

**Univerzitet u Novom Sadu  
Medicinski fakultet**

**Đendi Siladi-Mladenović**

**UPOREĐIVANJE EFEKTIVNOSTI I PODNOŠLJIVOSTI OLANZAPINA I  
RISPERIDONA  
U TERAPIJI SHIZOFRENIH POREMEĆAJA**

-Doktorska disertacija-

Novi Sad, 2012.

Univerzitet u Novom Sadu  
Asocijacija centara za interdisciplinarne i  
multidisciplinarne studije i istraživanja - ACIMSI  
Ključna dokumentacijska informacija

Rednibroj: RBR	
Identifikacionibroj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrstarada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Đendi Silađi-Mladenović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Ana Sabo Prof. dr Aleksandra Nedić
Naslovrada: NR	Upoređivanje efektivnosti i podnošljivosti olanzapina i risperidona u terapiji shizofrenih poremećaja
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2012
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 7 / stranica 151 / tabela 67 / grafikona 10 / referenci 186 / prilogal)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Psihijatrija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Shizofrenija; Farmakoterapija; Antipsihotici; Farmakoeconomija; Metabolički sindrom X; Troškovi lečenja
UDK	616.895.8-085:615.214.036
Čuva se: CU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Shizofrenija je jedan od najtežih duševnih poremećaja, sa prevalencijom od oko 1% u opštoj populaciji. Antipsihotici su osnova terapijskog režima shizofrenije. Očekivalo se da će nova generacija antipsihotika (atipični antipsihotici, druga generacija) biti efikasnija od antipsihotika prve generacije (klasični antipsihotici). Poredeći efektivnost antipsihotika prve i druge generacije, kao i međusobno atipičnih antipsihotika, nema značajne razlike u njihovoj efektivnosti. Atipični antipsihotici imaju manje neželjenih efekata tipa ekstrapiramidalnog sindroma, ali se zapažaju metabolički poremećaji, sa razvojem metaboličkog sindroma, što povećava rizik za kardiovaskularnu, cerebrovaskularnu bolest, i dovodi do skraćenja životnog veka. Različiti atipični antipsihotici imaju različit potencijal za izazivanje metaboličkih poremećaja. Prilikom donošenja odluke o izboru terapije, osim očekivane efektivnosti, od velikog značaja su podnošljivost leka i cena lečenja. Cilj ovog rada je upoređivanje olanzapina i risperidona u terapiji shizofrenih poremećaja u periodu od 24 nedelje. U uzorak je uključeno 100 pacijenata oba pola, koji su zadovoljavali kriterijume po DSM IV R za shizofreniju. Upoređivani su efektivnost, podnošljivost, i farmakoeconomski aspekt primenjene terapije. Efektivnost je procenjena PANSS skalom za procenu shizofrenije i CGI skalama opšteg utiska (ukupno poboljšanje, terapijski efekat i intenzitet težine bolesti). Oba leka su pokazala značajnu efektivnost, bez značajne razlike među njima, osim u delovanju na pojedinačne simptome, pojmovnu dezorganizaciju, dezorijentaciju i manirizam i držanje, gde je risperidon pokazao prednost. Podnošljivost lekova je procenjena neželjenim efektima. Risperidon značajno češće dovodi do hiperprolaktinemije. Vrednovanje skalom CGI neželje ni efektni su nađene značajne razlike među ispitivanim antipsihoticima. Broj bolničkih dana je značajno veći kod pacijenata tretiranih olanzapinom, kao i ukupni troškovi medikamentozne terapije tokom istraživanja, te se risperidon pokazao isplativijim. S obzirom na to da su oba leka slične efektivnosti, bez značajne razlike u podnošljivosti, a da su troškovi terapije risperidonom manji, risperidon se može smatrati racionalnijim izborom u terapiji shizofrenije.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	23.12.2008.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of NoviSad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	ĐendiSiladi-Mladenović
Mentor: MN	Prof. Ana Sabo Prof. Aleksandra Nedić
Title: TI	Comparion of the effectiveness and tolerability of olanzapine and risperidone in treatment of schizophrenic disorders
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian/ English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2012
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, HajdukVeljkova 3

Physical description: PD	7 chapters/ 151 pages/ 67 tables/ 10 graphs/ 186 references/ 1 supplement
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Psychiatry; Psychopharmacotherapy
Subject, Key words SKW	Schizophrenia; Drug Therapy; Antipsychotic Agents; Economics, Pharmaceutical; Metabolic Syndrome X; Cost of Illness
UC	616.895.8-085:615.214.036
Holding data: HD	In the Library of the Faculty of Medicine, Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, HajdukVeljkova 3
Note: N	

Abstract:

AB

Schizophrenia is one of the most severe mental disorders, with a prevalence of around 1% of the overall population. Antipsychotics are the base of therapeutic regime of schizophrenia. It was expected that the new generation of antipsychotics (atypical antipsychotics, second generation) would be more effective than first-generation antipsychotics (classical antipsychotic medication). Comparing the effectiveness of first- and second-generation antipsychotics, as well as mutually atypical antipsychotics, no significant differences have been found regarding their effectiveness. Atypical antipsychotics have fewer undesired effects such as extrapyramidal syndrome, but metabolic disorders have also been noticed, with development of metabolic syndrome, which increases the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases, leading to shortened life expectancy. Various atypical antipsychotics have different potential in triggering metabolic disorders. When deciding upon the choice of therapy, apart from anticipated effectiveness, other very significant factors are tolerability of the given medication and cost-effectiveness of the treatment. The aim of this paper is to compare olanzapine and risperidone in the therapy of schizophrenic disorders in the period of 24 weeks. The examined sample group consisted of 100 patients of both sexes, who satisfied the criteria according to DSM-IV-R for schizophrenia. The aspects compared were effectiveness, tolerability and the pharmaco-economic side of the applied treatment. Effectiveness was assessed by PANSS scales for measuring schizophrenia severity and CGI global impression scale (total improvement, therapeutic effect and illness severity). Both medications have showed significant effectiveness, without notable differences between them, apart from their effect on certain symptoms, conceptual disorganization, disorientation, and mannerisms and posturing, where risperidone has shown advantage. Tolerability of medication was measured by side effects. Risperidone has shown to lead to a significantly higher occurrence of hyperprolactinemia. Assessment by CGI scale has not shown any undesired effects of significance comparing the antipsychotics in question. The number of hospital days is significantly higher with patients receiving olanzapine treatment, as well as the total expenses and medication treatment during the research, consequently risperidone has proved more cost-efficient. Considering that both medications are of similar effectiveness, with no significant differences in tolerability, but a lower price to the advantage of risperidone therapy, it can be concluded that risperidone is a more rational choice in schizophrenia treatment.

Accepted on Scientific Board on: AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

# SADRŽAJ

---

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1 Istorijat shizofrenije .....	1
1.2 Epidemiologija .....	1
1.3 Etiologija: Patofiziološke osnove shizofrenije .....	3
1.3.1 Strukturne abnormalnosti kod shizofrenije .....	3
1.3.2 Hipoteze i teorije o shizofreniji .....	5
1.4 Antipsihotici - efektivnost i podnošljivost .....	8
1.4.1 Endokrinološki poremećaji i gojaznost .....	14
1.4.2 Metabolički sindrom .....	19
1.4.2.1 Definicija i prevalenca .....	19
1.4.2.2 Faktori rizika i razvoj metaboličkog sindroma .....	21
1.4.3 Kardiovaskularni efekti .....	26
1.4.4 Neželjeni neurološki efekti .....	27
1.5 Farmakoekonomski aspekt terapije shizofrenije .....	29
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNE HIPOTEZE</b> .....	33
<b>3. MATERIJAL I METODE RADA</b> .....	34
3.1 Metode rada .....	34
3.2 Konstrukcija i način izbora uzorka .....	38
3.3 Statistička obrada podataka .....	40
<b>4. REZULTATI</b> .....	42
4.1 Anamnestički i podaci iz medicinske dokumentacije .....	42
4.1.1 Demografski podaci .....	42
4.1.2 Prisustvo telesnih oboljenja na početku istraživanja .....	47
4.1.3 Hereditarno opterećenje .....	48
4.1.4 Vreme primomanifestacije bolesti.....	49
4.1.5 Ranija primena antipsihotika .....	50
4.1.6 Trajanje bolesti .....	51
4.1.7 Redni broj hospitalizacije .....	52
4.1.8 Početak aktuelne epizode bolesti .....	53
4.2 EFEKTIVNOST TERAPIJE .....	54
4.2.1 PANSS skala .....	54
4.2.1.1 PANSS - pozitivna skala tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom ....	58
4.2.1.2 Razlika u efektu terapije na svaki pojedinačni simptom PANSS skale (promena vrednosti tokom perioda) .....	59
4.2.2 CGI skale.....	64
4.2.2.1 CGI - težina bolesti .....	64
4.2.2.2 CGI - ukupno poboljšanje .....	65
4.2.2.3 Skala CGI - terapijski efekat .....	67
4.2.2.4 CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje i povezanost sa drugim faktorima .....	68

4.3	Podnošljivost terapije: neželjeni efekti terapije .....	74
4.3.1	Skala CGI - neželjena dejstva .....	74
4.3.2	CGI – neželjena dejstva nakon 24 nedelja i povezanost sa drugim faktorima .....	75
4.3.3	Skala za procenu morbus Parkinsoni (Klawans skala) .....	77
4.3.4	Ostali neželjeni efekti .....	85
4.3.5	Antropometrijski parametri .....	89
4.3.6	Biohemijske analize .....	98
4.3.6.1	Lipidni status .....	98
4.3.6.2	Glikemija .....	102
4.3.6.3	Vrednosti prolaktina .....	104
4.4	Farmakoekonomski aspekt primenjene terapije .....	107
4.4.1	Dužina hospitalnog lečenja .....	107
<b>5.</b>	<b>DISKUSIJA</b> .....	<b>111</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b> .....	<b>127</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>130</b>
	<b>PRILOG</b>	

# **1. UVOD**

## **1. 1. ISTORIJAT SHIZOFRENIJE**

Poremećaje koje danas nazivamo shizofrenim, krajem XIX veka Emil Krepelin je nazvao demencijom prekoks (1). On je time obuhvatio poremećaje koji su ranije već opisani sa pretpostavkom da prema kliničkoj slici, imaju zajedničku osnovu; to su katatonija (Kalbaum), hebefrenija (Heker) i paranoidna demencija (koju je sam opisao). Blojler, demenciju prekoks, početkom XX veka, naziva shizofrenijom, ukazujući na to da je rascep (shizein) između pojedinih psihičkih funkcija, osnovna karakteristika ovih poremećaja (2). Istakao je četiri osnovna simptoma shizofrenije: autizam, ambivalenciju, poremećaj asocijacija i afekta (četiri A). Polovinom XX veka, Kurt Šnajder je ukazao na prisustvo simptoma I reda, koji mogu uputiti na dijagnozu shizofrenog poremećaja, pri čemu ni jedan nije patognomoničan. Istakao je ozvučene misli, akustičke halucinacije u formi dijaloga, ili one koje komentarišu postupke pacijenta, cenestetičke halucinacije, oduzimanje i nametanje misli, doživljaj da drugi znaju šta misli, nametnuta ili kontrolisana osećanja, nametnuti ili kontrolisani nagoni i volja, sumanuta opažanja (3).

## **1. 2. EPIDEMIOLOGIJA**

Shizofrenija je verovatno najteži duševni poremećaj. Incidenca shizofrenije u industrijalizovanim državama se kreće između 10 i 70 novootkrivenih slučajeva bolesti na 100.000 stanovnika godišnje, a rizik pojavljivanja tokom životnog veka iznosi od 0,5

do 1%. Rano pojavljivanje i tendencija ka hronifikaciji doprinose relativno visokoj prevalenci shizofrenije koja zahvata 1% opšte populacije (5). Novije studije nalaze da geografska distribucija nije slučajna: povećan je broj prvih epizoda shizofrenije kod osoba rođenih ili doseljenih u unutrašnjost gradova (6). Najvažniji riziko faktor za shizofreniju je postojanje obolelih među rođacima. Do danas nisu jasno povezani pojedinačni geni sa shizofrenijom, ali se razmatraju određena mesta koja se vezuju sa prijemčivošću gena na 6., 8., 10., 13. i 22. hromozomu. Takođe se istražuju geni koji su zaduženi za metabolizam dopamina i ostalih kateholamina, kao i geni koji učestvuju u kontroli neurorazvojnih procesa. Karakteristično je rano pojavljivanje bolesti od 20. do 39. godine života, ali se može javiti i ranije, pre puperteta, ili kasnije, u sedmoj ili osmoj deceniji. Kod muškaraca se javlja ranije sa pikom pojavljivanja od 20. do 28., a kod žena od 26. do 32. godine života (4). Bolest može nastati akutno ili postepeno i podmuklo. Mada formalno nisu prepoznati kao deo dijagnostičkih kriterijuma za shizofreniju, brojne studije vrše subkategorizaciju simptoma shizofrenije u pet dimenzija: osim na pozitivne i negativne, i na kognitivne, agresivne i afektivne simptome. Postoji preklapanje ovih dimenzija, pa se tako pojedini simptomi nalaze ne samo u jednoj od pomenutih grupa simptoma (7). Negativni i kognitivni simptomi dovode do onesposobljavanja obolelih mnogo više od produktivnih simptoma, poput sumanutosti, halucinacija, koji deluju dramatičnije, a odlikuju relapse. Tok shizofrenije je uprkos tretmanu različit. Određene kliničke karakteristike su prediktori loše prognoze shizofrenije: rano i podmuklo pojavljivanje, muški pol, negativni simptomi, nedostatak izražene afektivne komponente, porodična istorija shizofrenije, loše premorbidno funkcionisanje, nizak koeficijent inteligencije, niže socijalne klase, socijalna izolacija i značajna psihijatrijska istorija u

prošlosti. Neke studije nalaze korelaciju između dužeg perioda netretirane psihoze i lošeg ishoda. (4). Ogroman je socijalni i ekonomski značaj bolesti kao i razorno delovanje na obolele i njihove porodice. Smatra se da ova grupa populacije, umire 15 godina ranije od opšte populacije (8). Shizofrenija je povezana je sa ekscesivnim mortalitetom (9). Mada je broj suicida i akcidenata u porastu, skraćen životni vek se ne može u potpunosti objasniti socijalnim i bihejvioralnim uzrocima.

### **1. 3. ETIOLOGIJA: PATOFIZIOLOŠKE OSNOVE SHIZOFRENIJE**

#### **1. 3. 1. STRUKTURNE ABNORMALNOSTI KOD SHIZOFRENIJE**

Mada je neurobiološka osnova shizofrenije već čitav jedan vek pod sumnjom, precizno razumevanje patogeneze shizofrenije do danas nije dokučeno (10). Poslednje dve dekade je ipak postignut značajan napredak na tom poljuzahvaljujući pojavljivanju sofisticiranih tehnoloških alata kao što su neuroimidžing, elektrofiziološke i neuropatološke metodologije (11). Još 20-tih godina prošlog veka zabeležene su *in vivo* opservacije redukcije volumena mozga kod obolelih od shizofrenije u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Progresom u oblasti neuroimidžing tehnika, kao što je magnetna rezonanca (MRI) u zadnje tri decenije potvrđuju se zapažanja od ranije (*post mortem*) i identifikuju strukturne abnormalnosti mozga kod shizofrenije. Uočava se smanjenje volumena celog mozga i sive mase, a povećanje ventrikularnih komora (12, 13, 14). Zapažena je redukcija u temporalnim lobusima, u hipokampusu, amigdali, gornjem temporalnom režnju (15), zatim, redukcija prefrontalne kore i talamusa (16), prednje cingulate (17) i

korpusa kalozuma (18). Volumen gornjeg temporalnog režnja korelira sa pozitivnim simptomima, dok redukcija srednjeg temporalnog režnja korelira sa oštećenjem memorije (19). Pojedini eksperti sugerišu da su poremećaj u razvoju cerebralne asimetrije i anomalije u moždanoj dominaciji od značaja u etiopatogenezi shizofrenije i mogu biti povezani sa prijemčivošću gena (20). Meta analize prve epizode shizofrenije vs. kontrolna grupa su pokazale redukciju celog mozga i hipokampusa(13, 21). Ranije pojavljivanje shizofrenije je povezano sa sličnim, ali težim neuroanatomskim oštećenjima (22). Klasični antipsihotici (KAP) mogu dovesti do povećanja, a atipični (AAP), do smanjenja volumena bazalnih ganglija (23). U skorijoj multicentričnoj longitudinalnoj studiji prve epizode shizofrenije, izvedenoj od strane Liebermana i saradnika, se povezuje značajno smanjenje volumena sive mase sa haloperidolom, dok isto izostaje kod olanzapina, tokom dve godine praćenja (24). Nije sasvim jasno da li su različiti efekti tretmana na morfologiju mozga zbog mogućeg neurotoksičnog dejstva haloperidola ili pak zbog neuroprotektivnog dejstva olanzapina. Strukturne moždane promene progrediraju tokom trajanja bolesti (25). Progresija promena, veća rasprostranjenost redukcije volumena mozga, se više javlja u hroničnoj fazi shizofrenije (26). Moždane strukturne mere su u značajnoj meri nasledne (27). Studija praćenja mladih rođaka sa visokim genetskim rizikom su pokazale progresivnu redukciju volumena u regijama kao što su amigdala-hipokamp i talamus (28).

### 1. 3. 2. HIPOTEZE I TEORIJE O SHIZOFRENIJI

Početak 60-tih godina prošlog veka formulirana je hipoteza prema kojoj kod shizofrenije postoji eksces u dopaminskoj (DA) transmisiji (29, 30). Uvažena **dopaminska hipoteza**, prema kojoj je shizofrenija uzrokovana povišenom cerebralnom aktivnošću DA, zasnovana je na otkriću da DA agonisti dovode do pogoršanja psihoze (psihomimetski efekat DA agonista, kao što je amfetamin, dok su antagonisti klinički efikasni za psihotične i manične simptome (DA blokada kao rezultat antipsihotičnog efekta) (31). Mnoštvo dokaza koji govore o DA teoriji su još uvek pretežno indirektni. Ovu pretpostavku podržavalo je i više nalaza: porast broja dopaminskih D2 receptora u CNS-u *post mortem* i *in vivo* pozitron emisijom tomografijom (PET) (32), povećan nivo metabolita DA u urinu shizofrenih pacijenata (HVA). Osnovni limiti DA hipoteze, originalno formulirane, je da više objašnjava jedan aspekt bolesti, odnosno pozitivne simptome (33). Isto je sugerisano nakon zapažanja da je pogoršanje kognitivnih simptoma u shizofreniji vezano za prefrontalni D1 deficit. Mada je literatura iz ovog domena još kontroverzna, pretpostavlja se da je smanjena aktivnost mezokortikalnog DA sistema u osnovi negativnih i kognitivnih simptoma, a hiperaktivnost mezolimbičkog DA sistema u osnovi pozitivnih simptoma (34).

Dopaminska hipoteza, mada opterećena nedostacima je bila značajna u istraživanjima bioloških osnova shizofrenih poremećaja. Interes istraživača je usmeren i na ostale neurotransmitterske sisteme u razmatranjima etiologije shizofrenije. **Serotoninska hipoteza** shizofrenije formulirana je 50-tih godina nakon zapažanja da supstance koje deluju na serotonergičnu transmisiju mogu izazvati psihotične simptome (LSD-dietilamid

lizergične kiseline) (35, 36). Terapijski benefit serotoninskih antagonista, kao što su klozapin i risperidon, usmerava pažnju na interakciju između serotoninskog i dopaminskog sistema, kao patogenetskog mehanizma u shizofreniji (37). Poznato je da postoje anatomske i funkcionalne veze između dopaminskog i serotoninskog (5HT<sub>2</sub>) sistema. Blokada 5HT<sub>2</sub> receptora pojačava kortikalnu DA transmisiju. Novi AP pored delovanja na DA receptore, blokiraju i 5HT<sub>2</sub> receptore, što bi možda moglo da objasni bolje delovanje na negativne simptome shizofrenije. Mada nedostaju eksplicitni dokazi serotoninske disfunkcije u patogenezi shizofrenije, nastavlja se istraživanje uloge različitih serotoninskih receptora u shizofreniji (38).

Opserviran redukovani glutamat (Glu) u likvoru kod obolelih od shizofrenije (39) je inicijalno vodio stvaranju **glutamatergične hipoteze** shizofrenije (40). Kasnije je pretpostavljeno da shizofrenija može biti povezana sa deficitom glutamatom posredovane ekscitatorne neurotransmisije pomoću receptora N-metil-D aspartata (NMDA)(41). Ova teorija je podržana zapažanjima da psihotični simptomi mogu biti indukovani NMDA antagonistima, fenciklidinom i ketaminom (42). O značaju glutamatergne transmisije u javljanju shizofrenih poremećaja govori činjenica da antagonisti Glu receptora, kao što su ketamin i fenciklidin kod zdravih osoba izazivaju shizofreniformnu psihozu. Pretpostavlja se da bi shizofrenija mogla biti povezana sa deficitom u glutamatergičnoj transmisiji, pogotovo u kortikalnim regijama mozga.

U novije vreme se ispituje uloga **noradrenergičke** (NA) transmisije u javljanju kognitivnih simptoma kod shizofrenije, jer postoje podaci o pozitivnom delovanju lekova koji blokiraju  $\alpha_2$  NA receptore.

Većina obolelih od shizofrenije postaju pušači, što je možda povezano sa pokušajem da kompenzuju deficit u nikotinskim holinerzičnim receptorima. Shizofrenija je povezana sa relativnim deficitom **muskarinske** (M) aktivnosti u CNS-u, o čemu govore dokazi neuropatoloških, neuroimidžing i farmakoloških studija (43).

U poslednjoj dekadi, predložena je nova teorija shizofrenije. Shizofrenija se smatra *neurorazvojnim poremećajem*. Razvija se kao rezultat diskonekcije distribuiranih mreža piramidalnih neurona, koje su glavni supstrat za procesuiranje informacija (44). Postoji mnogo dokaza koji ukazuju na disfunkciju u konekciji glutamatergičnih neurona u shizofreniji. Redukovani volumen mozga u shizofreniji, sa simultanim porastom gustine piramidalnih neurona, podržava činjenicu da morfološki supstrat poremećaja čini redukovani broj nervnih vlakana i sinapsi, pre nego li smanjen broj neurona. Izostanak glioze u mozgu kod pacijenata obolelih od shizofrenije je kontradiktoran teoriji o degenerativnom/zapaljenskom procesu i takođe podržava neurorazvojnu etiologiju morfoloških promena u shizofreniji, kao i činjenica da su abnormalnosti prisutne i pre pojave bolesti (45). Novi pronalasci koji se čine značajnim upućuju na patologiju vezanu za mijelin, kod shizofrenije. Morfološki i neurocitohemijski dokazi, abnormalnosti koje se vezuju za gene odgovorne za mijelin, i abnormalnostima u oligodendrogliji, demonstrirane u mozgu obolelih od shizofrenije objašnjavaju promene u beloju supstanci, kao alternativni mehanizam za diskonekciju (46, 47).

#### 1. 4. ANTIPSIHOTICI - EFEKTIVNOST I PODNOŠLJIVOST

Razvoj antipsihotika predstavlja jedan od najvećih uspeha primenjene neuronauke. Kod većine pacijenata antipsihotici dovode do značajnog poboljšanja psihotičnih simptoma, poboljšanja zdravlja i kvaliteta života. Mada antipsihotici obezbeđuju bazični terapijski alat za tretman shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, njihova efektivnost je povezana sa mnogim nerešenim pitanjima. Nije sasvim jasno, na primer, koji je neurobiološki mehanizam (pored dopaminskog D2 antagonizma) krajnji terapijski cilj koji je odgovoran za blagotvorne efekte na izobličenu obradu informacija u shizofreniji i za posledičnu eliminaciju ili redukciju psihotičnih simptoma. Takođe, glavno pitanje da li efektivnost antipsihotika predstavlja kauzalnu intervenciju na patofiziološke lance događaja vode do psihotičnog procesuiranja informacija ili efekti antipsihotika kompenzuju samo njihov deficit na simptomatskom nivou, ostaje nerazjašnjeno (Ovo bi po meni više islo u uvodni deo lečenja).

Antipsihotici su osnova terapijskog režima shizofrenije. Cilj terapije je i redukcija relapsa sa poboljšanjem dugotrajnog funkcionalnog ishoda. Mada se od pacijenata očekuje da na terapiji ostanu dugo vremena, često i doživotno (48), većina (58%) pacijenata su neadherentni, u odnosu na antipsihotičnu terapiju (49).

Era antipsihotika počinje sa otkrićem antipsihotičnog efekta hlorpromazina početkom 50-ih godina prošlog veka. Poznavanje hemije i farmakologije ovih medikamenata vodi boljem razumevanju neurohemijske osnove shizofrenije. Antipsihotici nisu homogena grupa, već postoje različite klase. Tretman shizofrenije je značajno evoluirao od uvođenja prve generacije antipsihotika, tada zvanih neuroleptika, a kasnije svrstanih u tipične ili

klasične antipsihotike (KAP). U KAP spadaju fenotiazini, tioksanteni, butirofenoni, difenilbutilpiperidini. Neurofarmakodinamika modernih antipsihotika se značajno razlikuje, sa malo dokaza za uniformnu teoriju antipsihotične aktivnosti. Noviji antipsihotici, zvani, atipični antipsihotici (AAP), su većinom različite hemijske klase, mada mogu imati iste određene farmakološke karakteristike. Blokada D2 DA receptora je presudna ili dovoljna neurofiziološka aktivnost za većinu klinički efikasnih antipsihotika, posebno protiv halucinacija i sumanutosti, ali to nije obavezno i jedini mehanizam antipsihotične aktivnosti. KAP blokiraju preko 90 % dopaminskih D2 receptora u svim dopaminskim putevima u mozgu. AAP blokadom serotoninskih 5HT2A receptora povećavaju oslobađanje dopamina (dopamin se takmiči sa medikamentom na D2 receptorima i smanjuje vezivanje AP), što posledično uzrokuje eliminaciju medikamenta sa D2 receptora, čija okupiranost pada niže od praga potrebnog da se izazove ekstrapiramidalni sindrom (EPS) (okupiranost D2 receptora je po svemu sudeći, manja od 70 do 80% (7)).

*Risperidon* je potentni antagonist 5HT2A, D2 i  $\alpha$ 1 receptora. *Olanzapin* pokazuje značajan anti M1 i umereno H1 afinitet. Znači, i risperidon i olanzapin pripadaju grupi serotoninsko-dopaminskih antagonista. Risperidon ima visok afinitet prema 5HT2A receptorima, i sličan afinitet većini KAP, prema D2 receptorima.

Antipsihotici sa velikim potencijalom za blokadu dopaminskih D2 receptora pokazali su se proporcionalno klinički potentniji. KAP se bez izuzetka vezuju za D2 receptore. Efikasnost KAP je bila limitirana slabim povlačenjem negativnih simptoma (socijalno povlačenje, nedostatak motivacije, empatije i brige o sebi, apragmatičnost), kognitivnih smetnji (poremećaj upamćivanja, koncentracije, pažnje). U početku se smatralo da su

motorni neželjeni efekti KAP njihov neizbežni pratilac. Sa uvođenjem AAP početkom 1990-tih godina, značajno se smanjuju ekstrapiramidalne nuspojave. Ekstrapiramidalni sindrom definiše prisustvo parkinsonskog tremora, rigiditeta muskulature, akatizije, distonije i tardivne diskinezije (TD). KAP se odlikuju neželjenim efektima kao što su EPS, hiperprolaktinemija i maligni neuroleptični sindrom, i karakteristika su cele grupe, a povezuju se sa visokim dozama AP.

Sa kliničkog aspekta, AAP se razlikuju od KAP efektivnošću, uticajem na ponašanje i povećanom bezbednošću. AAP se povezuju sa određenim prednostima: veći broj pacijenata koji reaguju na terapiju, efikasnost kod pacijenata sa refrakternom bolešću, manji rizik od suicida, bolji kapacitet za funkcionisanje, poboljšan kvalitet života, povoljniji farmakoekonomski profil. Osim povoljnijeg profila neželjenih efekata, sa manjim rizikom od EPS i tardivne diskinezije, hiperprolaktinemije, morfoloških promena u CNS-u i izostanka komplikacije, u celini im je bolja podnošljivost (50). Atipični antipsihotici kao klasa se povezuju sa posebnim metaboličkim neželjenim efektima. Uprkos tome, AAP su prva linija u tretmanu shizofrenije. Usvojen je i generalni konsenzus da su AAP efikasniji i pouzdaniji u tretmanu shizofrenije i slični u svojoj efikasnosti, mada se klozapin pokazao kao efikasniji od ostalih AAP (51, 52).

Rezultati nekih komparativnih studija KAP sa AAP potvrđuju uporedive efekte obe grupe AP u kontroli pozitivnih simptoma, a superiornost AAP u pogledu negativnih i afektivnih simptoma, kognitivne disfunkcije i agresije (53, 54, 55, 56). Dalje, tokom bolesti, AAP pokazuju i druge prednosti: efikasnost kod pacijenata sa refrakternom bolešću, manji rizik od suicida, bolji funkcionalni kapacitet, poboljšan kvalitet života, povoljniji farmakoekonomski profil (35, 57). Takođe imaju i povoljniji profil neželjenih efekata, sa

manjim rizikom za EPS i tardivnu diskineziju (TD), hiperprolaktinemiju, morfološke promene u CNS-u i lošu komplijansu, kao i celokupnu bolju podnošljivost (56). Zbog toga AAP postaju prva linija u terapiji shizofrenije.

Bilo je dosta debata koje su razmatrale superiornost druge generacije antipsihotika (AAP) nad antipsihoticima prve generacije. Uprkos raširenom verovanju da su AAP superiorniji od KAP, kliničarima nedostaju ubedljivi dokazi o tome da su novi lekovi sigurno bezbedniji ili efikasniji nego ranija alternativa, ili da li je određeni AAP bolji od drugog. Postoje brojne duplo slepe komparativne studije efikasnosti antipsihotika prve i druge generacije u akutnom i produžnom tretmanu shizofrenije. Dva sistematska pregledna članka navode dokaze o većoj efikasnosti AAP (58, 59). U meta-analizi izvedenoj od strane Davisa i saradnika, olanzapin i risperidon se pokazuju nešto efikasnijim u odnosu na KAP u redukciji pozitivnih simptoma, a umereno efikasniji u redukciji negativnih, kognitivnih simptoma, kontroli raspoloženja i impulsivnosti, odnosno uznemirenosti (58). Geddes je sa saradnicima napravio pregled i meta analizu 52 randomizirane studije koje su komparirale nove antipsihotike (klozapin, olanzapin, risperidon, kvetiapin, sertindol, amisulpirid) sa antipsihoticima prve generacije (haloperidol ili hlorpromazin). Nije bilo razlike u efikasnosti između antipsihotika prve i druge generacije u studijama koje su koristile doze antipsihotika druge generacije u dozi ekvivalentnoj 12 mg haloperidola dnevno ili manje. Na primer, prednost antipsihotika druge generacije u pogledu efikasnosti i stepen odustajanja od terapije nije bio značajan, ukoliko su doze haloperidola bile 12 mg ili manje na dan, mada su AP druge generacije proizvodili manje EPS. Oni su zaključili da je superiornost efikasnosti AP druge generacije moguća

posledica delovanja na negativne simptome u znatno većim dozama od antipsihotika prve generacije sa kojim se komparira (60).

Skorije, dve velike studije bavile su se poređenjem efikasnosti, podnošljivosti i tolerabilnosti KAP u odnosu na AAP. Obe (sponzorisane) studije, CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), i CUtLASS 1 (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study), su upoređivale KAP i AAP da bi utvrdile da li su AAP efikasniji, i da li je veća cena AAP opravdana boljim ishodom. Tokom faze 1 u CATIE studiji vreme diskontinuacije iz bilo kojih razloga, uključujući i nedostatak efikasnosti, je bilo najduže za olanzapin u poređenju sa ostalim antipsihoticima u studiji (perfenazin, ziprasidon, risperidon). Mada je olanzapin pokazao veće inicijalno poboljšanje, ta prednost se tokom vremena gubila. Tokom 18 meseci samo 36% pacijenata je ostalo na olanzapinu, u poređenju sa 18% do 26% koji su ostajali na drugim antipsihoticima. Tokom faze 1 u CATIE studiji, istraživači ne nalaze statistički značajne razlike između onih koji su na tretmanu klasičnim AP, perfenazinom, od onih na tretmanu AAP u pogledu diskontinuacije zbog intolerantnih neželjenih efekata, sa risperidonom koji ima najniži stepen diskontinuacije zbog nepodnošljivih neželjenih efekata. U pogledu EP neželjenih efekata, akatizije, poremećaja pokreta, nema značajne razlike u incidenci među ispitivanim grupama. Dobijanje na težini i neželjeni efekti sa njima povezani, sa razvojem metaboličkog sindroma, su bili češći u grupi sa olanzapinom, dok je ziprasidon povezan sa poboljšanjem u tim metaboličkim varijablama (gubitkom na težini, pozitivnom uticaju na lipide i glikemiju). U drugoj fazi CATIE studije, prekid primene (diskontinuacija) iz bilo kog razloga je bio najmanji na terapiji sa risperidonom i olanzapinom, a prekid primene zbog nedostatka podnošljivosti je bio

najmanji kod risperidona i ziprasidona. Nije bilo statistički značajne razlike u neurološkim lateralnim efektima, kao što su EPS i akatizija, između dve posmatrane grupe. Grupa sa olanzapinom je i u drugoj fazi pokazala najveće dobijanje na težini, ziprasidon gubitak na težini, dok pacijenti na terapiji risperidonom i kvetiapiinom nisu pokazali značajne promene u težini. Za ukupan holesterol i trigliceride, grupa na tretmanu olanzapinom je pokazala najveći porast, dok je su na risperidonu i ziprasidonu imali smanjenje. Rezultati efikasnosti obe studije su slični. U CUtLASS 1 studiji je čak pokazano neznatno poboljšanje na skali kvaliteta života (QLS) kod upotrebe KAP (49%), u odnosu na AAP (33%). u 12. i 52. nedelji, ali razlike nisu bile statistički značajne. Isto je i sa rezultatima na PANSS skali, kliničko poboljšanje ide u prilog KAP (24%) u odnosu na tretman AAP (18%) (61, 62).

