

Fakty i mity na temat stosowania leków przeciwpsychotycznych w terapii jadłowstrętu psychicznego

Facts and myths regarding treatment with antipsychotics in anorexia nervosa

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, I Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych I Katedry Psychiatrii UM w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 42 675 73 71, e-mail: jabl@csk.umed.lodz.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Z ostatnich przeglądów badań i metaanalizy wynika, że nie ma żadnych dowodów na skuteczność leków przeciwpsychotycznych w leczeniu jadłowstrętu psychicznego. Autorzy wszystkich dostępnych przewodników i standardów leczenia jadłowstrętu psychicznego przestrzegają przed włączaniem leków psychotropowych, gdy BMI wynosi <15 lub występują powikłania somatyczne restrykcji w zakresie odżywiania się. Podkreśla się również niepotrzebne ryzyko pochopnych decyzji w przypadku towarzyszących objawów innych zaburzeń psychicznych, gdyż mogą one ustąpić wraz ze wzrostem masy ciała lub wynikać z cech osobowościowych pacjentów. Należy zawsze brać pod uwagę możliwość wystąpienia objawów niepożądanych zastosowanej farmakoterapii, szczególnie z zakresu układu krążenia oraz zaburzeń wydzielania prolaktyny. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych można rozważyć w szczególnych przypadkach pacjentów opornych na leczenie, z niezwykle trwałymi, czasem absurdalnymi, niepoddającymi się korekcie przekonaniem na temat rozmiarów i kształtów swojego ciała, sposobów odżywiania się. Należy jednak podkreślić, że zbyt szybki przyrost masy ciała, który zdarza się po terapii niektórymi z tych leków, może okazać się czynnikiem niekorzystnym, nasilającym lęk przed zmianą masy ciała u osób nieprzygotowanych psychologicznie na tak szybką przemianę i w konsekwencji zatrzymać postępy uzyskane dzięki terapii psychologicznej. Zmiany w zakresie wydzielania prolaktyny, występujące po niektórych lekach przeciwpsychotycznych, mogą utrudnić powrót prawidłowych poziomów hormonów płciowych u kobiet oraz miesiączkowania, nasilić osteoporozę, która niemal zawsze jest obecna u części długotrwale wyniszczonych pacjentek.

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, farmakoterapia, leki przeciwpsychotyczne, skuteczność, przegląd badań

Summary

Recent reviews of research and meta-analyses indicate that there is no evidence of the efficacy of antipsychotics in treatment of anorexia nervosa. The authors of all available guidebooks and standards of treatment of anorexia nervosa warn against inclusion of psychotropic drugs when the BMI amounts to <15 or there are somatic complications of eating restrictions. Furthermore, emphasized is unnecessary risk of hasty decisions in the case of concomitant symptoms of other mental disorders, because they may subside with increased body mass or result from patients' personality traits. Considered should always be the possible occurrence of adverse symptoms of applied pharmacotherapy, especially within the circulatory system and prolactin secretion disorders. The use of antipsychotics may be considered in special cases of patients resistant to treatment, with extremely persistent, at times absurd and uncorrectable convictions about one's body size and shape, and eating habits. Yet it should be emphasized that too fast body mass gain which sometimes occurs after therapy with some of these medicinal drugs, may appear a disadvantageous factor enhancing the fear of the body mass change in patients who are not psychologically prepared for so fast changes and consequently cease the progress achieved due to psychological therapy. Changes in prolactin secretion, occurring due to the use of certain antipsychotics, may inhibit the return of correct levels of sex hormones in women, and menstruation, and increase osteoporosis which is almost always present in some of the chronically emaciated patients.

Key words: anorexia nervosa, pharmacotherapy, antipsychotics, drug efficacy, review of studies

Jak dotąd nie zatwierdzono żadnych leków psychotropowych do leczenia jadłowstrętu psychicznego (JP). Przyczyną jest brak dostatecznych dowodów na skuteczność takiej farmakoterapii w leczeniu tego zaburzenia.

Przewodniki i standardy terapii zaburzeń jedzenia nie podają nie tylko algorytmów leczenia farmakologicznego JP, ale także współistniejących zaburzeń psychicznych^(1,2). Przegląd badań może być jednak źródłem wskazówek co do potencjalnie skutecznej farmakoterapii. We współistniejącej nasilonej depresji (I epizod, kolejny w nawracającej depresji) skuteczne może być leczenie fluoksetyną lub innymi selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), podobnie jak w nasilonych zaburzeniach lękowych, np. zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych, być może także inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI)⁽³⁾. W chorobie afektywnej dwubiegunowej można polecić kwas walproinowy i jego pochodne, karbamazepinę, pod warunkiem monitorowania stanu somatycznego⁽³⁾.

