



**«Дифференциальная  
диагностика шизофрении и  
биполярного аффективного  
расстройства.  
Подходы к терапии.»**

**Презентация подготовлена при поддержке компании Пфайзер**

**Мнение докладчика может не совпадать с позицией компании Пфайзер**

**Компания Пфайзер не несет ответственности за правильность  
указания лектором литературных источников**

# Проблема диагностики БАР



По имеющимся эпидемиологическим данным, диагностика всей группы аффективной патологии в России составляет ничтожно малые величины и относится к шизофрении в кратности 1:100, что совершенно не соответствует данным зарубежных генетико-эпидемиологических исследований, в соответствии с которыми соотношение этих заболеваний составляет 2:1 (Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В., 2008; Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н., 2012; Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Ладыженский М.Я, 2014 и др.)

Постановка диагноза «шизофрения» этим больным определяет необходимость длительного назначения нейролептиков, в том числе и классических, которые противопоказаны больным БАР в связи с высоким риском развития экстрапирамидной симптоматики (ЭПС) и депрессогенным действием.

# Проблема дифференциальной диагностики БАР и шизофрении



1. И БАР, и шизофрения являются эндогенными, хроническими заболеваниями.
2. В клиники расстройств шизофренического спектра могут быть аффективные нарушения.
3. Психотические расстройства такие как бред и галлюцинации могут встречаться при психотических маниакальных и депрессивных эпизодах БАР, при этом бредовая симптоматика встречается в 50% случаев, а галлюцинаторные – в 15% (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990).

# Проблема дифференциальной диагностики БАР и шизофрении



4. Назначение больным БАР мощных классических нейролептиков само по себе способствует развитию затяжных состояний с нивелированием аффективного радикала и формированием застывшей, не подвергающейся трансформации маниакально-бредовой структуры или вызывает инверсию аффекта с затяжными адинамическими депрессиями.

# Проблема дифференциальной диагностики БАР и шизофрении



5. Больные БАР более чувствительны к развитию экстрапирамидных побочных эффектов классических нейролептиков (Мосолов С.П., 2008; Ahlfors U.G. et al., 1981; Goswami U. et al., 1998), а экстрапирамидная симптоматика, вызванная применением классических нейролептиков у больных БАР, часто является основной причиной их инвалидизации.

# Актуальность ранней диагностики БАР



1. БАР как и шизофрения относится к первой десятке наиболее дезадаптирующих заболеваний, поражающих людей трудоспособного возраста (ВОЗ, 2002) и приводящих к значительным социально-экономическим потерям (Runge С., Grunze Н., 2004; Hakkaart-van Roijen L. et al, 2004; Young А.Н. et al., 2011).
2. Более половины жизни пациенты с БАР проводят в болезненном состоянии.
3. БАР как и шизофрения признано ВОЗ одной из 10 ведущих причин инвалидизации населения среди заболеваний неинфекционного генеза.

## Актуальность ранней диагностики БАР



4. Общая коморбидность БАР с различными соматическими и психическими заболеваниями составляет около 70%, что существенно затрудняет правильную диагностику.

5. 73% пациентов с БАР первоначально ставится ошибочный диагноз, и в дальнейшем правильный диагноз устанавливается лишь спустя в среднем 8 лет после обследования тремя разными врачами.

6. 59% пациентов переживают первый эпизод в детстве или подростковом возрасте, при этом более половины из них не получают лечения в течение последующих пяти и более лет.

