

Şizofrenide Kombinasyon Tedavileri

Vesile Altınyazar¹, Nevzat Yüksel²

ÖZET:

Şizofrenide kombinasyon tedavileri

Pek çok tedavi klavuzu şizofrenide monoterapiyi önermesine karşın, klinik pratikte birden fazla antipsikotik kullanımı, özellikle tedaviye dirençli şizofrenide sık karşılaşılan bir durumdur. Literatürde, tedaviye dirençli şizofrenide antipsikotik ilaçların kombine kullanımını destekleyen çok az kanıt rastlanmaktadır. Kombinasyon düşünülmeden önce, herhangi bir monoterapi maksimum tolere edilebilen doza kadar yükseltilmeli ve klozapin dahil en az üç farklı etkinlikte/tolerabilitede olan antipsikotik ilacın monoterapişi denenmelidir. Bu yazının amacı, antipsikotikler ve diğer ajanların kombinasyonunu mevcut literatür temelinde gözden geçirmek, bu girişimleri destekleyen temelleri ve riskleri tartışmak ve bunların klinik pratikteki uygunluklarına değinmektir. Tedaviye dirençli şizofrenide kombinasyon seçeneklerine güvenilir kanıtlar sağlamak için daha fazla çift kör rastgele hasta seçimli kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Antipsikotikler, kombinasyon, polifarmasi, şizofreni, tedaviye direnç

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(4):368-80

ABSTRACT:

Combination treatments in schizophrenia

Use of multiple antipsychotic agents in patients with schizophrenia, especially in treatment resistant schizophrenia, is common practice in psychiatry, although most schizophrenia guidelines recommend monotherapy. There is limited evidence to support the combination of multiple antipsychotics in treatment resistant schizophrenia. Any monotherapy should be given at the maximum tolerated dose and at least three antipsychotics with different actions, including clozapine, should be given before a combination is considered. The objectives of this paper are to review the current literature regarding combination of antipsychotics and other agents, as well as to discuss the literature supporting antipsychotic polypharmacy, its risks and its relevance for clinical practice. More randomized controlled trials and head-to-head- comparison trials are necessary to provide substantial evidence and to suggest combination strategies for treatment-resistant schizophrenia.

Key words: Antipsychotics, combination, polypharmacy, schizophrenia, treatment resistance

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(4):368-80

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Aydın-Türkiye
²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Vesile Altınyazar, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Aydın-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: valtynyazar@adu.edu.tr

Gönderme tarihi / Date of submission: 22 Aralık 2010 / December 22, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 01 Temmuz 2011 / July 01, 2011

Bağıntı beyanı:

V.A., N.Y.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

V.A., N.Y.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

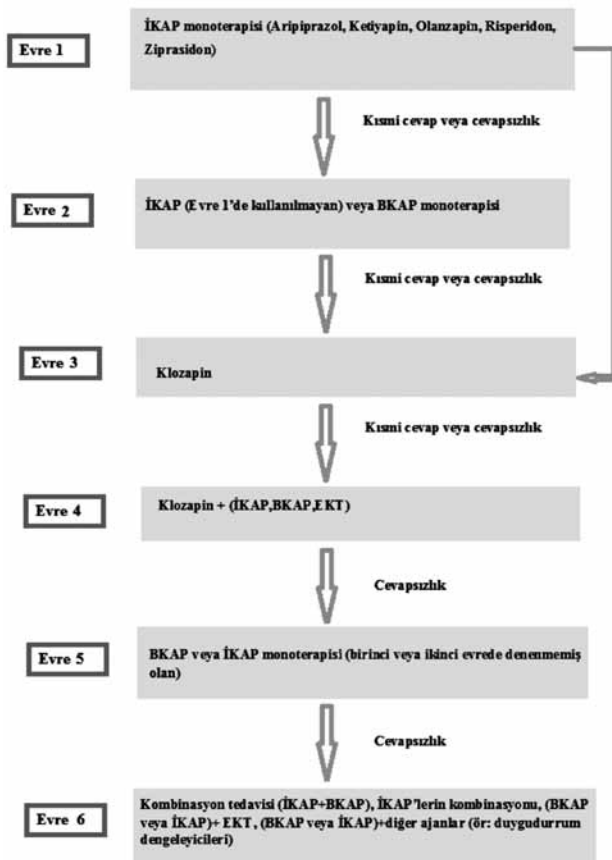
GİRİŞ

Pek çok tedavi klavuzu şizofreni tedavisinde antipsikotik (AP) monoterapisini önermesine rağmen, Weinbrenner ve ark. toplum tabanlı kesitsel bir incelemede şizofreni hastalarının %42.5'inin, yataklı kurumlarda ise %50'sinin iki ve daha fazla antipsikotik kullandıklarını, %70'inin ise antipsikotik ve diğer psikotropikleri eş zamanlı kullandıklarını saptamıştır (1). Tedaviye dirençli şizofreni hastalarının %90'ının iki antipsikotikten daha fazla ilaç aldıkları gözlenmektedir (2). Ülkemizde üçüncü basamak yataklı ruh sağlığı hastanelerinde yapılan çalışmalarda, birden fazla antipsikotik kullanımının %38.2-64.7 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir (3-5).

Polifarmasi şizofreni tedavi klavuzlarında onaylanma-

maktadır (6,7). Texas Tedavi Algoritması projesinde (Texas Medication Algorithm Project/TMAP) ise kombinasyon tedavisi, Şekil 1'de özetlendiği gibi klozapin dahil 3 monoterapiden sonra önerilmektedir (8). Türkiye Psikiyatri Derneği'nin (TPD) 'Şizofreni Tedavi Klavuzu'nda ise monoterapinin önemi vurgulanmakla birlikte polifarmasi konusunda Texas Tedavi Algoritmasına daha yakın bir tutum üzerinde durulduğu görülmektedir (9).

Monoterapinin öncelikle önerilmesinde en önemli bilimsel gerekçeler; eklenen yan etkiler (10), atipikliğinin kaybolma olasılığı, farmakokinetik etkileşimler, yüksek tedavi maliyeti (11), klozapin monoterapisinin tedaviye dirençli durumlarda kanıtlanmış etkinliğidir (12). Klozapin'in, özkıyımı önleyici etkisinin sıra ilaca bağlı mortalite oranı da diğer AP'lerden daha düşüktür



Şekil 1: Texas Şizofreni Antipsikotik Tedavi Algoritması (The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update)(8). (İKAP; ikinci kuşak antipsikotik, BKAP; birinci kuşak antipsikotik, EKT;elektrokonvülsif tedavi).

(13). Şizofreni hastalarının 1/3-1/5'inin tedaviye dirençli oldukları düşünülmektedir (14,15). Yeni bir ayaktan hasta çalışması klozapin kullanımının %8'den daha az olduğunu göstermiştir (16). Bununla birlikte aynı çalışmada, klozapin'in dirençli olgularda iyileştirici etkinliği %30-50 olarak bildirilmektedir (16). Hastaların 1/3-2/3'ü klozapin monoterapisine dirençlidir (17). Yetersiz yanıt veya tolere edilemeyen yan etkiler klinisyenleri kombinasyonlara yönlendirmektedir. Klinik pratikte klozapin'e diğer AP'lerin eklenmesi ise %60 kadardır (18).

