

Djelovanje risperidona i drugih serotonin-dopaminskih antagonista na povećanje tjelesne težine

Influence of Risperidone and Other Serotonin-Dopamine Antagonists on Weight Gain

Abdulah Kučukalić¹, Azijada Pašiček Srkalović², Marijana Oremuš², Edhem Rustempašić³

¹Psihijatrijska klinika Kliničkog centra

Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu

Bosna i Hercegovina, 71000 Sarajevo, Bolnička 25

²PLIVA Hrvatska d.o.o.

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

³PLIVA Hrvatska d.o.o., Predstavništvo u BiH

Bosna i Hercegovina, 71000 Sarajevo, Trg heroja 10

Sažetak U ovom preglednom članku prikazani su rezultati nekoliko kliničkih studija u kojima je uspoređivan utjecaj pojedinih serotonin-dopaminskih antagonista na porast tjelesne težine. Rezultati većine tih studija pokazuju da je najveći porast tjelesne težine primijećen kod terapije olanzapinom i klozapinom, a najmanji kod ziprasidona i risperidona. U studiji provedenoj u Psihijatrijskoj klinici Univerzitetskog centra u Sarajevu, koja je ispitala efikasnost Plivina novog generičkog risperidona (Risset®, PLIVA), rezultati su pokazali da je tijekom četiri tjedna terapije risperidonom prosječan porast tjelesne težine bio 0,64 kg, što je u skladu s rezultatima iz drugih studija. Utjecaj na porast tjelesne težine kod terapije risperidonom svrstava ga u skupinu srednjeg do nižeg potencijala za porast tjelesne težine u odnosu na druge serotonin-dopaminske antagoniste, dok bi olanzapin i klozapin pripadali skupini s visokim potencijalom za porast tjelesne težine, a jedino ziprasidon spada u grupu niskog potencijala. Članak isto tako donosi prikaz rezultata nekoliko kliničkih studija koje su istraživale povećanje koncentracije glukoze i lipida u krvi pri uporabi serotonin-dopaminskih antagonista.

Ključne riječi: porast tjelesne težine, risperidon, antipsihotični lijekovi, leptin, histaminski H1-receptori

Summary This article shows the results of several clinical studies that compared the effect of some serotonin-dopamine antagonists on weight gain. The results of most studies show the highest weight gain in the treatment with olanzapine and clozapine, while the lowest weight gain was reported with ziprasidone and risperidone. The results of the study conducted in the University Psychiatric Clinic in Sarajevo, which tested the efficacy of Pliva's new generic risperidone (Risset®, PLIVA), showed that the average weight gain after a 4-week treatment with risperidone was 0.64 kg, i.e. comparable to that reported in other studies. As far as the effect on weight gain is concerned, risperidone can be assigned to the group of serotonin-dopamine antagonists with medium to lower potential, while olanzapine and clozapine can be assigned to that with high potential. Ziprasidone would be the only drug belonging to the group with low potential. The article also shows the differences in the receptor profile among dopamine antagonists, the theory about the possible effect of H1 receptor binding on weight gain as well as the leptin theory on weight gain. It also gives an overview of results of several clinical studies dealing with the increased concentration of blood glucose and lipids during the use of serotonin-dopamine antagonists.

Key words: weight gain, risperidone, antipsychotic agents, leptin, receptors, histamine H1

Smatra se da je suvremeno liječenje psihotičnih poremećaja počelo 1952. godine otkrićem klorpromazina. Klorpromazin i njemu slični lijekovi koji su otkriveni nakon njega, imali su velik broj ekstrapiramidalnih nuspojava (EPS), koje su se smatrale neodvojivom posljedicom neselektivne blokade dopaminskih receptora u

