



АНОРЕКСИЯ НЕРВОЗА: ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ПРЕД МОДЕРНАТА ПСИХИАТРИЯ

Ролята на психофармакологичните медикаменти в терапевтичния подход



Увод

д-р Йоанна
Маринова,
доц. д-р Данчо
Дилков

Клиника
„Психиатрия“,
Военномедицинска
академия, гр. София

Хранителните разстройства се характеризират с нарушения в поведението, отнасящо се до приема на храна. Основната им психопатология е свързана с девиации в храненето и свързани с него когнитивни изкривявания, както и промени във възприятието на образа на тялото.

Анорексия нервоза (АН) е потенциално животозастрашаващо заболяване, характеризиращо се с три основни симптома: самопредизвикано ниско тегло, когнитивни изкривявания относно формата и теглото на тялото и ендокринни нарушения (аменорея – при жените). В DSM-V са разграничени два подтипа АН: рестриктивен тип (със или без компулсивни физически упражнения); и тип с преяждане/очистстване, характеризиращо се с неконтролирано преяждане и очистителни практики. Тежестта на заболяването варира в зависимост от индекса на телесната маса (ИТМ kg/m²). В допълнение, АН е придружена от дълъг списък с психиатрични симптоми като пре-

Ключови думи:
анорексия нервоза,
нервна анорексия,
хранителни
разстройства,
медикаменти,
психо-
фармакология

АНОРЕКСИЯ НЕРВОЗА (АН) Е ПОТЕНЦИАЛНО

ЖИВОТОЗАСТРАШАВАЩО ЗАБОЛЯВАНЕ, характеризиращо се с три основни симптома: самопредизвикано ниско тегло, когнитивни изкривявания относно формата и теглото на тялото и ендокринни нарушения. АН е придружена от дълъг списък с психиатрични симптоми като преобладаващи са депресията, тревожността, обсебиите и ритуалите, свързани с храненето.

Статията представя обзор на основните групи психофармакологични медикаменти, използвани при лечението на заболяването. Независимо от противоречивите данни при контролирани и отворени проучвания за ефективността и високият им риск за здравето в острия период, данните показват задоволителни резултати при употребата им в периода на възстановяване и при превенция на рецидив. Най-много изследвания с утвърдителни стойности има за Флуоксетин и Оланзапин.

От проведените проучвания към момента може да заключим, че най-уместният и ефективен подход при лечението на АН е комбинация от психотерапия и различни фармакологични модалности, особено полезни при справянето с честите съпътстващи симптоми на депресия, тревожност, обсебително мислене и компулсивно поведение.

Допълнителните проучвания върху патогенезата, патоморфологията и лечението на АН са от решаващо значение за напредък в областта и идентифицирането на успешни терапевтични стратегии.

обладаващи са депресията, тревожността, обсециите и ритуалите, свързани с храненето^[1].

Цел

Целта на статията е да представи кратък обзор на ефективността на психофармакологичните медикаменти при АН, както и мястото и приложението им в цялостния комплексен терапевтичен подход при заболяването.

Епидемиология

Най-ранните исторически данни за заболяване, подобно на анорексия нервоза, датират от 1600 г. (Silverman, 1983), а заболяването като диагностична единица е описано за първи път в медицински доклади от 19^{ти} век (Gull, 1874; Lasague, 1873).

В епидемиологичен аспект АН засяга предимно млади жени и типичната възраст на поява е в средата на юношеството, но данни сочат, че заболяването може да се развие във всяка възраст^[2]. Прогнозата на заболяването е обнадеждаваща, ако се предприемат навременни мерки – данни сочат, че около 40% от възрастните (и по-висок процент от юношите) ще постигнат успешна петгодишна ремисия, още 40% ще постигнат частично възстановяване, а тези с персистиращ ход на заболяването, могат да бъдат подпомогнати от поддържащи терапии.

Важно е да се отбележи, че съществува кратък прозорец за ранна интервенция при АН (в рамките на около 3 години от началото). След като заболяването е добре установено (обикновено в зряла възраст),

отговорът към лечението е недовлетворяващ, ремисиите стават по-кратки и процентът на отпадналите от лечението пациенти става по-висок (Dejong & Schmidt, 2012; Treasure & Russell, 2011).

Диагностични критерии

Към хранителните разстройства в МКБ-10 се отнасят F50.0 Анорексия нервоза, F50.2 Булимия нервоза и техните атипични форми (F51.1 F52.3), F50.4 Преяждане, свързано с други психологични нарушения и F50.5 Повръщане, свързано с други психологични нарушения^[3].

