

# اثر آمانتادین بر افزایش وزن بیماران اسکیزوفرنیک تحت درمان با داروهای آنتی سایکوتیک آتی پیک

دکتر فاطمه محرری<sup>۱</sup>، دکتر محبوبه فیروزکوهی مقدم<sup>۲</sup>، دکتر جواد محمودی قرائی<sup>۳</sup>، دکتر محمد رضا فیاضی بردبار<sup>۴</sup>، دکتر حمید طوفانی<sup>۴</sup>

فصلنامه علوم مغز و اعصاب ایران، سال هفتم، شماره ۲۴، زمستان ۱۳۸۷، ۳۲۱-۳۲۷

## چکیده

**زمینه و هدف:** بیماران تحت درمان با اولانزاپین و کلوزاپین به خصوص در ماه‌های اول درمان افزایش وزن محسوس پیدا می‌کنند. در گزارشات آمده آمانتادین در کاهش وزن ناشی از اولانزاپین مؤثر می‌باشد. در این مطالعه تأثیر آمانتادین بر روی افزایش وزن ناشی از اولانزاپین و کلوزاپین بررسی شده است.

**روش بررسی:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد ۲۸ مرد بزرگسال که حداقل ۵Kg اضافه وزن با مصرف اولانزاپین یا کلوزاپین داشتند انتخاب شده تا آمانتادین دریافت کنند. طول مدت مصرف اولانزاپین یا کلوزاپین ۳۰-۶ ماه بود. شاخص توده بدن، وزن، وضعیت روانپزشکی در ابتدا و پس از ۱۲ هفته مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج ارزیابی قبل و بعد مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** پس از انجام مطالعه میانگین وزن آزمودنی‌ها و شاخص BMR به ترتیب از  $79/54 \pm 3/09$  و  $25/81 \pm 0/43$  به  $77/8 \pm 3/84$  و  $25/35 \pm 0/56$  رسید که تغییرات معنی‌دار بود. معیارهای مثبت و منفی تست PANSS ثابت باقی ماندند.

**نتیجه‌گیری:** آمانتادین در تثبیت افزایش وزن ناشی از اولانزاپین و کلوزاپین مؤثر بوده و به خوبی قابل تحمل می‌باشد

**واژگان کلیدی:** آمانتادین، افزایش وزن، اسکیزوفرنی، آنتی سایکوتیک آتی پیک

<sup>۱</sup> دستیار فوق تخصصی روانپزشکی کودک و نوجوان، بیمارستان روزبه  
<sup>۲</sup> استادیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان  
<sup>۳</sup> استادیار گروه روانپزشکی کودک و نوجوان تهران، بیمارستان روزبه  
<sup>۴</sup> استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد روانپزشک بیمارستان ابن سینا

داروهای آنتی‌سایکوتیک آتی‌پیک به‌طور موفقیت‌آمیز در درمان اسکیزوفرنی و وضعیت‌های وابسته، با انسیدانس پایین از عوارض جانبی اکستراپیرامیدال استفاده می‌شوند. گرچه افزایش وزن یک مشکل شایع درمان‌های دارویی با آنتی‌سایکوتیک‌ها می‌باشد که پیامدهای آن شامل کاهش اعتماد به نفس افت کیفیت زندگی و کاهش تمایل به مصرف درمان‌های دارویی و افزایش مرتالیت و مریدیت می‌باشد.<sup>(۲)</sup> ۴۰٪ بیماران بیشتر از ۷٪ وزن پایه‌شان اضافه وزن پیدا می‌کنند.<sup>(۱)</sup> در بین آتی‌پیکال آنتی‌سایکوتیک‌ها ۲ داروی اولانزاپین و کلوزاپین بیشترین اضافه وزن را ایجاد می‌کنند. و آربی پرازول و زیپراسیدون از این نظر در کمترین حد هستند.<sup>(۲)</sup>

