

## ANTIPSICHOTIKŲ VAIDMUO IR JO PAGRINDIMAS GYDANT NERVINĘ ANOREKSIJĄ

Laurynas Bukelskis<sup>1,2</sup>, Brigita Baks<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus miesto Psichikos sveikatos centras, <sup>2</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Psichiatrijos klinika

**Raktažodžiai:** nervinė anoreksija, atipiniai antipsichotikai, olanzapinas.

### Santrauka

Nors nervinės anoreksijos neurobiologijos supratimas vis gilesnis, specifinio medikamentinio gydymo kol kas nėra. Daug buvo tikimasi iš atipinių antipsichotikų, pirmiausia – olanzapino. Esamos nervinės anoreksijos medikamentinio gydymo gairės nerekomenduoja atipinių antipsichotikų kaip pirmo pasirinkimo medikamentų. Įvertinus naujausias sisteminės apžvalgas ir metaanalizes matyti, jog jais gydant nervinę anoreksiją kūno masės indeksas bei ligos kognicija paveikiami silpnai. Vis dėlto didėjantis olanzapino skyrimo dažnis bei klinikinė patirtis rodo, jog esama kitos, subtilesnės trumpalaikio atipinių antipsichotikų skyrimo nervinei anoreksijai gydyti naudos – gerėja bendradarbiavimas, mažėja pacientų vidinė įtampa, slopinamas pasipriešinimas gydymui, veikiami depresijos ir nerimo simptomai, silpnėja ažitacija.

### Įvadas

Nervinė anoreksija (NA) dėl lėtinės eigos, didelio mirtingumo išlieka iššūkiu psichiatriams, psichoterapeutams bei visuomenei. Per gyvenimą liga paliečia 1,2 proc. moterų bei 0,29 proc. vyrų [1]. Pažymėtina, kad iki 16,9 proc. NA sergančių pacientų mėgina nusižudyti [2]. Į ligos etiologiją gilinasi ir įvairių psichoterapijos kryptų specialistai, ir biologinės psichiatrijos šalininkai, tačiau vieningos šios ligos kilmės teorijos kol kas nenustatyta.

Pasaulio biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) NA farmakologinio gydymo gairėse nurodoma, jog patikimų kontroliuojamųjų tyrimų įrodymų nėra, pateikiami nustatyti roboti teigiami kontroliuojamųjų tyrimų įrodymai cinko papildams, o išsekusioms NA sergančioms pacientėms gali būti tikslinga skirti maitinimą per nazogastrinį zondą [3]. Ir nors rekomendacijų skirti atipi-

nus antipsichotikus nei šiose, nei NICE gairėse nėra, šių medikamentų skyrimas, ypač olanzapino, NA sergančioms pacientėms didėja, yra duomenų, kad JAV iki 18,5 proc. pacientų buvo gydoma atipiniais antipsichotikais, o jų skaičius, lyginant 1997-2002 ir 2003-2009 metų periodus, padvigubėjo [4, 5].

Pagrindas tam dažniausiai yra pacientų nekoreguojamų, egosintoniškų, įžvalgos stokojančių bei psichoterapinėms technikoms atsparių idėjų vertinimas kaip kludiesio, siekis pagerinti bendradarbiavimą, sumažinti pacientų pasipriešinimą, bandymas išnaudoti šalutinius metabolinius reiškinius bei komorbidiškų būklių – nerimo, depresijos, miego ritmo ir obsesinio kompulsinio sutrikimų – gydymas. NA neurobiologijos supratimas, nors ir išlieka nepilnas, leidžia tikėtis teigiamo atipinių antipsichotikų poveikio dopaminerginei, serotoninerginei bei kitoms sistemoms.

**Darbo tikslas.** Apžvelgus literatūros duomenis įvertinti atipinių antipsichotikų skyrimo dažnį, gydant NA, teorinį jų veikimo pagrindą bei efektyvumą šios būklės metu.

