



Leki przeciwpsychotyczne II generacji w leczeniu zachowań agresywnych

Second – generation antipsychotic medications in the treatment of aggression

LESZEK BIDZAN

Z Kliniki Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego Akademii Medycznej w Gdańsku

STRESZCZENIE

Cel. Omówiono zastosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji w terapii stanów agresji i pobudzenia w przebiegu schizofrenii, upośledzenia umysłowego oraz w zaburzeniach otępiennych wieku podeszłego.

Poglądy. Stosowano wiele leków w terapii zaburzeń agresywnych i stanów pobudzenia, jednak ocena ich skuteczności i bezpieczeństwa napotyka na wiele trudności głównie z powodu niewielkiej liczby badań randomizowanych, kontrolowanych placebo. Do istotnych ograniczeń metodologicznych zaliczyć również trzeba: niejednolite kryteria włączania, odmienne metody oceny skuteczności terapeutycznej, niewłaściwy dobór do próby wynikający z niejasno zdefiniowanych pojęć agresji i pobudzenia, nieadekwatne grupy kontrolne. Efekt kliniczny w dużym stopniu uzależniony jest od schorzenia, w przebiegu którego pojawiają się stany agresji. W leczeniu stanów pobudzenia tradycyjnie stosowane są neuroleptyki, a w ostatnich latach coraz powszechniej neuroleptyki II generacji.

Wniosek. Dotychczasowe badania wskazują, że z leków przeciwpsychotycznych II generacji największą efektywnością w leczeniu zachowań agresywnych wyróżnia się klozapina.

SUMMARY

Objective. This article reviews the application of second-generation antipsychotic medications in the treatment of aggression and agitation in the course of schizophrenia, mental retardation and senile dementia.

Review. Many medications have been used in the treatment of aggressive disorders and agitation but it is very difficult to appraise their efficacy and safety, mainly because of the paucity of randomised, placebo-controlled studies. Other serious methodological limitations include: lack of unified inclusion criteria, heterogeneous methods of appraisal of therapeutic efficacy, inadequate sample selection due to vaguely-defined concepts of aggression and agitation, and inadequate control groups. Clinical outcomes largely depend on the medical condition in which aggressive states are involved. Agitation has traditionally been treated with neuroleptics and second-generation neuroleptics have been applied more and more frequently in recent years.

Conclusion. Research to date suggests that clozapine is the most effective treatment for aggressive behaviour of all second-generation neuroleptic medications.

Słowa kluczowe: leki przeciwpsychotyczne II generacji / agresja

Key words: second-generation antipsychotic / aggression

W terapii zaburzeń agresywnych i stanów pobudzenia stosowano wiele leków, jednak ocena ich efektywności napotyka na wiele trudności z powodu istotnych ograniczeń metodologicznych. Do najważniejszych trzeba zaliczyć: niejednolite kryteria włączania, odmienne metody oceny skuteczności terapeutycznej, niewłaściwy dobór do próby wynikający z niejasno zdefiniowanych pojęć agresji i pobudzenia, nieadekwatne grupy kontrolne. Wreszcie dodatkowym ograniczeniem jest niewielka liczba poświęconych farmakoterapii zachowań agresywnych badań z losowym doбором próby i kontrolowanych placebo, co wynika w dużej mierze z ograniczeń etyczno-prawnych zmuszających do prowadzenia aktywnej terapii wobec pacjentów wykazujących zachowania gwałtowne [1].

Dla części autorów zachowanie agresywne – to werbalne przekleństwa lub zachowania groźne dla otocze-

nia. Inni z kolei agresją nazywają nadmierną aktywność werbalną [2]. W niektórych badaniach za wykładniki agresji przyjmuje się niszczenie mienia lub fizyczny atak na osoby z otoczenia. Niektórzy zachowanie agresywne zaliczają do jednej z postaci pobudzenia [3]. Mnogość określeń definiujących zachowania agresywne prowadzi często do krańcowo odmiennych wyników w ocenie zjawiska.

Impulsywność i agresywność występują w wielu jednostkach chorobowych. Do najczęstszych należą: zaburzenia osobowości, uzależnienia, choroby afektywne, zaburzenia zachowania, schizofrenia i wiele zaburzeń związanych z organicznym uszkodzeniem mózgowia, w tym chorób psychicznych typowych dla wieku podeszłego, jak np. otępienia [4].