تغییرات وزن در حین مصرف آنتی‌سایکوتیک‌ها در افراد مختلف متفاوت است در بعضی وزن کاهش می‌یابد در عده‌ای وزنشان تغییر نمی‌کند، در گروهی اضافه وزن پیدا می‌کنند.<sup>(۳)</sup> در مصرف بعضی آنتی‌سایکوتیک‌ها اضافه شدن وزن در مدت زمان کوتاه تا متوسط است اما در حین مصرف کلوزاپین اضافه شدن وزن در طول سال اول مصرف دارو ادامه می‌یابد.<sup>(۲)</sup>

پیش‌بینی‌کننده‌های افزایش وزن در طولانی مدت شامل: پایین‌تر بودن اندکس توده بدن (BMI)، افزایش اشتها، افزایش وزن سریع اولیه می‌باشد.<sup>(۳)</sup> بیماران تحت درمان با اولانزاپین و کلوزاپین به خصوص در ماههای اول درمان، افزایش وزن محسوس پیدا می‌کنند. پتانسیل برای اضافه وزن باید با بیماران مورد بحث قرار گیرد قبل از اینکه درمان آنتی‌سایکوتیک شروع شود و وزن بیمار در طی درمان مرتب اندازه‌گیری شود.<sup>(۲)</sup> در مطالعه kinon و

همکاران، بیماران تحت درمان با اولانزاپین برای بیش از ۳ سال افزایش وزنی حدود ۶/۲۶ کیلوگرم داشتند که بعد از ۹ ماه درمان به یک حالت نسبتاً پایدار (پلاتو) رسید افزایش بیش از ۱۰ کیلوگرم در وزن در حدود ۱/۳ بیماران ظاهر شد.<sup>(۳)</sup>

مطالعات Human و Rodent نشان داد استفاده از آمانتادین در جلوگیری از افزایش وزن ناشی از آنتی‌سایکوتیک‌ها مؤثر می‌باشد.<sup>(۱)</sup> آمانتادین دارویی است که انتقال عصبی دوپامینرژیک را در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) تقویت می‌کند. مکانیسم دقیق این اثر معلوم نیست اما ممکن است افزایش آزاد شدن دوپامین از کیسه‌های پیش سیناپسی، مسدود شدن باز جذب دوپامین به داخل پایانه‌های عصبی پیش سیناپسی یا اثر آگونیستی بر روی گیرنده‌های پس سیناپسی دوپامین باشد.<sup>(۴)</sup>

آمانتادین عمدتاً برای درمان اختلالات حرکتی ناشی از دارو نظیر پارکینسونیسم ناشی از داروهای نورولپتیک به کار می‌رود. این دارو هم چنین به عنوان داروی ضد ویروس به منظور پیشگیری و درمان عفونت انفلوانزای A تجویز می‌شود. آمانتادین در درمان پارکینسونیسم ایدیوپاتیک نیز کاربرد دارد.<sup>(۵)</sup> درمان با آمانتادین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز شروع شده و به تدریج در عرض چند روز به ماکسیمم دوز ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه در صورت نیاز می‌رسد.<sup>(۶)</sup> مکانیسم تثبیت‌کننده وزن به وسیله آمانتادین ناشناخته است. اما احتمالاً مربوط به توانایی آمانتادین در کاهش پرولاکتین و تأثیر آن بر استروئیدهای آدرنال و گونادال می‌باشد. آمانتادین به علت اثرات ضد اشتها، دوپامینرژیک اشتها را کاهش می‌دهد.<sup>(۱)</sup> برعکس اولانزاپین و کلوزاپین تحریک

دوپامینرژیک را از طریق بلوک D2 کاهش می‌دهند و باعث افزایش اشتها می‌گردند.<sup>(۱)</sup> با توجه به اینکه افزایش وزن باعث کاهش کومپلینانس مصرف دارو در بیماران می‌گردد و از طرفی در مورد داروهای تثبیت کننده وزن در هنگام مصرف آنتی‌سایکوتیک‌ها مطالعات اندکی وجود دارد، در این مطالعه اثر آمانتادین بر روی اندکس توده بدن در طول ۱۲ هفته در بیماران تحت درمان با اولانزاپین و کلوزاپین بررسی شده است.

