

Терапия депрессивной фазы при быстроциклическом течении биполярного расстройства (клиническое наблюдение)

Е.Ю. Федорова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Своевременная диагностика биполярного аффективного расстройства (БАР) в настоящий момент все еще представляет трудности в клинической практике. По причине недостаточной осведомленности врачей в отношении клинической картины БАР на протяжении длительного времени осуществляется неадекватная терапия, что приводит к формированию быстрых циклов и резистентности к психофармакотерапии. Описание данного клинического случая иллюстрирует последствия ошибок диагностики и терапии биполярной депрессии, а также соответствующее ухудшение прогноза заболевания. Рассмотрен положительный эффект сочетанного применения ламотриджина и луразидона как препаратов первой линии терапии биполярной депрессии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, биполярная депрессия, быстрая цикличность, психофармакотерапия

КОНТАКТ: Федорова Елизавета Юрьевна, e-mail: lizyfedorova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4759-5043>, SPIN-code: 4474-9460

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Федорова Е.Ю. Терапия депрессивной фазы при быстроциклическом течении биполярного расстройства (клиническое наблюдение) // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 4. – С. 50–56 – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.80.22.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of the Depressive Episode in the Rapid Cycling of Bipolar Disorder (Clinical Case)

E.Yu. Fedorova

Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of the FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Addictology named after V.P. Serbian" Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Timely diagnosis of bipolar disorder is currently still difficult in clinical practice. Due to the lack of awareness of doctors regarding the clinical picture of bipolar disorder, inadequate therapy occurs for a long time. This leads to the formation of rapid cycles and resistance to psychopharmacotherapy. The description of the clinical case clearly demonstrated the consequences of errors in the diagnosis and treatment of bipolar depression, and, as a consequence, a worsening of the prognosis of the disease. Also reviewed the effect of the use of lamotrigine and high doses of lurasidone with a positive effect, as one of the first-line drugs for the treatment of bipolar depression.

KEY WORDS: bipolar disorder, bipolar depression, rapid cycling, psychopharmacotherapy

CONTACT: Fedorova Elizaveta, e-mail: lizyfedorova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4759-5043>; SPIN-code: 4474-9460

CITATION: Fedorova E.Yu. Treatment of the Depressive Episode in the Rapid Cycling of Bipolar Disorder (Clinical Case) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 4. – Pp. 50–56. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.80.22.006 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: the author declares no conflict of interest.

Введение

Биполярное аффективное расстройство (БАР) является хроническим дезадаптирующим заболеванием с большой распространенностью и трудностями своевременной диагностики и, как следствие, неадекватной терапией [1]. Быстроциклическое течение встречается приблизительно у одного из четырех больных БАР и отличается неблагоприятным прогнозом и резистентностью к психофармакотерапии (ПФТ) [2]. В 70 % случаев быстрые циклы ятрогенно спровоцированы неадекватным применением уни-модальной ПФТ, в том числе трициклических антидепрессантов (ТЦА) и нейролептиков [1]. В связи с тем что быстрая цикличность развивается постепенно,

в среднем спустя 8 лет после начала заболевания, следует тщательно подбирать лекарственные препараты, которые не вызывают ускорения цикличности и не способствуют формированию резистентности к ПФТ. Для предотвращения развития терапевтической резистентности необходимо следовать принятым в настоящее время клиническим рекомендациям [3], т. е. назначать терапию в строгом соответствии с показаниями к ее применению, подбирать эффективную дозировку и соблюдать достаточную длительность курса терапии. Нередко в клинической практике происходит преждевременная отмена психотропных средств при достижении ремиссии или, наоборот, недостаточной эффективности препарата. Механизм действия большинства препаратов

включает рецепторную перестройку, на которую требуется определенная экспозиция действия препарата. Суждения об отсутствии ответа на терапию могут быть высказаны только в случае неэффективности не менее двух последовательных курсов неодинаковых по механизму действия препаратов [2].

Мы публикуем описание данного клинического случая с целью наглядно показать последствия клинических ошибок в диагностике БАР и соответствующего неадекватного лечения, трудности терапии при формировании быстрых циклов, а также продемонстрировать эффективность антипсихотиков второго поколения (АВП) в терапии биполярной депрессии (БД).

Пациент А., 37 лет

Анамнез жизни

Пациент родился от нормально протекающей беременности в полной семье младшим из трех детей. Рос и развивался соответственно возрастным нормам. В 2 года получил сотрясение головного мозга, в результате которого находился на стационарном лечении, диагноз и лечение неизвестны. В последующем формировался без особенностей, от других детей не отставал. Ночных страхов, припадков, сногворения, снохождения, заикания, судорог не отмечалось. Дважды перенес тяжелую пневмонию, в связи с чем прекратил посещение детских дошкольных учреждений. В школу пошел с шести лет, адаптировался сразу, трудностей в поведении не отмечалось. В начальной школе учился на отлично, с одноклассниками формировались доверительные отношения. В 9-м классе (14 лет) отмечалось снижение успеваемости, а также изменения в поведении, становился более грубым, дерзким, начал общаться со старшими детьми асоциального поведения, большую часть времени проводил во дворе, принимал алкоголь и эпизодически употреблял марихуану. На этом фоне успеваемость снизилась. Закончил 11 классов с удовлетворительными оценками. После окончания школы, в 2001 г., в возрасте 17 лет поступил в высшее учебное заведение на юридический факультет на платной основе. В учебе был мало заинтересован, занятия посещал нерегулярно, приходил на некоторые семинары и экзамены. В основном проводил время с друзьями, на вечеринках, где употреблял алкоголь. В армии не служил, был комиссован в 2003 г. по состоянию здоровья с диагнозом «бронхоэктатическая болезнь». Курит в течение 2 лет по 6–7 сигарет в день.

