

Bölüm 9

PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİ

Nicholas Moore ve Bernard Bégaud

Giriş Semptomatikleri İçeren Organik Ve Zihinsel Rahatsızlıklar Psikoaktif Madde Kullanımından Doğan Zihinsel Ve Davranışsal Bozukluklar Şizofreni, Şizotipik Ve Delüzyonal Bozukluklar Mod Bozuklukları Vı- Nörolojik, Strese İlişkin Ve Somatoform Hastalıklar Fiziksel Etki Ve Rahatsızlıklara Bağlı Davranışsal Bozukluklar Diğer Öğeler

I- GİRİŞ

Psikiyatrik rahatsızlıkların şeytanlardan kaynaklandığının düşünüldüğü ve tedavinin belediye bakım işlerine bırakıldığı ya da hastaların zorla hastanede tutuklu bırakıldıkları günler geride kalalı çok oldu. Bir taraftan Sigmund Freud'u takiben sosyal, kişisel ve gelişimsel süreçlerin anlaşılmasıyla, öte yandan da 1950lerden sonra kimyasal maddelerin geliştirilmesiyle bu ilerleme birçok cephede gerçekleşti. O günlerden beri nöropsikofarmakoloji, birçok reseptör ve sinirsel bağlantı buldu ve deneysel olarak elde edilen ilaçlar daha iyi hale getirildi. Ancak hala bu ilaçların psikiyatrik rahatsızlıkları nasıl tedavi ettiğini ya da ne şekilde etkilediğini anlamaktan çok uzacağız.

Sonuç olarak, herhangi bir rahatsızlığı gidermek için yapılacak ilaçlı tedavi seçeneğini nörokimyaya dayanan teorik zemine ya da hipotetik mekanizmaya değil de sağlam gerekçeli bilime ve klinik değerlendirmeye dayandırmalıyız. Bu yaklaşım bütün hastalıklar için geçerlidir. Fakat tarihsel kimya bilgisine ve birçok pratik bilgiye sahip olunmasına rağmen teori ve etki arasında zorlukla bağlantı kurulabilen psikiyatri için bu çok daha önemlidir.

Pratikte, anksiyete, depresyon ve diğer semptomlar için kullanılan ilaçlar psikometrik skalalara göre değerlendirilir. Bu skalalar genelde batı dünyasında oluşturulur, dolayısıyla değerler diğer sosyo-

kültürel ortamlar için de geçerliliği denetlenmelidir (örneğin, CAGE 4 soru testi alkolikliği belirlemek için 'öğleden önce içki içer misiniz' sorusunu sorar: Bu Kuzey Avrupa'da alkoliklik belirtisi iken aperiatifin bir yaşam biçimi olduğu Güney Avrupa'da değildir)

Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasının (ICD 10) psikiyatrik rahatsızlıkları alakadar eden kısmı 500'den fazla tanı veya sınıflandırma terimi belirlemiştir ve bu 10 ana kısma ve 100 kategoriye bölünmüştür. Bu 10 ana sınıfın hepsi burada belirtilmeyecektir ve burada işlenen konular ICD 10'da olduğu kadar detaylı anlatılmayacaktır çünkü klinik deneyler ve uygunluk verileri ayırım yapmaya izin vermemektedir. Buna ek olarak, bunama (kod F00-09) gibi bazı kategorilerin psikiyatrik değil de sinirsel hastalıklar arasında incelenmesi daha uygundur.

Ana kategorideki tedavi edici ilaç kullanımı hakkında bazı göstergeler vermeye çalışacağız. Bunu yaparken, piyasaya uygunluk özetindeki ürün karakteristiği ve diğer terapötik bilgiler içinde bulunabilecek aktüel dozlar konusunda fazla ayrıntıya girmeden ilaçlar ve kullanımları hakkında şu an için uygun olan bilgiyi özetleyeceğiz. Verilen göstergeler olabildiğince Cochrane veri tabanı içinde incelenen kanıt temelli bilgilere dayanmaktadır. Psikofarmakoloji alanı aynı anda hem statik hem de dinamik olduğu için; hem sık sık değişiklik gözlenir ve böylece yeni ilaçlar kısa zamanda piyasaya sürülür, hem de genel prensiplerin görülebilir bir geleceğe kadar

stabil kalması olasıdır. Tedavi alanında psiktropların üç ana sınıfın bulunmasından sonraki 45-50 yılda çok az değişim olmuştur. Fakat güvenlik ve tolere edilebilirlik alanında yeni gelişmeler olmuştur. Örneğin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), eski, selektif olmayan antidepresanlardan daha etkili olmasa da daha iyi tolere edilebilirler. Antipsikotiklerin diğer ilaçlardan daha iyi tolere edilebilmesinden dolayı hastalar daha efektif dozlar almaya başladılar.

Temel patofizyolojiyi ya da psikiyatrik hastalıkların mekanizmasını anlamaktan hala uzak olduğumuz için yeni ilaçların yakın gelecekte ortaya çıkmasını bekleme şansımız yoktur. Fakat yine de bilim ve tıp tahminleri şaşırtma gücüne sahiptir.