Choć powszechnie wiadomo, że psychofarmakoterapia nie powinna być jedyną lub podstawową formą leczenia osób z JP, to niestety jest stosowana w ośrodkach bez doświadczeń w prowadzeniu tej grupy pacjentów. Działanie takie wynika zapewne z wielu powodów, między innymi z braku specjalistów w zakresie zaburzeń jedzenia, małej dostępności do właściwie prowadzonej psychoterapii, braku wiedzy, a także nadmiernego zaufania do wyników pojedynczych badań, opublikowanych w zadziwiająco dobrych czasopismach naukowych, wykazujących świetne efekty stosowania leków psychotropowych (przede wszystkim SSRI i leków przeciwpsychotycznych II generacji – LPPIIG) najczęściej u kilkunastu, rzadziej kilkudziesięciu pacjentów z JP. Uważam, że większość wspomnianych badań nie prowadzi do żadnych konkluzji, dlatego pominię je milczeniem.

Nieliczne badania dotyczące zwykle małych grup pacjentów z JP wskazują, że w niektórych przypadkach restrykcyjnej postaci tego zaburzenia może być skuteczna – tzn. powodująca wzrost masy ciała i zmniejszenie się liczby i nasilenie objawów JP – fluoksetyna w dawce 20-60 mg/dobę, a także inne SSRI⁽⁴⁾.

W jednym badaniu krótkoterminowym, obejmującym również niewielką liczbę pacjentów z JP, wykazano skuteczność tego leku w zapobieganiu nawrotom zaburzenia u pacjentów, którym udało się wcześniej znormalizować masę ciała⁽⁵⁾.

Powszechnie wiadomo, że stosowanie fluoksetyny, podobnie jak innych SSRI, często łączy się, szczególnie w pierwszym okresie terapii, z wystąpieniem spadku łaknienia, nudnościami, zaburzeniami z zakresu układu pokarmowego, co jest bardzo niekorzystnym, a czasem niebezpiecznym zjawiskiem w przypadku chorych z zaburzeniami jedzenia. Z piśmiennictwa i charakterystyki tych leków

wynika również, że w początkowym okresie terapii u osób młodych istnieje poważne ryzyko wzrostu niepokoju, rozdrażnienia oraz lęku, co utrudnia rozpoczęcie psychoterapii u pacjentów z JP⁽⁶⁾.

W praktyce u osób z JP, z wysokim poziomem lęku przed jedzeniem, zmianą masy ciała następującą w trakcie leczenia, niektórzy autorzy zalecają krótkoterminowe podawanie małych dawek benzodiazepin o dłuższym okresie działania lub małych dawek mianseryny (10-30 mg) (konieczne monitorowanie poziomu leukocytów i rozmazu), pod warunkiem dobrego stanu somatycznego⁽³⁾.

Niektórzy psychiatry uważają też, że leki przeciwpsychotyczne (LPP), a przede wszystkim leki przeciwpsychotyczne II generacji mogą być interesującą opcją terapeutyczną w JP, ponieważ niektóre z nich (np. olanzapina, kwetiapina) powodują często stosunkowo szybki przyrost masy ciała, zmniejszają lęk przed przytyciem oraz nasilenie sztywnych, czasem wręcz absurdalnych, przekonań, przypominających urojenia, dotyczących swego obrazu ciała, kaloryczności pokarmów i ryzyka wzrostu masy ciała.

