

ЕФИКАСНО АНТИПСИХОТИЧКО ДЕЛОВАЊЕ ОЛАНЗАПИНА УЗ ПОВЕЋАЊЕ ТЕЛЕСНЕ ТЕЖИНЕ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Нађа П. МАРИЋ¹, Драгана ЈОСИФОВИЋ-КОСТИЋ², Оливера ВУКОВИЋ¹,
Дубравка БРИТВИЋ¹, Мирослава ЈАШОВИЋ-ГАШИЋ¹

¹Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд;

²Завод за здравствену заштиту радника Министарства унутрашњих послова Републике Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Оланзапин је антипсихотик друге генерације који је испољио високу ефикасност у лечењу шизофреније и других психотичних поремећаја. У пракси се такође показало да оланзапин изазива повећање телесне тежине болесника. У литератури се наводи да се телесна тежина болесника у просеку повећа за 6-7 kg током вишемесечног лечења, што се сматра умереним повећањем.

Приказ болесника Приказана је двадесетшестогодишња болесница са шизофренијом код које претходни покушаји лечења клозапином, рисперидоном и халоперидолом нису довели до адекватног терапијског одговора, већ до значајног испољавања неуролошких нежељених ефеката. Увођењем оланзапина у лечење уочен је брз почетни терапијски одговор (20% смањења на скали PANSS у прве две недеље), који се одржавао и током даљег лечења (50% смањења на скали PANSS после 16 недеља), али је повлачење симптома шизофреније било праћено повећањем телесне тежине болеснице од 20 kg, тј. 40% у односу на почетак лечења 16 недеља раније. Вредност индекса телесне масе (BMI) при увођењу оланзапина била је 17,9 kg/m², а после 16 недеља његове примене 25,1 kg/m².

Закључак Несумњива терапијска ефикасност оланзапина код болеснице са шизофренијом била је праћена упадљивим повећањем њене телесне тежине, а таква промена телесног састава предиспонира поремећај регулације гликемије, инсулина и липида, те битно повећава ризик од настанка дијабетеса и кардиоваскуларних болести, које су код особа оболелих од шизофреније чешће него у општој популацији и, после самоубиства, водећи узрок њихове смртности. Лекарима клиничарима се стога скреће пажња на могуће предикторе гојења током лечења оланзапином, ограничена сазнања о етиологији овог нежељеног ефекта и важност систематичне провере метаболичког статуса лечених особа ради превенције тешких здравствених компликација.

Кључне речи: шизофренија; оланзапин; телесна тежина; нежељена дејства

УВОД

Антипсихотици друге генерације (енгл. *second generation antipsychotics* – SGA), у које се убрајају клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин и зипрасидон, разликују се у фармакодинамским својствима од претходне генерације антипсихотика додатним рецепторским активностима. SGA, осим рецептора D₂, антагонизују и рецепторе D₄ и D₁, док посредно утичу на префронталну допаминергичку активност антагонизацијом серотонинских рецептора (5HT₁, 5HT₂). Наведени рецепторски профил повећао је ефикасност SGA и допринео бољој почетној подношљивости, посебно услед мање учесталости екстрапирамидног синдрома. У новим опсежним студијама у Сједињеним Америчким Државама и Европи утврђено је да примена SGA има предност у односу на антипсихотике прве генерације у погледу ефикасности, подношљивости и комплијансе, при чему је оланзапин заузео водеће место [1, 2].

Амерички завод за храну и лекове (*U.S. Food and Drug Administration*) је 1996. године одобрио примену оланзапина у лечењу шизофреније, а убрзо је његово коришћење почело и у многим земљама Европе. Међутим, клиничко искуство с применом овог лека у Србији и даље је мало. Циљ овога рада је стога био да покаже терапијску ефикасност оланзапина код болесни-

це са шизофренијом код које остали антипсихотици током претходног лечења нису били ефикасни или су били тешко подношљиви, али и да укаже на нежељене ефекте лека чије последице могу да буду хронична обољења, попут поремећаја гликорегулације, шећерне болести и кардиоваскуларних обољења.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 26 година, апсолвент више школе, неудата, без деце, психијатријски је лечена три године (2003-2006) у регионалној здравственој установи. Жалила се на „гласове”, „бројеве и слова које види”, интензиван страх јер је „снимају и прате”, страх од тога „да ће је убити” особе које су јој раније биле блиске, осећај да су те особе у близини и да у сваком тренутку знају где се она налази; веровала је да „има демона у себи”, да „има ваздух у стомаку и не може да контролише гасове”. Уз наведене симптоме забележени су и малаксалост, несаница, губитак апетита, дрхтавица, заборавност, интензивно самооптуживање, равнодушност и потпуни губитак интересовања за околину с изразитим повлачењем у себе.

