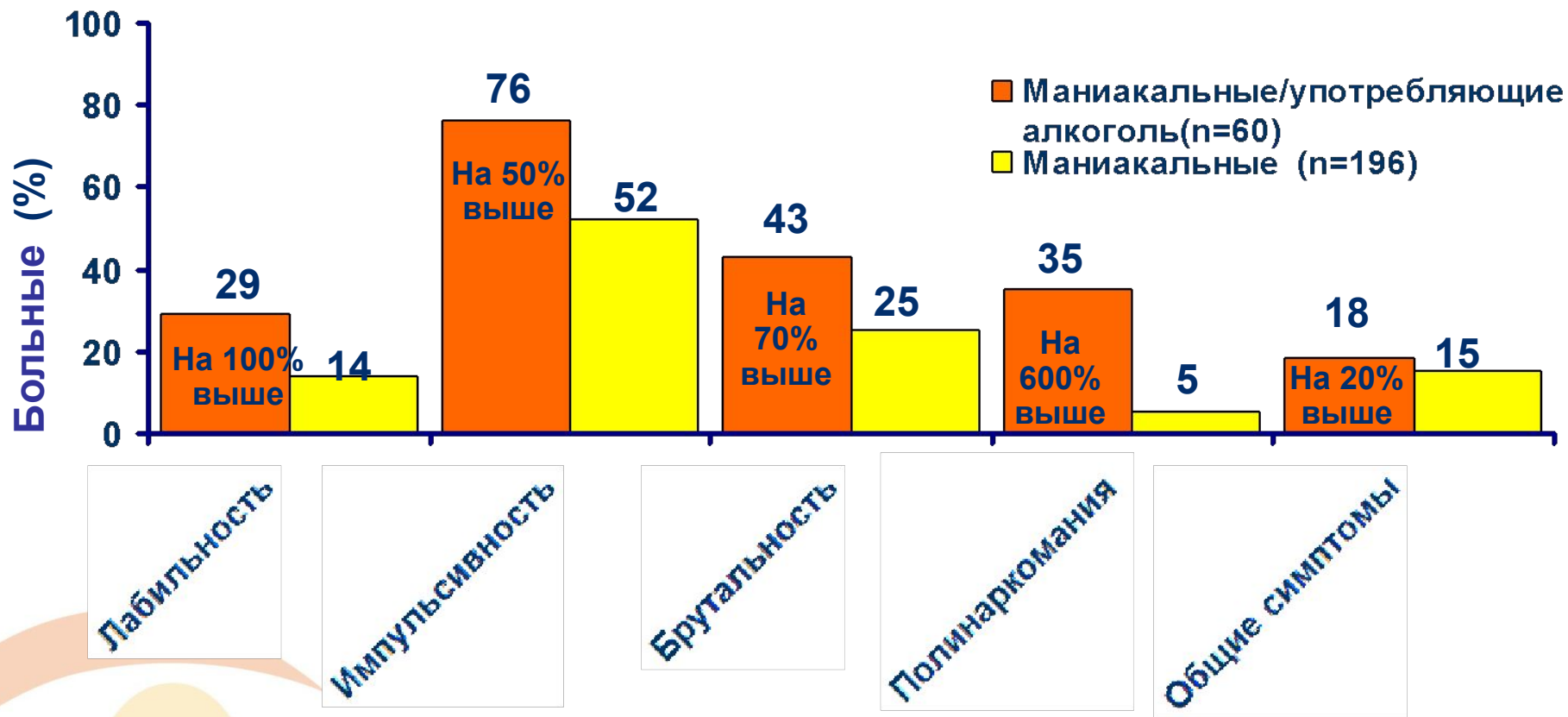
# Частота чистой и смешанной мании согласно количеству связанных с ними депрессивных симптомов



# Тревожные расстройства наиболее часто присутствуют при смешанной мании

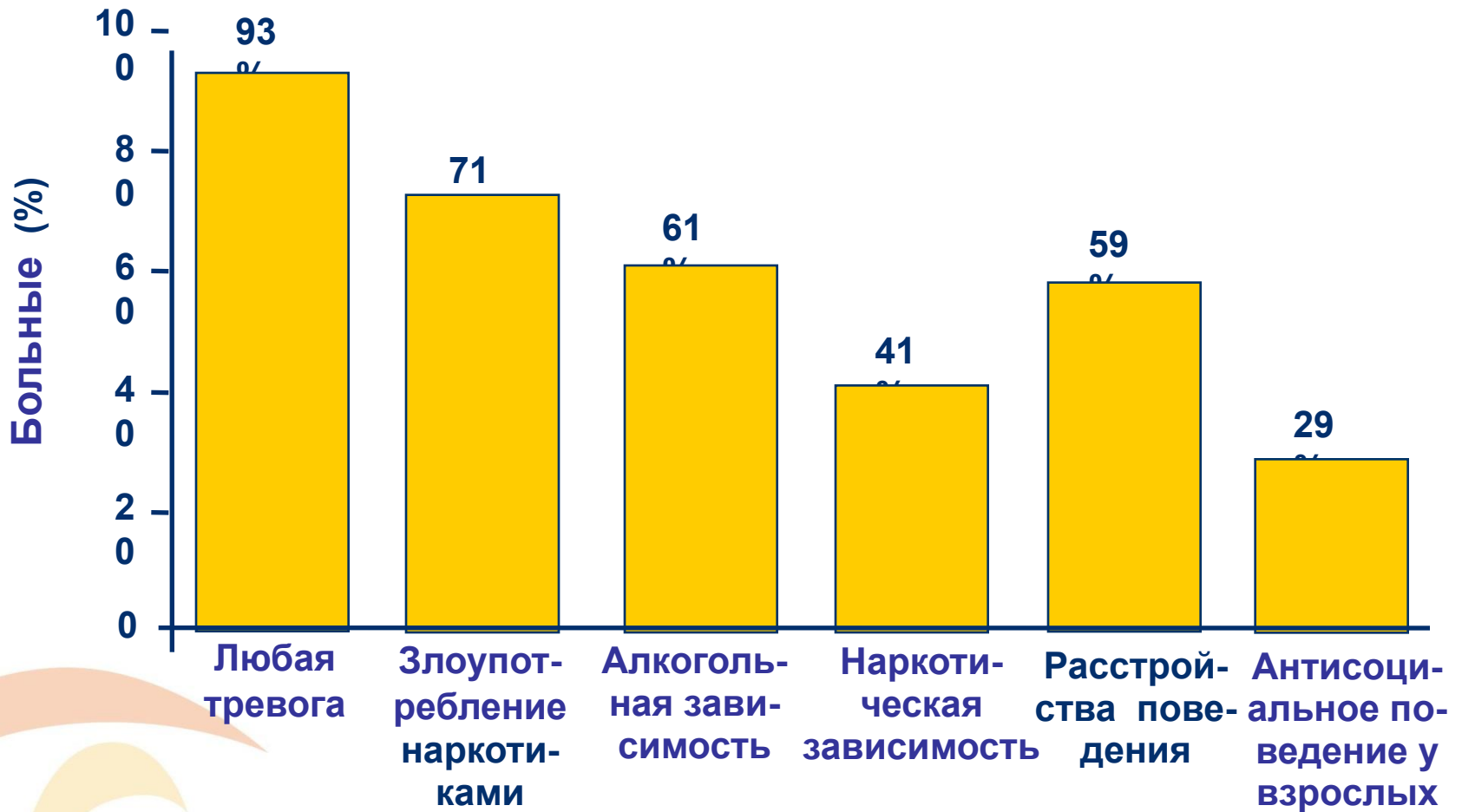


# Влияние сопутствующего употребления алкоголя на выраженность различных симптомов при острой мании



У маниакальных больных, употребляющих алкоголь, выраженность симптоматики выше, чем у чисто маниакальных больных

# Психиатрическая коморбидность





# Соматическая коморбидность

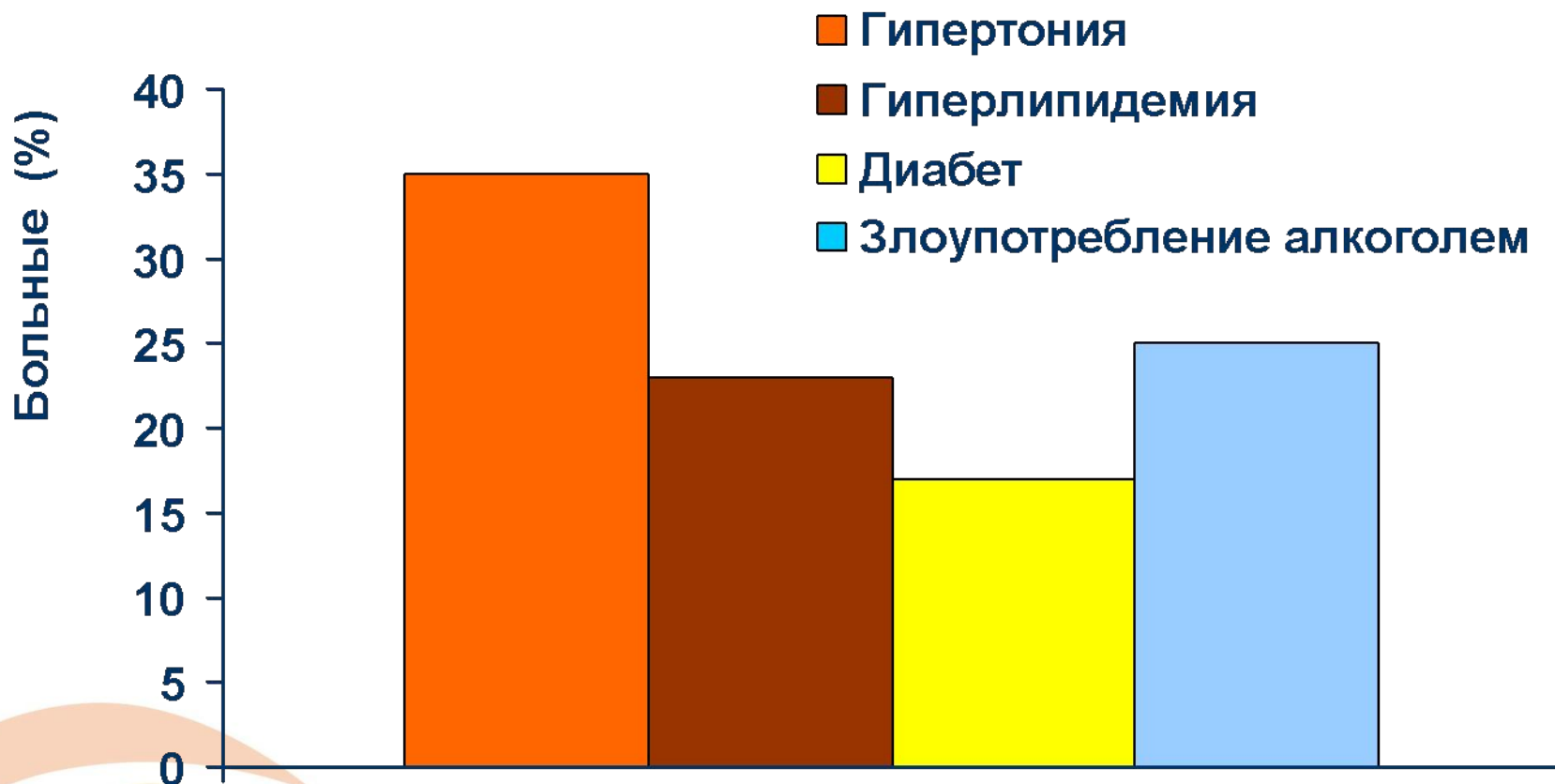
- Соматические состояния:
  - часто коморбидны биполярному расстройству: 1 (мигрень, заболевания щитовидной железы, ожирение, диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания)
  - СВЯЗАНЫ: 2,3
    - с более тяжелым течением заболевания
    - с плохим прогнозом и исходом заболевания
    - с частым обращением за медицинской помощью
- Биполярное расстройство связано с увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых видов рака

