



**«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 клинику 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



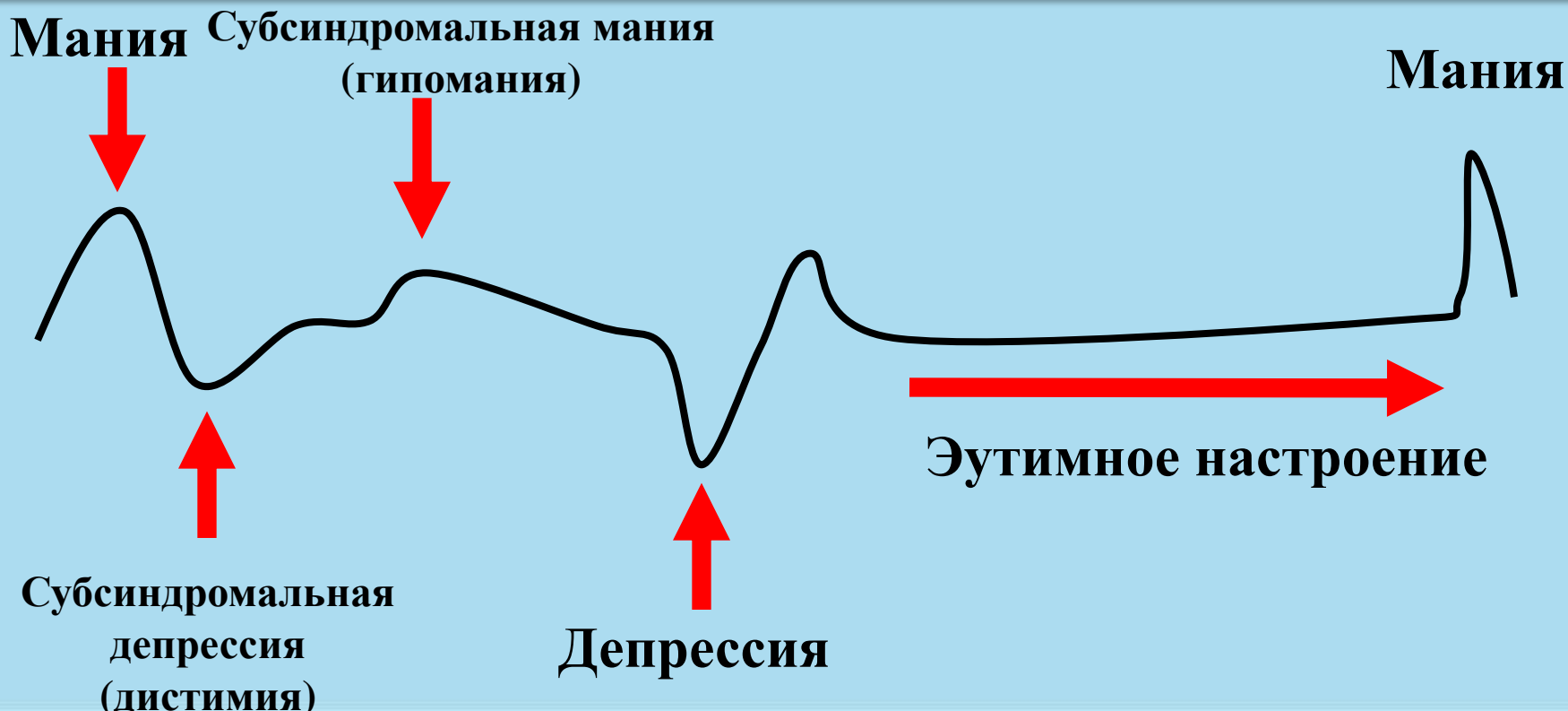
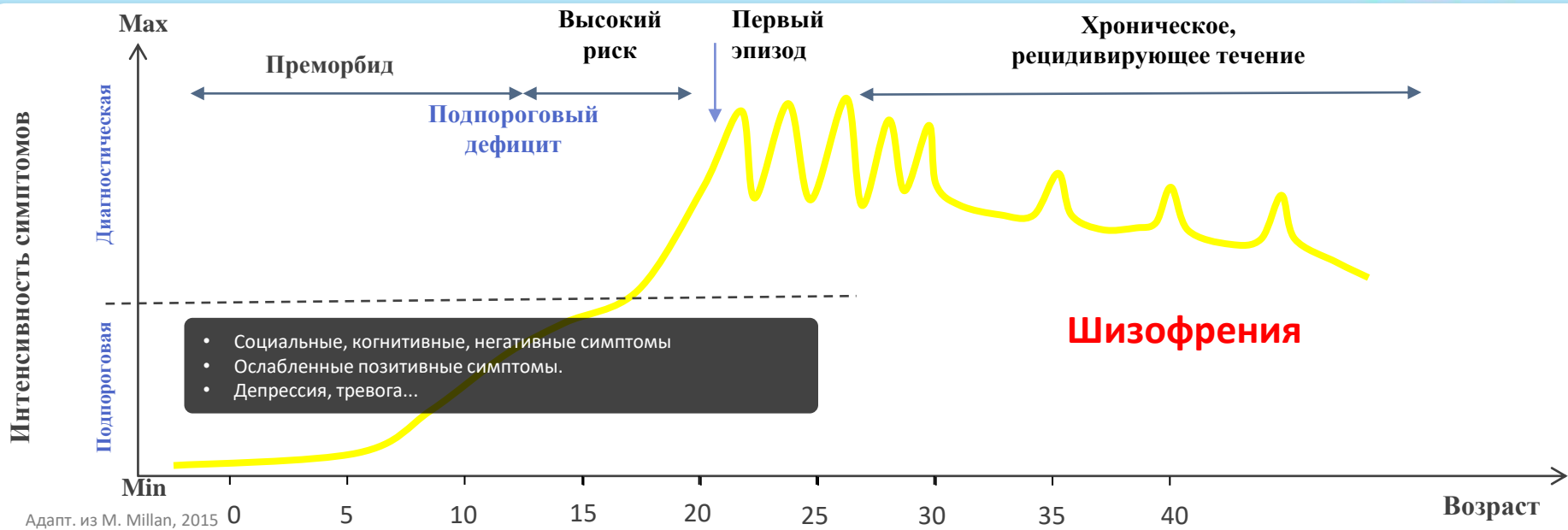
7. Заболевание сопряжено с высоким уровнем суицидального риска: от 40 до 50% пациентов, страдающих БАР, в течение жизни совершают суицидальную попытку, что выше, чем при рекуррентной депрессии.

