

## بررسی مقایسه ای تاثیر مصرف داروهای اولانزاپین و ریسپریدون بر سطح چربی و قند خون و سایر عوارض در اختلالات سایکوتیک

میترا صفا<sup>1</sup>، ماندانا ساکی<sup>2</sup>، محمدرضا محمدی<sup>3</sup>، بهرام دلفان<sup>4</sup>، محمد جواد طراحی<sup>5</sup>، معصومه روهنده<sup>6</sup>

1- استادیار، گروه اعصاب و روان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

2- مربی، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

3- استادیار، گروه اعصاب و روان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

4- دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

5- مربی، گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

6- کارشناس پرستاری، مرکز آموزشی درمانی اعصاب و روان خرم آباد

یافته / دوره دهم / شماره 3 / پاییز 87 / مسلسل 37

### چکیده

دریافت مقاله: 87/3/4، پذیرش مقاله: 87/6/13

**مقدمه:** بیماریهای مزمن از معضلات جدی موجود در روانپزشکی می باشند. داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک از داروهای جدید موثر در درمان این اختلالات به حساب می آیند، متأسفانه این داروها با بروز عوارضی نظیر افزایش قند و چربی خون، افزایش وزن و ادم جنرالیزه همراه می شوند. پژوهش حاضر با هدف بررسی مقایسه ای تاثیر مصرف دو داروی اولانزاپین و ریسپریدون بر سطح چربی و قند خون و سایر عوارض در بیماران مبتلا به اختلالات سایکوتیک انجام گرفته است.

**مواد و روشها:** مطالعه حاضر یک کار آزمایشی بالینی دو سوکور تصادفی است که در آن بیماران مبتلا به اختلالات سایکو تیک بطور تصادفی در دو گروه تحت درمان با اولانزاپین و ریسپریدون قرار گرفتند. کلیه نمونه ها در ابتدای مطالعه از نظر قند خون و لیپیدها مورد ارزیابی قرار گرفتند و در صورت نرمال بودن آزمایشات، نمونه ها بطور تصادفی دو سوکور در یکی از گروههای تحت درمان با اولانزاپین یا تحت درمان با ریسپریدون قرار گرفتند. آزمایشات قند خون و لیپیدها در هفته اول و ماه سوم بعد از شروع درمان جهت کلیه نمونه ها انجام و از نظر سایر عوارض مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات پس از جمع آوری از طریق نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافتهها:** یافته های تحقیق نشان داد که سطح کلسترول و تری گلیسرید و قند خون بیماران در هفته اول و ماه سوم بعد از شروع درمان بطور معنی داری افزایش یافته بود که این افزایش سطح کلسترول و تری گلیسرید در دو گروه اولانزاپین و ریسپریدون تفاوت معنی داری داشت در حالیکه میزان قند خون در این دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. وجود عوارض جانبی نظیر: بیقراری، ناتوانی جنسی، افزایش وزن، ادم و خواب آلودگی در دو گروه اختلاف معنی داری داشت.

**بحث و نتیجه گیری:** با توجه به نتایج روشن این تحقیق بنظر می رسد قبل از تجویز داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک، بررسی آزمایشات چربی و قندخون در این بیماران ضروری است در حالیکه در هیچیک از منابع اصلی آموزشی روان پزشکی این گونه عوارض، هیپرتری گلیسریدمی، هیپر کلسترومی و هیپرگلیسمی و سایر عوارض جدی تلقی نشده است. توصیه می گردد در بیمارانی که دچار مشکلاتی نظیر افزایش لیپیدها و یا اختلال در تحمل گلوکز می باشند مصرف دارو با احتیاط بیشتر و پیگیری منظم مقادیر آزمایشگاهی حیاتی به نظر می انجام می گیرد.

