

Original research article

Artykuł oryginalny

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

MARTA TYSZKIEWICZ-NWAFOR¹, PIOTR SIBILSKI¹, NATALIA LEPCZYŃSKA¹, AGNIESZKA SŁOPIEŃ¹, MONIKA DMITRZAK-WĘGLARZ², ANDRZEJ RAJEWSKI¹, FILIP RYBAKOWSKI³

Choice and efficacy of the pharmacological treatment among adolescent girls hospitalized for anorexia nervosa

Wybór i skuteczność leczenia farmakologicznego u adolescentek hospitalizowanych z powodu jadłowstrętu psychicznego

1. Poznan University of Medical Sciences, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Poznan, Poland
2. Poznan University of Medical Sciences, Psychiatric Genetics Unit, Department of Psychiatry, Poznan, Poland
3. Institute of Psychiatry and Neurology, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Warsaw, Poland

ABSTRACT

Objectives. Management of anorexia nervosa (AN) should be multidirectional and the co-occurring symptoms may require pharmacotherapy. The aim of our study was to retrospectively analyze factors, which may affect selection of pharmacological treatment of AN and its impact on BMI as well as the severity of the symptoms of eating disorders, depression, obsessions and compulsions.

Material and methods. The study included 80 adolescent patients, in whom differences in the degree of malnutrition and severity of the symptoms were evaluated both at the beginning as well as at the end of the hospitalization. Retrospective analyses of the pharmacological treatment were conducted – 33 patients were not taking any medication, 22 were treated with NaSSA, 13 with SSRI and 12 with olanzapine.

Results. Depending on the applied pharmacological treatment, the patients showed different values of BMI at the beginning and at the end of the hospitalization, but they did not show differences in BMI increase or in the rate of BMI increase. Furthermore, in the analyzed subgroups, the severity of the symptoms of eating disorders and depression were significantly different before the pharmacological treatment, however, not at the end.

Conclusions. Pharmacologically untreated patients had less severe course of the disease than those who were treated. Using medications in patients with more severe course of the disease resulted in the improvement of psychopathological symptoms and their severity was comparable to that presented by patients with a less severe course of the disease. These results may indicate the effectiveness of pharmacotherapy in more severe cases of AN.

STRESZCZENIE

Cel pracy. Leczenie jadłowstrętu psychicznego (JP) powinno być wielokierunkowe, a występujące w przebiegu choroby objawy współtowarzyszące mogą wymagać leczenia farmakologicznego. Jak dotąd pojawiło się tylko kilka doniesień na temat farmakoterapii adolescentek hospitalizowanych z powodu JP, a ich wyniki są sprzeczne. Celem naszego badania była retrospektywna analiza czynników mogących decydować o wyborze leczenia farmakologicznego w wypadku JP oraz jego wpływ na przyrost masy ciała, nasilenie objawów zaburzeń odżywiania, depresji, obsesji i kompulsji.

Materiał i metody. Badaniem objęto 80 pacjentek z rozpoznaniem JP i oceniono u nich różnice w stopniu niedożywienia oraz nasileniu objawów psychopatologicznych przed rozpoczęciem leczenia szpitalnego oraz po jego zakończeniu. Retrospektywnie przeanalizowano leczenie farmakologiczne: u 33 chorych nie stosowano leków (BL), u 22 jako podstawowy zastosowano lek z grupy NaSSA (mirtazapina lub mianseryna), 13 pacjentek było leczonych SSRI (sertralina lub fluoksetyna), a 12 olanzapiną (OLZ).

Wyniki. Zaobserwowano, że w zależności od rodzaju stosowanego leczenia farmakologicznego, u pacjentek odnotowuje się różne wartości BMI, lecz nie stwierdza się różnego przyrostu BMI i różnego tempa przyrostu BMI. Co więcej, różnice dotyczyły także nasilenia objawów zaburzeń odżywiania oraz depresji przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego, lecz nie pod koniec hospitalizacji.

Wnioski. Pacjentki nieleczone farmakologicznie (BL) miały łagodniejszy przebieg choroby niż te, którym podawano leki. Lekarze, stosując leki u pacjentek z cięższym przebiegiem choroby, uzyskali poprawę objawów psychopatologicznych, których nasilenie było porównywalne do prezentowanego przez pacjentki z lżejszym przebiegiem choroby, co może świadczyć o skuteczności farmakoterapii w cięższych postaciach JP.

Key words: anorexia nervosa, pharmacotherapy, hospitalization

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, farmakoterapia, hospitalizacja

INTRODUCTION

Management in anorexia nervosa (AN) should include actions leading to regaining balance of somatic state, applying simultaneously psychotherapeutic and socio-therapeutic methods as well as repeated pharmacotherapy of coexisting symptoms. Due to such symptoms, which may occur within the course of AN as depressive disorders (70%) (Lucka 2004), anxiety, including obsessive-compulsive (40%) (Lucka et al. 2006), thinking in terms of overvalued ideas or even delusions (20%) (Steinglass et al. 2007), or significantly increased motor activity, it may turn out to be necessary to administer psychotropic medications in these patients. Knowledge regarding AN pharmacotherapy is still insufficient, which results from insufficient number of studies conducted within the area and their contradictive results. In addition, only a few published results on this subject are related to adolescents, who most frequently suffer from this disorder and who demonstrate the most severe complications – not only somatic, but also psychosocial. Complete recovery may be achieved only by ca. 50% of the girls suffering from AN, and the mortality rate is ca. 5% (Steinhausen 2002), which additionally indicates the necessity to conduct further studies regarding pharmacological treatment in this group of persons.

Disturbances in the activity of monoamine systems in the central nervous system constitute one of etiopathogenetic factors of AN. The coexistence of this disturbance with depression, obsessive and compulsive symptoms as the results of genetic studies related to polymorphism or 5HT_{2A} receptor and serotonin transporter (5-HTT) (Rybakowski et al. 2006) as well as neuroimaging evaluations of activity and location of 5HT_{2A} and 5HT_{1A} receptors and 5HTT (Kaye et al. 2005) indicate the presence of disturbed activity of serotonergic system within

the course of AN. In addition, these abnormalities occur not only in the acute phase of the disease (as a consequence of malnutrition), but also in periods of remission. It supports purposefulness of using the drugs, which influence the activity of serotonergic system, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) or noradrenergic and specific serotonin antidepressants (NaSSA) in persons suffering from AN. Using the last group of pharmaceuticals may bring additional benefits in terms of an increase in the central activity of noradrenergic system, which is disturbed within the course of AN. Despite well-documented biological evidence for using SSRI and NaSSA, the results of clinical studies with their use in patients with anorexia nervosa are contradictory and they do not allow drawing unambiguous conclusions.

