



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

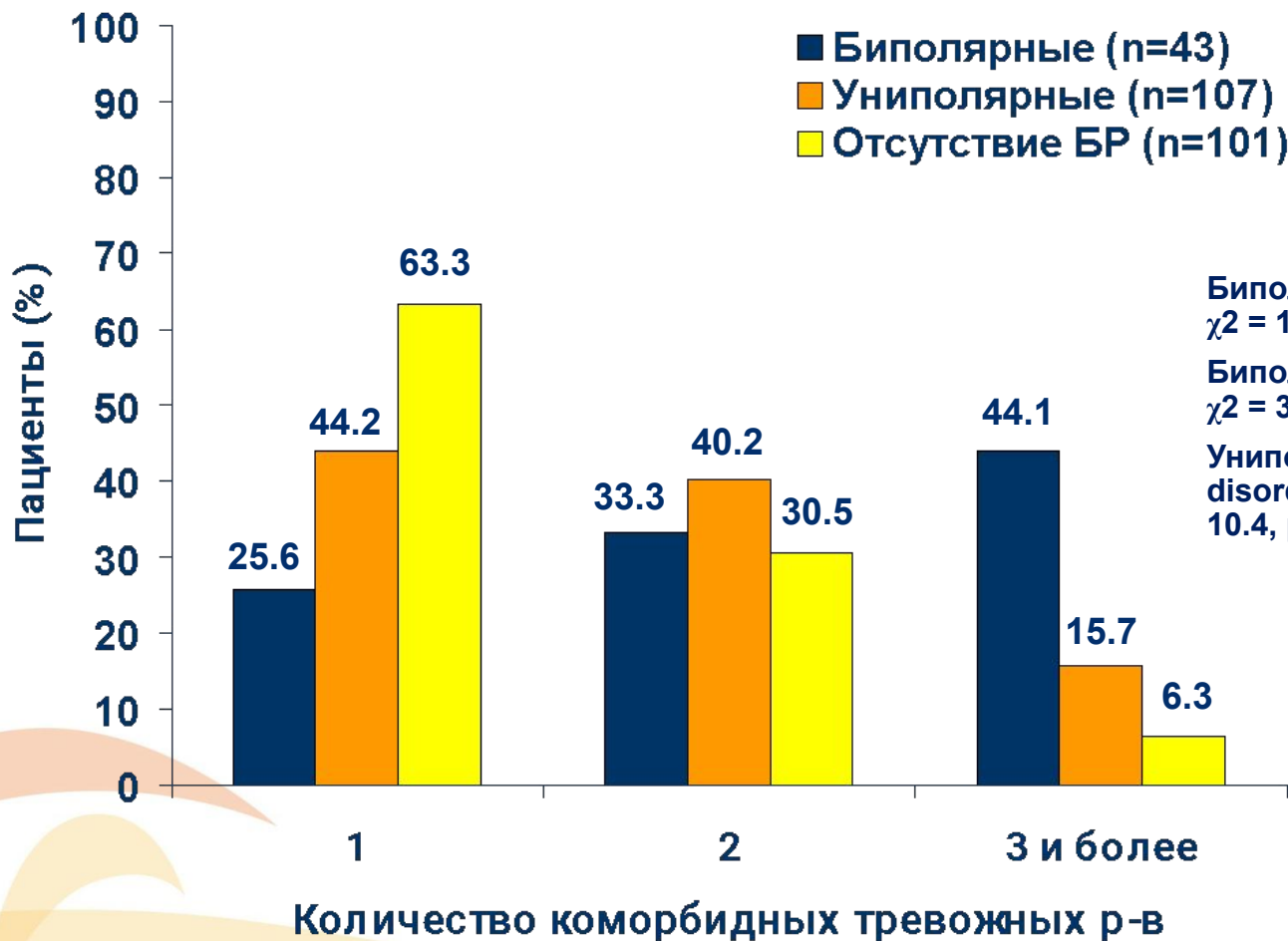
- Тревожные расстройства (PD, SP, OCD)
- Расстройство контроля импульсивности
- Расстройства пищевого поведения (ABP, BN, BED)
- Агрессия (CD, APD)
- Расстройства личности (BPD, HyPD, NarPD, APD)
- Злоупотребление алкоголем и наркотиками
- Наркотическая зависимость

