

Применение эндоксифена при пограничном расстройстве личности с выраженной импульсивностью: серия клинических случаев

Endoxifen in treatment of individuals with borderline personality disorder with predominant impulsivity: a case series

doi: 10.17816/CP13622

Клинический случай

Debanjan Banerjee¹, Rajashree Ray²

¹ Apollo Gleneagles Multispecialty Hospitals, Kolkata, India

² Gauri Devi Institute of Medical Sciences and hospital, Durgapur, India

Дебанджан Банерджи¹, Раджашри Рэй²

¹ Многопрофильная больница Аполло Глениглс, Калькутта, Индия

² Институт медицинских наук и больница Гаури Деви, Дургapur, Инди

ABSTRACT

Endoxifen, a protein kinase C inhibitor, has been approved for use in manic episodes in India. One of the symptom traits that it predominantly targets is impulsivity. Impulsivity can also be a symptom dimension of other mental health conditions, one of which is Borderline Personality Disorder (BPD). Management of BPD is challenging, with limited pharmacological options that are symptom-directed and psychotherapy sessions that are fraught with early dropouts and lack of compliance. Impulsive behaviors represent a major reason for seeking help in BPD, especially with regard to non-suicidal self-injury, substance abuse, high-risk sexual behavior, aggression, etc. Here, we present a case series comprising five individuals with a diagnosis of BPD whose treatment regimens were changed and endoxifen added at a dose of 8 mg once daily. Clinical improvement was monitored using the Borderline Evaluation of Severity Over Time (BEST). All the subjects improved in the impulsivity domains as well as with regard to attention deficits, mood fluctuations, and overall functioning. Endoxifen is thus potential promising in terms of the management of BPD, but needs more extensive study to fully substantiate its clinical benefits.

АННОТАЦИЯ

Эндоксифен, ингибитор протеинкиназы C, был одобрен в Индии для применения при маниакальных эпизодах. Импульсивность — один из симптомов, на который преимущественно направлено действие данного вещества. Импульсивность присуща различным психическим расстройствам, одним из которых является пограничное расстройство личности (ПРЛ). Лечение ПРЛ является сложной задачей, поскольку фармакологические средства, направленные на устранение симптомов, ограничены, а сеансы психотерапии могут спровоцировать прекращение лечения на ранней стадии и несоблюдение режима терапии. При ПРЛ импульсивное поведение зачастую является первопричиной обращения за помощью, особенно при несуицидальном самоповреждающем поведении (НССП), злоупотреблении психоактивных веществ, рискованном сексуальном поведении, агрессии и т.д. В данной статье представлена серия из пяти клинических случаев пациентов с диагностированным ПРЛ, которым в схему лечения был добавлен эндоксифен в дозе 8 мг один раз в день. Клиническая динамика

отслеживалась с помощью опросника Динамической оценки тяжести проявлений пограничного расстройства личности (Borderline Evaluation of Severity Over Time, BEST). У всех испытуемых улучшились показатели в отношении импульсивности, дефицита внимания, колебаний настроения и общего функционирования. Таким образом, эноксифен является потенциально перспективным препаратом для лечения ПРЛ, но для полного подтверждения его клинических преимуществ необходимы более обширные исследования.

Keywords: *borderline personality disorder; impulsivity; protein kinase C; endoxifen; case series*

Ключевые слова: *пограничное расстройство личности; импульсивность; протеинкиназа C; эноксифен; серия клинических случаев*

ВВЕДЕНИЕ

Пограничное расстройство личности (ПРЛ) — это сложное клиническое расстройство, симптомы которого варьируются от размытого или меняющегося представления о собственной личности до импульсивного поведения, самоповреждения, неуместной гневливости, суицидального/самоповреждающего поведения, нестабильности межличностных отношений и аффективной лабильности [1, 2]. Это психическое расстройство, приводящее к нарушению функционирования, обычно проявляется в молодом возрасте, хотя оказывает влияние на пациента на протяжении всей жизни [1]. В общей популяции подростков распространенность ПРЛ составляет 3% [2], а распространенность ПРЛ на протяжении жизни — 1,4% [1, 2]. Среди подростков, посещающих амбулаторные клиники, распространенность ПРЛ составляет 11%, при этом среди подростков, поступивших в отделение неотложной помощи после попытки суицида, распространенность ПРЛ является впечатляюще высокой и составляет 78%. Лечение ПРЛ включает доказательно обоснованную фармакотерапию наряду с поддерживающей психотерапией, диалектической поведенческой терапией и т.д. [3, 4]. Комбинация фармакотерапии и психотерапии является более эффективной, чем применение одного терапевтического подхода для лечения ПРЛ [2, 3, 4], однако практическую проблему представляет предотвращение досрочного прекращения терапии и помощь в формировании критической оценки состояния.