Preclinical and clinical studies also provided much evidence for the presence of disturbances of dopaminergic system within the course of AN. Animal studies demonstrated that limitation in food consumption is associated with lowered dopaminergic activity, however, motor hyperactivity – with its increase. Administration of tyrosine or dopamine antagonists normalizes anorectic behavior in animals, but it does not translate into the increase of the body mass (Kontis and Theochari 2012). Genetic studies indicated participation of the genes of DRD₂ and DRD₄ receptor, the dopamine transporter (DAT1) or catechol-O-methyltransferase (COMT) (Gervasini et al. 2013), and the neuroimaging studies showed the increased activity of D₂ receptor in the striate body, even in asymptomatic AN (Frank et al. 2005). However, the results of the clinical studies with the use of atypical antipsychotic drugs (AAP) in treatment of AN did not answer the question whether they are effective or whether the effects of their use exceed the risk related to complications.

The guidelines regarding pharmacotherapy of the symptoms coexisting with AN are rather based on the

experts' clinical experience than on scientific studies. Pharmacological treatment of adolescents is much more difficult due to very low number of the studies in this group of patients and their contradictory results. Many doubts occur in terms of what drugs should be used, which coexisting symptoms and what type and intensity should be the indication for pharmacotherapy, as well as doubts within the scope of beneficial effect of the drugs on the recovery process.

Purpose of the study

The purpose of this study was to carry out a retrospective analysis of the influence of the malnutrition degree, severity of depression, obsession, compulsion and malnutrition symptoms on the selection of pharmacological treatment in adolescents suffering from AN. We also performed a retrospective analysis of the effect of psychotropic drugs used within the course of hospitalization on the change in the body mass and the intensity of malnutrition symptoms, depression, obsession and compulsion.

Methodology

The study included 80 female patients treated in the Department of Child and Adolescent Psychiatry with the AN diagnosis established in accordance with ICD-10 and DSM-IV criteria. Apart from the psychiatric evaluation of the sick girls, the following evaluations were performed at the beginning and at the end of hospitalization: measurement of the body mass and height (BMI was calculated), basic laboratory evaluation and psychometric tests. Somatic diseases were ruled out based on the gathered medical history, pediatric evaluation and laboratory evaluation. The following tests evaluating the intensity of psychopathological symptoms coexisting with AN were used: Beck Depression Inventory (BDI), the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale for children (YBOCS) and Eating Attitudes Test (EAT-26). The history of the pharmacological treatment of the patients was analyzed retrospectively.

During hospitalization, dietetic treatment was used, which comprised 4 stages achieved in sequence depending on the rate of body mass growth and duration of hospitalization. Within the 1st stage, the patients received 2000–2500 kcal per week, mainly in a semiliquid form. Subsequently, in the 2nd stage, they received 2500–3000 kcal per week, in the 3rd stage – 3000–3500 kcal per week and in the 4th stage – 3500–4000 kcal per week. Each of the patient signed a therapeutic contract, which allowed eating own meals after achieving

about half of the required growth in body mass. In addition to the individual work with the managing physician, the patients were able to participate in group therapies or use family consultation.

Pharmacological treatment of the patients was retrospectively analyzed, considering the used group of the drugs and the duration of their administration. Before selection of the pharmacological treatment method and before the end of hospitalization, the patients were evaluated in terms of the degree of malnutrition and the intensity of psychopathological symptoms.

The results were presented as a mean and standard deviation. Improvement in BMI was measured as a difference between the value before treatment and after completion of hospitalization (Δ). The compliance of distribution with normal distribution was evaluated on the basis of one-dimensional Kolmogorov–Smirnov test. The differences in subgroups were calculated based on the Kruskal–Wallis test.

The study obtained the consent of the Bioethics Committee at the Poznan University of Medical Sciences.

RESULTS

Profile of the studied patients

The average age of the girls qualified to participate in the study was 15.76 ± 2.10 years. The average duration of hospitalization was 9.68 ± 5.06 weeks. In 33 patients, no pharmacological treatment was used (untreated group); 22 patients were administered the basic drug from the group of NaSSA (mirtazapine or mianserin); 13 patients were treated with SSRI (sertraline or fluoxetine); and 12 – with olanzapine (OLZ). The hospitalized patients were divided into 4 groups, depending on the treatment method. The mean duration of pharmacotherapy was 8.67 ± 4.89 weeks.

BMI values in the studied groups

The studied groups of patients differed from the statistically significant values of BMI before the commencement of the pharmacological treatment ($p = 0.009$) and at the end of hospitalization ($p = 0.034$). The lowest values of BMI in both cases were recorded in adolescents treated with OLZ.

No statistically significant differences were achieved in patients in terms of BMI growth (Δ BMI) and BMI growth rate (Δ BMI/weeks of hospitalization).

Table 1. BMI before pharmacotherapy and at the end of hospitalization; BMI growth (Δ BMI) and BMI growth rate (Δ BMI/weeks of hospitalization) in the studied groups

Treatment	BMI before treatment	BMI after completion	Δ BMI	Δ BMI/weeks of hospitalization
BL	14.83 \pm 1.29	17.21 \pm 0.84	2.38 \pm 1.25	0.38 \pm 0.27
SSRIs	14.92 \pm 1.14	17.60 \pm 0.81	2.68 \pm 1.15	0.31 \pm 0.22
NaSSA	14.28 \pm 1.05	16.78 \pm 1.12	2.50 \pm 1.07	0.27 \pm 0.14
OLZ	13.34 \pm 1.45	16.55 \pm 1.25	3.21 \pm 1.63	0.28 \pm 0.13

Psychopathological symptoms in AN before the commencement of pharmacotherapy

Statistically significant differences were recorded in the intensity of symptoms of malnutrition measured in the studied groups using the EAT-26 scale ($p = 0.036$). The patients receiving OLZ, NaSSA and SSRIs obtained higher results in the EAT-26 scale before the commencement of pharmacotherapy than the persons belonging to the untreated group.

