



## 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 расстройств<sup>1</sup>
- У пациентов с БР чаще всего встречаются тревожные расстройства и химические зависимости<sup>2</sup>
- У больных с нарушениями пищевого поведения и контроля импульсивности наиболее часто отмечаются аффективные и тревожные расстройства<sup>3,4</sup>

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



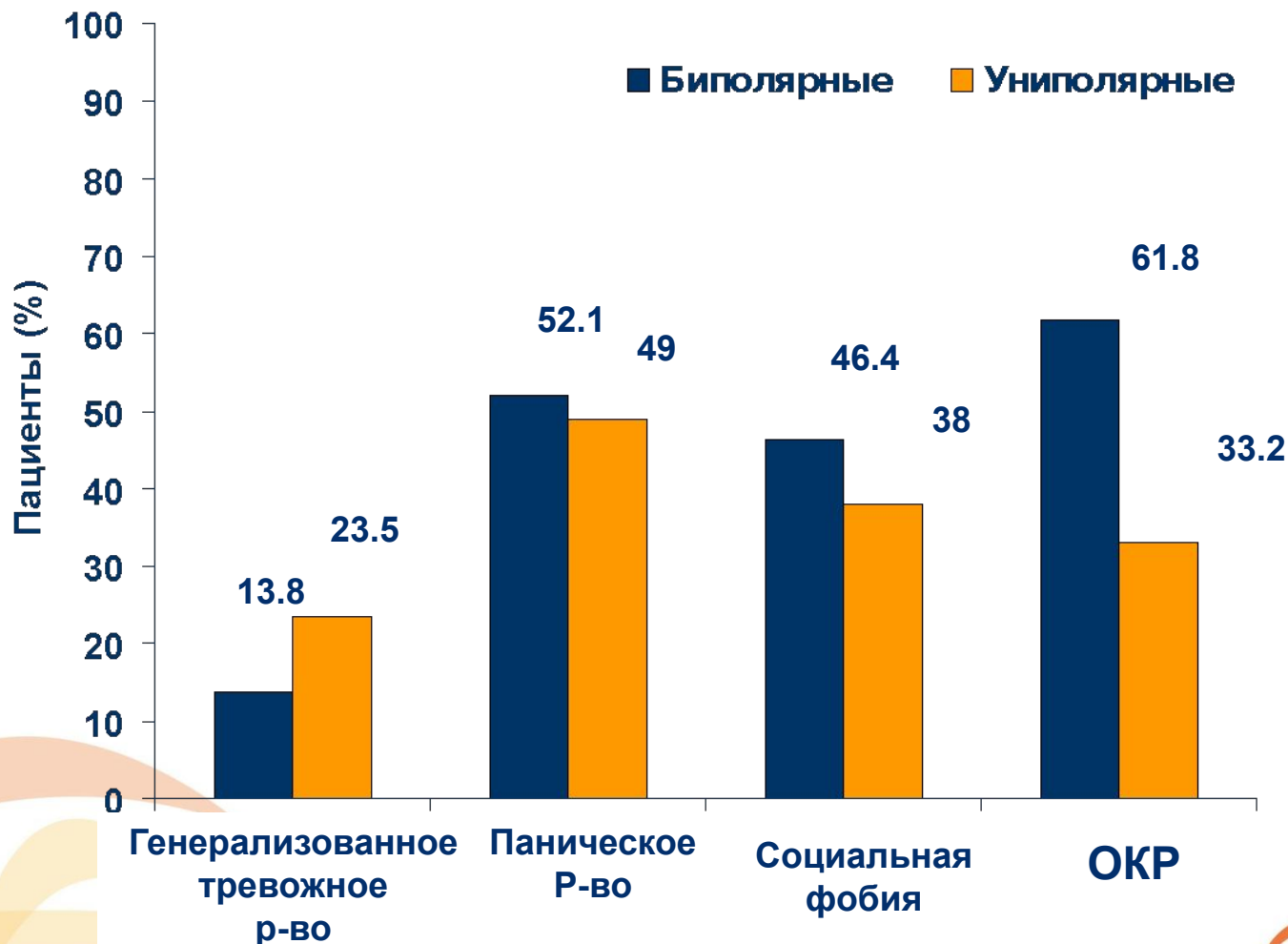
Bipolar Disorder: Improving Diagnosis, Guidance and Education

