

Tedaviye Dirençli Şizofreni: Bir gözden geçirme

Ahmet COŞKUN*, Haluk A. SAVAŞ*, Oğuz ARKONAÇ*

ÖZET

Şizofrenik süreçte, tipik nöroleptik ilaçlarla yapılan tedaviye çeşitli nedenlerle kimi vakalarda cevap alınmadığı iyi bilinir. Tipik nöroleptik ilacın dozu ve uygulama süresi uygun olmakla beraber cevap vermeyen vakalarda, klinikte çalışan hekimin doğrudan bir atipik nöroleptiğe geçme veya kuvvetlendirme (augmentation) tedavisine tipik nöroleptik ilacın dozunu bilinen standart dozların çok üstüne çıkarma seçenekleri vardır. Günümüzün bilgi ve deneyim birikimine göre; tipik nöroleptiklerin akut ve geç çıkan akatizi ve çeşitli diskineziler gibi ciddi ekstrapiramidal yan etkilerinden ızdırap çekme yerine doğrudan atipik bir nöroleptik uygulamasına geçmek hem hasta hem de doktoru için daha iyi olacaktır.

Anahtar kelimeler: Tedaviye direnç, kuvvetlendirme tedavisi, atipik antipsikotikler

Düşünen Adam; 1996, 9 (2): 16-25

SUMMARY

It is well known, that the schizophrenic process in some cases does not respond adequately to treatment with classical neuroleptic drugs. In non responsive cases, provided that the dosage of the typical neuroleptic and duration of its application is proper, clinician may decide to switch directly to treatment with an atypical neuroleptic drug or augmentation therapy or increase the dosage of typical neuroleptic to well above of that standard one; in the light of present clinical knowledge and experience it appears that it is much better for both of doctor and his/her patient to switch to an atypical neuroleptic, rather to suffer from acute and tardive akathisia, dyskinesia, well known side effects of extrapyramidal system with typical neuroleptics.

Key words: Treatment resistance, augmentation therapy, atypical antipsychotics

GİRİŞ

İlk nöroleptik ilaç olan klorpromazinin, psikiyatri tedavisi aleminde gözüktüğü erken 1950'lerden günümüze kadar geçen sürede temel psikoformakoloji alanında önemli gelişmeler sağlanmış olmasına karşın şizofreni olgularının % 20-40'ı hala tipik nöroleptik ilaç tedavisine yeterli cevap vermemektedir.

Tipik nöroleptiklerin yetersiz kalması: İlacın doz ve süre bakımından yetersiz uygulanması, akut veya tardiv (geç) akatizi veya tardiv diskinezi gibi da-

yanılmaz ve tehlikeli yan etkileri nedeniyle kesilmesi zorunluluğu, hastanın tedavide yeterli işbirliği yapmaması veya hastalığın şiddeti, bizzat ilacın o şizofreni vakasında yetersiz kalması veya tipik nöroleptiklerin şizofrenik sürecin temelinde yer alan çeşitli fizyopatolojik süreçlerden bazılarını etkilememesi gibi çeşitli nedenlerle olabilir.

"Tedaviye dirençli şizofreni (TDS)" konusunu inceleyen araştırma sayısının büyük bir hızla artmakta olmasına bakılırsa konuya ileri derecede bir ilgi duyulmaktadır. Diğer taraftan, bazı olguların tedavi-

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 2. Psikiyatri Birimi

sinin yetersiz doz ve süre ile yapılmış olmasına rağmen yine de bu olguların tedaviye dirençli şizofreni olarak adlandırılmasına yol açabilmektedir^(14,47).

TANIMLAMA

Günümüzde tedaviye direnç 3 değişik sınıftan tipik bir nöroleptiğin 1500 mg klorpromazin veya eş-değerindeki dozlarda en az 6 hafta en çok 12 hafta bir süre ile ve uygulanmış olmasına karşın KPDÖ (kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği), KGI (klinik global izlenim), NBDÖ (negatif belirtileri değerlendirme ölçeği), PBDÖ (pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği) gibi ölçeklere göre davranış bozukluğu, varsanı, sanrı, tertibi bozulmuş konuşma gibi pozitif, veya irade kaybı, düzleşmiş duygulanım, düşünce içeriğinin fakirleşmesi gibi negatif belirtilerde, başlangıç değerlendirilmesine göre % 30-40 kadar bir azalma olmamasıdır.

Tüm şizofrenik hastaların % 20-40'ı tedaviye dirençlidir. Ayrıca klasik nöroleptiklerin akut ve kronik distoni, tükürüğün aşırı salgılanması, okülogrik kriz, akatizi, tremor çeşitli diskinezi gibi dayanılmaz derecedeki yan etkileri tipik bir nöroleptiğin, yeterli doz ve sürede etkili olma olasılığını da önleyerek tedaviye dirençli olgu kavramını, tedaviye tahammülsüzlük anlamında genişletmektedir⁽¹⁷⁾.

Tipik nöroleptik ilaçlar şizofreninin ilaçlarla tedavisinde diğer hiçbir ilaç veya ilaç gruplarının erişemediği % 60-80 gibi bir etkinlik düzeyine erişmiş olmakla beraber sık sık yol açtıkları EPS (ekstra piramidal sendrom) gibi yan etkiler nedeniyle kimi zaman kesilmeleri gerekmektedir (tedaviye tahammülsüzlük).

Tedaviye dirençli olguların değerlendirilmesi

Daha önce belirtilmiş olan tanımlamaya göre tedaviye dirençli olduğu saptanan olguların tedavisine başka bir şekilde devam edilmeden önce klinikte tekrar değerlendirilmesi gerekir. Bu klinik değerlendirme aşağıda sıralanmış soruları sistematik ve doyurucu bir şekilde cevaplamaktan ibarettir⁽²²⁾.

1. Tam tekrar gözden geçirilmelidir.
 - A. Hasta hakikaten şizofrenik süreçte midir?
 - B. Genel bir tıbbi durum veya madde kullanımı dış-

lanmış mıdır?

C. Hasta şizofrenik süreci alevlendirdiği bilinen steroid, dopaminerjik, trisiklik antidepresan ilaçlar, alkol veya madde kullanılmaktadır?

Klinik tablo şizofrenik sürecin tedaviye dirençli olduğu bilinen eksiklik sendromu (deficit syndrome) mudur?

Dikkatli olarak alınmış bir öykü, dikkatle yapılmış bir muayene ve DSM-IV tanı ölçütlerinin kullanılması yanında hastanın kan ve idrarında şüphelenilen maddelerin veya ilaçların aranması bu sorulara yeterli bir cevap verebilir.

