

Farmakoterapia w nawrotach w schizofrenii: rola nowych atypowych neuroleptyków

Pharmacotherapy in schizophrenia relapses: the role of atypical neuroleptics

MAREK JAREMA

Z III Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. Omówiono zastosowanie neuroleptyków w zapobieganiu nawrotom w schizofrenii. Zwrócono szczególną uwagę na rolę nowych atypowych neuroleptyków. Omówiono koncepcje atypowości neuroleptyków. Ich działanie także na receptory serotoninowe wiąże się z odmiennym efektem klinicznym. Może to mieć znaczenie w leczeniu nawrotów w schizofrenii.

SUMMARY. The role of neuroleptics in the prevention of relapses in schizophrenia is discussed, with special emphasis on novel, atypical neuroleptics. Various concepts of atypicality of neuroleptics are outlined; their action, including also serotonin receptors, produces different clinical effects that may be of importance in the treatment of schizophrenia relapses.

Słowa kluczowe: schizofrenia / nawroty / farmakoterapia / atypowe neuroleptyki
Key words: schizophrenia / relapses / pharmacotherapy / atypical neuroleptics

Schizofrenia jest schorzeniem przewlekłym, a nawroty psychozy występują u zdecydowanej większości pacjentów chorych na schizofrenię. Odsetek nawrotów zależy jednak od okresu obserwacji chorego; im okres ten jest dłuższy tym odsetek jest wyższy. I tak w ciągu 4–6 miesięcy odsetek pacjentów, u których obserwuje się nawrót schizofrenii, wynosi od 20 do 50%, a w ciągu 1 roku może dojść do 80% [4, 25]. Niekorzystny przebieg schizofrenii przejawia się następującymi faktami:

-
- ryzyko samobójstwa (do 10%),
 - ryzyko ponownej hospitalizacji (50% chorych w ciągu roku),
 - utrzymywanie się objawów choroby (2/3 chorych ma objawy utrzymujące się przez rok, a 1/3 przez 6–10 lat),
 - występowanie objawów ubocznych (u około 2/3 leczonych chorych),

- trudności z powrotem do pracy zawodowej (jedynie około 20% wraca do satysfakcjonującej pracy) [31].

Postępowanie terapeutyczne w schizofrenii nie ogranicza się do leczenia ostrych objawów psychotycznych. Wprawdzie większość neuroleptyków wykazuje dużą skuteczność w usuwaniu objawów ostrych, nie należy zapominać, iż oczekiwania wobec skutecznej farmakoterapii dotyczą również utrzymania remisji oraz zapobiegania nawrotom psychozy. Argument, że leczenie spowodowało ustąpienie ostrych objawów, np. tzw. objawów pozytywnych schizofrenii, jest bardzo przekonywający w ocenie skuteczności leczenia, ale pewniejsze byłoby stwierdzenie, że lek powoduje także stabilizację obrazu klinicznego, rozumianą m.in. jako brak nawrotu objawów psychotycznych.

Definicja *nawrotu w schizofrenii* nie jest jednoznaczna. W piśmiennictwie, terminem „nawrót” (*relapse*) określa się następujące stany [11]:

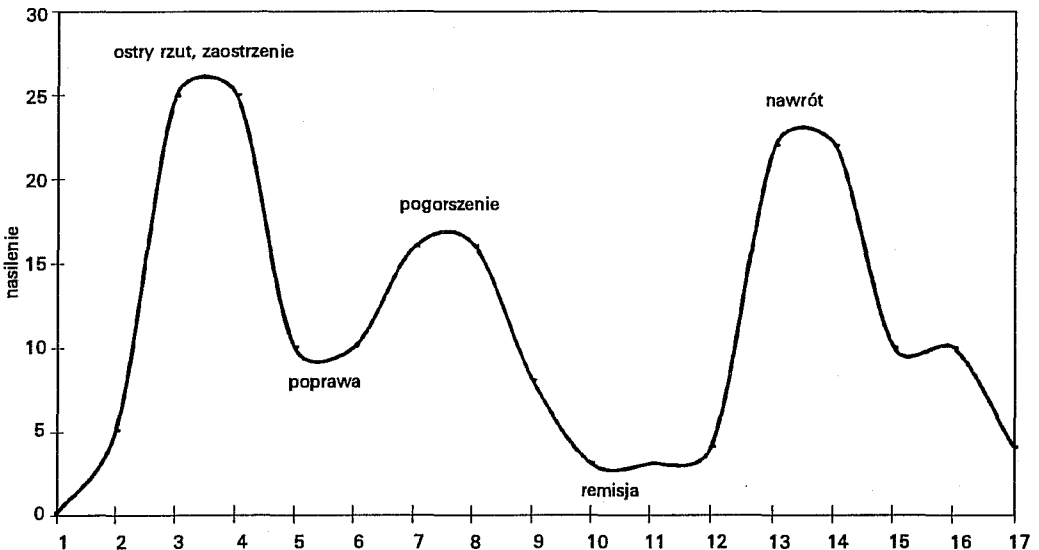
- konieczność powrotu do intensywnego leczenia (farmakoterapii),
- pogorszenie stanu pacjenta, np. pobudzenie, agresja, bezsenność, lęk, omamy, urojenia, myśli i tendencje samobójcze,
- zmiana oceny punktowej stanu psychicznego w skali diagnostycznej