<sup>1</sup>McElroy SL. J Clin Psychiatry 2004;65(S15):35-44

<sup>2</sup>McIntyre RS, et al. Psychiatr Serv 2006;57:1140-1144

<sup>3</sup>Thompson WK, et al. J Clin Psychiatry 2006;67:783-788

# Бремя соматической коморбидности при биполярном расстройстве





# Случаи, при которых диагностика затруднена

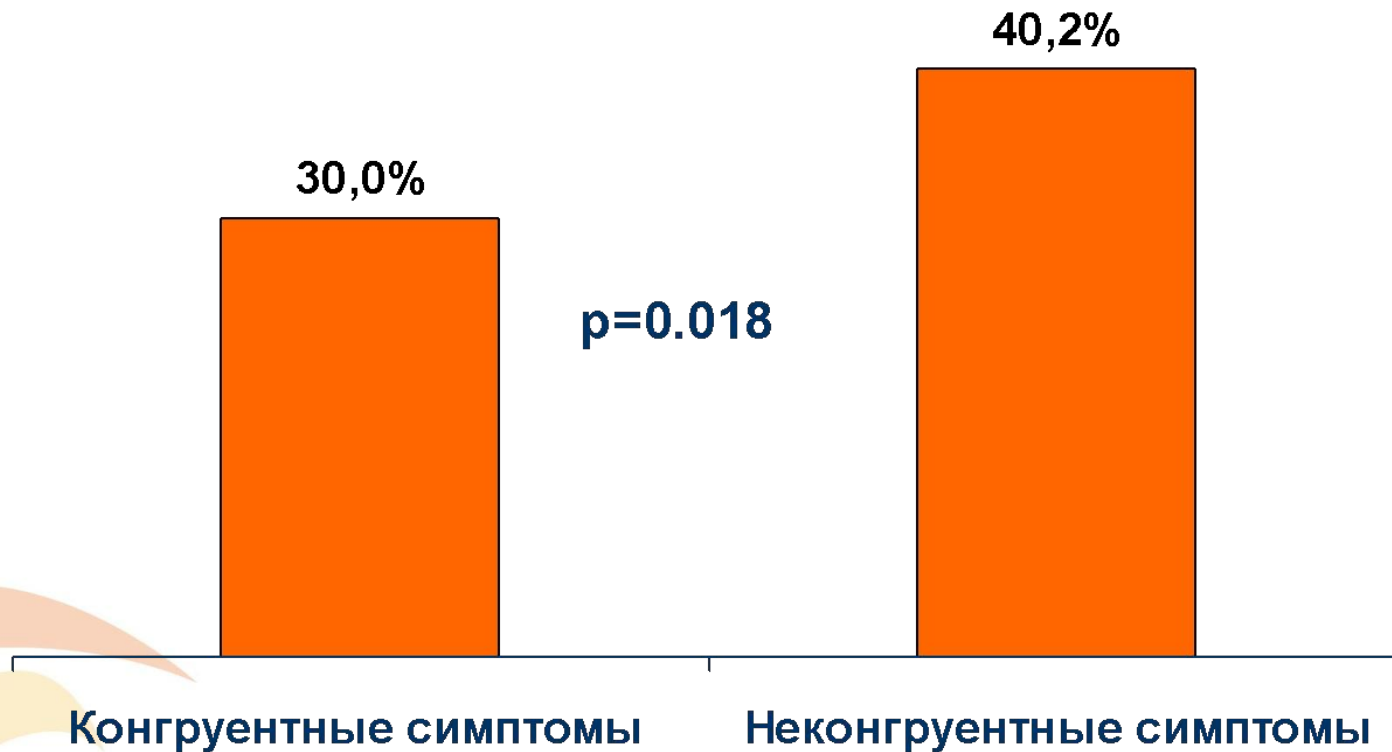


# Факторный анализ при маниакальных расстройствах

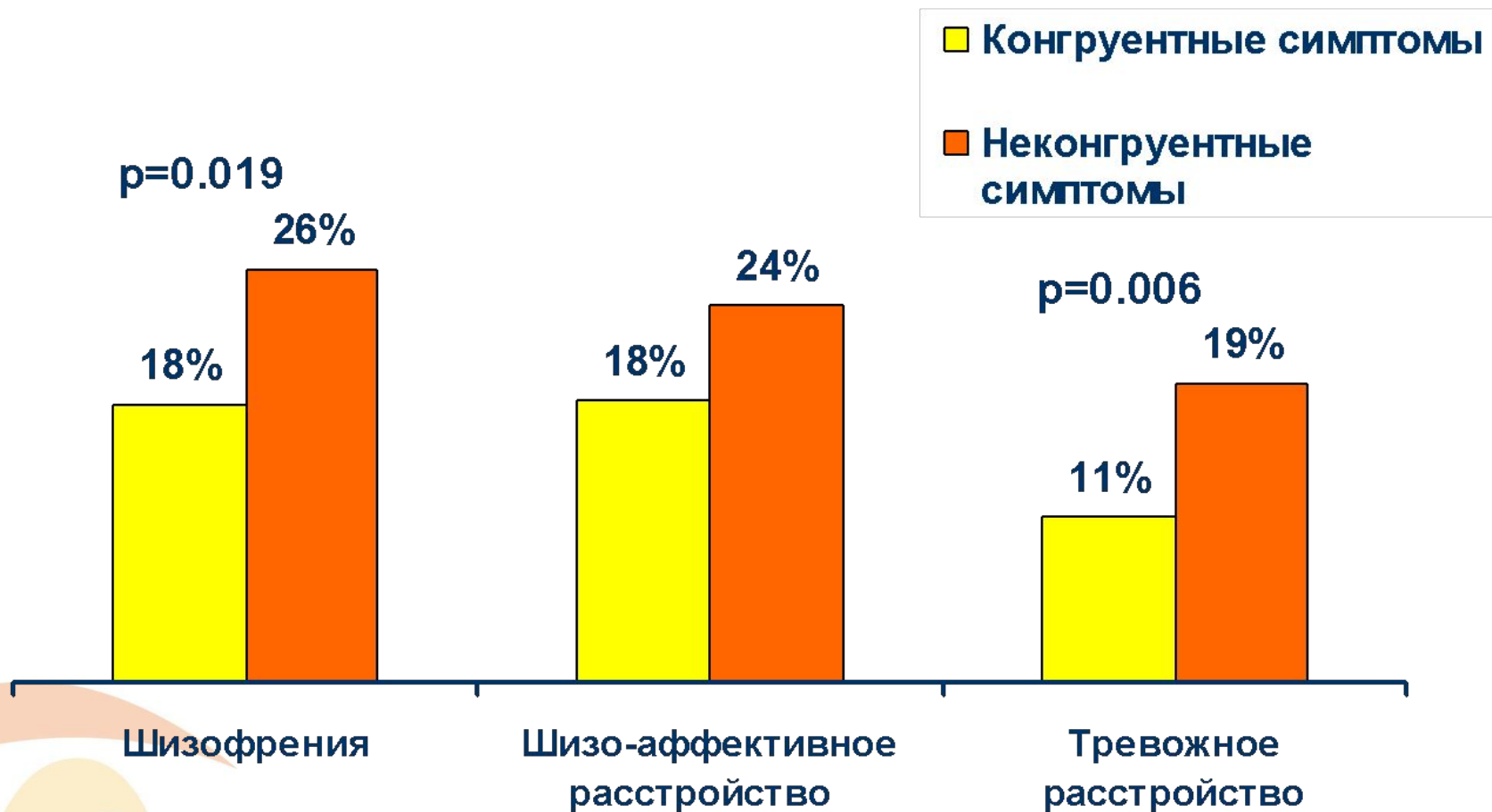
- **5 факторов по F.Cassidy:**
  1. Депрессивное настроение, плюс тревога и чувство вины
  2. Гиперактивность, скачка мыслей, речевой напор
  3. **Психоз: бред, подозрительность, снижение критики**
  4. Приподнятый фон настроения, идеи величия, гиперсексуальность
  5. Раздражительность
- **6 факторов по A.C.Swann:**
  - Сходные с факторами по F.Cassidy с добавлением импульсивности

# Задержка при диагностике психотической мании с конгруэнтными настроению симптомами в сравнении с психотической манией с неконгруэнтными настроению симптомами