Dikkate alınması ve tedavi edilmesi gereken psikiyatrik hastalıklar yüksek derece komorbidite ve ara durumlara sahip olan kompleks bir alandır. Buna ek olarak, bütün hastalık durumlarında olduğu gibi kişisel ve sosyal terapi veya müdahalelerin, ilaçlı tedaviye çok fazla katkı sağlayacağı kesindir (biyo-psiko-sosyal yaklaşım). Bu tedavi ve müdahaleler sistemli bir biçimde tasarlanmalı ve organize edilmelidir (genellikle ilaçlı tedavide unutulur). İlaçlar tek başlarına psikiyatrik hastalıkları iyileştirmezler sadece yardım ederler.

II- SEMPTOMATİKLERİ İÇEREN

ORGANİK VE ZİHİNSEL

RAHATSIZLIKLAR

[ICD-10 Kodları F00 – F009]

Bu kodlar Alzheimer sınıfının demans (bunama) kısmını ve diğer organik rahatsızlıkları içermektedir. Burada, bu rahatsızlıkların tedavisinden kısaca bahsedilecektir, çünkü 40. bölümde daha detaylı olarak incelenmektedir.

Nüfusun yaş artışı ve engellenmesinin veya yavaşlatılmasının sosyal ve finansal getirileri göz önüne alındığında Alzheimer, ilaç endüstrisinin ana odaklarından birini oluşturmaktadır. Bu ana kadar geliştirilen ve piyasaya sürülen ilaçlar, inhibitörler ve kolinesterazlardır. Bazıları piyasaya sürülmüştür (örneğin tetrahidroakridin, rivastigmin), bazıları yakında sürülecektir. Birçoğu da hala geliştirilme sürecindedir. Aday ilaçların belirlenmesi ve geliştirilmesi hem laboratuvar ve deneysel modellerin eksikliğinden hem de hastalığın semptomatik hale gelmeden öncesinde tedaviye başlanmamasından dolayı zordur -ki daha erken başlanması durumunda daha etkili olmaları mümkündür. Mümkün olan tedaviler iki gruba ayrılmıştır. İlki piyasaya sürülen kolinerjiklerdir ki bunlar hastalığın gelişimini değil de etkilerini durdurmaya çalışır: hastalar ilk önce iyileşme gösterir, fakat hastalığın temelini teşkil eden sebepler kötüleştikçe hastaların durumu da kötüleşecektir. İkinci kategori, hastalığın kendisine saldıracak, evrimine müdahale edecek ya da durduracaktır. Uzun vadede sonuç iyi olacaktır fakat hastalar tedavinin başlatıldığı durumda kalacaktır. Eğer test edersek ilk tip medikasyonun daha kolay olduğunu ve ikinci tip medikasyonu geliştirmenin zor olacağını göreceğiz. Bu ilaç üreticisi için büyük bir kumardır; böyle bir ilacın verimliliğinin kanıtlanması ya da çürütülmesi yıllar alacaktır. (Bu piyasadaki bütün ilaçların neden 1. tip olduğunu açıklar)

Diğer demansların tedavisi, hastalığın temelini teşkil eden sebeplerin giderilmesidir. İskemik beyin hastalığının çeşitli ilaçlarda (gingko özü, ergot türevleri, antioksidanlar, vazolidatörler, 'oksijenatörler',...) tedavisi ve engellenmesi açıkça kanıtlanmamıştır. İskemik ya da vasküler demans için Alzheimerin tedavisinde kullanılacak ilaçlar hakkında hala devam eden çalışmalar vardır ki bunlar, eğer geçiciyse, semptomatik gelişim umuduyla yapılmaktadır.

III- PSİKOAKTİF MADDE KULLAMINDAN DOĞAN ZİHİNSEL VE DAVRANIŞSAL BOZUKLUKLAR [ICD 10 Kodları F10-F19]

Bu alanda araştırmalar ve sonuçlar, genellikle alkol ve afyonun kötü kullanımdan doğan bozuklukların ilaçlı tedavisi üzerine odaklanmıştır. Yanlış madde kullanımının daha geniş tartışması için 16. bölüme bakılabilir. Bütün alkol ve uyuşturucu bağımlılıklarında ilk amaç hastaları bağımlılık yapan maddeden (alkol, nikotin, afyon, kafein veya anti-deprasan gibi psikotropik benzodiazepinler) kurtarmak ve bu uzaklaşmadan kaynaklanan fiziksel etkileri engellemek ve tedavi etmektir. İkinci basamak ise hastalığın nüks etmesini engelleyecek sosyal destek, psikoterapi, parçalı yaklaşımlar ve farmakoterapi gibi yöntemlere başvurmaktır. Bu konuda alkoliklik örnek alınacaktır.

III.a. Alkolün Kötü Kullanımı

Alkolizm olarak da bilinen alkolün kötü kullanımı ya da alkol bağımlılığı, morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. Akut ve kronik toksikliği birçok alana, sisteme ve organa dağılır; çocukların suistimalinden, ev içi ya da kamusal siddete, trafik kazalarından siroz ve hipertansiyona kadar. Alkolikler arasında ortalama yaşam süresi 55 yıldır. Alkol bağımlılığının Avrupa'da yüz binlerce ölüme ve önemli bir ölçüde sosyal ve sağlık maliyetine sebep olduğu gözlemlenmektedir. Alkolün kötü kullanımının ve bağımlılığının tedavisinin ciddiye alınmaması ise bu durumla büyük bir çelişki yaratmaktadır. Diğer yandan 'Fransız Paradoksu' ve 'J eğrisi' bağlamında belli ölçüde şarap tüketiminin kardiyovasküler faydası açıktır.