## **Актуальность ранней диагностики БАР**



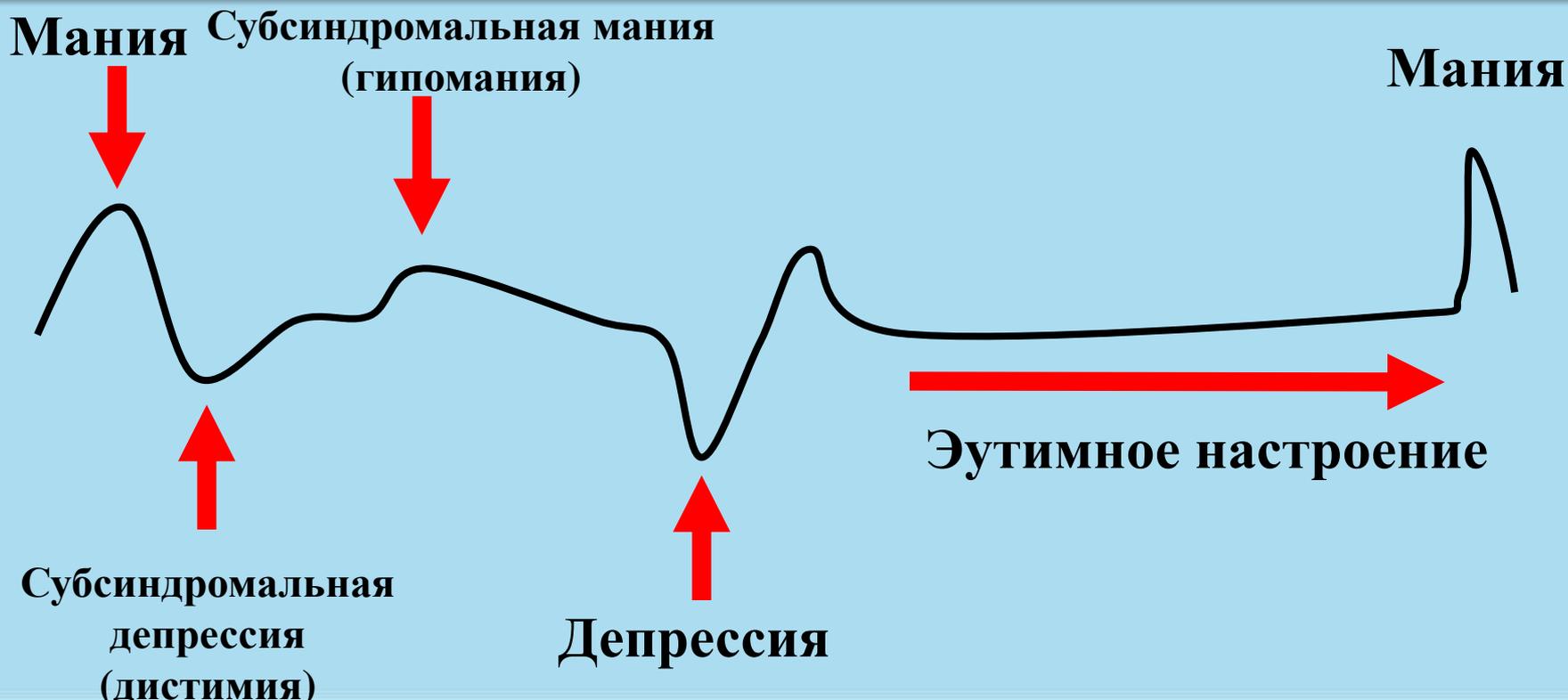
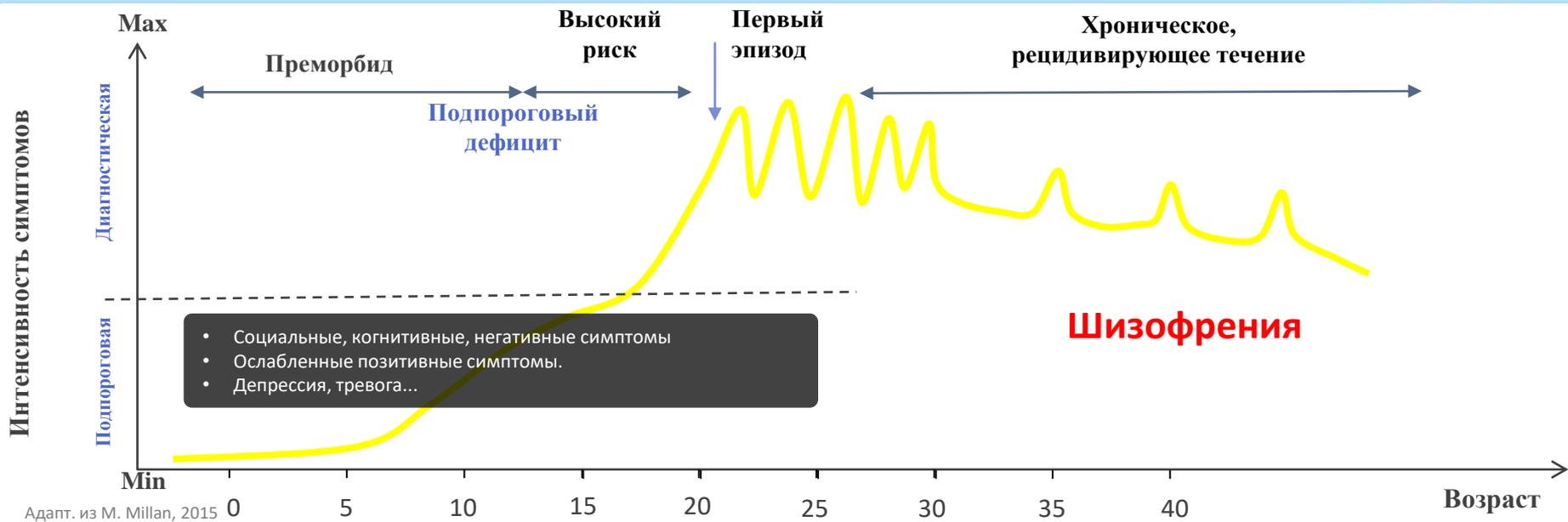
**7. Заболевание сопряжено с высоким уровнем суицидального риска: от 40 до 50% пациентов, страдающих БАР, в течение жизни совершают суицидальную попытку, что выше, чем при рекуррентной депрессии.**

**8. Риск завершеного суицида в течение жизни у больных БАР составляет 20%, что в 20-30 раз выше, чем в общей популяции.**

## Актуальность ранней диагностики БАР



9. Фармакогенный фактор имеет мощное влияние на течение заболевания. Показано, что показатели смертности у больных, получающих фармакотерапию, статистически ниже, чем у больных, не получающих лечение. При этом смертность от суицидов сокращается в процессе фармакотерапии более чем в 5 раз (Angst J., Stassen H.H., Clayton P.J. et al., 2002).





# Тяжелые аффективные эпизоды с психотическими симптомами

**F31.2 Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании с психотическими симптомами**

**F31.5 Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами**

Бред и галлюцинации могут быть классифицированы как **конгруентные** или **неконгруентные** настроению. "Неконгруентные" включают аффективно нейтральные бредовые и галлюцинаторные расстройства, например: бред отношения без чувства вины или обвинения, или голоса, которые беседуют с больным о событиях, которые не имеют эмоционального значения.

# Стадии рекуррентной шизофрении



**I. Стадия аффективных нарушений**

**II. Стадия аффективно-бредовых расстройств с формированием острого чувственного бреда инсценировки и антагонистического бреда**

**III. Стадия онейроидного помрачения сознания**

# Диагностические указания МКБ 10



- 1. Диагноз шизофрении не должен ставиться при наличии выраженных депрессивных или маниакальных симптомов, если только шизофренические симптомы не предшествовали аффективным расстройствам.**
- 2. Если шизофренические и аффективные симптомы развиваются одновременно и равномерно представлены, следует ставить диагноз шизоаффективного расстройства(F25.-) даже если шизофренические симптомы оправдывали бы диагноз шизофрении.**

# Дифференциальная диагностика БАР и шизофрении



## БАР

**Для эндогенных аффективных синдромов характерны:**

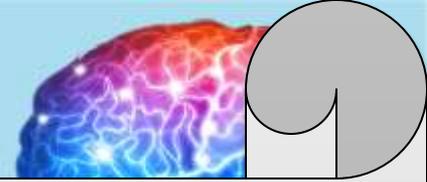
1. Ограниченность во времени
2. Фазовый характер расстройств с полной обратимостью
3. Обязательное наличие симптомов триады аффективного синдрома
4. Признаки витальности переживаний
5. Суточный ритм в проявлениях расстройств
6. Сезонность
7. Соматовегетативные признаки аффективных состояний (триада Протопопова)
8. Психотические расстройства чаще всего носят конгруэнтный аффекту характер
9. Отсутствуют нарушения сознания

