



## Модуль 7

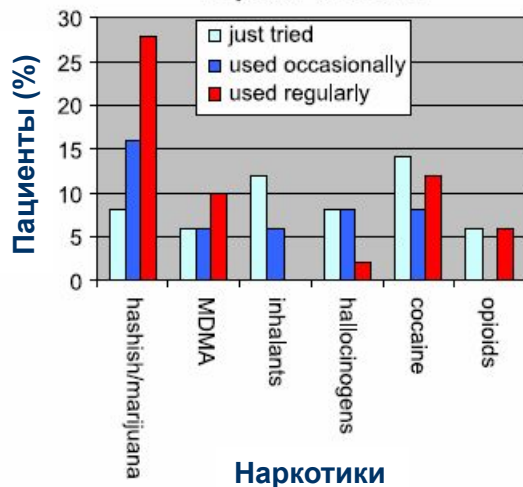
Биполярное расстройство и аддикция

# Цели обучения

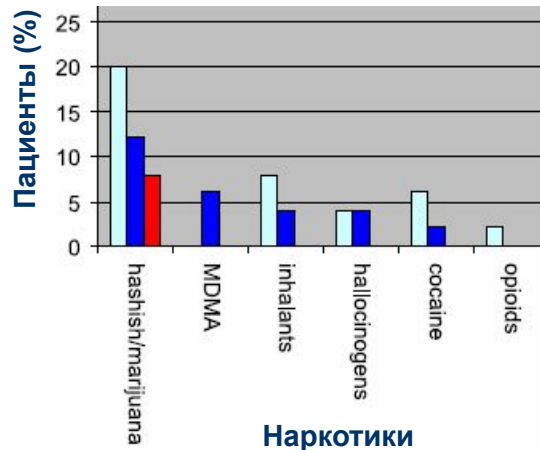
- По окончании этой презентации участники должны:
  - Распознавать аддиктивную коморбидность, ассоциированную с биполярным расстройством (БР)
  - Иметь представление о спектре химической зависимости при биполярном расстройстве
  - Понимать как химическая зависимость влияет на течение заболевания при биполярном расстройстве
  - Уметь подбирать терапию, адекватную для больных с биполярным расстройством и коморбидной аддикцией

# Спектр наркотиков, употребляемых при аффективном и тревожном расстройстве

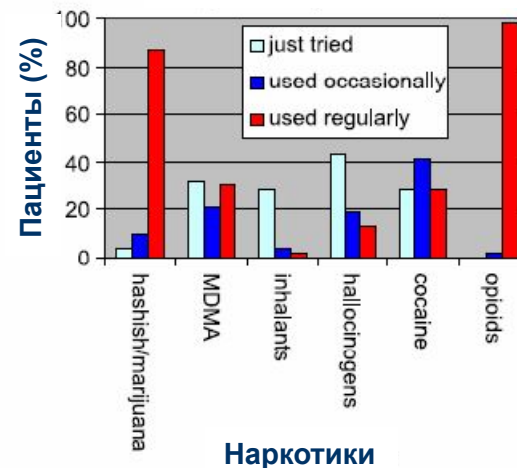
## Биполярное расстройство



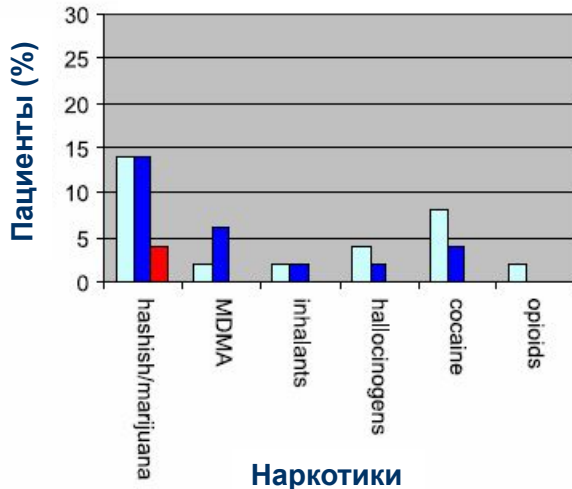
## Обсессивно-компульсивное расстройство