Психическое состояние впервые изменилось в декабре 2004 г. (19 лет), когда после расставания с девушкой стал отмечать пониженное настроение, потерю интересов, тоску, в течение дня настроение не менялось. За медицинской помощью не обращался, принимал алкоголь, который частично устранял данные симптомы. Весной 2005 г. помимо сниженного настроения начали беспокоить урчание в животе, сердцебиение, одышка. Сидя на лекциях в университете, думал, что окружающие могут услышать урчание, тяготился этой мыслью. Обратился к терапевту, был перенаправлен в центр вегетологии, где ему был назначен кломипрамин 25 мг/сут. Отмечал улучшения состояния, настроение выровнялось, редуци-

ровалось беспокойство по поводу урчания в животе и отношения других людей к этим проявлениям, появилась уверенность в себе. Через 6 месяцев приема самостоятельно отменил препарат.

Окончил институт в 2006 г., по профессии не работал, поскольку интереса к юридической деятельности не испытывал. Занимался музыкой, фотографией, находился на иждивении у других лиц. В середине 2006 г. вновь возникло расстройство желудочно-кишечного тракта в виде урчания в животе, метеоризма. На этом фоне вернулись страхи по поводу того, что его урчание в животе услышат окружающие, снизилось настроение. Обратился к вегетологу повторно, был назначен пароксетин, принимал его на протяжении 2 лет с положительным эффектом. Однако сохранялись страхи, связанные с тем, что другие могут услышать урчание в животе. Пациент продолжал употреблять алкоголь на фоне приема лекарственных средств. С 2007 г. по рекомендации отца устроился работать на завод. Выполнял несложные поручения, большую часть времени отдавал музыке. В 2008 г. женился. По настоянию жены решил бросить пить, избавиться от страхов, связанных с расстройством желудочно-кишечного тракта. Обратился к психиатру, который выставил диагноз «хроническая депрессия». Пароксетин был заменен флувоксамином. Препарат принимал на протяжении 2 лет с положительным эффектом, однако прекратить употребление алкоголя не смог. Состояние в целом оставалось стабильным.

В 2010 г. вновь отметил ухудшение состояния в виде снижения настроения. Обратился в наркологическую клинику, находился на стационарном лечении. Флувоксамин был отменен, назначены эсциталопрам и рисперидон. На фоне данной схемы лечения отметил резкий подъем настроения, ощущение эйфории, решил резко прекратить употребление алкоголя, подал документы на поступление в еще один институт, записался в автошколу, строил планы по продвижению своей музыкальной группы, спал по 4 часа в день, снизился аппетит, не чувствовал голод, стал более раздражительным. Состояние было расценено как положительная динамика, был выписан с рекомендацией приема эсциталопрама и рисперидона. Данное состояние длилось около 4 месяцев. На фоне приема рисперидона отмечались побочные эффекты в виде тремора рук, неусидчивости и дрожи в ногах, в связи с чем самостоятельно отменил препарат. После отмены рисперидона отметил снижение настроения, потерю смысла жизни, ощущал давление в грудной клетке, появились суицидальные мысли без намерений и четких планов. Вновь обратился в наркологическую клинику, схема лечения была скорректирована: эсциталопрам был заменен кломипрамином, однако эффекта от терапии не отмечал. После выписки жаловался на депрессию, в связи с чем в скором времени обратился в психиатрическую больницу, где находился на стационарном лечении в течение трех недель, принимал амитриптилин в комбинации с антипсихотиком, каким именно, назвать не мог. Положительной динамики не отмечалось, сохранялись симптомы депрессии в виде сниженного фона настроения, апатии, подавленности, ослабления интересов и мотивации к какой-либо деятельности. В 2011 г. неоднократно по-

сещал различных психиатров. Последовательно или в комбинации назначались кветиапин, венлафаксин, флуоксетин, бупирон, циталопрам. Существенного эффекта терапии не наблюдалось. В мае 2011 г. состояние ухудшилось, появились суицидальные мысли, активно алкоголизировался, ПФТ не принимал. В период с 2013 по 2016 г., пытаясь избавиться от сниженного настроения, самостоятельно периодически принимал дулоксетин с положительным эффектом, гипоманиакальных состояний не отмечалось. В начале 2016 г. стал отмечать неприятные ощущения в груди, тревогу, снижение настроения, стало тяжело ходить на работу. В декабре 2016 г. находился в психиатрической больнице с диагнозом «алкоголизм, средняя стадия зависимости», в настоящее время воздерживается от алкоголя, БАР, текущий смешанный эпизод. Проведено лечение вальпроатом натрия до 900 мг/сут, кветиапином до 100 мг/сут. Выписался с улучшением состояния, рекомендована амбулаторная терапия: вальпроат натрия до 900 мг/сут, кветиапин до 100 мг/сут. Терапию принимал нерегулярно.

