

Şizofrenide Tedaviye Direncin Değerlendirilmesi ve Tedaviye Dirençli Olgularda Tedavi Stratejisi

Ali Kemal GÖĞÜŞ*

ÖZET

Başta klozapin olmak üzere atipik antipsikotiklerin kullanılmaya başlanması ile birlikte şizofrenide tedavi direnç olgusu ve direnç ölçütlerinin belirlenmesi önem kazanmıştır. Tedaviye uyumsuzluk veya yetersiz ilaç tedavisi yüzünden semptomların baskılanamaması ya da uzun süreli ve sık hastaneye yatışlar çoğu kez “yanlış olarak” tedaviye direncin göstergesi olarak yorumlanabilmektedir. Oysa hastaları tedaviye dirençli olarak niteleyebilmek için kaç tür ilacın hangi sürelerle ve dozlarla kullanılacağına objektif ölçütlerle belirlenmesi gerekir. Bu yazı bu alandaki görüşlerin derlenmesi amacıyla yöneliktir.

Anahtar Sözcükler: Tedaviye dirençli şizofreni, atipik antipsikotikler, tedaviye direnç kriterleri.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2001;4:42-52

SUMMARY

Evaluating Treatment Resistance in Schizophrenia and Treatment Strategies in Resistant Cases

Evaluation and definition of treatment resistance in schizophrenia has gained importance since the introduction of clozapin and the other atypical antipsychotics. Schizophrenic patients are sometimes considered as treatment resistant because of their poor compliance to medication, undermedication and chronic or frequent hospitalization. In fact there must be some other objective criteria for treatment resistance in schizophrenia. In order to identify patients as treatment resistant it is important to know how many drug trials should be made and, how long each trial should continue. The aim of this article is to summarize the recent literature on this issue.

* Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

Key Words: Treatment resistant schizophrenia, atypical antipsychotics, criteria for treatment resistance.

GİRİŞ

Modern antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlanmasından bu yana geçen 50 yıllık süre içerisinde yapılan araştırmalar tutarlı bir şekilde, şizofren hastaların beşte bir ile üçte bir arasında değişen bir bölümünün yapılan tedavilerden yeteri kadar istifade etmedikleri göstermektedir (Prien ve Cole 1968, Davis ve Casper 1977, Essock ve ark. 1996). Tedaviye dirençli hastalar genellikle şiddetli semptomlar gösteren ve bu nedenle sık sık ve uzun sürelerle hastaneye yatmak zorunda kalan hastalardır. Bu durum kuşkusuz ciddi bir halk sağlığı sorununa neden olmaktadır. Klozapin ile bu hastaların en azından bir bölümünde olumlu sonuçlar alınması umut verici olmuşsa da, bu alanda hem klozapin kadar etkili hem de onun ciddi yan etkilerinden arınmış yeni ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Son yıllarda kullanıma sunulan “yeni” ya da “atipik” olarak adlandırılan bir grup ilacın bu gereksinimi karşılayıp karşılamadığının gündemde olduğu bir dönemde her şeyden önce şizofrenide tedaviye direnç kavramının irdelenmesine gerek vardır.

Tedaviye Direnç İle Sürengelik Arasındaki İlişki

Tedaviye dirençli şizofreni ile ilgili çalışmaların sonuçları arasında ciddi tutarsızlık bulunmaktadır. Bunun en önemli nedeni *tedaviye direnç* kavramıyla

ilgili farklı tanımlamalar ve kabullerdir. Seksenli yılların sonlarından itibaren Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yürütülen çok merkezli klozapin çalışmasına kadar geçen sürede bu alanda yürütülen çalışmaların hemen tümünde tedaviye direncin belirlenmesinde temel alınan ölçüt hastanın hastaneye yatış sıklığı ve hastanede kalış süresi olmuştur (Conley ve Buchanan 1997). Oysa bu iki değişken hastalığın süregenliği ile ilgilidir ve süregenlik de her zaman tedaviye dirençle birlikte değildir. Semptomatoloji hafif olduğu halde hasta sık sık hastaneye yatabilir ve orada kalış süresi uzun olabilir (McGlashan 1988). Tedaviye dirençten söz edebilmek için uygun tedavi girişimlerine rağmen pozitif semptomatolojinin devam ettiğinin ve genel olarak hastalık şiddetinin en azından orta derecede olduğunun gösterilmesi de gerekir (Meltzer 1990). Süregenlik tek başına antipsikotik medikal tedavinin sonuçları hakkında sağlıklı bir yordama yapmaya olanak vermez (Christison ve ark. 1991).

Süregenliğin tedaviye direnç ölçütü olarak kullanılmasının yanıltıcı olduğuna işaret eden tipik bir örnek ABD'de yapılan çok merkezli risperidon çalışmasıdır. Bu çalışmada hastanede yatış süreleri altı aydan fazla olan ve bu nedenle tedaviye dirençli oldukları varsayılan bir grup hastada risperidon pozitif semptomları kontrol etmede haloperidole göre daha etkin bulunmuştur (Marder ve Meibach 1994). Bu çalışma sonuçlarına göre risperidon tedaviye dirençli vakalarda etkin bir ilaç olarak gözükmektedir. Oysa bir başka çalışmada risperidona cevap vermeyen hastalar içinde

klozapine cevap oranı %40 bulunurken; klozapine cevap vermeyen hastalardan risperidona cevap verenlerin oranı ancak %15 olarak bulunmuştur. Bu sonuç risperidonun tedaviye dirençli şizofrenlerde klozapine oranla daha az etkili olduğuna işaret etmektedir (Buckley ve Buchanan 1996).

Şizofren hastalar gerçek direnç ve başka nedenlerle de sık ve uzun sürelerle hastaneye yatabilirler. Bu nedenlerin en önemlileri ilaç tedavisine uyumsuzluk, psikososyal tedavi girişimlerinin yetersizliği ve şiddet eğilimidir (Brenner ve ark. 1990).

Tedaviye Direncin Tanımlanması

Tedaviye direnç ile ilgili çeşitli ölçütleri içeren tanımlamalar Tablo 1'de özetlenmiştir (Schulz ve Buckley 1995).