### روش بررسی

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تک گروهی از نوع قبل بعد تعداد ۲۸ نفر از بیماران مبتلا به اختلال اسکیزوفرنی بر اساس معیارهای DSMIV وارد مطالعه شدند. نمونه‌گیری به روش در دسترس از بین بیماران مرد بستری در بخش روانپزشکی بیمارستان ابن سینا در طیف سنی ۲۰-۵۰ سال که اندکس BMI بالای ۲۵ داشتند انجام شد. بیماران تحت درمان با حداقل یک داروی آنتی‌سایکوتیک آتی‌پیک از نوع اولانزاپین و یا کلوزاپین بودند. که به منظور جلوگیری از افزایش وزن این بیماران آمانتادین با دوز ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در دو نوبت صبح و ظهر به درمان اضافه شد. بیمارانی که اختلالاتی بجز اختلال اسکیزوفرنی داشته، بیمارانی که تحت رژیم‌های غذایی خاص بودند و یا از ورزش‌های ایزومتریک یا ایزوتونیک استفاده می‌کردند و نیز بیمارانی که در معاینات انجام شده مشکلات نورولوژیک داشته و یا بر اساس مصاحبه بالینی عقب ماندگی ذهنی برایشان مطرح باشد و سرانجام بیمارانی که تحت درمان نورولپتیک‌های تزریقی طولانی اثر بودند از مطالعه خارج می‌شدند. قبل از شروع درمان ارزیابی پاراکلینیک از طریق درخواست

آزمایشات شمارش گلبولی - عملکرد کبد، کلیه، تیروئید انجام شد و وضعیت قلبی بیماران از طریق انجام EKG ارزیابی شد. قبل از شروع مطالعه وزن بیماران اندازه‌گیری و شاخص BMI تعیین گردید و به دنبال آن در هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ مجدداً کنترل وزن انجام شد. ارزیابی نشانه‌های سایکوتیک از طریق مقیاس PANSS در ابتدا و بعد از ۱۲ هفته درمان انجام شد.

مقیاس PANSS یک مقیاس استاندارد برای ارزیابی نشانه‌های سایکوتیک است که حاوی ۳۰ سوال می‌باشد و به ترتیب ۷ سوال میزان مثبت و ۷ سوال میزان منفی و ۱۶ سوال باقی مانده، بخشی از میزان آسیب‌شناسی روانی عمومی را می‌سنجد و در جمعیت ایرانی به دفعات استفاده شده است. درجه‌بندی به وسیله نوشتن نمره مناسب از ۱ تا ۷ برای هر سؤال بر روی فرم نمره گذاری سریع PANSS به عمل می‌آید.

پس از انجام مطالعه مقایسه داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.11.5 در محیط نرم افزاری ویندوز و با استفاده از روش آماری Paired T-test انجام شد.

### نتایج

از ۲۸ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی ۱۲ نفر (۴۲/۸۵٪) تحت درمان با اولانزاپین و ۱۶ نفر (۵۷/۱۵٪) تحت درمان با کلوزاپین بودند. میانگین سنی آزمودنی‌ها  $27.2 \pm 3.9$  سال و طول مدت درمان با هر یک از دو داروی فوق ۳۰-۶ ماه بود که در طی این مدت بین ۷-۵ کیلوگرم اضافه وزن پیدا کرده بودند.

دوز مصرفی اولانزاپین ۱۵mg-۱۰ و دوز کلوزاپین ۲۰۰mg-۱۵۰ بود. میانگین BMI اولیه در آزمودنی‌ها  $25.81 \pm 0.43$  و میانگین اولیه وزن آنها

شروع آمانتادین حداقل ۲۴ هفته پس از درمان اولیه بود. با اضافه نمودن آمانتادین در ۱۶ نفر از بیماران (۵۷/۱۵٪) کاهش وزن شروع شد که تا هفته ۱۲ ادامه داشته در ۶ نفر (۲۱/۴۲٪) هیچ تغییری در وزن دیده نشد و در ۳ نفر (۱۰/۷٪) افزایش وزن ادامه یافت در ۳ نفر باقیمانده (۱۰/۷٪) ابتدا کاهش وزن و مجدداً پس از ۶ هفته افزایش وزن دیده شد، که در نهایت میزان وزنشان بیشتر از وزن اولیه بود.