# Биполярный спектр: депрессия не является причиной обращения за помощью

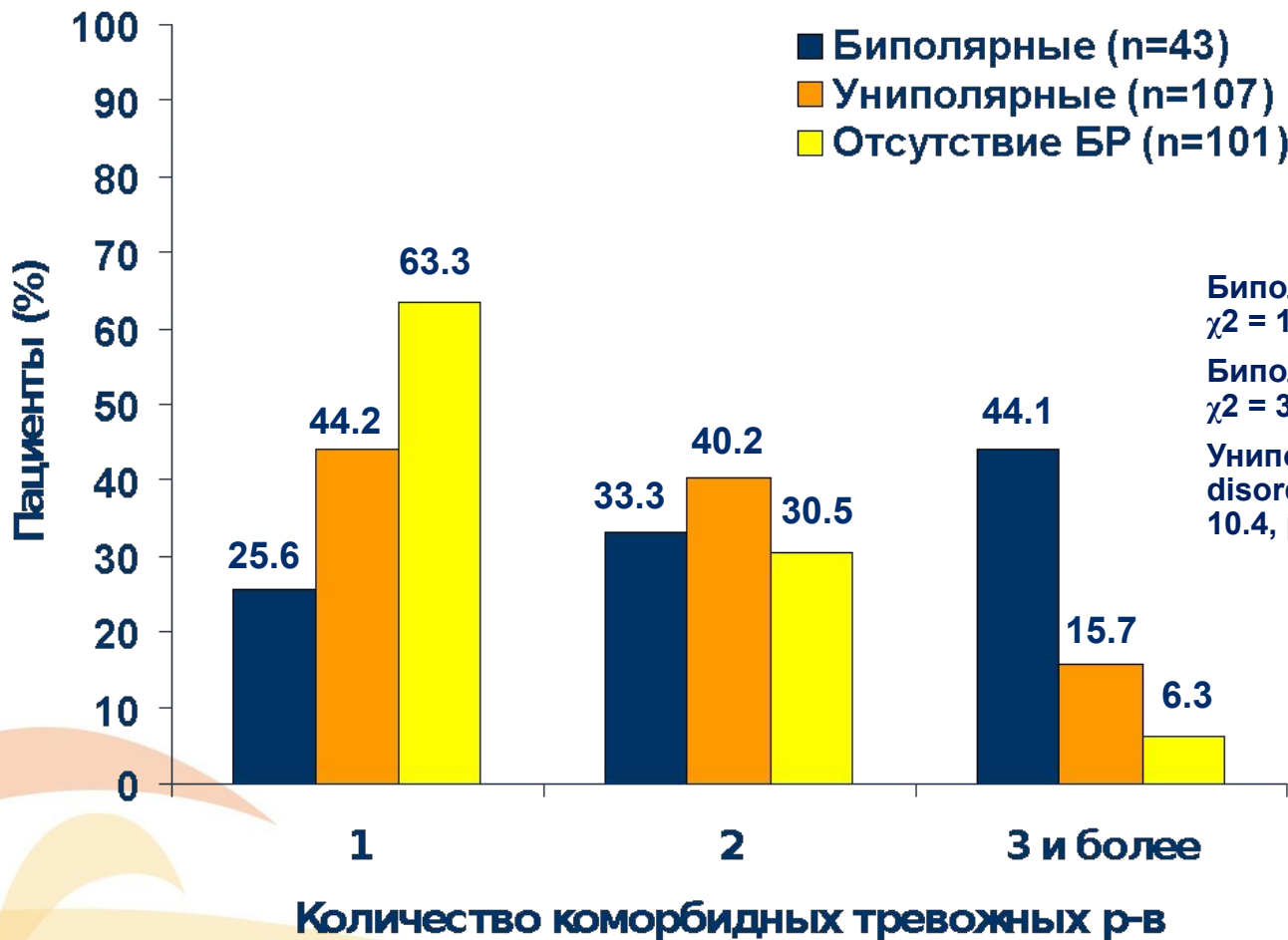
- Тревожные расстройства (PD, SP, OCD)
- Расстройство контроля импульсивности
- Расстройства пищевого поведения (ABP, BN, BED)
- Агрессия (CD, APD)
- Расстройства личности (BPD, HyPD, NarPD, APD)
- Злоупотребление алкоголем и наркотиками
- Наркотическая зависимость

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



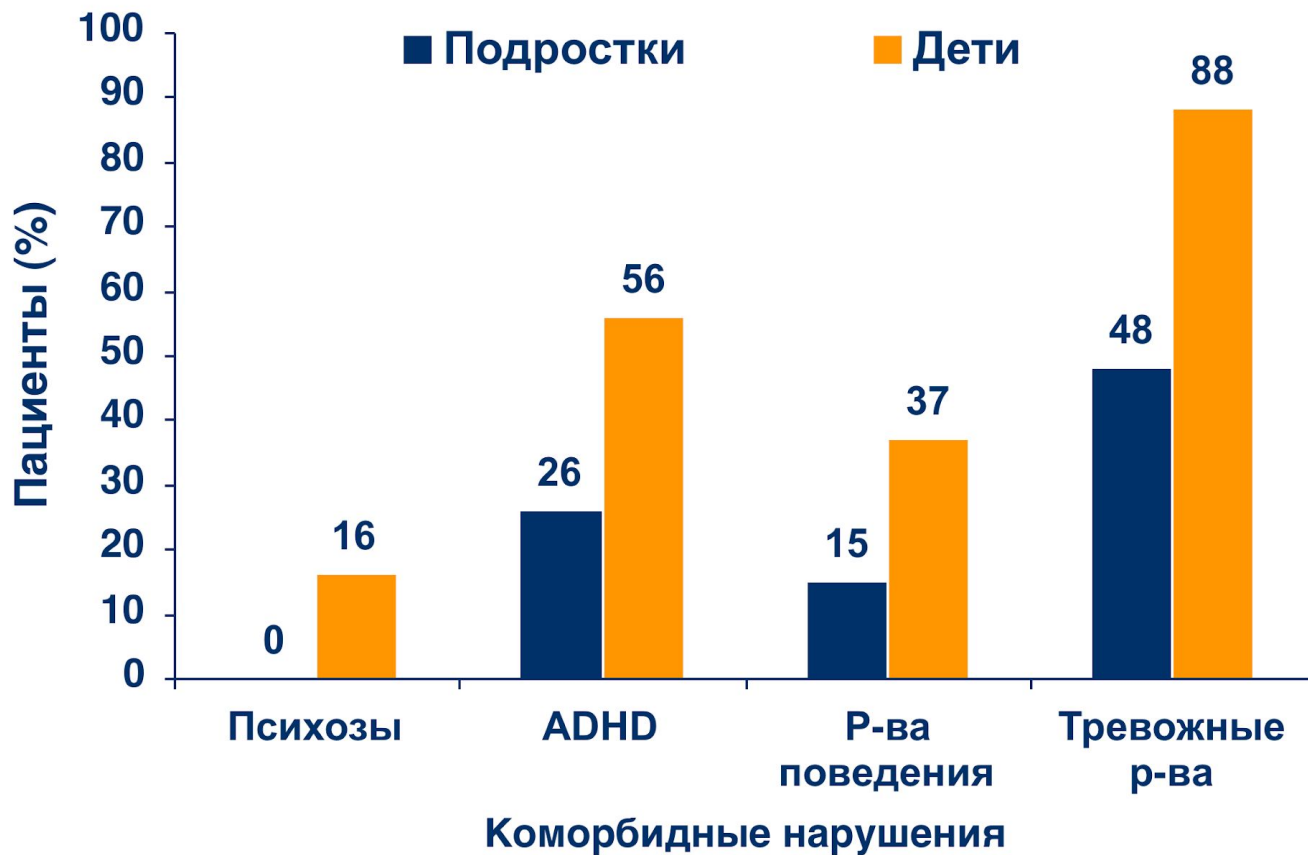
Биполярные vs униполярные  
 $\chi^2 = 10.4, p=0.01$