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:

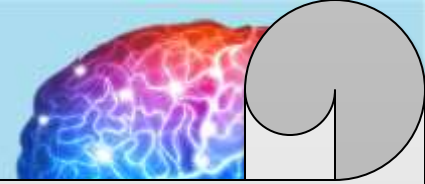
1. Ограниченность во времени
2. Фазовый характер расстройств с полной обратимостью
3. Обязательное наличие симптомов триады аффективного синдрома
4. Признаки витальности переживаний
5. Суточный ритм в проявлениях расстройств
6. Сезонность
7. Соматовегетативные признаки аффективных состояний (триада Протопопова)
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.

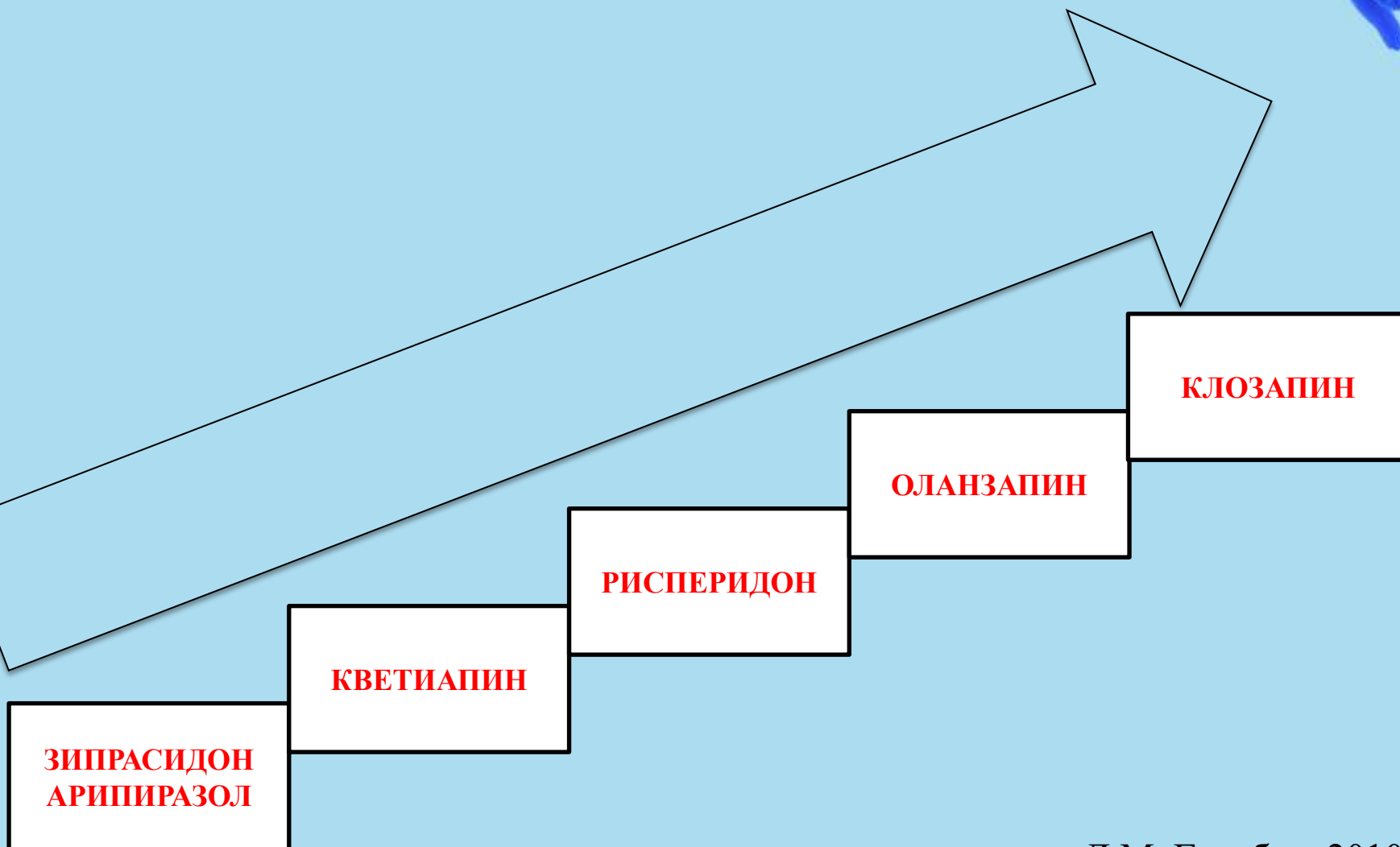
В настоящее время МС диагностируется при наличии нескольких клинических феноменов, а именно:

- 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.