В период с 2017 по 2018 г. состояние чаще характеризовалось пониженным настроением, которое купировал приемом алкоголя. Летом 2017 г. поступил в медико-реабилитационное отделение психиатрической больницы с жалобами на сниженное настроение и трудности засыпания. Был выставлен диагноз «БАР, текущий смешанный эпизод». Получал лечение вальпроевой кислотой до 1200 мг/сут, тиоридазином до 25 мг/сут, дулоксетином до 120 мг/сут, милнаципраном до 50 мг/сут с положительной динамикой. Однако после выписки на фоне приема препаратов также продолжал принимать алкоголь, и через некоторое время отметил ухудшение состояния в виде возобновления депрессивных симптомов. В начале 2018 г. вновь поступил в психиатрическую больницу. Получал лечение: вальпроевая кислота 900 мг/сут, кветиапин 300 мг/сут с положительной динамикой. Через 3 месяца после выписки состояние ухудшилось, появились боли в руках, снижение настроения, с трудом ходил на работу, был уволен по сокращению штатов. В конце 2018 г. вновь находился на лечении в дневном стационаре, принимал арипипразол и сертралин. Из-за неусидчивости прекратил прием арипипразола. Расстался с женой, в связи с чем неоднократно находился в запоях по 7–10 дней, продолжал принимать сертралин.

В начале 2019 г. обратился к наркологу и был госпитализирован. В стационаре сертралин отменили, получал аминифенилмасляную кислоту (фенибут) и S-аденозилметионин (гептрал) внутривенно капельно. После выписки отмечал подъем настроения, повышенную двигательную активность, возбужденность. Терапию не принимал. Полетел в Индию, писал песни, стихи, отмечал «фонтан идей», сокращение сна до 4–6 часов, снижение аппетита. Эпизодически появлялись мысли о том, что он может управлять людьми, считал себя проповедником, подзревал, что за ним наблюдают спецслужбы. Состояние длилось около 6 месяцев, к специалистам не обращался. В середине 2019 г. вновь появились депрессивные симптомы в виде плохого настроения, апатии, снижения удовольствия от жизни, суицидальных мыслей, чувства «камня на груди». Обратился к наркологу. Был назначен ламотриджин 100 мг, из-за

побочных явлений в виде сыпи на коленях препарат был заменен карбонатом лития без положительного эффекта. В конце 2019 г. в течение четырех месяцев находился на стационарном лечении. Принимал венлафаксин, вальпроат натрия, амитриптилин. Был выписан с указанной выше схемой лечения, на фоне которой сохранялись депрессивные симптомы, с ними справлялся с помощью алкоголя.

В начале 2020 г. вновь находился на стационарном лечении с диагнозом «БАР, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии». На фоне приема венлафаксина 150 мг, миртазапина 30 мг и карбамазепина 150 мг отметил подъем настроения, ощущение эйфории, был активен, чрезмерно общителен, вдохновлен, написал 15 песен. Терапия не менялась, был выписан в марте 2020 г. В мае 2020 г. вновь был госпитализирован в психиатрическую клинику в связи с маниакальными симптомами в виде сокращения сна до 4–6 часов, отсутствия аппетита, чрезмерной двигательной активности. Схема лечения была скорректирована: принимал миртазапин, оланзапин, клозапин. В связи с заболеванием COVID-19 был выписан досрочно, маниакальные симптомы полностью не редуцировались. Вновь находился на стационарном лечении в мае-июне 2020 г. с диагнозом «БАР, текущий эпизод смешанного характера». Принимал окскарбазепин 900 мг/сут, оланзапин 7,5 мг/сут, миртазапин 30 мг на ночь, гидроксизин до 50 мг/сут, арипипразол до 7,5 мг/сут, алимемазин до 10 мг/сут, милнаципран 50 мг/сут. Маниакальные симптомы редуцировались. Был выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендацией следующей схемы лечения: окскарбазепин 300 мг/сут, миртазапин 15 мг на ночь, алимемазин 10 мг/сут, милнаципран 50 мг/сут. Терапию принимал, периодически уходил в запой. К августу 2020 г. состояние ухудшилось, появилась депрессивная симптоматика, предыдущая схема лечения была отменена, назначены эксциталопрам и флуоксетин. Эффекта терапии не наблюдалось, в связи с чем в декабре 2020 г. вновь был госпитализирован. Назначен карбонат лития 900 мг/сут вместе с окскарбазепином 1200 мг/сут – без значительного эффекта, был выписан по собственному желанию. В январе 2021 г. года повторно обратился в больницу, был назначен дулоксетин, при терапии которым не отмечалось положительной динамики. Препарат заменили венлафаксином, эффекта также не было. Врач констатировал резистентность к ПФТ и рекомендовал электросудорожную терапию (ЭСТ).

