



Модуль 5

Биполярное расстройство
и тревожное/паническое расстройство

Цели обучения

- По окончании этой презентации участники должны:
 - Распознавать тревожную коморбидность, ассоциированную с биполярным расстройством (БР)
 - Уметь разъяснять влияние различных тревожных расстройств на симптоматику и течение биполярного расстройства
 - Достигнуть понимания психопатологических особенностей коморбидности «паническое расстройство-биполярное расстройство»
 - Понимать особенности терапии состояний с тревожно-биполярной коморбидностью

Психиатрическая коморбидность часто встречается при биполярном расстройстве (БР)

- Большинство психически больных страдают от двух и более психических расстройств¹
- У пациентов с БР чаще всего встречаются тревожные расстройства и химические зависимости²
- У больных с нарушениями пищевого поведения и контроля импульсивности наиболее часто отмечаются аффективные и тревожные расстройства^{3,4}

1. Kessler RC, et al. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-19

2. Kessler RC, et al. Psychol Med 1997;27:1079-1089

3. Garfinkel PE, et al. Am J Psychiatry 1995;152:1052-1058

4. McElroy SL, et al. Comprehen Psychiatry 1996;37(4):229-240

Психиатрическая коморбидность при биполярном расстройстве



Биполярный спектр и коморбидность

Коморбидные расстройства	% пациентов	
	DSM-IV	Спектр
Паническое р-во/агорафобия	8	20
ОКР	10	50
Социальная фобия	7	15
ГТР	2	3
Булимия	23	87
Дисморфофобия	12	45
Р-во контроля импульсивности	35	96
Наркотическая зависимость	15	45
Алкогольная зависимость	8	39
Пограничные р-ва личности	30	75

Биполярное расстройство (DSM-IV): мания + гипомания в течение >4 дней

Биполярный спектр: БР + темперамент + лекарственная мания + гипомания в течение <4 дней

ГТР; Генерализованное тревожное р-во. ОКР; Обсессивно-компульсивное р-во



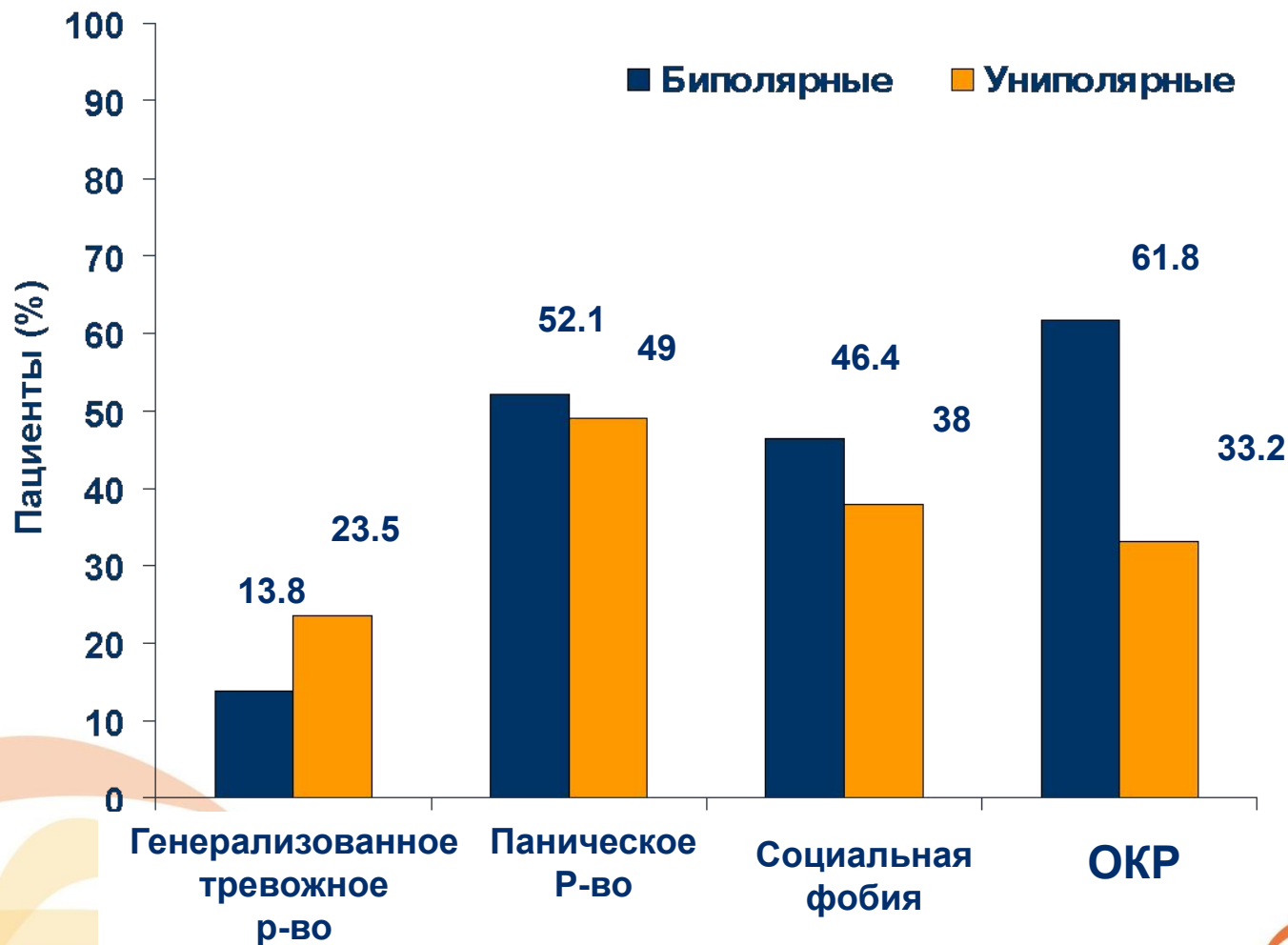
Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

Биполярный спектр: депрессия не является причиной обращения за помощью

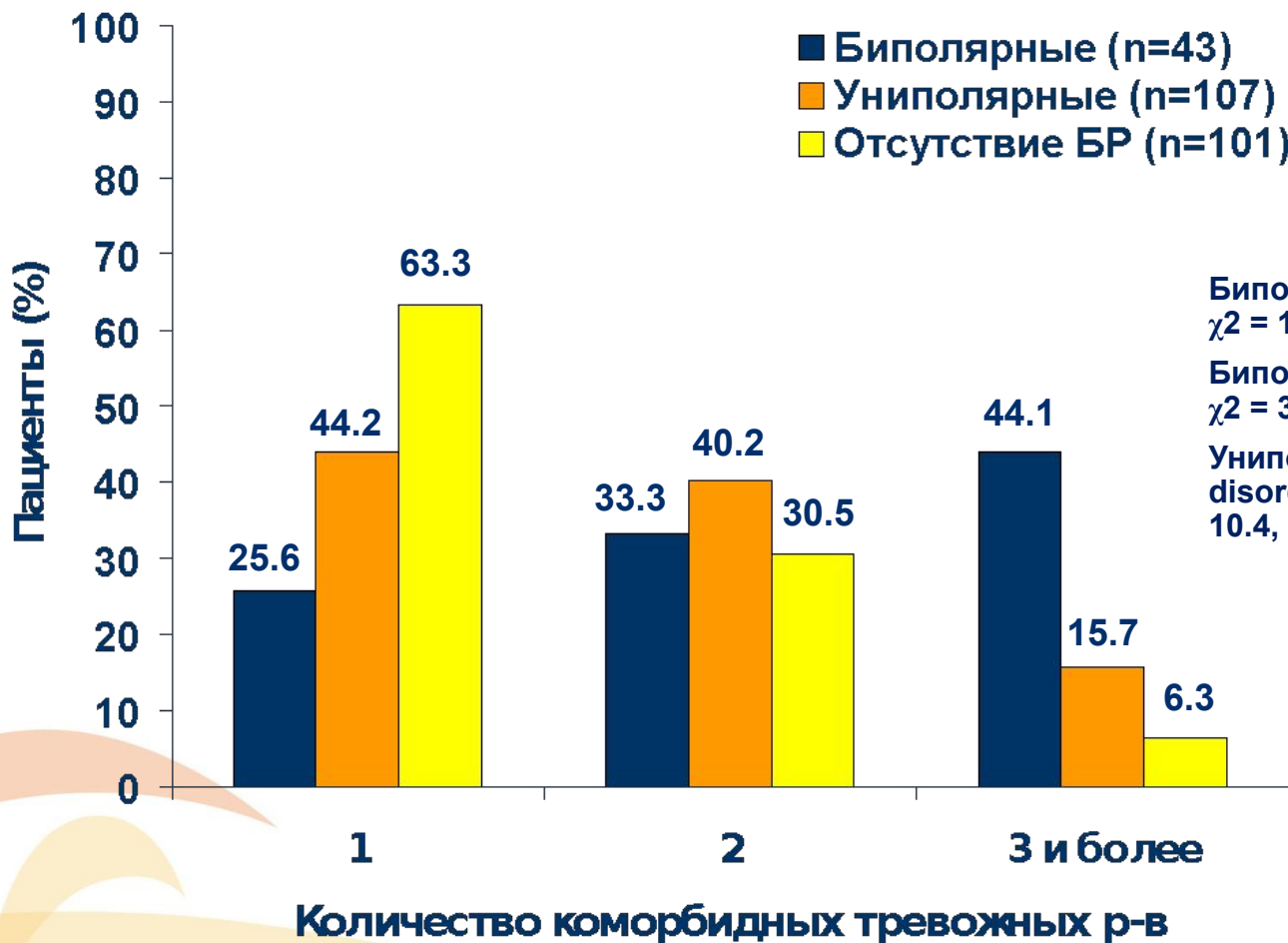
- Тревожные расстройства (PD, SP, OCD)
- Расстройство контроля импульсивности
- Расстройства пищевого поведения (ABP, BN, BED)
- Агрессия (CD, APD)
- Расстройства личности (BPD, HyPD, NarPD, APD)
- Злоупотребление алкоголем и наркотиками
- Наркотическая зависимость