2. Yeterli antipsikotik kan seviyesi sağlanmış mıdır?

Hasta ilacı almıyor olabilir mi? Yakın gözlem olsa bile yatan hastaların % 10'unun kanında verilen ilacın izi bulunmamaktadır.

Tipik nöroleptik ilaçların kimi kez özellikle yüksek dozlarda ve özellikle tedaviye yanıt vermeyen olgularda disforik bir duruma, şizofreninin negatif belirtilerine benzer bir takım belirtilere yolaçmakta olduğu da bilinmektedir. Tipik nöroleptiklerin farmakokinetik özellikleri çok genç ve yaşlı hastalarda, diğer bir tıbbi durumun bulunması ve fluoksetin, simetidin, karbamazepin gibi ilaçlarla beraber verilmesi halinde çok değişmektedir. Bu gibi nedenlerle klasik nöroleptik ilaçların özellikle haleperidol gibi karmaşık metabolizması olmayanların plazma düzeyi izlenmelidir⁽²²⁾.

3. Tedavi süresi yeterli midir?

Tedavi süresinin 6-12 hafta olarak tanımlanması ve en az 3 farklı grup nöroleptiğin bu sürece uygulanması gerekliliği klinik pratikte hem hasta hem doktor için hastanede kalış süresinin ve hastalığın akut devresinin uzaması, hastanın ızdırabının sürüp gitmesi gibi bir takım önemli tıbbi ve etik sorunlara neden olmaktadır. Çözüm olarak; bir ay sürede makul dozlarda uygulanan bir nöroleptiğe cevap alınmayan olgularda istatistik bakımdan daha uzun sürede önemli bir derecede daha iyi bir alma olasılığının azlığı ileri sürülerek tedavinin diğer aşamalarına geçilmesi önerilmektedir⁽²²⁾.

4. Bazı çalışmalarda yüksek doz antipsikotiklerin iyatrojenik olarak negatif belirtiler, disforik bir durum ve nadiren de antikolinergik etkileriyle toksik psikoz oluşturdukları da bildirilmiştir. Diğer bir anlatımla; "tedaviye direnç" olarak tanımlanan bu durumun bir nöroleptik davranış zehirlenmesi (3,24), (behavioral intoxication) veya toksik psikozu olup olmadığı düşünülmeli ve dolayısıyla bir deneme süresi için antipsikotik dozu düşürülmelidir (53).

5. Bu tip hastaların sosyal beceri alanındaki eksiklikleri, aile üyelerinin duygulanımlarını aşırı bir derecede ifade etmekte olmaları veya yaşanan mekandaki olumsuz fizik koşullar gibi psikotik sürecin gidişini olumsuz yönde etkileyebilen etmenler dikkate alınarak, psikososyal ve aile grup tedavileri ve mekanın fizik durumunun düzeltilmesiyle bu olumsuz etmenlerin giderilmesi düşünülmelidir.

Bütün bu sorulara bilimsel, olumlu, doyurucu yanıt verildikten sonra, başka bir anlatımla; şizofrenik süreçteki hastanın tipik nöroleptik ilaçlarla yapılan tedaviye dirençli olduğu saptanınca klinikte çalışan doktorun önündeki seçeneklerden biri kullanılan tipik nöroleptik ilacın dozunu arttırmaktadır. İlacın en düşük, orta, yüksek ve en yüksek doz erimlerinde en düşük doz bilimsel olarak kolayca tanımlanabilirken yüksek, en yüksek dozların tanımlanması zordur. Ama klinikte kullanılan ve metinlerde yer alan yüksek doz son 20 yıldır artagelmıştır.

Yüksek, çok yüksek ve mega dozlar çoğu kez ilacın güvenlik sınırı ve yan etkileri bağlamında saptanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç ve gıda idaresi, İngiltere'de Büyük Britanya Kraliyet Farmasötik Birliği gibi kurumlar, APİ'lerin (antipsikotik ilaçlar) nerede, nasıl ve ne miktarda kullanılabilceği, en düşük ve en yüksek dozları gibi konularda önerilerde bulunmuştur. Hekimi bağlamayan ancak dikkatini çeken bu önerilere göre İngiltere'de klorpromazinin en yüksek günlük dozu 1000 mg, haloperidolün 100 mg nadiren 200-250 mg klozapinin 900 mg, tiyoridazinin 800 mg, zuklopentiksoldihidrokloridin 150 mg (ağızdan), sulpriidin 2400 mg'dır. Depo preparatların önerilen en yüksek dozu flupentisol 400 mg/hafta, flufenazin dekonat 50 mg/hafta, haloperidol dekonat 300 mg/hafta, zuklopentisol dekonat 600 mg/hafta olarak saptanmıştır.

Bu dozların üstüne çıkmanın hekimi düşündürten ve çoğu kez diğer bir uzmanın fikrine başvurmasını gerektiren bir durum olduğu belirtilmiştir (1,22). Klinik deneyim APİ'lerin güvenilirlik aralığının hayli yüksek olduğunu (4500 mg klorpromazin veya eşdeğeri) göstermekle beraber İngiltere'de önerilen en yüksek dozlar yukarıda belirtildiği gibidir. Bu böyle olmakla birlikte dayanılabilecek yüksek dozların tedavi etkisinin gözükme hızına, tedaviden faydalanma derecesine ilave bir katkıda bulunup bulunmadığına ilişkin olarak yapılan araştırmalar 10-20 mg/gün haloperidol dozunu 6-15 ng/ml kan düzeyi oluşturduğu ve bu doz kan düzeyinde en uygun sonuçların alındığı, bu dozun altındaki miktarların yetersiz, üstündeki miktarların daha çok yan etki oluşturduğu hastanın tedaviyi terketmesine yol açtığı saptanmıştır (22).

Diğer bir anlatımla haloperidol için bir "tedavi edici pencere"den söz edilmektedir. Yüksek doz haloperidol ile (30-60 mg/gün) başlayıp sonra dozu yavaş yavaş azaltmak ile düşük bir dozla (5 mg/gün) başlayıp yavaş yavaş yükseltmek arasında tedavi etkinliği, tedavi süresinin kısaltılması bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aşırı derecede hareketli, kendisi ve etrafı için tehlikeli olmuş veya olacağını belirten hastanın kısa bir zaman içinde denetim altına alınması gerekir. Kimi hekimler, kısa bir süre yüksek doz haloperidol (30-60 mg/gün) ile EKT (elektro konvülsif tedavi), kimi doktorlar ise APİ ile birlikte BDZ (benzodiyazepin) kullanmaktadır.

