

Interesting Topic

เรื่อง **Review of the drug treatment of binge eating disorder**

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

วันอังคารที่ 13 กรกฎาคม พ.ศ. 2547 เวลา 13.30 – 15.00 น.

ผศ.นพ.สุรัชย์ เกื้อศิริกุล

ประธาน

นพ.โยธิน วิเศษฐวิชัย

ผู้นำเสนอ

Definition

Binge eating disorder เป็นโรคที่มีการรับประทานอาหารเป็นปริมาณมากๆ ผิดปกติ ซ้ำๆ หลายครั้งโดยควบคุมไม่ได้ และปราศจากการใช้พฤติกรรมลดน้ำหนักทดแทน (เช่น ล้วงคอ อดอาหาร ใช้จ่าย ยาระบาย ยาลดความอ้วน และ ออกกำลังกายอย่างหนัก) ดังที่พบในโรค bulimia nervosa หรือ anorexia nervosa มีการรายงานถึงความจำเป็นในการวินิจฉัยครั้งแรก เมื่อปี 1991 โดย Spitzer et al. (1) ให้เหตุผลว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับความทุกข์ทรมานจากภาวะ binge eating แต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยเป็น bulimia nervosa ได้ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ได้รับการวินิจฉัย และไม่มีการวางแผนแนวทางการรักษาที่เหมาะสม

Prevalence

Prevalence ของ binge eating disorder รายงานการศึกษาครั้งแรก Spitzer et al. พบ 3.3% ในประชากรทั่วไป และ 2% จากการศึกษาครั้งต่อมา (2,3) สำหรับรายงานของ Hoek et al. พบอย่างน้อย 1% ชายเท่ากับหญิง จากการศึกษาในประเทศออสเตรเลีย (4) โดยมักพบร่วมกับภาวะน้ำหนักเกิน (over weight) และภาวะอ้วน (obesity) โรคนี้จัดอยู่ในกลุ่ม eating disorder NOS ของ DSM IV โดยไม่ได้มี formal diagnostic criteria มีแต่เพียง research criteria อยู่ใน appendix B ผู้ป่วยโรคนี้พบได้ส่วนใหญ่ในผู้ที่เข้าโปรแกรมลดน้ำหนัก 8-19% เนื่องจากจะมาด้วยปัญหาหลักคือ binge eating behavior ร่วมกับ obesity

โรคนี้พบร่วมกับโรคทางจิตเวชอื่นๆ ได้บ่อย เช่น ผู้ป่วย mood disorder และผู้ป่วยที่ได้รับ psychotropic drug บางชนิด เช่น antipsychotic drug ทำให้มีความจำเป็นที่จิตแพทย์ควรตระหนักอาการของโรค และให้การซักประวัติครอบคลุมในประเด็นนี้ด้วย

Clinical characteristic

ผู้ป่วยจะมาด้วยพฤติกรรมกินอาหารปริมาณมากโดยที่ไม่หิว ส่วนใหญ่มีความยากลำบากในการรับสัมผัสว่าตนหิวหรืออิ่มแล้ว เป็นผลให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยมักจะอ้วนก่อนวัยอันควร โดยพบว่าน้ำหนักในช่วงที่คงที่แล้วของผู้ป่วย binge eating อ้วนกว่าในคนอ้วนปกติที่ไม่มี binge eating behavior (5) ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยกินอาหารที่ให้พลังงานรวมทั้งวันมากกว่าคนอ้วน

ปกติที่ไม่มี binge eating behavior (24) นอกจากนี้ผู้ป่วยมักไวต่อความรู้สึกด้านลบจากคนรอบข้าง ต่อพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตน (23) ผู้ป่วยมีความแม่นยำในการตรวจสอบน้ำหนักตนเองตลอดเวลาโดยสามารถบอกได้แม้ว่าเครื่องชั่งมีความผิดพลาดจากที่เคยชั่ง น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นมากเป็นผลให้ ผู้ป่วยต้องเสียเวลามากมายในการลดน้ำหนัก และการลด น้ำหนักโดยผู้ป่วยเองมักไม่ค่อยได้ผล (22) สำหรับอาการอื่นๆที่พบในผู้ป่วย binge eating disorder ดังแสดงด้านล่าง