Ostaje glavno pitanje da li se veći troškovi AAP u odnosu na KAP neutrališu dobijenim poboljšanjem kvaliteta života, bezbednošću ili drugim troškovima vezanim za socijalno i medicinsko zbrinjavanje obolelih od shizofrenije, kada se prevedu iz kliničkih razloga, usled suboptimalnog odgovora ili neželjenih efekata KAP, na terapiju AAP.

Često se u studijama koje istražuju efikasnost, podnošljivost i bezbednost modernih AP u poređenju sa KAP radi o nereprezentativnim uzorcima, kratkom periodu tretmana, visokom stepenu odustajanja od učešća u istraživanju (dropout), neusaglašenim dozama koje se porede, osrednjim kliničkim efektima i ponekad dubioznim kriterijumima ishoda i kliničke relevantnosti (56, 63, 64). Validnost tvrdnje da su AAP sa manjim rizikom za neželjene efekte nego KAP se osporava nalazima randomizovanih studija, koje pokazuju sličan stepen diskontinuacije tretmana zbog neželjenih efekata.

Noviji antipsihotici zbog svog slojevitog efekta na finije dimenzije psihotičnih simptoma, obezbeđuju dublji uvid u patofiziologiju shizofrenije same po sebi. Dok većina modela objašnjenja efekata antipsihotika ukazuju da oni moduliraju monoaminergične sisteme, nove teorije patofiziologije shizofrenije su pretežno fokusirane na različite nivoe kortikalne i subkortikalne diskonekcije (65).

#### **1. 4. 1. ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI I GOJAZNOST**

Umerena hiperprolaktinemija je česta kod KAP. Među AAP se često viđa kod risperidona (66), koji dovodi do porasta prolaktina najmanje kao haloperidol u ekvivalentnim dozama (67). Prosečna prevalenca hiperprolaktinemije kod pacijenata na terapiji starim AP i risperidonom je 60% među ženama i 40% među muškarcima. Stepen komplikacija koje se nadovezuju kao što su amenoreja, galaktoreja, erektilna i ejakulatorna disfunkcija je oko 10-15% (68).

Kraj ere KAP i početak ere AAP koincidira sa pojavom epidemije dijabetesa tipa II, posebno u Severnoj Americi. Prevalenca narušene glukozne tolerancije i dijabetesa je povećana dva do tri puta kod obolelih od shizofrenije (69, 70, 71, 72, 73,74, 75). Epidemiološke studije pokazuju povezanost između shizofrenije i povećane prevalencije dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih oboljenja. Noviji antipsihotici su povezani sa značajnim dobijanjem na telesnoj težini, što dalje može povećati incidencu dijabetesa (76).

Neizbežan upliv na adherencu za terapijski tretman (stepen pridržavanja uputstvima lekara) i na kvalitet života ima i dobijanje na težini (77). Više od pola veka se prepoznaje

taj neželjeni efekat. Ipak, tek se u poslednjoj dekadi obratila pažnja na antipsihotičnim tretmanom, izazvanom porastu telesne težine, i njegovom uticaju na fizičko i psihičko zdravlje. Izveštava se da je prevalenca gojaznosti kod obolelih od shizofrenije i teških mentalnih poremećaja približno dva puta veća nego u opštoj populaciji (78). Uvođenje druge generacije AP je dovelo do smanjenja EPS, ali su oni doveli do porasta metaboličkih poremećaja. Verovatno nije slučajan porast svesti o široko rasprostranjenoj "epidemiji gojaznosti" i njihovim konsekvencama na celu populaciju.

Ostali faktori, nevezani za apetit, kao što su povećanje ćelijske lipogeneze zbog povećane aktivnosti sintetaze masnih kiselina i stearoil CoA desaturaze, dva enzima važna u biosintezi masnih kiselina, mogu takođe biti uključeni u antipsihoticima izazvanom povećanju telesne težine. Kako je dobijanje težine prvi korak na ulazu (u farmakologiji ne postoji) ka metaboličkom putu i može voditi ka gojaznosti, a gojaznost ka dijabetesu, a dijabetes ka kardiološkoj bolesti, inicijalno je pretpostavljeno da je dobijanje na težini osnovni, ali ne i jedini uzrok kardiometaboličkim komplikacijama povezanim sa AAP (79, 80).

Rezultati CATIE studije (61) pokazuju da olanzapin daje značajniji porast težine (0,9 kg/mesec) nego kvetiapin (0,2 kg/mesec), risperidon (0,2 kg/mesec), dok ziprasidon i perfenazin dovode do pada na težini približno 0,1 kg/mesec. Komparacijom jednogodišnjih podataka dobijenih kompilacijom više sponzoriranih studija, takođe se pokazuje da olanzapin i klozapin dovode do porasta telesne težine oko 12 kg, dok kvetiapin i risperidon pokazuju povećanje 2-3 kg, aripiprazol nešto manje, a ziprasidon pokazuje gubitak na težini 2-3 kg (81).

Hipotetički primarni mehanizam za psihotropno izazvano dobijanje na težini je blokada histaminskih H1 receptora. Blokada histaminskih H1 receptora povećava apetit preko hipotalamičkih centara za apetit i rezultuje aktivacijom hipotalamičke AMP kinaze. Blokada serotoninskih 5HT2C receptoratakođe dovodi do hiperfagije, koja vodi ka gojaznosti i hiperinsulinemiji. Posebno kombinovana blokada, izraženo **antagonističko dejstvo, simultano na H1 i 5HT2C receptorimase** vezuje sa povećanjem težine, može objasniti zašto AAP olanzapin i klozapin, koji imaju visok afinitet prema 5HT2C isto kao i prema H1 receptorima, daju veću verovatnoću za dobijanje na težini od lekova poput hlorpromazina, kome nedostaju izraženi 5HT2C efekti, mada ima svojstva H1 antagoniste (82, 83).

Postoje dva glavna hormona sitosti, leptin i insulin, koji višestruko deluju na centralni nervni sistem. Leptin se luči u adipocitima, stimuliše ga povećanje depozita masti. Povećanje sekrecije leptina je normalan odgovor masnih depoa kod pacijenata koji dobijaju AP i imaju povećanje težine. Ipak, činjenica da nema posledične supresije unosa hrane, što je normalan odgovor na povišen leptin, pokazuje da je poremećen signalni mehanizam leptina prema hipotalamusu, farmakološkim dejstvom nekih antipsihotika. Tokom AP terapije uočava se povećanje nivoa leptina, što se ne pripisuje direktnom uticaju AP, već posledicom, antipsihoticima izazvanom povećanom težinom. Preliminarne longitudinalne studije ukazuju na porast nivoa grelina, ali se očekuje potvrđivanje tih rezultata. Dalja istraživanja bi trebalo da pokažu da li grelin i drugi peptidni hormoni mogu biti prediktori rasta telesne težine i metaboličkih promena kod pacijenata na tretmanu antipsihoticima(84).

U istraživanjima potencijala antipsihotika da povećavaju težu težinu, često se izračunava BMI (Body Mass Index– indeks telesne mase) ( $TM(kg)/TV^2 (m^2)$ ), kao jedan od značajnih pokazatelja metaboličkih poremećaja. Prema vrednostima BMI, Svetska Zdravstvena Organizacija je 1997. izdala kategorije uhranjenosti prema:

- Pothranjenost **<18.5**
- Normalna uhranjenost **18.5-24.99**
- Prekomerna uhranjenost **25-29.99**
- Umerena gojaznost **30-34.99**
- Jaka gojaznost **35-39.99**
- Ekstremna gojaznost **>40**

Zbog mogućnosti da pojedini AAP indukuju gore pomenute neželjene efekte, kod pacijenata koji su na tretmanu nekim od AP iz druge generacije je posebno važno vršiti monitoring krvnog pritiska, glikemije, obima struka pre i posle uvođenja antipsihotika, naročito kod gojaznih pacijenata, onih sa dislipidemijom, kao i u predijabetičnim i dijabetičnim stanjima (86). Visoko rizične pacijente sa predstojećim ili postojećim oštećenjem  $\beta$  ćelija pankreasa, koje se manifestuje hiperinsulinemijom, predijabetesom ili dijabetesom, bi trebalo prevesti na drugi antipsihotik, sa manjim kardiometaboličkim rizikom (87). Insulinska sekrecija je delom regulisana parasimpatičkim holinergičkim neuronima koje inervišu pankreas i deluju na postsinaptičkim M3 receptorima lokalizovanim na  $\beta$  ćelijama pankreasa, koje luče insulin(88, 89). Povećana intraabdominalna gojaznost, posebno visceralna, može povećati insulinsku rezistenciju i

doprineti hiperglikemiji i dijabetesu i kod zdravih osoba (90, 50). Postoje dokazi o tome da AAP mogu povećati nivo triglicerida i insulinsku rezistenciju na način koji se ne može objasniti dobijanjem na težini. Većina pacijenata na tretmanu antipsihoticima dobija na težini i posledično se razvijaju nishodne komplikacije, koje ih približavaju dijabetesu i kardiovaskularnoj bolesti (91, 92, 93). Neka istraživanja nalaze da olanzapin i klopazapin mogu proizvesti navedene efekte i pre dobijanja na težini (94, 95).

Neki autori ukazuju na potrebu da pre odluke o tretmanu imamo u vidu jake dokaze koji pokazuju razlike u verovatnoći dobijanja na težini kod primene druge generacije antipsihotika. Dobijanje na težini varira individualno čak i kod identičnog tretmana lekovima. Posebno intraabdominalna gojaznost je značajan dugoročni zdravstveni problem koji je povezan sa insulinskom rezistencijom, i rezultuje efektima poput povećanja triglicerida, dijabetesom i hipertenzijom, što sve povećava rizik za kardiovaskularnu bolest (KVB). Sve ovo ima implikacije na sveukupni kvalitet života pacijenata sa shizofrenijom. Dok antipsihoticima indukovano dobijanje na težini i povećana abdominalna gojaznost verovatno objašnjavaju većinu, sa tretmanom povezanih metaboličkih promena u glukoznom metabolizmu, postoje takođe podaci koji izveštavaju o nekim promenama u metabolizmu glukoze nezavisnim od gojaznosti. Povezanost između efekata određenog antipsihotika druge generacije i neželjenih efekata na metabolizam glukoze, nezavisno od gojaznosti je prezentovano u jednoj maloj studiji. Rezultati te studije pokazuju da je glikemija našte značajno veća nego postprandijalno kod pacijenata koji su na terapiji olanzapinom ili klopazapinom u poređenju sa onim koji su na terapiji prvom generacijom antipsihotika ili na kontrolnoj grupi zdravih. Rezultati pokazuju da su olanzapin i klopazapin povezani sa neželjenim efektima na glukoznu

regulaciju, što može varirati u težini nezavisno od gojaznosti i potencijalno povećava dugoročni kardiovaskularni rizik (96).

## **1. 4. 2. METABOLIČKI SINDROM**

### **1. 4. 2. 1. DEFINICIJA I PREVALENCA**

Postoje različite definicije metaboličkog sindroma (97). **Metabolički sindrom (MS)** ili sindrom X je definisan od strane IDF (International diabetes federation- Internacionalna federacija za dijabetes) 2006. godine kaozbir telesnih simptoma i znakova, koji predstavljaju najvažnije rizične faktore za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, a obuhvata: *gojaznost, dijabetes melitus tipa II, hipertenziju, hipertrigliceridemiju, i snižene vrednosti HDL holesterola* (98).Internacionalna definicija doneta konsenzusom se koncentriše na osnovne simptome, centralnu gojaznost, koja se meri obimom struka (OS), a reflektuje se na duboko visceralno intraabdominalno masno tkivo, dodatno sa daljim kardiovaskularnim (krvni pritisak, lipidi) i dijabetičnim (glikemija našte) vrednostima, koji upućuju na metabolički put. Smatra se da je patofiziologija koja je u osnovi MS hiperinsulinemija i insulinska rezistencija.

Definicija metaboličnog sindroma za određenu osobu, podrazumeva postojanje **centralne gojaznosti**(OS  $\geq$  94cm za muškarce,  $\geq$  80 cm za žene), **uz dva od četiri prateća dodatna faktora: povišeni trigliceridi (TGC), smanjen HDL (high-density lipoprotein) holesterol, povišen krvni pritisak ili povišena glikemija** (98):

- **Povišeni TGC:** > 1.7 mmol/L ili specifičan tretman za ovu abnormalnost lipida
- **Redukovan HDL holesterol:** < 0.9 mmol/L kod muškaraca, i < 1.1 mmol/L kod žena ili specifičan tretman za ovu abnormalnost lipida
- **Povišen krvni pritisak:** sistolni  $\geq$  130 mmHg i dijastolni  $\geq$ 85 mmHg ili tretman ranije dijagnostikovane hipertenzije
- **Povišena glikemija:**  $\geq$ 5,6 mmol/L ili ranije dijagnostikovani diabetes tipa II (tada je preporučljivo uraditi OGTT, ali ne i neophodno za dijagnostikovanje ovog sindroma)

Uključeni su po prvi put i pol, etnička pripadnost, prema kojoj su date posebne vrednosti za centralnu gojaznost, merenu obimom struka.

Pominje se prevalenca od oko 40% MS kod hronične shizofrenije, dvostruko veća nego u opštoj populaciji, mada se češće javlja kod ženskih nego kod muških pacijenata (73, 99). Smatra se da je u opštoj populaciji stepen zastupljenosti MS 27%, dok je u populaciji obolelih od shizofrenije približno 40-60% (75, 100), po Bisconeru sa saradnicima 39,4%, što je dvostruko u odnosu na prevalencu u opštoj populaciji (101). MS je češće prisutan i kod pacijenata sa prvom epizodom shizofrenije, sa prevalencom kod olanzapina od 20-25%, a risperidona 9-24%, već nakon perioda praćenja od šest nedelja (102, 103). Postoje narastajući dokazi koji sugerišu povezanost druge generacije antipsihotika sa dobijanjem na težini i povećanim rizikom za metabolički sindrom (72, 73, 74, 75, 104, 105).

#### **1. 4. 2. 2. FAKTORI RIZIKA I RAZVOJ METABOLIČKOG SINDROMA**

Smatra se da do 30% obolelih od shizofrenije imaju pozitivnu porodičnu istoriju za postojanje dijabetesa tipa 2 (106). Genetski faktori su značajan etiološki faktor i kod shizofrenije, dijabetesa i hipertenzije (107). Postoje čvrsti dokazi da određene genske regije na 6p i 8p sadrže gene prijemčive za shizofreniju, dok se regije na 6a, 13a i 22a dalje istražuju u tom pravcu (108, 109). Kako postoje neka preklapanja sa hromozomskim regijama koja se vezuju sa dijabetesom tipa 2, moguće je da postoje mesta koja se vezuju za neravnotežu, koja može da stvori predispoziciju za dijabetes i shizofreniju (110). Drugi mogući mehanizam vezuje fetalni rast sa oštećenim metabolizmom glukoze u kasnijem životu (111). U opštoj populaciji, mala porođajna težina je povezana sa neurološkim i psihološkim problemima tokom detinjstva, uključujući i shizofreniju (112, 113).

Koncept MS postoji od 1988. godine u različitim formama, i sadži ideju insulinske rezistencije povezanu sa fiziološkim abnormalnostima koje povećavaju rizik za dijabetes tipa 2 (DM) i kardiovaskularnu (KV) bolest. KV smrti su značajan razlog smrtnosti među pacijentima obolelim od shizofrenije, te su kliničari više okrenuti ka izvorima KV smrtnosti u toj populaciji (114). Istraživanje Seemana iz 2009. godine govori u prilog značajnog povećanja KV smrti kod žena na terapiji antipsihoticima, a inače je poznato da je češća kod muškaraca (115). Metabolički poremećaji vođeni brigom, delom zbog novih AP, praćeni su i eksponencijalnim porastom literature, koja diskutuje o prevalenci dijabetesa tipa 2 i predijabetičnim stanjima kao što je MS. Takođe ima puno debata o direktnom biološkom doprinosu mentalnih poremećaja prema riziku od metaboličke

bolesti. Taj uticaj, ako se ubedljivo demonstrira, može da postoji samostalno, nezavisno od rizika povezanih sa bolešću, kao što su neaktivnost, pušenje i loše navike vezane za ishranu. U svakoj zemlji postoji stalan obrazac koji pokazuje porast prevalencije MS kod obolelih od shizofrenije, pojavljivanje MS u ranijim godinama života nego u opštoj populaciji, sa visokom prevalencijom MS u shizofreniji u godinama manjim od 30.

Ipak bi bilo pogrešno zaključiti da sama shizofrenija po sebi, povećava rizik za MS, jer se smatra da ishod u vidu insulinske rezistencije reflektuje kombinovani uticaj svojstvenog biološkog rizika, sa doprinosom životnog stila obolelih i metabolički uticaj antipsihotičnog tretmana. Sredinski faktori (neaktivnost, pušenje i loše navike vezane za ishranu) su dovoljno jasni. Rani podaci koji se odnose na postojanje hiperinsulinemije, centralne gojaznosti i drugih endokrinoloških abnormalnosti (npr. hiperkortizolemija), upućuju na kontradiktorne zaključke (116, 117, 118).

Smatra se da su olanzapin i klopazepin, AAP sa najvećim rizikom za metabolički poremećaj, dok su aripiprazol i ziprasidon više metabolički neutralni (119).

Prema kriterijumima IDF, obim struka je glavni element za MS, što leži u činjenici da *centralna gojaznost visoko korelira sa insulinskom rezistencijom*. Prospektivni podaci kod pacijenata sa narušenom glukoznom tolerancijom otkrivaju da je *centralna gojaznost bolji prediktor budućeg dijabetesa tipa 2 od BMI*. Među laboratorijskim pretragama od značaja je hipertrigliceridemija iz dva razloga: povezanost sa insulinskom rezistencijom i prevalenca iste kod tretmana AAP. Povišeni trigliceridi (TGC) našte su direktna posledica insulinske rezistencije, jer je insulin zavisna lipaza u masnim ćelijama normalno inhibirana insulinom. Ako se insulinska rezistencija pogoršava, vrlo visok nivo lipolize vodi oslobađanju ekscesivnih količina slobodnih masnih kiselina, koje se u jetri

transformišu u TGC (120). Povišeni TGC našte su zato senzitivni marker insulinske rezistencije, sa odnosom TGC našte prema HDL (High Density Lipoprotein) (TGC:HDL)  $\geq 3,0$ , kao boljim prediktorom insulinske rezistencije od glikemije našte (121). Promene u glikemiji se smatraju relativno kasnim markerom rizika za dijabetes (122). Povišen nivo TGC interferira sa važnom regulatornom funkcijom koja upravlja produkcijom apolipoproteina 100 (ApoB100), glavnim lipoproteinom vrlo male, srednje i male gustine lipoproteinskih čestica. Prevelika produkcija ApoB100 rezultuje ne samo u ovim TGC-im česticama nego i u hipertrigliceridemiji. Veliko prisustvo ovih lakih TG-ih lipoproteina, uzrokuje transfer TGC u lipoproteine velike gustine (HDL), na uštrb sadržaja HDL holesterola. Nakon prolaska kroz jetru, gde se TGC razlažu enzimskim procesom, čestice HDL koje ostaju su manje od normalnih i lakše se eliminišu putem bubrega, rezultujući karakterističnim niskim nivoom HDL u serumu koji se nalazi kod insulinske rezistencije. Odnos TGC:HDL zato reflektuje kombinovane efekte niskog HDL i povišenih TGC koji su viđeni kod insulinske rezistencije (120).

Za kliničare je pitanje da li postoji doprinos bolesti metaboličkom riziku često na neki način akademsko, dok su pol, etnička pripadnost, porodična istorija, faktori rizika na koje se ne može uticati. Oboleli od shizofrenije se nezdravo hrane, znatno češće puše cigarete, koriste ilegalne droge, i verovatno imaju manje fizičke aktivnosti. Životni stil i navike koji se odnose na lošu (nepravilnu) ishranu, nedostatak fizičke aktivnosti, stres, pušenje (123, 124, 72) su faktori koji u kombinaciji sa genetskim riziko faktorima, porodičnom istorijom KV bolesti i diabetesa, i povezani sa genima kodiranim za subtilne molekularne abnormalnosti, stvaraju predispoziciju za razvoj KVB i diabetesa (125, 126). Genetski

faktori takođe značajno doprinose veličini porasta telesne težine i metaboličkim konsekvencama od AP terapije.

Metabolička disregulacija se inicijalno manifestuje porastom telesne težine, koja rezultuje gojaznošću, sa konkurentnom dislipidemijom, oštećenom glukoznom tolerancijom, koja može da se razvije u dijabetes melitus tip II. Dalje konsekvence ovih sporednih efekata mogu biti KV bolest, koja sa velikom verovatnoćom doprinosi skraćenju životnog veka, povećanjem incidence KV smrti među obolelima od teških mentalnih poremećaja (127, 128). Nema sumnje da su metabolički neželjeni efekti povezani sa antipsihotičnim tretmanom i oni su veliki klinički problem, dovodeći do porasta fizičkih bolesti i verovatno skraćenja životnog veka u psihijatrijskoj populaciji.

AAP se povezuju sa još jednim retkim, ali životno ugrožavajućim kardiometaboličkim problemom, naime sa iznenadnom pojavom dijabetične ketoacidoze (DKA) ili sa povezanim stanjem, hiperglikemijskim hiperosmolarnim sindromom (HHS). Mehanizam nastanka ovih stanja se intenzivno istražuje i verovatno je kompleksan i multifaktorijalan (129). Pacijenti sa nedijagnostikovanom insulinskom rezistencijom, predijabetesom ili dijabetesom, mogu biti ustvari asimptomatski, kompenzujući  $\beta$  ćelijama pankreasa, koje mogu biti oštećene tekućim davanjem AAP. Antagonizam muskarinskih M3 holinergičkih receptora, koji je viđen sa olanzapinom i klozapinom, može imati ulogu u nastajanju DKA/HHS. Muskarinski M3 holinergički receptori su locirani u  $\beta$  ćelijama pankreasa, koji regulišu insulinsku sekreciju i glukoznu homeostazu (88, 89, 130). Delovanjem na postsinaptičkim M3 receptorima, parasimpatički holinergički neuroni delom moduliraju insulinsku sekreciju. Atipični AP sa M3 antagonizmom mogu kod vulnerabilnih pacijenata narušiti balans prema insulinskom deficitu, rezultujući sa

DKA/HHS. Zato M3 receptori prezentuju ostale hipoteze kojima AP vode ka oštećenju funkcija  $\beta$  ćelija pankreasa, na metaboličkoj putanji, na putu ka dijabetesu i kardiovaskularnom riziku.

Klozapin i olanzapin se ističu kao AP koji su najproblematičniji u kvalitativnom pogledu, kao i intenzitetom neželjenih efekata svojom povezanošću sa porastom telesne težine i najvećim rizikom za glukoznu intoleranciju (81).

Kod pojedinih osoba, jedan hipotetički mehanizam neke antipsihotike vezuje za receptor "X", u masnom tkivu, jetri i skeletnim mišićima, moguće i u mozgu, što vodi ka insulinskoj rezistenciji. Znači, kod nekih pacijenata, sposobnost pojedinih AP da značajno povećaju nivo triglicerida našte što rezultuje insulinskom rezistencijom, jesu ulazna rampa koja vodi ka metaboličkoj putanji. Dalje, ovo može da ih vodi ka narednom koraku na nishodnom putu prema kardiometaboličkom riziku. Neće svi pacijenti na terapiji AAP imati taj problem, ali određeni AP stvaraju znatno veći rizik. U cilju bezbednosti je potrebno vršiti monitoring svih pacijenata na terapiji AAP, kako bi se uočili oni kod kojih se razvijaju efekti nezavisno od gojaznosti. Taj monitoring bi najmanje morao biti praćenje nivoa triglicerida našte, težine i BMI, ukoliko ne i ostalih elemenata koji se vezuju za metabolički sindrom, kao glikemija našte, krvni pritisak i ostali lipidi (82).

Važan zaključak Programa za prevenciju dijabetesa je da intenzivne intervencije po pitanju životnog stila ostaju najbolji način da se poboljša insulinska senzitivnost i da se smanji incidenca budućeg dijabetesa tipa 2. *Gojaznost, posebno centralna, je primarni riziko faktor za metabolički sindrom, tako da je gubitak na težini važan cilj u modifikaciji životnog stila* (131). Zbog visoke prevalence gojaznosti i MS, edukaciju o modifikaciji

životnog stila bi trebalo obezbediti svim obolelima od shizofrenije, ali uticaj postojećih metaboličkih abnormalnosti mora biti ponovo ispitan nakon tri meseca, jer mnogi pacijenti mogu imati oštećenu glukoznu toleranciju ili lipidne parametre, ili pak da postignu značajan gubitak težine (132, 133, 134).

### **1. 4. 3. KARDIOVASKULARNI EFEKTI**

Postoje različiti načini kojim antipsihotici mogu povećati kardiometabolički rizik (91, 122). Jedan je, povećanjem apetita, gojaznošću (BMI veći od 30 kg/m<sup>2</sup>), i kardiometaboličkim rizikom sa metaboličkim promenama gojaznosti koje se vide kasnije. Atipični AP mogu pacijente dovesti na metabolički put preko drugih ulaznih vrata, direktnom produkcijom aterogene dislipidemije, uključujući povišene trigliceride, nizak HDL holesterol, uprkos izostanku dobijanja na težini i gojaznosti. Već je pomenuto da je nizak HDL holesterol uz povećane trigliceride tesno povezan sa insulinskom rezistencijom. Kod pacijenata sa genetskom vulnerabilnošću, kompenzatorna hiperinsulinemija izazvana insulinskom rezistencijom može da se nastavi oštećenjem  $\beta$  ćelija pankreasa, predijabetesom i na kraju dijabetesom tipa II. Ovaj put se ukršta sa putem za gojaznost, razmatrajući posebno centralnu gojaznost, major rizikofaktorom za metabolički rizik. Postojanje dijabetesa i bez kliničke manifestacije KV bolesti, nažalost povećava kardiovaskularni rizik i preranu smrt (135).

Atipični AP imaju kompleksna farmakološka svojstva, za koje se smatra da su odgovorna za terapijske efekte i neželjene efekte. Receptori koji se najčešće vezuju za

kardiometabolički rizik, uključuju serotoninske 5HT<sub>2C</sub> receptore, histaminske H<sub>1</sub> receptore i muskarinske M<sub>3</sub> receptore.

S obzirom na profil neželjenih efekata AAP, donet je konsenzus grupe endokrinologa, psihijatarata i internista, sa specifičnim preporukama za procenu rizika MS (136).

#### **1. 4. 4. NEŽELJENI NEUROLOŠKI EFEKTI**

Uvođenje AAP se razmatra kao prekretnicu terapiji shizofrenije, zbog niže incidence EPS nego kod KAP (137). Rizik od EP neželjenih efekata je različit kod različitih AP i dozna je zavistan. U kliničkim studijama je demonstrirana najveća razlika u riziku, kada se porede srednje doze AAP i visoke doze potentnih KAP, bez profilaktičke upotrebe antiholinergika. Meta-analiza Rummel-Kluge-a i saradnika iz 2010. godine, pokazuje razlike u potencijalu pojedinih AAP za izazivanje EPS i njihovom kupiranju antiholinergicima. Risperidon se povezuje sa znatno većom upotrebom antiparkinsonika nego klozapin, olanzapin, kvetiapin i ziprasidon (138). Akatizija, koja se pojavljuje u vidu uznemirenosti, anksiozne agitacije, povezana je virtuelno sa svim AP, čak i sa klozapinom (139). Akatizija se slabo razume i teško, često pogrešno dijagnostikuje, i neki istraživači postavljaju pitanje kategorizacije akatizije u okviru EPS ili se radi o nepoznatom neurobiološkom mehanizmu. Ipak se akatizija javlja većinom kod lekova koji uzrokuju EPS. Step en akatizije je sličan među AAP, za razliku od parkinsonizma. Akatizija nije reagibilna na antiholinergike. Ona se može poboljšati osim na primenu lipofilnog, centralno aktivnog  $\beta$ -adrenoreceptorskog antagoniste (propranolol), i na terapiju benzodijazepinima ili najvažnije, redukovanjem doze antipsihotika. Reagovanje

na beta blokatore, upućuje na uključenost adrenergičkih receptora u njihovom nastajanju. Step en akatizije se ne razlikuje između antipsihotika sa niskim i visokim afinitetom za vezivanje. Akatizija se u značajnoj meri povezuje sa nedostatkom komplijanse (140).

Risperidon se češće vezuje za izazivanje parkinsonizma od olanzapina, pretpostavljajući mogući veći afinitet za vezivanje za D2 receptore. Ukoliko je manje EPS kod tretmana olanzapinom u poređenju sa risperidonom, može biti da je to zbog antiholinergičkog efekta olanzapina (141). Mada neki smatraju da uprkos visokom afinitetu olanzapina i risperidona prema 5HT2A receptorima, u visokim dozama postoji značajan rizik EPS, jer imaju i visok nivo zasićenosti striatalnih D2 receptora (142, 143).

Bazirano na informacijama iz sadašnjih meta-analiza, čini se da su AAP heterogena grupa u pogledu efektivnosti i neželjenih efekata, i kao dodatak njihovoj superiornosti u antipsihotičnim afektima, neki od njih uzrokuju EPS u stepenu sličnom placebo(58).

Bazirano na dostupnim randomizovanim kliničkim studijama, AAP se u celini razmatraju kao lekovi sa značajno manjom verovatnoćom za izazivanje poremećaja pokreta od KAP. Pojavljivanje EPS među različitim AAP se dovodi u vezu sa različitim farmakološkim profilima novih antipsihotika, zasićenost striatalnih dopaminskih D2 i serotoninskih 5-HT2A receptora. Rizik od razvoja EPS raste sa okupiranošću D2 receptora koja dostiže 70-80%. Neke studije sugerišu da okupiranost 5HT2A receptora može mitigirati EPS indukovan stepenom D2 okupiranosti. *Risperidon i olanzapin imaju veću (nego klozapin i kvetiapin) striatalnu okupaciju D2 receptora, što se vezuje sa češćom pojavom EPS. Mada olanzapin i risperidon imaju visoku okupiranost i 5HT2A receptora, u visokim dozama ovi antipsihotici izazivaju EPS (141).*

## 1. 5. FARMAKOEKONOMSKI ASPEKT TERAPIJE SHIZOFRENIJE

Shizofrenija je često onesposobljavajuća, dugotrajna i skupa bolest. Mada zahvata oko 1% populacije, nameće se disproporcija relativno velikog ekonomskog opterećenja prema drugim mentalnim poremećajima i nepsihijatrijskim telesnim oboljenjima. Troškovi ovog oboljenja, uprkos već pomenutoj niskoj prevalenci su visoki, gledano i kroz direktne zdravstvene troškove i kroz indirektne troškove, uslovljene ekonomskom neproduktivnošću. Glavni troškovi su za hospitalizaciju i akutno zbrinjavanje i oni predstavljaju više od 60% ukupnih zdravstvenih troškova. Prepisivanje lekova iznosi približno 7% ukupnih zdravstvenih troškova. Uvođenje AAP podupire pomeranje tretmana ka ambulantnom. Jedna farmakoekonomska studija u SAD procenjuje da shizofrenija košta \$62,7 biliona u 2002. godini, sa ukupnim direktnim medicinskim troškovima, koji su se primarno odnosili na upotrebu resursa zdravstvene nege u tretmanu simptoma relapsa (144). Različite cene antipsihotika u terapiji shizofrenije se mogu odraziti na isplativost ovih lekova: cena olanzapina je veća od cene risperidona. (145).

Vrednost zdravstvene nege sve se više fokusira na ocenu krajnjih rezultata ili ishoda medicinske intervencije. Istraživanje ishoda je projektovano da pomogne bolesnicima, platišama i davaocima usluga, da naprave racionalne izbore; dotiče sve aspekte pružanja zdravstvene nege, od samog kliničkog susreta, do pitanja organizacije, finansiranja i regulisanja sistema zdravstvene zaštite. Procena efektivnosti leka je takođe vid istraživanja ishoda (146).