APİ ile BDZ bir arada kullanılırken ikisinin de düşük dozlarda verilmesi uygundur. Klorpromazinin etkili dozu 400-700 mg/gün olarak saptanmıştır. Tipik nöroleptiklerle yapılan bu araştırmaların sonuçlarının bazı hastaların bu ortalama dozların üzerindeki dozlardan faydalanmayacağı anlamına gelmemektedir. Ama, bu tip hastaların azınlık olduğu ve tanınmaları için açık seçik bir ölçek olmadığı belirtilmektedir (52). Klinik araştırmalarda ortaya çıkan ve mega doz APİ'lerin (200-400 mg/gün haloperidol, 2000-3000 mg/gün klorpromazin) uygulanması gerektiğini gösteren klinik bir ipucu, hastalık veya hastalık özelliği bilinmemektedir.

Bu arada bütün bu araştırmaların araştırma koşullarında ve akut devrede ve az bir sayıda hastayla ya-

pıldığı, gözönünde tutulmalı ve klinik günlük yaşamda sık görülen çok çeşitli psikotik hastalara gereksiz bir şekilde genelleştirilmemelidir. Klinikte, uzman denetimi altında bilinçli bir şekilde kimi vakalarda çok yüksek dozlara hatta mega dozlara çıkılabilmekte ve 4-6 hafta sonra klinik durum değerlendirilmektedir. Belli bir derecede düzelme sağlandığı düşünülürse bu doz yavaş yavaş azaltılarak başarılı bir idame tedavisi yapılabilir. Eğer bu çok yüksek veya mega doz uygulanmasına yeterli bir klinik yanıt alınamadığı düşünülürse bir atipik nöroleptiğe geçilir.

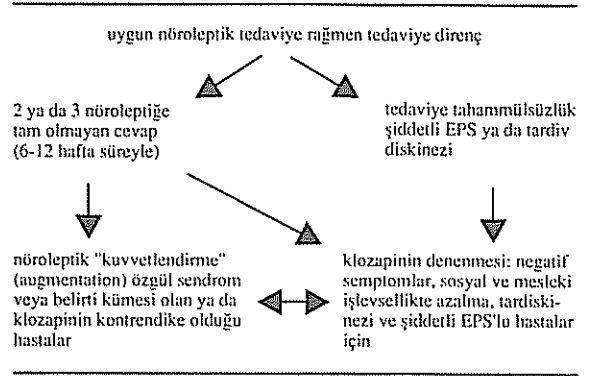
Çok yüksek veya mega doz uygulama

- Hastanın tam bir işbirliği gösterdiği,
- Mutad dozlarda yanıt alınmadığını gösteren negatif belirtilerin, psikomotor davranış gibi belirti ve işaretlerin, akatizi ve psikomotor yavaşlama gibi negatif belirtilerle karıştırılabilecek ilaç yan etkileri olmadığı saptandıktan sonra yapılabilir. Yüksek, çok yüksek doz veya mega doz ancak son çare olarak ve her hastada kişiye özel, uzman denetiminde bir deneme olarak düşünülmelidir. Yüksek doz uygulama mutad bir klinik uygulama olamaz. Yüksek doz uygulamanın klinik tablonun özelliği gereği olabilmesinin yanında başka nedenleri de olabilir.

Servislerin hasta gözlemine uygun olmaması, akut hastaların tedavi edildiği yerlerde eğitim görmüş yeterli elemanların olmaması dolayısıyla da hastaların ve doktorların anksiyetesi yükselebilir. Bu nedenle ya daha yüksek bir doz uygulanmakta veya hasta kapalı birime yollanmaktadır. Çeşitli nedenlerle hastaların kısa bir sürede hastaneden çıkarılmaktadır. Böyle bir klinikte çalışan doktorların doğal olarak yüksek doz kullanmak zorunda kaldıkları ileri sürülmektedir.

API'ların etkilerini postsinaptik D2 reseptörlerini bağlayarak gösterdikleri, klinik etkinliğin reseptörlerin % 70-90'ını bağlamak olduğu, 300-400 mg klorpromazin veya 4-12 mg haloperidol gibi düşük dozlarla bu bağlamanın kolaylıkla yapılabildiği, yüksek dozlarla bu bağlamayı daha yüksek bir orana çıkarmanın mümkün olmadığı, dolayısıyla yüksek dozlara çıkmanın farmakolojik bir mantığı olmadığı ileri sürülür. Diğer taraftan, yüksek dozda klinik etki gösteren tipik nöroleptiklerin bu etkilerini post-

Tablo 1. Tedaviye dirençli şizofreniye yaklaşım şeması (27)



sinaptik D2 reseptörlerini bağlamanın dışında bir sistemle gösterebilecekleri de olasıdır. DA kuramının, API'ların etkilerini tümüyle açıklamaktan uzak olduğu bilinen bir hakikattir (klozapin, risperidon gibi atipik nöroleptikler örneği).

Bütün bu tartışmalardan sonra; yüksek doz (30-80 mg haloperidol, 600-800 mg klorpromazin) veya mega doz (250 mg haloperidol veya 2000 mg klorpromazin) uygulamalarının mantığı ve etkinliğine ilişkin kanıtlar kısıtlıdır. Ve kardiyak bozukluklar (Mİ, ritm bozuklukları, anormal EKG) gibi kimi zaman psikotik sürece eşlik eden genel tıbbi durumlar, aşırı derecede alkol veya sigara içmek, aşırı şişmanlık gibi durumlar göreceli olarak yüksek dozların kontrendikasyonlarıdır. Ayrıca, mega dozların uygulanmasında hastalığın mı yoksa mega dozun mu yol açtığı pek saptanamayan şiddet dolu saldırgan davranışlar sık görülmektedir (13,14,18,46).

Tablo 1'de tedaviye dirençli şizofrenide yapılması gereken tedaviler yapılandırılmış olarak sunulmuştur. Buna göre uygun nöroleptik tedaviye direnç gösteren olgular ya tedaviye cevap vermeyenlerdir ya da tedaviye yan etkileri nedeniyle tahammülsüzlük gösterenlerdir. Eğer iki ya da üç nöroleptiğe tam olmayan cevap alınmışsa üç seçenek vardır.