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

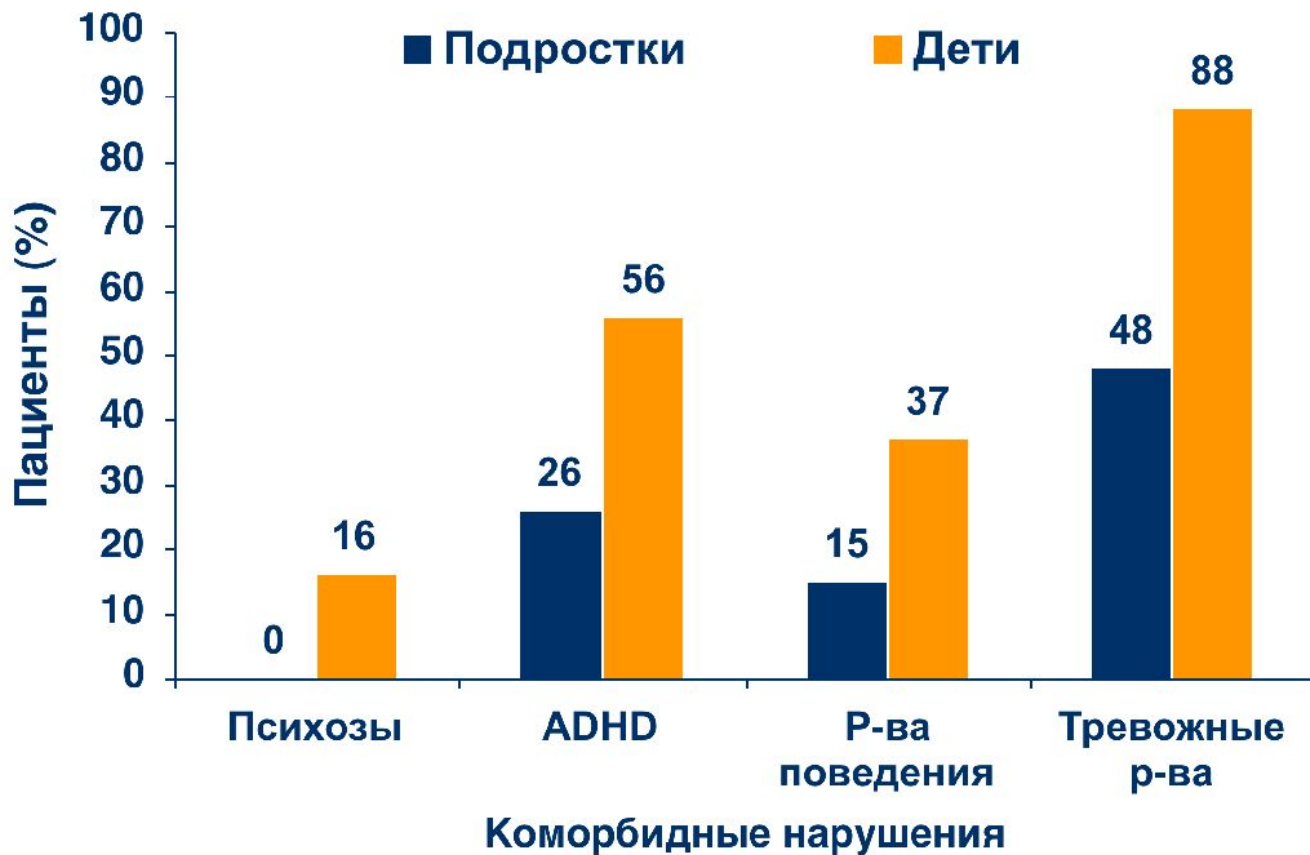


Биполярные vs униполярные
 $\chi^2 = 10.4, p=0.01$

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

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

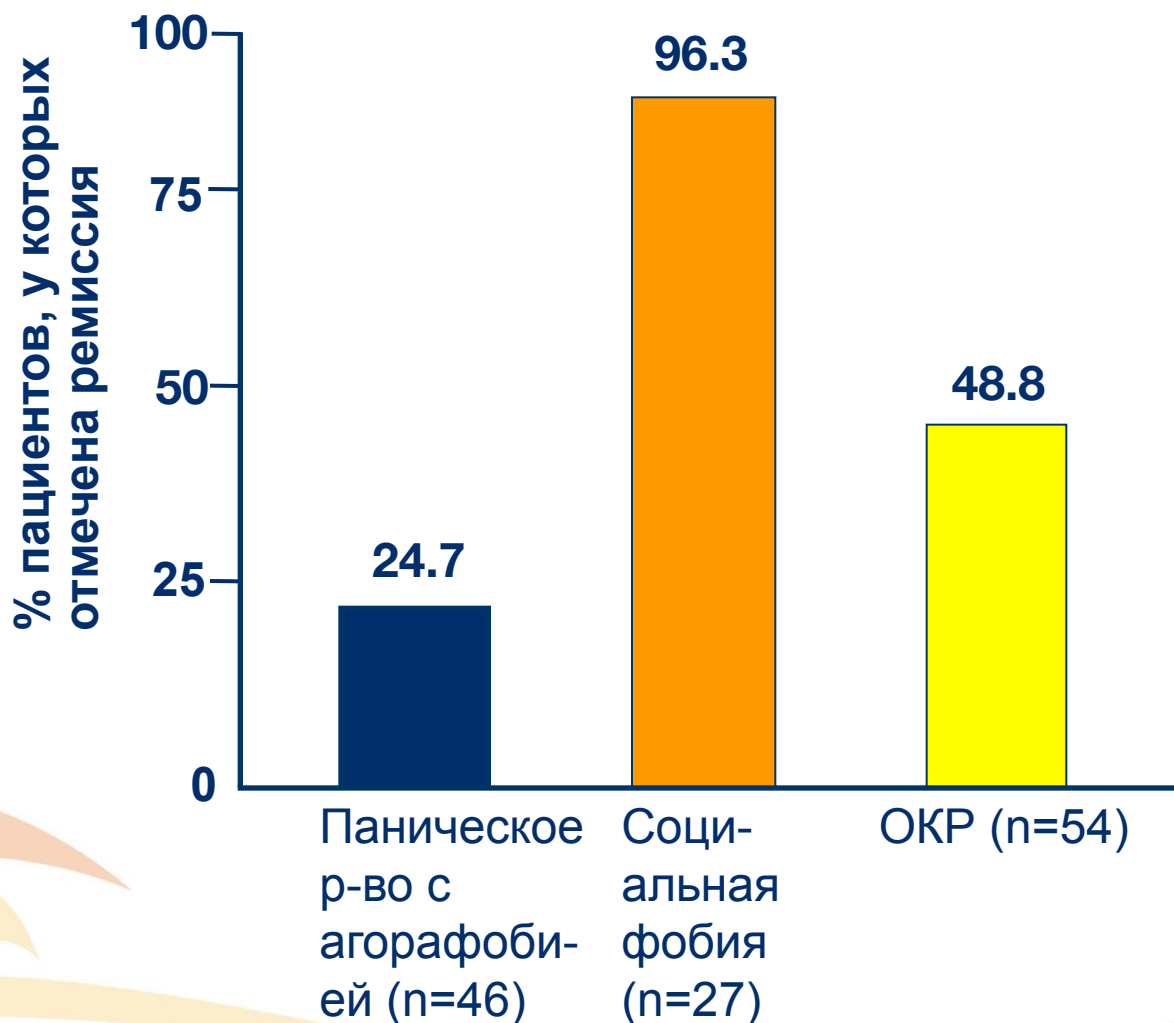
Биполярное расстройство у детей и подростков: коморбидные состояния