## Шизофрения

1. Наследственная отягощенность шизофреническими психозами
2. Личностный сдвиг в доманифестном периоде (с процессуальными изменениями)
3. Наличие стертых шубов
4. Усложнение психопатологической картины аффективных фаз за счет появления персекуторных бредовых идей, бреда воздействия, признаков синдрома Кандинского-Клерамбо, онейроидного помрачения сознания, галлюцинаторных и кататонических расстройств
5. Прослеживаются нарастающие специфические для шизофрении негативные изменения личности



# **Антипсихотики второго поколения при терапии БАР и шизофрении**



- 1. Большое число доказательных исследований демонстрируют наличие нормотических свойств у антипсихотиков второго поколения**
- 2. Способны купировать психотическую симптоматику при БАР**
- 3. Позволяют контролировать психомоторное возбуждение**
- 4. Предотвращают инверсию фазы**

# Доказанная эффективность антипсихотиков второго поколения при терапии эпизодов БАР



## Маниакальный эпизод

- Клозапин
- Рисперидон
- Оланзапин
- Кветиапин
- Зипрасидон
- Арипипразол

## Депрессивный эпизод

- Кветиапин
- Оланзапин



# **Метаболические побочные эффекты при терапии нейролептиками**



Одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является **метаболический синдром (МС)**. Термин «синдром X» впервые был введен в медицинскую практику в 1988 году G. Reaven. Этот синдром представляет собой единую метаболическую цепь, которая связывает несколько факторов риска. Это – совокупность взаимосвязи по принципу порочного круга, неблагоприятное изменение одного из факторов может привести к усугублению другого.

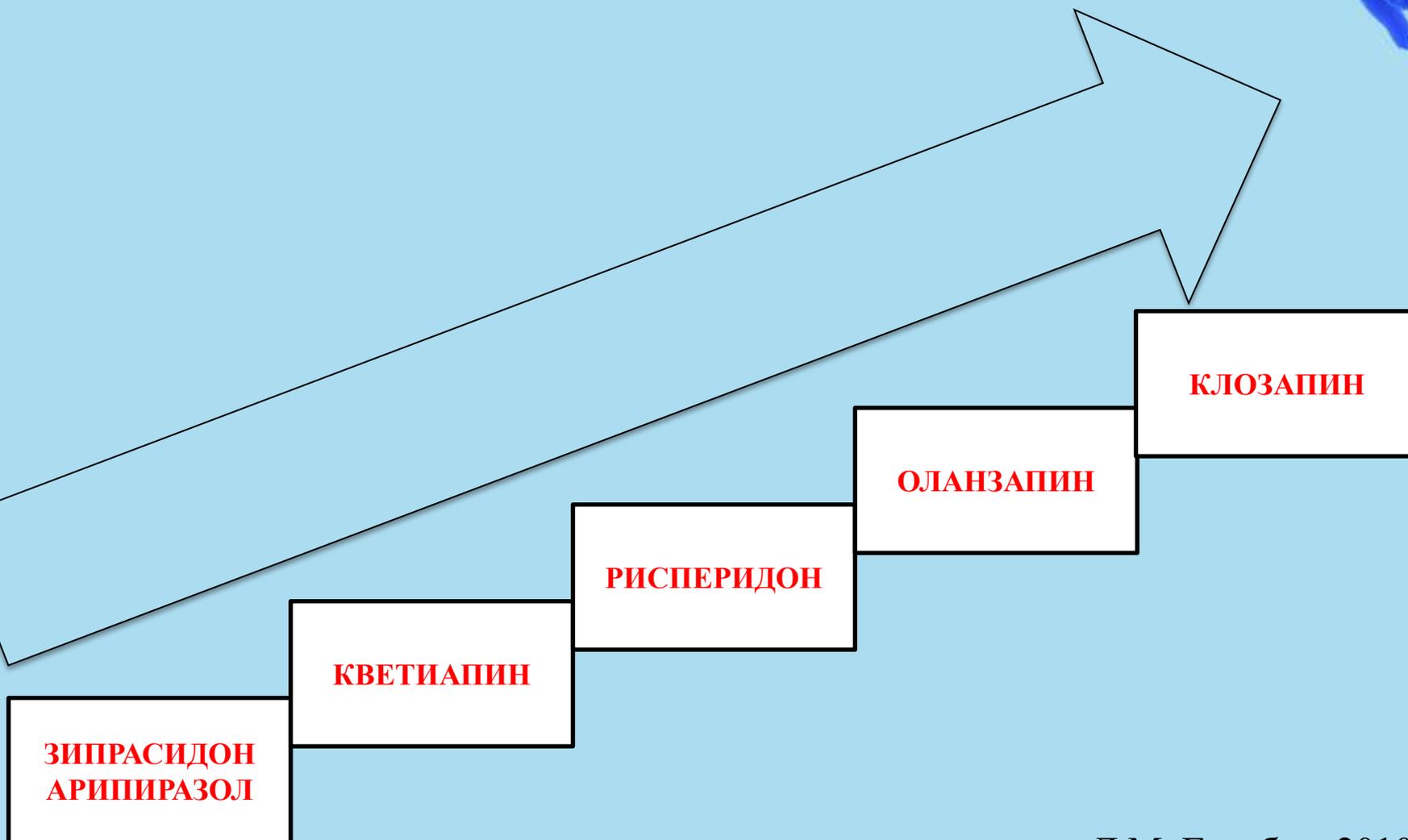
В настоящее время МС диагностируется при наличии нескольких клинических феноменов, а именно:

- Абдоминального ожирения;
- Дислипидемии (повышение уровня триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, уменьшение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности);
- Повышение артериального давления;
- Повышение уровня глюкозы.