С 14 января по 3 марта 2021 г. находился на лечении в Московском НИИ психиатрии с диагнозом «БАР, текущий эпизод умеренной депрессии». В рамках стационарного лечения было проведено 12 процедур ЭСТ: 4 процедуры битемпорально, 8 процедур – унитарно на фоне приема сертралина, миртазапина, кветиапина и карбамазепина. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде купирования депрессивных симптомов. Выписан с улучшением и рекомендацией приема сертралина 200 мг/сут, сульпирида 200 мг/сут, карбамазепина 800 мг/сут и миртазапина 30 мг/сут. Через 1,5 месяца после выписки вновь стал жаловаться на депрессию и апатию. В апреле обратился в психиатрическую больницу, схема лечения была скорректирована. Стационарно принимал венлафаксин 300 мг/сут, миртазапин

30 мг/сут и ламотриджин 200 мг/сут. Депрессивная симптоматика сохранялась. Попытки применения карипразина 3 мг/сут, арипипразола 7,5 мг/сут, оланзапина 20 мг/сут не увенчались успехом. Был выписан без улучшения психического состояния с рекомендацией приема венлафаксина 300 мг/сут и миртазапина 30 мг/сут. С июля 2021 г. не принимал терапию в течение двух месяцев. В конце августа состояние резко ухудшилось, и с жалобами на апатию и депрессию был вновь госпитализирован в психиатрическую больницу. Назначены ламотриджин, карбонат лития, клозапин, трифлуоперазин, однако симптоматика сохранялась. В сентябре 2021 г. в связи с резистентностью к психофармакотерапии снова был направлен в Московский НИИ психиатрии для проведения ЭСТ.

Психический статус при поступлении

Сознание ясное. Ориентирован всесторонне правильно. Продуктивному контакту доступен, зрительный контакт не удерживает, смотрит в пол. Внешне неопрятен, волосы грязные. На вопросы отвечает в плане заданного, достаточно развернуто, анамнестические сведения сообщает в полной мере. Лицо безучастное, выражение тоскливое, взгляд печальный, мимика бедная. Поза, жесты свободные. Речь замедленная. Голос тихий, мало модулированный. Интеллект соответствует возрасту и уровню образования. Мнестические нарушения не выявляются. Мышление последовательное, несколько замедленное по темпу. Эмоциональный фон снижен, жалуется на апатию, отсутствие интереса к жизни, заторможенность. К вечеру состояние немного улучшается, поскольку «скоро нужно ложиться спать». Отмечает снижение мотивации к любимым делам, старается не строить планов на будущее. Расстройств восприятия, галлюцинаторной и бредовой симптоматики не выявляется. Суицидальные мысли и планы отрицает, поведение и высказываниями не обнаруживает. Аппетит снижен, сон медикаментозный. Стул, диурез не нарушены. Критика к состоянию полная, активно ищет помощи.

Результаты обследований

Электроэнцефалография (ЭЭГ): легкие общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга резидуально-органического характера с признаками заинтересованности стволово-диэнцефальных образований – замедление до 7,5–8,0 Гц и легкая дезорганизация основного ритма, стойкое усиление индекса диффузной полиморфной, в том числе заостренной тета-активности. Признаки негрубого диффузного снижения функциональной активности перемежаются нестойкими диффузными ирритативными знаками, превалирование изменений по лобно-центральному и височным отведениям чаще справа. Типичной эпилептиформной активности нет.

Гиподенсивный очаг левой доли щитовидной железы.

Клинический анализ крови без значимых изменений.

Общий анализ мочи без значимых изменений.

Биохимический анализ крови: креатинин – 132 ммоль/л (62–98), АСТ – 52,0 МЕ/л (0–31), АЛТ – 135 МЕ/л (0–31).

Терапия и динамика состояния

Пациент находился на стационарном лечении в течение двух месяцев. При поступлении была проведена оценка состояния по шкале Монтгомери – Асберга, общий балл составил 28, что соответствовало текущему депрессивному эпизоду средней тяжести. Высокие баллы (5–6) были получены для пунктов, касающихся подавленности, апатии, утраты способности чувствовать. В отделении были назначены ламотриджин до 200 мг/сут; хлорпротиксен до 100 мг/сут; луразидон до 80 мг/сут, гидроксизин до 150 мг/сут. Через 2 недели приема данной схемы лечения отмечался кратковременный положительный эффект: редуцировалась апатия, выровнялся фон настроения, появились краски жизни. Однако через неделю состояние вновь ухудшилось с нарастанием апатии. Доза ламотриджина была увеличена до 250 мг/сут, луразидона – до 120 мг/сут, в схему лечения добавлен карбонат лития в дозе 600 мг/сут. Однако в течение первых двух дней приема литий вызвал выраженную тошноту и диарею, в связи с чем препарат был отменен, данные побочные эффекты редуцировались. Состояние оставалось без динамики. На фоне приема ламотриджина и луразидона в прежних дозах было проведено 6 процедур ЭСТ битемпорально, но состояние пациента неожиданно ухудшилось, на первый план вышла тревога в виде неопределенного страха («сейчас что-то произойдет»), агитации и соматических симптомов (учащенное сердцебиение, повышение артериального давления, потливость). Тревожный синдром был купирован временным присоединением хлорпротиксена и гидроксизина. Процедуры ЭСТ были прекращены. Пациент продолжил лечение ламотриджином 300 мг/сут и луразидоном 160 мг/сут. В течение трех недель состояние оставалось неустойчивым, наблюдались колебания настроения от субдепрессивной симптоматики до нормы. Однако позже, в течение двух недель, депрессивная симптоматика полностью редуцировалась. Оценка по шкале Монтгомери – Асберга при выписке составила 14 баллов. Был выписан с улучшением и рекомендацией приема ламотриджина 300 мг/сут и луразидона 160 мг/сут, с динамическим амбулаторным наблюдением.