Jak widzimy, w pewnych okolicznościach, konieczność powrotu do intensywnego leczenia uznawana jest za „nawrót”, w innych zaś jest to zmiana oceny punktowej w skali diagnostycznej. Wydaje się jednak, że każda z tych sytuacji ma takie samo źródło: w obrazie klinicznym następuje niekorzystna zmiana, która wymaga z kolei zmiany postępowania terapeutycznego wobec pacjenta.

Wśród czynników, które mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia w schizofrenii, wy-

mienia się ciężkość objawów (w tym objawów afektywnych), płeć, wiek chorych, typ schizofrenii, poziom przystosowania przedchorobowego [29].

Zmienność obrazu klinicznego w schizofrenii jest powszechnie znana. Wobec tego, mówiąc o nawrocie, powinno się też uwzględnić kryterium czasu: jeżeli stan pacjenta jednego dnia jest dość dobry, a drugiego gorszy, nie powinniśmy mówić o „nawrocie”. Wydaje się więc, iż do definicji nawrotu należy użyć też określenia czasowego, np. niekorzystna zmiana stanu pacjenta w okresie uzyskania stabilnej poprawy. Wówczas możemy przyjąć, iż aby mówić o nawrocie, należy uprzednio uzyskać satysfakcjonującą klinicznie i stabilną poprawę. Jeżeli takie kryterium nie zostało spełnione, niekorzystna zmiana stanu pacjenta powinna być nazwana „pogorszeniem”, a nie nawrotem. Jeżeli zaś poprawa obejmuje wystarczająco długi okres aby móc ocenić, że epizod psychotyczny minął, po czym następuje pogorszenie stanu psychicznego, mówimy także o nawrocie, ale w piśmiennictwie określa się to jako „recurrence”. Próbę ilustracji takiej sytuacji ujęto na rysunku 1.



Rysunek 1. Schematyczny przebieg choroby

Istotne pytanie dotyczy przyczyn nawrotu. Nie wydaje się, abyśmy mogli obecnie na nie odpowiedzieć. Hipotezy dotyczą: (1) wpływu czynników zewnętrznych, (2) indywidualnego przebiegu choroby, (3) wpływu terapii.

Mówiąc o wpływie czynników zewnętrznych, rozumiemy przez to sytuacje życiowe, które zachodzą w związku czasowym z wystąpieniem nawrotu. Jest to dość popularny wśród rodzin pacjentów sposób rozumowania, uzasadniony troską o pacjenta i próbą poradzenia sobie z faktem, iż stan chorego uległ pogorszeniu. Jakże często bowiem spotykamy się z określeniem, że nawrót nastąpił, gdyż miały miejsce nieporozumienia rodzinne, wydarzyła się rodzinna tragedia lub w życiu osobistym chorego zaszła nagła, niekorzystna zmiana. Wszystkie te czynniki mogą mieć udział w wystąpieniu nawrotu, chociaż spotyka się stwierdzenia, że tzw. wydarzenia życiowe mają mniejszy udział w występowaniu nawrotów, niżby to się wydawało [21].