Увеличение массы тела может влиять на самооценку и приводить к большему дискомфорту, чем седация или сексуальная дисфункция. Негативная оценка ожирения среди окружающих и у самого больного препятствует реинтеграции в общество. Известно, что режим терапии из-за развития ожирения не соблюдают около 10% больных, принимающих атипичные нейролептики.

# Препараты по степени влияния на массу тела





**Эффективность и безопасность  
современного антипсихотика**

**Зелдокс®**

**при терапии шизофрении и  
расстройств аффективного  
спектра**



## Показания к применению

1. Зелдокс® применяется для купирования и поддерживающей терапии шизофрении.
2. Зелдокс® применяется для купирования и поддерживающей терапии маниакальных и смешанных эпизодов при биполярном расстройстве, а также в качестве дополнительного средства в комбинации с солями лития или вальпроевой кислоты при поддерживающей терапии биполярного расстройства.

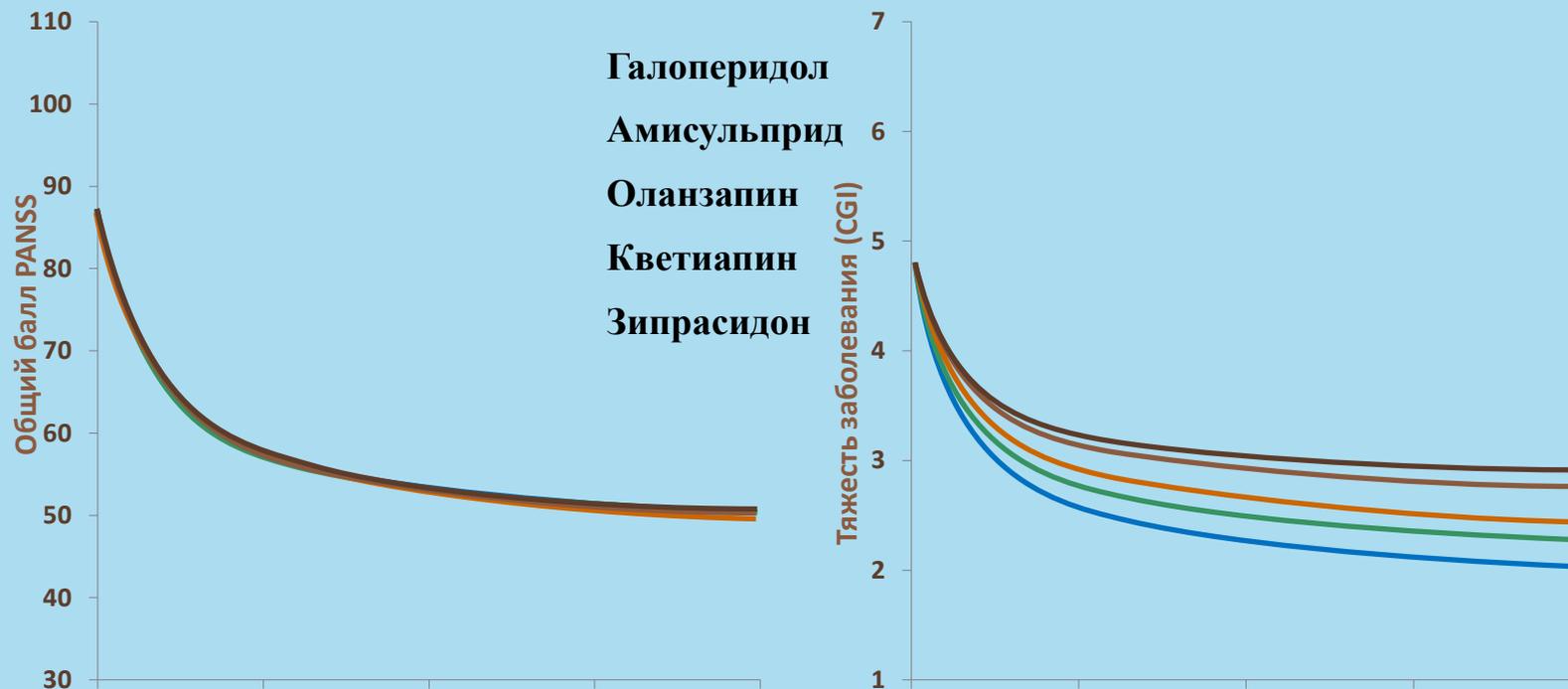
## Показания к применению

1. Купирование психомоторного возбуждения у пациентов с психозом.

# Эффективность антипсихотиков в НАТУРАЛИСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ



при терапии первого психотического эпизода существенно  
различается (исследование EUFEST)