Od momentu wprowadzenia LPPIIG opublikowano kilkanaście prac oceniających wpływ tych leków na objawy i przebieg JP. Są to jednak głównie opisy pojedynczych przypadków oraz badania otwarte i tylko pojedyncze randomizowane, zaślepione i kontrolowane placebo. Dotyczą one oceny działania w JP przede wszystkim kwetiapiny, olanzapiny i risperidonu. Badania te były krótkoterminowe, zwykle obejmowały bardzo niewielkie grupy chorych na JP (najczęściej od kilku do kilkunastu chorych). Ich wyniki trudno porównać, ponieważ badane grupy różniły się pod względem wielu parametrów: fazy choroby, czasu jej trwania, stopnia wyniszczenia, czasu stosowania farmakoterapii. Stosowane w tych badaniach narzędzia do oceny objawów psychopatologicznych JP były również różnorodne i często niedostosowane do oceny kluczowych objawów tego zaburzenia. Prawie we wszystkich badaniach oceniano przede wszystkim nasilenie lęku i depresji, a rzadziej kluczowe objawy JP, np. zaburzony obraz własnego ciała. Wyniki przeprowadzonych badań nie pozwalały na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Wprawdzie w badaniu otwartym dotyczącym oceny skuteczności kwetiapiny w JP, przeprowadzonym w 2007 roku przez Bosanaca i wsp., wykazano korzystny wpływ leku na niektóre objawy zaburzenia (lęk przed przytyciem, pokarmami, niepokoje), to jednak z powodu małej liczebności badanych autorzy uznali uzyskane rezultaty za niewystarczające i stwierdzili, że dla dalszej oceny terapeutycznej użyteczności kwetiapiny w JP konieczne są badania kontrolowane placebo⁽⁷⁾. Przedstawiony w 2008 roku przegląd badań dostępnych w MEDLINE (opublikowanych między 1966 a grudniem 2006 roku), Embase (opublikowanych między 1980 a czwartym kwartałem 2006 roku) i PsycINFO (opublikowanych między 1985 a grudniem 2006 roku) oraz przegląd bibliografii opublikowanych artykułów, wyodrębnionych wg następujących słów kluczowych: jadłowstręt

psychiczny, leki przeciwpsychotyczne, zaburzenia jedzenia, olanzapina i Zyprexa, wykazał, że olanzapina stosowana w JP w dawkach 2,5-15 mg dziennie powodowała wzrost masy ciała i wpływała korzystnie na objawy psychologiczne zaburzenia. W bardzo małej grupie pacjentów z nasilonym JP, opornych na leczenie, z ekstremalnie nasiloną fobią wagi ciała, urojeniowymi interpretacjami dotyczącymi obrazu ciała oraz nasiloną hiperaktywnością uzyskano znaczącą poprawę. Poważnymi jednak ograniczeniami przeglądanych badań były małe liczebności badanych grup, niski odsetek pacjentów kończących badanie i otwarty charakter badań. Autorzy uznali jednak, że olanzapina może odgrywać rolę w terapii pacjentów opornych na inne formy leczenia, ale do pełnego ustalenia jej przydatności terapeutycznej w JP potrzebne są badania randomizowane, kontrolowane placebo⁽⁸⁾.

Wyniki podwójnie zaślepionego, kontrolowanego badania skuteczności risperidonu u adolescentów i młodych osób dorosłych z JP, opublikowane w 2011 roku, dotyczyły 40 kobiet w wieku od 12 do 21 lat (średni wiek wynosił 16 lat)⁽⁹⁾. Wszystkie badane uczestniczyły w Programie Zaburzeń Jedzenia. Pacjentki randomizowano na risperidon (l=18) lub placebo (l=22). Wszystkie badane miały przeprowadzoną ocenę kliniczną za pomocą Eating Disorder Inventory 2, Color-A-Person Test, Body Image Software i Multidimensional Anxiety Scale for Children przed rozpoczęciem badania i w regularnych odstępach podczas jego trwania (9 tygodni). Podczas trwania badania monitorowano masę ciała, badania laboratoryjne i oceniano zapis EKG. Leczenie rozpoczynano od 0,5 mg risperidonu/dzień; dawkę leku podnoszono co tydzień, maksimum do 4 mg/dzień. Średnia stosowana dawka risperidonu wynosiła 2,5 mg/dzień. Stwierdzono, że pacjentki leczone risperidonom miały znaczący spadek punktacji w Eating Disorder Inventory 2 Drive for Thinness (pęd do bycia szczupłym) po pierwszych 7 tygodniach terapii (rozmiar efektu – 0,88; p=0,002), lecz różnice te zanikły do końca badania (p=0,13). W Eating Disorder Inventory 2 podskali Interpersonal Distrust (interpersonalna nieufność) odnotowano znaczący spadek punktacji u osób leczonych risperidonom w porównaniu z otrzymującymi placebo (rozmiar efektu – 0,60; p=0,03). Pacjentki przyjmujące risperidon miały wyraźny wzrost poziomu prolaktyny (7. tydzień; p=0,001). Badane grupy nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie zmian w wartości masy ciała i parametrów laboratoryjnych. Nie wykazano poprawy po dodaniu risperidonu chorym w okresie odzyskiwania masy ciała.