The evaluated groups of patients differed with statistically significant results obtained in the BDI scale ($p = 0.012$). The highest number of points was obtained by the patients, who were later treated with NaSSA and OLZ, and the lowest – in patients from the untreated group.

The patients using OLZ obtained the highest number of points in the YBOCS scale, and the evaluated patients from the untreated group obtained the lowest number of points; however, no statistical significance was obtained regarding this difference ($p = 0.136$).

Psychopathological symptoms in AN after the hospital treatment completion

The evaluated group of patients did not differ in terms of statistically significant intensity of symp-

toms of malnutrition, which was measured by the difference in points in the EAT-26 scale ($p = 0.246$).

No statistically significant difference was obtained between the evaluated groups within the scope of intensity of depression symptoms measured by the difference in the BDI scales ($p = 0.661$).

No statistically significant difference was recorded in reference to the change in the intensity of symptoms of obsession and compulsion depending on the used treatment ($p = 0.766$).

Discussion

A small number of reports regarding the pharmacological treatment of symptoms coexisting with AN may result from egosyntonic nature of the disease, which is usually associated with poor cooperation of the patients, especially at the beginning of hospitalization. Furthermore, conducting such studies in adolescents was associated with necessity to obtain consent of their legal guardians, which is an additional limitation, and refusal is most frequently related with reluctance to use psychotropic drugs. It is still not enough attention devoted to pharmacological treatment of teenage girls, and this group is the most commonly suffering from AN; it also in-

Table 2. Intensity of psychopathological symptoms measured with the EAT-26, BDI and YBOCS scales, depending on the treatment used later

Medication	EAT-26	BDI	YBOCS
BL	17.07 \pm 17.96	11.87 \pm 9.08	7.38 \pm 4.89
SSRIs	27.33 \pm 21.05	15.09 \pm 9.32	11.27 \pm 7.48
NaSSA	32.95 \pm 20.86	22.65 \pm 13.27	12.19 \pm 7.68
OLZ	24.55 \pm 21.37	21.75 \pm 8.43	14.22 \pm 10.16

Table 3. Intensity of psychopathological symptoms measured with the EAT-26, BDI and YBOCS scales at the end of hospitalization

Medication	EAT-26	BDI	YBOCS
BL	15.35 \pm 19.14	7.76 \pm 6.90	4.47 \pm 5.56
SSRIs	17.50 \pm 18.57	11.40 \pm 6.09	8.00 \pm 9.05
NaSSA	16.37 \pm 17.56	11.68 \pm 14.51	8.71 \pm 9.36
OLZ	19.66 \pm 13.02	13.83 \pm 8.70	9.00 \pm 10.67

volves the highest rate of complications. It should be noted that optimistic results of the studies related to efficacy of pharmacotherapy in adult persons with AN do not always translate into the same results in adolescents (Lebow et al.). Moreover, according to Balestrieri et al., younger girls considerably more often demonstrate side effects after use of pharmaceuticals (Balestrieri et al. 2013).

A large part of the studies regarding pharmacotherapy of AN relates to the use of SSRI. Over many years, it was believed that they may be effective in treatment of coexisting symptoms occurring in the disease, such as depression, obsessions or compulsions. Metaanalysis, including mainly the studies conducted in the adult persons Claudino et al. (Claudino et al. 2006), demonstrated that there was no sufficient evidence for the purposefulness of use of SSRI in acute stages of the disease. Over 10 years ago, Ferguson et al. (Ferguson et al. 1999) suggested that no improvement following the use of this group of drugs in malnutrition may be related to low synaptic concentration of serotonin, which results in the ineffective inhibition of its reuptake. It was postulated to use SSRI in prevention of AN relapses after partial normalization of the body mass, when the serotonin concentration is higher; however, the studies conducted within this area did not provide the expected results (Walsh et al. 2006). The only study related to the use of SSRI among adolescents with AN is the one conducted by Holtkamp et al. (Holtkamp et al. 2005), the retrospective analysis of which revealed no improvement within the scope of BMI, depression severity, OCD or the symptoms of malnutrition within 6-month observation. In our study, medications of the SSRI group (similarly to NaSSA or OLZ) were more often selected in patients with more severe symptoms of malnutrition than in the untreated patients; however, at the end of hospitalization, the intensity of symptoms in the studied groups revealed no statistically significant differences. It seems to be interesting that SSRI were not the medications of choice in the symptoms of high intensity of depression – in such cases, NaSSA was recommended. It is the least studied group of pharmaceuticals, which may be used in treatment of AN not only due to their safety, but also due to the beneficial effects on the body mass increase. Jafar et al. described a single case of a 16-year-old female patient suffering from AN and depression, effectively treated with mirtazapine (Safr et al. 2011). On the other hand, Hrdlicka et al. (Hrdlicka et al. 2008) compared 9 girls treated with mirtazapine with patients, who were not using any drugs. They demonstrated that the first group

revealed a tendency for better improvement within the scope of symptoms of the disease, but not BMI. The results of the retrospective studies and the case reports related to adult patients provided similarly promising results. It seems to be necessary to extend and support those analyses with randomized double blind treatment in adolescents.

The studies related to the use of AAP are even less numerous than the ones related to antidepressive drugs; also, they fail to provide unambiguous conclusions. Metaanalysis of 8 studies by Kishi et al. (Kishi et al. 2012), similarly to previous reports by Court et al. (4 randomized, double blind studies) (Court et al. 2008), prove no effect of AAP not only to the body mass, but also to psychopathological symptoms, however, only 54 out of 221 patients were treated with OLZ. Metaanalysis of 8 studies (6 with use of OLZ) prepared by Lebow et al. revealed no effect of APP on BMI and their negative influence on the course of the disease, consisting increasing intensity of anxiety, and a positive influence, i.e. reduction of intensity of depression symptoms, which unfortunately did not relate to adolescents (Lebow et al. 2013). It seems to be important that the analyzed studies related to patients in various ages, mainly adults, and – more importantly – to patients in various stages of the disease. Only few reports related to the use of OLZ in adolescents with AN; only one study included retrospective evaluation of factors, which may determine the selection of olanzapine, and only one of them was randomized and double blind. Norris et al. (Norris et al. 2011) conducted a retrospective study including 43 patients with AN or atypical AN with BMI < 17.5, the conclusions of which were very close to our conclusions, i.e. the patients with AN, who were treated with OLZ, more often revealed coexisting diagnoses, more severe psychopathological symptoms and lower BMI. Leggero et al. (Leggero et al. 2010) conducted a retrospective study of adolescents treated with OLZ. After one month of its application, improvement was achieved within the scope of psychopathological symptoms, such as malnutrition, depression, anxiety as well as motor hyperactivity. Kafantaris et al. (Kafantaris et al. 2011) conducted a randomized double blind study, which included 20 adolescents. They demonstrated that treatment with OLZ does not influence BMI growth rate and the intensity of psychopathological symptoms. It seems to be important that in this publication, BMI in patients was relatively high as compared to the girls evaluated by us, and it was 16.4 vs. 14.5. Besides, many case reports have been published so far, which confirmed purposefulness of using OLZ in adolescents suffering from