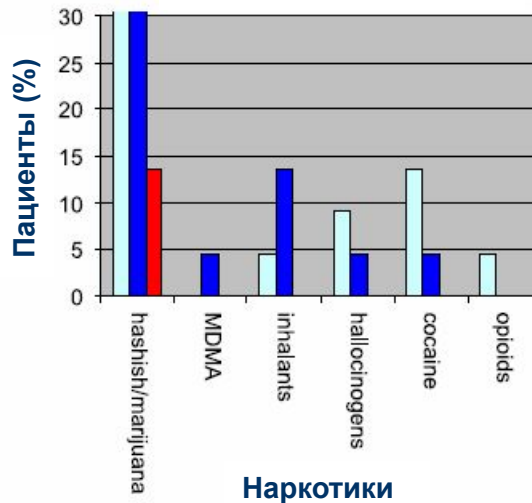
## Опийная наркомания



## Паническое расстройство



## Контрольная группа



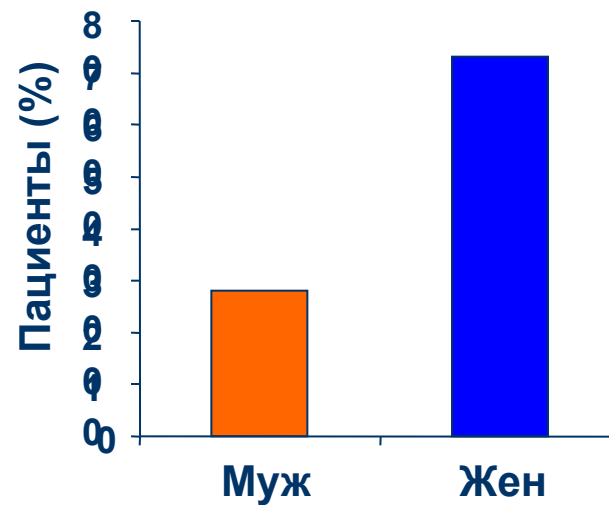
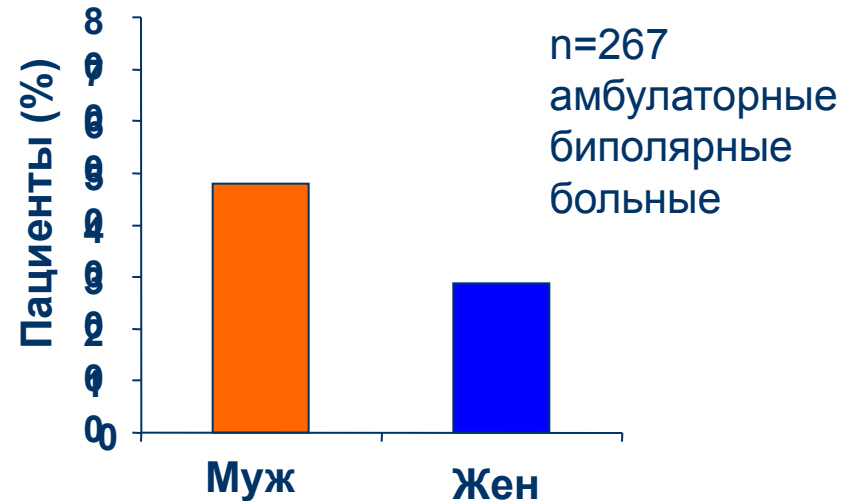
MDMA, Метилендиоксиамфетамин



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

# Алкогольная зависимость и пол при биполярном расстройстве

- Алкогольная зависимость больше распространена среди биполярных мужчин, чем среди женщин: 49% и 29%, соответственно
- Относительный риск алкогольной зависимости, сравниваемый в общей популяции, был выше у биполярных женщин, чем у мужчин, с коэффициентом 7.35 против 2.77, соответственно