Günümüzde şizofrenide tedaviye dirençle ilgili olarak en çok kullanılan kriterler ilk kez Kane tarafından Çok Merkezli Klozapin Çalışmasında (ÇMKÇ) kullanılmıştır (Conley ve Buchanan 1997). Bu kriterler orijinal haliyle şunlardır:

1. Israrlı pozitif psikotik semptomlar,
2. Mevcut hastalık tablosunun en azından orta derecede ağır olması: 18 maddeli BPRS'de toplam 45 ya da daha yüksek puan alınması ve CGI puanının 4 ya da daha yüksek olması,
3. Hastalığın inatçı ve ısrarlı olması: Son 5 yıl içerisinde hiç bir dönemde sosyal ve mesleki işlevselliğinin iyi olmaması,

Tablo 1. Tedaviye dirençli şizofreni için ölçütler

Hall ve arkadaşları (1968) Mevcut hastalık atağında hastanede yatış süresi ortalama 50 ay olan (3 ay - 40 yıl arası) ve daha önce pek çok kez hastaneye yatmış erkek hastalar.

McCreadie ve McDonald (1977) Hastanede yatan ve daha önce iki, üç nöroleptik tedavisinde yararlanmayan erkek hastalar.

Kane ve arkadaşları (1988) **Anamnestik olarak:** Son 5 yıl içerisinde en az iki nöroleptik tedavisine (1000 mg klorpromazin eşdeğeri bir antipsikotik) en az 6 hafta süre ile kullanılmasına rağmen semptomatik iyilik halinin olmaması ve ya sosyal işlevselliğin hiçbir zaman iyi olmaması.

Enlemesine değerlendirilmede: BPRS skorunun ≥ 45 olması ve BPRS'nin dört pozitif semptom maddesinin en az ikisinde (Halüsinasyon, şüphecilik, olağandışı düşünce içeriği, kavramsal dezorganizasyon) skorun ≥ 4 olması.

Uzunlamasına değerlendirilmede: 6 haftalık haloperidol tedavisi ile (60 mg/gün) BPRS skorunun %20 azalmaması veya 35'in altına düşmemesi veya CGI'nin 3'ün altına düşmemesi.

Schulz ve arkadaşları (1989) **Uzunlamasına değerlendirilmede:** 4 haftalık haloperidol tedavisi sonucunda (kan düzeyi 8-25 mg/ml) BPRS skorunun ≥ 40 olması veya Bunney-Hamburg psikoz skalasında skorun ≥ 4 olması.

Brenner ve arkadaşları (1990) Semptomatoloji, kişisel ve sosyal uyum değerlendirmesinde yedi basamaklı tedaviye cevap değerlendirme ölçeği: 1. Basamak, klinik remisyon; 2. Basamak, kısmi remisyon; 3. Basamak, hafif direnç; 4. Basamak, orta derecede direnç; 5. Basamak, ağır direnç; 6. Basamak, cevapsız; 7. Basamak ağır cevapsız.

BPRS: Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği; **CGI:** Genel klinik izlenim.

4. İlaça cevapsızlık durumu: Son 5 yıl içerisinde konvansiyonel antipsikotiklerle yapılan en az iki değişik kimyasal gruptan en az üç tedavi girişiminde en az altışar hafta süreyle 1000 mg veya daha üzeri klorpromazine eşdeğer dozda ilaç kullanılmasına rağmen BPRS toplam skorunda en az %20'lik bir düşüş olmaması ya da 6 haftalık 10-60 mg/gün haloperidol tedavisinden sonuç alınamaması.

Özetle bu kriterler tedaviye dirençte *yeterli tedaviye rağmen* hem hastalığın ısrarlı olması hem de pozitif semptomların devam etmesi gerekliliğine işaret eder niteliktedir. Klozapinin bu grup hastalardaki etkinliği pek çok çalışmada gösterilmiştir (Pickar ve ark. 1992, Breier ve ark. 1994).

Yeterli Tedavinin Tanımı

Kane tarafından ortaya konan ve yukarıda belirtilen tedaviye direnç kriterlerinden dördüncüsü (yeterli ilaç tedavisi) daha sonra çeşitli değişikliklere uğramıştır. ÇMKÇ sırasında iki tedavi girişiminden sonra yapılan haloperidol tedavisine sadece %3, klorpromazin tedavisine ise %4 oranında cevap alınması üzerine tedavi direncin belirlenmesinde üçüncü bir denemenin gereksiz olduğu düşünülmüştür.

Kane biri retrospektif, diğeri prospektif olmak üzere iki antipsikotik tedavisine cevap vermeyen hastaların bir üçüncü antipsikotik denemesine cevap verme olasılığının %7'den az olduğunu göstermiştir (Kinon ve ark. 1993). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (The Food and Drug Administration-FDA) tarafından "tedaviye dirençli şizofrenide" klozapin kullanımı için öngörülen koşul da hastalar bu ilacı kullanmadan önce en az iki ayrı antipsikotik denemesinde cevap alınmamasıdır. Bu yaklaşımda tedaviye direnç iki antipsikotik denemesinin yeterli olduğunun kabul gördüğüne işaret eder.

Denenen antipsikotik sayısının yanısıra bu girişimlerde kullanılan antipsikotik ilacın doz ve süresi ile ilgili olarak da görüşler değişmiştir. Artık kesin bir 6 haftalık süre gerekliliği yerine 4-6 haftalık esnek süre yaklaşımı benimsenmektedir. Ayrıca antipsikotik etkinlik için gerekli görülen dopamin reseptörlerinin %80-90 oranında tutulumunun 400 mg klorpromazin ile gerçekleştiği tespit edildiğinden (Frade ve ark. 1992) Kane'in kriterlerinde belirtilen 1000 mg klorpromazin eşdeğeri doz kullanımı yerine 400 mg yeterli görülmektedir. Bu nedenlerle yeterli tedavi girişiminin tanımı "400-600 mg arası klorpromazin eşdeğeri dozla 4-6 hafta süreli tedavi" olarak yapılmaktadır (Conley ve Buchanan 1997).

Negatif Semptomlar

Şizofrenide tedaviye direnç kriterleri her ne kadar daha çok pozitif semptomlar dikkate alınarak oluşturulmuşsa da negatif semptomatoloji giderek daha çok ilgi çekmekte ve önemsenmektedir. Klozapinin yanısıra diğer yeni antipsikotiklerin de çift kör karşılaştırmalı çalışmalarda negatif semptomları konvansiyonel antipsikotiklere oranla daha iyi tedavi ettikleri gösterilmiştir (Kane ve ark. 1988, Marder ve Meibach 1994, Zimbhoff ve ark. 1997). Bununla beraber bu ilaçların gerçek negatif semptomları mı, yoksa depresyon, EPS ya da doğrudan psikoza bağlı olarak gelişen ikincil negatif semptomları mı tedavi ettikleri tartışmalı bir konudur (Meltzer 1994, Carpenter 1995). Her iki anlamda ısrarlı negatif semptomları olan hastaların tedaviye dirençli oldukları söylenebilir.