ABP, стереотипное зависимое поведение; APD; антисоциальное р-во личности; BED, р-во с компульсивным перееданием; BN, нервная булимия; CD, р-во поведения; BPD, пограничное р-во личности; HyPD, гиперактивное р-во личности; NarPD, нарциссическое р-во личности; OCD, обсессивно-компульсивное р-во личности; PD, паническое р-во; SP, социальная фобия.

Коморбидность с тревожным расстройством: больные с БР (n=63) vs больные с униполярной депрессией (n=107)



Распространённость множественной коморбидности тревожных расстройств среди подтипов аффективных расстройств

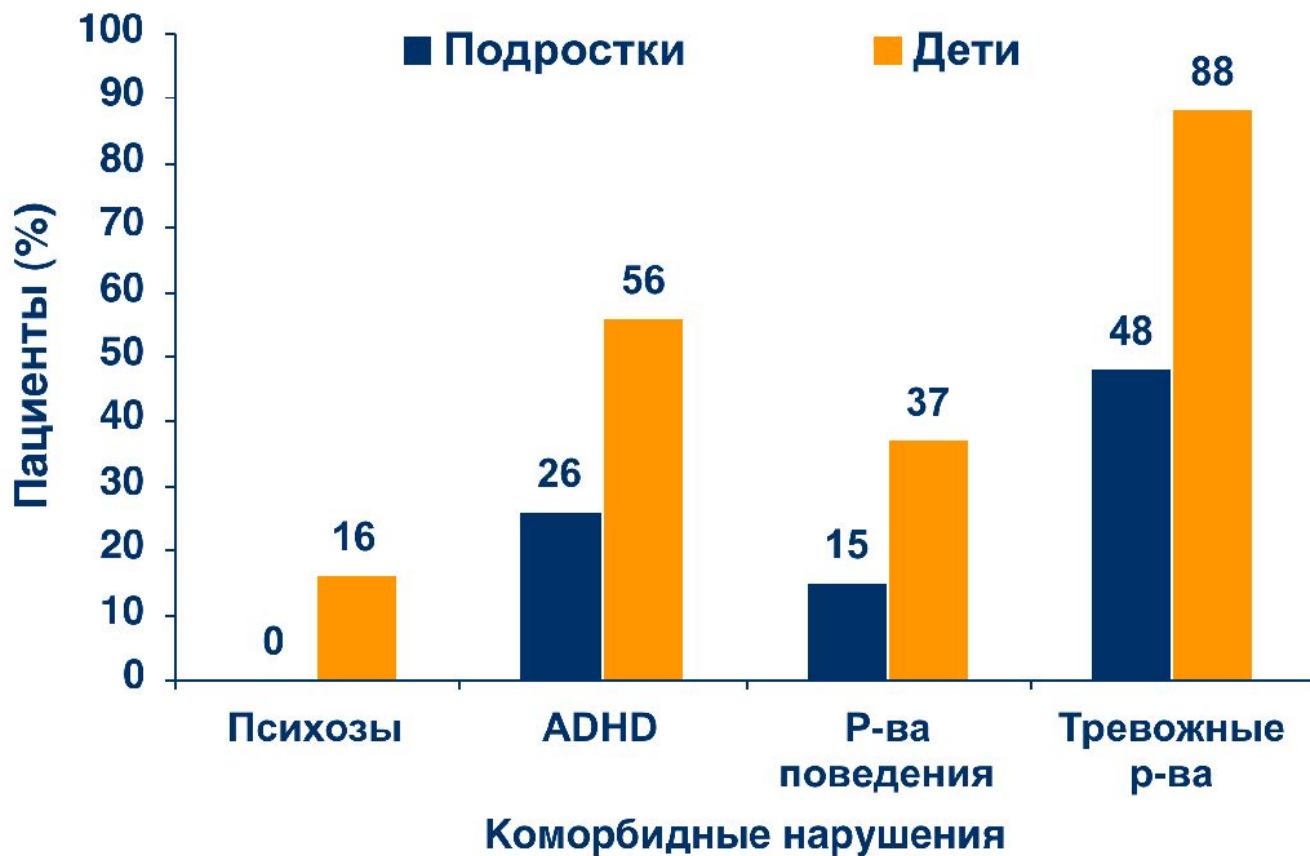


Биполярные vs униполярные
 $\chi^2 = 10.4, p=0.01$

