

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



др Бранимир Радмановић

УТИЦАЈ ПОЛИМОРФИЗМА И ИНДУКЦИЈЕ ГЕНА ЗА МЕТАБОЛИШУЋЕ
ЕНЗИМЕ НА КЛИНИЧКИ ОДГОВОР ПАЦИЈЕНАТА ЛЕЧЕНИХ
ОЛАНЗАПИНОМ

Докторска дисертација

Ментор: проф др Славица Ђукић Дејановић

Крагујевац 2017. година

САДРЖАЈ:

1 УВОД	6
1.1 Историјат и етиопатогенеза психоза и развоја антипсихотика	6
1.1.1 Епидемиологија.....	7
1.1.2 Етиопатогенеза.....	9
1.1.3 Историјат антипсихотика.....	13
1.2 Фармакологија оланзапина	17
1.2.1 Механизам дејства и индикације.....	17
1.2.2 Фармакокинетика.....	18
1.2.3 Фармакологија оланзапина у посебним популацијама.....	18
1.2.4 Нежељена дејства и мере опреза.....	19
1.2.5 Токсиколошки аспекти.....	22
1.2.6 Потенцијал за оланзапин да утиче на друге лекове.....	23
1.2.7 Метаболизам оланзапина.....	24
1.2.7.2 Коњугација, фаза II метаболизма.....	25
1.2.7.1 Улога цитохрома P-450.....	27
1.2.7.3 Ензими хемијских реакција оланзапина и његови метаболити.....	28
1.3 Фармакогенетика оланзапина	29
1.3.1 Утицај генетских варијација на N-глукуронидацију.....	29
1.3.2 Полиморфизам цитохрома P450 <i>CYP1A2</i>	29
1.3.3 Полиморфизам <i>FMO</i>	30
1.3.4 Полиморфизам цитохрома P450 <i>CYP2D6</i>	30
1.3.5 Генетски полиморфизам других ензима.....	30
1.4 Фактори који модификују одговор на оланзапин	31
1.4.1 Утицај на активност <i>CYP1A2</i> , <i>CYP2D6</i> и <i>UGT1A4</i> ензима.....	31
1.4.2 Лекови који смањују биоискористљивост.....	32
1.4.3 Психотропни лекови и општа активност ЦНС-а.....	32
1.4.4 Лекови и QTc интервал.....	33
1.4.5 Пушење цигарета и конзумирање кафе.....	33
2 ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ	34
3 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	35
3.1 Врста студије	35

3.2 Популација истраживања.....	35
3.3 Студијске варијабле.....	36
3.4 Фазе студијског протокола.....	37
3.5 Генотипизација.....	39
3.6 Скале за процену терапијског одговора.....	40
3.7 Етички и организациони аспекти.....	41
3.8 Снага студије и величина узорка.....	41
3.9 Статистичка обрада података.....	43
4. РЕЗУЛТАТИ.....	44
4.1. Социодемографске и клиничке карактеристике болесника студијске популације.....	45
4.2. Параметри ефикасности терапије оланзапином.....	48
4.2.1. Утицај социодемографских и клиничких карактеристика.....	48
4.2.1.1. Утицај пола.....	48
4.2.1.2. Утицај образовања.....	50
4.2.1.3. Утицај места становања.....	51
4.2.1.4. Утицај брачној статуса.....	52
4.2.1.5. Утицај породичног статуса.....	52
4.2.1.6. Утицај радног статуса.....	54
4.2.1.7. Утицај броја хоспитализација.....	54
4.2.1.8. Утицај животног доба, трајања болести, и доба у којој је постигнута дијагноза.....	55
4.2.2. Утицај примењене дозе оланзапина на терапијски одговор.....	58
4.2.3. Утицај егзогених индуктора из цигарета и кафе.....	59
4.2.3.1. Клинички одговор мерен CGI скалом.....	59
4.2.3.2. Клинички одговор мерен променом GAF и PANSS скорa.....	62
4.3. Нежељена дејства терапије оланзапином.....	65
4.3.1. Метаболичка нежељена дејства.....	65
4.3.2. Екстрапирамидална нежељена дејства.....	70
4.4. Генетски полиморфизам метаболишућих ензима.....	73

4.4.1. Учесталост генетског полиморфизма метаболишићих ензима.....	73
4.4.1.1. <i>UGT1A4</i>	73
4.4.1.2. <i>CYP1A2</i>	74
4.4.1.3. <i>FMO3</i>	76
4.4.2.4. <i>CYP2D6</i>	78
4.4.2. Утицај генетског полиморфизма метаболишућих ензима на терапијски одговор мерен променом PANSS скорa.....	79
4.4.2.1. <i>UGT1A4</i>	79
4.4.2.2. <i>CYP1A2</i>	79
4.4.2.3. <i>FMO3</i>	80
4.4.2.4. <i>CYP2D6</i>	81
4.4.3. Утицај генетског полиморфизма на терапијски одговор мерен променом GAF скорa.....	82
4.4.4. Утицај генетског полиморфизма на терапијски одговор мерен CGI-I скалом.....	82
4.4.5 Утицај генетског полиморфизма метаболишућих ензима на појаву нежељених дејстава.....	82
4.4.5.1 Метаболичка нежељена дејства.....	82
4.4.5.2. Екстрапирамидални нежељени догађаји.....	83
4.4.6. Анализа у подгрупи болесника који конзумирају оба индуктора.....	83
4.4.7. Анализа у подгрупама болесника са варијантним типовима метаболишућих ензима.....	83
4.4.7.1. <i>UGT1A4</i> *2 (rs6755571, 70C>A).....	84
4.4.7.2. <i>CYP1A2</i> *1F (rs762551, -163C>A).....	86
4.4.8. Утицај генотипа по моделу рецесивног и доминантног наслеђивања.....	89
4.5. Модел утицаја фактора на клинички одговор пацијената лечених оланзапином.....	90
5 ДИСКУСИЈА.....	91
5.1 Демографске и друге клиничке особине испитаника.....	91
5.2. Фактори који утичу на терапијски одговор оланзапина.....	94
5.3. Фактори који утичу на нежељена дејства оланзапина.....	98

5.4. Полиморфизам метаболитских ензима.....	101
5.4.1 Учесталост генетског полиморфизма метаболитских ензима.....	101
5.4.1.1. <i>UGT1A4</i>	101
5.4.1.2. <i>CYP1A2</i>	101
5.4.1.3. <i>FMO3</i>	102
5.4.1.4. <i>CYP2D6</i>	103
5.4.2.Полиморфизам метаболитских ензима и оланзапин.....	103
5.5. Ограничења студије, практични значај резултата и теме будућих истраживања.....	107
6. ЗАКЉУЧАК.....	110
7. ЛИТЕРАТУРА.....	112

1. УВОД

1.1 ИСТОРИЈАТ И ЕТИОПАТОГЕНЕЗА ПСИХОЗА И РАЗВОЈА АНТИПСИХОТИКА

Психотични поремећаји и шизофренија, за разлику од неких других менталних обољења који су у фокусу и стручне и научне јавности још од античких времена, као што су нпр. меланхолиа, манија или депресија, релативно су „новије“ болести. Први термин који је установљен да опише ове поремећаје а да се и данас може користити је „психоза“. Он је почео да се користи пре 170 година, а уведен је да одражава научне и друштвене контексте датог времена (Gaebel and Zielasek, 2015). Први пут је употребљен од стране аустријског лекара *Ernst von Feuchtersleben*, који је користио тај термин у уџбенику објављеном 1845. године (Griesinger, 1845). Овај термин је последица идеје тадашњег доба да ментални поремећаји представљају болести ума (нем. *Geisteskrankheiten or Seelenstörungen*) а за који *von Feuchtersleben* мисли да је сувише ограничавајући и да не рефлектује довољно хипотезу да је интеракција између „ума и мозга“ (енгл. *mind and brain*) заправо узрок менталних поремећаја. Термин „психоза“ убрзо врло често почињу да користе и други чиме започиње дуга и комплексна историја овог појма (Beer, 1995). У 19. веку француски психијатар Морел описује случајеве пацијената чије поремећаје назива „деменција прекокс“. У исто време, у Шкотској, Клаустон уводи први пут термин „младачко лудило“, у Немачкој Кахлбаум описује кататони синдром, а његов ученик хебефренију. Ипак, тек легендарни Емил Крепелин интегрише ове прилично разнолике клиничке слике у јединствен ноозолошки ентитет који назива *dementia praecox* (Beer, 1996).

Разлог за избор овог термина је његов закључак, након систематског проучавања великог броја случајева, да иако у различитим периодима болест има различите презентације напослетку резултира когнитивним и бихејвиоралним пропадањем (Morel and Stagnaro, 2003) (табела 1).

Табела 1. 9 клиничких форми Схизофреније представљене од стране Емила Крепелина

1. <i>Dementia praecox simplex</i> (Деменција прекокс-једноставна форма)
Осиромашење и разарање целог психичког живота до којег долази веома неприметно
2. <i>Heberphrenia</i> (Хебефренија)
Подмукла промена личности са плитким хировитим утицајем, бесмисленим и неповезаним понашањем, сиромаштвом мисли, повременим халуцинацијама и фрагментарним суманутостима, са напредовањем у дубоку деменцију.

3. Dementia praecox depressivum (Једноставна и суманута форма)
Почетно стање депресије праћено спорим и прогресивним когнитивним опадањем и напредовањем, са или без суманутих идеја типа хипохондрије или прогањања.
4. Dementia praecox simplex circular (Циркуларна форма)
Продромална депресија праћена постепеном појавом акустичних халуцинација, суманутих идеја, окарактерисана променама расположења и бесциљном импулсивношћу.
5. Dementia agitata (Агитирана деменција)
Акутни напад, збуњеност и егзалтација, мултимодалне халуцинације, фантастичне сумануте идеје
6. Dementia praecox periodica (Периодична деменција прекокс)
Понављане акутне, кратке епизоде конфузне агитације са ремисијом.
7. Catatonia (Кататонија)
Повезане епизоде чудне агитације са кататоним ступором доминирају у клиничкој слици овог облика, али кататоне појаве често се појављују и у иначе потпуно другачијим презентацијама деменције прекокс.
8. Dementia paranoid (Параноидна деменција)
Основни симптоми су сумануте идеје и халуцинације. Тежи облик посебно доводи до распада психичког живота, који посебно укључује емотивне и вољне поремећаје. Блажи облик карактерише веома спори развој параноичног или халуциногеног слабљења ума, које омогућава пацијенту да још дуго живи као наизглед здрав појединац.
9. Schizophrenia (Шизофазиа)
Случајеви који одговарају општем опису деменције прекокс, али који резултирају крајњим стањем необично упечатљивог поремећаја изражавања (говор), са релативно малим оштећењем преостале психичке активности.

Блојлер унапређује Крепелинов термин *dementia praecox* објашњењем да болест не мора ултимативно да доведе до пропадања личности и уводи тада нову кованицу *schizophrenia*. Такође износи став да се заправо не ради о једној болести у ужем смислу већ о „групи болести“ (Adityanjee et al., 1999). За време масовног прихватања и коришћења Крепелиновог концепта у Европи и Северној Америци, француски психијатри се дистанцирају од преовлађујућег тренда и, користећи префињену француску носографију, неафективне психотичне поремећаје деле на: а) акутни полиморфни суманути поремећај; б) хронични халуцинаторни поремећај и в) хроничну схизофренију (Pull et al., 1987). Варијације Крепелинових, Блојлерових и француских описа појмова настављају да се користе и почетком и средином 20. века све до увођења класификационих система ICD и DSM који постављају стандарде и критеријуме за дијагностиковање болести која је глобално прихваћена и позната као схизофренија.

1.1.1 Епидемиологија

Схизофренија је релативно честа болест. Она погађа апроксимативно око 1% светске популације у било ком времену. Узимајући у обзир ову чињеницу као и то да светска популација константно расте, укупан број оболелих такође стално расте пратећи овај тренд увећања популације (Auquier et al., 2006).

Како би сликовито приказао релативно високу преваленцу ове болести Либерман ЈА у својој *Essentials of Schizophrenia* је упоређује са преваленцом других релативно честих болести. Тако је број оболелих од схизофреније два пута већи од броја оболелих од Алцхајмерове деменције или пет пута већи од броја оболелих од мултипле скелрозе, шест пута од броја оболелих од инсулин зависног дијабетеса или чак шездесет пута већи од броја оболелих од мишићне дистрофије (Lieberman et al., 2012).

Теоретски болест може почети у било ком животном добу међутим почетак је најчешћи у периоду касне адолесценције или раног зрелог доба (средина 20-их до средине 30-их). И поред спорадичних другачијих објављених резултата истраживања, сматра се да су жене и мушкарци под подједнаким ризиком од појаве болести. Ипак запажа се да се болест код жена дијагностикује нешто касније. Ранији почетак болести такође значи и тежи и прогресивнији ток. Дијагностиковање болести у детињству, одиста ретко, суочава оболелог са дуготрајном борбом у остваривању развојних фаза потребних за адекватно функционисање у адултном периоду. Каснији почетак болести значи и постојање бар некаквог искуства и снаге које могу бити од велике користи у борби са болешћу (Kulkarni et al., 2007).

Утицај схизофреније је јак и дубок како на појединца тако и на његову породицу и друштво уопште. Економски утицај болести се приказује кроз директне и индирктне трошкове који надмашују значајно директне. У студији објављеној 2005. године израчунато је да су директни годишњи (2002.) трошкови схизофреније 27,7 милијарди долара (медикаменти, хоспитализације, медицинске услуге,...) док су индиректни износили 32,4 милијарде (смањена продуктивност, боловања, „трошење“ породице оболелог,...) (Wu et al., 2005). Способност за рад и да буде сама себи довољна за економско функционисање су међу најбитнијим аспектима у животу сваке особе. Способност за радом је значајно оштећена код пацијената оболелих од схизофреније. Ако се изузму посебни програми запошљавања угрожених група процена је да је мање од 20% оболелих од схизофреније запослено (Fitzgerald et al., 2007).

Значајно је напоменути да је очекивана дужина живота ових пацијената значајно краћа у односу на општу популацију. Студије из 2006. и 2007. године показују да је очекивана дужина живота пацијената са дијагностикованом шизофренијом 30 година краћа него код просечних особа. Водећи разлози оваквог скраћења су кардиолошке болести у оквиру општег лошег здравственог стања, неадекватно одржавање хигијене, лоше навике у исхрани, недовољно коришћење ресурса здравствене заштите, ризици које доноси пушење (Auquier et al., 2006; Saha et al. 2007). Наравно ризик од суицида је значајно већи у односу на општу популацију. У последње време посебан аспект се ставља на метаболичке компликације и гојазност које су последица примењене терапије а не саме болести (Bertelsen et al., 2007).

1.1.2 Етиопатогенеза

Упркос чињеници да су концепти етиопатогенезе шизофрених психоза током XX и почетком XXI века претрпели знатне ревизије, још увек постоји недоумица да ли шизофренија представља једно обољење или клинички синдром који обухвата групу различитих болести. Исто тако, и даље није у потпуности разјашњено да ли се ради о доминантно неуродегенеративном поремећају тј. патолошком процесу на претходно здравом мозганом ткиву или неуроразвојном поремећају одн. касној последици раних интраутериних оштећења (Park et al., 2017).

Главне хипотезе о етиологији шизофреније су промена генске експресије, неуроимунолошка теорија, хипотоксично оштећење мозга - пренатално и перинатално што се укључује у неуроразвојну теорију те разне хипотезе (оштећење ткива вирусима, микротрауме, неуро-васкуларна оштећења,...) које потврђују неуродегенеративну теорију настанка болести (Mak et al., 2017).

Чињеница је да данас са сигурношћу можемо рећи, да се шизофренија чешће јавља у крвних сродника, па то упућује на генетске факторе, но још увек недостају тачне спознаје о променама на геному, те да ли су укључени увек исти или различити гени. Но, они сигурно нису и једини разлог за настанак шизофреније. Зна се да код једнојајчаних близанаца, ако је један шизофрен, шанса да ће и други оболети од шизофреније је око 47%. Код двојајчаних близанаца шанса за шизофренију је према различитим студијама између 10 и 25 %. Када су оба родитеља шизофрени, 40% деце у просеку оболева од шизофреније. Постоје подаци, који упућују на заједнички генетски фактор шизофреније са биполарним поремећајем. И адопцијске студије говоре у

прилог генетских етиолошких фактора. Наиме, деца схизофреног родитеља усвојена непосредно по порођају од несхизофрених родитеља имају значајно вишу шансу за настанак болести него општа популација (Davis et al., 2016). Данас се сматра, да би значајну улогу у настанку схизофреније могли имати следећи гени: неурегулин (NRG1), дисбиндин (DTNBP1), G27, регулатор Г протеин-сигнала-4 (RGS4), оксидаза Д-амино киселине (DAAO), катехол-о-метил-трансфераза (COMT) и пролин дехидрогеназа (RGS4). Такође, доказ, да генетско оптерећење није једини узрок настанка схизофреније, је и чињеница да су студије показале да тек сваки трећи оболели мушкарац и само свака пета оболела жена имају потомство, а број оболелих у општој популацији је константно око 1% (Mostaid et al., 2017; Benkovits et al., 2016).

Пре двадесетак година јавио се већи број стручњака, који су заступали вирусну теорију схизофреније. То су тумачили на различите начине, најчешће вирусном инфекцијом током или непосредно после порођаја. Теорија која настанак схизофреније објашњава инфекцијом ретровирусом сматра да се ретровирус укомпонира у геном оболелог и тако узрокује његову промену што је одговорно за већу шансу настанка схизофреније. Постоји и хипотеза имунопатологије активираних вирусом, теорије о инфекцији спорим вирусом, који се активира у каснијој животној доби као и инфекција Инактивним вирусом. Претпоставља се и да инфекција вирусом може изазвати аутоимуноу реакцију унутар сопственог мозга због промене целуларне структуре деловањем вируса. Аутоимунa реакција манифестовала би се било уништењем неурона, било променом неуротрансмисије (Argeola et al 2016.). У прилог теорија настанка схизофреније вирусном инфекцијом подастиру њени заговорници епидемиолошке податке о већој учесталости схизофрених особа рођених у прва три месеца у години, тј. током зиме (Davies et al., 2003). Сматра се, да та теорија није утемељена и да тумачење веће учесталости рађања у прва три месеца треба тражити више у социо-културолошким и религијским факторима него инфекцијским.

Данас је оправдано сматрати, да је схизофренија неуроразвојни поремећај, али и неуродегенеративна болест. Неуродегенеративни процеси у схизофренији попут апоптозе, демијелинизације и глиозе потврђени су многим истраживањима (Rao et al., 2015). Неуроимидинг технике приказивања мозга, без изузетка у досадашњим резултатима, показују смањење можданог волумена и повећање вентрикула. Смањење броја неурона најзаступљеније је у субкортикалном делу можданог ткива за разлику од класичних неуродегенеративних поремећаја у којима се губитак неурона веже за кору мозга. Под појмом редукције кортикалног неуропила подразумева се подручје кортекса

који чине аксони, дендрити и синаптички завршеци. Највише је захваћен неуропил дорзолатералног префронталног кортекса. Током другог и трећег триместра трудноће може доћи до цитоархитектуралних абнормалности мозга које укључују смањену величину и густину неурона у темпоралном, префронталном и лимбичком кортексу. Као веза неуродегенеративне и неуроразвојне теорије схизофреније сматра се глутаминергичка активност јер глутамат има важну улогу у миграцији, преживљавању неурона и неуропластичност. У периоду адолесценције глутамат има улогу у пластичности и обрезивању неурона, а у старијој доби у процесу ексцитотоксичности и неуродегенерације (Skaper et al., 2014; Kochunov et al., 2014).

Предиспозиција за развој шизофреније може настати због урођених али и стечених оштећења у пренаталном и перинаталном развоју, а симптоми се појављују током адолесценције. Описом генетичке предиспозиције бавио се Мехл који је први описао појам схизотаксије. Према Фараоне и сарадницима схизотаксија се користи за опис групе карактеристичних промена које уочавамо код првих крвних рођака оболелих од шизофреније. Те промене укључују негативне симптоме, разне психофизиолошке абнормалности, затим неуроанатомске абнормалности, неуропсихолошке абнормалности и сметње психосоцијалног функционисања (Tsuang et al., 2001). Ако оштећења наступе током трудноће и порођаја, може доћи до појаве схизофреније и по први пут у породици. Наведена оштећења често су последица вирусне инфекције, те је откривена повезаност IgG антитела на поједине херпес вирусе и развоја психозе код деце. Повећане вредности серумског IgG и IgM код мајке могу бити повезане са развојем психозе код детета. Ако се говори о схизофренији као последици поремећаја у развоју мозга који се одиграва у две фазе, рана-интраутерина и касна-адолесцентна фаза, тада је реч о теорији двоструког ударца (енгл. two-hit hypothesis). Она објашњава да је на основу генетске или стечене вулнерабилности нарушена миграција неурона у мозгу фетуса у раној фази другог триместра трудноће. Тако долази до оштећења у мозгу која се приказују као повећања латералних комора, редукције сиве материје и повезујућих ткива, појачане микроглијалне активности и неуротрансмиторског дисбаланса. Ове промене на макро и микро нивоу узрокују сметње у психомоторном развоју, развоју говора, комуникацији са околином и стицању социјалних вештина. У адолесценцији различити социјални стресори могу преципитирати настанак продромалних симптома из којих се може развити схизофренија (Pino et al., 2014; Schmidt and Mirnics 2015).

Поред наведених, најважнији фактори ризика (чиниоци епидемиолошки повезани са повећаном учесталošћу поремећаја) који се доводе у везу са настанком схизофрених психоза су:

Психотраума, односно утицај трауматизирајућих догађаја у раном детињству: Када говоримо о дејству психолошких чиниоца, важно је истаћи да савремена истраживања неоспорно доказују да тзв. двоструко-слепе поруке родитеља или, актуелним језиком говорећи, индекс емоционалне експресије, могу бити фактор егзацербације у фазама акутне и хроничне болести, али не и етиолошки фактор настанка схизофреније. Сходно томе, важно је породицу растеретити овог осећаја кривице и спречити да застарела психоаналитичка литература додатно отежава околности третмана овог, и иначе тешког стања (Mayo et al 2017).

Одрастање у граду: Овај ризични фактор се указао у студијама које су поредиле учесталост психотичних поремећаја код градског становништва у односу на сеоско (Peen et al., 2010).

Канабис: Веза између злоупотребе психоактивних супстанци које садрже канабис и схизофреније се већ дуже време спомиње у стручној литератури и доминантно се базира на епидемиолошкој анализи поређења учесталости злоупотребе канабиса у групи схизофрених пацијената са контролним групама опште популације без психотичних епизода, наравно без спроведеног проспективног рандомизираниог контролисаног истраживања (с обзиром на легални статус који има канабис). Иако свакодневна клиничка пракса показује да канабис може довести до акутних транзиторних психотичних стања, етиолошка веза са схизофренијом се може објаснити и у обрнутом смеру, односно, можемо тврдити да злоупотреба канабиса представља последицу а не узрок схизофрених психоза. У прилог овој чињеници дефинитивно говоре подаци из Велике Британије да се током задњих деценија број особа који злоупотребљавају канабис вишеструко повећао (у односу на ране 50-те године ХХ века), док је укупан број пацијената са схизофреним психозама прогредијентно мањи (Veling et al., 2008).

Миграција: У земљама ЕУ, схизофренија се чешће јавља у мигрантској популацији у односу на домицилно становништво, при чему ризик се увећава у другој у односу на прву генерацију имиграната (Selten et al., 2008).

Старост оца: Студије показују да је код схизофрених пацијената, биолошка старост оца у тренутку рађања детета нешто већа у односу на здраву популацију (Fond et al., 2017).

1.1.3 Историјат антипсихотика

Препознавањем и описивањем болести почиње потреба за проналаском адекватног и ефикасног начина за лечење. Након периода коришћења нефармаколошких метода (физичка фиксација, тапацiranje себе, „лудачке кошуље“, купање у хладној води, „излажење душе на памук“ и др.) и периода примене анксиолитика као јединих доступних лекова, средином 20. века и проналаском хлорпромазина почиње хумана ера лечења психоза, ера психофармакошке терапије.

Хлорпромазин је синтетизовано *Paul Charpentier* 11. децембра 1951. године, у лабораторијама *Rhône-Poulenc*, француске фармацеутске компаније, а припремљен за клиничка испитивања у мају 1952. године као могући потенцијатор опште анестезије (*Charpentier et al.*, 1952).

Потенцијал за употребу хлорпромазина у психијатрији први пут је препознао Хенри Лаборит (1952), хирург и физиолог у француској војсци, у току свог истраживања вештачке хибернације у превенцији хируршког шока. Он је закључио да хлорпромазин, у дози од 50 до 100 mg датих интравенозно, производи незаинтересованост без губитка свести или са само благом тенденцијом за спавањем. Његов први рад у вези хлорпромазина је објављен у 13. издању *La Presse Médicale*, фебруара 1952. године са насловом „Нови вегетативни (аутономни) стабилизатор“ (*Laborit et al.*, 1952).

Пошто је у Француској за контролу агитације доминантно коришћено хлађење водом (*Burger* 1976), Лаборит је успео да убеди *Hamona*, *Parairea* и *Velluza* са неуропсихијатријског одсека *Val de Grâce*, војне болнице у Паризу, да покушају са применом хлорпромазина у лечењу једног од својих пацијената (*Caldwell* 1970). *Jacques Lh*, 24-годишњи озбиљно узнемирен психотични мушкарац био је први психијатријски болесник којем је администриран антипсихотик. Њему је апликовано 50 mg лека, интравенозно, у 10 часова ујутру, 19. јануара 1952. године. Седативни ефекат хлорпромазина је наступио врло брзо али с обзиром да је трајао само неколико сати било је потребно неколико третмана пре него што се агитација пацијента ставила под контролу. Поновљено давање лека изазвало је венску иритацију и перивенозну инфилтрацију те је у неколико наврата лек замењен барбитуратима и електрошоковима, наизменично. Ипак, после 20 дана лечења, са укупно 855 mg хлорпромазина, пацијент је био спреман „да настави нормалан живот“. О ефектима хлорпромазина на пацијенту *Jacques Lh*. реферисао је пуковник *Paraire* 22. фебруара 1952. године, на састанку

Société Médico-Psychologique у Паризу. На основу ове презентације, објављен је први рад о примени хлорпромазина у психијатрији у марту 1952. године у *Annales Médico-psychologiques*, званичном часопису Société Médico-Psychologique (Hamon et al 1952). Одмах након тога почиње клиничко испитивање хлорпромазина у болници Saint-Anne. Започињу га Pierre Deniker и Jean Delay 24. марта 1952. године (Caldwell 1970). Код већине пацијената хлорпромазин у дневној дози од само 75 mg је био довољан за контролу понашања. Први резултати из Саинт-Анне представљени су 25. маја 1952. године, на састанку друштва Société Médico-Psychologique. (Delay et al., 1952). Шест публикација које Delay и Deniker објављују током шест месеци који су уследили (Delay and Deniker 1952a,b,c), стварају услове за увођење терапије хлорпромазином у психијатрији (Olie 2004). Током 1952. године објављени су још резултати о ефектима хлорпромазина у лечењу пацијената у другим клиникама у Француској, у Падови (Италија) и Бечу (Аустрија).

Новембра 1952. године хлорпромазин постаје доступан путем прописаних рецепата у Француској, под заштићеним именом Ларгактил, односно, „*велики у акцији*“ (Caldwell 1970). Име је изабрано да одражава разноликост фармаколошких ефеката и потенцијалне клиничке индикације лека (Thuillier 1999). Након тога, у кратком периоду од три године, од 1953. до 1955. године, употреба хлорпромазина у психијатрији се проширила широм света. До краја 1955. објављени су резултати о ефектима примене хлорпромазина у третману психијатријских пацијената из Швајцарске, Енглеске, Канаде, Немачке, Мађарске, Латинске Америке, САД, Аустралије, и СССР. Heinz Lehmann, немачки психијатар рођен у Канади, је својим радом, објављеном у *Archives of Neurology and Psychiatry* (САД), имао велики утицај на увођењу хлорпромазина у Северној Америци (Lehmann 1954).

Све већа употреба антипсихотика је довела до одржавања првог Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) у Риму, Италија, 1958. године. Hanns Hirpius је тада наглашавањем да клиничка употреба ових лекова треба да се заснива на односу између њихове терапијске ефикасности и соматских нежељених ефеката без превелике потребе теоретског предразумевања, отворио пут за развој антипсихотика од хлорпромазина до клозапина (Hirpius 2004). Упоредо, са развојем клозапина, дошло је до промена у сагледавању и разумевању природе неуросинаптичке трансмисије са чисто електричног на биохемијски-посредован догађај. До краја 1950-их, шест неуротрансмitera су идентификовани у централном нервном систему: ацетилхолин, допамин, γ -аминобутерна киселина, норадреналин, серотонин и

супстанца P (Van 2001). Доказивање биохемијске основе синапси, заједно са увођењем спектрофотофлуориметрије, инструмента који је омогућио хемијске анализе једињења која се јављају у малим количинама у мозгу, као што су моноамини и њихови метаболити, покреће развој неуропсихофармакологије средином 1950-их (Carlsson 2004). Било је високих очекивања да ће клозапин у комбинацији са спектрофотофлуориметријом отворити краљевски пут до разумевања патофизиологије схизофреније. Такође се појавила нада да ће повратне информације од клиничких психофармаколога до неурофармаколога, помоћи да се развије клинички селективнија и према томе ефикаснија фармаколошка терапија.

Године 1955., Laszlo Gyermek, мађарски фармаколог, је први известио о моћним антисеротонинским ефектима клозапина. Годину дана касније показао је везу између седативних и антисеротонинских ефеката фенотиазина (Gyermek 1956). Средином 1960-их Carlsson и Lindqvist (1963) су утврдили да примена клозапина и халоперидола, првог бутирофенонског неуролептика, стимулише обрт катехоламина у мозгу мишева. Они приписују ове ефекте компензаторном повећању тирозин хидрокилазе и постављају хипотезу да ови лекови лекови блокирају катехоламинске рецепторе. Arvid Carlsson-ова претпоставка могућег односа између блокаде допаминских рецептора и антипсихотичних ефеката померила је интересовање са антисеротонинских на антидопаминске ефекте и довело до извођења низа даљих истраживања (Carlsson 2004).

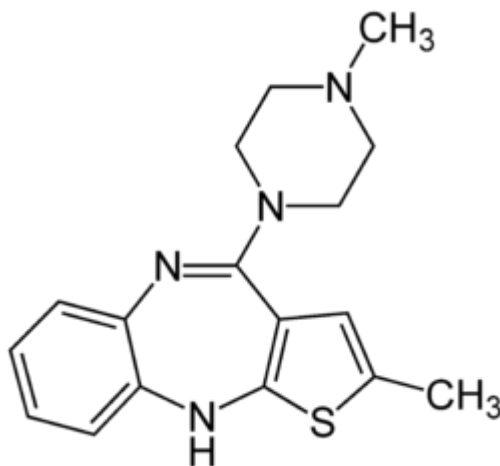
Увођење и употреба клозапина усмерила је пажњу на хетерогеност схизофреније, посебно у смислу одговора на терапију. Да ли је разлика у одговору на третман последица индивидуалних идиосинкразија у реаговању на неуролептик или због биолошких разлика различитих облика болести? До краја 1960-их било је јасно да игнорисање хетерогености схизофреније лишава неурофармакологију потребних повратних информација за развој клинички селективнијих и на тај начин ефикаснијих психофармака. Осим тога, до средине 1980-их, било је довољно доказа да се закључи да је решавање хетерогености схизофреније битан предуслов за напредак у разумевању биологије различитих болести удружених заједно у дијагностички концепт схизофреније (Van 1990).

Лечење схизофрених пацијента, као и пацијената са дијагнозом менталног поремећаја психотичног спектра, измењено је последњих деценија, углавном захваљујући појави нове групе лекова названих атипични, новији или антипсихотици друге генерације. Класични (типични) антипсихотици су имали широку клиничку употребу али неки пацијенти и даље нису реаговали на терапију, посебно они са

негативним и когнитивним симптома. Исто тако, ови лекови често изазивају озбиљне поремећаје моторике. Клозапин, атипичан антипсихотик, који је у почетку, изгледао да исправља многе од ових недостатака, имао је значајну инциденцију потенцијално фаталне агранулоцитозе. У складу са тим, јавила се потреба да се развије нова генерација антипсихотика који су и ефикаснији и безбеднији. Стратегија је била да се створи једињење које нема само антипсихотичну ефикасност већ и да има вишеструки фармаколошки рецепторски профил, слично клозапину а без озбиљних нежељених ефеката. У том циљу, Eli Lilly and Co развија оланзапин (Moore et al.,1992).

1.2 ФАРМАКОЛОГИЈА ОЛАНЗАПИНА

Хемијски оланзапин је, 5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-тиа-2,9-дiazатрицикло [8.4.0.03,7] тетрадека-1(14),3(7),5,8,10,12-хексан и припада групи оксазепина са тиенобензодиазепинском основном структуром. Хемијска формула оланзапина је $C_{17}H_{20}N_4S$ а молекулска маса 718.83 (слика 1).



Слика 1. Хемијска структура оланзапина

1.2.1 Механизам дејства и индикације

Оланзапин показује афинитет према серотонинским 5HT_{2A/2C}, 5HT₃ и 5HT₆ рецепторима, допаминским D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ рецепторима, холинергичким мускаринским рецепторима M₁–M₅, α₁ адренергичким рецепторима и хистаминским H₁ рецепторима. Посебан афинитет испољава за 5HT₂ рецепторе и селективно инхибира импулсе мезолимбичних (A10) допаминергичних неурона, док на стријатусне (A9) путеве, који учествују у моторици, делује сасвим слабо.

In vitro студије су показале да оланзапин има интеракцију са кључним рецепторима од интереса у лечењу шизофреније. Оланзапин има мали или никакав ефекат на друге рецепторе, ензиме или кључне протеине у неуроналној функцији. Оланзапин има профил рецептора која је сличан оном који има клозапин: релативно је неселективан на подтипovima допаминских рецептора и показује већу селективност за мезолимбичке и месокортикалне у односу на стратиатумске допаминске путеве. Након низа почетних студија дошло се до закључка да је рецепторски и функционални профил оланзапина (Crow 1980) сличан оном клозапиновом, (Ellenbroek 1993) што индикује да

је оланзапин атипични антипсихотик (Meltzer 1992) који је конзистентан у својој клиничкој ефикасности. Оланзапин је индикован за лечење схизофреније, умерених до тешких маничних епизода и за превенцију повратних симптома биполарног поремећаја. Антипсихотични ефекат оланзапина показан је у дозама од 5-20 mg/дан.

1.2.2 Фармакокинетика

Оланзапин се добро ресорбује после оралне и достиже максималне концентрације у плазми у року 5 до 8 сати. Храна не утиче на ресорпцију лека а апсолутна биорасположивост при оралној примени у односу на биорасположивост при интравенској примени није још одређена. У плазми се приближно око 93% оланзапина везује за протеине, у опсегу концентрације од око 7 до око 1.000 ng/ml. Оланзапин се претежно везује за албумин и α 1-кисели-гликопротеин.

Укупно око 57% оланзапина излучује се мокраћом, углавном у виду метаболита. Око 87% дозе је излучено у урину и фецесу, у оквиру 7 дана. Фармакокинетичку оланзапина карактерише релативно дуг полуживот (27-31h) и велики волумен дистрибуције (22 l/kg) (Kane 1992).

Оланзапин подлеже екстензивној биотрансформацији у процесима I и II фазе, при чему су примарни метаболички путеви директна глукуронидација и, потом, оксидација посредована P450 цитохромом. Ближи детаљи о метабилизму оланзапина су дати у даљем тексту.

1.2.3 Фармакологија оланзапина у посебним популацијама

Плазматски клиренс оланзапина је нижи код старијих особа него код млађих болесника. У погледу полних разлика зна се да је просечно полувреме елиминације код жена било је нешто дуже него код мушкараца (36,7h према 32,3h), док је просечни плазматски клиренс оланзапина био мањи (18,9 l/h према 27,3 l/h). Међутим, разлике у вредностима клиренса оланзапина услед утицаја старости и пола али су у поређењу са општим индивидуалним разликама клиренса међу појединцима. Слично томе, у студијама са белцима, јапанцима и кинезима, за ове три популације није било разлика у фармакокинетичким параметрима (Daniel 2000).