Pomimo stosowania w leczeniu zachowań agresywnych różnorodnych grup leków, jak dotąd, opublikowano

stosunkowo niewiele wyników badań opartych na obiektywnych kryteriach oceny (badanie randomizowane, podwójnie ślepe z użyciem komparatora). Wiele uwagi poświęcono solom litu. Oprócz litu szeroko stosowane w leczeniu zaburzeń agresywnych są niektóre ze środków przeciwpadaczkowych. Stosuje się również środki przeciwdepresyjne. Istotne miejsce zajmują również leki o działaniu beta-adrenolitycznym. W niektórych badaniach dowodzi się skuteczności propranololu, szczególnie w stanach związanych z uszkodzeniem mózgowia [5].

W leczeniu stanów agresji ważne miejsce od dawna zajmowały neuroleptyki. Stosowanie neuroleptyków klasycznych ma długą tradycję kliniczną. Jednak, jak podkreśla się, neuroleptyki klasyczne są skuteczne przede wszystkim w postępowaniu doraźnym, mniejszy natomiast mają wpływ na długotrwały efekt kliniczny [6].

Jednocześnie, coraz więcej informacji przemawia za korzystnym działaniem leków przeciwpsychotycznych II generacji w zachowaniach agresywnych związanych z niektórymi stanami chorobowymi. Notuje się korzystne działanie redukujące agresję bez dodatkowego efektu sedatywnego [7].

Efekt kliniczny w terapii zachowań agresywnych uzależniony jest w dużej mierze od podłoża chorobowego. Poniżej przedstawiono badania nad zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych II generacji w schizofrenii, upośledzeniu umysłowym i otępieniach.

SCHIZOFRENIA

Ze zrozumiałych względów najczęściej stosowane są neuroleptyki nowej generacji w leczeniu agresji w psychozach schizofrenicznych i schizofreniopodobnych. W licznych badaniach, szczególnie o retrospektywnym charakterze wskazano na wyraźne zmniejszenie agresji, wrogości czy zachowań impulsywnych, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących klozapinę. Co jest warte podkreślenia, działanie przeciwapresywne klozapiny było niezależne od wpływu przeciwpsychotycznego [8, 9].

W odniesieniu do pozostałych leków przeciwpsychotycznych II generacji, niekiedy kwestionuje się ich wybiórcze działanie na wrogię, agresywne i impulsywne zachowania w przebiegu schizofrenii. W niektórych pracach podkreślono wprawdzie wyższość risperidonu w odniesieniu do haloperidolu w selektywnym oddziaływaniu na wrogość u pacjentów schizofrenicznych [10, 11], ale już w innych opracowaniach efekt ten poddano w wątpliwość [12]. W niektórych badaniach wskazuje się na brak istotnej różnicy w stosowaniu klasycznych neuroleptyków i risperidonu w odniesieniu do zachowań agresywnych. Beck i wsp. [13] stosowali risperidon w dawce 16 mg na dobę u pacjentów przejawiających zachowania agresywne, nie wykazując jego przewagi nad neuroleptykami klasycznymi.

W pracy Citrome i wsp. [14] porównano działanie przeciwapresywne leków przeciwpsychotycznych II ge-

neracji. Było to pierwsze, poprawne metodologicznie badanie mierzące do weryfikacji skuteczności poszczególnych neuroleptyków atypowych w takim wskazaniu. Losowo przypisano 157 pacjentów do jednej z grup leczonych klozapiną, olanzapiną, risperidonem lub haloperidolem. Wykazano przewagę klozapiny nad pozostałymi stosowanymi środkami. Efekt ten był niezależny od wpływu na pozostałe elementy obrazu psychotycznego i nie był związany z sedacją [14].

W nowszej pracy Spivaka i wsp. [15] opartej na sześciomiesięcznej ocenie 44 pacjentów leczonych klozapiną lub haloperidolem wskazano na wyraźną redukcję zachowań suicydalnych w grupie otrzymującej klozapinę. Autorzy wnioskują, że efekt ten może wynikać z redukcji zachowań impulsywnych [15].

Dotychczasowe badania wskazują, że spośród leków przeciwpsychotycznych II generacji największą efektywnością u pacjentów ze schizofrenią wyróżnia się klozapina, która wydaje się lekiem z wyboru w przewlekłych zachowaniach agresywnych [16].