NA neurobiologija. Dopaminerginė sistema vaidina svarbų vaidmenį motoriniam aktyvumui, mitybos potraukiui, atpildo (angl. *reward*) moduliacijai bei nuotakai [6-8]. Visos šios funkcijos svarbios NA klinikai.

Įvertinus paveldimumo įtaką, pacientams nuo vaikystės būdingus NA simptomus – perfekcionizmą, norą būti liekniesiems, žalos vengimą, obsesinius-kompulsinius bruožus, manoma, kad dopaminerginės sistemos pokyčiai yra pirminiai, nors esama ir priešingų nuomonių [1, 6, 9, 10].

Centrinės dopamino sekrecijos ir jo metabolitų tyrimų cerebrospinaliniame skystyje, šlapime rezultatai yra nevienareikšmiai iš dalies dėl to, kad šie rodikliai atspindi bendrą, o ne konkrečių sričių, kurios, manoma, atsakingos už NA patogenezę, dopamino sekreciją [10]. Vis dėlto sutariama, kad dopaminerginės sistemos disreguliacija yra svarbi NA patogenezėi, ypač dryžuotojo kūno, priekinio juostinio vingio srityse [6, 9, 11-13].

Ideali atpildo sistemos funkcija užtikrina, kad priimtu me geriausius sprendimus kaip atsaką į aplinkos stimulus

[14]. Šios sistemos moduliacija yra viena svarbiausių mezolimbino dopamino trakto funkcijų [15]. NA sergantys pacientai dažnai pasižymi anhedonija, net asketicizmu ir dažnai kitų malonumų, be mažėjančio svorio, nepatiria [6]. Tai iliustruoja funkcinio magnetinio rezonanso (fMRI) tyrimas, kai pasveikusios NA pacientės, lyginant su sveikais asmenimis, lošimo užduoties metu ventralinėje dryžuotojo kūno dalyje neskyrė laimėjimo nuo pralaimėjimo [16]. Šio tyrimo rezultatai vaizdžiai parodo, kodėl NA sergantiems pacientams sunku suprasti savo elgesio pasekmes bei kodėl tiek daug energijos reikia motyvuoti juos gydytis [17].

Tiriant primatus nustatyta, jog luteininės fazės metu, padaugėjęs estradiolio ir progesterono, randama daugiau neužimtų D2 receptorių uodeguotajame branduolyje ir kiaušte, o tai siejama su sumažėjusiu DA išlaisvinimu, padaugėjęs estradiolio (ir progesterono) [18, 19]. Taip pat yra žinoma, kad sergant NA, estrogeno nuolat stinga. Pritaikius šias žinias galima tikėtis, jog NA atvejais antipsichotikų augmentacija estrogenais galėtų būti naudinga [7].

Yra duomenų, kad daugumos NA sergančių asmenų organizme registruojama iki 170 proc. išaugusi kortikotropiną išskiriančio hormono koncentracija [20]. Antinksčių žievėje išskiriamas kortizolis stiprina atpildą dėl badavimo, sukeldamas mezolimbinių neuronų dopamino išlaisvinimą dryžuotojo kūno ventralinėje dalyje – tokie įrodymai gauti panaudojant gyvūnų modelius [20]. Taigi nuolatinis badavimas ir intensyvus sportavimas gali sudaryti malonumą teikiančios veiklos įspūdį. Dėl persidengiančių nervinių takų ilgainiui imama neskirti badavimo pasekmių, supainiojama malonumas ir patiriama žala – įvyksta „atpildo užteršimas“ [7]. Tai įvardijama kaip vienas iš galimų ligos palaikymo mechanizmų.