# Клинические характеристики биполярных пациентов с алкоголизмом и/или наркоманией в сравнении с больными без зависимости

- Больше смешанных эпизодов и быстрых циклов<sup>1</sup>
- Медленное выздоровление<sup>1</sup>
- Больше госпитализаций<sup>2</sup>
- Более ранний возраст начала<sup>2</sup>
- Больше суицидных попыток<sup>3</sup>
- Увеличение агрессивности/криминальности<sup>4</sup>
- Плохая приверженность лечению<sup>5</sup>

1. Keller MB, et al. JAMA 1986;255:3138-3142

2. Brady KT, et al. J Clin Psychiatry 1995;56(Suppl 3):19-24

3. Vieta E, et al. Bipolar Disord 2001;3:253-258

4. Quanbeck CD, et al. J Clin Psychiatry 2004;65:198-203

5. Colom F, et al. J Clin Psychiatry 2000;61:549-555

# Эффект каннабиса при употреблении алкоголя и варианты исходов у биполярных больных с коморбидным алкоголизмом

- Среди 52 пациентов с БР I и алкогольной зависимостью, 48% имели коморбидное употребление каннабиса
- Пациенты с употреблением каннабиса в сравнении с остальными:
  - Более молодые
  - Меньше лет образования
  - Большее количество дополнительных психиатрических коморбидностей
  - Более тяжёлая алкогольная и наркотическая зависимости
  - Более склонны к развитию маниакальных фаз

# Причины коморбидности БР и наркотической зависимости

- Генетический диатез
- Генетический диатез и связующее звено (тревога)
- Общие нейробиологические механизмы (дофамин и т.д.)
- Общность диагностических критериев
- Социальный диатез
- Самолечение
- Лечение побочных эффектов
- Индукция мании или депрессии наркотиками

# Характеристики пациентов, употреблявших психоактивные вещества до начала биполярного расстройства

- Биполярные пациенты с манифестом аффективных симптомов после химической зависимости (n=145), в сравнении с пациентами, у которых 1-й аффективный эпизод не был связан с употреблением психоактивных веществ - ПАВ (n=144)
- Пациенты без употребления ПАВ перед биполярными симптомами по сравнению с употреблявшими:
  - Более раннее начало БР
  - Увеличенная относительная выраженность аффективного р-ва
  - Увеличенная частота развития эпизодов
  - Увеличенная частота обострений
  - Увеличенная частота госпитализаций
  - Более тяжёлые клинические формы симптомов



# Пациенты с употреблением психоактивных веществ перед биполярным расстройством и без такового – выводы

- Биполярное заболевание у пациентов с предшествующей химической зависимостью может быть представлено клинически более лёгкими формами заболевания, чем у пациентов без предшествующей зависимости:
  - Клинически отчётливый фенотип
- Пациенты с химической зависимостью, предшествующей биполярному заболеванию, могут в связи с этим иметь преимущество в виде ранней профилактики:
  - Мишень – злоупотребление психоактивными веществами