Şizofrenide Tedaviye Direncin Yaygınlığı

Şizofren hastaların %20-40 kadarının konvansiyonel antipsikotiklere karşı dirençli oldukları bilinmektedir. Tedaviye direnç kavramı psikopatolojinin ötesinde sosyal, mesleki ve bilişsel alanları da kapsayacak şekilde genişletilirse bu oran daha da artar (Meltzer 1992). Tedaviye direnç hastalığın başlangıcından itibaren kendini gösteren bir olgu olabileceği gibi (Lieberman ve ark. 1989, 1992, 1993, Kane ve ark. 1992) sonradan da ortaya çıkabilir. Genellikle erken dönemde tedaviye cevapsızlık uzun dönemde de tedaviye dirence işaret etmektedir (Lieberman 1993, Conley ve Buchanan 1997). Yapılan klinik çalışmalar tedaviye direncin uzun süreli hospitalizasyona ya da çevresel faktörlere bağlı olmayıp "endojen" faktörlere bağlı olduğuna işaret etmektedir.

Tedaviye Dirençli Şizofreninin Nörobiyolojisi

Şizofrenide tedaviye direnç olgusu klinik, biyokimyasal ve elektrofizyolojik parametreler açısından incelenmiştir. Bu araştırmaların bazılarında çeşitli değişkenlerle tedaviye direnç arasında pozitif ilişkiye işaret eden sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmaların tümü bu sonuçları teyid etmediği gibi çelişen sonuçlara işaret eden çalışmalar da vardır. Bu çalışmaların sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir (Schulz ve Buckley 1995).

Tedaviye dirençli (TDS) hastaların beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tetkiklerinde tedaviye cevap verenlere oranla daha fazla kortikal atrofi tespit

Tablo 2. Şizofrenide tedaviye dirençle bağlantılı olarak incelenen değişkenler

Değişken	Çalışmalar	İlişki	Yorum
Başlangıç yaşı	Kolakowska ve ark. (1985) Nimgaonkar ve ark. (1988) Barto ve ark. (1990)	(+) (+) (-)	Tüm değil fakat bazı araştırmalar TDS'de daha erken başlangıca işaret etmekte.
Ailede şizofreni öyküsü	Nimgaonkar ve ark. (1988) Silverman ve ark. (1987)	(-) (+)	Ailesel yükünlük tedaviye direnç lehine bir faktör olarak kabul edilebilir.
Premorbid İşlevselliğin Kötü oluşu	Kolakowska ve ark. (1985) Bartko ve ark. (1990) Keefe ve ark. (1990)	(+) (+) (+)	Premorbid işlevselliğin kötü oluşu tedaviye dirence işaret eder.
Şizofreni alt tipi	Kolakowska ve ark. (1985) Losonczy (1986) Bartko ve ark. (1990)	(-) (-) (-)	Şizofreni alt tipi tedaviye direnç arasında ilişki yoktur.
İlk ataktaki Semptomlar	Crow (1980) Kolakowska ve ark. (1985) Lieberman ve ark. (1993)	(+) (+) (-)	Negatif semptomların fazla oluşu tedaviye dirençle ilgili gibi gözükse de ilişki kesin değildir.
Silik Nörolojik Semptomlar	Kolakowska ve ark. (1985) Bartko ve ark. (1989) Schulz (1989) Johnstone ve ark. (1990)	(+) (-) (+) (+)	Silik nörolojik belirtiler tedaviye dirençle ilgili görünmektedir.
Nöropsikolojik Bozukluklar	Kolakowska ve ark. (1985) Bartko ve ark. (1989) Schulz (1989)	(+) (-) (+)	Kognitif bozukluklar tedaviye dirençler ilgili görünmektedir.
EEG bozukluğu	İtil ve Shapiro	(+)	Tedaviye dirençli hastalarda idiyopatik EEG bozuklukları daha çok görünmektedir.
Strüktürel Görüntüleme	Tablo 3'de		
Fonksiyonel Görüntüleme	Volkin ve ark. (1989) Buchsbaum ve ark. (1992)	(-) (+)	Tedaviye iyi ve kötü cevap verenler arasında dopamin reseptör tutulumu açısından fark yok; PET çalışmalarında bazal ganglion glukoz metabolizmasında değişiklikler tesbit edilmiş.
Prolaktin cevabı	Meltzer ve Fang (1976) Kolakowska ve ark. (1985)	(-) (+)	Tedaviye daha iyi cevap verenlerde prolaktin seviyesindeki artışın daha çok olduğu tespit edilmiş.
GH cevabı	Beasley ve ark. (1984) Garver ve ark. (1988)	(+) (+)	Tedaviye daha az cevap verenlerde GH cevabında küntleşme saptanmış.
Plazma HVA	Bowers ve ark. (1984) Bowers (1990) Chang ve ark. (1988) Davidson ve ark. (1991)	(+) (+) (+) (+)	Tedaviye iyi cevap verenlerde tedavi öncesi yüksek HVA düzeyi ve tedavi sonrası belirgin düşme; tedaviye kötü cevap verenlerde ise tedavi öncesi düşük HVA seviyesi ve tedavi ile bu seviyede meydana gelen değişikliğin az oluşu.
Noradrenerjik Aktivite	Sternberg ve ark. (1981, 1982)	(-)	Tedaviye dirençli olanlarda BOS'da dopamin β hidroksilaz seviyesi düşük.
İmmünolojik Aktivite	Van Kammen ve ark. (1994)	(+)	Sık relaps gösteren hastalarda BOS'da İnterleukin-2 immünoreaktivitesi düşük

edilmiştir (Conley ve Buchanan 1997, Bilder ve ark. 1994). Bu farklılık negatif semptomları şiddetli olan hastalarda daha belirgin bulunmuştur (Ota ve ark. 1987). TDŞ vakalarında beyin görüntüleme çalışmaları Tablo 3'de özetlenmiştir (Schulz ve Buckley 1995).

Tedaviye dirençli hastalarda beyin-omurilik sıvısında katalamin seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Conley ve Buchanan 1997). Klozapine cevap oranının da beyin omurilik sıvısı (BOS) homovanillik asidin 5-hidroksi indol asetik asite oranı düşük hastalarda daha yüksek olduğuna işaret eden çalışmalar vardır (Schulz ve Buckley 1995). Bu bulgu dopamin antagonizma etkisi nispeten düşük, buna karşılık serotonerjik antagonizma etkisi yüksek ilaçların TDŞ'de daha yararlı olma potansiyeli taşıdıklarına işaret etmektedir.