Serotonerginė sistema taip pat intensyviai tyrinėta ieškant atsakymo į NA kilmę, nes žinoma, jog ji reikšminga sotumo pojūčiui, impulsų kontrolei, mitybos reguliacijai, nerimui, nuotaikai, obsesiškumui, perfekcionizmui, žalos vengimui, impulsyvumui, agresyvumui, motorinei veiklai, kūno vaizdo ir socialinio statuso suvokimui [21-24]. Šios sistemos pokyčiai yra išsamiai išnagrinėti [6, 11, 25], tad detaliau šioje apžvalgoje nebus paliesti.

Smegenų neurotrofinis faktorius (BDNF) įvardijamas kaip galimas biologinis nervinės anoreksijos markeris [26]. Nustatyta, jog jis kritiškai svarbus centrinės nervų sistemos 5-HT neuronų raidai ir funkcijai bei metabolizmo reguliacijai, taip pat įrodytas apetitą slopinantis pobūdis [27-29]. Rasta, jog NA metu BDNF koncentracija kraujo serume statistiškai patikimai mažesnė, nei sveikų asmenų, tačiau pasveikusių nuo NA ji didesnė už pirmųjų dviejų grupių [26]. Yra žinoma, jog atipinių antipsichotikų vartojimas susijęs su BDNF koncentracijos serume padidėjimu, tad tai

gali būti vienas iš argumentų šių medikamentų skyrimui nagrinėjamos būklės metu. Be to, bent jau gydant šizofrenija sergančius pacientus, rasta teigiama koreliacija tarp klozapino dozės ir BDNF koncentracijos [30].

Antipsichotikų efektyvumas gydant NA. Kūno svoris. Plačiai žinoma, jog atipinių antipsichotikų vartojimas susijęs su kūno masės didėjimu, II tipo cukriniu diabetu, dislipidemija, rezistencija insulinui, anksčiau prasidedančiomis kardiovaskulinėmis ligomis [15]. Yra duomenų, kad skiriant olanzapiną standartinėmis dozėmis per 10 savaičių vidutiniškai svoris padidėja 4,15 kg (risperidoną - 2,1 kg) [31]. Svorio didėjimą sukelia H1 ir HT2C receptorių blokada, ypač abiejų vienu metu. Tačiau naujausi literatūros šaltiniai teigia, jog vien šiais mechanizmais šalutinių metabolinių antipsichotikų poveikių paaiškinti negalima, siūloma ieškoti hipotetinio „X“ receptoriaus [15].

Lyčių skirtumus pabrėžia tyrimas, kurio metu buvo nustatyta, jog olanzapinas kūno svorį didina tik žiurkių patelėms [32]. Intriguoja ir tai, jog maždaug nuo 16-os eksperimento dienos svoris toliau didėjo tik tų žiurkių, kurios gavo 2 mg/kg olanzapino, tuo tarpu gavusioms 4 mg/kg jis ėmė mažėti ir 23-ią dieną pasiekė kontrolinės gyvūnų grupės svorį. Tas pats tyrimas nustatė ir olanzapino ryšį su sisteminiu uždegimu (taip pat tik patelėms) bei medikamento įtaką žarnyno mikroflorai, kuri, remiantis kitais tyrimais, taip pat svarbi kūno masei [33]. Tai rodo, kad olanzapinas gali būti netiesioginis riebalų depozicijos organizme modulatorius [34].

Gydant NA, atipiniai antipsichotikai dažnai pasirenkami dėl žinomo poveikio didinti kūno svorį. Deja, jų efektyvumo įrodymai šios patologijos metu abejotini: yra duomenų, kad šie medikamentai tik ribotai gali padėti padidinti kūno masę, o vienoje naujausių apžvalgų ir sisteminėje metaanalizėje apibendrinama dar griežčiau: atipiniai antipsichotikai neturi reikšmingos įtakos kūno masės indeksui (KMI), ši išvada galioja ir apribojus analizę vien olanzapino efektui įvertinti [35, 36].

Apibendrinus literatūros žinias matyti, jog svorio augimo mechanizmas, vartojant atipinius antipsichotikus, tarp jų ir olanzapiną, nėra visiškai aiškus, apžvalgų ir metaanalizių rezultatais nenustatomas vienareikšmis teigiamas rezultatas, tad ir lūkesčiai NA sergančių pacientų kūno masės didėjimui turėtų būti adekvatūs.