W 2012 roku opublikowano wyniki badania eksperymentalnego przeprowadzonego u zwierząt, które stało się powszechnie znane⁽¹⁰⁾. Model zwierzęcy JP, sprawdzany wśród gryzoni, to tzw. *activity-based anorexia* (ABA), który obejmuje progresywną utratę masy ciała, zmniejszenie ilości przyjmowanych pokarmów oraz hiperaktywność. Porównywano mysie szczepu (Balb/cJ, A/J) pod względem

podatności na ABA i oceniano wpływ różnego dostępu do żywności (po 2, 4, 6, 8 i 10 godz.) oraz aktywności (obracanie kół zamontowanych w klatkach) na wymienione wyżej symptomy ABA. Oceniano również wpływ przewlekłego leczenia fluoksetyną (4 tygodnie) i olanzapiną (1 tydzień) na symptomy ABA u myszy BALB/cJ. Stwierdzono, że olanzapina podawana w dawce 12 mg/kg/dzień znacząco zwiększała przeżycie myszy i redukowało unikanie żywności (*food anticipatory activity*, FAA), nie zmniejszając jednocześnie ich aktywności (obracanie kół).

Fluoksetyna, stosowana u badanych myszy w dawce 18 mg/kg/dzień, powodowała wzrost ilości przyjmowanych pokarmów, redukowała FAA, lecz nie wpływała na przeżycie. Autorzy eksperymentu stwierdzili, że olanzapina, a nie fluoksetyna, redukuje objawy ABA u myszy, niemniej konieczne są dalsze badania, aby potwierdzić tę prawidłowość u ludzi z JP.

Wkrótce po publikacji wyników opisanego eksperymentu w jednym z polskich portali medycznych napisano: „Naukowcy z University of Chicago ogłosili wyniki badań, z których wynika, że niskie dawki powszechnie używanych atypowych leków przeciwpsychotycznych przyczyniły się do poprawy w mysim modelu anoreksji. Odkrycie daje nadzieję dla chorujących na powszechne i często śmiertelne zaburzenie jedzenia, w leczeniu którego brakuje skutecznych leków. Myszy leczone małymi dawkami olanzapiny częściej utrzymywały swoją wagę, gdy otrzymywały koło do ćwiczeń i ograniczony dostęp do żywności. Antydepresyjna fluoksetyna, często przepisywana anorektycznym pacjentom, nie poprawiła przeżywalności w tym eksperymencie”.

Nieco później w 2012 roku opublikowano przegląd oceny wpływu LPP na przyrost masy ciała oraz związane z zaburzeniem objawy psychopatologiczne JP, dokonany na podstawie danych zamieszczonych do 27.03.2012 roku w PubMed, Cochrane Library Database i PsycINFO, opublikowanych we wszystkich językach⁽¹¹⁾. Publikacje odnaleziono, stosując następujące słowa kluczowe: randomizacja i jadłowstręt psychiczny. Do dodatkowej metaanalizy włączono również nieopublikowane wyniki badań. Wyniki analizowało dwóch niezależnych oceniających. Pierwszym punktem oceny była masa ciała wyrażona jako standaryzowana średnia różnica (*standardized mean difference*, SMD) pomiędzy dwoma grupami, obliczana jako różnica między wyjściowym BMI a BMI na zakończenie badania, oraz dzienna zmiana wagi. Obliczano SMD, wskaźnik ryzyka (*risk ratio*, RR) oraz liczbę leczonych, która pozwala na uzyskanie korzystnego efektu u jednego z nich (*number needed to harm*, NNH). Oceniano wyniki 8 badań (średni czas trwania – 9,6 tygodnia; przedział od 7 do 12 tygodni), w których uczestniczyło 221 pacjentów z JP (średni wiek – 22,5 roku, 219 kobiet – 99,1%). Badanych randomizowano na olanzapinę (l=54), kwetiapinę (l=15), risperidon (l=18), pimozyd (l=8), sulpiryd (l=9) i placebo (n=99) lub zwykłą opiekę medyczną (l=18). Przez termin *zwykła opieka medyczna* rozumiano tylko działania związane

z utrzymaniem odpowiedniej diety i bezpiecznego stanu somatycznego. Podsumowane, zarówno indywidualnie, jak i zbiorczo, wyniki w zakresie wagi, BMI nie różniły się istotnie statystycznie. Co więcej, oceniane zbiorczo efekty leczenia LPP lub podawania placebo bądź tylko zwykłej opieki medycznej nie dały istotnych statystycznie różnic w punktacji zastosowanego kwestionariusza związanego z psychopatologią JP (kształt i rozmiary ciała, objawy depresyjne, poziom lęku).

Indywidualnie oceniana terapia kwetiapiną (1 badanie, $n=33$) miała przewagę nad zwykłą opieką medyczną w zakresie korzystnej zmiany postawy wobec zaburzeń odżywiania ($P=0,01$) oraz zmiany nasilenia lęku ($P=0,02$).