Tedaviye Dirençli Şizofrenide İlaç Tedavisi

Geçmişte TDŞ'de tedavi yaklaşımı kullanılan antipsikotiklerin dozunu yükseltmek, ilaç değişikliği yapmak ya da lityum, antikonvülzan ilaçlar, benzodiazepin veya beta-bloker gibi ilaçlarla antipsikotik medikal tedaviyi güçlendirmek şeklinde olmuştur. Klozapinin bu grup hastalarda etkinliğinin anlaşılmasın-

dan sonra eğilim daha çok yeni antipsikotikler başta haloperidol olmak üzere kovansiyonel antipsikotiklerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda yan etki profili ya da etkinlik bakımından üstün bulunan ilaçlardır. TDŞ'de tedavi stratejileri aşağıda özetlenmiştir.

Kovansiyonel Antipsikotik İlaçlar

Kullanılmaya başlanmalarından itibaren 90'lı yılların ikinci yarısına kadar, kovansiyonel antipsikotikler (KAP) şizofreni tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlar olmuşlardır. Bu ilaçların şizofrenideki etkinlikleri birbirine eşdeğerdir. İki ya da daha fazla antipsikotik karşılaştıran 100'ü aşkın çalışmadan sadece birinde bir antipsikotik ilaç değerine üstün bulunmuştur (Conley ve Buchanan 1997). Dolayısı ile etkinlik bakımından KAP'ların birinin diğerinden farklı olmadığını söylemek mümkündür. Bu nedenle de TDŞ'de bir KAP ilaçtan diğerine geçmenin hastanın şansını fazla arttırmayacağı tahmin edilebilir. Gerçekten de yapılan araştırmalarda tedaviye cevap alınmadığı durumlarda bir başka KAP ilaca geçilmesi halinde cevap oranının sadece %5 civarında olduğu belirlenmiştir (Kane ve ark. 1988, Breier ve ark. 1994). KAP'lar arasında tercih değişikliklerinin ancak yan

Tablo 3. Tedaviye dirençli şizofrenide beyin görüntüleme çalışmaları

Görüntüleme parametresi	İlişki		Yorum
	var	yok	
Pnömoensefalografi			
Lateral ventriküler genişleme	Cazullo (1963)		Tedaviye direnç ile ventriküler genişleme arasında pozitif ilişki
Bilgisayarlı tomografi			
Ventrikül beyin oranı	Veinberger (1980) Schulz (1983) Pandurangi (1989)	Losonczy (1986) Shelton (1988) Nimgoankar (1989)	Ventrikül beyin oranı, üçüncü ventrikül genişliği ve sulkus genişliği ile ilgili bulgular çelişkili
Üçüncü ventrikül ve sulkus genişlikleri	Kaplan (1990) Kaiya (1989) Friedman (1991)	Shelton (1988) Nasrallah (1983) Nimgoankar (19889)	
Magnetik rezonans			
Kalitatif / fokal anormallikler	Lieberman (1989)		Tedaviye dirençli hastalarda çok miktarda fokal bulgular
Ventrikül hacmi	Lieberman (1989)	Miller (1991)	Lateral ve üçüncü ventrikül genişlikleri tedavi kötü cevap ile ilişkili
Serebellar vermis: beyin oranı	Uematsu (1988)		Tedaviye daha iyi cevap veren hastalarda düşük serebellar vermis: Beyin oranı

etki profili, değişik doz stratejisi ve değişik uygulama yolu bakımından anlamlı olabileceği açıktır.

KAP kullanırken iki hafta içerisinde hastanın tedaviye cevap vermemesi durumunda yapılacak ilk şey hastanın tedaviye uyumunun olup olmadığı tespit etmek için kan düzeyi ölçümü yapmaktır. Eğer hasta tedaviye uyumlu ise ilaç dozunun artırılması ya da değişik bir gruptan bir ilaca geçmek denenmelidir. Yüksek doz KAP kullanımının TDS'de konvansiyonel dozlara oranla avantajlı olmadığı saptanmıştır (Thompson 1994). Diğer yandan bir KAP ilaca verilen tedavi cevabının diğer birine verilecek tedavi cevabı için de gösterge olacağını bildiren çalışmalar vardır (Kolakowska ve ark. 1985). Bu da bir KAP ilaca cevapsızlık durumunda bir diğerinden cevap alınabilme şansının çok az olduğuna işaret etmektedir.

TDS vakalarından oluşan bir grup hastada hem yüksek doz kullanımın hem de değişik gruptan bir ilaca geçmenin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki stratejinin de tedaviye cevabı anlamlı bir şekilde arttırmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada 20 mg oral flufenazin kullanılan ve tedaviye cevap alınamayan hastalar rastgele yöntemiyle üçe ayrılmış ve bir grubunda flufenazin dozu 80 mg'a çıkarılırken bir kısmında haloperidole geçilmiş, bir grup hastada ise flufenazine aynı dozda devam edilmiştir. Sonuçta tedaviye cevap verememe durumunun kullanılan KAP ilacın türü ya da dozuyla bağlantılı olmadığını ortaya koyacak şekilde her üç grup arasında sonuç bakımından bir farklılık saptanmamıştır (Kinson ve ark. 1993).

Tedaviye Dirençli Şizofrenide Ek İlaçlarla Destekleme Yöntemi

TDS'de kullanılan KAP ilaca bazı ilaçların eklenmesi suretiyle tedaviye cevap şansının arttırılabildiğine ilişkin bildirimler vardır. Bu amaçla denenilen ilaçlar arasında en yararlı olanlar lityum, beta-bloker ilaçlar, benzodiazepinler, selektif serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI).

Lityum: Lityum psikiyatri alanında kullanılmaya başlandığında 1950li yıllarda tek başına şizofrenide denenmiş ancak etkili bulunmamıştır. Daha sonraları tedaviyi güçlendirmek amacı ile KAP ilaçlarla birlikte kullanıldığı durumlara ilişkin bildirimler de çelişkilidir. Lityumu iyi bir güçlendirici olarak görenler olduğu gibi (Small ve ark. 1975, Biederman ve ark. 1979, Grove ve ark. 1979, Carmen ve ark. 1981), aksini belirtenler de vardır (Wilson 1993). Lityumun anti-

psikotiklerle beraber kullanılması durumunda kan düzeyinin bipolar affektif bozukluk tedavisinde istenen dozlarda olmasına özen gösterilmeli ve nöroleptik malign sendrom ve nörotoksisteden sakınmak üzere KAP ilacı yüksek dozlarda kullanılmaktan kaçınmak gerekir (Schulz ve Buckley 1995).