Bununla birlikte klozapin'e yeterli cevap vermeyen hastalarda seçilecek AP kombinasyon yöntemleri ise hala açıklık kazanmamıştır. Bu konuda çok az rastgele hasta seçimli kontrollü çalışma (RKÇ) bulunmaktadır. Barbuti ve ark. (19) tarafından klozapin kombinasyon seçeneklerini içeren 14 rastgele hasta seçimli açık çalışmanın değerlendirilmesi kombinasyon lehine anlamlı bulunurken (standardize ortalama fark/standardized mean difference

[SMD]=-0.80 ve %95 güven aralığı/95% confidence interval [CI]=-1.14 ila -0.46), RKÇ'lerde ise anlamlılık düzeyi oldukça düşük bulunmuştur. İkinci kuşak AP kombinasyonlarını inceleyen ve Çin kaynaklı çalışmaların da dahil edildiği, 22 RKÇ ile yapılan bir başka meta-analizde, polifarmasinin genel etkinlik ve tüm sebeplere bağlı tedaviyi bırakma konusunda daha üstün olduğu saptanmıştır (20). Polifarmasi, akut ataktaki hastalarda ve iki AP aynı anda başlandığında (Çin kaynaklı bazı çalışmalarda) daha etkili bulunmuştur. Bununla birlikte iki AP'in aynı anda başlaması tedaviye refrakterliğin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır ve klozapinin ilk sıra tedavide yer aldığı bazı ülkelerden (Çin gibi) gelen çalışmaların meta-analize dahil edilmesi çalışmanın pozitif sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, polifarmaside kullanılan ortalama klorpromazin eşdeğer dozları monoterapiden yaklaşık olarak üçte bir oranında daha fazladır. Ancak kombinasyonda gözlenen etkinlik artışının daha yüksek dozlara atfedilemeyeceği çalışmada savunulmuştur. Hangi kombinasyonun daha etkili olduğu ise bu çalışmada saptanamamıştır (20). Taylor ve ark. (21) tarafından yapılan tedaviye dirençli şizofrenide (TDS) klozapin'e ikinci kuşak antipsikotik (İKAP) kombinasyonunu araştıran RKÇ'lerin bir meta-analizinde (10 çalışma, N=522), AP kombinasyonu plasebodan üstün bulunmuş ve 16 haftadan uzun çalışmalarda klozapin ile AP kombinasyonunun marjinal terapötik faydayı sağladığı saptanmıştır.

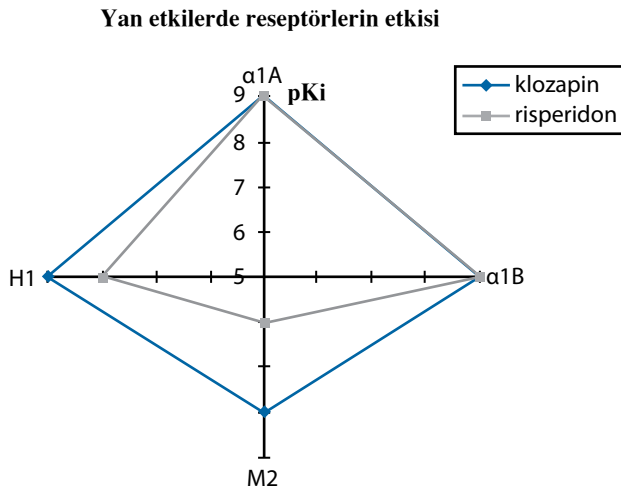
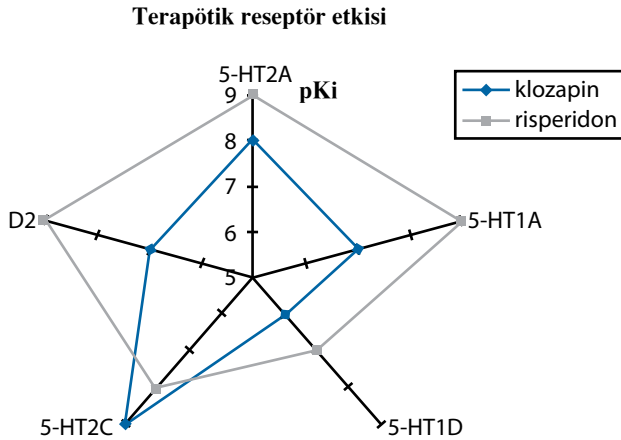
Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında AP kombinasyon yöntemlerinde aşağıda sayılan amaçlar güdülebilir (22-26).

- D2/3 reseptör blokajını arttırmak
- Çoklu reseptör antagonizması sağlamak
- Belirli reseptörlerde agonistik etki sağlamak
- Farmakokinetik etkileşimlerden faydalanmak
- Yan etkileri azaltmak
- Bir AP'den diğerine geçiş sırasında
- Bazı dirençli semptomların kontrolünü sağlamak

Klozapin Güçlendirme Stratejileri

Klozapin ve Sülprid / Amisülpirid Kombinasyonu:

Klozapine antidopaminerjik AP eklemenin açık nörobiyolojik dayanağı vardır. Sülpridin etkinliği ilk kez 1997'de küçük bir RKÇ ile kanıtlanmıştır (26). Klozapin, D2/3 reseptörlerin sadece %30-50'sini bloke eder. Bu kombinasyonlarda amaç D2/3 reseptör blokajını arttırmaktır.



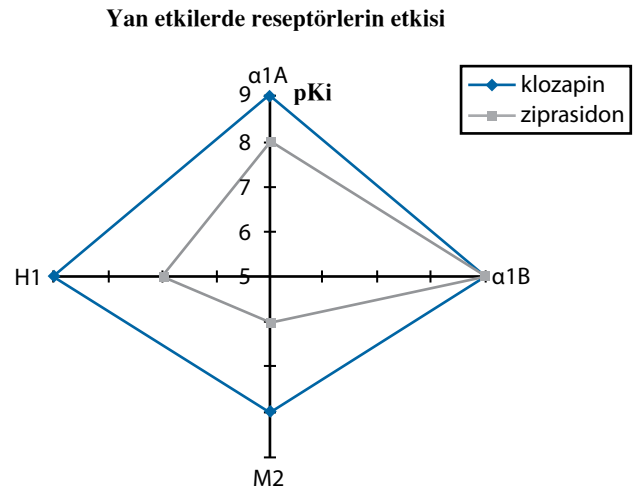
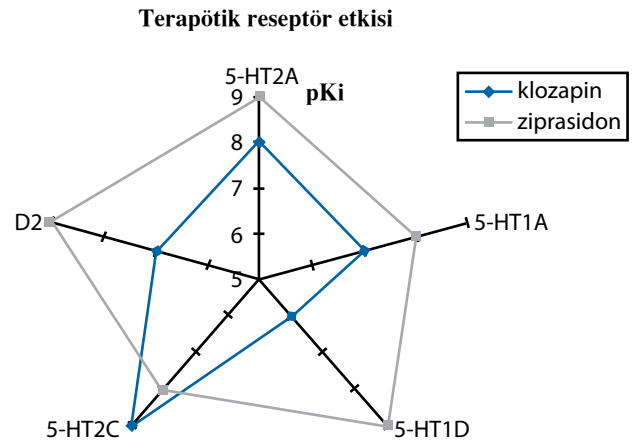
Şekil 2: Klozapin ve risperidonun reseptörlere bağlanma özellikleri. Lewis ve ark (2005), Cutler ve ark.(2008), Gray ve Roth (2007)'den adapte edilmiştir (35,139,140).

Çalışmada kombinasyon çok az yan etkiyle iyi tolere edilmekle birlikte, bir hastada geç diskinezi geliştiği bildirilmiştir. Cochrane veri tabanı için Wang ve ark. (27) tarafından oldukça yeni yapılan bir gözden geçirme çalışmasında tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin monoterapisi ve klozapin sülprid kombinasyonunu araştıran 3 kısa ve bir uzun RKÇ (toplam N=221) değerlendirilmiştir. Sonuçlar sülprid eklenmesinin klozapinin tek başına kullanımından daha etkili olduğunu göstermekle birlikte, kombinasyon grubunda daha fazla hareket bozukluğu, serum prolaktin düzeyinde artma, daha az hipersalivasyon olasılığı ve daha az kilo alımı saptanmıştır. Klinik pratikte ise amilsülpridi içeren kombinasyonlara oldukça sık rastlanmakla birlikte (28), amilsülprid ile yapılan RKÇ'lar oldukça kısıtlıdır. Vaka serileri, açık çalışmalar, küçük bir

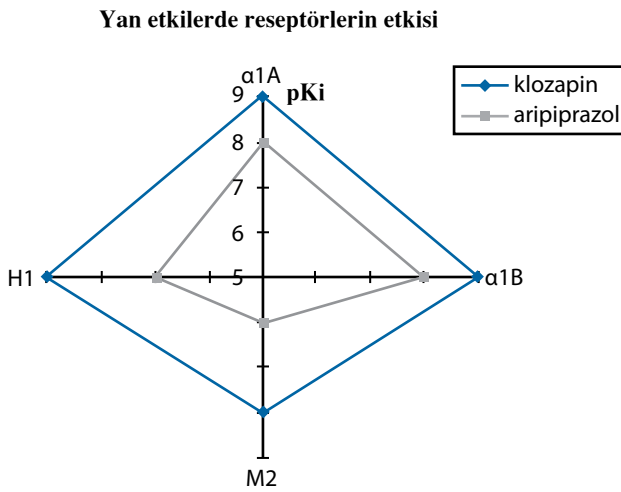
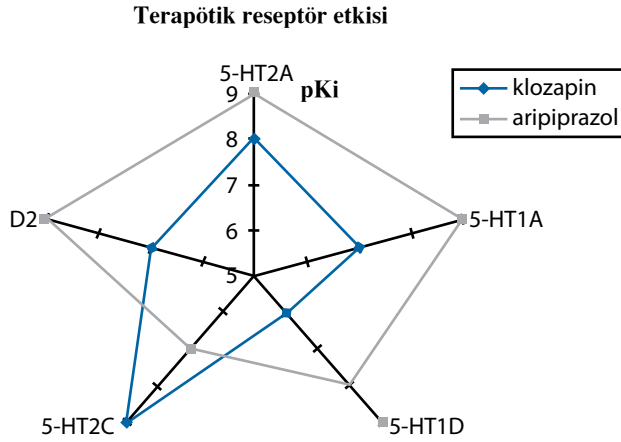
RKÇ (29) ve klozapin-ketiapin kombinasyonuna karşı klozapin-amilsülprid kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışma etkinliğini düşündürmektedir (30).