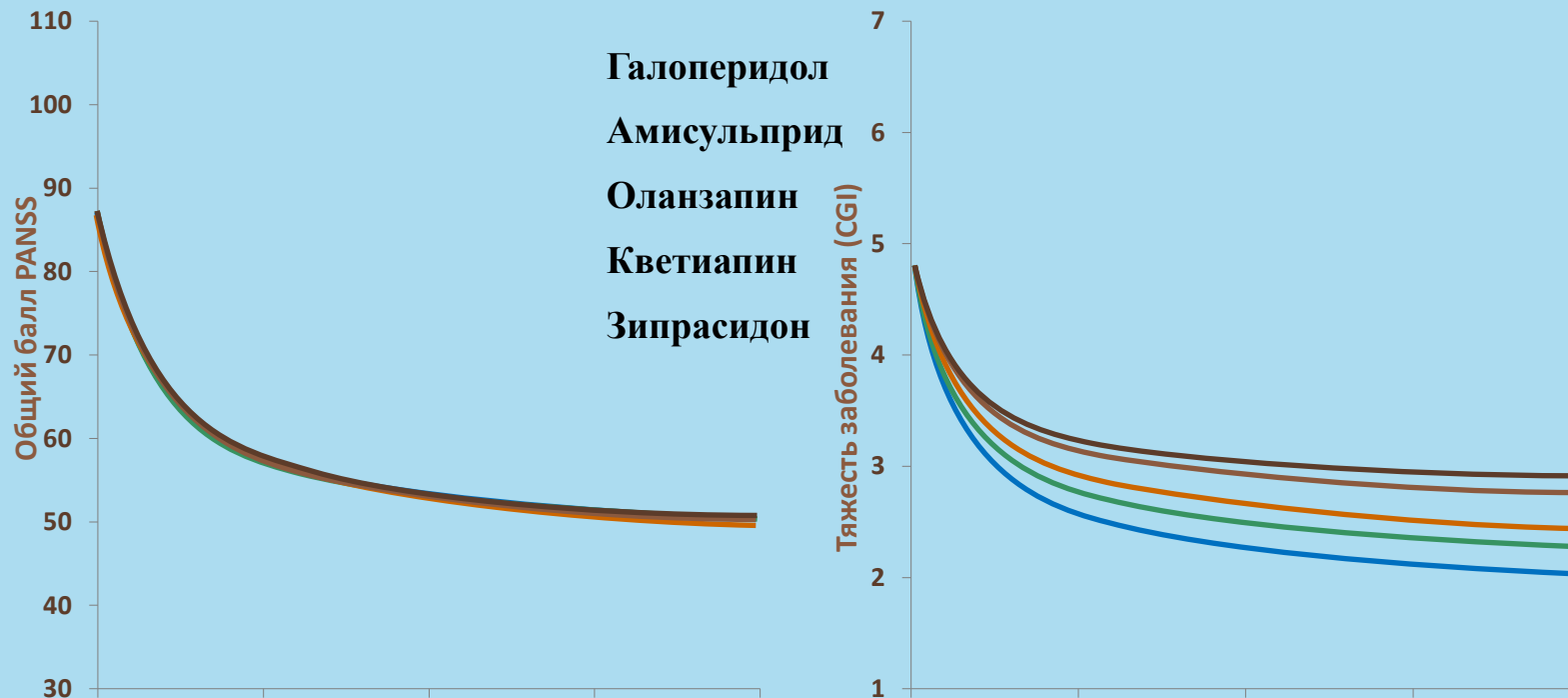
Показания к применению

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

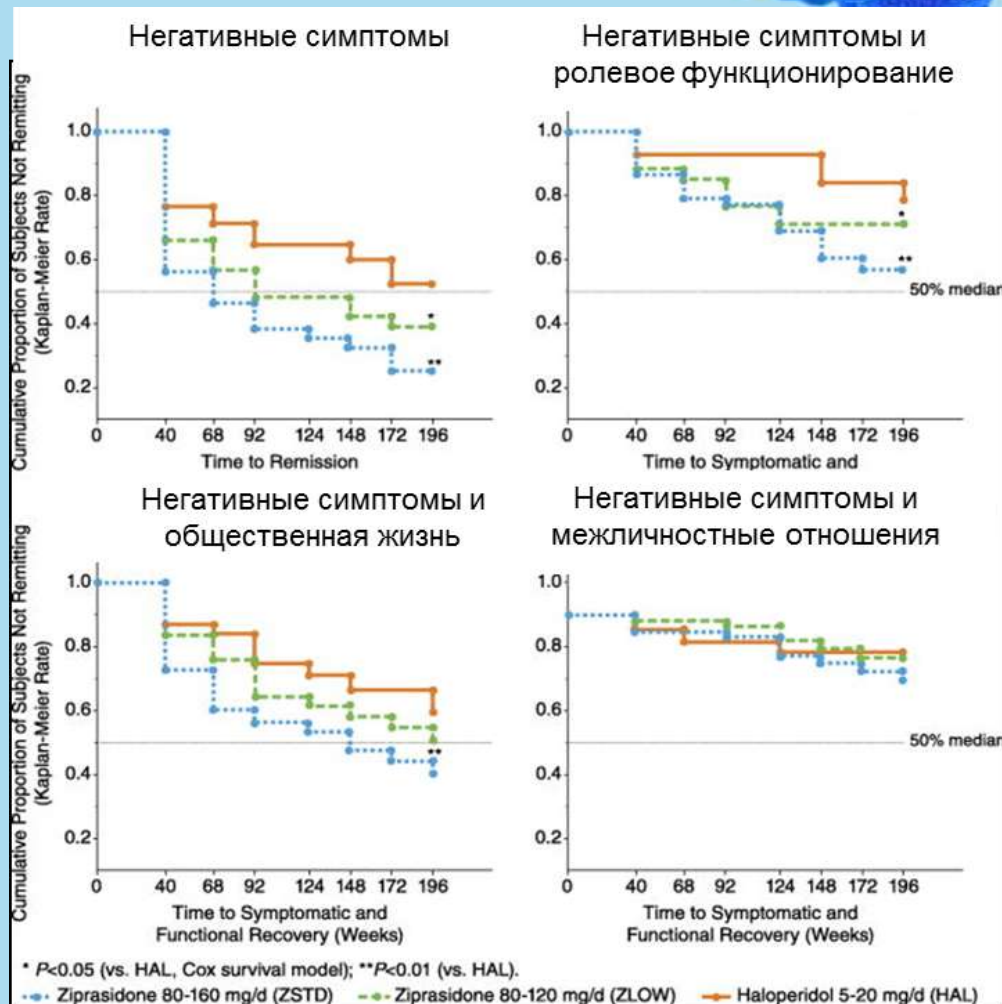


Время до достижения ремиссии негативных симптомов и ремиссии по показателям функционирования при применении ziprasидона и галоперидола (196 недель)

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**

