



Anna Mosiołek
Adiunkt Kliniki
Psychiatrii WUM, Lekarz
Naczelny i Ordynator
Mazowieckiego
Specjalistycznego
Centrum Zdrowia
im. prof. Jana
Mazurkiewicza.
W badaniach
skoncentrowana
na problemach
farmakoterapii
przewlekłych psychoz
oraz implementacji
metod poprawy
funkcjonowania
poznawczego. Hobby:
przetargi unijne.

Leczenie pogranicznych zaburzeń osobowości. Część I: farmakoterapia

Treatment of borderline personality disorder. Part I: pharmacotherapy

Anna Mosiołek, Tytus Koweszko

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza

STRESZCZENIE

Coraz większa liczba pacjentów ma rozpoznawane pograniczne zaburzenie osobowości. Zwykle ta grupa stanowi poważne wyzwanie dla całego zespołu terapeutycznego, szczególnie w sytuacji braku oczywistego standardu leczenia biologicznego. Jedynie leczenie za pomocą olanzapiny przeszło częściowo próbę w randomizowanym badaniu klinicznym. Niektóre spośród innych leków, zarówno neuroleptyków, jak i leków przeciwdepresyjnych, redukują ciężkość objawów niestabilności afektywnej i impulsywności w przebiegu osobowości pogranicznej.

Słowa kluczowe: pograniczne zaburzenie osobowości, leczenie biologiczne

ABSTRACT

More and more patients are diagnosed as the borderline personality disorder (BPD). Usually, this group of people challenges seriously the whole staff, especially with no obvious standard of biological treatment. Olanzapine treatment is the only biological treatment that partially proved its effectiveness in randomized clinical trial. Some other drugs, both antipsychotics and antidepressants, may reduce the severity of symptoms of affective instability and impulsivity of BPD.

Key words: borderline personality disorder, biological treatment

NAJWAŻNIEJSZE

Żaden lek nie został dotychczas zarejestrowany w leczeniu pogranicznych zaburzeń osobowości.

HIGHLIGHTS

No medicine has been registered so far for the treatment of borderline personality disorder.

WSTĘP

Zaburzenia pograniczne rozwijają się stopniowo w okresie adoleseencji oraz we wczesnym wieku dorosłym i są nasilone do ok. 30.–40. r.ż. Następnie obraz kliniczny się zmienia, stabilizuje, staje się mniej specyficzny, z wyeksponowaniem np. cech depresyjnych, histrionicznych lub narcystycznych. Rozpoznanie osobowości pogranicznej (BPD, *borderline personality disorder*) dotyczy ok. 2% osób, cztery razy częściej kobiet niż mężczyzn. BPD charakteryzuje się występowaniem ciężkich zaburzeń funkcjonowania, wysokim ryzykiem samobójstwa z powodu nasilonej impulsywności, samookaleczeniami i przyjmowaniem substancji psychoaktywnych. Ponadto charakterystyczne jest współwystępowanie objawów afektywnych oraz częste korzystanie ze świadczeń leczniczych.

Pojęcie *pogranicza* zostało wprowadzone w 1938 r. przez psychoanalitka Adolfa Sterna i początkowo było używane w różnych kontekstach psychopatologicznych. W definicji tego rozpoznania mieściły się zaburzenia, które nie spełniały w całości kryteriów psychozy, afektu czy nerwicy [1]. Ze względu na mało precyzyjną kwalifikację zaburzenia podjęto próbę wyodrębnienia cech wspólnych dla pojęcia *borderline*. Uznano za nie: brak wyraźnych objawów psychotycznych, złe funkcjonowanie społeczne, chwiejność emocjonalną, impulsywność oraz zaburzone relacje interpersonalne. Obecnie termin *borderline* występuje zarówno w ICD-10, jak i w DSM-5, choć obie klasyfikacje interpretują go nieco inaczej. ICD-10 włączyło pogranicze do spektrum zaburzeń osobowości chwiejnej emocjonalnie, natomiast amerykańska DSM umieszcza BPD w grupie B, czyli tzw. osobowości dramatycznych, łącznie z osobowością narcystyczną, histrioniczną i antysocjalną [2–4].