Najczęściej nawrót w schizofrenii wiąże się z niewłaściwym postępowaniem farmakologicznym. Chodzi tu zarówno o wadliwą strategię terapeutyczną, jak i o postępowanie samych chorych. Zaniechanie leczenia neuroleptykiem po uzyskaniu poprawy, częściej prowadzi do nawrotów. Podawanie placebo zwiększa ryzyko nawrotu w porównaniu z leczeniem neuroleptykami [4, 25]. Niewątpliwie, aby móc mówić o nieskutecznym działaniu neuroleptyku w zapobieganiu nawrotom, trzeba mieć pewność, iż pacjent przyjmuje leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Doświadczenie uczy, iż często zdarza się, że pacjenci albo nie przyjmują leków, albo stosują własny sposób dawkowania, co odbija się niekorzystnie na skuteczności leczenia. Pogorszenie obrazu klinicznego, szczególnie w zakresie objawów pozytywnych schizofrenii, wiąże się z długością choroby, ale też z niestałą terapią podtrzymującą [29].

Próby poszukiwania laboratoryjnych markerów nawrotu w schizofrenii nie dały zadowalających wyników. Donoszono o wzroście interleukiny-2 w płynie mózgowo-rdze-

niowym. Związek ten pełni m.in. rolę neuromodulatora, ale wyniki jego oceny w schizofrenii nie są jednoznaczne [18]. Obserwano też wzrost aktywności noradrenergicznej (np. wzrost poziomu NA i MHPG w płynie mózgowo-rdzeniowym) w nawrotach [30]. Donoszono też o obniżeniu płynności błony komórkowej erytrocytów u chorych z rozpoczynającym się nawrotem, jednakże leczenie haloperidolem nie wpływało na ten parametr [34].

Zakładając, iż współpraca pacjenta w zakresie farmakoterapii jest dobra, wystąpienie nawrotu można wiązać albo z niewłaściwym dawkowaniem leku, albo z jego nieskutecznością. Mówiąc o niewłaściwym dawkowaniu, mam na myśli przede wszystkim zbyt niskie dawki neuroleptyku. Przykład odsetka nawrotów zależnego od dawkowania haloperidolu w formie depot, jest dość pouczający. Przy miesięcznej dawce 25 mg, odsetek nawrotów wynosił 63%, przy 50 mg – 25%, 100 mg – 23%, a 200 mg – 15% [4]. Wynika stąd, że odsetek nawrotów jest najmniejszy przy odpowiednio wysokiej dawce neuroleptyku. Dawka ta nie może być jednak zbyt wysoka; przy dużych dawkach neuroleptyku ryzyko nawrotu wzrasta [4]. Dawka podtrzymująca neuroleptyku niekoniecznie też musi być stabilna; dowiedziono, iż efekt profilaktyczny wobec nawrotów w schizofrenii nie jest zależny od utrzymywania stałego zajęcia receptorów D2 [22]. Niektórzy autorzy proponują ustalenie dawki podtrzymującej na poziomie 10–20% dawki standardowej [33], trzeba jednak zauważyć, że próby standaryzacji postępowania terapeutycznego nie zawsze są możliwe, bowiem u części pacjentów indywidualne dostosowanie dawki, zależne od efektu terapeutycznego oraz od tolerancji leku, jest koniecznością. Jednak stosowanie dawek podtrzymujących zbyt niskich, zwiększa ryzyko nawrotu. Dale i wsp. [5] podają, że obniżenie dawki neuroleptyku depot o 1/8 po 2 tygodniach powodowało wzrost odsetka nawrotów o 50%.

Utrzymywanie dawki podtrzymującej neuroleptyku, celem zapobieżenia nawrotom

w schizofrenii, jest dość rozpowszechnioną praktyką. Wiąże się jednak z koniecznością dobrej współpracy ze strony chorego: przestrzeganiem zasad dawkowania, regularnym przyjmowaniem leku, zgłaszaniem się na wizyty kontrolne, informowaniem o ewentualnych objawach ubocznych itp. Ze strony pacjentów często padają słowa niechęci wobec takiej formy terapii podtrzymującej, co wiąże się z cechami stygmatyzacji: pacjent czuje się skrępowany koniecznością stałego przyjmowania leku, pamiętania o godzinach przyjęcia, o wizytach itp.