میانگین BMI انتهایی در آزمودنی‌ها  $۲۵/۳۵ \pm ۰/۵۶$  بود که به طور متوسط ۰/۴۶ کاهش وزن دیده شد.

این در حالیست که میانگین وزن انتهایی آزمودنی‌ها  $۷۷/۸ \pm ۳/۸۴$  کیلوگرم بود. با توجه به احتمال تأثیر آمانتادین در تشدید نشانه‌های سایکوز تغییر نشانه‌های سایکوز با استفاده از مقیاس PANSS اندازه‌گیری و مقایسه شد. جدول شماره ۱ نتایج این مقایسه را نشان می‌دهد.

همچنین میانگین قبل و بعد وزن و BMI افراد با استفاده از روش آماری Paired T-test مقایسه شد. که جدول شماره ۱ نتایج این مقایسه را نشان می‌دهد.

جدول ۱: مقایسه قبل و بعد شاخص‌های مقیاس PANSS، BMI و وزن افراد

PVALUE	D	T	بعد از مطالعه		قبل مطالعه		شاخص‌ها
			SD	Mean	SD	Mean	
$۰/۷۳P <$	۲۷	$-۰/۳۷$	۲/۰۶	۱۳/۷۸	۲/۲۷	۱۳/۷۱	PANSS
$۰/۰۰۱p <$	۲۷	۴۴/۴	۳/۸۴	۷۷/۸	۳/۰۹	۷۹/۵۴	وزن
$۰/۰۰۱p <$	۲۷	۴/۸۰	۰/۵۶	۲۵/۳۵	۰/۴۳	۲۵/۸۱	BMI

### بحث:

این مطالعه از این نظر حائز اهمیت است که تأثیر افزودن آمانتادین برای کاهش وزن را در بیماران که به دنبال درمان با آنتی‌سایکوتیک آتی‌پیک دچار افزایش وزن شده‌اند در یک دوره نسبتاً طولانی ارزیابی می‌کند.

و از آنجا که اضافه وزن می‌تواند با بروز عوارض قلبی عروقی جدی و دیابت همراه باشد و بر کیفیت زندگی افراد اثرات نامطلوب داشته و باعث کاهش اعتماد به نفس، مشکلات اسکلتی، مفصلی و نیز مشکلات تنفس می‌گردد و همچنین پذیرش بیماران نسبت به داروهای آنتی‌سایکوتیک آتی‌پیک را کم می‌کند نتایج این مطالعه را می‌توان در موارد نیاز به افزودن یک

داروی کاهنده وزن به درمان دارویی این بیماران به کار گرفت.<sup>(۷)</sup> بیماران تحت درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک آتی‌پیک باید مرتباً مورد غربالگری قرارگیرند این افراد در خطر افزایش یافته‌ای از نظر دیابت تیپ ۲ هستند. ارائه آموزش کافی به این افراد در مورد نوع مواد غذایی مورد استفاده، رژیم غذایی، ورزش و فعالیت بدنی ضروری است.<sup>(۸)</sup> در ارزیابی تغییرات کوتاه مدت وزن و BMI در کودکان و نوجوانان کمتر از ۱۸ سال که برای حداقل دو هفته انجام شد مشخص شد که بیماران تحت درمان با اولانزاپین میزان بیشتری از افزایش وزن و بالا رفتن BMI را در مقایسه با مصرف کنندگان کوئتیپین دارند.<sup>(۹)</sup>