Больные с задержкой в установлении правильного диагноза  $\geq 5$  лет (%)



# Предшествующие диагнозы при психотической мании с конгруэнтными настроению симптомами в сравнении с психотической манией с неконгруэнтными симптомами



# Задержка при диагностике чистой и смешанной мании

Больные с задержкой в установлении правильного диагноза  $\geq 5$  лет (%)



# Предшествующие диагнозы при смешанной мании

Предшествующие диагнозы у больных с депрессивной манией ( $\geq 2$ -х депрессивных симптомов)







Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

# Клинические случаи



# Задержка в постановке диагноза биполярного расстройства

- С возраста 11-ти лет: астения, социальная устраниенность, пессимизм и тревога, включая панические атаки и умеренная бессонница
- При назначении психиатром флуоксетина с 15-летнего возраста наступило некоторое улучшение, но остаточные симптомы наблюдались более 50% года

# Проявления мании/гипомании

- >15 гипоманиакальных эпизодов и 2 маниакальных эпизода отвечающих критериям мании:
  - Рискованные интересы, чрезмерные расходы, ускоренное мышление и речь, полет идей, раздражительность, чрезмерная вечерняя активность
  - 6 автодорожных происшествий, сексуальная неразборчивость в колледже, будучи однажды изнасилованной, восприняла это событие, как ничем не отличающееся от ее остальных любовных связей
  - Накопила долгов на сумму более 20 тысяч долларов из-за своего импульсивного и навязчивого желания тратить деньги
  - Достигнутые успехи на административной должности были оценены ею как следствие ее энергичности и руководящих способностей
- В возрасте около 40 лет в трудовой деятельности появились ошибки, приводящие к увольнениям
- В возрасте 50 лет было диагностировано биполярное расстройство



**Каковы ключевые предпосылки для  
оценки биполярного расстройства?**

# Ключевые предпосылки для оценки биполярного расстройства

- Больные с симптомами депрессии часто не сообщают спонтанно о присутствии четких черт гипоманиакальных/маниакальных симптомов
  - Спрашивайте систематически о них у всех больных депрессией или тревожным расстройством, особенно, в случаях с ранним началом или если депрессия/тревога сохраняется в течение значительной части года
- Последствия импульсивности, скачки мыслей и собственных преувеличенных достижений часто указывают на биполярные расстройства
  - Эти симптомы не подчеркиваются в критериях DSM-IV и больные часто сами о них не рассказывают
  - Спросите специально об этом у больных с симптомами, которые могут быть связаны с биполярными расстройствами (например, злоупотребление наркотиками, расстройства поведения, личностные расстройства кластера Б).



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

# Лечение мании и профилактика эпизодов расстройства настроения



# Монотерапия - средние различия по составной оценочной шкале мании

## Оценка мании (шкалы YMRS и MRS)

### Исследование

#### Оланзапин

Tohen, 2000 (54 -14.8 (12.5) 56 -8.1 (12.7))

Tohen, 1999 (70 -10.3 (13.4) 66 -4.9 (11.6))

Промежуточный итог

#### Рisperидон

Hirschfeld, 2004 (127 -10.6 (9.5) 119 -4.8 (9.5))

Промежуточный итог

#### Литий

Bowden, 1994 (35 -9.6 (16.9) 72 -4.1 (11.3))

Промежуточный итог

#### Вальпроат

Bowden, 1994 (67 -9.4 (12) 72 -4.1 (11.3))

Pope, 1991 (17 -11.4 (10.3) 19 -0.5 (11))

Промежуточный итог

### Среднее стандартное отклонение

(ДИ 95%)

Удельный вес, %

-0.53 (-0.91, -0.15)

44.4

-0.43 (-0.77, -0.09)

55.6

-0.47 (-0.73, -0.22)

100.0

-0.61 (-0.87, -0.35)

100.0

-0.61 (-0.87, -0.35)

100.0

-0.38 (-0.85, 0.09)

100.0

-0.38 (-0.85, 0.09)

100.0

-0.45 (-0.86, -0.04)

74.4

-1.02 (-1.72, -0.32)

25.6

-0.60 (-0.95, -0.24)

100.0



Польза от активного препарата

Польза от Плацебо

YMRS - Young Mania Rating Scale;

MRS - Mania Rating Scale

ДИ - доверительный интервал



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

# Сочетанная терапия в сравнении с монотерапией при мании – уровни ответа

## Исследование

### Оланзапин + СН

Tohen, 2002b (149/220 51/114)

Промежуточный итог

### Кветиапин + СН

Del Bello, 2002 (13/15 8/15)

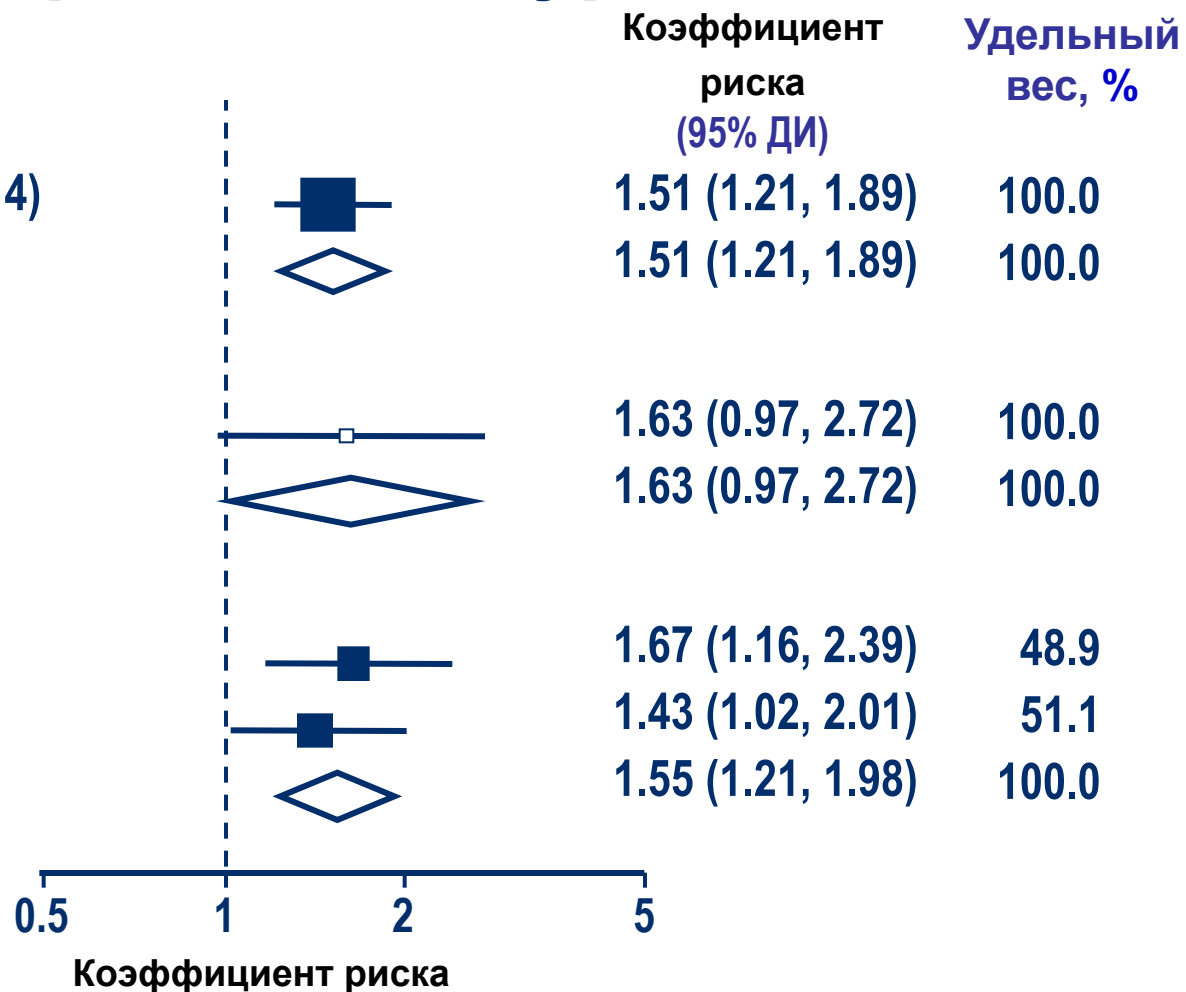
Промежуточный итог

### Рisperидон + СН

Sachs, 2004 (44/81 29/89)

Yatham, 2003 (40/68 30/73)