Биполярные vs отсутствие БР
 $\chi^2 = 30.5, p=0.0001$

Униполярные vs отсутствие БР
disorder $\chi^2 = 10.4, p=0.01$

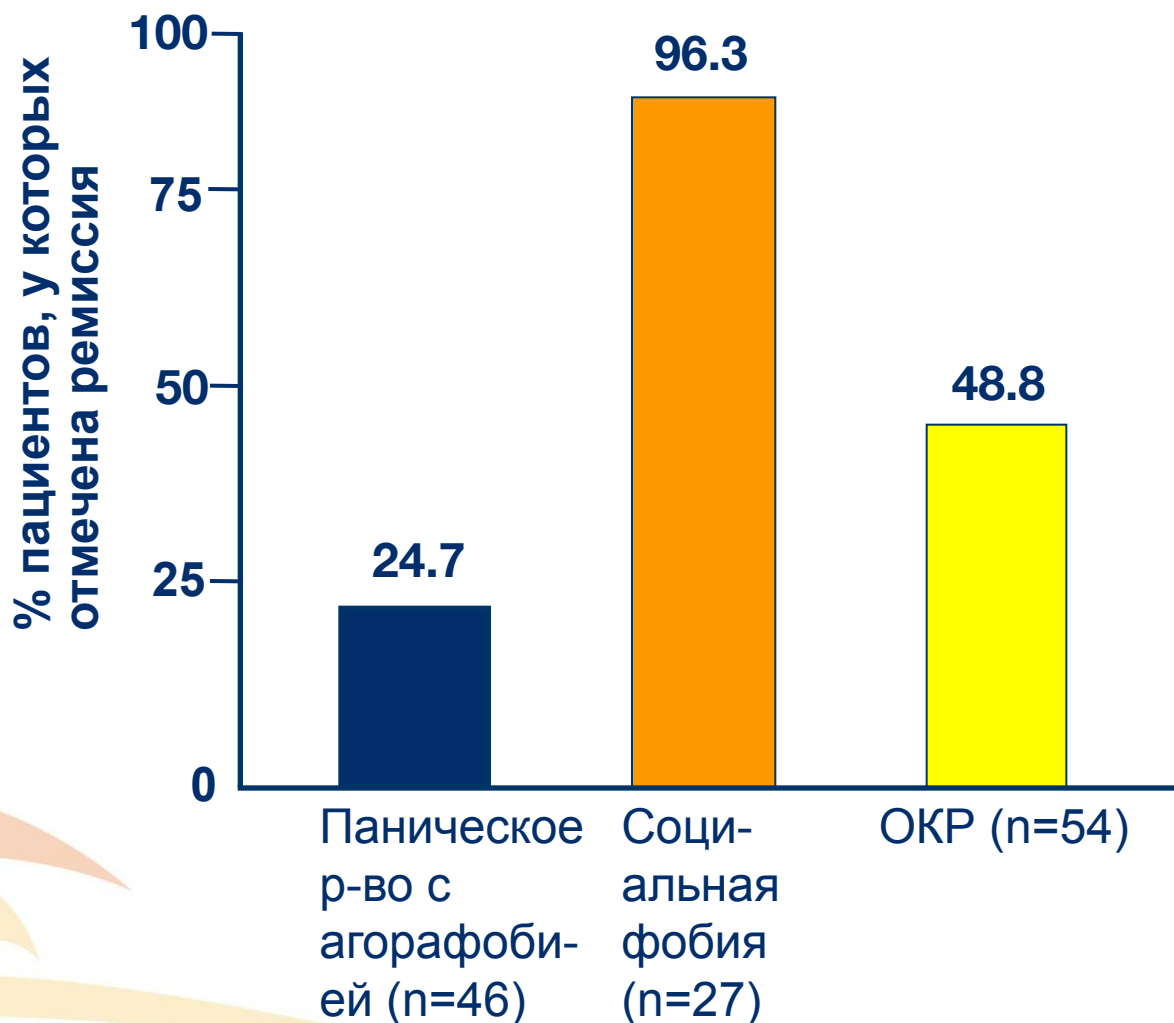
Биполярное расстройство у детей и подростков: коморбидные состояния



ADHD, Р-во дефицита внимания с гиперактивностью

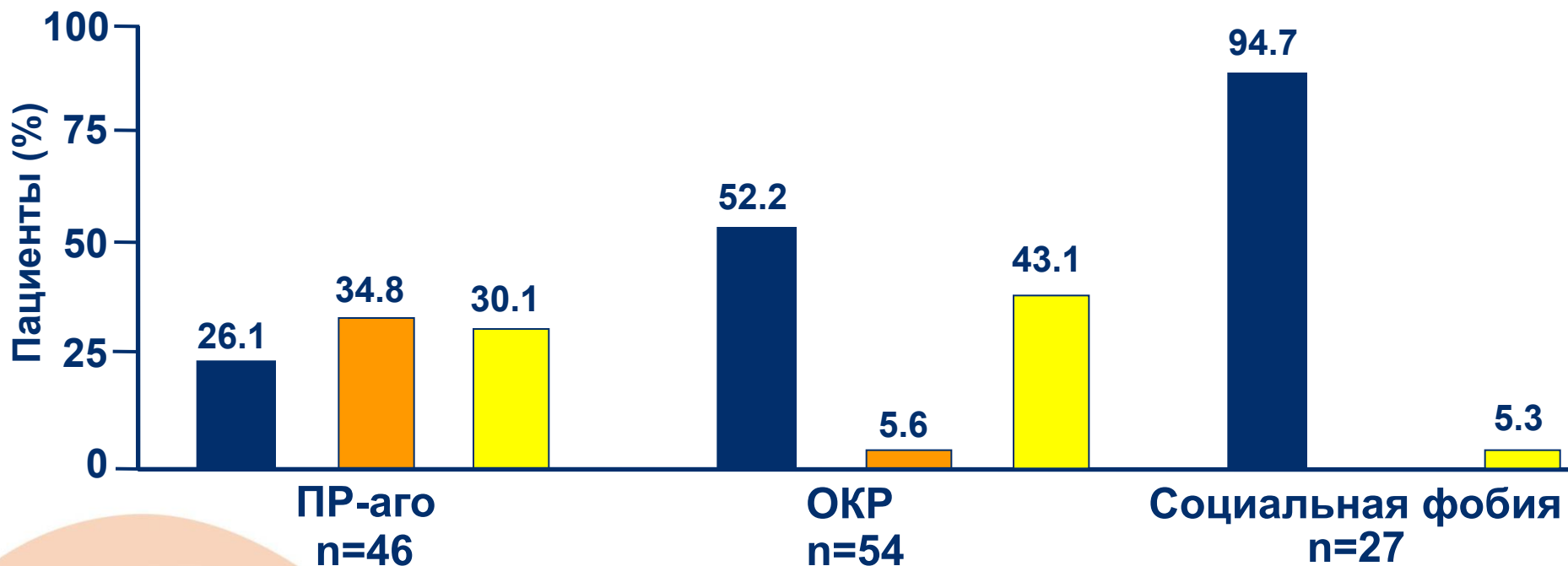
Masi G, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;14:395-404

Ремиссия тревожных расстройств при развитии (гипо)мании



Взаимосвязь между началом тревожных расстройств и (гипо)манией

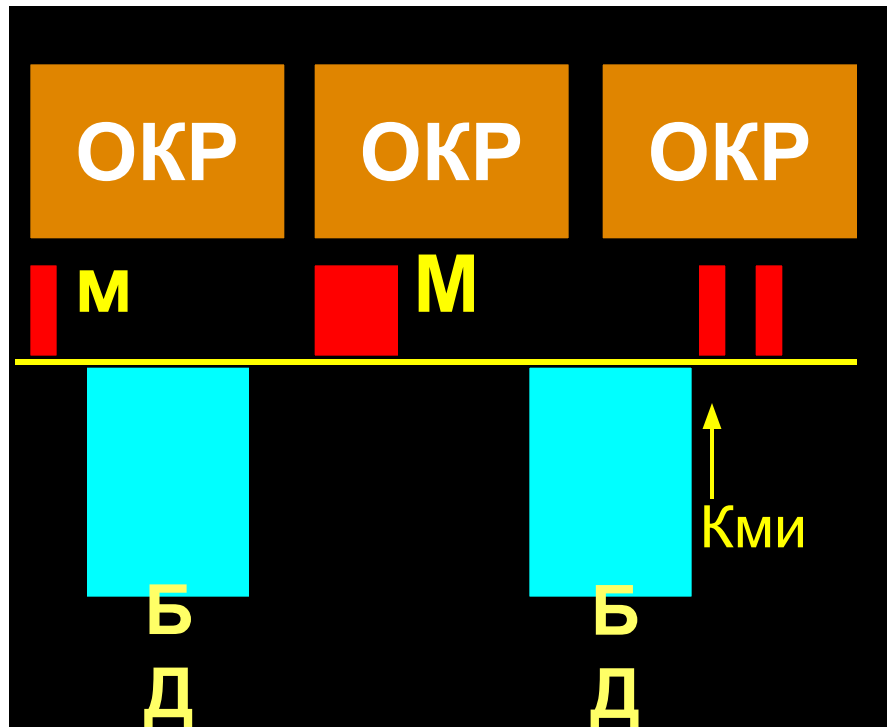
Начало: ■ Предшествует гипомании ■ Сопутствует гипомании ■ Развивается После гипомании