Bezbednost leka je posebno važna kod osoba obolelih od teških mentalnih bolesti kao što je shizofrenija, jer je ta populacija često lošeg zdravlja. Sada je velika briga vezana za

AAP posvećena metaboličkim poremećajima kao što su dijabetes, dobijanje na težini, hiperlipidemija, i kao posledica povećan rizik za koronarnu bolest (134). U SAD je životni vek osoba obolelih od teških mentalnih bolesti 13 do 30 godina kraći od onih bez mentalnih bolesti. Mada se neke prevremene smrti mogu objasniti suicidom, većina osoba obolelih od teških mentalnih poremećaja umire prirodnom smrću, sa srčanom bolešću, kao vodećim uzrokom smrti. Ekscesivan mortalitet u ovoj populaciji je takođe viđen i zbog karcinoma, cerebrovaskularnih, respiratornih i plućnih bolesti. Veliki deo ekscesivne smrtnosti od cerebrovaskularne bolesti među obolelima od shizofrenije se pripisuje prevalenci promenljivih rizikofaktora kao što su pušenje, gojaznost, dijabetes u ovoj populaciji. Povećan mortalitet među obolelim od shizofrenije se dalje pogoršava neadekvatnom zdravstvenom uslugom koja se pruža ovoj populaciji. Podaci iz CATIE studije objavljuju nizak nivo tretmana za česte telesne bolesti kao što su hipertenzija, dislipidemija i dijabetes među individuama u prvoj fazi (140).

Risperidon i olanzapin su bili najprepisivaniji antipsihotici u Severenoj Americi, sa 31,1% i 25,2 % od svih novih antipsihotika (147). Ovi lekovi su mnogo skuplji od starih antipsihotika, čija je upotreba smanjena od strane agencija za zdravstvenu negu. No, superiorna efikasnost risperidona i olanzapina može biti faktor u rezultatima studija koje upućuju da su ušteda ili cena troškova povezani sa ovih lekovima u poređenju sa klasičnim AP (148).

Jasna razlika u efikasnosti i podnošljivosti risperidona u poređenju sa olanzapinom još treba da bude pokazana. Studija Trana i saradnika pokazuje manje neželjenih efekata koje se vezuju sa olanzapinom od onih koji se vezuju risperidonom(149). S druge strane, studija Conley i Mahmouda, nalazi neželjene efekte znatno češće kod tretmana

olanzapinom, kada se ovi medikamenti upotrebljavaju u dozama koje su usklađene sa kliničkom praksom u SAD (150). To je moguće kada se porede troškovi koji su bolji pokazatelj relativnog dobitka ova dva leka. Neke studije isplativosti su pokazale da je terapija risperidonom mnogo isplativija (151, 152), da bi druge pokazale isto za olanzapin (153, 154).

Znatno ranija istraživanja isplativosti antipsihotičnog tretmana u shizofreniji su poredila KAP sa AAP. Mada su studije dolazile do različitih zaključaka u odnosu na isplativost jednog ili više AAP u odnosu na KAP, rasprava o relativnoj dobiti KAP prema AAP je postala manje relevantna za platiše u Americi, jer imaju mali podsticaj za upotrebu KAP prateći pojavu i dostupnost generičkih formi risperidona sa nižom cenom. Ekonomske okolnosti se počinju menjati nakon pojavljivanja oralnog risperidona, najupotrebljavanijeg AAP za tretman shizofrenije u SAD, u formi generičkog preparata, u julu 2008 (154).

Rezultati dosadašnjih istraživanja, koji su poredili efektivnost, podnošljivost i isplativost risperidona i olanzapina nisu usaglašeni. Mnoge studije imaju svoje limite (u konstruisanju studije, metodologiji, pojedine su sponzorisanе), čime se delimično mogu objasniti razlike u rezultatima.

U terapiji teških mentalnih poremećaja, prva generacija antipsihotika postepeno ustupa mesto novoj generaciji antipsihotika. Primenom AAP se u značajnoj meri smanjuje EPS, koji negativno utiče na komplijansu i doprinosi stigmatizaciji obolelih od shizofrenije. S druge strane, izuzetno visoki troškovi koji odlaze na lekove, zbrinjavanje pacijenata, neželjenih delovanja i propratnih bolesti, ukazuju na neophodnost razmatranja ekonomskog aspekta planirane terapije. U našoj kliničkoj praksi klozapin, risperidon i olanzapin su najčešće upotrebljavani AAP. Olanzapin i risperidon imaju slično

indikaciono područje, s obzirom da je klozapin rezervisan za tretman teraporezistentnih formi shizofrenije. Zbog toga se ovo istraživanje bavi poređenjem olanzapina i risperidona.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNE HIPOTEZE

U radu su postavljeni sledeći ciljevi:

1. Poređenje *efektivnosti olanzapina i risperidona* u lečenju shizofrenih poremećaja
2. Poređenje *podnošljivosti olanzapina i risperidona* u lečenju shizofrenih poremećaja
3. Poređenje *farmakoekonomskog aspekta* primene ovih lekova

Tokom istraživanja su testirane sledeće nulte hipoteze:

1. Nema razlike u efektivnosti između olanzapina i risperidona u lečenju shizofrenih poremećaja
2. Nema razlike u podnošljivosti ispitivanih lekova
3. Nema razlike u farmakoekonomskom aspektu ispitivanih lekova

### **3. MATERIJAL I METODE RADA**

#### **3. 1. Metode rada**

Ovo je prospektivna studija, u trajanju od 24 nedelja. U istraživanje je uključeno 100 pacijenata hospitalizovanih na Institutu za psihijatriju, Kliničkog centra Vojvodina, koji su zadovoljavali kriterijume za shizofreniju, definisanim po kriterijumima iz DSM-IV-R (155), nakon potpisivanja informisanog pristanka pacijenta. Pacijenti su uključeni u studiju sa početkom hospitalizacije, a nakon demisije se nastavljalo ambulantno praćenje pacijenata na kontrolama, na svakih 8 nedelja. S obzirom da se ispitivala efektivnost i podnošljivost primenjenih lekova, istaknut je značaj redovnog uzimanja propisane terapije. Kontrolu uzimanja lekova sprovodilo je medicinsko osoblje tokom hospitalizacije, a posthospitalno, član porodice ili druga osoba koja vodi brigu o pacijentu. Pacijenti su nakon otpusta vodili dnevnike u koje su beležili kako se osećaju, psihički i telesno, čime su dobijene informacije o simptomima i fenomenima bolesti, kao i o neželjenim dejstvima lekova. Svakih osam nedelja obavljane su kontrole pacijenata u ambulantnim uslovima, kada su u razgovoru sa pacijentom i njegovom pratnjom (rodbinom ili osobama koje brinu o njima), evidentirane tražene laboratorijske vrednosti, telesna ispitivanja i vršen telesni pregled pacijenta. Na početku istraživanja je merena telesna visina, težina, obim struka, a na dalje, u 8., 12. i 24. nedelji telesna težina i obim struka. Tada su vrednovane skale, koje su korišćene za potrebe ovog istraživanja. Između ovako koncipiranih kontrola, na četiri nedelje je obavljan telefonski kontakt sa pacijentom, kako bi se evidentirale promene stanja pacijenta nastale između osam nedelja.

Podaci za potrebe ovog istraživanja dobijani su putem intervjua sa pacijentom, njegovom familijom ili bližom ili širom okolinom (autoanamnestički, heteroanamnestički podaci o pacijentu), medicinske dokumentacije i kliničkog utiska istraživača. Za ovo ispitivanje bitne karakteristike pacijenata i samog poremećaja evidentirane su na standardan način, upitnikom koji je obuhvatao sociodemografske podatke, podatke o hereditetu, ličnoj anamnezi, anamnezi bolesti. U okviru lične anamneze notirano je postojanje telesnih bolesti, kako bi smo mogli razlikovati postojeće telesne poremećaje od onih nastalih od ispitivanih lekova (kardiovaskularna oboljenja, poremećaji u funkciji štitne žlezde, dijabetes melitus, gastrointestinalni poremećaji, oboljenja bubrega). Evidentirano je da li je pacijent pre aktuelne epizode koristio antipsihotike ili ne (osim u poslednjih nedelju dana pre istraživanja, koji je u oba slučaja bez AP terapije). U proceni hereditarnog opterećenja uzimani su podaci o postojanju shizofrenije, afektivnih poremećaja, zloupotrebe supstanci, drugih psihoza i drugih psihijatrijskih poremećaja (poremećaji ličnosti, organski psihički poremećaji, anksiozni poremećaji...), posebno kod rođaka I i rođaka II stepena. Saznanje o tome smo imali na osnovu auto i heteroanamnestičkih podataka (iz medicinske dokumentacije).

Iz anamneze bolesti evidentirali smo vreme primomanifestacije bolesti (godine života kada je oboleo), te redni broj hospitalizacije, početak aktuelne epizode bolesti. Početak aktuelne epizode procenjivan je kao akutan, ukoliko su se simptomi psihoze razvili u periodu do mesec dana, i postepen, koji je podrazumevao razvoj bolesti duže od mesec dana.

Pored pola, evidentirani su i životna dob pacijenata na početku istraživanja, stepen obrazovanja (broj godina obrazovanja), zaposlenje (zaposleni, nezaposleni, penzioneri),

bračno stanje i materijalni status (dobar, loš ili osrednji), procenjivan na osnovu prihoda po članu domaćinstva: do 7000 RSD -loš, od 7001,00-15000,00 osrednji, i 15001,00 RSD i više, dobar materijalni status.

Efektivnost primenjene terapije je procenjivana sledećim skalama: skale za procenu shizofrenije (PANSS), skale opšte procene CGI – ukupno poboljšanje, CGI – težina bolesti, CGI – terapijski efekat. PANSS skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije skorovana je na početku hospitalizacije, nakon 8, 12 i 24 nedelja (156). Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma u shizofreniji (PANSS) se sastoji iz tri podskale. Njom se skoruje 30 simptoma (stavki ili ajtema) na sedmostepenoj skali, od 1 (otsutno) do 7 (ekstremna psihopatologija). Pozitivna i negativna skala sadrže po sedam ajtema, a skala opšte psihopatologije sadrži 16 ajtema i prezentuje strukturu kliničke slike. Vrednovanje je bazirano na prisustvu, frekvenci i intenzitetu simptoma i njihovom uticaju na pacijentovo ponašanje. Dobija se sveobuhvatni utisak o pacijentu tokom perioda praćenja. Poređenje vrednosti dobijenih na pojedinim podskalama, uz izdvajanje simptoma ocenjenih većim brojem poena na pozitivnoj i negativnoj skali, daje uvid u osnovnu strukturu podtipa shizofrenije i posebno omogućava praćenje terapijskih efekata pojedinih lekova u kraćim ili dužim vremenskim intervalima.

Skale opšte procene CGI – ukupno poboljšanje, vrednovane su nakon 8., 12. i 24. nedelje, a skala CGI – težina bolesti na početku hospitalizacije i dalje na 8 nedelja do 24. nedelje. Težina bolesti procenjivana je stavkama na sedmostepenoj skali od - nije bolestan (1) do krajnje teško bolestan (7), a ukupno poboljšanje (stepen remisije) vrednostima od 1- izrazito poboljšano, do 7- izrazito pogoršano. Terapijski efekat (odnosi se samo na

dejstvo leka) pratio se ocenama od 1 (pogoršanje), preko 2 (bez promene), 3 (neznatno povoljan), 4 (osrednje povoljan), do 5 (izrazito povoljan).

Za procenu podnošljivosti tretmana su značajna neželjena dejstva lekova. U tom smislu su neželjena dejstva procenjivana skalama CGI – neželjena dejstva, Skala za procenu morbus Parkinsoni (Klawans) (156). Neželjena dejstva leka su praćena na skali CGI ocenama od 1-4 (1- nisu prisutni, 2 - ne utiče značajno na bolesnikovu delatnost, 3 - značajno utiče na bolesnikovu delatnost, do 4 - poništavaju korisno dejstvo leka). Skalu za procenu morbus Parkinsoni (Klawans) smo vrednovali tokom prvog meseca studije, 7., 14. i 21. dana, očekujući da će potencijal za EPS, ukoliko postoji, tokom tog perioda biti ispoljen. Ocenjivana je rigidnost, tremor, bradikinezija, hod, položaj, položajna stabilnost, ocenama od 0-4, gde je 0, odsustvo, a 4 ekstremno izražena vrednost.

Pacijent je u zavisnosti od antipsihotika koji prima, pitan za neželjena dejstva, poznata iz literature, za lek koji dobija. Osim ocenjivanja prisustva (intenziteta) i odsustva neželjenih dejstava, ona su evidentirana i pojedinačno. U hospitalnim uslovima se pratio arterijski pritisak i puls, te da li ima neželjenih dejstava tipa sedacije, hipersalivacije, ekstrapiramidalnog sindroma, pojačanog apetita, galaktoreje, poremećaja menstrualnog ciklusa, a nakon demisije na zakazanim kontrolama na 8 nedelja, po potrebi i češće (ako u telefonskom kontaktu ili iz dnevnika saznamo da postoji taj neželjeni efekat). Telesna težina, lipidni status, praćeni su na početku hospitalizacije, dalje na 12 nedelja. Kako je i prilikom izračunavanja BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) jasno da se radi o telesnoj masi, koja se izražava u kg, s obzirom da se u literaturi uobičajeno koristi termin telesna težina, i za potrebe ovog istraživanja je isti upotrebljavan. U istom ritmu je praćena glikemija, našte i

postprandijalno (2 sata nakon jela). Vrednosti prolaktina su evidentirane na početku istraživanja, u 8., 12. i 24. nedelji.

Direktni troškovi primenjene terapije dobijeni su evidentiranim utroškom lekova tokom hospitalnog tretmana i dalje na ambulantnim kontrolama (na 8 nedelja). Praćena je sva primenjena terapija tokom hospitalizacije i posthospitalno: doze olanzapina i risperidona, kao i adjuvantne (i druge konkomitantne) medikamentozne terapije. Na dalje su praćeni dužina aktuelne hospitalizacije, dužina bolovanja i dužina boravka treće osobe uz pacijenta nakon demisije, do 24 nedelja. Podaci o demisiji i psihofarmakoterapiji, o dužini hospitalizacije uzeti su iz medicinske dokumentacije pacijenta. Parametri, poput dužine hospitalizacije, dužine bolovanja, dužine boravka treće osobe su nam koristili za procenu farmakoekonomskeg aspekta primenjenog tretmana. Podaci o celokupnoj primenjenoj terapiji (antipsihotičnoj i konkomitantnoj), potrebnim laboratorijskim i telesnim ispitivanjima, dinamici razvoja bolesti, korišćeni su u farmakoekonomskeg analizi lečenja shizofrenih poremećaja sa dva ispitivana atipična antipsihotika.

Cene lekova su dobijene sa faktura tokom hospitalnog lečenja, a za potrebe ovog istraživanja su iste korišćene i za posthospitalni period.

### **3. 2. Konstrukcija i način izbora uzorka**

U istraživanje je bilo uključeno 100 pacijenata oba pola, od 18 do 65 godina starosti, hospitalizovanih na Institutu za psihijatriju Kliničkog Centra Vojvodine, u Novom Sadu. Svi pacijenti su zadovoljavali kriterijume za shizofreniju po DSM-IV-R (1994) (155), i dobrovoljno su pristali da učestvuju u istraživanju, korišćenjem podataka

iz medicinske dokumentacije, praćenjem njihovog stanja dolascima na kontrolu, i saradnjom u smislu redovnog uzimanja terapije, obavljanja traženih laboratorijskih i/ili telesnih ispitivanja, davanja informacija o svom stanju u dogovoreno vreme. Pacijenti su uključeni u istraživanje nakon potpisivanja informisanog pristanka, na Institutu za psihijatriju u Novom Sadu. U istraživanom uzorku nije bilo pacijenata sa oduzetom poslovnom sposobnošću, te su samostalno mogli dati pristanak za učešće u studiji. Od inicijalno 100 uključenih pacijenata, do kraja studije je ostalo 84, dok je preostalih 16 bilo isključeno iz studije zbog nepostojanja komplijanse i neredovnog uzimanja terapije (šest pacijenata, od toga pet na tretmanu olanzapinom), ili zbog izostanka očekivanog efekta (osam pacijenata - pet na terapiji risperidonom), neželjenih efekata galaktoreje (dve pacijentkinje na terapiji risperidonom). Nije bilo ozbiljnijih neželjenih efekata i događaja zbog kojih se pacijent od strane istraživača morao isključiti iz studije.

Pacijenti su podeljeni u dve grupe, u zavisnosti od antipsihotika kojim se leče. Jedna grupa je lečena olanzapinom, a druga risperidonom, po principu slučajnog izbora, odnosno, pacijenti hospitalizovani parnog dana u nedelji su dobijali olanzapin, a neparnog risperidon. Međutim, ovaj princip se nije mogao u potpunosti ispoštovati, s obzirom da tokom jednog perioda istraživanja na Institutu za psihijatriju nije bilo olanzapina, kao i da je manji broj pacijenata predviđenih za terapiju olanzapinom odbilo da ga uzima, zbog nemogućnosti (iz materijalnih razloga) za nastavak terapije u posthospitalnom tretmanu, zbog potrebe parcijalnog učešća u nabavci leka (tokom perioda istraživanja olanzapin je parcijalno bio na tzv. pozitivnoj listi lekova (lekovi koji su finansirani o trošku Republičkog Fonda za Zdravstveno Osiguranje). Učešće u studiji podrazumevalo je redovno uzimanje terapije, te dobru saradnju sa pacijentom, u smislu

poštovanja uputstava datih od strane lekara. Stepem pridržavanja uputstvima lekara u lečenju (komplijansa, adherenca) je važan faktor za dobro lečenje shizofrenije i ukoliko je nizak, direktno je povezan sa negativnim posledicama, koja se uočavaju u dugoročnim ishodima shizofrenije (157).

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje podrazumevali su da pacijenti nedelju dana pre početka istraživanja nisu bili na terapiji antipsihoticima, ili mesec dana nakon depo antipsihotične terapije. Neki od pacijenata su ranije lečeni klasičnim antipsihotikom ili atipičnim antipsihotikom, različitim od dva ispitivana (risperidona i olanzapina) i ne klopazinom (koji je rezervisan za teraporezistentne forme shizofrenije) ili pak da uopšte nisu bili na terapiji antipsihoticima. Kontraindikacije za primenu terapije su bile alergije na lekove, postojanje teških telesnih bolesti (kardiovaskularne, hematološke, endokrinološke, oboljenja centralnog nervnog sistema) i teška mentalna retardacija. Takođe je bilo neophodno posedovanje nivoa razumevanja dovoljnog da inteligentno sarađuju sa ispitivačem. Pacijentkinje koje su imale mogućnost rađanja deteta, morale su koristiti medicinski prihvatljivo kontraceptivno sredstvo. U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti koji ne zadovoljavaju gore navedene kriterijume, te su oni ujedno predstavljali kriterijume za neuključivanje.

### **3. 3. Statistička obrada podataka**

Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket *Statistical Package for Social Sciences* - SPSS 17. Obrada podataka je obuhvatila metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numerička obeležja su prikazana putem srednjih

vrednosti (aritmetička sredina, medijana) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom **Pirsonovog  $\chi^2$**  testa. Poređenje vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe vršeno je primenom **Studentovog t- testa**, odnosno neparametrijskog **Mann-Whitney testa**. Poređenje vrednosti za tri ili više vezanih uzoraka vršeno je primenom **Jednosmerne analize varijanse za ponovljena merenja** (kod parametrijskih podataka), odnosno neparametarskog **Fridmanovog testa za vezane uzorke**. U testiranju razlika za vezane uzorke za neparametrijske podatke korišćen je **Vilkoksonov test ekvivalentnih parova**. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički, a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru *Microsoft Word for Windows*, a grafička prezentacija u programu *Microsoft Power Point*.

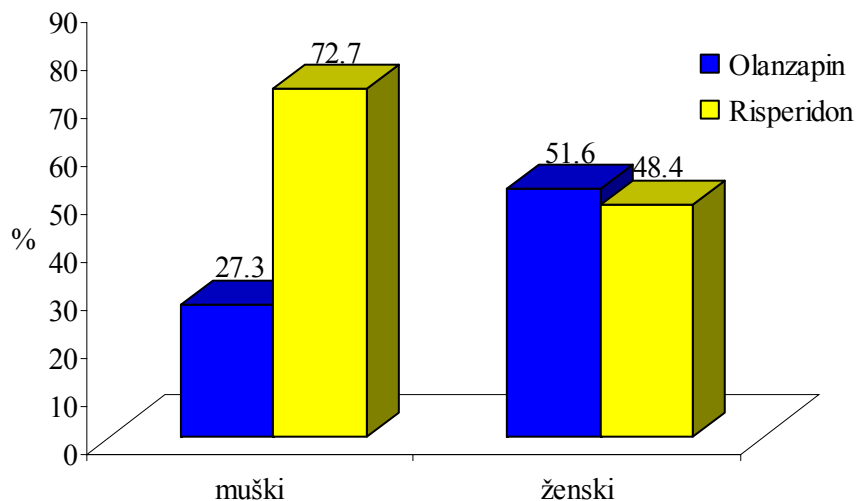
## 4. REZULTATI

### 4. 1. Anamnestički i podaci iz medicinske dokumentacije

#### 4. 1. 1. Demografski podaci

Skoro tri četvrtine pacijenata u ispitivanom uzorku čine žene (N =62, 73.8%), što je statistički značajno veći broj u odnosu na broj muškaraca ( $\chi^2=19.048$ ,  $p<0.001$ ).

**Grafikon 1. Polna distribucija pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**



Skoro tri četvrtine muškaraca (72.7%) je tretirano risperidonom, dok je podjednak broj žena tretiranih olanzapinom i risperidonom, i ova razlika je **statistički značajna** ( $\chi^2=3.883$ ,  $p=0.049$ ). Podaci su prikazani na grafikonu 1.

**Tabela 1. Starost pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	Prosečna vrednost	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	33.58	31.50	10.60	19	70
Risperidon	37.78	35.50	11.24	19	69
Ukupno	35.88	33.00	11.09	19	70

Prosečna starost pacijenata iznosi **35.9 godina** (SD =11.1godina), najmlađi pacijent je starosti 19 godina, a najstariji 70 godina. *Nije utvrđena značajna razlika u prosečnoj starosti pacijena lečenih olanzapinom (33.58 godina) i pacijenata lečenih risperidonom (37.78 godina) ( $p = 0.084$ ), tabela 1.*

**Tabela 2. Životna dob pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom (po starosnim kategorijama)**

Starosne kategorije	Olanzapin		Risperidon		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
mlađi od 30 godina	15	39.5	9	19.6	24	28.6
30-45 godina	19	50.0	29	63.0	48	57.1
46 i više godina	4	10.5	8	17.4	12	14.3
Ukupno	38	100.0	46	100.0	84	100.0

Životnu dob pacijenata smo kategorisali na sledeći način: pacijenti mlađi od 30 godina, pacijenti starosti od 30 do 45 godina i pacijenti starosti 46 i više godina. *Nije utvrđena značajna razlika između pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom u odnosu na ovako definisane starosne kategorije ( $p = 0.123$ ). Podaci su prikazani u tabeli 2.*

**Tabela 3. Broj godina školovanja kod pacijenata u ispitivanom uzorku**

Antipsihotik	Prosečna vrednost	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	13.11	12.00	2.89	8	20
Risperidon	12.59	12.00	2.36	8	17
Ukupno	12.82	12.00	2.61	8	20

Prosečan broj godina školovanja kod svih pacijenata iznosi **12.82 godine** (minimalno 8 godina, maksimalno 20 godina). *Nije utvrđena značajna razlika u prosečnom broju godina školovanja pacijenata lečenih olanzapinom, odnosno risperidonom* ( $p = 0.369$ ), tabela 3. Više od polovine pacijenata je sa srednjom stručnom spremom (56%), što je značajno veći broj ( $\chi^2 = 24.500$ ,  $p < 0.001$ ) u odnosu na broj pacijenata sa završenom višom/visokom školom (32.1%), odnosno najmanji broj ima završenu osnovnu školu, ili je sa nepotpunom školom (11.9%). *Nije utvrđena značajna razlika u nivou obrazovanja (prikazanom u tabeli 4) između ove dve grupe pacijenata* ( $p = 0.339$ ).

**Tabela 4. Nivo obrazovanja pacijenata u ispitivanom uzorku**

Završena škola	Olanzapin		Risperidon		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
bez škole, nepotpuna oš	5	13.2	5	10.9	10	11.9
srednja	18	47.4	29	63.0	47	56.0
viša/visoka	15	39.5	12	26.1	27	32.1
Ukupno	38	100.0	46	100.0	84	100.0

Dve trećine pacijenata u celokupnom uzorku je nezaposleno (56, 66.7%), što je značajno veći broj ( $\chi^2 = 42.286$ ,  $p < 0.001$ ) u odnosu na broj zaposlenih, skoro svaki peti pacijent (19.0%), odnosno broj penzionera (14.3%) (tabela 5).

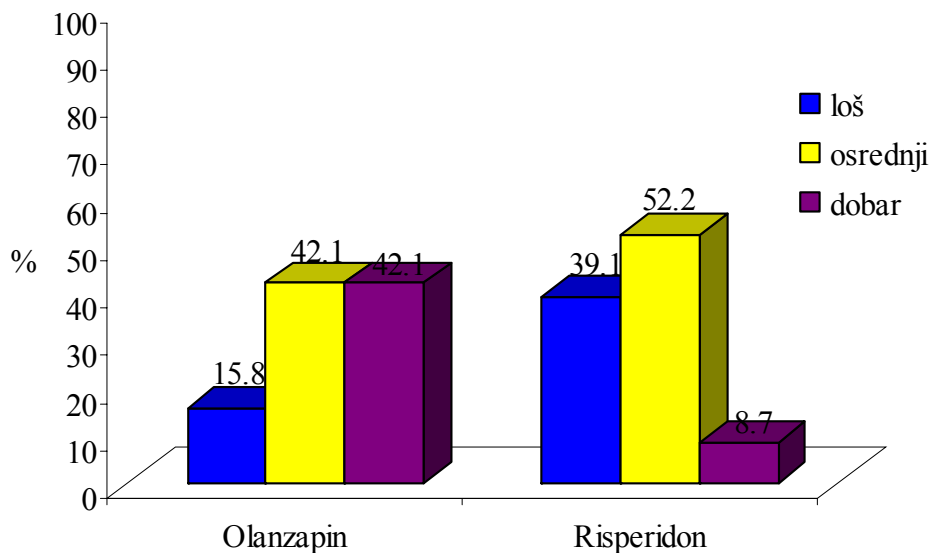
**Tabela 5. Zaposlenje pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

Zaposlenje	Olanzapin		Risperidon		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
zaposleni	7	18.4	9	19.6	16	19.0
nezaposleni	27	71.1	29	63.0	56	66.7
penzioneri	4	10.5	8	17.4	12	14.3
Ukupno	38	100.0	46	100.0	84	100.0

*Nije utvrđena značajna razlika u zaposlenju između pacijenata u odnosu na vrstu antipsihotika koji koriste (p =0.637).*

Skoro polovina pacijenata ima osrednji materijalni status (47.6%), što je značajno veći broj ( $\chi^2 =8.000$ , p=0.018) u odnosu na broj pacijenata sa lošim (28.6%), odnosno dobrim materijalnim stanjem (23.8%).

**Grafikon 2. Materijalni status pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**



Analiziranjem **materijalnog stanja** pacijenta, utvrđena je **statistički značajna razlika** između pacijenata lečenih različitim antipsihoticima ( $\chi^2 = 14.167$ ,  $p=0.001$ ), grafikon 2. Pacijenti lečeni **olanzapinom su boljeg materijalnog stanja** (42.1% dobar materijalni status, 15.8% loš) **u odnosu na pacijente lečene risperidonom** (8.7% dobar materijalni status, 39.1% loš).

**Tabela 6. Materijalni status pacijenata u odnosu na pol**

Materijalni status	ženski		muški		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
loš	13	21.0	11	50.0	24	28.6
osrednji	31	50.0	9	40.9	40	47.6
dobar	18	29.0	2	9.1	20	23.8
Ukupno	62	100.0	22	100.0	84	100.0

**Svaki drugi muškarac je lošeg materijalnog statusa, odnosno svaka peta žena** (21.0%), a dobar materijalni status ima 9.1% muškog pola, 29% pacijenata ženskog pola i ova **razlika je statistički značajna** ( $\chi^2 = 7.784$ ,  $p=0.020$ ). Podaci su prikazani u tabeli 6.

Skoro dve trećine pacijenata je neoženjeno/neudato (N=56, 66.8%), što je značajno veći broj ( $\chi^2 = 42.286$ ,  $p<0.001$ ) u odnosu na broj oženjenih/udatih (14.3%), odnosno broj razvedenih, ili udovaca (19%). *Ne postoji značajna razlika u bračnom statusu pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom* ( $p = 0.723$ ). Podaci su prikazani u tabeli 7.

**Tabela 7. Bračno stanje pacijenata u ispitivanom uzorku**

Bračno stanje	Olanzapin		Risperidon		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
oženjeni/udate	5	13.2	7	15.2	12	14.3
neoženjeni/neudate	27	71.1	29	63.0	56	66.7
razvedeni/e; udovci/e	6	15.8	10	27.1	16	19.0
Ukupno	38	100.0	46	100.0	84	100.0

**4. 1. 2. Prisustvo telesnih oboljenja na početku istraživanja**

Telesna oboljenja pre aktuelnog istraživanja su prisutna kod manjeg broja posmatranih pacijenata (11.9%) ( $\chi^2 = 48.762$ ,  $p < 0.001$ ). Utvrđena je **statistički značajna razlika** u postojanju telesnih oboljenja kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom ( $\chi^2 = 5.537$ ,  $p = 0.019$ ). Kod pacijenata *lečenih olanzapinom nešto više od petine pacijenata (21.1%) ima neko telesno oboljenje, dok su kod pacijenata lečenih risperidonom telesna oboljenja prisutna kod 4.3% pacijenata.*

**Tabela 8. Prisustvo telesnih oboljenja kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

Telesna oboljenja	Olanzapin	Risperidon	Ukupno
	N (%)	N (%)	N (%)
KVB	4 (10.5)	2 (4.3)	6 (7.1)
Poremećaj štitne žlezde	4 (10.5)	-	4 (4.8)
Ukupno	8 (21.1)	2 (4.3)	10 (11.9)

Od ukupnog broja pacijenata, 6 pacijenata (7.1%) je imalo KV oboljenje (od toga četiri je imalo hipertenziju), a 4 pacijenta (4.8%) poremećaj funkcije štitne žlezde. Među pacijentima lečenim olanzapinom 4 (10.5%) je imalo KV oboljenje, od toga 3

hipertenziju, dok je kod pacijenata lečenih risperidonom 2 (4.3%) imalo KV oboljenje, a od toga 1 hipertenziju. Poremećaj štitne žlezde (4 pacijenta) je registrovan samo kod pacijenta koji su bili na tretmanu olanzapinom (3 pacijenta hipotireoza, 1 pacijent hipertireoza). Nije bilo dijagnostikovanih telesnih bolesti iz ostalih grupa oboljenja koja su evidentirana za potrebe ove studije.

#### 4. 1. 3. Hereditarno opterećenje

Više od tri četvrtine pacijenata lečenih olanzapinom (78.4%), odnosno risperidonom (78.3%) ima hereditarno opterećenje u rođaka I stepena, pri čemu razlika između ove dve grupe nije statistički značajna ( $p=0.990$ ).

**Tabela 9. Hereditarno opterećenje u rođaka I stepena u ispitivanom uzorku**

	Olanzapin N (%)	Risperidon N (%)	Ukupno N (%)	p <sup>1</sup>
Hereditarno opterećenje u rođaka I stepena	29 (78.4)	36 (78.3)	65 (78.3)	0.990
SCH	3 (7.9)	9 (19.6)	12 (14.3)	0.128
Afektivni poremećaji	8 (21.1)	8 (17.4)	16 (19.0)	0.671
Zloupotreba supstanci	7 (18.4)	8 (17.4)	15 (17.9)	0.902
Druge psihoze	8 (21.1)	12 (26.1)	20 (23.8)	0.590
Drugi psih.poremećaji	19 (50.0)	12 (26.1)	31 (36.9)	<b>0.024</b>

<sup>1</sup> nivo značajnosti za  $\chi^2$  test

Kao što je prikazano u tabeli 9, *nije utvrđena značajna razlika u shizofreniji, prisustvu afektivnih poremećaja, zloupotrebi supstanci i prisustvu drugih psihoza kod rođaka I stepena između dve grupe pacijenata u odnosu na vrstu primenjenog antipsihotika. Kod svakog drugog pacijenta na terapiji olanzapinom prisutni supsihički poremećaji označeni kao "drugi" kod rođaka I stepena, dok su oni prisutni kod svakog četvrtog*

pacijenata lečenog risperidonom (26.1%). Ova razlika je **statistički značajna** ( $\chi^2 = 5.110$ ,  $p = 0.024$ ).