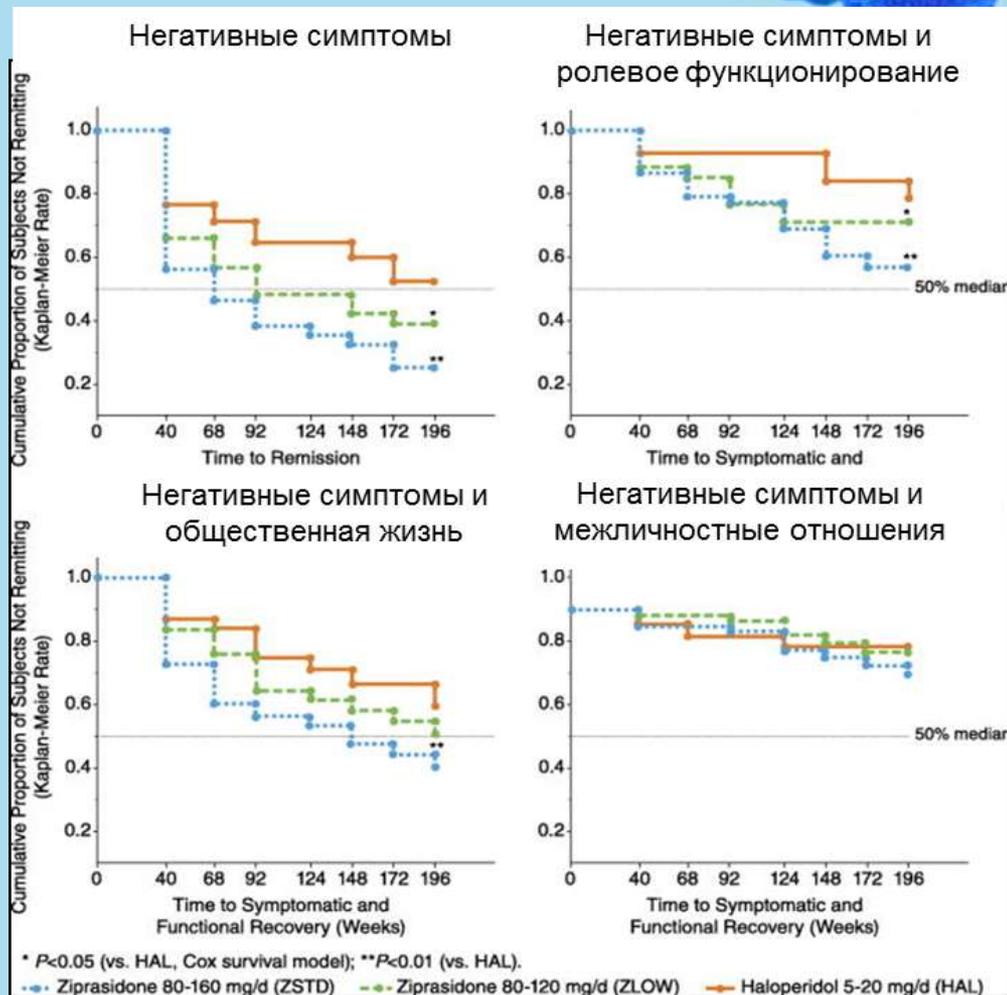


# ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТОВ — ВЛИЯНИЕ НА НЕГАТИВНУЮ СИМПТОМАТИКУ



Время до достижения ремиссии негативных симптомов и ремиссии по показателям функционирования при применении ziprasидона и галоперидола (196 недель)

196 недель  
=  
Уходят не вторичные негативные симптомы



Stahl SM, Malla A, Newcomer JW, et al. A post hoc analysis of negative symptoms and psychosocial function in patients with schizophrenia: a 40-week randomized double-blind study of ziprasidone versus haloperidol followed by a 3-year double-blind extension trial. Clin Psychopharmacol. 2010;30:425-50

Ремиссия негативных симптомов определяется как легкая или меньшая тяжесть по каждому из пунктов негативной подшкалы PANSS на протяжении >6 месяцев

# СПЕЦИФИЧНОСТЬ ПРОКОГНИТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЗИПРАСИДОНА



**Когнитивные функции улучшаются вне зависимости от  
терапевтического ответа**

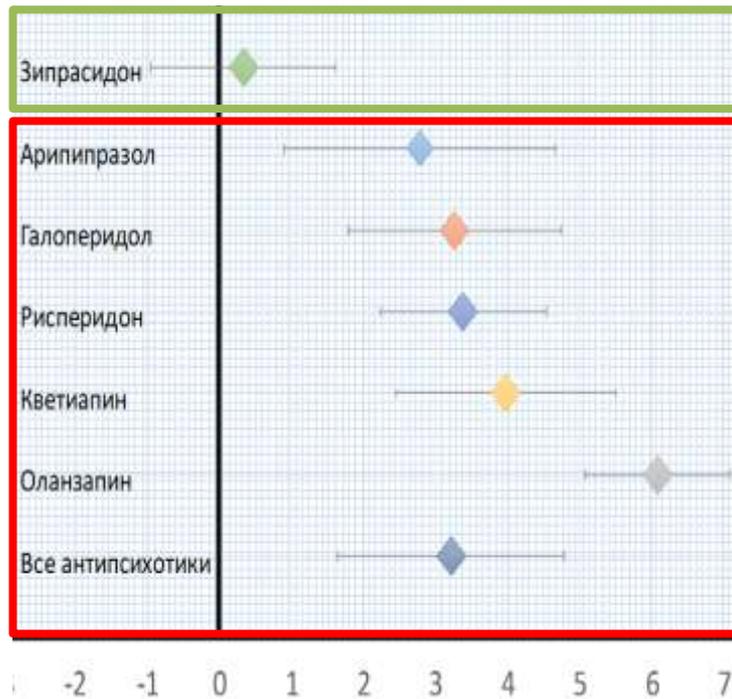
Динамика показателей внимания и памяти у больных без  
клинического улучшения (терапевтического ответа)

	День 0		Неделя 12		T	p
	M	SD	M	SD		
<b>Внимание</b>						
Тест соединения точек А	44.1	11.4	35.2	7.9	2.25	0.051
<b>Память</b>						
Вербальная память (CVLT)	33.4	10.6	44.8	11.8	- 5.95	< 0.001 <sup>*</sup>
Логическая память краткосрочная (WMS)	14.2	7.7	21.2	10.3	- 3.85	0.004 <sup>*</sup>
Логическая память отсроченная (WMS)	9.9	5.6	15.3	9.3	- 3.28	0.010 <sup>*</sup>

# ПОТЕНЦИАЛ ВЛИЯНИЯ НА ВЕС РАЗНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА



## Краткосрочные исследования



Не отличается от плацебо

Отличаются от плацебо



# Терапия возбуждения и агрессии

# Изменение подходов к терапии психомоторного возбуждения



**XIX век**  
Физическая  
фиксация

**XX век**  
«Фармакологическая  
фиксация»

**XXI век**  
Успокоить,  
сохраняя контакт



- Гиперседация
- Острая дистония
- Акатизия
- Паркинсонизм
- Гипотензия
- Коллапс АД

- «Фармакологическая фиксация» исключена из клинических рекомендаций. (Allen et al., 2005).
- Достижение успокоения, а не седации — наиболее современный подход при терапии острых психотических состояний. (Allen et al., 2005; NICE, 2002)