В настоящее время не существует вещества, одобренного для фармакотерапии ПРЛ. Эноксифен, ингибитор протеинкиназы C, обладает противоманиакальными свойствами и одобрен для лечения биполярного аффективного расстройства I типа, эпизодов мании с/без смешанных черт [5]. Сообщается также о его эффективности у пациентов

с импульсивностью и злоупотреблением психоактивными веществами. Общим признаком этих заболеваний является повышенная активность протеинкиназы C, следовательно, эноксифен может оцениваться при применении по этим показаниям [6].

В настоящее время появляется все больше данных об эноксифене, и они могут улучшить наше понимание ценности этого вещества. Представленная серия случаев описывает применение эноксифена для лечения пациентов с ПРЛ с такими проявлениями импульсивности, как несуйцидальное самоповреждающее поведение (НССП), неадекватные вспышки гнева и неподобающее/агрессивное сексуальное поведение. Во всех случаях речь идет о пациентах, у которых диагностировано ПРЛ до текущего обращения (в течение более 3 лет) и которые на протяжении этого времени получали лечение различными препаратами. Лечение эноксифеном было эффективным и хорошо переносилось пациентами, что означает важность этого препарата в терапии ПРЛ. Информированное согласие на лечение эноксифеном и публикацию данных было получено от всех пациентов на их родном языке.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Демографические характеристики пациентов, сведения о принимаемых ими препаратах, изменения в лечении и наблюдаемые улучшения отображены в табл. 1. Характер симптомов пациентов приведен ниже. Клинический диагноз был установлен в соответствии с «Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам», 5-е издание (DSM-5). Для объективной регистрации улучшений в результате лечения нами использовалась шкала «Пограничная оценка тяжести расстройства с течением времени» (BEST). Шкала BEST оценивает поведение, эмоции и характер мышления, типичные

Таблица 1. Краткое изложение подробных сведений о лечении пациентов

Параметр	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4	Случай 5
Возраст пациента	21	19	28	25	29
Пол пациента	Ж	Ж	М	Ж	М
Сопутствующий диагноз	Отсутствует	СДВГ у взрослых	БАР (?)	СДВГ у взрослых	Нетрудоспособность
Первоначальное лечение	Флуоксетин 40 мг, арипипразол 10 мг, окскарбазепин 900 мг	Ламотриджин 100 мг, препарат лития 450 мг, рисперидон 1 мг, клоназепам 1 мг, атомоксетин 36 мг	Карбамазепин 600 мг, клоназепам 1,5 мг, эсциталопрам 10 мг, рисперидон 4 мг + тригексифенидил 2 мг, поливитамины	Препарат лития 1200 мг, галоперидол 5 мг, амисульприд 100 мг	Амисульприд 100 мг, вортиоксетин 20 мг, дивалпроекс 1 г
Изменения в лечении	Эндоксифен 8 мг, ламотриджин 300 мг, окскарбазепин 900 мг (в течение 3 месяцев), затем 600 мг; доза арипипразола была снижена вплоть до полной отмены	Эндоксифен 8 мг, эсциталопрам 15 мг, ламотриджин 200 мг, атомоксетин 36 мг; рисперидон 2 мг (в течение месяца), затем снижение дозы и отмена; дозы клоназапама и препарата лития были снижены вплоть до полной отмены	Эндоксифен 8 мг, карбамазепин 600 мг, клоназепам 1 мг, рисперидон 2 мг; доза эсциталопрама была снижена вплоть до полной отмены	Эндоксифен 8 мг (в течение месяца), затем 16 мг, препарат лития 1200 мг, галоперидол 5 мг, метилфенидат; доза амисульприда была снижена вплоть до полной отмены	Эндоксифен 8 мг, дивальпроекс натрия 750 мг, вортиоксетин 20 мг
Длительность лечения эндоксифеном	3 месяца	2 месяца	4 месяца	3 месяца	4 месяца
Число обследований после первого визита	3	2	4	2	4
Исходная оценка по шкале BEST	67	61	69	70	68
Оценка по шкале BEST на последнем визите	28	36	29	36	38
Улучшения, отмеченные на фоне приема эндоксифена	Снизилось употребление алкоголя и табака; заметно снизилась импульсивность; пациентка стала более сдержанной и функциональной в отношениях с людьми; не отмечалось случаев причинения вреда себе и другим	Улучшение настроения и концентрации внимания; симптомы СДВГ уменьшились; возможность активно взаимодействовать с членами семьи; больше не отмечалось случаев самоповреждения или насилия	Отсутствие классических эпизодов настроения; уменьшение колебаний настроения и раздражительности; улучшение отношений на работе (меньше препирательств и прогулов)	Снижение импульсивности, возникновения идей собственного превосходства, вспышек гнева и симптомов СДВГ; улучшение общих биологических функций	Снижение склонности к суициду; меньшее количество эпизодов насилия и вспышек гнева; уменьшение симптомов депрессии; повышение производительности труда (больше дней продуктивной работы, большая гибкость в графике работы, улучшение активного внимания)