بر اساس نتایج این مطالعه افزودن آمانتادین با دوز ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم باعث کاهش وزن قابل توجه در بیماران تحت درمان با اولانزاپین یا کلوزاپین که سابقه افزایش وزن با این داروها داشته‌اند می‌شود. مطالعات دیگری نیز در این زمینه انجام شده است. بر اساس یک مطالعه که توسط Michel Floris و Joseph Lejeune از سپتامبر ۱۹۹۹ تا آوریل ۲۰۰۰ انجام شد. ۱۲ بیمار غیر بستری که تحت درمانی با اولانزاپین (با متوسط دوز ۸/۳mg/day) دچار افزایش شده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند از این تعداد ۷ نفر تشخیص اسکیزوفرنی ۲ نفر اسکیزوافکتیو، ۲ نفر اختلال خلقی دوقطبی و یک نفر اختلال شخصیت بردرلاین داشتند. این افراد به خوبی به درمان با اولانزاپین پاسخ داده بودند. از بین این افراد سه نفر چاق در نظر گرفته شدند (با ۳۰ BMI > و بقیه بیماران اضافه وزن داشتند و BMI > بین ۲۶/۶ و ۲۵/۶ داشتند این افراد آمانتادین را ۱۱-۷ ماه بعد از شروع اولانزاپین دریافت داشتند و دوز مصرفی آمانتادین در آنها بین ۳۰۰-۱۰۰ mg در روز بود. در همه این افراد بجز یک نفر اضافه وزن پس از شروع آمانتادین متوقف شد و کلیه این افراد نیمی از اضافه وزن کسب نموده در طی درمان با اولانزاپین را از دست دادند. هیچگونه عوارض جانبی دارو و یا پیشرفتی در علائم سایکوتیک این افراد مشاهده نشد. همه اینها به جز یک نفر مصرف آمانتادین را ادامه دادند و وزن آنها در طی ماههای بعدی پیگیری ثابت باقی ماند.<sup>(۳)</sup>

مطالعه دیگری که توسط correa و همکارانش در ۱۹۸۷ انجام شد و نشان داد که آمانتادین می‌تواند به طور نسبی اضافه وزن بیماران تحت درمان با اولانزاپین را بدون بدتر شدن علائم سایکوتیک‌شان برگشت دهد.<sup>(۱۰)</sup>

مطالعه دیگری توسط Karen A. Graham و Hongbin Gu از ژانویه ۲۰۰۱ تا ژوئن ۲۰۰۳ انجام شد. ۲۱ فرد بزرگسال که حداقل ۵Ib اضافه وزن به دنبال مصرف اولانزاپین پیدا کرده بودند به طور تصادفی انتخاب شدند تا آمانتادین دریافت کنند. این افراد به ۲ گروه تحت مصرف آمانتادین (n=۱۲) و گروه دارونما (n=۹) تقسیم گردیدند. طول مدت مصرف اولانزاپین در این افراد از ۱-۴۴ ماه بود. همه این افراد اندکس توده بدن (BMI > ۲۵) بالای ۲۵kg/m<sup>2</sup> داشتند. دوز مصرفی اولانزاپین در این افراد بین ۳۰-۵ mg/day بود. در طی مطالعه گروه آمانتادین به طور متوسط (SD=۷/۸) ۰/۸ Ib کاهش وزن نشان داد و اندکس توده بدن به طور متوسط ۰/۰۷ kg/m<sup>2</sup> (SD=۱/۲۱) کاهش یافت. گروه پلاسبو یک متوسط افزایش وزن (SD=۱۱/۷) ۸/۷ Ib پیدا کردند و اندکس توده بدن به طور متوسط (SD=۱/۵۹) ۱/۲۴kg/m<sup>2</sup> اضافه شد. این اثر در طول مطالعه به طور معنی‌دار حفظ شد (p < ۰/۰۵) و df=۱۷ و (t=-۲/۱۶)<sup>(۱)</sup> سطوح انسولین صبحگاهی، کلسترول، تری گلیسرید و لیپوپروتئین‌هایی بادانسیته پایین و پرولاکتین همه بالاتر از حد نرمال در ۲ گروه بود و تفاوت معنی‌داری بین سطوح موارد مذکور در ۲ گروه وجود نداشت.<sup>(۱)</sup> و این مسئله بیماران را در خطر اختلالاتی مانند افزایش فشار خون و بیماری عروق کرونر و دیابت نوع ۲ قرار می‌دهد.<sup>(۱۱)</sup> گرچه اضافه وزن به طور شایع مرتبط با اختلالات چربی و کربوهیدرات است. در این مطالعه در طی ۱۲ هفته درمان با آمانتادین کاهشی در سطوح انسولین صبحگاهی و لیپید مشاهده نشد. ممکن است درمان‌های به مدت طولانی‌تر این اثرات متابولیک را نشان دهد. در هر ۲ گروه سطوح کمی بالاتر از نرمال پرولاکتین سرم در ابتدای مطالعه وجود داشت که در