ADHD, Р-во дефицита внимания с гиперактивностью

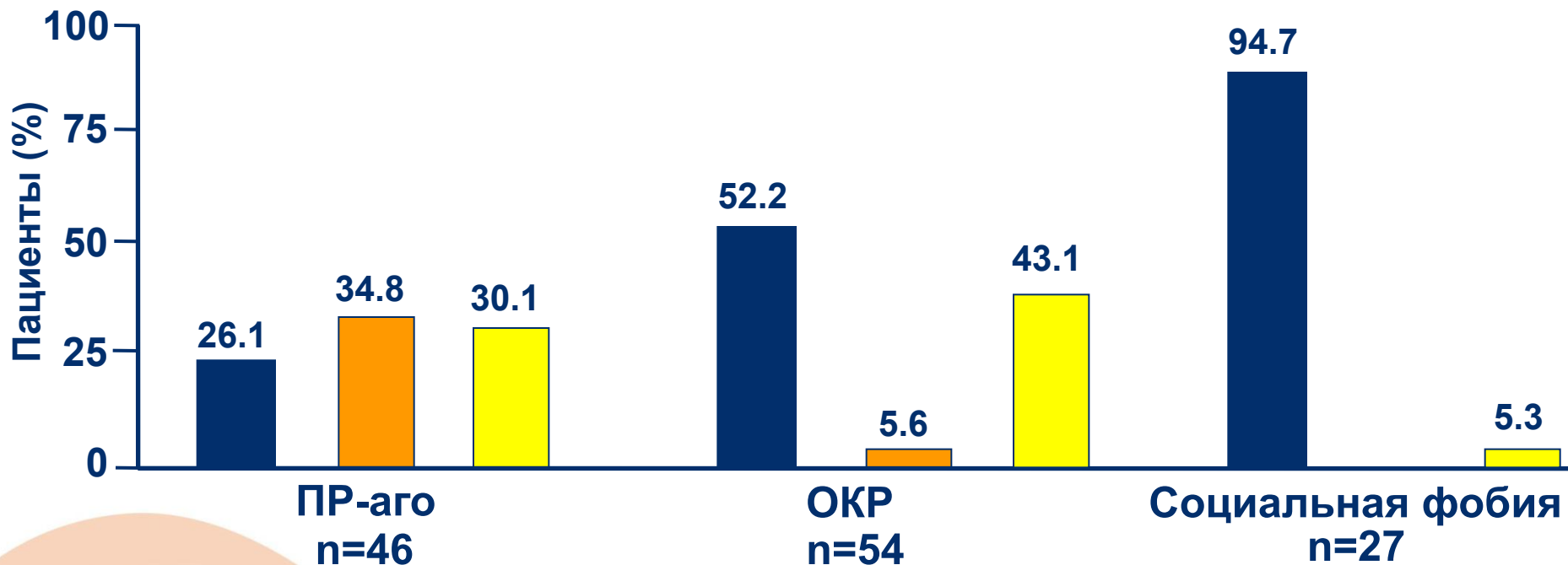
Masi G, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;14:395-404

Ремиссия тревожных расстройств при развитии (гипо)мании



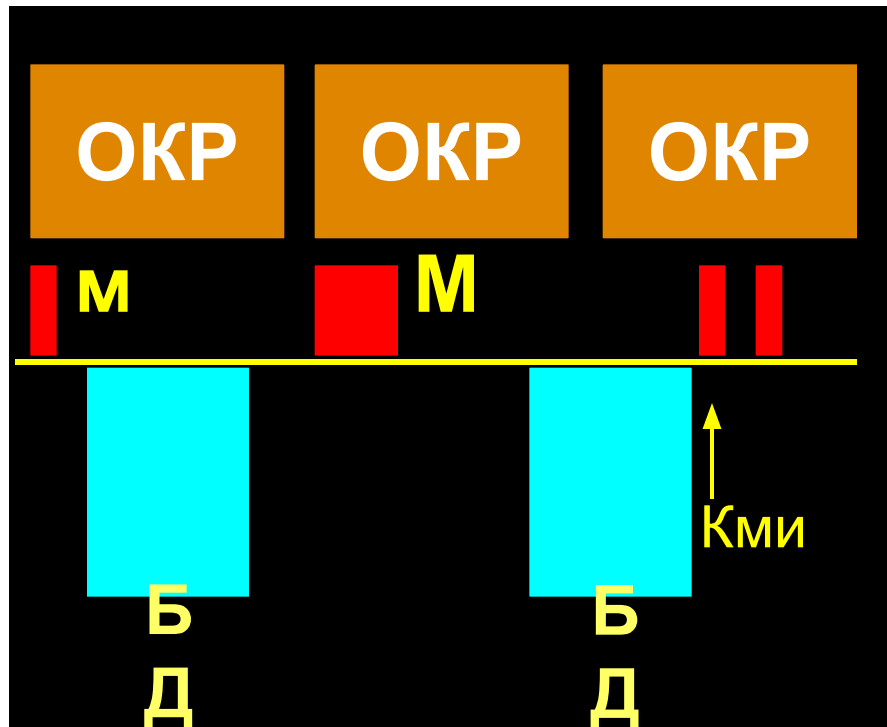
Взаимосвязь между началом тревожных расстройств и (гипо)манией

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



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

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 obsессий
 - 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 MAO, 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