Alkoliklik, sinirsel ya da hepatik toksikliğin sonucunda ortaya çıkan fiziksel durumların veya

psikiyatrik ya da sosyal komorbiditenin tedavisinin ötesinde iki çeşit ilaç tedavisi öngörür: alkolü bırakmak ve alkolden uzak kalmayı sağlamak.

III.a.1. Alkolü Bırakmak

Alkoliklerde görülen titreme ve sancılarla berran hezeyanların (delirium tremens-DT) ortaya çıkması ve su kaybıyla beraber artan konvülsiyonların neden olduğu somatik hasar ana riskleri oluşturur. DT'nin semptomları arasında acelecilik, aşırı terleme, titreme, şiddetli anksiyete, hezeyan ve aşırı yüksek vücut ısısı vardır. DT, sakin bir ortam, yeterli (aşırı değil) hidrasyon, dikkatli gözlemlerle beraber anti-konvülsiyonik ve benzodiazepinler gibi yatıştırıcı ajanların kullanımı ile tedavi edilebilir ve durdurulabilir. Benzodiazepinlerin hastalığın geriletilmesindeki önleyici etkisi açıkça gösterilmiştir. Kloridiazepoksit, diazepam ve diğer benzodiazepinler arasında çok önemli farklar yoktur. Yüksek şüphe taşıyan hastaların suistimal potansiyeli göz önüne alındığında, bunların hızlıca kesilmesi ve nüks etmenin düzgün bir şekilde engellenmesi önceliklidir. Meprobamat gibi diğer ilaçların sıkça kullanımını bazı ülkelerde görüyoruz. Bunların etkileri açıkça belirtilmemiştir ve aşırı doz halinde toksiklerdir.

III.a.2. Nüksenin Engellenmesi

Tedavinin amaçları alkolün tamamen bırakılması, bilişsel ve sosyal sonuçlarının engellenmesi ve mümkünse alkolün sosyal kullanımı olarak sıralanabilir. Şu anki bilgi ve tedaviler kapsamında sonuncusu çok nadir elde edilebilir, muhtemelen de bağımlılığa uzun vadede nöroadaptasyon yapılabilir ki bu alkolikliği bir ömür boyu hastalık haline sokar. Disulfiram ve diğer asetaldehit dehidrojenaz inhibitörleri alkol kullanılırken reaksiyon yaratırlar (antabus) ve caydırıcı terapinin temelini oluştururlar. Bu noktada destek grupları ve psikolojik müdahale çok uzun zaman alır ve terapinin dayanak noktasını oluşturur. Alkolikliğin nüks etmemesi için iki ilaç

kullanılır ki bunlar caydırıcılık içermeyen çok farklı iki mekanizma ile çalışan akamprosot ve naltreksondur. Naltrekson esasında bir opioid antagonisti iken, akamprosot muhtemelen *N*-Metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri aracılığı ile çalışır. İkisi de bu indikasyon için birçok ülkeden kabul almışlardır. İkisi de nükse oranlarında düşüş sağlamış, kısa ve orta vadede prognozu geliştirmişler, medikasyonu ve tedaviye olan itaati arttırmışlar ve muhtemelen kötü tanımlanmış hasta tiplerinde alkol arzusunu azaltmışlar ya da modifiye etmişlerdir. En az altı ay tedavi şart gözükse de uzun dönem tedavinin etkileri ve tedavinin optimum süresi bilinmemektedir; stabil oluncaya kadar mı tedavi edilmeli yoksa olası nükseye kadar beklenmeli mi bilinmemektedir. Bu alanda yapılması gereken hala çok çalışma vardır. Farmakolojik araçların ortaya çıkması biyörokimyasalları veya tedavi bazlı alt-tipleri daha çok anlamamızı sağlayabilir.

Herhangi bir ilacın ticari başarı elde etmesi, yetim sayılan bu alanda daha çok gelişime yol açabilir.

III.b. Afyonun Kötü Kullanımı

Yine sosyal engellerin ve komplikasyonların ötesinde, afyonun kötü kullanımı ve bağımlılığının tedavisi -özellikle parenteral kullanıma bağlı hastalıklarda (HIV ve Hepatit-b gibi), tolerans gelişimini ve alıcı duyarlılığını azaltmak amacıyla saf antagonist ya da kısmi agonist-antagonist gibi (metadon, buprenorfin, naltrekson) birbirinin yerine kullanılabilen ilaç kullanımına bağlıdır. Afyon bağımlılığında tedavi başarısı, sağlık merkezi ile iletişimin kurulması ve sosyal hayata tekrar katılım ile sağlanabilir.

Cochrane veri tabanına dayanılarak yapılan bir sistematik inceleme, mevcut vakalar ışığında naltrekson tedavisinin henüz kesin bir değerlendirilmeye izin vermediğini ortaya koymuştur. Literatürde daha önce belirtildiği gibi, belirli hedef gruplar

için Naltrekson tedavisini destekleyen bir eğilim gözlemlenmiştir (Kirchmayer *v.d.* 1999).