- Doğrudan klozapin denemesi veya
- Eğer klozapin çeşitli nedenlerle kullanılamayacaksa etkiyi artırma (augmentation) tedavisi veya
- Yüksek doz uygulaması. Nöroleptik ilacın etkisini artırma, ayrıca özgül sendrom veya belirti kümesi taşıyan hastalarda dirençten sonra ilk seçenek olacaktır. Diğer taraftan hastada ekstra piramidal send-

rom (EPS) veya tardiv diskinezi varsa doğrudan klozapin denenmesi gerekir.

Kuvvetlendirme / Ek ilaç tedavisi (augmentation)

Klasik nöroleptik tedavisine cevap vermemiş olgularda çeşitli psikotik belirtilere ek olarak semptom düzeyinde, mizaç, bunaltı, eksitasyon, kısmi karmaşık epilepsi, belirti veya işaretlerinin görüldüğü de olmaktadır. Bu belirtiler ayrı tanı ölçütlerini doldurmamakla beraber bu belirtilerin iyileştirilmesine uygun düşen bir takım ilaçların tipik nöroleptik ilaçlara eklenmesi kimi kaynaklarda etkiyi artırma (augmentation), kimi kaynaklarda ek ilaç tedavisi olarak bilinir. Klinik bilimsel araştırmalar, "augmentation" tedavisini belirli bir oranın üstünde faydalı olabildiğini kesinlikle ve tutarlı bir şekilde belirtmemekle beraber, günümüzün geçerli psikofarmakoterapi ilkelerinden, deneme-yanılma-doğruyu bulma ilkesince klinikte uygulanagelen bir tedavi şekli olarak kabul eder (51).

Literatürde tipik nöroleptiğe ek olarak verilen bu ilaçlar:

- Lityum, Propranolol, Karbamazepin, Valproik asit, Benzodiazepinler, Opium türevleri (metadon), Antidepresan ilaçlar, EKT olarak sıralanmıştır.

Lityum: TDŞ olgularında klasik nöroleptik ilaca lityum eklenmesi ile belli bir derece fayda sağlandığını belirten çalışmalara bakılarak, ek lityum tedavisine gidilmesi akılcıdır (27).

Propranolol: Yüksek doz propranololün (400-2000 mg/gün) akut şizofreniyi olumlu etkilediği bildirildiği 1971 yılından bugüne yapılagelmiş bir takım çalışmalar, TDŞ olgularında bu dozlarda nöroleptik ilaca eklenmesi ile propranololün belli bir derece fayda sağladığını ileri sürmektedir. Propranolol, antidepresan ilaçlar gibi nöroleptik ve metabolitlerinin plazma düzeyini yükselttiği için nöroleptik, nörotoksik ve nöroendokrinolojik yan etkileri olasılığı yakından izlenmelidir (therapeutic drug monitoring: ilaç plazma düzeyi takibi) (45).

Karbamazepin: Karbamazepin TDŞ olgularında kendi başına kullanıldığı zaman bir faydası olmadığı gibi istikrarlı bir durumda giden bazı olgularda kötüleşmeye yol açmaktadır. KBZ (karbamazepin)

aşırı hareketli psikotik hastalarda ve bu arada şizofreni olgularında nöroleptikle beraber olumlu sonuçlar vermektedir. Temporal lob EEG anormallikleri olan şizofreni hastalarında da nöroleptiklerle beraber faydalı olabilmektedir. Ama, TDŞ olgularında, nöroleptik ilaca eklendiği zaman KBZ muhtemelen hepatik metabolik enzimleri harekete geçirerek nöroleptik plazma düzeyini düşürmekte ve hastalar kötüleşmektedir. Bu bilgiler ışığında klinikte çalışan hekim KBZ'i sadece EEG bozukluğu olan veya etrafına zarar verecek şiddet davranışlarında bulunan TDŞ olgularına tipik antikonvülzan dozlarda uygulayabilir. Ayrıca KBZ'in bilinen hematolojik, karaciğer üzerine ve dermatolojik ağır yan etkileri dikkate alınarak hasta yakından izlenmelidir (27).

Benzodiazepinler: Literatürde, şizofrenide BDZ kullanımına ilişkin farklı görüşler vardır. Çoğu araştırmalar BDZ kullanımının şizofrenik hastalarda şiddet gösteren tehlikeli bir davranışa yol açtığından söz etmektedir. Araştırmaların diğer bir kısmı da, böyle bir eklemenin etkisiz olduğunda bahsetmektedir. Bu durumda BDZ'leri sadece diğer bütün ek uygulamalara yanıt vermeyen veya aşırı bunaltı belirtileri olan olgularda kullanmak yerinde olacaktır (52).

Opium türevleri: 1970'lerde bazı araştırmacılar opium agonistlerinin şizofrenide faydalı olabileceğini ileri sürmüşler ve 1980'lerde preklinik araştırma bulgularından yola çıkarak bu olasılığı inceleyen bir araştırma az sayıda TDŞ olgusunda 25-40 mg/gün dozunda uygulanan metadonun orta ama istatistik düzeyde anlamlı bir fayda sağladığını saptamıştır. Araştırmacılar, iyileşen hastaların daha sonra metadonu kolayca bırakabildiklerini iddia etmektedir. Ümit vermekle beraber az sayıda yapılan bu araştırmanın sonuçları günlük klinik uygulamaya aktarılamaz. En ümitsiz, en kötü durumda olan olgular dışında opium türevlerinin kullanılması doğru olmayacaktır. Opioid B endomorfın nalokson ile yapılan araştırma sonuçları olumsuzdur (26,42).

Antidepresan ilaçlar: Klinik tabloda gözükken depresyon belirtilerine benzer hareketsizlik, anhedoni, isteksizlik, ilgisizlik gibi belirtilerin birincil negatif belirtiler veya nöroleptiklerin oluşturduğu EPS belirtileri olmadığı saptandıktan sonra tipik bir nöroleptiğe eklenen imipraminin hem negatif belirtileri hem postpsikotik belirtileri olumlu etkilediği sap-

tanmıştır (32). TDŞ olgularını ileri derecede düzelten klozapinin etki mekanizmasında yeralan 5 HT2 reseptörlerinin de bağlanmasından esinlenerek bir SSRI (serotonin geri alım inhibitörü)'ün (fluoksetin) veya bir 5 HT1A agonistinin (buspiron) nöroleptik tedaviye eklenmesi TDŞ olgularında faydalı olmaktadır. Fluoksetin muhtemelen ya postsinaptik serotonin reseptörlerinin sayısını/duyarlılığını azaltarak (down regulation) serotonin bağlanmasına benzer bir etkiye yol açmaktadır veya sadece nöroleptik düzeyini artırmaktadır (48).