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

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



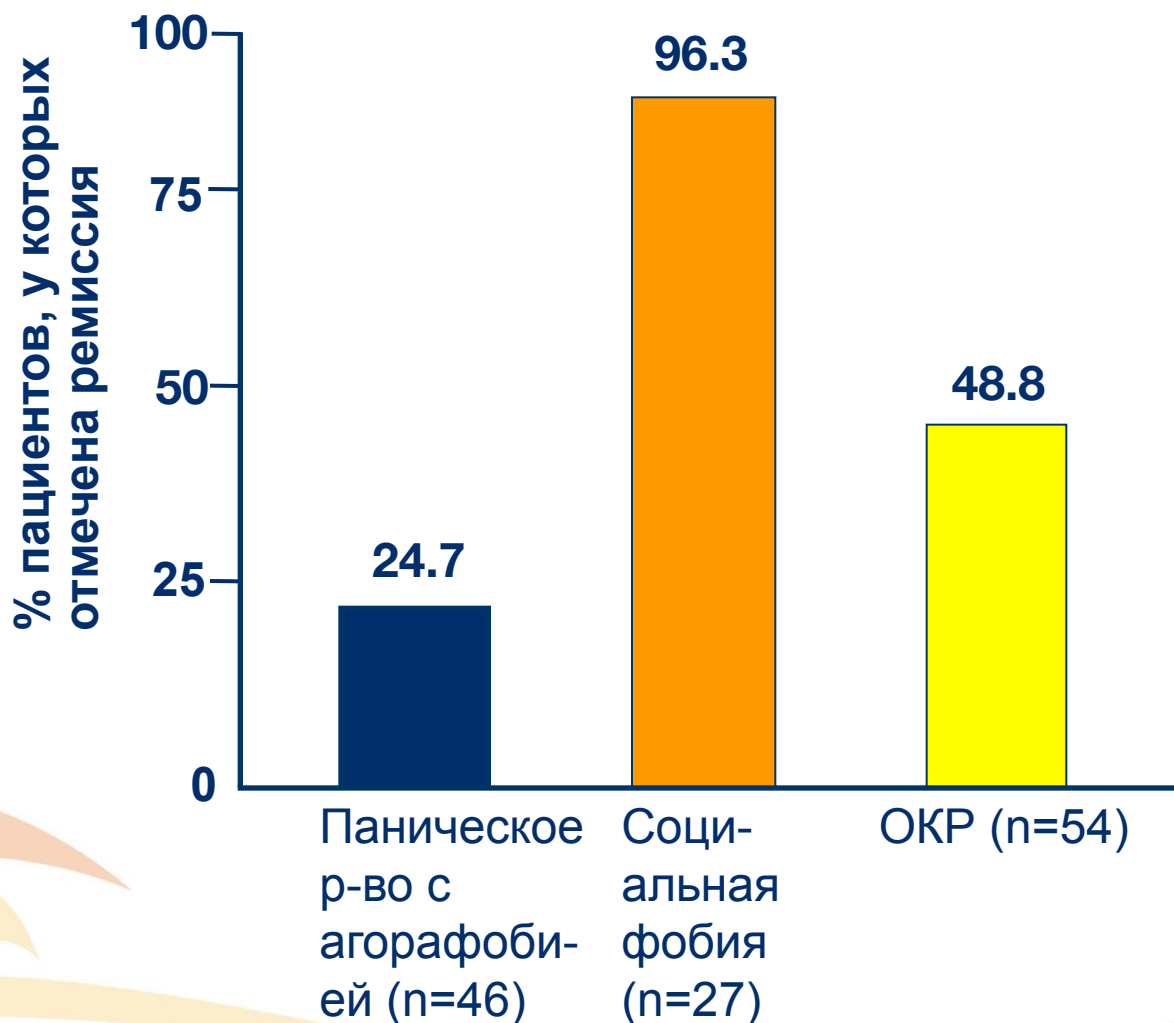
# Биполярное расстройство у детей и подростков: коморбидные состояния



ADHD, Р-во дефицита внимания с гиперактивностью

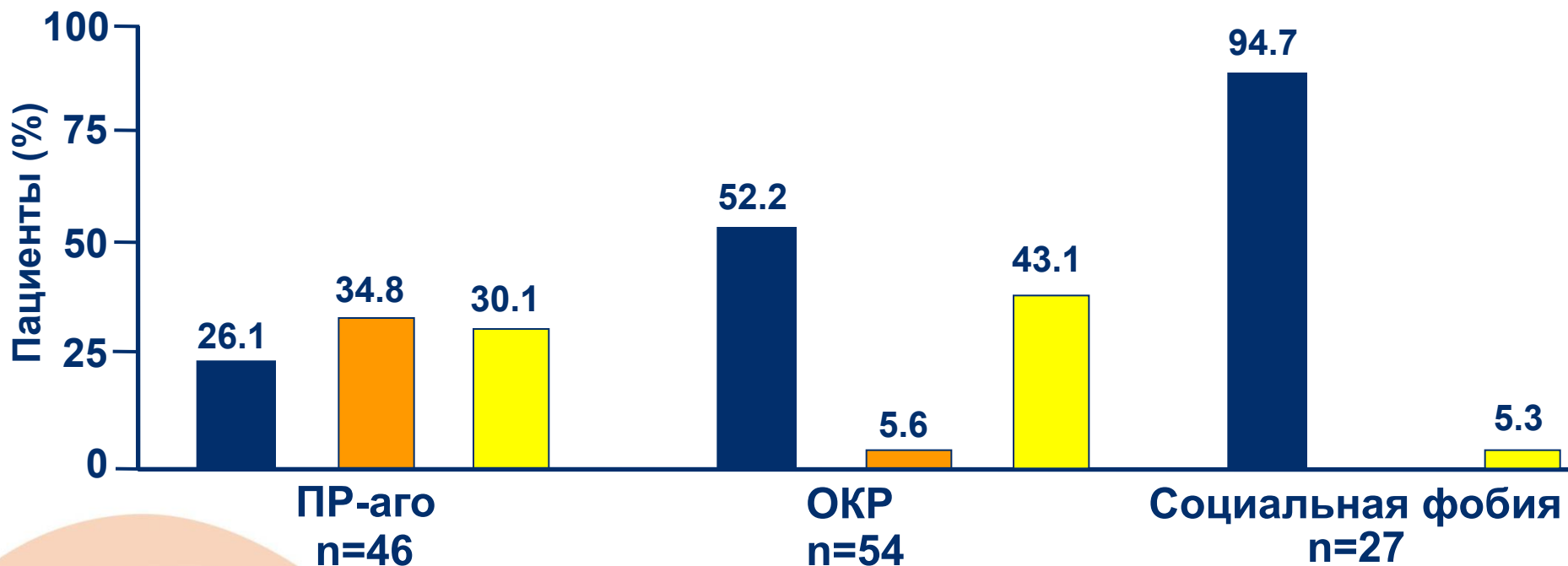
Masi G, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;14:395-404