Фармакокинетика оланзапина је слична код адолесцената као и код одраслих, мада је примећено да је просечна изложеност оланзапину била је приближно 27% већа.

Ова чињеница би могла да се објасни демографским разликама између адолесцената и одраслих које укључују нижу просечну телесну тежину и мању учесталост пушења код адолесцената. За перорално узет оланзапин просечно полувреме елиминације код здравих старијих особа (65 година и старије) дуже је него код млађих особа (51,8 сати наспрам 33,8 сати), а просечни плазматски клиренс оланзапина је мањи (17,5 l/h наспрам 18,2 l/h). Нижа почетна доза (5 mg/дан) код старијих особа није рутински индикована, али је треба узети у обзир за пацијенте од 65 година и старије, када клинички фактори то допуштају (Bishara et al 2013).

Искуство са адолесцентима у клиничким студијама са оланзапином (старости од 13 до 17 година) ограничено је подацима о краткотрајној ефикасности код схизофреније (6 недеља) и маније повезане са биполарним и поремећајем (3 недеље). У овој популацији коришћене су дозе оланзапина, које су почињале од 2,5 и достигале до 20 mg дневно. Током терапије оланзапином, адолесценти су добијали много више на телесној тежини у поређењу са одраслима, са већим променама у укупном холестеролу, LDL холестеролу, триглицеридима и пролактину. Подаци о нежељеним дејствима после дуготрајне примене су врло ретки (Cassia 2013).

Болесници са бубрежном и јетреном инсуфицијенцијом најчешће не захтевају корекцију уобичајених доза оланзапина. Код пацијената са отказивањем бубрега (клиренс креатинина <10 ml/min), за разлику од здравих особа, није било значајних разлика у просечном полувремену елиминације (37,7 према 32,4 h) или у клиренсу (21,2 према 25,0 l/h). Код оваквих пацијената може да се размотри нижа почетна доза (5 mg/дан). У случајевима умерене инсуфицијенције јетре (цироза, mg/дан класа А или В), почетна доза треба да буде 5 mg и треба обазриво да се повећава (Keck and McElroy 2002; Fulton and Goa 1997).

1.2.4 Нежељена дејства и мере опреза

Током терапије потенцијално значајна нежељена дејства оланзапина обухватају ефекте на централни нервни систем (антихолинергичко дејство, специфичности дејстава код болесника са психозом повезаних са деменцијом и/или поремећајима у понашању), моторику (паркинсонизам, тардивна дискинезија, малигни неуролептички синдром, конвулзије), метаболичке параметре (хипергликемија, дијабетес, промене липида, функција јетре), крвну слику (неутропенија) и кардиваскуларни систем

(постурална хипотензија, тромбоемболија, продужетак QT интервала, изненадна срчана смрт) (Bhana N et al., 2001; Tandon et al., 1999).

Оланзапин у *in vitro* условима испољава антихолинергично дејство али изгледа да то није од већег клиничког значаја јер је учесталост нежељених догађаја из ове групе током клиничких истраживања била мала. Међутим, треба бити обазрив када се оланзапин прописује пацијентима са хипертрофијом простате или паралитичким илеусом и сличним стањима (Meltzer and Fibiger 1996; McCormack and Wiseman 2010).

Примена оланзапина код особа са симптомима деменције и поремећајима понашања захтева одређени опрез. Резултати из појединих плацебо контролисаних клиничких студија код старијих болесника са оваквом симптоматологијом су првобитно сугерисали да употреба оланзапина у овој популацији доводи до већег ризика за појаву смртних случајева. Предиспонирајући чионици су били старост преко 65 година, дисфагија, седација, слаба исхрана и дехидрираност, стања на плућима (нпр. пнеумонија са или без аспирације) или пратећа примена бензодиазепина. Ипак, познато је да је у овој популацији су врло раширена кардиоваскуларна обољења, која сама по себи доводе до бројних нежељених цереброваскуларних догађаја. Такође, у поређењу са другим антипсихотицима, укључујући и лекове из групе конвенционалних неуролептика, степен овог ризика је приближно поједнак. Национални водич за Алцхајмерову болест препоручује примену, између осталих и оланзапина у случајевима када је неопходно да се контролишу бихејвиорални и психолошки симптоми деменције (APA Work Group guidelines 2007).

Уопште узев, потенцијал оланзапина за изазивање екстрапирамедалних и других поремећаја моторике је знатно мањи него код типичних антипсихотика али, имајући у виду његов рецепторски профил и клиничке ефекте, такав ризик није потпуно искључен. Оланзапин не би требало да се рутински користи за лечење психоза изазваних применом агониста допамина код пацијената са Паркинсоновом болешћу, због најмање следећег: погоршања симптома паркинсонизма, појава халуцинација и изостанка клиничке ефикасности (Peralta and Cuesta 2010; Rummel-Kluge et al 2012).

Учесталост тардивне дискинезије у првим месецима терапије оланзапином није велика али расте са хроничном изложеношћу. Ако се знаци или симптоми тардивне дискинезије појаве код пацијента на терапији оланзапином, треба размислити о смањењу дозе при чему треба имати на уму да се ови симптоми могу привремено појачати или чак да се наново појаве после прекида лечења. Потенцијални ризик за појаву малигног неуролептичног синдрома током примене оланзапина постоји, али су

такви извештаји ретки. У случају сумње на овај животно угрожавајући синдром (хиперпирексија, укоченост мишића, промењено ментално стање и нестабилност аутономног нервног система нпр. нередован пулс, промењен крвни притисак, тахикардија, дијафореза и срчана дисритмија, повишена креатин фосфокиназа, миоглобинурија, рабдомиолиза и акутно попуштање бубрега) све антипсихотичке лекове, укључујући и оланзапин, треба одмах укинути. Оланзапин, слично већини других антипсихотика, може да смањи конвузивни праг због чега га треба обазриво давати пацијентима који су у прошлости имали конвулзије (Rummel-Kluge et al 2012).

Најзначајнија нежељена дејства оланзапина обухватају метаболичке поремећаје. Оланзапин и клозапин, у односу на друге антипсихотике, имају највећи потенцијал за пораст телесне тежине и друга метаболичка нежељена дејства (Conley and Meltzer 2000). Код неких болесника који примају оланзапин може да се јави дислипидемија, хипергликемија, развије или погорша дијабетес. У литератури су описани случајеви кетоацидозе или коме, уз неколико фаталних исхода. Током терапије, саветује се одговарајуће клиничко праћење које укључује периодично мерење концентрације глукозе у крви (12 недеља након започињања терапије, а затим једном годишње), откривање знакова и симптома хипергликемије (нпр. полидипсија, полиурија, полифагија и слабост), контролу телесне тежине (нпр. 4, 8 и 12 недеља након започињања терапије, а затим квартално) и редовно мерење вредности липида у крви (Thummel et al., 2000; Hermes et al 2011; Maric et al., 2008).

Оланзапин не припада групи хепатотоксичних или мијелотоксичних лекова. Уобичајено се запажа транзиторни асимптоматски пораст нивоа трансаминаза јетре ALT и AST, поготову у почетку терапије. Код болесника који већ имају ограничену резервну функцију јетре, примају друге, потенцијално хепатотоксичне лековима или код који се јаве знаке и симптоме оштећења јетре треба бити обазрив а по потреби и обуставити лек. Хематолошка нежељена дејства оланзапина су ретка. Приликом терапије оланзапином треба бити опрезан код пацијената са леукопенијом или додатним факторима ризика (истовремена примена мијелотоксичних лекова, постојеће оштећење костне сржи и друге хематолошке болести) (Beasley et al., 1997; Frampton 2010).

Оланзапин блокира адренергичке алфа-1 рецепторе па код појединих болесника може, мада ретко, да се јави постурална хипотензија, посебно код старијих од 65 година (Daniel 2000). Болесници са схизофренијом често имају факторе ризика за појаву венске тромбоемболије (нпр. имобилизација пацијената) због чега узрочно-последична веза

између повремене појаве венске тромбоемболије и терапије оланзапином није утврђена. Оланзапин може да продужи QTc интервал али се клинички значајни догађаји повезани са овим поремећајем не јављају често (Woloszyn et al., 2016). Међутим, као и са другим антипсихотицима, потребан је опрез код истовремене примене лекове за које се зна да утичу на QTc интервал, код старијих особа, боленика са урођеним синдромом продуженог QT интервала, конгестивном срчаном слабошћу, хипертрофијом срца, хипокалијемijом или хипомагнезијемijом. Постмаркетиншке и друге опсервационе студије су сугерисале да постоји извештан ризик од изненадне срчане смрти код пацијената лечених оланзапином, али је тај ризик упоредив са ризиком који присутан код терапије другим атипичним антипсихотицима (Farah 2005; Jensen et al 2015; Olsen et al., 2016).

У целини узев, веома честа нежељена дејства оланзапина (учесталост већа од 10% болесника) су повећање телесне тежине, поспаност и повећана концентрација пролактина у плазми. Честа нежељена дејства (1-10%) су: еозинофилија, хиперхолестеролемија, хипергликемија, хипертриглицеридемија, глукозурија, повећан апетит, вртоглавица, акатизија, паркинсонизам, дискинезија, ортостатска хипотензија, блага и пролазна антихолинергична дејства (нпр. опстипација, сува уста, пролазни асимптоматски пораст активности трансминаза (ALT, AST), осип, астенија, замор и едем. Друга нежељена дејства оланзапина су повремена или се јављају са недовољно познатом учесталосћу. Оланзапин нема адиктивни потенцијал тако када се терапија оланзапином нагло прекида акутни симптоми као што су знојење, несаница, тремор, анксиозност, мучнина или повраћање се очекују само само у веома малом броју случајева, код мање од 0,01% таквих болесника (Petersen et al., 2014).

Контраиндикације за примену оланзапина су преосетљивост на активну супстанцу или на било коју помоћну супстанцу као и глауком са уским углом (Fulton and Goa 1997).

1.2.5 Токсиколошки аспекти

Токсичне дозе оланзапина у акутној примени доводе до симптома који су карактеристички за неуролептичке супстанце: смањена активност, кома, тремор, клоничне конвулзије, саливација и смањен пораст тежине. Степен токсичности у преклиничким истраживањима је зависио од врсте експерименталних животиња. Средње леталне дозе код мишева су биле око 210 mg/kg, код пацова 175 mg/kg (за

пацове) док су пси и мајмуни подносили појединачне оралне дозе до 100 mg/kg без угинућа. Клинички знаци актуне токсичности су били седација, атаксија, тремор, убрзано откуцавање срца, отежано дисање, миоза и анорексија а највеће подношљиве дозе су изазивале стање полусвести (Shah et al., 2016).

Дуготрајна примена токсичних доза код експерименталних животиња је доводила до депресије централног нервног система, антихолинергичних ефекат и периферних хематолошких поремећаја. На депресорни ефекта оланзапина временом се развија толеранција, док су други забележени значајнији токсични ефекти били и: смањење раста, реверзибилни повишени нивои пролактина са последичним променама гениталних органа (смањена тежина оваријума и материце, морфолошке промене на епителу вагине и на млечним жлездама), дозно зависна леукопенија и спорадично, реверзибилна неутропенија, тромбоцитопенија или анемија (Stanisavljevic et al., 2017).

У претклиничким истраживањима оланзапин није испољио тератогена, мутагена нити канцерогена дејства. С друге стране, забележени су неки ефекти који су од значаја за репродуктивно понашање попут седације која је утицала на перформансе мужјака при парењу, промене еструсног циклуса као и нешто спорији развој фетуса и транзиторни пад нивоа активности младунаца чије су мајке добијале оланзапин (Wlodarczyk et al., 2015).

У целини узев, токсичност оланзапине за људе је мала, с обзиром да су дозе које су у претклиничким студијама доводиле до токсичних ефеката биле вишеструко веће од доза препоручених за клиничку примену (Petersen et al., 2014).

1.2.6 Потенцијал за оланзапин да утиче на друге лекове

Оланзапин може да антагонизују ефекте директних и индиректних агониста допамина. С друге стране, оланзапин не инхибира главне CYP450 изоензиме *in vitro* (нпр. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Тако, у студијама *in vitro* оланзапин није утицао на метаболизам трицикличних антидепресива (који се углавном метаболишу путем CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофилина (CYP1A2), или диазепама (CYP3A4 и 2C19) (Spina et al., 2007). Оланзапин није имао никакву интеракцију у комбинованој терапији са литијумом или бипериденом. Терапеутски мониторинг концентрациј валпроата у плазми није указао на то да је било потребно прилагођавање његове дозе током истовремене употребе и оланзапина (Armstrong et al., 2003.).

1.2.7 Метаболизам оланзапина

Метаболизам оланзапина се одвија према оптим принципима биотрансформације лекова и других ксенобиотика. Хемијске реакције које учествују у метаболисању лекова су: оксидација, редукција, хидролиза, хидратација, коњугација, кондензација или изомеризација. Последице промене хемијске структуре лека су повећање растворљивости метаболита у води и, последично, опсежнија елиминација урином. Ензими укључени у метаболизам присутни су у многим ткивима али генерално су концентрисанији у јетри (Kassahun 1997). Метаболизам лекова се углавном одвија у 2 фазе. Фаза I укључује реакције формирања нове односно модификоване функционалне групе или цепање једињења (оксидација, редукција, хидролиза). Фаза II укључује реакцију коњугације матичног лека, а чешће метаболита, са ендогеним супстанцама (нпр. глукуронска киселина, сулфат, глицин и др.). Метаболити формиран у реакцијама друге фазе су поларнији и стога се лакше излучује преко бубрега (у урину) и јетре (у жучи) од оних формираних у реакцијама фазе I. Метаболички путеви лекова су комплексни јер поједини лекови пролазе само кроз фазу I или II метаболизма, тако да број фаза више одражава функционалану а не секвенцијалну класификацију (Green and Terphly 1998).

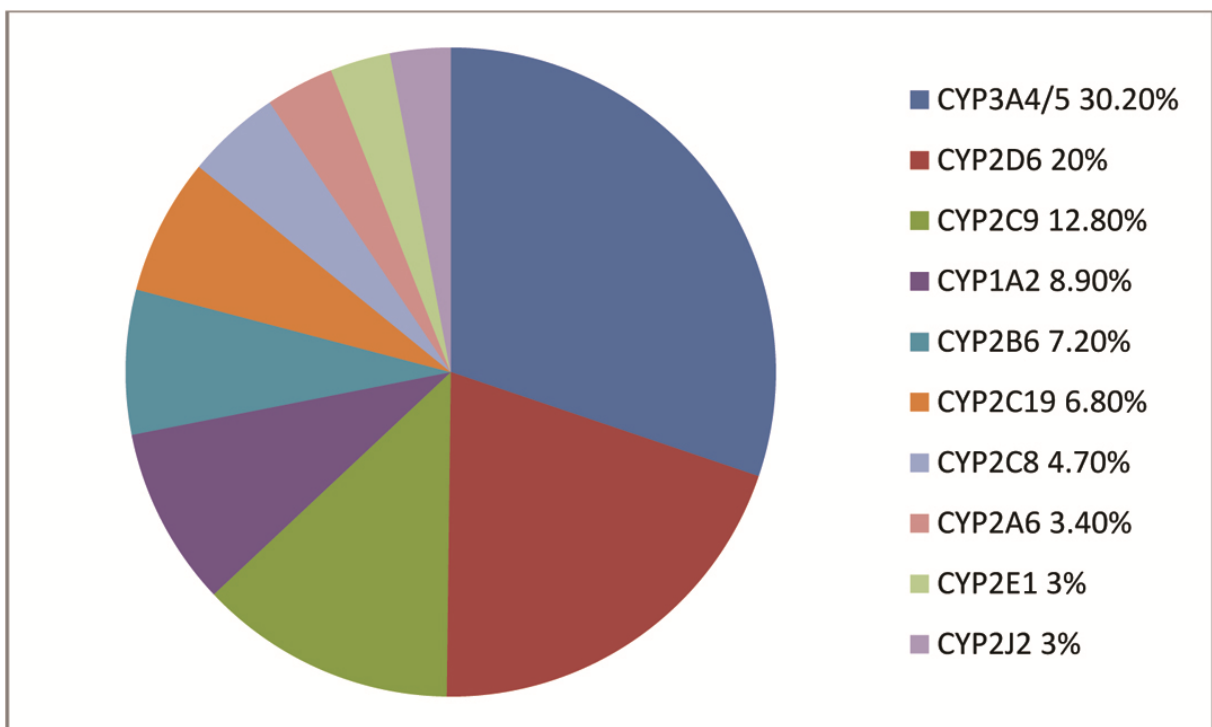
Капацитет метаболизма, за скоро све лекове, у било ком делу метаболичког пута има своју горњу границу (максимални капацитет). Међутим, терапијске концентрације највећег броја лекова су ниске, знатно ниже од укупног капацитета ензима за супстрат. У таквим случајевима, лекови се елиминишу кинетиком првог ред елиминације када се код повећања концентрације лека његова елиминација пропорционало убрзава. Тек у највишим концентрацијама долази до сатурације ензима лекоа, тако да елиминација постаје константна – нултог реда. У терапијским дозама, оланзапин подлеже елиминацији првог реда (линеарна фармакокинетика).

1.2.7.1 Улога цитохрома P-450

Најважнији ензимски систем фазе I метаболизма је цитохром P-450 (CYP450) комплекс. Он се састоји из три сегмента, самог цитохром P450 ензима, цитохром P450 редуктазе и фосфолипида, који учествују у оксидо-редукционим реакцијама. Кофактори у овим процесима су NADPH (никотинамид аденин динуклеотид фосфат) и флавопротеини (флавин аденин динуклеотид-FAD и флавин аденин динуклеотид

монофосфат-FMN) који учествују у преносу електрона. Циклус почиње везивањем лека за цитохром P450 а завршава се изменом његове хемијске структуре, у зависности од типа дате оксидо-редукционе реакције (Moore et al., 2014).

Фамилија цитохром P450 ензима код данашњих живих бића се састоји од више од 250 сродних протеина, а само код људи они су детерминисани са најмање преко 50 различитих гена. Назив цитохром P450 потиче од чињенице да је пиком спектралне апсорпције ензима на 450 nm таласне дужине. Модерни класификациони систем цитохроме сврстава у фамилије обележене арапским бројевима код које сродни ензими имају $\geq 40\%$ хомологије секвенце аминокиселина и подфамилије, обележене абecedним редом код којих сродни ензими имају $\geq 55\%$ хомологије секвенце аминокиселина. Последњи, арапски број у овој класификацији, означава појединачни ензим. Водећи механизам елиминације најпрописиванијих лекова јесте метаболизација, а у око три четвртине хемијских реакција учествују цитохроми P450. Од њих, водећу улогу имају: *CYP3A* (близу половине свих таквих лекова), *CYP2C9* (око једне осмине), *CYP2C19*, *CYP2D6* и *CYP1A* (око једне десетине) и у малој мери *CYP2B6* и *CYP2E1*. Сложеност метаболизма лекова увећава чињеница да исти лек може бити супстрат за више различитих цитохрома (Sutrisna 2016) (слика 2).



Слика 2. Заступљеност одређених цитохрома P 450 у метаболизму лекова

Метаболизам оланзапина се одвија уз водеће учешће два ензима, *CYP1A2* и *CYP2D6*. Познато је да активност *CYP450* ензима може бити измењена под утицајем многих лекова и супстанци из животне средине што резултира потенцијално значајним интеракцијама у којима један лек може да појача токсичност (инхибиција цитохрома) или да смањи терапеутски ефекат другог лека (индукција цитохрома) (Kroon 2007; Murray 2006). Цитохроми, њихови супстрати, инхибитори и индуктори два цитохрома који учествују у метаболизму оланзапина су дати у табели 2.

Табела 2. Најчешћи инхибитори и индуктори *CYP450*

Супстанце које улазе у интеракцију са <i>CYP450</i>			
Ензим	Супстрат	Инхибитори	Индуктори
<i>CYP1A2</i>	Кофеин Кларитромицин Естрадиол Халоперидол Лидокаин Метадон Оланзапин Пропранолол Ритонавир Тацрине Теофилин Трициклични антидепресиви Верапамил (P) -Варфарин	Амиодарон Циметидин Ципрофлоксацин Еритромицин Флувоксамин Тиклопидин	Говедина печена на ђумуру Пушење цигарета Кафа Омепразол Фенобарбитон Фентеин Рифампин
<i>CYP2D6</i>	Бета блокери Кодеин Декстрометорфан Халоперидол ЛидокаинМексилетин Морфијум Оланзапин Омепразол Фенотиазини Кунидин Рисперидон SSRI антидепресиви Тамоксифен Тестостерон Грамадол Тразодон Трициклични антидепресиви Венлафаксин	Амиодарон Бупропион Целекоксиб Циметидин Флуоксетин Флувоксамин Метоклопрамид Метадон Пароксетин Куинидин Ритонавир Сертралин	Карбамазепин Декаметасон Фенобарбитон Фенитоин Рифампин

Поред лекова, други чиниоци могу да мењају активност цитохрома као што су пол, животна доб, генетски полиморфизам и друга присутна обољења, посебно она праћена системским инфламаторним одговором. Примера код, код старих особа,

капацитет јетре за метаболизам путем система ензима CYP450 је смањен за $\geq 30\%$ јер се број функционалних хепатоцита и обим протока крви кроз јетру смањују (Daniel 2000). Тако, лекови који се метаболишу преко овог система достићи ће више концентрације у крви и имати продужен полуживот код старијих особа. С друге стране, код новорођенчади су само делимично развијени јетрини ензимски системи те је у овој популацији метаболизам многих лекова смањен у поређењу са одраслим особама (Daniel 2000).

1.2.7.2 Коњугација, фаза II метаболизма

Синтеза великих хидрофилних молекула се одвија током фазе 2 метаболизма лекова а водећи ензими у овим реакцијама су трансферазе, који се налазе у цитосолу и микрозомима јетре. Трансферазе чине једну од класа ензима и учествују у небројеним хемијским реакцијама у живом организму, вршећи пренос одређених функционалних група са једног (донор) на други молекул (акцептор). У зависности од типа функционалне групе која се преноси, могу се разликовати најмање 10 поткласа трансфераза а међу њима су и глукуронилтрансферазе, сулфотрансферазе, N-ацетил трансферазе и глутатион S-трансферазе.

Основна хемијска реакција је коњугација јер се, уз учешће трансфераза, на молекул лека или његовог метаболита преноси одговарајући хидрофилни молекул, најчешће глукуронска киселина, а потом сулфатна, ацетатна и метил група, аминокиселине (глицин, глутамат, лизин) и глутатион. Синтетисани коњугати су знатно растворљивији од матичног лека и метаболита и лакше се излучују путем урина и жучи. Међу појединим типовима коњугата постоје разлике у степену елиминације различитим путевима. Тако се нпр. глукурониди се излучују и у жучи и урином док коњугација аминокиселинама глутамином или глицином производи молекуле који се интензивно елиминишу урином али не и путем жучи (Liston et al., 2001).

Старење не утиче на глукуронидацију. Међутим, код новорођенчади, конверзија до глукуронида је спора и потенцијално доводи до озбиљних токсичних ефеката (нпр, хлорамфеникол).

1.2.7.3 Ензими хемијских реакција оланзапина и његови метаболити

Јетра је главно место метаболизма лекова и других ксенобиотика, па последично, и оланзапина. Главни ензими укључени у метаболизам оланзапина код људи су: UDP-глукуронозилтрансфераза 1A4 (*UGT1A4*) (Linnet 2002), цитохром P450 1A2 (*CYP1A2*) (Djordjevic et al., 2008; Czerwensky et al., 2015), тип 3 монооксигеназног ензима који садржи флавин (*FMO3*) и цитохром P450 2D6 (*CYP2D6*) (Zanger et al., 2004). Главни метаболит у крви је 10-N-глукуронид (21-25% унете дозе), који настаје под утицајем *UGT1A4* и не пролази кроз хематоенцефалну баријеру, док се 4'-N-глукуронид (под дејством *UGT1A4* и *UGT2B10*) јавља у минималним количинама. Остали метаболити код људи су 4'-N-десметил оланзапин (*P450-CYP1A2*), 2-хидроксиметил оланзапин (*P450-CYP2D6*) и N-оксид оланзапин (*FMO*). Носилац фармаколошке активности је сам оланзапин јер његови метаболити имају слабо биолошко дејство.

1.3 ФАРМАКОГЕНЕТИКА ОЛАНЗАПИНА

Брзина метаболизма доста варира међу пацијентима. Неки пацијенти метаболишу лек тако брзо да се терапеутски ефикасне концентрације у крви и ткивима и не постижу; у другим случајевима, метаболизам може бити толико споро да уобичајене дозе имају токсичне ефекте. На индивидуалност брзине метаболизма лекова утичу генетски фактори, коегзистирајући поремећаји (посебно хронична обољења јетре и срчана слабост) и интеракције лекова (посебно оне који се односе индукције или инхибиције метаболизма). Већи број студија је до сада испитивао утицај полиморфизма гена за ензиме који учествују у метаболизму оланзапина (Söderberg and Dahl 2013). Праћени исходи су разноврсни у укључују праћење брзине ензимске реакције, промене концентрације лека и метаболита у крви, варијације у клиничким исходима (терапијски одговор и нежељена дејства) и степен индуцибилности под утицајем егзогених чиниоца, најчешће супстанци из дувана и кафе, у разноврсним методолошким условима, како *in vitro* тако и код људи, укључујући и болеснике са менталним поремећајима. У неким од ових студија је коришћен сам оланзапин а у другим, остали лекови или супстанце од значаја за поменуте ензиме. Имајући у виду да подаци за сам оланзапин нису тако чести, даљи текст обухвата шири контекст значаја полиморфизма гена за *UGT1A4*, *CYP1A2*, *FMO3* и *CYP2D6*.

1.3.1 Утицај генетских варијација на N-глукуронидацију

Глукуронидација оланзапина се одвија под утицајем две трансферазе, *UGT1A4* и *UGT2B10*. При томе, *UGT1A4* је 10-35 пута ефикаснији ензим у реакцији формирања 10-N-глукуронида док у формирању 4-N-глукуронида ова два ензима учествују у приближно једнакој мери (Erickson-Ridout et al., 2011). Две генетичке варијанте *UGT1A4* које су најчешће испитиване у погледу промене брзине метаболизма у односу на дивљи тип (*UGT1A4*1*) су оне у којима су извршене супституције аминокиселина, Р24Т (*UGT1A4*2*) која је праћена смањеним или непромењеном брзином реакције и L48V (*UGT1A4*3*) најчешће повезаном са убрзаном глукуронидацијом. Варијанта друге трансферазе, D67Y (*UGT2B10*2*), може да буде удружена са смањењем стварања глукуронида (Benoit-Biancamano et al., 2009; Mori et al., 2005).

1.3.2 Полиморфизам цитохрома Р450 *CYP1A2*

Познат је велики број генетских варијација *CYP1A2* али је за само један алел, *CYP1A2*1F* дефинисан полиморфизмом -163А (rs76251C>А), доказан значајан утицај на промену концентрације односа метаболита и оланзапина код људи беле расе, у смислу повећане активности. За још једну варијацију, rs2472297C>Т, која се налази унутар генског кластера *CYP1A1/1A2*, је показано да убрзава метаболизам оланзапина у реакцији синтезе N-десметил метаболита. Цитохром Р450 *CYP1A2* је веома подложен индукцији што узрокује велике интериндивидуалне варијације у ензимској активности (Sachse et al., 1999; Ghotbi et al., 2007). Нпр. пушење индукује активност овог ензима и доводи до нижих концентрација оланзапина у серуму. Зна се да експресију *CYP1A2* снажно регулише арил угљоводонични рецептор (АHR) генски локус (Patel et al., 2011). Показано је да један од полиморфизама у овом локусу (rs4410790C>Т) смањује синтезу N-десметил оланзапина код људи. Ипак, квантитативни удео утицаја ових варијација на системску изложеност оланзапину код болесника је практично занемарљив је њихово присуство може да објасни свега око 2% варијабилитета концентрација овог лека у телесним течностима (Söderberg et al., 2013a).

1.3.3 Полиморфизам *FMO*

Синтеза N-оксидних метаболита многих лекова се одвија под утицаја *FMO3* изоформе која је доминантна у хуманој јетри док остале 4 изоформе налазе примарно екстрахепатично. Познати су бројни полиморфизми овог ензима, од којих је за неколико показан значајан утицај на промену брзине хемијске реакције. Тако је нпр. генетски полиморфизам *FMO3* изоензима типа p.E158K, p.V257M, p.E308G као и присуство комбинованог алела K158-G308, повезан са смањењем ензимске активности (Hisamuddin et al., 2005). С друге стране, још увек није довољно познато у којој мери различите изоформе *FMO* утичу на метаболизам самог оланзапина. У појединим студијама присуство алела *FMO1**6 (g.-9536C>A) код људи је било удружено са повећаним концентрацијама оланзапина у ликвору или серуму (Hines et al., 2003). Присуство додатне варијације ове изоформе код пушача, rs7877C>T, је доводило до још већег смањења ензимске активности *FMO1* и, последично, виших концентрација самог оланзапина (Hinrichs et al., 2011).

1.3.4 Полиморфизам цитохрома P450 *CYP2D6*

Активност *CYP2D6* условљена присуством генетских алела и није индуцибилна. Познат је већи број алела овог ензима који доводе до прекида (нпр. *3, *4, *5, *6, *7, *8), смањења (*9, *10, *17, *41) или повећања (дупликације *1, *2) реакције формирања 2-хидроксиметил оланзапина у *in vitro* условима (Nozawa et al., 2008). С друге стране, досадашње студије су показале да генетске варијације овог ензима не утичу значајно на варијације у фармакокинетици оланзапина у људском организму. Овај метаболички пут иначе учествује у врло малом обиму у укупном метаболизму оланзапина код људи (Hägg et al., 2001).

1.3.5 Генетски полиморфизам других ензима

Генетске варијације у другим ензимима и метаболичким путевима би такође могле да доприносе интериндивидуалној варијабилности концентрација оланзапина код људи. У CATIE студији је установљено да су особе које су били носиоци варијације *CYP3A43* rs 472660G>A такође имале значајно већи клиренс оланзапина. Овај алел је био знатно више заступљен у групи особа афро-америчког порекла него код особа

евроазијског или етнички мешовитог наслеђа. Будуће студије би требало да истраже значај овог и других ензима на варијације у фармакокинетици оланзапина код болесника са металним поремећајима (Gellner et al 2001).

1.4 ФАКТОРИ КОЈИ УТИЧУ НА ТЕРАПИЈСКИ ОДГОВОР НА ОЛАНЗАПИН

Одређени медикаменти, као и поједини састојци који се налазе у храни и пићу, могу убрзати односно успорити метаболизам оланзапина. Реакција лек-лек или генетска варијабилност могу захтевати примену доза лека које се разликују од оних препоручених за атипичне антипсихотике (Spina et al., 2014). Поред жељених дејстава и нежељена дејства су, како прелиминарни докази указују (мада је ово показано на лимитираном броју пацијената), директно дозно зависни. Ипак само мали број студија је испитивао повезаност плазма концентрације оланзапина и појаве метаболичког синдрома као најчешћег и и једног од најозбиљнијих нежељених дејстава (Francesko et al 2014).

1.4.1 Утицај на активност *CYP1A2*, *CYP2D6* и *UGT1A4* ензима

Метаболизам оланзапина може да буде индукован карбамазепином и фенобарбитоном, што може довести до смањених концентрација оланзапина. Карбамазепин је потентни индуктор цитохрома, укључујући 1A2, 2D6 и/или трансферазе *UGT1A4*. Показано је да у периоду од 2-4 недеље примена карбамазепина може да смањи ниво оланзапина 36-71%. Фенобарбитон, потентни индуктор већег броја цитохрома, укључујући и 1A2, доводи до смањења концентрације оланзапина у организму. Инхибитори протеазе (индинавир, нелфинавир, ритановир, типранавир) индукују активност 1A2 и *UGT*, па смањују максималну концентрацију оланзапина за 40% а полувреме елиминације за 50% (de Leon et al., 2012; Spina et al., 2016).

Флувоксамин је специфични инхибитор *CYP1A2* и значајно инхибира метаболизам оланзапина. Максимална концентрација оланзапина је повећана за 54% код жена непушача и 77% код мушкараца пушача који истовремено узимају и флувоксим, доводећи до повећања површине испод криве за 52% односно 108%. Остали инхибитори цитохрома 1A2 су валпроат, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и норфлоксацин. Валпроат, снажном инхибицијом *UGT* ензима и нешто слабијом инхибицијом цитохрома 1A2 и 2D6 може подићи концентрацију

оланзапина од 20-50%, код неких, индивидуалних болесника (Prior and Baker 2003). Трициклични антидепресиви (амитриптилин, кломипрамин, мапротилин) су значајни инхибитори 2D6 ензима и такође могу да повисе концентрације оланзапина у мери да, у изузетно ретким случајевима, доводе до испољавања симптома и знакова малигног неуролептичког синдрома. Флуоксетин и пароксетин инхибирају активност 2D6 ензима тако да се концентрација оланзапина повећава за најмање 16% (код комедикације флуоксетином) што је ипак знатно мање него код истовремене примене флувоксамина (2-4 пута). Етинил-естрадиол и други орални контрацептиви су инхибитори 1A2. Метадон и неки други опиоиди (нпр. трамадол) инхибирају 2D6 али и транспортни Р-гликопротеин тако да код истовремене примене са оланзапином један другом повећавају концентрације у организму (Spina and de Leon 2014).

1.4.2 Лекови који смањују биодоступност

Активни угаљ смањује биодоступност оралне оланзапин за 50 до 60%, а треба узети најмање 2 сата пре или после оланзапин. Флуоксетин (а *CYP2D6* инхибитора), нису откривени појединачне дозе антацид (алуминијума, магнезијума) или циметидин да значајно утиче на фармакокинетику оланзапина (Spina and de Leon 2014).

1.4.3 Психотропни лекови и општа активност ЦНС-а

Треба бити опрезан код пацијената који конзумирају алкохол или примају лекове који могу да изазову депресију централног нервног система. Не препоручује се истовремена употреба оланзапина са анти-Паркинсонове лекова код пацијената са Паркинсонове болести и деменције (Hasnain 2011; Farlow and Shamliyan 2017).

Примена оланзапина са другим антипсихотикама доводи до синергистичких ефеката на ЦНС, као што су екстрапирамедални симптоми, хиперпролактинемија, седација, депресија кардиореспираторног центра, антихолинергички ефекти и друго

(Rummel-Kluge et al., 2012). Комбинација клозапина и оланзапина изразито повећава ризик за појаву малигног неуролептичког синдрома, који је иначе изузетно редак код монотерапије овим лековима (Goodwin et al., 2008).

1.4.4 Лекови и QTc интервал

Треба бити опрезан ако оланзапин се управља истовремено са лековима које се зна да повећавају QTc интервал као што су амјодарон и хинидин (Jensen et al., 2015; Olsen et al., 2016).

1.4.5 Пушење цигарета и конзумирање кафе

Многи болесници са менталним поремећајима су редовни пушачи цигарета, а често и конзументи великих количина напитака са кофеином. Ранија истраживања су показала да пушење може знатно да смањи концентрације оланзапина (50-55%), највероватније због ефеката полицикличних ароматичних угљоводоника (РАН) који се заправо формирају у дуванском диму (Carrillo et al., 2003). РАН су снажни индуктори јетриних цитохром Р-450 (CYP) изоензима 1A1, 1A2, и, евентуално, 2E1 (Hisamuddin and Yang 2007). Стога, започињање или одвикавање од пушења током текуће терапије понекад захтева прилагођавање дозирања и мерења концентрације оланзапина плазми (Lyon 1999). Слично томе, обилно конзумирање кафе повећава активност *CYP1A2* активност, највероватније такође због ефеката РАН, који се формирају током пржења зрна кафе (Djordjevic et al., 2010).

Одвојени ефекти и конзумирање кафе на фармакокинетику психотропних лекова, укључујући оланзапина, су добро документовани у литератури. Смањење концентрације оланзапина у крви код појединих болесника (интензивни пушачи мушког пола) може бити толико да уколико дође до наглог прекида пушења цигарета нагло повишење концентрације лека настаје за 4-10 дана. Међутим, мало се зна о последицама животног стила болесника који узимају антипсихотике на сам терапијски одговор што захтева даља истраживања.