EKT: EKT, nöroleptik ilaçlar kadar etkili olmamakla beraber şizofreninin katatonik ve hareketli, disforik olgularında faydalı olduğu için denemesi gereken ek bir tedavidir (27). TDŞ olgusunun tedavisinde yukarıda belirtilen aşamalardan sonra da belli bir düzelme görülmediği hallerde doktorun seçeneği atipik bir nöroleptiktir.

ATİPİK NÖROLEPTİKLER

Günümüzde;

1. Hayvanlarda katelepsi oluşturmayan,
2. D (dopamin)2 reseptörlerine ilgisi zayıf olan,
3. Akut ve tekrarlanan uygulamalarda D2 reseptörlerinde aşırı duyarlılık oluşturmayan,
4. Tipik nöroleptiklere oranla mesolimbik DA reseptörlerini daha ileri bir derecede seçen,
5. PRL (prolaktin) salgısını ileri derecede arttıran tipik nöroleptiklerin aksine PRL salgısını hemen hemen hiç arttırmayan, nöroleptiklere atipik nöroleptik denmektedir. Atipikliğin ne olduğuna ilişkin bir fikir beraberliği yoktur. Kimi araştırmacılar, bütün APİ'ların temel farmakolojik özelliklerine göre tanımlarını tercih etmektedir. Tedavi dozlarında EPS oluşturmamaları veya pek az veya pek hafif bir derecede oluşturmaları en önemli ve geçerli tanımlama olsa gerekir (1,2,4,7,14,46).

Klinikte kullanılan atipik nöroleptikler

1. Bir trisiklik benzoazepine türevi olan klozapin,
2. Bir benzamide türevi olan remoxipride, sülpirid,
3. Bir benzisoxazole türevi olan risperidon olarak sıralanmaktadır (34).

Klozapin: Klozapinin, en korkulan yan etkisi granulositopeni veya agranülositoz nedeniyle, kimi araştırmacılar tarafından sadece TDŞ olguları ve dis-

forik mani, hızlı döngülü mizaç bozukluklarında, tipik nöroleptiklere dirençli ağır kafa travmasının ve Huntington koresinin, özellikle L-dopanın neden olduğu psikotik bozukluklarda kullanılması gerektiği ileri sürülürken, klozapinin tedaviye dirençli olmayan olgularda da tipik nöroleptiklere kıyasen daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (25,29,32,33,34). Kısaca klozapin, tedaviye dirençli olgularda tedavi dozlarında tiyoridazin gibi bir nöroleptiğe bile tahammül edemeyerek EPS oluşturan olgularda kullanılabilir (30,34,50).

Kimi uygulayıcılar sedasyon, hipotansiyon, antikolinergik etkiler gibi yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemek amacıyla tipik nöroleptiklerin birkaç hafta önce kesilmesini ve hipotansif yan etkisini sınamak üzere 12.5 mg/gün gibi bir dozla başlamayı ve 2-3 hafta içinde yavaş yavaş 200-300 mg/gün'e çıkılmasını önerirken, kliniğimizde yapıldığı gibi tipik nöroleptiklerin kesilmesinden bir iki gün sonra 25 mg/gün ile başlayıp birkaç günde bir 50 mg artırarak kısa bir zamanda günde 400-500 mg'a çıkılabileceğini belirten uygulayıcılar da vardır (25,43). Ortalama doz 450-600 mg/gün olmakla beraber, kliniğimizde uzun süredir 25-125 mg/gün ile izlediğimiz bir olgudaki gibi daha düşük dozlarda çok iyi denebilecek yanıtlar da gözlenmiştir.

Optimal plazma düzeyi 350 ng/ml olmakla beraber erim 60-1000 ng/ml'dir. 900 mg/gün dozuna karşı plazma düzeyinin 350 mg/ml'den daha az olması halinde, günümüzde azami doz olarak kabul edilen 900 mg/gün'den daha yüksek doz uygulanabilir. Klozapinin yarı ömrü 12-16 saat olduğu için günde 2 defa verilmelidir. Klozapinin N-oksit ve dimetil metabolitlerinin tedavi etkisi yoktur. TDŞ olgularının % 30'unda olumlu klinik yanıt ilk 6 hafta içinde diğerlerinde ise daha yavaş, 6 ay veya daha uzun bir süre içinde gözükmektedir. TDŞ olgularının % 25'i, 900 mg/gx6 ay tedavi uygulamasına yanıt vermemektedir. Prefrontal sulkusların bariz olması tedaviye karşı olumsuz bir yanıt habercisidir. Klozapinin, agranülositoz dışında bir nedenle kesildiği veya bırakıldığı olgularda, psikotik belirtiler büyük bir hızla tekrar gözükmekte ve ilacın tekrar başlanıldığı olguların bir kısmında bilinmeyen bir nedenle ilacın etkisine karşı bir direnç gelişmektedir. Simetidin, epdantoin, valproik asit, fluoksetin, klozapin metabolizmasını bloke etmektedir (17,22,25,45).

Klozapinin BDZ'lerle birlikte kullanılmasına ilişkin genel bir tedirginlik varsa da güvenilir klinik kanıtlar aksini göstermektedir. Nöroleptik olmayan olgularda klozapin başlanırken BDZ'ler özellikle alprazolam güvenli bir şekilde anksiyete gidermekte faydalı olmaktadır. Klozapinin, lityum ile birlikte verilmesi nöroleptik malign sendroma ve diğer nörotoksik durumlara yol açmaktadır. Ek bir mizaç düzelticiye gerek olduğu zaman valproik asit klozapin ile beraber verilebilecek en güvenilir ilaç olmakla beraber, klozapinin plazma düzeyini artırır. Uygulama sırasında bazı olgularda rastlanan aşırı tükürük salgılanmasını önlemek amacıyla benztropin gibi bir antikolinergik veya alfa2 adrenerjik agonisti klonidin klozapinle beraber ve güven içinde verilebilmektedir (8,29,32).