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu poświęconym zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych II generacji w stanach otwartej agresji Volawka i wsp. [17] wykazali wyższość risperidonu i olanzapiny u pacjentów wykazujących mniejszy poziom agresji. Natomiast skuteczność klozapiny była większa u pacjentów bardziej agresywnych. Potwierdzono wyższość klozapiny w odniesieniu do działania antyagresywnego w porównaniu z innymi neuroleptykami zarówno drugiej generacji, jak i klasycznymi [17]. Wpływ klozapiny na zachowanie agresywne ujawnił się dopiero po uzyskaniu pełnej dawki terapeutycznej, co może ograniczać jej zastosowanie w postępowaniu doraźnym.

Nowe możliwości związane z redukcją stanów agresji w przebiegu schizofrenii wiążą się z wprowadzeniem postaci domięśniowych neuroleptyków nowej generacji. Dotychczas zastosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji było znacznie ograniczone u pacjentów agresywnych, negatywnie, często wrogo nastawionych do otoczenia, którzy nie akceptowali potrzeby leczenia. Możliwość stosowania poza klozapiną również innych neuroleptyków nowej generacji w postaci domięśniowej umożliwiła wykorzystanie ich u znacznie większej liczby pacjentów.

Porównanie stosowania olanzapiny (od 1 do 3 wstrzyknięć w ciągu 24 godzin) z haloperidolem (10 mg lub 7,5 mg) oraz placebo ujawniło podobnie wyraźną redukcję zachowań agresywnych ocenionych w skali PANSS w grupach leczonych olanzapiną i haloperidolem po 24 godzinach obserwacji. Ponadto, osoby przyjmujące olanzapinę uzyskały większą w porównaniu z leczonymi haloperidolem poprawę bezpośrednio po podaniu iniekcji. W grupie leczonej olanzapiną nie notowano dystonii (przy 7,5% u osób przyjmujących haloperidol). Również inne parametry bezpieczeństwa, w tym ocena EKG były korzystne w przypadku krótkotrwałego stosowania domięśniowej formy olanzapiny [18].

UPOŚLEDZENIE UMYSŁOWE

Stany agresji i pobudzenia pojawiają się często u osób upośledzonych umysłowo. Niekiedy są to stany na tyle uporczywe, że zmuszają do umieszczania pacjentów w placówkach opiekuńczych.

W ciągu ostatnich lat pojawiło się szereg doniesień wskazujących na użyteczność leków przeciwpsychotycznych II generacji w redukowaniu stanów agresji u osób z upośledzeniem umysłowym [19].

Większość obserwacji oparta jest jednak na próbach otwartych. Do wyjątków należy obserwacja 118 dzieci z obniżonym poziomem intelektualnym (IQ w przedziale 36–84), w wieku 5–12 lat, wykazujących zachowania agresywne. Sześciotygodniowa, podwójnie ślepa próba, z losowym dobozem, i wykorzystaniem placebo wykazała skuteczność stosowania risperidonu w dawce od 0,02 do 0,06 mg/kg w odniesieniu do tendencji niszczycielskich [20].

Również w innym badaniu opartym na podwójnie ślepej próbie z użyciem placebo wykazano znaczącą poprawę w zakresie zachowań agresywnych u adolescentów prezentujących różny poziom upośledzenia umysłowego przyjmujących risperidon w dawce przeciętnej 2,9 mg/dobę (od 1,5 do 4 mg). Obserwację prowadzono przez okres 6 tygodni i dotyczyła ona grupy 38 osób (10 z nieznacznym obniżeniem poziomu intelektualnego, 14 z umiarkowanym i 8 osób z ociążałością umysłową). Po okresie 6 tygodni stosowania leku przerwano leczenie na dwa tygodnie, co spowodowało znaczące nasilenie zachowań agresywnych u osób wcześniej przyjmujących risperidon. Objawów pozapiramidowych nie notowano, względnie były one bardzo nieznaczne w grupie otrzymującej risperidon. Natomiast ponad połowa osób leczona czynną formą odczuwała nadmierną męczliwość [21].

Oprócz badań u dzieci i młodzieży również stosowanie risperidonu u osób dorosłych z upośledzeniem umysłowym przyniosło redukcję zachowań agresywnych i częstości samookaleczeń [22].