Параметр	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4	Случай 5
Лабораторные данные во время лечения эндоксифеном	Уровень гемоглобина: 10,2 г/дл, общее количество лейкоцитов: 6600/мкл с нормальной лейкоцитарной формулой, уровень глюкозы крови натощак: 108 мг/дл, уровень тиреотропного гормона: 1,2 мМЕ/л, уровень витамина В12: 457 пг/мл	Гемограмма, уровень глюкозы крови натощак, гормоны щитовидной железы, уровни витамина В12 и витамина D — в норме	Гемограмма, уровни витамина В12, показатели функциональных печеночных проб и уровень электролитов сыворотки крови — в норме	Гемограмма, гормоны щитовидной железы, липидный профиль натощак и показатели функциональных печеночных проб — в норме	Гемограмма, показатели функциональных печеночных проб, уровень гамма-глутамилтрансферазы, уровень глюкозы крови натощак и гормоны щитовидной железы — в норме
Объективный статус	Сохраняется улучшение (месяц после последнего осмотра)	Сохраняется улучшение (два месяца после последнего осмотра)	Сохраняется улучшение (неделя после последнего осмотра)	Рецидив (после прекращения приема препарата)	Потеря контакта для последующего наблюдения

Примечание: СДВГ — синдром дефицита внимания с гиперактивностью; BEST — «Пограничная оценка тяжести с течением времени» (Borderline Evaluation of Severity Over Time); БАП — биполярное аффективное расстройство.

для ПРЛ. Клинические изменения отмечаются уже через четыре недели после начала лечения, и оценка в баллах положительно коррелирует с тяжестью симптомов [7]. Шкала состоит из 15 пунктов, оцениваемых по шкале Лайкерта, а также разделена на три подшкалы:

- 1) подшкала А (мысли и чувства) включает 8 пунктов, каждый с максимальной оценкой 5 баллов (максимальная сумма для подшкалы А 40 баллов);
- 2) подшкала В (негативное поведение) включает 3 пункта, каждый с максимальной оценкой 5 баллов (максимальная сумма для подшкалы В 15 баллов);
- 3) подшкала С (позитивное поведение) включает 3 пункта, каждый с максимальной оценкой 5 баллов (максимальная сумма для подшкалы С 15 баллов).

Совокупная оценка подсчитывается следующим образом $15 + A + B - C$. Чем выше балл, тем более выражена тяжесть симптомов у пациентов с ПРЛ и больше степень функциональных нарушений [7]. Шкала BEST подробно описана в блоке 1 [7].

Два пациента находились под наблюдением в течение четырех месяцев, два пациента — в течение трех месяцев, и еще один — в течение двух месяцев. Оценки проводились с интервалом в один месяц.

На рис. 1 отражена динамика изменений оценки по шкале BEST у пациентов в результате лечения.

Случай 1. 21-летняя студентка с документально подтвержденным диагнозом ПРЛ (четыре года назад) обратилась в психиатрическую клинику для планового наблюдения. Пациентка сообщила о большом количестве импульсивных покупок, низкой стрессоустойчивости, попытках самоповреждения, а также о проблемах на работе и в семье (тяжелая вспышка гнева, которая причинила вред ей самой и ее брату). Пациентка не высказала сожаления по поводу своих вспышек гнева. У нее была снижена концентрация внимания, отсутствовал устойчивый режим сна

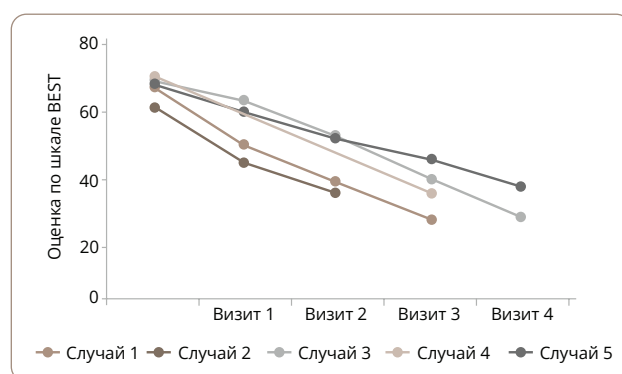


Рисунок 1. Улучшение оценки по шкале BEST у отдельных пациентов после начала лечения эндоксифеном.

Примечание: интервал между визитами — один месяц.

Блок 1. Шкала «Пограничная оценка тяжести с течением времени» (Borderline Evaluation of Severity Over Time, BEST)

Инструкция: для первых 12 пунктов самая высокая оценка (5 баллов) означает, что данная проблема стала причиной крайнего беспокойства, серьезных трудностей, и/или мешает вам справляться с делами. Самая низкая оценка (1 балл) означает, что проблема небольшая или вовсе отсутствует. Оцените пункты 13–15 (позитивное поведение) в соответствии с частотой.

А. МЫСЛИ И ЧУВСТВА

1. Беспокойство о том, что кто-то важный в вашей жизни устал от вас или планирует уйти от вас.
2. Серьезные изменения в вашем мнении о других, такие как переход от веры в то, что человек является верным другом или партнером, к вере в то, что этот человек ненадежен и причиняет боль.
3. Кардинальные изменения в том, как вы видите себя. Переход от чувства уверенности в том, кто вы есть, к ощущению себя плохим или даже к чувству, что вас не существует.
4. Резкие перепады настроения несколько раз в день. Незначительные события вызывают серьезные изменения в настроении.
5. Ощущение паранойи или потери связи с реальностью.
6. Ощущение гнева.
7. Ощущение пустоты.
8. Появление желания убить себя.