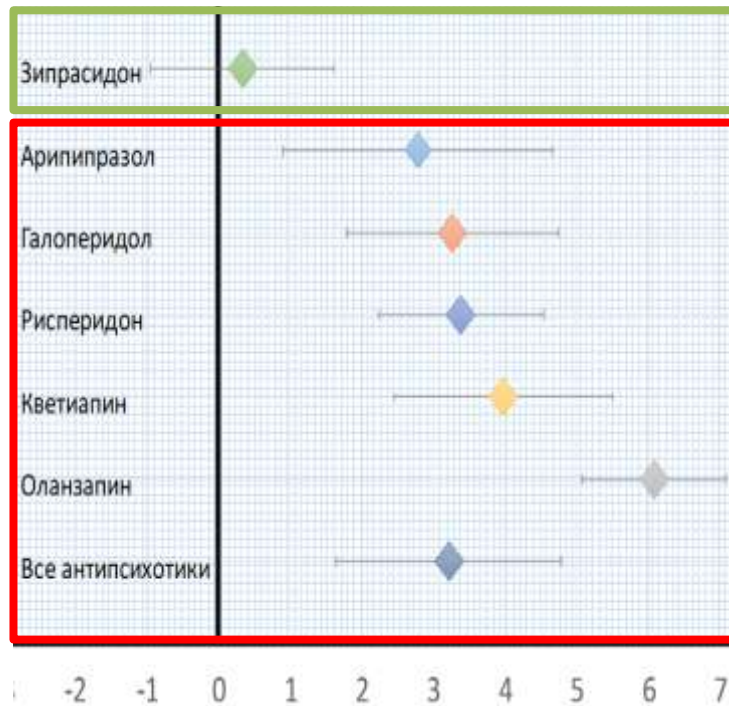
Динамика показателей внимания и памяти у больных без
клинического улучшения (терапевтического ответа)

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

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»



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

XXI век
Успокоить,
сохраняя контакт



- «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)