2 ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Циљеви студије су следећи:

1. Примарни циљ истраживања је да утврди разлике у терапијском одговору оланзапина које су условљене генетским полиморфизмом гена за *UGT1A4*, *CYP1A2*, *FMO3*, *CYP2D6*, који учествују у његовом метаболизму
2. Секундарни циљеви студије су:
 - да се испита утицај других чинилаца као што су пол (мушки, женски), конзумирање цигарета (пушачи, непушачи), конзумирање кафе на терапијски одговор на оланзапини
 - да се сачини предлог алгоритма за емпиријско одређивање почетне дозе оланзапина, а који се базира на генетском полиморфизму, полу, конзумирању кафе и пушењу цигарета.

Хипотезе студије су следеће:

1. Примарна истраживачка хипотеза је да варијације гена за *UGT1A4* (*2), *CYP1A2* (*1C, *1F, A1/A2), *FMO3* (E158K, V257M, E308G), *CYP2D6* (*3, *4,*6) у присуству индуктора смањују концентрацију оланзапина и последично клинички одговор.
2. Секундарне хипотезе су следеће:
 - Варијације гена у присуству индуктора смањују концентрацију оланзапина и последично доводе до слабијег испољавања нежељених догађаја.
 - Присуство других чинилаца и индуктора гена за метаболизам оланзапина као што су пол (мушки, женски), конзумирање цигарета (пушачи, непушачи) и конзумирање кафе утичу на терапијски одговор на оланзапин.
 - Утврђивање значајних чинилаца који утичу на терапијски одговор на оланзапин омогућава израду предлога алгоритма подесне почетне дозе оланзапина, а који се базира на генетском полиморфизму, полу, конзумирању кафе и пушењу цигарета.

3 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање је спроведено према дизајну проспективне, интервентне, клиничке студије IV фазе по типу серије случајева при чему је стратификација испитаника вршена према добијеним типовима испитаних генотипа. На тај начин пацијенти који припадају појединачним генотиповима су међусобне контроле.

3.2 ПОПУЛАЦИЈА ИСТРАЖИВАЊА

Пацијенти су регрутовани у Клиници за психијатрију, Клиничког центра «Крагујевац» У Крагујевцу, који су, према истраживачким критеријумима (DSM- V) (American Psychiatric Association 2013), имали постављену дијагнозу шизофреније (Taylor et al 2015). Учешће у студији је било добровољно, пацијенти су у студију били укључивани по добијању њиховог пристанка за учешће у студији а студија је одобрена од стране Етичког одбора Клиничког центра «Крагујевац» у Крагујевцу.

Критеријуми за укључење у студију су били:

1. Пацијент је био способан да разуме природу студије и да је пре спровођења било које студијске процедуре потписао образац Пристанка информисаног пацијента.
2. Пацијент је српске националности, мушкарац или жена, одрасле животне доби, 18 година или старији.
3. Постављена дијагноза шизофреније од раније (минимално 2 године пре укључивања у студију).
4. Хоспитализовани или амбулантни пацијенти актуелно у фази егзацербације психотичних симптома, који на на BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Overall and Gorham 1962) на два од четири ајтема (9, 10, 11 и 15) имају скорове 4 и више.
6. Сексуално активни учесници у студији који су се обавезали да користе медицински прихватљиве видове контрацепције, током трајања студије.
7. Стабилно социјално окружење код амбулатно лечених болесника, укључујући и постојање особе из окружења ради добијања веродостојних података.

Искључујући критеријуми су:

1. На оси 1 DSM-V постављена је дијагноза менталног поремећаја различитог од схизофреније.
2. Велики суицидални ризик или ризик од хетероагресивног понашања према процени истраживача.
3. Актуелана дијагноза коморбидитетног алкохолизма или злоупотребе других психоактивних супстанци
4. Трудноћа или дојење.
5. Налази клинички значајних абнормалности на физикалном прегледу, елекрокардиографији (ЕКГ) или лабораторијским анализама, утврђеним или узетим на почетној визити, као и присуство значајних соматских болести које, према мишљењу истраживача онемогућавају учешће субјекта у студији.
6. Пацијенти који су имали малигни неуролептички синдром.
7. Раније алергијске реакције на оланзапин.
8. Употреба других лекова, за које се зна да утичу на метаболизам оланзапина, укључујући али се не ограничавају на следеће: апрепитант, ципрофлоксацин, кларитромицин, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, иматиниб, итраконазол, карбамазепин, кетоназол, модафинил, нефазодон, рифампицин, верапамил, вориконазол, фенобарбитон.
9. Електроконвулзивна терапија примењена у последњих годину дана.

3.3 СТУДИЈСКЕ ВАРИЈАБЛЕ

Зависне варијабле истраживања су следеће:

1. Примарна зависна варијабла је вредност укупног скорa на PANSS скали
2. Секундарне зависне варијабле су:
 - вредности укупног скорa на GAF скали
 - вредности скорова на CGI-S и CGI-I скали
 - вредности скорова на SAS, AIMS и BARS скали
 - вредности гликемије, триглицерида, укупног холестерола, LDL холестерола и HDL холестерола
 - вредност индекса телесне масе (BMI)

Независне варијабле истраживања су следеће:

1. Примарна независна варијабла је присуство одговарајућег генотипа за *UGT1A4* (*2), *CYP1A2* (*1C, *1F, A1/A2), *FMO3* (E158K, V257M, E308G), *CYP2D6* (*3, *4, *6)
2. Секундарне варијабле су следеће:
 - пушење цигрета, 2 или више цигарета дневно
 - интензивно конзумирање, бар 3 шоље кафе дневно.
 - доза оланзапина
 - фармацетска формулација оланзапина

Придружене („збуњујуће“) збуњујуће варијабле су следеће:

1. Животна доб
2. Пол
3. Детерминантне основне болести: дужина трајања, животна доб постављања дијагнозе
4. Степен конзумирања цигарета (број цигарета дневно, дужина пушачког стажа) и кофеина (број попијених напитака дневно, дужина конзумирања)
5. Социодемографске карактеристике: степен образовања, место становања, породично окружење, радни статус.

3.4 ФАЗЕ СТУДИЈСКОГ ПРОТОКОЛА

Фаза I студије се састојала од једне визите („нулти дан“), када је обављена процена о подобности пацијента за укључење у студију. Пацијент је пре било које студијске процедуре потписао образац Пристанка информисаног пацијента. Детаљним упитником су прикупљени демографски подаци, као и подаци о пушачким навикама, конзумирању кафе, па су према добијеним подацима учесници били подељени у четири подгрупе: а) непушачи, умерени конзументи кафе, б) непушачи, интензивни конзументи кафе, ц) пушачи, умерени конзументи кафе, д) пушачи, интензивни конзументи кафе.

Скрининг процедуре су обухватале психијатријску евалуацију (дијагностички критеријуми DSM-V за схизофренију и даљу процену скалама: BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), CGI-S (Clinical Global Impressions- Severity), које су скале општег клиничког утиска, као и GAF (Global Assessment of Functioning) скалом процене

психолошког, социјалног и радног функционисања). У дијагностичким категоријама схизофреније пацијенти су процењивани PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale) скалом.

Фаза II је се састојала од једне визите (дан 1), која је обављена до седам дана по скринингу. На овој визити обављено је мерење тежине пацијента, као и рутинска лабораторијска тестирања (ниво глукозе, липидни статус...). Психијатријска процена је извршена следећим скалама: CGI- S и CGI-I (Clinical Global Impresion- Improvement), GAF и PANSS. Нежељени ефекти примењене терапије су процењивани помоћу: AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale), BARS (the Barnes Akathisia Rating Scale) и SAS (Simpson Angus Scale) скале. Ове скале омогућавају процену дискинезије, акатизије, као и опште екстрапирамидалне симптоматологије (посебно ригидитета и тремора). Пацијентима се у терапију уводио оланзапин, у крајњој почетној дози 10 мг дневно (према British National Formulary), уз праћење количина попијене кафе и попушених цигарета, као и давање инструкција о пријави евентуалних нежељених дејстава.

Фаза III студије је трајала 13 дана, од дана 2 до дана 14 студијског протокола, када су болесници наставили за узимањем олазапина, уз титрацију дозе према клиничком одговору. У овој фази се даље надзирала комплијанса болесника, и водио дневник праћења узимање цигарета и кафе.

Фаза IV се састојала од једне визите (студијски дан 15), када су се процењивали први клинички ефекти, као и могући нежељени ефекти терапије. Клиничка ефикасност третмана оланзапином је процењивана психијатријским скалама (CGI-S, CGI-I, PANSS), као и примену специфичних скала (AIMS, BARS, SAS). Према добијеним резултатима доза олазапина је прилагођавана. Узимање лека, као и конзумирање кафе и цигарета, је даље опсервирано.

Фаза V је трајала 14 дана, од дана 16 до дана 29 студије када су испитаници примали редовно прилагођену дневну дозу олазапина, уз праћење конзумација кафе и цигарета.

Фаза VI се састојала од једне, завршне визите (30. дан) када је вршена процена клиничког статуса наведеним психијатријским скалама и скалама за процену нежељених дејстава, када су узимани узорци крви за биохемијске анализе.

Распоред посета кроз фазе студије као и планиране процедуре на свакој посети су сликовито приказани у табели 3.

Табела 3. Фазе студијског протокола

	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза	V фаза	VI фаза
	0 dan	1 dan	2-14 dan	15 dan	16-29 dan	30 dan
Интервју	×					
Медицинска документација	×					
BPRS	×					
CGI-S	×	×				×
CGI-I		×				×
GAF	×	×				×
PANSS/YMRS	×	×				×
SAS		×				×
AIMS		×				×
BARS		×				×
Th OLNZ		×	×	×	×	×
ТТ, обим струка		×		×		×
Лабораторија (gly,lip)		×				×
Лабораторија (gen)						×
Дневник		×	×	×	×	

3.5 ГЕНОТИПИЗАЦИЈА

Узорак за генотипизацију у виду 10 ml пуне крви је узет од сваког испитаника у вакуум-епрувету са EDTA и чуван на -20°C до анализе. Узорци су узимани једном, на почетку или на крају студије, како је било погодно.

DNK је изолована из узорака пуне крви помоћу Purelink™ genomic DNA kit (Invitrogen, Carlsbad, CA). Генотипизација је спроведена методом ланчане реакције полимеризације у реалном времену на SaCycler-96 (Sacace Biotechnologies, Como, Italy), уз примену TaqMan Genotyping Master Mix 2X (Applied Biosystems, Foster City, CA) и одговарајућих TaqMan® DME Genotyping Assay (Applied Biosystems, Foster City, CA) и : C__15859191_30 за rs2069514, C__8881221_40 за rs762551, C__11773054_10 за rs2472297, C__25957120_10 за rs6755571, C__2461179_30 за rs2266782, C__8698544_30 за rs1736557, C__2220257_30 за rs2266780, C__32407232_50 за rs35742686 и C__27102431_D0 за rs3892097. Реакција амплификација изведена је у укупном волумену од 20 µl у присуству 10ng DNK, под следећим условима: 10 минута

иницијалне денатурације на 95° и 40 циклуса денатурације на 92° током 15 секунди и хибридизације и елонгације на 60° током 1 минута. Дискриминација алела и утврђивање генотипа спроведено је праћењем пораста флуоресценције у FAM и HEX каналу и анализом облика криве.

3.6 СКАЛЕ ЗА ПРОЦЕНУ ТЕРАПИЈСКОГ ОДГОВОРА

Најважнија скала за процену терапијског одговора у овом истраживању је Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) која је, поред Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), највише употребљавана скала (Kay et al., 1988). PANSS мерну скалу осмислио је Каи 1987. године, а састоји се од три субскеале (позитивни симптоми, негативни симптоми и општа психопатологија). PANSS има укупно 30 ставки (одамаћен је и израз ајтем) градираних од 1-7 (1-одсутно, 2-минимално присутно, 3-слабо присутно, 4-умерено присутно, 5-умерено јако присутно, 6-јако присутно, 7-екстремно присутно). Скала укључује све ставке из БПРС скале и одабране ставке из психопатолошке скале процене (Psychopathology Rating Scale). Мерну скалу PANSS обележава висока поузданост (reliability), конструктивна непобитност (validity) и непристрасност (objectivity). Андреасен и други објавили су у American Journal of Psychiatry 2005. године рад под називом: Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus (Andreasen et al., 2005). Консензусом је одређено 8 ајтема PANSS-а за критеријуме симптоматске ремисије: P1-сумануте идеје, P2-концептуална дезорганизација, P3-халуцинације, N1-афективна тупост, N4-пасивност / апатично социјално повлачење, N6-недостатак спонтаности и несметаног одвијања конверзације, G5 -маниризми и необичан став тела, G9-необичан мисаони садржај. Критеријуми симптоматске ремисије су задовољени ако су наведене ставке оцењене са оценом 3 или мање и морају трајати најмање 6 месеци. Истраживачи који су користили ову скалу претходно су прошли едукацију и сертификацију из примене PANSS-а.

Скала глобалне процене функционисања (GAF) је бројчана скала коју клиничари који се баве заштитом менталног здравља и истраживачи користе за субјективно оцењивање социјалног, окупационог и психолошког функционисања појединца, нпр. са колико се различитих проблема и у којим областима појединац сусреће у животу. Резултати се крећу од 100 (изузетно високог функционисања) до 1 (тешко оштећени). Главне предности GAF -а биле би једноставност и брзина њене примене (Monrad 2010).

Скала за општи клинички утисак (енгл. Clinical Global Impression – CGI) припада групи скала опште процене којима се нумерички уобличава општи клинички утисак лекара и врло су драгоцене, јер произлазе из клиничког посматрања, једноставно описују стање пацијента и квалификују тежину болести у целости (Guy, 1976). Кроз CGI се процењује и прати побољшање стања у току лечења или примене неког лека, а скала укључује и евентуално постојање нежељених дејстава лека. Упитник CGI се састоји из три дела. Прва два дела су тежина болести и укупно побољшање, који се процењују на седмостепеној скали од није болестан (1) до крајње тешко болестан (7), односно од изразито побољшано (1) до изразито погоршано (7). Трећи део скале представља индекс ефикасности није коришћен у овом истраживању (Busner and Targum 2007).

Упитник CGI као и претходно наведене скале клиничке процене је попуњавао психијатар-истраживач одмах по завршетку интервјуа са пацијентом у акутној фази болести, када је оцењиван само први део скале о тежини болести. Након завршеног лечења, упитник је попуњавао исти психијатар, са оценама за сваки део скале.

3.7 ЕТИЧКИ И ОРГАНИЗАЦИОНИ АСПЕКТИ

Студија је спроводена у складу са принципима Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације, а по одобрењу Етичког комитета Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу. Испитаници су пре укључивања у студију давали добровољни пристанак уз пуну обавештеност. Студија је спроводи као академско, непрофитно, неспонзорисано клиничко истраживање 4. фазе из коришћење одговарајућих истраживачких ресурса. У студији није постојао никакав конфликт интереса у вези са испитиваним леком или другим могућим комерцијалним аспектима студије.

3.8 СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

С обзиром да у доступној литератури, у време планирања студије, нису постојали доступни подаци о корелацији клиничке ефикасности оланзапина (мерено

назначеним инструментима процене или њима сличним) и испитиваних геноптова, прорачун величине узорка је спроведен у две фазе: прелиминарни и коначни.

Прелиминарни прорачун величине узорка је спроведен на основу података студије Карилља и сарадника, чији је дизајн у индиректној вези са нашим истраживањем (Carrillo et al., 2003). У тој студији су одређиване концентрације оланзапина у корелацији са дозом (тзв. C/D однос), пушењем дувана, активношћу *CYP2D6* и одговором мереним на BPRS скали после 15 дана. Концентрација коригована са дозом је код брзих *CYP2D6* метаболизера била $7,7 \pm 2,4$ ng*ml*mg а код спорих $2,4 \pm 3,8$ ng*ml*mg. Код пушача концентрације лека су биле $1,56 \pm 1,1$ mg*ml*mg а код непушача $7,9 \pm 2,6$ ng*ml*mg. Најзад, средња вредност промене скорa (умањење) на BPRS скали је била $12,5 \pm 14\%$ код пушача а код непушача $30,4 \pm 10\%$. Подаци у овој студији нису били дистрибуирани по типу нормалне расподеле, те се користила непараметарска статистика.

На основу ових података могло би да се претпостави да ће утицај пушења бити снажнији (у смислу индукције метаболизма и последично смањења терапијског одговора) од утицаја самих појединачних генотипова. С тим у вези, процена узорка је извршена на основу података за активност *CYP2D6* где се због, мање разлике, очекује већи потребни узорак (тзв. „неповољнији сценарио“). Прорачун узорка за т-тест (два независна узорка) коришћењем рачунарског програма, засновано на претходно описаној методологији, претпоставља укупан узорак од 26 испитаника. С обзиром да се испитују укупно 4 гена метаболизма оланзапина, укупан узорак је прелиминарно предвиђен на најмање 100 испитаника, а крајњи узорак је увећан за 20% ради корекције евентуалне непараметарске расподеле и утврђен на најмање 120 болесника. Овај прорачун је заснован на претпоставци да је терапијски ефекат оланзапина зависан од концентрације лека у крви и да се испитаници, према активностима ензима метаболизма (тј. различитим генотиповима), могу (у основи) сврстати у две групе, брзе и споре метаболизере (26×4).

На основу података из прелиминарног истраживања, на мањем броју испитаника (начелно 10-20). Користећи средње вредности и стандардне девијације, уз $\alpha=0,05$ и $\beta=0,2$ односно снагу студије од 0,8 величина узорка ће се прорачунати на основу величине ефекта Е/СД, за т-тест код два независна узорка (вредност промене БПРС скале у односу на почетак), уз коришћење одговарајуће претходно валидиране методологије. Уколико се опсервира значајнија разлика у СД међу групама биће

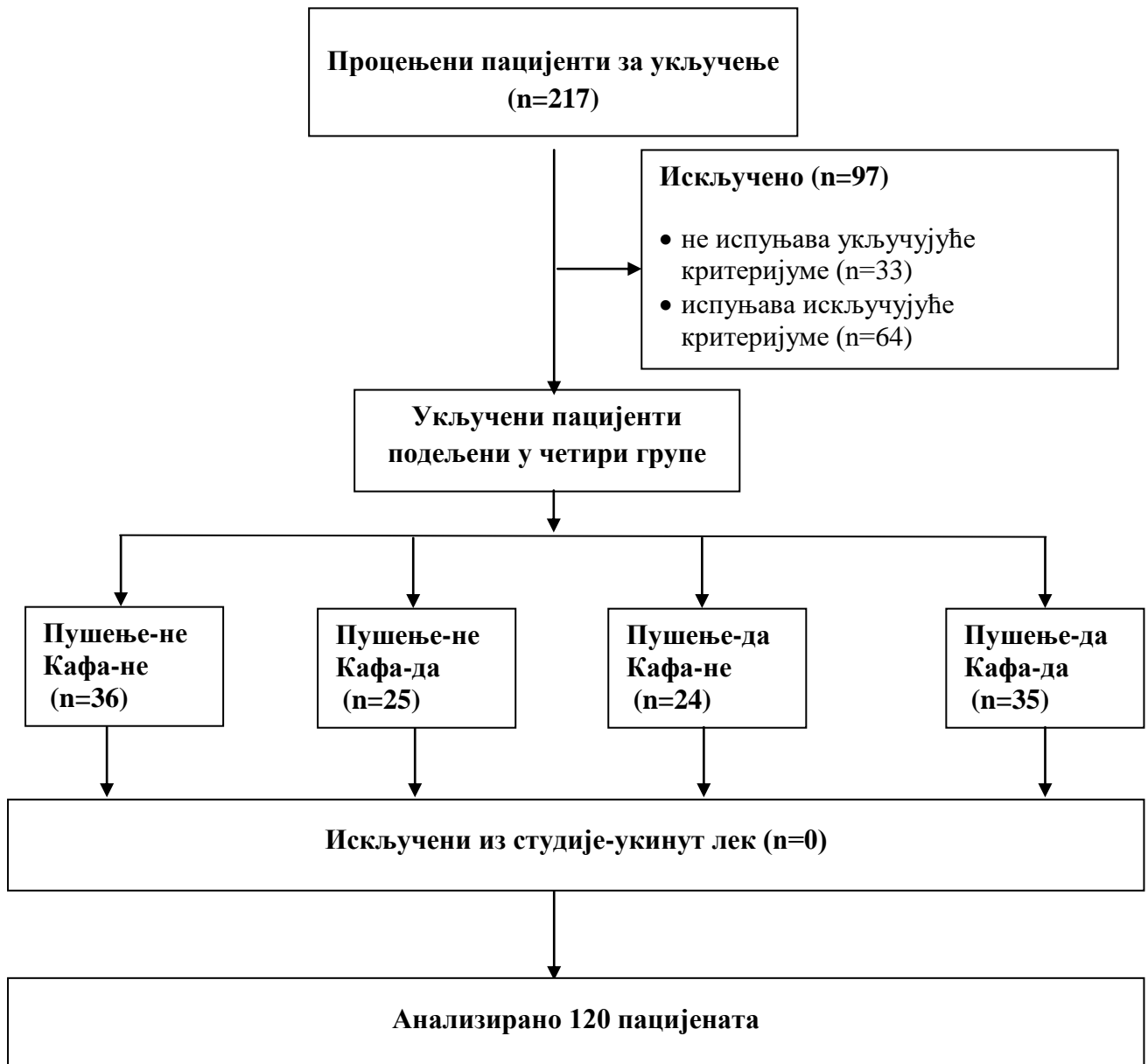
извршена корекција популационе СД према формули $СД = \sqrt{((СД_1^2 + СД_2^2)/2)}$. Уколико се подаци не буду дистрибуирали према нормалној расподели, узорак ће бити увећан за тзв. “најгори сценарио” теоријског одступања од нормалне расподеле, дељењем са 0,846, према релевантним препорукама (Baldessarini and Tarazi 2006).

3.9 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Статистичка анализа података је обухватила методе дескриптивне статистике, тестирања хипотезе, модел мултиваријабилне анализе и корелацију. Основни статистички тест је био анализа варијансе (Analysis of Variance), код параметарских података и Краскал-Волис (Kruskal Wallis) тест код података са непараметарском расподелом, којим је испитан утицај независних категоријалних фактора, појединачно на промену CGI, PANSS и GAF скова (током визита) и у међусобној интеракцији и то: присуство полиморфизма метаболичких ензима (*UGT1A4*, *CYP1A2*, *FMO3*, *CYP2D6*), демографски и клинички фактори (пол, уношење езогених индуктора пијењем кафе и пушењем цигарета) и друго. Утицај појединих независних варијабли на зависне варијабле (вредност скова психометријске скале) је испитана Студентовим т-тестом, или Вилкоксон-Ман-Витни тестом (Mann-Whitney-Wilcoxon Test), у зависности од установљеног типа расподеле података. Симултани утицај више независних и збуњујућих варијабли анализиран је моделима мултиваријабилне (мултиваријантна) линеарна и бинарне логистичке регресије. Вредност граничне вероватноће за све тестове је била мање или једнако 0.05.

4. РЕЗУЛТАТИ

За учешће у студији разматрано је укупно 217 особа од којих је 120 укључено у истраживање. Сви испитаници који су укључени су и завршили студију. Ток испитаника током студије је детаљно приказан на слици 3.



Слика 3. Дистрибуција испитаника током студије

4.1. СОЦИОДЕМОГРАФСКЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ БОЛЕСНИКА СТУДИЈСКЕ ПОПУЛАЦИЈЕ

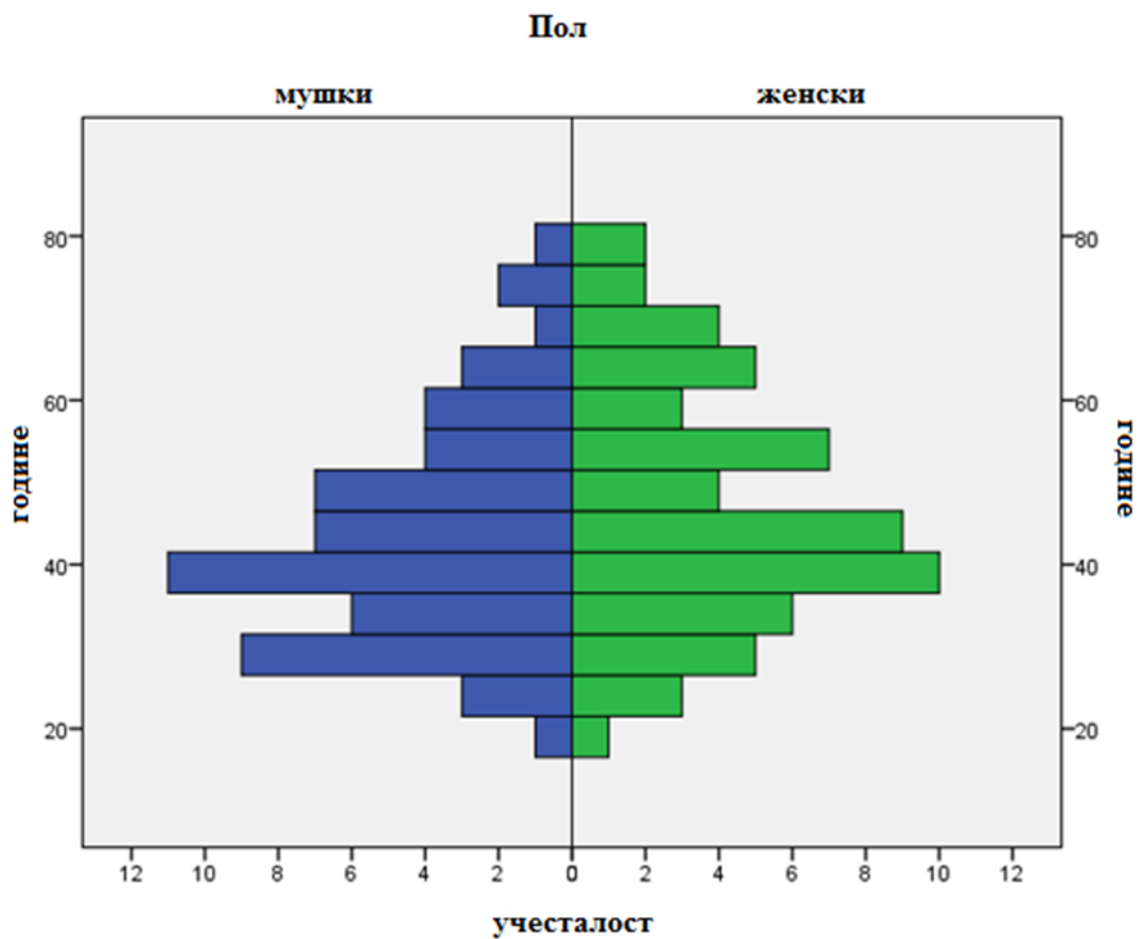
Социдемографске карактеристике испитаника су приказане у табели 4. Типични болесник била је особа женског пола, у доби средина пете деценије живота, која се лечи амбулантно, пуши просечно више од једне кутије цигарета, не конзумира кафу, завршила је средњу школу, станује у граду, неудата, живи сама, и незапослена.

Табела 4. Дистрибуција испитаника током студије

Варијабла	Вредност*
Пол (мушки/женски)	59 (49,2) / 61 (50,8)
Животна доб (године)	45,3±14,2 (43,5, 19-78)**
Институционализовани (да/не)	27 (22,5%) / 93 (77,5%)
Пушачи (да/не)	61 (50,8%) / 59 (49,2%)
Број цигарета дневно	27±10 (30, 10-40)**
Конзументи кафе, интензивни (да/не)	59 (49,2%) / 61 (50,8%)
Количина конзумирања кафе (шољице)	5±1 (4, 4-8)**
4	28 (23,3%)
5	16 (13,3%)
6	8 (6,7%)
7	4 (3,3%)
8	2 (1,7%)
Студијска група 1	36 (30,0%)
Студијска група 2	25 (20,8%)
Студијска група 3	24 (20,0%)
Студијска група 4	35 (29,2%)
Степен образовања	
Без школске спреме	1 (0,8%)
Основна школа	10 (8,3%)
Средња школа	89 (74,2%)
Виша или висока школа	16 (13,3%)
Факултет	4 (3,3%)
Место становања	
Рурално	30 (25,0%)
Полуурбано	21 (17,5%)
Урбано	69 (57,5%)
Брачни статус	
Неожењен/неудата	66 (55,0%)
Ожењен/удата	34 (28,3%)
Удовац/удовица	5 (4,2%)
Разведен/разведена	15 (12,5%)
Породични статус	
Самац/самица	38 (31,7%)
Живи са родитељима	46 (38,3%)
Живи са супружником	12 (10,0%)
Породица са децом	24 (20%)
Радни статус	
Незапослен/незапослена	73 (60,8%)
Запослен/запослена	19 (15,8%)
Инвалидски пензионер	16 (13,3%)
Старосни пензионер	12 (10%)

*Број (%); **-средња вредност ±стандардна девијација(медијана,минимално-максимално)

Учесталост оба пола је била подједнако заступљена. У популацији мушкараца је било највише испитаника у 30-им и 40-им годинама док се код жена нешто чешћа заступљеност уочава и у шестој деценији (слика 4).



Слика 4. Учесталост пола по години старости

У студијској популацији дијагноза је најчешће постављана крајем треће деценије живота, трајала је више од деценије и по, са вишеструким хоспитализацијама (табела 5). Просечна дневна доза оланзапина је била око 15 мг.

Табела 5. Болест и терапија

Дужина трајања болести (године)	16,7±9,7 (18, 1-30)
Доб постављања дијагнозе (године)	28,3±6,4 (27, 18-48)
Број хоспитализација	3,0±0,9 (3, 1-4)
1-2	26 (21,7%)
3-5	42 (35%)
>5	45 (37,5%)
Оланзапин (mg дневно)	15,4±3,4 (15, 10-20)**
Облик таблете (чврста/ородисперзибилна)	87 (72,5%) / 33 (27,5%)

** - в. табела 4

Параметри ефикасности терапије оланзапином су укључили процену скорова на психометријским скалама CGI (S и I субскале), PANSS и GAF. Вредности скорова на скалама на почетку и крају истраживања су приказани у табели 6.

Табела 6. Параметри ефикасности терапија

CGI-S (иницијално)	5,0±0,4 (5, 4-6)
CGI-S	
4	10 (8,3%)
5	96 (80,0%)
6	14 (11,7%)
CGI-S (крај студије)	3,0±0,7 (3, 2-6)
CGI-S	
2	23 (19,2%)
3	79 (65,8%)
4	16 (13,3%)
5	1 (0,8%)
6	1 (0,8%)
CGI-I	2,1±0,7 (2, 1-4)
CGI-I	
1	23 (19,2%)
2	66 (55,0%)
3	29 (24,2%)
4	2 (1,7%)
GAF скор (иницијално)	33,2±4,8 (33, 21-43)
GAF скор (крај студије)	61,6±9,4 (63, 28-80)
PANSS скор (иницијално)	100,9±3,5 (100, 90-110)
PANSS скор (крај студије)	85,5±5,4 (85, 73-104)

У целини узев, болесници у студију нису имали превише екстрапираамидалних нежељених дејстава (табела 7). По правилу, ридитет, акатизија, тремор и невољни покрети лица су били ретки (учесталост мање од 10%), по тежини благи до умерени и није било озбиљних реакција на оланзапин. Просечне вредности метаболичких

биохемијских параметара на крају студије су биле у референтним границама, сем холестерола који је био благо повишен.

Табела 7. Нежељена дејства

Екстрапирамидални симптоми	
ригидитет	3 (2,5%)
акатизије	6 (5,0%)
тремор	4 (3,3%)
акатизије и тремор	2 (1,7%)
невољни покрети, лице	3 (2,5%)
SAS скор	0,1±0,3 (0, 0-2)
AIMS скор	0,1±0,4 (0, 0-3)
BARS скор	0,2±0,6 (0, 0-3)
BMI (инцијално) (kg/m ²)	25,4±3,1 (25,1, 18,7-37,5)
BMI (крај студије) (kg/m ²)	26,2±3,3 (26,1, 19,3-39,7)
Глукоза (mmol/L)	5,6±0,7 (5,6, 3,9-9,8)
Холестерол (mmol/L)	5,9±1,1 (6,0, 3,8-9,2)
HDL-холестерол (mmol/L)	1,4±0,3 (1,4, 0,7-2,2)
LDL-холестерол (mmol/L)	3,6±1,1 (3,6, 1,5-6,5)
Триглицериди (mmol/L)	2,3±1,0 (2,2, 0,6-5,9)

4.2. ПАРАМЕТРИ ЕФИКАСНОСТИ ТЕРАПИЈЕ ОЛАНЗАПИНОМ

Ефикасност терапије оланзапином је праћена променом скорова на скалама CGI (S и I субскеале), PANSS и GAF. Прво су анализиране разлике између подгрупа болесника са одговарајућим социо-демографским и клиничким карактеристикама а потом и код носиоца различитих алела (генотипова) праћених метаболишућих ензима

4.2.1. Утицај социодемографских и клиничких карактеристика

Утицај социодемографских карактеристика испитаника на терапијски одговор је испитан најпре појединачно а затим и упоређен њихов заједнички утицај.

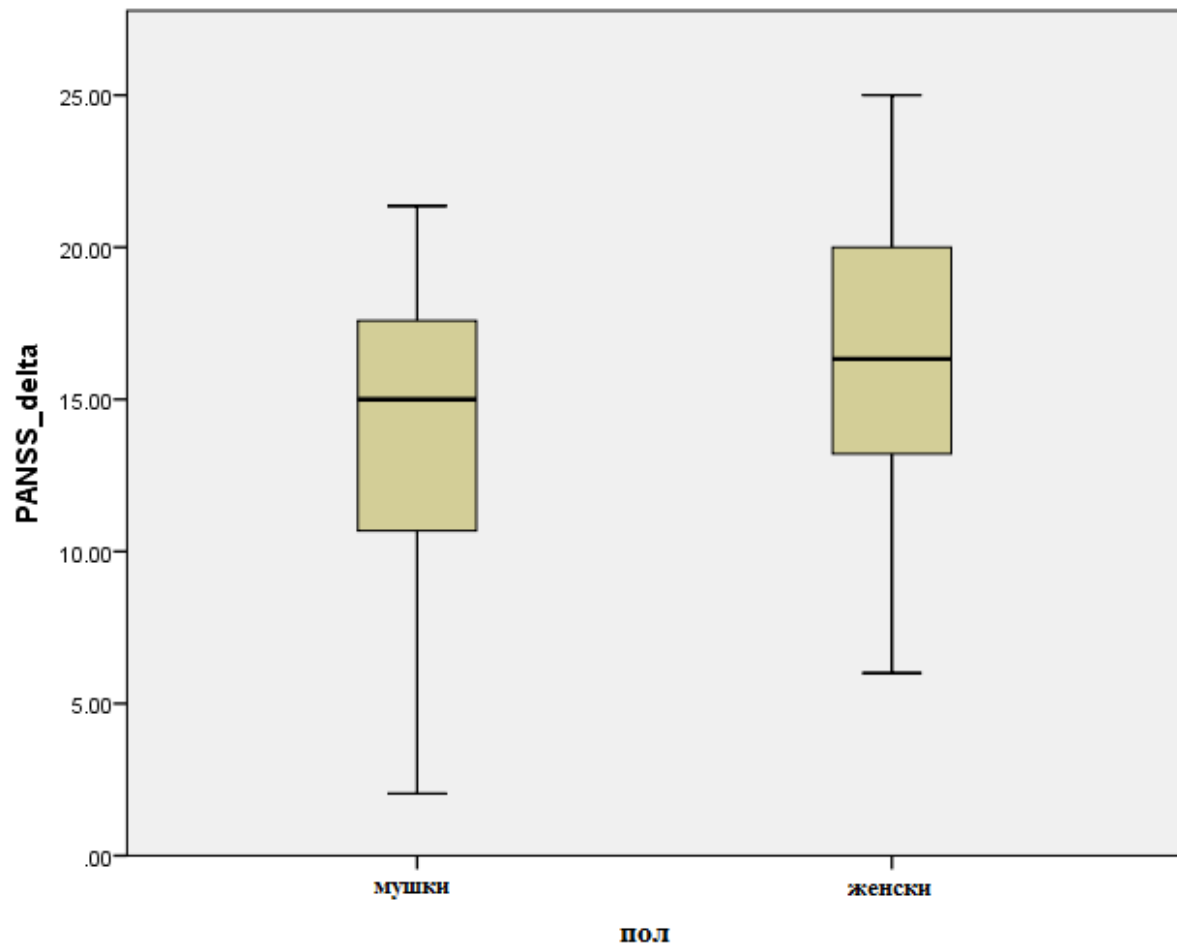
4.2.1.1 Утицај пола

Као појединачна варијабла, пол је имао утицаја на терапијски одговор мерен PANSS и GAF скалама. Особе женског пола су имале статистички значајно бољи одговор на терапију оланзапином, мерен променом скорова на обе скале, у односу на почетак студије (табела 8; слика 5).