Б. ПОВЕДЕНИЕ (НЕГАТИВНОЕ)

9. Крайние меры в попытке удержать партнера от ухода.
10. Целенаправленные действия, чтобы причинить себе вред, или попытка самоубийства.
11. Проблемы с импульсивным поведением (не считая попыток самоубийства или умышленного причинения себе вреда). Примеры: чрезмерные траты, рискованное сексуальное поведение, злоупотребление психоактивными веществами, неосторожное вождение, переедание, другое _____ (обведите те, которые подходят).
12. Вспышки ярости или проблемы с контролем гнева, приводящие к проблемам в отношениях, дракам или уничтожению имущества.

В. ПОВЕДЕНИЕ (ПОЗИТИВНОЕ)

13. Выбор в пользу позитивной деятельности в обстоятельствах, когда вы почувствовали искушение сделать что-то разрушительное или саморазрушающее.
14. Заблаговременное определение того, что может вызвать у вас эмоциональные трудности, и разумные шаги, чтобы избежать/предотвратить проблему.
15. Следование плану терапии, который согласован с вами (например: разговорная терапия, «домашние» задания, посещение приемов, прием лекарств и т. д.).

и бодрствования, отмечались выраженные колебания настроения. Также наблюдались табачная зависимость и злоупотребление алкоголем. Оценка по шкале BEST — 67 баллов. Предшествующее лечение включало: ламотриджин 200 мг (длительность применения три месяца), препарат лития 600 мг (один месяц), окскарбазепин 1200 мг (два месяца), рisperидон 4 мг (шесть месяцев), флуоксетин 60 мг (два года) и арипипразол 15 мг (девять месяцев).

На момент визита терапия включала: флуоксетин 40 мг, арипипразол 10 мг и окскарбазепин 900 мг. Пациентка отмечала желудочно-кишечные расстройства (связанные с препаратом лития), экстрапирамидные побочные симптомы (ЭПС) и галакторею (связанную с рisperидоном), а также синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

(СНСАДГ), связанный с окскарбазепином. Она начала принимать эндаксифен в дозе 8 мг один раз в сутки и ламотриджин в дозе 300 мг один раз в сутки. Доза арипипразола была снижена и впоследствии его прием был прекращен из-за акатизии, а прием окскарбазепина продолжался в течение трех месяцев, после чего его доза была снижена до 600 мг один раз в сутки. Прием флуоксетина был прекращен через месяц из-за побочных эффектов со стороны желудка. В результате уменьшения потребления алкоголя и табака наблюдалось постепенное улучшение оценки по шкале BEST (рис. 1, табл. 1). Из-за бессонницы, возникшей во время применения эндаксифена, пациентка прекратила прием эндаксифена на две недели, что привело к рецидиву нарушения регуляции настроения, нарушения контроля гнева и возбуждению

в течение 21 дня. Прием эноксифена был возобновлен в прежней дозе. После четырех месяцев лечения у пациентки заметно снизилась импульсивность.

Случай 2. Для оценки представлен случай, описывающий 19-летнюю студентку с диагнозом ПРЛ (в течение последних трех лет) и умеренной депрессией с соматическим синдромом (в течение последнего года). На протяжении болезни пациентке назначали эсциталопрам в дозе 20 мг (в течение года), оланзапин в дозе 10 мг (в течение шести месяцев), вальпроат в дозе 500 мг (в течение года) и рисперидон в дозе 2 мг (в течение восьми месяцев). На момент обращения пациентка и ее семья выразили желание сократить количество принимаемых препаратов, которые включали ламотриджин в дозе 100 мг, препарат лития в дозе 450 мг, рисперидон в дозе 1 мг, клоназепам в дозе 1 мг и атомоксетин в дозе 36 мг. У пациентки наблюдалась значительная импульсивность, которая проявлялась как НССП, а также колебания настроения, раздражительность, эпизоды неспровоцированного насилия и рискованное сексуальное поведение. У пациентки также наблюдались симптомы, указывающие на синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Четкие данные анамнеза детского возраста отсутствовали. Случаев злоупотребления психоактивными веществами не отмечалось. Оценка по шкале BEST составляла 61 балл.

План лечения пациентки был изменен: назначен эноксифен в дозе 8 мг один раз в сутки и эсциталопрам в дозе 15 мг в сутки, в то время как доза клоназепама и препарата лития была снижена, и их прием был прекращен. Доза рисперидона была первоначально увеличена до 2 мг в течение месяца, затем уменьшена с последующей постепенной отменой, а доза ламотриджина была увеличена до 200 мг. У пациентки отмечалось раздражение желудка, тошнота и ухудшение сна, возможно, из-за вечернего времени приема препарата. Пациентка сообщила об улучшении настроения и концентрации внимания. Больше не отмечалось случаев самоповреждения или насилия. Кроме того, эноксифен показал эффективность в купировании симптомов СДВГ. Оценка по шкале BEST свидетельствовала об улучшении (табл. 1, рис. 1). Доза ламотриджина была снижена. После двух месяцев лечения пациентка смогла посещать сеансы психотерапии.