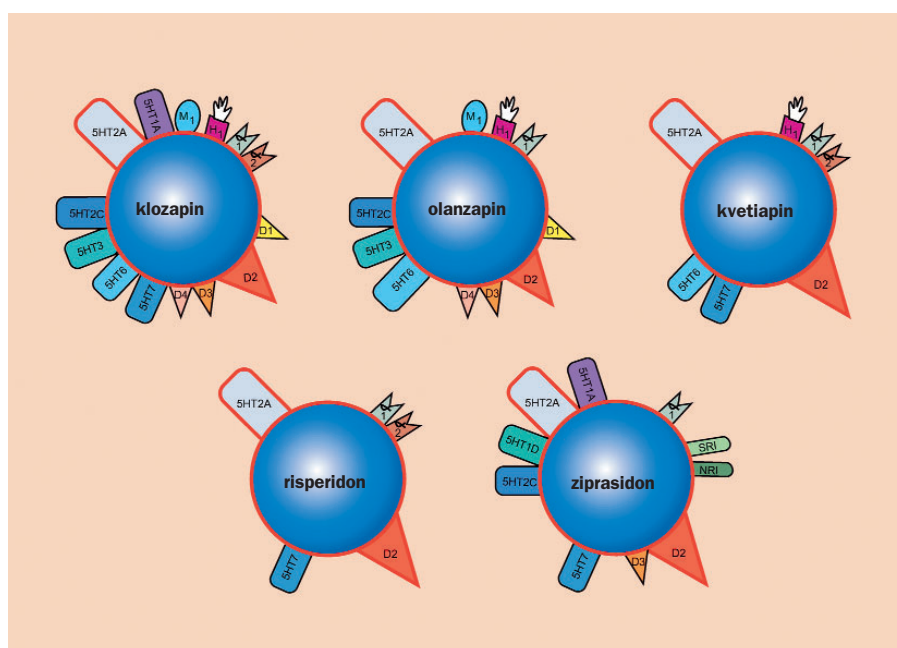
svim dopaminskim putovima središnjega živčanog sustava (1). Otkrićem klozapina 1958. godine i njegovim marketiranjem 70-ih godina prošlog stoljeća u Švicarskoj, Austriji, a kasnije i u svim europskim zemljama te 1990. godine u SAD-u, počela je nova era u liječenju psihotičnih poremećaja. Klozapin je bio prvi u novoj

generaciji antipsihotičnih lijekova, koja je zbog svog značajno manjeg izazivanja EPS-a nazvana još i atipičnim antipsihoticima. Međutim, serotonin-dopaminski antagonisti bio bi pravilniji naziv za ovu novu skupinu lijekova jer u usporedbi s tradicionalnim lijekovima, svi antipsihotici druge generacije imaju veći udio serotoninske (5-hidroksitriptaminske tipa 2 /5-HT₂/) i dopaminske tipa 2 (D₂) receptorske blokade. Smatra se da ovi lijekovi imaju veći afinitet za mezolimbicki nego strijatalni dopaminski sustav (blokada dopaminskih receptora u ovom sustavu smatra se odgovornom za EPS) i iz tog razloga izazivaju manje EPS. Danas se svi antipsihotici nove generacije, osim klopazina koji zbog svog profila nuspojava (izaziva leukocitopeniju i agranulocitozu u 1 - 2% tretiranih bolesnika) zahtijeva tjednu kontrolu krvne slike, smatraju prvom linijom u liječenju psihotičnih poremećaja. Zamijećeno je da se negativni simptomi psihotičnih poremećaja bolje tretiraju novom generacijom antipsihotika u koje između ostalih spadaju risperidon, olanzapin, ziprasidon, sertindol te kvetiapin. Negativni simptomi psihotičnih poremećaja glavna su odrednica socijalnog funkcioniranja bolesnika sa shizofrenijom te time ovi lijekovi povećavaju kvalitetu života. Druge zamijećene dobrobiti primjene ovih lijekova su manja suicidalnost, smanjenje broja konzumiranih cigareta u pušača, manji rizik od intoksikacije vodom, smanjena pojava EPS te, čini se, i smanjen ili odsutan rizik od tardivne diskinezije. Dodatne njihove dobrobiti uključuju mogućnost boljeg dugotrajnog ishoda liječenja nego s konvencionalnim antipsihoticima i smanjen rizik od relapsa bolesti. Za sada se povećanje tjelesne težine smatra glavnom nuspojavom serotonin-dopaminskih antagonista (2).

Receptorsko vezanje kao prediktor povećane tjelesne težine

Postoji barem 16 receptora na koje jedan ili više ovih antipsihotika nove generacije djeluju. Ne postoje dva serotonin-dopaminska antagonista s identičnim profilom vezanja za receptore. Ovo može biti i objašnjenje za neke razlike u klinički značajnim nuspojavama ovih lijekova. Osim 5-HT₂ i D₂-antagonizma, serotonin-dopaminski antagonisti djeluju i na dopaminske receptore tipa D₁, D₃, D₄, na 5-hidroksitriptaminske receptore tipa 5-HT_{1a}, 5HT_{2c}, 5HT₃, 5HT₆ i 5HT₇ te na α_1 -adrenergičke, α_2 -adrenergičke, histaminske H₁ i muskarinske kolinergergičke receptore, kao i na serotoninisku i norepinefrinsku *reuptake* pumpu (slika 1) (3). Smatra se, primjerice, da veća incidencija pojave povećanja tjelesne težine u bolesnika liječenih klopazinom može biti posljedica njegova većeg afiniteta vezanja za histaminske H₁-receptore (2).