При првом обраћању психијатру болесници је постављена дијагноза акутног психотичног поремећаја (F23) према дијагностичким критеријумима Десе-

те ревизије Међународне класификације болести и сродних здравствених проблема (МКБ-10) [3], примењена је антипсихотична терапија и у наредне две године делимично је постигнуто побољшање њеног здравља. Крајем 2005. године, међутим, дошло је до погоршања стања, са симптомима сличним претходним, праћеним размишљањима о самоубиству. Детаљним увидом у клиничку слику, ток болести и личну и породичну анамнезу дијагностикована је шизофренија (F20) такође према критеријумима МКБ-10 [3]. Применом скале за процену позитивног и негативног синдрома у шизофренији (*Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS*) [4], утврђено је да је реч о тешкој појави болести: укупни скор PANSS био је 139, скор позитивне подскеале био је 28, негативне подскеале 36, а подскеале опште психопатологије 75. Телесна тежина болеснице била је 50 kg, а вредност индекса телесне масе (BMI) 17,9 kg/m². За лечење је примењен антипсихотик клозапин у дози од 300 mg.

После побољшања психичког статуса на почетку лечења клозапином, током даље његове примене јавиле су се компликације у виду конвулзивних криза типа гранд-мал, што је један од могућих нежељених ефеката [5]. По савету епилептолога, у терапију је уведен антиконвулзив натријум-валпроат у дози од 1000 mg, док је уместо клозапина почела примена рисперидона током четири недеље у дози од 5 mg. Током надгледања болеснице на Институту за психијатрију Клиничког центра Србије у Београду нису уочени значајнији нежељени ефекти осим дисменореје, која је била очекивани, али пролазни, нежељени ефекат [5]. На скали PANSS, међутим, терапијска ефикасност примењеног психофармака није забележена.

С обзиром на изостанак терапијског одговора после примене рисперидона, болесница је лечена халоперидолом у дневној дози од 10 mg током две недеље, али без адекватног терапијског одговора. Дијагностикован је једино изражени екстрапирамидни синдром, који је, упркос увођењу антихолинергика у терапију, перзистирао.

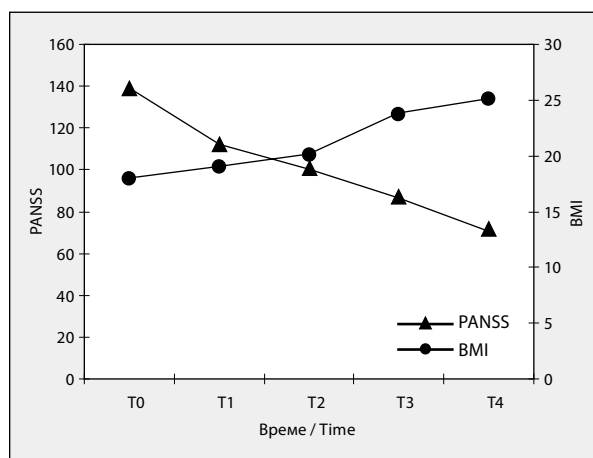
Током даљег лечења примењен је оланзапин у дневној дози од 15 mg. Вредности појединих параметара значајних за процену психичког и телесног статуса болеснице у тренутку увођења оланзапина у терапију (T0) приказане су у табели 1. Већ током прве

ТАБЕЛА 1. Ефикасност и нежељени ефекти лечења оланзапином изражени кроз PANSS, телесну тежину (ТТ) и BMI испитанице.

TABLE 1. Efficacy and side effects of olanzapine therapy in terms of PANSS, body weight (BW) and BMI of the patient.

Параметар Parameter	T0	T1	T2	T3	T4
ТТ/BW (kg)	50	53	56	66	70
BMI (kg/m ²)	17.9	19.0	20.1	23.7	25.1
PANSS	139	112	101	87	72

T0 – почетак лечења; T1 – две недеље лечења; T2 – осам недеља лечења; T3 – 12 недеља лечења; T4 – 16 недеља лечења
T0 – baseline; T1 – two weeks of therapy; T2 – eight weeks of therapy; T3 – 12 weeks of therapy; T4 – 16 weeks of therapy



ГРАФИКОН 1. Смањење симптома (PANSS) уз повећање телесне тежине (BMI) током 16 недеља лечења оланзапином.

GRAPH 1. Symptom reduction (PANSS) followed by weight gain (BMI) during 16 weeks of olanzapine treatment.