**کلید واژهها:** اولانزاپین، ریسپریدون، قندخون، چربی خون، عوارض دارویی، اختلالات سایکوتیک

آدرس مکاتبه:، خرم آباد، بیمارستان اعصاب و روان

پست الکترونیک: mitra\_safa121@yahoo.com

## مقدمه

بیماریهای مزمن روانی و بیماریانی که مقاوم به درمان دارویی و همچنین علائم منفی می باشند، از معضلات موجود در روانپزشکی به حساب می آیند. تمام جنبه های مختلف زندگی بیمار و خانواده او میتواند تحت تاثیر بیماری و عوامل وابسته به آن قرار گیرد. هزینه های سنگین اقتصادی، مشکلات مادی، عدم اشتغال، محدودیت در روابط اجتماعی، تغییر در الگوی زندگی، تغییر در نقش های خانوادگی و کاهش توانائی در انجام اهداف طولانی مدت زندگی همه و همه از عوامل استرس زای مطرح در بیماران روانی مزمن می باشد، لذا درمان های موثر با عوارض کمتر می تواند به بیماران کمک نماید تا بخشی از فعالیتهای مستقل خود را بر عهده گرفته و تا حد امکان در فعالیتهای گروهی و اجتماعی مشارکت نمایند.

تئوریهای متنوعی در زمینه نوروترانسمیتر های درگیر در اسکیزوفرنی و مناسب ترین داروها مطرح شده است لیکن هنوز هیچ درمان ایده آل و کاملی برای کنترل تمام علائم اسکیزوفرنی معرفی نشده است لذا مطالعه در این چهارچوب ضروری به نظر می رسد (1).

عدم کفایت نسبی آنتاگونیستهای دوپامین برای بعضی از علائم اسکیزوفرنی بسیاری از محققین را بر آن داشته تا سایر مسیره های عصبی را در پاتوفیزیولوژی بیماری دخیل بدانند. آنتاگونیست های سرتونین دوپامین (SDAS) داروهائی هستند که علاوه بر مهار گیرنده های دوپامین گیرنده های سرتونین را هم بلوک می کنند و از داروهای بسیار موثر در درمان اختلالاتی نظیر اسکیزوفرنی و سایر اختلالات سایکوتیک به شمار می آیند (2).

در حال حاضر جهت درمان بیماران روانی مزمن از داروهای متنوعی از دسته داروهای کلاسیک و آتیپیک

استفاده می شود که معمولاً بیماران مزمن و بیماران با علائم منفی و مقاوم به درمان به سختی به این داروها پاسخ درمانی نشان می دهند لذا هر دارویی که بتواند در کنترل علائم بیماری و جلوگیری از بروز علائم و بازگرداندن بیماران مزمن به سطح قابل قبولی از فعالیتهای اجتماعی موثر بوده و عارضه نا مطلوبی به دنبال نداشته باشد می تواند در درمان این بیماران کمک کننده باشد (4، 5).

اخیراً سازمان FDA اطلاعاتی در خصوص هیپرگلیسمی ناشی از مصرف اولانزاپین را منتشر نموده و در خصوص عارضه هیپرگلیسمی حتی در حد کومای دیابتیک هشدار داده است (3، 4).

در بعضی موارد نیز ادم جنرالیزه و چاقی نیز به دنبال مصرف این داروها ایجاد شده است. نتایج مطالعات انجام شده در زمینه بررسی عوارض داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک در اغلب موارد برهیپر گلیسمی، هیپرلیپیدمی و هیپرپرولاکتینمی ناشی از دارو تاکید نموده اند (5، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13).

با این وجود در تحقیق انجام شده توسط روندانلی<sup>1</sup> در سال 2006 هیچ عارضه ای از افزایش میزان قند خون، دیابت تیپ I، افزایش کلسترول توتال، HDL و LDL و افزایش تری گلیسرید بدنبال مصرف داروهای اولانزاپین و ریسپریدون گزارش نگردید (6).