III.c. Nefis Tedavisi

Çoğu psikoaktif madde kullanımı problemleri bağımlılık ve tolerans ile karakterize edilmiştir. Bağımlılık, 'fiziksel' veya 'psikolojik' olabilir. Psikolojik bağımlılık, arzu (yoksunluk sendromlarından kurtulmak için sadece fiziksel olmayan ihtiyaçlar) olarak da adlandırılır. Genellikle bilinmeyen psikolojik bağımlılığın dopaminle bir ilgisi vardır. Nefis tedavisi için çeşitli ilaçlar (nikotin sakızları, yamalar veya metadon substitüsyonları gibi maddenin kendisinin ve conjenelerinin dışında) üzerinde bazı deneyler yapılmıştır. Bu ilaçlar, alkol, afyon ya da kokain gibi madde bağımlılıklarında uygulandığında belirsiz bir başarı göstermiştir. Aktivite gösteren bazı ilaçlar klonidin, lityum karbonat ve bromokriptindir. Hala bu alanda alınacak uzun bir yol vardır.

IV. ŞİZOFRENİ, ŞİZOTİPİK VE

DELÜZYONAL BOZUKLUKLAR

[ICD 10 Kodu F20- f29]

Bu bölüm, çok ciddi mod bozukluklarıyla beraber psikoz olarak adlandırılan rahatsızlıkları incelemeye almaktadır. Bu hastalıklar genellikle yüksek ölüm oranlı olup (normalden 2 ila 10 kat fazla) hem psikiyatrik hem de psikiyatrik olmayan komorbidite ile ilişkilendirilir. İntihar başlıca bir ölüm sebebidir. Bunun yanında kısmen kardiyovasküler rahatsızlıklara sebep olan aşırı nikotin ve uyuşturucu kullanımı, alkoliklik, aşırı yeme, obezlik ve şeker hastalığı gibi davranışsal bozukluklar da görülür. Buna ek olarak, büyük ölçüde sosyal eklenmeme görülür ve raporlara göre evsizlerin yarısı şizofrendir. Bu noktalar hastalığın tedavisi için göz önünde bulundurulmalıdır. Şizofrenik hastalıklar genellikle dış

dünya ile ilişki biçiminin değişimi olarak düşünülebilir. Fazla (delüzyonal tip ya da pozitif semptomlu) ya da varsayılan (otistik ya da negatif) kadar olsa da ikisinin de özellikleri bir hastada birleşebilir. İlaç etkilerini ölçmek için en yaygın kullanılan enstrüman PANSS'dir (pozitif ve negatif semptom skoru). Bu hastalıkları tedavi etmek için dopamin aktif reseptörü antagonistleri olarak faaliyet gösteren ilaç aileleri nöroleptikler ve antipsikotiklerdir. En azından, ilk nesil nöroleptikler için durum budur ve uygun hayvan hastalığı modeli olmamasına rağmen potansiyel nöroleptikler parkinsonizm veya extraprimidal semptomlar (EPS) gibi dopamin antagonistler ile tanımlanmışlardır. Az sayıda EPS beklenmedik şekilde bulunmuşlardır. Örneğin, ilk başta psikosomatik gastrointestinal hastalıkları tedavi etmek için kullanılan sulpiridin diğer nöroleptiklerden daha farklı görünüyordu (Soares *ve v.d.* 1999a) ve psikoz için daha etkili ilaç ailesinin (örneğin sultoprid ve prokinetik araçlar) ortaya çıkmasını sağladı.

Nöroleptikler, genellikle, hipotansiyon yapan α -bloklanması, ağız kuruluğu ve kabızlık yapan atropinik etkiler bırakan diğer monoamin reseptörlerinin tersine nonspesifiktirler. Klozapin etkisinin görülmesiyle elde edilen daha yeni ilaçlar atipik nöroleptik olarak adlandırılırlar. Atipik olmaları, klasik ilaçların etki edeceği yerlere etki etmemesi böylelikle daha az yan etki ve EPC yapmalarına bağlıdır. Dopamin reseptörlerinin bir kısmına etki etmelerine rağmen kolinerjik veya serotonerjik reseptörler gibi ana etkileri genellikle başka bölgelerde olmaktadır.

Farklı dozlardan oluşan farklı konantrasyonların çoklu reseptör hareketlerine bağlı olarak farklı nöroleptikler farklı hareket profiline sahiptirler. Kimyasal bazına bağlı olarak nöroleptik ilaçlar birçok sınıflandırmaya tabi olmuşlardır. Diğer sınıflandırmalar, 'Liege Star' gibi üç negatif (hipotansif, extraprimidal, sedatif) üç pozitif (antiotistik, antiüretken, antipsikotik) etki ile bilgiyi birleştiren çok yönlü ya da lineer sınıflandırmalardır. Genel olarak, akut ajitasyon durumlarını tedavi eden droperidol

gibi daha yatıştırıcı nöroleptikler α -bloklanmasına bağlı olarak daha çok hipertansiyona sebep olurlar. Öte yandan haloperidol gibi deliryuma daha iyi etki edenler (prodüktif durumlarda) EPS sağlamaya daha yakındırlar. Bazı ilaçlar az dozda daha açık ve kesin (antiotistik) olurken yüksek dozda daha yatıştırıcı ve anti-üretkendirler. Uygun olan birçok ilaç ve psikotik ve şizofrenik hastalıkların geniş spektrumu ele alındığında verilen durumda belirli bir seçim yapmak zordur. Klorpromazin, tiyoridazin veya haloperidol gibi her yönden olumlu profile sahip ilaçlar ilk seçilebileceklerdendir (Thornley *ve v.d.* 1999)