две недеље (T1) примене оланзапина дошло је до повећања телесне тежине болеснице за 3 kg (BMI=19,0 kg/m²), извесног побољшања клиничке слике (PANSS 112) и регулације менструалног циклуса. После осам недеља лечења (T2) болесница је добила 6 kg у тежини (BMI=20,1 kg/m²), а клиничка слика се још побољшала (Табела 1). После 12 недеља лечења (T3) телесна тежина болеснице била је 66 kg (BMI=23,7 kg/m²). После 16 недеља (T4) утврђени су повећање телесне тежине болеснице за 20 kg у односу на почетак лечења оланзапином (BMI=25,1 kg/m²) и тенденција ка ремисији симптома (Табела 1, Графикон 1).

Редовним бележењем вредности гликемије, холестерола и триглицерида помоћу рутинских биохемијских анализа крви није утврђено значајно одступање од референтних вредности, а није било ни нових конвулзивних криза нити неправилности менструалног циклуса. Лечење је настављено истим антипсихотиком као основним леком, уз редован надзор соматског статуса, консултацију дијететичара ради правовременог предузимања мера за спречавање гојазности и компликација прекомерне телесне масе и уз напомену да је планирано дуже надгледање болеснице због високог ризика од развоја метаболичких поремећаја. Уз наведене терапијске поступке, настављена је примена антиконвулзива ради континуираног стабилизовања конвулзивног прага.

ДИСКУСИЈА

Приказана је болесница са шизофренијом која је лечена различитим антипсихотичима, али су ефекти терапије или изостали, или били ограничени настанком тешких нежељених компликација. Тек применом оланзапина успостављена је задовољавајућа ремисија болести (смањење симптома за 28% после осам недеља, односно 50% после шеснаест недеља, мерено применом PANSS) и постигнута почетна тенденција по-

бољшања квалитета живота болеснице. Међутим, током првих недеља лечења телесна маса болеснице се повећала за више од 7% (што се сматра значајним повећањем) и тај тренд се наставио током њеног даљег лечења. За 16 недеља телесна маса болеснице се повећала за 40%, нарочито у пределу абдомена. Описана промена телесног састава предиспонира поремећај регулације гликемије, инсулина и липида, те битно повећава ризик од настанка дијабетеса и кардиоваскуларних болести, које су код особа оболелих од шизофреније чешће него у општој популацији и, после самоубиства, водећи узрок смртности [6]. У литератури се наводе подаци о инциденцији повећања телесне масе услед примене оланзапина, која је у распону од 11% (код почетно гојазних болесника) до 32% (код испитаника са нижом телесном масом на почетку лечења) [7]. Најдуже испитивање болесника који примају оланзапин показало је да се телесна тежина у просеку повећа за 6,2 kg до 39. недеље лечења, а да у даљем току нема значајнијег повећања телесне тежине [8, 9].

Примена натријум-валпроата код приказане болеснице је настављена ради континуиране регулације конвулзивног прага. Теоријски, примена наведеног антиепилептика могла би да модификује како ефикасност, тако и подношљивост оланзапина. У литератури се наводе подаци о повољном дејству антиепилептика као адјувантне терапије у лечењу терапорезистентних облика шизофреније, али и о томе да валпроати могу утицати на повећање телесне тежине болесника, што је уочено и код приказане болеснице [10, 11]. Засада, међутим, нема довољно поузданих чињеница које би поткрепиле наведени закључак, јер има и опречних резултата, који указују на то да истовремена примена оланзапина и валпроата снижава ниво оланзапина [12], односно да нема значајне разлике у инциденцији повећања телесне масе између болесника лечених само оланзапином (23%) и оних који су примали комбинацију оланзапина и валпроата (13%) [13].

У поређењу с осталим антипсихотицима, како друге, тако и прве генерације (енгл. *first generation antipsychotics* – FGA), оланзапин носи највећи ризик од настанка гојазности [1, 14, 15], чак у тој мери да се данас гојазност услед примене SGA и последичне компликације у виду метаболичког синдрома [16] сматрају неповољним исто као и екстрапирамидни синдром код примене FGA. Намеће се питање: да ли се посматрањем одређених општих фактора (пол и старост испитаника, вредност BMI на почетку лечења, примењена доза лека, повећање телесне тежине на почетку лечења, терапијска ефикасност) може предвидети ризик од гојења током лечења оланзапином? Одговори на ово питање у махом контрадикторни, а резултати истраживања вођени овом претпоставком спорадични.