# Коморбидное тревожное расстройство у биполярных больных, употребляющих алкоголь или наркотики

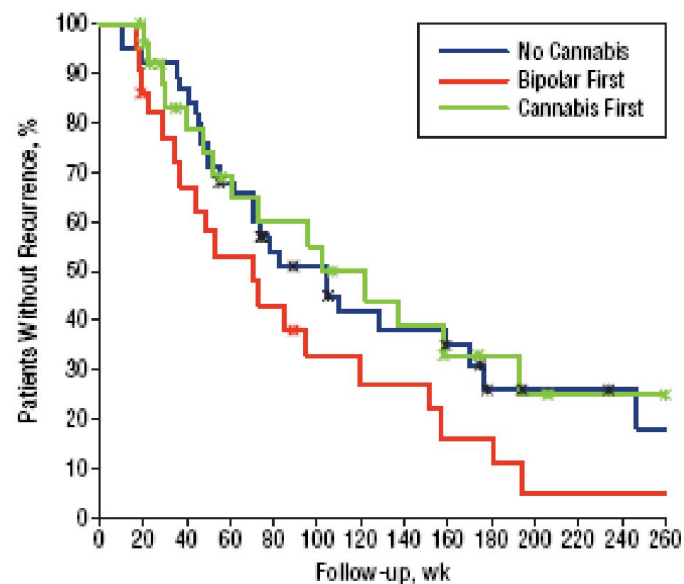
- Женщины с БР I и наличием алкоголизма в сравнении с таковыми без алкоголизма:
  - Увеличенная частота посттравматического стрессового расстройства<sup>1</sup>
  - Сниженная частота развития панического и обсессивно-компульсивного расстройства<sup>1</sup>
- Тревожное расстройство более характерно для биполярных больных с алкоголизмом, чем для больных с кокаиновой зависимостью<sup>2</sup>
- Пациенты с ранним началом тревожного расстройства имеют большую распространённость БР в течение жизни<sup>3</sup>

1. Levander E, et al. J Affect Disord 2007;101:211-217
2. Mitchell JD, et al. J Affect Disord 2007;102:281-287
3. Goldstein BI, et al. J Affect Disord 2007;103:187-195

# Употребление каннабиса и течение биполярного расстройства

- В исследовании, включавшем 144 пациента, оценивалось, как последующее употребление каннабиса влияет на манифестировавшее БР I (смешанное или маниакальное):
  - 33 с первичным употреблением каннабиса (Гр. 1)
  - 36 с первичным началом БР (Гр. 2)
  - 75 Без употребления каннабиса (Гр. 3)
- Результаты показали, что:
  - Средний возраст пациентов в Группе 1 больше, чем средний возраст в других группах
  - Пациенты Группы 1 лучше выздоравливали, чем больные других групп (по результатам простого анализа выживаемости)
  - Употребление каннабиса связано с увеличением времени аффективных эпизодов и с быстрыми циклами
  - Пациенты в Группе 2 имели более тяжёлую зависимость, чем в группе 1

Рецидив аффективной симптоматики после первого маниакального эпизода



# Употребление алкоголя и течение биполярного расстройства

- Относительный возраст начала употребления алкоголя и БР связан с различиями в течении заболевания

## *Исследование*

- 144 пациента с БР I (маниакальное или смешанное) наблюдались в течение 5 лет
  - 27 употребляли алкоголь перед началом БР
  - 33 имели начало БР перед началом употреблением алкоголя
  - 83 не употребляли алкоголь

## *Результаты*

- Пациенты группы с первичным употреблением алкоголя в сравнении с другими группами:
  - Были значительно старше
  - Имели более поздний возраст начала БР
  - Имели более выраженное и более быстрое выздоровление
- Пациенты группы с первичным БР переносили более длительные аффективные эпизоды и эпизоды обострений алкогольной зависимости

# Предикторы суицида у пациентов с психозами

- У пациентов, перенесших психоз во время 1-го эпизода, в течение 5 лет оценивались характеристики, связанные с суицидными попытками

Суицидные попытки	Значение p	OR	95% доверительный интервал	
			Мин.	Макс.
Мужчины	ns	0.857	0.129	5.674
Предыдущие суицидные попытки	ns	5.236	0.660	41.527
Алкоголизм	ns	1.307	0.225	7.606
Табакизм	ns	0.229	0.032	1.654
Завис-ть от каннабиса	ns	0.532	0.063	4.463
Завис-ть от стимуляторов	<0.05	7.239	1.412	37.107
Возраст	<0.05	0.884	0.790	0.989