- ผู้ป่วยมักรู้สึกเหนื่อย หรือ รังเกียจตนเองหลังจากรับประทานอาหารปริมาณมาก
- อารมณ์ซึมเศร้าหรือวิตกกังวล
- รับประทานอาหารมากจนถึงจุดที่ไม่สบายตัว หรือ รู้สึกทรมาน
- รับประทานอาหารต่อไปเรื่อยๆโดยไม่อาจหยุดได้
- มีความรู้สึกที่ไม่อาจควบคุมการรับประทานอาหารได้
- รับประทานอาหารในช่วงกลางดึก
- มีการซ่อนอาหารไว้รอบบ้าน เพื่อเตรียมตัวที่จะ binge eating
- น้ำหนักตัวขึ้นลงไม่คงที่
- มีความลำบากใจ และ พยายามหลีกเลี่ยงการมีเพศสัมพันธ์
- มีลักษณะของความมั่นใจที่ลดลงผิดปกติ

เกณฑ์การวินิจฉัยตาม DSM-IV research criteria ดังแสดงไว้ในภาคผนวก

Etiology

1-Biological factor

-Serotonin

พบ 5HT_{2C} receptor และ Serotonin transporter ลดลงในผู้ป่วย binge eating disorder ซึ่งเป็นผลให้เกิดความรู้สึกอยากอาหารมากขึ้น (7)

-Kainate/AMPA glutamate receptor

มีรายงานพบว่า การให้ Kainate/AMPA glutamate agonist ส่งผลให้เกิดการบริโภคอาหารมากขึ้นในหนูทดลอง

-Genetic

พบการ mutation ของ melanocortin 4 receptor gene เป็นผลให้เกิด binge eating ได้ในหนู mice และ พบการเปลี่ยนแปลงของ SLC6A4 gene ที่ส่งผลให้ serotonin transporter ลดลง (7)

2-Psychological factor

-Patient characteristics พบลักษณะ low self esteem, depression และ poor judgment (17) ได้บ่อยในผู้ป่วย binge-eating disorder ซึ่งเป็นผลให้ poor self

image กังวลมากเกี่ยวกับรูปร่างของตน แต่ไม่อาจควบคุมการกินที่ผิดปกติได้ ซึ่งพบความรุนแรงของ psychopathology ส่วนตัวขึ้นกับความรุนแรงของ binge-eating แต่ไม่ได้ขึ้นกับความอ้วน (25) แสดงให้เห็นว่า psychopathology มีส่วนกระตุ้นให้เกิดอาการ

-Family characteristics พบอัตราการเกิดโรคนี้สูงขึ้นในครอบครัวที่ขาดการสนับสนุน ดูแลเอาใจใส่กันและกัน และ แสดงออกถึงอารมณ์และความรัก มากกว่าอีกกลุ่มที่ไม่มีปัญหาครอบครัว (21)

Medical Complications of Binge-eating Disorder

- Obesity ผู้ป่วย binge-eating disorder เกือบทุกคน พบภาวะ obesity และ ผู้ป่วย obesity 30% พบภาวะ binge-eating disorder ร่วมด้วย
- Diabetes พบผู้ป่วย binge-eating disorder 10% ใน type II diabetes mellitus (18)
- Osteoarthritis
- High blood pressure and cholesterol
- Chronic kidney problems/failure
- Menstrual Irregularities
- Suicidal thoughts and attempts
- Coronary disease

Management

Medication treatment

1-SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor)

จากการศึกษาที่พบว่า serotonin system มีผลต่ออาการ binge eating เป็นผลให้มีการนำ serotonergic agent มาใช้ในการลด binge eating frequency ร่วมกับมีรายงานสนับสนุน พบว่า การเพิ่มปริมาณของ serotonin ใน synapse บริเวณ 5HT 2C มีผลลดการบริโภคอาหารในสัตว์ทดลองได้ จึงมีการนำยาในกลุ่มนี้มาใช้ในการลดภาวะ binge eating ผลพบว่ายาในกลุ่มนี้ ได้แก่ fluoxetine, fluvoxamine, sertraline และ citalopram สามารถลดความถี่ของ binge eating และลดน้ำหนักได้เล็กน้อย (19)

-Fluvoxamine มีการศึกษาในผู้ป่วย binge-eating disorder 85 คน 42 คนได้รับ fluvoxamine อีก 43 คนได้รับ placebo โดยให้ขนาดยา 50-300 mg เป็นเวลา 9 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับ placebo พบมีการลดลงของ binge-eating episodes และ BMI เหนือกว่า placebo แต่ไม่มีความแตกต่างในเรื่องการลดอาการซึมเศร้า (9)