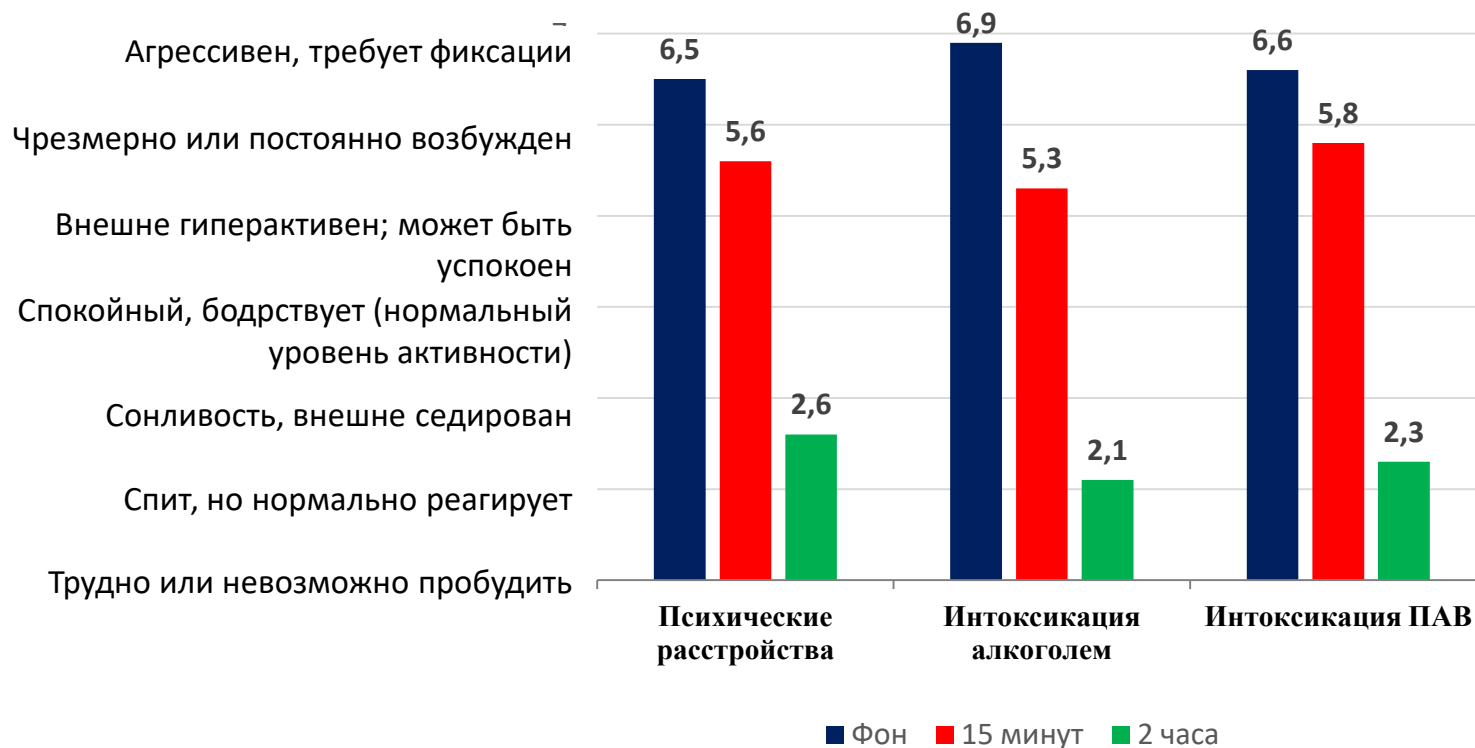
+ низкопотентный традиционный седативный антипсихотик (хлорпромазин 50-200 мг/сут, левомепромазин 50-150 мг/сут, хлорпротиксен 30-150 мг/сут)

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)

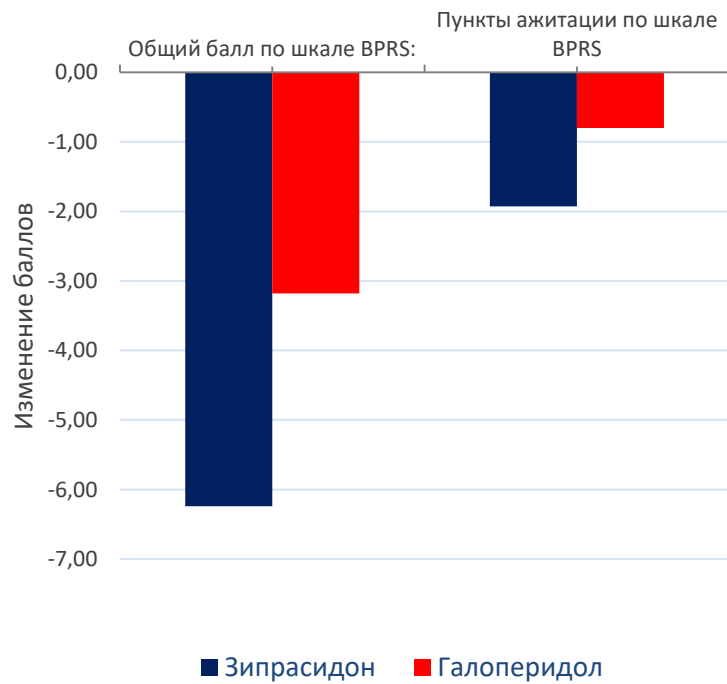
ВЛИЯНИЕ ЗИПРАСИДОНА (20 МГ В/М) НА СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ПСИХОМОТОРНЫМ ВОЗБУЖДЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ПОМОЩИ