- Всего 14.5% пациентов проявляли суицидальное поведение; 2.4% умерли от суицида**
  - 8-кратное увеличение риска среди пациентов с предшествующей зависимостью от стимуляторов

ns, не значимо

# Мания, индуцированная антидепрессантами у больных с БР, злоупотребляющих наркотиками

- Пациенты с биполярным расстройством были интервьюированы для изучения связи между употреблением ПАВ и манией

Переменные	Наличие	Отсутствие	Значение p
Женщины, кол-во (%)	12/21 (57.1)	19/32 (59.4)	1.000
Ср. возраст при начале заболевания, (годы)	20.7 (11.9)	18.1 (8.8)	0.532
Коморбидная зависимость/злоупотребление ПАВ, кол-во (%)	12/20 (60.0)	5/28 (17.8)	0.005
Депрессия при 1 эпизоде, кол-во (%)	19/20 (95.0)	22/27 (81.4)	0.221
БР II, кол-во (%)	8/19 (42.1)	10/25 (40.0)	0.887
Приём антидепрессантов/год, вычисл. среднее	0.20 (0.14)	0.12 (0.10)	0.041
Биполярный семейный анамнез, кол-во (%)	10/18 (56)	10/22 (46)	0.525

- Пациенты с анамнестическим злоупотреблением или зависимостью от ПАВ имели значительно больший риск развития мании, чем те, кто не имел такого анамнеза (OR=6.99, p=0.007)

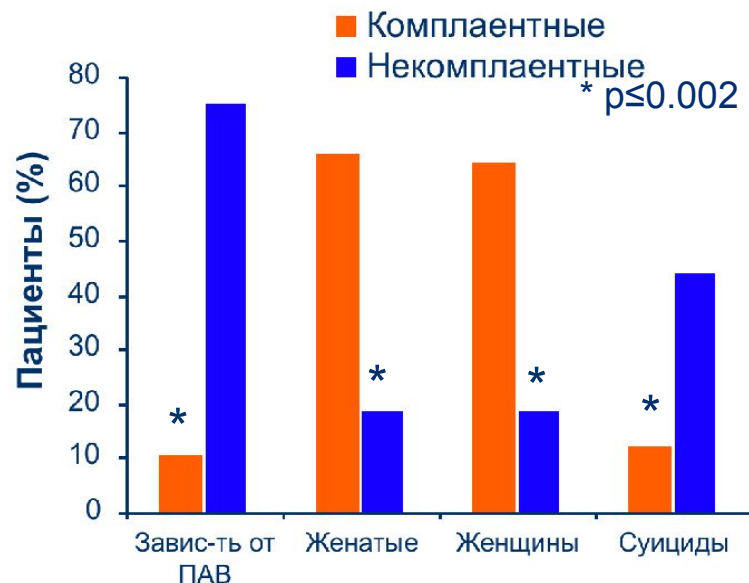
# Влияние комплаенса на профилактику литием при биполярном расстройстве

- Более 10 лет профилактики литием продемонстрировали 5,2-кратное увеличение риска суицида среди больных с низким комплаенсом по сравнению с комплаентными больными

- Некомплаентность значимо ассоциировалась с:

- Мужским полом
- Неженатым положением
- Наличием коморбидного употребления ПАВ в анамнезе
- Наличием выраженных эпизодов
- Наличием психиатрических госпитализаций

- Плохой лечебный комплаенс в течение 10 лет, значимо ассоциировался с риском суицидных попыток ( $p=0.016$ )



# Фармакотерапия и коморбидность при биполярном расстройстве

- Исследование STEP-BD оценивало связь между коморбидностью и фармакотерапией у пациентов с БР
- Хроническая зависимость от ПАВ была диагностирована в 48% случаев; тогда как всего 0.4% больных получали специальные препараты для лечения зависимости
- Использование 'коморбид-специфической' фармакотерапии при тревожном расстройстве, химической зависимости, и расстройстве с дефицитом внимания было ограничено, Это свидетельствует, что коморбидность при БР может не охватываться терапией.