# Ремиссия тревожных расстройств при развитии (гипо)мании



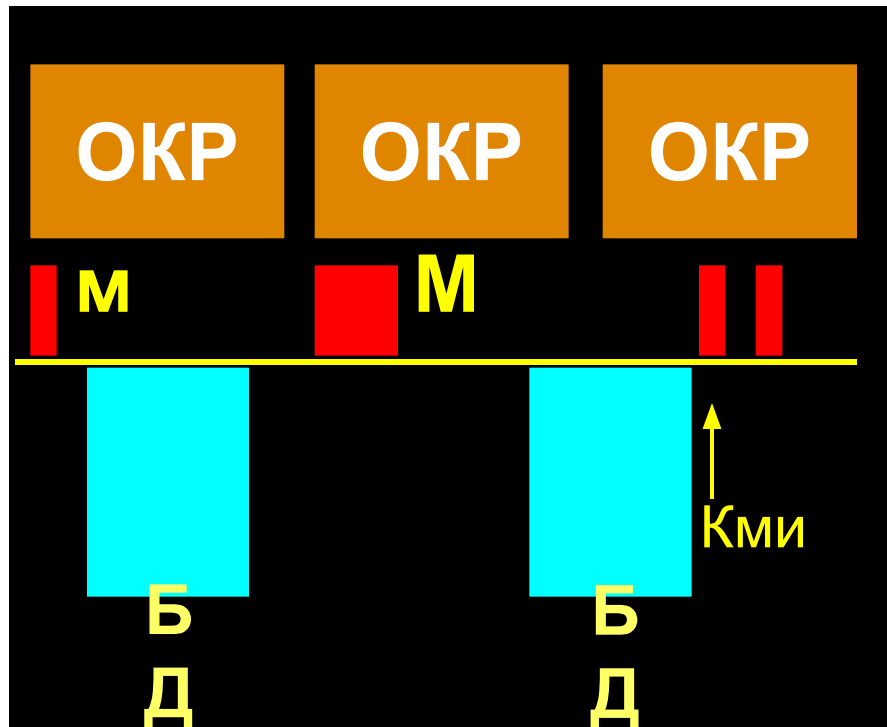
# Взаимосвязь между началом тревожных расстройств и (гипо)манией

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



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

# Коморбидность обсессивно-компульсивного и биполярного расстройства



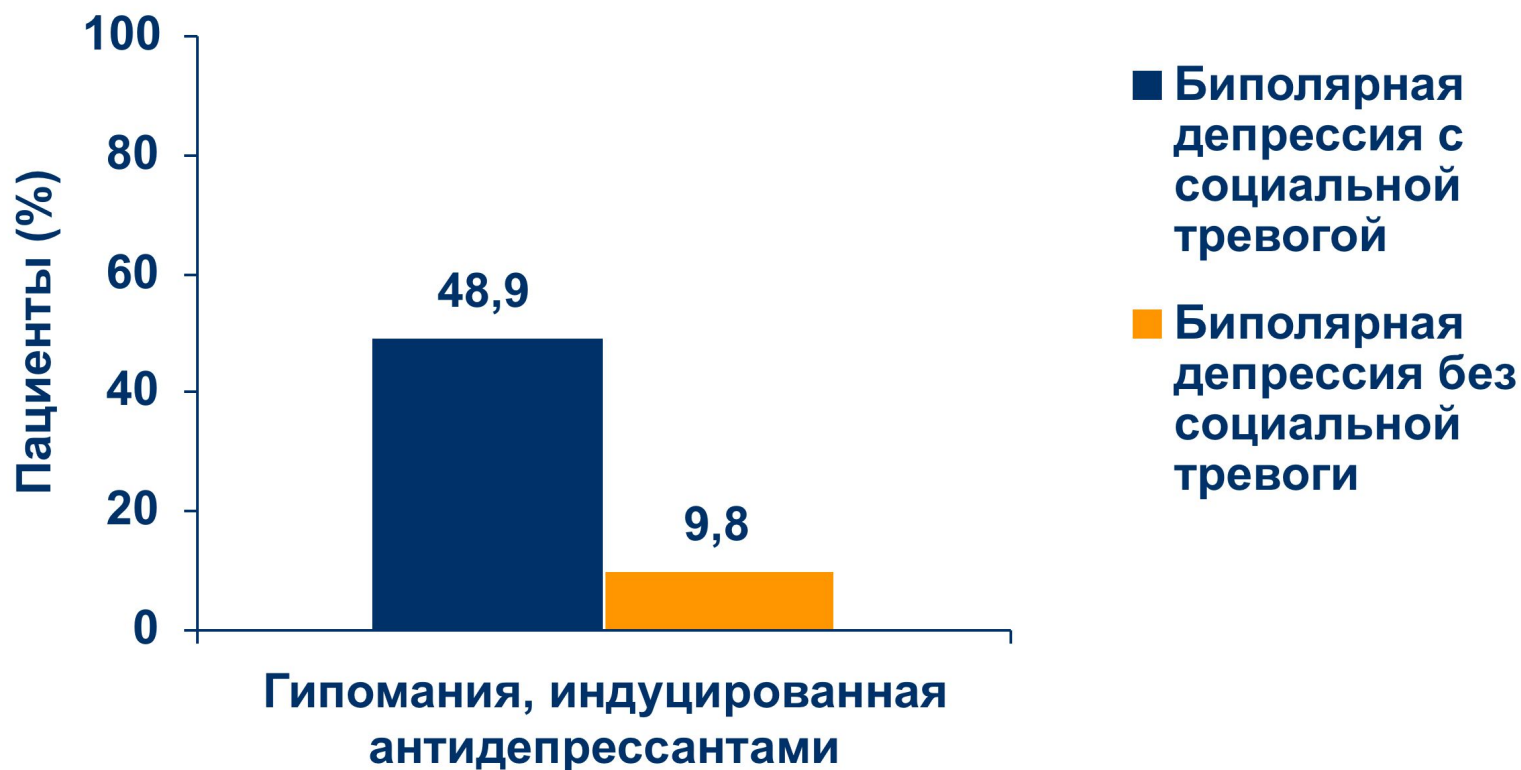
- 68 пациентов с ОКР
- 55.8% с биполярной коморбидностью (БР-II:БР-I; 2:1)
- ОКР-БР симптомы:
  - Эпизодическое течение
  - Повторные большие депрессивные эпизоды
  - Больше сексуальных, агрессивных и религиозных obsessions
  - Мало проверочных ритуалов
  - Панические атаки
  - Химические зависимости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