Klozapin ve Risperidon Kombinasyonu: Klozapin ve diğer AP kombinasyonlarını araştıran çalışmalar içinde en çok risperidon kombinasyonu araştırılmıştır. Amaç D2 reseptör blokajını arttırmaktır (Şekil 2). İki çalışma plasebodan üstün bulurken diğerleri bunu saptamamıştır (31-34).

Klozapin ve Ziprasidon Kombinasyonu: Amaç belirli reseptörlerde agonistik etki sağlamanın yanı sıra (5HT1A ve D1 reseptörlerine yüksek afinite) ziprasidonun serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu etkinliğinden faydalanmaktır (Şekil 3). Dirençli hastaların bir kısmında yan etkilerin azaltılması, anti-depressif aktivite ve



Şekil 3: Klozapin ve ziprasidonun reseptörlere bağlanma özellikleri. Lewis ve ark (2005), Cutler ve ark.(2008), Gray ve Roth (2007)'den adapte edilmiştir (35,139,140).

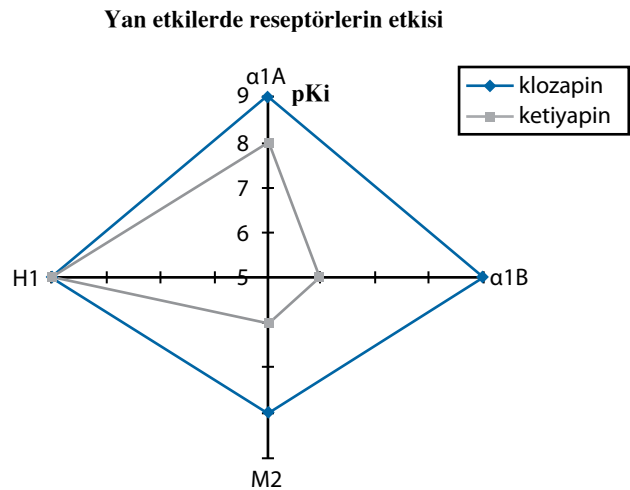
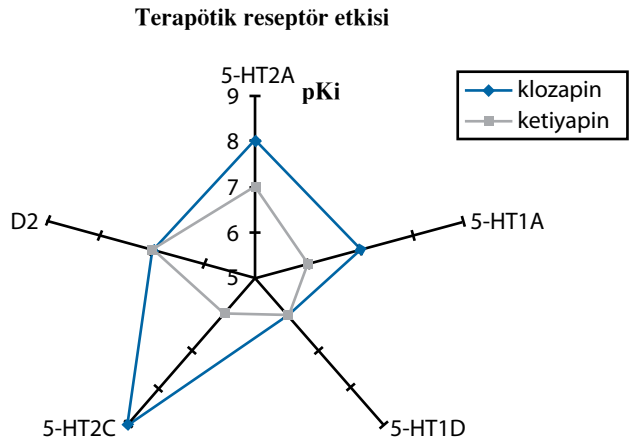


Şekil 4: Klozapin ve aripiprazolün reseptörlere bağlanma özellikleri. Lewis ve ark (2005), Cutler ve ark.(2008), Gray ve Roth (2007)'den adapte edilmiştir (35,139,140).

non-sedatif profil ile hastalarda dikkat ve diğer bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etki elde edilebileceği düşünülmüştür. Ziprasidon'un klozapin ile kombinasyonunu vaka bildirimlerinde ve açık çalışmalarda etkili bulan çalışmalar olduğu gibi (36-37) etkinliğini saptamayan açık çalışmalar da mevcuttur (38). Oldukça yeni çift kör bir RKÇ'da ziprasidon'un klozapin ile kombinasyonunun PANSS total skoru ve alt skorlarında, metabolik parametrelerde anlamlı iyileşme gösterdiği saptanmıştır (39).

Klozapin ve Aripiprazol Kombinasyonu: Parsiyal bir dopamin agonisti olan aripiprazolün klozapine eklenmesi ile negatif semptomlarda iyileşme çeşitli vaka bildirimleri, açık bir çalışma ve bir RKÇ ile gösterilmiştir (40-42). Ayrıca aripiprazol, klozapin'e bağlı gelişen metabolik parametrelerde ve klozapin'e bağlı gelişen sekonder obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) düzelmeye neden olmuştur (40-41). Şekil 4'de klozapin ve aripiprazolün reseptör bağlanma özellikleri gösterilmektedir.

Klozapin ve Ketiypin Kombinasyonu: Klozapine kısmi yanıt veren hastalarda ketiypin eklenmesi, klozapin tedavisine kıyasla psikopatolojide azalma göstermekle birlikte, iyileşme klozapin-amilsülprid tedavisinden daha düşük bulunmuştur (30). Diaz ve Hogan (43) klozapine ketiypin eklenmesi sonucu agronilositoz tanımlamıştır. 68 hastalık geriye dönük bir vaka serisinde; klozapin dozunda %25 azalma, kilo kaybı, klozapin tedavisine bağlı diyabet gelişmiş hastaların durumunda iyileşme bildirilmiştir ve en sık yan etki olarak da sedasyon saptanmıştır (44). Şekil 5'de klozapin ve ketiypinin reseptör bağlanma özellikleri gösterilmektedir.



Şekil 5: Klozapin ve ketiypinin reseptörlere bağlanma özellikleri. Lewis ve ark (2005), Cutler ve ark.(2008), Gray ve Roth (2007)'den adapte edilmiştir (35,139,140).

Tablo 1: İkinci kuşak antipsikotiklerin yarı ömürleri, biyo-yararlanımları, metabolize edildikleri CYP450 enzimleri ve QTc intervali üzerine etkileri.

İlaç ve aktif metaboliti	Yarı ömür (saat)	Oral biyo-yararlanım (%)	CYP 450 substrat	QTc msn
Amisulprid	12	33-45	-	
Aripiprazol	58-79	87	3A4, 2D6	
Dehidroaripiprazol	94			
Klozapin	8.1-13.7	50-60	1A2, 3A4, 2C19, (2D6)*	22.9
Demetilklozapin	5.5-35			
Olanzapin	27-39	80	1A2, (2D6)	6.8
Paliperidon (9-OH-risperidon)	23	28	-	
Ketiypin	5.8-6.8	9	3A4, (2D6)	14.5
Risperidon	2.8±0.5	66	2D6, 3A4 (3A4)	11.6
9-OH-risperidon	20.5±2.9			
Sertindol	73-93	74	2D6, 3A4	24
Norsertindol	242±222			
Ziprasidon	3-10	59	3A4, 2C19	20.3
Zotepin	15-24	10	1A2, 3A4, 2D6	
Norzotepin	19			

*Parantez içerisindeki suptip ile daha az olarak metabolize edilmemektedir.