Karbamazepin: TDS vakalarının özellikle saldırganlık ve semptomalojilerinde periyodisite gösteren bir grubunda EEG anormalliklerinin tespit edilmesi nedeni ile KAP ilaçların karbamezapin ile güçlendirilmesi işlemi akılcı bir yol olarak görülmüştür. Gerçekten de bu girişimler olumlu sonuç vermiştir. Bununla beraber KAP tedavinin karbamazepin ile güçlendirilmesi ile alınan neticeler lityum ile yapılan güçlendirme girişimlerinden daha iyi değildir (Schulz ve Buckley 1995). Karbamazepin güçlendirme tedavisi sırasında bu ilacın kan düzeyinin takip edilmesi gerektiği ve birlikte kullanılan ilaçların kan düzeylerinin etkilenebileceği hatırlanmalıdır (Kahn ve ark. 1990).

Benzodiazepinler: TDS'de güçlendirici ilaçlar olarak kullanımları oldukça eskiye dayanmakla birlikte benzodiazepinler de bu alanda kullanılan diğer ilaçların özelliklerini paylaşırlar, yani tedavi etkinliklerini yalnızca KAP ilaçlarla birlikte gösterirler, tek başlarına kullanıldıklarında bir yararı yoktur, kombine tedavide dirençli hastaların sadece küçük bir bölümünde yarar sağlarlar, sadece pozitif belirtiler üzerinde etkilidirler ve daha da önemlisi uzun süre kullanımları durumunda yararlarının devam edeceği yolunda kuşku vardır (Wolkowitz ve Pickar 1991). Güçlendirici tedavide tercih edilmeleri durumunda benzodiazepinlerin yüksek potensli olanlarının kullanılmalarının daha yararlı olduğu ve çekilme belirtilerinden sakınmak için tedricen kesilmelerinin gerektiği bilinmelidir (Wolkowitz ve ark. 1988).

Antiserotonerjik İlaçlar: Serotonerjik sistemin şizofreni etiyolojisinde rolü olabileceği düşüncesi güçlendirme tedavisinde antiserotonerjik ilaçları da gündeme getirmiştir. Küçük bir TDS grubunda buspiron güçlendirmesi ile hafif de olsa semptomatolojide özellikle depresyon ve anksiyete ile ilgili olanlarda düzelme sağlanabilmiştir (Goff ve ark. 1991). Bununla birlikte bu çalışmada haloperidol kan düzeyi %26 oranında artmış olduğundan sağlanan iyilik halinin buspironun kendisinden mi, yoksa artmış haloperidol düzeyinden mi olduğu tartışma konusudur. Güçlendirici ilaç olarak SSRI'lar da denenmiş ve yararlı bulunmuşlardır (Goff ve ark. 1990,

Silver ve Nasser 1992). Fluoksetin güçlendirmesi ile hem pozitif hem de negatif belirtilerde iyileşme görülürken (Golff ve ark. 1990), fluvoksamin ile negatif belirtilerde azalma tesbit edilmiştir (Silver ve Nasser 1992).

Beta Blokerler: Beta bloker ilaçların TDŞ'de güçlendirici etkileri tartışmalıdır. Bu ilaçların hipotansif etkileri nedeni ile istenen dozlarda kullanılmamaları en büyük dezavantajlarıdır. Ayrıca bu alanda en çok kullanılan propranololun antipsikotik ilaçlarla olan farmokokinetik etkileşimi de birlikte kullanımın önünde engel teşkil etmektedir (Christison ve ark. 1991).

Diğer Güçlendirici İlaçlar: TDŞ hastalarda KAP'lara ek olarak tedaviyi güçlendirme amacı ile kullanılan diğer ilaçlar arasında reserpin, endorfinler, vazopressin, CCK GABAerjik agonistler, dopaminerjik ilaçlar ve stimülanlar sayılabilir. Bu ilaçların kullanıldığı hasta sayıları çok azdır ve neticeler de umut verici değildir (Schulz ve Buckley 1995).

Yeni (Atipik) Antipsikotikler

Yeni (atipik) antipsikotikler hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi bu yazının amacını aşacağından bu bölümde bu ilaçlar hakkında özet bilgi verilmesi ile yetinilecektir.

Klozapin: Klozapin 1959 yılında sentezlenmiş ve 60'ların ikinci yarısında Avrupa'da kullanıma sunulmuştur. Preklinik çalışmalarda kemiricilerde amfetaminin neden olduğu lokomotor aktiviteyi bastırduğu halde katalepsiye neden olmadığından diğer nöroleptiklerden farklı bulunmuş ve bu nedenle de akut ve subakut ekstrapiramidal belirtilere neden olmayacağı düşüncesi ile umut veren bir ajan olarak görülmüştür. Daha da önemlisi klozapin klinik çalışmaların önemli bir bölümünde de diğer nöroleptiklerden etkili bulunmuştur.

1975 yılına gelindiğinde klozapin kullanan hastalar arasında ölümlerin sık görülmesi ve bunun ilacın agranülositoz etkisinden kaynaklandığının anlaşılması üzerine ilaç Avrupa'da genel kullanımdan çekilmiş ABD'de de onay çalışmaları durdurulmuştur. Klozapinin kullanımdan çekilmesi ile birlikte bu ilacı kullanan hastalarda zorunlu olarak başka ilaçlara geçilmiş ancak bunların çoğunun kötüleştiği dikkati çekmiştir. Bunun üzerine ilaç bir yandan bu hastaların bir bölümünde tekrar kullanılmaya başlanmış, bir yandan da diğer antipsikotiklerden hem yan etki hem

de tedavi etkinliği bakımından üstün olduğu izlenimi verdiği için gerek Avrupa, gerek ABD'de bazı kliniklerde insani amaçlarla denenmeye devam edilmiştir. 1980'li yılların sonlarından itibaren klozapinin dirençli hastaların %30'unda semptomatolojide değişik düzeylerde iyileşme sağlamanın yanısıra, akut ve subakut EPS yaratmadığı, tardiv diskeniziye neden olmadığı ve prolaktin seviyesinde artış yapmadığının anlaşılması üzerine tekrar kullanılmaya başlanılmıştır. Önce ABD'de şartlı (tedaviye dirençli hastalarda kullanılmak üzere) onay almış ardından da dünyanın pek çok ülkesinde piyasaya çıkmıştır (Meltzer 1995).