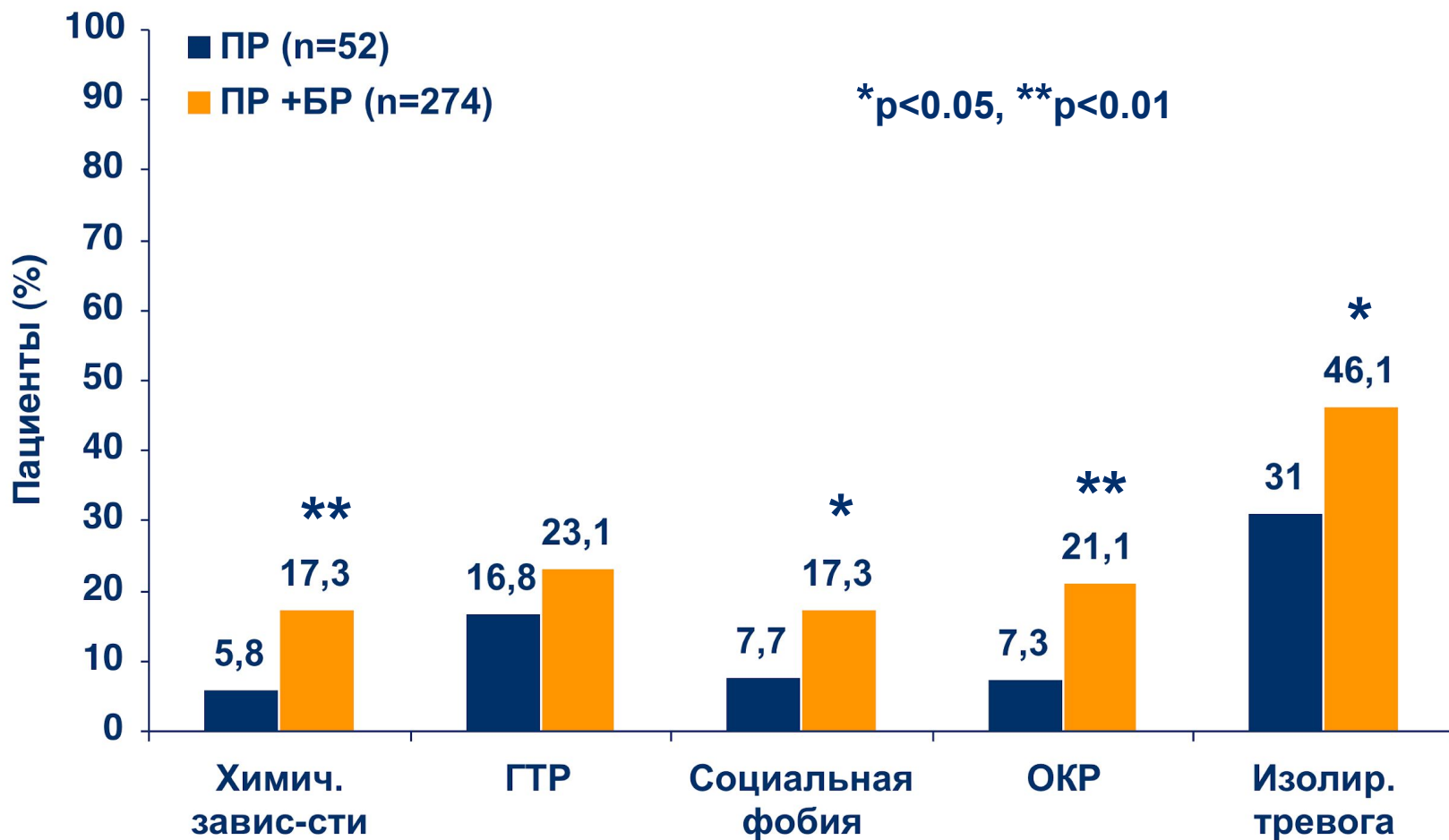
# Паническое расстройство и БР связаны между собой

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

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

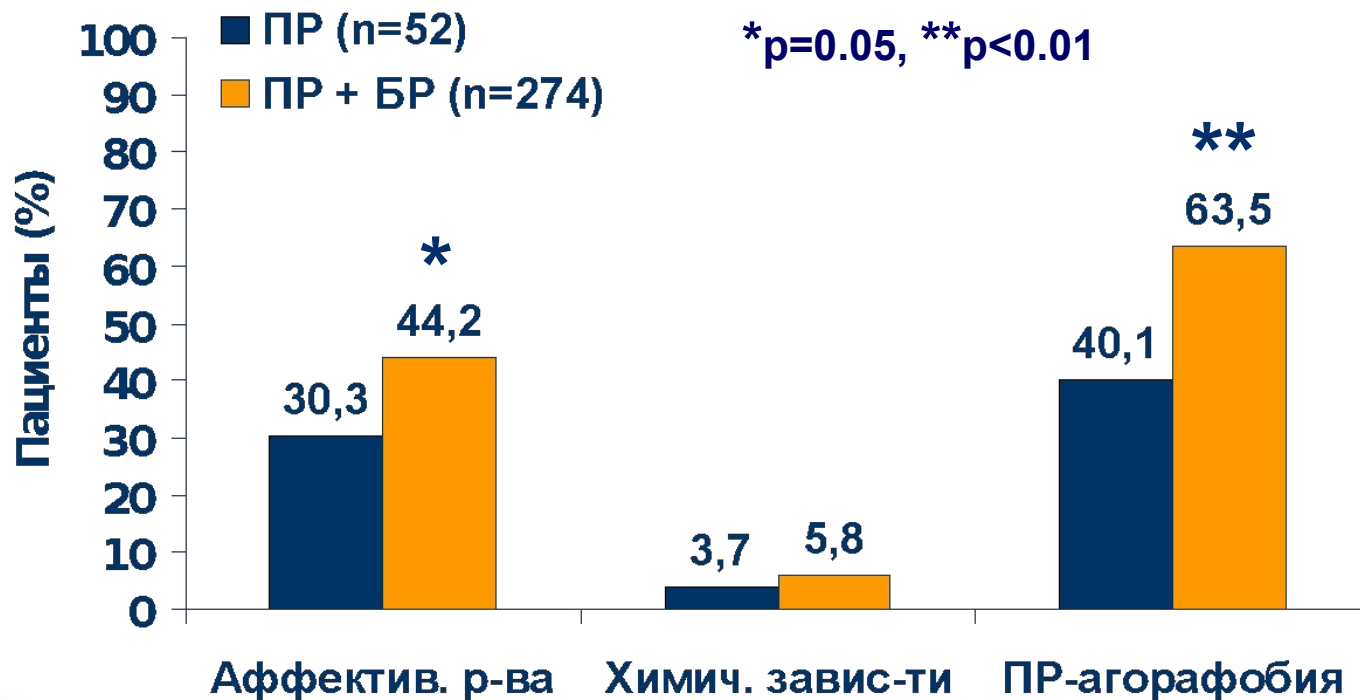


ГТР, генерализованное тревожное р-во; ОКР, обсессивно-компульсивное р-во

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)<sup>1,2</sup>
    - 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 депрессии<sup>3</sup>