ПР-аго, паническое р-во с агорафобией; ОКР, обсессивно-компульсивное р-во

Perugi G, et al. J Affect Disord 2001;67:199-206

Коморбидность обсессивно-компульсивного и биполярного расстройства



- 68 пациентов с ОКР
- 55.8% с биполярной коморбидностью (БР-II:БР-I; 2:1)
- ОКР-БР симптомы:
 - Эпизодическое течение
 - Повторные большие депрессивные эпизоды
 - Больше сексуальных, агрессивных и религиозных obsessions
 - Мало проверочных ритуалов
 - Панические атаки
 - Химические зависимости
 - Инверсия аффекта (39% больных)
 - Менее благоприятный прогноз

БР-I, биполярное р-во 1 типа; БР-II, биполярное р-во 2 типа; Кми, кломипрамин; М, мания; м, гипомания; БД, большой депрессивный эпизод; ОКР, обсессивно-компульсивное р-во

Расстройства биполярного спектра и социальная фобия

- Лечение социальной фобии антидепрессантами может вызвать развитие гипомании у большого количества пациентов
- Рандомизированное двойное-слепое исследование 32 пациентов с социальной фобией (DSM III-R):
 - 18 (56.3%) пациентов показали значительное уменьшение симптомов социальной фобии в результате лечения ингибиторами МАО, фенезином или моклобемидом
 - У 14 из 18 пациентов, ответивших на терапию (77.7%) развилась гипомания (Шкала мании Янга, Шкала мании Раскина, экспертный клинический диагноз)

Частота индуцированной антидепрессантами (гипо)мании, развившейся у больных с биполярной депрессией при наличии (n=47) и при отсутствии (n=123) социальной тревоги



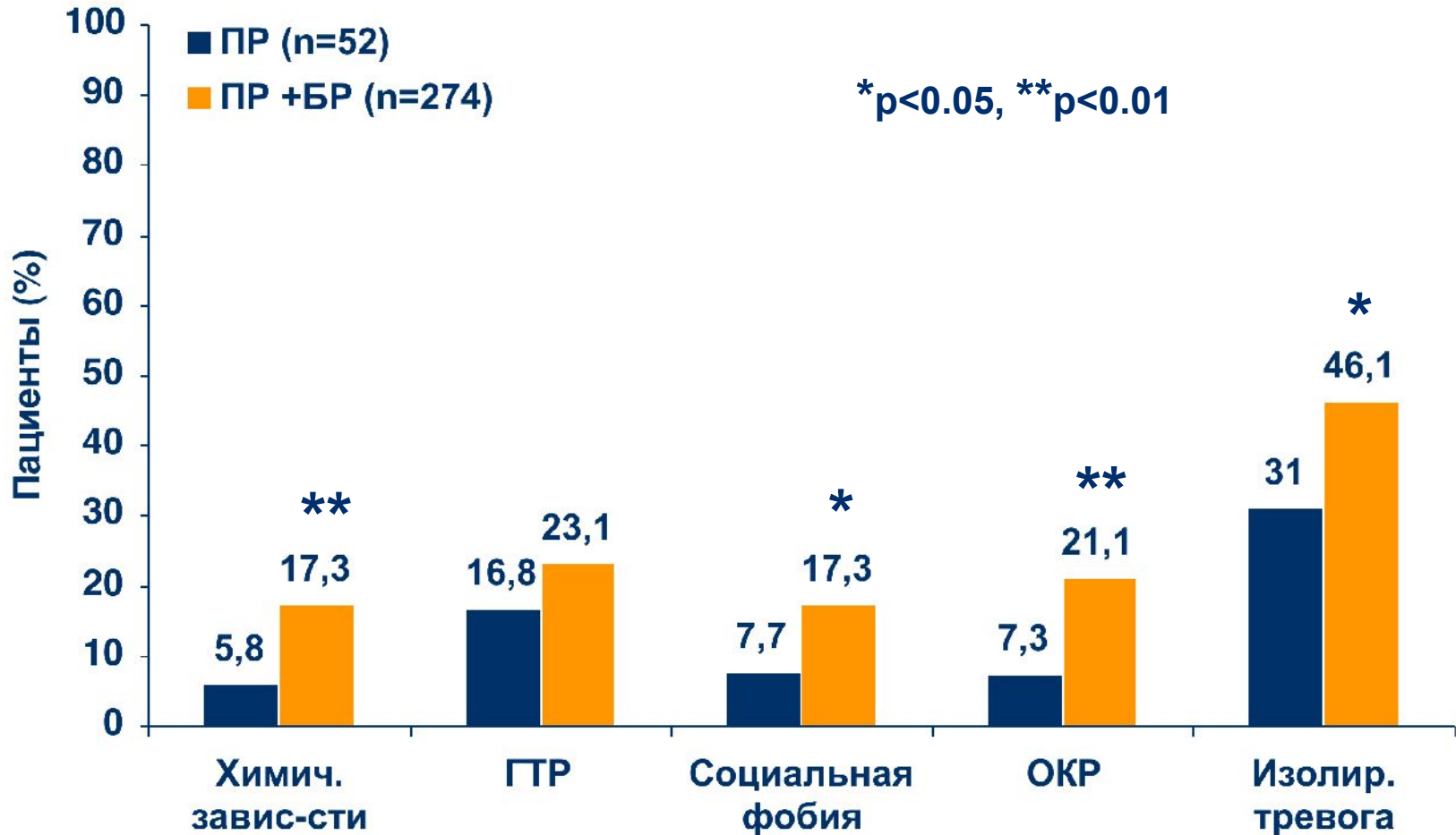
Паническое расстройство и БР связаны между собой

- Клиническое и эпидемиологическое обоснование:
 - Распространённость в течение жизни коморбидности ПР у больных с БР - от 15% до 37%^{1,2,3}
 - ПР часто является ранним проявлением БР у детей и подростков^{4,5}
 - Распространённость в течение жизни коморбидности БР (преимущественно БР-II) у больных с ПР - от 10% до 20%^{6,7}
 - Коморбидность БР-ПР кроме прочего увеличивает число **субклинических** случаев (от 20% до 35%)^{8,9}

БР, биполярное р-во; ПР, паническое расстройство

1. Dilsaver SC, et al. Psychiatry Res 1997;73:476-456
2. Cassano GB, et al. Am J Psychiatry 1999;156:474-476
3. Pini S, et al. J Affect Disord 1997;42:145-153
4. Masi G, et al. Can J Psychiatry 2001;46:797-802
5. Henin A, et al. J Affect Disord 2007;99:51-57
6. Savino M, et al. J Affect Disord 1993;28:155-163
7. Perugi G, et al. Psychiatry Res 1999;33:53-61
8. Chen YW and Dilsaver SC. Am J Psychiatry 1995;152:280-282
9. Rihmer Z, et al. J Affect Disord 2001;67:175-179