# Применение лития у подростков с БР и вторичной наркотической зависимостью

- 25 подростков с биполярным расстройством и наркотической зависимостью получали литий или плацебо
  - Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое пилотное исследование
- Наиболее часто встречалась сочетанная зависимость от алкоголя и каннабиса
- Средний показатель концентрации лития в крови, измеряемый еженедельно у активных респондеров, составлял 0.9 mEq/L
- Терапия литием достоверно улучшала:
  - Психопатологические показатели
  - Еженедельные случайные тесты мочи на наркотики
- Наличие среднего 6-летнего интервала между началом БР и развитием НЗ отчётливо показывает, что ранняя диагностика БР может способствовать эффективной профилактике наркозависимости

БР, биполярное расстройство; НЗ, Наркотическая зависимость

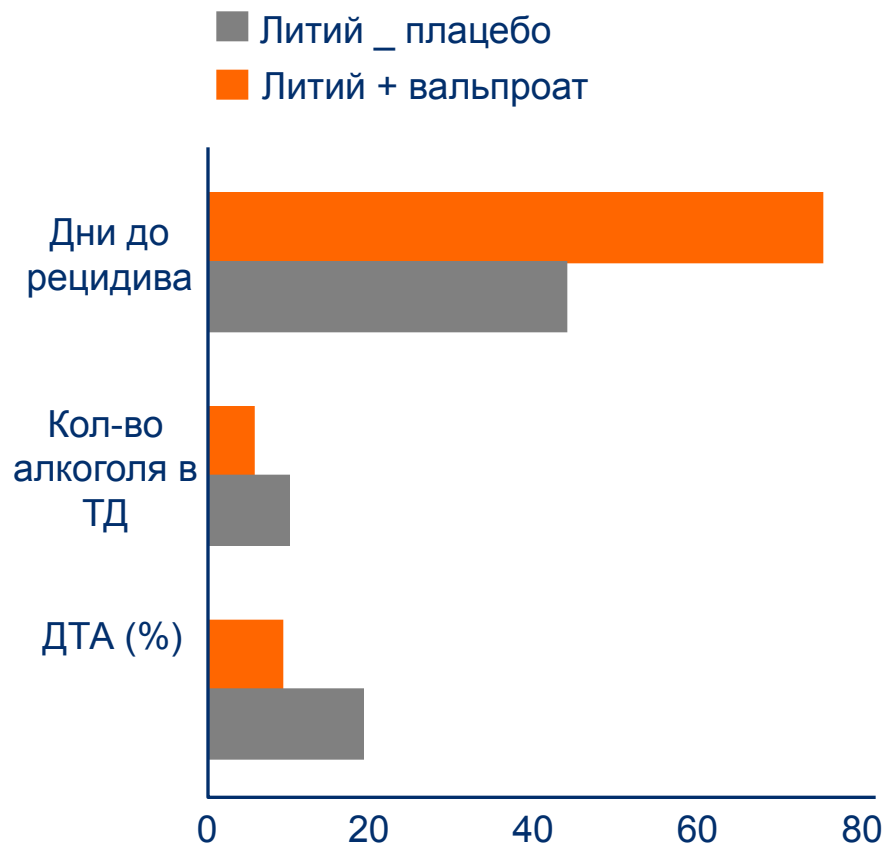
Geller B, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;97:171-178



Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

# Дополнительная терапия вальпроатом при БР I с алкогольной зависимостью

- n=59, 44 мужчины, средний возраст 38 лет
- Недавно детоксицированные
- BRMS - 15,3, HRSD-25 - 20,8
- Все получали литий, а также вальпроат или плацебо в течение 24 недель
- Вальпроат уменьшал % дней тяжёлой алкоголизации (ДТА), дозу алкоголя в дни тяжёлой алкоголизации (ТД) и увеличивал время до рецидива