Катамнез: спустя 4 недели на фоне приема ламотриджина 300 мг/сут и луразидона 160 мг/сут состояние пациента удовлетворительное, возобновления депрессивной симптоматики не наблюдается, сохраняется незначительная тревожная симптоматика в виде безотчетной тревоги. Побочных эффектов не отмечается, хорошо переносит высокие дозы препаратов. Строит реальные планы на трудоустройство.

Анализ случая

Учитывая наличие чередования депрессивных эпизодов с несколькими гипоманиакальными фазами и одним развернутым маниакальным эпизодом с психотическими симптомами, есть основания выставить диагноз «Биполярное аффективное расстройство I типа».

В анамнезе заболевания обращает внимание изменение поведения в подростковом возрасте в виде

дисфорий с последствиями в отношении успеваемости в школе и межличностных отношений, что могло быть первым депрессивным эпизодом со смешанными чертами, характерными для БАР в детско-подростковом возрасте [4].

Первый депрессивный эпизод был диагностирован в возрасте 20 лет, но из-за отсутствия тщательно собранного анамнеза он, скорее всего, был расценен как смешанное тревожно-депрессивное расстройство с соматоформной симптоматикой и дисфункцией вегетативной нервной системы, как следствие, были назначены ТЦА. Пациент без соответствующего врачебного контроля в течение полугодия регулярно принимал кломипрамин. Учитывая дальнейшее течение заболевания, с высокой долей вероятности можно предполагать, что в тот период сформировались гипоманиакальные или смешанные состояния, которые не попали в поле зрения врачей или не были расценены как патологические. В связи с этим отметим, что депрессивные состояния, которые развиваются в раннем возрасте, можно расценивать как депрессии со значительным риском развития БАР, и при отсутствии показаний к госпитализации лечение антидепрессантами необходимо проводить при тщательном динамическом амбулаторном наблюдении [4].

В последующем пациент неоднократно наблюдался у врачей-психиатров, принимал различные антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) с частичным эффектом или с полным его отсутствием, но из-за неправильной оценки эффективности ПФТ, частой смены врачей и сопутствующей алкоголизации выставить верный диагноз представлялось затруднительным.

Первый гипоманиакальный эпизод был выявлен только в 2010 г., т. е. спустя 6 лет после начала заболевания, и не был вовремя расценен как безлезенное состояние. Больной продолжал наблюдаться с диагнозом рекуррентной депрессии, что обусловило дальнейшее неадекватное применение различных антидепрессантов и привело к хронификации депрессивной симптоматики с формированием терапевтической резистентности и быстрой цикличности. Диагноз БАР был выставлен только через 12 лет после начала заболевания (2016 г.) на основании диагностики смешанного эпизода с одновременным наличием депрессивных симптомов в виде отсутствия эмоций, чувств, энергии и гипоманиакальных в виде ускоренной речи, нецеленаправленного мышления и аффективной лабильности. Отметим, что к этому моменту ответ на тимоаналептическую терапию уже отсутствовал, депрессивные фазы утяжелялись, алкоголизация нарастала, а ремиссии становились более короткими. Применение вальпроата натрия в сочетании с небольшими дозами кветиапина или антидепрессантов для коррекции частых обострений депрессивной симптоматики первое время давало положительный эффект, однако ремиссии были неустойчивыми, что можно расценивать как постепенное формирование быстрой цикличности. Поскольку терапию пациент принимал нерегулярно, часто прибегал к злоупотреблению алкоголем (абузусы)

для облегчения симптомов депрессии, наблюдался разными врачами, включая наркологов, внимание которых было направлено преимущественно на коррекцию текущей психопатологической симптоматики, а не на лечение заболевания в целом, в 2019 г. у больного развилось выраженное маниакально-бредовое состояние с экпансивно-парафренической симптоматикой, которое можно оценить как маниакальный эпизод тяжелой степени тяжести с конгруэнтными аффекту психотическими чертами (F31.2), что безусловно свидетельствует о прогрессировании и утяжелении течения БАР. После этого применение различных нормотимических препаратов (вальпроат, ламотриджин, литий, карбамазепин) уже не давало должного противорецидивного эффекта, и течение заболевания приобрело континуальный характер с альтернирующими фазами и частым развитием неустойчивых смешанных состояний.

В последующих депрессивных эпизодах пациент продолжал принимать различные антидепрессанты, включая ТЦА и венлафаксин, которые приводили к медикаментозно спровоцированной инверсии фазы. Попытки обрыва континуального течения путем усиления нормотимической терапии, включая применение комбинации окскарбазепина и карбоната лития, эффекта не давали. Кроме того, симптоматика депрессивных эпизодов также стала более устойчивой к применению ранее эффективных антидепрессантов, у больного была зафиксирована резистентность к ПФТ, он был направлен в МНИИП – филиал НМИЦ ПН им. В.П. Сербского для проведения ЭСТ. Курс из четырех процедур билатеральной и восьми процедур унилатеральной ЭСТ в сочетании с терапией кветиапином и антидепрессантами оказался эффективным, однако ремиссия была неустойчивой и длилась около 1,5 месяцев. Попытки адекватной терапии очередной депрессивной фазы нормотимиками-антиконвульсантами (карбамазепин, ламотриджин) в сочетании с другими (кроме кветиапина) атипичными антипсихотиками (карипразин, арипипразол, оланзапин, клозапин), имеющими доказанную эффективность для аугментации действия антидепрессантов при лечении различных депрессий, не увенчались успехом, и пациент вновь был направлен в МНИИП – филиал НМИЦ ПН им. В.П. Сербского для преодоления терапевтической резистентности и подбора адекватной терапии.