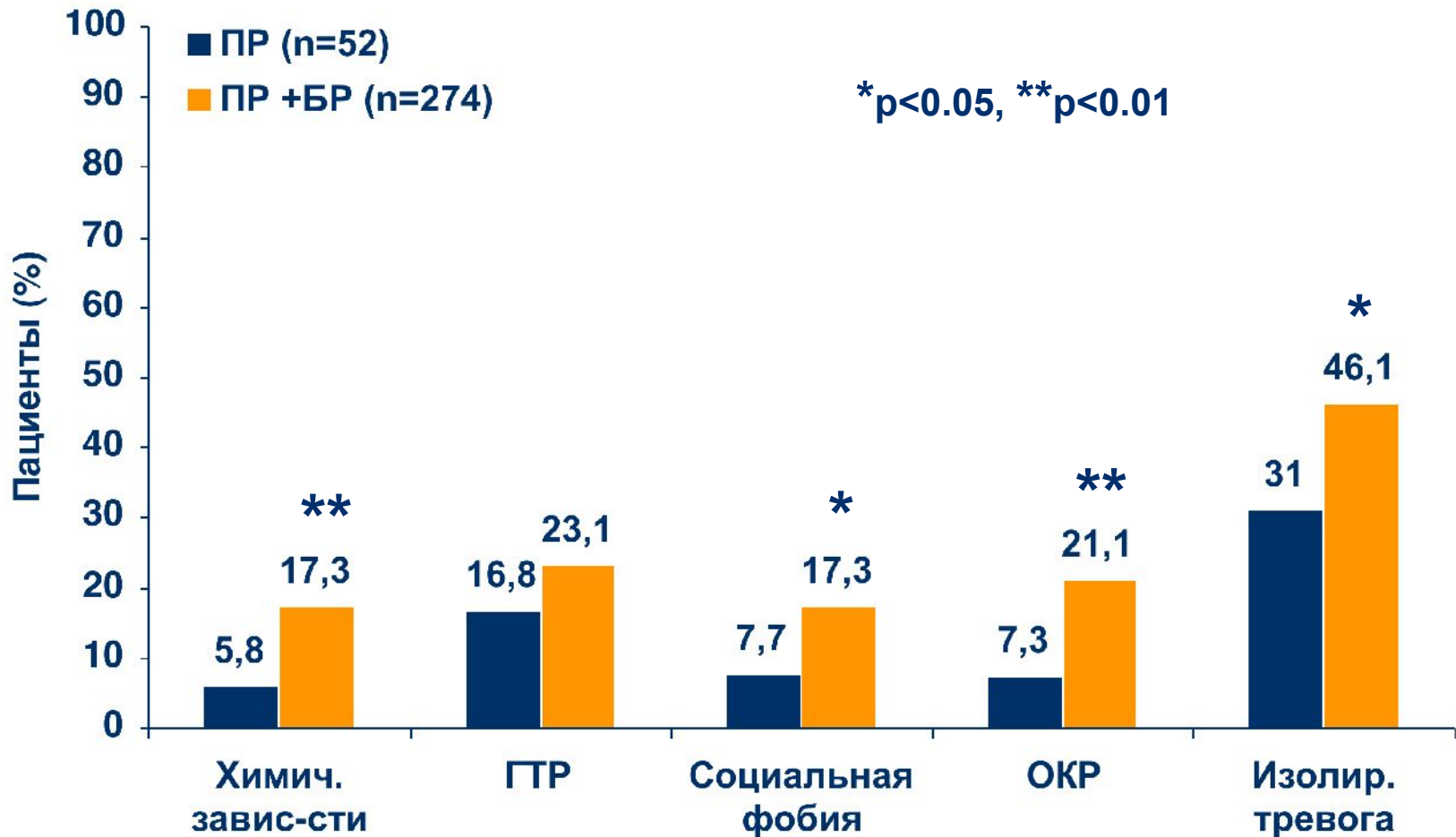
7. Perugi G, et al. Psychiatry Res 1999;33:53-61

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

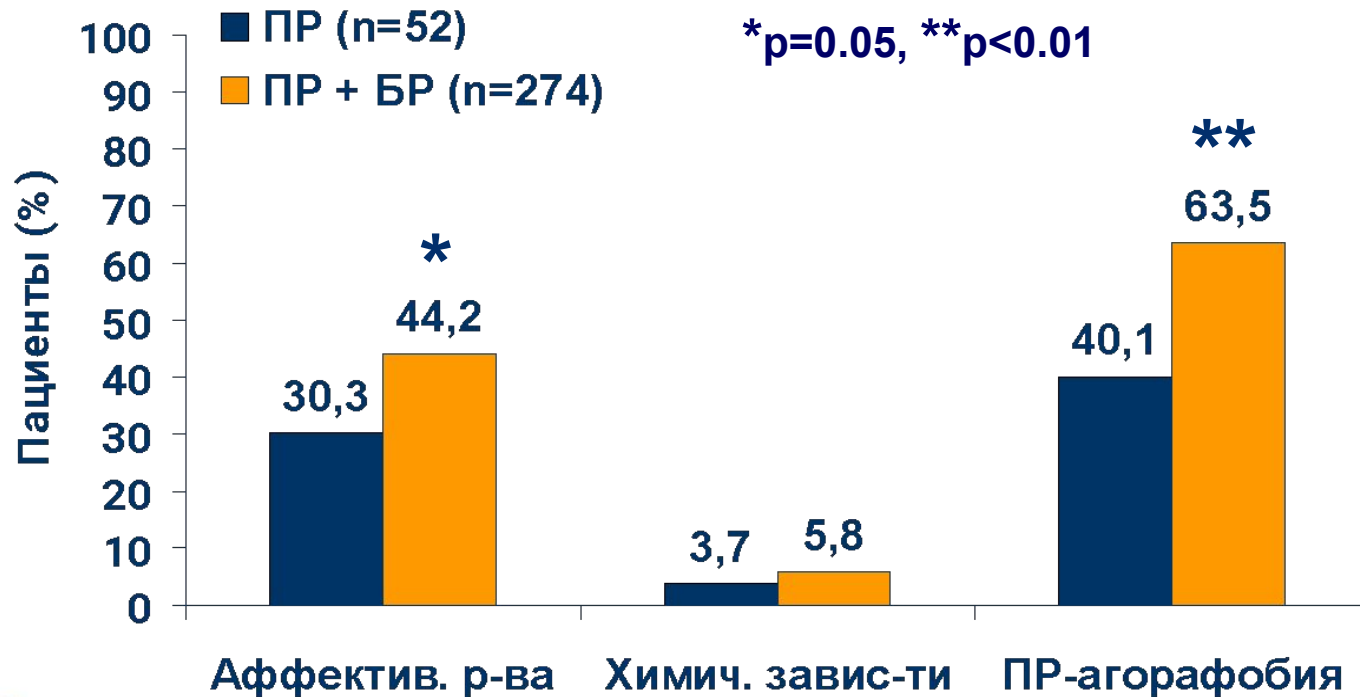
Коморбидность у пациентов с паническим расстройством с наличием и при отсутствии коморбидного БР