AN (Boachie et al. 2002; Dennis et al. 2006; Ercan et al. 2003), and majority of them relate to severe course of the disease. In our study, OLZ was used in patients with the most severe course of the disease, and the intensity of psychopathological symptoms after the end of hospitalization did not differ from the ones demonstrated by the persons, who did not use pharmacological treatment. The obtained results, similarly to the ones published by Norris et al. or numerous case reports, indicate the necessity to conduct further studies on the use of OLZ in adolescents suffering from AN.

The analysis of publications regarding pharmacological treatment of AN requires to pay special attention to the extremely different characteristics of the groups of patients analyzed in these studies. At the same time, these studies evaluate efficacy of using drugs among adult and adolescent females, and the patients treated on the outpatient and inpatient basis as well as the ones with a few-month course of a disease and the ones with a few-year disease, or the patients with extremely different BMI values. The conclusions drawn based on the conducted studies are frequently generalized, which translates into clinical management of the patients. It seems to be necessary to narrow the inclusion criteria as well as to create a staging model for AN, which would support more reliable evaluation of pharmacological treatment efficacy and, as Parry (Parry 2012) suggested, improve prognostications.

The conducted study included a relatively large number of patients as compared to other reports related to pharmacological treatment in adolescents with AN; however, the differences in the size of the respective groups and a low number of some of them may lower the statistical power of the study. It should be noted that the analysis was retrospective in nature, and the final hypothesis regarding the purposefulness of use of the respective groups of the drugs in patients suffering from AN should be verified with randomized double blind studies.

Conclusions

Adolescents, who did not use pharmacological treatment, revealed higher BMI values and the lowest intensity of malnutrition symptoms and depression, which suggests milder course of the disease.

The patients, for whom pharmacological treatment with SSRI was selected, revealed higher intensity of malnutrition symptoms and, in the case of selection of NaSSA, there was additional disturbance of mood as compared to the patients who did not use pharmacological treatment.

Using medications was associated with more severe courses of the disease, which was especially related with the use of olanzapine in the patients who additionally demonstrated the lowest values of BMI before starting pharmacotherapy and just before end of hospitalization.

The physicians, while using medications in patients with a severe course of the disease, obtained improvement in terms of psychopathological symptoms, the intensity of which did not differ much statistically from the intensity observed in patients with a less severe course of the disease (BL). It means that pharmacotherapy in more severe forms of the disease may be effective.

Financial support

The study was partially financed by the National Science Centre Poland: N N402 467940.

WSTĘP

Postępowanie w wypadku jądłowstrętu psychicznego (JP) powinno obejmować działania zmierzające do wyrównania stanu somatycznego, prowadzone jednocześnie z oddziaływaniami psycho- i socjoterapeutycznymi, a niejednokrotnie także farmakoterapię objawów współtowarzyszących. Ze względu na występowanie w przebiegu JP zaburzeń depresyjnych (70%) (Lucka 2004), lękowych, w tym obsesyjno-kompulsywnych (40%) (Lucka i wsp 2006), myślenia – pod postacią myśli nadwartościowych, a nawet urojeń (20%) (Steinglass i wsp. 2007), czy też znacznie wzmożoną aktywność ruchową, może okazać się konieczne zastosowanie u pacjentek leków psychotropowych. Wiedza na temat farmakoterapii JP jest wciąż niewystarczająca, co wynika z niewielkiej liczby przeprowadzonych w tym zakresie badań i ich sprzecznych wyników. Co więcej, tylko kilka opublikowanych na ten temat doniesień dotyczy adolescentek – wśród których zaburzenie to występuje najczęściej i wiąże się z najcięższymi powikłaniami, zarówno somatycznymi, jak i psychospołecznymi. Pełne wyzdrowienie uzyskuje jedynie ok. 50% dziewcząt cierpiących na JP, a śmiertelność wynosi ok. 5% (Steinhausen 2002), co dodatkowo wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań dotyczących leczenia farmakologicznego w tej grupie chorych osób.

Zaburzenia aktywności układów monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym są jednym z czynników etiopatogenetycznych JP. Współwystępowanie tego zaburzenia z depresją i objawami obsesyjno-kompulsywnymi, wyniki badań genetycznych doty-