Alternatywna forma leczenia podtrzymującego, leczenie przerywane, jakkolwiek mniej uciążliwa dla chorego, nie okazała się bardziej skuteczna w zapobieganiu nawrotom w schizofrenii. Terapia przerywana, np. podawanie neuroleptyku z przerwą trwającą dłużej niż okres działania leku (np. okres półtrwania), albo podawanie neuroleptyku w sytuacji, gdy pojawiają się objawy zwiastujące nawrót, nie okazała się bardziej skuteczna niż leczenie podtrzymujące standardowe [4, 7].

Bardzo popularną formą leczenia podtrzymującego, a co za tym idzie, zapobiegania nawrotom w schizofrenii, jest stosowanie neuroleptyków o przedłużonym działaniu (tzw. depot). Terapia taka zmniejsza ryzyko nawrotu, zapewnia lepszą biodostępność leku, stabilny jego metabolizm w organizmie, wzajemną zależność dawki i koncentracji leku w osoczu, lepszą kontrolę nad przyjmowaniem leku, w miarę stabilny poziom leku w osoczu. Natomiast gorsza jest dowolność w wyborze dawki, jak również możliwość korygowania dawki z powodu występujących objawów ubocznych neuroleptyku [1, 8]. Neuroleptyki o przedłużonym działaniu powinny być stosowane w odpowiedniej dawce i nie może to być dawka zbyt mała [5]. Natomiast w zakresie dawek terapeutycznych, nie ma wyraźnej zależności między dawką leku a nasileniem objawów ocenianym skalą diagnostyczną, np. dawka zyklopietyksolu i ocena kliniczna w skali BPRS [27]. Próby porównania poziomu neuroleptyku o przedłużonym działaniu z oceną skutecz-

ności klinicznej nie kończą się powodzeniem. Solgaard i wsp. [27] sugerują, iż lepiej jest empirycznie poszukiwać najmniejszej skutecznej i dobrze tolerowanej dawki neuroleptyku depot. Podobnie Shriqui [26] uważa, że wysokość dawki neuroleptyku o przedłużonym działaniu ma mniejsze znaczenie dla przewidywania efektu terapeutycznego. Za minimalną skuteczną dawkę neuroleptyku o przedłużonym działaniu uważa się 5–10 mg flufenazyny co 2 tygodnie lub 50 mg haloperydolu co 4 tygodnie [4].

Próba potencjalizacji efektu antypsychotycznego neuroleptyku poprzez dodanie innego neuroleptyku, nie przynosi pożądanego efektu. Steingard i wsp. [28] donoszą, że dodanie w takich przypadkach flufenazyny do już prowadzonego leczenia neuroleptykiem, nie zapobiega nawrotom, jakkolwiek efekt takiego łączonego leczenia jest lepszy u chorych z objawami depresyjnymi.

Nowe, tzw. atypowe neuroleptyki, mają kilka istotnych właściwości [3, 10, 15, 19]:

-
- nie powodują (lub powodują znacznie mniej) objawów pozapiramidowych (i późnych dyskinez),
 - ich skuteczność kliniczna polega na poprawie objawów pozytywnych, negatywnych oraz poprawie funkcji poznawczych,
 - nie powodują (lub powodują nieznaczny) wzrost poziomu prolaktyny.
-

Atypowość tych leków polega także na wybiórczym powinowactwie do niektórych receptorów, chociaż poszukiwania nowych leków idą również w kierunku zmniejszenia objawów ubocznych [15]. Klozapina wykazuje powinowactwo do wielu receptorów, a sulpiryd jest niemal wybiórczym antagonistą receptora D₂; oba leki zalicza się do atypowych [10]. Neuroleptyki atypowe dzieli się też w zależności od powinowactwa do receptorów 5HT₂ i D₂ (jedna grupa, wysoki stosunek 5HT₂/D₂, np. risperidon, ziprasidon, sertindol) i tzw. „wieloreceptorowe” (np. klozapina, olanzapina, serokwel, zotepina) [14].

Nie ma zgodności co do tego, czy atypowość należy definiować w odniesieniu do jednego, czy wielu zakresów działania leku. Farmakologicznie, atypowość wiąże się nie tyle z powinowactwem do receptora D2, ile np. z równowagą między powinowactwem do receptora D1 i D2 albo receptora serotoninowego 5HT₂ i D2. Atypowość może także wiązać się z antagonizmem wobec receptorów w układzie limbicznym (stąd nazwa „neuroleptyki mezolimbiczne”) a nie w jądrach podstawy [3].