EPS, ağız kuruluğu, cinsel bozukluk ve diğer yan etkiler sebebiyle klozapin gibi atipik ve modern antipsikotik kullanımı tercih edilebilir. Semptomların azaltmada klinik olarak anlamlı gelişmeler sağlanmakta ve en azından şizofreninin tekrerr etmesini geciktirmede klozapin diğer tipik nöroleptiklerden daha başarılı olmuştur. Hastalar tipik nöroleptik tedaviye göre klozapin tedavisinden daha memnun kalmışlardır. Klozapinenin klinik etkileri, hastaneden ayrılma ya da işe girme gibi kısa dönem ölçülerde görülmemiştir (Wahlbeck *ve v.d.* 1999) Kazanç genellikle tedaviye dirençli hastalarda elde edilmiştir. Fakat klozapin kullanımı nörotropeni ve agranülositoz (0.5%) gibi riskler taşımaktadır ve hastaların dikkatli gözlemini gerektirmektedir.

Olanzapin gibi diğer atipik nöroleptikler daha az hareket bozukluğu oluşturması nedeniyle şizofreninin yumuşak durumlarında diğer nöroleptiklerden daha etkili olmuştur fakat hastalar daha fazla kilo almıştır. Haloperidol ile karşılaştırıldığında risperidon, sınırlı klinik gelişime sahip olanlarda daha fazla marjinal fayda ve daha az yan etki göstermiştir. Risperidonun bu yönden üstünlüğü onu destekleyen yanlı yayınlar tarafından abartılmış olabilir (Kennedy *ve v.d.* 1999). Risperidon ile karşılaştırıldığında olanzapin uzun vadede daha etkili olabilirken risperidon kısa vadede daha etkili olabilir (Duggan *v.d.* 1999). Bu ilaçlar ve klozapin arasında verimlilik

açısından çok belirleyici bir farklılık yoktur (Tuunainen & Gibody 1999). Diğer yeni bir ilaç olan *quetiapine dropout* oranında plasebodan daha etkili görünmektedir ve EPS'de de kötü değildir (Srisurapanont ve v.d. 1999). Psikiyatrik acil durumların kontrolünde 'standart' tedavi değil de zuklopentiksol asetat kullanımı tavsiye edilirken dikkatli olunmalıdır çünkü mevcut denemelerin çoğu hatalı bir metodolojiye dayanır ve eksik bilgi ihtiva ederler (Fenton v.d.1999). Bu ilaçların çoğu kısa dönemlerde denenmektedirler ve sadece medikal sonuçları önemsenmektedir. Hala uzun tahlillere ihtiyaç vardır, ailenin ve hastanın yaşam kalitesi, seçimleri ve ekonomik sonuçları gibi diğer değişkenlerin çalışılması önemlidir. Buna ek olarak yeni nöroleptiklerin ve özellikle klozapinin haloperidole göre pozitif semptomlar üzerinde daha etkili olmasına rağmen, negatif semptomlarla ilgili olarak tedavi tercihi konusunda hala çok az gösterge vardır.

Farmakolojik tedavinin zorlukları içinde hastaların tedaviye uymaması gibi sıkça görülen bir zorluk vardır. Uzun süre etki eden ürünler (depo nöroleptikler) geliştirilmiş olmasına rağmen bunların mutlak ve göreceli etkileri tam olarak ortaya çıkarılmamıştır (Adam ve v.d. 1999; Coutinho ve v.d. 1999; Quraishi & David b, c, d, e). Hala minimal vaka bilgisinden yürütülen tahminlere göre, bromperidol dekanat plasebo enjeksiyonundan daha iyi olabilir fakat flufenazin veya haloperidol dekanat daha yararlı olacaktır. Doktorun özellikle flufenazin veya haloperidol dekanat kullanmamak için özel bir sebebi varsa ve bromperidol dekanatı kullanabiliyorsa bu tutarlı bir seçim olabilir. (Quraishi & David 1999f)

Tedavinin süresi hala tartışma konusudur. Hala, farklı ilaç rejimlerinin uzun vadedeki deneyleri ile ilgili ikna edici bir çalışma yoktur. Bu, belki de, hastalarda uzun dönem deneylerin zorluğundan, yüksek drop-out oranından, hastalığın ta kendinden, çeşitli ilaç etkilerinden ve yan etkilerden dolayı olabilir.

Kısa vadede ilaçların bırakılması hastalığın nüksmesi ile ilişkilendirilir. Bu stable olmuş hastaların kısa vadede tedavileri için geçerli olmayabilir.

Tardif diskinezi, nöroleptik tedavinin kabul edilemez ve üzüntü verici yan etkilerinden biridir. Bu, değişken tedavi sürelerinden ortaya çıkabilir ve ilaçları tekrar tekrar bırakma ve başlama ile hızlanabilir. Mekanizması çok iyi bilinmemekle birlikte, nöroleptikler kesilince ya da doz arttırılınca gelişebilir. Bazı nöroleptikler ile daha az ilişkilendirilebileceklerine dair bir kanıt yoktur fakat atipik nöroleptikler ile daha az gerçekleştirilebileceği yönünde bir umut vardır. Anti-kolinerjik ilaç tedavisine başlanmasının ya da kesilmesinin tardif diskinesinin semptomlarını geliştirdiğine dair kesin bir gösterge yoktur (Soares & McGrath 1999a). Kolinerjik ilaç tedavisinin de yardımı olduğu konusunda bir kesinlik yoktur (Soares & McGrath 1999b). Kalsium antagonistlerin (Soares & McGrath 1999a) ve benzodiazepinlerin (Soares & McGrath 1999b) ve diğer ajanların (Soares & McGrath 1999a) açık bir faydası görülmemiştir; α -aminobütirik asidi (GABA) agonistleri, zihin karışıklığı, sedasyon ve zihinsel durumun kötüleşmesi pahasına TD semptomlarını azaltabilirler (Soares ve v.d. 1999b).