Komorbidinės būklės. Nerimo sutrikimai. Iki 65 proc. pacientų, sergančių NA, kartu atitinka bent vieno nerimo sutrikimo kriterijus [37]. Antipsichotikai NA gydymui pasirenkami ir tikintis anksiolitinio, ažitaciją slopinančio poveikio [38]. Tiriant aktyvumu grįstos anoreksijos (ABA) žiurkių modelius nustatyta, jog olanzapinas veiksmingai mažina hiperaktyvumą bei hipofizės-pagumburio-antinksčių ašies

aktyvumą [39]. Cochrane apžvalgoje, kurioje buvo vertinamas antros kartos antipsichotikų efektyvumas nerimo sutrikimams monoterapijoje arba standartinio gydymo augmentacijai, teigiama, jog duomenų apie olanzapino ir risperidono efektyvumą kol kas nepakanka, monoterapija kvetiapiu yra veiksminga mažinant generalizuoto nerimo sutrikimo simptomus, jo poveikis panašus į antidepressantų veikimą [40]. Vieno randomizuoto tyrimo duomenimis, olanzapinas veiksmingai mažina nerimą, sergantiems NA, nors šis skirtumas, lyginant su placebo, nėra reikšmingas [41]. Kito tyrimo autoriai teigia, kad kvetiapiinas, vidutiniškai skiriant jo 322,5 mg/d., reikšmingai sumažino nerimo lygį [42].

Vis dėlto metaanalizės išvadoje teigiama, jog atipinių antipsichotikų skyrimas reikšmingai padidino nerimo lygį nuo NA gydomiems pacientams [35]. Tai gali būti aiškina ma mažų tyrimų, fiksavusių nerimo lygį, skaičiumi, bei pacientų baime dėl padidėjusio ar galimai padidėsiančio apetito, kurio rezultatas – išaugusi kūno masė – gali būti gąsdinantis.

Obsesinis kompulsinis sutrikimas (OKS) diagnozuojamas iki 5 proc. tarp NA sergančių asmenų [37]. Atipinių antipsichotikų skyrimas OKS gydyti pagal nepatvirtintas indikacijas yra gana dažna praktika [43]. Cochrane apžvalgoje, kurioje buvo vertinamas antros kartos antipsichotikų efektyvumas OKS gydyti monoterapijoje arba gydymo augmentacijai, teigiama, jog spręsti apie olanzapino efektyvumą trūksta duomenų, o kvetiapiinas ir risperidonas, skyrus antidepressantų augmentacijai, gali duoti teigiamą efektą [44].

Depresija. Depresinis sutrikimas suaugusiems pacientams, sergantiems NA, nustatomas nuo 7 iki 18 proc., o paauglėms merginoms, kurioms diagnozuota NA, nuotaikos sutrikimai stebimi iki 60,4 proc. atvejų [45-47]. Taip pat žinoma, kad depresijos sunkumas koreliuoja su NA sunkumu [48]. Cochrane apžvalgoje teigiama, jog olanzapinas, lyginant su antidepressantais, neturi pranašumo gydant depresinį sutrikimą, tačiau yra ribotų teigiamų įrodymų apie jo naudą antidepressantų augmentacijai [49]. Kvetiapiinas, lyginant su placebo, buvo veiksmingesnis vienas arba derinyje su antidepressantais, tačiau sukelia didesnę sedaciją, o tai, gydant NA, gali būti ir pageidautina. Aripiprazolis, panašiu, taip pat gali būti naudingas taikant jį derinyje su antidepressantais [50]. Tiriant atipinių antipsichotikų poveikį sergantiesiems NA, apibendrinama [35], jog jis palengvina depresijos simptomus, tačiau yra ir darbų, kur pažymima, jog šis efektas statistiškai nėra reikšmingas, lyginant su placebo [36].

