

Ocena skuteczności krótkotrwałego leczenia bulimii buspironem i fluoksetyną

Efficacy of buspirone and fluoxetine in short-term treatment of bulimia nervosa

Andrzej R a j e w s k i , Filip R y b a k o w s k i

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Rajewski

Summary

Bulimia nervosa (BN) is a common and disabling psychiatric disorder, which affects mainly young females. The basic therapeutic modalities include pharmacotherapy with selective serotonin reuptake inhibitors, cognitive behavioural therapy and combined treatment.

Aim. This 12-week open label study was performed to assess the efficacy of buspirone – 5-HT_{1A} receptor agonist in the treatment of bulimia, and to compare it with the efficacy of fluoxetine – the standard treatment of BN.

Method. We recruited 57 patients, who were assigned to two treatment groups- fluoxetine (n=35) and buspirone (n=22). At baseline, and after treatment we assessed the serotonin level in serum.

Results. At least 50% reduction in severity of bulimic symptoms was observed in 15/35 (42.9%) patients treated with fluoxetine and in 11/22 (50.0%) patients receiving buspirone. Depressive symptoms (Beck Depression Inventory) decreased significantly in both treatment groups (from 22.8 to 9.6 points in fluoxetine group and from 19.8 to 10.0 in buspirone group; difference between groups- not significant). Side effects, such as headaches and nausea occurred in both groups rarely and did not cause withdrawal from treatment. Statistical trend towards increased serotonin level in serum was observed after treatment with fluoxetine, and was not associated with buspirone administration.

Conclusion. Buspirone may have similar efficacy as fluoxetine in reducing bulimic and depressive symptoms in patients with bulimia, however may not cause significant changes of serotonin level in serum.

Słowa klucze: bulimia, buspiron, fluoksetyna

Key words: bulimia, buspirone, fluoxetine

Wstęp

Zaburzenia odżywiania się stanowią od dwudziestu lat narastający problem kliniczny. W przypadku bulimii ryzyko wystąpienia zaburzeń w ciągu całego życia ocenia się na 1,1 do 4,2% [1]. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia jest uznawane za decydujący czynnik dla dalszego rokowania. Optymalne rozwiązania terapeutyczne są nadal w fazie poszukiwań – dotyczy to zarówno farmakologicznych, jak i pozafarmakologicznych metod leczenia. Na obecnym etapie badań podkreśla się zasadność

kompleksowego podejścia terapeutycznego, łączącego farmakoterapię z psychoterapią opartą na założeniach behawioralno-poznawczych [2, 3].

W etiopatogenezie bulimii istotną rolę odgrywa nieprawidłowa aktywność układu serotonergicznego [4]. Redukcja wiązania serotoniny przez receptory 5HT_{2A} i 1A w korze czołowej została potwierdzona u pacjentek z zaburzeniami kontroli zachowań impulsywnych, w tym także z objawami bulimii [5, 6, 7]. W związku z tym, w farmakoterapii tego schorzenia zastosowanie znalazły leki z grupy selektywnych inhibitorów serotoniny. W badaniach kontrolowanych potwierdzono skuteczność leczenia fluoksetyną [1, 8, 9]. Szereg doniesień potwierdza także możliwość wystąpienia poprawy po innych lekach z tej grupy, takich jak: fluwoksamina, paroksetyna, sertralina [8, 10, 11, 12, 13]. Jednym z leków działających agonistycznie na receptor serotoninowy 1A jest buspiron. Jak dotąd, brak w literaturze przedmiotu doniesień na temat jego potencjalnej skuteczności w zmniejszaniu napadów objadania się w przebiegu zaburzeń odżywiania. Lek ten, ze względu na niewielkie działania uboczne, brak wpływu na funkcje poznawcze, niewywoływanie efektu uzależnienia i wyraźną komponentę przeciwlękową, mógłby stanowić alternatywę w przypadku konieczności długotrwałego leczenia bulimii. W związku z tym w przedstawionej pracy podjęto wstępną próbę oceny jego skuteczności w leczeniu bulimii, w porównaniu z uznanym referencyjnym lekiem – fluoksetyną.