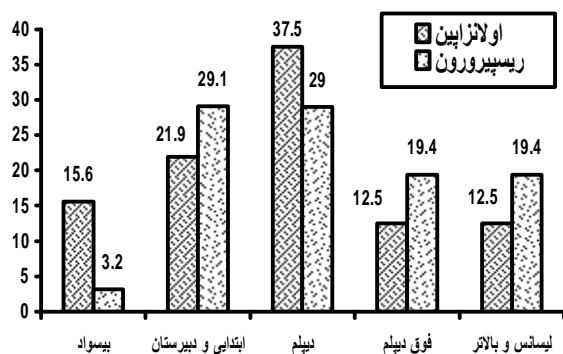
با توجه به نتایج متناقض پژوهش های انجام شده در این ارتباط و با عنایت به این امر که وجود عوارض جدی ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک می تواند مانعی برای استفاده از این داروها به عنوان خط اول درمان باشد، لذا بر

کلیه نمونه ها در دو مرحله یک هفته و سه ماه بعد از درمان از نظر ادم جنرالیزه، چاقی، سرگیجه، افزایش اشتها، خواب آلودگی و اختلال در عملکرد جنسی مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات بعد از جمع آوری از طریق نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

در این تحقیق از آمار توصیفی برای بیان فراوانی نمونه ها و از آمار استنباطی جهت مقایسه فراوانی دو گروه استفاده گردید. همچنین جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون repeated measures استفاده گردید.

### یافته ها

از 63 بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. 48/4% از بیماران تحت درمان با اولانزاپین و 51/6% از بیماران تحت درمان با ریسپریدون مرد بودند. 37/5% از نمونه های گروه اول و 29% از نمونه های گروه دوم مجرد بودند. 37/5% از بیماران تحت درمان با اولانزاپین و 29% از بیماران تحت درمان با ریسپریدون مدرک دیپلم داشتند، 21/3% از بیماران تحت درمان با اولانزاپین و 38/7% از گروه ریسپریدون کارمند بودند (نمودارهای 1-2).



نمودار شماره 1- توزیع فراوانی نسبی واحد در مورد پژوهش در دو گروه اولانزاپین و ریسپریدون بر اساس میزان تحصیلات

آن شدیم پژوهش حاضر را با هدف بررسی مقایسه ای تاثیر مصرف دو داروی اولانزاپین و ریسپریدون بر سطح چربی و قند خون و سایر عوارض در بیماران مبتلا به اختلالات سایکوتیک انجام می دهیم.

### مواد و روشها

جامعه مورد مطالعه شامل کلیه بیماران روانی مراجعه کننده به کلینیک تخصصی اعصاب و روان و درمانگاه آموزشی اعصاب و روان آموزشی شهر خرم آباد می باشد که تشخیص اسکیزوفرنی و اختلال خلقی شدید با تابلوی سایکوتیک، اختلال هذیانی، اسکیزوفرنیفرم و اسکیزوافکتیو با توجه به مصاحبه ی بالینی توسط روانپزشک عضو هیئت علمی براساس معیار های تشخیصی DSMIV-TR مطرح و وارد طرح گردیدند.

مجوز پژوهش بر روی سوژه انسانی با توجه به صورتجلسه مورخ 1385/7/26 کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی لرستان صادر گردید و از کلیه بیماران رضایت کتبی و آگاهانه شرکت در پژوهش اخذ گردید.

بیمارانی که تشخیص قطعی اسکیزوفرنی و اختلال خلقی سایکوتیک توسط روانپزشک برای آنها مطرح گردیده به صورت تصادفی دو سوکور در دو گروه مورد (تحت درمان با اولانزاپین) و شاهد (تحت درمان با ریسپریدون) قرار گرفتند. نمونه های دو گروه از نظر سن، جنس، نوع اختلال و سابقه درمان با یکدیگر همتا گردیدند.