Klozapin ve Tipik Antipsikotik Kombinasyonu:

Klozapine cevap vermeyen hastalarda klozapin + klorpromazin kombinasyonunun araştırıldığı bir RKC'da, kombinasyon klorpromazin monoterapisine üstün bulunurken, klozapin monoterapisine üstün terapötik faydaları tanımlanmamıştır (45). Mowerman and Siris (46) klozapin tedavisine loxapin (25-200 mg/g) eklediği vaka serisi tanımlamıştır; vakalardan 2'si oldukça fayda görmüş diğer 5'i dik-kate değer iyileşme göstermiştir. Friedman ve ark. (47) klozapin tedavisine pimozid (2-8 mg/g) eklendiği zaman klinik fayda gören 7 hasta tanımlamıştır. Ülkemizden Alkan-Akdağ ve ark. (48) sadece klozapin+pimozid kombinasyonundan fayda gören ve diğer AP monoterapi ve kombinasyonlarından fayda görmeyen bir hasta tanımlamışlardır.

Klozapin Dışında Diğer Antipsikotik Kombinasyonları

Klozapin'i yan etkiler nedeniyle kullanamayan (agranülositöz, lökopeni, myokardit, kardiyomyopati, paralitik ileus vs.), doz titrasyonunun yapılamadığı durumlarda veya klozapin ve klozapin kombinasyonlarına cevap vermeyen hastalarda izlenmesi gereken yol açık değildir. Klozapin dışında İKAP kombinasyonlarıyla yapılmış RKC'lar mevcut değildir, sadece vaka bildirimleri, vaka serileri ve açık çalışmalar mevcuttur. Yeterli kanıtların son derece az olmasına rağmen 1999 yılından sonra İKAP + İKAP kombinasyonlarının 21 kat arttığı saptanmıştır (49).

Risperidon ve Olanzapin Kombinasyonu: Açık bir

çalışmada iyileşme anlamlı bulunmuş, fakat 6 vakada vücut ağırlığı, prolaktin ve kolesterol düzeylerinde anlamlı artış tanımlanmıştır (50). Diğer bazı vaka bildirimlerinde minor iyileşme (51) ve priapizm (52) tanımlanmıştır. Bork ve ark. (53) olanzapin ile risperidon kombinasyonunun, risperidon plasma düzeyinde değişime neden olmadığını, fakat kombine ilaç alanlarda CYP2D6 yavaşlığı düşünülüyorsa risperidon kan düzeyi kontrolü gerekebileceğini bildirmişlerdir.

Risperidon ve Haloperidol Kombinasyonu: Risperidon monoterapisinden daha etkili bulunmamıştır (54).

Risperidon ve Ketiyapin Kombinasyonu: Açık bir RKC'da farmakokinetik etkileşim görülmemekle birlikte somnolans, insomnia, ağız kuruluğunda artış saptanmış, bununla birlikte hastaların klinik olarak stabil kaldıkları gözlenmiştir (55). Geç distoni nedeniyle risperidon'dan ketiyapin'e geçilmiş olan bir vaka bildiriminde, pozitif bulgular artınca düşük doz risperidon yeniden eklenmiş ve risperidon ve ketiyapin'in kombinasyonu sürdürülmüştür (56). Başka bir vaka bildiriminde kombinasyon etkili bulunmuş fakat cinsel yan etkiler saptanmış (57), bir diğerinde de asemptomatik QTc uzaması bildirilmiştir (58). Risperidon'a cevap vermeyen 6 hastanın 3'ünde ketiyapin eklenmesinin etkinliği önemli ölçüde arttırdığı, fakat diğer 3'ünde minimal iyileşme sağladığı bildirilmiştir (59). Yoğun agresyon bulunan bir vakada, 12 mg risperidon ile kontrol edilemeyen agresyon için ketiyapin 500 mg kombinasyonu etkili bulunmuştur (60).

Risperidon ve Aripiprazol Kombinasyonu: Aripiprazol eklenmesi ile psikotik semptomlarda kötüleşme bil-

dirilmiştir (61).

Risperidon ve Amisulprid Kombinasyonu: 15 hastalık retrospektif bir vaka serisinde, risperidon monoterapisinden fayda görmeyen 4 hastada amisülprid ile belirtilerde kötüleşme tanımlanmış fakat geri kalan 11 hastada klinik fayda saptandığı bildirilmiştir (62).

Olanzapin ve Ketiypapin Kombinasyonu: Olanzapin tedavisine risperidon eklenmesinden fayda görmeyen 6 hastanın ketiypapin eklenmesinden fayda gördüğü bildirilmiştir (59). Olanzapin tedavisine ketiypapin eklenmesi sonrası epileptik nöbet başlayan ve ketiypapin kesildikten sonra kaybolan bir vaka (63), pozitif ve negatif semptomlarda kısmi iyileşmeyle birlikte ısrarlı işitsel halusinasyonların devam ettiği bir diğer vaka bildirilmiştir (64).

Olanzapin ve Aripiprazol Kombinasyonu: Bir vaka bildiriminde, PANSS pozitif, negatif ve genel psikopatolojide iyileşme tanımlanmış (65), fakat diğer bildirimlerde halusinasyon ve paranoyada kötüleşme mevcuttur (61,66).

Olanzapin ve Klozapin Kombinasyonu: 2 vaka bildiriminde mevcuttur. Olanzapinin 15 mg/g dozuna klozapin eklenmesiyle BPRS'de anlamlı düşme olmasına rağmen hipersalivasyon gözlemlendiği (67), diğer vaka bildiriminde ise anlamlı iyileşme saptandığı belirtilmiştir (68).

Olanzapin ve Amisulprid Kombinasyonu: Olanzapin + sülpirid kombinasyonunu olanzapin+plasebo ile karşılaştıran bir RKC'da, kombinasyon iyi tolere edilmekte ve EPS artışına neden olmamakla birlikte pozitif ve negatif semptomlarda ve anksiyete düzeyinde azalma yapmamış, depresyonda azalma saptanmıştır (69). Kombinasyondan fayda bildiren vaka sunumları da mevcuttur (70,71). Lerner ve ark. (62) tarafından yapılan bir vaka serisinde, monoterapiye dirençli 15 hastadan 5 hastaya olanzapin'e ek olarak amisülprid kullanılmış ve etkinlik ve tolerabilite iyi bulunmuştur. Bir vaka serisinde, her iki monoterapiye de cevap vermeyip kombinasyona cevap veren 7 hasta tanımlanmıştır (72). Bir vakada, kombinasyondan fayda görmekle birlikte multisistem myotonik myopati tanımlanmıştır (71).

Ketiypapin ve Ziprasidon Kombinasyonu: QTc'de tehlikeli artış ve kardiyak aritmi tanımlanmıştır (73). Ayrıca her iki ilacın da CYP3A4 ile metabolize olması farmakokinetik etkileşim potansiyeli nedeniyle tehlikeli bulunmuş, olmakla birlikte ziprasidon'un CYP450 tarafından metabolizmasının oldukça sınırlı olduğu da ileri sürülmektedir (74).

Ketiypapin ve Aripiprazol Kombinasyonu: Psikotik bulgular, irritasyon ve grandiyözitede kötüleşme bildirilmiştir (61,74).

Ketiypapin ve Amisulprid Kombinasyonu: Pozitif, negatif bulgularda ve genel psikopatolojide faydalı bulunmuş, fakat kilo alımı ve asemptomatik prolaktin artışı saptanmıştır (75). Bir vaka bildiriminde amisülprid'e ketiypapin eklenmesi ile ektopik atımlar (trigemini) tanımlanmıştır (76).

Sertindol ve Ketiypapin Kombinasyonu: Klozapin'den sertindol'e geçilen bir hastada düzelmeyen insomnia için ketiypapin 300 mg/g eklenmiş, yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (QTc<450 ms) (77).

Ziprasidon ve Aripiprazol Kombinasyonu: Bulgularda kötüleşme bildirilmiştir (61). Kronik dopamin reseptör blokajı nedeniyle sayı ve duyarlılığı artmış dopamin reseptörlerinin bulunduğu hastalarda aripiprazol'un kombinasyon tedavisine eklenmesi psikotik bulgularda kötüleşme olasılığını arttırdığı düşünülmektedir (22).

Ziprasidon ve Amisulprid Kombinasyonu: Pozitif ve negatif semptomlarda azalma bildirilmiştir (62).