Klozapinin kullanımını kısıtlayan en önemli yan etki agranülositopeni veya agranülositozdur. Doza bağlı olmayan bu yan etkinin % 50-80'i tedavinin ilk 18 haftasında gözükmektedir. Bu nedenle bu ölümcül yan etkiyi erken yakalamak için olguların tedavinin ilk 6 ayında her hafta lökosit sayımının yapılması gerekir. Bu süre dolunca kimi ülkelerde ayda bir sayımla yetinilmektedir. Klozapin tedavisinde lökosit sayısı aniden veya yavaş yavaş azalmaktadır 3000/mm³ altına kadar olmasa bile lökosit sayısında tutarlı bir düşüş düşündürücüdür. Lökosit sayısının bir hafta içinde 3000/mm³'e kadar düşmesi, agranülositozun gelmekte olduğunu düşündürür.

Lökosit sayısının 3000/mm³'e kadar düşmesi, agranülositozun gelmekte olduğunu düşündürür. Lökosit sayısının 3000/mm³ altına veya nötrofil sayısının 1500/mm³ altına düşmesi klozapin tedavisinin kesilmesini gerektirir (36,44). Klozapinin yolaçtığı agranülositozdan vücutta metabolizasyonunda ortaya çıkan serbest radikaller sorumlu tutulmaktadır. Ve ayrıca antioksidan savunma sistemleri çeşitli nedenlerle zayıf olanlar klozapinin bu etkisinden daha fazla zarar görmekteyler. Kan tablosunun 2-3 haftada düzeldiği, bu arada yapılan klasik tedavilere rağmen bazı olguların kaybedildiği, yakınlarda kullanılmaya başlanan lökosit kolonisini uyaran etmenin iyileşmeyi hızlandırabileceği belirtilmektedir (33). Agranülositoz oluşan olguların iyileşmesinden birkaç ay sonra klozapinin tekrar verilmesiyle agranülositoz tekrar gözükmektedir bu nedenle tekrar denenmelidir (44).

Klozapin uygulanmasında EPS yok denilebilecek kadar az görülmüştür. Bu durum hastanın ilacı kabulünü ve işbirliğini arttırmaktadır. Klozapinin tek başına verildiği olgularda TD (tardiv diskinezi) ve distonik tepkiler görülmemiştir. Parkinsonizm olgularında durum kötüleşmediği gibi bradikinezi, tremor ve sertleşme gibi belirtiler belli bir derecede düzeltilmektedir (9,30). Akatizi, diğer nöroleptiklere nisbeten çok daha az görülmüştür. Klozapin TD olgularının % 67'sinde geç de olsa durumun düzelmesine yol açmaktadır. Ve klozapin kesilince TD tekrar gözükmektedir. Klozapin tedavisinde nöroleptik malign sendrom gözükmemektedir. TDŞ olgularının klozapinle tedavisinde, klozapinin epilepsi eşiğini düşürdüğü ve OKB (obsesif-kompulsif bozukluk) belirtilerini alevlendirdiği, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, aşırı tükürük salgılanması, yorgunluk hissi, kilo alma gibi bir takım yan etkileri de saptanmıştır.

Epileptik eşiğin düşmesi doza bağlı gözükmektedir. Hastaların % 1-2'sinde 300 mg/gün dozunda, % 2-4'ünde 300 mg/gün'den daha yüksek dozlarda ve % 4-6'sında 600 mg/gün'den yüksek dozlarda epileptik nöbet gözükmektedir. Bu yan etki, dozun düşürülmesi veya valproik asit eklenmesi ile giderilir. OKB'un alevlenmesinde ise tedaviye SSRI'lerinden biri örneğin fluoksetin eklenir. Taşikardide, ortostatik hipotansiyon gibi klozapinin antikolinergik bir yan etkisidir ve doza bağlıdır. Taşikardiye karşı direnç yavaş gelişir. Bir beta blokerin eklenmesi gerekir. Hastaların % 30'unda gözükken aşırı tükürük salgılanması bir antikolinergik (benztropin) veya alfa-2 adrenerjik agonisti (klonidin) eklenmesi ile giderilir. Klozapin alan hastalarda klinik düzeyleme paralel olarak vücut ağırlıklarında ortalama 6 kiloluk bir artış gözükmektedir (20,28,35).

Risperidon: Bir benzisoxazole türevi olan risperidon kimyasal olarak mevcut, atipik nöroleptiklerle ilişkili değildir. Risperidon da, klozapin gibi kuvvetli bir 5-HT_{2A}, 5-HT₇, alfa₁, alfa₂ adrenerjik ve histamin H₁ ve göreceli olarak daha zayıf bir D₂ reseptör antagonistidir. Risperidon, klozapinin aksine prolaktin salgılanmasını uyarmaktadır. D₁ ve D₄ reseptörlerine bağlanması zayıftır (15,16) ve D₂ reseptörünü haloperidol kadar bağlar (14,16,40,46). Diğer bir anlatımla; risperidon, merkezi etkili kuvvetli bir serotonin (5-HT₂) ve katekolamin (başlıca dopamin) antagonistidir (5,21,38).

Klinik farmakoloji: Ağızdan alındıktan sonra hızla emilir ve 2 saatte plazmada en yüksek düzeyine erişir. Karaciğerde ileri derecede yıkılır ve 9 hidroksi risperidon başlıca metabolittir. Risperidonun ortalama 2-8 saat, metabolitinin ise 17-22 saat ortalama ömrü vardır. Farmakolojik olarak etkin olan risperidon 9-hidrorisperidondur ve klinik etkinlikle plazma düzeyi arasında ilişki hakkında bilgi yoktur (6,19,31,39).

Yeterlilik: Risperidon 4-10 mg/gün dozlarda şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerine etkinliği bakımından 10-20 mg/gün haloperidole en azından eşit ve hatta daha üstündür ve daha hızlıdır. Bileşime etkisine ilişkin bilgi yoktur (127). TDŞ olgularında haloperidole nisbetle daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar, klozapin ve risperidonu çift kör karşılaştıran araştırmaların olmamasına karşın klozapinden faydalanan TDŞ olgularının hiç olmazsa bir kısmının risperidondan da faydalanabileceğini göstermektedir (12,33).

Yan etkiler: Risperidonun EPS yan etkisi dozuna bağlı olarak gözükmemektedir ve haloperidol ile karşılaştırılması >12.5 mg/gün dozlarında yapılmalıdır. Risperidon 2-4 mg/gün dozlarında haloperidole oranla daha az EPS oluşturmaktadır. Dolayısı ile bu dozlarda risperidon alan hastaların sadece % 20' sinde antikolinerjik ilaca gereksinim vardır. Klinik uygulamada etkili dozun 6-12 mg/gün arasında olduğu daha yüksek dozların davranışı olumsuz etkilediği (behavioral intoxication:davranış zehirlenmesi) bildirilmektedir (3,24). Risperidon, klozapin gibi granülösitopeni veya agranülositoza neden olmadığı için hasta ve doktor için daha kolay tercih edilir. Risperidonun en çok gözükken yan etkilerini akatizi ile ayırt edilmesi gereken anksiyete, ajitasyon, sedasyon, baş dönmesi, rinit, hipotansiyon, kilo alma ve menstruasyon bozukluklarıdır (11,37).