آزمایشات قند و لیپید (کلسترول و تری گلیسرید) برای دو گروه قبل از شروع درمان انجام و در صورت نرمال بودن آزمایشات، بیماران به صورت تصادفی در دو گروه نمونه قرار می گرفتند، سپس یک هفته و سه ماه پس از شروع درمان مجدداً آزمایشات برای بیماران تکرار و نتایج آن برای دو گروه در فرم مخصوص ثبت گردید.

همچنین آزمونهای آماری اختلاف معنی داری بین میزان تری گلیسیرید در دو گروه اولانزاپین و ریسپریدون نشان داد ( $p < 0/001$ ). میانگین قند خون نیز در مصرف کنندگان اولانزاپین در هفته اول از 89/75 به 118/37 سه ماه پس از شروع درمان افزایش یافته بود. در گروه ریسپریدون نیز میانگین قند خون در هفته اول از 88/90 به 117/06 در ماه سوم بعد از درمان افزایش یافته بود. آزمونهای آماری تفاوت معنی داری بین میانگین قند خون در هفته اول و ماه سوم بعد از درمان نشان داد ( $p < 0/001$ ) اما بین افزایش قند خون در دو گروه مصرف کننده اولانزاپین و ریسپریدون تفاوت معنی داری بدست نیامد ( $p = 0/9$ ) (جدول شماره 1).

در بررسی مقایسه ای عوارض دارویی در دو گروه اولانزاپین و ریسپریدون نتایج حاکی از آن بود که این دو دارو از نظر ایجاد عوارض نظیر بیقراری، ناتوانی جنسی، افزایش وزن، ادم و خواب آلودگی در دو گروه تفاوت معنی داری دارند به این معنی که عوارض جانبی بیقراری و ناتوانی جنسی در بیماران تحت درمان با ریسپریدون و عوارض افزایش وزن، ادم و خواب آلودگی در بیماران تحت درمان با اولانزاپین بیشتر بود (جدول 2).

نتایج مطالعه حاضر تفاوت معنی داری رادربروز عوارض جانبی مثل کم اشتها، میوکلونوس شبانه، بیخوابی، تعریق، کاهش وزن، ترمور، گالاکتور، حملات خشم، احساس سبکی در سر، پارستزی، بی اختیاری ادرار، سر درد، تهوع، اختلال قاعدگی، یبوست، سرگیجه، خشکی دهان، افت فشار خون وضعیتی، سردرد، عدم تعادل، آکاتژیا، خستگی، لرزش، بوی بددهان و تاری دید در دو گروه بیماران تحت درمان با اولانزاپین و ریسپریدون نشان نداد ( $p < 0/05$ ).



نمودار شماره 2- توزیع فراوانی نسبی واحد در مورد پژوهش در دو گروه اولانزاپین و ریسپریدون بر اساس شغل

یافته های تحقیق نشان داد که میانگین کلسترول در بیماران تحت درمان با اولانزاپین در هفته اول 162/34 بوده و سه ماه بعد از درمان به 205/59mg/li افزایش یافته است. در مصرف کنندگان ریسپریدون این میزان در هفته اول 154/09 و سه ماه بعد از درمان 169/74 بوده است.

آزمون های آماری تفاوت معنی داری بین افزایش میانگین کلسترول در هفته اول و سه ماه بعد از درمان در دو گروه بیماران مصرف کننده اولانزاپین و ریسپریدون نشان داد ( $p < 0/001$ ) همچنین آزمون های آماری تفاوت معنی داری بین میانگین کلسترول در هفته اول و سه ماه بعد از درمان در دو گروه بیماران مصرف کننده اولانزاپین و ریسپریدون نشان داد ( $p < 0/001$ ).

میانگین تری گلیسیرید در گروه اولانزاپین در هفته اول بعد از درمان 199/75 و سه ماه بعد از درمان 322/65 بوده است. در گروه ریسپریدون نیز میانگین تری گلیسیرید هفته اول از 133/54 به 154/66 در کنترل سه ماه بعد از درمان افزایش یافته بود. آزمونهای آماری تفاوت معنی داری بین افزایش میانگین تری گلیسیرید در هفته اول و سه ماه پس از شروع درمان نشان داد. ( $p < 0/001$ ).