-Fluoxetine มีการศึกษาแบบ double-blind, flexible-dose study ในผู้ป่วย binge-eating disorder 60 คน โดย 30 คนได้รับ fluoxetine 20 ถึง 80 mg ต่อวัน อีก 30 คนได้รับ placebo เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จากนั้นให้ติดตาม body mass index, weight, Clinical Global Impressions-Severity of Illness score, Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) score และ HAM-D scores อย่างมีนัยสำคัญ (10)

-Sertraline มีการศึกษาแบบ double-blind flexible-dose study ในผู้ป่วย Binge-eating disorder 34 คนเป็นเวลา 6 สัปดาห์ 18 คนได้รับ sertraline 50-200 mg ต่อวัน อีก 16 คนได้รับ placebo ผลพบมีการลดลงของ binge eating frequency, body mass index, severity of illness อย่างมีนัยสำคัญ (11)

-Citalopram มีการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่วินิจฉัย binge-eating disorder 38 คน แบบ randomized double-blind, flexible-dose study โดยครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยได้รับ citalopram 20-60 mg ต่อวัน อีกครึ่งหนึ่งได้รับ placebo เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ผลพบมีการลดลงของ binge eating frequency, binge days, weight, body mass index, severity of illness, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Modified for binge eating (YBOCS-BE) และ HAM-D score อย่างมีนัยสำคัญ (12)

อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการลดภาวะ Binge-eating disorder ที่พบยังคงเป็นในช่วงสั้นๆ ไม่มีข้อมูลสนับสนุนในระยะยาว และกลไกในการออกฤทธิ์ยังคงไม่ชัดเจน จนไม่อาจบ่งชี้ชัดในการรักษาได้

2-Tricyclic antidepressant

-Desipramine มีรายงานว่าลด binge eating episode และเพิ่มความสามารถในการควบคุมอาหารของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วยหญิง nonpurging bulimia 23 คนที่ได้รับ desipramine ขนาดเฉลี่ย 188 mg ต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (14)

-Imipramine จากการศึกษาโดยให้ขนาด 200 mg เปรียบเทียบกับ placebo ผลพบมีการลดลงของ binge eating frequency และ duration ในผู้ป่วยอ้วนที่มีภาวะ binge-eating disorder

3-Venlafaxine hydrochloride

เป็นยาในกลุ่ม serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor มีการศึกษาในผู้ป่วยนอก 35 คน ที่มีภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกินร่วมกับ Binge-eating disorder โดยผู้ป่วยจะได้รับ venlafaxine ขนาดเฉลี่ย 222 +/- 63 mg ต่อวัน (อยู่ในช่วง 75-300 mg ต่อวัน) ระยะเวลาเฉลี่ย 120 วัน (ในช่วง 28-300 วัน) พบถึง 88% ที่มีการลดลงของ Binge-eating episodes และผู้ป่วยทั้งหมดทนผลข้างเคียงได้ดี พบว่ามีความดันโลหิตสูงขึ้นแบบไม่มี

นัยสำคัญ 17% (8) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาจากประวัติย้อนหลัง ดังนั้นอาจต้องรอการศึกษาแบบควบคุมต่อไป

4-Anticonvulsant

-Topiramate คุณสมบัติเดิมเป็นยากันชัก ออกฤทธิ์โดยการปรับเปลี่ยน voltage ที่ sodium และ calcium channel กระตุ้น GABA และ ยับยั้ง kainate/AMPA glutamate receptor เป็นผลให้ลดการบริโภคอาหารลงได้ โดยมีการศึกษาแบบ randomized, placebo-controlled trial เปรียบเทียบกับ placebo ในผู้ป่วยอ้วนที่มีภาวะ binge eating 61 คน พบว่า topiramate ขนาด flexible-dose 25-600 mg ต่อวัน สามารถลดภาวะ binge eating ได้เห็นอกว่า placebo (93% topiramate, 46% placebo) อย่างมีนัยสำคัญ (20)

- **Zonisamide** เป็น novel antiepileptic drug ที่มีผลในการลดน้ำหนัก มีการศึกษาแบบ open-label, prospective, 12 สัปดาห์, flexible dose (100-600 mg ต่อวัน) ในผู้ป่วย binge-eating disorder 15 คน ผลพบผู้ป่วย 8 คนที่อยู่จนสิ้นสุดการศึกษา 12 สัปดาห์มีการลดลงของ binge eating episode, binge day, BMI, weight, CGI-S scores, YBOCS-BE total scores, Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ) hunger และ disinhibition scores อย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วย 7 คนที่ออกจากการศึกษาไปเนื่องจาก ทนผลข้างเคียงไม่ไหว 4 คน นอกจากนั้นเป็นผลจากความรับผิดชอบของผู้ป่วย 1 คน และความผิดพลาดของการติดตาม 2 คน (13)