Случай 3. У 28-летнего мужчины, специалиста в области информационных технологий (ИТ), — диагноз ПРЛ, установленный десять лет назад, и ожирение.

У пациента отмечались симптомы выраженной импульсивности, выражающиеся в азартных играх, култежах, ощущении себя обманутым, периодах приподнятого настроения, напоминающих манию, чрезмерных трата, излишней фамильярности, идее собственного превосходства, а также повышенном либидо. Продолжительность этих эпизодов составляла несколько часов. У пациента также наблюдалась профессиональная дисфункция: частые прогулы, драки и препирательства с коллегами по работе. В анамнезе отмечались смена мест работы, незавершенные задания и периоды повышенной продуктивности. Эти эпизоды были слишком короткими, чтобы рассматривать их как биполярное расстройство. В анамнезе присутствовали зависимость от каннабиса и употребление алкоголя. Исходная оценка по шкале BEST — 69 баллов.

Схема лечения пациента состояла из карбамазепина в дозе 600 мг, клоназепама в дозе 1,5 мг, эсциталопрама в дозе 10 мг, рисперидона в дозе 4 мг и тригексифенидила в дозе 2 мг, а также поливитаминов. Поскольку у пациента наблюдались колебания настроения, напоминающие проявления биполярного расстройства, был поставлен диагноз: расстройства биполярного спектра. Было начато лечение эноксифеном в дозе 8 мг один раз в сутки, а доза эсциталопрама была снижена и его прием был прекращен. Было продолжено лечение карбамазепином в дозе 600 мг вместе с клоназепамом в дозе 1 мг и рисперидоном в дозе 2 мг. Через два месяца доза эноксифена была увеличена до 16 мг один раз в сутки. Наблюдалось постепенное улучшение оценки по шкале BEST (рис. 1). Потребление алкоголя пациентом значительно снизилось, нормализовались данные лабораторных исследований. У пациента не наблюдалось классических эпизодов мании и депрессии, также улучшилась работоспособность (табл. 1). После добавления эноксифена к схеме лечения не сообщалось о каких-либо побочных эффектах. Доза клоназепама была постепенно снижена, и его прием был прекращен.

Случай 4. 25-летней женщине установили диагноз ПРЛ в возрасте 18 лет. Ранее она пробовала лечение многими препаратами без существенных улучшений. Предшествующее лечение включало препарат лития в дозе 1500 мг, вальпроат в дозе 1 г, рисперидон в дозе 8 мг, галоперидол в дозе 10 мг и амисульприд в дозе 600 мг. В настоящее время она принимала литий в дозе 1200 мг, галоперидол в дозе 5 мг

и амисульприд в дозе 100 мг. Во время обследования пациентка, по-видимому, находилась в маниакальном/эйфорическом состоянии, жаловалась на повышенную сонливость. Недавние симптомы включали импульсивность, частые колебания настроения, неустойчивый уровень энергии, общие проблемы в межличностных отношениях (не относящиеся к биполярному аффективному расстройству), а также мысли о самоповреждении и суициде. У пациентки отмечалась неспецифическая паранойя, сниженная самооценка, неадекватные вспышки гнева и низкая стрессоустойчивость. Пациентка не работала и жила отдельно от мужа. Оценка по шкале BEST составляла 70 баллов, а по шкале мании Янга (YMRS) — 18 баллов. Высокая оценка по шкале BEST свидетельствует о более выраженной интенсивности и частоте симптомов, характерных для пациента с пограничным расстройством, в то время как оценка по шкале YMRS указывает на наличие клинической мании. Рассматривался диагноз: биполярное аффективное расстройство (БАР), возможно в сочетании с СДВГ у взрослых.

К схеме лечения был добавлен эноксифен в дозе 8 мг один раз в сутки, в то время как доза амисульприда была снижена, и препарат был отменен через месяц. Доза эноксифена была увеличена до 8 мг два раза в сутки. Импульсивность и НССП сохранялись даже после снижения оценки по шкале YMRS до 4 баллов, что означало клиническую ремиссию маниакального эпизода. Отмечался значительный дефицит внимания, поэтому к терапии был добавлен атомоксетин в дозе до 36 мг в сутки.

Пациентка жаловалась на сыпь в течение первых нескольких дней лечения, затем появились головные боли и бессонница. Для лечения бессонницы были назначены бензодиазепины.