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

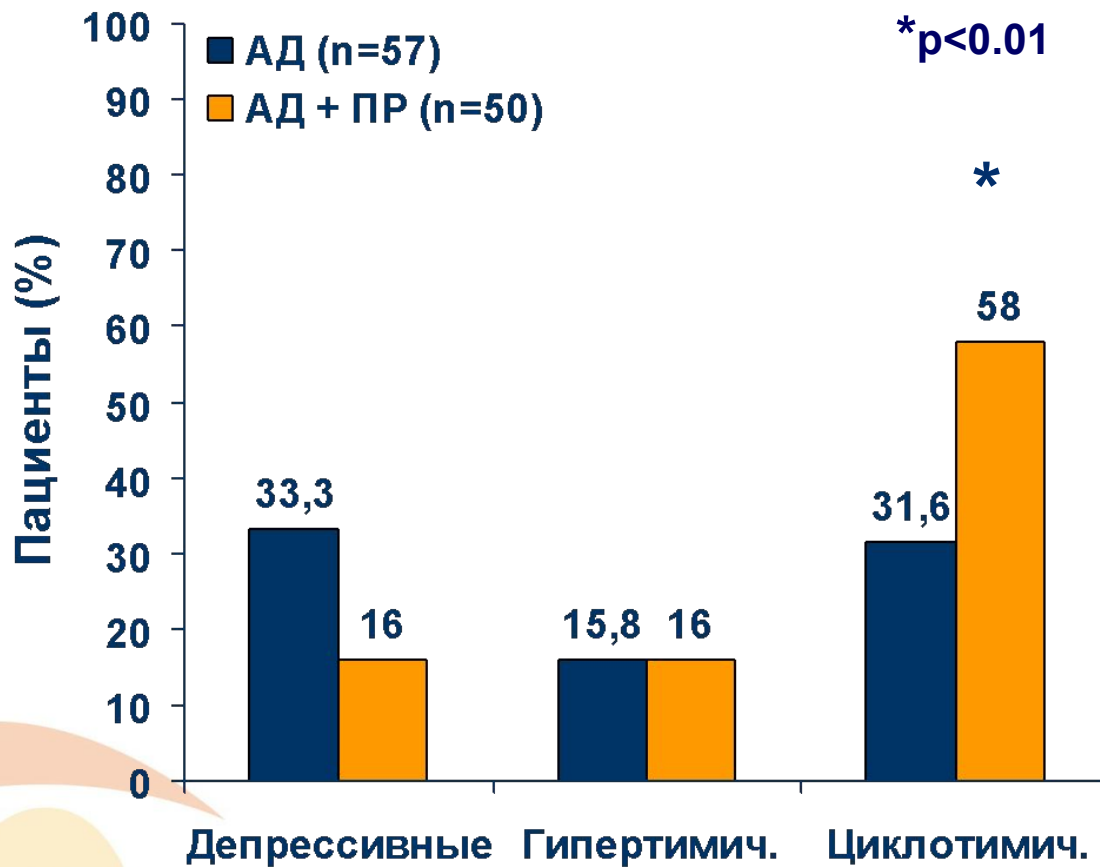
# Паническое расстройство и БР связаны между собой

- Результаты биологических исследований свидетельствуют :
  - Эутимические пациенты с БР имеют повышенную респираторную чувствительность к 5% CO<sub>2</sub> (у 5 из 16 – панические атаки)<sup>1</sup>
  - Полиморфизм гена, кодирующего катехол-О-метилтрансферазу (COMT) ассоциирован с ПР<sup>2</sup> и быстроциклическими формами БР<sup>3</sup>

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



# Клинические особенности тревожно-биполярной коморбидности

- Симптоматика нестабильна<sup>1</sup>
- Множественная коморбидность (тревога, импульсивный контроль, р-ва пищевого поведения)<sup>1,2</sup>
- Расстройства личности (пограничное, истероидное, нарциссическое)<sup>1</sup>
- Смешанные состояния<sup>2</sup>
- Злоупотребление алкоголем и наркотиками<sup>1,2</sup>
- Суицидный риск<sup>3</sup>

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

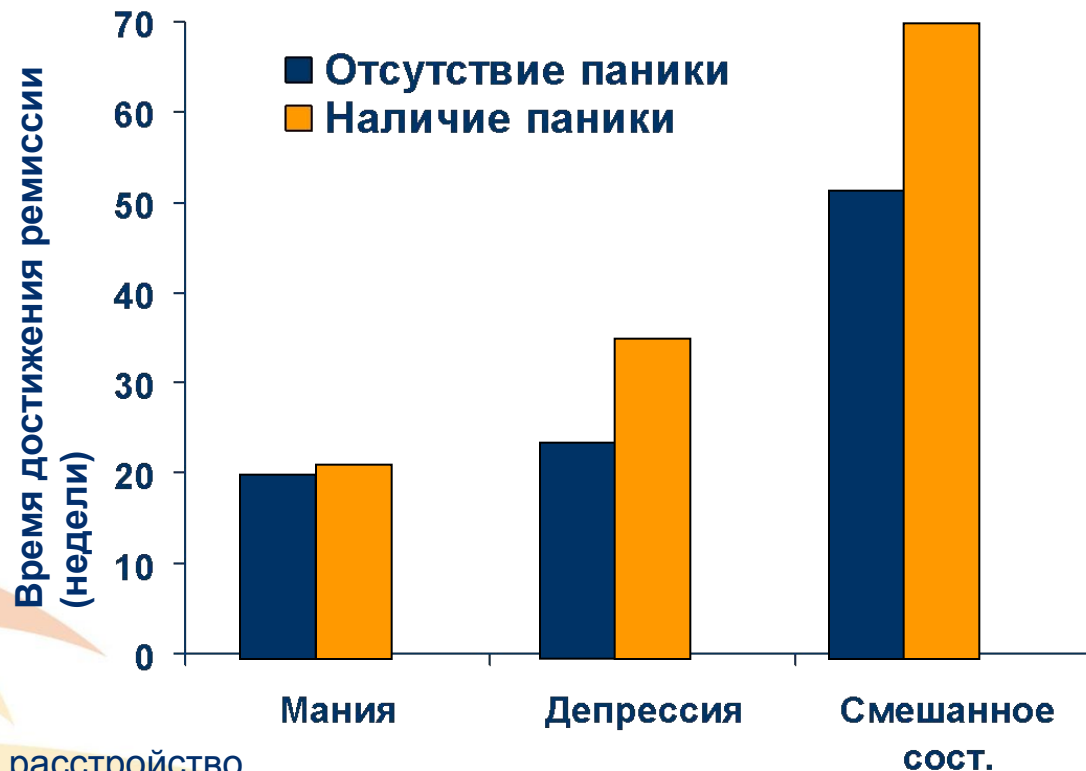
- Особенности терапии:
  - ПР-коморбидность ассоциирована с плохим ответом БР на терапию литием<sup>1</sup> и атипичными антипсихотиками<sup>2</sup>
  - БР-коморбидность не влияет на результаты лечения ПР<sup>3</sup>
  - Предварительные результаты показывают, что вальпроат или габапентин могут быть эффективны при лечении ПР у биполярных больных – это утверждение подтверждается большинством исследований<sup>3,4</sup>