5-Appetite suppressant

-Sibutramine เป็นยากลุ่ม serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor เช่นเดียวกับ venlafaxine ได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐ ในการรักษาโรคอ้วน มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนัก ทั้งระยะสั้น และ ระยะยาว (16) โดยออกฤทธิ์ในการลดความอยากอาหาร และกระตุ้นการเผาผลาญพลังงาน มีการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled โดยให้ขนาด sibutramine 15 mg ต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยอ้วน 30 ราย และอีก 30 รายได้รับ placebo ผลพบว่า sibutramine สามารถลด binge eating scale และ Beck Depression Inventory scores ได้อย่างมีนัยสำคัญ และยังพบว่าสามารถลดภาวะอ้วนที่สัมพันธ์กับ depression ได้ (6)

-D-fenfluramine ออกฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่งของ serotonin จาก presynaptic neuron มีประสิทธิภาพในการลดความหิวหรืออยากอาหาร พฤติกรรมการกินอาหารแบบยับยั้งไม่ได้ ถูกรายงานครั้งแรกไว้โดย Stunkard et al เมื่อปี 1996 ว่าลดน้ำหนักได้อย่างมีนัยสำคัญในช่วง 4 เดือนแรกของการใช้ แต่พบว่าไม่มีประโยชน์ในการใช้ระยะยาวหลังจาก 4 เดือน ปัจจุบันทาง FDA ห้ามจำหน่ายตั้งแต่ปี 1997 เนื่องจาก พบว่ามีผลให้เกิด valvular heart disease (15)

6-Opiate antagonist

-**Naltrexone** เป็นยากลุ่ม opiate antagonist ที่มีรายงานถึงการลดความถี่ของ binge eating จากการใช้ร่วมกับ fluoxetine (16)

Psychological treatment

พบว่าการรักษาทางจิตใจมีประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียง หรือเหนือกว่าการใช้ยา ดังนั้น การรักษาควบคู่ไปกับการใช้ยา น่าจะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาดีขึ้น

-**Cognitive behavioral therapy** เป็นการรักษาโดยปรับเปลี่ยนที่แนวคิด และ พฤติกรรมการกินโดยมีเป้าหมายที่การลดความถี่ของ binge eating ลดการกินอาหารที่พลังงานสูง รวมถึงการมองภาพลักษณ์ตนเอง (self image) ของผู้ป่วยให้ดีขึ้น มีขั้นตอนหลักอยู่ 3 ขั้นตอน

- 1-พยายามให้ผู้ป่วยเข้าใจเหตุผลของการทำ cognitive behavioral therapy
- 2-ลดการกิน binge eating ให้เป็นการกินปกติ โดยอาศัยความตระหนักในรูปร่าง และน้ำหนักของผู้ป่วย ร่วมกับการปรับเปลี่ยน cognitive distortion ที่มี
- 3-ทำให้อาการที่คงที่ของผู้ป่วยคงอยู่เป็นระยะเวลานาน

-**Individual psychotherapy** โดยใช้การรักษาแบบ psycho-dynamically oriented ที่จัดการกับปัญหาเกี่ยวกับสภาพจิตใจขณะนั้นเช่นภาวะซึมเศร้า และ ความขัดแย้งในจิตใจของผู้ป่วย รวมถึงความขัดแย้งของผู้ป่วยเองกับสิ่งแวดล้อม โดยทั่วไปจะทำไปพร้อมกับ cognitive behavioral therapy

ภาคผนวก

DSM IV-TR research criteria for binge eating disorder

A-Recurrent episodes of binge eating are characterized by BOTH of the following:

- 1.Eating in a discrete amount of time (within a 2 hour period), an amount that is definitely larger than most people would eat during a similar time period.
- 2.Sense of lack of control over eating during an episode.

B-Binge eating episodes are associated with three (or more) of the following:

- 1.Eating much more rapidly than normal.
- 2.Eating until uncomfortably full.
- 3 Eating large amounts of food when not hungry.
4. Eating alone because of being embarrassed by how much one is eating.
- 5 Feeling disgust with oneself, depressed, or guilty after overeating.

C-Marked distress regarding binge eating is present.

D-The binge eating occurs, on average, at least 2 days a week for 6 months.