Nöroleptiklerin psikiyatrik olmayan birçok yan etkisi de vardır: Akut hareket bozuklukları, extrapirididal sendrom, hipotansiyon, hiposalivasyon (ya da klozapin ile hiposalivasyon), kilo artışı (olanzapin), kabızlık (antikolinerjik etki), hiperprolaktinemi (galaktore-amonere), cinsel bozukluk (iktidarsızlık ve frijilitik), kolestatik sarılık (klorpromazin), vs.... Isı kontrol merkezinin rahatsız edilmesi ise genellikle görülür ki bu hipo ya da hipertermiye yol açar ve bu güneş çarpmasına olan eğilimi artırır. Sık fototoksiklik ve solar sensisizyon göz önüne alındığında, hastaları güneş ışığından uzak tutmak gerekir. Sıcaklık düzenlemenin en ciddi rahatsızlıklarından biri nöroleptik malignan sendromudur ki bu kasların enerjik bir biçimde boşalması ile vücut termostatının rahatsız edilmesi ile başlar ve aşırı yüksek ısının

çok fazla periferik üretimi şeklinde gerçekleşir. Çok nadir de olsa ölümcül olabilir ve dantrolen ile tedavi edilir ki bu kaslar arası kalsiyum akışına müdahale eden bir kas gevşeticidir ve olağan dopamin agonist bromokriptin gibi destek önlemleri ile uygulanır. Habis hipertermi genetik olarak belirleyici olabilir. Atipik nöroleptikler ile yan etkiler görülse bile genelde kalanların ne ölçüde belirlendiği önemlidir. Aritmiler de bütün nöroleptiklerin yüksek dozlarında normal olarak tanımlanmıştır.

Somatik yan etkilerine ek olarak, kayıtsızlık (birçok ilacın direkt yan etkisi, nöroleptik etkiyi tanımlayıcı) gibi birçok psikiyatrik yan etkisi de vardır. Bunun yanında yatıştırıcı ilaçların depresyon ya da çok keskin ve stimüle edici ilaçların anksiyete aktivasyonu gibi yan etkileri de vardır.

V- MOD BOZUKLUKLARI

[ICD 10 Kodu F30-F39]

Bu bölüm moddaki (timi) farklılıkları içerir; maniklikteki gibi artabilir, depresyon veya melankolideki gibi azalabilir. Bu mod değişimleri genetik olarak belirlenmiş olan bipolar manik-depresif rahatsızlıkların (MDI) bir parçası olabilir. Bu hastalık kendini manikliğin ve depresyonun alternansı ya da bunlardan sadece biri olarak kendini gösterebilir. Episodların sıklığı, manikliğin ya da depresyonun tek bir episodundan daha ciddi ve sıklıkla tekrarlayan bir hastalığa kadar farklılık gösterebilir. Depresyon, ikincil dış faktörler gibi başka hastalıkların kendini göstermesi de olabilir. Fakat bu durumda iç faktörleri dış faktörlerden ayırmak kolay değildir. İdyopatik depresyon ve bipolar depresyonu ayırmak ilk safhada kolay değildir ve başka bir safha gerçekleştiğinde bunun nükse mi yoksa tekrar vuku bulması mı olduğunun bilinmesi ve belirlenmesi gerekir. Nüksetmek, hastalığın semptomlarının tedavisi esnasında tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanır ve genellikle tedavi tamamlanmadan durdurulur.

Tekrar vuku bulmak ise depresyonun işaretlerinin semptomatik olmayan ve tedavi dışı süreçlerde ortaya çıkmasıdır. Bu ayırım önemlidir çünkü basit depresyon değil de MDI uzun vadede önleyici tedavi gerektirir. Tedavi hem manik hem depresif hem de manik depresifler için tasarlanabilir (tekrar vuku bulan bi-polar hastalıklar dahil).

Makalenin yazıldığı sıralarda antidepresanlarla ilgili üç sistematik araştırma Cochrane veri tabanında bulunmuştur. Farklı fiziksel rahatsızlıklara sahip 838 hastanın katılımı ile gerçekleşen 18 çalışmanın incelemesi antidepresanlarla ilgili kanıtlar ortaya koymuştur ki bunlar depresyon tedavisinin gelişmesine plasebo etkisinden ya da tedavi etmemekten daha geniş ölçüde katkıda bulunmuştur (Gill & Hachter 1999). SSRI'nın ve alakalı ilaçların göreceli etkisini ölçen 98 deney, SSRI ile trisiklik antidepresanlar arasında tedavi kararı, göreceli hasta kabul edilebilirliği ve toksiklik ve maliyet bakımlarından çok da önemli klinik farklılıklar olmadığını ortaya çıkardı (Geddes ve v.d. 1999). 15 deney incelendikten sonra ilaç sınıfları arasında bir fark olmaksızın distiminin tedavisinde etkili olunabileceği ortaya çıkmıştır. Trisiklik antidepresanların yan etki ya da drop-out yapması daha olasıdır. Distimi bir kronik durum olduğu için yaşam kalitesi ve orta ve uzun vade sonuçları hakkında az bilgiye sahibiz. (Lima & Moncrieff 1999)