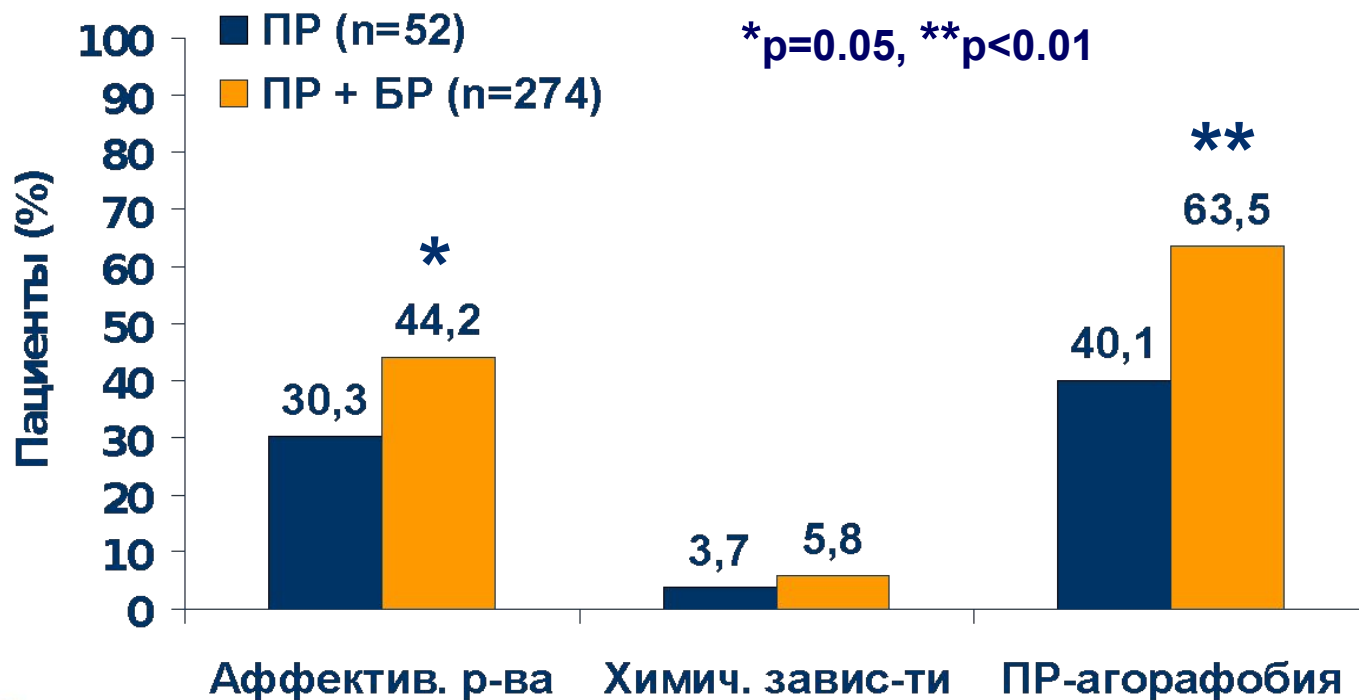
Коморбидность у пациентов с паническим расстройством с наличием и при отсутствии коморбидного БР



ГТР, генерализованное тревожное р-во; ОКР, обсессивно-компульсивное р-во

Toni C, et al. Psychiatry Res 2008; In press

Распространённость психиатрической коморбидности среди близких родственников пациентов с БР при наличии и отсутствии коморбидного ПР



Семейный анамнез близких родственников

БР, биполярное р-во; ПР, паническое р-во

Toni C, et al. Psychiatry Res 2008; In press

Паническое расстройство и БР связаны между собой

- Результаты семейных исследований свидетельствуют:
 - ПР более распространено в семьях с высокой распространённостью БР (преимущественно БР-II)^{1,2}
 - Наличие ПР в анамнезе у биполярных пробандов ассоциировалась с существенным увеличением риска развития ПР у близких родственников с БР по сравнению с близкими родственниками пробандов без ПР в анамнезе
 - Члены биполярных семей с высокой распространённостью ПР также имеют высокую склонность к развитию быстрых смен аффекта от (гипо)мании к депрессии³

БР, биполярное р-во; ПР, паническое р-во

1. MacKinnon DF, et al., Am J Psychiatry 1998;155:829-831
2. MacKinnon DF, et al., Am J Psychiatry 2002;159:30-35
3. MacKinnon DF, et al., Am J Psychiatry 2003;160:1696-1698

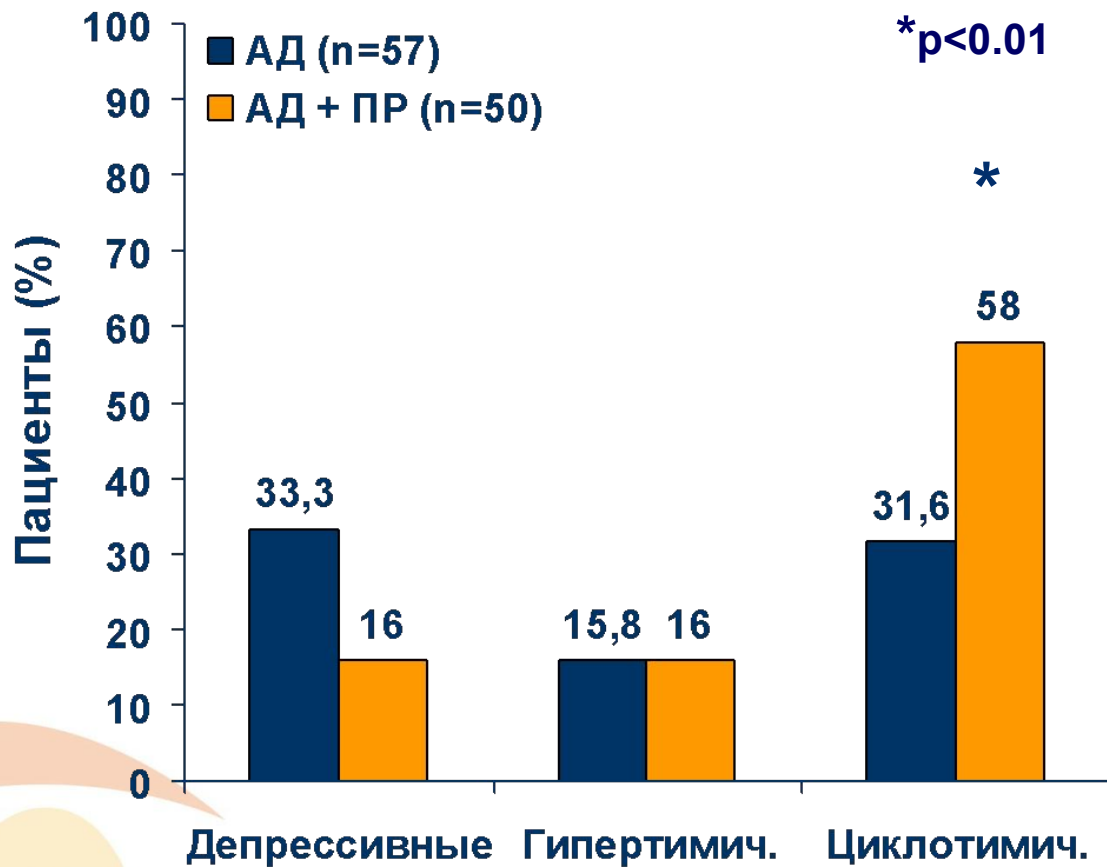
Паническое расстройство и БР связаны между собой

- Результаты биологических исследований свидетельствуют :
 - Эутимические пациенты с БР имеют повышенную респираторную чувствительность к 5% CO₂ (у 5 из 16 – панические атаки)¹
 - Полиморфизм гена, кодирующего катехол-О-метилтрансферазу (COMT) ассоциирован с ПР² и быстроциклическими формами БР³

БР, биполярное р-во; ПР, паническое р-во

1. MacKinnon DF, et al. J Affect Disord 2007;99:45-49
2. Woo JM, et al. Am J Psychiatry 2002;159:1785-1787
3. Papolos DF, et al. Mol Psychiatry 1998, 3:346-349

Циклотимические черты личности у пациентов с атипичной депрессией при наличии и отсутствии коморбидного ПР с агорафобией