czących polimorfizmu receptora 5HT_{2A} i transportera serotoniny (5-HTT) (Rybakowski i wsp. 2006), a także badania neuroobrazowe aktywności i rozmieszczenia receptorów 5HT_{2A} i 5HT_{1A} oraz 5HTT (Kaye i wsp. 2005) wskazują na obecność zaburzeń aktywności układu serotonergicznego w przebiegu JP. Co więcej, nieprawidłowości te występują nie tylko w ostrej fazie choroby (jako konsekwencje niedożywienia), ale także w okresach remisji. Przemawia to za celowością stosowania wśród osób chorych na JP leków wpływających na aktywność układu serotonergicznego, takich jak inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) czy przeciwdepresyjne leki noradrenergiczne i swoście serotonergiczne (NaSSA). Zastosowanie tej ostatniej grupy farmaceutyków może przynosić dodatkowe korzyści w postaci zwiększenia ośrodkowej aktywności układu noradrenergicznego, którego aktywność w przebiegu JP jest zaburzona. Pomimo dobrze udokumentowanych biologicznych przesłanek do stosowania SSRI i NaSSA wyniki badań klinicznych z ich zastosowaniem wśród chorych z JP są sprzeczne i nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Badania przedkliniczne i kliniczne dostarczyły również wielu dowodów na obecność zaburzeń czynności układu dopaminergicznego w przebiegu JP. W eksperymentach przeprowadzanych na zwierzętach dowiedziono, że ograniczenie spożywania pokarmów wiąże się ze zmniejszoną aktywnością dopaminergiczną, a nadaktywność ruchowa z jej zwiększeniem. Podanie tyrozyny lub antagonistów dopaminy normalizuje zachowania anorektyczne u zwierząt, ale nie wiąże się ze wzrostem masy ciała (Kontis i Theochari 2012). W badaniach genetycznych wskazywano na udział genów receptora DRD₂ i DRD₄, transportera dopaminy (DAT1) czy katecholo-O-metylotransferazy (COMT) (Gervasini i wsp. 2013), a w badaniach neuroobrazowych wykazano zwiększoną aktywność receptora D₂ w prążkowiu, nawet w okresie bezobjawowym JP (Frank i wsp. 2005). Jednak wyniki badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych (AAP) w leczeniu JP nie dały odpowiedzi na pytanie, czy są one skuteczne i czy efekty ich stosowania przewyższają ryzyko związane z powikłaniami.

Wytyczne dotyczące farmakoterapii objawów współtowarzyszących JP opierają się raczej na klinicznych doświadczeniach ekspertów niż na badaniach naukowych. Leczenie farmakologiczne adolescentek jest jeszcze trudniejsze ze względu na bardzo małą liczbę badań wśród tej grupy chorych i ich sprzeczne wyniki. Pojawia się wiele wątpliwości

co do tego, jakie leki stosować, które objawy współtowarzyszące i jakiego rodzaju ich nasilenie powinny być wskazaniem do farmakoterapii, a także w kwestii korzystnego wpływu leków na proces zdrowienia.

Cel badania

Celem naszego badania była analiza retrospektywna wpływu stopnia niedożywienia, nasilenia depresji, obsesji, kompulsji i objawów zaburzeń jedzenia na wybór leczenia farmakologicznego adolescentek chorych na JP. Retrospektywnie zbadaliśmy również efekt stosowanych w trakcie hospitalizacji leków psychotropowych na zmianę masy ciała i nasilenie objawów zaburzeń jedzenia, depresji, obsesji i kompulsji.

Metodologia

Badaniem objęto 80 pacjentek leczonych w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży z rozpoznaniem JP, postawionym zgodnie z kryteriami ICD-10 i DSM-IV. Poza badaniem psychiatrycznym u chorych dziewcząt na początku i pod koniec hospitalizacji wykonano: pomiar masy ciała i wzrostu (wyliczono wskaźnik BMI), podstawowe badania laboratoryjne oraz testy psychometryczne. Na podstawie zebranego wywiadu, badania pediatricznego oraz wyników badań laboratoryjnych wykluczono choroby somatyczne. Spośród testów oceniających nasilenie objawów psychopatologicznych współtowarzyszących JP zastosowano: Skalę Depresji Becka (BDI), Dziecięcą Skalę Objawów Obsesyjno-Kompulsywnych Yale-Brown (YBOCS) oraz Test Postaw Wobec Jedzenia (EAT-26). Retrospektywnie przeanalizowano historię leczenia farmakologicznego pacjentek.

Podczas hospitalizacji stosowano leczenie dietetyczne składające się z IV etapów, osiąganych kolejno w zależności od tempa przyrostu masy ciała i długości pobytu w szpitalu. W I etapie dostarczano chorym 2000–2500 kcal tygodniowo, głównie w formie półpłynnej, w kolejnych odpowiednio: II – 2500–3000 kcal na tydzień, III – 3000–3500 kcal na tydzień, IV – 3500–4000 kcal na tydzień. Każda z pacjentek podpisywała kontrakt terapeutyczny, w którym przewidziano możliwość jedzenia własnych produktów po osiągnięciu około połowy wymaganego przyrostu masy ciała. Chore, poza indywidualną pracą z lekarzem prowadzącym, mogły uczestniczyć w terapii grupowej lub skorzystać z konsultacji rodzinnej.

Retrospektywnie przeanalizowano leczenie farmakologiczne pacjentek, uwzględniając stosowaną grupę leków oraz długość ich podawania. Oceniono różnice w stopniu niedożywienia pacjentek oraz nasileniu objawów psychopatologicznych przed wybo-

rem sposobu leczenia farmakologicznego oraz przed zakończeniem hospitalizacji.

Wyniki przedstawiono w postaci średniej i odchylenia standardowego. Poprawę BMI mierzono jako różnicę wartości przed włączeniem leczenia i po zakończeniu hospitalizacji (Δ). Zgodność rozkładu z rozkładem normalnym badano, stosując test Kołmogorowa–Smirnowa dla jednej próby. Różnice w podgrupach obliczano z wykorzystaniem testu Kruskala–Wallisa.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

WYNIKI BADANIA

Charakterystyka badanych pacjentek

Zakwalifikowane do badania dziewczęta miały średnio $15,76 \pm 2,10$ roku. Średni czas hospitalizacji wynosił $9,68 \pm 5,06$ tygodnia. U 33 chorych osób nie stosowano leczenia farmakologicznego (BL), u 22 jako podstawowy zastosowano lek z grupy NaSSA (mirtazapina lub mianseryna), 13 pacjentek leczono SSRI (sertralina lub fluoksetyna), a 12 olanzapiną (OLZ). Hospitalizowane pacjentki podzielono na 4 grupy, w zależności od stosowanego leczenia. Farmakoterapia trwała średnio $8,67 \pm 4,89$ tygodnia.

Wartości BMI w badanych grupach

Badane grupy pacjentek różniły się od siebie istotnymi statystycznie wartościami BMI przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego ($p = 0,009$) i pod koniec hospitalizacji ($p = 0,034$). Najniższe wartości BMI w obu przypadkach odnotowano wśród adolescentek leczonych OLZ.

Wśród pacjentek nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ani w przyroście BMI (Δ BMI) ani w tempie przyrostu BMI (Δ BMI/tygodnie hospitalizacji).