За поставянето на сигурна диагноза АН според МКБ-10 трябва да са изпълнени всички от следните условия:

- Телесното тегло е най-малко 15% под очакваното – $BMI \leq 17.5$.
- Загубата на тегло е предизвикана от самия пациент чрез:
 - Избягване на висококалорични храни.
 - Предизвикано целенасочено повръщане.
 - Предизвикано целенасочено чревно разстройство.
 - Прекомерно натоварване с физически упражнения.
 - Употреба на потискащи апетита и/или диуретични медикаменти.
- Разстройство във възприемането на собственото тяло – специфична психопатология, при която страхът от пълнота персистира като упорита свързана идея.
- Масивни ендокринни нарушения, засягащи оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек, които се проявяват у

жените като аменорея, а у мъжете като загуба на сексуално влечение и потентност. Може да се наблюдават повишени нива на растежния хормон, повишени нива на кортизол, промени в периферния метаболизъм на тиреоидния хормон и аномалии на инсулиновата секреция.

- Ако началото е в предпубертетна възраст, развитието се забавя и даже спира. След излекуване пубертетът най-често завършва нормално, но менархе настъпва по-късно.

Атипичната анорексия нервоза е състояние, при което отсъстват един или повече от главните признаци на анорексия нервоза (F50.0), като аменорея или значително отслабване на тегло, но от друга страна е налице госта типична клинична картина. С този термин най-добре могат да се опишат и тези пациенти, у които се наблюдават всички основни симптоми на разстройството, но в мека форма. Този термин не бива да се употребява за разстройства на храненето, наподобяващи анорексия нервоза, но дължащи се на установено телесно заболяване^[3].

Класификацията на хранителните разстройства в новата МКБ-11 претърпява значими промени в сравнение с МКБ-10. Категорията „Разстройства на храненето“ е видоизменена, разширена и включва нови категории като Избягващо-рестриктивно разстройство на храненето (Avoidant-restrictive Food Intake Disorder) и Разстройство на храненето с повтарящо се предъвкване на регургитирана храна (Rumination-regurgitation Disorder)^{*[4]}.

**Преводът на диагностичните единици в МКБ-11 е условен поради липсата на официално публикувана версия на български език към настоящия момент.*

Диагностичните изисквания за анорексия нервоза и булимия нервоза в МКБ-11 са разширени в известна степен. При АН критерият за аменорея е премахнат и критерият за поднормено тегло е облекчен (в МКБ-11 ИТМ <18.5, за разлика от МКБ-10 ИТМ <17.5).

В МКБ-11 е въведен и критерий за минимална продължителност на симптомите от четири седмици. Очаква се тези промени да намалят процента на неуточнените диагнози за хранителни разстройства. Те също до голяма степен премахват необходимостта от категориите за „атипична“ анорексия нервоза и „атипична“ булимия нервоза, които са премахнати в МКБ-11^[4].

Все още няма точна прогноза кога МКБ-11 ще навлезе в широка употреба в България.

Терапевтични подходи

Данните от литературата към настоящия момент за прилагането на психофармакологични медикаменти при АН са противоречиви и неубедителни. В рандомизирани контролирани проучвания са изследвани 10 различни терапевтични класа медикаменти. Неконтролираните съществуващи проучвания включват още по-разнообразен набор от изследвани лекарства. Установява се, че резултатите от контролираните проучвания са предимно отрицателни^[5,6]. В малкото положителни контролирани проучвания са използвани флуоксетин^[8], оланзапин^[9] и цинк^[7]. Друг фактор за тези незадоволителни резултати са ограничаващи фактори при провеждането на клиничните изпитвания. При голяма част от тях продължителността на проведе-

ните проучвания е много по-малка от продължителността на обичайното клинично лечение. Това е особено валидно за случаите на АН, където лечението често е времеемко и рискът от рецидив е значителен.

Друг проблем е придържането на пациентите към терапията. Неспазването на фармакологичното лечение или ниският комплайънс е основна пречка пред лечението във всички сфери на медицината. Приемаването на психофармакологични медикаменти е особен проблем при лечението на АН, тъй като основните симптоми са твърде егосинтонни. Това също предполага известни прегрешения към желанието на тези пациенти за участие в клинични проучвания.

Друга важна тема за размисъл е какви трябва да бъдат целите на медикаментозното лечение. Дали се смята, че лекарствата дефинитивно излекуват болестта в нейната цялост или са допълнителна подкрепа при лечението на придружаващите специфични симптоми на АН. Идентифицирането на тези основни цели на фармакологичното лечение би подпомогнало значително разбирането както на феноменологията, така и на основната патофизиология на заболяването^[10].