Odsetek przerwania terapii (*drop-out*) z jakiegokolwiek powodu ($P=0,83$) i w wyniku objawów niepożądanych ($P=0,54$) był podobny w obu grupach (LPP i placebo). Zmęczenie i sedacja występowały istotnie częściej u pacjentów leczonych LPP niż u przyjmujących placebo lub pozostających w zwykłej opiece medycznej ($RR=3,69$, 95% CI, 1,37-9,95; $I^2=67\%$, $P=0,01$; $NNH=2$, $P=0,001$; 5 badań, $n=129$). Większość pozostałych objawów niepożądanych występowała rzadko. Rezultaty tej metaanalizy wyraźnie pokazują, że LPP nie są skuteczne w leczeniu JP.

PODSUMOWANIE

Nie ma żadnych dowodów na skuteczność LPP w leczeniu JP. Co więcej, autorzy wszystkich dostępnych przewodników i standardów leczenia JP przestrzegają przed włączaniem leków psychotropowych, gdy BMI wynosi <15 lub występują powikłania somatyczne restrykcji w zakresie odżywiania się. Podkreśla się również niepotrzebne ryzyko pochopnych decyzji w przypadku występowania towarzyszących objawów, np. depresyjnych, obsesyjno-kompulsyjnych, bo mogą one ustąpić wraz ze wzrostem masy ciała lub wynikać z cech osobowościowych pacjentów. Należy zawsze brać pod uwagę możliwość wystąpienia objawów niepożądanych zastosowanej farmakoterapii, szczególnie z zakresu układu krążenia: wydłużenie QTc, np. po LPP, przeciwdepresyjnych, ale także po makrolidach, lekach antyhistaminowych. Jeśli w wyjątkowych sytuacjach zachodzi bezwzględna konieczność zastosowania tych leków, to konieczne jest stałe monitorowanie czynności serca i zapisu EKG.

W szczególnych przypadkach pacjentów opornych na leczenie, z niezwykle trwałymi, niepoddającymi się korekcje przekonaniemi na temat rozmiarów, kształtów swego ciała, sposobów odżywiania się można rozważyć stosowanie LPP. Należy jednak podkreślić, że zbyt szybki przyrost masy ciała, który czasem zdarza się na przykład po

olanzapinie, może okazać się czynnikiem niekorzystnym, nasilającym lęk przed zmianą masy ciała u osób nieprzygotowanych psychologicznie na tak szybką przemianę i w konsekwencji zatrzymać postępy uzyskane dzięki terapii psychologicznej.

Zmiany w zakresie wydzielania prolaktyny, występujące po niektórych LPP (risperidon, amisulpryd, sulpiryd), mogą utrudnić powrót prawidłowych poziomów hormonów płciowych u kobiet oraz miesiączkowania, a także nasilić osteoporozę, która niemal zawsze jest obecna u części długotrwałe wyniszczonych pacjentek.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. National Collaborating Centre for Mental Health: Eating Disorders. Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders. British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists, London 2004.
2. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision). American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1-39.
3. Rabe-Jabłońska J.: Zaburzenia odżywiania. W: Jarema M. (red.): Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk 2011; 240-263.
4. Kaye W.H., Nagata T., Weltzin T.E. i wsp.: Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol. Psychiatry* 2001; 49: 644-652.
5. Lock J.D., Fitzpatrick K.K.: Anorexia nervosa. *Clin. Evid. (Online)* 2009; 2009. pii: 1011.
6. Israël M.: What is the role of pharmacotherapy in the treatment of anorexia nervosa? *J. Psychiatry Neurosci.* 2005; 30: 464.
7. Bosanac P., Kurlender S., Norman T. i wsp.: An open-label study of quetiapine in anorexia nervosa. *Hum. Psychopharmacol.* 2007; 22: 223-230.
8. Mehler-Wex C., Romanos M., Kirchheiner J., Schulze U.M.E.: Atypical antipsychotics in severe anorexia nervosa in children and adolescents – review and case reports. *Eur. Eat. Disord. Rev.* 2008; 16: 100-108.
9. Hagman J., Gralla J., Sigel E. i wsp.: A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: a pilot study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2011; 50: 915-924.
10. Klenotich S.J., Seigle M.P., McMurray M.S. i wsp.: Olanzapine, but not fluoxetine, treatment increases survival in activity-based anorexia in mice. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1620-1631.
11. Kishi T., Kafantaris V., Sunday S. i wsp.: Are antipsychotics effective for the treatment of anorexia nervosa? Results from a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2012; 73: e757-e766.