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

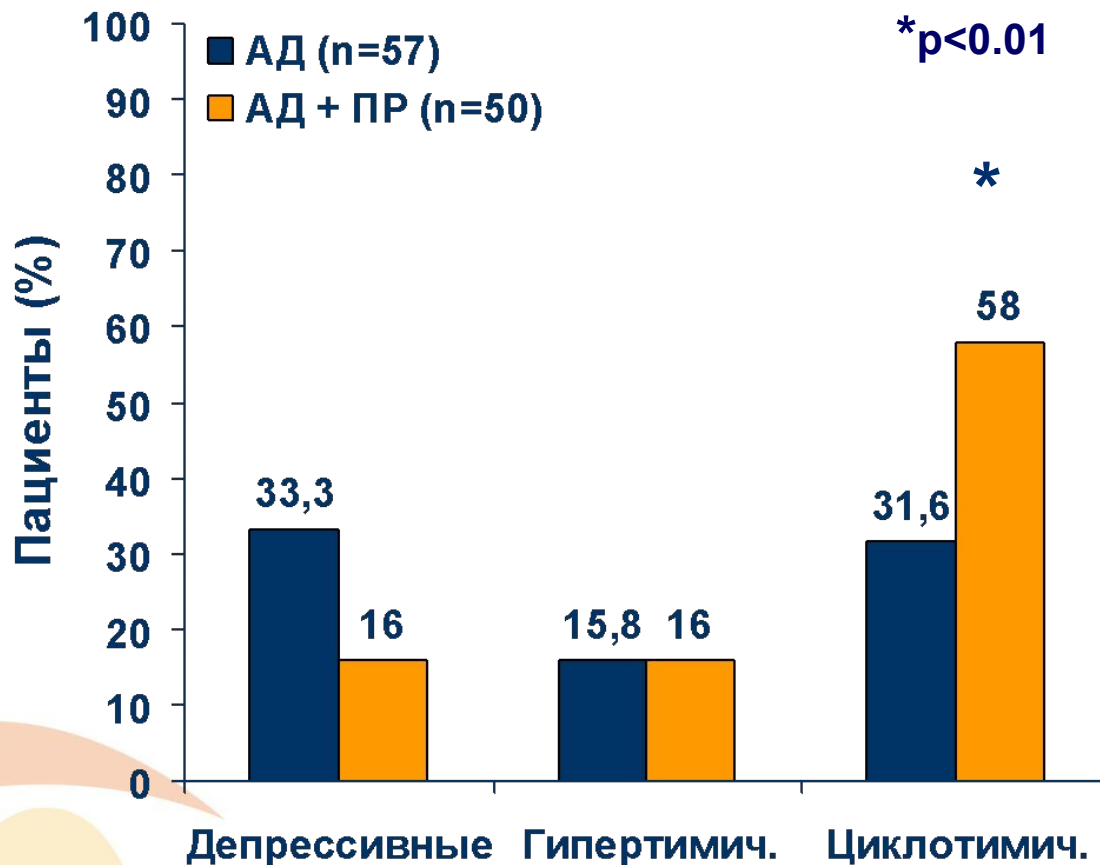
Паническое расстройство и БР связаны между собой