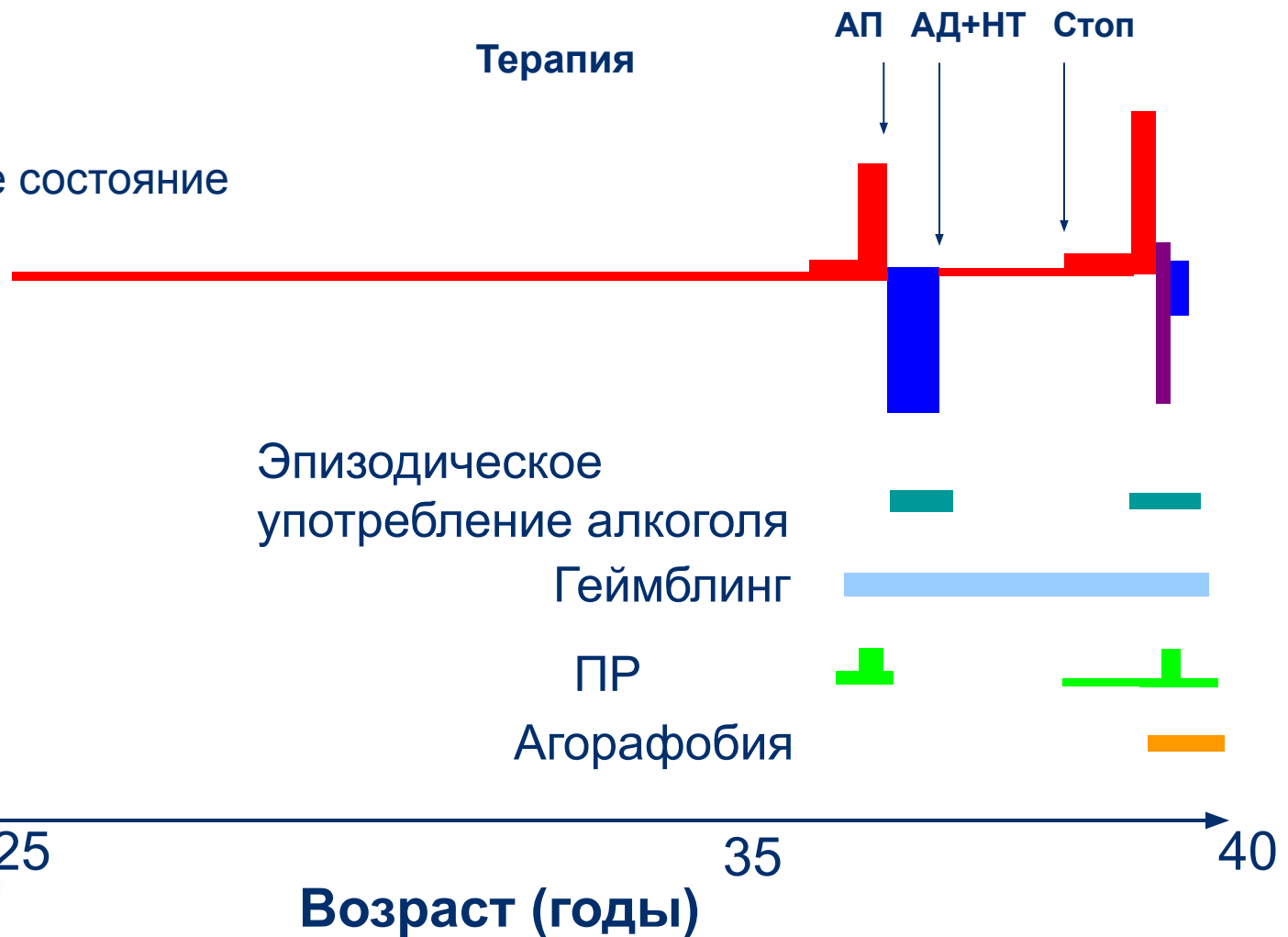


АД, атипичная депрессия; ПР, паническое р-во;
ПР-А, паническое р-во с агорафобией

Akiskal HS, et al. J Affect Disord 2006;96:239-247

Клинический случай

- Депрессия
- Мания
- Смешанное состояние



АД, антидепрессант; АП, антипсихотик; НТ, нормотимик; ПР, паническое расстройство
Perugi G, et al. Psychiatr Clin North Am 1999;22:565-583

Клинические особенности тревожно-биполярной коморбидности

- Симптоматика нестабильна¹
- Множественная коморбидность (тревога, импульсивный контроль, р-ва пищевого поведения)^{1,2}
- Расстройства личности (пограничное, истероидное, нарциссическое)¹
- Смешанные состояния²
- Злоупотребление алкоголем и наркотиками^{1,2}
- Суицидный риск³

1. Perugi G, et al. Psychiatr Clin North Am 1999;22:565-583
2. Freeman MP, et al. J Affect Disord 2002;68:1-23
3. Simon NM, et al. J Affect Disord 2006; 97:91-99

Паническое расстройство и БР связаны между собой

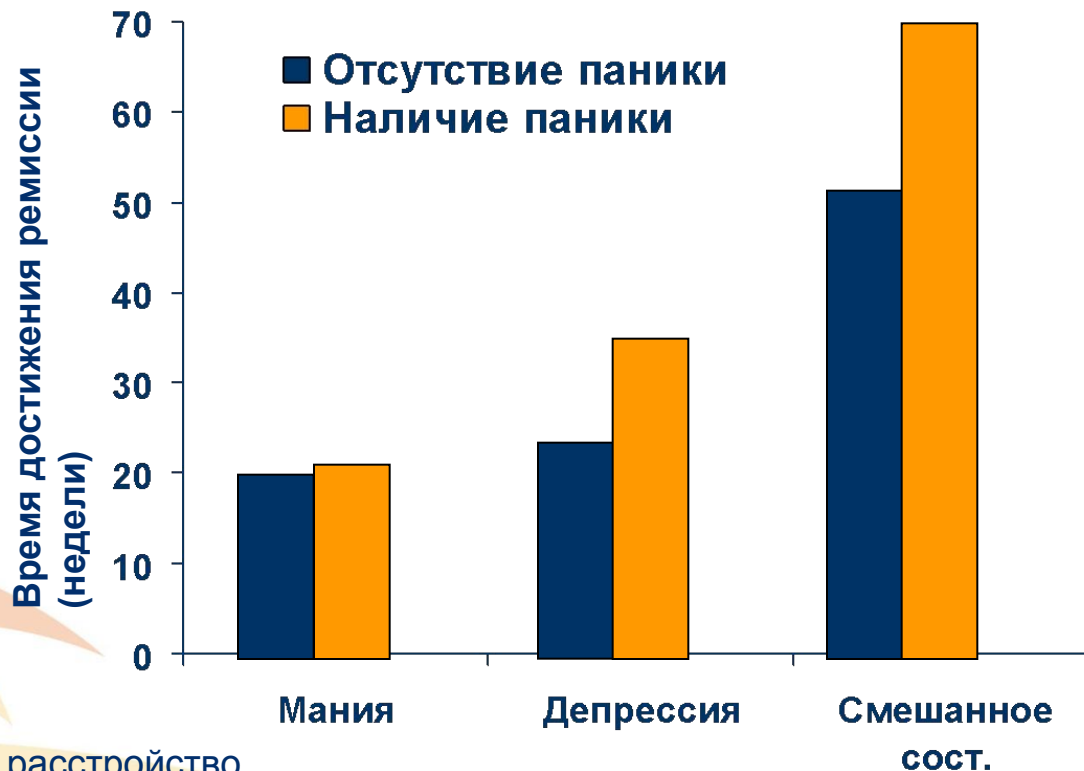
- Особенности терапии:
 - ПР-коморбидность ассоциирована с плохим ответом БР на терапию литием¹ и атипичными антипсихотиками²
 - БР-коморбидность не влияет на результаты лечения ПР³
 - Предварительные результаты показывают, что вальпроат или габапентин могут быть эффективны при лечении ПР у биполярных больных – это утверждение подтверждается большинством исследований^{3,4}

БР, биполярное р-во; ПР, паническое расстройство

1. Feske U, et al. Am J Psychiatry 2000;157:956-962
2. Freeman MP, et al. J Affect Disord 2002;68:1-23
3. Perugi G, et al. J Clin Psychopharm 2002;36:236-241
4. Davis LL, et al. J Affect Disord 2005;85:259-266

Эффективность терапии пациентов с паническими атаками в анамнезе

- Наличие в анамнезе панических атак ассоциируется с увеличением времени достижения ремиссии аффективных симптомов в результате интенсивной терапии БР