O atypowych neuroleptykach mówi się, że nie powodują katalepsji. Nie jest to warunek niezbędny dla określenia „atypowości”. Wydaje się raczej, że w odniesieniu do atypowych neuroleptyków, istnieje znaczny dystans pomiędzy dawką już skuteczną klinicznie a dawką wywołującą objawy pozapiramidowe (np. sulpiryd, remoksypiryd) [3]. Kryteria kliniczne są trudniejsze do precyzyjnego ustalenia. Może to być skuteczność u pacjentów opornych na tradycyjną farmakoterapię. Na tej podstawie można zaklasyfikować do neuroleptyków atypowych klozapinę, gdyż jest skuteczna u około 30% pacjentów tzw. lekoopornych. Atypowość wiąże się też ze skutecznością wobec objawów negatywnych schizofrenii oraz ze zdecydowanie mniejszym nasileniem objawów pozapiramidowych. Czy jednak powodowanie późnych dyskinez wyklucza atypowość neuroleptyku? Wzrost poziomu prolaktyny typowy dla klasycznych neuroleptyków, nie ma dużego znaczenia klinicznego, gdyż mlekotok pojawia się tylko u małej liczby chorych. Wobec tego, czy brak tego efektu jest istotnym klinicznie kryterium atypowości neuroleptyku?

Czasami spotyka się określenie, że neuroleptyki atypowe, obok wpływu na objawy negatywne, wpływają na poprawę funkcji poznawczych [9]. Być może jest to związane z punktem działania tych leków w układzie mezokortykalno-limbicznym (a nie w przątkowiu). Być może, poprawa w zakresie funkcji poznawczych wiąże się z korzystnym wpływem tych leków na objawy negatywne.

Rossi i wsp. [24] udowodnili korelację poprawy wyników testu oceniającego sprawność funkcji poznawczych i objawów negatywnych schizofrenii po leczeniu risperidonem.

Neuroleptyki atypowe są w większości (poza klozapiną i sulpirydem) nowymi lekami. Stąd też niewiele jest danych o ich skuteczności w zapobieganiu nawrotom w schizofrenii. Porównując odsetek chorych ponownie hospitalizowanych (jedno z kryteriów nawrotu) w ciągu roku stwierdzono, że odsetek leczonych klasycznym neuroleptykiem (haloperidol) był wyższy niż leczonych neuroleptykiem atypowym (olanzapiną): 28% i 20%. Wśród leczonych klozapiną wynosił 17% [31]. Zmiana neuroleptyku z klasycznego na risperidon powodowała też zmniejszenie odsetka chorych hospitalizowanych ponownie [cyt. wg 31].

Rehospitalizacja w około 60% spowodowana jest brakiem pozytywnej odpowiedzi na neuroleptyk, a w około 40% – brakiem współpracy ze strony chorego. Jeżeli nowe atypowe neuroleptyki mają podobną skuteczność terapeutyczną wobec objawów schizofrenii co leki klasyczne, a powodują mniej objawów ubocznych, i co za tym idzie, większa jest szansa na lepszą współpracę z pacjentem, ich stosowanie w zapobieganiu nawrotom ma uzasadnienie [13]. Korzystny jest także, z punktu widzenia chorego, brak wyraźnej sedacji, tak uciążliwej dla chorych przyjmujących neuroleptyk typowy oraz wspomniany już pozytywny wpływ na funkcje poznawcze.