Табела 8. Утицај пола на терапијски одговор

	пол	Број испитаника	Средња вредност	Стандардна девијација	p
PANSS_delta	Мушки	59	14,2828	4,68750	0,026
	Женски	61	16,1672	4,48698	
GAF_delta	Мушки	59	84,3224	36,66619	0,260
	Женски	61	91,6739	34,55538	

delta-промена у односу на базалну вредност у %



Слика5. Промена у скору PANSS скале у односу на почетак студије, разлика између мушког и женског пола

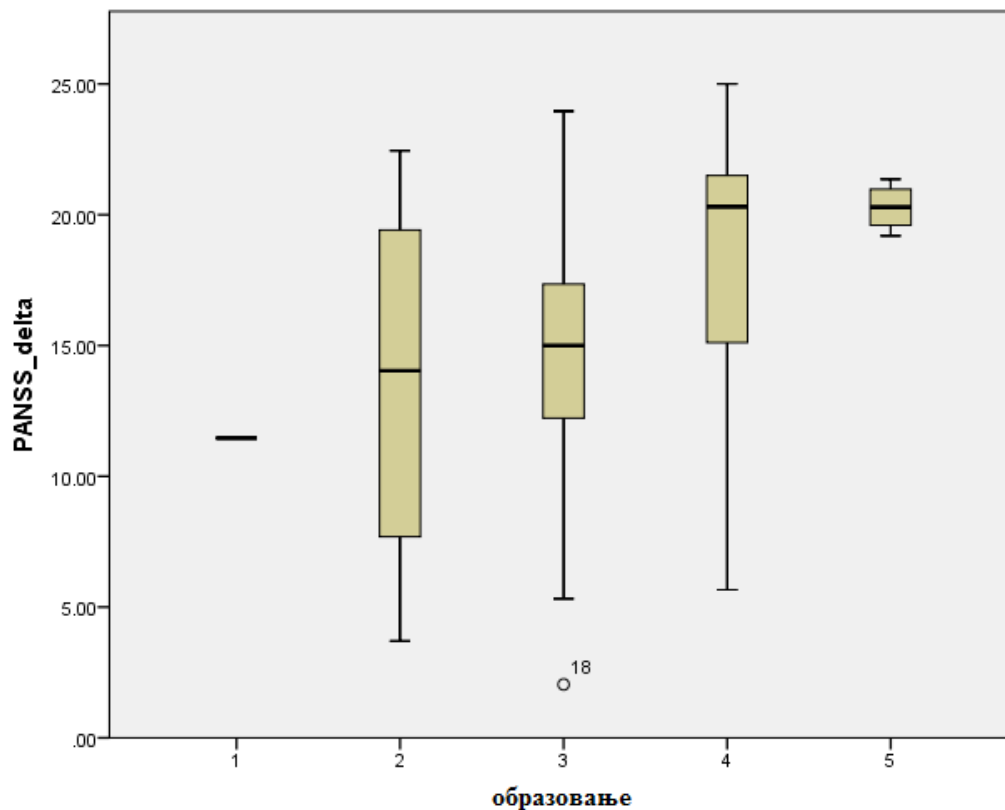
4.2.1.2. Утицај образовања

Степен образовања је значајно утицао на терапијски одговор оланзапином. Пацијенти са вишим степеном образовања су имали статистички значајно бољи одговор на терапију оланзапином, мерен променом скорова на обе скале, у односу на почетак студије (табела 9; слика 6).

Табела 9. Утицај образовања на терапијски одговор

		Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	p
PANSS_delta	2	11	13,3056	6,21385	3,70	22,45	0,002
	3	89	14,7276	4,08026	2,04	23,96	
	4	16	18,1642	5,36678	5,66	25,00	
	5	4	20,2848	0,91687	19,19	21,36	
	Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	
GAF_delta	2	11	80,3911	50,98399	12,00	182,61	0,062
	3	89	85,1560	30,50087	2,56	168,00	
	4	16	100,2654	46,49386	11,43	200,00	
	5	4	124,9251	24,07205	102,94	159,26	
	Укупно	120	88,0594	35,65016	2,56	200,00	

2-основна школа; 3-средња школа; 4-висока/виша школа; 5-завршен факултет



Слика 6. Промена у скору PANSS скале у односу на почетак студије, утицај степена образовања (2-основна школа; 3-средња школа; 4-висока/виша школа; 5-завршен факултет)

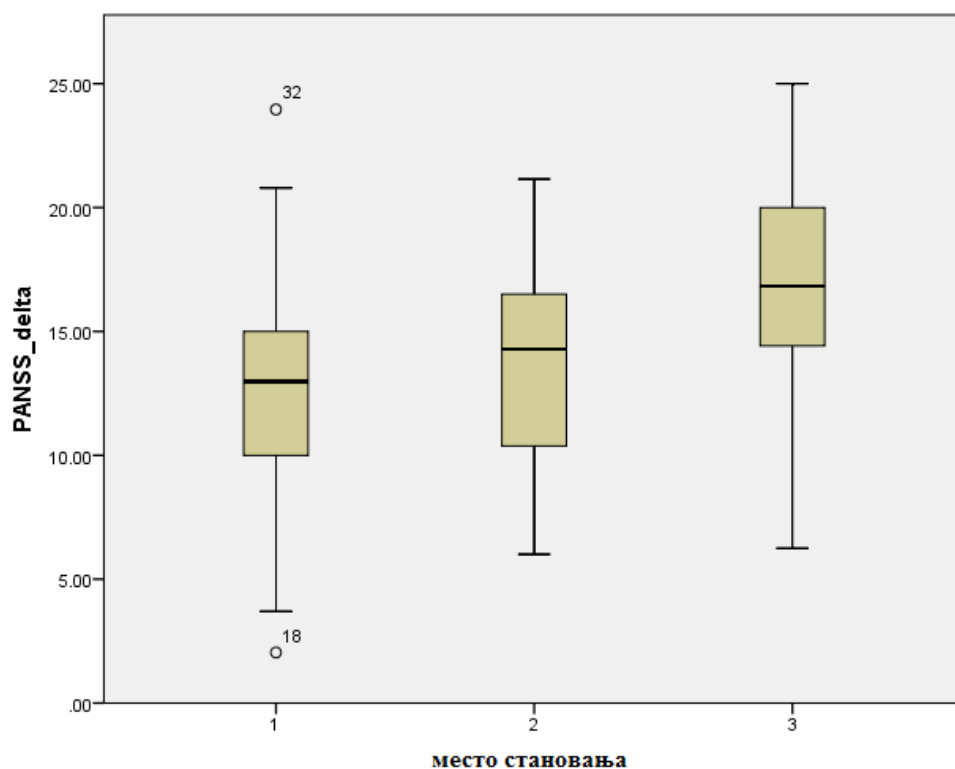
4.2.1.3. Утицај места становања

Место становања је значајно утицало на терапијски одговор оланзапином. Пацијенти који живе у урбаној средини су имали статистички значајно бољи одговор на терапију оланзапином, мерен променом скорова на обе скале, у односу на почетак студије (табела 10; слика7).

Табела 10. Утицај образовања на терапијски одговор

		Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Мин.	Макс.	р
PANSS_delta	1	30	12,7294	5,46598	2,04	23,96	<0,001
	2	21	13,7432	3,87089	6,00	21,15	
	3	69	16,7883	3,87533	6,25	25,00	
	Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	
GAF_delta	1	30	75,5983	41,63980	2,56	182,61	0,034
	2	21	83,0441	31,91024	46,15	164,29	
	3	69	95,0037	32,55754	28,57	200,00	
	Укупно	120	88,0594	35,65016	2,56	200,00	

1-рурално место ст; 2-полуурбано место ст; 3-урбано место ст



Слика7. Промена у скору PANSS скале у односу на почетак студије, утицај места становања (1-рурално место ст; 2-полуурбано место ст; 3-урбано место ст)

4.2.1.4. Утицај брачној статусу

Брачни статус испитаника је утицао значајно на редукцију скорова на PANSS скали односно повећање скору на GAF скали. Најбољи терапијски одговор су имали пацијенти који су у браку или су удовци/удовице (табела 11).

Табела 11. Утицај образовања на терапијски одговор

		Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Мин	Макс.	р
PANSS_delta	1	67	14,2073	4,58963	2,04	23,96	0,006
	2	33	17,3753	3,98473	7,69	25,00	
	3	5	17,6012	4,83580	10,31	22,12	
	4	15	14,3734	4,89842	3,70	20,62	
	Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	
GAF_delta	1	67	85,8390	34,80502	2,56	182,61	0,205
	2	33	94,8858	36,57673	28,57	200,00	
	3	5	107,7013	43,30546	62,16	164,29	
	4	15	76,4121	32,88994	11,43	118,18	
	Укупно	120	88,0594	35,65016	2,56	200,00	

1-неожењен(а); 2-у браку; 3-удовац(ица); 4-разведен

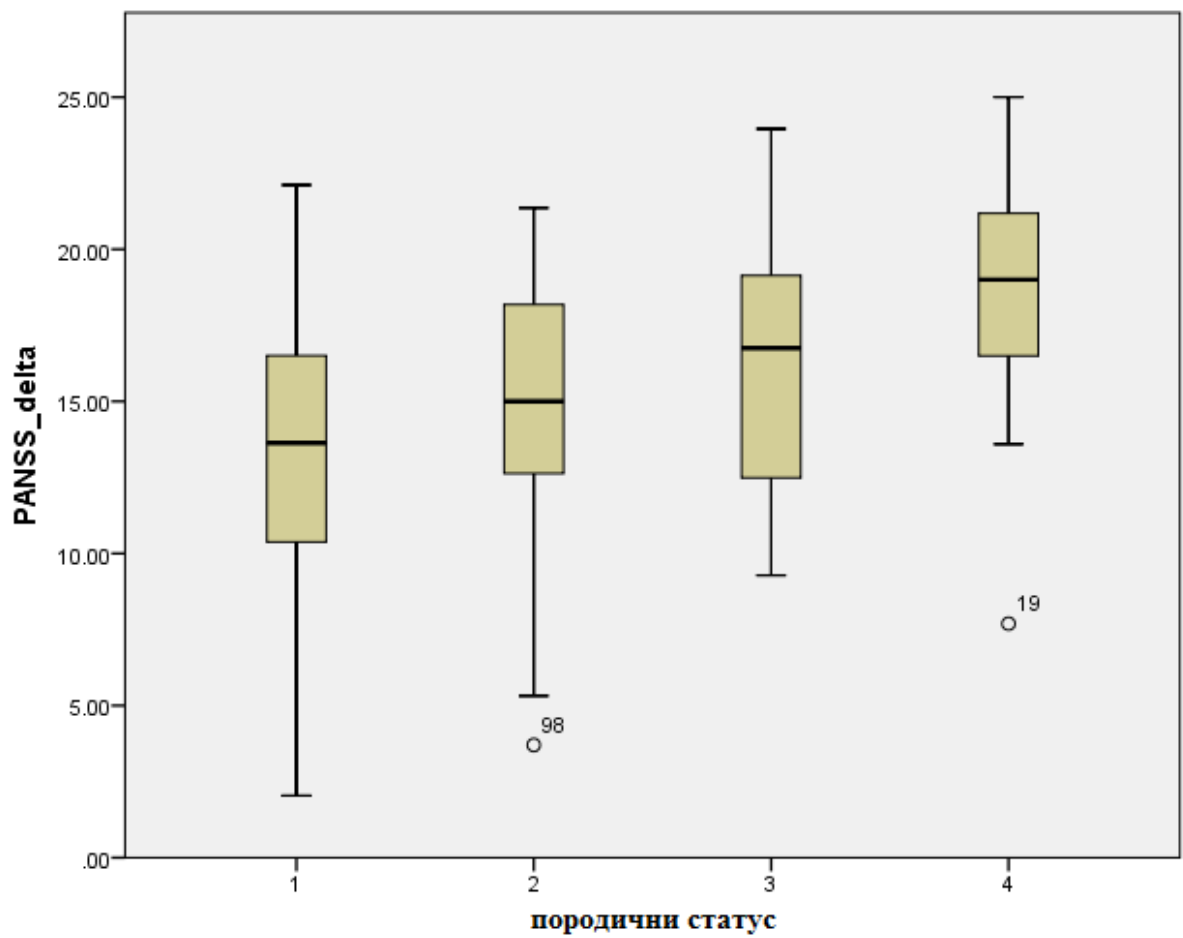
4.2.1.5. Утицај породичног статуса

Породични статус, а пре свега број чланова домаћинства са којима пацијент живи, је значајно утицалао на терапијски одговор оланзапином. Пацијенти који живе у бројнијој породици односно ожењени су и имају децу, су имали статистички значајно бољи одговор на терапију оланзапином, мерен променом скорова на обе скале, у односу на почетак студије (табела 12; слика 8).

Табела 12. Утицај образовања на терапијски одговор

		Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Мин	Макс.	р
PANSS_delta	1	38	13,4298	4,82045	2,04	22,12	<0,001
	2	46	14,7251	4,11231	3,70	21,36	
	3	12	16,3633	4,59533	9,28	23,96	
	4	24	18,5349	3,75000	7,69	25,00	
	Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	
GAF_delta	1	38	87,1677	36,81780	11,43	182,61	0,293
	2	46	82,7920	34,72043	2,56	176,00	
	3	12	87,1453	30,04303	37,50	141,38	
	4	24	100,0244	37,39163	28,57	200,00	
	Укупно	120	88,0594	35,65016	2,56	200,00	

1-живи сам; 2-живи са родитељима; 3-живи само са суп.; 4-живи са суп. и децом



Слика8. Промена у скору PANSS скале у односу на почетак студије, утицај породичног статуса (1-живи сам; 2-живи са родитељима; 3-живи само са суп.; 4-живи са суп. и децом)

4.2.1.6. Утицај радног статуса

Радни статус испитаника је статистички значајно утицао на редукцију скорова на PANSS скали односно повећање скорa на GAF скали. Најбољи терапијски одговор су имали пацијенти који су на неки начин социјално сигурни односно запослени или су у пензији (табела 13).

Табела 13. Утицај радног статуса на терапијски одговор

		Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Мин	Макс.	p
PANSS_delta	1	73	14,5942	4,77447	2,04	23,96	0,060
	2	19	17,5828	4,17503	9,28	25,00	
	3	16	14,5327	3,90686	5,77	21,43	
	4	12	16,4092	4,72679	10,31	22,45	
	Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	
GAF_delta	1	73	83,0369	31,18692	2,56	164,29	0,004
	2	19	98,0666	44,95798	37,50	200,00	
	3	16	77,0462	28,01206	31,03	157,14	
	4	12	117,4530	39,32078	62,16	182,61	
	Укупно	120	88,0594	35,65016	2,56	200,00	

1-незапослен; 2-запослен; 3-у пензији; 4-у инвалидској пензији

4.2.1.7. Утицај броја хоспитализација

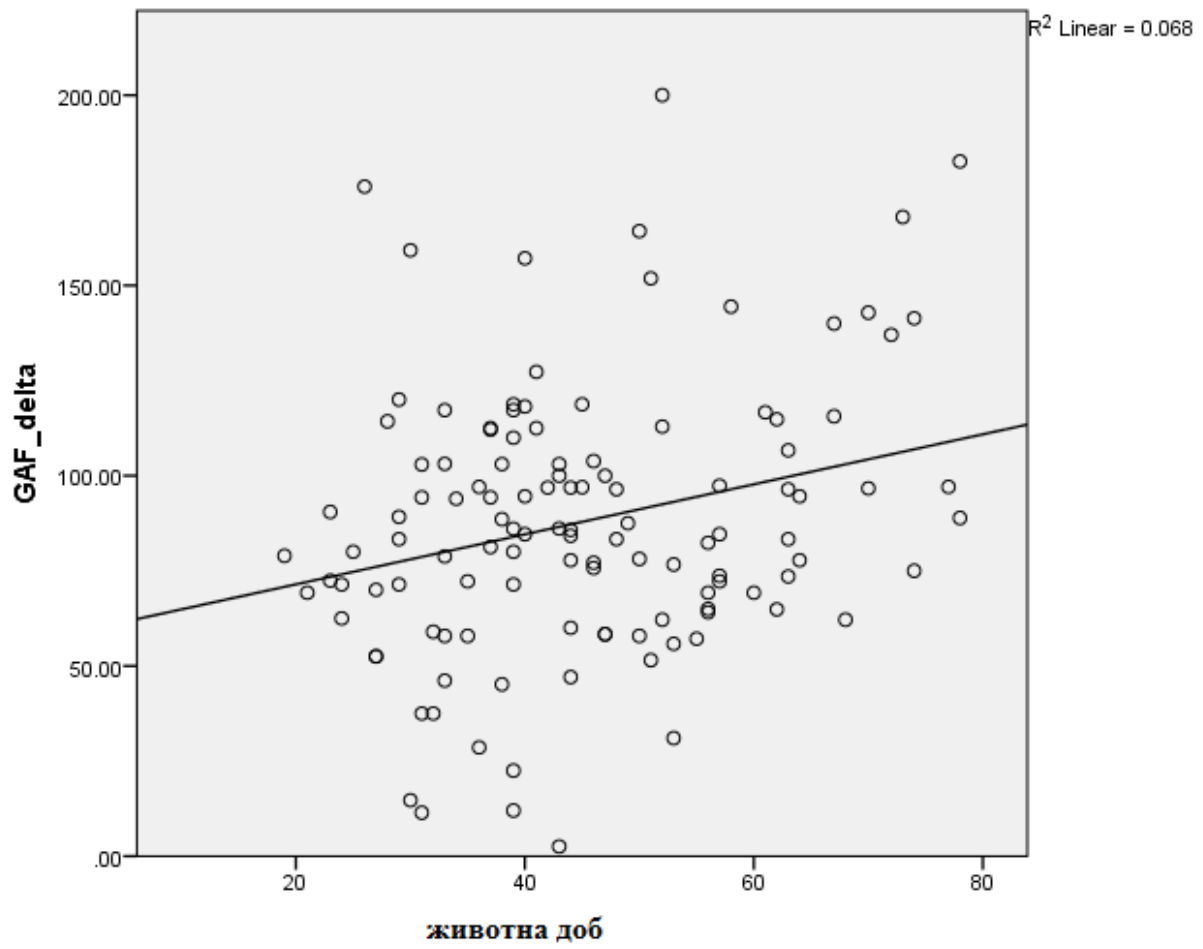
Терапијски одговор на оланзапин није статистички значајно био различит код болесника са различитим бројем хоспитализација било мерено променом у PANSS скору ($p=0,438$) било променом GAF скорa ($p=0,166$).

4.2.1.8. Утицај животног доба, трајања болести, и доба у којој је постигнута дијагноза

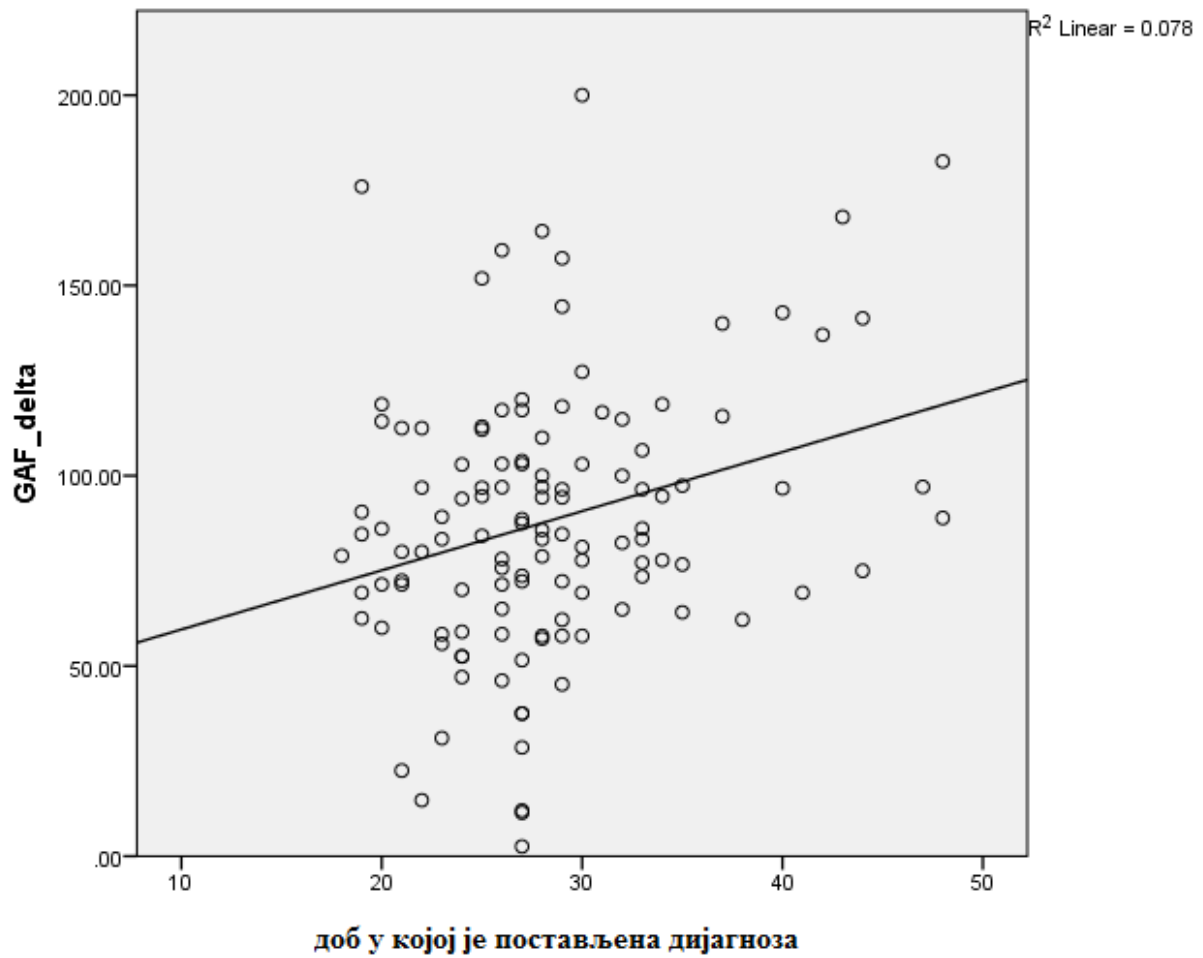
Животно доба испитаника није само по себи утицало на терапијски одговор ни променом скорa на PANSS ни на GAF скали. На терапијски одговор мерен PANSS скалом нису значајно утицале ни трајање болести ни доба у којој је постигнута дијагноза док су ове две варијабле показале статистички значајан утицај на промене скорова на GAF скали (табела 14; слике 9 и 10)

Табела 14. Утицај карактеристика болести на терапијски одговор

		Животна доб	Трајање болести	Доба у коме је постављена дијагноза	GAF_delta	PANSS_delta
Животна доб	Пирсонова корелација	1	0,922**	0,809**	0,261**	0,145
	Значајност (2-tailed)		0,000	0,000	0,004	0,113
	Број испитаника	120	120	120	120	120
Трајање болести	Пирсонова корелација	0,922**	1	0,518**	0,196*	0,131
	Значајност (2-tailed)	0,000		0,000	0,032	0,155
	Број испитаника	120	120	120	120	120
Доб у коме је постављена дијагноза	Пирсонова корелација	0,809**	0,518**	1	0,279**	0,123
	Значајност (2-tailed)	0,000	0,000		0,002	0,182
	Број испитаника	120	120	120	120	120
GAF_delta	Пирсонова корелација	0,261**	0,196*	0,279**	1	0,698**
	Значајност (2-tailed)	0,004	0,032	0,002		0,000
	Број испитаника	120	120	120	120	120
PANSS_delta	Пирсонова корелација	0,145	0,131	0,123	0,698**	1
	Значајност (2-tailed)	0,113	0,155	0,182	0,000	
	Број испитаника	120	120	120	120	120
** Корелација је статистички значајна $p < 0,01$ (2-tailed).						
*Корелација је статистички значајна $p < 0,05$ (2-tailed).						



Слика9. Утицај животне доби на терапијски одговор мерен променом сора GAF скале на крају студије у односу на почетни



Слика10. Утицај доби у којој је постављена дијагноза на терапијски одговор мерен променом
скора GAF скале на крају студије у односу на почетни

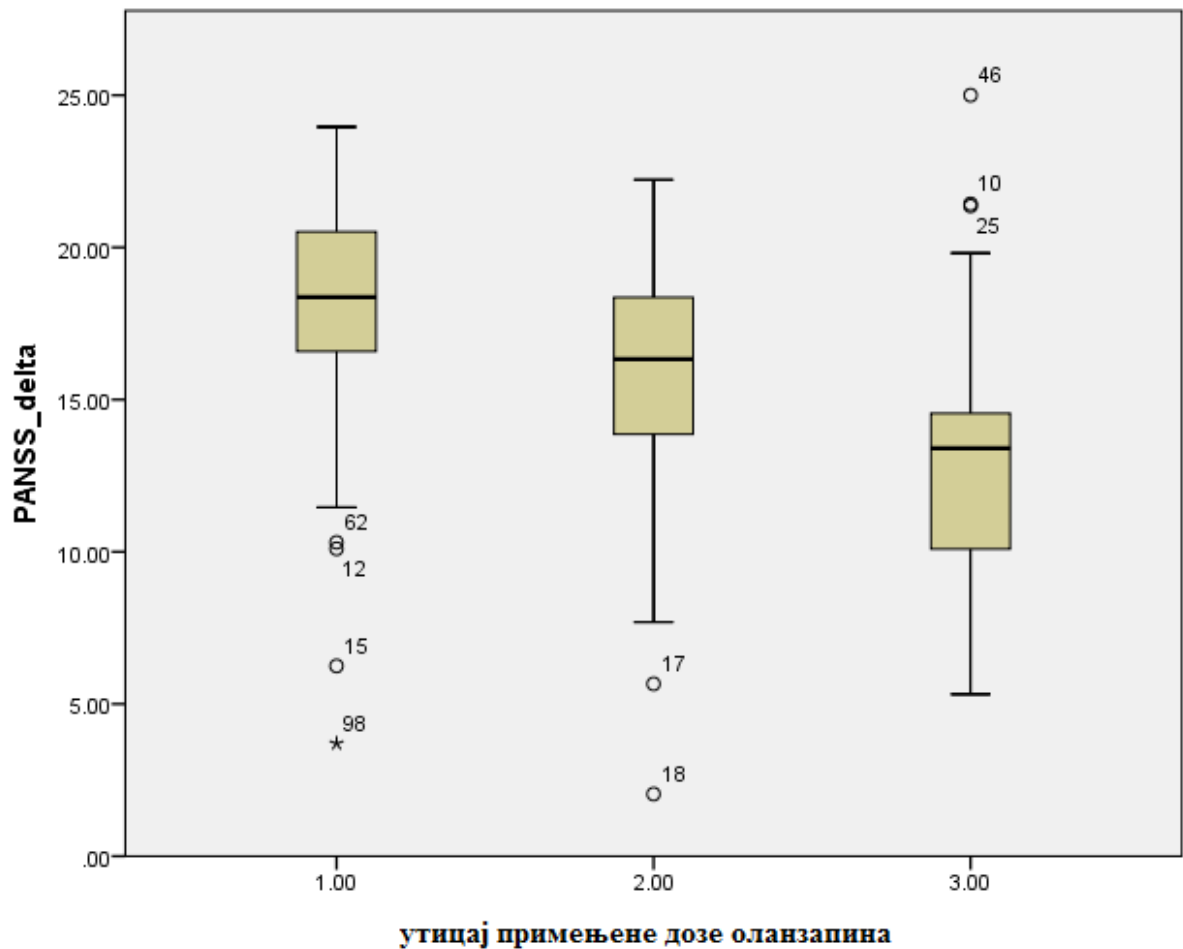
4.2.2. Утицај примењене дозе оланзапина на терапијски одговор

Примењена доза оланзапина је била у статистички значајној негативној корелацији са променом PANSS скорa (-0,329, $p < 0,001$), док корелација са променом GAF скорa није била статистички значајна (-0,175, $p = 0,056$). Између три дозне категорије (10 mg и мање, 11-15 mg, 16 mg и више), постојала је значајна статистичка разлика код промена у PANSS скору, али не и у променама GAF скорa (табела 15, слика 11).

Табела 15. Утицај примењене дозе оланзапина на терапијски одговор

		Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Мин.	Макс.	
PANSS_delta	1,00	23	17,2215	5,34993	3,70	23,96	0,001
	2,00	64	15,7461	3,97797	2,04	22,22	
	3,00	33	12,8799	4,58184	5,32	25,00	
	Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	
GAF_delta	1,00	23	103,8191	42,91272	12,00	182,61	0,060
	2,00	64	84,8465	28,87765	11,43	157,14	
	3,00	33	83,3066	39,95024	2,56	200,00	
	Укупно	120	88,0594	35,65016	2,56	200,00	

1-10 mg и мање; 2-11-15 mg; 3-16 mg и више



Слика 11. Утицај примењене дозе оланзапина на промене у PANSS скору (1-10 mg и мање; 2-11-15 mg; 3-16 mg и више)

4.2.3. Клинички одговор у студијским групама (утицај егзогених индуктора)

Утицај егзогених индуктора је праћен променом скорова на три скале психометријске процене и то упоређивањем оних са почетка и скорова на крају учешћа у студији.

4.2.3.1 CGI скор

Резултати статистичке анализе показују да постоји значајна разлика у испитиваним скоровима CGI скале у сва три домена (табеле 16,17,18 и 19).

Табела 16. Вредности CGI-S скорa, према подгрупама, на почетку студије

			Група				Укупно
			1	2	3	4	
CGI-S	4	број	2	1	5	2	10
		%	5,6%	4,0%	20,8%	5,7%	8,3%
	5	број	31	24	17	24	96
		%	86,1%	96,0%	70,8%	68,6%	80,0%
	6	број	3	0	2	9	14
		%	8,3%	0,0%	8,3%	25,7%	11,7%
Укупно		број	36	25	24	35	120
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Табела 17. Вредности CGI-S скорa, према подгрупама, на крају студије

			Група				Укупно	
			1	2	3	4		
CGI-S 2	2	број	18	2	3	0	23	
		%	50,0%	8,0%	12,5%	0,0%	19,2%	
	3	број	18	23	19	19	79	
		%	50,0%	92,0%	79,2%	54,3%	65,8%	
	4	број	0	0	1	15	16	
		%	0,0%	0,0%	4,2%	42,9%	13,3%	
	5	број	0	0	0	1	1	
		%	0,0%	0,0%	0,0%	2,9%	.8%	
	6	број	0	0	1	0	1	
		%	0,0%	0,0%	4,2%	0,0%	.8%	
	Укупно		број	36	25	24	35	120
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Табела 18. Вредности CGI-I скорa, према подгрупама, на крају студије

		Група				Укупно	
		1	2	3	4		
CGI-I	1	број	20	0	3	0	23
		%	55,6%	0,0%	12,5%	0,0%	19,2%
	2	број	15	23	14	14	66
		%	41,7%	92,0%	58,3%	40,0%	55,0%
	3	број	1	2	5	21	29
		%	2,8%	8,0%	20,8%	60,0%	24,2%
	4	број	0	0	2	0	2
		%	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	1,7%
	Укупно	број	36	25	24	35	120
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Табела 19. Резултати CGI скале, према студијским групама

Скала	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	χ^2 , df, p*
CGI-S, иницијално	5, 4-6	5, 4-5	5, 4-6	5, 4-6	8,6, 3, 0,035
CGI-S, крај студије	2,5, 2-3	3, 2-3	3, 2-6	3, 3-5	46,9, 3, <0,001
CGS-I	1, 1-3	2, 2-3	2, 1-4	3, 2-3	49,6, 3, <0,001

* χ^2 -резултат теста, df-број степени слободe, p-вероватноћа, Kruskal Wallis-ов тест

4.2.3.2. GAF и PANS

У погледу вредности укупног скорa GAF скале на почетку студије, нема међусобне значајне статистичке разлике између вредности у групама ($p > 0,05$) (ANOVA, post-hok Bonferonni test). Вредности укупног скорa GAF скале на крају студије нису међусобне значајно статистички различите између група 2 и 3 ($p = 0,43$) док су вредности међу осталим паровима подгрупа међусобно статистички значајно различите ($p < 0,05$). (ANOVA, post-hok Bonferonni test). Вредности укупног скорa PANSS скале на почетку студије су статистички значајно различите између друге и четврте студијске групе ($p = 0,039$), док између остали група нема статистички значајне разлике ($p > 0,05$) (ANOVA, post-hok Bonferonni test). У погледу вредности укупног скорa PANSS, нема међусобне значајне статистичке разлике између вредности у групама 2 и 3 ($p = 1,0$) док су вредности у међу осталим паровима подгрупа међусобно статистички значајно различите ($p < 0,05$) (ANOVA, post-hok Bonferonni test) (табеле 20, 21 и 22; слике 12 и 13).