По-успешният подход може да включва идентифициране и модифициране на специфичните целеви симптоми, с идеята да се улесни хранителната рехабилитация и психотерапия. Съществува интерес към идеята за кондиционното намаляване на страха от напълняване при АН^[11]. Тревността от своя страна представлява основна пречка пред всяко следващо хранене и следователно частичното ѝ медикаментозно коригиране може да улесни отговора

на други видове лечение. Освен това обесивността и депресивният могат да се повлияят фармакологично. Ако тези симптоми са част от основната патофизиология на АН, тогава лечението, насочено към тях, може да бъде повече от просто подкрепящо.

Психофармакологични медикаменти

Антипсихотици

Значителните странични ефекти на антипсихотичните средства от първа генерация, заедно с ограничените доказателства за тяхната клинична полза, не позволяват тези агенти да бъдат използвани при рутинни грижи за пациенти с АН. От друга страна, профилът на някои атипични антипсихотици позволява употребата им, но въпреки това данните за ефективността им в литературата са оскъдни.

През 60-те години на миналия век *Dally u Sargent*^[12] провеждат първото клинично изпитване на антипсихотици при АН. Проучването включва 30 хоспитализирани пациенти, които са получавали до 1600 mg/ден хлорпромазин и 27 пациенти, които не са получавали лекарства. Въпреки че пациентите, които са получавали хлорпромазин, са показали по-голямо първоначално наддаване на тегло и са били изписани по-бързо от тези, които не са получавали лекарства, те са имали значителни странични ефекти като гърчове и повръщане.

Антипсихотиците пимозид^[13] и сулпирид^[14] също са изследвани в двойно-слепи, плацебо-контролирани про-

учвания. Въпреки че пимозидът води до намаляване на тегло в сравнение с плацебо, при сулпиридът не се наблюдава особена полза.

Оланзапин е изследван в множество отворени и контролирани клинични проучвания^[9,15-19]. Той е единственият антипсихотик, при който се наблюдава ефективно и устойчиво намаляване на тегло и известно подобрение в психиатричните симптоми при пациенти с АН.

Съществуват данни, че Левосулпирид може да бъде от полза при пациенти с придружаващи диспептични оплаквания, гагене и тревожност и лек депресивитет, но липсват проучвания на медикамента при пациенти с АН^[20].

Едно от малкото изпитвания на кветиапин е отворено проучване на осем възрастни пациенти, хоспитализирани в специализирано стационарно отделение за хранителни разстройства (*Bosanac et al., 2007*). Резултатите от изследването показват значимо намаляване на тегло и значимо намаляване на придружаващите психиатрични симптоми. Основният недостатък на това проучване е неговата малка група пациенти. Подобно пилотно проучване на ефекта на кветиапин върху теглото и симптоматиката на хранителните разстройства е завършено през 2007 г. (*Powers et al., 2007*). Резултатите по отношение на намаляване на тегло са незначителни, но се отчитат значителни подобрения в резултатите за депресия и тревожност^[21].

Няколко публикации, включващи до 11 пациенти в детско-юношеска възраст, отчитат ефекта от прилагането на рисперидон в дози от 1.5-2 mg. Към настоящия момент обаче

липсват убедителни доказателства за ползата от употребата на медикамента^[21,22].

От изложеното дотук можем да обобщим, че атипичните антипсихотици могат да помогнат в овладяването на психопатологията, свързана с основните хранителни разстройства, и в частност симптомите на тревожност и депресия. Понастоящем обаче не е възможно да подкрепим тези твърдения в точни стойности. Новите антипсихотици (по-конкретно оланзапин, кветиапин и рисперидон) могат също така да помогнат за увеличаване на намаляването на тегло, но в ограничена степен.

За съжаление, до голяма степен настоящите доказателства се отнасят до тежко болни хоспитализирани пациенти, при които множество други подходи са се провалили. В по-голямата част от публикациите дозата на прилагания антипсихотик е в долната половина на дозовия диапазон, използван за психоза и към момента няма ясни препоръки кога да се включи този вид медикамент и колко дълго да продължи приемът му.

Антидепресанти

Честата поява на тревожност и депресивни симптоми при пациенти с АН е повод за провеждането на редица проучвания на антидепресанти при тези пациенти. За съжаление, контролираните изпитвания на тези медикаменти са разочароващи, тъй като касаят до намирането на полезни стратегии за лечение на пациентите с поднормено тегло.

Настоящите гайдлайни за лечение не препоръчват използването на антидепресанти като самостоятелна терапия за АН поради ограни-

чената ефикасност^[2]. Употребата на трициклични антидепресанти (ТЦАД) и инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-И) не се препоръчва поради ограничена и неубедителна ефикасност и ниски профили на безопасност^[23].