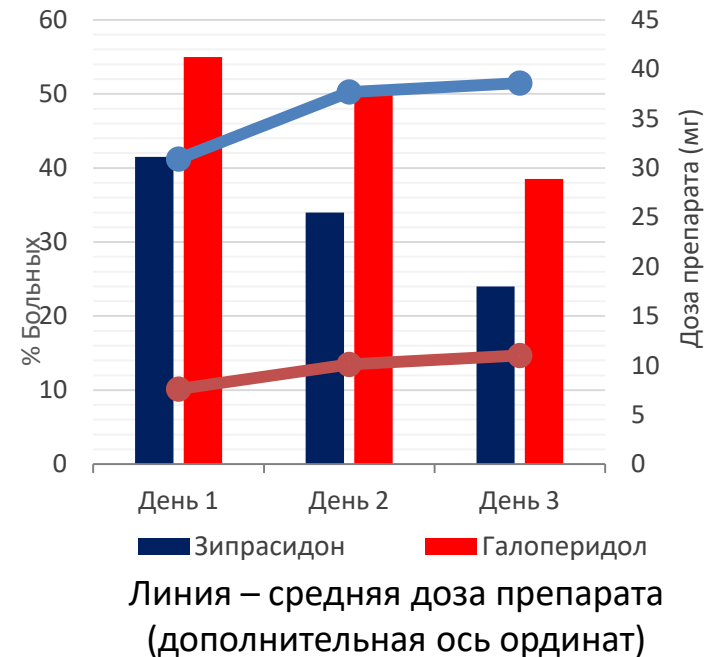
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗИПРАСИДОНА И ГАЛОПЕРИДОЛА В ВИДЕ В/М ИНЪЕКЦИЙ



Динамика баллов по шкале BPRS



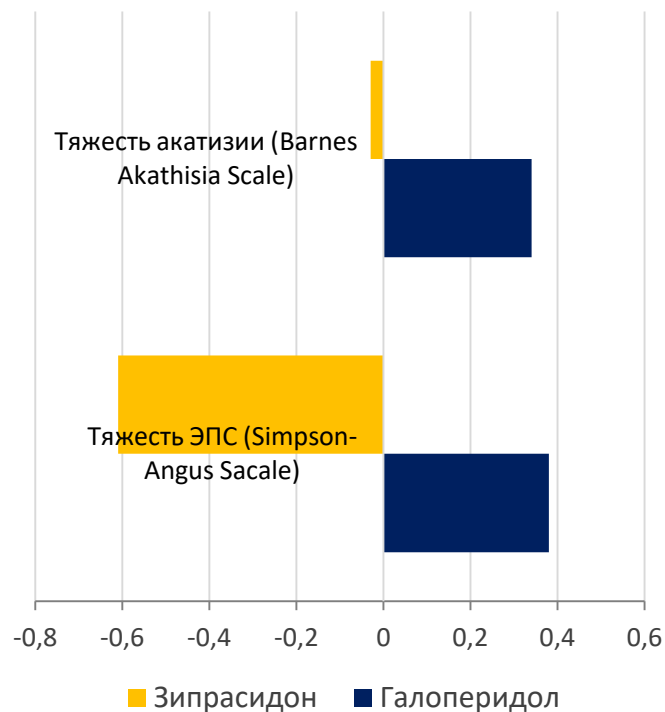
Доля больных, которым назначались анксиолитики



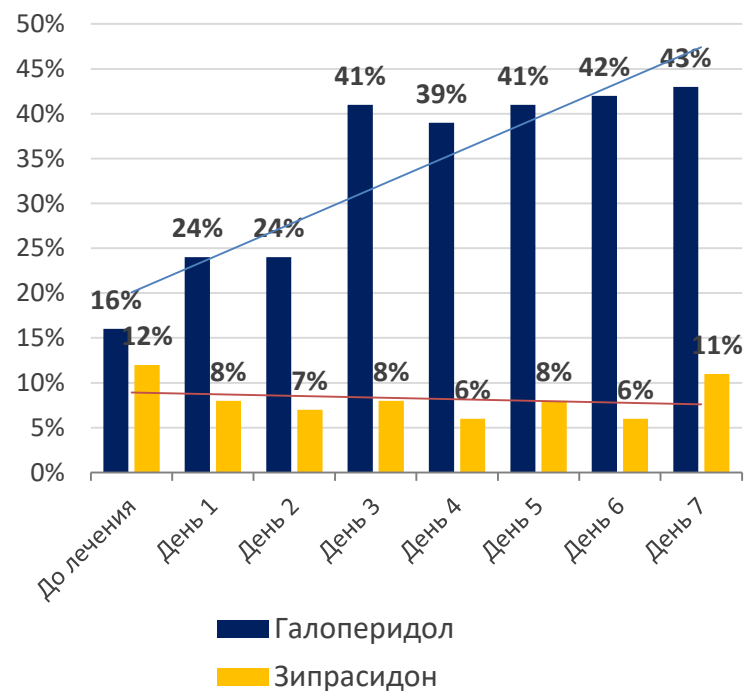
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЗИПРАСИДОНА И ГАЛОПЕРИДОЛА В ВИДЕ В/М ИНЪЕКЦИЙ



Изменение тяжести ЭПС



Применение холинолитиков



Особенности фармакокинетики



Зелдокс®[®], 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®[®], 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.