Табела 20. Вредности GAF и PANS скала на почетку у на крају испитивања, између појединачних студијских група

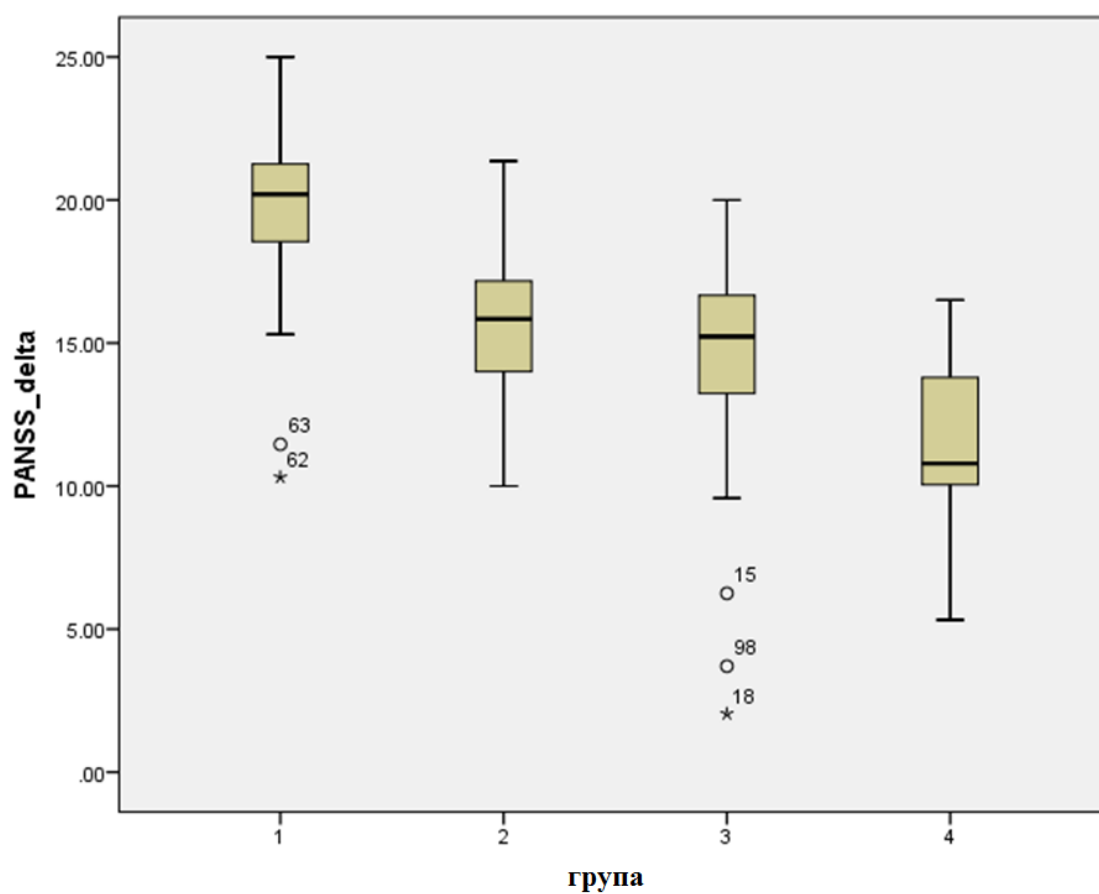
		N	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	ANOVA, df, p
GAF 1	1	36	33,64	5,254	23	43	0,824, 3, 0,483
	2	25	33,84	4,259	25	43	
	3	24	33,63	4,210	25	40	
	4	35	32,17	5,216	21	40	
	Укупно	120	33,25	4,844	21	43	
GAF 2	1*	36	70,03	4,488	55	80	45,9, 3, <0,001
	2	25	63,64	4,071	55	72	
	3	24	60,29	9,219	28	69	
	4*	35	52,29	7,218	36	62	
	Укупно	120	61,58	9,423	28	80	
PANSS	1	36	100,67	3,456	94	109	3,5, 3, 0,018
	2	25	99,88	2,833	90	103	
	3	24	100,00	3,257	94	108	
	4*	35	102,37	3,889	94	110	
	Укупно	120	100,87	3,541	90	110	
PANSS	1*	36	80,81	3,133	73	87	40,1, 3, <0,001
	2	25	84,44	2,615	79	90	
	3	24	85,88	5,278	80	104	
	4*	35	90,77	4,152	82	100	
	Укупно	120	85,48	5,448	73	104	

ANOVA-једнофакторска анализа варијансе; *међугрупна разлика $p \leq 0,05$

Табела 21. Утицај егзогених индуктора (студијских група) на терапијски одговор промена у PANSS скору

PANSS_delta						
	N	Средња вредност	Ст. девијација	Мин.	Макс.	
1*	36	19,6904	2,98903	10,31	25,00	38,1, 3, <0,001
2	25	15,4208	2,76777	10,00	21,36	
3	24	14,1172	4,53304	2,04	20,00	
4*	35	11,3056	3,13359	5,32	16,50	
Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	

*међугрупна разлика $p \leq 0,05$

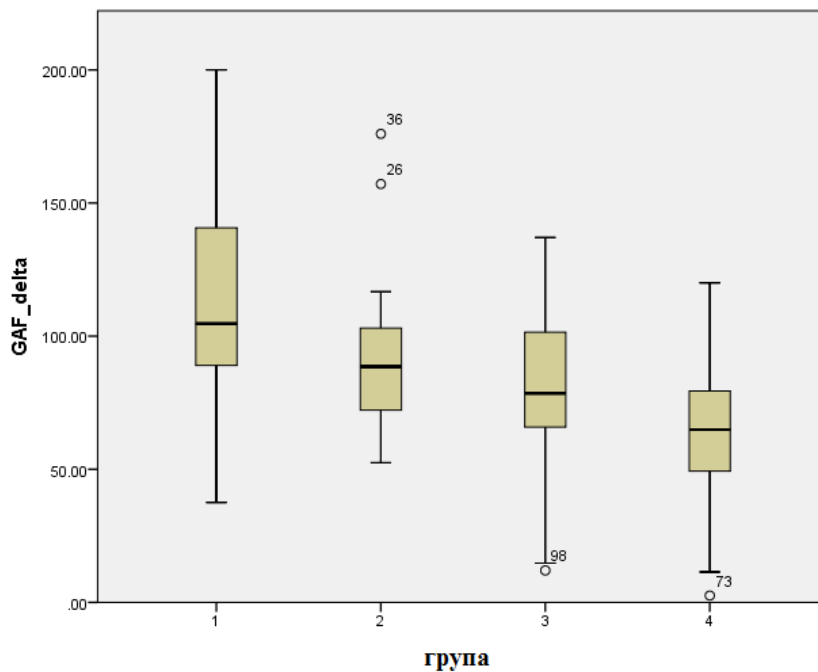


Слика 12. Утицај егзогених индуктора (студијских група) на промене у PANSS скору

Табела 22. Утицај егзогених индуктора (студијских група) на терапијски одговор промена у GAF скору

GAF_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
1*	36	113,0432	34,88713	37,50	200,00	14,8, 3, <0,001
2*	25	91,0321	28,84426	52,50	176,00	
3	24	80,4449	29,41208	12,00	137,04	
4	35	65,4599	28,08524	2,56	120,00	
Укупно	120	88,0594	35,65016	2,56	200,00	

*међугрупна разлика $p \leq 0,05$



Слика 13. Утицај егзогених индуктора (студијских група) на промене у GAF скору

Просечна количина конзумиране кафе дневно износила је 4 шољице (интерквartilни опсег 2, минимум 4, максимум 8). Утврђена је значајна корелација између количине пијења кафе и промене почетне вредности за GAF (Spearman $\rho = -0,307$, $p = 0,038$) и PANSS скорa (Spearman $\rho = 0,312$, $p = 0,035$). Што се тиче пушења, слични ефекти нису примећени. Просечна количина пушених цигарета дневно износила је 27 цигарета (стандардна девијација 10, минимум 10 максимум 40), без значајне корелације било са променом GAF (Pearson $r = -0,163$, $p = 0,262$) или PANSS (Pearson $r = 0,228$, $p = 0,115$) скорa од почетне вредности.

4.3 НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ТЕРАПИЈЕ ОЛАНЗАПИНОМ

Нежељена дејства су посматрана из два домена. Праћена су метаболичка нежељена дејства (мерењем ТТ и праћењем вредности лабораторијских анализа), а преко објективних скала процене SAS, AIMS и BARS су регистрована екстрапирамидална нежељена дејства (EAE).

4.3.1 Метаболичка нежељена дејства

Метаболичка нежељена дејства су мерена променом вредности глукозе, холестерола, HDL-холестерол и триглицерида изнад референтних као и променом Индексу телесне масе (BMI) што је приказано у табелама 23 и 24. Резултати показују статистички значајан утицај студијске групе, као параметра односно уношење егзогених индуктора метаболизма из цигарета и кафе, на појаву метаболичких нежељених дејстава (табела 26). Пацијенти који су уносили више индуктора имали су мање метаболичких нежељених дејстава (слика 14).

Табела 23. Метаболички параметри у студијским групама

Параметар	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	p
Холестерол (mmol/L) ¹	6,5±1,2	6,0±0,7	5,6±1,2	5,4±0,9	<0,001
HDL-холестерол (mmol/L) ¹	1,3±0,4	1,4±0,2	1,4±0,3	1,4±0,4	0,133
LDL-холестерол (mmol/L) ¹	4,4±1,1	3,7±0,8	3,3±1,0	3,0±1,0	<0,001
Глукоза (mmol/L) ¹	5,6±1,0	5,7±0,4	5,4±0,7	5,5±0,5	0,608
Триглицериди (mmol/L) ²	3,3 (2,2)	2,5 (0,4)	2,0 (1,1)	1,9 (0,5)	0,005
Промена BMI ^{1,3}	5,4±3,1	2,9±1,7	3,3±2,4	1,6±3,2	<0,001

¹-средња вредност±стандардна девијација, ²-медијана (интерквartilни ранг), ³-промена у односу на базално (процент)

Табела 24. Вредности метаболичких параметара између студијских група

		N	Средња вредност	Ст. девијација	Мин.	Макс.	Тест, df, p
Холестерол	1	36	6,515000	1,2132495	4,1000	9,2000	7,7, 3, <0,001*
	2	25	5,983600	0,6625511	3,8900	6,6000	
	3	24	5,631250	1,0899913	3,7800	8,1000	
	4	35	5,422286	0,9155972	4,1200	8,2000	
	Укупно	120	5,908833	1,0900059	3,7800	9,2000	
HDL	1	36	1,280278	0,3633455	0,7700	2,1000	1,9, 3, 0,133*
	2	25	1,440000	0,2031420	0,9800	1,7400	
	3	24	1,415833	0,3282220	0,9000	2,0000	
	4	35	1,442000	0,3521013	0,6700	2,2300	
	Укупно	120	1,387833	0,3293747	0,6700	2,2300	
LDL	1	36	4,401389	1,0514348	2,2100	6,5100	14,9, 3, <0,001*
	2	25	3,656800	0,7633627	1,7200	4,7500	
	3	24	3,327917	0,9660812	1,8400	4,6000	
	4	35	2,958857	0,8972237	1,4700	5,7700	
	Укупно	120	3,610833	1,0879999	1,4700	6,5100	
Глукоза	1	36	5,625000	1,0291120	3,9000	9,8000	0,6, 3, 0,608*
	2	25	5,656000	0,4134005	5,1000	7,0000	
	3	24	5,429167	0,7074013	4,5000	7,8000	
	4	35	5,491429	0,4692744	4,1000	6,4000	
	Укупно	120	5,553333	0,7166605	3,9000	9,8000	
BMI	1	36	25,454414	3,7704618	18,9036	37,5340	0,6, 3, 0,596*
	2	25	26,052698	3,1787255	21,7503	32,4567	
	3	24	25,143364	2,9114347	18,7242	29,8810	
	4	35	24,964404	2,5548947	20,2868	31,2664	
	Укупно	120	25,373927	3,1434426	18,7242	37,5340	
BMI 2	1	36	26,792133	3,8715191	20,0079	39,6972	1,5, 3, 0,210*
	2	25	26,798320	3,2932674	22,3569	33,5744	
	3	24	25,952715	2,9375855	19,3376	30,4820	
	4	35	25,353452	2,6103472	20,2492	32,5000	
	Укупно	120	26,205923	3,2580413	19,3376	39,6972	
BMI_delta	1	36	5,3609	3,08943	-4,79	10,94	11,3, 3, <0,001*
	2	25	2,8677	1,69485	,42	5,69	
	3	24	3,2690	2,43464	,27	10,09	
	4	35	1,5982	3,20822	-3,90	14,53	
	Укупно	120	3,3256	3,10621	-4,79	14,53	
Триглицериди	1	36	2,757222	1,2580384	0,6700	4,9400	12,7, 3, 0,005**
	2	25	2,364400	0,7060989	0,5500	3,9000	
	3	24	2,096250	0,9779118	0,9900	5,9000	
	4	35	2,000286	0,7626868	1,0400	5,5700	
	Укупно	120	2,322417	1,0077064	0,5500	5,9000	

*ANOVA, F-резултат теста, df-број степени слободe, p-вероватноћа, **Kruskal Wallis тест, χ^2 -резултат теста, df-број степени слободe, p-вероватноћа,

Вредности холестерола се значајно разликују у трећој ($p=0,07$) и четвртој групи ($p < 0,001$) у односу на прву групу (ANOVA, post-hoc Bonferonni тест). У погледу вредности LDL-холестерола, нема међусобне значајне статистичке разлике између вредности у групама 2 и 3 ($p=1,0$) и вредности између група 3 и 4 ($p=0,84$) док су вредности међу осталим паровима подгрупа међусобно статистички значајно различите ($p < 0,05$). (ANOVA, post-hoc Bonferonni тест). Вредности промене BMI се значајно

разликују у првој у односу на другу ($p=0,005$), трећу ($p=0,030$) и четврту групу ($p<0,001$) (ANOVA, post-hoc Bonferonni тест). Вредности триглицерида у серуму болесника су биле значајно различите између појединих студијских група, при чему је највећа просечна вредност медијане забележене у групи 1 а најмање у групи 4 ($\chi^2=12,7$, $df=3$, $p=0,005$, Kruskal Wallis тест).

Вредности холестерола се значајно разликују у трећој ($p=0,027$) у односу на другу групу (ANOVA, post-hoc Bonferonni тест). Вредности HDL холестерола се значајно разликују у трећој $p=0,017$ у односу на прву групу. Вредности LDL холестерола се значајно разликују у трећој у односу на прву ($p=0,003$) и другу групу ($p=0,001$). Вредности промене BMI се значајно разликује у трећој у односу на другу групу ($p=0,012$). Вредности триглицерида у серуму болесника су биле значајно различите између појединих дозних група, при чему је највећа просечна вредност и вредност медијане забележена у другој групи а најмања у првој групи ($\chi^2=7,1$, $df=2$, $p=0,029$, Kruskal Wallis тест).

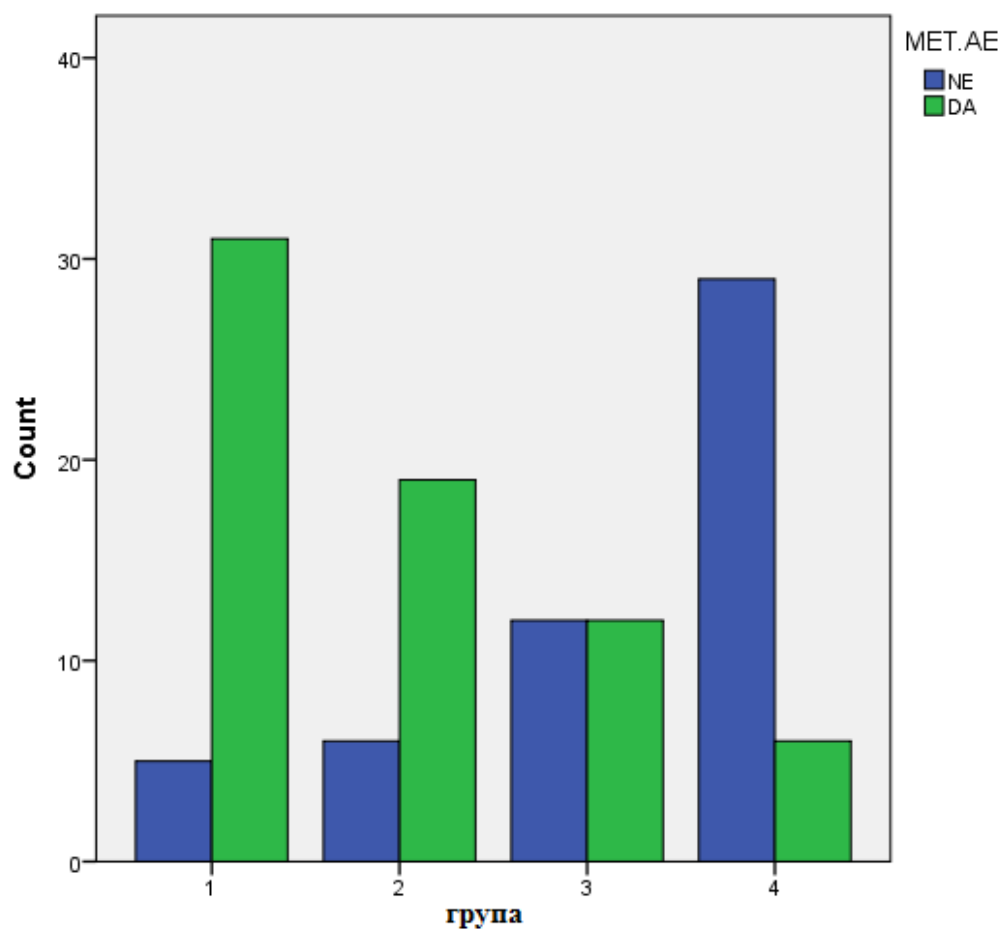
Табела 25. Разлике у вредностима метаболичких параметара у зависности од дозе оланзапина (1-10 mg и мање; 2-11-15 mg; 3-16 mg и више).

		N	Средња вредност	Ст. девијација	Мин.	Макс.	Тест, df, p
холестерол	1,00	23	5,951304	1,3772248	3,9700	9,2000	3,6, 2, 0,032*
	2,00	64	6,105781	1,0649388	3,7800	9,2000	
	3,00	33	5,497273	0,7924538	4,2000	8,2000	
	Укупно	120	5,908833	1,0900059	3,7800	9,2000	
HDL	1,00	23	1,269565	0,3421786	0,7000	1,8700	4,3, 2, 0,016*
	2,00	64	1,365156	0,2999788	0,6700	2,1000	
	3,00	33	1,514242	0,3438298	0,7700	2,2300	
	Укупно	120	1,387833	0,3293747	0,6700	2,2300	
LDL	1,00	23	3,944783	1,2880283	1,8400	6,5100	8,2, 2, <0,001*
	2,00	64	3,806250	1,0365702	1,7200	6,1000	
	3,00	33	2,999091	0,7769426	1,4700	4,2300	
	Укупно	120	3,610833	1,0879999	1,4700	6,5100	
Глукоза	1,00	23	5,626087	1,1458294	3,9000	9,8000	0,2, 2, 0,852*
	2,00	64	5,545313	0,6039367	4,1000	7,8000	
	3,00	33	5,518182	0,5329485	4,4000	7,2000	
	Укупно	120	5,553333	0,7166605	3,9000	9,8000	
BMI	1,00	23	24,003487	2,7217958	19,3625	28,8636	2,8, 2, 0,066**
	2,00	64	25,714553	3,1114829	18,7242	32,4567	
	3,00	33	25,668475	3,3047223	21,7143	37,5340	
	Укупно	120	25,373927	3,1434426	18,7242	37,5340	
BMI 2	1,00	23	24,819005	2,9178752	19,6265	29,6501	2,9, 2, 0,057*
	2,00	64	26,705138	3,1225883	19,3376	33,5744	
	3,00	33	26,204389	3,5416309	21,9646	39,6972	
	Укупно	120	26,205923	3,2580413	19,3376	39,6972	
BMI_delta	1,00	23	3,3785	2,79432	-0,19	10,75	4,3, 2, 0,016*
	2,00	64	3,9603	3,31797	-4,79	14,53	
	3,00	33	2,0579	2,52460	-2,11	8,28	
	Укупно	120	3,3256	3,10621	-4,79	14,53	
Триглицериди	1,00	23	2,047826	1,1102701	0,6700	3,8200	7,1, 2, 0,029**
	2,00	64	2,501875	1,0045039	0,5500	5,9000	
	3,00	33	2,165758	,8935149	1,0400	5,5700	
	Укупно	120	2,322417	1,0077064	0,5500	5,9000	

ANOVA, F-резултат теста, df-број степени слободе, p-вероватноћа, **Kruskal Wallis тест, χ^2 -резултат теста, df-број степени слободе, p-вероватноћа

Табела 26. Утицај студијске групе на појаву метаболичких нежељених догађаја

		MET_AE		Укупно		
		не	да			
Испитивана група	1	број	5	31	36	39,2, 3, <0,001
		%	13,9%	86,1%	100,0%	
	2	број	6	19	25	
		%	24,0%	76,0%	100,0%	
	3	број	12	12	24	
		%	50,0%	50,0%	100,0%	
	4	број	29	6	35	
		%	82,9%	17,1%	100,0%	
Укупно		број	52	68	120	
		%	43,3%	56,7%	100,0%	



Слика14. Утицај студијске групе на појаву метаболичких нежељених догађаја

4.3.2 Екстрапирамидална нежељена дејства

Екстрапирамидална пирамидална нежељена дејства су се јавила у 18 случајева. Најчешће се јављала акатизија (5%), а најређе је регистрована акатизија удружена са тремором (<2%) (табела 27). Од параметара праћених у студији статистички значајан утицај на појаву екстрапирамидалних нежељених догађаја утицао је степен образовања тако да су пацијенти са вишим степеном образовања имали чешће регистрована ова нежељена дејства (табела 29).

Табела 27. Екстрапирамидална нежељена

	Учесталост	Процент	Кумулативни процент
Одсутна	102	85,0	85,0
Ригидитет	3	2,5	87,5
Акатизија	6	5,0	92,5
Тремор	4	3,3	95,8
Акатизија и тремор	2	1,7	97,5
Невољни покрети лица	3	2,5	100,0

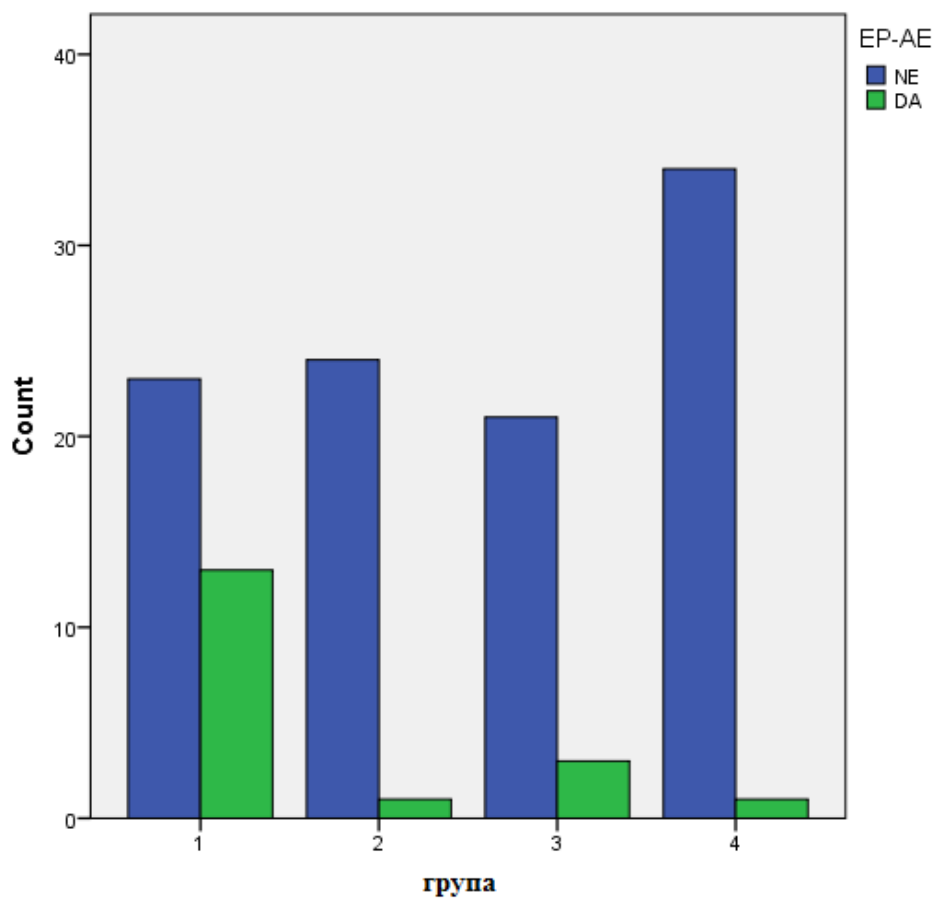
Табела 28. Учесталост екстрапирамидалних нежељених дејства у студијским групама

		Е_АЕ		Укупно	χ^2 , df, p*	
		не	да			
Група	1	број	23	13	36	19,1, 3, <0,001
		%	22,5%	72,2%	30,0%	
	2	број	24	1	25	
		%	23,5%	5,6%	20,8%	
	3	број	21	3	24	
		%	20,6%	16,7%	20,0%	
	4	број	34	1	35	
		%	33,3%	5,6%	29,2%	
Укупно	број	102	18	120		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		

* χ^2 -резултат теста, df-број степени слободе, p-вероватноћа, Kruskal Wallis тест

Екстрапирамидални нежељени догађаји су се јављали статистички значајно чешће код болесника у првој студијској групи (табела 28; слика 15). Више од две трећине свих болесника, који су имали неко од ових нежељених дејстава, припадало је првој студијској групи ($\chi^2=1,1$, df=3, p<0,001, Kruskal Wallis тест). Појава

екстрапирамидалних нежељених догађаја није статистички значајно била удружена са разликама у дневној дози оланзапина ($z=-1,305$, $p=0,192$, Mann Whitney тест).



Слика15. Учесталост екстрапирамидалних нежељених дејства у студијаским групама

Табела29. Утицај степена образовања на испољавање екстрапирамидалних нежељених дејстава

		образовање					Укупно		
		1	2	3	4	5			
E_AE	не	број	1	9	80	9	3	102	12,7, 4, 0,013
		%	1,0%	8,8%	78,4%	8,8%	2,9%	100,0%	
	да	број	0	1	9	7	1	18	
		%	0,0%	5,6%	50,0%	38,9%	5,6%	100,0%	
Укупно		број	1	10	89	16	4	120	
		%	,8%	8,3%	74,2%	13,3%	3,3%	100,0%	

1-без школе; 2-основна школа; 3-средња школа; 4-висока/виша школа; 5-завршен факултет

Бинарном логистичком регресијом је установљено да не постоји статистички значајан утицај градације степена образовања, почев од најнижег ка највишем, на учесталост нежељених дејстава иако је унакрсни однос шансе био 2,1 вероватноћа је била већа од граничне вредности од 5% . С друге стране припадност студијској групи (уношење егзогених индуктора) остаје чинилац независно удружен са нежељеним дејствима и то у обрнутом смеру (табела 30).

Табела 30. Степен образовања и нежељена дејства анализирани бинарном логистичком регресијом

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. Exp(B)	
							Доња	Горња
Група	-0,875	0,297	8,697	1	0,003	0,417	0,233	0,746
Степен образовања	0,743	0,407	3,329	1	0,068	2,101	0,946	4,665

4.4. ГЕНЕТСКИ ПОЛИМОРФИЗАМ

У истраживању је испитивана учесталост појединих генетских полиморфизама као и њихов утицај на терапијски одговор као изолована варијабла али и у корелацији са егзогеним индукторима.

4.4.1 Учесталост генетског полиморфизма

Учесталост генетског полиморфизма је испитана за свеки генотип посебно што је приказано на табелама 31-34 док су сликама 16-23 приказани репрезентативни примерци издвајања појединих варијација.

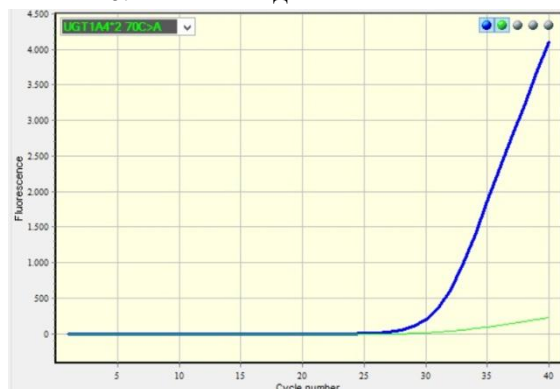
4.4.1.1 *UGT1A4*

Табела 31. Учесталост алела и генотипова *UGT1A4* код пацијената на терапији оланзапином

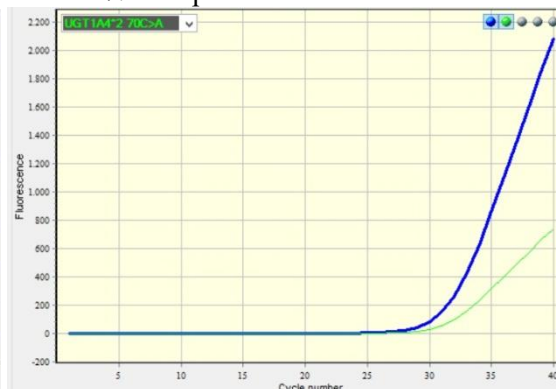
		Учесталост	95% интервал поверења
Алели			
	rs6755571 (70C>A, <i>UGT1A4</i> *2)		
	70A	0,033 (8/240)	0,016; 0,066
Генотипови			
	rs6755571 (70C>A, <i>UGT1A4</i> *2)		
	CC	0,933 (112/120)	0,871; 0,967
	CA	0,067 (58/120)	0,033; 0,129
	AA	0,000 (0/120)	0,000; 0,038

Слике репрезентативних резултата генотипизације:

Слика 16. Хомозигот дивљи тип CC



Слика 17. Хетерозигот AC



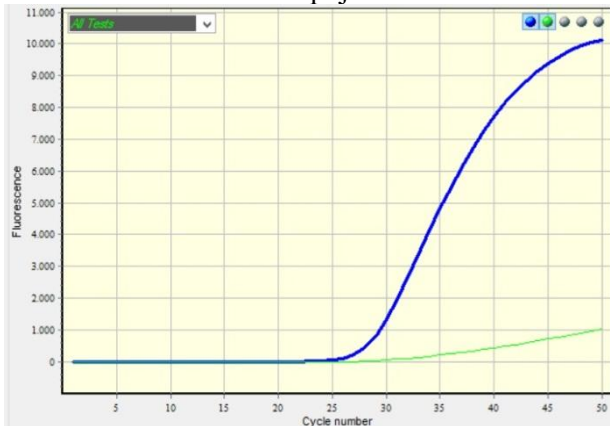
4.4.1.2 CYP1A2

Табела32. Учесталост CYP1A2 алела и генотипова код пацијената на терапији оланзапина

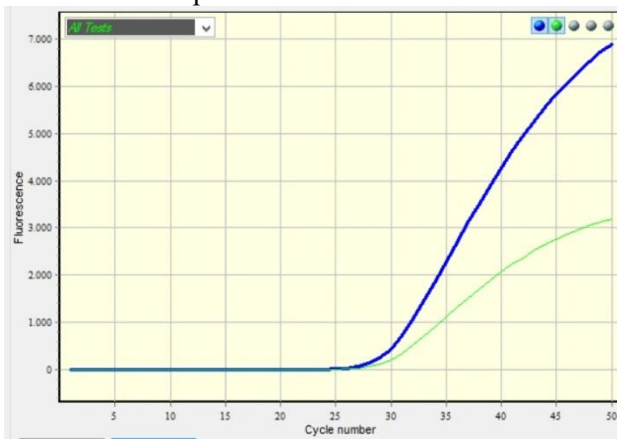
Алели			
	rs2069514 (-3860G>A, CYP1A2*1C)		
	-3860A	0,000 (0/240)	0,000; 0,020
	rs762551 (-163C>A, CYP1A2*1F)		
	-163A	0,658 (158/240)	0,596; 0,715
	rs2472297 (74735539C>T, CYP1A1/1A2)		
	74735539T	0,154 (37/240)	0,114; 0,206
Генотипови			
	rs2069514 (-3860G>A, CYP1A2*1C)		
	GG	1,000 (120/120)	0,962; 1,006
	GA	0,000 (0/120)	0,000; 0,038
	AA	0,000 (0/120)	0,000; 0,038
	rs762551 (-163C>A, CYP1A2*1F)		
	CC	0,108 (13/120)	0,064; 0,178
	CA	0,467 (56/120)	0,380; 0,556
	AA	0,425 (51/120)	0,340; 0,514
	rs2472297 (74735539C>T, CYP1A1/1A2)		
	CC	0,717 (86/120)	0,630; 0,790
	CT	0,258 (31/120)	0,188; 0,344
	TT	0,025 (3/120)	0,006; 0,075

Слике репрезентативних резултата генотипизације *CYP1A2* *1F:

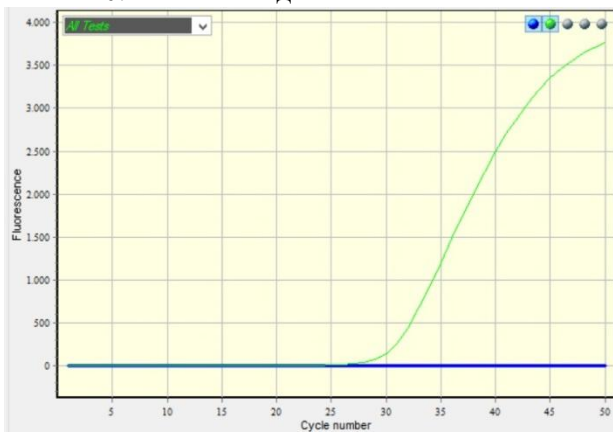
Слика 18. Хомозигот варијантни тип АА



Слика 19. Хетерозигот АС



Слика 20. Хомозигот дивљи тип СС



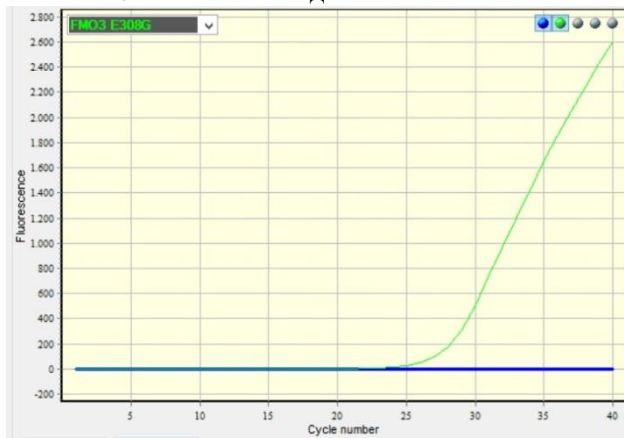
4.4.1.3 *FMO3*

Табела 33. Учесталост алела и генотипова *FMO3* код пацијената на терапији оланзапином

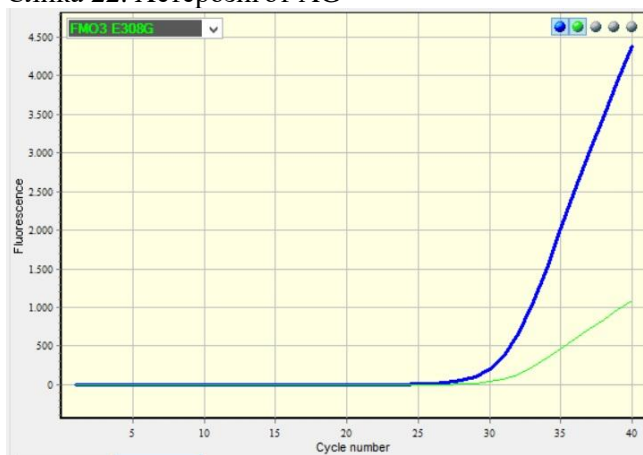
		Уочена учесталост
Алели		
	rs2266782 (15167G>A, E158K)	
	15167A	0.371 (89/240)
	rs1736557 (18281G>A, V257M)	
	18281A	0.021 (5/240)
	rs2266780 (21443A>G, E308G)	
	21443G	0.146 (35/240)
Генотипови		
	rs2266782 (15167G>A, E158K)	
	GG	0.400 (48/120)
	GA	0.458 (55/120)
	AA	0.142 (17/120)
	rs1736557 (18281G>A, V257M)	
	GG	0.958 (115/120)
	GA	0.042 (5/120)
	AA	0.000 (0/120)
	rs2266780 (21443A>G, E308G)	
	AA	0.725 (87/120)
	AG	0.258 (31/120)
	GG	0.017 (2/120)

Слике репрезентативних резултата генотипизације E308G

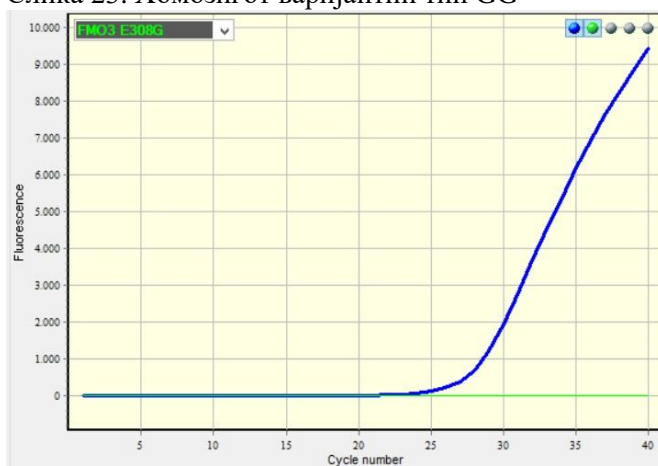
Слика 21. Хомозиготни дивљи тип AA



Слика 22. Хетерозигот AG



Слика 23. Хомозигот варијантни тип GG



4.4.1.4 CYP2D6

Табела34. Учесталост алела и генотипова CYP2D6 код пацијената на терапији оланзапином

		Уочена учесталост
Алели		
	rs35742686 (2549delA, CYP2D6*3)	
	2549delA	0,0080 (2/240)
	rs3892097 (1846G>A, CYP2D6*4)	
	1846A	0,188 (45/240)
	rs5030655 (1707delT, CYP2D6*6)	
	1707delT	0,021 (5/240)
Генотипови		
	rs35742686 (2549delA, CYP2D6*3)	
	AA	0,975 (117/120)
	A delA	0,017 (2/120)
	delA delA	0,000 (0/120)
	rs3892097 (1846G>A, CYP2D6*4)	
	GG	0,650 (78/120)
	GA	0,3257 (39/120)
	AA	0,025 (31/120)
	rs5030655 (1707delT, CYP2D6*6)	
	TT	0,942 (113/120)
	T delT	0,025 (3/120)
	delT delT	0,008 (1/120)

4.4.2 Утицај генетског полиморфизма на терапијски одговор

Анализа расподеле учесталости појединих генопова испитиваних ензима и вредности промене скорова PANSS скале је показала да између поменутих варијабли није било статистички значајне разлике (χ^2 , $p > 0,05$) ни за једну комбинацију промена PANSS скорa генотипови ензима (табеле 35-46).