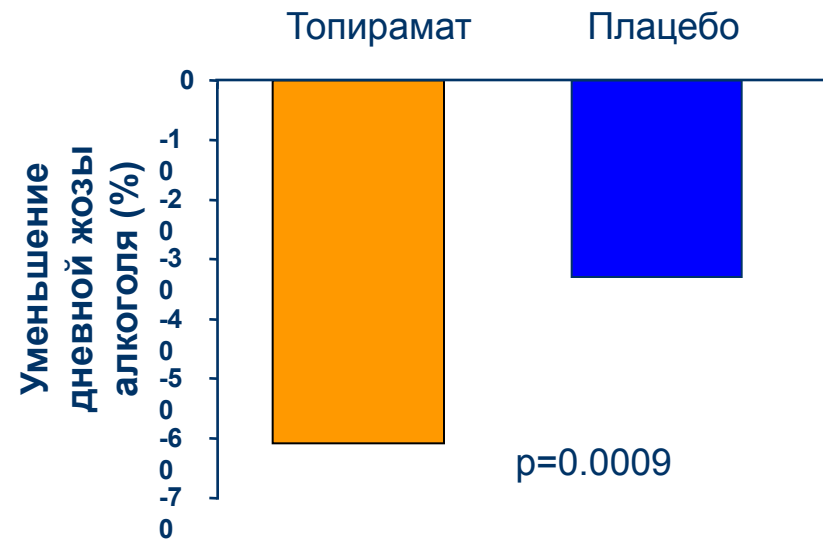
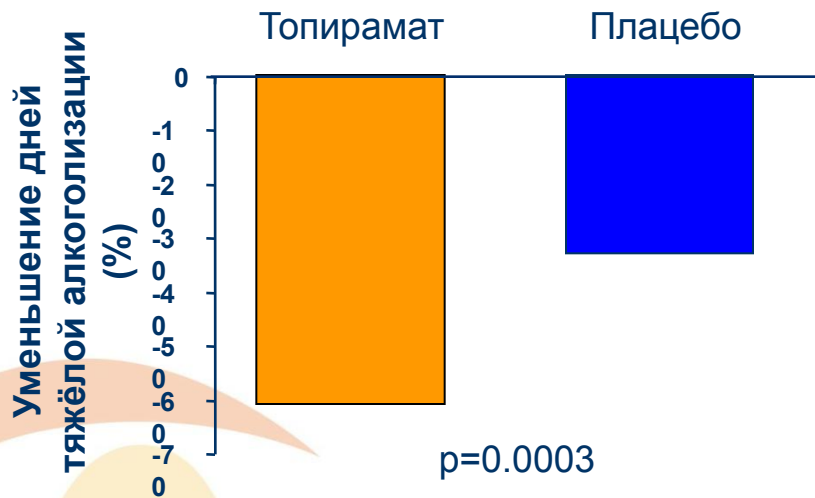


# Эффективность налтрексона у больных с БР и алкоголизмом

- 16-недельное, открытое пилотное исследование с оценкой эффекта налтрексона у пациентов с БР и алкоголизмом
- Оценка проводилась с помощью:
  - Шкалы депрессии Гамильтона (HRSD-17)
  - Шкалы мании Янга (YMRS)
  - Краткой психиатрической оценочной шкалы (BPRS)
  - Шкалы влечения к алкоголю
- Отмечено значительное улучшение по HRSD-17, YMRS а также уменьшение дней с употреблением алкоголя и наличием влечения
- Другие препараты, опробованные в малом, открытом исследовании БР с алкоголизмом, включали габапентин, ламотриджин, кветиапин и арипипразол

# Применение топирамата при алкогольной зависимости

- Двойное-слепое, рандомизированное, контролируемое, 12-недельное исследование, показавшее, что пероральный приём топирамата эффективнее, чем плацебо при лечении алкоголизма
- В то же время исследование топирамата при мании не показало у него наличия лечебного эффекта