Klozapin loksapine benzer yapıda trisiklik bir dibenzazepin türevidir. Başka psikotrop ilaçlarla birlikte özellikle KAP'larla kullanımından kaçınılmalıdır (Meltzer 1992). Bunun iki nedeni vardır: Birincisi düşük potensli bir KAP ile birlikte kullanıldığında klozapinde oldukça fazla olan hipotansiyon, sedasyon ve antikolinergik yan etkiler diğer antipsikotiklerin yan etkileri ile birleşir ve hastayı daha fazla rahatsız eder, yüksek potensli bir KAP ile birlikte kullanılırsa bunun EPS yan etkileri nedeniyle hasta klozapinin avantajlarını fark edemez, ikincisi ise klozapinin yüksek etkinliği büyük olasılıkla limbik selektivitesine bağlı iken KAP ilaç non selektif olarak dopamin reseptör blokajı yapacağından klozapin kendinden beklenen faydayı gösteremeyebilir.

KAP kullanan bir hastada klozapine geçilirken izlenecek yöntem özetle şu olmalıdır: Eğer hasta düşük potensli bir KAP kullanıyorsa özellikle yüksek potensli bir KAP ilaca geçilmeli ve bunun dozunun da 10 mg haloperidol eşdeğeri olması sağlanmalıdır. Ardından bu ilaç makul bir sürede tedricen kesildikten sonra klozapine başlanmalıdır. Hastanın kliniği KAP ilacın kesilmesine izin vermiyorsa klozapin yüksek potensli KAP ilaca ek olarak başlanır ve 2 hafta içerisinde klozapin dozu 200 mg'a çıkarılırken diğer ilaç tedricen kesilir. Klozapin tedavisinin başlangıç döneminde depo ilaç kullanılması kontrendike değildir.

Hastanın hipotansiyon yan etkisine karşı cevabını kontrol etmek amacı ile tedaviye ilk gün 12.5 mg ile başlamak doğru olur. İkinci gün 25 mg verilir ve gün aşırı 25 mg'lık artışlarla doz 100 mg'a çıkarılır. Daha sonra artışlar gün aşırı 50 mg olarak gerçekleştirilir ve 3 haftalık bir sürede 300-450 mg/gün seviyesine çıkarılır. Klozapinin yarı ömrü 16 saat olduğundan toplam doz günde iki seferde verilebilir. Tedavinin

başlangıç döneminde 60 yaş altı hastalarda doz 450-600 mg arasında tutulmalıdır. Yeterli cevabın alınmadığı durumlarda günlük doz 900 mg'a çıkılabilir. Yaşlı hastalarda ise klozapin dozu 200-300 mg arasında tutulmalıdır. Bununla beraber klozapin tedavisi sırasında gerek akut dönemde gerek idame tedavisinde sabit bir doz stratejisinin varlığından söz edilemez. Genel olarak Avrupa ülkelerinde ABD'ye göre daha düşük dozlar kullanıldığı, bu durumun klozapinin Avrupa ülkelerinde tedaviye dirençli olmayan hastalarda da yaygın olarak kullanılmasına bağlı olabileceği bildirilmektedir (Meltzer 1995).

Klozapin tedavisi alan hastaların %30'u ilk 6 hafta içerisinde tedaviye yanıt verirken %30 kadarında da 6 hafta ile 6 ay arasında yanıt görülebilmektedir. Tedavinin başlamasını takiben bir yıl süre ile olumlu yanıt görülmeyen bazı hastalarda bu sürenin sonunda yanıt alındığına dair bildirimler vardır. Bu nedenle bir klozapin tedavi denemesinin en az bir yıl süresi gerektiğine inanılanlar bulunmaktadır.

Klozapin kullanan hastaların %25 kadarında ilaç dozu 900 mg'a kadar çıktığı ve tedaviye altı ay devam edildiği halde konvansiyonel antipsikotiklerden daha iyi bir sonuç alınması mümkün olmamaktadır. Bu vakaların bir bölümünde tedaviye düşük dozlarda yüksek potensli bir konvansiyonel antipsikotiğin eklenmesi ile olumlu sonuç alınabilmektedir. Bazı hastalarda da klozapin ile birlikte EKT tedavisinden sonuç alınabilmektedir (Meltzer 1995).

Klozapin tedavisi sırasında uyumsuzluk ya da agranülositoza bağlı olarak ilacın aniden kesilmesi durumunda şiddetli alevlenmeler olabileceği dikkate alınmalıdır.

Yan Etkileri: Granülositopeni ve agranülositoz: Klozapinin psikotik hastalarda ilk tercih ilaç olarak kullanılabilmesinin önündeki engel agranülositoz yan etkisidir. Konvansiyonel antipsikotiklerle 1/10000 oranında olan bu etki klozapin ile 1/100 oranında da görülmektedir. Bu etkisi nedeni ile klozapin ABD'de tüm kullanım süresince haftada bir kan kontrolü ile kullanılmaktadır. Bu ülke dışında kalan ülkelerde ise beyaz küre sayıma ile 18 hafta boyunca haftada bir, daha sonra ise ayda bir yapılmaktadır.

Klozapin kullanımı sırasında beyaz küre sayısında azalma ani olabileceği gibi tedrici de olabilir. Beyaz küre sayısınının 3000'in, granülosit sayısının ise 1500'ün altına indiği durumlarda ilaç kesilmelidir. Bu

gibi durumlarda hastanın takibi mutlaka hemotoloji konsültasyonu gerektirir. Agranülositoz geliştiren hastalarda bir daha klozapin başlanmamalıdır.

Diğer yan etkiler: Klozapin tedavisi sırasında konvansiyonel antipsikotiklere oranla daha fazla görülen yan etkilerden biri de konvulziyon eşliğinin düşmesidir. Bu yan etki dozla bağlantılıdır ve ilaç dozu 300 mg'ın altında iken %1-2, 300-600 mg arasında iken %2-4 ve 600 mg'ın üzerinde iken %4-6 arasında görülür. Klozapin kullanımı sırasında epileptiform nöbet geçiren hastalarda klinik izin veriyorsa doz azaltılması ve/veya antiepileptik olarak valproat kullanılması uygundur. Karbamezapinin kan tablosu üzerine yan etkilerinden dolayı klozapin ile birlikte kullanılması sakıncalıdır. Fenitoin kullanılabilirse de bu durumda klozapin kan düzeyinin düşeceği akılda tutulmalıdır.