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин (СИСТ) са обещаващо допълнение към терапията на АН както поради техния антидепресивен ефект, така и поради известната им полза при пациенти с булимия нервоза^[2].

Въпреки това *Attia et al.*^[24] установяват, че флуоксетин в сравнение с плацебо не показва по-добри резултати по отношение на възстановяване на теглото при хоспитализирани пациенти с АН. Обсъждането на това и други неуспешни лекарствени изпитвания, използващи антидепресанти, поражда хипотезата, че хората с поднормено тегло може да имат невротични смущения, които възпрепятстват желаните терапевтични ефекти. Някои изследователи предполагат, че смущенията във функцията на серотонин в централната нервна система могат да бъдат отговорни за незадоволителния терапевтичен отговор при пациенти с тежка АН^[25].

Barbarich et al.^[26] правят опит да добавят триптофан към флуоксетин (20-60 mg) в рандомизирано, плацебо контролирано проучване, заедно с допълнителни витамини, минерали и омега-3 мастни киселини. Изследвани са 26 лица. Авторите не определят значителни промени в намаляването на тегло или психологичните симптоми и в двете проследявани групи.

От друга страна, има положителни резултати за флуоксетин при редовно приемане на рецидив при пациен-

ти с възстановено тегло с АН^[27].

Kaye et al.^[28] провеждат открито проучване, сравняващо флуоксетин и плацебо при пациенти, които са възстановили теглото си след хоспитализация. От 31 жени, приемащи флуоксетин, 29 поддържат тегло над 85% от оптималното телесно тегло при проследяване от 6 до 16 месеца. Същият колектив провежда и двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на пациенти с АН за 1 година след възстановяване на теглото. Изследователите открили, че пациентите, на които е назначен флуоксетин, са значително по-склонни да имат близо до нормалното тегло в края на лечението, отколкото тези, назначени на плацебо. Необходимо е окончателно проучване за изследване на ефекта на флуоксетин върху превенцията на рецидив при пациенти с възстановено тегло^[29,30].

Проведени са ограничени проучвания с миртазапин при възрастни, подложени на възстановяване на теглото, за да се изследва ефектът му върху нивата на кортизола. Предполага се, че хиперкортизолемията, често срещана при пациенти с анорексия, благоприятства намаления прием на храна и поведенческите промени, свързани с АН, вероятно поради индуцираната от глада хиперактивност на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза. Поради антихистаминовия си профил – Миртазапин се счита за медикамент, повлияващ апетита, което е желан ефект при пациенти с анорексия^[31,32].

Schule et al.^[33,34] изследват ефекта на миртазапин върху концентрациите на кортизол в слюнката, индекса на телесна маса и резултатите по скалата за депресия на Хамилтън (HAM-D) при пациенти с анорексия. При пет хоспитализирани жени на

възраст между 20 и 29 години, започнали монотерапия с миртазапин с 3-дневна схема на титриране от 15-45 mg/ден, се отчита значително инхибиране на концентрацията на кортизол в слюнката, незначителни тенденции за повишен ИТМ и статистически значим намален скор в скалата за депресия на Хамилтън (HAM-D).

Има ограничени данни относно ефикасността на сертралин при АН след възстановяване на теглото^[35].

Ефикасността на циталопрам е изследвана в отворено проучване с 6 пациентки с АН, лекувани в продължение на 8 седмици с циталопрам 20 mg/ден и психотерапия. Резултатите обобщават, че медикаментът се понася добре при пациентите и употребата му е свързана с намалено чувство на неудовлетворение от тялото, но не се наблюдават промени в теглото. Недостатък на проучването е малкият брой на пациентите, участващи в него^[36].

Използването на антидепресанти като единствена и самостоятелна терапевтична интервенция за АН не е уместно. Те трябва да се използват само като допълнително средство след стабилизиране на физическото състояние на пациентите. Липсват убедителни доказателства в подкрепа на употребата на СИСТ или миртазапин по време на фазата на остро лечение на АН при лица с поднормено тегло. Клиницистите не трябва да използват антидепресанти по време на хоспитализация, докато пациентите са подложени на първоначално възстановяване на теглото и храненето. Необходима е прецизна клинична преценка при употребата на флуоксетин, циталопрам, сертралин или миртазапин като допълнително лечение към пси-

хотерапията за предотвратяване на рецидив, подобряване на симптомите на депресия и тревожност и обсебивно-компулсивните прояви^[23].