U usporednoj studiji koja je ispitivala 122 klinička zapisa 92-ju muških bolesnika, u kojoj se pratio porast tjelesne težine nakon terapije klopazinom, risperidonom, olanzapinom, sertindolom i haloperidolom, nađeno je da su olanzapin i klopazin (koji imaju najveći afinitet za H₁-receptore) imali i najveći porast tjelesne težine te su rezultati uputili na zaključak da relativni afinitet za vezanje za H₁-receptore načelno korelira s njihovim kliničkim nalazom (4). Temeljem toga moglo bi se zaključiti da je afinitet vezanja za pojedine receptore prediktor kliničkog odgovora i profila nuspojava serotonin-dopaminskih antagonista.



Slika 1. Atipični antipsihotici - profil receptorskog vezivanja

Skrćenice:

α_1 = α_1 -adrenergički,
 α_2 = α_2 -adrenergički,
 D = dopaminski,
 5HT = serotoniniski,
 H = histaminski,
 M = muskarinski,
 NRI = inhibicija ponovne pohrane norepinefrina,
 SRI = inhibicija ponovne pohrane serotonina.

Slika objavljena uz dozvolu

© 2004 Neuroscience Education Institute.

Sva prava su pridržana.



Leptinska teorija o povećanju tjelesne težine

Leptin je hormon otkriven 1994. godine koji se oslobađa iz masnih stanica; njegova koncentracija u serumu raste to više što je više pohranjenih masnoća u stanicama. Povišenje razine signalizira hipotalamusu potrebu smanjenja apetita, dok sniženje koncentracija stimulira apetit. Primijećeno je da je povećanje tjelesne težine uzrokovano antipsihoticima praćeno povećanom razinom leptina. Ovaj nalaz vezan je i s poremećajem u funkcioniranju hipotalamičko-pituitarno-gonadalne osi (5, 6).

U usporednoj studiji koja je na 56 bolesnika ispitivala povezanost djelovanja kvetiapina, olanzapina, risperidona i klopazina na razinu leptina i triglicerida u serumu i povećanje tjelesne težine nađena je pozitivna korelacija između razine leptina u serumu i povećanja tjelesne težine, kao i razine triglicerida u serumu. Uporaba olanzapina i klopazina uzrokovala je značajan porast tjelesne težine te serumske razine leptina i triglicerida, kvetiapin je uzrokovao nešto manji porast tjelesne težine te serumskih triglicerida i leptina, a risperidon je u usporedbi s olanzapihom i kvetiapihom imao minimalan, ali također korelirajući utjecaj na porast tjelesne težine, triglicerida i leptina u serumu (7).

Promjene u metabolizmu glukoze, triglicerida i kolesterola izazvane uporabom serotonin-dopaminskih antagonista

Svi serotonin-dopaminski antagonisti u većoj ili manjoj mjeri izazivaju porast tjelesne težine. Porast tjelesne težine također je vezan s promjenama u metabolizmu glukoze, triglicerida i kolesterola (8, 9).

U studiji sa 157 bolesnika istraživana je utjecaj klopazina, olanzapina, risperidona i haloperidola na razinu glukoze i kolesterola. Studija je trajala ukupno 14 tjedana. Od 157 bolesnika 101 je bio raspoloživ za statističku obradu. Prvih 8 tjedana bolesnici su bili tretirani fiksnom dozom lijeka, a zadnjih 6 tjedana promjenljivom dozom lijeka. U prvih 8 tjedana kod bolesnika tretiranih klopapihom i haloperidolom zabilježen je značajan porast razine glukoze. Nakon drugih 6 tjedana zabilježen je značajan porast razine glukoze kod bolesnika liječenih olanzapihom. U ukupno 14 bolesnika je, tijekom studije, došlo do povišene razine glukoze (>125 mg/dl), šest na klopapihu, četiri na olanzapihu, tri na risperidonu i jedan na haloperidolu. Nakon prvih osam tjedana razina kolesterola povišala se u bolesnika liječenih klopapihom i olanzapihom, a nakon drugih 6 tjedana dodatno se povišala razina kolesterola u bolesnika tretiranih olanzapihom.