Materiał i metoda

Badaniami objęto 60 osób płci żeńskiej z rozpoznaniem bulimii, typu przeczyszczającego (purging type), diagnozowanych wg kryteriów badawczych DSM-IV, w wieku od 16 do 26 lat (średnia wieku 20,7). Średni czas trwania choroby wynosił 2,7 roku i wahał się pomiędzy 0,5 roku a 9 lat.

Masa ciała wg BMI wynosiła od 16 do 28 pkt, średnia 20,25 pkt.

Pacjentki w sposób losowy podzielone zostały na grupy leczone fluoksetyną (Fluoksetyna f. Anapharm) lub buspironem (Spamilan f. Anapharm). Oceny stanu klinicznego dokonywano przed rozpoczęciem leczenia i po 12 tygodniach podawania leku. Fluoksetynę stosowano w dawce od 20 do 60 mg na dobę (średnio 56 mg) a buspiron w dawce 20–30 mg na dobę (średnio 28 mg).

U wszystkich pacjentek stosowano oddziaływania edukacyjne. Ponadto połowa badanych (po połowie z każdej z grup lekowych) poddana była psychoterapii indywidualnej w ujęciu systemowym wg metody M. Groene [14]. Metoda ta zakłada wyjaśnienie roli objawów bulimii i ich stopniowe przewartościowanie (oparte na zasadzie 10 kroków), a w dalszej kolejności zastąpienie objawów pozytywnymi zachowaniami. Zajęcia te obejmowały w ciągu 12 tygodni 10 sesji indywidualnych.

Obok oceny stanu psychicznego, przed rozpoczęciem leczenia i po 12 tygodniach przeprowadzono badania za pomocą Kwestionariusza Napadowego Jedzenia wg R.C.Hawkins i P.F. Clement (KNJ) oraz Skali Samooceny Depresji Becka.

Poziom serotoniny w surowicy, w pozycji leżącej i po pionizacji, mierzono metodą high performance liquid chromatography – HPLC. Ocena poziomu serotoniny po pionizacji miała na celu uwzględnienie dodatkowego nieswoistego czynnika stymulującego serotoninę w układzie wegetatywnym.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą nieparametrycznych testów istotności różnic Chi², Wilcoxon i Manna–Whitneya.

Badania otrzymały zgodę Komisji Bioetycznej przy AM w Poznaniu

Wyniki badań

Z 60 pacjentek zakwalifikowanych do badania 3 wycofały zgodę. W związku z tym ocena wyników leczenia dotyczy 57 pacjentek. 22 osoby leczone były bupironem, 35 fluoksetyną. Charakterystykę badanych grup zawiera tabela 1.

Tabela 1

Dane pacjentek w zależności od sposobu leczenia (wartości średnie)

	Fluoksetyna n = 35	Bupiron n = 22
Wiek w latach	20,3	21,2
Czas trwania choroby w latach	2,4	2,8
Psychoterapia indywidualna (liczba osób)	17	11
BMI	20,05	20,3

Różnice wieku, czasu trwania choroby i wskaźnika masy ciała nie były statystycznie istotne, można więc przyjąć, że w zakresie tych podstawowych parametrów podgrupy były porównywalne.

Ocena kliniczna efektu leczenia fluoksetyną i bupironem

Wyniki zawiera tabela 2.

Tabela 2

Ocena kliniczna efektu leczenia fluoksetyną i bupironem (wartości średnie)

	Fluoksetyna	Bupiron	różnica F do B
KNJ (przed leczeniem)	20,8	19,6	n.s.
KNJ (po 12 tyg.)	12,0*	10,8*	n.s.
% redukcji objawów	42	45	n.s.
Beck (przed leczeniem)	22,8	19,8	n.s.
Beck (po 12 tygodniach)	9,6*	10,0*	n.s.

KNJ – Kwestionariusz Napadowego Jedzenia, Beck – Skala Depresji Becka

* – $p < 0,01$ test Wilcoxon

n.s. – $p > 0,1$, test Manna–Whitneya

Jak wynika z tabeli, oba leki powodowały podobną istotną statystycznie redukcję objawów bulimii i objawów depresyjnych. W badanych podgrupach nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia objawów bulimii oraz towarzyszących objawów depresyjnych pomiędzy fluoksetyną i buspironem.