جدول شماره 1- مقایسه متوسط کلسترول، تری گلیسیرید و قند خون در دو گروه اولانزاپین و ریسپریدون

دارو	آزمایش		تری گلیسیرید				کلسترول				قند خون	
			سه ماه بعد از درمان		هفته اول		سه ماه بعد از درمان		هفته اول		سه ماه بعد از درمان	
	Sta	Mean	Sta	Mean	Sta	Mean	Sta	Mean	Sta	Mean	Sta	Mean
اولانزاپین	29/82	118/37	12/86	89/75	171/16	322/65	58/95	199/75	40/26	205/59	37/29	162/34
ریسپریدون	162/74	117/06	22/69	88/90	66/36	154/66	38/38	133/54	38/49	169/74	37/27	154/09
مقایسه درون گروه		190/49		439/32		38/58		f				
مقایسه بین دو گروه		<0/01		<0/01		<0/01		sig				
		0/005		36/66		8/47		f				
		0/9		<0/01		<0/01		sig				

جدول شماره 2- مقایسه عوارض دارویی در دو گروه اولانزاپین و ریسپریدون

ریسپریدون	اولانزاپین		Pvalue	مجموع	ریسپریدون	اولانزاپین	تعداد	دارد	بیقراری
	تعداد	درصد							
	0	0	0/02	8	8	0	تعداد	دارد	بیقراری
	0	0		12/7	25/8	0	درصد	ندارد	
	32	32		55	23	32	تعداد	دارد	بیقراری
	100	100		87/3	74/2	100	درصد	ندارد	
	0	0	0/02	8	8	0	تعداد	دارد	ناتوانی جنسی
	0	0		12/7	25/8	0	درصد	ندارد	
	32	32		55	23	32	تعداد	دارد	افزایش وزن
	100	100		87/3	74/2	100	درصد	ندارد	
	10	10	0/02	10	0	10	تعداد	دارد	افزایش وزن
	32/2	32/2		15/9	0	32/2	درصد	ندارد	
	22	22		53	31	22	تعداد	دارد	ادم
	68/8	68/8		84/1	100	68/8	درصد	ندارد	
	13	13	<0/001	13	0	13	تعداد	دارد	افزایش وزن
	40/6	40/6		20/6	0	40/6	درصد	ندارد	
	19	19		50	31	19	تعداد	دارد	افزایش وزن
	59/4	59/4		79/4	100	59/4	درصد	ندارد	
	7	7	<0/001	7	0	7	تعداد	دارد	خواب آلودگی
	21/9	21/9		11/1	0	21/9	درصد	ندارد	
	25	25		56	31	25	تعداد	دارد	افزایش وزن
	78/1	78/1		88/9	100	78/1	درصد	ندارد	

## بحث و نتیجه گیری

طبق یافته های حاصل از تحقیق میانگین کلسترول، تری

گلیسیرید و قند خون در طول درمان با هر دو داروی اولانزاپین

1. Strous

3. Rondanelli

2. Creatin kinase

آلزامی تحت درمان با آنتی سایکوتیک های آتیپیک دیده نشد (6)

نتایج تحقیق حاضر مبین آن بود که عوارض جانبی ناشی از داروهای اولانزاپین و ریسپریدون تفاوت معنی داری با یکدیگر دارند بطوریکه افزایش وزن، ادم و خواب آلودگی به دنبال مصرف اولانزاپین بطور معنی داری بیشتر از ریسپریدون بوده و عوارض بیقراری و ناتوانی جنسی در ریسپریدون بطور معنی داری بیش از الانزاپین بوده است نتایج مطالعه استروس و همکاران حاکی از آن بود که داروی الانزاپین و کلوزاپین بطور قابل ملاحظه ای موجب ایجاد اختلال در عملکرد جنسی می گردد (5). همچنین در این مطالعه ریسپریدون و کلوزاپین در مقایسه با الانزاپین موجب کاهش قابل ملاحظه رفتارهای پرخاشگری شده اند.