Naposlijetku, iz ovih rezultata može se zaključiti da su klopapin, olanzapin i haloperidol bili povezani sa značajnim prosječnim povišenjem glukoze u plazmi, a klopapin i olanzapin bili su povezani sa značajnim prosječnim povišenjem kolesterola. Srednje promjene razine kolesterola i glukoze ostale su u klinički normalnom rasponu, a u 14% bolesnika došlo je do kliničkog povišenja glukoze tijekom studije. Porast tjelesne težine bio je najveći za olanzapin (srednja vrijednost promjene 7,3 kg), zatim za klopapin (srednja vrijednost promjene 4,8 kg) te za risperidon (srednja vrijednost promjene 2,4 kg). Najmanji porast tjelesne težine bio je kod haloperidola (srednja vrijednost 0,9 kg) (8).

U retrospektivnoj studiji koja je obradila kliničke zapise 590 bolesnika od kojih je 215 imalo odgovarajuće laboratorijske nalaze za ulazak u studiju, uspoređivao se utjecaj novih antipsihotika klopazina, olanzapina, risperidona i kvetiapina, kao i tipičnih antipsihotika haloperidola i flufenazina na razinu glukoze i lipida u serumu. Razine glukoze i lipida bile su promatrane dvije i pol godine prije i nakon uvođenja lijeka. Razina glukoze povećala se od početka promatranja za bolesnike liječene klopapihom, olanzapihom i haloperidolom. Bolesnici liječeni klopapihom i olanzapihom pokazali su statistički značajan porast razine triglicerida u usporedbi s drugim grupama (9).

U maloj studiji na 48 zdravih dobrovoljaca ispitivan je utjecaj olanzapina, risperidona i placeba na funkciju β -stanica pankreasa. Porast inzulinskog odgovora na hiperglikemiju i smanjenje inzulinskog indeksa osjetljivosti primijećen je poslije uzimanja olanzapina i risperidona, ali kada je uspoređeno s porastom tjelesne težine (koji je bio značajan i približno isti za olanzapin i risperidon, a minimalan u placeboj grupi), nije nađena značajna promjena u ova dva parametra u odnosu na placeboj grupu. Rezultati ove studije nisu poduprli hipotezu da bilo koji od ova dva lijeka direktno utječe na funkciju β -stanica pankreasa (10).

Retrospektivnom usporedbom podataka bolesnika tretiranih konvencionalnim i novim antipsihoticima, uključujući klopapin, olanzapin, risperidon i kvetiapin, nije pronađena statistički značajna veća prevalencija dijabetesa, abnormalnosti serumskih lipida ili EKG promjena za bilo koji od ispitivanih lijekova. No, u cijelom uzorku pronađena je veća prevalencija dijabetesa, abnormalnosti lipida i hipertenzije nego u zdravoj populaciji (11).

Postavlja se pitanje imaju li poremećaji u metabolizmu glukoze i lipida direktnu vezu s antipsihotičnom terapijom ili su posljedica primarne bolesti - psihoze. Svakako se može zaključiti da nova generacija antipsihotika korelira s porastom tjelesne težine te da je prosječno povećanje vrijednosti glukoze i lipida veće u onih antipsihotika koji izazivaju veći porast tjelesne težine. Ne može se sa sigurnošću reći isto i za patološke vrijednosti ovih nalaza, ali povećanje tjelesne težine, samo po sebi, veći je faktor rizika od razvoja dijabetesa, abnormalnosti lipida i drugih kardiovaskularnih bolesti.

Povećanje tjelesne težine pri liječenju risperidonom i drugim serotonin-dopaminskim antagonistima

U dvije studije u kojima su uspoređivani atipični antipsihotici risperidon je pokazao značajno manji porast tjelesne težine od klozapina i olanzapina (12, 13), a u jednoj od njih imao je nešto veću srednju vrijednost povećanja tjelesne težine od sertindola (12), dok je u drugoj srednje povećanje tjelesne težine bilo manje nego kod sertindola. U toj studiji tijekom 10 tjedana srednja povišenja tjelesne težine bila su ova: klozapin: 4,45 kg; olanzapin: 4,15 kg; sertindol: 2,92 kg; risperidon: 2,10 kg i ziprasidon: 0,04 kg (13).