Тимостабилизатори

Намриев валпроат

Данните за употребата на валпроева киселина и нейните соли в лечението на АН са изключително оскъдни. В едно проучване от 2022 г. валпроат в дози 200-500 mg/дневно при двукратен прием се използва като допълнителен медикамент при 14 хоспитализирани пациенти с АН. Индикациите са променливо, лабилно настроение, агресивни прояви и липса на къмплайънс. Резултатите сочат подобрене в таргетираните симптоми при средни нива на плазмените концентрации 66.3 mg/ml и минимални странични ефекти. Въпреки това медикаментът не присъства в препоръките за лечение на АН, основно поради хепатотоксичността му^[37].

Литий

В малко плацебо контролирано кратко проучване се установява, че литият повлиява наддаването на тегло при пациенти с АН^[23]. За потвърждаване на данните е необходимо провеждането на по-продължително контролирано изследване, което включва по-голям брой пациенти, за да се определи ефикасността на медикамента. От друга страна, неблагоприятният профил на странични реакции на лития предполага висок риск при употребата му при пациенти с АН^[38].

Други медикаменти

В опитите за успешно лечение на АН са провеждани изследвания с медикаменти от различни класове.

Цизаприд

Предполага се, че прокинетиците медикаменти като цизаприд биха могли да бъдат полезни при пациенти с АН, при които е доказано забавяне в стомашния мотилитет. При малки рандомизирани проучвания не била установена корелация между изпразването на стомаха и наддаването на тегло. Още повече цизаприд бил асоцииран с удължаване на QT-интервала и повишаване риска от камерни аритмии, което налага изтеглянето му от пазара^[39].

Опиоидни антагонисти

Изследването на опиоидни антагонисти (налексон, налтрексон) в лечението на АН се базира на хипотезата, че хранителните разстройства и разстройствата, свързани с нарушен контрол над импулсите (зависимости) имат общ морфологичен субстрат. В малки отворени проучвания се отчита задоволително постоянно наддаване на тегло, но като цяло липсват убедителни данни за ефективността на тези средства при АН^[40,41].

Тетрахидроканабинол

Тетрахидроканабинолът (ТНС) е изследван поради неговите стимулиращи апетита ефекти. Резултатите от 4-седмично рандомизирано, двойно-сляпо проучване на 11 пациенти с АН, което сравнява пероралния ТНС с диазепам, не показва полза от ТНС върху калорийния прием, дневно то наддаване на тегло или психоло-

гическите симптоми^[42]. Освен това ТНС е свързан с нежелани психични странични ефекти като параноя, нарушения на съня и емоционална лабилност.

Цинк

Дефицитът на цинк се свързва с промяна в апетита, намаляване на теглото, депресия и аменорея. Съществува хипотеза, че дефицитът на цинк, свързан с гладуването, може да допринесе за психопатологията на пациентите с АН. В едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване със 100 mg цинков глюконат или плацебо се дават дневно на 35 жени, хоспитализирани с АН, докато постигнат 10% увеличение на индекса на телесна маса (ИТМ). Установява се, че степента на нарастване на ИТМ в групата с добавки с цинк (n=16) е два пъти по-висока от тази на плацебо групата (n=19) и тази разлика е статистически значима (p=0.03). Употребата на добавки с цинк трябва да се има предвид при лечението на пациенти с АН^[43].

Заклучение

От всичко изложено до тук става ясно, че психофармакологичните медикаменти при лечението на АН са с противоречива ефективност и прилагането им крие висок риск за здравето, особено в острия период на заболяването, когато ефектите от гладуването са най-изявени. Имайки предвид тези противоречия, е уместно да бъдат зададени следните въпроси:

- Кои основни характеристики на АН могат да бъдат податливи на фармакологични интервенции?

- Възможно ли е обесивните и ригидни когнитивни процеси, характерни за това заболяване, да са свързани както със слаб отговор на лекарствата, така и с висока честота на рецидивите?

От проведените изследвания до настоящия момент може да заключим, че най-уместният и ефективен към момента подход при лечението на АН е комбинация от психотерапия и различни фармакологични модалности. Смята се, че ефикасността на тези терапевтични интервенции вероятно е синергична и увеличава шансовете за по-дълга ремисия и пълно възстановяване.

Нашето ограничено разбиране на биологията на АН и взаимовръзката на биологичните и когнитивно-поведенческите нарушения възпрепятства откриването и прилагането на обещаващи фармакологични и психологични интервенции. Допълнителните проучвания върху патогенезата, патоморфологията и лечението на АН са от решаващо значение за напредък в областта и идентифицирането на успешни терапевтични стратегии. ■

Книгопис:

На разположение в редакцията.