**Tabela 10. Hereditarno opterećenje u rođaka II stepena u ispitivanom uzorku**

	Olanzapin N (%)	Risperidon N (%)	Ukupno N (%)	p <sup>1</sup>
Hereditarno opterećenje u rođaka II stepena	20 (52.6)	22 (47.8)	42 (50.0)	0.661
SCH	1 (2.6)	3 (6.5)	4 (4.8)	0.405
Afektivni poremećaji	5 (13.2)	3 (6.5)	8 (9.5)	0.302
Zloupotreba supstanci	4 (10.5)	5 (10.9)	9 (10.7)	0.760
Druge psihoze	4 (10.5)	8 (17.4)	12 (14.3)	0.371
Drugi psih.poremećaji	10 (26.3)	4 (8.7)	14 (16.7)	0.031

<sup>1</sup> nivo značajnosti za  $\chi^2$  test

*Ne postoji značajna razlika u hereditarnom opterećenju u rođaka II stepena, u pogledu podataka o postojanju shizofrenije, afektivnih poremećaja, zloupotrebe supstanci i prisustvu drugih psihoza između dve grupe pacijenata u odnosu na vrstu primenjenog antipsihotika. Više od četvrtine pacijenata na terapiji olanzapinom ima prisutne "druge" psihičke poremećaje kod rođaka II stepena, dok su oni prisutni kod 8.7% pacijenata lečenog risperidonom, pri čemu je razlika statistički značajna ( $\chi^2 = 4.562$ ,  $p = 0.031$ ). Podaci su prikazani u tabeli 10.*

#### 4. 1. 4. Vreme primomanifestacije bolesti

Pacijenti su klasifikovani u odnosu na vreme primomanifestacije bolesti na sledeći način: primomanifestacija bolesti se javlja do 30 godine ( $\leq 30$  godina), javlja se nakon 30. godine ( $>30$  godina), tabela 11. Primomanifestacija bolesti se javlja do 30. godine kod

više od polovine pacijenata lečenih risperidonom (58.7%), odnosno olanzapinom (76.3%). *Nije utvrđena značajna razlika u vremenu primomanifestacije bolesti između ove dve grupe pacijenata (p=0.088).*

**Tabela 11. Vreme primomanifestacije bolesti kod pacijenata u ispitivanom uzorku**

Vreme primomanifestacije bolesti	Olanzapin		Risperidon		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
do 30-te godine	29	76.3	27	58.7	56	66.7
nakon 30-te godine	9	23.7	19	41.3	28	33.3
Ukupno	38	100.0	46	100.0	84	100.0

#### 4. 1. 5. Ranija primena antipsihotika

Većina pacijenata u obe ispitivane grupe je pre aktuelne epizode bila na terapiji antipsihoticima. *Nije utvrđena značajna razlika između ove dve grupe pacijenata (p=0.174).*Tabela12.

**Tabela 12. Ranija primena antipsihotika kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

Ranija primena antipsihotika	Olanzapin		Risperidon		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
da	32	84.2	33	71.7	65	77.4
ne	6	15.8	13	28.3	19	22.6
Ukupno	38	100.0	46	100.0	84	100.0

#### 4. 1. 6. Trajanje bolesti

Ne postoji statistički značajna razlika u trajanju bolesti pre aktuelnog istraživanja u grupi pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom (MW  $p=0.668$ ). Podaci su prikazani u tabeli 13.

**Tabela 13. Ukupna dužina trajanja bolesti u ispitivanom uzorku**

Antipsihotik	Prosečna vrednost	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	7.18	5.00	7.06	0	32
Risperidon	8.07	6.50	7.44	0	30
Ukupno	7.67	5.50	7.24	0	32

Trajanje bolesti je dalje kategorisano na način prikazan u tabeli 14: 0-4 godine, 5-9 godina, 10-14 godina, 15 i više godina.

**Tabela 14. Ukupna dužina trajanja bolesti u ispitivanom uzorku**

Trajanje bolesti (godine)	Olanzapin		Risperidon		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
0-4	15	39.5	17	37.0	32	38.1
5-9	14	36.8	14	30.4	28	33.3
10-14	3	7.9	5	10.9	8	9.5
15 i više	6	15.8	10	21.7	16	19.0
Ukupno	38	100.0	46	100.0	84	100.0

Nije utvrđena značajna razlika u trajanju bolesti između dve analizirane grupe pacijenata ( $p=0.832$ ).

#### 4. 1. 7. Redni broj hospitalizacije

*Nije utvrđena značajna razlika ( $p = 0.400$ ) u rednom broju hospitalizacije kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom (tabela 15).*

**Tabela 15. Redni broj hospitalizacije**

	Prosečna vrednost	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	3.21	3.00	2.15	1	9
Risperidon	3.89	2.00	4.56	1	30
Ukupno	3.58	3.00	3.66	1	30

Obe ispitivane grupe su dalje klasifikovane u odnosu na redni broj hospitalizacije: pacijenti sa jednom do tri, i oni sa četiri ili više hospitalizacija. *Nije uočena značajna razlika među grupama pacijenata u odnosu na ovako definisano obeležje ( $p = 0.711$ ), tabela 16.*

**Tabela 16. Redni broj hospitalizacije kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

Broj hospitalizacija	Olanzapin		Risperidon		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
do tri	23	60.5	26	56.5	49	58.3
četiri, ili više	15	39.5	20	43.5	35	41.7
Ukupno	38	100.0	46	100.0	84	100.0

#### 4. 1. 8. Početak aktuelne epizode bolesti

Kod više od polovine pacijenata lečenih risperidonom (52.2%), odnosno olanzapinom (60.5%), početak epizode bolesti je postepen, a kod manje od polovine pacijenata lečenih risperidonom (47.8%), odnosno olanzapinom (39.5%), početak epizode bolesti je akutan. *Nije utvrđena značajna razlika u distribuciji posmatranog obeležja između ove pacijenata lečenih sa dve vrste antipsihotika (p=0.443), tabela 17.*

**Tabela 17. Početak aktuelne epizode bolesti u ispitivanom uzorku**

Početak epizode bolesti	Olanzapin		Risperidon		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
<b>akutan/perakutan</b>	<b>15</b>	<b>39.5</b>	<b>22</b>	<b>47.8</b>	<b>37</b>	<b>44.0</b>
<b>postepen</b>	<b>23</b>	<b>60.5</b>	<b>24</b>	<b>52.2</b>	<b>47</b>	<b>56.0</b>
<b>Ukupno</b>	<b>38</b>	<b>100.0</b>	<b>46</b>	<b>100.0</b>	<b>84</b>	<b>100.0</b>

Kod manje od polovine pacijenata lečenih risperidonom (47.8%), odnosno olanzapinom (39.5%), početak epizode bolesti je akutan/perakutan. Nije utvrđena značajna razlika u distribuciji posmatranog obeležja između ove pacijenata lečenih sa dve vrste antipsihotika (p=0.443), tabela 17.

## 4. 2. EFEKTIVNOST TERAPIJE

### 4. 2. 1. PANSS skala

U ovom delu rezultata analizirane su efekti terapije olanzapinom, odnosno risperidonom, posmatrano kroz promenu vrednosti na skali PANSS tokom posmatranog perioda (do 24. nedelje), kao i promenu vrednosti pojedinačno po simptomima skale.

**Tabela 18. PANSS - pozitivna skala tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	period praćenja	PANSS-Pozitivna skala				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	inicijalno	23.74	22.50	7.28	12	39
	7. dan	17.61	16.50	5.20	10	32
	14. dan	15.11	13.50	4.90	8	28
	21. dan	11.79	11.00	4.09	7	26
	12. ned.	8.74	8.00	1.77	7	15
	24. ned.	8.32	8.00	1.80	7	16
	period praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Risperidon</b>	inicijalno	25.57	25.00	6.27	12	38
	7. dan	17.02	17.50	4.70	7	29
	14. dan	13.07	13.00	4.07	7	25
	21. dan	10.02	9.00	2.70	7	17
	12. ned.	7.85	7.00	1.55	7	13
	24. ned.	8.43	7.00	3.24	7	22

Možemo zaključiti da se **vrednosti PANSS - pozitivne skale** tokom posmatranog perioda **statistički značajno smanjuju** ( $F = 104.249$ ,  $p < 0.001$ ) ukoliko posmatramo grupu pacijenata lečenu **olanzapinom** (tabela 18). Vrednosti PANSS - pozitivne skale tokom posmatranog perioda **statistički značajno smanjuju** ( $F = 201.179$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0.001$ ) i u grupi pacijenata lečenih **risperidonom**.

Analiziranjem **pojedinačno svakog simptoma PANSS - pozitivne skale i promene vrednosti** (tj. smanjenja) tokom posmatanog perioda, utvrđena je značajna promena, tj. efikasnost terapije (za svaki pojedinačni simptom) u grupi pacijenata lečenih olanzapinom, isto kao i za pacijente lečene risperidonom. **Promena vrednosti svakog simptoma pojedinačno u obe grupe pacijenata tokom perioda primenjene terapije visoko je značajna** ( $p < 0.001$ ).

**Tabela 19. PANSS - negativna skala tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	period praćenja	PANSS- Negativna skala				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	inicijalno	27.34	26.50	8.06	13	42
	7. dan	23.26	22.50	8.19	9	40
	14. dan	19.95	18.50	7.55	8	34
	21. dan	16.66	14.50	7.28	8	31
	12. ned.	12.97	10.50	6.06	7	28
	24. ned.	12.16	10.00	5.70	7	26
<b>Risperidon</b>	inicijalno	28.52	29.00	6.32	15	42
	7. dan	23.46	23.50	7.66	11	40
	14. dan	19.71	19.00	7.25	8	39
	21. dan	15.70	13.00	6.40	7	35
	12. ned.	13.24	11.00	5.77	7	30
	24. ned.	12.93	11.00	6.84	7	36

Vrednosti na **PANSS - negativnoj skali** kod pacijenata lečenih **olanzapinom** se **statistički značajno smanjuju** tokom posmatranog perioda ( $F = 142.364$ ,  $p < 0.001$ ), kao i kod pacijenata lečenih **risperidonom** smanjuju ( $F = 226.658$ ,  $p < 0.001$ ) što je prikazano u tabeli 19.

Analiziranjem **pojedinačno svakog od sedam simptoma PANSS - negativne skale i promene (smanjenja) vrednosti tokom posmatranog perioda** (inicijalno do 24.

nedelje), utvrđena je značajna razlika u svakoj grupi pacijenata posebno, tj. efikasnost terapije (za svaki simptom ponaosob) kod pacijenata lečenih olanzapinom, kao i za pacijente lečene risperidonom. **Za svaki simptom u obe grupe pacijenata razlika ovih vrednosti je visoko značajna ( $p < 0.001$ ).**

**Tabela 20. PANSS - skala opšte psihopatologije tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	period praćenja	PANSS- Skala opšte psihopatologije				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	inicijalno	51.84	50.00	8.95	35	73
	7. dan	41.76	40.50	9.38	28	72
	14. dan	36.68	36.00	8.77	22	68
	21. dan	30.66	29.50	8.36	17	53
	12. ned.	24.03	22.50	5.52	17	38
	24. ned.	21.95	20.00	5.97	16	38
	period praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Risperidon</b>	inicijalno	53.93	54.00	9.02	33	73
	7. dan	40.07	39.00	8.28	25	57
	14. dan	33.04	31.00	8.16	20	52
	21. dan	26.52	25.00	6.84	17	45
	12. ned.	22.46	21.00	5.33	16	41
	24. ned.	22.80	19.00	9.12	16	61

U grupi pacijenata tretiranih **olanzapinom** vrednosti na skali **PANSS - skala opšte psihopatologije** u toku posmatranog perioda se statistički značajno smanjuju ( $F = 176.242$ ,  $p < 0.001$ ), kao i u **drugoj grupi** pacijenata (perioda ( $F = 258.068$ ,  $p < 0.001$ )). Podaci su prikazani u tabeli 20.

Analiziranjem **pojedinačno svakog od šesnaest simptoma PANSS - skale opšte psihopatologije**, razlike (tj. smanjenja) vrednosti tokom posmatranog perioda (inicijalno-24 nedelje), utvrđena je značajna razlika u svakoj grupi, tj. efikasnost terapije

(posmatrano kroz svaki simptom pojedinačno) kod pacijenata lečenih olanzapinom, takođe i za pacijente lečene risperidonom. **Smanjenje vrednosti svakog simptoma ponaosob tokom posmatranog perioda je visoko značajno** ( $p < 0.001$ ).

**Tabela 21. PANSS - ukupan skor tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	period praćenja	PANSS- ukupan skor				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	inicijalno	102.92	103.00	19.48	68	148
	7. dan	82.63	82.00	19.18	54	133
	14. dan	71.74	69.50	18.09	44	117
	21. dan	59.11	56.50	16.83	34	92
	12. ned.	45.74	42.00	11.74	31	73
	24. ned.	42.42	37.50	12.18	30	71
	period praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Risperidon</b>	inicijalno	108.02	108.00	17.54	72	146
	7. dan	80.54	80.00	17.79	45	113
	14. dan	65.84	63.00	17.63	36	104
	21. dan	52.24	48.00	14.30	33	89
	12. ned.	43.54	39.50	11.76	30	80
	24. ned.	44.20	38.00	18.54	30	119

U grupi pacijenata tretiranih **olanzapinom** vrednosti na skali **PANSS - ukupan skor** u toku posmatranog perioda se **statistički značajno smanjuju** ( $F = 191.686$ ,  $p < 0.001$ ), kao i u grupi pacijenata lečenih **risperidonom**, tj. vrednosti na skali **PANSS - ukupan skor** se **značajno smanjuju** ( $F = 340.824$ ,  $p < 0.001$ ) **tokom posmatranog perioda**. Podaci su prikazani u tabeli 21.

#### 4. 2. 1. 1. Razlike u vrednostima PANSS skale nakon 24 nedelje terapije, u odnosu na primenjeni antipsihotik

Analizirane su razlike u vrednostima PANSS skale na početku terapije i nakon 24. nedelje između dve vrste antipsihotika primenom Mann-Whitney testa. *Nije utvrđena značajna razlika u vrednostima PANSS skale i podskala na početku peioda posmatranja između dve posmatrane grupe pacijenata.* Utvrđena je **statistički značajna razlika u oceni na skali PANSS - pozitivna skala posle 24 nedelje između pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom** ( $Z = 2.117$ ,  $p = 0.034$ ), pri čemu se **risperidon pokazao efikasnijim od olanzapina (tabela 22).** *Nije utvrđena značajna razlika u vrednostima na kraju terapije između dva primenjena antispihotika za ostale dve podskale (negativna, skala opšte psihopatologije), kao i ukupan skor.*

**Tabela 22. Razlika u vrednostima PANSS skale na početku i kraju posmatranog perioda u odnosu na vrstu antipsihotika**

PANSS	Terapija	Početak terapije		Kraj terapije	
		$\bar{X} \pm SD$	p	$\bar{X} \pm SD$	p
Pozitivna	Olanzapin	23.74±7.28	ns	8.32±1.80	0.034
	Risperidon	25.57±6.27		8.43±3.24	
Negativna	Olanzapin	27.34±8.06	ns	12.16±5.70	ns
	Risperidon	28.52±6.32		12.93±6.84	
Skala opšte psihopatologije	Olanzapin	51.84±8.95	ns	21.95±5.97	ns
	Risperidon	53.93±9.02		22.80±9.12	
Ukupan skor	Olanzapin	102.92±19.48	ns	42.42±12.18	ns
	Risperidon	108.02±17.54		44.20±18.54	

#### **4. 2. 1. 2. Razlika u efektu terapije na svaki pojedinačni simptom PANSS skale (promena vrednosti tokom perioda)**

**Smanjenje vrednosti svakog simptoma PANSS - pozitivne skale pojedinačno u obe grupe pacijenata tokom perioda primenjene terapije je visoko značajno ( $p < 0.001$ ). Daljim testiranjem razlike u efektu terapije dva antipsihotika (primenom Mann-Whitney) u smislu promene vrednosti (smanjenja) svakog od simptoma PANSS-pozitivne skale pojedinačno u 24. nedelji u odnosu na početnu vrednost, utvrđena je značajna razlika u efektu terapije za simptom *pojmovne dezorganizacije (P2)* između pacijenata tretiranih olanzapinom, odnosno risepriđonom ( $Z = 2.059$ ,  $p = 0.040$ ), pri čemu terapija risperidonom daje bolje efekte.**

Kod 27 (75.0%) pacijenta lečenih olanzapinom došlo je do smanjenja vrednosti simptoma pojmovne dezorganizacije (P2) nakon 24 nedelje u odnosu na početnu vrednost, dok su kod 11 (25.0%) pacijenata vrednosti ostale iste (Vilkokson  $Z = 4.571$ ,  $p < 0.001$ ). Kod 43 pacijenta (93.5%) lečenih risperidonom došlo je do smanjenja vrednosti simptoma pojmovne dezorganizacije (P2) nakon 24 nedelje, dok su kod 3 pacijenata (6.5%) vrednosti ostale iste (Vilkokson  $Z = 5.744$ ,  $p < 0.001$ ), tabela 23.

**Tabela 23. Distribucija ocena za simptom pojmovne dezorganizacije (P2) -PANSS- pozitivna skala: vrednosti inicijalno i nakon 24. nedelje kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

Olanzapin		P2 (24. nedelja)							Ukupno
		1	2	3	4	5	6	7	
P2 (Inicijalno)	1	10							10
	2	3							3
	3	8							8
	4	6							6
	5	7						1	8
	6	3							3
	7	-							0
	Ukupno	37						1	-
Risperidon		P2 (24. nedelja)							Ukupno
		1	2	3	4	5	6	7	
P2 (Inicijalno)	1	3							10
	2	5							3
	3	9							8
	4	9	1		1				6
	5	4		1					8
	6	10				1			3
	7	2							
	Ukupno	42	1	2	1			-	

Osenčena polja u tabeli označavaju onaj deo gde je “terapija efikasna”, tj.gde su vrednosti ajtema manje nakon 24.nedelje u odnosu na početne vrednosti ajtema.

**Za svaki simptom PANSS - negativne skale u obe grupe pacijenata vrednosti se tokom posmatranog perioda značajno smanjuju ( $p < 0.001$ ).** Daljim testiranjem razlike u efektu terapije za svakiod simptoma *PANSS - negativne skale u 24. nedelji u odnosu na početnu vrednost, nije utvrđena značajna razlika u ovoj promeni vrednosti ni za jedan od ovih simptoma između pacijenata tretiranih olanzapinom, odnosno risperidonom.*

**Smanjenje vrednosti svakog simptoma ponaosob PANSS - skale opšte psihopatologije tokom posmatranog perioda je visoko značajno ( $p < 0.001$ ) za svaki od antipsihotika.** Daljim testiranjem razlike u efektu terapije za svaki od simptoma **PANSS-**

**skale opšte psihopatologije u 24. nedelji u odnosu na početnu vrednost, utvrđena jestatistički značajna razlika u efektu terapije zasimptom *manirizam i držanje*, (G5) ( $Z = 1.977$ ,  $p = 0.048$ ), kao i statistički značajna razlika u efektu terapije za simptom *dezorijentacija* (G10) ( $Z = 2.786$ ,  $p = 0.005$ ) između pacijenata tretiranih olanzapinom, odnosno risperidonom. **Terapija risperidonom se pokazala efikasnijom u redukciji vrednosti oba simptoma u odnosu na tretman olanzapinom.****

U grupi pacijenata lečenih olanzapinom kod 22 (57.9%) pacijenta je došlo je do smanjenja vrednosti simptoma manirizam i držanje (G5) nakon 24 nedelje (u odnosu na početnu vrednost), a kod 16 pacijenata (42.1%) vrednosti su ostale iste (Vilkokson  $Z = 4.152$ ,  $p < 0.001$ ). U grupi pacijenata lečenih risperidonom kod 39 pacijenta (86.7%) je došlo do smanjenja vrednosti pomenutog simptoma (G5) nakon 24 nedelje, a kod 6 pacijenata (13.3%) vrednosti su ostale iste (Vilkokson  $Z = 5.510$ ,  $p < 0.001$ ), tabela 24.

**Tabela 24. Distribucija ocena za simptom *manirizam i držanje* (G5) PANSS-skale opšte psihopatologije: vrednosti inicijalno i nakon 24. nedelje kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

Olanzapin		G5 (24. nedelja)							Ukupno
		1	2	3	4	5	6	7	
G5 (Inicijalno)	1	15							15
	2	2	1						3
	3	7	1						8
	4	5	1						6
	5	1	1	1					3
	6	-	2						2
	7	1	-						1
	<b>Ukupno</b>		31	6	1	-	-	-	-
Risperidon		G5 (24. nedelja)							Ukupno
		1	2	3	4	5	6	7	
G5 (Inicijalno)	1	5							5
	2	3	1						4
	3	10	1						11
	4	7	2	2					11
	5	3	1	5	1				10
	6	2	1	1	-	-			4
	7	-	-	-	-	-	-	-	-
	<b>Ukupno</b>		30	6	8	1	-	-	-

Osenčena polja u tabeli označavaju gde je “terapija efikasna”, tj.gde je došlo do smanjenja vrednosti ajtema nakon 24.nedelje u odnosu na početne vrednosti ajtema.

Kod 10 pacijenata (26.3%) lečenih olanzapinom došlo je do smanjenja vrednosti simptoma dezorijentacije (G10) nakon 24 nedelje (u odnosu na početnu vrednost), dok su kod 28 pacijenata (73.7%) vrednosti ostale iste (Vilkokson  $Z = 2.848$ ,  $p=0.004$ ). Kod 24 pacijenta (53.3%) lečenih risperidonom došlo je do smanjenja vrednosti navedenog simptoma (G10) nakon 24 nedelje, dok je kod kod 21 pacijenata (46.7%) vrednosti ostale iste u odnosu na početnu vrednost (Vilkokson  $Z = 4.350$ ,  $p<0.001$ ), tabela 25.

**Tabela 25. Distribucija ocena za simptom dezorjentacije (G10) PANSS- skale opšte psihopatologije: vrednosti inicijalno i nakon 24. nedelje kod pacijenata lečenih olanzapinom**

<b>Olanzapin</b>		<b>G10 (24. nedelja)</b>							
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>Ukupno</b>
<b>G10 (Inicijalno)</b>	<b>1</b>	28							28
	<b>2</b>	5							5
	<b>3</b>	3							3
	<b>4</b>	1							1
	<b>5</b>	-							-
	<b>6</b>	1							1
	<b>7</b>	-							-
	<b>Ukupno</b>	38	-	-	-	-	-	-	38
<b>Risperidon</b>		<b>G10 (24. nedelja)</b>							
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>Ukupno</b>
<b>G10 (Inicijalno)</b>	<b>1</b>	21							21
	<b>2</b>	4							4
	<b>3</b>	11							11
	<b>4</b>	7							7
	<b>5</b>	1							1
	<b>6</b>	1							1
	<b>7</b>	-							-
	<b>Ukupno</b>	45	-	-	-	-	-	-	45

Osenčena polja u tabeli označavaju gde je “terapija efikasna”, tj.gde je došlo do smanjenja vrednosti ajtema nakon 24.nedelje u odnosu na početne vrednosti ajtema.

## 4. 2. 2. CGI skale

### 4. 2. 2. 1. CGI - težina bolesti

U ovom delu rezultata analizirane su efekti terapije olanzapinom, odnosno risperidonom, posmatrano kroz promenu vrednosti na skali CGI tokom posmatranog perioda (inicijalno-24 nedelje), kao i testiranje razlike u promeni vrednosti na skali CGI između posmatrane dve grupe pacijenata.

**Tabela 26. CGI - skala težine bolesti tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	period praćenja	CGI- težina bolesti				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	početak	5.76	6.00	0.79	4	7
	8. nedelja	3.89	4.00	0.95	2	6
	12. nedelja	2.97	3.00	1.00	1	5
	24. nedelja	2.37	2.00	1.05	1	4
	period praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Risperidon</b>	početak	5.91	6.00	0.63	5	7
	8. nedelja	3.87	4.00	0.83	2	6
	12. nedelja	2.78	3.00	1.05	1	6
	24. nedelja	2.46	2.00	1.24	1	5

U grupi pacijenata tretiranoj olanzapinom vrednosti na skali *CGI - težina bolesti* u toku posmatranog perioda statistički značajno se smanjuju ( $Fr = 100.635$ ,  $p < 0.001$ ), kao i kod pacijenata lečenih risperidonom ( $Fr = 122.268$ ,  $p < 0.001$ ), tabela 26. U analizi je primenjen neparametarski Fridmanov test za više vezanih uzoraka .

Ne postoji značajna razlika ( $p= 0.053$ ) u promeni vrednosti (smanjenju) na skali CGI – težina bolesti nakon 24 nedelje u odnosu na početne vrednosti u grupi lečenoj olanzapinom ( $\bar{X} = 3.39$ ,  $Me = 3.00$ ), u odnosu na grupu lečenu risperidonom ( $\bar{X} = 3.46$ ,  $Me = 4.00$ ) ( $p=0.511$ ) (tabela 27).

**Tabela 27. Procentualna zastupljenost ocena na skali za CGI - Težina bolesti u toku posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	Težina bolesti (ocena)	inicijalno	nakon 8 nedelja	nakon 12 nedelja	nakon 24 nedelje
<b>Olanzapin</b>	1	0.0	0.0	2.6	<b>26.3</b>
	2	0.0	5.3	<b>36.8</b>	<b>26.3</b>
	3	0.0	<b>31.6</b>	<b>26.3</b>	<b>31.6</b>
	4	5.3	<b>34.2</b>	<b>28.9</b>	15.8
	5	<b>28.9</b>	<b>26.3</b>	5.3	0.0
	6	<b>50.0</b>	2.6	0.0	0.0
	7	15.8	0.0	0.0	0.0
<b>Risperidon</b>	1	0.0	0.0	6.5	23.9
	2	0.0	4.3	34.8	<b>34.8</b>
	3	0.0	23.9	<b>43.5</b>	23.9
	4	0.0	<b>56.9</b>	6.5	6.5
	5	23.9	10.9	6.5	10.9
	6	<b>60.9</b>	4.3	2.2	0.0
	7	15.2	0.0	0.0	0.0

#### 4. 2. 2. 2. CGI - ukupno poboljšanje

Nije utvrđena značajna razlika (Mann-Whitney  $p= 0.053$ ) u promeni vrednosti (smanjenje vrednosti ocena) na skali CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje u odnosu na vrednosti nakon 8. nedelja, između grupe lečene olanzapinom ( $\bar{X} = 0.68$ ,  $Me = 1.00$ ), odnosno risperidonom ( $\bar{X} = 0.33$ ,  $Me = 1.00$ ) (tabela 28).

**Tabela 28. CGI - skala ukupno poboljšanje tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	period praćenja	CGI- ukupno poboljšanje				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	8. nedelja	2.47	2.00	0.60	1	4
	12. nedelja	2.00	2.00	0.78	1	5
	24. nedelja	1.79	2.00	1.09	1	6
	period praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Risperidon</b>	8. nedelja	2.28	2.00	0.62	1	4
	12. nedelja	1.85	2.00	0.56	1	3
	24. nedelja	1.96	2.00	1.32	1	6

Analiziranjem vrednosti na skali **CGI - ukupno poboljšanje** kod pacijenata lečenih olanzapinom utvrđeno je statistički značajno smanjenje ocena tokom posmatranog perioda (Fridman  $F_r = 36.835$ ,  $p < 0.001$ ), kao i za pacijente lečene risperidonom ( $F_r = 30.320$ ,  $p < 0.001$ ). Podaci su prikazani u tabeli 28.

**Tabela 29. Procentualna zastupljenost ocena na skali CGI - ukupno poboljšanje u toku posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	<i>Ukupno poboljšanje (ocena)</i>	<b>nakon 8 nedelja</b>	<b>nakon 12 nedelja</b>	<b>nakon 24 nedelje</b>
<b>Olanzapin</b>	1	2.6	21.6	<b>47.4</b>
	2	<b>50.0</b>	<b>62.2</b>	<b>39.5</b>
	3	<b>44.7</b>	13.5	7.9
	4	2.6	0.0	0.0
	5	0.0	2.7	2.6
	6	0.0	0.0	2.6
	7	0.0	0.0	0.0
<b>Risperidon</b>	1	6.5	23.9	<b>41.3</b>
	2	<b>60.9</b>	<b>67.4</b>	<b>45.7</b>
	3	30.4	8.7	4.3
	4	22	0.0	0.0
	5	0.0	0.0	2.2
	6	0.0	0.0	6.5
	7	0.0	0.0	0.0

#### 4. 2. 2. 3. Skala CGI - terapijski efekat

Ukoliko posmatramo *promene (povećanje) vrednosti na skali CGI – terapijski efekat nakon 24 nedelje u odnosu na vrednosti nakon 8 nedelja, ne postoji značajna razlika ( $p=0.071$ ) između pacijenata lečenih olanzapinom ( $\bar{X}=0.74$ ,  $Me=1$ ), odnosno risperidonom ( $\bar{X}=0.41$ ,  $Me=1$ ). Podaci su prikazani u tabeli 30.*

**Tabela 30. Skala CGI - terapijski efekat tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	period	CGI- terapijski efekat				
	praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	8. nedelja	3.53	4	0.60	2	5
	12. nedelja	4.00	4	0.81	1	5
	24. nedelja	4.26	4	0.86	1	5
	period	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
	praćenja					
<b>Risperidon</b>	8. nedelja	3.72	4	0.62	2	5
	12. nedelja	4.15	4	0.63	2	5
	24. nedelja	4.13	4	1.11	1	5

U grupi pacijenata tretiranoj **olanzapinom** vrednosti ocenana skali **CGI - terapijski efekat** u toku posmatranog perioda se **statistički značajno povećavaju** ( $F_r = 39.265$ ,  $p < 0.001$ ), kao i kod pacijenata lečenih **risperidonom** ( $F_r = 29.250$ ,  $p < 0.001$ ), tabela 31.

**Tabela 31. Procentualna zastupljenost ocena na skali za CGI - terapijski efekat u toku posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	<i>Terapijski efekat (ocena)</i>	<b>nakon 8 nedelja</b>	<b>nakon 12 nedelja</b>	<b>nakon 24 nedelje</b>
<b>Olanzapin</b>	<b>1</b>	0.0	2.6	2.6
	<b>2</b>	2.6	0.0	0.0
	<b>3</b>	<b>44.7</b>	15.8	10.5
	<b>4</b>	<b>50.0</b>	<b>57.9</b>	<b>42.1</b>
	<b>5</b>	2.6	23.7	<b>44.7</b>
<b>Risperidon</b>	<b>1</b>	0.0	0.0	8.7
	<b>2</b>	4.3	2.2	0.0
	<b>3</b>	23.9	6.5	2.2
	<b>4</b>	<b>67.4</b>	<b>65.2</b>	<b>47.8</b>
	<b>5</b>	4.3	26.1	<b>41.3</b>

#### **4. 2. 2. 4. CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje i povezanost sa drugim faktorima**

U ovom delu rezultata analizirana je *efektivnost terapije olanzapinom i risperidonom* (posmatrano kroz vrednosti na skali CGI - ukupno poboljšanje nakon 24 nedelja) u odnosu na sledeća obeležja: životnu dob, trajanje bolesti, broj hospitalizacija, vreme primomanifestacije bolesti, hereditarno opterećenje u rođaka I stepena, početak epizode bolesti.

*Analiziranjem vrednosti na skali CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje kod pacijenata mlađih od 30 godina, nije utvrđena značajna razlika u odnosu na vrstu terapije (p=0.118). Ne postoji značajna razlika u vrednostima na skali CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje ako izdvojimo pacijente starosti 30-45 godina u odnosu na vrstu terapije (p=0.170), a isto važi i za pacijente starosti 46 ili više godina (p =0.384).*

Podaci su prikazani u tabeli 32.

**Tabela 32. CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje kod pacijenata u odnosu na životnu dob i vrstu terapije**

Starost	Terapija	CGI –neželjena dejstva (nakon 24 nedelje)				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<i>Mlađi od 30 godina</i>	<b>Olanzapin</b>	2.00	2.00	1.13	1	5
	<b>Risperidon</b>	1.33	1.00	0.50	1	2
	<b>Ukupno</b>	1.75	1.50	0.99	1	5
<i>30-45 godina</i>	<b>Olanzapin</b>	1.74	2.00	1.15	1	6
	<b>Risperidon</b>	2.24	2.00	1.53	1	6
	<b>Ukupno</b>	2.04	2.00	1.40	1	6
<i>46 i više godina</i>	<b>Olanzapin</b>	1.25	1.00	0.50	1	2
	<b>Risperidon</b>	1.63	1.50	0.74	1	3
	<b>Ukupno</b>	1.50	1.00	0.67	1	3

Ukoliko izdvojimo posebno pacijente sa *dužinom trajanja bolesti 0-4 godine* pre aktuelne epizode, *ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima na skali CGI-ukupno poboljšanje, nakon 24 nedelje između pacijenta lečenih olanzapinom i risperidonom* ( $p = 0.627$ ). *Nema razlike ni ukoliko analiziramo pacijente sa dužinom trajanja bolesti 5-9 godina* ( $p = 0.824$ ), odnosno za pacijente sa *trajanjem 10-14 godina* ( $p = 0.491$ ), kao ni za pacijente sa *trajanjem bolesti 15 ili više godina* ( $p = 0.282$ )., tabela 33.

**Tabela 33. CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje kod pacijenata u odnosu na dužinu trajanja bolesti i vrstu terapije**

Trajanje bolesti	Terapija	CGI – ukupno poboljšanje(nakon 24 nedelje)				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>0-4 godine</b>	<b>Olanzapin</b>	1.80	1	1.15	1	5
	<b>Risperidon</b>	1.47	1	0.51	1	2
	<b>Ukupno</b>	1.63	1	0.87	1	5
<b>5-9 godina</b>	<b>Olanzapin</b>	1.93	2	1.33	1	6
	<b>Risperidon</b>	2.21	2	1.72	1	6
	<b>Ukupno</b>	2.07	2	1.51	1	6
<b>10-14 godina</b>	<b>Olanzapin</b>	1.67	2	0.58	1	2
	<b>Risperidon</b>	2.40	2	1.52	1	5
	<b>Ukupno</b>	2.13	2	1.25	1	5
<b>15 i više</b>	<b>Olanzapin</b>	1.50	1.50	0.55	1	2
	<b>Risperidon</b>	2.20	2.00	1.48	1	6
	<b>Ukupno</b>	1.94	2.00	1.24	1	6

Ukoliko analiziramo efekte terapije (posmatrano kroz CGI-ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje) kod pacijenata lečenih olanzapinom, odnosno risperidonom u odnosu *na redni broj hospitalizacije, nije utvrđena značajna razlika u vrednostima na ovoj skali ukoliko posmatramo pacijente sa jednom, dve ili tri hospitalizacije* ( $p = 0.656$ ), kao ni kod pacijenata sa 4 ili više hospitalizacija između pacijenata lečenih olanzapinom, odnosno risperidonom ( $p=0.195$ ), Tabela 34.