Этой пациентке не проводились периодические обследования. Она была проконсультирована только через три месяца, при этом ее семья сообщила о снижении импульсивности, вспышек гнева, симптомов СДВГ, реже возникало чувство собственного превосходства. Наблюдалось улучшение общих биологических функций. Ретроспективно, отмечалось снижение возбуждения, улучшение настроения, сна и уменьшение выраженности импульсивного поведения, которое началось спустя три недели после начала приема эноксифена. При последующем наблюдении оценка по шкале BEST снизилась до 36 баллов, а по шкале

YMRS до 2 баллов. Из-за финансовых трудностей семья не могла продолжать лечение пациентки эноксифеном, и курс был прекращен после четырех месяцев приема препарата. Через три недели после отмены эноксифена у пациентки начались вспышки гнева, возбуждение и стремление к НССП, однако они были не такими тяжелыми, как до начала лечения.

Случай 5. 29-летнему полицейскому установили диагноз ПРЛ в возрасте 19 лет. В анамнезе у него было заикание и рекуррентное депрессивное расстройство, табачная зависимость и употребление алкоголя. Его болезнь имела флюктуирующее течение, к тому же он не соблюдал режим приема препаратов. У пациента в анамнезе были эпизоды неспровоцированной выраженной агрессии, за которыми следовал период спокойного состояния. После этих вспышек он не испытывал угрызений совести, но появлялось ощущение депрессии. Нестабильность настроения негативно повлияла на его отношения с людьми — пациент не мог работать. Против него была подана официальная, аргументированная жалоба на неоправданные препирательства с людьми. Пациент упомянул, что из-за тревоги он стал раздражительным, и что у него снизился аппетит. Также он жаловался на субъективно отмеченный дефицит памяти. Оценка по шкале BEST составляла 68 баллов, она увеличилась до 70 баллов через одну неделю. В детском возрасте предположительно отмечались оппозиционное поведение и сложный темперамент.

Пациент проходил курс лечения амисульпридом в дозе 100 мг, вортиоксетином в дозе 20 мг и дивальпроексом натрия в дозе 1 г в сутки. К схеме лечения был добавлен эноксифен в дозе 8 мг один раз в сутки, амисульприд, вортиоксетин были отменены, а доза дивальпроекса натрия была снижена до 750 мг в сутки. Лабораторные исследования, проведенные во время лечения, показали нормальные результаты. Отмечалось постепенное улучшение оценки по шкале BEST (рис. 1). Оценка симптомов выявила меньшее количество эпизодов насилия и вспышек гнева, снижение тяжести симптомов депрессии и повышение производительности труда (табл. 1). Однако в результате прекращения приема препарата (из-за бессонницы) у пациента произошел рецидив легкой возникающей раздражительности, импульсивности и злоупотребления алкоголем. Был запланирован повторный визит.

Авторы также провели интервью с двумя пациентами из этой серии случаев, получавших лечение эноксифеном. Каждый из них дал информированное согласие. Эти интервью были записаны в последний визит (случай 1 после трех месяцев; случай 2: после двух месяцев).

Пациентам был задан вопрос: *«Насколько по-другому вы себя чувствуете после того, как прошли курс лечения? Не могли бы вы поподробнее рассказать об этом?»*

Случай 1. *«Я всегда была очень вспыльчивой. Каждый раз, когда я испытывала раздражение, мне казалось, что я могу разрушить этот мир. Было очень трудно взаимодействовать и работать. После лечения я чувствую себя лучше. Я могу разговаривать со своими друзьями и коллегами без страха стать агрессивной. Моя тяга к внезапному принятию решений уменьшилась, и теперь я могу как следует подумать перед тем, как решусь на опрометчивый поступок по отношению к себе или другим. Я бы хотела, чтобы все оставалось так же и дальше».*

Случай 2. *«Мое настроение почти никогда не было стабильным. Я сама не знала, когда я буду грустной, разочарованной или взбешенной! Кроме того, если я ничего не ломала или не причиняла себе вреда, я не чувствовала, что смогу преодолеть эти трудности. Я не могу объяснить, возникает ли такое сильное желание просто чтобы сорваться на всех и вся. Я сомневалась в эффективности лечения, но оно помогло мне. Лекарства успокаивают меня, и я могу участвовать в консультационных сессиях. Я больше не чувствую сильного беспокойства, но хочу дальнейшего улучшения».*

Эти истории носят субъективный характер, однако дают нам живое, основанное на переживаниях пациентов, представление о том, что должны были чувствовать пациенты при изменении режима терапии.

Также стоит отметить, что у четырех пациентов (за исключением случая 4) частота позитивного поведения (пункты 13–15 шкалы BEST — блок 1) также увеличилась, начиная с первого ежемесячного обследования после начала приема эноксифена. Продемонстрировано, что увеличение частоты такого позитивного преодолевающего поведения уменьшает стресс, улучшает регуляцию настроения и уменьшает дисфункцию у людей с ПРЛ [2, 7].