Состояние больного при поступлении в целом характеризовалось апатической депрессией с преобладанием ангедонии, соматическими депрессивными симптомами и отдельными смешанными чертами в виде отсутствия идеаторного торможения. Применение ЭСТ с битемпоральным наложением электродов на этот раз оказалось неэффективным и спровоцировало эскалацию острой тревожной симптоматики по типу панических атак. При последующем назначении более высоких доз ламотриджина (300 мг/сут) и луразидона (160 мг/сут) произошла редукция депрессивных симптомов (по шкале Монгомери – Асберг с 28 до 14 баллов) без усиления симптоматики противоположного полюса и сформировалась ремиссия, которая наблюдалась по крайней мере в течение месяца после выписки больного при амбулаторном приеме препаратов. Не исключено,

что отсутствие усиления признаков смешанного состояния с появлением более развернутых гипоманиакальных симптомов в настоящем обострении было связано с исключением из схемы терапии антидепрессантов. Интересно, что применение АВП, зарегистрированных при лечении депрессивной фазы БАР, таких как кветиапин, карипразин и оланзапин, в виде монотерапии или в сочетании с нормотимическими препаратами ранее не давало значительного эффекта. Лишь использование луразидона в высоких дозах в комбинации с ламотриджином после курса ЭСТ позволило оборвать затянувшуюся депрессивную симптоматику. Однако вопрос подбора профилактической терапии и коррекции неблагоприятного быстроциклического течения у данного пациента остается открытым. Несмотря на хорошую в целом переносимость, очевидно, что для проведения дальнейшей длительной противорецидивной терапии необходимо постепенное снижение дозы луразидона с последующей его отменой и подбор эффективной нормотимической терапии. Учитывая развитие заболевания в прошлом и негативный опыт применения различных стабилизаторов настроения, очевидно, сделать это будет непросто. Прогноз течения заболевания в данном случае по сравнению с общей популяцией больных БАР остается относительно неблагоприятным и сохраняется высокая вероятность ускоренного фазообразования.

Таким образом, несвоевременная диагностика БАР и ошибочная терапия у настоящего больного привели к усилению неблагоприятных тенденций течения заболевания с развитием быстрой цикличности и формированием стойкой терапевтической резистентности, в том числе к применению нелекарственных методов лечения, таких как ЭСТ.

Дискуссия

Вопросы диагностики и терапии БАР в последние годы являются одной из наиболее широко обсуждаемых медицинских проблем. Это связано как со значительной распространенностью этого заболевания, так и с трудностями его диагностики и терапии [5, 6]. В МКБ-10 возможности диагностики БАР существенно сужены, что нередко приводит к несвоевременной диагностике заболевания, установлению ошибочного диагноза рекуррентного депрессивного расстройства и неадекватной терапии антидепрессантами, а также способствует утяжелению течения БАР, в том числе формированию быстроциклических и континуальных форм [7, 8]. Эти формы плохо поддаются терапии и сопровождаются более высокой частотой обострений, ухудшением общеклинического и социально-трудового прогноза, а также качества жизни пациентов [9, 10].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики БАР в нашей стране и, как следствие, неадекватный длительный прием антидепрессантов, в том числе ТЦА. Систематический обзор 12 рандомизированных клинических исследований показал, что риск инверсии фазы при лечении ТЦА значительно выше, чем при лечении СИОЗС или ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) (10 против 3,2 %) [11]. По данным анализа

регистрационных исследований антидепрессантов, ТЦА провоцируют инверсию фазы у пациентов с БАР в 11–38 % случаев, при этом частота инверсий при применении СИОЗС (3,7 %) была сопоставима с частотой инверсий при применении плацебо (4,2 %) [12]. Результаты нескольких открытых исследований указывают на еще более высокие показатели инверсии фазы (31–74 %) при лечении БД ТЦА [13, 14]. Риск инверсии фазы у пациентов с БАР I типа при применении антидепрессантов намного выше, чем у пациентов с БАР II типа [15]. По данным А.А. Александрова, при лечении больных БАР I типа ТЦА частота инверсии фазы достигает 70 %, в то время как у больных БАР II типа – лишь 5–10 % [16].

В рассматриваемом клиническом случае активное применение антидепрессантов, в том числе ТЦА, привело к ятрогенному формированию быстрых циклов, которые крайне сложно поддаются лечению. Кроме того, течение заболевания и терапию у пациента осложнял синдром зависимости от алкоголя. У больных БАР риск развития алкогольной зависимости в 6–7 раз выше, чем в общей популяции [17], при этом у мужчин этот риск выше в 3 раза, а у женщин – в 7 раз [18]. Известно, что при наличии коморбидных расстройств, связанных с употреблением алкоголя и психоактивных веществ, отмечаются более тяжелое течение и худший прогноз собственно аффективного расстройства [19, 20].