Szczegółowa analiza stopnia redukcji objawów bulimii przez oba leki potwierdziła wyniki zawarte w tabeli. Całkowite ustąpienie objawów w przypadku obu leków obserwowano u 3 pacjentek, ponad 75% redukcję objawów – po 12 tygodniach – u 5 pacjentek leczonych buspironem, 7 leczonych fluoksetyną, ponad 50% – u 3 pacjentek leczonych buspironem i 5 fluoksetyną. Efekt gorszy niż 30% ustąpienia objawów obserwowano u 30,2% leczonych fluoksetyną i 28% leczonych buspironem.

Obserwowane objawy uboczne, zarówno po fluoksetynie, jak i buspironie, były niewielkie i ograniczały się do przejściowych bólów głowy w pierwszym tygodniu leczenia oraz sporadycznie występującego uczucia nudności w pierwszych dwóch tygodniach. Objawy te nie wymagały zmniejszenia dawki.

Ocena wpływu psychoterapii na efekt leczenia

Średnie wartości poprawy wg Skali Becka i KNJ w zależności od stosowania lub niestosowania psychoterapii w obu grupach przedstawia tabela 3.

Tabela 3

Psychoterapia a efekt leczenia (wartości średnie)

	KNJ – 0	KNJ –12 tyg.	% red.	Beck – 0	Beck –12 tyg.	% red.
Fluoksetyna + psychoterapia	21,4	11,7*	46%	20,2	9,1*	55%
Fluoksetyna	18,2	11,3*	38,5%	18,8	9,6*	49%
Buspiron + psychoterapia	19,4	10,5*	46%	19,8	8,6*	56%
Buspiron	20,0	11,2*	44%	18,7	9,0*	52%

KNJ – Kwestionariusz Napadowego Jedzenia, Beck – Skala Depresji Becka

* – $p < 0,01$ test Wilcoxona

0 – badanie przed rozpoczęciem leczenia, 12 tyg. – badanie po 12 tygodniach leczenia

Różnice pomiędzy podgrupami leczonymi fluoksetyną z psychoterapią i bez a leczonymi buspironem z psychoterapią i bez psychoterapii były nieistotne statystycznie.

Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnej różnicy w efekcie leczenia w zależności od stosowania psychoterapii indywidualnej. Ocena efektu leczenia psychoterapeutycznego w zależności od dodatkowych uwarunkowań będzie przedmiotem oddzielnego opracowania.

Efekt leczenia a poziom serotoniny w surowicy

Tabela 4 przedstawia poziomy serotoniny w zależności od stosowanego leku.

Tabela 4

Poziom serotoniny w surowicy (ng/ml) u leczonych buspironem i fluoksetyną (wartości średnie)

	Fluoksetyna		Buspiron	
	0	po 12 tyg.	0	po 12 tyg.
Serotonina (w spoczynku)	0,198	0,234 (p<0,3)	0,231	0,210
Serotonina (po pionizacji)	0,335	0,448 (p<0,08)	0,293	0,261

Test Wilcoxon

Uzyskane wyniki wskazują na istnienie tendencji do podwyższenia się poziomu serotoniny po leczeniu fluoksetyną. Leczenie buspironem nie powodowało większych zmian w poziomie serotoniny w surowicy krwi.

Stymulacja układu wegetatywnego przez reakcję ortostatyczną sprawiała, że wartości uzyskane po pionizacji były nieco wyższe niż w spoczynku.