Także badania poświęcone olanzapinie, w większości oparte na próbach otwartych, wskazują na korzystne działanie na zachowania agresywne u osób upośledzonych umysłowo [23]. W innej obserwacji, opartej jednak tylko na siedmiu badanych, zwrócono uwagę na korzystne działanie olanzapiny w przypadku uporczywych samookaleczeń [24].

Niejednokrotnie zachowania agresywne u osób z upośledzeniem umysłowym występują w sposób przewlekły, zmuszając do długotrwałego prowadzenia leczenia. Oprócz powyżej cytowanej pracy Buitelaar i wsp. [21], również badania Turgay i wsp. [25] wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania risperidonu. U 77 dzieci wykazujących zachowania gwałtowne stosowano w otwartej próbie klinicznej risperidon w średniej dawce 1,38 mg/dobę w okresie 48 tygodni. Badania potwierdzają pozytywny wpływ leku na leczone zaburzenia, przy zachowanej jego dobrej tolerancji [25].

WIEK PODESZŁY

Osobnym zagadnieniem jest terapia zachowań impulsywnych i agresywnych w przebiegu wielu zaburzeń psychicznych w wieku podeszłym. Do najczęstszych objawów psychopatologicznych w wieku podeszłym, niezależnie od podłoża chorobowego, należą zaburzenia nastroju, lęk, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja oraz objawy psychotyczne. O ile w latach wcześniejszych w zaburzeniach psychicznych wieku podeszłego z towarzyszącą agresją zwykle stosowano neuroleptyki klasyczne, to w ciągu ostatnich lat coraz częściej stosuje się leki przeciwpsychotyczne II generacji.

Według zaleceń ekspertów w stanach pobudzenia w przebiegu procesów otepiennych z towarzyszącymi objawami psychotycznymi jako lek pierwszego wyboru zaleca się risperidon w dawce 0,5–2 mg/dobę. W przypadku braku efektywności takiego postępowania należy włączyć kwetiapinę (50–150 mg/dobę) lub olanzapinę (5–7,7 mg/dobę). Podobne zalecenia odnoszą się do leczenia schizofrenii w wieku podeszłym, przy czym wskazuje się na potrzebę stosowania wyższych dawek neuroleptyków: risperidon (1,25–3,5 mg/dobę) – jako lek pierwszego wyboru i kwetiapina (100–300 mg/dobę) lub olanzapina (7,5–15 mg/dobę) lub aripiprazol (15–30 mg/dobę) – jako leki drugiego wyboru [26].

Pomimo dość częstego stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji, szczególnie w stanach pobudzenia towarzyszących procesom otepiennym opublikowano stosunkowo niewiele poprawnych metodologicznie badań wskazujących na wyraźne zalety tej grupy leków.

Z przeglądu dokonanego przez Tariota i wsp. w roku ubiegłym wynika że, jak dotąd, opublikowano jedynie 3 badania oparte na podwójnie ślepej próbie z kontrolą placebo dotyczące risperidonu, jedno olanzapiny i po jednym doniesieniu zjazdowym z badań: olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu [27].

W badaniu Deyn i wsp. [28] porównano risperidon i haloperidol w odniesieniu do placebo u osób z zaburzeniami dementywnymi i towarzyszącymi zachowaniami agresywnymi. Do 13 tygodniowej obserwacji włączono 344 pacjentów, u których stosowano risperidon lub haloperidol w dawce 0,5 do 4 mg/dobę. W badaniu uzyskano widoczną, w porównaniu z placebo, redukcję w nasileniu zachowań agresywnych przy stosowaniu średniej dawki risperidonu wynoszącej 1,1 mg. Risperidon w tej dawce był dobrze tolerowany [28].

Ogólnie można stwierdzić, że we wszystkich dotychczas przeprowadzonych badaniach kontrolowanych wykazano wyższość leków przeciwpsychotycznych II generacji w porównaniu do placebo w odniesieniu do zachowań agresywnych. Ponadto, leki w okresie prowadzonych prób były dobrze tolerowane. Pojawia się jednak pytanie, czy neuroleptyki nowej generacji stosowane u osób w wieku podeszłym są skuteczniejsze od klasycznych? Przeprowadzone próby nie zawsze dostarczają odpowiedź na tak postawione pytanie z uwagi na to, że ocenę skuteczności odnoszono w nich zwykle do

placebo, natomiast neuroleptyk klasyczny, jeżeli był stosowany, to raczej w celu oceny tolerancji.