Olanzapina, uważana za silny atypowy neuroleptyk, ma wszelkie pozytywne cechy klozapiny, ale nie powoduje sedacji, ślinotoku, zmian obrazu białokrwinkowego krwi. U chorych leczonych olanzapiną nie obserwowano napadów drgawkowych. Te cechy sprawiają, iż jest uważana za neuroleptyk „przyjazny choremu”. W porównaniu z pacjentami leczonymi klasycznym neuroleptykiem, chorzy otrzymujący leczenie podtrzymujące olanzapiną byli rzadziej ponownie hospitalizowani [cyt. wg 31]. Nawroty u chorych leczonych olanzapiną powodowane były

głównie innymi czynnikami niż brak skuteczności: używaniem substancji, brakiem współpracy, stresowymi wydarzeniami. Po osiągnięciu poprawy w stanie psychicznym, utrzymywała się ona na stałym poziomie w ciągu roku, choć u niektórych pacjentów obserwowano dalszą poprawę. Przypadki przerywania leczenia przez chorych obserwowane w okresie 1 roku, związane były z poprawą ich stanu i przekonaniem, że leczenie nie jest już więcej potrzebne [20, 32]. Wśród objawów niepożądanych w czasie leczenia olanzapiną, przybór wagi obserwowano u 3 z 15 chorych, natomiast nie notowano sedacji. Pozytywnym faktem było stwierdzenie u 3 z 15 chorych znacznej poprawy funkcjonowania w zakresie dbałości o higienę, ubiór itp. [32]. Leczenie olanzapiną w dawce 10 mg/dz nie powodowało wystąpienia objawów dystonii [2].

Inny atypowy neuroleptyk, sertindol, okazał się też skuteczny w leczeniu schizofrenii. Wprawdzie dane dotyczą około 6-tygodniowego okresu leczenia, dobra skuteczność i tolerancja leku sugerują [30], iż leczenie podtrzymujące sertindolem może także być brane pod uwagę. Szereg nowych leków o potencjalnym działaniu antypsychotycznym, związanym m.in. z antagonizmem wobec receptorów 5HT jest wprowadzanych do lecznictwa ostatnio: ritanseryna, setoperon, zotepina, amperozyd, melperon, ziprasidon [6, 12, 16, 20, 23, 33]. Mimo zachęcających wyników podawania tych leków w schizofrenii, jest zbyt wcześnie, aby mówić o możliwości ich stosowania w zapobieganiu nawrotom.

Postępowanie terapeutyczne wobec pacjentów opornych na leczenie jest niezwykle trudne. Wydaje się, że rola nowych atypowych neuroleptyków znacznie w tych przypadkach wzrasta. Oporność na leczenie może objawiać się w utrzymywaniu się objawów pozytywnych lub negatywnych mimo intensywnego leczenia, albo w nietolerancji leków. W każdym z tych przypadków podawanie atypowego neuroleptyku może przynieść korzystne efekty [17].

PIŚMIENNICTWO

1. Barnes T.R., Curson D.A.: Long-term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Saf.* 1994, 10, 464–479.
2. Beasley C.M., Sanger T., Satterlee W., Tolleffson G., Tran P., Hamilton S.: Olanzapine versus placebo results of a double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacol.* 1996, 124, 159–167.
3. Casey D.E.: What makes a neuroleptic atypical? W: Meltzer H.Y. (red.): *Novel antipsychotic drugs*. Raven Press, New York 1992, 241–251.
4. Csernansky J.G., Newcomer J.G.: Maintenance drug treatment for schizophrenia. W: Bloom F.E., Kupfer D.J. (red.): *Psychopharmacology, the fourth generation of progress*. Raven Press, New York 1995, 1267–1275.
5. Dale R., Longdon M., Seeman M.V.: Reducing the dose of depot neuroleptics in stable schizophrenia. *J. Psychiat. Neurosci.* 1994, 19, 278–281.
6. Fischman A.J., Bonab A.A., Babich J.W., Alpert N.M., Rauch S.L., Elmalch D.R., Shoup T.M., Williams S.A., Rubin R.H.: Positron emission tomographic analysis of central 5-hydroxytryptamine(2) receptor occupancy in healthy volunteers treated with the novel antipsychotic agent, ziprasidone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 279, 939–947.
7. Gaebel W.: Is intermittent, early intervention medication an alternative for neuroleptic maintenance treatment? *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 9, suppl. 5, 11–16.
8. Gerlach J.: Depot neuroleptics in relapse prevention advantages and disadvantages. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 9, suppl. 5, 17–20.
9. Gerlach J., Casey D.E.: New antipsychotics: preclinical and clinical research. *Psychopharmacol.* 1996, 124, 1–39.
10. Gerlach J., Peacock L.: New antipsychotics: the present status. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10, suppl. 3, 39–48.
11. Gilbert P.L., Harris M.J., Mc Adams L.A., Jeste D.V.: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of literature. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995, 52, 173–188.
12. Gunn K.P., Harrigan E.P., Heym J.: The safety and tolerability of ziprasidone treatment. W: Brunello N., Racagni G., Langer S., Mendle-