Objawy psychopatologiczne JP przed rozpoczęciem farmakoterapii

Odnotowano istotne statystycznie różnice w nasileniu objawów zaburzeń odżywiania mierzonych w badanych grupach za pomocą skali EAT-26 ($p = 0,036$). Pacjentki otrzymujące OLZ, NaSSA i SSRIs uzyskały wyższe wyniki w skali EAT-26 przed rozpoczęciem farmakoterapii niż osoby należące do grupy BL.

Badane grupy chorych różniły się od siebie istotnie statystycznie wynikami uzyskanymi w skali BDI ($p = 0,012$). Największą liczbę punktów miały pacjentki, u których zastosowano następnie leczenie NaSSA i OLZ, a najmniejszą – pacjentki z grupy BL.

Pacjentki stosujące OLZ uzyskały najwięcej punktów w skali YBOCS, a badane chore z grupy BL najmniej, ale nie uzyskano istotności statystycznej tej różnicy ($p = 0,136$).

Objawy psychopatologiczne JP po zakończeniu leczenia szpitalnego

Badane grupy pacjentek nie różniły się od siebie istotnym statystycznie nasileniem objawów zaburzeń odżywiania, co zmierzono różnicą punktów w skali EAT-26 ($p = 0,246$).

Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznej pomiędzy badanymi grupami w zakresie nasilenia objawów depresji, mierzonych różnicą w skalach BDI ($p = 0,661$).

Nie odnotowano też istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany nasilenia objawów obsesji i kompulsji w zależności od stosowanego leczenia ($p = 0,766$).

Tabela 1. BMI przed farmakoterapią, pod koniec hospitalizacji, przyrost BMI (Δ BMI) i tempo przyrostu BMI (Δ BMI/tygodnie hospitalizacji) w badanych grupach

Leczenie	BMI przed leczeniem	BMI po zakończeniu	Δ BMI	Δ BMI/tygodnie hospitalizacji
BL	$14,83 \pm 1,29$	$17,21 \pm 0,84$	$2,38 \pm 1,25$	$0,38 \pm 0,27$
SSRIs	$14,92 \pm 1,14$	$17,60 \pm 0,81$	$2,68 \pm 1,15$	$0,31 \pm 0,22$
NaSSA	$14,28 \pm 1,05$	$16,78 \pm 1,12$	$2,50 \pm 1,07$	$0,27 \pm 0,14$
OLZ	$13,34 \pm 1,45$	$16,55 \pm 1,25$	$3,21 \pm 1,63$	$0,28 \pm 0,13$

Tabela 2. Nasilenie objawów psychopatologicznych mierzonych skalą EAT-26, BDI i YBOCS w zależności od stosowanego później leczenia

Lek	EAT-26	BDI	YBOCS
BL	$17,07 \pm 17,96$	$11,87 \pm 9,08$	$7,38 \pm 4,89$
SSRIs	$27,33 \pm 21,05$	$15,09 \pm 9,32$	$11,27 \pm 7,48$
NaSSA	$32,95 \pm 20,86$	$22,65 \pm 13,27$	$12,19 \pm 7,68$
OLZ	$24,55 \pm 21,37$	$21,75 \pm 8,43$	$14,22 \pm 10,16$

Tabela 3. Nasilenie objawów psychopatologicznych mierzonych skalą EAT-26, BDI i YBOCS pod koniec hospitalizacji

Lek	EAT-26	BDI	YBOCS
BL	15,35 ±19,14	7,76 ±6,90	4,47 ±5,56
SSRIs	17,50 ±18,57	11,40 ±6,09	8,00 ±9,05
NaSSA	16,37 ±17,56	11,68 ±14,51	8,71 ±9,36
OLZ	19,66 ±13,02	13,83 ±8,70	9,00 ±10,67

DYSKUSJA

Niewielka liczba doniesień dotyczących leczenia farmakologicznego objawów współtowarzyszących JP może wynikać z egosyntonicznego charakteru choroby, co zwykle wiąże się ze słabą współpracą pacjentów zwłaszcza na początku hospitalizacji. Co więcej, przeprowadzenie takich badań wśród adolescentek wiąże się z koniecznością uzyskania zgody ich opiekunów prawnych, co stanowi dodatkowe ograniczenie, a odmowa związana jest najczęściej z niechęcią do stosowania leków psychotropowych. Wciąż zbyt mało uwagi poświęca się leczeniu farmakologicznemu nastoletnich dziewcząt, wśród których rozpowszechnienie JP jest największe i niesie za sobą najwięcej powikłań. Należy pamiętać, że optymistyczne wyniki badań dotyczących skuteczności farmakoterapii JP osób dorosłych nie zawsze przekładają się na te same rezultaty u adolescentek (Lebow i wsp.). Ponadto, jak donoszą Balestrieri i wsp., u młodszych dziewcząt znacznie częściej występują objawy uboczne po zastosowaniu farmaceutyków (Balestrieri i wsp. 2013).

Duża część badań na temat farmakoterapii JP dotyczy stosowania SSRI. Przez wiele lat uważano, że mogą być one skuteczne w leczeniu objawów współtowarzyszących chorobie, takich jak depresja, obsesje czy kompulsje. Claudino i wsp. (Claudino i wsp. 2006) w metaanalizie obejmującej głównie badania prowadzone wśród osób dorosłych wykazali brak wystarczających dowodów na celowość stosowania SSRI w ostrej fazie choroby. Ferguson i wsp. (Ferguson i wsp. 1999) już ponad 10 lat temu sugerowali, że brak poprawy po stosowaniu tej grupy leków w stanie niedożywienia może mieć związek z niską synaptyczną koncentracją serotoniny, co powoduje nieefektywne hamowanie jej wychwytu zwrotnego. Postulowano stosowanie SSRI w profilaktyce nawrotów JP, po częściowej normalizacji masy ciała, kiedy to stężenie serotoniny jest już wyższe, jednak przeprowadzone w tym zakresie badania nie przyniosły oczekiwanych rezultatów (Walsh i wsp. 2006). Jedynym badaniem dotyczącym stosowania SSRI wśród adolescentek z JP jest to przeprowadzone przez Holtkam i wsp. (Holtkamp i wsp. 2005), w którym retrospektywnie wykazano brak po-