# АНТИПСИХОТИКИ, ИМЕЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ



## Типичные антипсихотики

Галоперидол

Зуклопентиксол

Хлорпромазин

*Дроперидол*

## Атипичные антипсихотики\*

**Зипрасидон**

Оланзапин

Арипипразол

\* На рынке присутствует только зипрасидон для парентерального введения. Зипрасидон зарегистрирован для купирования психомоторного возбуждения у пациентов с психозом

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ПСИХОМОТОРНОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ И АГРЕССИИ



Пероральный атипичный антипсихотик с седативным компонентом действия (оланзапин таб или дисперг. 10-20 мг/сут, кветиапин 400-800 мг/сут, клозапин 200-600 мг/сут, рисперидон р-р или дисперг. 4-8 мг/сут)

Атипичный антипсихотик в инъекционной форме (зипрасидон 10-40 мг/сут)

+ в/м бензодиазепин (лоразепам 2-4 мг/сут, феназепам 1-3 мг/сут, диазепам 5-20 мг/сут)

Традиционный антипсихотик (галоперидол 10-40 мг/сут, зуклопентиксол 50-200 мг/ 3 сут + при необходимости корректор)

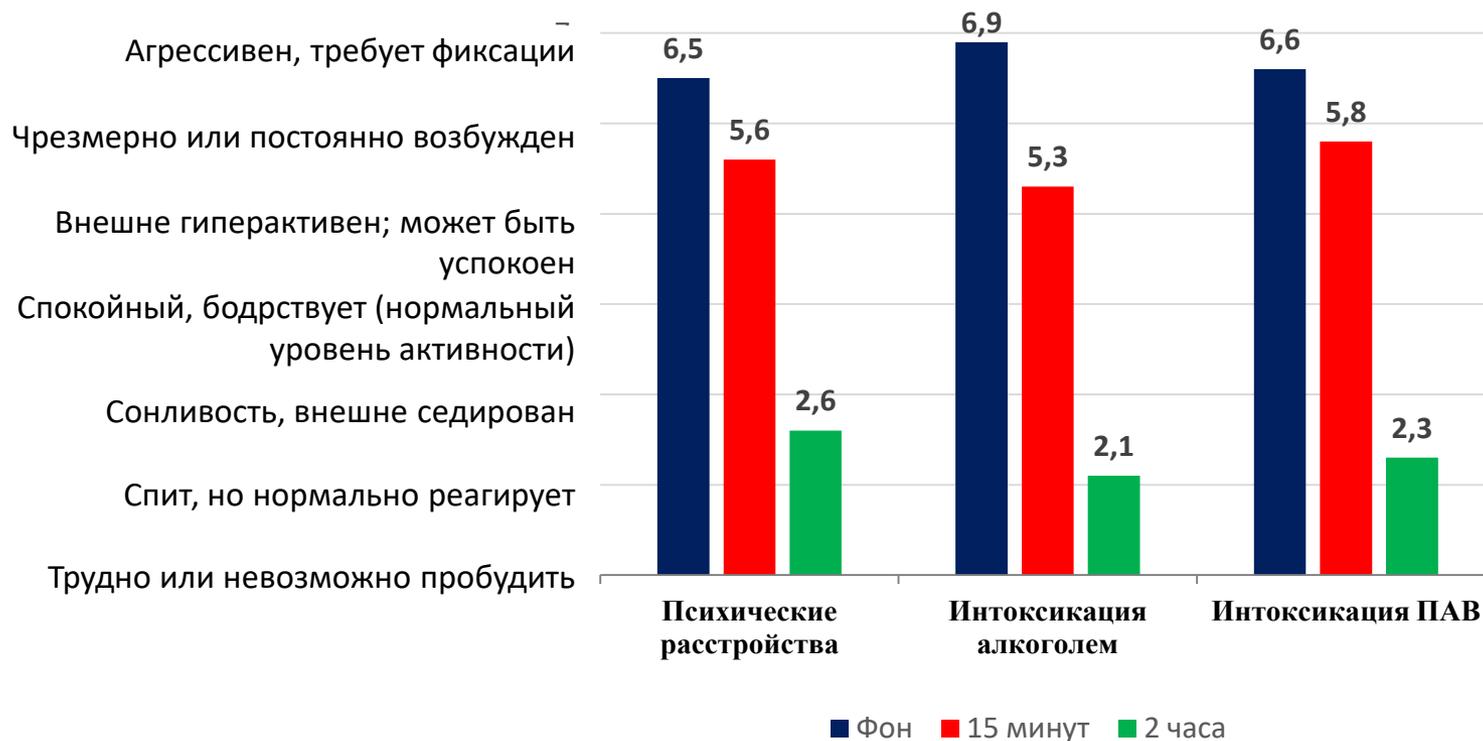
+ низкопотентный традиционный седативный антипсихотик (хлорпромазин 50-200 мг/сут, левомепромазин 50-150 мг/сут, хлорпротиксен 30-150 мг/сут)

Быстрая нейролептизация — внутримышечно (Галоперидол 5-10 мг (+лоразепам 2 мг) каждые 30-120 мин)

ЭСТ (при аффективно-бредовой и кататонической симптоматике)

Барбитуратный наркоз или дроперидол в/м (40-60 мг/сут)