V.a. Manik Safhalar

Bunlar genellikle sosyal desteğin, yaşamsal korumanın ve finansal yardımın yanısıra yatıştırıcı nöroleptikler (şizofrenide olduğu gibi) ile tedavi edilmektedir. Tedavinin risklerinden biri manik safhanın sonunda aniden mod değişimi gerçeklemesi ile nöroleptiklerin akut depresyonu tetiklemesidir. Manik safhanın normal dönmeye bir rahatlık getirir düşüncesiyle yaklaşmak mod değişiminin farkına varmamakla sonuçlanabilir ve bu durum intihar riskini artırır.

V.b. Depresyon

Ağır depresyonun ana riski intihardır ve bu en çok modun aşağı çekildiği dönemde ya da tedavi sırasında yükselişe geçtiği dönemin başında gerçekleşir. Depresyonun en ağır döneminde risk daha azdır çünkü yoğun motor ve psikik inhibisyon hayata dair aktif bir girişimi engeller. Depresyon etkilerinin sosyal ve profesyonel ortamda ortaya çıktığı reaktif depresyon az olsa da risk taşır. Semptomları 'bugün kendimi iyi hissetmiyorum' gibi şeylerle başlayan endojen (MDI) depresyon reaktif depresyona oranla daha az görülür. Depresyon çeşitli ölçütlere göre ölçülür ki en çok kullanılanlar (ICD 10 ve DSMIV tanımlarına ek olarak) Hamilton depresyon ölçeği ve Montgomery- Ashberg depresyon ölçeğidir (MADRS). Bunlar klinikte sistematik olarak kullanılsa da rutin pratikte nadir olarak kullanılırlar ve sonuçları klinik vakalarda kullanmak zordur.

Aksiyon mekanizmasına bağlı olarak antidepresanlar 2 ya da 3 kategoriye ayrılır; monoamin gerialım inhibitörleri (MAOI), monoamin oksidase inhibitörleri ve stimule ediciler. Gerialım inhibitörleri bilinen en iyi haliyle imipramin, desipramin, amitriptilin gibi klasik trisiklik antidepresanları içerir. Bunlar genellikle monoamin gerialımının nonspesifik inhibitörleridir ve serotonin, dopamin ve noradrenalin gerialımını çeşitli derecelerde inhibe eder. Diğer reseptörler üzerinde de inhibisyon etkisi gösterir. Bu özellikle sedasyon gibi ikincil özellikleri olan α -adrenerjik ve müskaridik kolinerjik reseptörlerde görülebilir. Depresyona etki eden antidepresan aktivite genellikle gerialım inhibisyonu gibi anlaşılır fakat gerialım inhibisyonunun genel mekanizması tahminlere göre değişir. Diğer reseptörler üzerindeki etkileri yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep olur ve özellikle (atropinik kullanımı) ilacın kapsamlı etkisinin azalmasına sebep olabilir.

Serotonin spesifik gerialım inhibitörleri (SSRI) fluoksetin, paroksetin, sertralın, sitalopram içerir. Trisikliklerin diğer antidepresanlardan çok daha

etkili oldukları söylenemez fakat daha az kullanımı sınırlayan uygunsuz yan etkileri vardır. Daha etkili görünmeleri, klasik antidepresanların yaygın olarak düşük dozlarda kullanılmasıyla ilgilidir. Buna ek olarak SSRI'lar doz aşımı halinde genellikle kardiyak etkilerden yoksundurlar (zar stabilizasyonu, konduksiyon inhibisyonu). Genellikle doz aşımı halinde güvenlidirler, fakat intihar eğilimli hastalarda kullanımında endişe söz konusudur. Fakat daha selektif MAOI ile ilgili olsa bile bazı serotonin sendromu vakaları ortaya çıkmıştır. Günümüzde SSRI'nın çok az yan etkisi vardır ve bunların çok geniş çerçevede kullanımı göz önüne alındığında oldukça güvenli sayılabilirler.

Amfetamin dahil stimule edici antidepresanlar adrenerjik aktive edicidirler. Çok geniş olarak kullanılmazlar. Bir aksiyonun oluşmasını hızlandırabilirler ve diğer antidepresanlar etkili olmadan önce tedavinin başlangıcı için öngörülmüşlerdir.

Gerialım inhibitörleri ile aynı sonuca ulaşsa da MAOI çok farklı bir mekanizma ile çalışır ki sinapsda nörotransmitter konsantrasyonunu artırırlar. Son antidepresan etkisi artmış sinaps sonrası reseptörün densensitasyona, psikiyatrik transmisyonu ya da başka bir etkene bağlı olması tartışma konusudur. Bu, hem klasik SSRI antidepresanları için hem de β_2 agonist ya da dolaylı olarak epinefrin salımlarını arttıran (örneğin vasokonstriktör, efedrin) ya da tiranın zengini yiyecekler (balık, peynir, şarap) adrenerjik agonistler için bir durumdur. Bu etkileşim riskinin fazla olmasından dolayı MAOI kullanımı genellikle bırakılmıştır. Moklobemid gibi MAOI seçici ilaçlar daha sağlıklı gözükmektedir fakat hala MAOI'lerden fluoksetinegibi aktif metabolitlerinin yan ömrü uzun olan ilaçlarda etkileşim vakaları görülmüştür. Hastaların bir ilaç grubundan diğerine geçişinde ya da MAOI'ların başka ilaçlarla kullanıldığı durumlarda azami ehemmiyet gösterilmelidir. Distimi durumunda MAOI'nun gerialım inhibitörlerinden az da olsa iyi olduğu görülür. Depresyon tedavisi bazı kurallar ve konseptler bağlamında tedavi edilmelidir.