همه این داروها موجب افزایش وزن در بیماران شده بودند که کلوزاپین بیش از بقیه داروها موجب افزایش وزن و افزایش سطح گلوکز خون شده بود. در این تحقیق الانزاپین و کلوزاپین در درمان اسکیزوفرنی مزمن در زنان تاثیر بیشتری داشته و در مردان مشکلات جنسی بیشتری ایجاد کرده بودند. در حالیکه هر سه داروی الانزاپین، ریسپریدون و کلوزاپین بطور معنی داری در کاهش دیسکنزی دیروس موثر بودند (5).

در مطالعه سیک ایچ<sup>1</sup> (2004) که با هدف مقایسه ریسپریدون، اولانزاپین و هالوپریدول در درمان 50 بیمار 8-19 ساله سایکوتیک انجام گرفت، مشخص شد که اثرات خفیف تا متوسط خواب آلودگی، علائم اکستراپیرامیدالی و افزایش وزن از عوارض اولیه بعد از مصرف داروهای آنتی سایکوتیک در جوانان سایکوتیک تحت درمان با داروهای ریسپریدون، الانزاپین و هالوپریدول بوده است. با وجودی که داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک در مقایسه با هالوپریدول بطور معنی داری علائم سایکوتیک را کاهش داده بودند اما عوارض افزایش وزن و علائم

اکستراپیرامیدال بیشتری توسط افراد تجربه شده و گزارش گردید (7).

در تحقیقی که توسط رانو<sup>2</sup> و همکاران با هدف بررسی مقایسه ای ژنهای موثر بر تغییرات وزن ناشی از مصرف اولانزاپین و ریسپریدون در سال (2007) انجام گرفت. از 101 بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته بودند، وزن بیماران درمان شده با اولانزاپین بطور قابل توجهی با SNPS ژنهای مربوط به آپولیپروتئین E و آپولیپروتئین A4 و باند شدن به رسپتورهای کلاس B مرتبط بوده اند. در حالیکه افزایش وزن در بیماران تحت درمان باریسپریدون با SNPS ژنهای مربوط به رسپتورهای لپتین، نوروپپتیدهای رسپتورهای Y و 5Y و پارا اکسوناز در ارتباط بوده اند. در مجموع افزایش وزن در اولانزاپین مرتبط با ژنهای چربیهای همواستاتیک و ریسپریدون مربوط با ژنهای سلولهای تنظیم اشتها در مغز می باشد (8).

سایر مطالعات انجام شده مشابه نیز بر افزایش وزن، افزایش سایز دور کمر، چاقی و ادم ناشی از مصرف اولان زاپین و اختلاف عملکرد جنسی تاکید نموده اند. همچنین با وجودی که در تحقیق حاضر عارضه گالاکتوره و ژنیکو ماستی ناشی از افزایش سطح پرولاکتین گزارش نشد اما در برخی از تحقیقات بر هیپرپرولاکتیمی ناشی از این داروها تاکید شده است (9)، 10، 11، 12، 13، 14).

با توجه به آنچه ذکر گردید و با توجه به نتایج متفاوت گزارش شده در خصوص عوارض جانبی ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک، به نظر می رسد انجام تحقیقات مشابه در سطح گسترده و با تعداد نمونه های بیشتر ضرورت داشته باشد.

1. sikich

1. Rauno

هیپرتری گلیسریدمی، هیپرکلسترومی و هیپرگلیسمی و سایر عوارض جدی تلقی نشده است. توصیه می‌گردد در بیمارانی که دچار مشکلاتی نظیر افزایش لیپیدها و یا اختلال در تحمل گلوکز می‌باشند مصرف دارو با احتیاط بیشتر و پیگیری منظم مقادیر آزمایشگاهی حیاتی صورت گیرد.