مطالعه اشاره کرد. از سوی دیگر انتخاب مردان برای انجام مطالعه اگرچه به دلیل هموزن بودن بیشتر جمعیت و تأثیر بیشتر عوامل هورمونی بر وزن زنها نسبت به مردها انجام شده است. بر این اساس تعمیم دادن نتایج به جنس مؤنث را تحت تأثیر قرار می‌دهد و نتایج را باید با احتیاط تفسیر نمود. نداشتن گروه تحت درمان با پلاسبو محدودیت دیگر مطالعه است و پیشنهاد می‌شود مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر، در هر ۲ جنس و با کنترل پلاسبو انجام شود.

انتها این سطح در هر ۲ گروه کمی کاهش نشان داد. در اینجا این مسئله مطرح می‌شود که پایین‌تر آمدن پرولاکتین نمی‌تواند به عنوان مکانیسم ایجاد شده به وسیله آمانتادین جهت کاهش وزن باشد.<sup>(۱۲ و ۱)</sup>

هرچند نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که آمانتادین می‌تواند باعث کاهش وزن بیماران تحت درمان با اولانزاپین یا کلوزاپین شود. ولی این نتیجه می‌تواند با محدودیت‌هایی همراه باشد. از جمله این محدودیت‌ها می‌تواند به تعداد کم آزمودنی‌ها در

### نتیجه‌گیری

افزودن آمانتادین به درمان بیماران اسکیزوفرنی که به دلیل مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک آتی‌پیک افزایش وزن داشته‌اند احتمالاً ممکن است باعث کاهش وزن این بیماران شود.

### References

- 1- Karen, A. Grahan, MD, Hongbin Gu, PhD: Double blinded, placebo control Investigation of Amantadin for weight loss in subject who gained weight with olanzapin. (Am J psychiatry 2005, 162: 1744-1746).
- 2- Peter Haddad: weight change with atypical antipsychotic in the treatment of schizophrenia journal of psychopharmacology vol 19.No. 6 suppl, 16-27 (2005).
- 3- Michel floris, Joseph Lejeunes, wolfer Deberdt: Effect of amantadin on weight gain during olanzapin treatment. European neuropsychopharmacology 11 (2001) 181-2.
- 4- Kaplan H t. et al synopsis of psychiatry 9 edition, William & willkins 2003. Amantadin p (1011-1012).
- 5- Kaplan H I. et al comprehensive text book of psychiatry 8 edition, William & willkins 2004, two volum, Amantadin. P: 2727-2731.
- 6- Kaplan HI. Et al comprehensive text book of psychiatry 7 edition Williams& wilkins 2000 , two volum, Amantadin, p: 2276-2280.
- 7- Joseph Proietto, sir Edward Dunlop, University of Melbourne and Department of Medicine, Diabets and Antipsychotic Drugs. Reprinted from Australian Prescriber 2004; 27 (s) 118-119.
- 8- Marie Josepaulin, M.D., FRCPC. Leunard Cortese M.D., Richard Williams M.D., B.S., Mphil, Nina wine, M.D., Atypical Antipsychotic in psychiatric practice:P Practical Implication for clinical monitoring. Cao J psychiatry 2005, 50: 555-562.
- 9- Nick C. Potel Pharm D., Jenifer Skistler Phram D. Elizabeth B., Janes B.S.: M, Lynn crimson pharm, D. A Retrospective Analysis of the short term effect of olanzapin and Quetiapin on

weight and Body Mass Index in children and adolescent. From pharmacotherapy. Postal 09/09/2004.

- 10- Correa N, Opler LA, Kay SR, Birmaher B: Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects on neuroleptics. J Clin psychopharmacol 1987; 7: 91-95.
- 11- L Douglas Ried Ph.D., Bernard T Renner, BS. Michael A Bengtson , MD; Weight change after an atypical antipsychotic switch the annals of pharmacotherapy: Vol 37, No. 10 pp: 1381-1386.
- 12- Kinon B.J. Gilmore J.A. Lio H; Halbreich UM. Hyper prolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trial: psycho neuroendocrinology Volume 28, supplement 2 April 2003-pp. 69-82(14).

Archive of SID