Klinik uygulama: Genellikle günde 2x1 mg ile başlanır ve sonraki 2 gün içinde doz 4 mg/gün ve 6 mg/gün'e çıkarılarak arttırılır. Yüksek dozlar gerekebilmele beraber EPS ve olası bir TD'i önlemek amacıyla düşük dozlar yeterli bir zaman uygulanmalıdır. Daha yüksek doz gerektiğinde istenilen etki elde edildikten sonra idame tedavisi daha düşük dozlarda yapılmalıdır (9). Özetle; risperidon TDŞ olgularına geniş bir ölçüde uygulanmamış olmakla beraber,

klozapin gibi daha iyi sonuçlar vaad etmektedir (6,19,31,40).

Remoxipride: Remoxipride'in TDŞ olgularına etkisine ilişkin bilgi kısıtlıdır. Açık bir şekilde yapılmış olan çalışmada 45 kronik TDŞ olgusundan % 80'i EPS yan etkisi olmadığı halde çalışmayı terketmiş, % 22'si total BPRS'de % 30 veya daha çok bir azalma göstermiştir. Sadece 5 hasta ileri derece düzelmiştir. Günlük doz 150-600 mg/gün'dü. Remoxipride 1/100 000 oranında aplastik anemiye yol açması nedeniyle geçici olarak kullanımdan kaldırılmıştır (13,38,41,52).

Melperon: 1950'lerin sonlarına doğru, Hernestam ve ark. geliştirdiği melperonun TDŞ olgularında da etkili olduğu bilimsel araştırmalarda çoğu kez olduğu gibi tesadüfen saptanmıştır. Buterofenon grubundan olan melperonun klozapin ile ilgisi yoktur. Klozapinden çok daha önce psikiyatri alemine takdim edilmiş ancak prolaktin düzeyini yükseltmediği, EPS'a pek az neden olduğu için o zamanların anlayışına göre etkili bir nöroleptik olarak kabul edilmiş ve daha ziyade hafif nöroleptiklerin düşük dozlarında tedavi edilmesi gereken geriatrik olgularda kullanılır olmuştur (5).

Klozapin gibi hemen hemen EPS oluşturmeyen, prolaktin düzeyini yükseltmeyen bir ilacın şizofreni olgularında etkili olduğu saptanınca melperon da kullanılır olmuştur (10). Melperon da klozapin gibi tipik nöroleptiklerden farklı olarak sadece mezolimbik DA (dopamin agonisti) nöronlarını etkilemekte nigrostriatal DA etkilememektedir. Melperon, klozapin gibi agranülositoza neden olmaz ve seratonin 2 reseptörlerini de etkilemez. 40 yılı aşkın bir süredir Avrupa'da kullanılan bu ilacın yan etkileri bakımından klozapinden daha güvenli olduğu kabul edilmiştir.

TDŞ olgularının yarısında tedaviye yanıt 50-1200 mg/gün dozlarda ve 3. ayda görülmüştür. Tedaviye yanıt veren hastaların % 8.5 gibi bir kısmı tedaviye rağmen nüksetmektedir. Tedaviye dirençli kimi hastaların 3 aydan daha uzun bir sürede yanıt verdiği saptanmıştır. Hipotansiyon, nadiren akatizi, somatik yakınmalar melperon tedavisinde gözükken yan etkilerdir (35,38,48).

SONUÇ

Bu incelemede psikiyatri uygulamasında çeşitli sebeplerle oluşan zorlukları nedeniyle karşımıza çıkan psikotik tablolara yapılandırılmış bir model oluşturmayı amaçladık. Özellikle şizofreni tedavisinde ortaya çıkan başarısızlıkların ne zaman gerçekten bir tedaviye cevapsızlık (direnç) olarak adlandırılabilirliğini tanımladık. Ve bu durumda tedavi protokolünün basamaklarını oluşturacağımızı düşündüğümüz, antipsikotik standart dozu, idame dozu, tedavi eden kan seviyesi, etkiyi artırma (augmentation), klinik tabloya yaklaşım gibi kavramları literatürdeki son bilgiler ve klinik gözlemlerle yorumlayarak sunmaya çalıştık.

Hiç şüphesiz tedaviye dirençli vakaların belli bir protokolle tedavi edilmeye başlanması ve bu çalışmaların bilimsel anlamda araştırılmalarına konu edilmesi ve bu tür vakalara yaklaşımımızda bizi daha etkin kılacak bilgilerin üretilmesini ve kullanılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aker TA, Özmen E, Arkonaç A: Şizofrenide idame antipsikotik tedavi. *Düşünen Adam* 3:52-57, 1992.
2. Altınöz F, Verimli A: Şizofreninin tedavisinde yeni gelişmeler. *Düşünen Adam* 3:67-69, 1990.
3. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Sourcebook 1993, p.516-18.
4. Bardgett ME, Wrona CT, Newcomer JW, et al: Subcortical excitatory aminoacid levels after acute and subchronic administration of typical and atypical neuroleptics. *Euro J Pharmacol* 3:245-50, 1993.
5. Bjerkens L: Melperone in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 352:35-39, 1989.
6. Borison LR, Pathiraja AP, Diamond BI, et al: Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2:213-18, 1992.
7. Brucke T, Roth J, Podreka I: Striatal dopamine D2 receptor blocked by typical and atypical neuroleptics. *Lancet* Feb 399 (8791): 497 (Mektup), 1992.
8. Bruhwyter J, Chleide E, Liegeois LF, et al: Anxiolytic potential of sulpiride, clozapine and derivatives in the open-field test. *Pharmacol Biochem Behav* 1:57-61, 1990.
9. Caligiuri PM, et al: Tardiv dyskinesia. *Schizophr Bull* 19:199, 1993.
10. Christenson E: Pharmacologic data of atypical neuroleptic compound melperon (bronil). *Acta Pscyc Scand (Suppl)* 80:7-15, 1989.
11. Cohen JD, et al: The efficacy of piquindone a new atypical neuroleptic, in the treatment of negative and positive symptoms of schizophrenia. *J Clin Psych* 7:324-28, 1987.
12. Chouinard G, Jones B, Remington G, et al: A Canadian Multicenter Placebo Controlled Study of Fixed Doses of Risperidone and Haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psycharm* 1993, p.25-40.
13. Den Boer JA, Westenberg HG: Atypical neuroleptics in acute schizophrenia: A double blind comparative study of remoxipride and haloperidol. *Psychopharmacol Bull* 19:99-107, 1990.
14. Ellenbroek BA, Artz MT, Cools AR: The involvement of dopamine D1 and D2 receptors in the effects of the classical ne-