### Diskusija

Klinikinėje praktikoje paplitęs trumpalaikis atipinių antipsichotikų skyrimas esant komorbidiškumui su depresiniu, nerimo sutrikimais, taip pat ažitacijos ir hiperaktyvu-

mo slopinimui, miego indukcijai. Atipiniai antipsichotikai reikšmingo poveikio kūno masės indeksui, gydant NA, panašiu, neturi, valgymo sutrikimo kognicija taip pat paveikiama silpnai. Teikia vilties įrodytas poveikis depresijai, dažnai NA lydinčiai būklei. Neypatingai optimistiniams metaanalizių duomenims prieštarauja ir didėjantis antipsichotikų skyrimas NA sergantiems pacientams. Tai gali būti vertinama kaip netiesioginis įrodymas, klinikinės patirties apibendrinimas, jog skyrus šiuos vaistus, pirmiausia - olanzapiną, pagerėja bendradarbiavimas, sumažėja paciento įsitikinimų rigidiškumas, blėsta pasipriešinimas. Šiuos subtilius pokyčius sunku tiksliai išmatuoti, tačiau jie gali būti ypač svarbūs gydymo rezultatams. Nervinė anoreksija dėl savo ypatumų, ypač – egosintoniškumo, išlieka sunkiai įveikiama liga. Nors metaanalizių autoriai savo darbus neretai baigia nedrąsinančiomis išvadomis ir pažymi, kad šie medikamentai nėra kliniškai indikuotini NA gydymui, tačiau tokios įžvalgos neturėtų būti suprantamos kaip viena-reikšmiškas atipinių neuroleptikų atsisakymas šios būklės metu. Priešingai, įvertinus nuo maždaug 1999 m. paskelbtą didžiulį sėkmingų klinikinių atvejų skaičių, NA gydant olanzapinu bei kitais atipiniais antipsichotikais, taip pat teigiamas asmenines patirtis skiriant vieną ar kitą preparatą gydant šią ligą, verta dar kartą akcentuoti, jog gal ir nėra taip blogai, kad lieka pakankamai erdvės asmeniniams klinikiniams sprendimams bei įvairių krypčių psichoterapijai.

### Išvados

1. Trumpalaikis atipinių antipsichotikų, pirmiausia olanzapino, skyrimas NA gydyti yra plačiai taikoma praktika.

2. Esamas NA neurobiologijos supratimas leistų tikėtis teigiamo tokio gydymo efekto.

3. Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės neapčiuopia reikšmingos atipinių antipsichotikų, tarp jų ir olanzapino, poveikio NA sergančiųjų kūno masės indeksui, ligos kognicijai. Medikamentai mažina depresiškumą, tačiau linkę didinti nerimą.

4. Publikuoti klinikiniai atvejai bei asmeninė patirtis rodo, jog trumpalaikis olanzapino skyrimas gerina bendradarbiavimą, mažina pacientų vidinę įtampą, slopina pasipriešinimą gydymui, ir šie subtilūs, tačiau reikšmingi poveikiai gali būti augančio medikamento skyrimo dažnio paaiškinimas.

### Literatūra

1. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. Archives of general psychiatry. 2006; 63(3): 305.