W ocenie przeprowadzonej przez De Deyn i wsp. [28] wykazano wprawdzie wyższość risperidonu nad haloperidolem odnoszącej się do ogólnej oceny zaburzeń zachowania w przebiegu otępienia, ale już analiza wyników skali Cohena-Mansfielda, która jest narzędziem specyficznym przy kwantyfikacji zachowań agresywnych nie wykazała różnic [28]. Do podobnych wyników doprowadziło również porównanie skuteczności w oparciu o skalę agitacji Cohena-Mansfielda w innym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, w którym porównywano skuteczność risperidonu i haloperidolu stosowanych w przedziale dawki 0,5–2 mg/dobę u 58 osób [29].

W badaniu Gareri i wsp. [30] dokonano porównania risperidonu i olanzapiny w stosunku do promazyny. W badaniu tym wprawdzie potwierdzono skuteczność obydwu środków w odniesieniu do zachowań agresywnych, ale nie wykazano ich przewagi nad promazyną [30].

Pomimo braku dowodów na lepszą skuteczność leków przeciwpsychotycznych II generacji w porównaniu z klasycznymi w leczeniu zachowań agresywnych warunkowanych zmianami organicznymi, uznawano wyższość tych pierwszych z uwagi na korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Taką opinię oparto na krótkotrwałych obserwacjach ograniczonych do okresu kilku – kilkunastu tygodni. Tymczasem gromadzone doświadczenia oparte już dziś na wieloletniej obserwacji zmuszają do dużej ostrożności w stosowaniu leków przeciwpsychotycznych II generacji w najstarszych grupach wiekowych. O ile stosowanie niskich dawek leków związane jest z wyraźnie mniejszym natężeniem, w porównaniu do środków klasycznych, objawów ubocznych głównie pozapiramidowych, to już pewne podniesienie dawki może być związane z szeregiem objawów niepożądanych. Nawet dawki risperidonu powyżej 1 mg mogą powodować pojawienie się objawów pozapiramidowych – głównie sztywności oraz dyskinez, natomiast olanzapina powyżej 5 mg niejednokrotnie powoduje nadmierną sedację [31].

Przyjąć jednak należy, że w ocenie krótkotrwałego stosowania lepsza tolerancja leków przeciwpsychotycznych II generacji w porównaniu do klasycznych nie budzi wątpliwości. Obawy, zwłaszcza w świetle informacji napływających w ostatnim okresie czasu, związane są z długotrwałym ich stosowaniem u ludzi w wieku podeszłym. Szczególnie przy współistnieniu takich chorób, jak: cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość zaleca się unikanie stosowania klozapiny, olanzapiny (ale również klasycznych neuroleptyków). Natomiast nieprawidłowości w zapisie EKG, a szczególnie wydłużenie odcinka QTc należy traktować jako względne przeciwwskazanie do stosowania klozapiny i ziprasidonu [26]. Nie są to bynajmniej jedyne ograniczenia i niebezpieczeństwa związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych II generacji. Szczególne znaczenie może mieć postulowany wpływ leczenia

neuroleptycznego na zaburzenia krążenia, szczególnie krążenia mózgowego. W niektórych badaniach ciężkie objawy niepożądane raportowano blisko dwukrotnie częściej w grupie pacjentów leczonych risperidonem (9% – placebo, 17% – risperidon) [32]. Wyniki wskazujące na wyższe ryzyko zaburzeń krążenia u osób przyjmujących długotrwałe leki przeciwpsychotyczne II generacji zmusiły do dokonania szczegółowej analizy bezpieczeństwa ich stosowania u osób w wieku podeszłym. Ostatecznie zajęto stanowisko, zgodnie z którym stosowanie risperidonu, ale również olanzapiny może łączyć się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu [33]. Podjęto badania, które ostatecznie powinny rozstrzygnąć wątpliwości, a których zakończenie planowane jest na 2006 rok.