Obecnie najczęściej stosowane podziały dzielą objawy występujące w pograniczu na związane z emocjami oraz związane z zaburzeniami zachowania. Zaburzenia emocjonalne dotyczą trudności w kontrolowaniu emocji, chwiejności afektywnej, często intensywnego i niekontrolowanego przeżywania uczucia złości. Objawy związane z zachowaniem połączone są z występowaniem zachowań agresywnych, autoagresywnych i impulsywnych, podejmowaniem prób samobójczych, kompulsywnym jedzeniem, hazardem, wchodzeniem w ryzykowne, niestabilne bądź intensywne relacje, przyjmowaniem substancji psychoaktywnych bądź leków mających na celu redukcję uczucia napięcia i zniesienie pustki emocjonalnej. Zaburzenia tożsamości w BPD obejmują zaburzenia długoterminowych celów, potrzeb, relacji – w tym przyjaźni, własnego wizerunku, orientacji seksualnej oraz tzw. wartości wyższych. W przebiegu zaburzeń pogranicznych mogą się pojawiać również przejściowe, związane ze stresem, objawy dezorganizacji psychotycznej, epizody quasi-psychotyczne, zaburzenia nastroju oraz ciężkie objawy dysocjacyjne.

Postrzeganie przez osoby z osobowością pograniczną wszyściego w kategoriach dobra i zła (biało-czarne widzenie rzeczywistości), brak poczucia ciągłości, obawa przed odrzuceniem, myślenie magiczne i projekcja to według Kernberga [5] konsekwencją rozszczepienia osobowościowego związanego z występowaniem prymitywnych mechanizmów obronnych. Dlatego też podkreśla on konieczność wprowadzenia jasnej i przejrzystej struktury leczenia, gdyż pacjenci z tej grupy mają tendencję do łamania zasad i odchodzenia od ustalonego kontraktu [6]. Podstawowym celem leczenia osób z BPD jest poprawa funkcjonowania, rozumiana jako ustąpienie aktów autoagresji, w tym podejmowania prób samobójczych. Ostatnie wyniki badań przyczyniły się do lepszego zrozumienia i leczenia pogranicznych zaburzeń osobowości. Znaczna część pacjentów z zaburzeniami osobowości *borderline* jest leczona farmakologicznie, jednak mimo że ostatnie wyniki badań przyczyniły się do lepszego zrozumienia i leczenia tej grupy osób, to są one niejednoznaczne pod względem użyteczności takiego leczenia. Celem przeglądu jest omówienie danych i opinii z badań klinicznych oraz metaanaliz dotyczących skuteczności i tolerancji leków w leczeniu zaburzeń osobowości *borderline*.

LECZENIE PRZECIWDEPRESYJNE W ZABURZENIACH BORDERLINE

Występowanie epizodów zaburzeń nastroju, głównie o typie epizodów depresyjnych oraz długotrwanie utrzymujących się objawów dystymicznych w BPD, skłoniło klinicystów do badań nad rodzinnym występowaniem obu zaburzeń. Akiskal i wsp. [7] w swojej pracy (N100) wykazali, że 66% pacjentów z rozpoznaniem osobowości *borderline* spełnia kryteria zaburzeń afektywnych, głównie o typie epizodów depresyjnych, dystymii, cyklotymii oraz ChAD typu II, 16% spełnia definicję zaburzeń schizotypowych, 18% zaburzeń somatyzacyjnych, agorafobii bądź napadów lęku panicznego oraz ADHD, co według Akiskala zalicza je do szeroko rozumianego spektrum ChAD [8]. Za umiejscowieniem zaburzeń *borderline* w spektrum afektywnym przemawiałaby również częstość podejmowanych prób suicydalnych przez osoby z BPD – 72,6% pacjentów podejmuje próbę samobójczą (śr. 3,39) [9]. W praktyce klinicznej oznacza to, że często niezbędne okazuje się włączenie leczenia przeciwdepresyjnego, jednak doniesienia na temat skuteczności poszczególnych grup leków pozostają ciągle niejednoznaczne.

U ponad 50% leczonych pacjentów z BPD stosowano terapię skojarzoną ukierunkowaną głównie na redukcję objawową [10]. Najczęściej stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi były leki z grupy SSRI i NASSA; na temat ich skuteczności istnieje najwięcej doniesień. Aktualnie lekami przeciwdepresyjnymi zalecanymi jako leczenie pierwszego rzutu w zaburzeniach *borderline*, szczególnie przy znacznie nasilonej chwiejności emocjonalnej, agresji oraz problemach z kontrolą impulsyw-

ności, są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny [11, 12]. Zalecenie to jest oparte na pozytywnych wynikach uzyskanych w co najmniej 10 otwartych badaniach z użyciem leków z grupy SSRI u pacjentów z BPD. Wyniki tych prób pozostają jednak niejednoznaczne z powodu dużej reakcji na placebo.