Промежуточный итог



СН – стабилизаторы настроения  
ДИ – доверительный интервал

Reproduced with permission

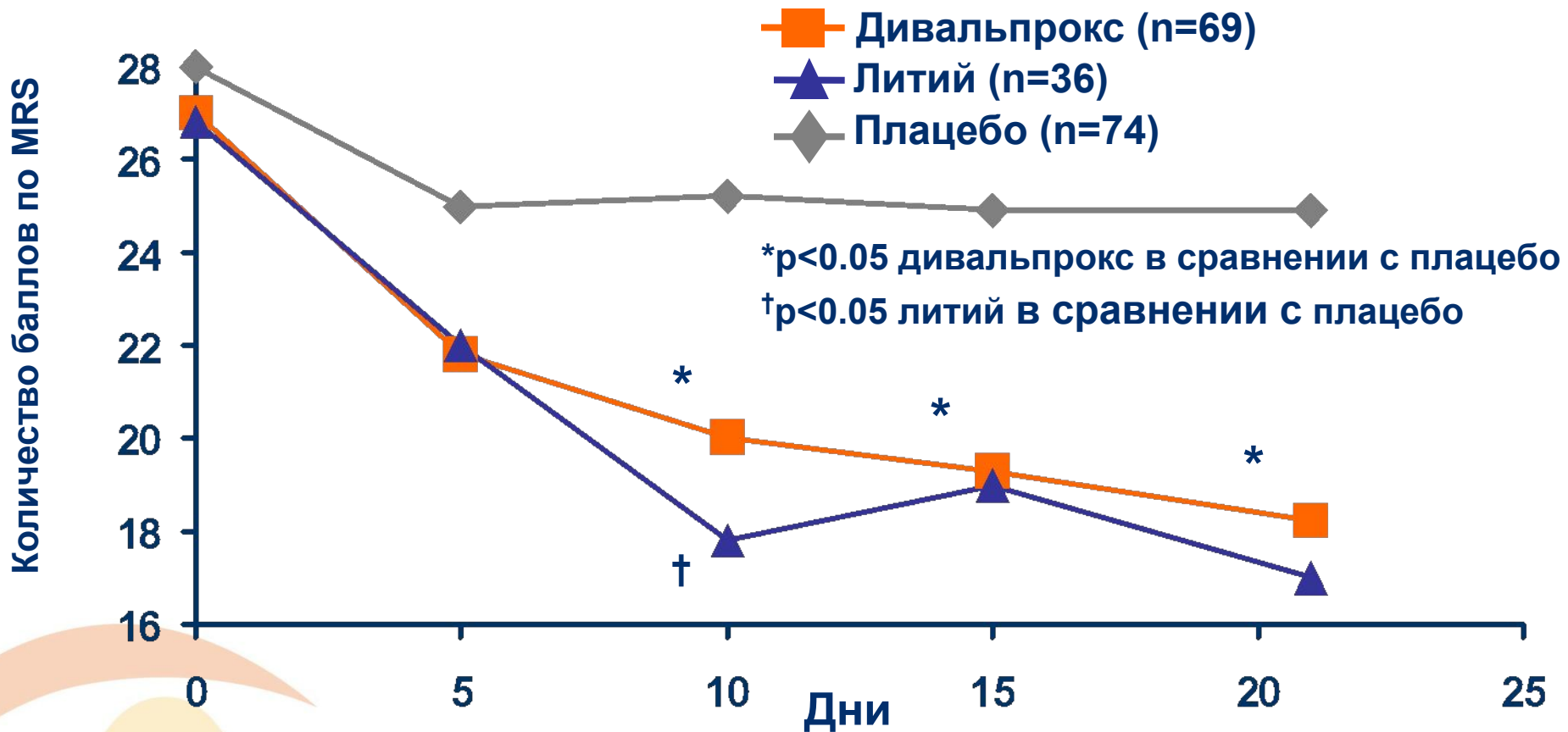
Smith LA, et al. Acta Psychiatr Scand 2007;115:12-20



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education



# Дивальпрокс в сравнении с литием при мании в острой фазе – изменение в баллах по шкале MRS

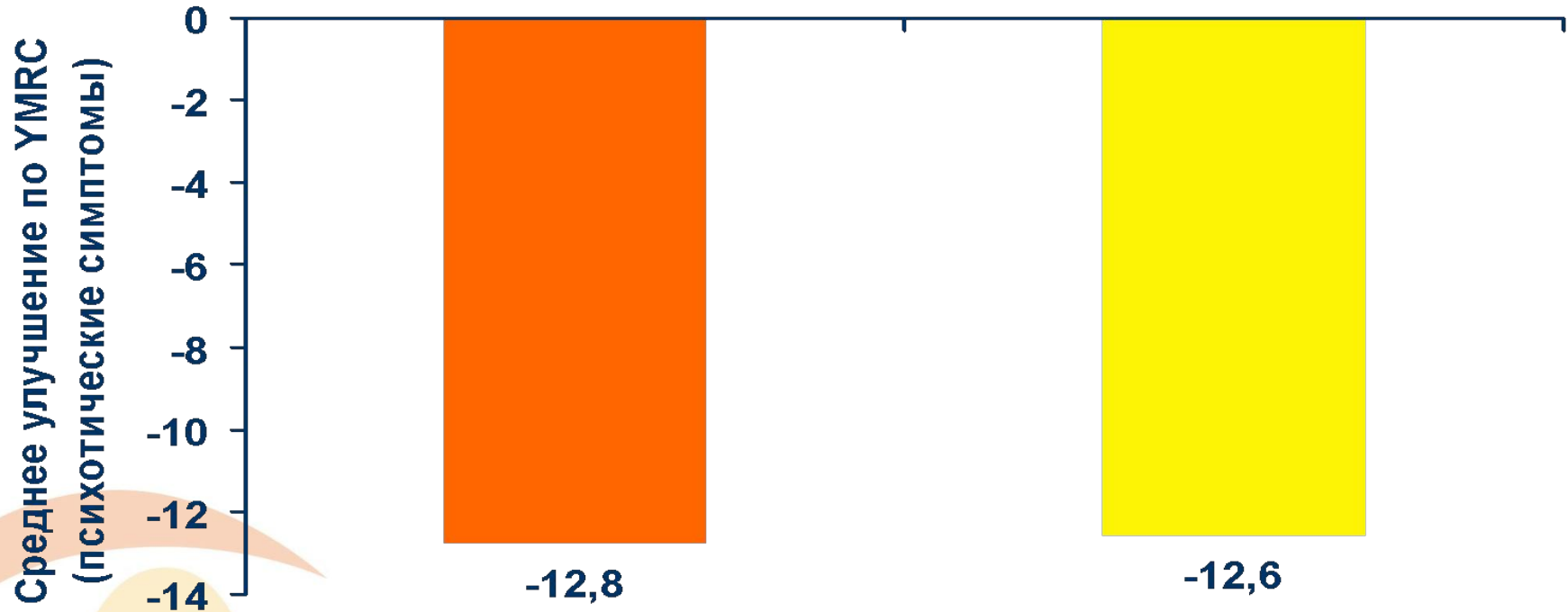


MRS – Mania Rating Scale

# Эффективность при мании, протекающей с психозом: дивальпрокс и оланзапин

Дивальпрокс  
(n=51)

Оланзапин  
(n=62)

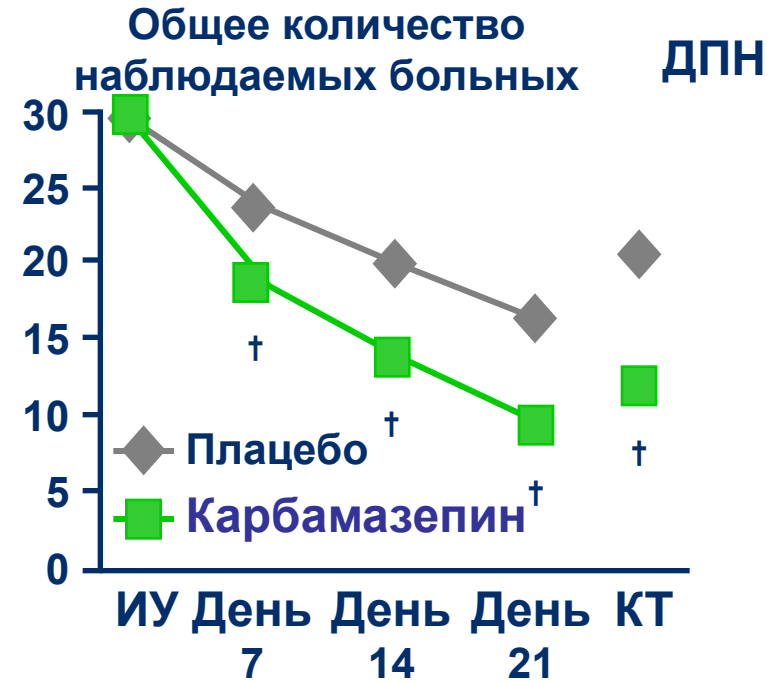
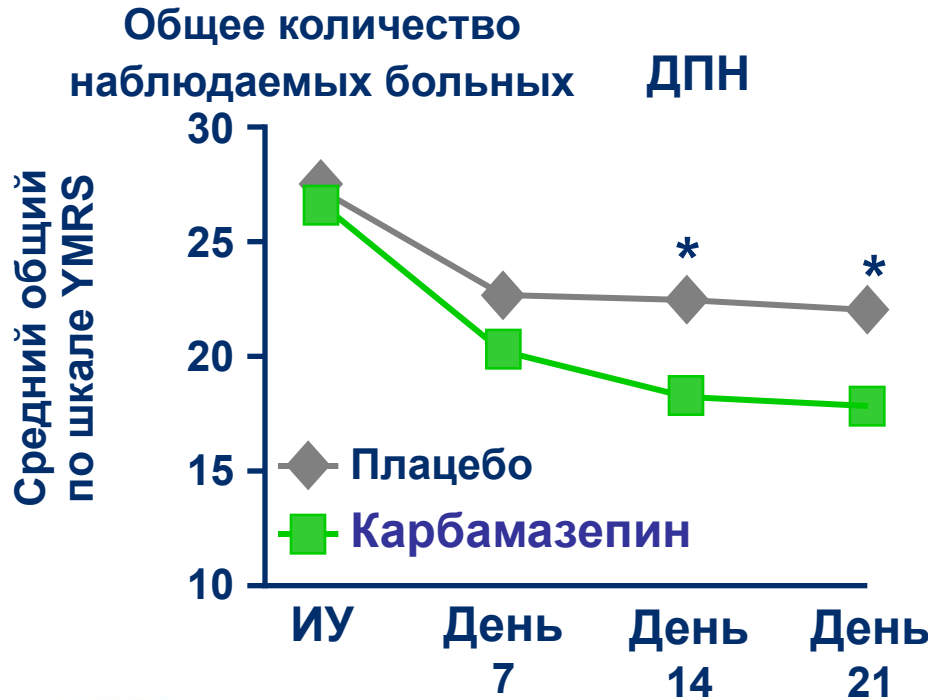