PODSUMOWANIE

1. Leki przeciwpsychotyczne II generacji są coraz powszechniej stosowane w leczeniu zachowań agresywnych w przebiegu wielu chorób psychicznych, w tym schizofrenii, upośledzeń umysłowych oraz zaburzeń otępiennych. Jednak poza klozapiną nie udowodniono ich wyższej skuteczności w porównaniu z lekami klasycznymi.
2. Są one uważane za środki o znacznie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do starszych środków przeciwpsychotycznych. Jednak nie można zapominać o potencjalnych groźnych następstwach ich stosowania, szczególnie u osób w wieku podeszłym. Kontroli parametrów metabolicznych i EKG wymaga długotrwałe ich stosowanie niezależnie od wieku, zwłaszcza wobec stwierdzonego wpływu klozapiny i olanzapiny na zaburzenia metaboliczne [34, 35].

PIŚMIENNICTWO

1. Volavka J, Citrome L. Atypical antipsychotics in the treatment of the persistently aggressive psychotic patient: methodological concerns. *Schizophr Res* 1999; 1 (35 suppl): 23–33.
2. Everitt DE, Fields DR, Soumerai SS, Avorn J. Resident behaviour and staff distress in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 792–8.
3. Cohen-Mansfield J, Biling N, Rosenthal A, Pawlson GL. Medical correlates of agitation in nursing home residents. *Gerontol* 1990; 36: 150–8.
4. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1783–93.
5. Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, Verstrete S, Wootton J. Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease: a double-blind crossover, placebo-controlled study. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 290–4.
6. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 427–51.
7. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psy-

- chosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial: Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107–15.
8. Volavka J, Zito JM, Vitrai J. Clozapine effects on hostility and aggression in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 287–89.
 9. Buckley P, Bartell J, Donenwirth MA. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995; 23: 607–11.
 10. Czobor P, Volavka J, Meibach RC. Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 243–9.
 11. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 825–35.
 12. Buckley PF, Ibrahim ZY, Singer B. Aggression and schizophrenia: efficacy of risperidone. *J Am Acad Psychiatry Law* 1997; 25: 173–81.
 13. Beck NC, Greenfield SR, Gotham H. Risperidone in the management of violent, treatment-resistant schizophrenics hospitalized in a maximum security forensic facility. *J Am Acad Psychiatry Law* 1997; 25: 461–8.
 14. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 1510–4.
 15. Spivak B, Shabash E, Sheitman B, Weizman A, Mester R. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: an open, nonrandomized, 6-month study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 755–60.
 16. Brieden T, Ujeyl M, Naber D. Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 83–9.
 17. Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Lieberman JA. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 225–8.
 18. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, Saunders JC, Krueger J, Bradley P, San L, Bernardo M, Reinstein M, Breier A. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1149–51.
 19. Williams H, Clarke R, Bouras N, Martin J, Holt G. Use of the atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2000; 44: 164–9.
 20. Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL. Risperidone disruptive behavior study group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1337–46.
 21. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melman CT. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 239–48.
 22. Cohen SA, Ihrig K, Lott RS, Kerrick JM. Risperidone for aggression and self-injurious behavior in adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 229–33.
 23. Janowsky DS, Barnhill LJ, Davis JM. Olanzapine for self-injurious, aggressive, and disruptive behaviors in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalistic trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1258–65.
 24. McDonough M, Hillery J, Kennedy N. Olanzapine for chronic, stereotypic self-injurious behaviour: a pilot study in seven adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2000; 44: 677–84.
 25. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics* 2002; 110: 134.
 26. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus panel for using antipsychotic drugs in older patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (supl 2): 5–99.
 27. Tariot PN, Profenno LA, Ismail MS. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (supl 11): 11–5.
 28. De Deyn P, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946–55.
 29. Chan W, Lam LC, Choy CN, Leung VP, Li S, Chiu HF. A double-blind randomized comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 1156–62.
 30. Gareri P, Cotroneo A, Lacava R, Seminara G, Marigliano N, Loiacono A, De Sarro G. Comparison of the efficacy of new and conventional antipsychotic drugs in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Arch Gerontol Geriatr* 2004; (supl. 9): 207–15.
 31. Zannino G, Gargiulo A, Lamenza F, Marotta MG, Barzotti T, Silvestri A, Ettorre E, Marigliano V. The management of psychogeriatric patient. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; 9: 465–70.
 32. Brodaty H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R. A randomized placebo controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis in dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134–43.
 33. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 75.
 34. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290–6.
 35. Buse JB. Metabolic side effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 37–41.