4.4.2.1 UGT1A4

Табела35: Утицај варијације генотипа UG1A4*2 на терапијски одговор мерен PANSS скалом

UG1A4*2					
UG1A4		Број	Средња вредност	Стандардна девијација	
PANSS_delta	0	112	15.1481	4.72837	0,8, 118, 0,418
	1	8	16.5365	3.64155	

0-дивљи хомозигот; 1-хетерозигот

4.4.2.2 CYP1A2

Табела36: Утицај варијације генотипа CYP1A2*1F на терапијски одговор мерен PANSS скалом

CYP1A2*1F						
PANSS_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
0	14	14,7705	4,32720	6,25	22,22	0,1, 2, 0,920
1	55	15,3406	4,67626	2,04	23,85	
2	51	15,2620	4,81865	3,70	25,00	
Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	

0-дивљи хомозигот; 1-хетерозигот; 2-варијантни хомозигот

Табела37: Утицај варијације генотипа *CYP1A2 A1/A2* на терапијски одговор мерен PANSS скалом

CYP1A2 A1/A2						
PANSS_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
0	86	15,3502	4,76039	2,04	25,00	0,4, 2, 0,691
1	31	15,1535	4,47027	5,32	23,96	
2	3	13,0018	4,84137	7,69	17,17	
Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	

0-дивљи хомозигот; 1-хетерозигот; 2-варијантни хомозигот

4.4.2.3 FMO3

Табела38: Утицај варијације генотипа *FMO3 E158K* на терапијски одговор мерен PANSS скалом

E158K						
PANSS_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
0	48	15.0411	4.59775	5.66	25.00	0,5,2, 0,608
1	55	15.6575	4.46338	3.70	23.96	
2	17	14.4555	5.57691	2.04	21.15	
Укупно	120	15.2407	4.66427	2.04	25.00	

0-дивљи хомозигот; 1-хетерозигот; 2-варијантни хомозигот

Табела39: Утицај варијације генотипа *FMO3 V257M* на терапијски одговор мерен PANSS скалом

V257M						
PANSS_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
0	115	15,1804	4,63091	2,04	25,00	0,2, 2, 0,797
1	4	16,6183	6,68554	7,69	22,12	
2	1	16,6667		16,67	16,67	
Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	

0-дивљи хомозигот; 1-хетерозигот; 2-варијантни хомозигот

Табела40: Утицај варијације генотипа *FMO3* E308G на терапијски одговор мерен PANSS скалом

E308G						
PANSS_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
0	87	15,3325	4,54586	2,04	25,00	0,2, 2, 0,819
1	31	15,1082	5,10663	3,70	23,85	
2	2	13,2983	4,53475	10,09	16,50	
Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	

0-дивљи хомозигот; 1-хетерозигот; 2-варијантни хомозигот

4.4.2.4 *CYP2D6*

Табела41: Утицај варијације генотипа *CYP2D6*3* на терапијски одговор мерен PANSS скалом

<i>CYP2D6*3</i>						
rs35742686						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација			
PANSS_delta	0	118	15,2035	4,69348	0,67, 118, 0,504	
	1	2	17,4361	1,31698		

0-дивљи хомозигот; 1-хетерозигот; 2-варијантни хомозигот

Табела45: Утицај варијације генотипа *CYP2D6*4* на терапијски одговор мерен PANSS скалом

<i>CYP2D6*4</i>						
PANSS_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
0	77	15,0362	4,76766	2,04	23,85	0,6, 2, 0,549
1	40	15,4325	4,59691	5,32	25,00	
2	3	17,9300	2,32974	16,50	20,62	
Укупно	120	15,2407	4,66427	2,04	25,00	

0-дивљи хомозигот; 1-хетерозигот; 2-варијантни хомозигот

Табела46: Утицај варијације генотипа *CYP2D6*6* на терапијски одговор мерен PANSS скалом

<i>CYP2D6*6</i>						
PANSS_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
0	116	15.2392	4.67505	2.04	25.00	1.1, 2, 0.317
1	3	13.2344	3.54142	10.31	17.17	
2	1	21.4286		21.43	21.43	
Укупно	120	15.2407	4.66427	2.04	25.00	

0-дивљи хомозигот; 1-хетерозигот; 2-варијантни хомозигот

4.4.3. Клинички одговор мерен променом GAF скорa

Анализа расподеле учесталости појединих генопова испитиваних ензима и вредности промене скорова GAF скале је показала да између поменутих варијабли није било статистички значајне разлике (χ^2 , $p>0,05$) ни за једну комбинацију промена GAF скорa генотипови ензима.

4.4.4. Клинички одговор мерен CGI-I

Анализа расподеле учесталости појединих генопова испитиваних ензима и вредности скорова CGI-I је показала да између поменутих варијабли није било статистички значајне разлике (χ^2 , $p>0,05$) ни за једну комбинацију CGI-I генотип ензима.

4.4.5. Утицај генетског полиморфизма на појаву нежељених дејстава

Испитивана је расподела учесталости појединих генопова испитиваних ензима и појаве нежељених дејстава најпре метаболичких, а затим и екстрапирамидалних.

4.4.5.1 Метаболичка нежељена дејства

Анализом је установљено да се метаболичка нежељена дејства чешће јављају код особа хетерозиготних носилаца варијантног алела гена *FMO3* E308G док је код носилаца дивљег хомозигота појава ових нежељених догађаја била значајно ређа. Код осталих анализираних ензима и исхода није било статистички значајне разлике (табела 47; слика 24).

Табела47. Утицај варијације генотипа *FMO3* E308G на појаву метаболичких нежељених догађаја

		E308G * MET_AE			Укупно	
		MET_AE				
		не	да			
E308G	0	број	45	42	87	22,6, 3, <0,001
		%	51,7%	48,3%	100,0%	
	1	број	6	25	31	
		%	19,4%	80,6%	100,0%	
	2	број	1	1	2	
		%	50,0%	50,0%	100,0%	
Укупно		број	52	68	120	
		%	43,3%	56,7%	100,0%	

0-дивљи хомозигот; 1-хетерозигот; 2-варијантни хомозигот



Слика24. Учесталост појаве метаболичких нежељених дејстава код варијација генотипа *FMO3* E308G

4.4.5.2. Екстрапирамидални нежељени догађаји

Анализа расподеле учесталости појединих генопова испитиваних ензима и појаве ЕАЕ је показала да између поменутих варијабли није било статистички значајне разлике (χ^2 , $p > 0,05$) ни за једну комбинацију присуство ЕАЕ генотип ензима.

4.4.6. Анализа у подгрупи болесника који конзумирају оба индуктора (група 4)

Групу болесника који су истовремено конзумирали и кафу и дуван је чинило 35 испитаника. У овој групи уочена је склоност ка нижим вредностима промене PANSS скора односно слабијег клиничког одговора, примарно код ензима чије варијације имају већу склоност ка индукцији а који учествују у метаболизму оланзапина. Међутим, уочена разлика није достигла статистичку значајност, највероватније због малог броја болесника у подгрупи. Одсуство статистичке значајности је утврђено и за остале жељене (промена GAF) и нежељене исходе (метаболички и ЕАЕ).

4.4.7. Анализа у подгрупама болесника са варијантним типовима индуцибилних ензима (селектован одговарајући генотип)

У овом делу анализе укупна студијска популација је дељена у подгрупе појединачних варијанти метаболишућих ензима. Анализа клиничког одговора и појаве нежељених дејстава су урађене унутар тих подгрупа. Даље субпопулације (подгрупе) унутар дате варијанте су селектоване у односу на присуство генотипова: хомозиготног дивљег типа (прва подгрупа), хетерозигота за дату варијанту гена (друга подгрупа) и хомозиготног варијантног типа (трећа подгрупа). Свака од ових подгрупа је анализирана према степену изложености егзогеним индукторима метаболишућих

ензима из цигарета и кафе у четири даље подгрупе (одговарају критеријумима за студијске групе 1-4).

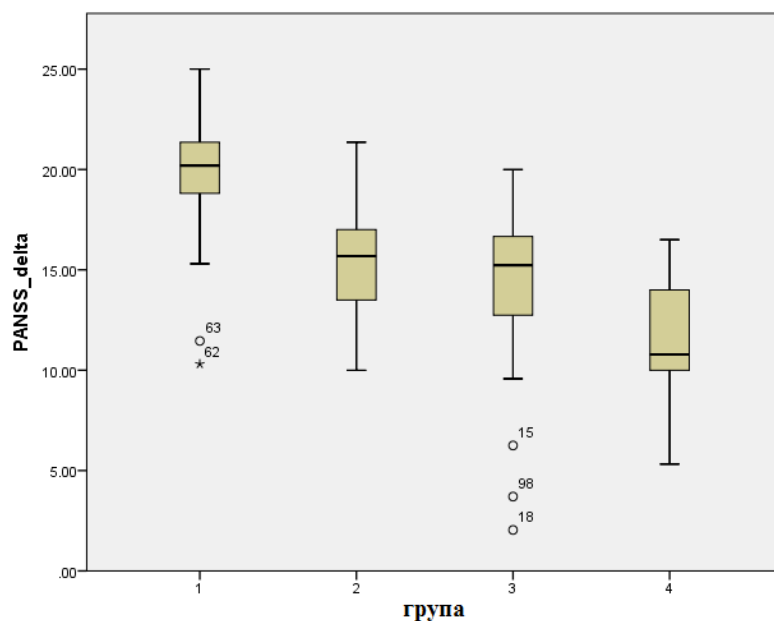
Од свих анализираних варијанти генотипова само је код две варијације *UGT1A4*2* (rs6755571, 70C>A) и *CYP1A2*1F* (rs762551, -163C>A) пронађена статистички значајна разлика у терапијском одговору и/или нежељеним дејствима у зависности од присуства хомо- или хетерозиготних генотипа дивљег типа гена одн. његове варијанте.

4.4.7.1. Подгрупе болесника ва варијантама *UG1A4*2* генотипа

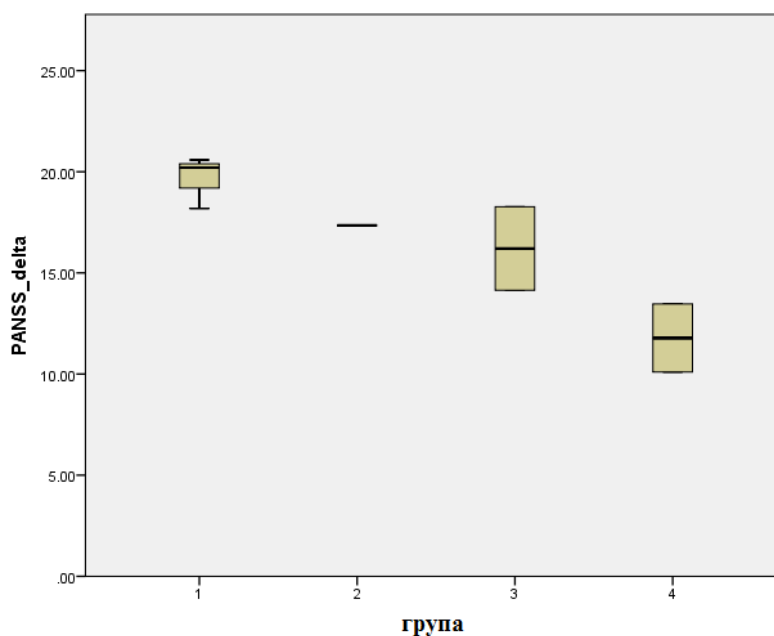
Болесници који су били хомозиготни носиоци дивљег типа овог гена били су подложни утицају индуктора из цигарета и кафе у погледу разлика у терапијском одговору мерено променом PANSS скорa. На то указује присуство статистичке разлике у укупним скоровима међу четири студијске групе унутар ове субпопулације испитаника (табела 48). Клинички одговор на оланзапин код болесника ове субпопулације који припадају студијској групи 4 је значајно мањи него код особа које припадају осталим студијским групама (слика 25) .

Табела48. Утицај егзогених индуктора на терапијски одговор ког носилаца дивљих хомозигота *UG1A4*2*

UG1A4*2-дивљи хомозигот						
PANSS_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
1	33	19,6934	3,10925	10,31	25,00	34,3, 3, <0,001
2	24	15,3405	2,79743	10,00	21,36	
3	22	13,9274	4,65260	2,04	20,00	
4	33	11,2768	3,20025	5,32	16,50	
Укупно	112	15,1481	4,72837	2,04	25,00	



Слика25. Утицај егзогених индуктора на терапијски одговор ког носилаца дивљих хомозигота UG1A4*2



Слика26. Утицај егзогених индуктора на терапијски одговор ког носилаца варијантних хетерозигота UG1A4*2

С друге стране, болесници који су били хетерозиготни носиоци полиморфизма *2 (P24T) варијантног типа овог гена су били резистентни на утицај индуктора из цигарета и кафе у погледу евентуалних разлика у терапијском одговору мерено променом PANSS скорa. На то указује одсуство статистичке разлике у укупним скоровима међу четири студијске групе унутар ове субпопулације испитаника ($F=5,7$, $df=3$, $p=0,062$) (слика 26).

Болесници који су хомозиготни носиоци дивљег типа овог ензима су значајно ређе имали екстрапираминална и метаболичка нежељена дејства уколико су истовремено били изложени и утицају индуктора из дувана и кафе. Код особа у овој подгрупи а који су припадали студијској групи 4, од 33 болесника само један је имао екстрапираминалне нежељене ефекте а у групи 1 од 33 болесника таква нежељена дејства је имало 13 особа ($\chi^2=20.1$, $df=3$, $p<0.001$). Такође, у групи 4 ове подгрупе свега 6 особа је имало метаболичка нежељена дејства а у групи 1 чак 29 болесника ($\chi^2=36.8$, $df=3$, $p<0,001$).

Број болесника који су били носиоци хетерозиготног варијантног типа *2 је био мали (укупно 8) тако да ближа анализа дистрибуције нежељених дејстава према студијским групама у овој субпопулацији није учињена.

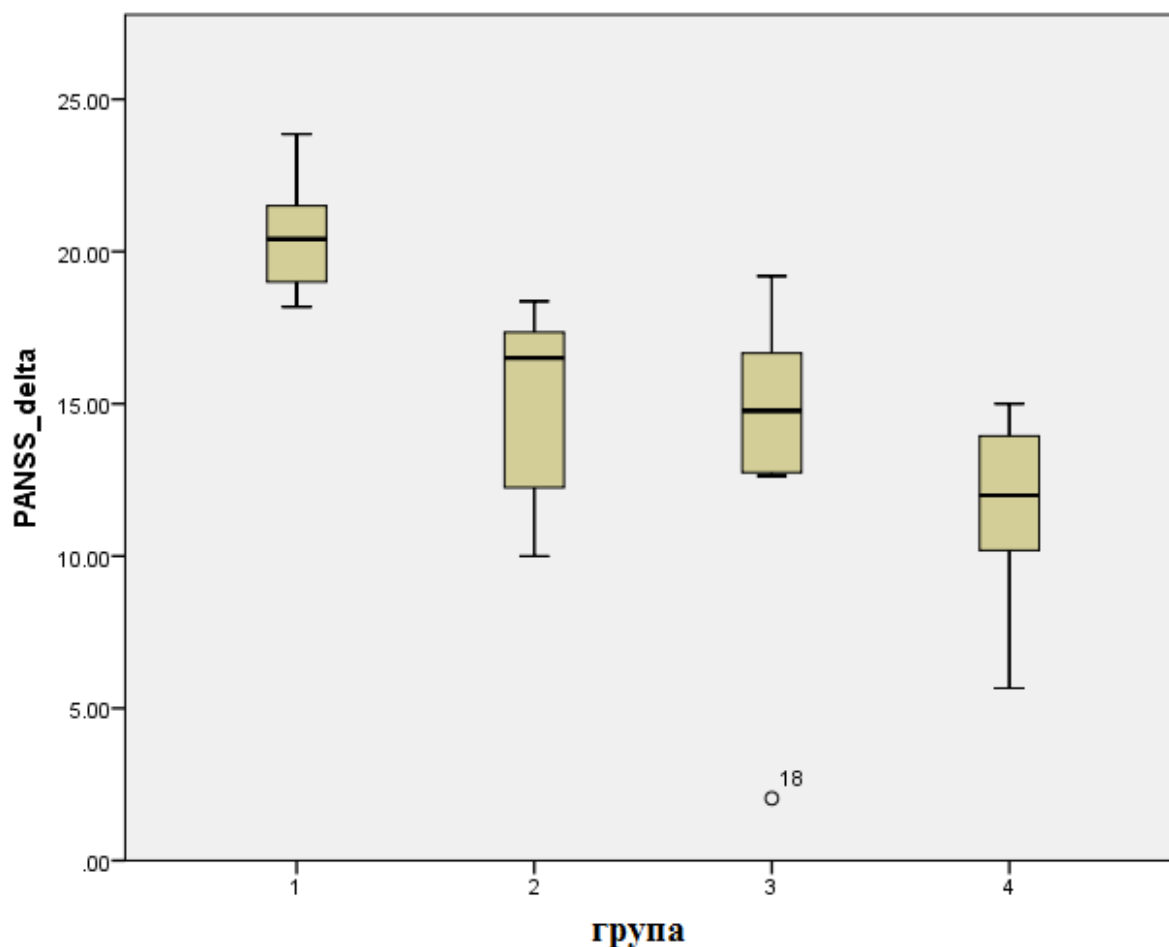
4.4.7.2. Подгрупе болесника са варијантама *CYP1A2*1F* генотипа

Болесници који су били хомозиготни носиоци дивљег типа овог гена нису били подложни утицају индуктора из цигарета и кафе у погледу евентуалних разлика у терапијском одговору мерено променом PANSS скорa. На то указује одсуство статистичке разлике у разликама овог скорa међу четири студијске групе унутар ове субпопулације испитаника ($F=2,4$, $df=3$, $p=0,123$).

С друге стране, болесници који су били хетерозиготни носиоци варијантног алела *1F су били подложни утицају индуктора из цигарета и кафе у погледу разлика у терапијском одговору мерено променом PANSS скорa. На то указује присуство значајне статистичке разлике у овом скору међу четири студијске групе унутар ове субпопулације испитаника (табела 49; слика 27).

Табела 49. Утицај егзогених индуктора на терапијски одговор ког носилаца варијантних хетерозигота *CYP1A2*1F*

<i>CYP1A2*1F</i> -носиоци варијантних хетерозигота						
PANSS_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
1	16	20,3560	1,65625	18,18	23,85	22,6, 3, <0,001
2	13	15,0740	3,09427	10,00	18,37	
3	10	14,0183	4,71198	2,04	19,19	
4	16	11,3683	3,17945	5,66	15,00	
Укупно	55	15,3406	4,67626	2,04	23,85	

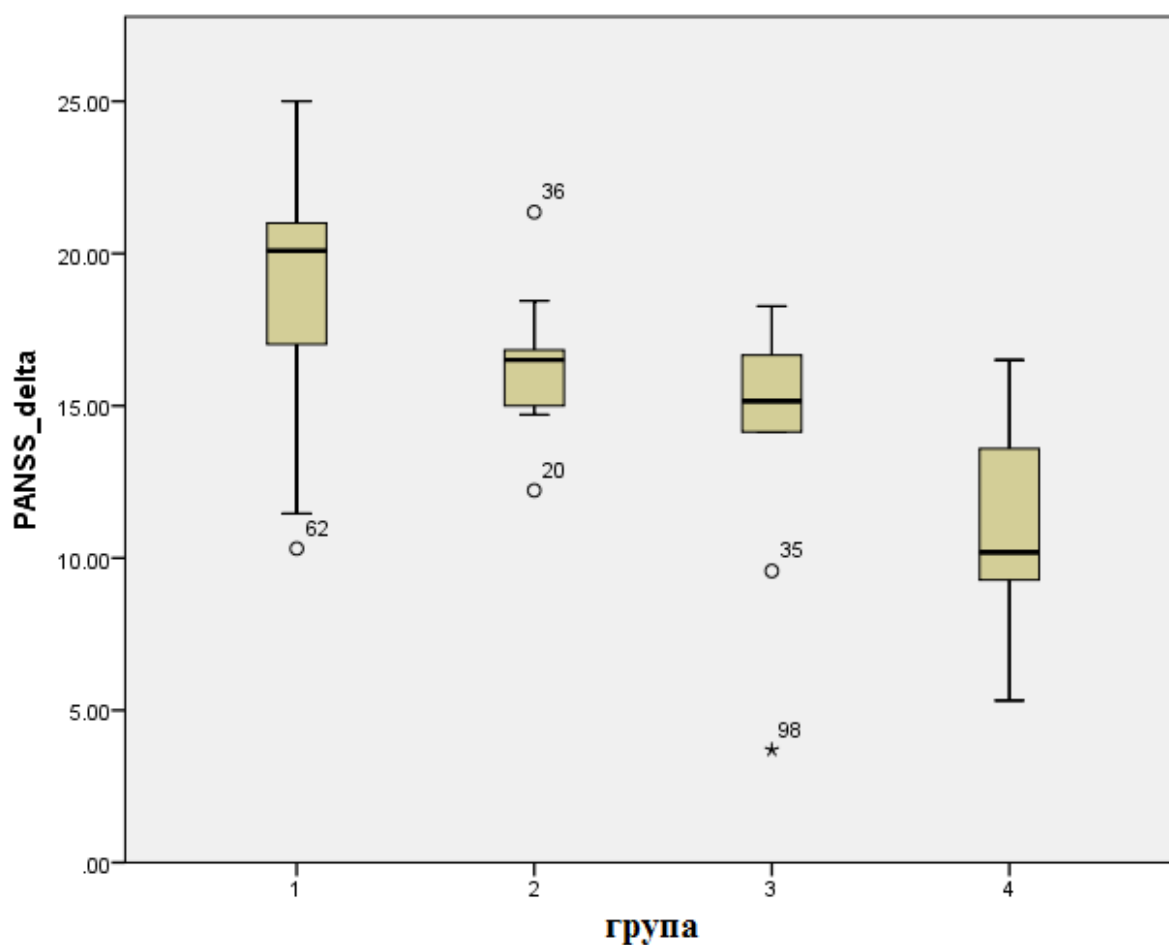


Слика27. Утицај егзогених индуктора на терапијски одговор ког носилаца варијантних хетерозигота *CYP1A2*1F*

Слично, болесници који су били хомозиготни носиоци варијантног алела **1F* су били подложни утицају индуктора из цигарета и кафе у погледу разлика у терапијском одговору мерено променом PANSS скорa. На то указује присуство значајне статистичке разлике у овом скору међу четири студијске групе унутар ове субпопулације испитаника (табела 50; слика 28).

Табела 50: Утицај егзогених индуктора на терапијски одговор ког носилаца варијантних хомозигота *CYP1A2*1F*

<i>CYP1A2*1F</i> - носиоци варијантних хомозигота						
PANSS_delta						
	Број	Средња вредност	Стандардна девијација	Минимум	Максимум	
1	18	18,9302	3,81484	10,31	25,00	14,6, 3, <0,001
2	9	16,3635	2,55129	12,22	21,36	
3	10	14,0723	4,33846	3,70	18,27	
4	14	10,6873	3,18445	5,32	16,50	
Укупно	51	15,2620	4,81865	3,70	25,00	



Слика 28: Утицај екзогенних индуктора на терапијски одговор код носилаца варијантних хомозигота *CYP1A2*IF*

Болесници који су били хомозиготни носиоци дивљег типа овог гена нису били подложни утицају индуктора из цигарета и кафе у погледу евентуалних разлика у испољавању екстрапираминалних и метаболичких нежељених дејстава. На то указује одсуство статистичке разлике у дистрибуцији ових нежељених дејстава међу четири студијске групе унутар ове субпопулације испитаника ($\chi^2=3.9$, $df=3$, $p=0,267$ и $\chi^2=4,9$, $df=3$, $p=0,176$).

Болесници који су хетерозиготни носиоци ове варијације су значајно ређе имали екстрапираминална и метаболичка нежељена дејства уколико су истовремено били изложени и утицају индуктора из дувана и кафе. Код особа у овој подгрупи а који су припадали студијској групи 4, од 16 болесника нико није имао екстрапираминалне нежељене ефекте а у групи 1 од 16 болесника таква нежељена дејства је имало 5 особа

($\chi^2=9,6$, $df=3$, $p=0,022$). Такође, у групи 4 ове подгрупе свега 3 особа је имало метаболичка нежељена дејства а у групи 1 чак 15 болесника ($\chi^2=20,8$, $df=3$, $p<0,001$).

Болесници који су хетерозиготни носиоци ове варијације су такође значајно ређе имали екстрапираамидална и метаболичка нежељена дејства уколико су истовремено били изложени и утицају индуктора из дувана и кафе. Код особа у овој подгрупи а који су припадали студијској групи 4, од 14 болесника само 1 је имао екстрапираамидалне нежељене ефекте а у групи 1 од 18 болесника таква нежељена дејства је имало 8 особа ($\chi^2=11,2$, $df=3$, $p=0,011$). Такође, у групи 4 ове подгрупе свега 2 особе је имало метаболичка нежељена дејства а у групи 1 чак 14 болесника ($\chi^2=15,1$, $df=3$, $p=0,002$).

4.4.8 Утицај генотипа по моделу рецесивног и доминантног наслеђивања

Комбиновањем два генотипа истог ензима добијене су по две групе генотипова за сваки ензим (претпоставка рецесивног и претпоставка доминантног наслеђивања). Анализом је установљено да се метаболичка нежељена дејства чешће јављају код особа који имају варијантни алела гена *FMO3* E308G било као варијантни хомозигот било као хетерозигот (табела 51; слика 29). Код остали анализираних ензима и исхода није било статистички значајне разлике.

Табела 51. Утицај варијације гена *FMO3* E308G на појаву нежељених догађаја

<i>FMO3</i> E308G						
			MET_AE		Укупно	
			не	да		
E308G_r	0	број	45	42	87	9,1, 1, 0,003
		%	51,7%	48,3%	100,0%	
	1	број	7	26	33	
		%	21,2%	78,8%	100,0%	
Укупно		број	52	68	120	
		%	43,3%	56,7%	100,0%	

0-дивљи хомозигот; 1-носиоци варијације (хомо и хетеро)



Слика 29: Учесталост појаве метаболичких нежељених дејстава код носилаца варијације гена *FMO3* E308G

4.5. МОДЕЛ УТИЦАЈА ФАКТОРА НА КЛИНИЧКИ ОДГОВОР ПАЦИЈЕНАТА ЛЕЧЕНИХ ОЛАНЗАПИНОМ

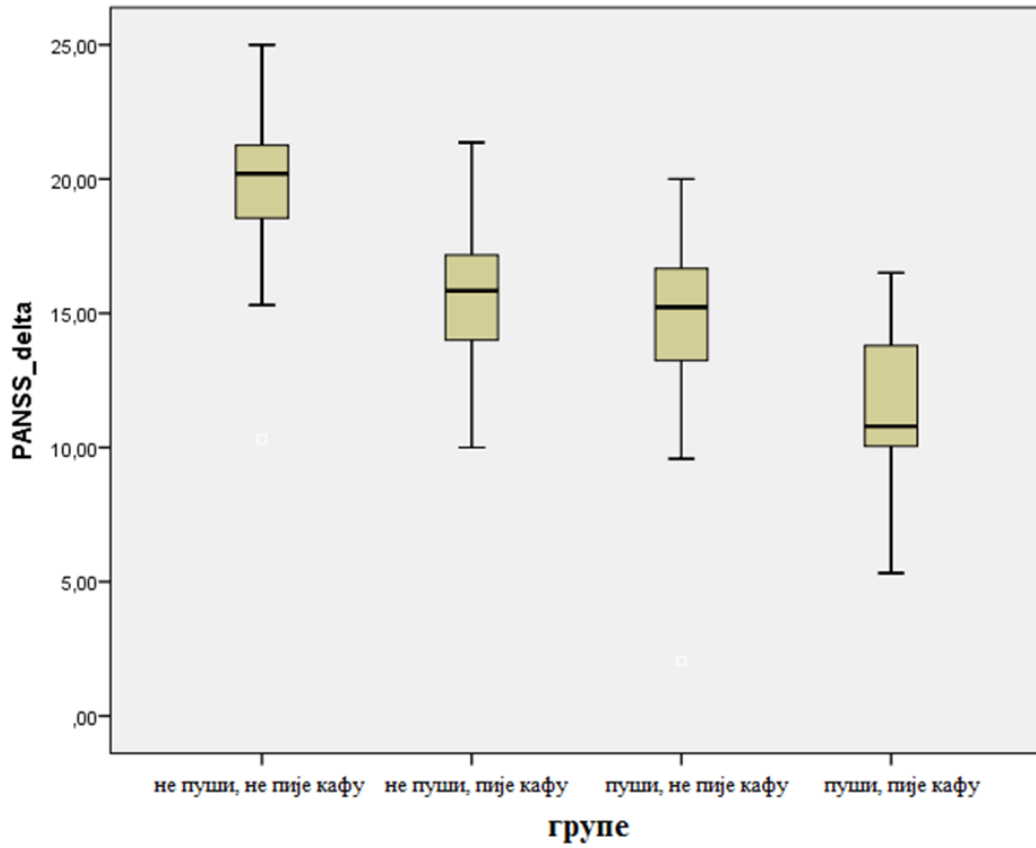
У модел мултиваријабилне линеарне регресије укључени су они предиктори који су у моделима униваријантне линеарне регресије били статистички значајни на нивоу значајности $\leq 0,05$. Модел садржи 5 предиктора наведених у Табели који су упоређени на 120 испитаника. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан ($p < 0,001$). Модел објашњава 58,5% варијансе зависне варијабле. Не постоји статистички значајна мултиколинearност између предиктора.

Табела 52: Мултиваријабилна линеарна регресија са delta PANSS као зависном варијаблом

Независна варијабла	B	beta	p
Групе			
Не пуши, не пије кафу	Референтна категорија		
Не пуши, пије кафу	-3,543	-0,310	<0,001
Пуши, не пије кафу	-4,868	-0,419	<0,001
Пуши, пије кафу	-6,858	-0,671	<0,001
Пол	0,981	0,106	0,091
Образовање	1,149	0,146	0,030
Место становања	0,784	0,143	0,039
Породица	0,547	0,128	0,069

У моделу мултиваријабилне линеарне регресије статистички значајни предиктори виших вредности delta PANSS су: не узимање кафе и/или цигарета [не пуши, пије кафу ($B = -3,543$; $p < 0,001$), пуши, не пије кафу ($B = -4,868$; $p < 0,001$) и пуши, пије кафу ($B = -6,858$; $p < 0,001$) у односу на не пуши, не пије кафу као референтну

категорију] (слика 30), виши степен образовања $V=1,149$; $p=0,030$) и урбаније место становања ($V=0,784$; $p=0,039$) (табела 52).



Слика 30: Утицај егзогених индуктора на терапијски одговор мерен PANSS скалом

5 ДИСКУСИЈА

5.1 ДЕМОГРАФСKE И ДРУГЕ КЛИНИЧКЕ ОСОБИНЕ ИСПИТАНИКА

У овом истраживању студијска група је укључивала особе одрасле животне доби, оба пола код којих је раније (минимално 2 године пре укључивања у студију) постављена дијагноза шизофреније, а који се тренутно налазе у акутном погоршању потврђено BPRS скалом. BPRS скала је уобичајен инструмент за процену озбиљности симптома односно за потврђивање егзацербације шизофреније (Kelly et al., 2016; Kartalci et al., 2016). Просечна старост испитаника је била 45,3 године. Најмлађи испитаник је имао 19, а најстарији 78 година. Оба пола су била подједнако заступљена са незнатно више жена (61 жена). Дистрибуција шизофреније међу половима је иначе подједнако заступљена са незнатно већим ризиком за оболевање током живота код мушкараца (Welham et al., 2004). Међутим добна преваленца је нешто другачија и показује да се болест јавља нешто раније код мушкараца него код жена (Messias et al., 2007).

У испитиваном узорку ове студије није било разлике међу половима у животној доби када је дијагностикована болест и она је била нешто каснија (28,3) него што се то описује у актуелној литератури а износи између 16. и 25. године са нешто каснијим почетком код жена (Chan 2017). Ово се може објаснити тиме да у испитиваном узорку је било нешто старијих пацијената који нису са прецизном сигурношћу реконструисали почетак болести, а и потенцијалном тенденцијом да се у млађем узрасту у нашој средини користе у почетку „заштитне дијагнозе“ као што су F23 и F29.

Нешто више од 20% пацијената је било институционално збринато у установи социјалног карактера. Институционализација пацијената на овај начин се разликује у зависности од подручја. На пример у Индији је тај проценат јако мали (Singh et al., 2016) док у западним културама расте и више од добијеног у нашем истраживању посебно у старијој популацији (Ermela et al., 2017). Потребно је нагласити да су институционализовани пацијенти у нашем истраживању били когнитивно очувани и разлог смештаја је био чисто социјалне природе а не тежина болести.

У испитиваном узорку био је 61 пушач са просечно испушених 27 цигарета дневно. Познато је да популација пацијената са шизофренијом пуши у високом проценту чак до 80% (Winterer 2010). Нешто нижи проценат пушача у студији је из разлога формирања „згодног узорка“. Конзумација цигарета се посебно повећава у

периоду егзацербације и достиже, као и у нашој студији, овако велики број (Weiser et al., 2004).

Интензивних конзумента кафе је било 59, а пили су од четири до 8 шољица дневно (просечно 5). У актуелној литератури је показано да психијатријски пацијенти конзумирају кофеин такође у 50% у односу на 25% у општој популацији. Такође просечна количина унесеног кофеина у досадашњим радовима одговара којичини од 5 шољица дневно (Rihs et al., 1996; Clementz and Dailey 1988; Ogawa and Ueki 2007).

У зависности од пушења цигарета и интензивног конзумирања кафе, дефинисане су четири субгрупе: непушачи и особе које не пију кафу (група 1), непушачи и особе које интензивно пију кафу (група 2), пушачи и особе које не пију кафу (група 3) и пушачи и особе које интензивно пију кафу (група 4).

Анализа демографских података је, такође, дала увид у социо-економске карактеристике студијске групе. У овом истраживању је праћено неколико параметара који непосредно или посредно указују на актуелни социо-економски статус болесника: место становања, образовање, брачни, породични и радни статус.

Од укупног броја испитаника укључених у нашој студији, нешто више од половине живи у урбаном подручју, а четвртина у руралном. И претходна истраживања су показала да је урбано подручје ризик за појаву психијатријских болести, а посебно схизофреније. У Кини је рецимо тај однос 6,60 у односу на 4,73 на 1000 оболелих у корист урбаног подручја (Long et al., 2014). Обимна студија спроведена у Ирану 2011. такође показује да је проценат психијатријских поремећаја (укључујући и схизофренију) значајно чешћи у градовима и урбанизованим подручјима (Sharifi et al., 2015). Узимајући у обзир солидан проценат испитаника старијих од 65 година занимљива је и мултицентрична студија која је поредила резултате из више земаља и континената (Кина, Индија, Куба, Доминиканска република, Венецуела, Мексико и Перу) и која и у овој старосној категорији показује да су ментални поремећаји знатно чешћи код старијих у градовима него код исте популације у селима (Peen et al., 2010).

Већина испитаника у нашој студији су имали средње (око $\frac{3}{4}$ испитаника) образовање. Занимљиво је да је следећи едукативни ниво по заступљености виша (висока) школа, нешто мање основна школа док су испитаници без школе као и они са факултетом били врло ретки. У једном опсежном истраживању у Кини објављеном

2016. године проценат испитаника са нижим и вишим образовањем је био подједнак (Ren et al., 2016). Сличне карактеристике узорка, као у нашем истраживању, налазимо у студији спроведеној у Јапану где је 13 година школовања био просек образовања (Hori et al., 2017). Велика мета аналитичка студија објављена у *European psychiatry* потврђује да су пацијенти са нижим образовањем чешће оболели од шизофреније од оних са вишим или високим. (Fusar-Poli et al., 2017)

Више од 2/3 испитаника у студији није засновало сопствену породицу већ живе сами или са родитељима. И досадашња истраживања показују да пацијенти оболели од ове болести (посебно рачунајући ране године почетка болести) тешко успевају да се реализују у овом сегменту. Ово је посебно изражено у западним културама последњих деценија где потрошачко друштво константно подиже стандардне и животне циљеве. У Данском националном регистру је ово показано у можда највећем броју описаних случајева: 14 232 (Vaandrup et al., 2017).