Лечение БАР состоит из двух этапов: купирующей и профилактической терапии. Профилактическая терапия, к которой относится в первую очередь применение препаратов с нормотимическим действием, снижает риск развития очередной фазы. Обычно эта терапия не отменяется при развитии очередного обострения аффективной симптоматики. Для купирующей терапии БД, согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БАР, одобренным недавно Минздравом России, в качестве первой линии терапии используют некоторые АВП (кветиапин, луразидон и карипразин) и стабилизаторы настроения [3, 5]. АВП рассматриваются как первая линия терапии в связи со своим мультимодальным действием, поскольку они обладают не только антипсихотическими свойствами, но также антиманиакальными и антидепрессивными, что способствует более эффективному лечению со снижением рисков формирования инверсии фазы. Отметим, что крайне важно оценивать лекарственные взаимодействия между препаратами при их применении в комбинации [21]. Наиболее безопасны комбинации АВП с карбоантом лития, вальпроатом натрия и ламотриджином [22, 23]. Комбинированная терапия с карбамазепином является наименее прогнозируемой, поскольку данный препарат является индуктором микросомальных печеночных ферментов и влияет на ускорение метаболизма других лекарственных средств, что приводит к снижению эффективности ПФТ [24].

Для лечения БД рекомендуется избегать назначения антидепрессантов, и в первую очередь ТЦА. В качестве первой линии терапии одобрена только комбинация флуоксетина и оланзапина. При неэффективности первой линии терапии присоединение антидепрессантов возможно только к уже имеющейся нормотимической терапии. При назначении

антидепрессантов необходимо тщательно отслеживать появление признаков гипомании/мании, смешанного состояния или психомоторного возбуждения, в случае их возникновения антидепрессанты необходимо отменить. Категорически противопоказано применение антидепрессантов при наличии в структуре депрессии смешанных черт и/или если у пациента в анамнезе на фоне приема антидепрессантов имела место инверсия аффекта [5, 25].

В заключение отметим, что представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует, как ошибки в диагностике заболевания и неадекватная фармакотерапия могут привести к ятрогенному ухуд-