- 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

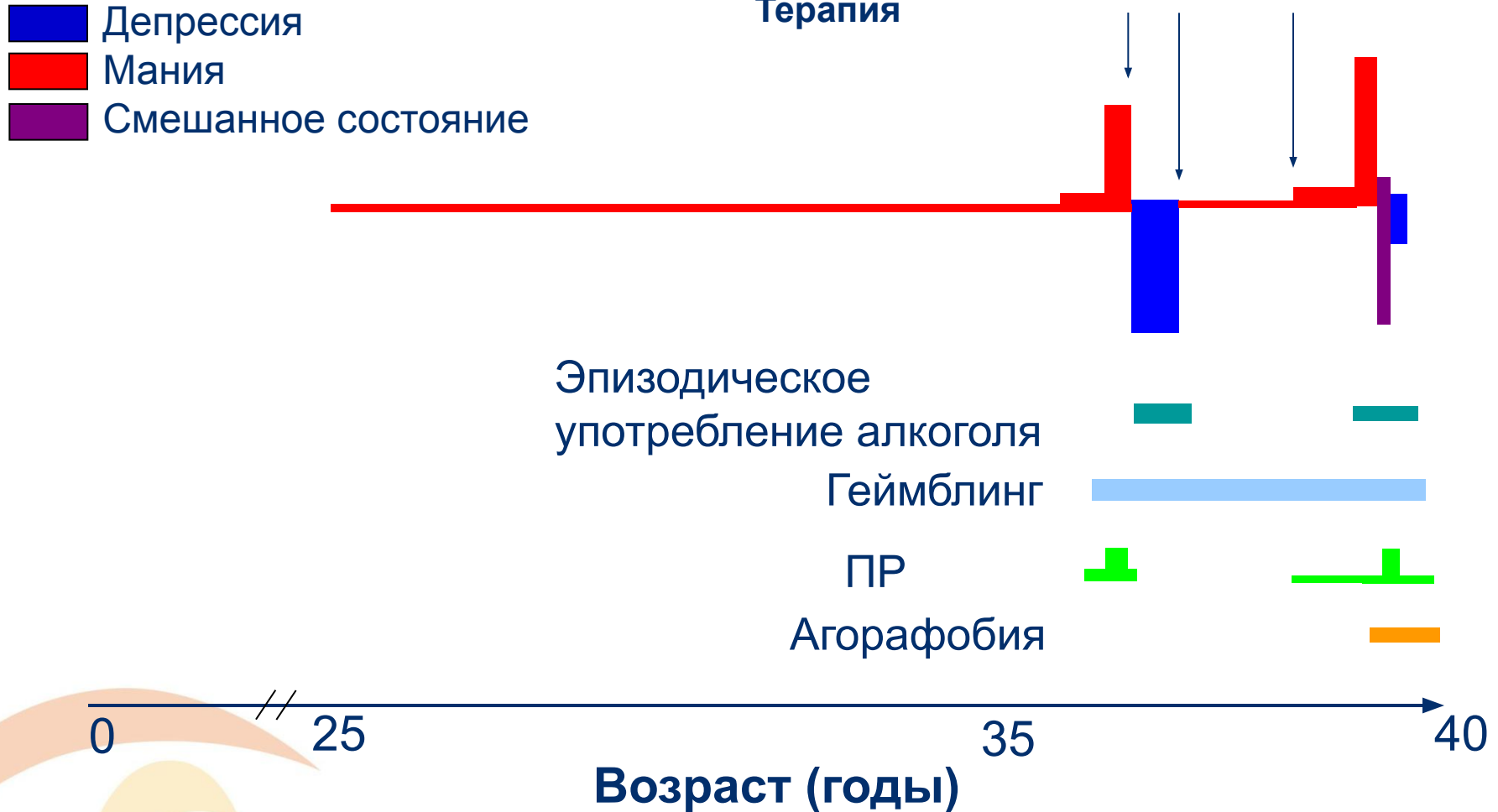
1. MacKinnon DF, et al. J Affect Disord 2007;99:45-49
2. Woo JM, et al. Am J Psychiatry 2002;159:1785-1787
3. Papolos DF, et al. Mol Psychiatry 1998, 3:346-349

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



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

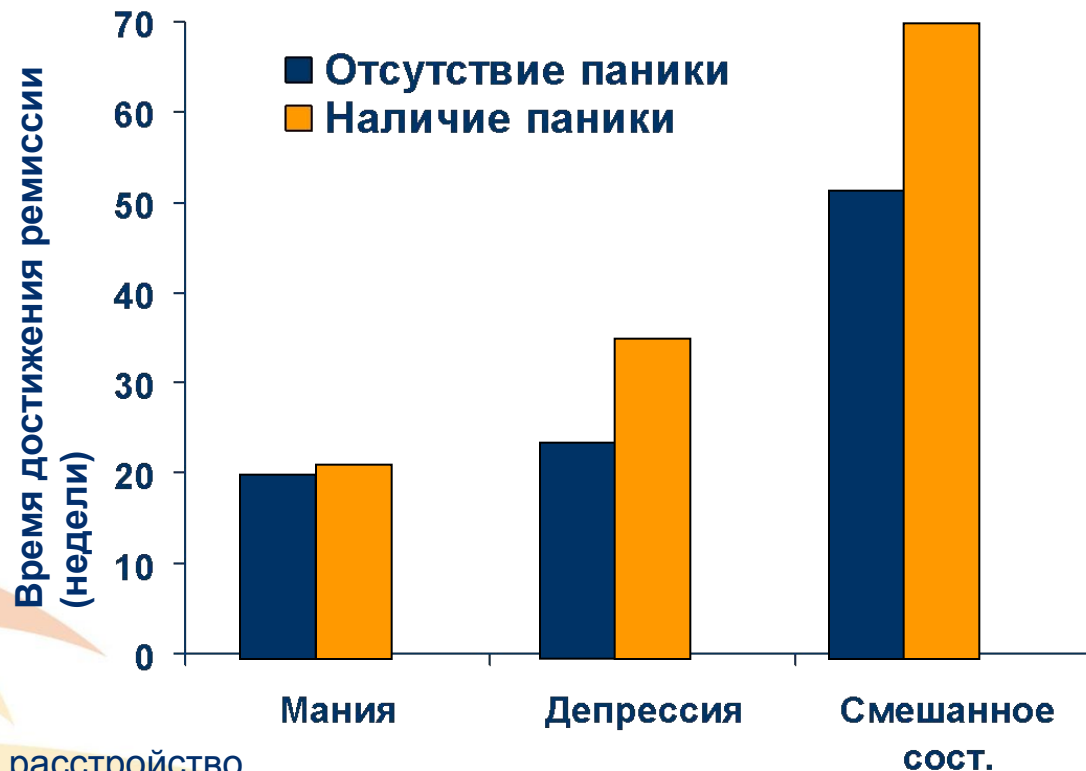
- Особенности терапии:
 - ПР-коморбидность ассоциирована с плохим ответом БР на терапию литием¹ и атипичными антипсихотиками²
 - БР-коморбидность не влияет на результаты лечения ПР³
 - Предварительные результаты показывают, что вальпроат или габапентин могут быть эффективны при лечении ПР у биполярных 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