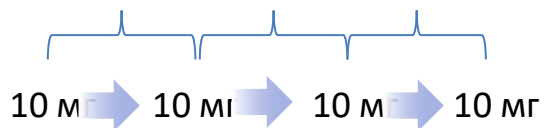
Особенности фармакокинетики



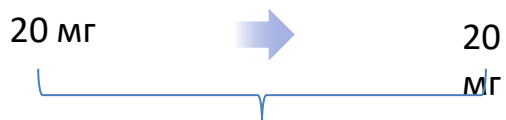
	Инъекционная	Пероральная
Биодоступность	100 %	60% (Прием пищи повышает!)
Эффект первого прохождения через печень	Нет	Есть
Доза	До 40 мг/сут	В 3-4 раза выше: 120-160 мг/сут

ЛИОФИЛИЗАТ

>2 часов >2 часов >2 часов



ЛИБО



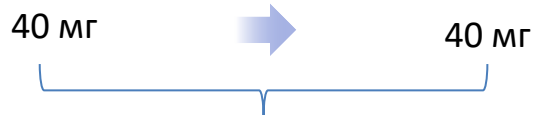
>4 часов

Максимальная
суточная доза
40 мг в/м

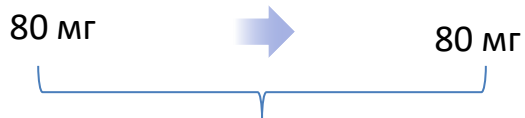
До
купирования
возбуждения
Но не более
3 дней

1-й день

КАПСУЛЫ



Через 3
дня

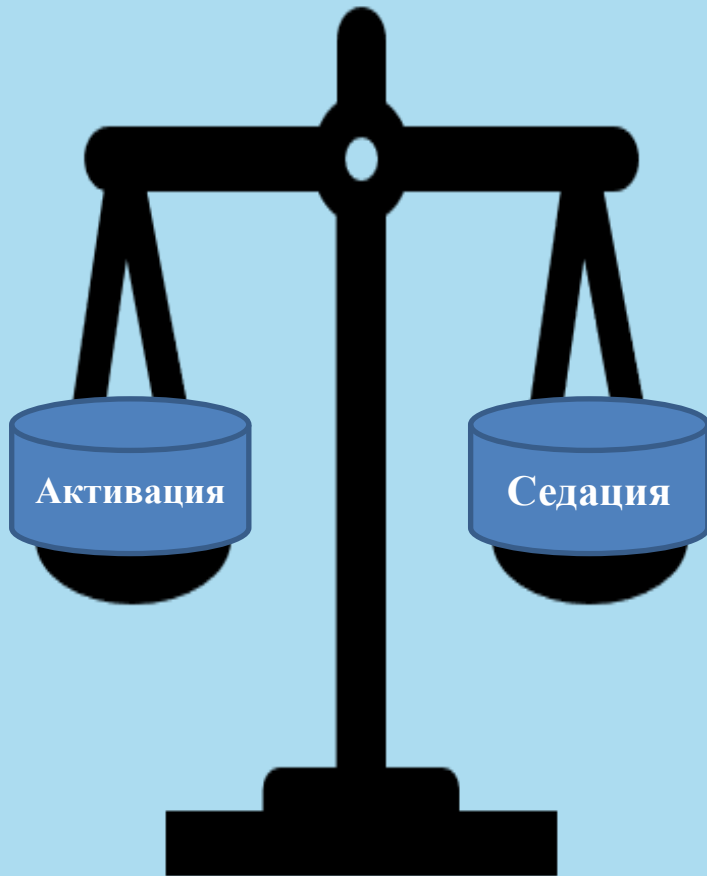


>4 часов

Максимальная
суточная доза
160 мг

В течение
длительного
времени

Дозозависимые наблюдаемые эффекты



Возможности:

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

Активация

40 мг

160 мг

Седация

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!**