U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila kliničku dokumentaciju bolesnika sa psihozom, gdje su uspoređivani klozapin, risperidon, sulpirid i zotepin po utjecaju na tjelesnu težinu, nađeno je da risperidon izaziva najmanji porast tjelesne težine. Također je primijećeno da mladi bolesnici i oni s manjom tjelesnom težinom imaju najveći porast tjelesne težine (14).

U retrospektivnoj analizi podataka hospitaliziranih bolesnika uspoređivao se porast tjelesne težine pri uporabi konvencionalnih i novih antipsihotika (serotonin-dopaminskih antagonista). Tjedni porast težine bio je nešto veći u bolesnika koji su upotrebljavali nove antipsihotike (0,40 kg) nego kod bolesnika koji su primali konvencionalne antipsihotike (0,27 kg). Među novim antipsihoticima statistički značajno veći tjedni porast tjelesne težine zapažen je s olanzapinom (0,76 kg) nego s klozapinom (0,22 kg) ili risperidonom (0,15 kg) (15).

U velikom preglednom članku u kojem je obrađeno 80 studija, nađeno je da klozapin donosi najveći rizik od povećanja tjelesne težine, a odmah za njim olanzapin i kvetiapin. Pretpostavlja se da postoji manji rizik za risperidon, sertindol i zotepin te još manji za amisulpirid. Čini se da ziprasidon nije povezan s rizikom od povećanja tjelesne težine (16).

U studijama koje uspoređuju olanzapin s risperidonom, olanzapin je u dva slučaja izazvao značajniji porast

tjelesne težine od risperidona (17, 18), u jednoj studiji olanzapin je izazvao značajan porast tjelesne težine, dok značajan srednji porast tjelesne težine s risperidonom uopće nije primijećen (19). Samo u jednoj studiji sa zdravim dobrovoljcima i malim brojem ispitanika, srednji porast tjelesne težine bio je minimalno veći u dobrovoljaca tretiranih risperidonom nego u dobrovoljaca tretiranih olanzapinom (10).

U studiji koju smo provodili u Psihijatrijskoj klinici Univerzitetskog centra Klinike u Sarajevu, ispitujući efikasnost PLIVINA novoga generičkog risperidona (Risset®, PLIVA), pronašli smo da je tijekom četiri tjedna terapije Rissetom®, prosječan porast tjelesne težine bio 0,64 kg, što korelira s podacima iz drugih navedenih studija (tablica 1) (20).

Značajniji porast tjelesne težine u terapiji risperidonom i drugim novim antipsihoticima primijećen je u djece i adolescenata. Ovaj porast je gotovo dvostruko veći nego u odraslih osoba (21, 22). Ipak, ovaj porast težine signifikantno je manji u grupi adolescenata (N=21) tretiranih risperidonom (3,9 kg/12 tjedana) i haloperidolom (1,1 kg/12 tjedana) nego u skupini adolescenata (N=21) tretiranih olanzapinom (7,2 kg/12 tjedana) (23).

Nasuprot djeci, čini se da u kroničnih psihijatrijskih bolesnika starije životne dobi nema značajnijeg povećanja tjelesne težine pri terapiji risperidonom (24). Ove razlike u porastu tjelesne težine pri uzimanju risperidona u različitim dobnim skupinama svakako su pokazatelj da bi razlike bazalnog metabolizma pojedinih bolesnika i hormonalni status bolesnika mogli imati presudnu ulogu u porastu tjelesne težine pri uzimanju risperidona i drugih serotonin-dopaminskih antagonista, što ostaje otvoreno područje istraživanja.

Može se zaključiti da risperidon sa svojim potencijalom za porast tjelesne težine spada u skupinu srednjeg do nižeg potencijala u odnosu na druge serotonin-dopaminske antagoniste, dok bi olanzapin i klozapin spadali u skupinu serotonin-dopaminskih antagonista s visokim potencijalom za porast tjelesne težine, a jedino bi ziprasidon spadao u grupu niskog potencijala za povećanje tjelesne težine.