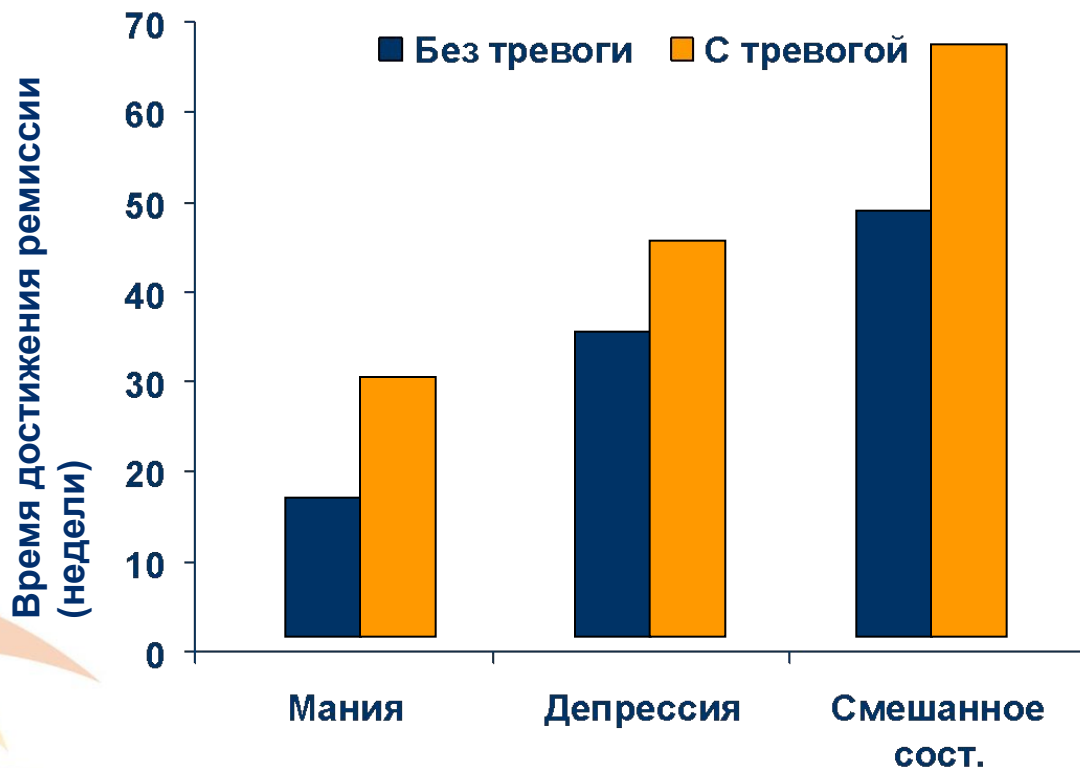


БР, биполярное расстройство

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

Дополнительная терапия габапептином при резистентном биполярном расстройстве

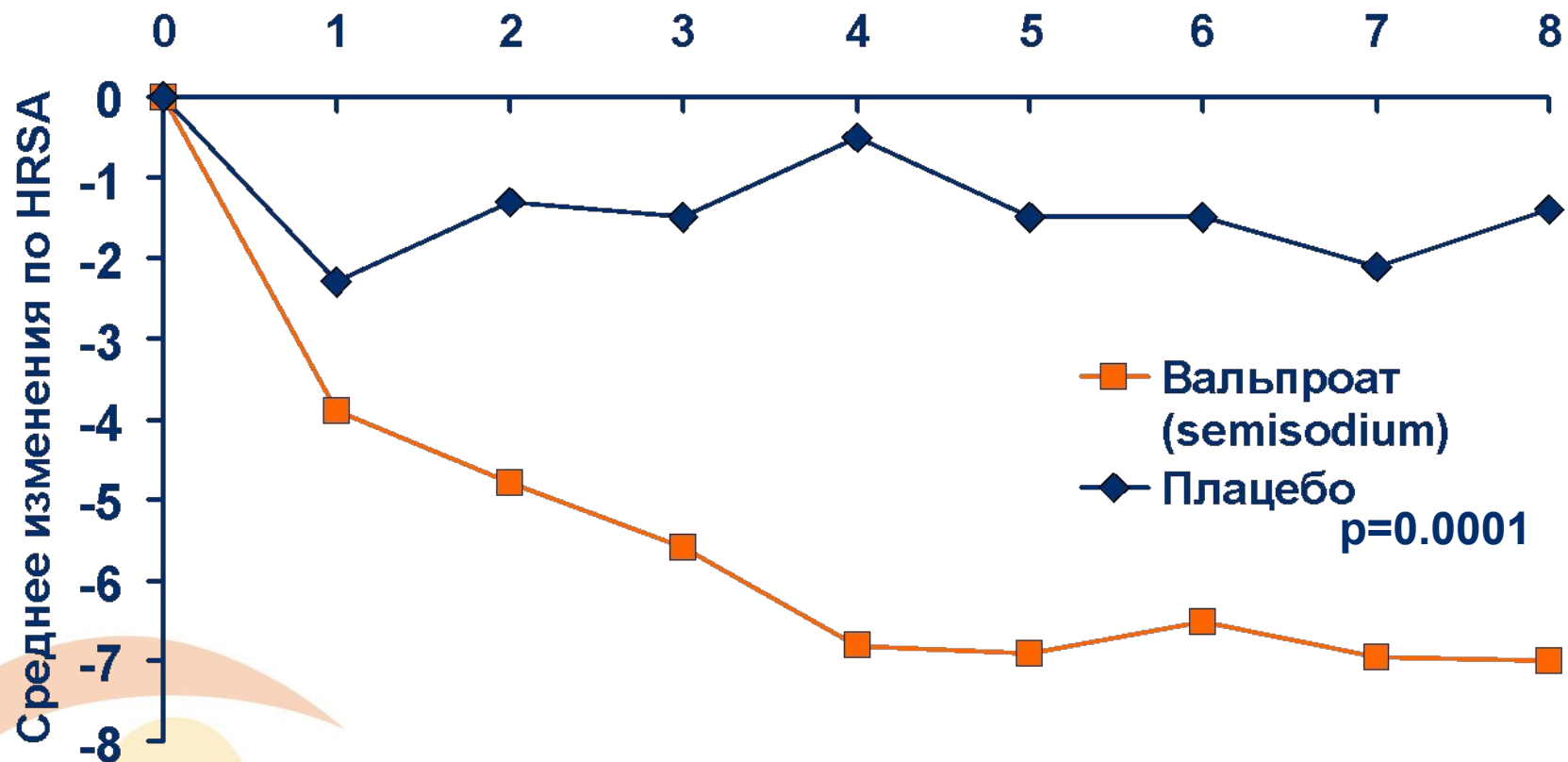
- 43 больных со смешанным состоянием
- 18 больных ответили на терапию (CGI<2)
- 10 больных хорошо ответили на терапию (CGI<1)
- Предикторы терапевтического ответа:
 - Коморбидность: паническое расстройство
алкогольная зависимость