E-The binge eating is not associated with the regular use of inappropriate compensatory behaviors (e.g.

purging, fasting, compulsive exercising).

Reference

1. Spitzer RL, Devlin M, Walsh BT, Hasin D, Wing R, Marcus MD, Stunkard A, Wadden T, Yanovski S, Agras WS, Mitchell J, Nonas C. binge eating disorder: to be or not to be in DSM-IV. *Int J Eating Disord* 1991; 10: 627-629.
2. Spitzer RL, Devlin M, Walsh BT, Hasin D, Wing R, Marcus MD, Stunkard A, Wadden T, Yanovski S, Agras WS, Mitchell J, Nonas C. binge eating disorder: a multisite field trial of the diagnostic criteria. *Int J Eating Disord* 1992; 11: 191-203.
3. Spitzer RL, Yanovski SZ, Wadden T, Wing R. binge eating disorder: its further validation in a multisite study. *Int J Eating Disord* 1993; 13: 137-153.
4. Hoek HW, van Hoeken D:Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2003 Dec;34(4):383-96.
5. Yanovski SZ, Yanovski MD:Obesity. *N Engl J Med*.2002;346:591-602.
6. Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, Zanella MT, Coutinho W: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Arch Gen Psychiatry*.2003 Nov;60(11):1109-16.

7. Gorwood P: Eating disorders, serotonin transporter polymorphisms and potential treatment response. *Am J Pharmacogenomics*. 2004;4(1):9-17.
8. Malhotra S, King KH, Welge JA, Brusman-Lovins L, McElroy SL: Venlafaxine treatment of binge-eating disorder associated with obesity: a series of 35 patients. *J Clin Psychiatry*. 2002 Sep;63(9):802-6.
- 9-Hudson JI, McElroy SL, Raymond NC: Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder: a multicenter placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Psychiatry*. 1998 Dec;155(12):1756-62.
- 10-Arnold LM, McElroy SL, Hudson JI: A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Nov;63(11):1028-33.
- 11-McElroy SL, Casuto LS, Nelson EB: Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry*. 2000 Jun;157(6):1004-6.
- 12-McElroy SL, Hudson JI, Malhotra S: Citalopram in the treatment of binge-eating disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jul;64(7):807-13.
- 13-McElroy SL, Kotwal R, Hudson JI: Zonisamide in the treatment of binge-eating disorder: an open-label, prospective trial. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jan;65(1):50-6.
- 14-McCann UD, et al.: Successful treatment of nonpurging bulimia nervosa with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 1990 Nov;147(11):1509-13.
- 15-Scheen AJ, Lefebvre PJ: Pharmacological treatment of obesity: present status. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999 Feb;23 Suppl 1:47-53.
- 16-Neumeister A, Winkler A, Wober-Bingol C: Addition of naltrexone to fluoxetine in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry*. 1999 May;156(5):797.
- 17- Telch CF, Stice E. Psychiatric comorbidity in women with binge eating disorder: prevalence rates from a non-treatment-seeking sample. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66: 768-776.
- 18- Herpertz S, Albus C, Lichtblau K, Kohle K, Mann K. Relationship of weight and eating disorders in type 2 diabetic patients: a multicenter study. *Int J Eating Disord* 2000; 28: 68-77.
- 19- Appolinarion JC, McElroy SL: Pharmacological approaches in the treatment of binge eating disorder. *Curr Drug Targets*. 2004 Apr;5(3):301-7.
- 20- McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE Jr, Rosenthal NR, Karim MR, Kamin M, Hudson JI: Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):255-61.

- 21-Hodges EL, Cochrane CE, Brewerton TD. Family characteristics of binge-eating disorder patients. *Int J Eating Disord* 1998; 23: 145-151.
- 22-Howard CE, Porzelius LK. The role of dieting in binge eating disorder: etiology and treatment implications. *Clin Psychol Rev* 1999; 19: 25-44.
- 23-Mussell MP, Mitchell JE, de Zwaan M, Crosby RD, Seim HC, Crow SJ. Clinical characteristics associated with binge eating in obese females: a descriptive study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 324-331.
- 24-Yanovski S, Leet M, Yanovski JA, Flood M, Gold PW, Kissileff HR, Walsh BT. Food selection and intake of obese women with binge-eating disorder. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 975-980.
- 25-Hay P, Fairburn C. The validity of the DSM-IV scheme for classifying bulimic eating disorders. *Int J Eating Disord* 1998; 23: 7-15.