**Tabela 34. CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje kod pacijenata u odnosu na redni broj hospitalizacije i vrstu terapije**

Broj hospitalizacija	Terapija	CGI –neželjena dejstva (nakon 24 nedelje)				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<i>do 3</i>	<b>Olanzapin</b>	1.87	1	1.33	1	6
	<b>Risperidon</b>	1.54	1	0.65	1	3
	<b>Ukupno</b>	1.69	1	1.03	1	6
<i>4 ili više</i>	<b>Olanzapin</b>	1.67	2	0.62	1	3
	<b>Risperidon</b>	2.50	2	1.73	1	6
	<b>Ukupno</b>	2.14	2	1.42	1	6

Želimo da utvrdimo da li postoji značajna razlika u efektu terapije (posmatrano kroz vrednosti na skali CGI-ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje) u odnosu na *primomanifestaciju bolesti* (do 30 godine, ili nakon 30. godine ). Ukoliko analiziramo pacijente kod kojih je *vreme primomanifestacije bolesti do 30 godine, nije utvrđena značajna razlika u vrednostima na skali CGI- ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje između pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom* ( $p = 0.522$ ). Takođe, kod pacijenata kod kojih se *primomanifestacija bolesti javila od 31. godine života ili kasnije, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima na ovoj skali između pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom* ( $p = 0.718$ ). Podaci su prikazani u tabeli 35.

**Tabela 35. CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje kod pacijenata u odnosu na vreme primomanifestacije bolesti i vrstu antipsihotika**

Vreme primomanif. bolesti	Terapija	CGI – ukupno poboljšanje (nakon 24 nedelje)				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<i>do 30 godina</i>	<b>Olanzapin</b>	1.90	2	1.21	1	6
	<b>Risperidon</b>	2.11	2	1.40	1	6
	<b>Ukupno</b>	2.00	2	1.29	1	6
<i>nakon 30 godina</i>	<b>Olanzapin</b>	1.44	1	0.53	1	2
	<b>Risperidon</b>	1.74	1	1.19	1	6
	<b>Ukupno</b>	1.64	1	1.03	1	6

*Nije utvrđena značajna razlika uvrednostima na skali CGI- ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje kod pacijenata koji imaju hereditarno opterećenje u rođaka I stepena u odnosu na vrstu primenjenih antipsihotika ( $p = 0.372$ ), ili pak nemaju hereditarno opterećenje u rođaka I stepena u odnosu na vrstu korišćenih antipsihotika ( $p = 0.623$ ). Podaci su prikazani u tabeli 36.*

**Tabela 36. CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje kod pacijenata u odnosu na hereditarno opterećenje u rođaka I stepena i vrstu antipsihotika**

Hereditarno opterećenje	Terapija	CGI – ukupno poboljšanje (nakon 24 nedelje)				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<i>prisutno</i>	<b>Olanzapin</b>	1.83	2	0.66	1	4
	<b>Risperidon</b>	1.78	2	0.49	1	3
	<b>Ukupno</b>	1.80	2	0.57	1	4
<i>odsutno</i>	<b>Olanzapin</b>	1.75	2	0.46	1	2
	<b>Risperidon</b>	1.60	2	0.52	1	2
	<b>Ukupno</b>	1.67	2	0.49	1	2

Analizirali smo posebno pacijente sa akutnim, odnosno postepenim početkom epizode bolesti i efekte terapije (CGI –*ukupno poboljšanje* nakon 24 nedelje) u odnosu na vrstu primenjenog antipsihotika. *Ne postoji značajna razlika u vrednostima CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje u odnosu na vrstu primenjenog antipsihotika kod pacijenata sa akutnim početkom epizode bolesti (MW p =0.095), kao ni kod pacijenata sa postepenim početkom epizode bolesti (MW p =0.853), tabela 37.*

**Tabela 37. CGI – ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje kod pacijenata u odnosu na početak epizode bolesti i vrstu antipsihotika**

Početak epizode bolesti	Terapija	CGI – ukupno poboljšanje (nakon 24 nedelje)				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<i>akutan</i>	<b>Olanzapin</b>	1.27	1	0.59	1	3
	<b>Risperidon</b>	1.68	1.5	1.09	1	6
	<b>Ukupno</b>	1.51	1	0.93	1	6
<i>postepen</i>	<b>Olanzapin</b>	2.13	2	1.22	1	6
	<b>Risperidon</b>	2.21	2	1.47	1	6
	<b>Ukupno</b>	2.17	2	1.34	1	6

### 4. 3. PODNOŠLJIVOST TERAPIJE: NEŽELJENI EFEKTI TERAPIJE

#### 4. 3. 1. Skala CGI - neželjena dejstva

Analiziranjem razlike vrednosti skale CGI – neželjena dejstva nakon 8. i nakon 24. nedelje, utvrđeno je da ne postoji značajna razlika ( $p=0.648$ ) u ovoj promeni vrednosti između grupe pacijenata lečene olanzapinom ( $\bar{X} = 0.24$ ,  $Me = 0.00$ ), i grupe pacijenata lečene risperidonom ( $\bar{X} = 0.20$ ,  $Me = 0.00$ ).

**Tabela 38. Skala CGI – neželjena dejstva tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	period praćenja	CGI- neželjena dejstva				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	8. nedelja	2.05	2	0.52	1	3
	12. nedelja	1.97	2	0.49	1	3
	24. nedelja	1.82	2	0.61	1	4
<b>Risperidon</b>	8. nedelja	1.93	2	0.44	1	3
	12. nedelja	1.89	2	0.57	1	3
	24. nedelja	1.74	2	0.49	1	3

U grupi pacijenata tretiranoj olanzapinom vrednosti na skali CGI - neželjena dejstva u toku posmatranog perioda se statistički značajno ne razlikuju ( $p=0.055$ ). Podaci su prikazani u tabeli 38. Vrednosti na skali CGI - neželjena dejstva kod pacijenata lečenih risperidonom se statistički značajno smanjuju tokom posmatranog perioda ( $F=6.700$ ,  $p=0.035$ ).

**Tabela 39. Procentualna zastupljenost ocena na skali za CGI - neželjena dejstva tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom**

	<i>Neželjena dejstva (ocena)</i>	nakon 8 nedelja	nakon 12 nedelja	nakon 24 nedelje
Olanzapin	1	<b>10.5</b>	<b>13.2</b>	<b>26.3</b>
	2	73.7	76.3	68.4
	3	15.8	10.5	2.6
	4	0.0	0.0	2.6
	5	<b>10.5</b>	<b>13.2</b>	<b>26.3</b>
Risperidon	1	<b>13.0</b>	<b>21.7</b>	<b>28.3</b>
	2	80.4	67.4	69.6
	3	6.5	10.9	2.2
	4	0.0	0.0	0.0
	5	<b>13.0</b>	<b>21.7</b>	<b>28.3</b>

#### **4. 3. 2. CGI – neželjena dejstva nakon 24 nedelja i povezanost sa drugim faktorima**

U ovom delu rezultata analizirana je podnošljivost terapije olanzapinom i risperidonom (posmatrano kroz vrednosti na skali CGI - neželjena dejstva nakon 24 nedelja) u odnosu na sledeća obeležja: životnu dob i vreme primomanifestacije bolesti.

*Analiziranjem vrednosti na skali CGI – neželjena dejstva nakon 24 nedelje kod pacijenata mlađih od 30 godina, nije utvrđena značajna razlika u odnosu na vrstu terapije ( $p=0.970$ ), kao ni za pacijente u starosnim kategorijama 30-45 godina u odnosu na vrstu terapije ( $p=0.422$ ), i 46 i više godina ( $p=1.000$ ), tabela 40.*

**Tabela 40. CGI – neželjena dejstva nakon 24 nedelje kod pacijenata u odnosu na starost i vrstu antipsihotika**

Starost	Terapija	CGI –neželjena dejstva (nakon 24 nedelje)				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<i>Mladi od 30 godina</i>	<b>Olanzapin</b>	1.80	2	0.56	1	3
	<b>Risperidon</b>	1.78	2	0.44	1	2
	<b>Ukupno</b>	1.79	2	0.51	1	3
<i>30-45 godina</i>	<b>Olanzapin</b>	1.84	2	0.69	1	4
	<b>Risperidon</b>	1.72	2	0.53	1	3
	<b>Ukupno</b>	1.77	2	0.59	1	4
<i>46 i više godina</i>	<b>Olanzapin</b>	1.75	2	0.50	1	2
	<b>Risperidon</b>	1.75	2	0.46	1	2
	<b>Ukupno</b>	1.75	2	0.45	1	2

Testirano je postojanje značajne razlike u podnošljivosti terapije (posmatrano kroz vrednosti na skali CGI-neželjena dejstva nakon 24 nedelje) u odnosu na vreme primomanifestacije bolesti (do 30 godine, ili nakon 30. godine). Ukoliko analiziramo pacijente kod kojih je *vreme primomanifestacije bolesti do 30 godine, nije utvrđena značajna razlika u vrednostima na skali CGI - neželjena dejstva nakon 24 nedelje između pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom* ( $p = 0.261$ ). Takođe, analizom pacijenata kod kojih je *primomanifestacija bolesti nakon 30 godine, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima na ovoj skali između pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom* ( $p = 0.291$ ), tabela 41.

**Tabela 41. CGI – neželjena dejstva nakon 24 nedelje kod pacijenata u odnosu na vreme primomanifestacije bolesti i vrstu antipsihotika**

<b>Vreme primomanifestacije bolesti/Terapija</b>	<b>Prosečna vrednost</b>	<b>Medijana</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<i>do 30 godina</i>					
<b>Olanzapin</b>	1.90	2	0.62	1	4
<b>Risperidon</b>	1.70	2	0.47	1	2
<b>Ukupno</b>	1.80	2	0.55	1	4
<i>nakon 30 godina</i>					
<b>Olanzapin</b>	1.56	2	0.53	1	2
<b>Risperidon</b>	1.79	2	0.53	1	3
<b>Ukupno</b>	1.71	2	0.53	1	3

#### **4. 3. 3. Skala za procenu morbus Parkinsoni (Klawans skala)**

U ovom delu rezultata analizirani su neželjeni efekti terapije olanzapinom, odnosno risperidonom, posmatrano kroz promenu vrednosti na skali Klawans (od 7. dana do 24. dana), kao i testiranje razlike u promeni vrednosti na ovoj skali tokom perioda praćenja između posmatrane dve grupe pacijenata.

**Tabela 42. Rigidnost (Klawans skala) - tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

		<b>Klawans skala : RIGIDNOST</b>				
	<b>period</b>	$\bar{X}$	<b>Medijana</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Olanzapin</b>	<b>7. dan</b>	<b>0.03</b>	<b>0.00</b>	<b>0.16</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>14. dan</b>	<b>0.13</b>	<b>0.00</b>	<b>0.41</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	<b>21. dan</b>	<b>0.16</b>	<b>0.00</b>	<b>0.44</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
		$\bar{X}$	<b>Medijana</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
	<b>praćenja</b>					
<b>Risperidon</b>	<b>7. dan</b>	<b>0.20</b>	<b>0.00</b>	<b>0.65</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
	<b>14. dan</b>	<b>0.33</b>	<b>0.00</b>	<b>0.56</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	<b>21. dan</b>	<b>0.43</b>	<b>0.00</b>	<b>0.62</b>	<b>0</b>	<b>2</b>

Vrednosti za neželjeni efekat rigidnost, na Klawans skali, kod pacijenata lečenih olanzapinom se statistički značajno povećavaju tokom posmatranog perioda (Fridman Fr =6.125, p =0.047), tabela 42. Analiziranjem vrednosti rigidnosti na Klawans skali kod pacijenata lečenih risperidonom takođe je utvrđeno statistički značajno povećanje tokom posmatranog perioda (Fr=9.451, p =0.009), tabela 42.

Ukoliko se posmatraju *razlike u promeni (povećanju) vrednosti na Klawans skali: rigidnost 21. dana u odnosu na 7. dan, može se utvrditi nepostojanje razlike (p=0.220) u vrednostima ovog obeležja između grupe pacijenata lečene olanzapinom ( $\bar{X}$  = 0.13, Me = 0.00), u odnosu na grupu lečenu risperidonom ( $\bar{X}$  =0.24, Me = 0.00).*

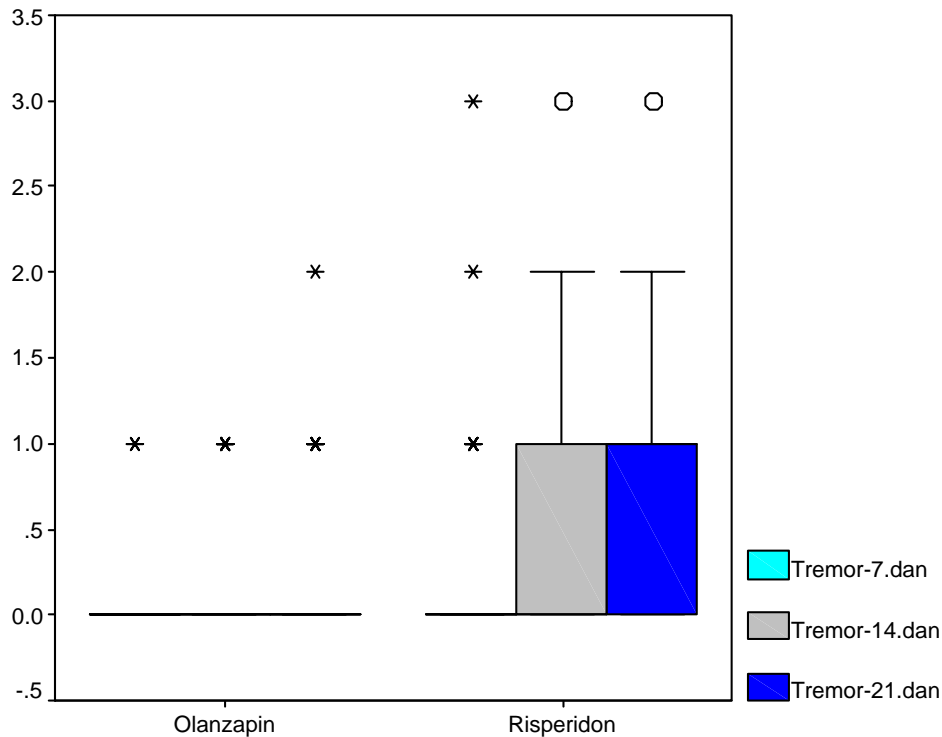
**Tabela 43. Tremor (Klawans skala) - tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period	Klawans skala -TREMOR					
		praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	<b>7. dan</b>		<b>0.05</b>	<b>0.00</b>	<b>0.23</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>14. dan</b>		<b>0.16</b>	<b>0.00</b>	<b>0.37</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>21. dan</b>		<b>0.21</b>	<b>0.00</b>	<b>0.47</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	period	praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Risperidon</b>	<b>7. dan</b>		<b>0.22</b>	<b>0.00</b>	<b>0.59</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
	<b>14. dan</b>		<b>0.59</b>	<b>0.00</b>	<b>0.72</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
	<b>21. dan</b>		<b>0.65</b>	<b>1.00</b>	<b>0.67</b>	<b>0</b>	<b>3</b>

Vrednosti na Klawans skali za tremor, kod pacijenata lečenih olanzapinom se statistički značajno povećavaju tokom posmatranog perioda ( $F_r = 6.091$ ,  $p = 0.048$ ). U grupi pacijenata tretiranoj risperidonom takođe se vrednosti na Klawans skali za neželjeni efekat *tremor*, u toku posmatranog perioda statistički značajno povećavaju (Fridman  $F_r = 22.237$ ,  $p < 0.001$ ) što je prikazano u tabeli 43. Podaci su prikazani na grafikonu 3.

Analiziranjem promena vrednosti (povećanja) na Klawans skali za tremor 21. dana u odnosu na 7. dan, može se utvrditi da je povećanje vrednosti značajno manje u grupi lečenoj olanzapinom ( $\bar{X} = 0.16$ ,  $Me = 0.00$ ), u odnosu na grupu lečenu risperidonom ( $\bar{X} = 0.43$ ,  $Me = 4.00$ ) (MW  $Z = 2.310$ ,  $p = 0.021$ ).

**Grafikon 3. Tremor (Klawans skala) - promena vrednosti (na kraju perioda u odnosu na početne vrednosti) u odnosu na vrstu terapije**



**vrednosti koje se razlikuju od većine izmerenih vrednosti (outlier),**

**\* vrednosti koje se ekstremno razlikuju od većine izmerenih vrednosti (extrem outlier).**

U grupi pacijenata tretiranoj olanzapinom vrednosti na Klawans skali za neželjeni efekat bradikineziju se u toku posmatranog perioda statistički značajno povećavaju ( $F=7.356$ ,  $p=0.025$ ), a isto se uočava i kod pacijenata lečenih risperidonom ( $F=33.756$ ,  $p<0.001$ ) (tabela 44).

**Tabela 44. Bradikinezija (Klawans skala) - tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

period		Klawans skala -BRADIKINEZIJA				
praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max	
<b>Olanzapin</b>	7. dan	<b>0.39</b>	<b>0.00</b>	<b>0.64</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	14. dan	<b>0.61</b>	<b>0.50</b>	<b>0.68</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	21. dan	<b>0.71</b>	<b>1.00</b>	<b>0.73</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
period	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max	
praćenja						
<b>Risperidon</b>	7. dan	<b>0.22</b>	<b>0.00</b>	<b>0.47</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	14. dan	<b>0.65</b>	<b>1.00</b>	<b>0.60</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	21. dan	<b>0.85</b>	<b>1.00</b>	<b>0.63</b>	<b>0</b>	<b>3</b>

*Promene vrednosti (tj. povećanje) na Klawans skali za neželjeni efekat bradikineziju 21. dana u odnosu na 7. dan su manje u grupi lečenoj olanzapinom ( $\bar{X} = 0.32$ , Me = 0.00), u odnosu na grupu lečenu risperidonom ( $\bar{X} = 0.63$ , Me = 1.00), ali ova razlika nije statistički značajna (p=0.053)*

**Tabela 45. Hod (Klawans skala) - tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

period		Klawans skala -HOD				
praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max	
<b>Olanzapin</b>	7. dan	0.11	0.00	0.31	0	1
	14. dan	0.21	0.00	0.41	0	1
	21. dan	0.26	0.00	0.45	0	1
period		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
praćenja						
<b>Risperidon</b>	7. dan	0.09	0.00	0.28	0	1
	14. dan	0.17	0.00	0.38	0	1
	21. dan	0.26	0.00	0.44	0	1

Analiziranjem vrednosti za neželjeni efekat manifestovan izmenjenim hodom na Klawans skali, kod pacijenata lečenih olanzapinom utvrđeno je statistički značajno povećanje tokom posmatranog perioda ( $F_r = 8.000$ ,  $p = 0.018$ ), kao i kod pacijenta lečenih risperidonom ( $F_r = 8.727$ ,  $p = 0.013$ ), tabela 45.

*Analiziranjem promena (tj. povećanja) vrednosti za neželjeni efekat manifestovan izmenjenim hodom na Klawans skali, 21. dana u odnosu na 7. dan, nije utvrđena značajna razlika u grupi pacijenata lečenih olanzapinom ( $\bar{X} = 0.16$ ,  $Me = 0.00$ ), u odnosu na grupu lečenu risperidonom ( $\bar{X} = 0.17$ ,  $Me = 0.00$ ) ( $p = 0.823$ ).*

**Tabela 46. Položaj (Klawans skala) - tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

		<b>Klawans skala - POLOŽAJ</b>				
<b>period</b>		$\bar{X}$	<b>Medijana</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Olanzapin</b>	<b>7. dan</b>	<b>0.11</b>	<b>0.00</b>	<b>0.31</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>14. dan</b>	<b>0.16</b>	<b>0.00</b>	<b>0.37</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>21. dan</b>	<b>0.24</b>	<b>0.00</b>	<b>0.43</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>period</b>		$\bar{X}$	<b>Medijana</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>praćenja</b>						
<b>Risperidon</b>	<b>7. dan</b>	<b>0.17</b>	<b>0.00</b>	<b>0.38</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>14. dan</b>	<b>0.24</b>	<b>0.00</b>	<b>0.43</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>21. dan</b>	<b>0.22</b>	<b>0.00</b>	<b>0.42</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

U grupi pacijenata tretiranoj *olanzapinom* vrednosti na Klawans skali označenoj kao - položaj, se u toku posmatranog perioda statistički značajno ne razlikuju ( $p= 0.066$ ), kao i za pacijente lečene risperidonom ( $p=0.247$ ) (tabela 46).

**Tabela 47. Položajna stabilnost (Klawans skala) - tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

period		Klawans skala - <b>POLOŽAJNA STABILNOST</b>				
praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max	
<b>Olanzapin</b>	7. dan	0.03	0.00	0.16	0	1
	14. dan	0.00	0.00	0.00	0	0
	21. dan	0.00	0.00	0.00	0	0
period	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max	
praćenja						
<b>Risperidon</b>	7. dan	0.02	0.00	0.15	0	1
	14. dan	0.02	0.00	0.15	0	1
	21. dan	0.00	0.00	0.00	0	0

Analiziranjem vrednosti na Klawans skali za neželjeni efekat označen kao *položajna stabilnost*, kod pacijenata lečenih *olanzapinom*, nije utvrđena značajna razlika tokom *posmatranog perioda* ( $p = 0.368$ ), kao ni u grupi lečenoj *risperidonom* ( $p = 0.368$ ). Podaci su prikazani u tabeli 47.

#### 4. 3. 4. Ostali neželjeni efekti

Tabela 48. Prisustvo neželjenih efekata kod pacijenata lečenih olanzapinom vs. risperidonom

Neželjeni efekti	Terapija		Ukupno N (%)	p <sup>1</sup>
	Olanzapin N (%)	Risperidon N (%)		
Sedacija	24 (63.2)	19 (41.3)	43 (51.2)	p= 0.046
Uznemirenost	11 (28.9)	9 (19.6)	20 (23.8)	ns
Nesanica	6 (15.8)	4 (8.7)	10 (11.9)	ns
Previše noćnog spavanja	21 (55.3)	13 (28.3)	34 (40.5)	p= 0.012
Hipersalivacija	-	-	-	-
Menstrualni ciklus	3 (9.4)	22 (73.3)	25 (40.3)	p<0.001
Galaktoreja	0 (0.0)	4 (8.7)	4 (4.8)	ns
Sinusna tahikardija	5 (13.2)	7 (15.2)	12 (14.3)	ns
Hipotenzija	6 (15.8)	2 (4.3)	8 (9.5)	ns
Zamućen vid	0 (0.0)	3 (6.5)	3 (3.6)	ns

<sup>1</sup>nivo značajnosti za  $\chi^2$  test

ns=razlika nije statistički značajna (signifikantna)

Kao što možemo videti iz tabele 48, analizirano je prisustvo sledećih neželjenih efekata: sedacija, uznemirenost, nesanica, previše noćnog spavanja, hiersalivacija, menstrualni ciklus, galaktoreja, sinusna tahikardija, hipotenzija, zamućen vid - kod pacijenata lečenih sa jednim od dva antipsihotika, olanzapinom ili risperidonom.

Sedacija je prisutna kod skoro dve trećine pacijenata lečenih olanzapinom (63.2%), što je značajno više ( $\chi^2= 3.978$ ,  $p= 0.046$ ) u odnosu na broj pacijenata lečenih risperidonom kod kojih se javlja ovaj neželjeni efekat (51.2%) (tabela 48). *Vreme pojavljivanja sedacije (analizirano 43 pacijenta) se ne razlikuje značajno u odnosu na vrstu primenjenog antipsihotika ( $MWp =0.980$ ), kao ni dužina trajanja ( $p= 0.162$ ).* Podaci su prikazani u tabeli 49.

**Tabela 49. Neželjeni efekti - vreme pojavljivanja, dužina trajanja kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

Neželjeni efekti	Terapija	Vreme pojavljivanja			Dužina trajanja		
		$\bar{X}$	Med	SD	$\bar{X}$	Med	SD
Sedacija	Olanzapin	6.63	8.00	4.38	14.58	12.00	6.45
	Risperidon	6.21	6.00	3.34	12.16	12.00	5.97
	Ukupno	6.44	7.00	3.91	13.51	12.00	6.28
Uznemirenost	Olanzapin	2.20	2.00	1.69	5.90	5.00	2.88
	Risperidon	2.00	2.00	1.41	4.38	4.00	2.13
	Ukupno	2.11	2.00	1.53	5.22	4.00	2.62
Nesanica	Olanzapin	2.20	2.00	1.48	6.25	6.00	3.30
	Risperidon	4.00	2.00	4.00	6.75	4.00	6.18
	Ukupno	3.00	2.00	2.83	6.50	4.00	4.60
Previše noćnog spavanja	Olanzapin	11.33	8.00	5.34	18.19	20.00	6.13
	Risperidon	9.50	9.00	3.85	15.77	12.00	7.05
	Ukupno	10.67	8.00	4.87	17.26	16.00	6.50
Poremećen menstrualni ciklus	Olanzapin	10.00	10.00	2.00	20.00	24.00	6.93
	Risperidon	12.95	12.00	3.93	24.00	24.00	0.00
	Ukupno	12.58	12.00	3.84	23.50	24.00	2.45

Uznemirenost je prisutna kod 11 (28.9%) pacijenata lečenih olanzapinom, odnosno svakog petog pacijenta lečenog risperidonom (tabela 48), pri čemu razlika u prisutnosti ovog neželjenog dejstva između posmatranih grupa pacijenata *nije statistički značajna* ( $p = 0.315$ ). *Vreme pojavljivanja uznemirenosti* (analizirano 43 pacijenta) se ne razlikuje značajno u između dve posmatrane grupe pacijenata ( $MWp = 0.897$ ), kao ni dužina trajanja ( $p = 0.274$ ) (tabela 49).

Svaki dvanaesti pacijent koji je lečen risperidonom ima nesanicu i nešto veći broj pacijenata lečenih olanzapinom (15.8%) ( $p = 0.318$ ), tabela 48. *Vreme pojavljivanja nesаницe* (analizirano 43 pacijenta) se *ne razlikuje značajno u između dve posmatrane grupe pacijenata* ( $MWp = 0.788$ ), kao *ni dužina trajanja* ( $p = 0.882$ ). Podaci su prikazani u tabeli 49.

Previše noćnog spavanja je prisutno kod više od polovine pacijenata lečenih olanzapinom (55.3%), što je značajno više u odnosu na ovu zastupljenost kod pacijenata lečenih risperidonom (28.3%) ( $\chi^2 = 6.298$ ,  $p = 0.012$ ) (tabela 48). *Ne postoji značajna razlika u vremenu pojavljivanja* ( $p = 0.564$ ), kao *ni u dužini trajanja ovog neželjenog efekta* ( $p = 0.314$ ). Podaci su prikazani u tabeli 49.

Poremećen menstrualni ciklus je prisutan kod skoro tri četvrtine žena lečenih risperidonom (73.3%), što je značajno veći broj u odnosu na ovu prisutnost kod žena lečenih olanzapinom (9.4%) ( $\chi^2 = 15.873$ ,  $p < 0.001$ ), tabela 48. *Vreme pojavljivanja se ne razlikuje značajno između pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom* ( $p = 0.146$ ).

Poremećen menstrualni ciklus traje značajno duže (Mann Whitney  $Z = 2.646$ ,  $p = 0.008$ ) kod pacijentkinja lečenih risperidonom ( $\bar{X} = 24$ ,  $Med = 24$ ) u odnosu na pacijentkinje lečene olanzapinom ( $\bar{X} = 20$ ,  $Med = 24$ ). Podaci su prikazani u tabeli 49.

Nijedan pacijent lečen olanzapinom nema galaktoreju, a prisutna je kod svega četiri pacijenta (4.8%) lečena risperidonom ( $p = 0.063$ ). Sinusna tahikardija je prisutna kod 5 pacijenata (1.2%) lečenih olanzapinom, odnosno 15.2% pacijenta lečenih risperidonom, pri čemu razlika nije statistički značajna ( $p = 0.788$ ). Hipotenzija je prisutna kod 15.8% pacijenata lečenih olanzapinom, odnosno 4.3% pacijenta lečena risperidonom. Dobijena razlika nije statistički značajna ( $p = 0.075$ ). Zamućen vid je prisutan kod svega tri pacijenta lečena risperidonom, a ni kod jednog pacijenta lečenog olanzapinom ( $p = 0.109$ ) (tabela 48).

#### 4. 3. 5. Antropometrijski parametri

**Tabela 50. Telesna težina tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

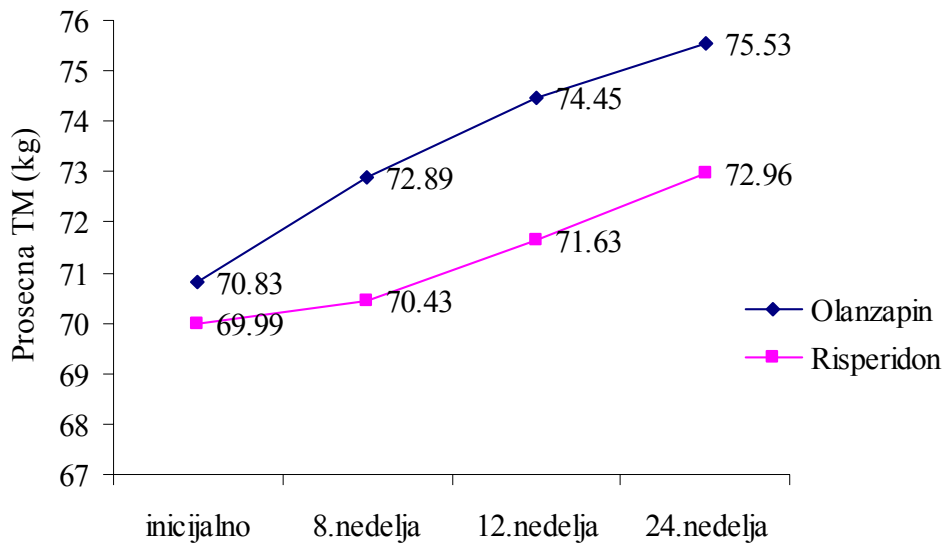
Terapija	Telesna težina					
	Period	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	početak	70.83	67.00	17.77	46	112
	8 nedelja	72.89	70.00	18.14	49	114
	12 nedelja	74.45	72.50	18.01	51	115
	24 nedelje	75.53	74.00	18.29	53	117
Risperidon	Period	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
	početak	69.99	67.00	13.77	44	105
	8 nedelja	70.43	67.00	14.01	45	105
	12 nedelja	71.63	67.50	14.27	45	108
	24 nedelje	72.96	69.00	14.89	46	108

U grupi pacijenata lečenoj olanzapinom, prosečne vrednosti telesne težine u toku posmatranog perioda (inicijalno - 24 nedelje) se statistički značajno povećavaju ( $F = 78.836$ ,  $p < 0.001$ ), kao i u grupi pacijenata lečenih risperidonom ( $F = 19.009$ ,  $p < 0.001$ ).

U analizi je primenjena jednofaktorska analiza varijanse za ponovljena merenja. Podaci

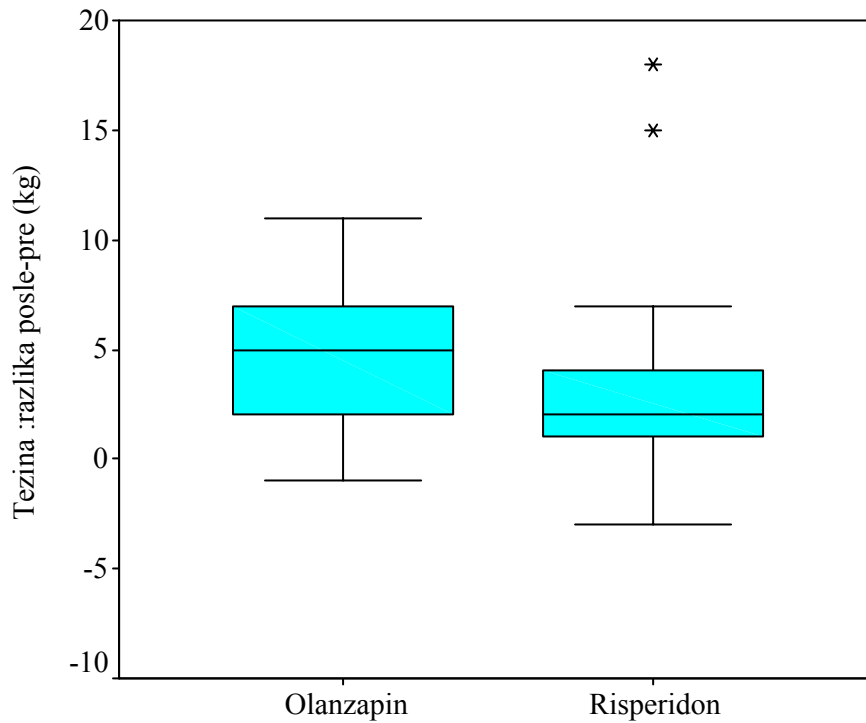
su prikazani u tabeli 50. Na grafikonu 4 je prikazano kretanje prosečnih vrednosti (povećanje) telesne težine tokom posmatranog perioda (inicijalno-24 nedelje) u obe grupe pacijenata.