- wicz J. (red.): Critical issues in the treatment of schizophrenia. Karger, Basel 1995, 172–177.
13. Hale A.: Will the new anti-psychotics improve the treatment of schizophrenia? *BMJ* 1993, 307, 749–750.
 14. Kapur S., Remington G.: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 466–476.
 15. Kinon B.J., Lieberman J.A.: Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacol.* 1996, 124, 2–34.
 16. Lieberman J.A.: Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. *Br. J. Psychiatry* 1993, 163, suppl. 22, 7–18.
 17. Marder S.R.: Management of treatment-resistant patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, suppl. 11, 26–30.
 18. McAllister C.G., van Kammen D.P., Rehn T., Miller A.L., Gurklis J., Kelley M.E., Yao J., Peters J.L.: Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am. J. Psychiatry* 1995, 152, 1291–1297.
 19. Meltzer H.Y.: Atypical antipsychotic drugs. W: Bloom F.E., Kupfer D.J. (red.): *Psychopharmacology, in the fourth generation of progress.* Raven Press, New York 1995, 1277–1286.
 20. Meltzer H.Y.: Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs. *Clin. Neurosci.* 1995, 3, 64–75.
 21. Neuchterlein K.H., Dawson M.E., Ventura J., Gitlin M., Subotnik K.L., Snyder K.S., Mintz J., Bartzokis G.: The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, suppl. 382, 58–64.
 22. Nyberg S., Farde L., Halldin C., Dahl M.L., Bertilsson L.: D2 dopamine receptor occupancy during low-dose treatment with haloperidol decanoate. *Am. J. Psychiatry* 1995, 152, 173–178.
 23. Petit M., Raniwalla J., Tweed J., Leutenegger E., Dollfus S., Kelly F.: A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a parallel-group double-blind trial. *Psychopharmacol. Bull.* 1996, 32, 81–87.
 24. Rossi A., Mancini F., Stratta P., Gismondi R., Pozzi F., Casacchia M.: Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997, 95, 40–43.
 25. Rybakowski J.: *Leki psychotropowe w profilaktyce chorób afektywnych i schizofrenii.* IPIŃ, Warszawa 1995.
 26. Shriqui C.L.: Neuroleptic dosing and neuroleptic plasma levels in schizophrenia: determining the optimal regimen. *Can. J. Psychiatr.* 1995, 40, suppl. 2, 38–48.
 27. Solgaard T., Kistrup K., Aaes-Jorgensen T., Gerlach J.: Zuclopenthixol decanoate in maintenance treatment of schizophrenic outpatients. Minimum effective dose and corresponding serum levels. *Pharmacopsychiatr.* 1994, 27, 119–123.
 28. Steingard S., Allen M., Schooler N.R.: A study of the pharmacologic treatment of medication-compliant schizophrenics who relapse. *J. Clin. Psychiatry* 1994, 5, 470–472.
 29. Szymański S.R., Cannon T.D., Gallacher F., Erwin R.J., Gur R.E.: Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 519–525.
 30. Van Kammen D.P., Agren H., Yao J.K., O'Copnnor D.T., Gurklis J., Peters J.L.: Noradrenergic activity and prediction of psychotic relapse following haloperidol withdrawal in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 379–384.
 31. Weiden P., Aquila R., Standard J.: Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, suppl. 11, 53–60.
 32. Wiedeman G., Hahlweg K., Hank G., Feinstein E., Muller U., Dose M.: Zur Erfassung von Frühwarnzeichen bei Schizophrenen Patienten. Einsatzmöglichkeiten in der Rückfallprophylaxe. *Nervenarzt* 1994, 65, 438–443.
 33. Wiesel F.A., Nordstrom A.L., Farde L., Eriksson B.: An open clinical and biochemical study of ritanserin in acute patients with schizophrenia. *Psychopharmacol.* 1994, 114, 31–38.
 34. Yao J.K., Van Kammen D.P.: Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. I. Membrane fluidity. *Schizophr. Res.* 1994, 11, 209–216.