YMRS, Young Mania Rating Scale

Tohen MF, et al. Am J Psychiatry 2002;159:1011-1017

# Карбамазепин продленного высвобождения: монотерапия мании в острой фазе

3-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование



1-е клиническое испытание

ИУ – Исходный уровень; КТ – конечная точка  
ДПН – данные последнего наблюдения

2-е клиническое испытание<sup>2</sup>

\* $p < 0.05$ ; † $p < 0.001$  в сравнении с плацебо

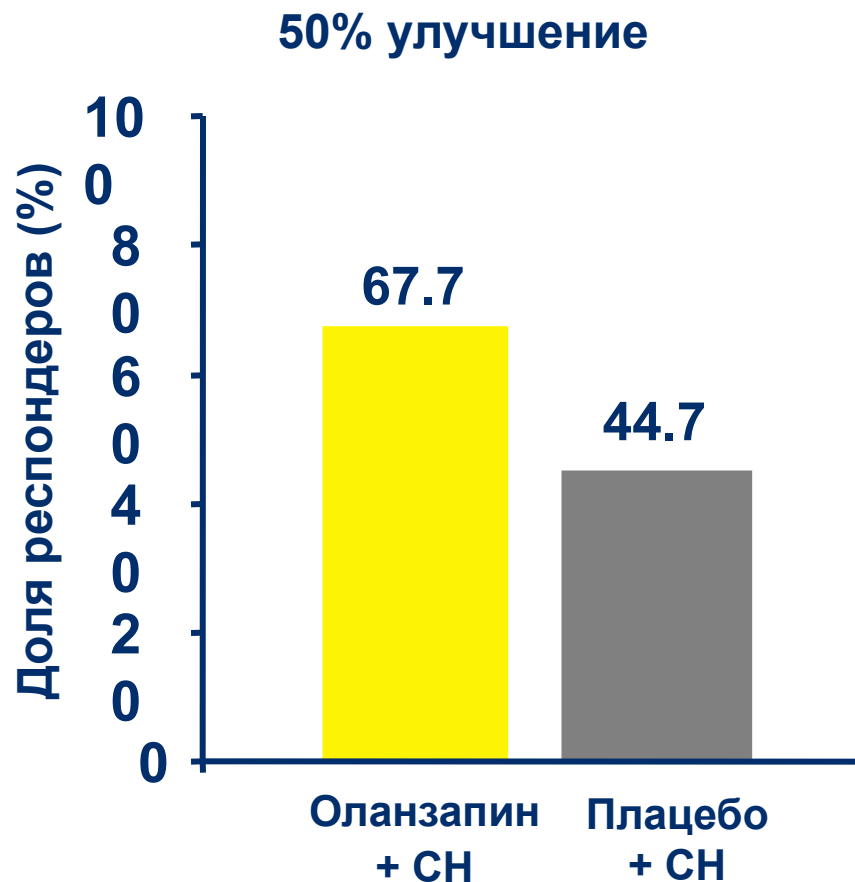
Воспроизведено с разрешения

Weisler RH, et al. J Clin Psychiatry 2004;65:478-484

Weisler RH, et al. J Clin Psychiatry 2005;66:323-330

# Дополнительное лечение мании оланзапином

- 6-недельное двойное слепое рандомизированное испытание
- Оланзапин в сравнении с плацебо в добавление к вальпроату или литию (> 2 недель)
- Оланзапин: n=229
- Плацебо: n=115
- 2/3 больных получали вальпроат
- Средняя доза: 10,4 мг/сутки

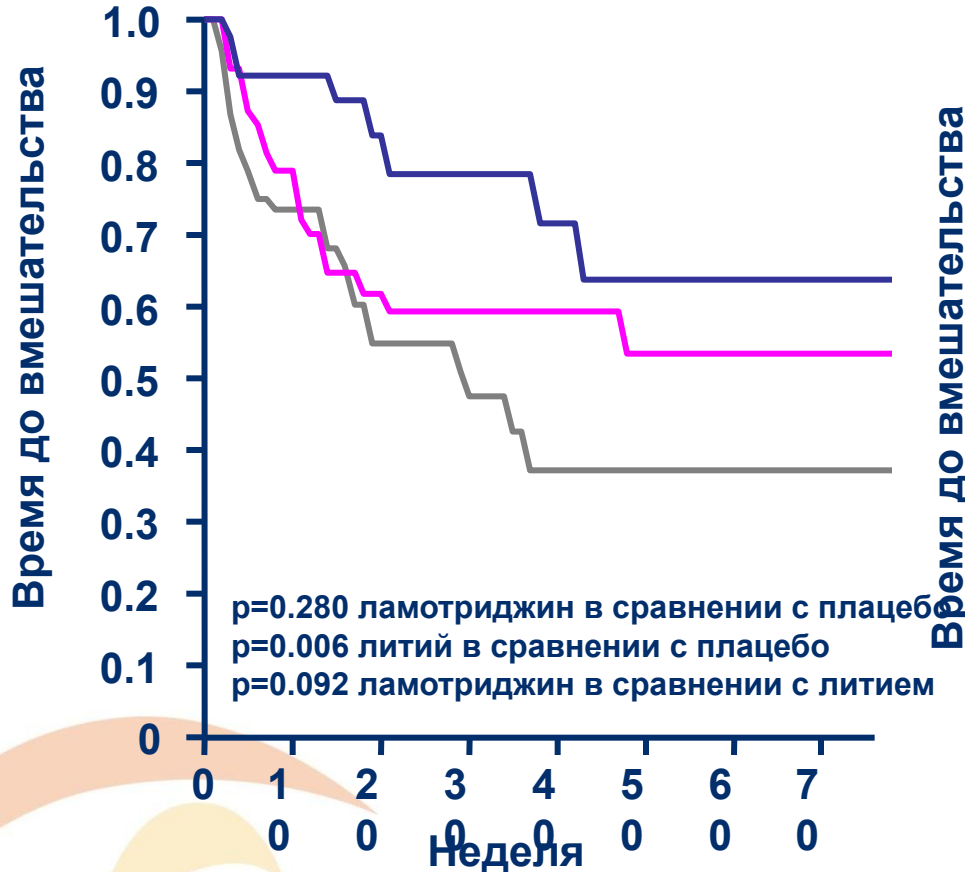


СН – стабилизаторы настроения

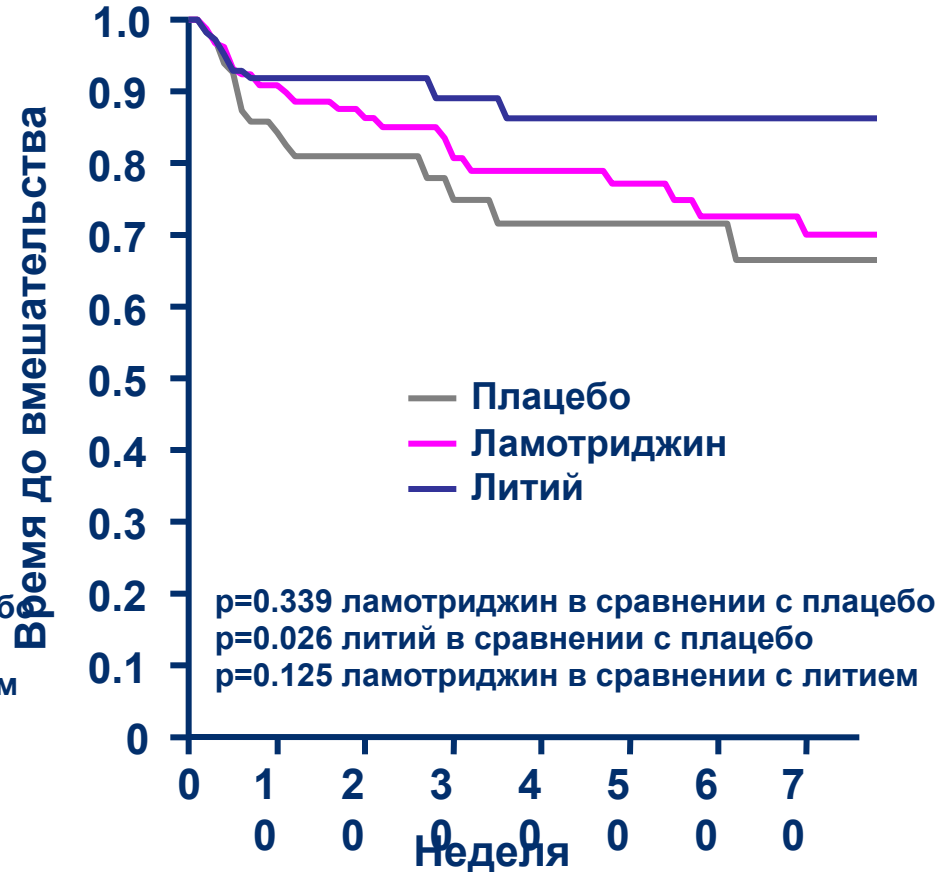
# Профилактика рецидивов мании: ламотриджин или литий ?

В последнее время

маниакальный/гипоманиакальный<sup>1</sup>



В последнее время  
депрессивный<sup>2</sup>



Воспроизведено с разрешения

1. Bowden CL, et al. Arch Gen Psychiatry 2003;60:392-400

2. Calabrese JR, et al. J Clin Psychiatry

2003;64:1013-1024

# Профилактика рецидива при биполярном расстройстве – рецидив из-за любого эпизода расстройства настроения

## Исследование

### Ламотриджин

Calabrese, 2000 (45/90 49/87)

Calabrese, 2003 (83/165 66/119)

Bowden, 2003 (28/58 49/69)

Промежуточный итог

### Литий

Kane et al, 1982 (1/4 5/7)

Prien et al, 1973 (43/101 84/104)

Calabrese, 2003 (56/120 66/119)

Bowden, 2003 (18/44 49/69)

Bowden, 2000 (28/91 36/94)

Промежуточный итог

### Дивальпрокс

Bowden, 2000 (45/187 36/94)

Промежуточный итог

Степень  
риска  
(95% ДИ)

Удельный  
вес, %

0.89 (0.67, 1.17)

30.5

0.91 (0.73, 1.13)

43.7

0.68 (0.50, 0.92)

25.8

0.84 (0.71, 0.99)

100.0

0.35 (0.06, 2.04)

1.9

0.53 (0.41, 0.67)

29.2

0.84 (0.66, 1.08)

28.9

0.58 (0.39, 0.85)

20.4

0.80 (0.54, 1.20)

19.6

0.66 (0.52, 0.85)

100.0

0.63 (0.44, 0.90)

100.0

0.63 (0.44, 0.90)