**Grafikon 4. Prosečna vrednost telesne težine tokom posmatranog perioda među pacijentima lečenim različitim antipsihoticima**



Analizirajući vrednosti promene (tj. povećanje) telesne težine 24. nedelje u odnosu na početnu vrednost, može se uočiti statistički značajno veća vrednost ove promene (povećanja) za grupu pacijenata lečenu olanzapinom ( $\bar{X}=4.70\text{kg}$ ,  $Me = 5\text{kg}$ ) u odnosu na grupu lečenu risperidonom ( $\bar{X}=2.97\text{ kg}$ ,  $Me = 2\text{ kg}$ ) (Mann-Whitney  $Z= 3.216$ ,  $p = 0.001$ ). Podaci su prikazani na grafikonu 5.

**Grafikon 5. Telesna težina - razlika: inicijalno - 24 nedelja, u odnosu na vrstu terapije**



**vrednosti koje se razlikuju od većine izmerenih vrednosti (outlier),**

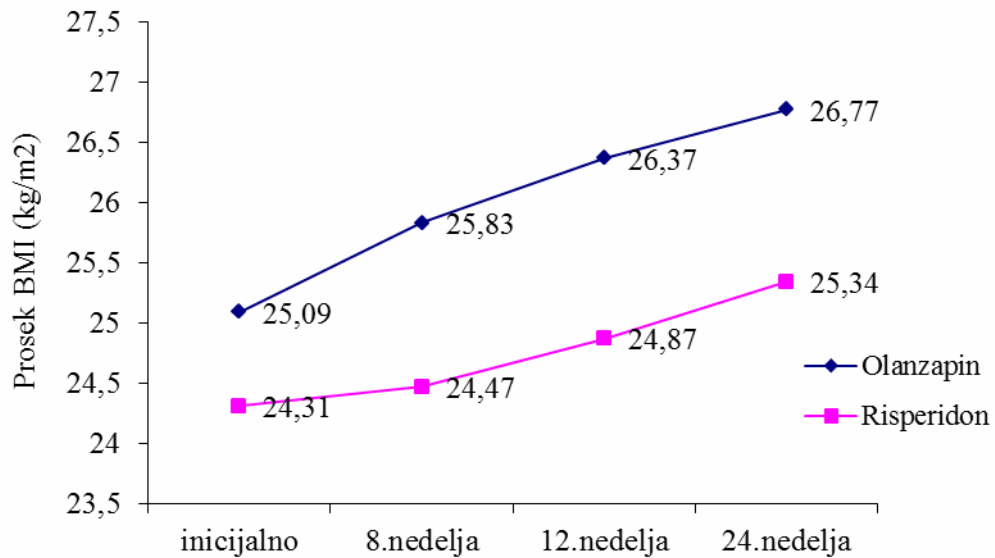
**\* vrednosti koje se ekstremno razlikuju od većine izmerenih vrednosti (extrem outlier).**

**Tabela 51. BMI (kg/m<sup>2</sup>) tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period praćenja	BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	početak	<b>25.09</b>	<b>23.60</b>	<b>6.08</b>	<b>17.31</b>	<b>41.40</b>
	8. nedelja	<b>25.83</b>	<b>24.47</b>	<b>6.22</b>	<b>17.72</b>	<b>42.15</b>
	12. nedelja	<b>26.37</b>	<b>25.08</b>	<b>6.10</b>	<b>18.07</b>	<b>42.15</b>
	24. nedelja	<b>26.77</b>	<b>25.941</b>	<b>6.27</b>	<b>18.78</b>	<b>42.53</b>
	period praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Risperidon</b>	početak	<b>24.31</b>	<b>23.90</b>	<b>3.92</b>	<b>18.07</b>	<b>33.91</b>
	8. nedelja	<b>24.47</b>	<b>24.18</b>	<b>3.98</b>	<b>18.42</b>	<b>34.29</b>
	12. nedelja	<b>24.87</b>	<b>24.51</b>	<b>3.97</b>	<b>18.78</b>	<b>34.67</b>
	24. nedelja	<b>25.34</b>	<b>24.86</b>	<b>4.31</b>	<b>18.78</b>	<b>37.55</b>

U grupi pacijenata lečenih olanzapinom prosečne vrednosti BMI (kg/m<sup>2</sup>) u toku posmatranog perioda se statistički značajno povećavaju (jednofaktorska analiza varijanse za ponovljena merenja  $F = 72.656$ ,  $p < 0.001$ ), kao i za grupu pacijenta lečenih risperidonom ( $F = 17.997$ ,  $p < 0.001$ ). Podaci su prikazani u tabeli 51.

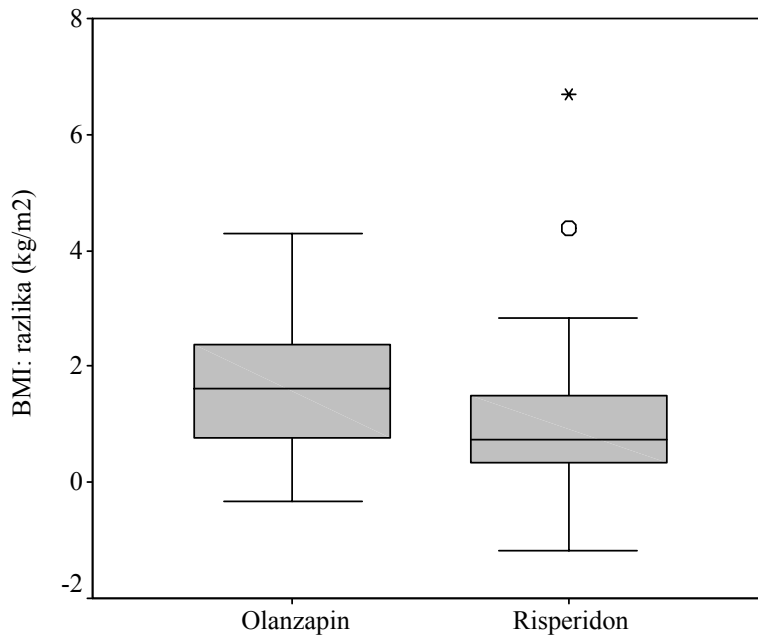
**Grafikon 6. Prosečna vrednost BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) tokom 24 nedeljekod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**



Grafikon 6. prikazuje kretanje prosečnih vrednosti (povećanje) BMI tokom posmatranog perioda u grupi pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom.

Analizirajući promenu vrednosti BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) za posmatrani period meseci, tj. povećanje vrednosti 24. nedelje u odnosu na početnu vrednost, može se uočiti visoko značajno veća promena u grupi pacijenata lečenih olanzapinom ( $\bar{X}=1.67 \text{ kg}/\text{m}^2$ ,  $Me = 1.61\text{kg}/\text{m}^2$ ) u odnosu na grupu lečenu risperidonom( $\bar{X}=1.03 \text{ kg}/\text{m}^2$ ,  $Me = 0.75\text{kg}/\text{m}^2$ ) (Mann - Whitney  $Z= 3.164$ ,  $p = 0.002$ ), grafikon 7.

**Grafikon 7. BMI - promena vrednosti tokom posmatranog perioda od 24 nedelje u odnosu na vrstu antipsihotika**



vrednosti koje se razlikuju od većine izmerenih vrednosti (outlier),

\* vrednosti koje se ekstremno razlikuju od većine izmerenih vrednosti (extrem outlier).

Svi pacijenti lečeni *olanzapinom* koji su bili sa prekomernom telesnom težinom ili gojazni ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) ostali su takođe sa prekomernom težinom, odnosno gojazni, dok je nešto više od petine pacijenata (21.7%) koji su imali  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$  na početku terapije (pothranjeni/normalno uhranjeni) imalo vrednosti  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  (prekomerna telesna težina/ gojaznost) na kraju terapije (tabela 52).

**Tabela 52. Uhranjenost kod pacijenata lečenih olanzapinom: vrednosti pre i nakon 24 nedelja terapije**

BMI –na početku		BMI –nakon 24 nedelje		Ukupno
		pothranjeni/ normalno uranjeni	prekomerna TT/ gojaznost	
pothranjeni/ normalno uranjeni	N	18	5	23
	%	78.3	21.7	100.0
prekomerna TT /gojaznost	N	0	15	15
	%	0.0	100.0	100.0
Ukupno	N	18	20	38
	%	47.4	52.6	100.0

Svi pacijenati lečeni *risperidonom* koji su bili sa prekomernom telesnom težinom ili gojazni ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) ostali su takođe sa prekomernom težinom, odnosno gojazni, dok je *svaki sedmi pacijent koji je imao  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$  na početku terapije (pothranjeni/normalno uhranjeni) imao vrednosti  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  (prekomerna telesna težina/ gojaznost) na kraju terapije (tabela 53).*

**Tabela 53. Uhranjenost kod pacijenata lečenih risperidonom: vrednosti pre i nakon 24 nedelja terapije**

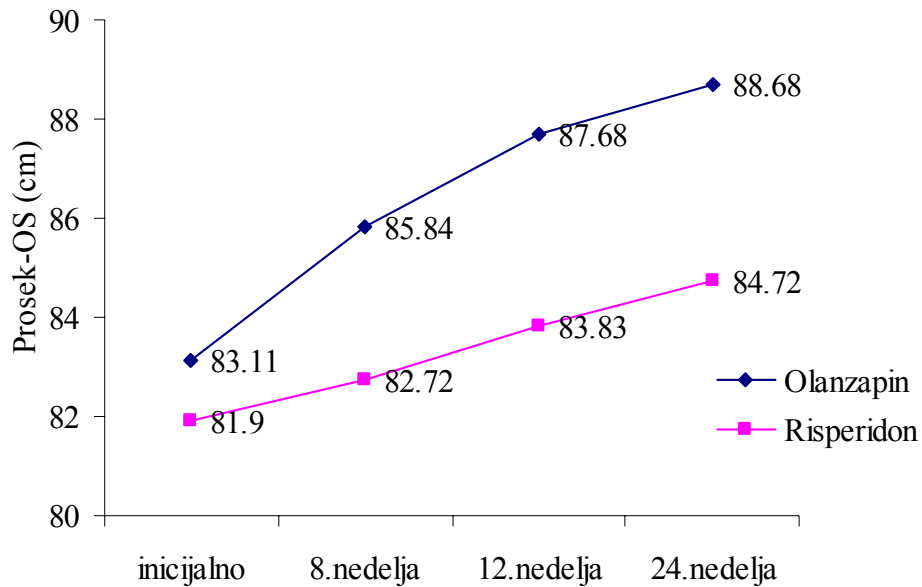
BMI –na početku		BMI –nakon 24 nedelje		Ukupno
		pothranjeni/ normalno uranjeni	prekomerna TT/ gojaznost	
pothranjeni/ normalno uranjeni	N	24	4	28
	%	85.7	14.3	100.0
prekomerna TT /gojaznost	N	0	18	18
	%	0.0	100.0	100.0
Ukupno	N	24	22	46
	%	52.2	47.8	100.0

**Tabela 54. Obim struka (cm) tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period praćenja	Obim struka (cm)				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	početak	83.11	80.50	15.45	59	116
	8. nedelja	85.84	83.00	16.20	61	120
	12. nedelja	87.68	85.00	16.25	65	121
	24. nedelja	88.68	86.00	16.47	65	120
		$\bar{X}$				
<b>Risperidon</b>	početak	81.90	80.50	12.07	65	110
	8. nedelja	82.72	81.00	12.26	67	110
	12. nedelja	83.83	82.00	12.51	67	112
	24. nedelja	84.72	81.50	12.67	68	112
		$\bar{X}$				

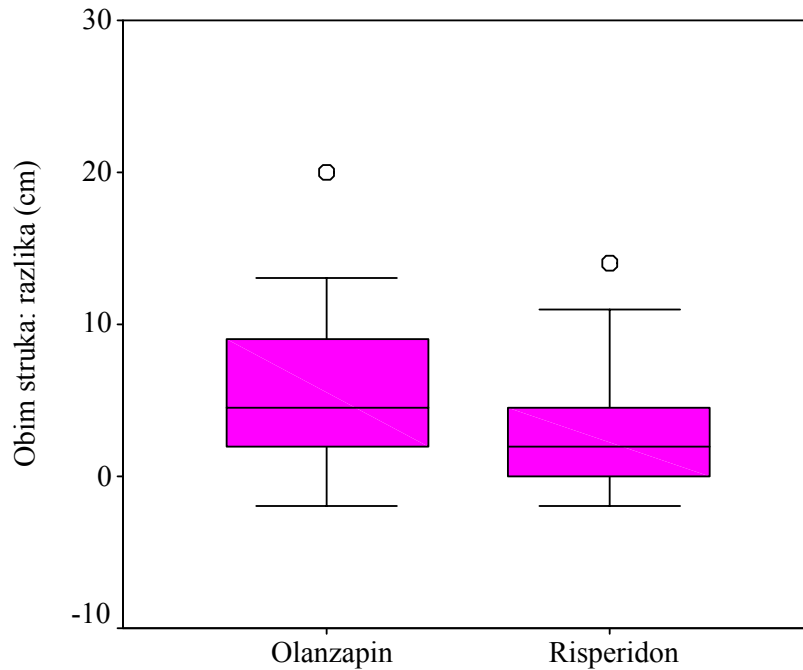
Ukoliko posmatramo grupu pacijenata lečenu olanzapinom, možemo zaključiti da se prosečne vrednosti obima strukau toku posmatranog perioda statistički značajno povećavaju, kako u grupi pacijenta lečenih olanzapinom ( $F=45.716$ ,  $p< 0.001$ ), tako i u grupi pacijenata lečenih risperidonom ( $F =26.883$ ,  $p< 0.001$ ) (tabela 54). Kretanje prosečnih vrednosti obima struka tokom perioda praćenja u obe grupe pacijenata prikazano je na grafikonu 8.

**Grafikon 8. Prosečna vrednost obima struka (cm) tokom posmatranog perioda među pacijentima lečenim različitim antipsihoticima**



Ukoliko se posmatra razlika u vrednostima obima struka (cm) za posmatrani period (tj. povećanje krajnjih u odnosu na početne vrednosti) za grupu pacijenata lečenih olanzapinom ( $\bar{X}=5.58\text{cm}$ ,  $Me =4.50\text{cm}$ ) i pacijenata lečenih risperidonom ( $\bar{X}=2.82\text{cm}$ ,  $Me =2\text{cm}$ ), može se utvrditi da je razlika između ovih vrednosti visoko statistički značajna (MW  $Z = 2.993$ ,  $p=0.003$ ). Podaci su prikazani na grafikonu 9.

**Grafikon 9. Obim struka (cm): razlika inicijalno - nakon 24 nedelje u odnosu na vrstu antipsihotika**



vrednosti koje se razlikuju od većine izmerenih vrednosti (*outlier*),

#### 4. 3. 6. Biohemijske analize

##### 4. 3. 6. 1. Lipidni status

Vrednosti ukupnog holesterola u grupi pacijenata lečenih olanzapinom se u toku posmatranog perioda statistički značajno povećavaju ( $F = 3.236$ ,  $df = 3$ ,  $p=0.025$ ), kao i u grupi pacijenata lečenih risperidonom ( $F = 15.734$ ,  $p < 0.001$ ) (tabela 55).

Nije utvrđena značajna razlika u promeni (povećanju) vrednosti ukupnog holesterola u 24. nedelji u odnosu na početnu vrednost između pacijenata tretiranih olanzapinom i risperidonom ( $p=0.480$ ).

**Tabela 55. Ukupni holesterol tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period praćenja	Ukupni holesterol (mmol/l )				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	početak	4.75	4.68	0.89	3.34	7.25
	8. nedelja	4.77	4.53	0.97	3.28	7.8
	12. nedelja	4.91	4.83	1.08	3.31	8.6
	24. nedelja	4.95	5.04	0.91	3.41	7.25
	period praćenja	Ukupni holesterol (mmol/l )				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Risperidon	početak	4.72	4.67	0.94	3.08	6.86
	8. nedelja	4.81	4.77	0.93	3.22	7.03
	12. nedelja	4.91	4.91	0.92	3.02	7.1
	24. nedelja	4.95	5.15	0.95	3.17	7.02

Ukoliko posmatramo grupu pacijenata lečenu olanzapinom, možemo zaključiti da se vrednosti triglicerida u toku posmatranog perioda statistički značajno povećavaju ( $F_r = 51.918$ ,  $p < 0.001$ ). Analiziranjem grupe pacijenata lečenih risperidonom, možemo zaključiti da se vrednosti triglicerida u toku posmatranog perioda statistički značajno povećavaju ( $F_r = 71.667$ ,  $p < 0.001$ ) (tabela 56). U analizi je primenjen neparametrijski Fridmanov test za više vezanih uzoraka ( $F_r$ ).

Nije utvrđena značajna razlika u promeni vrednosti triglicerida tokom posmatranog perioda (inicijalno-24. nedelje) između pacijenata tretiranih olanzapinom, odnosno risperidonom ( $p = 0.656$ ).

**Tabela 56. Trigliceridi tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period praćenja	Trigliceridi (mmol/l)				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	početak	1.56	1.22	0.87	0.63	3.69
	8. nedelja	1.60	1.37	0.83	0.69	4.21
	12. nedelja	1.72	1.48	0.89	0.7	3.96
	24. nedelja	1.81	1.50	0.84	0.68	3.91
	period praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Risperidon</b>	početak	1.17	0.93	0.69	0.44	3.42
	8. nedelja	1.21	0.98	0.66	0.4	3.55
	12. nedelja	1.33	1.14	0.68	0.49	3.65
	24. nedelja	1.39	1.19	0.65	0.51	3.5
	period praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max

U grupi pacijenata lečenih olanzapinom vrednosti HDL holesterola u toku posmatranog perioda se statistički značajno razlikuju, tj.smanjuju ( $F = 8.532$ ,  $p < 0.001$ ), kao i za vredosti HDL holesterola u grupi pacijenata lečenih risperidonom ( $F = 8.057$ ,  $p < 0.001$ ) (tabela 57).

*Ne postoji značajna razlikau promeni vrednosti HDL holesterola tokom posmatranog perioda (inicijalno - 24.nedelje) između pacijenata tretiranih olanzapinom, odnosno risperidonom ( $p = 0.413$ ).*

**Tabela 57. HDL holesterol tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period	HDL ( mmol/l )				
	praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	početak	1.20	1.13	0.30	0.64	1.72
	8. nedelja	1.18	1.20	0.29	0.52	1.77
	12. nedelja	1.16	1.13	0.29	0.48	1.68
	24. nedelja	1.12	1.10	0.28	0.51	1.6
	period	HDL ( mmol/l )				
	praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Risperidon	početak	1.20	1.14	0.35	0.26	1.91
	8. nedelja	1.21	1.18	0.33	0.46	1.95
	12. nedelja	1.15	1.09	0.33	0.39	1.73
	24. nedelja	1.13	1.10	0.31	0.41	1.71

U grupi pacijenata lečenih olanzapinom vrednosti LDL holesterola u toku posmatranog perioda se statistički značajno povećavaju ( $F=6.215$ ,  $p= 0.001$ ), kao i kod pacijenata lečenih risperidonom ( $F =15.016$ ,  $p< 0.001$ ) (tabela 58).

*Nije utvrđena značajna razlika u promeni (povećanju) vrednosti LDL holesterola u 24.nedelji u odnosu na početne vrednosti, između pacijenata tretiranih olanzapinom, odnosno risperidonom ( $p=0.442$ ).*

**Tabela 58. LDL holesterol tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period	LDL ( mmol/l )				
	praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	početak	3.03	2.85	0.74	1.92	4.8
	8. nedelja	3.11	2.93	0.78	1.93	5.59
	12. nedelja	3.19	3.11	0.85	1.92	5.95
	24. nedelja	3.23	3.21	0.80	1.93	5.62
	period	LDL ( mmol/l )				
	praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Risperidon	početak	2.99	3.06	0.71	1.79	4.54
	8. nedelja	3.02	3.05	0.72	1.77	4.86
	12. nedelja	3.08	3.07	0.73	1.78	4.94
	24. nedelja	3.12	3.10	0.72	1.77	4.7

Vrednosti indeksa arteroskleroze (IA) u toku posmatranog perioda se statistički značajno povećavaju u grupi lečenoj olanzapinom ( $F = 7.983$ ,  $p < 0.001$ ), kao i kod pacijenata lečenih risperidonom ( $F = 15.124$ ,  $p < 0.001$ ) (tabela 59).

*Ne postoji statistički značajna razlika u promeni vrednosti IA tokom posmatranog perioda (razlika vrednosti u 24. nedelji i početne vrednosti) između pacijenata tretiranih olanzapinom, odnosno risperidonom ( $p = 0.702$ ).*

**Tabela 59. IA tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period praćenja	IA ( mmol/l )				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	početak	2.72	2.52	1.05	1.2	5.58
	8. nedelja	2.80	2.60	1.14	1.29	6.04
	12. nedelja	2.95	2.64	1.21	1.3	6.68
	24. nedelja	3.08	2.95	1.22	1.13	6.33
	period praćenja	IA ( mmol/l )				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Risperidon	početak	2.62	2.54	0.94	1.08	4.73
	8. nedelja	2.71	2.66	1.01	1.15	4.96
	12. nedelja	2.89	2.83	1.08	1.22	5.67
	24. nedelja	3.02	2.97	1.05	1.26	5.38

#### 4. 3. 6. 2. Glikemija

Analiziranjem grupe pacijenata lečenih *olanzapinom*, možemo zaključiti da se *vrednosti nivoa šećera u krvi našte, tokom posmatranog perioda značajno ne razlikuju* ( $p = 0.432$ ), za razliku od pacijenata lečenih risperidonom, kod kojih postoji značajno povećanje ovih vrednosti (Fridman  $F_r = 13.536$ ,  $p = 0.004$ ) (tabela 60). Daljim testiranjem *nisu utvrđene*

značajne razlike u izmerenim vrednostima glikemije između susednih kontrolnih tačaka (početak i 8.nedelja, 8 i 12. nedelja, 12 i 24 nedelja), već samo između početne izmerene vrednosti šećera u krvi (našte) i vrednosti izmerene 24. nedelje (Vilkokson  $Z = 5.818$ ,  $p < 0.001$ ), kao i vrednosti izmerene 8. nedelje i 24. nedelje ( $Z = 2.839$ ,  $p = 0.005$ ). U analizi primenjen Vilkoksonov test ekvivalentnih parova.

Ukoliko posmatramo promenu vrednosti nivoa šećera u krvi našte, na kraju i početku perioda praćenja (tj.povećanje vrednosti), nije utvrđena statistički značajna razlika između pacijenata tretiranih olanzapinom, odnosno risperidonom ( $p = 0.113$ ).

**Tabela 60. Glikemija našte tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period praćenja	glikemija našte (mmol/l)				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	početak	5.06	4.97	0.77	3.68	6.96
	8. nedelja	5.06	4.80	0.84	3.83	6.9
	12. nedelja	5.06	5.00	0.73	3.82	6.7
	24. nedelja	5.12	5.10	0.75	3.83	6.7
		period praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min
Risperidon	početak	4.78	4.72	0.93	3.2	8.85
	8. nedelja	4.75	4.61	0.69	3.3	7.2
	12. nedelja	4.86	4.81	0.71	3.3	7.8
	24. nedelja	4.96	4.85	0.72	4	8.2
		period praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min

Ukoliko posmatramo grupu pacijenata lečenu olanzapinom, možemo zaključiti da se vrednosti nivoa šećera u krvi izmerene nakon 2h statistički značajno razlikuju u toku posmatranog perioda, tj. povećavaju od 8. do 24. nedelje ( $F = 12.188$ ,  $p = 0.007$ ), kao i kod pacijenata lečenih risperidonom ( $F = 32.234$ ,  $p < 0.007$ ) (tabela 61).

Ne postoji statistički značajna razlika u promeni (povećanju) vrednosti nivoa šećera u krvi izmerenoj nakon 2h u 24. nedelji i na početku terapije, između pacijenata tretiranih olanzapinom, odnosno risperidonom ( $p=0.538$ ).

**Tabela 61. Glikemija nakon 2h tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period praćenja	glikemija -nakon 2h				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	početak	5.72	5.61	0.81	4.18	7.50
	8. nedelja	5.67	5.60	0.85	3.50	7.40
	12. nedelja	5.85	5.80	0.72	4.21	7.50
	24. nedelja	5.92	5.90	0.71	4.19	7.50
	period praćenja	glikemija -nakon 2h				
		$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
Risperidon	početak	5.55	5.32	1.00	4.00	9.20
	8. nedelja	5.50	5.30	0.79	4.18	8.10
	12. nedelja	5.63	5.50	0.83	4.00	8.70
	24. nedelja	5.75	5.71	0.81	4.62	8.90

#### 4. 3. 6. 3. Vrednosti prolaktina

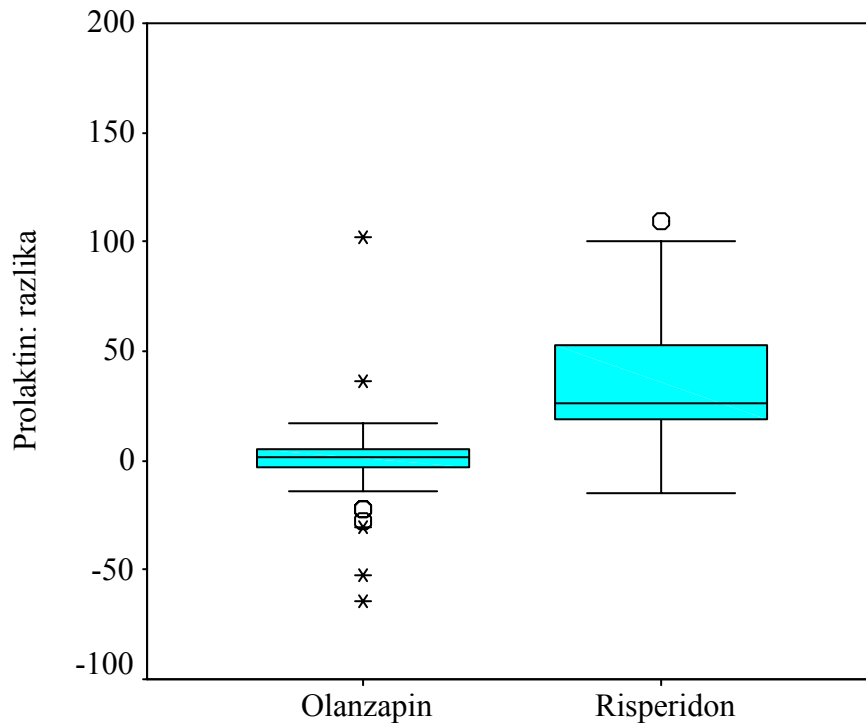
Vrednosti *prolaktina* u toku posmatranog perioda se značajno *ne razlikuju* ( $p=0.084$ ) kod pacijenata lečenih *olanzapinom*. Za razliku od njih, kod pacijenata *lečenih risperidonom* vrednosti *prolaktina* u toku posmatranog perioda se statistički značajno *povećavaju* ( $F=107.870$ ,  $p<0.001$ ). Podaci su prikazani u tabeli 62.

**Tabela 62. Nivo prolaktina u serumu tokom posmatranog perioda kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	period	Prolaktin				
	praćenja	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
<b>Olanzapin</b>	početak	37.63	19.20	36.96	6.20	163.50
	8. nedelja	36.79	19.95	33.70	7.10	138.20
	12. nedelja	37.04	21.60	33.86	8.40	136.20
	24. nedelja	37.53	22.05	34.78	9.20	135.20
	period	$\bar{X}$	Medijana	SD	Min	Max
	praćenja					
<b>Risperidon</b>	početak	34.08	22.35	27.86	8.10	156.00
	8. nedelja	48.49	38.00	30.21	18.00	168.00
	12. nedelja	62.87	53.60	33.54	21.30	178.00
	24. nedelja	69.51	57.25	35.72	21.80	161.50

Ukoliko se posmatraju promene vrednosti prolaktina, tj. povećanje vrednosti nakon 24 nedelje u odnosu na početne vrednosti, može se utvrditi da su one statistički značajno veće u grupi lečenoj risperidonom ( $\bar{X} = 35.43$ ,  $Me = 26.20$ ), u odnosu na grupu lečenu olanzapinom ( $\bar{X} = -0.10$ ,  $Me = 1.70$ ) (Mann Whitney  $Z = 6.403$ ,  $p < 0.001$ ). Podaci su prikazani na grafikonu 10.

**Grafikon 10. Prolaktin – razlika vrednosti tokom posmatranog perioda u odnosu na vrstu terapije**



vrednosti koje se razlikuju od većine izmerenih vrednosti (outlier),

\* vrednosti koje se ekstremno razlikuju od većine izmerenih vrednosti (extrem outlier).

#### 4. 4. Farmakoeкономski aspekt primenjene terapije

##### 4. 4. 1. Dužina hospitalnog lečenja

Prosečno trajanje hospitalnog lečenja pacijenata iznosi 44.6 nedelja, najkraće iznosi 11 nedelja, a najduže 127 nedelja. **Značajno je duže prosečno trajanje hospitalnog lečenja kod pacijenata lečenih olanzapinom** ( $t=2.081$ ,  $p=0.041$ ), tabela 63.

**Tabela 63. Dužina hospitalnog lečenja (u nedeljama) kod pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom**

	Prosečna vrednost	Medijana	SD	Min	Max
Olanzapin	48,76	46,50	19,07	21	127
Risperidon	41,15	41,00	14,42	11	73
Ukupno	44,60	43,00	17,01	11	127

**Tabela 64. Razlika u dužini hospitalizacije i njihovoj ukupnoj ceni u odnosu na vrstu terapije**

	Terapija	$\bar{X} \pm SD$	(Min, Max)	p
<b>Broj hospitalnih dana</b>	Olanzapin	49.95±19.62	(21, 127)	$t=2.308$ $p=0.024$
	Risperidon	41.33±14.57	(11, 73)	
<b>Ukupna cena hospitalnih dana</b>	Olanzapin	56078.82±22578.68	(22423.70, 147032.98)	$t=2.253$ $p=0.027$
	Risperidon	46316.52±17116.55	(12735.14, 84515.02)	

**Prosečan broj bolničkih dana je značajno duži** ( $t=2.308$ ,  $p=0.024$ ) kod pacijenata lečenih olanzapinom ( $\bar{X}=49.95$ ) u odnosu na prosečan broj dana kod pacijenata lečenih risperidonom ( $\bar{X}=41.33$ ), kao i **ukupna cena bolničkih dana** ( $t=2.253$ ,  $p=0.027$ ) (Tabela 64).

**Tabela 65. Razlika u dužini bolovanja i dužini boravka treće osobe u odnosu na primenjen antipsihotik**

	Terapija	$\bar{X} \pm SD$ (Med)	(Min, Max)	p
<b>Dužina bolovanja (meseći)</b>	Olanzapin	2.63±2.15, (Me=2.25)	(0,7)	p =0.265
	Risperidon	3.67±2.54, (Me=3.00)	(1.50,10,00)	
<b>Dužina boravka treće osobe(nedelje)</b>	Olanzapin	9.14±9.83, (Me=4)	(0,24)	p =0.668
	Risperidon	7.07±8.17, (Me=4)	(0,24)	

*Nije utvrđena značajna razlika u dužini bolovanja između posmatrane dve grupe pacijenata (p =0.265), kao ni u dužini boravka treće osobe (p =0.668) (Tabela 65).*

**Tabela 66. Razlika u ukupnim troškovima terapije (RSD) po ispitivanim grupama**

Troškovi (cena)	Ispitivana grupa	$\bar{X} \pm SD$	(Min, Max)	p
<b>1. Troškovi za olanzapin/risperidon</b>	Olanzapin	38563.30±13513.77	(9372.72, 60352.04)	Z=7.050 p<0.001
	Risperidon	13955.75±16550.25	(6025.60, 121863.67)	
<b>2. Troškovi za lekove I grupe</b>	Olanzapin	1538.46±787.08	(308.98, 3542.51)	Z= 4.260 p<0.001
	Risperidon	2396.60±879.21	(937.35, 5135.29)	
<b>3. Troškovi za lekove II grupe</b>	Olanzapin	5556.94±6022.21	(0, 22554.65)	p =0.985
	Risperidon	5290.33±5575.66	(0, 20599.93)	
<b>Ukup. troškovi za olanz/risp uz lekove I gr.</b>	Olanzapin	40101.76±13384.78	(12915.23, 62480.20)	Z=7.145 p<0.001
	Risperidon	16352.36±16430.39	(8233.79, 123213.24)	
<b>Ukupni troškovi za terapiju</b>	Olanzapin	45658.70±15547.28	(12915.23, 85034.85)	Z= 6.687 p<0.001
	Risperidon	21642.69±16583.11	(8233.79, 123213.24)	

**Ostali lekovi:**

**I grupa:** diazepam, biperiden, triheksifenidil, lorazepam, midazolam, propranolol, metoprolol, klonazepam

**II grupa lekova:** natrijum-valproat, litijum-karbonat, lamotrigin, karbamazepin, escitalopram, sertralin

Troškovi za terapiju olanzapinom ili risperidonom se odnose samo na cenu za pomenuti lek. Među ostalim lekovima su troškovi I grupe, podrazumevajući benzodijazepine, antiholinergike, beta blokatore, a troškovi II grupe su troškovi adjuvantne psihijatrijske terapije (stabilizatori raspoloženja, antidepresivi). Postoji statistički značajna razlika u troškovima terapije olanzapinom i risperidonom tokom 24 nedelje tretmana ( $Z=7.050$ ,  $p<0.001$ ). Značajno su veći troškovi za terapiju olanzapinom od troškova za terapiju risperidonom. Kod pacijenata lečenih risperidonom značajno više iznose troškovi lekova iz grupe I (grupe benzodijazepina, antiholinergika, beta blokatora) ( $Z=4.260$ ,  $p<0.001$ ) u odnosu na troškove ovih lekova kod pacijenata lečenih olanzapinom. *Nije utvrđena značajna razlika u troškovima lekova za adjuvantnu terapiju (lekovi II grupe) između pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom.* Troškovi olanzapina uz troškove grupe lekova za sedaciju i kupiranje neželjenih efekata (I grupa) su značajno veći u odnosu na te troškove kod pacijenata na terapiji risperidonom. Ukupni troškovi pacijenata u grupi tretiranoj olanzapinom (troškovi antipsihotika uz troškove I i II grupe lekova) su značajno veći od ukupnih troškova terapije pacijenata u grupi na terapiji risperidonom (tabela 66).