Większość kontrolowanych, randomizowanych badań dotyczyła stosowania w BPD fluoksetyny i fluwoksaminy [12]. W 24-tygodniowym badaniu Rinne i wsp. [13], w którym uczestniczyło 38 pacjentek z rozpoznaniem BPD, przeprowadzonym z użyciem podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo fluwoksamina znacznie poprawiała nastrój, natomiast miała nieznaczny wpływ na impulsywność i agresję. Włączenie fluoksetyny wiązało się z wystąpieniem poprawy nastroju oraz ze zmniejszeniem impulsywności, zachowań autoagresywnych i agresywnych.

Skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego w zaburzeniach borderline oceniało także badanie Markovitz i wsp. [14], porównujące leki z grupy SSRI z lekami SNRI. W badaniu tym wykazano związek stosowania sertraliny i fluoksetyny ze zmniejszeniem impulsywności oraz objawów spowodowanych przewlekłymi zaburzeniami depresyjno-lękowymi [14]. Badanie opublikowane przez bibliotekę Cochrane'a [11, 15] jednak jednoznacznie nie potwierdziło skuteczności SSRI w leczeniu zaburzeń borderline. Opisywane są doświadczenia z lekami trójcyklicznymi i inhibitorami MAO jako alternatywnymi metodami leczenia zaburzeń osobowości pogranicznej, ale ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i toksyczność stanowią ograniczenie ich szerokiego stosowania w praktyce klinicznej. Najmniej dowodów potwierdzających skuteczność w redukowaniu objawów przedstawiono w przypadku stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Poprawa osiągnięta przy pomocy takiego leczenia ma charakter często bardzo zmienny i ograniczony. Pojawiły się również doniesienia opisujące występowanie efektu paradoksalnego, związanego z nasileniem się objawów po zastosowaniu amitryptyliny [16]. W przypadku współwystępowania objawów fobii społecznej uzyskiwano odpowiedź na leczenie inhibitorami MAO [16]. Inhibitory te okazywały się skuteczne także u osób z nasilonymi zaburzeniami zachowania oraz dużą impulsywnością [11].

STOSOWANIE NEUROLEPTYKÓW W OSOBOWOŚCI POGRANICZNEJ

Coraz powszechniej w zaburzeniach borderline stosuje się neuroleptyki, którymi leczona jest większość dorosłych pacjentów z tym rozpoznaniem. Przydatność tej grupy leków potwierdza metaanaliza dwudziestu ośmiu badań klinicznych, w których łącznie uczestniczyły 1742 osoby z rozpoznaniem BPD [11]. W metaanalizie tej oceniano skuteczność leków przeciwpsychotycznych I generacji, takich jak flupentiksol, haloperidol,

tiotiksen, oraz należących do neuroleptyków II generacji – aripirazolu, olanzapiny i ziprasidonu. Pierwsza generacja leków przeciwpsychotycznych była przedmiotem starszych badań, z oczywistym obciążeniem wadami metodologicznymi. Wyniki badań dotyczących stosowania klasycznych leków przeciwpsychotycznych wskazują na ich marginalny wpływ na przebieg zaburzeń.

Zdecydowanie lepsze rezultaty w kontroli objawów z kręgu borderline osiągnęto, stosując neuroleptyki atypowe, jednak z wyjątkiem badań dotyczących olanzapiny najczęściej były to pojedyncze, stosunkowo krótkie próby. Porównywano leki neuroleptyczne ze sobą lub z lekami przeciwdepresyjnymi, m.in. loksapinę z chlorpromazyną, haloperidol z antydepresantem – amitryptyliną, haloperidol z siarczanem fenelzyny oraz olanzapinę z fluoksetyną. Uzyskane rezultaty były skorelowane z czasem trwania interwencji, okresem obserwacji oraz charakterystyką pacjentów (rodzajem objawów dominujących). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na przewagę siarczanu fenelzyny (nieдоступnego w Polsce) oraz olanzapiny w leczeniu objawów związanych z osobowością pograniczną.