EKT ve İkinci Kuşak AP Kombinasyonu

Şizofrenide EKT, etkisinin kısa sürmesi ve geçiciliğinin yanı sıra kognitif yan etkiler nedeniyle genellikle eleştirilmiştir ve tedavi kılavuzlarında 4. sırada yer almaktadır (8,78). Bununla birlikte, Cochrane veri tabanı için son zamanlarda yapılan yeni bir meta-analiz, EKT ve AP kombinasyonunun, AP monoterapisinden daha üstün olduğunu, hızlı ve global semptom azalması sağladığını saptamıştır (79). Ayrıca hastaların hiç birinde sürdürüm EKT'si uygulanmamasına rağmen, EKT+ AP kombinasyonu relapsı önlemede de daha etkin bulunmuştur (80). Ravanić ve ark. (81) açık prospektif bir çalışmada, çeşitli AP + EKT kombinasyonlarını tedaviye dirençli şizofreni hastalarında non-dominant hemisfere haftada 1 kez ve 6 seans yapılan unilateral EKT ile araştırmışlardır. Çalışmaya alınan 70 hastanın 38'inde tedavi başarısızlığı saptanmış ve 6 tanesi yan etki nedeniyle çalışmadan çıkarılmış olmakla birlikte, tedavi başarısına ulaşılan hastalarda en etkili kombinasyon olanzapin+EKT bulunurken risperidon+EKT ve sülpriid+ EKT daha az etkili bulunmuştur (81).

AP ve Antidepresanların Kombinasyonları

SSRI'ların negatif bulgularda düzelmeye üzerine etkileri ile ilgili bulgular halen çelişkili olmakla birlikte en uyumlu bulgular paroksetin ile saptanmıştır (25). Klozapin gibi AP'lere bağlı gelişen sekonder OKB'de SSRI'ların etkin-

liği ile ilgili bulgular çelişkilidir (25,82). Mirtazapin'in psikotik bulguları iyileştirme potansiyeli ile ilgili bulgular uyumsuzdur (83,84). İmipramin, reboksetin, mianserin, trazadon, venlafaksin ve duloksetinin şizofrenide affektif ve negatif semptomlarda azalmaya yol açtığı ileri sürülmektedir (85,86). Sigara bırakma tedavisi amacıyla kullanılan dopaminerjik ve noradrenalin geri alım inhibitörü bupropionun şizofrenide eksiklik sendromunu iyileştirebildiği saptanmıştır (87). Cochrane veri tabanı, şizofrenide antidepresan kullanımı sırasında pozitif semptomların alevlenmesi konusunda uyarıda bulunmuştur (88).

AP ve Duygudurum Dengeleyicileri (Lityum/Antikonvulzanlar) ile yapılan Kombinasyonlar

Valproik asidin, agresif davranışlar ve tardiv diskinezide faydalı etkisi saptanmakla birlikte mental durum üzerine plasebodan üstün bulunmamıştır (89,90). Bununla birlikte çok ciddi şizofrenide ikinci kuşak AP tedavisine valproik asidin eklenmesinin faydalı olduğunu bildiren yayınlar gelmeye devam etmektedir (91). Karbamazepin ile, artmış global etkinlik ve daha az motor aktivite bildirilmiş olmasına rağmen günlük pratikte önerilmemektedir (92). Lamotrijin ve çeşitli İKAP'lerle yapılan kombinasyon tedavilerini araştıran çalışmalarda etkinlik artışı belirlenen çalışmaların yanı sıra saptanmayanlar da mevcuttur (9,93). Lamotrijin'in İKAP'ler içinde özellikle klozapin tedavisine eklenmesi ile etkinlik artışı belirtilmiş, affektif stabilite ve PANSS pozitif ve negatif değerlerinde plaseboya göre üstün bulunmuştur (94). Topiramet, kilo verme ve pro-glutamaterjik amaçlarla plaseboyla karşılaştırılmıştır fakat kognitif yan etkileri kullanımını sınırlandırabilecek düzeyde bulunmuştur (95). Pregabalin ile yapılan çalışmalar umut verici olmakla birlikte, klinik pratiğe aktarılması için yeterli kanıt henüz yoktur (96).

Lityumun şizofrenide kullanımını araştıran şimdiye kadar 611 hastayı içeren 20 çalışma yapılmıştır ve 11 çalışma AP'lere lityum eklenmesinin yeterli cevap alınmasında genel olarak artış gösterdiğini saptamıştır (97). Bununla birlikte Cochrane veri tabanı için yapılan gözden geçirme çalışmaları lityum lehine bulguları uyumsuz bulmuştur ve lityum'un pozitif etkisinin başlıca affektif semptomları bulunan hastalarda gözlemlendiğini belirtmiştir (98,99). Şizofrenide duygudurum dengeleyicilerin kullanımının faydalı mı yoksa boş bir uğraş mı olduğu henüz açık değildir (99).

Bilişsel Semptomlar

Kolinerjik sistem kognitif fonksiyonlarda kritik öneme sahiptir. Kolinerjik M1 reseptör agonistlerini inceleyen çeşitli çalışmalar muskarinik M1 reseptörü tarafından modüle edilen öğrenme ve hafızada iyileşme olduğunu düşündürmektedir (100). Donepezil gibi kolinesteraz inhibitörleri ise açık çalışmalarda kognisyon üzerine pozitif etkilere sahipken (101), son zamanlarda yapılan RKÇ'lerde 24 hafta süresinde kognitif testlerde plasebodan üstünlükleri gösterilememiştir (102). Benzer şekilde galantamin de şizofrenide kognitif defisitlerde etkisiz bulunmuştur ve bazı testlerde plasebodan kötüdür (103). Şizofrenide kolinesteraz inhibitörleriyle terapötik etkinin artırılmasını sistematik olarak inceleyen gözden geçirme çalışmaları kısa süreli ve uzun süreli hafızada, dikkat ve motor görevlerinde minor iyileşmeler göstermekle birlikte klinik pratiğe yansiyacak açık kanıtları sağlayamamışlardır.

Glutamaterjik nöral iletim şizofrenide çeşitli terapötik etki artırma alanları sunmaktadır. Öncelikle NMDA reseptörleri tam (glisin, D-serin ve glisin taşıyıcı inhibitörü (sarcosin) veya kısmi (D-sikloserin) agonistler ile aktive edilebilir (104). D-sikloserin ile terapötik etki artırmanın negatif semptomlarda iyileşme oluşturduğu fakat kognitif defisitlerde oluşturmadığı bildirilmiştir (105). Memantin ile yapılan açık bir çalışma ve bir RKÇ, pozitif, negatif ve kognitif semptomlar üzerinde iyileşme gösterememiştir (106). Ampakinaz, AMPA reseptörlerinin pozitif modülatörüdür ve yeni bir RKÇ, ampakin CX516'nın klozapin, olanzapin veya risperidon'a eklenmesinin antipsikotik etki veya bilişsel iyileşme göstermediğini saptamıştır (107).

Modifiye dopamin hipotezine göre şizofrenide kortikal dopaminerjik uyarıda azalma olduğu varsayılmaktadır ve bu hipotez çeşitli dopamin agonistlerinin kognisyonu iyileştirmek amacıyla kullanılmasına neden olmuştur (108). Presinaptik D2-3 otoreseptörlerinin bir agonisti olan pramipeksol, mixt D1/D2 agonisti pergolid (109), D1 agonisti dihidreksidin (110) ile yapılan çalışmalar örnek sayılabilir. Bu çalışmalarla ilgili uyumsuz sonuçlar bu stimülasyonların bireyselleştirilebileceğini veya dopamin sistemindeki ve şizofreni için risk oluşturan değişkenlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (111).

Modafinil ile çeşitli terapötik etki artırma çalışmaları yapılmıştır, yeni bir gözden geçirme çalışması, kısa-süreli hafıza, dikkat ve mental set değiştirmede iyileşmeler sağladığını saptamıştır (112). Bilginin kesinleşmesi için araş-

tırmalara gerek vardır. Yeni bir RKÇ klozapin'e, negatif ve kognitif bulgulara terapötik etkiyi artırma ve sedasyon için modafinil eklenmesini plasebodan istatistiksel olarak üstün bulmamıştır (113).

Atomoksetin (NE re-uptake inhibitörü) ile kognitif iyileşme saptanmamıştır (114). Ondansetron (5-HT₃ antagonisti) ile bir RKÇ'da pozitif, negatif ve kognitif semptomlarda anlamlı düzelme bildirilmiştir (115). Ritanserin (5HT_{2A/2C} antagonisti) ile negatif semptomlarda iyileşme gözlenmiştir (116).