шению состояния пациента и неблагоприятному прогнозу. Высокая доля случаев неадекватного применения антидепрессантов с последующим увеличением цикличности свидетельствует о том, что диагностика и терапия БАР в нашей стране до сих пор вызывают трудности. Необходима тщательная оценка специалистами не только текущего состояния больных с аффективными расстройствами, но и анамнеза для выявления смешанных и гипоманиакальных состояний на протяжении всей жизни пациентов, а также наблюдения за динамикой фазовой симптоматики в процессе терапии с целью недопущения инверсии аффекта и достижения полноценной ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Bipolyarnoe rasstroystvo // Psikhatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 379–439.
- Mosolov S.N. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2002. – Т. 4. – С. 132–136.
- Kostyukova E.G., Mazo G.E., Mosolov S.N., Fedorova E.Yu., Tsukarzi E.E. Bipolyarnoe afektivnoe rasstroystvo. Klinicheskie rekomendatsii. Vzroslye / Minzdrav RF. – Moskva, 2021. – 245 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/675_1 (дата обращения 09.11.2021).
- Stahl S., Morrissette D., Faedda et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression // CNS Spectrums. – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 203–219. – DOI: 10.1017/S1092852917000165
- Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Алгоритм биологической терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 4. – С. 36–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.97.57.005
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe afektivnoe rasstroystvo: diagnostika i terapiya. – M.: MEDPress-inform, 2008. – 384 с.
- Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // Bipolar Disorders. – 2014. – Vol. 16, no. 4. – Pp. 389–399.
- Altshuler L.L., Post R.M., Leverich G.S. et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited // Am J Psychiatry. – 1995. – Vol. 152 (8). – Pp. 1130–1138.
- Tondo L., Hennen J., Baldessarini R.J. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments // Acta Psychiatr Scand. – 2003. – Vol. 108 (1). – Pp. 4–14.
- Mosolov S., Born C., Grunze H. Electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder patients with ultra-rapid cycling and unstable mixed states // Medicina. – 2021. – Vol. 57 (624). – Pp. 1–17. – DOI: 10.3390/medicina57060624
- Gijsman H.J. et al. Antidepressants for bipolar depression: A systematic review of randomized, controlled trials // Am J Psychiatry. – 2004. – Vol. 161. – Pp. 1537–1547.
- Peet M. Induction of Mania with Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors and Tricyclic Antidepressants // British Journal of Psychiatry. – 1994. – Vol. 164 (4). – Pp. 549–550. – DOI: 10.1192/bjp.164.4.549
- Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes // Arch Gen Psychiatry. – 1973. – Vol. 29. – Pp. 420–425.
- Goodwin F.K., Jamison K. Manic-Depressive Illness. – New York: Oxford University Press, 1990.
- Altshuler L.L., Suppes T., Black D.O. et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163 (2). – Pp. 313–315.
- Aleksandrov A.A. Принципы терапии биполярной депрессии // Вестник БПА. – 2006. – № 12. – С. 45–55.
- Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey // Arch Gen Psychiatry. – 1994. – Vol. 51. – Pp. 18–19.
- Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk and clinical correlate of alcoholism comorbidity in bipolar disorder // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160. – Pp. 883–889.
- Simhandl C., Radau J., König B., Amann B.L. Prevalence and impact of comorbid alcohol use disorder in bipolar disorder: A prospective follow-up study // J Psychiatry. – 2016. – Vol. 50 (4). – Pp. 345–351.
- Cardoso B.M., Kauer Sant'Anna M., Dias V.V. et al. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients // Alcohol. – 2008. – Vol. 42 (6). – Pp. 451–457.
- Mosolov S.N., Malin D.I., Ryykin P.V., Sychev D.A. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: Экхо, 2007 (М.: Шербинская типография). – 1003 с.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – 12-е изд., перераб. и доп. – М.: Человек и лекарство, 2011. – 956 с.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – М.: Экхо, 2003. 956 с.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Diagnostika i terapiya rasstroystv bipolyarnogo spektra // Psikhatriya. Kratkoie izdanie: natsional'noe rukovodstvo. 2-e izd., pererab. i dop. / pod red. Yu.A. Aleksandrovskogo, N.G. Neznanova. – M.: GEOTAR-Media, 2021. – С. 322–368.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Bipolyarnoe rasstroystvo // Psikhatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 379–439.
- Mosolov S.N. Rezistentnost' k psikhofarmakoterapii i metody ee preodoleniya // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2002. – Т. 4. – С. 132–136.
- Kostyukova E.G., Mazo G.E., Mosolov S.N., Fedorova E.Yu., Tsukarzi E.E. Bipolyarnoe afektivnoe rasstroystvo. Klinicheskie rekomendatsii. Vzroslye / Minzdrav RF. – Moskva, 2021. – 245 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/675_1 (дата обращения 09.11.2021).
- Stahl S., Morrissette D., Faedda et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression // CNS Spectrums. – 2017. – Vol. 22 (2). – Pp. 203–219. – DOI: 10.1017/S1092852917000165
- Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Algoritim biologicheskoi terapii depressii pri bipolyarnom afektivnom rasstroystve // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2020. – № 4. – С. 36–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.97.57.005
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe afektivnoe rasstroystvo: diagnostika i terapiya. – M.: MEDPress-inform, 2008. – 384 с.
- Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // Bipolar Disorders. – 2014. – Vol. 16, no. 4. – Pp. 389–399.
- Altshuler L.L., Post R.M., Leverich G.S. et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited // Am J Psychiatry. – 1995. – Vol. 152 (8). – Pp. 1130–1138.
- Tondo L., Hennen J., Baldessarini R.J. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments // Acta Psychiatr Scand. – 2003. – Vol. 108 (1). – Pp. 4–14.
- Mosolov S., Born C., Grunze H. Electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder patients with ultra-rapid cycling and unstable mixed states // Medicina. – 2021. – Vol. 57 (624). – Pp. 1–17. – DOI: 10.3390/medicina57060624
- Gijsman H.J. et al. Antidepressants for bipolar depression: A systematic review of randomized, controlled trials // Am J Psychiatry. – 2004. – Vol. 161. – Pp. 1537–1547.
- Peet M. Induction of Mania with Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors and Tricyclic Antidepressants // British Journal of Psychiatry. – 1994. – Vol. 164 (4). – Pp. 549–550. – DOI: 10.1192/bjp.164.4.549
- Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes // Arch Gen Psychiatry. – 1973. – Vol. 29. – Pp. 420–425.
- Goodwin F.K., Jamison K. Manic-Depressive Illness. – New York: Oxford University Press, 1990.
- Altshuler L.L., Suppes T., Black D.O. et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163 (2). – Pp. 313–315.
- Aleksandrov A.A. Printsipy terapii bipolyarnoi depressii // Vestnik BPA. – 2006. – № 12. – С. 45–55.
- Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey // Arch Gen Psychiatry. – 1994. – Vol. 51. – Pp. 18–19.
- Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk and clinical correlate of alcoholism comorbidity in bipolar disorder // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160. – Pp. 883–889.
- Simhandl C., Radau J., König B., Amann B.L. Prevalence and impact of comorbid alcohol use disorder in bipolar disorder: A prospective follow-up study // J Psychiatry. – 2016. – Vol. 50 (4). – Pp. 345–351.
- Cardoso B.M., Kauer Sant'Anna M., Dias V.V. et al. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients // Alcohol. – 2008. – Vol. 42 (6). – Pp. 451–457.
- Mosolov S.N., Malin D.I., Ryykin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyye vzaimodeystviya preparatov, primenyaemykh v psikhicheskoi praktike // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828
- Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – 8-e izd., pererab. i dop. – M.: Ekho, 2007 (M.: Shcherbinskaya tipografiya). – 1003 s.
- Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – 12-e izd., pererab. i dop. – M.: Chelovek i lekarstvo, 2011. – 956 s.
- Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. IV. – M.: Ekho, 2003. – 956 s.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Diagnostika i terapiya rasstroystv bipolyarnogo spektra // Psikhatriya. Kratkoie izdanie: natsional'noe rukovodstvo. 2-e izd., pererab. i dop. / pod red. Yu.A. Aleksandrovskogo, N.G. Neznanova. – M.: GEOTAR-Media, 2021. – С. 322–368.