prawy w zakresie BMI, nasilenia depresji, OCD czy objawów zaburzeń odżywiania w trakcie 6-miesięcznej obserwacji. W naszym badaniu leki z grupy SSRI (podobnie zresztą jak NaSSA czy OLZ) wybierano częściej u chorych z cięższymi objawami zaburzeń jedzenia niż u pacjentek BL, jednak pod koniec hospitalizacji nasilenie objawów w badanych grupach nie wykazywało istotnych statystycznie różnic. Ciekawy wydaje się fakt, że SSRI nie były lekami z wyboru przy dużym nasileniu objawów depresji – wówczas zalecano NaSSA. Jest to najslabiej przebadana grupa farmaceutyków mogąca znaleźć zastosowanie w leczeniu JP, zarówno ze względu na bezpieczeństwo ich stosowania, jak i korzystny wpływ na przyrost masy ciała. Jafar i wsp. opisali pojedynczy przypadek 16-letniej pacjentki chorującej na JP i depresję, skutecznie leczonej mirtazapiną (Safr i wsp. 2011). Z kolei Hrdlicka i wsp. (Hrdlicka i wsp. 2008) porównali 9 dziewcząt leczonych mirtazapiną z pacjentkami nie przyjmującymi leków i wykazali u tych pierwszych tendencję do większej poprawy w zakresie objawów choroby, ale nie BMI. Wyniki badań retrospektywnych i opisy przypadków osób dorosłych dostarczyły podobnie obiecujących wyników. Konieczne wydaje się ich poszerzenie o badania randomizowane z podwójnie ślełą próbą wśród adolescentek.

Badania dotyczące stosowania AAP są jeszcze mniej liczne niż te dotyczące leków przeciwdepresyjnych i także nie dostarczają jednoznacznych wniosków. W metaanalizie 8 badań autorstwa Kishiego i wsp. (Kishi i wsp. 2012), podobnie jak we wcześniejszych doniesieniach Courta i wsp. (4 badania randomizowane, podwójnie ślepe) (Court i wsp. 2008), dowiedziono braku wpływu AAP zarówno na masę ciała, jak i objawy psychopatologiczne, przy czym 54 z 221 chorych osób było leczonych OLZ. Lebow i wsp. w metaanalizie 8 badań (6 z zastosowaniem OLZ) wykazali brak wpływu APP na BMI, a ponadto ich negatywny wpływ na przebieg choroby – polegający na zwiększeniu nasilenia objawów lękowych oraz pozytywny – zmniejszenie nasilenia objawów depresji, co niestety nie dotyczyło adolescentów (Lebow i wsp. 2013). Istotny wydaje się fakt, że analizowane badania dotyczyły chorych w różnym wieku – głównie

dorośli, a co ważniejsze, także w różnym stopniu zaawansowania choroby. Bardzo niewiele doniesień dotyczy stosowania OLZ wśród adolescentek z JP – tylko w jednym oceniono retrospektywnie czynniki mogące determinować wybór olanzapiny i tylko jedno z nich jest randomizowane i podwójnie ślepe. Norris i wsp. (Norris i wsp. 2011) przeprowadzili badanie retrospektywne wśród 43 chorych na JP lub atypowy JP z BMI < 17,5, którego wnioski były bardzo zbliżone do naszych – chore z JP, u których zastosowano leczenie OLZ, miały częściej rozpoznania współtowarzyszące, większe nasilenie objawów psychopatologicznych i niższe BMI. Leggero i wsp. (Leggero i wsp. 2010) retrospektywnie zbadali adolescentki leczone OLZ i po jednym miesiącu jej stosowania otrzymali poprawę w zakresie objawów psychopatologicznych, takich jak zaburzenia odżywiania, depresja, lęk, a także nadaktywność ruchowa. Kafantaris i wsp. (Kafantaris i wsp. 2011) przeprowadzili badanie randomizowane, podwójnie ślepe, którym objęli 20 adolescentek i wykazali, że leczenie OLZ nie wpływa na tempo przyrostu BMI i na nasilenie objawów psychopatologicznych. Istotne wydaje się, że w tym doniesieniu BMI pacjentek było stosunkowo wysokie w porównaniu z badanymi przez nas dziewczętami i wynosiło 16,4 vs 14,5. Poza tym jak dotąd pojawiło się wiele opisów przypadków, które potwierdziły celowość stosowania OLZ u adolescentek chorych na JP (Boachie i wsp. 2002; Dennis i wsp. 2006; Ercan i wsp. 2003), a większość z nich dotyczy pacjentek z ciężkim przebiegiem choroby. W naszym badaniu OLZ była stosowana u pacjentek z najcięższym przebiegiem choroby, a nasilenie objawów psychopatologicznych po zakończeniu hospitalizacji nie różniło się od tego prezentowanego przez osoby nieleczone farmakologicznie. Otrzymane wyniki, podobnie jak te opublikowane przez Norrisa i wsp. czy liczne opisy przypadków, wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań nad zastosowaniem OLZ u adolescentek chorych na JP.

Analiza publikacji dotyczących leczenia farmakologicznego JP każde zwrócić szczególną uwagę na zawarte w nich skrajnie różne charakterystyki badanych grup pacjentek. Jednocześnie ocenia się w nich skuteczność stosowania leków wśród dorosłych kobiet i adolescentek, wśród pacjentek leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie, tych z kilkumiesięcznym przebiegiem choroby i tych z kilkuletnim, czy też ze skrajnie różnymi wartościami BMI. Wyciągane z przeprowadzanych badań wnioski niejednokrotnie są uogólniane, co przekłada się na postępowanie kliniczne z pacjentkami. Wydaje się, że konieczne jest zawężenie kryteriów włączania do badań, a także

stworzenie modelu stagingu JP, co mogłoby umożliwić rzetelnější ocenę skuteczności leczenia farmakologicznego i, jak sugerowała Parry (Parry 2012), mogłoby także poprawić rokowanie.

Przeprowadzone badanie obejmowało stosunkowo dużą liczbę pacjentek w porównaniu z innymi doniesieniami dotyczącymi leczenia farmakologicznego adolescentek z JP, jakkolwiek różnice w wielkości poszczególnych grup oraz mała liczebność niektórych z nich mogą obniżać siłę statystyczną badania. Należy pamiętać, że analiza miała charakter retrospektywny, a ostateczna hipoteza dotycząca celowości stosowania poszczególnych grup leków u chorych na JP powinna zostać zweryfikowana badaniami randomizowanymi z podwójnie ślepą próbą.