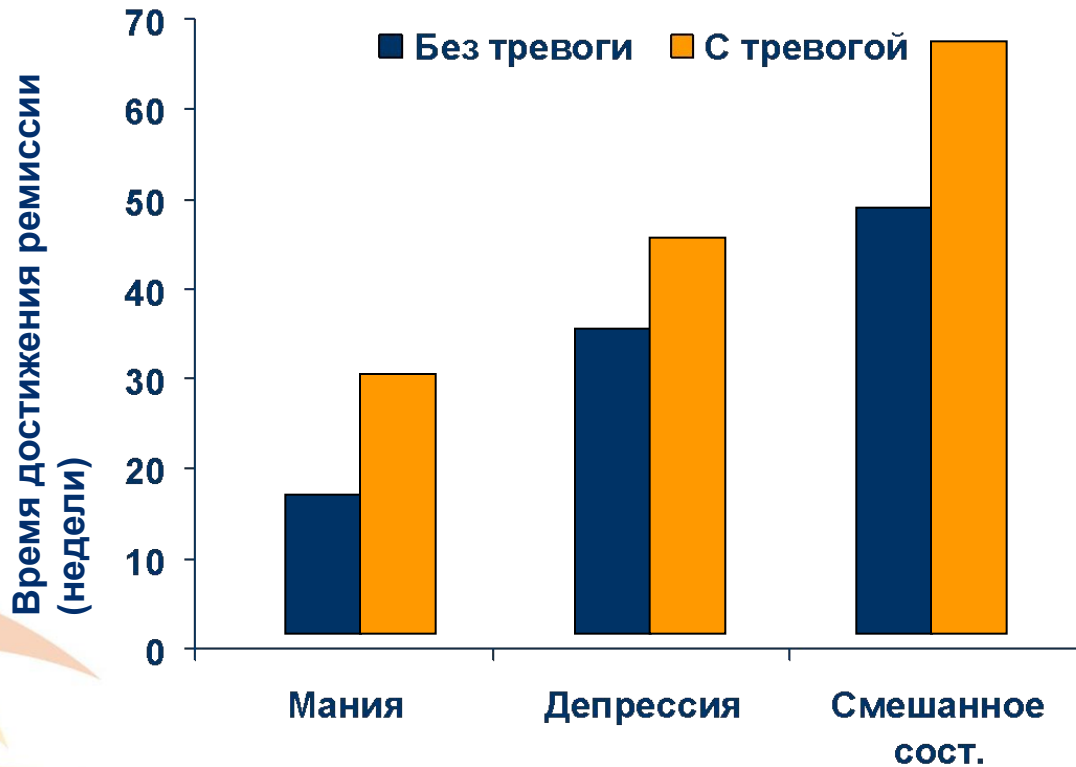


БР, биполярное расстройство

Reproduced with permission
Feske U, et al. Am J Psychiatry 2000;157:956-962

Эффективность терапии пациентов с коморбидным паническим расстройством

- Текущее или существующее в течение жизни тревожное расстройство ассоциируется с увеличением времени достижения ремиссии аффективных симптомов в результате интенсивной терапии БР



БР, биполярное р-во

Reproduced with permission
Feske U, et al. Am J Psychiatry 2000;157:956-962

Длительное течение болезни у пациентов с ПР при наличии и отсутствии коморбидного БР: средняя продолжительность (месяцы) ремиссии и обострения

	ПР (n=274) среднее (\pm SD)	ПР + БР (n=52) mean (\pm SD)	p
--	-----------------------------------	------------------------------------	---

Паническое р-во

Ремиссия	72.2 (\pm 40.9)	73.4 (\pm 39.6)	ns
----------	--------------------	--------------------	----

Обострение	26.0 (\pm 22.2)	28.4 (\pm 25.6)	ns
------------	--------------------	--------------------	----

Агорафобия

Ремиссия	72.5 (\pm 42.6)	78.1 (\pm 40.6)	ns
----------	--------------------	--------------------	----

Обострение	29.3 (\pm 23.8)	32.0 (\pm 25.9)	ns
------------	--------------------	--------------------	----

БР, биполярное р-во; ПРД, паническое р-во; ns, неизвестно; SD, стандартное отклонение

Toni C, et al. Psychiatry Res 2008; In press

Эффективность типичных и атипичных антипсихотиков при лечении первичных и коморбидных тревожных симптомов и расстройств

- Типичные и атипичные антипсихотики неэффективны при терапии паники с агорафобией, социальной тревоги и ОКР
- Малые дозы трифлюоперазина более, чем плацебо и так же как бензодиазепины эффективны при лечении генерализованного тревожного расстройства
- Оланзапин и кветиапин значительно сильнее, чем плацебо уменьшают тревогу, ассоциированную с биполярной депрессией
- Рисперидон, оланзапин и кветиапин в сочетании с антидепрессантами более эффективны, чем плацебо при лечении резистентных for treatment of refractory ОКР и ПТСР

ОКР, обсессивно-компульсивное р-во; ПТСР, посттравматическое стрессовое р-во



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

Дополнительная терапия габапентином при резистентном биполярном расстройстве

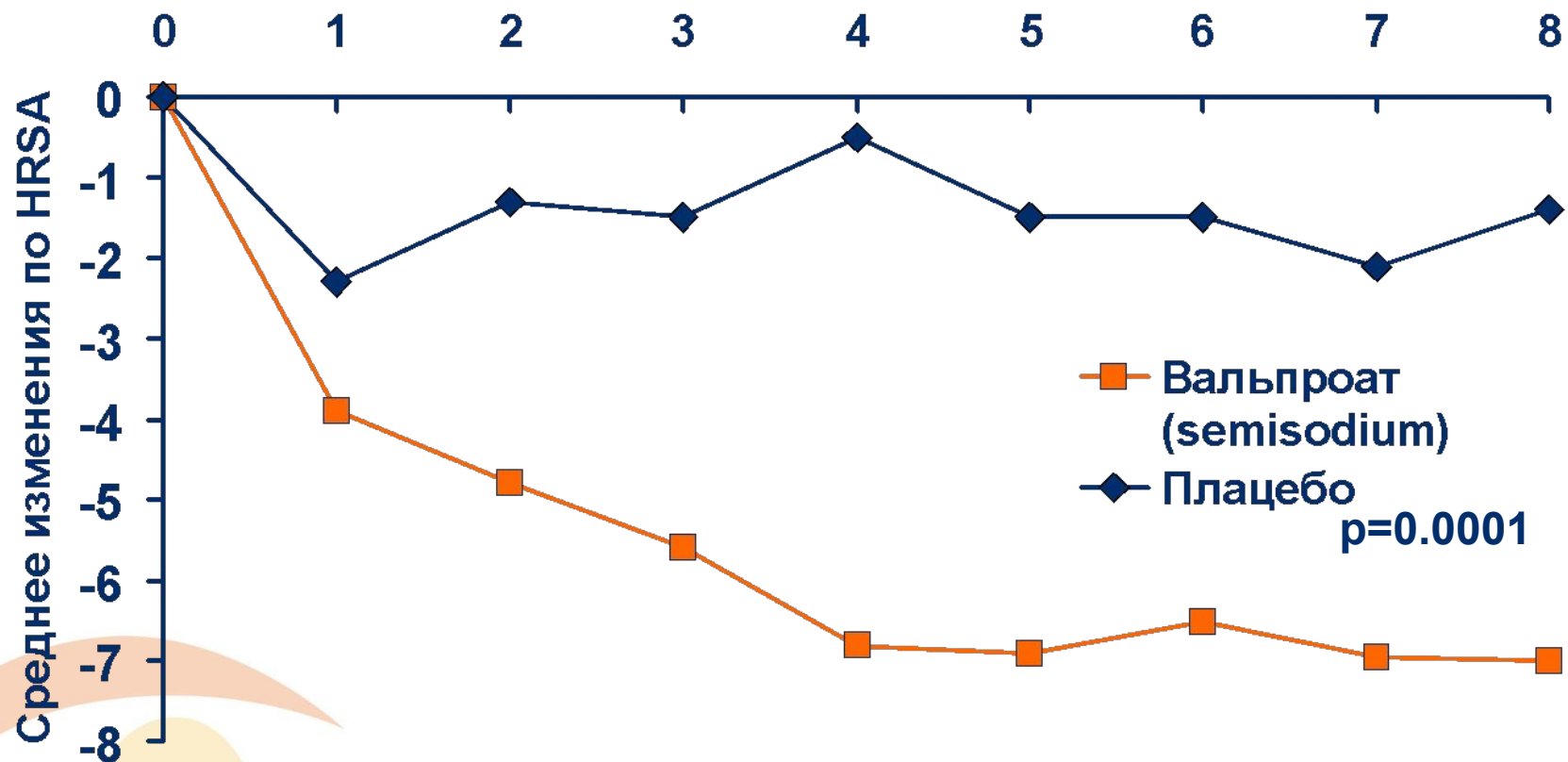
- 43 больных со смешанным состоянием
- 18 больных ответили на терапию (CGI<2)
- 10 больных хорошо ответили на терапию (CGI<1)
- Предикторы терапевтического ответа:
 - Коморбидность: паническое расстройство
алкогольная зависимость