100.0

0.01

0.1

0.5

1

2

Степень риска

Польза

активного препарата

Польза

плацебо

 **BRIDGE**

Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

ДИ – доверительный интервал

Young A, et al. Bipolar Disord 2007

# Прекращение исследований из-за побочных явлений в сравнении с литием

## Исследование

### Карбамазепин

Griel, 1997 (4/74 9/70)

Coxhead, 1992 (0/16 2/15)

Промежуточный итог

### Ламотриджин

Calabrese, 2003 (19/121 20/221)

Bowden, 2003 (11/46 3/59)

Промежуточный итог

### Дивальпрокс

Bowden, 2000 (20/91 25/187)

Calabrese, 2003b (5/32 1/28)

Промежуточный итог

Степень  
риска  
(95% ДИ)

Удельный  
вес, %

0.42 (0.14, 1.30)

78.2

0.19 (0.01, 3.63)

21.8

0.37 (0.13, 1.06)

100.0

1.74 (0.96, 3.12)

84.3

4.70 (1.39, 15.88)

15.7

2.20 (1.31, 3.70)

100.0

1.64 (0.97, 2.80)

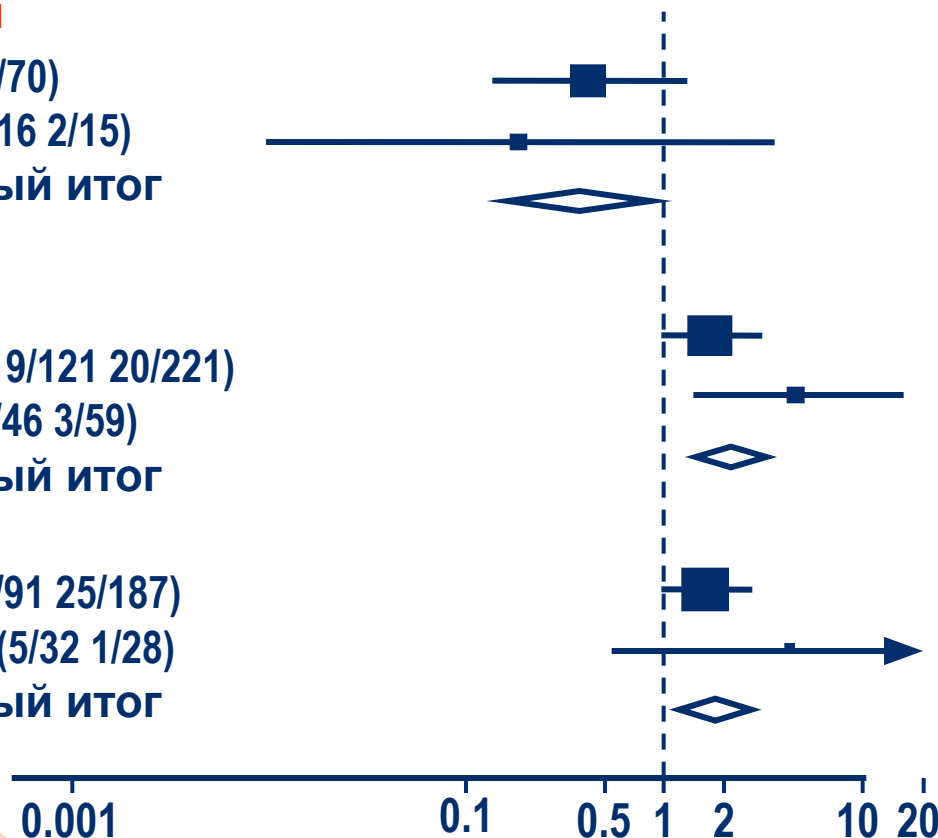
93.9

4.38 (0.54, 35.24)

6.1

1.81 (1.08, 3.03)

100.0



Степень риска

Польза от лития

Польза от сравниваемого препарата

ДИ – доверительный интервал

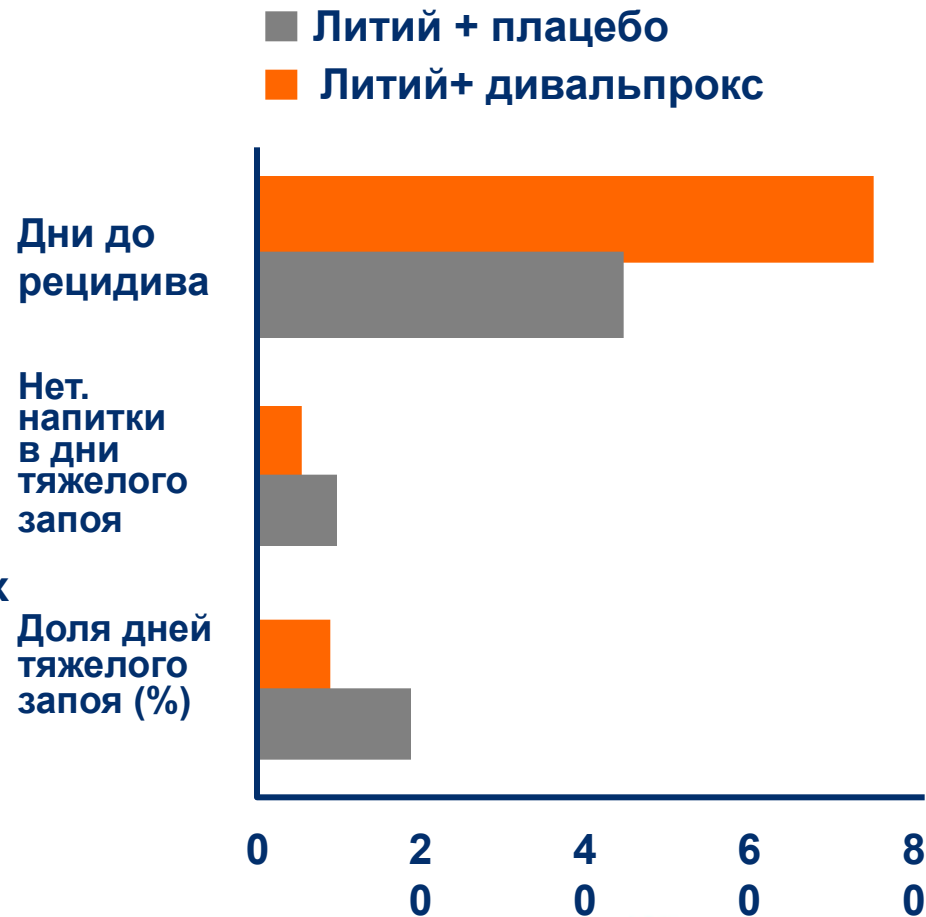


Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

Young A, et al. Bipolar Disord 2007; In press

# Дополнительный прием дивальпрокса при биполярном расстройстве I типа со злоупотреблением алкоголем

- n=59, 44 мужчины, средний возраст 38 лет
- После недавно проведенной дезинтоксикации
- BRMS - 15,3; HRSD-25 - 20,8
- Все получали литий; дивальпрокс сравнивался с эффектом плацебо, Оба были добавлены на 24 неделе
- Дивальпрокс сократил долю дней тяжелого запоя, количество спиртных напитков на день тяжелого запоя, удлинил время до наступления рецидива





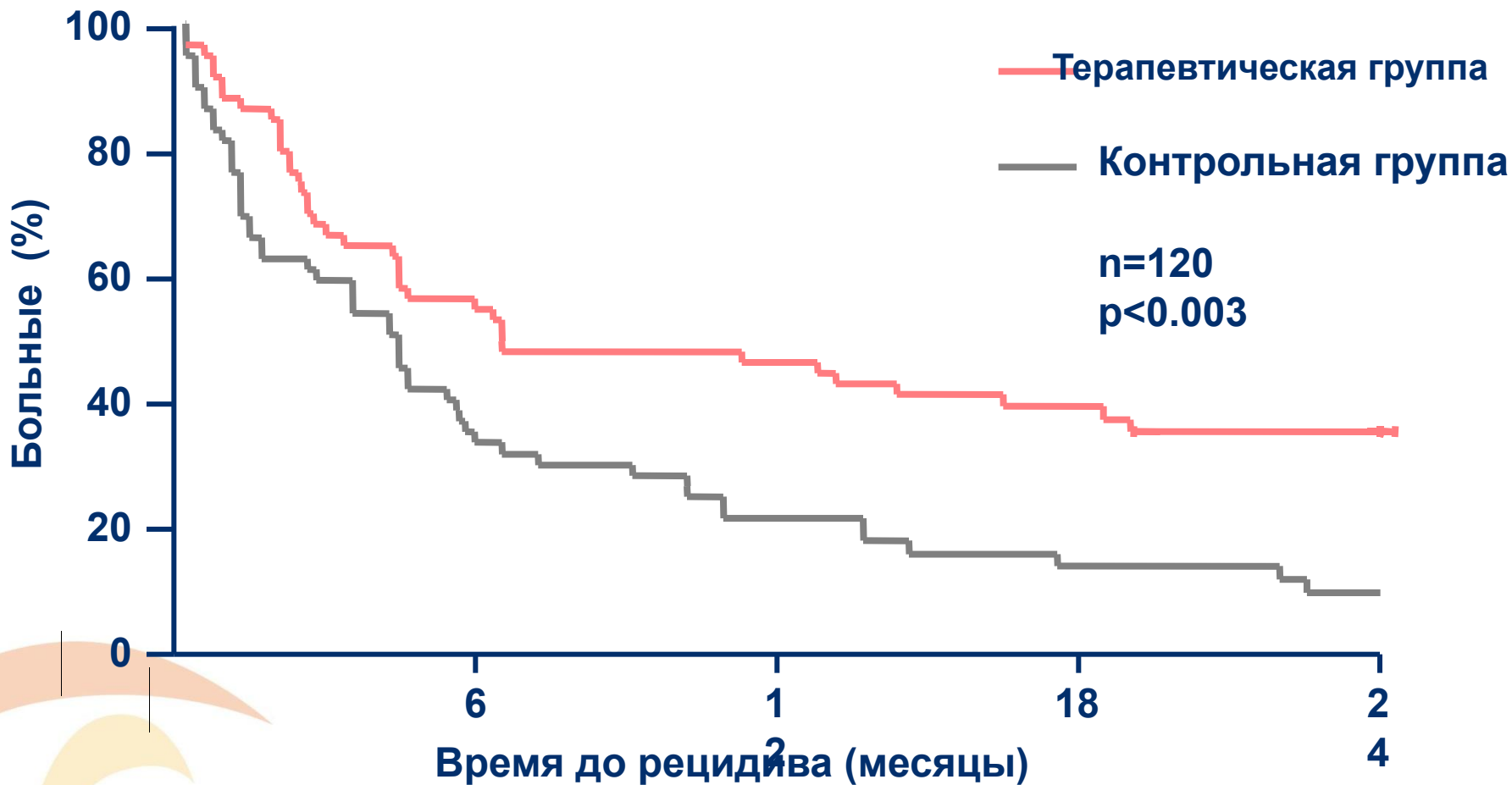
# Основные принципы лечения: острая мания/смешанные эпизоды