Omówienie

Przedstawione wyniki oceny efektu działania fluoksetyny i buspironu na objawy bulimii, w trakcie 12-tygodniowego leczenia, wskazują, że oba leki powodują podobną redukcję objawów, zarówno tych dotyczących napadowego jedzenia, jak i towarzyszących objawów depresji. Należy podkreślić, że towarzyszące objawy depresji stwierdzone w badaniu klinicznym i za pomocą Skali Becka nie spełniały u żadnej z pacjentek kryteriów pełnego epizodu depresyjnego. Uzyskane wyniki poziomów serotoniny wykazały tendencję wzrostową po leczeniu fluoksetyną. Działanie serotoninergiczne tego leku jest silniejsze niż buspironu, szczególnie w odniesieniu do receptorów 5HT_{2A} [7]. Nieznaczne różnice pomiarów przed pionizacją i po niej wynikają z faktu, że stymulacja układu wegetatywnego powoduje mniejsze zmiany w poziomie serotoniny niż neurotransmiterów, takich jak noradrenalina i dopamina. Te ostatnie nie odgrywają jednak w etiopatogenezie bulimii znaczącej roli [4, 7]. W związku z tym w prezentowanym badaniu nie oznaczano ich poziomu. Badanie poziomu obwodowej serotoniny nie odzwierciedla jednak w pełni zmian dotyczących zawartości tego neuroreceptora w mózgu. Stąd uzyskane wyniki mogą mieć jedynie charakter orientacyjny. Buspiron stosowano w dawce nie przekraczającej 30 mg/dobę, niewykluczone, że stosowanie wyższej dawki mogłoby spotęgować efekt i spowodować wyraźniejszy wzrost poziomu serotoniny w surowicy.

Czas kontrolowanego leczenia farmakologicznego wynosił 12 tygodni. Jest to okres stosunkowo krótki, niewykluczone więc, że stosowanie obydwu leków w okresie dłuższym, np. 6-miesięcznym, pozwoliłoby uzyskać wyraźniejsze zmiany pod postacią wzrostu aktywności serotoninergicznej. Można się także spodziewać, że dłuższy okres leczenia powodowałby lepszy efekt kliniczny.

Obserwowany w powyższym badaniu, porównywalny z działaniem fluoksetyny efekt leczenia buspironem, może wiązać się z silnym działaniem przeciwłękowym tego leku, redukującym pośrednio zachowania impulsywne. Stwierdzona w obu leczonych

grupach wyraźna poprawa nastroju występowała prawdopodobnie także wtórnie do redukcji napadów objadania się.

Zastosowane u połowy pacjentek oddziaływania psychoterapeutyczne wykraczające poza terapię edukacyjną i mające charakter indywidualnej terapii systemowej nie powodowały istotnie lepszej poprawy w sensie redukcji ocenianych objawów. Oddziaływania te miały jednak charakter krótkoterminowy i dlatego nie należy z tego faktu wyciągać wniosków. Skuteczność psychoterapii w badanych grupach chorych będzie przedmiotem oddzielnego opracowania.

Stosunkowo mała grupa pacjentów leczonych buspironem i brak porównania z placebo ogranicza niewątpliwie wnioski co do skuteczności tego leku w leczeniu bulimii. Wydaje się jednak, że może on stanowić cenne uzupełnienie możliwości farmakoterapii tego schorzenia.

W świetle uzyskanych wyników można rozważyć zastosowanie buspironu zarówno w samodzielnym leczeniu objawów bulimii, jak i jako leku potencjalizującego działanie innych metod farmakoterapii.

Wnioski

1. Zastosowanie buspironu w leczeniu bulimii spowodowało istotną redukcję objawów bulimii oraz towarzyszącej depresji, porównywalną z efektem leczenia fluoksetyną.
2. Buspiron i fluoksetyna nie powodowały istotnego wzrostu obwodowego poziomu serotoniny.

Оценка эффективности кратковременного лечения булимии буспираном и флюоксетином

Содержание

Булимия является частым и нарушающим функционирование организма человека психическим заболеванием, появляющимся чаще всего у молодых женщин. К основным методам лечения булимии принадлежит фармакотерапия при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, психотерапия познавательного-поведенческого и сопряженное лечение.

Задание. В течение 12 недель проведено открытое исследование, которое должно было оценить эффективность лечения булимии при помощи буспирона – агониста рецептора серотонина типа 5 – HT_{1A} и сравнение результатов лечения с применением флюоксетина – стандартного способа терапевтического воздействия при лечении булимии.