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

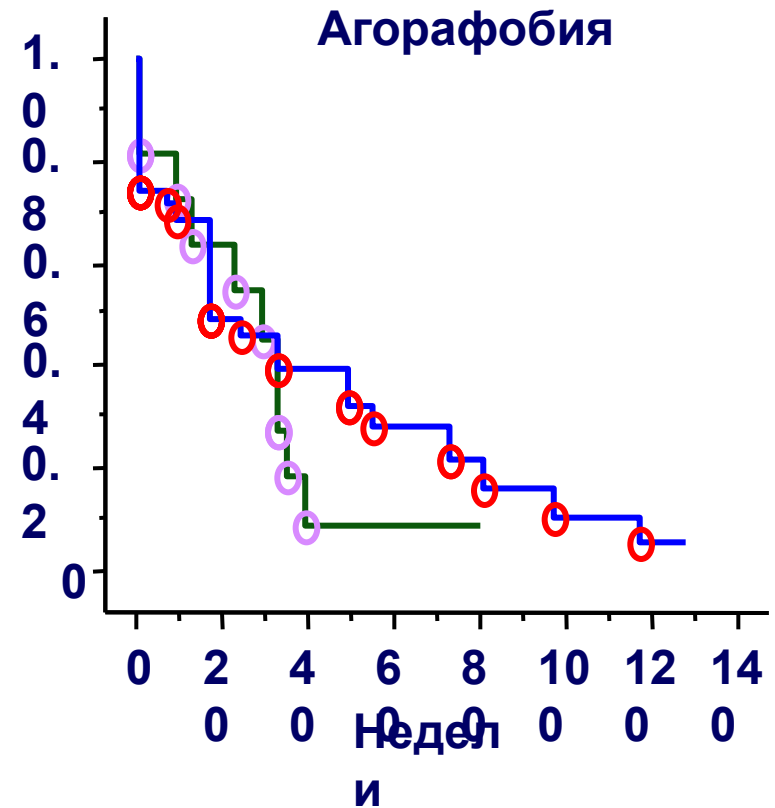
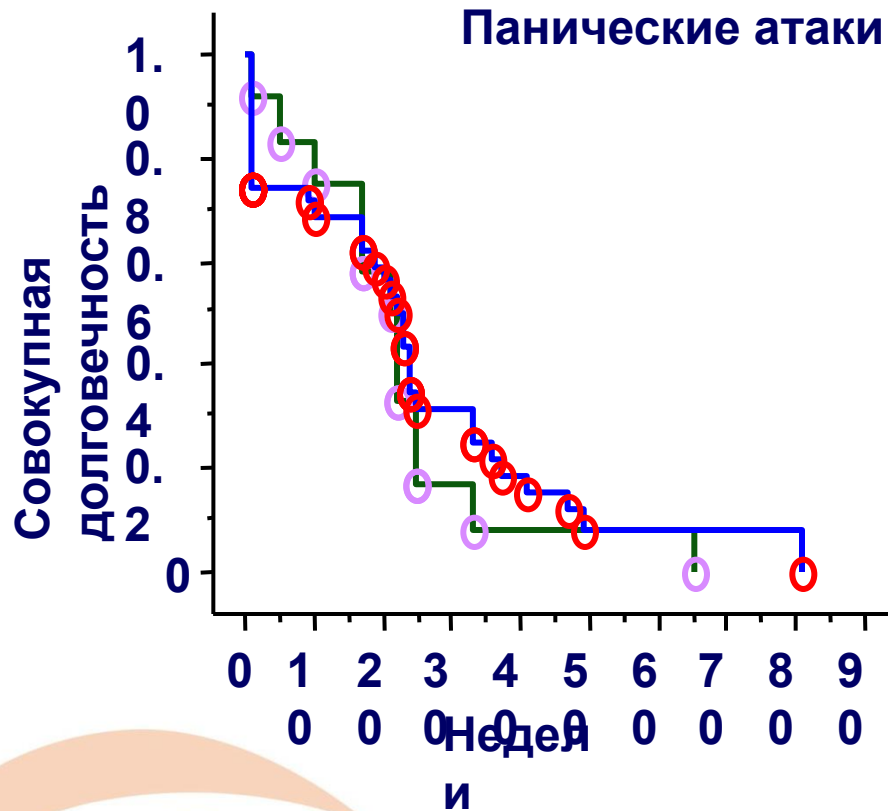
Вальпроаты уменьшают симптомы тревожного/панического расстройства при лечении резистентных больных с аффективной нестабильностью

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.”