<b>Выбор первой линии</b>	<p>Для тяжелой мании, литий или вальпроат + атипичный антипсихотик ± на короткое время бензодиазепин</p> <p>Для смешанных эпизодов, вальпроат предпочтительнее лития</p> <p>Для менее тяжелых пациентов, монотерапия литием, вальпроатом или атипичным антипсихотиком ± на короткое время бензодиазепином</p>
<b>Альтернативы первой линии</b>	<p>Карбамазепин или окскарбазепин вместо лития или вальпроата</p> <p>Зипрасидон или кветиапин вместо другого антипсихотика</p>
<b>Выбор терапии при острых случаях</b>	<p>Добавить еще один препарат первой линии</p> <p>Добавить карбамазепин или окскарбазепин</p> <p>Добавить или поменять атипичный антипсихотик</p>

# Руководящие принципы лечения: профилактика

- Альтернативы лечения с лучшей эмпирической поддержкой это литий или вальпроат
- Возможные альтернативы включают в себя ламотриджин, карбамазепин или окскарбазепин
- Продолжать использовать препараты, применяемые для лечения острых эпизодов
- Следует прервать прием антипсихотиков, если только их не используют для контроля за резистентным психозом или для профилактики рецидива

# Психообразование + препарат в сравнении с применением только препарата для профилактики заболевания





# **Вальпроат при лечении мании: последние доказательства**

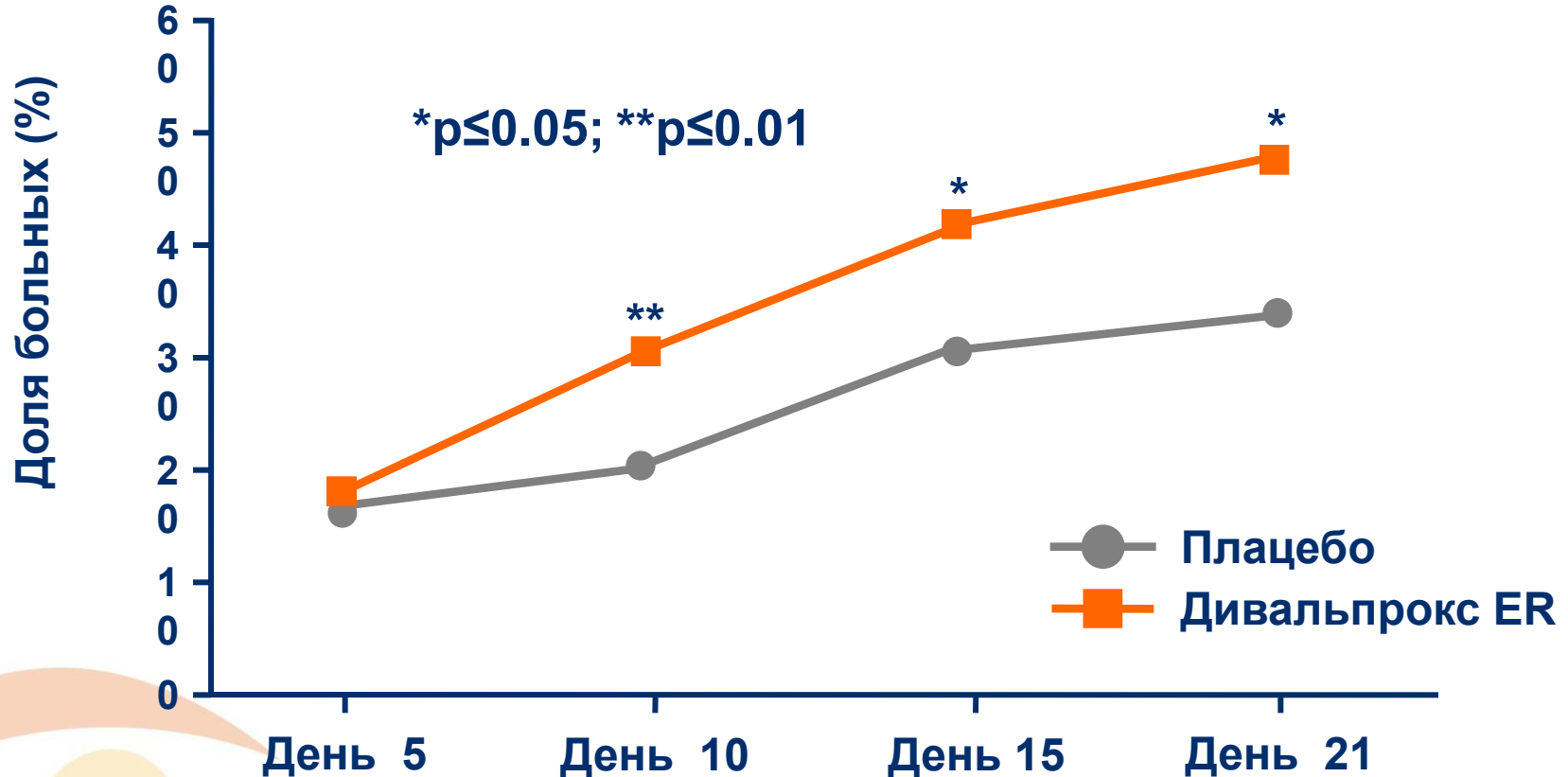


# Дивальпрокс продленного высвобождения при лечении мании в острой фазе

- Рандомизированное, 21-дневное, плацебо-контролируемое мультицентровое исследование дивальпрокса продленного высвобождения
- Госпитализированы больные манией в острой фазе, в рамках биполярного расстройства I типа (маниакальный или смешанный тип; n=377)
- Стартовая доза 25 мг/кг, увеличена на 500 мг на 3-й день, доведена до концентрации вальпроата в сыворотке крови 85-125 нг/мл
- Эффективность оценена по Рейтинговой шкале оценки мании (MRS)

# Динамика частоты ремиссий при применении дивальпрокса ER в сравнении с плацебо при мании в острой фазе

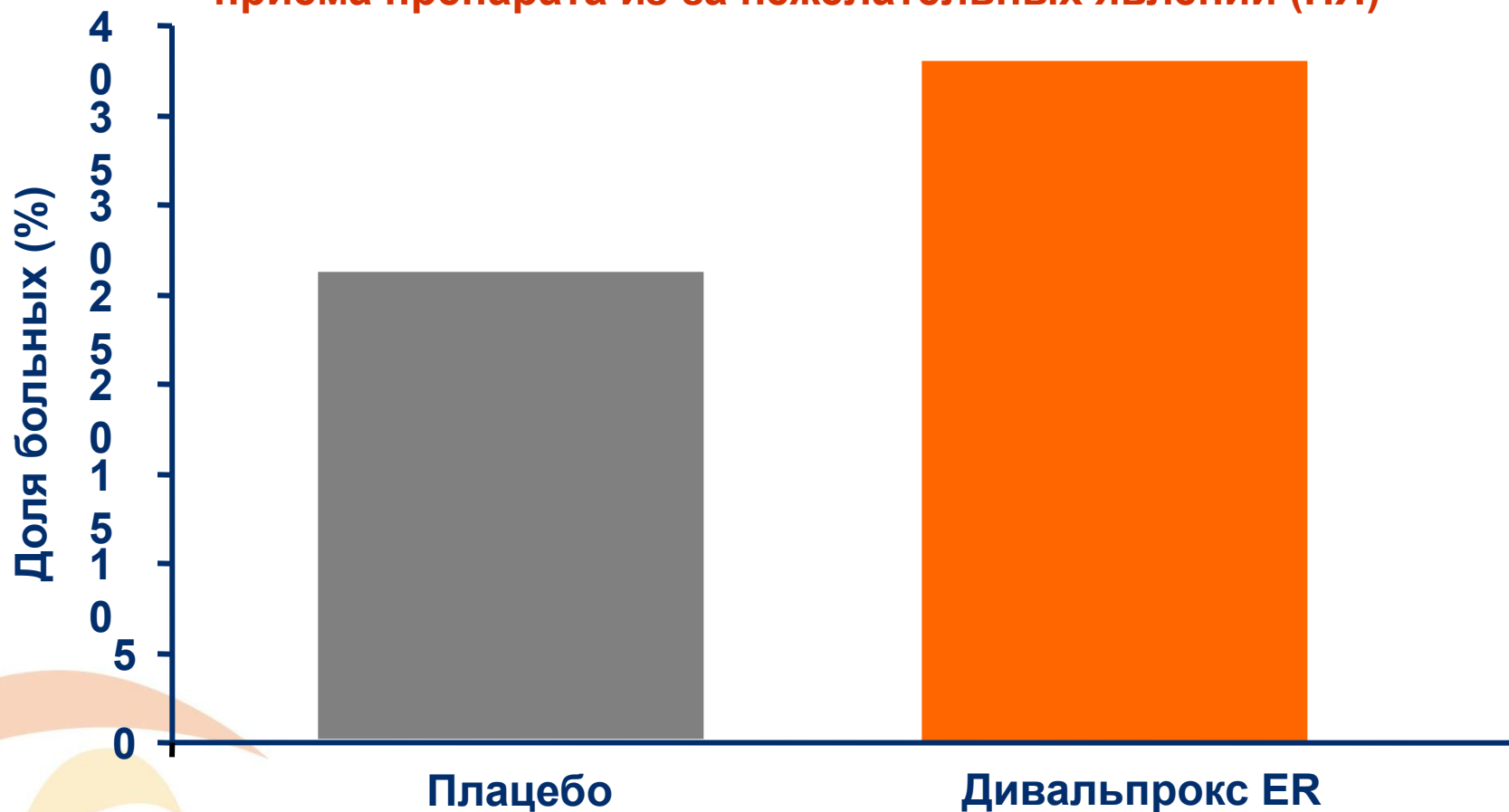
Ремиссия = количество баллов по шкале MRS  $\leq 12$  (ДПН)