ОБСУЖДЕНИЕ

В этой серии клинических случаев у всех пациентов на момент обращения наблюдалась импульсивность, а лекарственная терапия не давала удовлетворительных результатов. У этих пациентов было диагностировано ПРЛ более трех лет назад, в течение этого времени они получали лечение различными препаратами. Эноксифен назначался при недостаточной эффективности и плохой переносимости других лекарственных препаратов. Лечение эноксифеном хорошо переносилось и привело к улучшению оценки по шкале BEST и уменьшению тяжести клинической симптоматики [8]. Эноксифен имел положительный эффект в лечении ПРЛ с «мягким биполярным течением», характеризующегося значительной импульсивностью, раздражительностью и колебаниями настроения.

Импульсивность является основной чертой ПРЛ, которая усугубляется эмоциональным стрессом и может привести к суицидальному и рискованному поведению [9]. Импульсивность также является основной чертой биполярного расстройства, при этом как ПРЛ, так и биполярное расстройство приводят к эмоциональной дисрегуляции, включая неспособность контролировать реакции на провоцирующие стимулы. Дебаты о схожести этих двух состояний предполагают, что либо они находятся в одном спектре психических расстройств, либо это отдельные патологии, которые могут быть коморбидными [10]. Фактически, было показано отрицательное влияние пограничной организации личности на клинический исход БАР в связи с увеличением частоты смены циклов, тяжести эпизодов и риска злоупотребления психоактивными веществами [11]. Следовательно, лечение импульсивности, как основной черты ПРЛ, может привести к благоприятному исходу у пациентов с БАР с коморбидным расстройством личности кластера В, а также у пациентов с ПРЛ с «мягким биполярным течением».

Современный терапевтический подход к лечению симптомов нарушения контроля и импульсивного поведения состоит в применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОСЗ) и может быть дополнен антидепрессантом, антипсихотиком, препаратом лития, карбамазепином или вальпроатом. Однако антидепрессанты не продемонстрировали эффективность в отношении импульсивности, данные же

о применении антипсихотиков при импульсивности неубедительны. Антипсихотики и антидепрессанты первого поколения имеют ограниченный благоприятный эффект, длительное применение этих препаратов не изучено [12]. Фармакотерапия ПРЛ является в первую очередь вспомогательной, направленной на восстановление или достижение контроля импульсивного поведения [13, 14, 15], и можно ожидать, что снижение тяжести симптомов положительно повлияет на результаты психотерапии. Две пациентки (случай 1 и 2) стали более восприимчивы к психотерапии после лечения эноксифеном, что является интересным благоприятным эффектом.

Влияние эноксифена на импульсивность можно объяснить тем фактом, что импульсы регулируются в префронтальной зоне коры [16], и нарушения в этой зоне связаны с измененной внутриклеточной передачей сигналов, осуществляемой посредством протеинкиназы С (ПКС). ПКС ухудшает когнитивную функцию, контролируемую префронтальной корой головного мозга. Эноксифен — это ингибитор ПКС, используемый для лечения биполярного расстройства, при котором импульсивность также является основным симптомом. Ингибирующее действие эноксифена на ПКС в четыре раза сильнее по сравнению с исходной молекулой (тамоксифен); препарат достигает равновесной концентрации в течение двух недель применения и имеет благоприятный профиль безопасности [5, 17].

Специальные данные о применении эноксифена у молодых женщин отсутствуют. Риск побочных эффектов препарата зависит от дозы и продолжительности приема [18]. В исследованиях применения эноксифена для лечения рака молочной железы оценивалась антиэстрогенная активность доз, достигающих 160 мг [19]. Учитывая дозу и продолжительность лечения в этом исследовании (низкие дозы эноксифена (8 мг в сутки) в течение короткого периода времени — четыре месяца или менее), риск побочных эффектов можно считать низким. Кроме того, исследования на основе сообщений о случаях демонстрируют безопасность и эффективность эноксифена у женщин, получавших лечение в течение четырех месяцев и года [20, 21].

В этой серии случаев лечение эноксифеном привело к уменьшению тяжести симптомов у пациентов с ПРЛ (с преобладанием импульсивности),

а у нескольких пациентов, прервавших лечение эноксифеном, был отмечен рецидив симптомов. Всем пациентам этой серии случаев диагноз ПРЛ был поставлен более трех лет назад, и они либо не отвечали на другие препараты, либо плохо переносили их. Таким образом, назначение эноксифена обусловлено его действием на протеинкиназу С, которая влияет на развитие импульсивности, злоупотребления психоактивными веществами и мании. В этой конкретной подгруппе пациентов наблюдалось улучшение оценки по шкале BEST наряду со снижением злоупотребления психоактивными веществами, импульсивности и НССП, а также улучшением межличностных отношений и производительности труда. Кроме того, отмечалось снижение количества эпизодов насилия/самоповреждения и гнева. Побочных эффектов было немного, и они включали тошноту, бессонницу и беспокойство. Однако высокая стоимость препарата может быть потенциально ограничивающим фактором. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, чтобы установить эффективность и долгосрочную безопасность эноксифена как потенциального терапевтического средства в сложном лечении ПРЛ.