Klozapin tedavisi sırasında obsesif kompulsif semptomların ortaya çıkması ya da mevcut olanların alevlenmesi mümkündür. Bu gibi durumlarda uygun bir SSRI kullanılabilir.

Klozapinin neden olduğu önemli kardiyovasküler sistem yan etkileri ortostatik hipotansiyon ve taşikardidir. Bu etkilere bağlı olarak gelişebilecek senkoplara karşı alınabilecek önlem dozu çok yavaş yükseltmek olabilir.

Klozapinin problem yaratan bir yan etkisi de hiper-salivasyondur. Şiddetli antikolinergik etkisi olan bir ilaç için şaşırtıcı olan bu yan etki ilacı kullanan hastaları 1/3'ünde görülmektedir.

Sedasyon ve baş dönmesi klozapin tedavisi sırasında oldukça sık görülen ve daha çok ilaca başladıktan sonraki ilk birkaç haftada görülen yan etkilerdir. Bu yan etkilere karşı daha sonra tolerans gelişebilmektedir.

Klozapin tedavisi sırasında görülen ve problem olabilen bir yan etki de kilo artışıdır. Kilo artışının ilaca verilen olumlu yanıt ile orantılı olduğu bilinmektedir (Meltzer 1995).

Risperidon: Risperidon kimyasal yapısı itibarıyla bir benzisoksazol türevidir. 1994 yılından bu yana kullanılan bir ilaçtır. Klozapin gibi oldukça potent bir 5-HT₂ reseptör antagonisti olup, görece olarak D₂ reseptörlerine affinitesi zayıftır. Potent bir α₁ adrenerjik ve H₁ histaminerjik reseptör antagonistidir. D₁ ve D₄ reseptörlerinde ise zayıf antagonistik etki gösterir (Meltzer 1995).

Risperidonun günlük kullanım dozu ortalama 6 mg civarındadır. Tedaviye genellikle 1 mg ile başlanır ve günde 1 mg yükseltmek sureti ile doz 6 mg'a çıkarılır. 2-3 hafta içerisinde cevap alınmadığı durumlarda doz haftada 1 mg arttırılarak 16 mg'a kadar yükseltilebilir. Bu durumda 8 mg'nin üzerindeki dozlarda EPS çıkabileceği akılda tutulmalıdır (Perry ve ark. 1997).

Risperidon kullanımı sırasında en sık rastlanan yan etkiler ortostatik hipotansiyon, başdönmesi, hiperpro-

laktinemiye bağlı cinsel işlev bozuklukları, iştah ve buna bağlı kilo artışı, bulantı, anksiyete ve ajitasyon, uykusuzluk, aşırı sedasyon ve başağrısıdır (Perry ve ark. 1997).

Olanzapin: Tienobenzodiazepin türevi bir ilaç olup 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma sunulmuştur. Farmakolojisi klozapine benzer. 5-HT₂, D₂, D₄, 5-HT_{2C}, M₁, α₁ adrenerjik ve H₁ histaminergik reseptör antagonistidir.

Tablo 4. Bazı atipik (yeni) antipsikotiklerle ilgili kısa bilgiler

Jenerik adı	Günlük dozu	Başlıca yan etkileri
Sertindol	12-20 mg	Nasal konjesyon, ağız kuruluğu postural hipotansiyon,
Ketiapin	150-750 mg	Sedasyon, postural hipotansiyon
Zotepin	150-300 mg	Kilo artışı, taşikardi
Amisülpirid	400-800 mg	Hiperprolaktinemiye bağlı yan etkiler
Ziprasidon	40-120 mg	Bulantı, konstipasyon

Tablo 5. KAP ilaçlara karşı yetersiz cevap durumunda izlenecek yöntem

1. AP medikasyonunun optimize edilmesi	c. Cevap alınmazsa doz 700-900 mg/gün yapılır ve 6 hafta kullanılır,
a. 6-8 hafta süre ile 300-600 mg klorpromin eşdeğeri KAP ilaç kullanımı,	i. Yan etkiler dikkatle izlenmelidir,
b. Depo ilaç kullanımının denenmesi,	ii. Miyoklonus tespit edildiğinde doz yükseltilmemeli.
c. EPS'nin tedavi edilmesi,	
i. Doz azaltılması,	4. Klozapine cevap yoksa klozapin kesilir.
ii. Antikolinergik ilaç kullanılması.	a. Daha önceki tedaviler içerisinde görece olarak en iyisine dönülür,
2. Yukarıdaki koşullar sağlanmasına rağmen yeterli cevap yoksa yeni AP'lerden birine geçilir. Bu sırada KAP ilaç 2-4 hafta içerisinde tedricen kesilir. Eğer yüksek potensli bir KAP kullanılıyorsa bu ilacın kesilmesinden sonra iki hafta da antikolinergik kullanımına devam etmek gerekir. Yeni antipsikotik seçenekleri:	b. Güçlendirici ilaç eklenmesi düşünülebilir,
a. Risperidon: 2-6 mg/gün, 6-8 hafta,	i. Lityum,
b. Olanzapin: 15-25 mg/gün, 6-8 hafta,	ii. Antikonvülsanlar,
c. Sertindol: 20-24 mg/gün, 6-8 hafta,	(a) Valproat,
d. Ketiapin: 300-450 mg/gün, 6-8 hafta.	(b) Karbamezapin,
3. Eğer yukarıdaki tedavilerden bir sonuç alınmaz ise klozapine geçilir.	iii. Benzodiazepinler,
a. Doz tedricen arttırılarak 4-6 hafta arasında 200-400 mg/gün kullanılır,	iv. Propranolol,
b. Cevap alınmazsa doz 500-600 mg/gün yapılır ve 6 hafta kullanılır,	v. Antidepresanlar (SSRI),
	vi. KAP'lerin yüksek dozları.
	5. Cevap yoksa:
	a. Elektrokonvulzif tedavi,
	b. Reserpin.

Tedaviye başlangıç dozu 5-10 mg'dır. Cevap alınmadığı durumlarda doz 20 mg'a kadar çıkabilir ancak artışlar haftada 5 mg'ı geçmeyecek şekilde yapılmalıdır.

Olazapinin tedavide en çok problem yaratan yan etkisi iştah ve kilo artışıdır (Perry ve ark. 1997).

Sülpirid: Spesifik D₂ reseptör antagonisti bir ilaçtır. Günlük dozu 600-1800 mg arasında olup tedavide (özellikle kadın hastalarda) en çok problem yaratan yan etkisi hiperprolaktinemiye bağlı yan etkilerdir.