**Tabela 67. Razlika u dnevnim troškovima terapije (RSD) po ispitivanim grupama**

<b>Dnevni troškovi (cena)</b>	<b>Ispitivana grupa</b>	$\bar{X} \pm SD$	<b>(Min, Max)</b>	<b>p</b>
<b>1.Olanzapin/ Risperidon</b>	Olanzapin	229.54±80.44	(55.79, 359.24)	Z=7.050
	Risperidon	83.07±98.51	(35.87, 725.38)	p<0.001
<b>2.Lekovi I</b>	Olanzapin	9.16±4.69	(1.84, 21.09)	Z= 4.260
	Risperidon	14.27±5.23	(5.58, 30.57)	p<0.001
<b>3. Lekovi II</b>	Olanzapin	33.08±35.85	(0, 134.25)	p =0.985
	Risperidon	31.49±33.19	(0, 122.62)	
<b>O/R+Lek I</b>	Olanzapin	238.70±79.67	(76.88, 371.91)	Z=7.145
	Risperidon	97.34±97.80	(49.01, 733.41)	p<0.001
<b>O/R+Lek I +Lek II</b>	Olanzapin	271.78±92.54	(76.88,	Z= 6.687 p<0.001
	Risperidon	128.83±98.71	506.16)(49.01, 733.41)	

Postoji statistički značajna razlika u dnevnim troškovima terapije između dve ispitivane grupe pacijenata ( $Z=7.050$ ,  $p<0.001$ ). Značajno su veći dnevni troškovi za pacijente na terapiji olanzapinom od troškova za pacijente na terapiji risperidonom. Kod pacijenata lečenih risperidonom značajno više iznose dnevni troškovi lekova iz grupe I ( $t =4.666$ ,  $p<0.001$ ) u odnosu na dnevne troškove ovih lekova kod pacijenata lečenih olanzainom. Nije utvrđena značajna razlika u dnevnim troškovima lekova iz grupe II između između dve ispitivane grupe. Ukupni dnevni troškovi primenjene terapije su značajno veći u grupi pacijenata tretiranoj olanzapinom nego risperidonom (tabela 67).

## 5. DISKUSIJA

U istraživanje je uključeno 100 pacijenata, koji su zadovoljavali kriterijume za uključivanje u studiju, a do kraja je ostalo 84 pacijenata. Od toga je šest pacijenata isključeno zbog nepostojanja komplijanse, u posthospitalnom periodu, svi muškog pola, a pet ih je bilo na tretmanu olanzapinom. S obzirom na aktuelne okolnosti koje su zahtevale participiranje pacijenata u terapiji olanzapinom u posthospitalnom periodu, verovatno je isto, kod pojedinih pacijenata, doprinelo brzom prekidu uzimanja terapije. Ipak, loša komplijansa se ne može objasniti isključivo pomenutim razlogom. Diskontinuacija započete terapije usled izostanka očekivanog efekta od strane kliničara je izvršena kod osam pacijenata – od toga je pet bilo na terapiji risperidonom, dok su dve pacijentkinje na terapiji risperidonom, isključene zbog galaktoreje. Zapaženo je da žene sa teškim mentalnim bolestima imaju bolju podršku porodice u lečenju od muškaraca. Moguće objašnjenje je u kulturološkim razlozima, sa većim socijalnim očekivanjima od muškarca, koje osoba obolela od shizofrenije nije u stanju da realizuje.

Uzorak pacijenata čini skoro tri četvrtine žena. Ovakva polna struktura je delom posledica radnog rasporeda istraživača. Kako u celokupnom uzorku većinu čine žene, tako većinu čine i u obe ispitivane grupe. Gore je već napomenuto da se princip odabira terapije, kojim je planirano istraživanje, nije u potpunosti mogao ispoštovati. Preko dve trećine pacijenata (84,2%) je na terapiji risperidonom, što je delom posledica nemogućnosti pacijenata da participiraju u troškovima lečenja olanzapinom u posthospitalnom periodu. Kako su žene boljeg materijalnog stanja, one su češće mogle dati pristanak za tretman olanzapinom. Skoro polovina pacijenata u uzorku ima osrednji

materijalni status. Analiziranjem materijalnog stanja pacijenata, utvrđena je statistički značajna razlika između pacijenata lečenih različitim vrstama antipsihotika. Većina pacijenata lečenih olanzapinom su boljeg materijalnog stanja (42.1% dobar materijalni status, 15.8% loš) u odnosu na pacijente lečene risperidonom (8.7% dobar materijalni status, 39.1% loš). Takođe je uočljivo da je svaki drugi muškarac lošeg materijalnog statusa, a tek svaka peta žena, a da 29% pacijenata ženskog pola u odnosu na 9,1% muškog pola imaju dobar materijalni status.

Nije utvrđena statistički značajna razlika među ispitivanim grupama, u životnoj dobi pacijenata, broju godina školovanja, zaposlenju i bračnom stanju pacijenata. Prosečna starost pacijenata u ispitivanom uzorku iznosi **35.9 godina**. Prosečan broj godina školovanja kod svih pacijenata iznosi 12.82 godine, a dve trećine pacijenata u istraživanom uzorku su nezaposleni, oko dve trećine pacijenata u obe ispitivane grupe su bili neoženjeni, odnosno neudate. Ti podaci se objašnjavaju činjenicom da je shizofrenija bolest koja se javlja u ranom odraslom dobu (4), što ih dalje često onesposobljava za nastavak školovanja i za dalju realizaciju u profesionalnoj ulozi i formiranju porodice. Kako je u periodu istraživanja visok stepen nezaposlenosti u državi, oboleli od shizofrenije su još više pogođeni, s obzirom da aktuelni ili rezidualni simptomi bolesti otežavaju njihovo zaposlenje. Podatak je u skladu sa podacima iz literature koji govore o visokom stepenu nezaposlenosti među obolelim od shizofrenije, pri čemu procenat nezaposlenih raste od 88% u 1990. godini do 96% u 1999. godini (158).

U odnosu na vreme primomanifestacije bolesti, pacijenti su razvrstani u dve grupe (primomanifestacija bolesti pre 30. godine života, odnosno posle 30. godine života), pri

čemu se kod većine pacijenata (lečenih i olanzapinom i risperidonom) bolest javila pre 30. godine života, što je u skladu sa literaturnim podacima (4).

Ispitivane grupe pacijenata se nisu statistički značajno razlikovale po ukupnoj dužini trajanja bolesti, što je značajno, s obzirom da bi duže trajanje bolesti moglo umanjiti efektivnost antipsihotika. S obzirom na heterogenost u pogledu dužine trajanja bolesti, pacijenti su kategorisani po grupama od 0-4, 5-9, 10-14, 15 i više godina. U obe ispitivane grupe (grupa na terapiji olanzapinom i grupa na terapiji risperidonom) kod blizu 40% pacijenata bolest je trajala do 4 godine, kod oko trećine do 9 godina, kod oko 10% bolest je trajala 10-14 godina, dok je kod oko 20% ispitanika bolest trajala 15 i više godina. Ni nakon ovakve kategorizacije pacijenata po dužini trajanja bolesti nije uočena značajna razlika među ispitivanim grupama.

Evidentirana telesna oboljenja na početku istraživanja (kardiovaskularna, gastrointestinalna, poremećaji funkcije štitne žlezde, dijabetes melitus, oboljenja bubrega) su prisutna kod manjeg broja posmatranih pacijenata (13,1%). Statistički značajno veći broj pacijenata na terapiji olanzapinom je imao telesna oboljenja (23,7%), u odnosu na broj pacijenata (13,1%) na terapiji risperidonom. Radilo se o telesnim bolestima lakog do umerenog stepena, koja na početku istraživanja nisu bila dekompenzovana. Pomenuti pacijenti su od ranije bili na terapiji za dijagnostikovana telesna oboljenja, prepisanoj od strane odgovarajućeg lekara specijaliste, te se isto nije procenilo kao kriterijum za neuključivanje u studiju. Tokom primenjene terapije nije došlo do pogoršanja postojećih telesnih bolesti. Iz tog razloga, postojeće razlike među ispitivanim grupama nisu od posebnog značaja za tumačenje ostalih rezultata istraživanja.

Više od tri četvrtine pacijenata lečenih olanzapinom (78.4%), odnosno risperidonom (78.3%) ima hereditarno opterećenje u rođaka I stepena, pri čemu razlika između posmatrane dve grupe nije statistički značajna. Jedino je utvrđena značajna razlika u odnosu na prisustvo “drugih psihičkih poremećaja”, koji su utvrđeni kod svakog drugog pacijenta na terapiji olanzapinom, odnosno kod svakog četvrtog pacijenata lečenog risperidonom (26.1%). Takođe, više od četvrtine pacijenata na terapiji olanzapinom u porodičnoj anamnezi je imalo je pozitivan podatak o prisustvu “drugih psihičkih poremećaja”, kod rođaka II stepena, dok su oni prisutni kod 8.7% pacijenata lečenih risperidonom, što je statistički značajno, bez značajne razlike u prisustvu shizofrenih, afektivnih poremećaja, zloupotrebe supstanci, drugih psihoza (osim navedenih). Dobijene razlike su od manjeg značaja za tumačenje rezultata različite antipsihotične terapije od razlika koje bi bile u postojanju hereditarnog opterećenja za shizofreniju. Podaci o hereditarnom opterećenju su evidentirani kako bi se ispitao potencijalni (negativan) uticaj na efektivnost primenjene terapije. Važno je naglasiti da se dobijeni podaci ne mogu smatrati apsolutno pouzdanim, jer pacijenti često prećutkuju postojanje težih mentalnih poremećaja, te se lakše dobijaju podaci o lakšim psihičkim poremećajima, koji su u ovom istraživanju svrstani u "druge" psihičke poremećaje. Efektivnost terapije olanzapinom nije umanjena češćim hereditarnim opterećenjem „drugim“ psihičkim poremećajima.

Većina pacijenata u ispitivanom uzorku je bila ranije na terapiji nekim od AP koji nisu bili u koliziji sa kriterijumima za uključivanje u studiju, ali bez značajne razlike po grupama.

Redni broj hospitalizacije smo izjednačili sa brojem težih epizoda bolesti. Pošlo se od pretpostavke da bi veći redni broj hospitalizacije mogao smanjiti efektivnost primenjene

terapije. Nije bilo značajne razlike među ispitivanim grupama po rednom broju hospitalizacije (medijana za grupu na terapiji olanzapinom je 3, a na terapiji risperidonom 2). Radi dobijanja preciznijih podataka, pacijenti su dalje grupisani po rednom broju hospitalizacije u dve grupe (do 3 hospitalizacije, odnosno 3 i više hospitalizacija), ali ni tada nije uočena značajna razlika između ispitivanih grupa.

U izdvajanju obeležja bolesti koja bi mogli uticati na efektivnost terapije, evidentiran je početak aktuelne epizode bolesti, kao akutan ili postepen. Više od polovine pacijenata je imalo postepen početak posmatrane epizode bolesti (više od mesec dana) u obe ispitivane grupe, bez statistički značajne razlike među grupama.

U ispitivanim grupama uočene su statistički značajne razlike samo u odnosu na ***pol, materijalno stanje i prisustvo telesnih bolesti***, što je napred objašnjeno. Nepostojanje razlike u odnosu na ostala obeležja po ispitivanim grupama, govori o adekvatnosti uzorka.

Oba ispitivana antipsihotika su pokazala značajnu efektivnost u redukciji simptoma PANSS podskala, pozitivne, negativne i skale opšte psihopatologije, kao i u ukupnom skor u ove skale. Isto se pokazalo i kada je u pitanju redukcija intenziteta pojedinačnih simptoma sve tri podskale. Ipak, risperidon se pokazao neznatno efektivnijim u redukciji simptoma pozitivne podskale, sa značajnim razlikama u krajnjim vrednostima simptoma, a bez postojeće značajne razlike na početku istraživanja. Takođe, risperidon se pokazao efektivnijim od olanzapina u delovanju na simptome pojmovne dezorganizacije, manirizma i držanja i dezorijentacije. U studiji Wanga i saradnika olanzapin i risperidon pokazuju značajnu redukciju simptoma pozitivne i negativne podskale kao i pojmovne dezorganizacije. Risperidon je pokazao značajno smanjenje hostilnosti/uznemirenosti i

anksioznosti i depresije. Dok većina promena u pozitivnim simptomima nastaje u prvih deset nedelja, redukcija negativnih simptoma se dešava kasnije nezavisno od primenjenog antipsihotika. Risperidon i olanzapin su pokazali značajno poboljšanje smanjenjem težine bolesti, bez razlike u podnošljivosti između dva AP (159).

U ovom istraživanju, oba AP su se pokazala efektivnim kroz značajno smanjenje prosečnih vrednosti na CGI skali intenziteta težine bolesti, kroz poboljšanje na CGI skali - ukupno poboljšanje, kroz povećanje vrednosti na CGI skali - terapijski efekat. Ni jedan od ispitivanih AP nije pokazao značajnu prednost u prvih 24 nedelja terapije. Rezultati su u skladu sa rezultatima istraživanja McEvoy-a i saradnika da su oba ispitivana AP komparabilne efektivnosti (160).

Vrednosti na skalama CGI se ne razlikuju između pacijenata lečenih olanzapinom i risperidonom, kako na početku perioda posmatranja, tako i na kraju (24. nedelja). Grupe pacijenata na olanzapinu i risperidonu su na početku studije bile slične težine bolesti, kao i nakon 24 nedelje, ukupno poboljšanje, terapijski efekti su bili bez značajne razlike, kao i neželjeni efekti. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na komparabilnu efektivnost i podnošljivost oba AP tokom 24 nedelje terapije, što je konzistentno sa nalazima drugim istraživača (52, 58, 160).

Već je rečeno da se pacijenti po ispitivanim grupama nisu značajno razlikovali po životnoj dobi pacijenta, ukupnoj dužini trajanja bolesti, rednom broju hospitalizacije, vremenu primomanifestacije bolesti, prisustvu psihijatrijskog hereditarnog opterećenja u rođaka I stepena, načinu nastanka aktuelne epizode bolesti. Pomenuta obeležja su korelirana sa vrednostima skale CGI - ukupno poboljšanje nakon 24 nedelja. Životna dob pacijenta, dužina trajanja bolesti, redni broj hospitalizacije, vreme primomanifestacije,

prisustvo hereditarnog opterećenja u rođaka I stepena, način nastanka aktuelne epizode bolesti nisu se pokazali kao prediktorni faktori ishoda bolesti, na terapiji olanzapinom ili risperidonom.

*Intenzitet neželjenih dejstava* vrednovan CGI skalom, pokazuje da se ***kod terapije olanzapinom u posmatranom periodu neželjena dejstva statistički značajno ne smanjuju, a da se kod terapije risperidonom statistički značajno smanjuju***. Kako risperidon ima veći potencijal za izazivanje EPS, koje pacijenti lošije tolerišu od drugih neželjenih efekata, isti se pre i koriguje (redukcijom dnevne doze i/ili dodatkom antiholinergika). Olanzapin ima više izražena sedativna svojstva, koja su u početku često poželjna, a kasnije neželjena. Čini se da kliničari brže reaguju na žalbe pacijenata na EPS nego na sedaciju, te se tokom istraživanja značajnije smanjio EPS. S druge strane, povećan apetit i dobijanje na težini, koji su izraženiji kod terapije olanzapinom, postepeno nastaju, većinom ispoljavaju odložene neželjene efekte, i inicijalno se bolje tolerišu. Verovatno da u izvesnoj meri gore pomenuto može objasniti rezultate koji ukazuju na to da olanzapin ima manje neželjenih efekata tokom terapije od 24 nedelja, a da ih risperidon ima više na početku terapije, koji se kasnije redukuju. Uočavamo da je prosečna vrednost ocene nakon 8. nedelje, kada je prvi put vrednovana skala CGI - neželjeni efekti, na terapiji olanzapinom bila 2,05, da bi nakon 24 nedelje bila 1,82. Prosečne vrednosti neželjenih efekata kod risperidona su bile sve ispod 2. Znači, *ni jedan od ovih AP ne pokazuje značajne neželjene efekte, koje bi bitno remetile delatnost bolesnika ili pak poništavale korisno dejstvo AP*.

Neke studije prve epizode shizofrenije prezentuju terapeuski benefit od olanzapina (u dozi od 10 - 15 mg/dan), a nalaze da je efektivnost risperidona (u dnevnim dozama 2 - 4

mg) redukovana zbog ekstrapiramidalnih efekata (161,162). Ipak, nije utvrđena značajna razlika među ispitivanim AP u odnosu na neželjena dejstva.

Lečenje shizofrenije je dugotrajno, višegodišnje, često i doživotno. Zato nikako ne smemo zanemariti neželjene efekte terapije, koji su značajni u proceni podnošljivosti određenog leka, što dalje utiče na adherencu i komplijansu, a sve zajedno na ishod i prognozu bolesti (63). Istraživači su u CATIE studiji pratili stepen diskontinuacije zbog intolerantnih neželjenih efekata (167). Iz kliničke prakse i literature znamo da se neželjeni efekti koji se opisuju za pojedine AP ne javljaju obavezno kod svih pacijenata, te da postoje razlike u pojavljivanju i intenzitetu njihovog ispoljavanja (56). U detekciji faktora koji utiču na individualnu predispoziciju za pojavljivanje neželjenih efekata ispitivanih antipsihotika, korelirana je životna dob pacijenta i vreme primomanifestacije bolesti, sa vrednostima CGI skale - neželjeni efekti na kraju istraživanja. Pomenuta obeležja nisu bitno uticala na neželjene efekte i podnošljivost olanzapina i risperidona vredovane nakon 24 nedelje.

Neželjena dejstva su praćena zbirno, i pojedinačno. Praćena su pojedinačno neželjena dejstva AP (vreme pojavljivanja, dužina trajanja) koja su poznata iz literature za primenjene AP. Mada su ekstrapiramidalni neželjeni efekti više dovođeni u vezu sa I generacijom AP, oni se pojavljuju i kod novije generacije AP (56). Visoka zastupljenost EPS kod KAP, a niska kod AAP čini osnovnu razliku među njima, što je istaknuto kao jedno od prednosti novih AP. Klawans skalom su procenjivani simptomi EPS nakon prve, druge i treće nedelje terapije, s obzirom da je to period tokom kojeg su ti neželjeni efekti najviše izraženi (kasnije se obično redukuju korekcijom terapije). Rezultati istraživanja ukazuju na to da se rigidnost značajno povećava kod obe grupe pacijenata,

bez značajne razlike među njima. Naizgled neočekivano, ali moguće objašnjenje je u ranom uključivanju antiholinergika u terapiju kod pacijenata tretiranih risperidonom, te pravovremenoj korekciji ovog neželjenog efekta u toj grupi pacijenata. Kako olanzapin ređe izaziva rigidnost i u manjem stepenu, ovaj neželjeni efekat se kasnije koriguje. Tremor je značajno zastupljeniji kod terapije risperidonom, mada se povećava i kod pacijenata tretiranih olanzapinom. Značajno je manji u grupi tretiranoj olanzapinom nakon tri nedelje u poređenju sa tremorom nakon nedelju dana terapije. Bradikineziju i izmenjen hod takođe izazivaju oba ispitivana AP u akutnom tretmanu, bez značajne razlike u potencijalu za njihovo izazivanje. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je izostao uticaj olanzapina i risperidona na položaj (posturu) i položajnu stabilnost pacijenta.

Sedacija, kao neželjeni efekat se značajno češće javlja kod terapije olanzapinom (oko dve trećine pacijenata) nego kod terapije risperidonom (oko polovina pacijenata), što je u skladu sa podacima iz literature (160). Vreme pojavljivanja i dužina trajanja pomenutog neželjenog efekta nisu značajno različiti između ispitivanih grupa. Optimalne terapijske doze olanzapina u akutnom tretmanu često izazivaju veću sedaciju od potrebne, duže noćno spavanje. Na previše noćnog spavanja se značajno češće žale pacijenti tretirani olanzapinom (više od polovine pacijenata) u odnosu na tretirane risperidonom (manje od trećine), bez značajne razlike u vremenu pojavljivanja i trajanju tokom perioda istraživanja. Poremećen menstrualni ciklus (koji i traje značajno duže) imaju znatno češće pacijentkinje tretirane risperidonom (oko tri četvrtine), dok se kod pacijentkinja na tretmanu olanzapinom ovaj problem javlja u manje od 10% slučajeva. Hiperprolaktinemija može biti i asimptomatska, ali može da dovede do širokog spektra

kliničkih problema, delujući direktno na dojke (galaktoreja) ili izazivajući endokrinološki uslovljene sekundarne efekte, hipogonadizam, koji dovodi do seksualne i reproduktivne disfunkcije, kratkoročno, i do osteoporoze dugoročno. U ovom istraživanju se samo kod četiri pacijentkinje pojavila galaktoreja (sve su bile na terapiji risperidonom), koja je prijavljena pred kraj studije, nakon čega je i smanjena doza risperidona. Rezultati ovog istraživanja u pogledu indukovanja hiperprolaktinemije, poremećenog menstrualnog ciklusa, galaktoreje, su u skladu sa podacima iz literature (66, 163, 164). Sinusna tahikardija je češća kod pacijenata na terapiji risperidonom, kao i zamućen vid, a hipotenzija kod pacijenata tretiranih olanzapinom. Te razlike nisu od statističkog značaja. U prvih šest meseci tretmana dolazi do povećanja težine i kod pacijenata tretiranih olanzapinom i risperidonom. Prosečne vrednosti u grupi lečenih olanzapinom na početku su bile 70,83, nakon 24 nedelja 75,53, a u grupi lečenih risperidonom, na početku 69,99, a na kraju istraživanja 72,96. **U periodu od 24 nedelje, dobijanje na težini je značajno veće u grupi pacijenata na terapiji olanzapinom nego kod pacijenata na terapiji risperidonom.** Dobijeni rezultati su konzistentni sa rezultatima drugih studija (165, 166), mada rezultati CATIE studije govore o povećanju težine kod pacijenata na terapiji olanzapinom, koje se znatno ređe javlja ili izostaje kod pacijenata na tretmanu risperidonom (167). Studija Patela i saradnika pokazuje da porast težine  $\geq 7\%$  od početka istraživanja posle 12. i 52. nedelje tretmana, kod pacijenata na terapiji olanzapinom iznosi 59,8%, odnosno 80,0%, a kod pacijenata na terapiji risperidonom iznosi 32,5%, odnosno 57,6% (168).

Pored analize telesne težine, praćen je *Body mass index (BMI)* kao jedan od značajnih parametara za procenu razvoja MS. Kako je i dobijanje na težini tokom posmatranog

perioda veće kod pacijenata na terapiji olanzapinom, i vrednosti BMI su značajno veće, mada se tokom ispitivanog perioda BMI povećava kod obe grupe pacijenata. U većini istraživanja dobijeni su slični rezultati (160, 169, 170, 171, 172).

Kategorizacijom pacijenata po grupama, gde su pothranjeni i normalno uhranjeni ispod 25 kg/m<sup>2</sup>, a prekomerno uhranjeni iznad 25 kg/m<sup>2</sup>, nalazimo da nešto više od petine pacijenata (21.7%), koji na početku istraživanja nisu bili prekomerno uhranjeni, to postaju nakon 24 nedelje terapije olanzapinom, a tek svaki sedmi pacijent na terapiji risperidonom.

Centralna gojaznost, kao jedan od ključnih simptoma MS, praćena vrednostima *obima struka*, javlja se kod obe grupe pacijenata, ali je ***značajno izraženija kod onih koji su na tretmanu olanzapinom***. Rezultati ovog istraživanja su konzistentni sa rezultatima mnogih drugih studija (122, 166, 169).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je dislipidemija prisutna kod obe grupe pacijenata. Praćenjem pojedinačnih vrednosti ukupnog holesterola, triglicerida, LDL holesterola i indeksa ateroskleroze tokom istraživanja, utvrđeno je njihovo značajno povećanje u obe grupe, kao i značajno smanjenje HDL holesterola u period od 24 nedelje. Prema podacima iz literature AAP dovode do dislipidemije, pri čemu se posebno naglašava značaj povišenih vrednosti triglicerida kao prediktora za razvoj insulinske rezistencije (121), ali i sniženog HDL holesterola (120). Statistički značajne razlike vezane za primenu antipsihotika u pogledu uticaja na lipidni status u ovom istraživanju nisu zapažene. Moguće da bi trajanje studije u dužem vremenskom periodu ili pak povećanje uzorka, pokazalo drugačije rezultate, s obzirom da rezultati ove studije nisu u potpunosti u skladu sa rezultatima drugih istraživanja. Većina istraživanja nalazi da olanzapin

značajno više izaziva poremećen lipidni status, a da je delovanje risperidona manje (173) ili ono izostaje. U CATIE studiji vrednosti ukupnog holesterola su se najviše povećale na terapiji olanzapinom u periodu do godinu dana, dok je kod pacijenata na terapiji risperidonom došlo čak do pada vrednosti. Isto je bilo i sa vrednostima triglicerida (140). Glikemije našte kod pacijenata na terapiji olanzapinom se statistički značajno ne razlikuje kroz vreme, dok se kod pacijenata na tretmanu risperidonom značajno povećala od početka do kraja istraživanja. Međutim, uočava se da su inicijalne vrednosti glikemije našte u grupi tretiranih olanzapinom veće od 5 mmol/l, dok u grupi lečenih risperidonom ni nakon perioda od 24 nedelje vrednosti ne prelaze 5 mmol/l. S obzirom da vrednosti glikemije ne izlaze iz okvira referentnih vrednosti, interpretacija ovog rezultata nije od značaja. Dobijene razlike u glikemiji našte među ispitivanim grupama u posmatranom periodu nisu statistički značajne.

Postprandijalne glikemije (2 sata posle jela) su često prvi pokazatelj snižene tolerancije na glukozu, i zahtevaju dalje praćenje pacijenta, glikemije, insulinemije kao i drugih osetljivijih parametara za ranu detekciju predijabetesa i dijabetesa. Rezultati ovog istraživanja pokazuju trend povećavanja glikemije dva sata posle jela u obe grupe pacijenata, sa značajnim povećanjem od 8. do 24. nedelje, bez značajne razlike među njima tokom celokupnog perioda praćenja. Ipak se uočava da su vrednosti veće u grupi tretiranoj olanzapinom. Moguće da bi produžetak studije pokazao statistički značajne razlike u vrednostima postprandijalnih glikemija zavisno od primenjenog antipsihotika. Rezultati većine istraživanja nalaze da olanzapin ima značajno veći potencijal za glukoznu disregulaciju od risperidona (174, 175, 176).

Inicijalne vrednosti prolaktinemije u obe grupe su veće od gornje granice referentnih vrednosti, što je shvaćeno kao posledica ranijeg AP tretmana. Ipak, tokom perioda istraživanja olanzapin nije pokazao značajan uticaj na porast vrednosti prolaktina u krvi. Razlika među ispitivanim AP je statistički značajna. Rezultati ove studije potvrđuju podatke iz literature da se ***prolaktin značajno povećava u grupi pacijenta tretiranoj risperidonom*** (66, 163, 164).

U ovom istraživanju trajanje hospitalnog lečenja značajno je duže kod pacijenta na terapiji olanzapinom, nego na terapiji risperidonom, čemu doprinosi duže vreme potrebno za dostizanje optimalnih terapijskih doza kod olanzapina, nego kod risperidona. Dnevne doze olanzapina su postepenije povećavane od risperidona, u cilju izbegavanja neželjenih sedativnih efekata.

Rezultati ovog istraživanja ne nalaze razliku u dužini bolovanja i boravka treće osobe kod tretiranih olanzapinom i risperidonom. Ovaj rezultat nam s jedne strane potvrđuje sličnu efektivnost ispitivanih antipsihotika, a s druge nepostojanje razlike u indirektnim troškovima vezanim za odsustvo sa posla obolelih osoba i angažovanje trećih osoba koje vode brigu o njima. Direktni troškovi terapije shizofrenije olanzapinom su značajno veći u periodu od 24 nedelje tretmana od troškova terapije risperidonom. S druge strane, prosečne vrednosti troškova vezanih za upotrebu benzodijazepina, antiholinergika,  $\beta$  - blokatora (grupe lekova koji se koriste za kupiranje neželjenih efekata terapije, ili za sedaciju) su značajno veći u grupi pacijenata tretiranih risperidonom tokom istog perioda i iznose 2396,60 RSD, u odnosu na olanzapin 1538,46 RSD. Ovaj rezultat može da se objasni nedostatkom potrebnih (željenih) sedativnih efekata risperidona, kao i profilom neželjenih efekata koji zahtevaju uvođenje dodatne terapije (antiholinergici, beta

blokatori). Pacijenti na terapiji olanzapinom ređe su dobijali benzodijazepine, antiholinergike i beta blokatore, stoga su troškovi za tu grupu lekova niži. Nema značajne razlike u troškovima konkomitantne psihijatrijske terapije, koja se koristi kao augmentacija. Ukupni troškovi terapije pacijenata lečenih olanzapinom su veći od troškova pacijenata lečenih risperidonom. Prosečne vrednosti direktnih troškova kod terapije olanzapinom u periodu od 24 nedelje, iznose 38563,30 RSD, a risperidonom 13955,75 RSD. S obzirom da je antipsihotični efekat postignut sa oba primenjena leka u posmatranom periodu, možemo reći da su olanzapin i risperidon efektivni u terapije shizofrenije. Kako su troškovi terapije, koji su u ovom istraživanju analizirani, značajno veći kod pacijenata tretiranih olanzapinom, kao i da je dužina hospitalnog lečenja značajno kraća kod pacijenata na terapiji risperidonom, možemo reći da se risperidon pokazao efikasnijim tokom 24 nedelja od olanzapina. Od velikog značaja za racionalan izbor terapije je detaljnija analiza indirektnih troškova, vezanih za neželjene efekte leka, nedovoljnu efektivnost, te rezidualnu simptomatiku. Iz tog razloga se mnoga istraživanja bave ispitivanjem ishoda bolesti i kvaliteta života kod obolelih od shizofrenije nakon dužeg perioda primene antipsihotične terapije.

Autori australijske farmakoekonomske studije zaključuju da je risperidon rezervisan za pacijente koji ispoljavaju izražene neželjene efekte na terapiji KAP, dok je olanzapin, kao najskuplji lek, indikovano tek kada za risperidon nema indikacija. Prema ovim autorima, s obzirom na visoke troškove, nije opravdano zamenjivati KAP risperidonom i olanzapinom, čak zaključuju da je isplativije pre uključiti klozapin (177). Većina farmakoekonomskih studija koje su poredile AP I i II generacije, nalaze da su isplativiji AAP (174, 178, 179), ali su rezultati tih velikih istraživanja limitirani dometom

razmatranih AP, skalama i metodologijom (59, 180). Međutim, ima i onih studija koje nalaze da su KAP isplativiji u odnosu na AAP (181). Istraživanje u kojem je poređena isplativost tretmana shizofrenije olanzapinom, risperidonom i haloperidolom, nalazi najbolju komplijansu kod grupe lečene olanzapinom, bez značajnih razlika u efektima na simptome bolesti, neželjenim efektima, psihosocijalnom funkcionisanju, dužini hospitalizacije i zadovoljstvu pacijenata (182). U cilju dobijanja optimalnih informacija koje integrišu troškove, efektivnost i terapijske šablone, treba razmatrati vrednost prve linije antipsihotičnog tretmana (183). Cooper i saradnici na osnovu studije izvedene na ambulantnim pacijentima dijagnostikovanim kao shizofrenija preporučuju minimiziranje troškova upotrebom risperidona umesto olanzapina za inicijalni tretman (184).