Östrojen veya testosteron gibi cinsiyet hormonlarının uygulanmasının psikotik semptomlar üzerine iyileştirici etkilerinin olduğu bulunmuştur (117,118) ve 17-beta-estradiolün kadın şizofrenlerde mecazi (metaforik) anlayışı arttırdığı saptanmıştır (119). Bununla birlikte çeşitli RKÇ'lar, S-adenozil-metiyonin (SAM) (120), minosiklin (121), allopurinol (122), sıcak-tamamlayan böbrek yang/warm-supplementing kidney yang (WSKY; Çin kaynaklı geleneksel bitkisel bir karışım, 13 farklı bitkinin ekstresinden oluşturulmuş kapsülleri mevcuttur) (123), propentofilin (124), Gingko biloba ekstresi (125) ve selegilin'in (126) şizofrenide kognitif güçlendirme için etkilerinin olumlu kanıtlarını sunmaktadır.

AP Yan Etkilerini Hafifletme

Bazı kombinasyon stratejileri şizofreni tedavisinde ilaçlara bağlı gelişen yan etkileri hafifletme amacıyla yapılmaktadır. Bunlar arasında AP'lerin metabolik yan etkilerinin yanı sıra lokomotor sistem ile ilişkili yan etkileri de mevcuttur. Akatizi birinci kuşak AP'lerle sık görülen bir yan etkidir, fakat İKAP'lerle de görülmektedir. Akatizinin tedavisinde ilk tercih, daha iyi tolere edilebilen bir AP'e geçişin düşünülmesi, benzodiazepinler veya beta-blokerlerin eklenmesidir. Ayrıca akatizinin mirtazapin eklenmesine cevap verdiği gösterilmiştir (127).

AP'lere bağlı kilo alımının önlenmesi için bir antidepresan olan reboksetin'in AP tedavisine eklenmesinin fayda sağladığı saptanmıştır (128). AP'lere bağlı kilo alımında metformin tek başına etkili bulunurken (129), metformin + orlistat (130) veya metforminin + sibutramin (131) kombinasyonları etkisiz bulunmuştur. Son zamanlarda klozapin'in sabit dozlarına aripiprazol eklenmesinin istatistiksel anlamlı olarak ortalama vücut ağırlığı, bel çevresi, vücut kitle indeksi ve açlık total LDL kolesterolünde istatistiksel anlamlı azalmalara neden olduğu gösterilmiştir

(41). Klozapin+ ziprasidon / ketiyapin kombinasyonlarında da klozapin dozunda anlamlı azalma ve metabolik iyileşme bildirilmiştir (132,133).

Kombinasyon Tedavisi İle İlişkili Riskler

Geniş kapsamlı bir izlem çalışmasında, AP tedavinin şizofrenide somatik hastalıklar, yaş, eğitim ve bilinen sağlık risk faktörleri uyarılmasından sonra bile artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (134). Birden fazla AP kullanımının tek AP alanlara oranla mortalite ve morbiditede artışa neden olduğu saptanmıştır. Kümülatif antipsikotik kullanım süresi ve mortalite arasında ters bir korelasyon mevcuttur ve bu durumda klozapin'in diğer antipsikotiklerden mortalite ve morbidite oranlarının düşük olması nedeniyle üstün bir konumu mevcuttur (13). Ayrıca AP polifarmasisi, monoterapiyle kıyaslandığında tedavi maliyetini arttırmaktadır (135).

Farmakokinetik etkileşimler: Olanzapin ve risperidon CYP2D6 tarafında metabolize edilmektedir ve zayıf metabolize edicilerde yan etkilerde artış riski mevcuttur (53). Ketiyapin ve ziprasidon CYP3A4 tarafından metabolize edilmekte ve birlikte kullanımları plazma seviyelerinde değişikliğe yol açabilmektedir. Aripiprazol hem CYP2D6 ve hem de CYP3A4 tarafından metabolize olmakta ve olanzapin, risperidon, ketiyapin ve ziprasidon ile etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. Amilsülprid başlıca renal sistemden atıldığı için farmakokinetik etkileşim ihtimali düşüktür (24).

Klozapin plazma düzeyi sitokrom P450 enzimlerine etki eden bazı ikinci kuşak AP'lerle artırılabilir. CYP1A2 klozapin ve olanzapin'i metabolize etmekte, CYP2D6 klozapin, olanzapin, risperidon'u metabolize etmekte, CYP3A4 klozapin, ketiyapin ve ziprasidonu metabolize etmektedir. Yavaş metabolize edicilerde ve çoklu ilaç kullananlarda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca bazı antidepresanlar (ör. fluoksetin, paroksetin), makrolid antibiyotikler, flukanazol veya ketakanazol gibi şizofreni hastalarında primer olarak endike olmayan ilaçların eklenmesiyle de klozapin kan düzeyinde artış oluşmaktadır (23).

Farmakodinamik etkileşimler: Sertindol, ketiyapin ve ziprasidon QT intervalini orta derecede uzatmaktadır (136). Bu nedenle, bu ilaçlarla yapılan kombinasyonlarda QTc intervali uzamasına ve aritmi riskine karşı dikkatli olunmalı, başlangıçta haftalık ve ayrıca doz artırımlarında, daha sonra da her 3 ayda bir EKG ile takip edilmelidir. Örneğin ketiyapin'in,

QTc intervalini uzatmadığı bilinen bir AP olan amilsülprid ile kombinasyonunda ventriküler aritmi bildirilmiştir (76).

Klozapin'in karbamazepin ile kombinasyonunda agranülositoz riskinde artış mevcuttur. Klozapin'e trisiklik AD veya benzodiazepin eklenmesi de yan etkilerde artışa neden olmaktadır (25). AP'lere topiramet eklenmesi kognitif yan etkilerde artışa yol açmaktadır ve bu durum topiramet'in kullanımını sınırlayacak düzeylerde olabilir. İkinci + birinci kuşak AP kombinasyonlarında atipikliğin kaybı, EPS ve tardiv distoni riskinde artış mevcuttur (25). Antidopaminerjik özelliği güçlü risperidon ve amilsülprid gibi ilaçların kombinasyonu da EPS riskinde artışa yol açmaktadır (62).

Aripiprazol D2 ve 5-HT1A reseptörlerinin parsiyel agonisti ve 5-HT2A reseptörlerinin antagonistidir. Kronik dopamin reseptör blokajı nedeniyle zaten sayı ve duyarlılığı artmış dopamin reseptörleri bulunan durumlarda aripiprazol'un monoterapisi veya kombinasyon tedavisine eklenmesi psikotik bulgularda kötüleşme olasılığını artırabilir (22).

Kaynaklar:

- Weinbrenner S, Assion HJ, Stargardt T, Busse R, Juckel G, Gericke CA. Drug prescription patterns in schizophrenia outpatients: analysis of data from a German health insurance fund. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42(2): 66-71.
- Williams CL, Johnstone BM, Kesterson JG, Javor KA, Schmetzer AD. Evaluation of antipsychotic and concomitant medication use patterns in patients with schizophrenia. *Med Care* 1999;37 (Lilly Suppl 4):S81-6.
- Albayrak-Özalmete O, Ceylan ME, Özalmete O, Efe Sevim M. Yatan Şizofreni Hastalarında Çoklu Antipsikotik Kullanımı. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010; 47(1): 23-8.
- Ensari H, Ceylan ME, Kılınç E, Kenar J. Türkiye'deki ruh hastalıkları hastanelerindeki psikofarmakolojik tedavilerin kalite yönünden değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2004; 14(2): 68-78.
- Böke O, Sarısoy G, Akbaş S, Aker S, Korkmaz S, Alptekin Aker A, et al. Yatan hastalarda çoklu antipsikotik kullanımı: Geriye donuk bir çalışma *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni- Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2006; 16(3):167-73.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl 2):S1-S56.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. *The World J Biol Psychiatry* 2006; 7(1): 5-40.
- Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11): 1751-62.
- Üçok A, Soygür. Şizofreni Tedavi Klavuzu. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2010.
- Ganesan S, Taylor R, Rabheru K, Forbes I, Dumontet J, Procyshyn RM. Antipsychotic polypharmacy does not increase the risk for side effects. *Schizophr Res* 2008; 98: 323-4.
- Correll CU. Antipsychotic polypharmacy. Part 1: Shotgun approach or targeted cotreatment? *J Clin Psychiatry* 2008; 69(4): 674-5.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical anti psychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4): 600-10.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374(9690): 620-7.
- Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001; 50(11): 898-911.
- Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003;349(18): 1738-49.
- Honer WG, Procyshyn RM, Chen EYH, MacEwan GW, Barr AM. A translational research approach to poor treatment response in patients with schizophrenia: clozapine-antipsychotic polypharmacy. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34(6): 433-42.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158(4): 518-26.