Према наводима Кинона (*Kinon*) и сарадника [8], веће повећање телесне тежине забележено је код жена, док је према резултатима Басона (*Basson*) и сарадника [17] мушки пол фактор ризика. Према закључ-

цима других истраживања, пол болесника није фактор ризика који би довео до повећања телесне тежине особа лечених антипсихотицима [18]. Када је реч о старости болесника, има доказа да се млади болесници гоје више, као и да се повећање телесне тежине најупадљивије манифестује на самом почетку лечења [8]. Нижа вредност BMI на почетку лечења, према наводима већине аутора, повећава ризик од гојења [8, 12], мада резултати неких истраживања показују да је гојазност тзв. независни фактор ризика [11]. Доза лека која се примењује на почетку лечења може да буде линеарно повезана с повећањем телесне тежине болесника [19], али подаци о овоме нису довољно поуздани будући да неки аутори сматрају да она нема утицаја на повећање телесне тежине [17]. Оно што је, међутим, сигурно јесте да је повећање телесне тежине болесника у прве три недеље (2-3 kg) предиктор гојазности током даљег лечења [20]. Такође, терапијска ефикасност може да буде у пропорцији са повећањем телесне тежине болесника, што су потврдили резултати неколико студија [18, 21].

Код приказане болеснице забележено је неколико поменутих фактора ризика – старост, нижи BMI и изражено повећање телесне тежине на почетку лечења, те релативно добра терапијска ефикасност оланзапина – међутим, само су два фактора могла да се утврде пре увођења лека (старост, BMI) и питање је колико су они специфични да би служили као предиктори. Друга два фактора ризика везана су за каснији период лечења, који је обележило видно побољшање клиничке слике него када је примала друге антипсихотике, што је био знак да се не престане с применом лека, али и зато што су вредности BMI у првих неколико месеци биле у опсегу физиолошких. Касније, када су компликације постајале све теже, наметало се питање да ли лечење наставити оланзапином с обзиром на његово повољно антипсихотично дејство, или га прекинути због упадљивог повећања телесне тежине болеснице. Прибегло се компромисном решењу: лечење оланзапином је настављено, али уз сталну контролу метаболичких параметара.

Да ли се може објаснити механизам повећања телесне масе болесника који примају оланзапин?

Иако нема коначних објашњења, анализа ризика од повећања телесне тежине упућује на то да је широк рецепторски профил лека његова предност, али и мана, будући да је оланзапин снажан антагонист рецептора D_2 , $5HT_2$, као и D_1 , α_1 , H_1 и M_1 . Наиме, дејство на $5HT_2c$ рецепторе у хипоталамусу, који су у тесној вези са системима ситости, односно глади (меланокортин, лептин), у одређеној мери могу да погоршају енергетску хомеостазу, посебно код особа код којих постоји варијација C-алела [22]. Осим тога, афинитет лека према рецепторима H_1 директно је пропорционалан повећању телесне тежине [23], с тим да, у поређењу с осталим антипсихотицима, оланзапин има највећи афинитет према H_1 [24]. Везивање за рецептор D_4 (фамилија рецептора D_2) такође би могло да се

разматра у контексту повећања телесне тежине болесника који примају оланзапин, између осталог и кроз хипотезу о утицају допаминских рецептора на симпатичко-парасимпатички тонус и функцију бета-ћелија панкреаса, коју су поставили Адер (*Ader*) и сарадници [25]. Коначног одговора о механизму индукције гојазности током примене оланзапина за сада нема.

Да ли се може спречити повећање телесне масе болесника који примају оланзапин?

Према резултатима многих испитивања која су објављена, стиче се утисак да адјувантна терапија лековима различитих класа (метформин, амантадин, H_2 -антагонисти, орлистат, топирамат) не даје значајне резултате [16, 26, 27]. С друге стране, успешност бихевиоралних интервенција, дијететско-хигијенског режима и физичких вежби још се посматра, али је поступак примене одговарајућих мера углавном осујећен факторима који потичу од саме болести [26, 28]. Теоријски посматрано, уколико је варијација *C* алела предиктор повећања телесне тежине болесника, генетска испитивања кандидата за лечење оланзапином пре почетка примене овог лека потенцијално би могла ублажити компликације, али засад за генетско дијагностиковање нема могућности у уобичајеној пракси.

Из свега наведеног намеће се закључак да фактори ризика и механизми повећања телесне тежине болесника који се лече оланзапином нису довољно познати, те је овај нежељени ефекат теже контролисати. Уколико се постигне ремисија болести, особе које настављају лечење оланзапином морају се упозорити на могућност настанка гојазности, последице и потребу сталног контролисања параметара енергетске хомеостазе, јер ће им се само тако обезбедити потребна сигурност [1, 2].