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



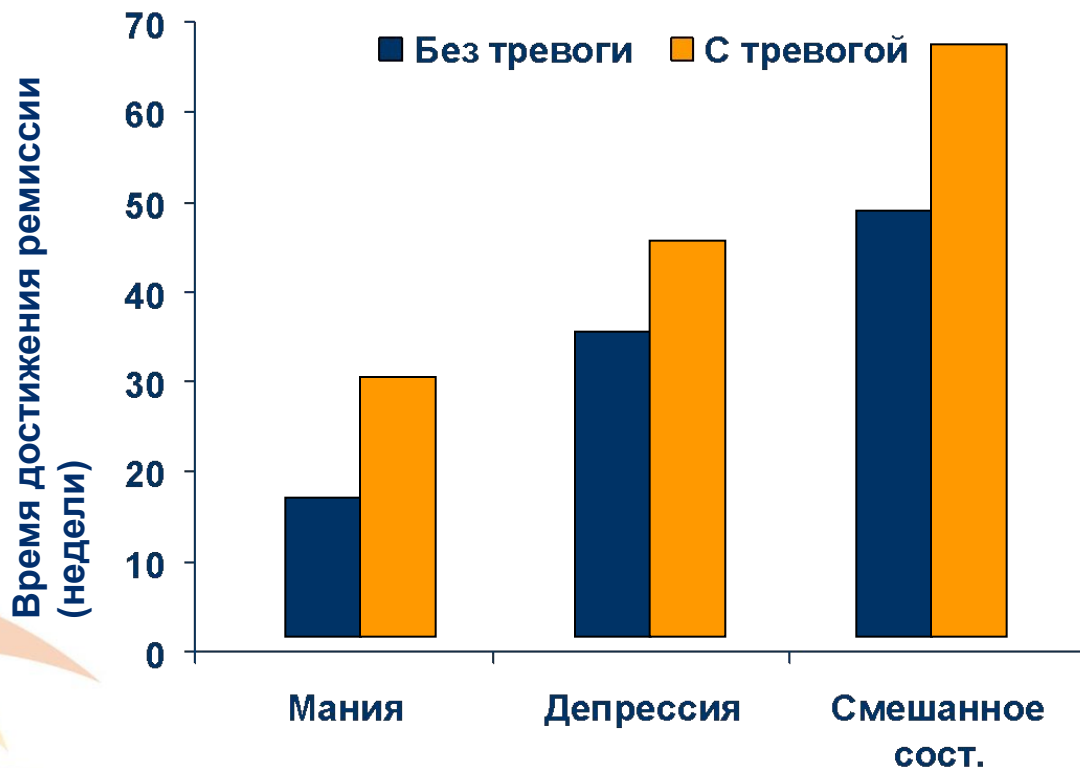
БР, биполярное расстройство

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

# Дополнительная терапия габапептином при резистентном биполярном расстройстве

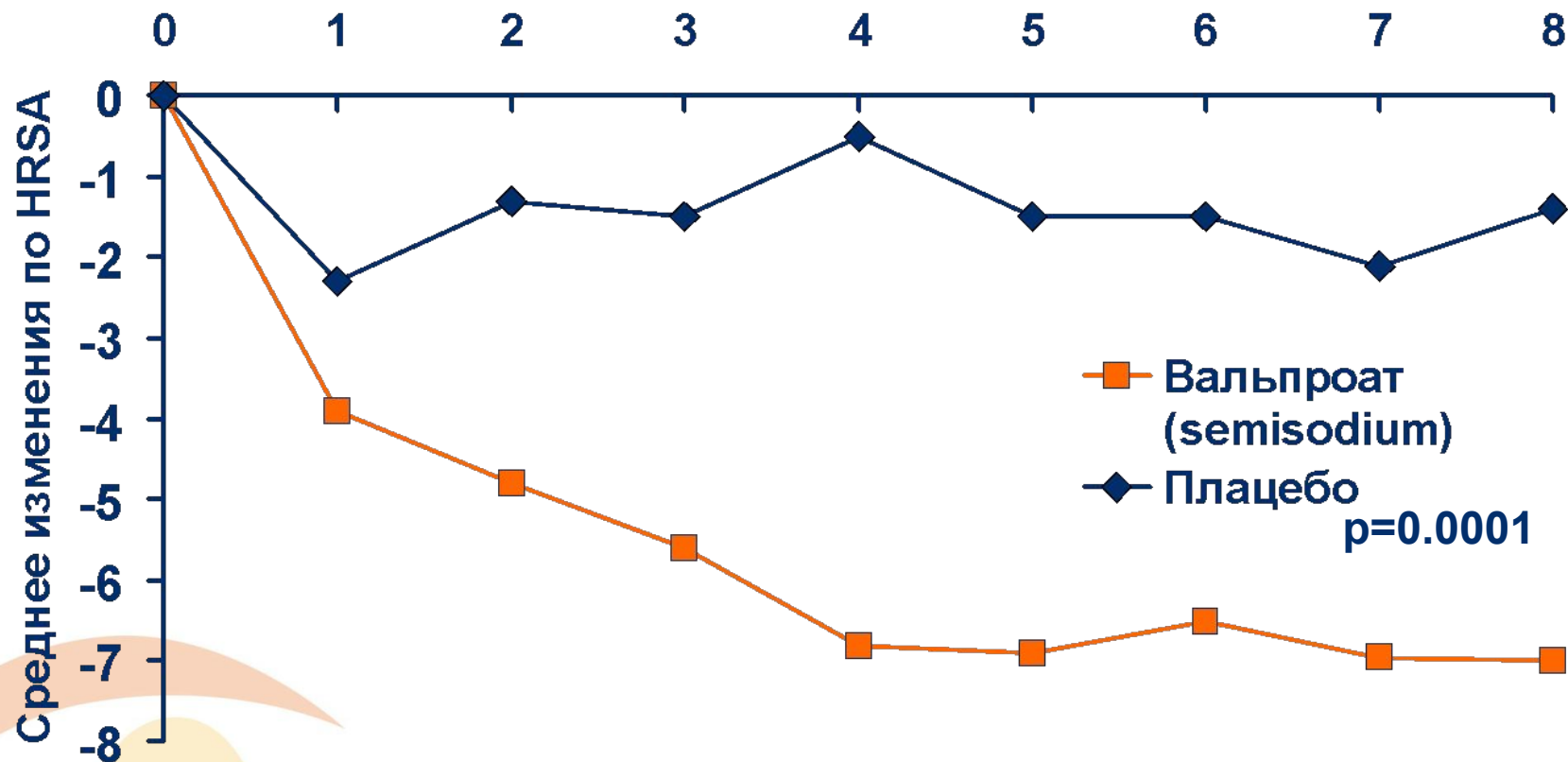
- 43 больных со смешанным состоянием
- 18 больных ответили на терапию (CGI<2)
- 10 больных хорошо ответили на терапию (CGI<1)
- Предикторы терапевтического ответа:
  - Коморбидность: паническое расстройство  
алкогольная зависимость