ER - пролонгированное высвобождение; MRS – рейтинговая шкала оценки мании; ДПН - данные последнего наблюдения

# Анализ эффективности терапии больных с манией дивальпроксом ER

MRS ≤ 12, DSS ≤ 13, отсутствие преждевременного прекращения приема препарата из-за нежелательных явлений (НЯ)



MRS, Mania Rating Scale; DSS Depressive Syndrome Scale; НЯ – нежелательное явление; ER – препарат пролонгированного высвобождения

# Изменения в баллах по пунктам шкалы MRS



ER – пролонгированного высвобождения



# Вальпроат в сравнении с литием при лечении острой фазы заболевания и при продолжении лечения

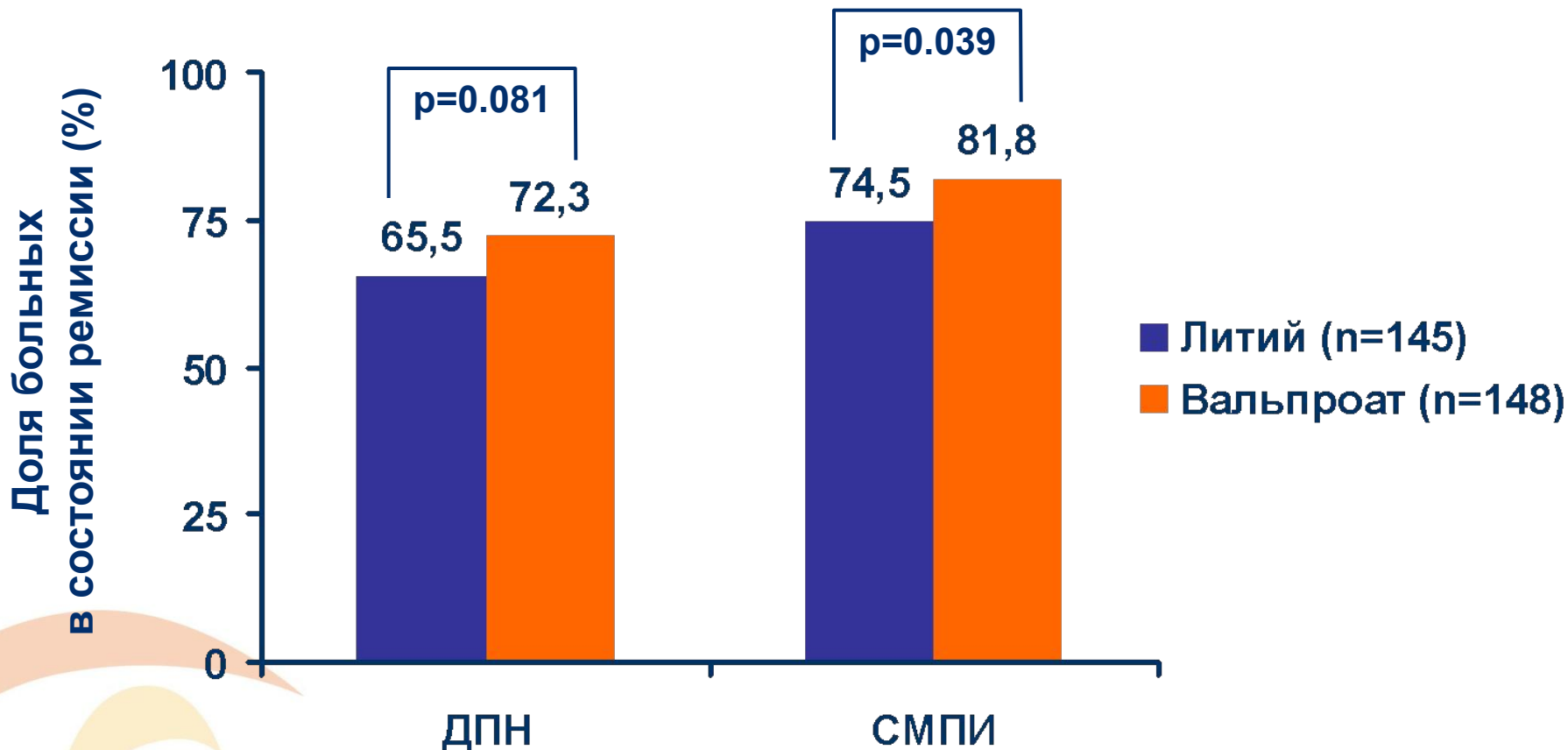
- Было проведено многонациональное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах больных с целью сравнения эффективности и переносимости вальпроата и лития
- Биполярное расстройство I-го типа, острая мания (n=300)
- Главным критерием эффективности была ремиссия (количество баллов по шкале YMRS ≤ 12 плюс редукция по ≥ 2 пунктам по шкале тяжести CGI-BP в конце исследования)



YMRS – Young Mania Rating Scale

# Рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности вальпроата и лития при мании в стадии ремиссии

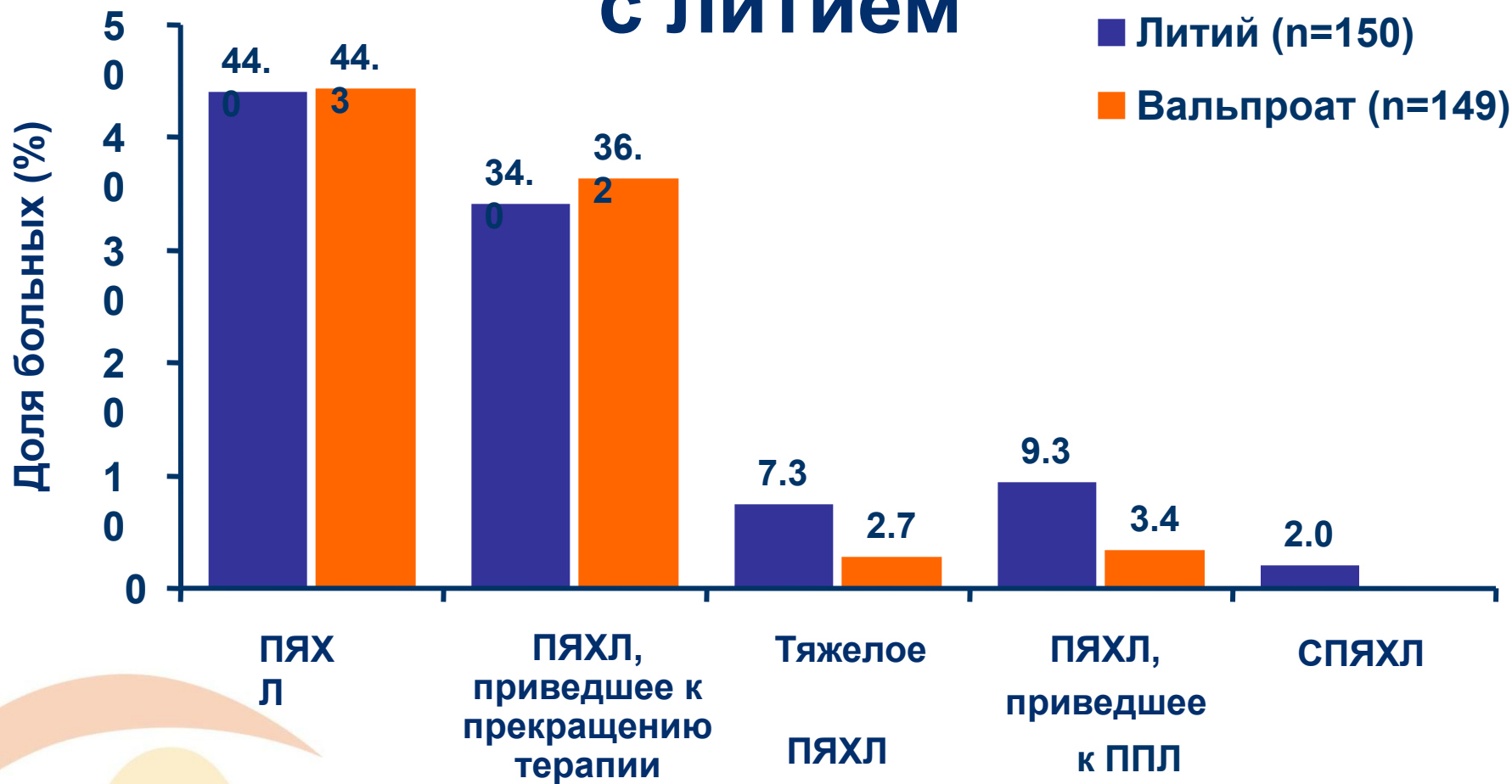
Неделя 12, частота ремиссии



ДПН – данные последнего наблюдения

СМПИ – смешанная модель с повторными измерениями

# Анализ побочных явлений при терапии вальпроатом в сравнении с литием



ПЯХЛ – побочное явление, возникшее в ходе лечения

СПЯХЛ – серьезное побочное явление, возникшее в ходе лечения

ППЛ - преждевременное прекращение лечения

Bowden CL, et al. sanofi-aventis data on file

# Вальпроат при биполярном расстройстве I типа

- Эффективен при лечении мании
- Быстрое начало действия
- Широкий спектр терапевтического ответа
- Эффективен при поддерживающей терапии
- Лучше переносится больными, чем литий и оланзапин по данным рандомизированных исследований

# Заявление

**“Информация предоставлена только для медицинских и научных целей. Sanofi-aventis не рекомендует использовать этот продукт любым образом, несовместимым с тем, что предписан в полной инструкции по медицинскому применению препарата, доступной в вашей стране”.**