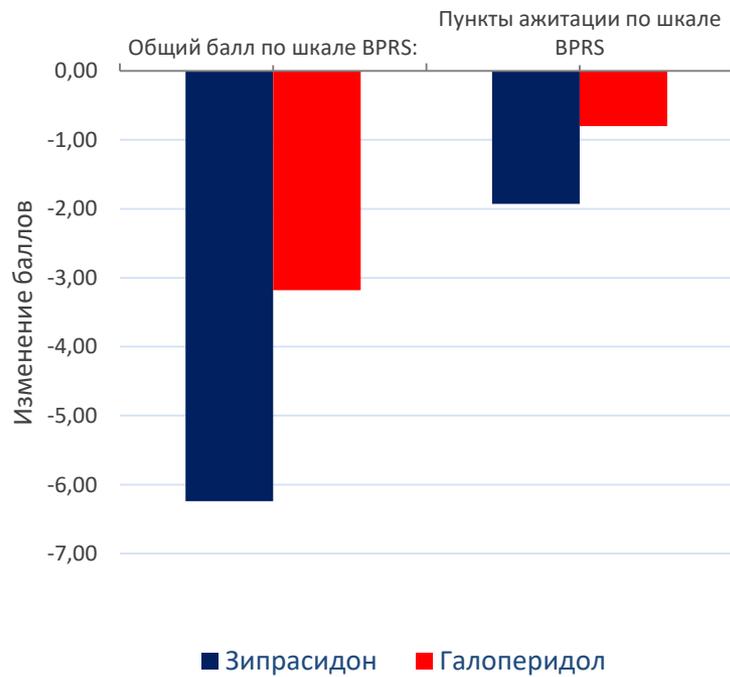
# ВЛИЯНИЕ ЗИПРАСИДОНА (20 МГ В/М) НА СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ПСИХОМОТОРНЫМ ВОЗБУЖДЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ПОМОЩИ



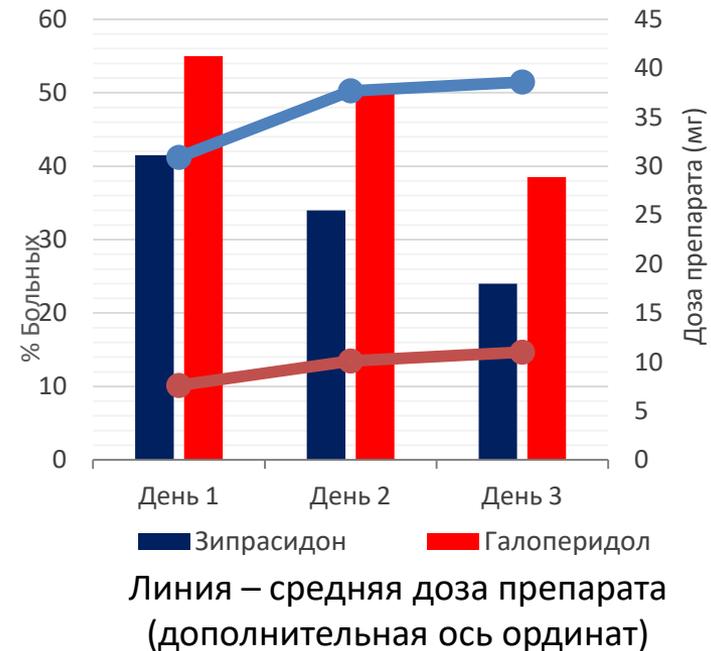
# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗИПРАСИДОНА И ГАЛОПЕРИДОЛА В ВИДЕ В/М ИНЪЕКЦИЙ



**Динамика баллов по шкале BPRS**



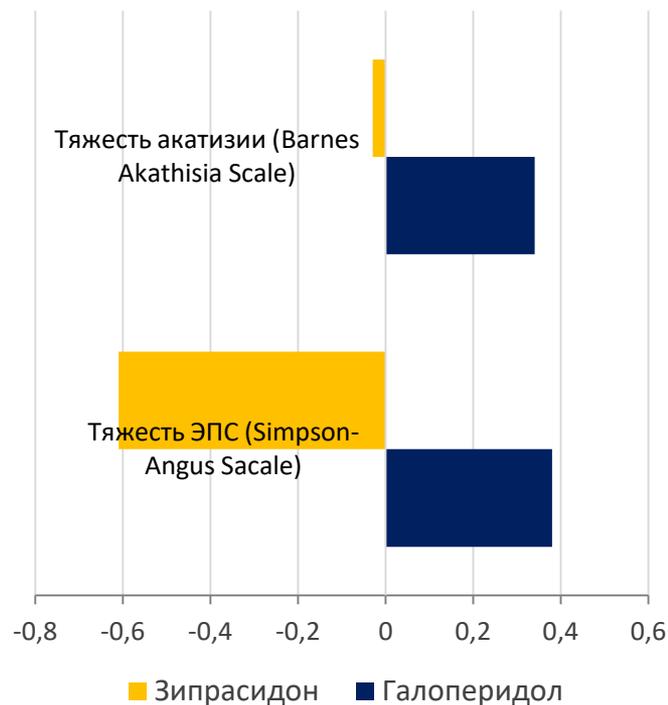
**Доля больных, которым назначались  
анксиолитики**



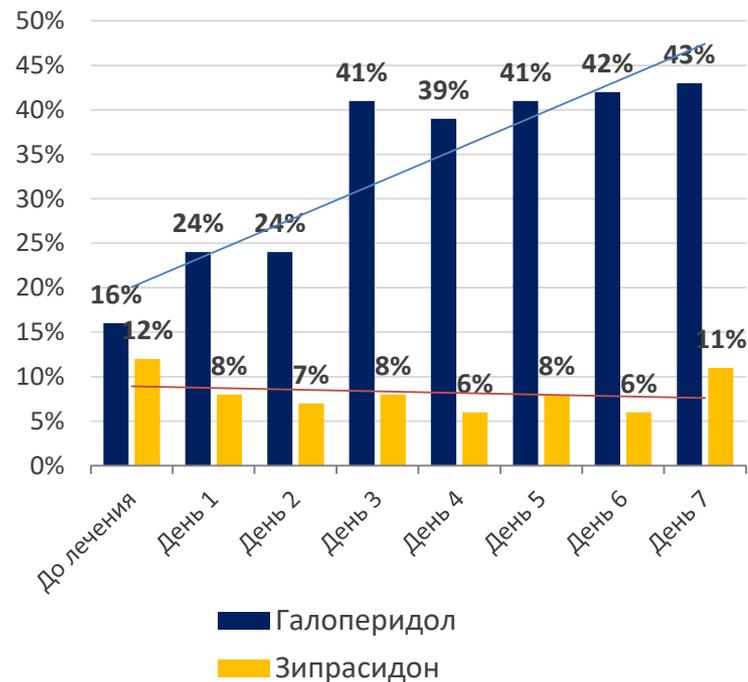
# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЗИПРАСИДОНА И ГАЛОПЕРИДОЛА В ВИДЕ В/М ИНЪЕКЦИЙ



### Изменение тяжести ЭПС



### Применение холинолитиков



# Особенности фармакокинетики



## Зелдокс®<sup>®</sup>, капсулы

1. При применении зипрасидона внутрь во время еды концентрация в сыворотке обычно достигает максимума в течение 6-8 ч.
2. Абсолютная биодоступность дозы 20 мг при приеме после еды составляет 60 %. При приеме натощак биодоступность в два раза ниже.
3. Поэтому рекомендовано принимать зипрасидон вместе с пищей.