История публикации

Статья поступила: 22.08.2023

Статья принята: 07.12.2023

Публикация: 14.12.2023

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Банерджи Д., Рэй Р. Применение эноксифена при пограничном расстройстве личности с выраженной импульсивностью: серия клинических случаев // Consortium Psychiatricum 2023. Т.4, №4. CP13622. doi: 10.17816/CP13622

Сведения об авторах:

***Дебанджан Банерджи**, MD, консультант по гериатрической психиатрии, Многопрофильная больница Аполло Глениглс; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8152-9798>, Scopus AuthorID: 57191832268. E-mail: dr.djan88@gmail.com

Раджашири Рэй, доцент, кафедра психиатрии, Институт медицинских наук и больница Гаури Деви.

* автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Bozzatello P, Rocca P, De Rosa ML, Bellino S. Current and emerging medications for borderline personality disorder: is pharmacotherapy alone enough? *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(1):47–61. doi: 10.1080/14656566.2019.1686482.
2. Guilé JM, Boissel L, Alaux-Cantin S, de La Rivière SG. Borderline personality disorder in adolescents: prevalence, diagnosis, and treatment strategies. *Adolesc Health Med Ther*. 2018;9:199–210. doi: 10.2147/AHMT.S156565.
3. Choi-Kain LW, Finch EF, Masland SR, et al. What works in the treatment of borderline personality disorder. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2017;4(1):21–30. doi: 10.1007/s40473-017-0103-z.
4. Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, et al. Borderline personality disorder. *Lancet*. 2011;377(9759):74–84. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61422-5.
5. Ahmad A, Sheikh S, Shah T, et al. Endoxifen, a new treatment option for mania: a double-blind, active-controlled trial demonstrates the antimanic efficacy of endoxifen. *Clin Transl Sci*. 2016;9(5):252–259. doi: 10.1111/cts.12407. Erratum in: *Clin Transl Sci*. 2017;10(2):117.
6. Thanvi V. Real-world long-term experience on endoxifen in bipolar disorder with psychotic symptoms. *Case Rep Psychiatry*. 2022;2022:3684181. doi: 10.1155/2022/3684181.
7. Pfohl B, Blum N, St John D, et al. Reliability and validity of the Borderline Evaluation of Severity Over Time (BEST): a self-rated scale to measure severity and change in persons with borderline personality disorder. *J Pers Disord*. 2009;23(3):281–293. doi: 10.1521/pedi.2009.23.3.281.
8. Akiskal HS. Validating 'hard' and 'soft' phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord*. 2003;73(1–2):1–5. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00390-7.
9. Krause-Utz A, Erol E, Broussianou AV, et al. Self-reported impulsivity in women with borderline personality disorder: the role of childhood maltreatment severity and emotion regulation difficulties. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 2019;6:6. doi: 10.1186/s40479-019-0101-8.
10. Eskander N, Emany M, Saad-Omer SM, et al. The impact of impulsivity and emotional dysregulation on comorbid bipolar disorder and borderline personality disorder. *Cureus*. 2020;12(8):e9581. doi: 10.7759/cureus.9581.
11. Saunders KEA, Jones T, Perry A, et al. The influence of borderline personality traits on clinical outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2021;23(4):368–375. doi: 10.1111/bdi.12978.
12. Prado-Lima PA. Tratamento farmacológico da impulsividade e do comportamento agressivo [Pharmacological treatment of impulsivity and aggressive behavior]. *Braz J Psychiatry*. 2009;31 Suppl 2:S58–65. doi: 10.1590/s1516-44462009000600004. Portuguese.
13. Chanen AM, Thompson KN. Prescribing and borderline personality disorder. *Aust Prescr*. 2016;39(2):49–53. doi: 10.18773/austprescr.2016.019.
14. Bellino S, Bozzatello P, Brignolo E, Bogetto F. Antipsychotics in the treatment of impulsivity in personality disorders and impulse control disorders. *Current Psychopharmacology*. 2013;2(1):5–17. doi: 10.2174/2211556011302010005.
15. Kim S, Lee D. Prefrontal cortex and impulsive decision making. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):1140–1146. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.005.
16. Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, et al. Protein kinase C overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science*. 2004;306(5697):882–884. doi: 10.1126/science.1100021.
17. Ahmad A, Sheikh S, Khan MA, et al. Endoxifen: A new, protein kinase C inhibitor to treat acute and mixed mania associated with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2021;23(6):595–603. doi: 10.1111/bdi.13041.
18. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1394–1397. doi: 10.1097/01.AOG.0000450757.
19. Goetz MP, Suman VJ, Reid JM, et al. First-in-human phase I study of the tamoxifen metabolite z-endoxifen in women with endocrine-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3391–3400. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3246.
20. Garg S. First report of endoxifen treatment for 1 year: a case report of bipolar disorder. *Int J Multispecialty Health*. 2022;8(5):1–4. DOI 10.5281/zenodo.6596684.
21. Gowda M, Dewani K. Cost-effectiveness of endoxifen therapy in severe psychotic bipolar I disorder: a case report. *Int J Appl Res*. 2022;8(8):09–13.