ЛИТЕРАТУРА

- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12):1209-23.
- Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006; 20(4):293-301.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva, Switzerland: the Organization, 1992.
- Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl* 1989; (7):59-67.
- Gorman JM. *The Essential Guide To Psychiatric Drugs*. New York: St Martin's Griffin; 1997.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177:212-7.
- Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(10):s13-17.
- Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(2):92-100.
- Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res* 2003; 62(1-2):77-88.
- Hosák L, Libiger J. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry* 2002; 17(7):371-8.
- El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study. *Seizure* 2007; [Epub ahead of print]
- Bergemann N, Kress KR, Abu-Tair F, Frick A, Kopitz J. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(4):432-4.
- Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(1):182-92.
- Brixner DI, Said Q, Corey-Lisle PK, et al. Naturalistic impact of second-generation antipsychotics on weight gain. *Ann Pharmacother* 2006; 40(4):626-32.
- Lee E, Leung CM, Wong E. Atypical antipsychotics and weight gain in Chinese patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(6):864-6.
- Hastreiter Lj, Micic D. Lečenje metaboličkog sindroma. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(11-12):550-7.
- Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(4):231-8.
- Ascher-Svanum H, Stensland M, Zhao Z, Kinon BJ. Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2005; 5(1):3.
- Haddad P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2005; 19(6 Suppl):16-27.
- Lipkovich I, Citrome L, Perlis R, et al. Early predictors of substantial weight gain in bipolar patients treated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(3):316-20.
- Czobor P, Volavka J, Sheitman B, et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(3):244-51.
- Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, et al. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134(1):76-8.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(6):358-63.
- Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, et al. Antagonism by olanzapine of dopamine D1, serotonin 2, muscarinic, histamine H1 and alpha 1-adrenergic receptors in vitro. *Schizophr Res* 1999; 37(1):107-22.
- Ader M, Kim SP, Catalano KJ, et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 2005; 54(3):862-71.
- Birt J. Management of weight gain associated with antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15(1):49-58.
- Maric N, Doknic M, Pekic S, Jasovic-Gasic M, Popovic V. Weight gain associated with the treatment of psychotic disorders. *Obesity and Metabolism* 2007; 3:88-96.
- Alvarez-Jimenez M, Gonzalez-Blanch C, Vazquez-Barquero JL, et al. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naive first-episode psychosis patients: A randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(8):1253-60.

OLANZAPINE – HIGH POTENCY ANTIPSYCHOTIC DRUG INDUCING SIGNIFICANT WEIGHT GAIN: A CASE REPORT

Nadja P. MARIĆ¹, Dragana JOSIFOVIĆ-KOSTIĆ², Olivera VUKOVIĆ¹, Dubravka BRITVIĆ¹, Miroslava JAŠOVIĆ-GAŠIĆ¹

¹Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institution for Health Care, Ministry of Internal Affairs of Republic of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Olanzapine is a second generation antipsychotic (SGA) with a high level of therapeutic effectiveness in schizophrenia and other psychotic disorders. Along with the positive therapeutic effects, an increase of the body weight frequently occurs. According to the literature, the average weight gain is about 6-7 kg during several months of treatment. This could be valued as a moderate weight increase.

CASE OUTLINE This article presents a case of a young female with schizophrenia, without clinical improvement with several antipsychotics (clozapine, risperidone, haloperidol) and with the occurrence of significant neurological side effects. The treatment started with olanzapine (baseline) was associated with good initial response (PANSS reduction 20% in the first two weeks) and the improvement was maintained further on (PANSS reduction 50% after 16 weeks). Significant increase (20 kg, 40%) in weight appeared during the following 16 weeks (BMI at baseline 17.9 kg/m²; BMI 16 weeks later 25.1 kg/m²).

CONCLUSION High effectiveness of olanzapine in schizophrenia symptoms reduction was accompanied by a significant weight gain. However, this drug leads to impaired gluco-regulation, dyslipidaemia etc. It also increases the risk of diabetes and cardio-vascular diseases, i.e. the main causes of mortality in schizophrenia after a suicide. Therefore, clinicians are suggested to focus on possible predictors of weight gain during olanzapine therapy, and act accordingly in order to prevent serious health consequences.

Key words: schizophrenia; olanzapine; body weight; side effects

Nađa MARIĆ
Institut za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel.: 011 3065 638
E-mail: nadjamaric@yahoo.com

* Рукопис је достављен Уредништву 31. 1. 2007. године.