Поред високог процента породично нереализованих, такође велики проценат испитаника је незапослен или се налази у инвалидској пензији док само ¼ успева (или је успевала) да буде радно ангажована. Ово је прилично висок проценат узимајући у обзир да велика студија, са преко 16 000 пацијената, која је спроведена на 3 континента овако висок проценат запослених међу пацијентима бележи само у скандинавским земљама наспрам нешто нижих процената у централној и јужној Европи до најнижих у Африци и Азији где рецимо само 13 односно 14% жена ради (Novick et al., 2016).

5.2. ФАКТОРИ КОЈИ УТИЧУ НА ТЕРАПИЈСКИ ОДГОВОР ОЛАНЗАПИНА

У нашој студији анализирана је повезаност социо-демографских и клиничких варијабли и испитиваних варијанти генотипова метаболизујућих ензима на клинички одговор оланзапина. При томе, варијабле су анализирани прво појединачно а касније симултано у статистичким моделима, мултиваријабилни генерални линеарни модел (терапијски одговор мерен променом PANSS скором) и модел мултиваријабилне логистичке регресије (терапијски одговор мерен променом GAF скором). Избор модела и варијабли је био условљен типом варијабли и расподелом података.

Болесници женског пола у нашој студији су имали значајно бољи терапијски одговор на оланзапин него болесници мушког пола. Зна се да жене иначе боље реагују на терапију антипсихотицима а претпостављени разлози су: каснији почетак болести,

мање негативних симптома, лакша клиничка слика, боље преорбидно функционисање, боља социјална функција односно друштвено прихватање, бољи одговор на антипсихотике, нижа учесталост социјално непожељног понашања као што је злоупотреба супстанци и непоштовање правила лечења и потенцијална заштитна улога естрогена (Szymanski S et al., 1995; Szymanski et al., 1995; Riecher-Rössler and Hafner 2000; Morgan et al., 2008; Usall et al., 2002 ; Foti et al 2010; Seeman 1996). С тим у вези, наши резултати су у складу са досадашњим студијама (Grossman et al., 2008).

Већи број фактора који су непосредно или посредно везани за социо-економски статус болесника у нашој студији су значајно били повезани са терапијским одговором на оланзапин. Болесници који су били вишег образовања, живели у урбаним подручјима имали складније брачне и породичне односе и стабилниј економски статус, по правилу су имали бољи терапијски одговор на оланзапин. Резултати статистичког модела мултиваријационе линеарне регресије јасно доказују битан утицај ових чиниоца на терапијски одговор на оланзапин. У моделу, виши степен образовања и становање у урбаној средини су чиноци који су независно удружени са већим променама укупног PANSS скорa. Резултати досадашњих истраживања такође потврђују наше налазе. Социо-економска подршка је добро препознат чинилац који утиче на терапију болесника са схизофренијом (Vassos et al., 2012; Ran et al., 2017). Теорије етиопатогенезе схизофреније подупиру мултифакторијалне утицаје где је социјална компонента подједнако битна као и психолошка односно биолошка. Отуда и оправданост увођења терапијских модалитета из социо-терапијског домена: терапијске заједнице, социјалне едукације, удружења и клубови, радно окупациона терапија, терапија уметношћу (арт терапија) и друго (Schmidt-Kraepelin et al., 2009). У нашој студији, поред потврђивања раније познатих чињеница у вези утицаја наведених фактора, дата је и процена магнитуде њиховог претпостављеног дејства. Нпр. утицај фактора образовања је, у нашем моделу, за око половине већи од утицаја фактора који су у вези са становањем у урбаној средини. Овакви налази нису чести у до сада публикованим студијама, тако да се могу сматрати значајном новином (Rayan and Obiedate 2017).

Чиниоци везани за карактеристике јављања и трајања болести су такође анализиране у нашој студији. Млађа животна доби и касније постављена дијагноза су били значајно повезани са бољим клиничким одговором на терапију оланзапином док, с друге стране, број хоспитализација и трајање саме болести нису били од таквог значаја.

Овакви резултати иду у прилог досадашњим сазнањима да рани почетак болести (постављање дијагнозе у младости) доводи до бржег и значајнијег „пропадања“ личности одн. да су неуродегенеративна и неуроразвојна оштећења код таквих болесника била обимнија (Di Biase et al., 2017). Савремена терапијска парадигма управо се мења ка што ранијем увођењу терапије, посебно фармакотерапије, у циљу раније контроле болести и успоравања прогресије основног неуродегенеративног процеса. Штавише, многе истраживачке групе препоручују ране, превентивне интервенције које се састоје од увођења фармакотерапије у фази постојања симптома али без пуних критеријума за постојање болести (Gabriel et al., 2017). Ова, продормална фаза може трајати више месеци и представља нов, потенцијални терапијски прозор.

Трајање болести и број хоспитализација нису били удружени са разликама у терапијском одговору на оланзапин код болесника у нашој студији. Просечно болест је трајала око деценије и по, тако да је највећи број болесника био у средини пете деценије животне доби. Уобичајено, овакав профил тока болести је у рутинској пракси скопчан са прогресивнијим и тежим облицима схизофреног поремећаја који захтевају комплексније терапијске мере (Mantovani et al., 2016; Immonen et al., 2017). Међутим, у нашу студију, сходно укључујућим и искључујућим критеријумима, нису били укључени болесници са тежим облицима болести и бројнијом придруженом медикацијом. Додатно, сви болесници су лечени према идентичним или сличних принципима. Оваква селекција болесника је била заснована на основним циљевима студије која је специфично истраживала утицај малог броја чинилаца, од уског интереса, на клинички одговор оланзапина (егзогени индуктори и генетски полиморфизам метаболизујућих ензима). Укључивање болесника са комплекснијим облицима схизофреног поремећаја би прогресивно повећало број могућих предиктора и њихових међусобних интеракција. Очекивано, то би значајно усложнило анализу и захтевало знатно већи студијски узорак, са потенцијално већом вероватноћом ка лажно позитивним резултатима.

Болесници у нашој студији који су примали веће дозе оланзапина су имали слабији клинички одговор. Имајући у виду да је дозна зависност одговора на оланзапин доказана овакав налаз се чини контрадикторан (Yoshimura et al., 2017; Batail et al., 2014.). Међутим, неколико чиниоца сугерише да је овакав закључак заправо привидан и да је радије одраз утицаја других чинилаца него одсуство дозне зависности биолошког дејства лека. У првом реду, болесници у нашој студији с били значајно изложени

утицају егзогених индуктора активности метаболишућих ензима оланзапина. Само трећина испитаника није конзумирала цигарете или кафу, док је скоро половина била у групи умерних или тешких конзументата. Просечно, болесници у нашој студији су конзумирали паклицу и по цигарета и односно 5 шољица кафе. Претпоставља се да је код њих дошло до значајног убразања метаболизма и смањења концентрације оланзапина у организму и, последично, слабијег клиничког одговора.

Иако је дизајн студије предвиђао прилагођавање доза клиничком одговору, горња граница дозног опсега је била лимитирана регулаторним разлозима односно највишом одобреном дозом на домаћем фармацеутском тржишту. Нека истраживања су утврдила да се у психијатријској пракси чешће прописују субтерапијске него супрамаксималне дозе (Ramadas et al., 2010) иако је прописивање психофармака изван услова прописаних одобреним сажетком карактеристика лека, укључујући и сам оланзапин, генерално раширено (Kharadi et al., 2015; Painter et al., 2017). У нашој студији није одређивана концентрација оланзапина у серуму што би претпоставку о бржем метаболизму и нижим дозама код конзументата цигарета и кафе и дефинитивно доказала. Треба имати и виду да је и апсолутна разлика у променама скорова психометријских инструмената код болесника у нашој студији између подгрупа конзументата егзогених индуктора иако статистички значајна, у апсолутној магнитуди релативно мала. У условима рутинске праксе, а без објективизације вредности концентрације лека у организму, перцепција таквих разлика од стране лекара није била лака и последично, одлука о потреби корекције ка вишим дозама, посебно када је претходно већ достигнута максимално одобрена доза. Резултати наше студије показују да је повољан клинички одговор на терапију оланзапином значајно смањен код пацијената који су били изразити пушачи и конзументи кафе у односу на апстиненте. Ефекат ових навика у животном стилу био је синергистичан, и био је израженији за дуван (цигарете) него за конзумацију кафе. Резултати модела мултиваријабилне линеарне регресије су доказали да фактори повезани са пушењем цигарета и пијењем кафе независни предиктори слабијег клиничког одговора. При томе, утицај пушења цигарета је за око половине снажнији од утицаја пијења кафе. Различити типови дистрибуције података (одступање у односу на нормале) за пијење кафе и пушење цигарета могу да објасне посматрану разлику у корелационој анализи у вези са потенцијалном дозном зависношћу. У доступној литератури нема података да су друге истраживачке групе до сада испитивале утицај пушења цигарета и пијења кафе на

параметре самог клиничког одговора на оланзапин, тако да су наши резултату у овом делу новина.

С друге стране, досадашња истраживања су детаљно испитивала утицаје пушења и пијења кафе на неуробиологију схизфреније и фармакокинетику психофармака укључујући и оланзапин. У том погледу, наши резултати су у целини узев складу са досадашњим знањима. Сматра се да никотин и кофеин имају углавном корисне ефекте код људи оболелих од схизофреније. Они изазивају промене неуротрансмитера у мозгу, што доводи до побољшања симптома болести, као што је осећај благостања (због нпр. ослобађања допамина) или когниције (због нпр. активација никотинских рецептора), уз позитивне последице на понашање (нпр. боље организовање дневних активности), али такође значајно ублажавају неке нежељене ефекте лечења (нпр. поспаност, екстрапирамидални симптоми, сува уста) (Winterer 2010; Ferchiou et al., 2012; Adolfo et al., 2009). С друге стране, познато је да пушење цигарета и обилно пијење кафе снажно индукују цитохроме који учествују у метаболизму оланзапина смањујући његове концентрације у плазми (Djordjevic et al., 2010; Chiu et al., 2004; Batail et al., 2014; Djordjevic et al., 2010). Истовремено, кофеин из кафе конкуритивно спречава метаболизам оланзапина, пошто деле *CYP1A2* као заједнички метаболишући ензим (Tassaneeyakul et al., 1994; Raaska et al., 2004). Ово је у сагласности са резултатом статистичком модела наше студије у коме је магнитуда утицаја пијења кафе за око половине мања од утицаја пушења цигарета. У нашој студији, изгледа да су очекивани корисни ефекти пушења цигарета и пијење кафе надвладани снажнијом индукцијом метаболизма оланзапина што је довело до смањења терапијског одговора за скоро једну десетину до више од четвртине, у зависности од психометријског инструмента процене.

5.3. ФАКТОРИ КОЈИ УТИЧУ НА НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ОЛАНЗАПИНА

Два типа нежељених дејстава оланзапина су праћена у нашој студији, екстрапирамидални поремећаји и метаболичке промене, оличене у концентрацијама липида и глукозе у крви и променама телесне тежине. Фармаколошки профил оланзапина, укључујући и његова нежељена дејства после искуства и истраживања од скоро три деценије је добро познат и описан у литератури (Conley and Meltzer 2000). Имајући у виду и карактеристике селектоване групе, основни циљ студије није био праћење нежељених дејстава самих по себи већ њиховог испољавања у присуству или одсуству модифицирајућих фактора и то као секундарних исхода.

Нешто више од половине болесника у нашој студији је имало метаболичка нежељена дејства а сваки осми неко од екстрапирамидалних нежељених дејстава. Најчешћа екстрапирамидална нежељена дејства су била актизија и потом ригидитет. Овакав налаз је у складу са познатим фармаколошким профилем оланзапина.

У погледу чиниоца који утичу на испољавање ових нежељених дејстава извршена је ближа анализа фактора који су утврђени да су од значаја и за терапијски одговор. Од њих, најзначајнији чинилац је уношење егзогених индуктора, путем пушења цигарета и пијења кафе. Како појединачна тако и симултана анализа овог фактора указује да је он независно удружен са степеном испољавања нежељених дејстава оланзапина. Особе које пуше цигарете и/или конзумирају кафу имају око 3 пута већу шансу да не добију нежељено метаболичко дејство и око 2 пута већу шансу да не добију екстрапирамидално нежељено дејство. Овакав налаз је у складу са напред дискутованом претпоставком да егзогени индуктори смањују концентрацију оланзапина и доказаном чињеницом у нашој студији да смањују терапијски одговор. Додатно, зна се да антипсихотици, па и оланзапин, преко комплексних механизма који укључују грелин и лептин, пре свега појачавају апетит а последично и на појаву метаболичких нежељених дејстава (Chukhin et al., 2016; Takeuchi et al. 2015). Последично, смањене концентрације антипсихотика смањују тенденцију ка испољавањима ових поремећаја.

Од осталих чинилаца који су били повезани са нежељеним дејствима у нашој студији издвојени су породични статус и место становања (за метаболичка нежељена дејства) и степен образовања (за екстрапирамидална дејства). У целини узев, анализа појединачних фактора је сугерисала да су особе са вишим степеном образовања, из урбаних средина и вишечланих породица су вулерабилнији за испољавање нежељених дејстава оланзапина.

Раније студије су указале да је недовољна спознаја проблема нежељених дејстава лекова, конфузност у погледу одговорности у процесу пријављивања, тешкоће у поштовању процедура пријава, трошкови везани за поштанске услуге и недостатак повратне информације чиниоци који доприносе недовољном пријављивању нежељених дејстава лекова од стране болесника (Al Dweik et al., 2017). Могло би да се претпостави да су нпр. особе вишег образовног статуса у повољнијој позицији да превладају такве тешкоће и чешће пријављују нежељена дејства терапије. Ипак, нежељена дејства

оланзапина код болесника у нашој студији су утврђивања објективним параметрима било лабораторијским анализама крви било клиничким прегледом од стране истраживача. С тим у вези, мало је вероватно да су разлике у пријављивању нежељених дејстава од стране болесника узрок поменутих разлика. Чини се да су узроци комплекснији и да се налазе у животном окружењу самих испитаника. Од наведених чиниоца, једино се фактор породичног статуса, у моделу логистичке регресије, издвојио као фактор независно удружен са испољавањем метаболичких нежељених дејстава. Могло би се претпоставити да социо-економски условим на комплексан начин и међусобно зависно утичу на исходе који зависе од сложених понашања какав је образац исхране и, последично метаболички статус.

Показано је нпр. да породично окружење има битан утицај на усвајање одређених навика у исхрани као што је повезаност заједничких obroка и телесне тежине (Fulkerson et al., 2014). Такође, исхрана изван кућног, породичног окружења, за коју се са разлогом очекује да је чешћа у урбаним него у руралним срединама, представља фактор који доприноси развоју гојазности (McGuffin et al., 2013). Наше истраживање није било примарно усмерено ка истраживању утицаја различитих чинилаца на нежељена дејства оланзапина па оно нема довољну статистичку снагу за идентификацију бројних а значајних предиктора нежељених реакција на лек и, посебно, типова и магнитуда њихових међусобних интеракција. С тим у вези, даље студије, фокусиране на ту тему би требало ближе да испитају оне чиниоце који су у нашем истраживању идентификовани као потенцијални ризици онд. предиктори најзначајнијих нежељених дејстава оланзапина.

5.4. ПОЛИМОРФИЗАМ МЕТАБОЛИШИЋИХ ЕНЗИМА

5.4.1 Учесталост генетског полиморфизма метаболишићих ензима

5.4.1.1. *UGT1A4*

У нашој студији, 6,7% испитаника су били носиоци хетерозигота. Варијантни алели се иначе код беле расе јављају у око 8% случајева и врло су ретки или их нема у хомоваријантном облику (Ehmer et al 2004), што је случај са пацијентима у нашем истраживању. У истраживању из 2005. године који обухвата јапанску популацију није детектовано присуство варијантних ни хомо ни хетерозигота овог гена (Saeki et al 2005). Ова студија такође наводи да варијанте сретно срећу у општој популацији, осим код беле расе и то посебно код Немаца у нешто већем проценту. Изузетно ретко присуство ове варијанте поред код кавкаских белаца потврђује и Лопез са сарадницима 2014. године где чак и наводе и разлике унутар кавкаске расе, односно да мексиканци имају мању присутност ове варијације у односу на Европљане, али ипак чешће него код азијских народа (Lopez et al 2013).

5.4.1.2. *CYP1A2*

Што се тиче *CYP1A2*1C* у испитиваној популацији је детектован само дивљи тип генотипа ензима. Овакви резултати се разликују од добијених у неким другим популацијама. У студији објављеној почетком године у турској популацији је пронађено да је сваки десети носилац варијантног алела (чак 2/3 њих хомоваријантног типа). Заступљеност варијације варира од подручја до подручја па је тако алелна фреквенција *CYP1A2*1C* у источној Азији је присутна у 28% популације наспрам само 2% код белих Европљана. Још већа фреквентност варијације је пронађена у Африци (31%) и код Афроамериканаца (36%). Нешто мања је у јужној Азији и Кини (20-24%), знатно мања у него у овим популацијама али ипак четири пута чешћа је код Хиспаноамериканаца (8%) (Arıcı et Ozhan 2017) (www.harmap.org).

Заступљеност *CYP1A2*1F* је била знатно дисперзибилнија те је забележено присуство и дивљег и варијантног хомозигота као и хетерозигота где су скоро 90% били носиоци варијације што је иначе карактеристика беле европске популације (Salinero et al 2016; Urry et al 2016). Нешто мања заступљеност мутираног алела је код азијских народа док се најређе али опет у половине случајева среће у Африци (www.harmap.org).

CYP1A1/A2 је нешто ређе испитиван, могуће из разлога јер је SNP лоциран између *CYP1A1* и *CYP1A2* гена на ch 15q24 (Sulem et al 2011). У популацији пацијената који су учествовали у нашем истраживању четвртина је била носилац варијантног алела међу којима су ретки били носиоци хомоваријантног типа. Код других европских народа распрострањеност овог полиморфизма је још и ређа и креће се од 10 до 19%. Нешто чешће (у сличном проценту као и у нашој студији) се среће код хиспаноамериканаца док код азијских народа прелази 30% а у кинеској популацији чак и 50% (Barberi et al 2013).

5.4.1.3. *FMO3*

У нашем истраживању су праћена три генотипа. E158K, V257M и E308G. У испитиваној популацији пацијената детектована су сва три облика генотипа E158K. Скоро $\frac{3}{4}$ пацијената су носиоци мутираног алела, међу њима 17% (од укупне популације) су носиоци хомоваријантног типа. Оваква распрострањеност мутираних алела је карактеристична за белу европску популацију. Пример је студија из 2014.године где је процент мутираног алела у популацији Руса из Курска и Белгорода скоро идентичан оном из наше студије (Bucheuva et al 2014) док је хомоваријантни тип знатно чешћи, чак до половине код неких азијских народа. (Tang et al 2017).

Резултати добијени у нашој студији показују да је присуство мутираног алела V257M у нашој популацији ретко односно испод 5% и то само као хетерозиготни носиоци. Овако ретко присуство овог полиморфизма је иначе карактеристика беле европске расе мада су неке студије показале да проценат прелази 10% (нпр. у Ирској) уз присуство и хомоваријантног типа (Dolan et al 2005). Присуство полиморфизма E308G генотипа, у нашој студијској популацији, је било присутно код сваког четвртог испитаника али су само два били носиоци хомоваријантног облика. Код осталих европских народа је варијација незнатно чешћа и креће се од 30 до 35% уз такође чешће присуство хомоваријантног типа (3-6% док је код нас било мање од 2%) (Dolan et al 2005). Присуство варијација је знатно чешће код азијских народа и рецимо достиже 46% у корејској популацији (Park et al 2002).

5.4.1.4. *CYP2D6*

*CYP2D6**3 је била врло ретка варијација у испитиваној популацији односно само су два пацијета (1,7%) регистрована као хетерозиготни носиоци. Присуство варијантних носилаца је код неких народа далеко чешће те се у Африци креће и до 9% у неким деловима Зимбабвеа (Rajman et al 2017). Док је у Европи и Азији присуство варијација знатно ниже и не прелази 3% (Dean 2016).

У случају *CYP2D6**4 генотипа варијације су биле чешће и детектоване су код трећине испитаника. Хомоваријантни тип је био изузетно редак и откривен је код само 3 пацијента. Познато је да се присуство варијантних алела знатно чешће среће код европских народа и креће се од 18,5 до 26,3% док је код азијских далеко ређе (0,42-7,7%) (Lierena et al 2014). Доказ за то је и студија из Русије где је овај полиморфизам 12,2 пута чешћи код Руса који живе у европском делу у односу на мање етничке групе (Нанаи народ) које насељавају крајњи исток азијског дела земље (Suchev et al 2017). Што се осталих подручја тиче једна студија из Бразила је показала да је присуство мутираног алела око 13% што је и очекивано из разлога различитог расног порекла односно мешања становника ове земље (De Ameida Melo et al 2016).

Присуство варијација *CYP2D6**6 је било изузетно ретко у нашој испитиваној популацији. Детектована су три хетероваријантна и један хомоваријантни носилац (3,3%). Ова варијација је иначе ретка. Досадашња сазнања говоре да је она највећи проценат достигла у европској популацији и да се креће око 2% док је у другим деловима света (Азија, Африка, Америка) још и ређа и среће се тек код по неколико у хиљаду становника (Dean L 2016).

5.4.2. Полиморфизам метаболизирајућих ензима и оланзапин

Испитивани полиморфизми метаболизирајућих ензима оланзапина, *UGT1A4*, *CYP1A2*, *FMO3* и *CYP2D6*. у нашој студији нису, у целини узев, утицали на клинички одговор терапије оланзапином. Досадашња истраживања су већином била усмерена на утицај полиморфизма ових ензима на концентрацију оланзапина у крви и/или његових метаболита а не на сам клиничке исходе при чему је за неке варијације показано да могу да мењају биотрансформацију лека, самостално или у присуству индуктора. Убрзање метаболизма оланзапина одн. смањење концентрација је раније установљено код носилаца варијанти *UGT1A4**3, *CYP1A2**1F и *CYP1A2A1/A2* rs2472297C>T

(Haslemo et al., 2012; Czerwensky et al., 2015, Söderberg et al., 2013a) док је смањење метаболичких реакција оланзапина показано за носиоце варијација *UGT2B10*2* (Erickson-Ridout et al., 2011), *FMO1*6* и *FMO3 E308G* (Söderberg et al., 2013b).

Међутим, утицај појединачних полиморфизама на метаболизам, концентрације и клинички одговор оланзапина је врло комплексан. Основни разлог за то је чињеница да је елиминација оланзапина посредовна већим бројем ензима који чине два метаболичка пута од којих је један главни. Додатно, на метаболизам оланзапина значајно утичу други, негенетски чиниоци од којих је дејство егзогених индуктора и инхибитора једно од најизраженијих. Методолошки аспекти дизајна појединачних студија такођу су од важности. Овакве околности су вероватно један од битних разлога за различите налазе код анализе истих генетских варијација.

Примера ради, у једној *in vitro* студији на малом броју болесника присуство полиморфизама ензима *CYP2D6* и то било код од *1, *5, и *10 као и *FMO3* и то било ког од следећег E158K, C197fsX, R205C, V257M, E308G, and R500X није утицало на брзину N-деметилације односно N-оксидације оланзапина (Okubo et al., 2016). Присуство *CYP1A2*1F* полиморфизма само по себи заиста доводи до смањење концентрације оланзапина у плазми, али свеукупни клинички одговор и промена телесне тежине је у слабој корелацији са тим променама (Czerwensky et al., 2015). Слично томе, варијација rs2472297C>T (*CYP1A1/A2*) доводи до повећане синтезе 4'-десметил оланзапина али је то било од минорног значаја за промене у системској изложености самом леку (Söderberg et al., 2013c). Значајнији утицаји се остварују тек агрегацијом више чинилаца, генетских и негенетских, који делују у истом смеру промене брзине биотрансформације оланзапина (Czerwensky et al., 2015).

Резултати наше студије, у погледу свеукупног утицаја појединачних испитиваних полиморфизама метаболишућих ензима оланзапина су, дакле, у високом степену сагласја са досадашњим сазнањима. Управо је код болесника у нашем истраживању утицај негенетских чинилаца (конзимирање егзогених индуктора и неке социо-демографске карактеристике) било значајније за праћене клиничке исходе. Тек анализе података у издвојеним субпопулацијама болесника, носиоца појединачних испитиваних алела у комбинацијама са другим релевантним факторима који утичу на биотрансформацију оланзапина су омогућала сензитивнију детекцију промена клиничког одговора.

У погледу нежељених дејстава значајна удруженост је доказана само за присуство алела E308G *FMO3* ензима и метаболичких нежељених дејстава. Скоро

четири од пет хетерозиготних носиоца ове варијације је имало једно или више нежељених метаболичких дејстава оланзапина за разлику од хомозиготних носиоца дивљег типа код којих је такво нежељено дејство забележено тек код сваког друго испитаника у нашој студији. Хомозиготних носиоца ове варијанте је било мало у нашој студији, тако да се о утицају тог генотипа за сада мало тога може сигурније закључити. У доступној литератури нема података о утицају овог алела на испољања нежељених дејстава оланзапина, али ни других психофармака или лекова других фармаколошких група код људи. Ипак, раније је показано да ова варијана *FMO3* ензима смањује брзину метаболичке реакције са последичном могућношћу повећања концентрације супстрата на уштрб његовог метаболита (Söderberg et al., 2013d). Такве околности стварају услове за изражена дејства лека, укључујући и нежељена, као што је то показано у нашем истраживању.

Значајније разлике у исходима између болесника лечених оланзапином који су имали различите варијанте полиморфизама метаболишућих ензима су уочене анализом података унутар одговарајућих субпопулација хомо- и хетерозигота за одговарајуће алеле. Овакво анализом показана значајна повезаност уношења егзогених индуктора на клинички одговор код носиоца варијација *UGT1A4*2* и *CYP1A2*1F*.

Присуство полиморфизма *UGT1A4*2* код болесника у нашој студији значајно је мењало утицај индуктора, супстанци из цигарета и кафе, на клинички одговор оланзапина. У ранијим студијама, спроведеним *in vitro* и код људи, показано је да присуство ове варијанте може да буде удружено са смањеном брзином реакције у којој учествује ензим који тај ген кодира (UDP глукуронилтрансфераза) (Ehmer et al 2004; Troberg and Finel 2015). Субпопулација хомозигота дивљег типа је имала значајно различите клиничке одговоре и учесталост екстрапирамидалних и метаболичких нежељених дејстава у зависности од конзумирања цигарета и/или кафе. Код особа са највећим конзумирањем у овој подгрупи, клинички одговор је најслабији али су и нежељена дејства најређа. Дакле, ова субпопулација је врло осетљива на дејство егзогених индуктора. С друге стране, такве разлике у клиничком одговору у субпопулацији хетерозиготних носилаца варијане *UGT1A4*2* нису биле статистички значајне (нежељена дејства нису анализирана због малог броја испитаника са овим генотипом).

Познато је да је *UGT1* ген подлеже значајној индукцији од стране ксенобиотика. Откривено је да су бар два сегмента овог гена, на позицијама -35 до -40 и -202 до -206,

непосредно повезана са сигналним путем који активирају индуктори после везивање за AhP интрацелуларним рецептором (XRE-xenobiotic responsive element). Полиморфизам појединачних нуклеотида унутар фрагмената овог гена а који обухватају поменуте сегменте (215бп, 342бп, почев од егзона 1) доводи до смањења и његове транскрипције и степена индуцибилности (Erichsen et al., 2008). Варијанта која је испитивана у нашој студији (*2) је последица мутације унутар егзона 1 (P24T) која се налази испред два поменута XRE места. Добијени резултати у погледу клиничког одговора и нежељених дејстава оланзапина сугеришу да је ова варијација заправо удружена са губитком функције гена. У целини, наши налази су у сагласности да досадашњим истраживањима, с тим да у доступној литератури није било студија које су биле циљано усмерене на анализу утицаја индуктора код особа оболелих од схизофреније - носиоца *UGT1A4**2 варијанте а који су лечени оланзапином. У том смислу, наши резултати представљају новину у овој области.

Анализа генотипа *CYP1A2**1F у нашој студији је показала да је присуство ове варијанте значајно удружено са слабијим терапијским одговором на оланзапин и мање учесталим нежељеним дејствима у одговарајућим субпопулацијама носиоца дивљег и варијантног гена код који постоји истовремено и утицај индуктора. При томе, носиоци ове варијације су подложнији индуцибилном дејству супстанци из дувана и кафе при чему је ефекат смањења терапијског одговора изразитији код хомозиготних носиоца.

Раније студије су показале да присуство овог полиморфизма снижава концентрацију оланзапина у крви и, последично, смањује изложеност болесника активном облику лека (Czerwensky et al., 2015). Зна се да је *CYP1A2* подложен дејству индуктора, укључујући и састојке који се ослобађају током пушења цигарета (Carrillo et al., 2003) и након пржења кафе (Djordjevic et al., 2008) а присуство полиморфизма*1F додатно повећава индуцибилност овог ензима (Sachse et al., 1999; Djordjevic et al., 2008). Нпр. присуство *CYP1A2**1F позитивно корелира са високом његовом индуцибилношћу код пушача и конзумента кафе одн. убрзанијим метаболизмом датог супстрата (нпр. кофеин) него код носиоца дивљег типа (Yang et al., 2010; Djordjevic et al., 2010).

У студији дизајна сличног нашем истраживању је показано да присуство варијанте *1F само по себи смањује концентрацију оланзапина у организму што, очекивано, корелира са лошијом редукцијом симптома депресивности и параноидности (Laika et al., 2010). С

друге стране, пушење цигарета од стране болесника у тој студији није утицало значајно на ове промене а такође, само присуство алела *1F није утицало на разлике у нежељеним дејствима. Бар две околности би могле да објасне делимичне разлике са нашим резултатима. Прво, у датој студији праћене је утицај само једног индуктора а у нашем истраживању два (пушење цигарета и пијење кафе) а већ је поменуто да индуктори имају синергистички ефекат (Czerwensky et al., 2015). Друго, клинички одговор је праћен променом симптоматологије, а не, као у нашој студији објективизацијом психометријским инструментима и за терапијски одговор (PANNS, CGI, GAF) и за нежељена дејства (SAS, AIMS, BARS), што би могло да услови немогућност детекције мањих али значајних разлика .

Нема превише података у доступној литератури о повезаности присуства *CYP1A2*1F* и нежељених дејства оланзапина, како је показано у нашој студији у погледу екстрапирамидалних и метаболичких нежељених дејстава. У претходно поменутом истраживање праћено је само повећање телесне тежине (Czerwensky et al., 2015). а у другој присуство симптома нежељених реакција без описа евентуално примењених метода за ближу објективизацију (Laika et al., 2010). Раније је примећено да није било повезаности присуства *1F и појаве тардивне дискинезије код болесника са шизофренијом лечених антипсихотикима (Chong et al., 2003). Међутим, у нашој студији је коришћен атипични антипсихотик, оланзапин, који има мали потенцијал за изазивање тардивне дискинезије тако да код болесника није забележена нити једна таква нежељена реакција.

5.5. ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ, ПРАКТИЧНИ ЗНАЧАЈ РЕЗУЛТАТА И ТЕМЕ БУДУЋИХ ИСТРАЖИВАЊА

Тумачење и екстраполација резултата наше студије на ширу популацију болесника који се лече оланзапином би требало разматрати у светлу могућих методолошких ограничења. У првом реду, укупни студијски узорак није превелик. Многе сличне студије су имале приближни број испитаника као и наше истраживање а неке знатно мањи. Ипак, због релативно мале учесталости појединих варијација испитиваних гена значајније разлике које би постојале код њихових носилаца а чији би утицај био значајније уочен на већем узорку се не био могао искључити. Валиднији резултати у том смислу би могли бити добијени укључивањем најшире популације (геном вајд

студии) али такав приступ у нашој студији је био лимитиран основним циљевима и хипотезама те логистичким могућностима. Слични разлози су постојали и за изостављање мерења концентрације оланзапина у крви. Велики број студија је управо укључивао фармакокинетичке параметре, као примарне исходе утицаја генетског полиморфизма метаболизујућих ензима оланзапина. Међутим, резултати наше и неких других студија су указали да у не малом броју случајева не постоји директна повезаност саме концентрације оланзапина и непосредног клиничког одговора. Сем тога, студије које су као исходе имали клиничке параметре нису честе. У целини узев, такве околности чине резултате наше студије валиднијим. Наша студијска популација је укључила болесника са малим бројем коморбидитета и скоро без друге, придружене соматске и психотропне медикације. Последишно, екстраполацију података на болеснике другојачијих клиничких карактеристика треба вршити са опрезом, посебно у другим етничким групама.

Резултати нашег истраживања су указали на могући практични алгоритам клиничке одлуке код болесника са субоптималним или изосталим терапијским одговором на оланзапин. Код болесника који при употреби адекватних доза оланзапина, посебно оних који уносе егзогене индукторе метаболизма лека, нису постигли задовољавајући одговор могао би да се примени терапијски мониторинг – мерење концентрације у крви. У случају концентрација изван терапијског прозора такви болесници би требало да приме веће дозе. Уколико ни тада не би био постигнут оптималан клинички одговор, следећи корак би био спровођење генотипизације одређених алела метаболизујућих ензима, у првом реду *UGT1A4* и *CYP1A2*. У случају постојања полиморфизама за које постоје валидни подаци да утичу на фармакокинетику оланзапина или клинички одговор отворена је могућност даље повећање дозе уз претходни доказ да су концентрације оланзапина и даље биле у субоптималном рангу. Завршни поступак у овако предложеном алгоритму клиничке одлуке би био промена фармакотерапијског протокола било аугментацијом или заменом.

Наше истраживање је донело поједина нова сазнања која оправдавају и теоријски подупиру даља истраживања у овој области. У првом реду, потребно је наставити изучавања утицаја других, недовољно испитаних полиморфизама не само гена за метаболизујуће ензиме него и друге молекуле који су од значаја за терапијске ефекте оланзапина (циљни рецептори, транспортери). Досадашња сазнања у других области психофармакологије као што је терапија антидепресивима, омогућила је израду водича

добре праксе који су усмерени на смернице за дозирање код постојања различитих генотипова (Nicks et al., 2015). Од посебног је значаја испитивање интеракције негентичких и гентичких фактора, посебно других нефармаколошких модалитета лечења. Додатно, утицај чинилаца на диспозицију лека и, последично, битне фармакокинетичке параметре попут клиренса, времена полуелиминације и волумена дистрибуције, самостално и удружено, треба узети у разматрање као битне корективне факторе (Sutherland et al., 2017). У области психофармакологије такви сложени алгоритми одлучивања нису чести али су развијени за лекове за које постоје знатно већа сазнања као што је нпр. антикоагулатна терапија варфарином (Roper et al., 2010.). Очекује се да ће накупљањем сазнања такве смернице бити знатно бројније у психофармакологији и, ближе, области антипсихотичне медикације. Такође, од интереса су испитивања економских аспекта фармакогнетичких анализа имајући у виду растућу процену нових здравствених технологија у савременој медицини (Chalkidou and Rawlins 2011). Очекује се да ће будућа сазнања у овој области омогућити ширу имплементацију принципа индивидуализације терапије антипсихотицима савременим мултидисциплинарним приступима као што су персонализована, прецизна и транслациона медицина (Honer et al., 2009; de Bartolomeis et al., 2015; Klein et al., 2017; Zhang and Nebert 2017).