Nekoliko studija su poredile troškove novih antipsihotika. U retrospektivnoj studiji Vorisa i saradnika, prosečna dnevna cena koštanja je varirala od 2,91\$ do 4,31\$ za risperidon, a od 4,22\$ do 6,29\$ za olanzapin (185). Druga retrospektivna studija je pokazala da je dnevna cena koštanja bila značajno niža za risperidon (4,69\$ ) nego za olanzapin (11,52\$). Klinički ishod (poboljšanje u najmanje jednom ciljnom simptomu) je bio bolji među pacijentima tretiranim risperidonom (186). Međutim, treba imati u vidu da mnoge farmakoekonomske studije imaju svoje slabosti: kratko trajanje, tj. ne prate pacijente dovoljno dugo da bi se sagledao efekat terapije, ne prikazuju podatke o kvalitetu života i zadovoljstvu pacijenta i sl.

Rezultati različitih istraživanja koji su poredili efektivnost, podnošljivost risperidona i olanzapina nisu usaglašeni. U svim istraživanjima, utvrđeno je da su direktni troškovi veći kod terapije olanzapinom. Skorašnje studije nalaze bolju efektivnost i podnošljivost olanzapina, jer se čini da se EPS, koji se češće javlja kod primene risperidona, teže

podnosi i lošije utiče na komplijansu (160). Ipak, neophodno je naglasiti da metaboličke poremećaje, koji su izraženiji i češće ispoljeni kod pacijenata na terapiji olanzapinom, treba pratiti u longitudinalnim studijama radi sticanja boljeg uvida o dugoročnom ishodu i farmakoekonomskom aspektu terapije.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Risperidon i olanzapin dovode do značajne redukcije pozitivnih, negativnih simptoma shizofrenije, kao i simptoma opšte psihopatologije, merenih PANSS skalom za procenu shizofrenije, bez statistički značajne razlike među njima
2. Risperidon je efektivniji od olanzapina u redukciji pojedinačnih simptoma shizofrenije: pojmovne dezorganizacije, manirizma i držanja i dezorijentacije
3. Risperidon i olanzapin dovode do značajnog smanjenja težine bolesti kao i ukupnog poboljšanja, ispoljavajući značajan terapijski efekat, što je vrednovano CGI skalama, bez značajne razlike među njima
4. Na efektivnost terapije olanzapinom i risperidonom nakon 24 nedelje, procenjivanu vrednostima CGI skale ukupno poboljšanje nakon 24 nedelje, ne utiču značajno životna dob pacijenta, ukupna dužina trajanja bolesti, redni broj hospitalizacije, vreme primomanifestacije bolesti, prisustvo hereditarnog opterećenja u rođaka I stepena i način nastanka aktuelne epizode bolesti
5. Nema značajne razlike u neželjenim dejstima olanzapina i risperidona vrednovane CGI skalom neželjena dejstva između 8. i 24. nedelje
6. Životna dob pacijenta i vreme primomanifestacije bolesti nisu od značaja za pojavljivanje neželjenih efekata terapije, vrednovano skalom CGI - neželjeni efekti, nakon 24 nedelje terapije
7. Terapija olanzapinom dovodi značajno češće do neželjene sedacije i dugog noćnog spavanja od terapije risperidonom u prve 24 nedelje tretmana i značajno ređe izaziva tremor u akutnom tretmanu

8. Olanzapin u periodu od 24 nedelje značajno češće dovodi do povećanja BMI, telesne težine, obima struka i centralne gojaznosti, nego risperidon
9. Tretman shizofrenije olanzapinom i risperidonom dovodi do pojave dislipidemije, sa povećanjem vrednosti triglicerida, ukupnog holesterola, LDL holesterola, indeksa ateroskleroze, i smanjenjem vrednosti HDL holesterola u prve 24 nedelje terapije, bez značajne razlike među njima
10. Tretman olanzapinom i risperidonom, dovodi do značajnog povećanja vrednosti glikemija postprandijalno (2 sata posle jela) u periodu od 8. do 24. nedelje tretmana, bez značajne razlike među antipsihoticima, u periodu od 24 nedelje tretmana
11. Tretman risperidonom značajno češće dovodi do hiperprolaktinemije i poremećaja menstrualnog ciklusa, od tretmana olanzapinom u periodu od 24 nedelje
12. Prosečni direktni troškovi terapije shizofrenije olanzapinom (38563.30 RSD) u periodu od 24 nedelje su značajno veći od prosečnih direktnih troškova terapije risperidonom (13955.75 RSD), kao i prosečne vrednosti dnevnih troškova (229.54 RSD u odnosu na 83.07 RSD)
13. Troškovi konkomitantne terapije iz grupe benzodijazepina, antiholinergika i  $\beta$ -blokatora, za pacijente tretirane olanzapinom u periodu od 24 nedelje su značajno manji nego za pacijente tretirane risperidonom
14. Troškovi adjuvantne terapije iz grupe psihostabilizatora i antidepresiva u terapiji shizofrenije olanzapinom vs. risperidonom u periodu od 24 nedelje se ne razlikuju značajno
15. Ukupni troškovi u grupi pacijenata tretiranoj olanzapinom su značajno veći od ukupnih troškova u grupi tretiranoj risperidonom, u periodu od 24 nedelje

16. Hospitalno lečenje je značajno duže kod pacijenata tretiranih olanzapinom nego risperidonom

17. Nema značajne razlike u dužini bolovanja i dužini boravka treće osobe kod terapije shizofrenije olanzapinom vs. risperidonom

Celokupnim istraživanjem utvrđeno je da olanzapin i risperidon u terapiji shizofrenije u periodu od 24 nedelje pokazuju sličnu efektivnost. Različit profil neželjenih efekata olanzapina i risperidona nije rezultovao njihovom značajnom razlikom u podnošljivosti. Ukupni troškovi u periodu od 24 nedelje terapije u grupi pacijenata tretiranoj risperidonom su značajno manji od troškova u grupi pacijenata tretiranoj olanzapinom, te se risperidon pokazao isplativijim.

Uzimajući u obzir sličnu efektivnost i podnošljivost, manje direktne troškove terapije risperidonom u odnosu na terapiju olanzapinom, uz manji broj hospitalnih dana kod pacijenata tretiranih risperidonom, može se zaključiti da je risperidon u tretmanu shizofrenih poremećaja tokom 24 nedelje efikasniji od olanzapina.

## 7. LITERATURA:

1. Kraepelin E: Psychiatriae, 8, Aufl., Barth, Leipzig, 1913
2. Bleuler E: Dementia Praecox, or the Group of Schizophrenias. Translated by Zinkin J  
New York, International Universities Press, 1950
3. Schneider K: Clinical Psychopathology. Translated by Hamilton MW. New York,  
Grune and Stratton, 1959
4. Stefan M, Travis M, Murray RM. An atlas of schizophrenia. London: The Parthenon  
Publishing Group; 2002
5. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D A systematic  
review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of  
sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Medicine, 2004; 2:13.
6. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Effects of family history and place  
and season of birth on the risk of schizophrenia. N Engl J med, 1999; 340: 603-8
7. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology, 3rd Edn. New York Cambridge  
University Press 2008
8. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with  
schizophrenia. Psychological Medicine, 1999; 29, 3:697-701.
9. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and  
disability. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2000; 250: 274-85.
10. Kraepelin E. Dementia praecox. New York: Churchill Livingstone Inc; 1919-1971.
11. Wyatt RJ, Alexander RC, Egan MF, Kirsh DG. Schizophrenia, just the facts. What do  
we know, how well do we know it? Schizophrenia research, 1988;1: 3-18.

12. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 2001; 49: 1-52..
13. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 2006; 188: 510-518.
14. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 2000; 157: 16-25.
15. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Archives of General Psychiatry*, 1998; 55: 433-440.
16. Konick Lc, Friedman L. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2001; 49: 28-38.
17. Baiano M, David A, Versace A, Churchill R, Balestrieri M, Brambilla P. Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophrenia research*, 2007; 93: 1-12.
18. Woodruff PW, McManus IC, David AS. Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1995; 58: 457-461.
19. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *American Journal of Psychiatry*, 2005; 162: 2233-2245.
20. Dragovic M, Hammond G. Handedness in schizophrenia : a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2005; 111: 410-419.

21. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophrenia Research*, 2006; 82: 75-88.
22. Kyriakopoulos M, Frangou S. Pathophysiology of early onset schizophrenia. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 2007; 19: 315-324.
23. Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. *The American Journal of Psychiatry*, 1999; 156: 1200-1204.
24. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Pekins D, Harmer RM, Gu H, Tohen M. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 2005; 62: 361-370.
25. DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2004; 130: 57-70.
26. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 2008; 165(8): 1015-1023.
27. Baare WF, Hulshoff Pol HE, Boomsma DI, Posthuma D, deGeus EJ, Schnack HG, van Haren NE, van Oel CJ, Kahn RS. Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cerebral cortex*, 2001; 11: 816-824.
28. Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage*, 2005; 25: 1023-1030.

29. Carlsson A. Does dopamine play a role in schizophrenia? *Psychological medicine*, 1977; 7:583-597
30. Carlsson A, Carlsson ML. A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2006; 8:137-142
31. Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *International Review of Neurobiology*, 2007; 78:1-39
32. Erritzoe D, Talbot P, Frankle WG, Abi-Dargham A. Positron emission tomography and single photon emission CT molecular imaging in schizophrenia. *Neuroimaging Clinics of North America*, 2003; 13: 817-832
33. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American Journal of Psychiatry*, 1991; 148:1474-1486
34. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1987; 44:660-669
35. Roth BL, Sheffler D, Potkin SG. Atypical antipsychotic drug actions: unitary or multiple mechanisms for „atypicality“? *Clin Neurosci Res*, 2003; 3:108-17
36. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:199-214
37. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 1996; 153: 466-476
38. Abi-Dargham A. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. *International Review of Neurobiology* 2007; 78:133-164

39. Kim JS, Cornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and new hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience Letters* 1980; 20:379-382
40. Perry TL. Normal cerebrospinal fluid and brain glutamate levels in schizophrenia do not support the hypothesis of glutamatergic neuronal dysfunction. *Neuroscience Letters* 1982; 28: 81-85
41. Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 2003; 40: 881-884
42. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 1991; 148:1301-1308
43. Raedler TJ, Bymaster FP, Tandon R, Copolov D, Dean B. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2007; 12: 232-246
44. Horacek J. Schizophrenia as the deficit of information processing. *Psychiatrie* 2001; 5 (2 Suppl.): 43-4
45. Selemon LD, Mrzljak J, Kleinman JE, et al. Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia: a morphometric analysis of Broca's area 44 and area 9. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 69-77
46. Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin – related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 443-56
47. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003; 362: 798-805
48. Practice Guidelines for the Treatment of patients with Schizophrenia. *Am.J Psychiatry* Second edition 2004; 161:1-56

49. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv*, 1998; 49:196-201
50. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K. First- vs. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 2008; 192:406-411
51. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1-56
52. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl. 1:9-26
53. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, Ji Z, Koch G, Hamer RM. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first – episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine versus chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 995-1003
54. Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R, McEvoy J, Perkins D, Sharma T, Zipursky R, Wei H, Hamer RM, HGDH Study group. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: randomized double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160: 1396-1404
55. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160: 1209-1222

56. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research* 1999; 35:51-68
57. Remington G. Understanding antipsychotic „atypicality“: a clinical and pharmacological moving target. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28:275-84
58. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60: 553-64.
59. Bagnall AM, Jones L, Ginnelly L, Lewis R, Glanville J, Gilbody S, Davies L, Torgerson D, Kleijnen J. A systematic Review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technol Assess* 2003; 7:1-193
60. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371-6
61. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull* 2003; 29: 15-31
62. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second-vs first – generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1) *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1079-1087
63. Wahlbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, Leucht S. Dropout rates in randomized antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155: 230-3

64. Lewis DA. Atypical antipsychotic medications and the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 177-9
65. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and neurobiology of schizophrenia. *CNS drugs* 2006; 20(5): 389-409
66. Grahovac T, Ružić K, Medved P, Pavešić-Radonja A, Dadić-Hero E. Hyperprolactinaemia-a risperidone side-effect. *Psychiatria Danubina*, 2010; 22: 120-122.
67. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanism, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64: 2291-314
68. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 57-61
69. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophrenia Bulletin*, 2000; 26: 903-912
70. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 2003; 48: 345-7
71. Busche C, Holt R. Prevalence of diabetes and glucose intolerance in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2004; 184: 67-71
72. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterising coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Canadian Journal of Psychiatry* 2004; 49: 753-760

73. De Hert MA, van Winkel R, van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia Research* 2006; 83: 87-93
74. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, Group CSC. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophrenia research* 2007; 90: 162-173
75. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: base-line results from the Clinical Antipsychotic Trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80: 19-32
76. Basu A, Meltzer HY. Differential trends in prevalence of diabetes and unrelated general. *Schizophrenia research*, 2006; 86: 99-109.
77. Czobor P, Volavka J., Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 244-251
78. Dickerson FB, Brown CH, Kreyenbuhl JA, Fang L, Goldberg RW, Wohlheiter K, Dixon LB. Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006; 113 (4): 306-313
79. Reist C, Mintz J, Albers LJ, Jamas MM, Szabo S, Ozdemir V. Second-generation antipsychotic exposure and metabolic-related disorders in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 46-51

80. Bai YM, Lin CC, Chen JY, Lin CY, Su TP, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1276-1279
81. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insight from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13(1): 27-35
82. Cutler AC, Ball S, Stahl SM. Dosing atypical antipsychotics. *CNS spectr* 2008; 13 (Suppl.9): 1-16
83. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 519-526
84. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin ghrelin and adiponectin. *Shizophr Res* 2008; 100: 70-85
85. Kagawa M, Kerr D, Uchida H, Binns CW. Differences in the relationship between BMI and percentage body fat between Japanese and Australian- Caucasian young men. *British Journal of Nutrition*, 2006; 95: 1002-1007
86. Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*, 2006; 51: 492-501
87. Jindal R, MacKenzie EM, Baker GB, Yeragani VK. Cardiac risk and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 2005; 30(6): 393-5.
88. Jindal RD, Keshavan MS. Critical role of M3 muscarinic receptor in insulin secretion: implications for psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 449-450

89. Gautam D, Han SJ, Hamdan FF, et al. A critical role for beta cell M3 muscarinic acetylcholine receptors in regulating insulin release and blood glucose homeostasis in vivo. *Cell Metab* 2006; 3: 449-461
90. Van Gaal LF. Long-term health considerations in schizophrenia: metabolic effects and the role of abdominal adiposity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 42-48
91. Graham KA, Cho H, Brownley KA, Harp JB Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects. *Schizophr Res* 2008;101: 287-294
92. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 598-604
93. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *European Neuropsychopharmacology*, 2006; 16: 149-155
94. Bruchholz S, Morrow AF, Coleman PL. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanisms. *Intern Med J* 2008; 38: 602-606
95. Perez-Iglesias R, Mata I, Pelayo-Teran JM, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Martinez-Garcia O, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naive population. *Schizophrenia research*, 2009; 107: 115-121.
96. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 (4): 337-345

97. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149:33-45
98. Alberti KG MM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 2006; 23 (5): 469-480
99. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51 (8): 480-491
100. Kato MM, Kurrier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M. Prevalence of metabolic syndrome in Hispanic and non-Hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6: 74-77
101. Bisconer SW, Brittany MBH. Patterns and prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients receiving antipsychotic medications: Implications for the practicing psychologist. *Professional Psychology: Research and Practice*, 2010; 41(3), 244-252.
102. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Incidence of new onset metabolic syndrome with atypical antipsychotics in first episode schizophrenia: a six-week prospective study in Indian female patients. *Schizophr Res* 2007; 95(1-3): 247
103. Krakowski M, Czobor P, Citrome L. Weight gain, metabolic parameters, and the impact of race in aggressive inpatients randomized to double-blind clozapine, olanzapine or haloperidol. *Schizophrenia Research*, 2009; 110: 95-102
104. Hagg S, Lindblow Y, Mjorndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 2006; 21: 93-98

105. Kozumplik O, Uzun S, Jakovljević M. Metabolic syndrome in patients with psychotic disorders. *Psychiatria danubina*, 2010; 22: 69-74
106. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989; 1: 495
107. Kendler KS, Robinette CD. Schizophrenia in the National Academy of Sciences – National Research Council Twin Registry: a 16-year update. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1551-63
108. Mowry BJ, Nancarrow DJ. Molecular genetics of schizophrenia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 66-9
109. The European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene-Environment Interactions (EU-GEI). Schizophrenia aetiology. Do gene-environment interactions hold the key?. *Schizophrenia research*, 2008; 102: 21-26.
110. Van Tilburg J, van Haeften TW, Person P, Wijmenga C. Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus. *J Med Genet* 2001; 38: 569-78
111. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? –A systematic review. *Diabet Med* 2003; 20: 339-48
112. Jones P. The early origins of schizophrenia. *Br Med Bull* 1997; 53: 135-55
113. Smith GN, Flynn SW, Mc Carthy N, Meistrich B, Ehmann TS, MacEwan GW, et al. Low birth weight in schizophrenia: prematurity or poor fetal growth? *Schizophr Res* 2001; 47: 177-84
114. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Archiv of General Psychiatry* 2007; 64: 1123-1131

115. Seeman M. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Shizophrenia bulletin*, 2009; 35: 937-948
116. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 284-289
117. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously treated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 58-62
118. Arranz B, Rosel P, Ramirez N, et al. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1335-1342
119. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 267-272
120. Smith DA. Treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007; 91: 1185-1210
121. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139: 802-809
122. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, Rosenheck RA, Daumit GL, Hsiao J, Swartz MS, Stroup TS, Lieberman JA. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE schizophrenia trial prospective data from phase 1. *Schizophrenia research* 2008; 101: 273-286

123. Casey D. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 2): 15-22
124. Citrome L. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Psychopharmacology* 2005; 19(Suppl. 6): 84-93
125. Goff DC, Sullivan L, McEvoy JP, Meyer JM, HAN, Daumit G, Lamberti S, D. 'Agnostino RB, Stroup TS, Lieberman JA. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophrenia Research* 2005; 80: 45-53
126. Von Hausswolff-Juhlin Y., Bjartveit M, Lindstrom E, Jones P. Schizophrenia and physical health problems. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 2009; 119 (Suppl.43): 15-21
127. Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA*, 2007; 298: 1794-1796.
128. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64: 1123-1131.
129. Gouni-Berthold I, Krone W. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. *Med Klin (Munich)*, 2006; 101(Suppl 1): 100-105.
130. Gautam D, Han SJ, Duttaroy A, et al. Role of M3 muscarinic acetylcholine receptor in beta-cell function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9 (Suppl 2): 158-162
131. Rosenflack AM, Hendel H, Rasmussen MH, et al. Minor long-term changes in weight have beneficial effects on insulin sensitivity and beta-cell function in obese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 19-28

132. Loh C, Meyer JM, Leckband SG. A comprehensive review of behavioral interventions for weight management in schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18: 23-31
133. 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: 1253-1260
134. Kwon JS, Choi JS, Bahk WM, et al. Weight management program for treatment emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a 12-week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 547-553
135. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk?. *Acta Psychiatr Scand*, 2009; 171-179
136. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601
137. Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, Perlis R, Pikalov A, III, Asuncao-Talbott S. Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 627-643
138. Rummel-Kluge Ch, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophrenia Bulletin Advance Access*, 2010; 1-11

139. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS drugs* 2002; 16: 23-45
140. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12): 1209-1223
141. Kapur S, Zipursky R, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 286-93
142. Owens D. Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: a review. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl.5): 29-35
143. Kasper S, Tauscher J, Kufferle B, Barnas C, Pezawas L, Quiner S. Dopamine- and serotonin- receptors for pharmacotherapy in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (Suppl 4): 83-9
144. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Molise M, Aggarwal J. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66: 1122-1129
145. Goeree R, Farahati F, Burke N, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin*, 2005; 21 (12): 2017-28
146. Prostran M, Stanulović M, Marisavljević D, Đurić D. Farmaceutska medicina - odabrana poglavlja: Principi i metode farmakoeconomije. Beograd, 2009; Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet: 532-554
147. Byerly MJ, Weber M, Brooks D, Casey SB, Elliot S, Hawkins J. Cost evaluation of risperidone compared with olanzapine. *Psychiatric services*, 2003; 54: 742-744

148. Glazer WM, Johnstone BM. Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1997; 58(Suppl 10): 50-54
149. Tran, PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapin versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1997; 17: 407-418
150. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2001; 158: 765-774.
151. Kopala L, Smith G, Malla A, et al. Resource utilization in a Canadian national study of people with schizophrenia and related psychotic disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 2006; 430 (Suppl113):29-39
152. Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62(10):749-56.
153. Edgell ET, Anderson SW, Johnstone BM, Dulisse B, Revicki D, Breier A. Olanzapine versus risperidone. A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics*, 2000; 18(6):567-79.
154. Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, Smolen LJ, Lawson AH, Conley RR, Culler SD. Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in United States. *Cost Effectiveness and resource allocation*, 2009; 7:4, open access 1-22
155. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-R), 4-th edn (1994). American Psychiatric Association, Washington, DC

156. Timotijević I, Paunović V. Instrumenti kliničke procene u psihijatriji. Institut za mentalno zdravlje, 2003. Beograd
157. Aschre-Svanum H, Faries D.E., Zhu B, Ernst F.R., Swartz MS, Swanson J.W. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 2006a; 67: 453-460.
158. Perkins R, Rinaldi M. Unemployment rates among patients with long-term mental health problems: A decade of rising unemployment. *The Psychiatrist*, 2002; 26:295-298
159. Wang X, Savage R, Borisov A, Rosenberg J, Woolwine B, Tucker M, May R, et al. Efficacy of risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia previously on chronic conventional antipsychotic therapy: a switch study. *J Psychiatr Res*, 2006; 40 (7): 669-676
160. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C., Weiden P, Strakowski SD. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*, 2007; 164: 1050-1060
161. Gaebel W, Moller HJ, Buchkremer G, Ohmann C, Riesbeck M, Wolwer W, Von Wilmsdorff M, Bottlender R, Klingberg S. Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia: study design and preliminary results of an ongoing RCT within the German Research Network on schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2004; 254: 129-140
162. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, McGorry PD, Van Hove I, Eerdeken M, Swyzen W, De Smedt G (Early Psychosis Global

Working Group): Risperidone and Haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 947-953

163. Eberhard J, Lindsrom E, Holstad M, Levander S. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 2007; 115:268-276

164. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull*, 2002; 36: (1): 143-64

165. Safer DJ. A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacol*, 2004; 24: 429-436

166. Barnett AH, Mackin P, Chauhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, Hill J, Millar H, Peveler R, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *Journal of Psychopharmacology*, 2007; 21(4): 357-373

167. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RSE, Miller AL, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE Study. *Am J Psychiatry*, 2007; 164: 415-427

168. Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, Lieberman JA. Metabolic profiles of second generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFÉ study. *Schizophrenia research*, 2009; 111: 9-16

169. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62 (Suppl 23): 5-12

170. Sussman N. The implications of weight changes with antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol*, 2003; 23: (Suppl 1): 21-26

171. Wirshing D, Wirshing W, Kysar L, et al. Novel antipsychotic: a comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60: 358-63
172. Blin O, Micaččef J. Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62: (Suppl 7): 11-21
173. Wu R-R, Zhao J-P, Liu Z-N, Zhai J-G, Guo X-F, Guo W-B, Tang J-S. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first episode schizophrenia. *Psychopharmacology*, 2006; 186: 572-578
174. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang R, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 920-930
175. Gianfrancesco FD, White R, Wang R, Nasrallah HA. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health dataplane. *J Clin Psychopharmacol*, 2003b; 23: 328-335
176. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki D, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case- control study. *BMJ*, 2002a; 325: 243
177. Magnus A, Carr V, Mihalopoulos C, Carter R, Vos T. Assessing cost-effectiveness of drug interventions for schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2005; 39: 44-54
178. Hosak L, Bahbouh R. Costs and outcomes of risperidone treatment  
In schizophrenia in the Czech Republic. *European Psychiatry*, 2002; 17: 213-221

179. Tilden D, Aristedes M, Meddis D, et al. An economic assessment of quetiapine and haloperidol in patients with schizophrenia only partially responsive to conventional antipsychotics. *Clinical Therapeutics*, 2002; 24: 1648-1667
180. Knapp M, Ilson S, David A. Depot preparations in schizophrenia: the state of economic evidence. *International Clinical Psychopharmacology*, 2002; 17: 135-140
181. Davies LM, Lewis S, Jones PB, Barnes TRE, Gaughran F, Hayhurst K, Markwick A, LLOYD H on behalf of the CUtLASS team. Cost-effectiveness of first-v.second-generatiob antipychotic drugs: results from a randomized controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. *British Journal of Psychiatry*, 2007; 191: 14-22
182. Jerrel JM. Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medication. *Schizophrenia Bulletin*, 2002; 28 (4): 589-605
183. Tunnis SL, Faries DE, Nyhuis AW, Kinon BJ, Ascher-Svanum H, Aquila R. Cost-effectiveness of olanzapine as first-line tretment for schizophrenia: results from a randomized,open-label, 1-year trial. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2006; 9:77-89
184. Cooper D, Moisan J, Abdous B, Gregorie J-P. A population-based cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone among ambulatory patients with schizophrenia. *Can J Clin Pharmacol*, 2008; 15 (3): 385-397
185. Voris JC, Glazer WM. Use of riperidone and olanzapine in outpatient clinics at six Veterans Affairs hospitals. *Psychiatric Services*, 1999; 20: 1203-1217
186. Procyshyn RM, Zerjav S. Drug utilization patterns and outcomes associated with inhospital treatment with risperidone or olanzapine. *Clinical Therapeutics*, 1998; 20: 1203-1217.

## UPITNIK ZA PACIJENTE

IME I PREZIME, br. istorije bolesti:

Antipsihotik:

Pol:

Školska sprema: broj godina škole

bez, nepotpuna, osnovna

srednja

visoka, viša

Zaposlenje:

zaposleni

nezaposleni

penzioneri

Materijalni status:

loš

osrednji

dobar

Bračno stanje: oženjen /udata ; neoženjen/neudata; udovac/ca, razveden/a

Godine života:

Telesna oboljenja i biološke krize: Da Ne

Vreme primomanifestacije bolesti:

Vreme od početka ove epizode do hospitalizacije:

Manje od mesec dana

Jedan do dva meseca

Više

Redni broj hospitalizacije:

Da li je ranije bio/bila na terapiji antipsihoticima: Da Ne

Adekvatna premorbidna ličnost: Da Ne

Trajanje hospitalnog lečenja:

Početak epizode bolesti: perakutan

akutan

postepen

Hereditarno opterećenje u rođaka I stepena:

SCH  
Afektivni poremećaji  
Zloupotreba supstanci  
Druge psihoze  
Drugi psih. poremećaji

Hereditarno opterećenje u rođaka II stepena:

SCH  
Afektivni poremećaji  
Zloupotreba supstanci  
Druge psihoze  
Drugi psih. poremećaji

Nulti dan hospitalizacije:

Telesna težina:  
Telesna visina:  
Obim struka:  
Lipidni status:  
ŠUK našte:                      ŠUK nakon 2 h:  
Prolaktin:  
Doza antipsihotika:  
Adjuvantna terapija:  
Vrsta leka:  
Doza:

8. nedelja:

Telesna težina:  
Obim struka:  
Lipidni status:  
ŠUK našte:                      ŠUK nakon 2 h:  
Prolaktin:  
Doza antipsihotika:  
Adjuvantna terapija:  
Vrsta leka:  
Doza:

12. nedelja:

Telesna težina:  
Obim struka:

Lipidni status:  
ŠUK našte: ŠUK nakon 2 h:  
Prolaktin:  
Doza antipsihotika:  
Adjuvantna terapija:  
Vrsta leka:  
Doza:

24. nedelja:

Telesna težina:  
Obim struka:  
Lipidni status:  
ŠUK našte: ŠUK nakon 2 h:  
Prolaktin:  
Doza antipsihotika:  
Adjuvantna terapija:  
Vrsta leka:  
Doza:

Sedacija:  
Uznemirenost:  
Nesanica:  
Previše noćnog spavanja:  
Hipersalivacija:  
Menstrualni ciklus:  
Galaktoreja:  
Sinusna tahikardija, lupanje srca:  
Hipotenzija:

PANSS

POZITIVNA SKALA

0. dan, 7., 14, 21., dem, 24. ned.

P1 Sumanutosti	1	2	3	4	5	6	7
P2 Pojmovna dezorganizacija	1	2	3	4	5	6	7
P3 Halucinatorno ponašanje	1	2	3	4	5	6	7
P4 Uznemirenost	1	2	3	4	5	6	7
P5 Grandioznost	1	2	3	4	5	6	7

P6 Sumnjičavost	1	2	3	4	5	6	7
P7 Hostilnost	1	2	3	4	5	6	7

#### NEGATIVNA SKALA

N1 Zaravnjen afekat	1	2	3	4	5	6	7
N2 Emocionalno povlačenje	1	2	3	4	5	6	7
N3 Defekt emocionalne rezonance	1	2	3	4	5	6	7
N4 Pasivno/apatično socijalno povlačenje	1	2	3	4	5	6	7
N5 Teškoće u apstraktnom mišljenju	1	2	3	4	5	6	7
N6 Nedostatak u spontanosti i fluentnosti konverzacije	1	2	3	4	5	6	7
N7 Stereotipno mišljenje	1	2	3	4	5	6	7

#### SKALA OPŠTE PSIHOLOGIJE

G1 Briga za telesno zdravlje	1	2	3	4	5	6	7
G2 Anksioznost	1	2	3	4	5	6	7
G3 Osećanje krivice	1	2	3	4	5	6	7
G4 Napetost	1	2	3	4	5	6	7
G5 Manirizmi i držanje	1	2	3	4	5	6	7
G6 Depresija	1	2	3	4	5	6	7
G7 Motorna usporenost	1	2	3	4	5	6	7
G8 Nekooperativnost	1	2	3	4	5	6	7
G9 Neobičan misaoni sadržaj	1	2	3	4	5	6	7
G10 Dezorijentacija	1	2	3	4	5	6	7
G11 Slabost pažnje	1	2	3	4	5	6	7
G12 Nedostatak rasuđivanja i uvida	1	2	3	4	5	6	7
G13 Poremećaj volje	1	2	3	4	5	6	7
G14 Slabost kontrole impulsa	1	2	3	4	5	6	7
G15 Preokupacija (autizam, opsednutost sobom)	1	2	3	4	5	6	7
G16 Aktivno izbegavanje socijalnih kontakata	1	2	3	4	5	6	7

#### CGI

TEŽINA BOLESTI: 0, 8, 12 , 24 nedelja

Nije procenjeno stanje	0
Nije bolestan	1
Granično bolestan	2
Blago bolestan	3
Osrednje bolestan	4

Značajno bolestan	5
Teško bolestan	6
Krajnje teško bolestan	7

UKUPNO POBOLJŠANJE 8, 12 i 24

Izrazito poboljšano	1
Osrednje poboljšanje	2
Neznatno poboljšanje	3
Nema promene	4
Neznatno pogoršanje	5
Osrednje pogoršano	6
Izrazito pogoršano	7

TERAPIJSKI EFEKAT 0, 8, 12, 24  
(odnosi se samo na dejstvo leka)

Pogoršanje	1
Bez promene	2
Neznatno povoljan	3
Osrednje povoljan	4
Izrazito povoljan	5

NEŽELJENA DEJSTVA 0, 8, 12, 24

Nisu prisutni	1
Ne utiču značajno na bolesnikovu delatnost	2
Značajno utiče na bolesnikovu delatnost	3
Poništavaju koridsno dejstvo leka	4

SKALA ZA PROCENU MORBUS PARKINSONI (KLAWANS) ( 7. dan, 14. dan, 21. dan)

RIGIDNOST

- 0 Otsutna
- 1 Blaga (otkriva se kontralateralnom aktivacijom)
- 2 Blaga do umerena
- 3 Izražena, ali se lako ostvari pun obim pokreta

4 Veoma izražena, pun obim pokreta se dobije teško

#### TREMOR

0 Otsutan

1 Lak, retko uočljiv

2 Umerene amplitude, retko prisutan

3 Umeren, uglavnom prisutan

4 Velike amplitude, većinom prisutan

#### BRADIKINEZIJA

0 Otsutna

1 Sasvim laka sporost u hotimičnim pokretima (kod nekih uobičajena pojava)

2 Blaga usporenost, siromaštvo pokreta.

3 Umerena usporenost, povremeno oklevanje pri započinjanju i zaustavljanje u toku izvođenja pokreta.

4 Izrazita usporenost i siromaštvo pokreta, dugo oklevanje pri započinjanju, kočenje u izvođenju pokreta.

#### HOD

0 Slobodno kretanje, dobro koračanje, spremnost za okretanje

1 Usporen hod, vučenje nogu, skraćeni korak, bez festinacije i anteropulzije

2 Hod sa velikim teškoćama, festinacija, sitni koraci, kočenje, propulzija, ali uz malu ili nikakvu pomoć

3 Težak poremećaj, neophodna pomoć

4 Nemogućnost hoda, čak ni uz tuđu pomoć

#### POLOŽAJ

0 Normalan, uspravan stav.

1 Lako poguren stav (u starijih može biti uobičajen)

2 Umereno izražen "majmunski" položaj

3 Upadljiv "majmunski", pogrbljen položaj (sa kifozom)

4 Veoma izražena fleksija, ekstremno izraženo držanje

#### POLOŽAJNA STABILNOST

0 Normalna

1 Retropulzija, bez pomoći uspostavlja stabilan položaj

2 Nema posturalnog odgovor: pad ukoliko ispitivač ne pomogne

3 Veoma nestabilno držanje, spontano može da padne

4 Ne može da stoji bez pomoći

Dužina bolovanja

Dužina boravka treće osobe