Generalnie najwięcej doniesień w piśmiennictwie dotyczy stosowania olanzapiny u pacjentów pogranicznych. Skuteczność olanzapiny w leczeniu osób borderline potwierdziło szereg badań, m.in. badanie Mehlum z 2009 r. [17]. Porównywano w nim za pomocą skali Brief Psychiatric Rating Scale terapię olanzapiną z terapią haloperidolem pod względem skuteczności. W obu grupach wykazano znaczące zmniejszenie nasilenia lęku, uczucia napięcia i wrogości oraz poprawę nastroju. Podobne wyniki uzyskano również w badaniu Shafti i wsp. z 2010 r. [18], oceniającym skuteczność olanzapiny i haloperidolu, przeprowadzonym w grupie 28 kobiet z rozpoznaniem BPD. Analiza wewnątrzgrupowa poszczególnych podskal Brief Psychiatric Rating Scale na przestrzeni ośmiu tygodni wykazała pozytywną odpowiedź zarówno na leczenie olanzapiną, jak i haloperidolem. W obu grupach stwierdzono znaczną i porównywalną poprawę w zakresie redukcji lęku, napięcia, objawów depresji i wrogości.

W największym i najciekawszym, 12-tygodniowym randomizowanym badaniu (rejestr badania: NCT00091650) [19] osoby z rozpoznaniem borderline otrzymywały olanzapinę (2,5–20 mg/24 h, n = 155) lub placebo (n = 159). Współczynnik odpowiedzi na terapię (50-procentowa redukcja w skali Zan-BPD) wyniósł 64,7% w grupie leczonych olanzapiną i 53,5% w grupie przyjmujących placebo, jednak czas do uzyskania odpowiedzi był krótszy w przypadku olanzapiny ($p = 0,022$).

Linehan i wsp. [20] przeprowadzili podwójnie zaślepienie badanie 24 kobiet uczestniczących w 6-miesięcznej obserwacji, oceniające, czy stosowanie olanzapiny w przebiegu terapii dia-

lekcyjnej jest skuteczne w redukcji gniewu i wrogości w pogranicznych zaburzeniach osobowości. Wykazało ono, że olanzapina w grupie kobiet z dominującą dysforią w pogranicznych zaburzeniach osobowości może sprzyjać szybszej względem placebo redukcji takich objawów jak rozdrażnienie i agresja. Ogółem odnotowano znaczne zmniejszenie drażliwości, agresji i autoagresji oraz objawów depresyjnych. W przypadku nasilonych zachowań impulsywnych i występowania skłonności suicydalnych Hori [22] wskazuje na skuteczność leków przeciwpsychotycznych w formie depot.

Stosowanie neuroleptyków w BPD łagodzi zarówno objawy psychotyczne mogące występować w przebiegu zaburzeń, jak i zmniejsza nasilenie objawów nerwicowych. W metaanalizie biblioteki Cochrane'a [11, 17] porównywano skuteczność pierwszej i drugiej generacji leków przeciwpsychotycznych, klasycznych stabilizatorów nastroju, leków przeciwdepresyjnych oraz kwasów tłuszczowych omega-3. Uzyskane wyniki potwierdziły skuteczność stabilizatorów nastroju, takich jak topiramata, lamotrygina i walproinian, oraz neuroleptyków atypowych – aripirazolu, olanzapiny i kwetiapiny. Metaanaliza 2 randomizowanych badań, 8 niekontrolowanych badań otwartych oraz analiza 8 przypadków oceniająca skuteczność neuroleptyków w leczeniu zaburzeń pogranicznych [21] potwierdziły skuteczność atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie osób z BPD, szczególnie w zakresie zmniejszania ryzyka zachowań impulsywnych, samobójczych i dekompensacji psychotycznych. Poprawę uzyskano na skutek stosowania olanzapiny, kłozapiny, kwetiapiny i risperidonu.

WNIOSKI

Ciężkość i różnorodność przebiegu zaburzeń osobowości z pogranicza, jak również objawy charakterystyczne dla BPD, takie jak chwiejność afektywna, impulsywność, wysoki poziom agresji, a także krótkotrwałe epizody psychotyczne oraz duża dysfunkcyjność, świadczą o przesuwaniu się pogranicza w spektrum choroby psychicznej. Dla lekarza i terapeuty praktyka oznacza to, że pacjenci z tej grupy wymagają zintegrowanego podejścia oraz leczenia skojarzonego w zakresie farmako- i psychoterapii. Wyniki badań pokazują, że większość pacjentów może uzyskać poprawę objawową w zakresie zmniejszenia impulsywności, napięcia, wahań nastroju, podejmowanych działań agresywnych oraz prób suicydalnych po wdrożeniu leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych.