CGI, рейтинг по Шкале общего клинического впечатления

Perugi G, et al. J Clin Psychopharmacol 2002;22:584-591

Вальпроаты уменьшают симптомы тревоги при биполярной депрессии

недели после рандомизации



HRSA, Шкала тревоги Гамильтона

Reproduced with permission
Davis LL, et al. J Affect Disord 2005;85:259-266

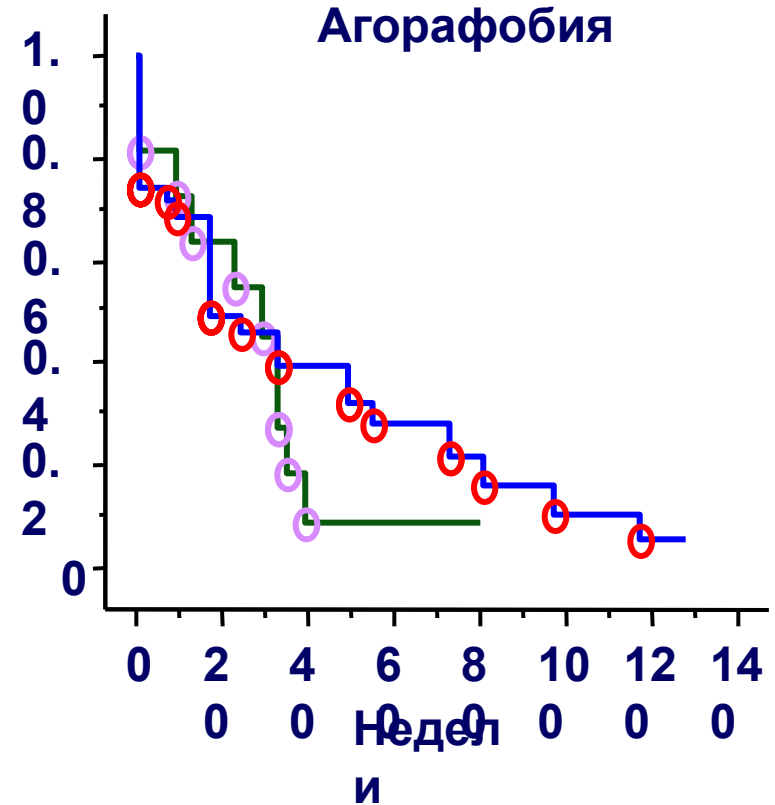
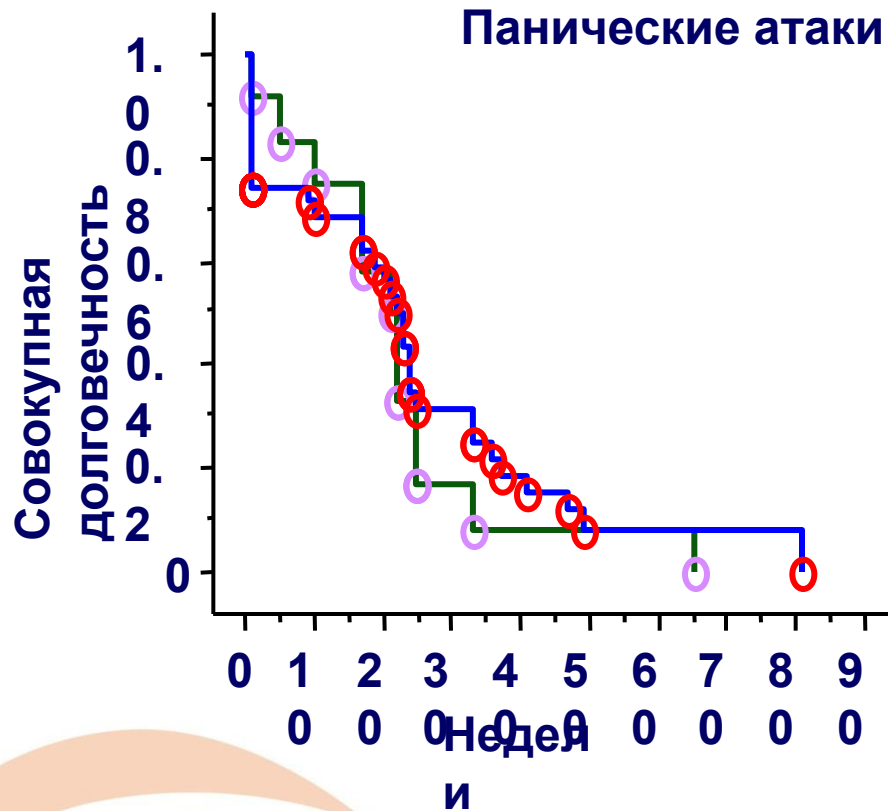
Вальпроаты уменьшают симптомы тревожного/панического расстройства при лечении резистентных больных с аффективной нестабильностью

n=10	Старт (Mean ± SEM)	Неделя 4 (Mean ± SEM)	Week 8 (Mean ± SEM)	p value
Панические атаки (всего)	8.3 ± 2.5	4.7 ± 0.9	2.6 ± 0.9	p<0.05
Шкала тревоги Гамильтона	26.2 ± 2.1	16.9 ± 2.7	13.1 ± 2.7	p=0.0001
Опросник тревоги Бека	53.7 ± 2.3	42.1 ± 3.8	38.0 ± 2.4	p<0.01
Опросник депрессии Бека	24.5 ± 2.8	14.2 ± 3.6	13.1 ± 4.0	p<0.001
Аффективная нестабильность	3.5 ± 0.3	2.9 ± 0.3	2.4 ± 0.3	p<0.0001
Впечатление пациентов о выраженном или очень выраженном улучшении по CGI (%)		36.4	70.0	
Клиническое впечатление о выраженном или очень выраженном улучшении по CGI (%)		45.5	90	

Нежелательные эффекты были слабо выражены, чаще проявлялись в виде тошноты и усиления аппетита. и не требовали дополнительных назначений

Дополнительная терапия вальпроатами у больных, резистентных к лечению антидепрессантами и больных БР-II с коморбидным ПР

График долговечности времени ремиссии



○ Паническое р-во + Биполярное-II n=35

○ Терапия резистентного панического р-ва n=12

Выводы (1)

- Тревожно-биполярная коморбидность высоко распространена в общей популяции и в клинике
- Панические атаки часто начинаются одновременно с (гипо)манией
- Тревожно-паническая симптоматика может персистировать после наступления ремиссии аффективного эпизода
- Тревожно-паническо-биполярная коморбидность часто характеризуется наличием «быстрых инверсий» настроения (циклотимия)

Выводы (2)

- Паническо-биполярная коморбидность высоко семейственна
- Члены паническо-биполярных семей имеют тенденцию к увеличению количества быстрых инверсий от (гипо)мании к депрессии (циклотимия)
- Паническо-биполярная коморбидность и сверхбыстроциклические формы (циклотимия) могут быть ассоциированы с полиморфизмом гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT)

Выводы (3)

- Клинические проявления паническо-биполярной коморбидности плохо поддаются терапии литием и атипичными антипсихотиками
- Паническо-биполярная коморбидность не влияет на результаты терапии панического расстройства
- Предварительные выводы показывают, что вальпроат может быть эффективным для лечения ПР и БР независимо от его нормотимических эффектов для коморбидного биполярного расстройства – эти выводы подтверждаются большинством исследований

Примечание

“Информация предоставлена только для медицинских и научных целей.

Sanofi-aventis не рекомендует использование упомянутых препаратов и методов любым образом, не соответствующим тому, как это предписано стандартами оказания медицинской помощи в вашей стране.”