6 ЗАКЉУЧАК

1. Присуство варијације гена *UGT1A4*2* (rs6755571, 70C>A) у присуству индуктора повећава клинички одговор на терапију оланзапином болесника који болују од шизофреније, у односу на болеснике који су носиоци дивљег типа гена.
2. Присуство варијације гена *CYP1A2*1F* (rs762551, -163C>A) у присуству индуктора смањује клинички одговор на терапију оланзапином болесника који болују од шизофреније, у односу на болеснике који су носиоци дивљег типа гена.
3. Присуство варијација гена *CYP1A2*1C* (rs2069514, -3860G>A), *CYP1A2* (rs2472297, 74735539C>T), *FMO3 E158K* (rs2266782, 15167G>A), *FMO3 V257M* (rs1736557, 18281G>A), *FMO3 E308G* (rs2266780, 21443A>G), *CYP2D6*3* (rs35742686, 2549delA), *CYP2D6*4* (rs3892097, 1846G>A), *CYP2D6*6* (rs5030655, 1707delT) не мења клинички одговор на терапију оланзапином болесника који болују од шизофреније, у односу на болеснике који носиоци дивљег типа гена.
4. У нашој студији, присуство испитиваних варијација гена *UGT1A4*, *CYP1A2*, *FMO3*, *CYP2D6* само по себи не утичне на клинички одговор на терапију оланзапином болесника који болују од шизофреније, у односу на болеснике који носиоци дивљег типа гена.
5. Присуство варијација гена *FMO3 E308G* (rs2266780, 21443A>G) код хетерозиготних носиоца значајно повећава учесталост испољавања метаболичких нежељених дејстава оланзапина болесника који болују од шизофреније у односу на хомозиготне носиоце дивљег типа гена и хомозиготне носиоце варијације.
6. У нашој студији, присуство испитиваних варијација гена *UGT1A4*, *CYP1A2*, *FMO3*, *CYP2D6*, осим *FMO3 E308G* (rs2266780, 21443A>G), само по себи не утичне на учесталост појављивања метаболичких и екстрапирамидалних нежељених дејстава оланзапина код болесника који болују од шизофреније, у односу на болеснике који носиоци дивљег типа гена.
7. Уношење егзогених индуктора метаболизма оланзапина, приликом конзумирања цигарета и пијења кафе, значајно и независно од других

чинилица смањује клинички одговор на терапију оланзапином болесника који болују од схизофреније.

8. Пол није независни фактор утицаја на клинички одговор током терапије оланзапином код болесника који болују од схизофреније.
9. Други чиниоци су независно удружени са разлика у клиничком одговору током терапије оланзапином болесника који болују од схизофреније су становање у урбаној средини и виши степен образовања.
10. Потребна су даља истраживања у циљу валидације клиничког алгоритма одлучивања који укључује резултате терапијског мониторинга оланзапина и генотипизације ензима његовог метаболизма код болесника оболелих од схизофреније који немају задовољавајући клинички одговор а истовремено конзумирају велике количине цигарета и кафе.

7 ЛИТЕРАТУРА:

1. Adityanjee , Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg VR. Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999 Aug;53(4):437-48.
2. Adolfo AB, AhnAllen CG, Tidey JW. Effects of smoking cues on caffeine urges in heavy smokers and caffeine consumers with and without schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;107(2-3):192-7.
3. Al Dweik R, Stacey D, Kohen D, Yaya S. Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Apr;83(4):875-883.
4. Andreasen NC, Carpenter WTJr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberg DR: Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-449.
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.
6. APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56.
7. Arici M, Özhan G. The genetic profiles of *CYP1A1*, *CYP1A2* and *CYP2E1* enzymes as susceptibility factor in xenobiotic toxicity in Turkish population *Saudi Pharm J*. 2017 Feb;25(2):294-297.
8. Armstrong SC, Cozza KL, Sandson NB. Six patterns of drug-drug interactions. *Psychosomatics* 2003;44:255–8.
9. Arreola R, Alvarez-Herrera S, Pérez-Sánchez G, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Flores-Gutierrez EO et al. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. *J Immunol Res*. 2016;2016:3160486.
10. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Dec;15(12):873-9.

11. Baandrup L, Cerqueira C, Haller L, Korshøj L, Voldsgaard I, Nordentoft M. The Danish Schizophrenia Registry. *Clin Epidemiol*. 2016 Oct 25;8:691-695.
12. Baldessarini R, Tarazi F. Pharmacotherapy of psychosis and mania.; in Brunton L (ed): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw-Hill, 2006, pp 93-115.
13. Ban TA. Pharmacotherapy of mental illness. A historical analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2001;25:709–27.
14. Ban TA. Clinical pharmacology and Leonhard's classification of endogenous psychoses. *Psychopathology*. 1990;23:331–8.
15. Barbieri R.B., Bufalo N.E., Cunha L.L., Assumpção L.V.M., Maciel R.M.B., Cerutti J.M. et al. WardGenes of detoxification are important modulators of hereditary medullary thyroid carcinoma risk *Clin. Endocrinol.*, 79 (2) (2013), pp. 288–293
16. Batail JM, Langrée B, Robert G, Bleher S, Verdier MC, Bellissant E et al. Use of very-high-dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;159(2-3):411-4.
18. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 10:13-7.
19. Beer MD. Psychosis: from mental disorder to disease concept. *Hist Psychiatr*. 1995;6:177–200.
20. Beer MD. Psychosis: a history of the concept. *Compr Psychiatry*. 1996;37:273–291
21. Benkovits J, Magyarosi S, Pulay AJ, Makkos Z, Egerhazi A, Balogh N et al. Investigation of CNTF, COMT, DDR1, DISC1, DRD2, DRD3, and DTNBP1 candidate genes in schizophrenia: Results from the Hungarian SCHIZOBANK Consortium. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2016 Dec;18(4):181-187.
22. Benoit-Biancamano MO, Adam JP, Bernard O, Court MH, Leblanc MH, Caron P et al. A pharmacogenetics study of the human glucuronosyltransferase *UGT1A4*. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Dec;19(12):945-54.

23. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J et al. Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis: the OPUS trial. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007 Dec;51:s140-6.
24. Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs.* 2001;61(1):111-61.
25. Bishara D, Olofinjana O, Sparshatt A, Kapur S, Taylor D, Patel MX. Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Jun;33(3):329-35.
26. Burger A. History. In: Usdin E, Forrest IS, editors. *Psychotherapeutic Drugs Part I Principles.* New York and Basel: Marcel Dekker; 1976. pp. 11–57.
27. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, Ivanov V, Polonikov A. The Flavin-Containing Monooxygenase 3 Gene and Essential Hypertension: The Joint Effect of Polymorphism E158K and Cigarette Smoking on Disease Susceptibility. *Int J Hypertens.* 2014; 2014: 712169.
28. Busner J, Targum S. The Clinical Global Impressions Scale. Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007 Jul; 4(7): 28–37.
29. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs.* 2013 Jun;15(3):217-33.
30. Caldwell AE. *Origins of Psychopharmacology From CPZ to LSD.* Springfield: Charles C. Thomas; 1970. pp. 23–35.
31. Carlsson A. The discovery of chlorpromazine – Impact on basic research. *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2004;7 (supplement 1):22.
32. Carrillo JA, Herráiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizcaíno S, Benítez J. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic *CYP2D6* in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:119–27
33. Chalkidou K, Rawlins M. Pharmacogenetics and cost-effectiveness analysis: a two-way street. *Drug Discov Today.* 2011 Oct;16(19-20):873-7.

34. Chan V. Schizophrenia and Psychosis: Diagnosis, Current Research Trends, and Model Treatment Approaches with Implications for Transitional Age Youth. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2017 Apr;26(2):341-366.
35. Charpentier P, Gailliot P, Jacob R, et al. Recherches sur les diméthylaminopropyl-N phénothiazines substituées. *Comptes rendus de l'Académie des sciences (Paris)* 1952;235:59–60.
36. Chiu CC, Lu ML, Huang MC, Chen KP. Heavy smoking, reduced olanzapine levels, and treatment effects: a case report. *Ther Drug Monit* 2004;26(5):579-81.
37. Chong S, Tan E, Hoon Tan C; Smoking and tardive dyskinesia: lack of involvement of the *CYP1A2* gene. *J Psychiatry Neurosci.* 2003 May; 28(3): 185–189.
38. Chukhin E, Terevnikov V, Takala P, Hakko H, Putkonen H, Räsänen P et al. Is there an interrelationship between the effects of antipsychotics on psychopathology and on metabolism? *Nord J Psychiatry.* 2016;70(3):190-4.
39. Clementz GL, Dailey JW Psychotropic effects of caffeine. *Am Fam Physician.* 1988 May;37(5):167-72.
40. Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 8:26-9; discussion 30.
41. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J.* 1980 Jan 12;280(6207):66-8.
42. Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. *CYP1A2***ID* and **IF* polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations. *Ther Drug Monit.* 2015 Apr;37(2):152-60.
43. Daniel DG. Antipsychotic treatment of psychosis and agitation in the elderly. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 14:49-52.
44. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003;29(3):587-93.

45. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Jun;65:185-94. 10.1016/j.neubiorev. 2016.03.017. Epub 2016 Apr 9.
46. De Almeida Melo M, De Vasconcelos-Valença R, Neto F, Borges R, Costa-Silva D, Da Conceição Barros-Oliveira M et al. *CYP2D6* gene polymorphisms in Brazilian patients with breast cancer treated with adjuvant tamoxifen and its association with disease recurrence. *Biomed Rep.* 2016 Nov; 5(5): 574–578.
47. de Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs.* 2015 Sep;29(9):773-99.
48. Dean L. Tamoxifen therapy and *CYP2D6* genotype. In: *Medical Genetics Summaries.* National Center for Biotechnology Information (US); Bethesda; 2016
49. Dean L, Clozapine Therapy and *CYP2D6*, *CYP1A2*, and *CYP3A4* Genotypes. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W, editors. *Source Medical Genetics Summaries.* Bethesda: National Center for Biotechnology Information (US); 2016.
50. de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C, Spina E. Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Mar;8(3):311-34.
51. Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique d'une phénothiazine d'action centrale selective. *Annales Médico-psychologiques.* 1952;110:112–7.
52. Delay J, Deniker P. Le traitement de psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie; le 4560 RP utilisée seul en cure prolongée et continue. *CR Congr Méd Alién Neurol (France) 1952a;50:497–502.*
53. Delay J, Deniker P. 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. *CR Congr Méd Alién Neurol (France) 1952b;50:503–13.*
54. Delay J, Deniker P. Réactions biologiques observées au cours du traitement par l'chlorhydrate de deméthylaminopropyl-N-chlorophénothiazine. *CR Congr Méd Alién Neurol (France) 1952c;50:514–8.*
55. Di Biase MA, Cropley VL, Baune BT, Olver J, Amminger GP, Phassouliotis C et al. White matter connectivity Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S, Aklillu E. Induction of

CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the *CYP1A2* -163C>A polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(7):697-703.

56. Djordjevic N, Ghotbi R, Bertilsson L, Jankovic S, Aklillu E. Induction of *CYP1A2* by heavy coffee consumption in Serbs and Swedes. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(4):381-5.

57. Dolan C, Shields DC, Stanton A, O'Brien E, Lambert DM, O'Brien JK et al. Polymorphisms of the Flavin containing monooxygenase 3 (*FMO3*) gene do not predispose to essential hypertension in Caucasians. *BMC Med Genet*. 2005 Dec 2;6:41.

58. Ehmer U, Vogel A, Schütte JK, Krone B, Manns MP, and Strassburg CP Variation of hepatic glucuronidation: novel functional polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase *UGT1A4*. *Hepatology*(2004) 39:970–977.

59. Ellenbroek BA. Treatment of schizophrenia: a clinical and preclinical evaluation of neuroleptic drugs. *Pharmacol Ther*. 1993 Jan;57(1):1-78.

60. Erichsen TJ, Ehmer U, Kalthoff S, Lankisch TO, Müller TM, Munzel PA et al. Genetic variability of aryl hydrocarbon receptor (AhR)-mediated regulation of the human UDP glucuronosyltransferase (*UGT*) *1A4* gene. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 Jul 15;230(2):252-60.

61. Erickson-Ridout KK, Zhu J, Lazarus P. Olanzapine metabolism and the significance of *UGT1A448V* and *UGT2B1067Y* variants. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Sep;21(9):539-51.

62. Ermela J, Carterb C, Goldc J, MacDonald A, Raglandb D, Silversteinf S et al. Self versus informant reports on the specific levels of functioning scale: Relationships to depression and cognition in schizophrenia and schizoaffective disorder. Volume 9, September 2017, Pages 1–7

63. Farah A. Atypicality of Atypical Antipsychotics Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2005; 7(6): 268–274.

64. Farlow MR, Shamliyan TA. Benefits and harms of atypical antipsychotics for agitation in adults with dementia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Mar;27(3):217-231.

65. Ferchiou A, Szöke A, Laguerre A, Méary A, Leboyer M, Schürhoff F. Exploring the relationships between tobacco smoking and schizophrenia in first-degree relatives. *Psychiatry Res* 2012;200(2-3):674-8.

66. Fitzgerald PB, Montgomery W, de Castella AR, Filia KM, Filia SL, Christova L et al. Australian Schizophrenia Care and Assessment Programme: real-world schizophrenia: economics. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Oct;41(10):819-29.
67. Fond G, Godin O, Boyer L, Llorca PM, Andrianarisoa M et al. Advanced paternal age is associated with earlier schizophrenia onset in offspring. Results from the national multicentric FACE-SZ cohort. *Psychiatry Res*. 2017 Aug;254:218-223.
68. Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry*. 2010;167(8):987–993.
69. Frampton JE. Olanzapine long-acting injection: a review of its use in the treatment of schizophrenia. *Drugs*. 2010 Dec 3;70(17):2289-313.
70. Francesko F, Cervone A. Metabolic alterations associated with first and second generation antipsychotics: an twenty-years open study. *Psychiatr Danub*. 2014 Nov;26:184-7.
71. Fulkerson JA, Larson N, Horning M, Neumark-Sztainer D. A review of associations between family or shared meal frequency and dietary and weight status outcomes across the lifespan. *J Nutr Educ Behav*. 2014 Jan;46(1):2-19.
72. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs*. 1997 Feb;53(2):281-98.
73. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry*. 2017 Feb;40:65-75
74. Gabriel D, Jakubovski E, Taylor JH, Artukoglu BB, Bloch MH. Predictors of treatment response and drop out in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study. *Psychiatry Res*. 2017 May 30;255:248-255.
75. Gaebel W, Zielasek J. Focus on psychosis Dialogues. *Clin Neurosci*. 2015 Mar; 17(1): 9–18.
76. Gellner K, Eiselt R, Hustert E, Arnold H, Koch I, Haberl M et al. Genomic organization of the human CYP3A locus: identification of a new, inducible CYP3A gene. *Pharmacogenetics*. 2001 Mar;11(2):111-21.

77. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, Ingelman-Sundberg M, Aklillu E, Bertilsson L. Comparisons of *CYP1A2* genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Jun;63(6):537-46. Epub 2007 Mar 17.
78. Green MD, Tephly TR. Glucuronidation of amine substrates by purified and expressed UDP-glucuronosyltransferase proteins. *Drug Metab Dispos*. 1998 Sep;26(9):860-7.
79. Griesinger W. *Pathologie und Therapie der Psychischen Krankheiten, für Ärzte und Studierende*. Stuttgart, Germany: Krabbe; 1845.
80. Grossman LS, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry*. 2008;49(6):523–529.
81. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M et al. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Jul;19(7):520-32. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice.
82. Gyermek L, Lázár GT, Csák Zs. The antiserotonin action of chlorpromazine and some other phenothiazine derivatives. *Arch Int Pharmacodyn*. 1956;107:62–74.
83. Hägg S, Spigset O, Lakso HA, Dahlqvist R. Olanzapine disposition in humans is unrelated to *CYP1A2* and *CYP2D6* phenotypes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Sep;57(6-7):493-7.
84. Hamon J, Paraire J, Velluz J. Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque. *Annales Médico-psychologiques (Paris)* 1952;110:331–5.
85. Haslemo T, Loryan I, Ueda N, Mannheimer B, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Molden E, Eliasson E. *UGT1A4*3* encodes significantly increased glucuronidation of olanzapine in patients on maintenance treatment and in recombinant systems. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Aug;92(2):221-7.
86. Hasnain M. Psychosis in Parkinson's disease: therapeutic options. *Drugs Today (Barc)*. 2011 May;47(5):353-67.

87. Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D et al. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res.* 2011 May;128(1-3):166-70.
88. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2D6* and *CYP2C19* Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Aug;98(2):127-34.
89. Hines RN, Luo Z, Hopp KA, Cabacungan ET, Koukouritaki SB, McCarver DG. Genetic variability at the human *FMOI* locus: significance of a basal promoter yin yang 1 element polymorphism (*FMOI**6). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Sep;306(3):1210-8.
90. Hinrichs AL, Murphy SE, Wang JC, Saccone S, Saccone N, Steinbach JH et al. Common polymorphisms in *FMOI* are associated with nicotine dependence. *Pharmacogenet Genomics.* 2011 Jul;21(7):397-402.
91. Hisamuddin IM, Wehbi MA, Schmotzer B, Easley KA, Hyland LM, Giardiello FM, Yang VW. Genetic polymorphisms of flavin monooxygenase 3 in sulindac-induced regression of colorectal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Oct;14(10):2366-9.
92. Hisamuddin IM, Yang VW. Genetic polymorphisms of human flavin-containing monooxygenase 3: implications for drug metabolism and clinical perspectives. *Pharmacogenomics* 2007;8(6):635-43.
93. Hippus H. From chlorpromazine to modern (“atypical”) antipsychotics. *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2004;7 (supplement 1):21–2.
94. Honer WG, Procyshyn RM, Chen EY, MacEwan GW, Barr AM. A translational research approach to poor treatment response in patients with schizophrenia: clozapine-antipsychotic polypharmacy. *J Psychiatry Neurosci.* 2009 Nov;34(6):433-42.
95. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Igata R, Konishi Y, Beppu H, Tominaga H. Blood Biomarkers Predict the Cognitive Effects of Aripiprazole in Patients with Acute Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 6;18(3)

96. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2017 Apr 27.
97. Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A, Correll CU, Pagsberg AK. Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Jan;54(1):25-36.
98. Kane JM. Clinical efficacy of clozapine in treatment-refractory schizophrenia: an overview. *Br J Psychiatry Suppl*. 1992 May;(17):41-5.
99. Kassahun K, Mattiuz E, Nyhart E Jr, Obermeyer B, Gillespie T, Murphy A, Goodwin RM, Tupper D, Callaghan JT, Lemberger L. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab Dispos*. 1997 Jan;25(1):81-93.
100. Kartalcı Ş, Gönenir Erbay L, Porgalı Zayman E, Otlu Ö, Bay Karabulut A, Kartalcı G. IL-4, TGF- β 1, NF- κ B and MPO levels in Patients with Treatment Resistant Schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg*. 2016 Fall;27(3):170-175.
101. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. Positive and negative symptoms scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;13:21-76.
102. Keck PE Jr, McElroy SL. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 4:3-11.
103. Kelly DL, Rowland LM, Patchan KM, Sullivan K, Earl A, Raley H et al. Schizophrenia clinical symptom differences in women vs. men with and without a history of childhood physical abuse. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2016 Mar 3;10:5.
104. Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department: A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Basic Clin Pharm*. 2015 Mar;6(2):45-9.
105. Klein ME, Parvez MM, Shin JG. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *J Pharm Sci*. 2017 Jun 12. pii: S0022-3549(17)30320-9.
106. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophr Bull*. 2014 Jul;40(4):721-8.

107. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Sep 15;64(18):1917-21.
108. Kulkarni J, de Castella AR, Filia KM, Filia SL, Marston N, Montgomery W et al. Australian Schizophrenia Care and Assessment Programme: real-world schizophrenia: outcomes. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Dec;41(12):969-79.
109. Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP) *La Presse Médicale*. 1952;60:206–8.
110. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: *CYP1A2*1F* and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J*. 2010 Feb;10(1):20-9.
111. Lehmann HE, Hanrahan GE. Chlorpromazine, new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states. *Archives of Neurology and Psychiatry (Chicago)* 1954;71:227–37.
112. Lieberman A. Epidemiology and Natural History in *Essentials of Schizophrenia*. American Psychiatric Publishing, New York, USA, 2012.
113. Linnet K. Glucuronidation of olanzapine by cDNA-expressed human UDP-glucuronosyltransferases and human liver microsomes. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:233-8.
114. Liston HL, Markowitz JS, Devane L. Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:500–15.
115. Llerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, Penas-Lledó EM, Fariñas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of *CYP2D6* alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(11):1569–1583.
116. Long J, Huang G, Liang W, Liang B, Chen Q, Xie J, Jiang J, Su L. The prevalence of schizophrenia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Oct;130(4):244-56.

117. López M, Dorado P, Ortega A, Peñas-Lledó E, Monroy N, Silva-Zolezzi I et al. Interethnic differences in *UGT1A4* genetic polymorphisms between Mexican Mestizo and Spanish populations. *Mol Biol Rep* (2013) 40:3187–3192.
118. Lyon ER. A review of the effects of nicotine on schizophrenia and antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 1999;50(10):1346-50.
119. Mak M, Misiak B, Frydecka D, Pełka-Wysiecka J, Kucharska-Mazur J, Samochowiec A et al. Polymorphisms in immune-inflammatory response genes and the risk of deficit schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017 Jun 30. pii: S0920-9964(17)30389-4.
120. Marić N, Josifović-Kostić D, Vuković O, Britivić D, Jasović-Gasić M. Olanzapine--high potency antipsychotic drug inducing significant weight gain: a case report. *Srp Arh Celok Lek*. 2008 May-Jun;136(5-6):284-8.
121. Mantovani LM, Ferretjans R, Marçal IM, Oliveira AM1, Guimarães FC1, Salgado JV. Trends Psychiatry Psychother. 2016 Apr-Jun;38(2):96-9. Family burden in schizophrenia: the influence of age of onset and negative symptoms.
122. Mao M, Skogh E, Scordo MG, Dahl ML. Interindividual variation in olanzapine concentration influenced by *UGT1A4* L48V polymorphism in serum and upstream *FMO* polymorphisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Apr;32(2):287-9.
123. Mayo D, Corey S, Kelly LH, Yohannes S, Youngquist AL, Stuart BK, Niendam TA, Loewy RL. The Role of Trauma and Stressful Life Events among Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Review. *Front Psychiatry*. 2017 Apr 20;8:55.
124. McCormack PL, Wiseman LR. Olanzapine: a review of its use in the management of bipolar I disorder. *Drugs*. 2004;64(23):2709-26.
125. McGuffin LE, Wallace JM, McCrorie TA, Price RK, Pourshahidi LK, Livingstone MB. Family eating out-of-home: a review of nutrition and health policies. *Proc Nutr Soc*. 2013 Feb;72(1):126-39.
126. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull*. 1992;18(3):515-42.
127. Meltzer HY, Fibiger HC. Olanzapine: a new typical antipsychotic drug. *Neuropsychopharmacology*. 1996 Feb;14(2):83-5.

128. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007 Sep;30(3):323-38
129. Morgan VA, Castle DJ, Jablensky AV. Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42(1):74–82.
130. Moore NA, Tye NC, Axton MS, Risius FC. The behavioral pharmacology of olanzapine, a novel "atypical" antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Aug;262(2):545-51.
131. Moore TR, Hill AM, Panguluri SK. Pharmacogenomics in psychiatry: implications for practice. *Recent Pat Biotechnol.* 2014;8(2):152-9.
132. Morel BA, Stagnaro JC. Clinical study of mental diseases (fragments). 1851-1852. *Vertex.* 2003 Sep-Nov;14(53):232-4
133. Mori A, Maruo Y, Iwai M, Sato H, Takeuchi Y. UDP-glucuronosyltransferase 1A4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation. *Drug Metab Dispos.* 2005 May;33(5):672-5.
134. Mostaid MS, Mancuso SG, Liu C, Sundram S, Pantelis C, Everall IP, Bousman CA. Meta-analysis reveals associations between genetic variation in the 5' and 3' regions of Neuregulin-1 and schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017 Jan 17;7(1):e1004.
135. Murray M. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. *J Pharm Pharmacol.* 2006 Jul;58(7):871-85.
136. Novick D, Montgomery W, Treuer T, Moneta MV, Haro JM. Sex differences in the course of schizophrenia across diverse regions of the world. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 Nov 14;12:2927-2939.
137. Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, Sakai Y, Hatano T, Hanzawa R et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Ther Drug Monit.* 2008 Feb;30(1):35-40.

138. Ogawa N, Ueki H. Clinical importance of caffeine dependence and abuse. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Jun;61(3):263-8.
139. Okubo M, Narita M, Murayama N, Akimoto Y, Goto A, Yamazaki H. Individual differences in in vitro and in vivo metabolic clearances of the antipsychotic drug olanzapine from non-smoking and smoking Japanese subjects genotyped for cytochrome P4502D6 and flavin-containing monooxygenase 3. *Hum Psychopharmacol*. 2016 Mar;31(2):83-92.
140. Olie JP. The discovery of chlorpromazine: A historical account. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2004;7(suppl 1):21.
141. Olsen RE, Kroken RA, Bjørhovde S, Aanesen K, Jørgensen HA, Løberg EM et al. Influence of different second generation antipsychotics on the QTc interval: A pragmatic study. *World J Psychiatry*. 2016 Dec 22;6(4):442-448.
142. Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Scale. *Psychological Reports* 10:799–812, 1962.
143. Painter JT, Owen R, Henderson KL, Bauer MS, Mittal D, Hudson TJ. Analysis of the Appropriateness of Off-Label Antipsychotic Use for Mental Health Indications in a Veteran Population. *Pharmacotherapy*. 2017 Apr;37(4):438-446.
144. Park C, Kang J, Chung W et al. Ethnic differences in allelic frequency of two flavin-containing monooxygenase 3 (*FMO3*) polymorphisms: linkage and effects on in vivo and in vitro *FMO* activities. *Pharmacogenetics*. 2002;12(1):77–80.
145. Park S1, Lee M, Furnham A, Jeon M, Ko YM. Lay beliefs about the causes and cures of schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry*. 2017 Jun 1:20764017717283.
146. Patel MX, Bowskill S, Couchman L, Lay V, Taylor D, Spencer EP et al. Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1999-2009. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Aug;31(4):411-7.
147. Peen J, Schoevers RA, Beekman AT, Dekker J. The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Feb;121(2):84-93.
148. Peralta V, Cuesta MJ. The effect of antipsychotic medication on neuromotor abnormalities in neuroleptic-naive nonaffective psychotic patients: a naturalistic study with haloperidol, risperidone, or olanzapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(2).

149. Petersen AB, Andersen SE, Christensen M, Larsen HL. Adverse effects associated with high-dose olanzapine therapy in patients admitted to inpatient psychiatric care. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Jan;52(1):39-43.
150. Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014 Jul-Aug;42(4):185-95.
151. Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*. 2003 Mar;28(2):99-112.
152. Pull MC, Pull CB, Pichot P. Empirical French criteria for psychoses. III. Algorithms and decision tree. *Encephale*. 1987 Mar-Apr;13(2):59-66.
153. Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, Neuvonen PJ. Effect of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentrations in hospitalised patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 94(1): 13-8.
154. Rajman I, Knapp L, Morgan T, Masimirembwa C. African Genetic Diversity: Implications for Cytochrome P450-mediated Drug Metabolism and Drug Development. *EBioMedicine*. 2017 Mar;17:67-74.
155. Ramadas S, Kuttichira P, Sumesh TP, Ummer SA. A study of an antipsychotic prescription pattern of patients with schizophrenia in a developing country. *Indian J Psychol Med*. 2010 Jan;32(1):13-6.
156. Ran MS, Yang LH, Liu YJ, Huang D, Mao WJ, Lin FR, Li J, Chan CL. The family economic status and outcome of people with schizophrenia in Xinjin, Chengdu, China: 14-year follow-up study. *Int J Soc Psychiatry*. 2017 May;63(3):203-211.
157. Rao J, Chiappelli J, Kochunov P, Regenold WT, Rapoport SI, Hong LE. Is schizophrenia a neurodegenerative disease? Evidence from age-related decline of brain-derived neurotrophic factor in the brains of schizophrenia patients and matched nonpsychiatric controls. *Neurodegener Dis*. 2015;15(1):38-44.
158. Rayan A, Obiedate K. The Correlates of Quality of Life Among Jordanian Patients With Schizophrenia. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2017 May 1:1078390317710498.

159. Ren Z, Wang H, Feng B, Gu C, Ma Y, Chen H et al. An exploratory cross-sectional study on the impact of education on perception of stigma by Chinese patients with schizophrenia. *BMC Health Serv Res*. 2016 Jun 30;16(1):210.
160. Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997;29:413–580.
161. Riecher-Rössler A, Hafner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;Suppl 102(407):58–62.
162. Rihs M, Muller C, Baumann P. Caffeine consumption in hospitalized psychiatric patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1996;246(2):83-92
163. Roper N, Storer S, Bona R, Fang M. Validation and Comparison of Pharmacogenetics-Based Warfarin Dosing Algorithms for Application of Pharmacogenetic Testing. *J Mol Diagn*. 2010 May; 12(3): 283–291
164. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull*. 2012 Jan;38(1):167-77.
165. Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Hachisuka A, Kaniwa N et al. Genetic variations and haplotypes of *UGT1A4* in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005 Apr;20(2):144-51.
166. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 *CYP1A2* gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Apr;47(4):445-9.
167. 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 Oct;64(10):1123-31.
168. Salinero J, Lara B, Ruiz-Vicente D, Areces F, Puente-Torres C, Gallo-Salazar C et al. Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: A Pilot Study. *Nutrients*. 2017 Mar; 9(3): 269.

169. Schmidt MJ, Mirnics K. Neurodevelopment, GABA system dysfunction, and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jan;40(1):190-206.
170. Schmidt-Kraepelin C, Janssen B, Gaebel W. Prevention of rehospitalization in schizophrenia: results of an integrated care project in Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Nov;259 Suppl 2:S205-12.
171. Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 1996;21(2):123–127.
172. Shah R, Subhan F, Ali G, Ullah I, Ullah S, Shahid M et al. Olanzapine induced biochemical and histopathological changes after its chronic administration in rats. *Saudi Pharm J*. 2016 Nov;24(6):698-704.
173. Sharifi V, Amin-Esmaeili M, Hajebi A, Motevalian A, Radgoodarzi R, Hefazi M et al. Twelve-month prevalence and correlates of psychiatric disorders in Iran: the Iranian Mental Health Survey, 2011. *Arch Iran Med*. 2015 Feb;18(2):76-84.
174. Selten JP, Blom JD, van der Tweel I, Veling W, Leliefeld B, Hoek HW. Psychosis risk for parents and siblings of Dutch and Moroccan-Dutch patients with non-affective psychotic disorder. *Schizophr Res*. 2008 Sep;104(1-3):274-8.
175. Singh G, Shah N, Mehta R. The Clinical Presentation and Outcome of the Institutionalized Wandering Mentally Ill in India. *J Clin Diagn Res*. 2016 Oct;10(10):VC13-VC16.
176. Skaper SD, Facci L, Giusti P. Neuroinflammation, microglia and mast cells in the pathophysiology of neurocognitive disorders: a review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(10):1654-66.
177. Stanisavljevic A, Peric I, Pantelic M, Filipovic DM. Olanzapine alleviates oxidative stress in the liver of socially isolated rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017 Jun;95(6):634-640.
178. Söderberg MM, Haslemo T, Molden E, Dahl ML. Influence of *FMO1* and 3 polymorphisms on serum olanzapine and its N-oxide metabolite in psychiatric patients. *Pharmacogenomics J*. 2013 Dec;13(6):544-50.a,b,c,d
179. Söderberg MM, Dahl ML. Pharmacogenetics of olanzapine metabolism. *Pharmacogenomics*. 2013 Aug;14(11):1319-36.

180. Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014 May;10(5):721-46.
181. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007 Jan;100(1):4-22.
182. Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res*. 2016 Apr;106:72-86.
183. Sulem P, Gudbjartsson DF, Geller F, Prokopenko I, Feenstra B, Aben KK et al. Sequence variants at *CYP1A1-CYP1A2* and *AHR* associate with coffee consumption. *Mol Genet*. 2011 May 15;20(10):2071-7.
184. Sutherland JJ, Morrison RD, Daniels JS, Milne SB, Ryan TP. Managing Psychotropic Medications in Complex, Real-World Patients Using Comprehensive Therapeutic Drug Monitoring. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Jun 22.
185. Sutrisna E. The Impact of *CYP1A2* and *CYP2E1* Genes Polymorphism on Theophylline Response. *J Clin Diagn Res*. 2016 Nov;10(11):FE01-FE03.
186. Sychev DA, Shuev GN, Suleymanov SS, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA et al. Comparison of *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, and *SLCO1B1* gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. Volume 2017:10 : 93—99
187. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1995;152(5):698–703.
188. Tandon R, Milner K, Jibson MD. Antipsychotics from theory to practice: integrating clinical and basic data. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 8:21-8.
189. Tang Y, Hu K, Huang W, Wang C, Liu Z, Chen Y et al. Effects of *FMO3* Polymorphisms on Pharmacokinetics of Sulindac in Chinese Healthy Male Volunteers . *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 4189678.

190. Takeuchi Y, Kajiyama K, Ishiguro C, Uyama Y. Atypical Antipsychotics and the Risk of Hyperlipidemia: A Sequence Symmetry Analysis. *Drug Saf.* 2015 Jul;38(7):641-50.
191. Tassaneeyakul W, Birkett DJ, McManus ME, Tassaneeyakul W, Veronese ME, Andersson T et al. Caffeine metabolism by human hepatic cytochromes P450: contributions of 1A2, 2E1 and 3A isoforms. *Biochem Pharmacol* 1994; 47(10):1767–1776.
192. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th Edition. London, Wiley-Blackwell, April 2015, pp 90-143.
193. Thuillier J. *Ten Years That Changed the Face of Mental Illness* London: Martin Dunitz. PP . 1999:111–23.
194. Thummel KE, Kunze KL, Shen DD. Metabolically-based drug-drug interactions: principles and mechanisms. In: LevyRH, ThummelKE, TragerWF, HanstenPD, EichelbaumM (eds). *Metabolic Drug Interactions*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000;3–19.
195. Troberg J, Finel M. The Polymorphic Variant P24T of UDP-Glucuronosyltransferase 1A4 and Its Unusual Consequences. *Drug Metab Dispos.* 2015 Nov;43(11):1769-72.
196. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 2001 Apr;40:s18-24.
197. Urry E, Jetter A, Landolt HP. Assessment of *CYP1A2* enzyme activity in relation to type-2 diabetes and habitual caffeine intake. *Nutr Metab (Lond).* 2016 Oct 6;13:66.
198. Usall J, Haro JM, Ochoa S, Marquez M, Araya S; Needs of Patients with Schizophrenia G. Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106(5):337–342.
199. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012 Nov;38(6):1118-23.
200. Veling W, Mackenbach JP, van Os J, Hoek HW. Cannabis use and genetic predisposition for schizophrenia: a case-control study. *Psychol Med.* 2008 Sep;38(9):1251-6.

201. Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, Yasvitzky R, Rabinowitz J, Lubin G et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. *Am J Psychiatry*. 2004 Jul;161(7):1219-23.
202. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, et al. Gender differences in premorbid cognitive performance in a national cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2000;45(3):185–190.
203. Welham JL, Thomis RJ, McGrath JJ Age-at-first-registration for affective psychosis and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004;30(4):849-53.
204. Winterer G. Why do patients with schizophrenia smoke? *Curr Opin Psychiatry* 2010;23(2):112-9.
205. Wlodarczyk BJ, Ogle K, Lin L1, Bialer M, Finnell RH. Comparative teratogenicity analysis of valnoctamide, risperidone, and olanzapine in mice. *Bipolar Disord*. 2015 Sep;17(6):615-25.
206. Woloszyn E, Whig N, Trigoboff E, Grace JJ. Cardiac Arrest with Clozapine and Olanzapine: Revealing Long QT Syndrome. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016 Dec 20.
207. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Moulis M et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry*. 2005 Sep;66(9):1122-9.
208. Yang A, Palmer A, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Aug; 211(3): 245–257.
209. Yoshimura Y, Takeda T, Kishi Y, Harada T, Nomura A, Washida K et al. Optimal Dosing of Risperidone and Olanzapine in the Maintenance Treatment for Patients With Schizophrenia and Related Psychotic Disorders: A Retrospective Multicenter Study. . *J Clin Psychopharmacol*. 2017 Jun;37(3):296-301.
216. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004 Jan;369(1):23-37. Epub 2003 Nov 15.
217. Zhang G, Nebert DW. Personalized medicine: Genetic risk prediction of drug response. *Pharmacol Ther*. 2017 Jul;175:75-90.