2. Bulik CM, Thornton L, Pinheiro AP, Plotnicov K, Klump KL, Brandt H. et al. Suicide attempts in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine*. 2008; 70(3): 378-83.
3. Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2011; 12(6): 400-43.
4. Fazeli PK, Calder GL, Miller KK, Misra M, Lawson EA, Meenaghan E. et al. Psychotropic medication use in anorexia nervosa between 1997 and 2009. *International Journal of Eating Disorders*. 2012; 45(8): 970-6.
5. Wilson GT, Shafran R. Eating disorders guidelines from NICE. *The Lancet*. 2005; 365(9453): 79-81.
6. Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10(8): 573-84.
7. Keating C. Sex differences precipitating anorexia nervosa in females: The estrogen paradox and a novel framework for targeting sex-specific neurocircuits and behaviour. In: *Biological Basis of Sex Differences in Psychopharmacology*: 189-207. Springer, 2011.
8. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Goldstein RZ. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiology of learning and memory*. 2002; 78(3): 610-24.
9. Brambilla F, Bellodi L, Arancio C, Ronchi P, Limonta D. Central dopaminergic function in anorexia and bulimia nervosa: a psychoneuroendocrine approach. *Psychoneuroendocrinology*. 2001; 26(4): 393-409.
10. Lilienfeld LR, Wonderlich S, Riso LP, Crosby R, Mitchell J. Eating disorders and personality: A methodological and empirical review. *Clinical Psychology Review*. 2006; 26(3): 299-320.
11. Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Bischoff-Grethe A. Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa. *Trends in Neurosciences*. 2013; 36(2): 110-20.
12. Frieling H, Römer KD, Scholz S, Mittelbach F, Wilhelm J, De Zwaan M, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*. 2010; 43(7): 577-83.
13. Fladung A-K, Grön G, Grammer K, Herrnberger B, Schilly E, Grasteit S, et al. A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system. *American Journal of Psychiatry*. 2010; 167(2): 206-12.
14. Cooper JR, Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford University Press, 2003.
15. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press, 2013.
16. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman V, Fudge J, May J, Mazurkewicz L, et al. Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*. 2007; 164(12): 1842-9.
17. Halmi KA, Agras WS, Crow S, Mitchell J, Wilson GT, Bryson SW. et al. Predictors of treatment acceptance and completion in anorexia nervosa: implications for future study designs. *Archives of General Psychiatry*. 2005; 62(7): 776.
18. Young EA, Becker JB. Perspective: sex matters: gonadal steroids and the brain. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(3): 537-8.
19. Czoty PW, Riddick NV, Gage HD, Sandridge M, Nader SH, Garg S. et al. Effect of menstrual cycle phase on dopamine D2 receptor availability in female cynomolgus monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 34(3): 548-54.
20. Bergh C, Södersten P. Anorexia nervosa, self-starvation and the reward of stress. *Nature Medicine*. 1996; 2(1): 21-2.
21. Edwards DH, Kravitz EA. Serotonin, social status and aggression. *Current opinion in neurobiology*. 1997; 7(6): 812-9.
22. Simansky KJ. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behavioural brain research*. 1995; 73(1): 37-42.
23. Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW. Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(4): 669-82.
24. Brewerton T. *Antipsychotic Agents in the Treatment of Anorexia Nervosa: Neuropsychopharmacologic Rationale and Evidence from Controlled Trials*. *Curr Psychiatry Rep*. 2012; 14(4): 398-405.
25. Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Mathis CA. et al. Exaggerated 5-HT1A but normal 5-HT2A receptor activity in individuals ill with anorexia nervosa. *Biological psychiatry*. 2007; 61(9): 1090-9.
26. Nakazato M, Tchanturia K, Schmidt U, Campbell I, Treasure J, Collier D. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and set-shifting in currently ill and recovered anorexia nervosa (AN) patients. *Psychological medicine*. 2009; 39(6): 1029.
27. Lebrun B, Bariouhay B, Moysse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Autonomic Neuroscience*. 2006; 126: 30-8.
28. Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH. et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999; 96(26): 15239-44.
29. Tsuchida A, Nonomura T, Ono-Kishino M, Nakagawa T, Taiji M, Noguchi H. Acute effects of brain-derived neurotrophic factor on energy expenditure in obese diabetic mice. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001; 25(9): 1286-93.
30. Grillo RW, Ottoni GL, Leka R, Souza DO, Portela LV, Lara DR. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *Journal of psychiatric research*. 2007; 41(1): 31-5.

31. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 156(11): 1686-96.
32. Davey K, O'Mahony S, Schellekens H, O'Sullivan O, Bienensstock J, Cotter P, et al. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Psychopharmacology*. 2012; 221(1): 155-69.
33. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal E, De Vos W, Hoekstra J, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*. 2010; 53(4): 606-13.
34. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*. 2006; 7(7): 688-93.
35. Lebow J, Sim LA, Erwin PJ, Murad MH. The effect of atypical antipsychotic medications in individuals with anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*. 2012.
36. McKnight RF, Park RJ. Atypical antipsychotics and anorexia nervosa: a review. *European Eating Disorders Review*. 2010; 18(1): 10-21.
37. Swinbourne J, Hunt C, Abbott M, Russell J, St Clare T, Touyz S. The comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: Prevalence in an eating disorder sample and anxiety disorder sample. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2012; 46(2): 118-31.
38. Court A, Mulder C, Hetrick SE, Purcell R, McGorry PD. What is the scientific evidence for the use of antipsychotic medication in anorexia nervosa? *Eating Disorders*. 2008; 16(3): 217-23.
39. Hillebrand JJ, van Elburg AA, Kas MJ, van Engeland H, Adan RA. Olanzapine reduces physical activity in rats exposed to activity-based anorexia: possible implications for treatment of anorexia nervosa? *Biological psychiatry*. 2005; 58(8): 651-7.
40. Depping AM, Komossa K, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12.
41. Bissada H, Tasca G, Barber AM, Bradwejn J. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 2008; 165(10): 1281-8.
42. Mulder C, Kerr M, Yuen HP, Boasman M, Goldstone S, Fleming J, et al. Investigating the effectiveness, safety and tolerability of quetiapine in the treatment of anorexia nervosa in young people: A pilot study. *Journal of psychiatric research*. 2010; 44(15): 1027-34.
43. Praško J, Látalová K, Grambal A, Kamarádová D. Off-label use of second generation antipsychotics in anxiety disorders and obsessive compulsive disorder. 2010.
44. Komossa K, Depping AM, Meyer M, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12.
45. Salbach-Andrae H, Lenz K, Simmendinger N, Klinkowski N, Lehmkuhl U, Pfeiffer E. Psychiatric comorbidities among female adolescents with anorexia nervosa. *Child psychiatry and human development*. 2008; 39(3): 261-72.
46. Råstam M, Gillberg IC, Gillberg C. Anorexia nervosa 6 years after onset: Part II. Comorbid psychiatric problems. *Comprehensive Psychiatry*. 1995; 36(1): 70-6.
47. Halmi KA, Eckert E, Marchi P, Sampugnaro V, Apple R, Cohen J. Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*. 1991; 48(8): 712.
48. Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H. Depression and psychosocial adjustment in adolescent anorexia nervosa. A controlled 3-year follow-up study. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 1993; 2(3): 146-54.
49. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *The Cochrane Library*. 2010.
50. Nelson JC, Mankoski R, Baker RA, Carlson BX, Eudicone JM, Pikalov A, et al. Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression: A post-hoc, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies. *Journal of affective disorders*. 2010; 120(1): 133-40.

#### THE ROLE AND BASIS OF NEUROLEPTICS IN THE TREATMENT OF ANOREXIA NERVOSA

**L. Bukelskis, B. Baks**

Key words: anorexia nervosa, atypical antipsychotics, olanzapine.

##### Summary

While the neurobiology of anorexia nervosa becomes clearer, specific treatment has not been established yet. A lot was expected from atypical antipsychotics, especially olanzapine among them. Although the neurobiology of the disease and the mechanism of these drugs suite each other, the clear benefit has not been determined. It seems that body mass index and the cognition of the disease are not significantly affected, although depression might be improved. The presentation delivered during the 8th international conference of forensic psychiatry „Reflection of reality – norm and pathology“ was aimed to review the literature about the basis and efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of anorexia nervosa.

Correspondence to: bukelskis@gmail.com

Gauta 2013-12-09