## Зелдокс®<sup>®</sup>, лиофилизат

1. Биодоступность зипрасидона при внутримышечном введении составляет 100 %.
2. После однократного внутримышечного введения сывороточная концентрация достигает максимума примерно через 30-60 мин. Содержание препарата в системном кровотоке увеличивается пропорционально повышению дозы.
3. После 3-дневного внутримышечного применения эффект кумуляции выражен мало.

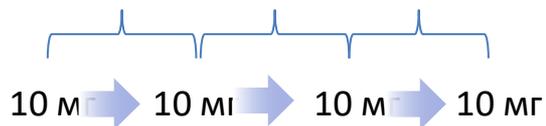
# Особенности фармакокинетики



	Инъекционная	Пероральная
Биодоступность	100 %	60% (Прием пищи повышает!)
Эффект первого прохождения через печень	Нет	Есть
Доза	До 40 мг/сут	<b>В 3-4 раза выше: 120-160 мг/сут</b>

## ЛИОФИЛИЗАТ

>2 часов >2 часов >2 часов



ЛИБО



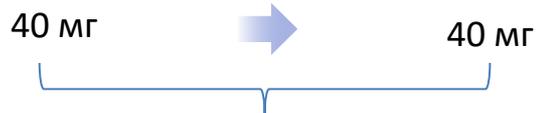
>4 часов

Максимальная  
суточная доза  
40 мг в/м

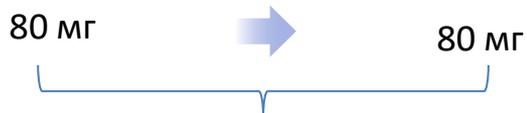
До  
купирования  
возбуждения  
Но не более  
3 дней

1-й день

## КАПСУЛЫ



Через 3  
дня

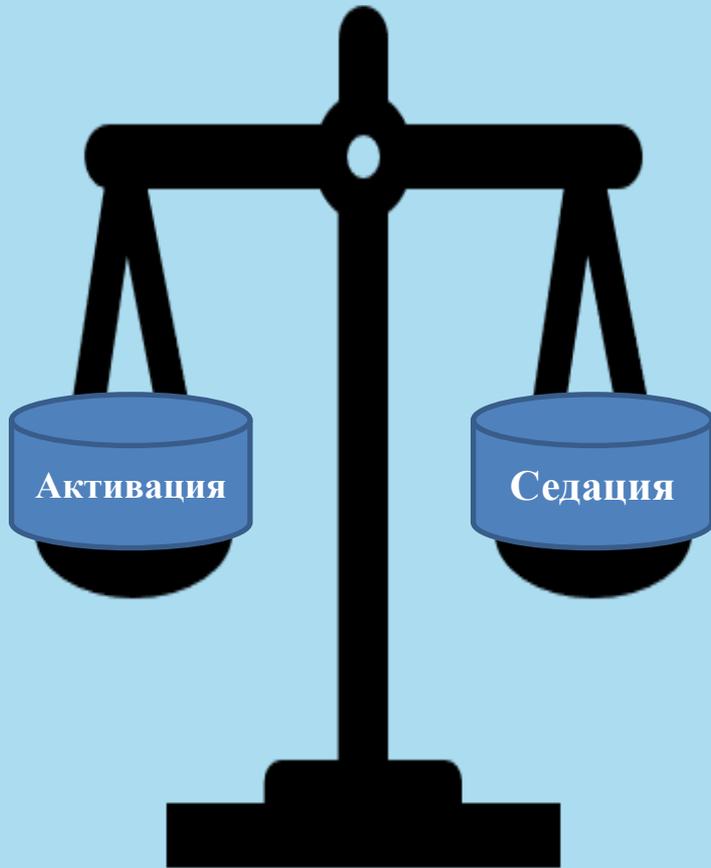


>4 часов

Максимальная  
суточная доза  
160 мг

В течение  
длительного  
времени

# Дозозависимые наблюдаемые эффекты



**Активация**

**40 мг**

**160 мг**

**Седация**

## Возможности:

- Повышать, при необходимости седации
- Понижать, при необходимости активации

Per os

# Противопоказания



1. Повышенная чувствительность к зипрасидону или любому неактивному компоненту препарата;
2. Удлинение интервала QT в анамнезе, включая врожденный синдром удлиненного интервала QT;
3. Недавно перенесенный острый инфаркт миокарда;
4. Сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
5. Аритмии, требующие приема противоаритмических средств IA и III класса;

# Противопоказания



7. Беременность и период грудного вскармливания;
8. Непереносимость лактозы,
9. Недостаточность мальабсорбция;
10. Совместный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, в частности антиаритмических средств классов галофантрина, левометадила ацетата, спарфлоксацина, гатифлоксацина, моксифлоксацина, доласетрона, мефлохина, сертиндола или цизаприда;
11. Детский возраст до 18 лет.

# **Преимущества препарат Зелдокс® по сравнению с другими антипсихотиками второго поколения**



- 1. Единственный атипичный антипсихотик второго поколения в России в инъекциях и капсулах**
- 2. Эффективно купирует психоз с психомоторным возбуждением и без него, имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости**
- 3. Сохраняет метаболические параметры при длительном приеме**
- 4. Обеспечивает стабильную ремиссию**
- 5. Зарегистрирован для лечения шизофрении и биполярного аффективного расстройства**



**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**