Melperon: Butirofenon türevi bir ilaç olup 60'lı yıllarda Kuzey Avrupa ülkelerinde daha çok geriatrik has-

talarda konfüzyonel durumların tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonraları antipsikotik etkinliği tesbit edilmiş ve şizofreni tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Günlük kullanım dozu 200-600 mg arasındadır. En sık görülen yan etkisi sedasyondur.

Diğer Atipik (Yeni) Antipsikotikler: Bazı ülkelerde kullanılmakta olan, henüz ülkemizde bulunmayan, ancak yakın gelecekte piyasaya çıkması muhtemel bazı ilaçlar hakkında özet Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4'deki bilgiler çerçevesinde tedaviye dirençli şizofrenide takip edilmesi gereken tedavi stratejisi Tablo 5'te özetlenmiştir (Conley ve Buchanan 1997).

KAYNAKLAR

- Biederman J, Lerner Y, Belmaker RH (1979) Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizoaffective disorder: A controlled study. Arch Gen Psychiatry, 36: 327-333.
- Bider RM, Wu H, Chakos MH ve ark. (1994) Cerebral morphology and clozapine treatment in schizophrenia. J Clin Psychiatry, 55(Suppl): 53-56.
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B ve ark. (1994) Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. Am J Psychiatry, 151(1): 20-26.
- Brenner HD, Dencker S, Goldstein MJ ve ark. (1990) Defining treatment refractoriness in schizophrenia. Schizophr Bull, 16(4): 551-561.
- Buckley PF, Buchanan RW (1996) Catching up on Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 53: 456-462.
- Carmen J, Bigelow LW, Wyatt RH (1981) Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizoaffective patients. J Clin Psychiatry, 42: 124-128.
- Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW ve ark. (1995) Patient response and resource management: Another view of clozapine treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry, 152(6): 827-832.
- Christison GW, Kirch DG, Wyatt RJ (1991) When symptoms persist: Choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. Schizophr Bull, 17(2): 217-245.
- Conley RR, Buchanan RW (1997) Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. Schizophr Bull, 23(4): 663-674.
- Conley RR, Carpenter WT, Tamminga CA (1997) Time to response and response-dose in a 12-month clozapine trial. Am J Psychiatry, 154(9): 1243-1247.
- Davis JM, Casper R (1977) Antipsychotic drugs: Clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs, 12: 260-282.
- Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA (1996) Clozapine eligibility among state hospital patients. Schizophr Bull, 22(1): 15-25.
- Frade L, Norstrom AL, Wiesel FA ve ark. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry, 49: 538-544.
- Goff DC, Brotman AW, Waites M ve ark. (1990) Trial of buspirone added to neuroleptics for treatment resistant schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol, 47: 492-494.
- Goff DC, Brotman AW, Waites M ve ark. (1991) Trial of buspirone added to neuroleptics in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol, 11: 193-197.
- Grove GA, Crayton JA, Klass DR (1979) Lithium in chronic schizophrenia. Am J Psychiatry, 136: 454-455.
- Kahn EM, Schulz SC, Perel JM ve ark. (1990) Change in haloperidol level due to carbamazepine: A complicating medication for schizophrenia. J Clin Psychopharmacol, 10: 54-57.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. Arch Gen Psychiatry, 45(9): 789-796.
- Kane JM, Kinon B, Perovich R ve ark. (1992) Alternative treatments for nonresponding patients. Schizophr Bull, 6(2): 108.
- Kinon BJ, Kane JM, Johns C ve ark. (1993) Treatment of neuroleptic resistant schizophrenic relaps. Psychopharmacol Bull, 29: 309-314.
- Kolakowska T, William O, Arden M ve ark. (1985) Schizophrenia with good or poor outcome: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. Br J Psychiatry, 146: 229-239.
- Lieberman JA, Jody D, Geisler ve ark. (1989) Treatment outcome of first episode schizophrenia. Psychopharmacol Bull, 25: 92-96.
- Lieberman JA, Alvir JM, Woerner M ve ark. (1992) Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. Schizophr Bull, 18: 351-372.
- Lieberman JA, Jody D, Geisler S ve ark. (1993) Time course and biological predictors of treatment response in first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 50: 369-376.
- Marder SR, Meibach RC (1994) Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry, 151: 825-835.

McGlashan TH (1988) A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14(4): 515-542.

Meltzer HY (1990) Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 16(4): 563-565.

Meltzer HY (1992) Treatment of the neuroleptic non-responsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull*, 18: 515-542.

Meltzer HY (1994) An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry*, 55: 47-52.

Meltzer HY (1995) Atypical antipsychotic drug therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia*. SR Hirsch, DR Weinberger (Ed), Blacwell Science Ltd, Cambridge University Press, s.469-484.

Ota F, Maeshiro H, Ishido H ve ark. (1987) Treatment resistant chronic psychopathology and CT scan in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 75: 415-427.

Perry PJ, Bruce A, Barry IL (1997) Antipsychotics. *Psychotropic Drug Handbook*. PJ Perry, A Bruce A, IL Barry (Ed), Washington, American Psychiatric Press Inc., s.1-130.

Pickar D, Owen RR, Litman RE ve ark. (1992) Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia: Crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry*, 49(5): 345-353.

Prien RF, Cole JO (1968) High dose chlorpromazine therapy in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 18(4): 482-495.

Schulz SC, Buckley PF (1995) Treatment-resistant Schizophrenia. *Schizophrenia*. SR Hirsch, DR Weinberger (Ed), Blacwell Science Ltd, Cambridge University Press, s.469-484.

Siver H, Nasser A (1992) Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenic: A add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 31: 698-704.

Small JG, Kellans JJ, Milstein V ve ark. (1975) A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 132: 1315-1317.

Thompson C (1994) The use of high dose antipsychotic medication. *Br J Psychiatry*, 42: 124-128.

Wilson WH (1993) Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: A double blind, placebo controlled, parallel desing clinical trial. *Psychopharmacology*, 111: 359-366.

Wolkowitz OM, Breier A, Doran A ve ark. (1988) Alprazolam augmentation of antipsychotic effects of fluphenazine in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 664-671.

Wolkowitz OM, Pickar D (1991) Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: A review and re-appraisal. *Am J Psychiatry*, 48: 714-726.

Zimbhoff DL, Kane JM, Tamminga CA ve ark. (1997) Controlled, doseresponse study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154: 782-791.