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

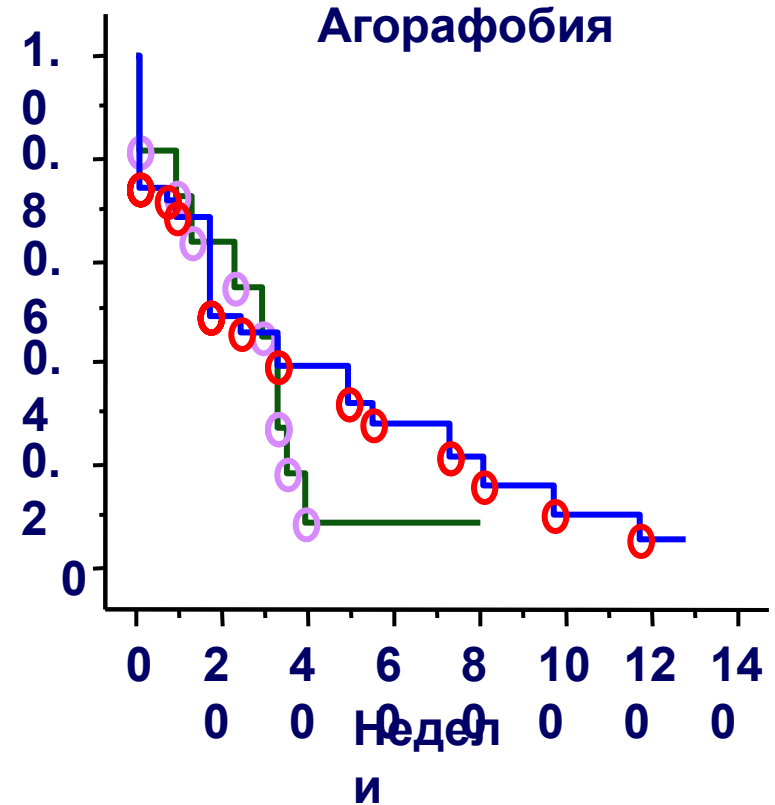
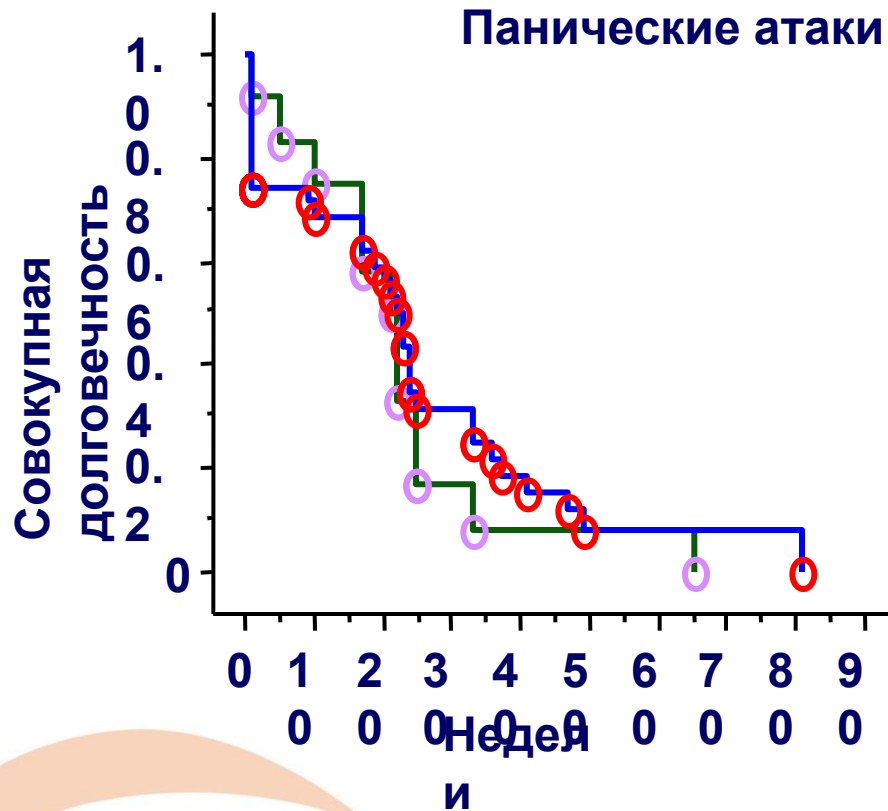
# Вальпроаты уменьшают симптомы тревожного/панического расстройства при лечении резистентных больных с аффективной нестабильностью

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.”