Od lat 80. XX wieku farmakoterapia w zaburzeniach pogranicznych osobowości odgrywa coraz większą rolę, dlatego w szeroko rozumianym interesie zarówno pacjenta, jak i lekarza praktyka jest stworzenie zaleceń bądź standardów leczenia BPD. Dotychczasowe doniesienia sugerują, że najlepsze rezultaty

uzyskuje się dzięki stosowaniu neuroleptyków atypowych, które wydają się bezpieczne i skuteczne w leczeniu osób z zaburzeniami osobowości pogranicznej, szczególnie w zakresie opóźnienia zachowań impulsywnych, agresji i łagodzenia wahań nastroju. Najwięcej badań przedstawiono na temat stosowania olanzapiny i fluoksetyny w BPD. Dowiodły one, że olanzapina w monoterapii i w połączeniu z fluoksetyną jest bardziej skuteczna od monoterapii fluoksetyną.

PIŚMIENNICTWO

1. Jakubik A. *Mit osobowości pogranicznej*. W: *Studia z psychologii*. Tom VII. Grochowska A, Jakubik A, Marcysiak IM, Siek S, Strzałecki A, Terelak J (red). Wydawnictwo ATK, Warszawa 1996: 303-316.
2. DSM-V. *DSM-5 Classification. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. APA, Washington 2013.
3. ICD-10. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*. Rewizja dziesiąta. Rozdział V: *Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania (F00-F99)*. Wyd. Vesalius, Kraków 1994.
4. Mosiołek A, Grzesiewska J, Chilmończyk I, Łoza B. *Osobowość pograniczna: stabilna czy niestabilna choroba psychiczna?* *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2011; 3(1): 25-33.
5. Kernberg OF, Michels R. *Borderline personality disorder*. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (5): 505-508.
6. Goldstain EG. *Zaburzenia z pogranicza*. GWP, Gdańsk 2003.
7. Akiskal HS, Chen SE, Davis GC, Puzantian VR, Kashgarian M, Bolinger JM. *Borderline: an adjective in search of a noun*. *Journal Clinical of Psychiatry* 1985; 46, 41-48.
8. Akiskal HS. *Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar disorders in the 'borderline' realm*. *Psychiat Clin N Amer* 1981; 4: 25-46.
9. Soloff PH, Lis JA, Kelly T, Cornelius J, Ulrich R. *Risk factors for suicidal behavior in borderline personality disorder*. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (9): 1316-1323.
10. Wöckel L, Goth K, Matic N, Zepf FD, Holtmann M, Poustka F. *Psychopharmacotherapy in adolescents with borderline personality disorder in inpatient and outpatient psychiatric treatment*. *Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2010; 38 (1): 37-49.
11. Stoffers J, Völlm BA, Rücker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. *Pharmacological interventions for borderline personality disorder*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 16 (6): CD005653.
12. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. *Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder*. *CNS Drugs* 2008; 22(8): 671-692.
13. Rinne T, van den Brink W, Wouters L, van Dyck R. *SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder*. *Am J Psychiatry* 2002; 159(12): 2048-2054.

14. Markovitz P. *Pharmacotherapy of impulsivity, aggression, and related disorders. W: Impulsivity and Aggression.* John Wiley & Sons, New York 1995: 263-287.
15. Lieb K, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM. *Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials.* *Br J Psychiatry* 2010; 196 (1): 4-12.
16. Hori A. *Pharmacotherapy for personality disorders.* *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52(1): 13-19.
17. Mehlum L. *Clinical challenges in the assessment and management of suicidal behaviour in patients with borderline personality disorder.* *Epidemiol Psychiatr Soc* 2009; 18(3): 184-190.
18. Shafti SS, Shahveisi B. *Olanzapine versus haloperidol in the management of borderline personality disorder: a randomized double-blind trial.* *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(1): 44-47.
19. Schulz SC, Zanarini MC, Bateman A, Bohus M, Detke HC, Trzaskoma Q, Tanaka Y, Lin D, Deberdt W, Corya S. *Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study.* *Br J Psychiatry* 2008; 193(6): 485-492.
20. Linehan MM, McDavid JD, Brown MZ, Sayrs JH, Gallop RJ. *Olanzapine plus dialectical behavior therapy for women with high irritability who meet criteria for borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study.* *J Clin Psychiatry* 2008; 69(6): 999-1005.
21. Grootens KP, Verkes RJ. *Emerging evidence for the use of atypical antipsychotics in borderline personality disorder.* *Pharmacopsychiatry* 2005; 38(1): 20-23.
21. Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA. *A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder.* *J Clin Psychiatry* 2004; 65(7): 903-907.
22. Hori A. *Pharmacotherapy for personality disorders.* *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52(1): 13-19.

Adres do korespondencji:

Anna Mosiołek
Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana
Mazurkiewicza
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4
tel.: (22) 758-63-71, fax: (22) 758-75-70
e-mail: manitka@tlen.pl