- uroleptic haloperidol and the atypical neuroleptic clozapine. *Eur J Pharmacol* 1:103-8, 1991.
15. Farde L, Wiesel FA, Nordström LA, et al: D1 and D2 dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology (Suppl)* 99:28-31, 1989.
16. Farde L, Nordström WFA, et al: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psych* 1992, p.538-44.
17. Farmer AE, et al: Drug treatment of resistant schizophrenia. *Drugs* 3:374-83, 1993.
18. Fujiwara Y, Sora I, Tomita H: The molecular biology of dopamine receptors. *Yakubutsu Seishin Kodo*. 3:187-96, 1991.
19. Gerlach J: New antipsychotics: Classification efficacy and adverse effects. *Schizophrenia Bull* 2:289-309, 1991.
20. Goff DC, Brotman AW, Waites M, et al: Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 4:492-4, 1990.
21. Green AI, Alam MY, Sobieraj JT: Clozapine response and plasma catecholamines and their metabolites. *Psychiatry Res* 2:139-49, 1993.
22. Hirsch SR, et al: Clinical use of high dose neuroleptics. *Br J Psychiatr* 164:94-96, 1994.
23. Hoyberg O, Fensbo C, Remvig J, et al: Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatry Scand* 1993, p.395-402.
24. Janucak PC, Dewis JM, Prescorn SH, et al: Principles and practice of psychopharmacotherapy. 1993, p.487.
25. Kane JM: Dosage and route of administration of neuroleptic drugs during different phases of a schizophrenic illness. In: Guidelines for Neuroleptics Relapse Prevention in Schizophrenia. Edited by Werner Kislring Bruges, Belgium, 1989.
26. Kane JM: Treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 13:133-56, 1987.
27. Kane JM: Somatic therapy. *Annual Rev Vol.5*. American Psychiatric Association 1986.
28. Lal S, Nair NP, Cecyre D, et al: Levomepromazine receptor binding profile human brain-implication for treatment resistant schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 6:380-3, 1993.
29. Lapiere Y: Clozapine treatment resistant schizophrenia: A scientific uptake pl royal society of medicine services limited. London, NewYork, 1992.
30. Levinson DF: Pharmacological treatment of schizophrenia. 3:326-52, 1991.
31. Marder RS, Meimach RC: Risperidone in the treatment of the schizophrenia. *Am J Psychiatry* 6:825-35, 1995.
32. Mc Elroy SL, Dessain EC, Pope HG: Clozapine in the treatment of psychotic disorders schizoaffective disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 10:411-4, 1991.
33. Meltzer HY: Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry (Suppl)* 46-53, 1992.
34. Meltzer HY: Atypical antipsychotic drugs. The fourth generation of progress. Edited by Bloom FE, Kupfer DJ. Raven Press 1995, p.1277-86.
35. O'Dell SJ, La Hoste GJ, Widmark CB: Chronic treatment with clozapine or haloperidol differentially regulates dopamine and serotonin rate brain. *Synapse* 2:146-53, 1990.
36. PLerry PJ, Miller DD, Arndt SV, et al: Clozapine and nortriptyline plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 10:1427, 1991.
37. Pickar D, et al: New development is the pharmacotherapy of schizophrenia. *Rev Psychiatry*. Washington Satellite Symposium P 110-APP, 1991.
38. Schremmer C, Morgerstern R, Fink H, et al: Atypical neuroleptics suppress dopaminergic supersensitivity. *Psychopharmacology Berl* 3:399-403, 1990.
39. Seeman P: Atypical neuroleptics: Role of multiple receptors, endogenous dopamine, and receptor linkage. *Acta Psychiatr Scand* 358:14-20, 1990.
40. Seeman P, Van Tol HH: Dopamine D4 receptors bind inactive (+) aporphines suggesting neuroleptic role. Sulpiride not stereo selective. *Eur J Pharmacol* 1:173-4, 1990.
41. Soni SD, Mallik A, Schiff E: Sulpiride in negative schizophrenia: A placebo controlled double-blind assessment. *Hum Psychopharm* 5:233-38, 1990.
42. Stahl SM, et al: Clinical pharmacology of schizophrenia. In Bebbington and McGuffin (eds). *Schizophrenia: the major issues*

- pp.135-157, Heineman Professiona Publishing, Oxford. The 1st International Risperidone investigators' Meeting. Conference Meeting March 9-10, Paris, 1992.
43. Thompson C: The use of high-dose antipsychotic. *Med Br J Psychiatry* 164:448-58, 1994.
44. Tueth MJ, Cheong JA: Clinical use of pimozide. *South Med J* 3:344-9, 1993.
45. Van Putten T, Marder SR, Wirshing WC, et al: Neuroleptic plasma levels. *schizophrenic Bull* 2:197-216, 1991.
46. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, et al: Cloning of a gene for human D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 350:610-4, 1991.
47. Vartiainen H, Leinonen E, Putkonen A: A long term remoxipride in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2:114-7, 1993.
48. Verhoeven WM, Den Boer JA: Atypical neuroleptics, review of available clinical data. *Encephale Now Dec* 6:439-44, 1990.
49. Wadworth NA, Heel RC: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in schizophrenia. *Drug* 6:863-79, 1990.
50. Wirshing WC, Phelan CK, Van Putten T, et al: Effects of clozapine on treatment resistant acathisia and concomitant dyskinesia. *J clin Psychopharmacol* 5:371-3, 1990.
51. Wirshing WC, Marder SR, Van Putten T, et al: Adjunctive treatments in acute treatment of schizophrenia in psychopharmacology. The fourth generation of progress. 1995, p.1262-66.
52. Wolkowitz OM, Turetsky N, Reus VI, et al: Benzodiazepine augmentation of neuroleptics in treatment resistant schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 3:291-5, 1992.
53. Zastowny TR, Lehman AF, Cole RE, et al: Family management of schizophrenia: A comparison of behavioral and supportive family treatment. *Psychiatr Q Summer* 2:159-86, 1992.