### تقدیر و تشکر

به این وسیله از معاونت محترم آموزشی پژوهشی، مدیریت محترم پژوهشی دانشگاه و کلیه عزیزانی که در مراحل تصویب و اجرای پژوهش مرا یاری نموده‌اند کمال تشکر و سپاس را داریم.

با عنایت به این امر که مسیر مزمن بیماریهای سایکوتیک مشکلات عدیده اقتصادی و اجتماعی را برای بیماران، خانواده آنها و جامعه ایجاد می‌نماید. پس هر دارویی که بتواند با عوارض کمتر و امنیت بالاتر، علائم سایکوتیک بیماران را کنترل نماید، می‌تواند به عنوان خط اول درمان به کار گرفته شود.

در پایان با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر و نتایج اکثر مطالعات موجود، مبنی بر تغییرات متابولیکی ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک، توصیه می‌شود داروهای فوق در بیماران پرخطر با احتیاط بیشتری مورد استفاده قرار گیرد.

با توجه به نتایج روشن این تحقیق بنظر می‌رسد قبل از تجویز داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک، بررسی آزمایشات چربی و قندخون در این بیماران ضروری باشد، در حالیکه در هیچیک از منابع اصلی آموزشی روان پزشکی به عوارضی مثل

## References

1. Kondziella AD, Brenner E, Eyjolfsson EM, Sonnewalda U. How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia?, *Neurochemistry international* 2007; 50(2): 291-301
2. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry, Behavior sciences/clinical psychiatry, 9 th edition, vol 3
3. Strous RD, Kupchik M, Roitman S, Schwartz S, Gonen N. Med wath zyprexa (olanzapine) FDA/SDER/Office of Drugs. Safety, 2004; 12 (2)
4. Concil medical magazine, warning regarding hyperglycemia resulting from Olanzapine and Clozapine use, summer 1383, No 63
5. Strous RD, Kupchik M, Rottman S, Schwarts S, Gonen N, Mester R, et al. Comparison between risperidone, olanzapine, and clozapine in the management of chronic schizophrenia : A naturalistic prospective 12-week observational study, *Human psychopharmacology*, 2006; 21(4): 235-243
6. Rondanelli M, Sarra S, Antoniello N, Mansi V, Govoni S, Falvo F, et al. No effect of atypical antipsychotic drugs on weight gain and risk of developing type II diabetes or lipid abnormalities among nursing home elderly patients with Alzheimer's disease , *Minerva medica*, 2006; 97(2): 147-151
7. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: A double-blind, randomized, 8-week trial, *Neuro psychopharmacology*, 2004; 29(1): 133-145
- 8 . Ruano G, Goethe JW, Caley C, Woolley S, Holford TR, Kocherla M, et al. Physiognomic comparison of weight profiles of olanzapine-and risperidone-treated patients. *Molecular psychiatry*, 2007; 12(5): 474-482
9. Baptista T, Rangel N, Fernandez V, Carrizo E, Yamilyel f, Uzcatogui E, etal, Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial, *Schizophrenia research* 2007; 93(1-3): 99-108
10. Lieberman JA. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *Journal of Clinical of Psychiatry*. 2007; 68(2): 4
11. Alao AO, Malhotra K, Dewan MJ. Comparing the side effect profile of the atypical antipsychotics. *West Afr J Med*. 2002; 21(4): 313-315
12. Knegtering H, Boks M, Blijd C, Castelein S, Van Den Bosch RJ, Wiersma D. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther*. 2006; 32(4): 315-326
13. Staller J. The effect of long-term antipsychotic treatment on prolactin. *J Child Adolesc Psycho pharmacology*, 2006; 16(3): 317-326

14. Wolf J, Fiedler U. Hyperprolactinemia and amenorrhea associated with olanzapine normalized after addition of aripiprazole, clinical pharmacology, 2007; 32(2): 197-198