Методы. В исследовании принимало участие 57 пациенток у которых применено лечение флюоксетином (35 больных) и буспираном (22 больных). Перед началом и после окончания лечения оценены содержания серотонина в сыворотке крови.

Результаты. Почти 50% больных было с редукцией клинических симптомов булимии. У 15/35 (42,9%) пациенток, получающих флюоксетин и у 11/22 (50%) пациенток, леченным буспираном (разница без статистической достоверности). Утяжеление симптомов депрессии (Шкала депрессии Бека) редуцировалось существенным образом в обеих группах с 22,8 до 9,6 пунктов в группе, леченной флюоксетином и с 19,8 до 10,0 пунктов в группе, получавшей буспиран (без статистической достоверности). Побочные симптомы, такие как головные боли и тошнота присутствовали в обеих терапевтических группах довольно редко и не приводили к отставлению лечения.

Выводы. Отмечена тенденция с статистической достоверностью в направлении увеличения концентрации серотонина в сыворотке крови после лечения флюоксетином. С другой стороны не отмечено такого факта в группе больных, леченных буспираном.

Beurteilung der Wirksamkeit der kurzfristigen Behandlung der Bulimie mit Buspiron und Fluoxetin

Zusammenfassung

Bulimie ist eine häufige psychische Störung, die die Funktionsweise beeinträchtigt, und die am häufigsten bei jungen Frauen auftritt. Zu den Grundbehandlungsmethoden zählt man Pharmakotherapie mit selektiven Inhibitoren des Wiederaufnahme von Serotonin, kognitiv - behaviorale Psychotherapie und assoziative Behandlung.

Ziel. Eine 12 Wochen dauernde offene Studie hatte am Ziel die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung der Bulimie mit Buspiron - Agonisten des Serotoninrezeptors vom Typ 5-HT_{1A} und den Vergleich der Ergebnisse mit der Behandlung mit Fluoxetin, einer Standardbehandlung in Bulimie.

Methode. An der Studie nahmen 57 Patientinnen teil, die mit Fluoxetin (n=35) und Buspiron (n=22) behandelt wurden. Vor dem Beginn und nach dem Abschluss der Behandlung wurde der Serotoninspiegel im Blutserum gemessen.

Ergebnisse. Man beobachtete eine mindestens um 50% Verringerung der Intensität der Symptome der Bulimie bei 15/35 (42,9%) Personen, die Fluoxetin einnahmen, und bei 11/22 (50%) Personen, die mit Buspiron behandelt wurden (der Unterschied ist statistisch nicht bedeutend). Die Intensität der Depressionssymptome (Die Skala der Depression von Beck) sank bedeutend in beiden Gruppen (von 22,8 auf 9,6 Items in der Gruppe mit Fluoxetin, und von 19,8 auf 10,0 Items in der Gruppe mit Buspiron; der Unterschied zwischen der Gruppen ist statistisch nicht signifikant). Die Nebenwirkungen, solche wie Kopfschmerzen und Übelkeit traten in beiden therapeutischen Gruppen selten auf und waren keine Ursache für die Unterbrechung der Behandlung. Man beobachtete eine statistische Neigung zur Zunahme der Konzentration von Serotonin im Blutserum nach der Behandlung mit Fluoxetin, dagegen aber wurde das nicht in der Gruppe mit

Schlussfolgerungen. Buspiron beobachtet. Buspiron kann eine vergleichbare mit Fluoxetin Senkung der Intensität der bulimischen und depressiven Symptome bei Patientinnen mit Bulimie verursachen und verursacht gleichzeitig keine bedeutenden Veränderungen im Serotoninspiegel im Blutserum.

L'efficacité de buspirone et de fluoxétine au cours de la courte thérapie de la boulimie nerveuse

Résumé

La boulimie c'est un trouble psychique très fréquent surtout chez les femmes jeunes. Sa thérapie de base contient la thérapie des inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, la psychothérapie cognitive- comportementale et la thérapie combinée.