18. Procyshyn RM, Honer WG, Wu TK, Ko RW, McIsaac SA, Young AH, et al. Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(5): 566-73.
19. Barbui C, Signoretti A, Mulè S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009; 35(2): 458-68.
20. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S, Correll CU, et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009; 35(2): 443-57.
21. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic- a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119(6): 419-25.
22. Chan J, Sweeting M. Combination therapy with nonclozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol* 2007 21(6): 657.
23. Pandurangi AK, Dalkılıç A. Polypharmacy with Second-Generation Antipsychotics: A Review of Evidence. *J Psychiatr Pract* 2008; 14(6): 345-67.
24. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 520-32.
25. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2010, 23(2): 103-11
26. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 569-73.
27. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1): CD008125. pub2. DOI: 10.1002/14651858.
28. Molina JD, Lerma-Carrillo I, Leonor M, Pascual F, Blasco-Fontecilla H, González-Parra S, et al. Combined treatment with amisulpride in patients with schizophrenia discharged from a short-term hospitalization unit: a 1-year retrospective study. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32(1): 10-5.
29. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(1): 24-8.
30. Genc Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine–amisulpride and clozapine–quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther* 2007; 24(1): 1-13.
31. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Set al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162(1):130-6.
32. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici MK, Alptekin K, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 63-72.
33. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354(5): 472-82.
34. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 92(1-3): 90-4.
35. Cutler A, Ball S, Stahl SM. Dosing Atypical Antipsychotics. *CNS Spectr* 2008 13(5 Suppl 9):S1-S16.
36. Kaye NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(2): 215-6.
37. Ziegenbein M, Kropp S, Kuenzel HE. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28(5): 220-4.
38. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Forstbauer SI, et al. Ziprasidone as an adjuvant for clozapine- or olanzapine-associated medical morbidity in chronic schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24(3): 225-32
39. Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L; MOZART Study Group. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res* 2009; 113(1):112-21.
40. Englisch S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(6): 1386-92.
41. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5):720-31.
42. Nosè M, Accordini S, Artioli P, Barale F, Barbui C, Beneduce R, et al. Rationale and design of an independent randomised controlled trial evaluating the effectiveness of aripiprazole or haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia. *Trials* 2009; 10: 31.
43. Diaz P ve Hogan TP. Granulocytopenia With Clozapine and Quetiapine *Am J Psychiatry* 2001; 158(4):651.
44. Reinstein MJ, Sirotovskaia LA, Jones LE, Mohan S, Chasanov MA. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control. *Clin Drug Invest* 1999; 18(2): 99-104.
45. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
46. Mowerman S, Siris SG. Adjunctive loxapine in a clozapineresistant cohort of schizophrenic patients. *Ann Clin Psychiatry* 1996; 8(4): 193-7.
47. Friedman J, Ault K, Powchik P. Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry* 1997; 42(6): 522-3.
48. Alkan Akdağ H, Kısa C, Bekki G, Göka E. Klozapin Tedavisini Pimozid ile Güçlendirme Yaklaşımı: Tedaviye Dirençli Bir şizofreni Olgusu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010; 47(1): 74-7.
49. Ganguly R, Kotzan J A, Miller S, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(10): 1377-88.

50. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Nakajima S, Nomura K, Takeuchi H, et al. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(6): 455-63.
51. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: A preliminary case series report. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23(5): 284-6.
52. Seger A, Lamberti JS. Priapism associated with polypharmacy. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(2): 128.
53. Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: The role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(7): 469-76.
54. Ching-Hua L, Chao-Chan K, Li-Shiu C, Yeng-Hung C, Cheng-Chung C, Kuo-Hao H, et al. A randomized, Double-Blind Comparison of Risperidone Versus Low-Dose Risperidone Plus Low-Dose Haloperidol in Treating Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010; 30(5): 518-5.
55. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Bera R, Yeh C, Arvanitis LA. The safety and pharmacokinetics of quetiapine when co-administered with haloperidol, risperidone, or thioridazine. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(2): 121-30.
56. Nelson MW, Reynolds RR, Kelly DL, Conley RR. Adjunctive quetiapine decreases symptoms of tardive dyskinesia in a patient taking risperidone. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(6): 297-8.
57. Chue P, Welch R, Snatser M. Combination risperidone and quetiapine therapy in refractory schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001; 46(1): 86-7.
58. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20(4): 215-9.
59. Margolese HC, Kolivakis TT, Turmier L, Chouinard G. Clinical improvement with quetiapine augmentation of combination atypical antipsychotic pharmacotherapy in treatment resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. Presented at 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, Dec. 10-14, 2000:188.
60. Bozikas VP, Deseri C, Pitsavas S, Karavatos A. Antiaggressive Action of Combined Risperidone and Quetiapine in a Patient With Schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2003; 48(6): 426-7.
61. Ramaswamy S, Vijay D, William M, Sattar SP, Praveen F, Petty F. Aripiprazole possibly worsens psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(1): 45-8.
62. Lerner V, Bergman J, Borokhov A, Loewenthal U, Miodownik C. Augmentation with amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28(2): 66-71.
63. Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. *Ann Pharmacother* 2002; 36(3): 437-9.
64. Dunkley MJ, Reveley MA. Successful treatment of refractory schizophrenia with combined olanzapine and quetiapine in a patient with a prolactin secreting pituitary microadenoma. *J Psychopharmacol* 2005; 19(1): 97-101.
65. Duggal HS. Aripiprazole-olanzapine combination for treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2004; 49(2): 151.
66. DeQuardo JR. Increased efficacy with addition of clozapine to aripiprazole: Alternative explanations. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(3): 396.
67. Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry*. 1998; 10(3): 113-5.
68. Rhoads E. Polypharmacy of 2 atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(9): 678-80.
69. Kotler M, Strous RD, Reznik I, Shwartz S, Weizman A, Spivak B. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: Evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(1): 23-6.
70. Raskin S, Durst R, Katz G, Zislin J. Olanzapine and sulpride: A preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(5): 500-3.
71. Pedrosa GF, Schneider C, Grohmann R, Rütther E. Incompatibility of olanzapine and amisulpride in multisystemic myotonic myopathy. *Nervenarzt* 2001; 72(9): 729-33.
72. Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry* 2004; 19(1): 56-8.
73. Minov C. Risk of QTc prolongation due to combination of ziprasidone and quetiapine. *Psychiatr Prax* 2004; 31(Suppl 1): S142-S4.
74. Reeves RR, Mack JE. Worsening schizoaffective disorder with aripiprazole. *Am J Psychiatry* 2004; 161(7): 1308.
75. Englisch S, Enning F, Grosshans M, Marquardt L, Waltereit R, Zink M. Quetiapine combined with amisulpride in schizophrenic patients with insufficient responses to quetiapine monotherapy. *Clin Neuropharmacol*. 2010 ;33(5) :227-9.
76. O'Shea M, Sazhin V, Collins A. Ventricular ectopics during crossover of atypical antipsychotics. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37(6): 773-4.
77. Hanisch F, Friedemann J and Pillmann F. Combined treatment with quetiapine and sertindole in therapy refractory insomnia after clozapine discontinuation. *J Psychopharmacol* 2010; 24(11): 1725-6.
78. Scott AIF. The ECT handbook: The third report of the Royal College of Psychiatrists' special committee on ECT. London: RCPsych Publications; 2005.
79. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *The Cochrane Library* 2009;4: CD000076.pub2. DOI: 10.1002/14651858.
80. Chanpattana W, Andrade C. ECT for treatment-resistant schizophrenia: A response from the far east to the U.K. NICE report. *J ECT* 2006; 22(1): 4-12.
81. Ravanić DB, Pantović MM, Milovanović DR, Dukić-Dejanović S, Janjić V, Ignjatović DR, et al. Long-term efficacy of electroconvulsive therapy combined with different antipsychotic drugs in previously resistant schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2009; 21(2): 179-86.

82. Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(3): 333-46.
83. Joffe G, Terevnikov V, Joffe M, Stenberg JH, Burkin M, Tiihonen J. Add-on mirtazapine enhances antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2009; 108(1-3): 245-51
84. Berk M, Gama CS, Sundram S, Hustig H, Koopowitz L, D'Souza R, et al. Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24(3): 233-8.
85. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90(1-3): 186-97.
86. Englisch S, Knopf U, Scharnholtz B, Kuwilsky A, Deuschle M, Zink M. Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009; 23(8): 875-82.
87. Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E, et al. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(4): 380-6.
88. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD005581.
89. Casey DE, Daniel DG, Tamminga C, Kane JM, Tran-Johnson T, Wozniak P, et al. Divalproex ER combined with olanzapine or risperidone for treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(5): 1330-8.
90. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004028.
91. Suzuki T, Uchida H, Takeuchi H, Nakajima S, Nomura K, Tanabe A, et al. Augmentation of atypical antipsychotics with valproic acid. An open-label study for most difficult patients with schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24(8): 628-38.
92. Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001258.
93. Glick ID, Bosch J, Casey DE. A double-blind randomized trial of mood stabilizer augmentation using lamotrigine and valproate for patients with schizophrenia who are stabilized and partially responsive. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(3): 267-71.
94. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109(1-2):10-4.
95. Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, Golchin S, Toghianifar N, Sadeghi M, et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009; 23(2): 157-62.
96. Schönfeldt-Lecuona C, Wolf RC, Osterfeld ND, Vasic N, Connemann BJ, Schmid M, et al. Pregabalin in the treatment of schizophrenic anxiety. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42(3): 124-5.
97. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003834.
98. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65(2): 177-86.
99. Citrome L. Adding lithium or anticonvulsants to antipsychotics for the treatment of schizophrenia: useful strategy or exercise in futility? *J Clin Psychiatry* 2009; 70(6): 932-3.
100. Sellin AK, Shad M, Tamminga C. Muscarinic agonists for the treatment of cognition in schizophrenia. *CNS Spectr* 2008; 13(11): 985-96.
101. Chung YC, Lee CR, Park TW, Yang KH, Kim KW. Effect of donepezil added to atypical antipsychotics on cognition in patients with schizophrenia: an open-label trial. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10(2): 156-62.
102. Keefe RS, Malhotra AK, Meltzer HY, Kane JM, Buchanan RW, Murthy A, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: significant placebo/practice effects in a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(6): 1217-28.
103. Dyer MA, Freudenreich O, Culhane MA, Pachas GN, Deckersbach T, Murphy E, et al. High-dose galantamine augmentation inferior to placebo on attention, inhibitory control and working memory performance in nonsmokers with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 102(1-3): 88-95.
104. Shim SS, Hammonds MD, Kee BS. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258(1): 16-27.
105. Goff DC, Cather C, Gottlieb JD, Evins AE, Walsh J, Raeke L, et al. Once-weekly D-cycloserine effects on negative symptoms and cognition in schizophrenia: an exploratory study. *Schizophr Res* 2008; 106(2-3): 320-7.
106. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, et al; MEM-MD-29 Study Group. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(5): 1322-9.
107. Goff DC, Lambert J, Leon AC, Green MF, Miller AL, Patel J, et al. A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(3): 465-72.
108. Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 2002; 5(3): 267-71.
109. Roesch-Ely D, Gohring K, Gruschka P, Kaiser S, Pfüller U, Burlon M, et al. Pergolide as adjuvant therapy to amisulpride in the treatment of negative and depressive symptoms in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39(3): 115-6.
110. George MS, Molnar CE, Grenesko EL, Anderson B, Mu Q, Johnson K, et al. A single 20 mg dose of dihydrexidine (DAR-0100), a full dopamine D1 agonist, is safe and tolerated in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 93(1-3): 42-50.
111. Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(10): 818-27.

- 112.Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D, Lindenmayer JP. Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(1): 104-12.
- 113.Freudenreich O, Henderson DC, Macklin EA, Evins AE, Fan X, Cather C, et al. Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(12): 1674-80.
- 114.Friedman JI, Carpenter D, Lu J, Fan J, Tang CY, White L, et al. A pilot study of adjunctive atomoxetine treatment to second-generation antipsychotics for cognitive impairment in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(1): 59-63.
- 115.Akhondzadeh S, Mohammadi N, Noroozian M, Karamghadiri N, Ghoreishi A, Jamshidi AH, et al. Added ondansetron for stable schizophrenia: a double blind, placebo controlled trial. *Schizophr Res* 2009; 107(2-3): 206-12.
- 116.Akhondzadeh S, Malek-Hosseini M, Ghoreishi A, Raznahan M, Rezazadeh SA. Effect of ritanserin, a 5HT_{2A/2C} antagonist, on negative symptoms of schizophrenia: a doubleblind randomized placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(8): 1879-83.
- 117.Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, Gurvich CT, Bailey M, Bartholomeusz C, et al. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(8): 955-60.
- 118.Ko YH, Lew YM, Jung SW, Joe SH, Lee CH, Jung HG, et al. Short-term testosterone augmentation in male schizophrenics: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(4):375-83.
- 119.Bergemann N, Parzer P, Jaggy S, Auler B, Mundt C, Maier-Braunleder S. Estrogen and comprehension of metaphoric speech in women suffering from schizophrenia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Bull* 2008; 34(6): 1172-81.
- 120.Strous RD, Ritsner MS, Adler S, Ratner Y, Maayan R, Kotler M, et al. Improvement of aggressive behavior and quality of life impairment following S-adenosyl-methionine (SAM-e) augmentation in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(1):14-22.
- 121.Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010;71(2): 138-49.
- 122.Dickerson FB, Stallings CR, Origoni AE, Sullens A, Khushalani S, Sandson N, et al. A double-blind trial of adjunctive allopurinol for schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 109(1-3):66-9.
- 123.Chen ZH, Wang GH, Wang XP, Chen RY, Wang HL, Yang MH, et al. Effects of warm-supplementing kidney yang (WSKY) capsule added on risperidone on cognition in chronic schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenterclinical trial. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(6): 465-70.
- 124.Salimi S, Fotouhi A, Ghoreishi A, Derakhshan MK, Khodaie-Ardakani MR, Mohammadi MR, et al. A placebo controlled study of the propentofylline added to risperidone in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(3): 726-32.
- 125.Doruk A, Uzun O, Ozsahin A. A placebo-controlled study of extract of ginkgo biloba added to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(4):223-7.
- 126.Amiri A, Noorbala AA, Nejatiasfa AA, Ghoreishi A, Derakhshan MK, Khodaie-Ardakani MR, et al. Efficacy of selegiline add on therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(2):79-86.
- 127.Kumar R, Sachdev PS. Akathisia and second-generation antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22(3):293-9.
- 128.Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, Faragian S, Maayan R, et al. Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 2007; 192(3):441-8.
- 129.Wu RR, Zhao JP, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB, et al. Metformin addition attenuates olanzapineinduced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165(3): 352-8.
- 130.Joffe G, Takala P, Tchoukhine E, Hakko H, Raidma M, Putkonen H, et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine treated patients with overweight or obesity: a 16-week randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5): 706-11.
- 131.Baptista T, Uzcátegui E, Rangel N, El Fakih Y, Galeazzi T, Beaulieu S, et al. Metformin plus sibutramine for olanzapine-associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a 12-week double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychiatry Res* 2008; 159(1-2): 250-3.
- 132.Ziegenbein M, Calliess IT. Clozapine and ziprasidone: A useful combination in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18(2): 246-7.
- 133.Reinstein MJ, Sonnenberg JG, Mohan SC, Chasanov MA, Jones LE. Use of quetiapine to manage patients who experienced adverse effects with clozapine. *Clin Drug Invest* 2003; 23(1): 63-7.
- 134.Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2009;113(1): 1-11.
- 135.Zhu B, Ascher-Svanum H, Faries DE, Correll CU, Kane JM. Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2008 ;8:19.
- 136.Taylor D M. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003;107(2); 85-95.
- 137.Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008; 7(1): 58-62.
- 138.Tümüklü MN, Alptekin K, Kırmırlı Ö, Aslan Ö, Akdede BB, Badak Ö, et al. Arrhythmic Markers and Clozapine in Patients with Schizophrenia: Effect of 10 weeks Clozapine Treatment on Heart Rate Variability, Late Potentials and QT Dispersion. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni- Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008;18(3): 167-73.
- 139.Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3): CD001715.
- 140.Gray JA, Roth BL. The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007;12(10): 904-22.
- 141.Stahl SM. Symptoms and circuits, part 3: schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(1): 8-9.