	Risperidon	Olanzapin	Klozapin	Sertindol	Ziprasidon
Simpson MM, 2001	0,60 kg	3,04 kg	0,88 kg	-	-
Lindenmayer JP, 2003	0,68 kg	2,08 kg	1,37 kg	-	-
Allison DB, 1999	0,84 kg	1,66 kg	1,78 kg	1,17 kg	0,02 kg
Kučukalić A, 2004	0,64 kg	-	-	-	-

Tablica 1. Srednje povećanje tjelesne težine pri uporabi serotonin-dopaminskih antagonista u navedenim studijama, prilagođeno za period od četiri tjedna radi lakše usporedbe

Literatura

1. HOTUJAC LJ, RUŠINOVIĆ M, SUBOTIČANEC S. Novi antipsihotici. *Medicus* 2002; 11(2): 207-16.
2. Van KAMMEN DP, MARDER SR. Serotonin-Dopamine Antagonists. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds.) *Comprehensive textbook of Psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 2455-74.
3. STAHL SM. Describing an Atypical Antipsychotic: Receptor Binding and its Role in Pathophysiology. *J Clin Psychiatry* 2003; 5(Suppl 3): 9-13.
4. WIRSHING DA, WIRSHING WC, KYSAR L, BERISFORD MA, GOLDSTEIN D, PASHDAG J, MINTZ J, MARDER SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(6): 358-63.
5. HERRAN A, GARCIA-UNZUETA MT, AMADO JA, DE LA MAZA MT, ALVAREZ C, VAZQUEZ-BARQUERO JL. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 59-62.
6. FITZGERALD PB, SCAFFIDI A, MORRIS MJ, DE CASTELLA AR, KULKARNI J. The relationship of changes in leptin, neuropeptide Y and reproductive hormones to antipsychotic induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18(7): 551-7.
7. 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(5): 598-604.
8. LINDENMAYER JP, CZOBOR P, VOLAVKA J, CITROME L, SHEITMAN B, MCEVOY JP, COOPER TB, CHAKOS M, LIEBERMAN JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2): 290-6.
9. WIRSHING DA, BOYD JA, MENG LR, BALLON JS, MARDER SR, WIRSHING WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10): 856-65.
10. SOWELL MO, MUKHOPADHYAY N, CAVAZZONI P, SHANKAR S, STEINBERG HO, BREIER A, BEASLEY CM Jr, DANANBERG J. Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6): 2918-23.
11. GUPTA S, STEINMEYER C, FRANK B, MADHUSOODANAN S, LOCKWOOD K, LENTZ B, KELLER P. Hyperglycemia and hypertriglyceridemia in real world patients on antipsychotic therapy. *Am J Ther* 2003; 10(5): 348-55.
12. WIRSHING DA, WIRSHING WC, KYSAR L, BERISFORD MA, GOLDSTEIN D, PASHDAG J et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(6): 358-63.
13. ALLISON DB, MENTORE JL, HEO M, CHANDLER LP, CAPPELLERI JC, INFANTE MC, WEIDEN PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11): 1686-96.
14. WETTERLING T, MUSSIGBRODT HE. Weight gain: side effects of atypical neuroleptics. *J Clin Psychopharm* 1999; 19(4): 316-21.
15. SIMPSON MM, GOETZ RR, DEVLIN MJ, GOETZ SA, WALSH BT. Weight gain and antipsychotic medication: differences between antipsychotic-free and treatment periods. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(9): 694-700.
16. TAYLOR DM, MCASKILL R. Atypical antipsychotics and weight gain-a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(6): 416-32.
17. CONLEY RR, MAHMOUD R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5): 765-74. Erratum in: *Am J Psychiatry* 2001; 158(10): 1759.
18. CONLEY RR, MELTZER HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 8): 26-9.
19. GANGULI R, BRAR JS, AYRTON Z. Weight gain over 4 months in schizophrenia patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *Schizophr Res* 2001; 49(3): 261-7.
20. KUĆUKALIĆ A, PAŠIČEK-SRKALOVIĆ A, OREMUŠ M, RUSTEMPAŠIĆ E. Observational Postmarketing Study on Efficacy and Safety of Novel Generic Risperidone, Riset® in Patients with Acute or Chronic Schizophrenic or Other Related Psychosis. *Psychiatria Danubina*. In press.
21. MARTIN A, LANDAU J, LEEBENS P, ULIZIO K, CICHETTI D, SCAHILL L, LECKMAN JF. Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10(4): 259-68.
22. PERRY R, PATAKI C, MUNOZ-SILVA DM, ARMENTEROS J, SILVA RR. Risperidone in children and adolescents with pervasive developmental disorder: pilot trial and follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7(3): 167-79.
23. RATZONI G, GOTHELF D, BRAND-GOTHELF A, REIDMAN J, KIKINZON L, GAL G, PHILLIP M, APTER A, WEIZMAN R. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(3): 337-43.
24. BARAK Y. No weight gain among elderly schizophrenia patients after 1 year of risperidone treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(2): 117-9.