Objectif. L'analyse de la thérapie de 12 semaines vise à estimer l'efficacité du traitement de buspirone – antagoniste du récepteur de sérotonine du type 5-HT_{1A} et à comparer ces résultats avec ceux du traitement de fluoxétine – thérapie standardisée de la boulimie.

Méthode. L'analyse embrasse les cas de 57 patientes dont 35 suivent la thérapie de fluoxétine et 22 – de buspirone. Avant et après ces thérapies on examine aussi le niveau de sérotonine dans le sérum.

Résultats. On observe la diminution (50%) des symptômes de la boulimie chez 42,9% de patientes (15 personnes de 35) suivant la thérapie de fluoxétine et chez 50% de patientes (11

personnes de 22) suivant la thérapie de buspirone, donc il n'y a pas de différence statistique valable. L'intensité des symptômes dépressifs (Beck Depression Inventory) diminue aussi – dans le groupe de fluoxétine: de 22.8 points jusqu'à 9.6, dans le groupe de buspirone: de 19.8 points jusqu'à 10.0. Les symptômes défavorables tels que: maux de tête, nausée sont observés rarement dans les deux groupes et ils ne causent pas de fin de la thérapie. On note le trend statistique qui démontre l'augmentation de la concentration de la sérotonine dans le sérum pendant la thérapie de fluoxétine et on ne l'observe point pendant la thérapie de buspirone.

Conclusions. Cette thérapie de buspirone a donc le même effet thérapeutique que celle de fluoxétine sans augmenter le niveau de la sérotonine dans le sérum.

Piśmiennictwo

1. Rajewski A. *Zaburzenia odżywiania*. W: *Psychiatria dzieci i młodzieży* (red. I. Namysłowska). Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004, 247–265.
2. Agras WS, Crow SJ, Halmi KA, Mitchell JE, Wilson GT, Kraemer HC. *Outcome predictors for the cognitive behavior treatment of bulimia nervosa*. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1302–1308.
3. Bacaltchuk J, Trefiglio RP, Oliveira IR. *Combination of antidepressants and psychotherapy for bulimia nervosa: a systematic review*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000; 101: 256–264.
4. Halmi KA. *Physiology of anorexia and bulimia nervosa*. W: Fairburn CHG, red. *Eating disorder and obesity*. New York, London: The Guilford Press; 2002, s. 267–272.
5. Blundell JE. *A psychobiological system approach to appetite and weight control*. W: Fairburn CHG, red. *Eating disorder and obesity*. New York, London: The Guilford Press, 2002, s. 43–49.
6. Halmi KA. *Eating disorder*. W: Sadock BJ, red. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott, Williams; 2000.
7. Kay WH, Strober M, Klump KL. *Neurobiology of eating disorders*. W: Martin A, red. *Pediatric psychopharmacology*. Oxford University Press; 2003.
8. Kotler LA, Devlin MJ, Walsh BT. *Eating disorders and related disturbances*. W: Kutscher S, red. *Practical child and adolescent psychopharmacology*. Cambridge Univ. Press; 2002, s. 410–431.
9. Walsh BT, Agras WS, Devlin MJ. *Fluoxetine for bulimia nervosa following poor response to psychotherapy*. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1332–1334.
10. Keel PM, Mitchell JE, Miller KB, Davis TL, Drow SJ. *Long-term outcome of bulimia nervosa*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56: 63–69.
11. Walsh BT. *Pharmacological treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa*. W: Fairburn CHG, red. *Eating disorder and obesity*. New York, London: The Guilford Press; 2002, s. 325–330.
12. *Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group*. *Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa: a multicenter, placebo-controlled, double-blind trial*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49: 139–147.
13. Halmi KA. *Eating disorders*. W: Martin A, Scahill L, Charney DS, Leckman JF, red. *Pediatric psychopharmacology*. Oxford University Press; 2003.
14. Groene M. *Bulimia. Ein systemischer Ansatz zur Beschreibung und Behandlung der Bulimie*. Heidelberg: AUER; 2000.

Otrzymano: 23.08.2004

Zrecenzowano: 18.10.2004

Przyjęto do druku: 6.06.2005

Adres: Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży AM
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33