# Групповая терапия при БР и химической зависимости

- В РКИ оценивалась интегральная групповая психотерапия (одновременно адресованная к двум расстройствам) в сравнении с группами лекарственного консультирования (сфокусированными на химической зависимости)
  - 62 пациента с БР и актуальной зависимостью
- Анализ больных, начавших получать лечение, показал:
  - Значительное уменьшение дней употребления ПАВ в при групповой терапии по сравнению с лекарственным консультированием, как во время периода лечения, так и по его окончанию
  - Количество недель с присутствием симптомов БР, как во время периода лечения, так и по его окончанию было сравнимым в обеих группах
  - В группе интегративной групповой терапии отмечалось больше депрессивных и маниакальных симптомов, чем в группе лекарственного консультирования
- Данные показывают, что интегративная групповая психотерапия является весьма перспективным подходом к лечению химической зависимости у биполярных больных

# Потенциальные корреляции выздоровления у больных с БР

- 258 больных с БР или шизоаффективным расстройством в течение 1 года оценивались на предмет выраженности маниакальных и депрессивных симптомов
  - «NIMH-Life Chart» Метод
  - Мультипараметрический линейный регрессионный анализ 6-ти факторов выздоровления

**Выраженность мании ассоциировалась с:**

- **Коморбидной химической завис-ю**
- >10 эпизодов мании в анамнезе
- Сниженное профессиональное функционирование на старте **Выраженность депрессии ассоциировалось с:**
  - >10 эпизодов депрессии в анамнезе

- **Коморбидная химическая зависимость должна приниматься во внимание при определении прогноза и подходов к терапии биполярных больных**

# Клинический случай (1)

- Зак, 20-летний мужчина, был доставлен его друзьями в приёмный покой с симптомами эмоциональной лабильности, ажитации, выраженной раздражительности, бессонницы, гиперактивности, говорливости и суицидными мыслями
- Симптомы нарастали в течение последних 10 дней, им предшествовало массивное употребление каннабиса
- В прошлом Зак злоупотреблял алкоголем в социально значимых ситуациях

# Клинический случай (2)

- Зак был госпитализирован и получал лечение вальпроатом в суточной дозе дозе 20 мг/кг массы тела
- При выраженной инсомнии на ночь назначался кветиапин в дозе 100 мг
- Клиническое улучшение было отмечено на 4-й день после госпитализации, но полная редукция симптомов была достигнута только в конце 3-й недели
- После выздоровления Зак обнаружил сходные симптомы у своей сестры, которая имела диагноз биполярного расстройства



# Клинический случай: обсуждение

- Каков ваш предварительный диагноз?
- Какова роль каннабиса в этом случае?
- Имел ли какое-нибудь значение алкоголь?
- Что бы вы выбрали в качестве длительной терапии, если выбрали бы?
- Какова роль психотерапии в этом случае?

# Резюме

- Химическая зависимость широко распространена среди пациентов с биполярным расстройством
- Коморбидное употребление ПАВ приводит к длительной задержке диагностики, коморбидному расстройству личности, и более худшему выздоровлению от симптомов биполярного расстройства
- Актуальная диагностическая классификация неудовлетворительна
  - Например, критерии DSM-IV исключают диагноз биполярного расстройства если текущий эпизод ассоциирован с употреблением ПАВ
- Выздоровление от химической зависимости у биполярных больных в целом отличается от первичной химической зависимости

# Резюме

- Биполярные больные, злоупотребляющие ПАВ, имеют меньший возраст начала заболевания
- Биполярные больные, злоупотребляющие ПАВ, часто имеют плохой комплаенс
- Показания для терапии ограничены
- Вальпроат и, в меньшей степени, литий, другие антиконвульсанты и антипсихотики, могут использоваться для лечения биполярных больных с химической зависимостью
- Психообразование и психосоциальные интервенции имеют ключевое значение для пациентов с коморбидным употреблением ПАВ

# 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.”