WNIOSKI Z BADANIA

Adolescentki, u których nie stosowano leczenia farmakologicznego, miały wyższe wartości BMI i najmniejsze nasilenie objawów zaburzeń odżywiania oraz depresji, co sugeruje łagodniejszy przebieg choroby.

Chore, u których wybierano leczenie farmakologiczne SSRI, wykazywały większe nasilenie objawów zaburzeń odżywiania, a w wypadku wyboru NaSSA – dodatkowo nastroju, w porównaniu z pacjentkami pozostającymi bez leczenia farmakologicznego.

Stosowanie leków wiązało się z cięższym przebiegiem choroby, co dotyczy szczególnie zastosowania olanzapiny, w wypadku stosowania której pacjentki miały dodatkowo najniższe wartości BMI przed rozpoczęciem farmakoterapii i tuż przed zakończeniem hospitalizacji.

Lekarze, stosując leki u pacjentów z cięższym przebiegiem choroby, uzyskali poprawę w zakresie objawów psychopatologicznych, których nasilenie nie różniło się istotnie statystycznie od nasilenia obserwowanego wśród pacjentek z lżejszym przebiegiem choroby (BL). Oznacza to, że farmakoterapia w cięższych postaciach choroby może być skuteczna.

Finansowanie

Badanie częściowo finansowane przez Narodowe Centrum Nauki: N N402 467940.

PIŚMIENNICTWO

1. Balestrieri M, Oriani MG, Simoncini A, Bellantuono C. Psychotropic drug treatment in anorexia nervosa. Search for differences in efficacy/tolerability between adolescent and mixed-age population. *Eur Eat Disord Rev.* 2013; 21: 361-373.

2. Boachie A, Goldfield GS, Spettigue W. Olanzapine use as an adjunctive treatment for hospitalized children with anorexia nervosa: case reports. *Int J Eat Disord.* 2003; 33: 98-103.
3. Claudino AM, Hay P, Lima MS, Bacaltchuk J, Schmidt U, Treasure J. Antidepressants for anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 25: CD004365.
4. Court A, Mulder C, Hetrick SE, Purcell R, McGorry PD. What is the scientific evidence for the use of antipsychotic medication in anorexia nervosa? *Eat Disord* 2008; 16: 217-223.
5. Dennis K, Le Grange D, Bremer J. Olanzapine use in adolescent anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2006; 11: 53-56.
6. Ercan ES, Copkunol H, Cýkoethlu S, Varan A. Olanzapine treatment of an adolescent girl with anorexia nervosa. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 401-403.
7. Ferguson CP, La Via MC, Crossan PJ, Kaye WH. Are serotonin selective reuptake inhibitors effective in underweight anorexia nervosa?. *International Journal of Eating Disorders* 1999; 25: 11-17.
8. Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Drevets W, Meltzer CC, Price JC i wsp. Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 908-912.
9. Gervasini G, Gordillo I, García-Herráiz A, Flores I, Jiménez M, Monge M i wsp. Influence of dopamine polymorphisms on the risk for anorexia nervosa and associated psychopathological features. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 551-555.
10. Holtkamp K, Konrad K, Kaiser N, Ploenes Y, Heussen N, Grzella I i wsp. A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: insufficient evidence for efficacy. *Psychiatr Res.* 2005; 39: 303-310.
11. Hrdlicka M1, Beranova I, Zamecnikova R, Urbanek T. Mirtazapine in the treatment of adolescent anorexia nervosa. Case-control study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17: 187-189.
12. Kafantaris V, Leigh E, Hertz S, Berest A, Schebendach J, Sterling WM i wsp. A placebo-controlled pilot study of adjunctive olanzapine for adolescents with anorexia nervosa. *Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011; 21: 207-212.
13. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Meltzer CC, Price JC i wsp. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: new insights from imaging studies. *Physiol Behav.* 2005; 85: 73-81.
14. Kishi T1, Kafantaris V, Sunday S, Sheridan EM, Correll CU. Are antipsychotics effective for the treatment of anorexia nervosa? Results from a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73: 757-766.
15. Kontis D, Theochari E. Dopamine in anorexia nervosa: a systematic review. *Behav Pharmacol.* 2012; 23: 496-515.
16. 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. *Int J Eat Disord.* 2013; 46: 332-339.
17. Leggero C, Masi G, Brunori E, Calderoni S, Carissimo R, Maestro S, Muratori F. Low-dose olanzapine monotherapy in girls with anorexia nervosa, restricting subtype: focus on hyperactivity. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20: 127-133.
18. Lucka I. Anxiety disorders in children suffering from anorexia nervosa. *Psychiatr Pol* 2006; 40: 83-97.
19. Lucka I. Depression syndromes in patients suffering from anorexia nervosa. *Psychiatr Pol* 2004; 38: 621-629.
20. Norris ML, Spettigue W, Buchholz A, Henderson KA, Gomez R, Maras D I wsp. Olanzapine use for the adjunctive treatment of adolescents with anorexia nervosa. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 213-220.
21. Parry J. Staging anorexia nervosa could improve outcomes, say experts. *BMJ.* 2012; 16: 344: 445.
22. Rybakowski F, Slopian A, Dmitrzak-Weglarz M, Czerski P, Rajewski A, Hauser J. The 5-HT_{2A}-1438 A/G and 5-HTTLPR polymorphisms and personality dimensions in adolescent anorexia nervosa: association study. *Neuropsychobiology.* 2006; 53: 33-39.
23. Safer DL, Darcy AM, Lock J. Use of mirtazapine in an adult with refractory anorexia nervosa and comorbid depression: a case report. *Int J Eat Disord.* 2011; 44: 178-181.
24. Steinglass JE, Eisen JL, Attia E, Mayer L, Walsh BT. Is anorexia nervosa a delusional disorder? An assessment of eating beliefs in anorexia nervosa. *J Psychiatr Pract.* 2007 Mar; 13(2): 65-71.
25. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1284-1293.
26. Walsh BT, Kaplan AS, Attia E, Olmsted M, Parides M, Carter JC, et al. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2006; 295: 2605-2612.

Correspondence address / Adres do korespondencji:

Marta Tyszkiewicz-Nwafor

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland

e-mail: malamt@gmail.com

phone: +48 511 570 487