- Tedavinin etkisi yavaş ortaya çıkar. Bunun sebebi bilinmemektedir ve *quasi-immediate* etki yapan gerilim ya da MAOI inhibisyonuna zıtlık gösterir. Hâlihazırdaki depresyon ilaçlarının etkisi tedavi içinde 3 haftadan önce bilinemez.
- Tedavinin uzatılması gerekebilir. Tedavinin optimal süresi tam olarak ortaya koyulmamıştır ki birçok kişi tedavinin en az 6 ay olmak üzere iki yıla kadar uzatılabileceğini öne sürmektedir.
- Süresi bittikten sonra tedavi genellikle güvenli olarak azaltılabilir. Antidepresanların çekilim semptomları tanımlanmıştır fakat bu semptomlar ilaçların mı yoksa tedavinin mi bırakılmasından dolayı kaynakladığı bilinmemektedir. Çünkü birçok vaka ilaç bırakılmasından hemen sonra ortaya çıkmıştır ki bu plzsma ya da doku kon-santrasyonlarının aktif metabolizmada ciddi bir biçimde azalmasından daha öncedir. Hastalar, tedavinin kesilmesinden sonra depresyon nük-sesinin belirtilerinin kontrolü için gözlemlen-melidirler.
- Depresyon genellikle anksiyete ile birlikte ken-dini gösterdiği için antidepresan ilaçlar genel-likle anksiyeteyi artırır ki tedavi başlangıcında benzodiazepinler gibi anti-anksiyete ilaçların kullanılması tartışma konusudur. Fakat bunun da erken intihar riskini arttırmak gibi bir etkisi de vardır. Bu tedavi benzodiazepin bağımlılığı-nı ve gereksiz kullanımını engellemek için ge-nellikle 4 ila 8 haftadan fazla sürdürülmez.
- Tedavinin başlangıcından itibaren hastalar in-tihar düşüncesi ve riskinden dolayı dikkatle incelenmelidirler. Çoğu intihar vakaları teda-vinin ilk iki ayı içerisinde gerçekleşir. Buna ek olarak yüksek doz halinde az risk taşıyan ilaçlar kullanılmalıdır çünkü hastalar genellikle kendi ilaçlarını kullanarak intihara kalkışırlar. Buna binaen trisikliklere ve meprobamata göre benzodiazepinler ve SSRI'lar genellikle güvenli bulunurlar. Trisiklikler doz aşımı halinde nöbet

riskine de sahiptirler. Beraber reçetelendirildikleri durumlarda, benzodiazepinlerin, trisikliklerin yüksek doz konvansiyonlarına karşı avantajı vardır. Karışık bir doz aşımı durumu ben-zodiazepin antagonisti flumazenil kullanımı ölümcül konvulsiyon riskini artırır.

V.c. Bipolar ya da Tekrarlayan Hastalıklar

Bipolar hastalığa da tekrarlayan unipolar MDI, genetik olarak farklı şekillerde ortaya çıkan otosomatik baskın transmisyonlu muayyen bir hastalık çeşididir. Bu hastalık kendine depresif ve manik saf-haları değişimi ile, tipik bipolar bir hastalık gibi ya da tekrarlayan depresyon (ya da daha nadir tekrar vuku bulan maniklik) olarak kendini gösterebilir. Ortaya çıkma yaşı ve tekrar vuku bulma süreci çok değişkendir ve hastalık aile tarihinde araştırılabilir. Bireysel safhaların sıklığı melankoli adı da verilen depresyonun maksimum yoğunluğuna ya da pa-tolojik mod değişikliği olarak algılanan manikliğe kadar değişebilir. Bu mod değişikliği ve tekrarlama durumu, hastalığın temelini teşkil eden sebeple il-gilidir.

MDI tedavisi bireysel safhaların tedavisi ya da uzun zamanlı önleyici tedavi olabilir. Bireysel saf-haların tedavisi yukarıda belirtilmiştir. Bu tedavide halihazırda var olunan safhadan, manik ya da dep-sesif, zıt moda geçme olasılığı göz önüne alınma-lıdır (örneğin manikliğin nöroleptik tedavisinden kaynaklanan depresyon ya da antidepresan tedarisinden kaynaklanan maniklik). Bu değişimin hızı zaman zaman doktorları şaşırtmıştır. Buna ek olarak, bu bölümde incelenen rahatsızlıklarda benzodiazepinin gerçek etkisine dair çok az kanıt vardır.

Uzun dönemde önleyici tedavi, hem manik hem de depresif safhaları engelleyen psikisoleptik üzerine kurulmuştur. Vapromid veya daha yakında bulunan karmazepin gibi engelleyici olan yeni ilaçlar bulunmuş olmasına rağmen bu ilaçların arasında

en iyi bilineni lityumdur. Lityum tedavisi serum lityum konsantrasyonuna uydurulmuştur. Distral titreme, çoklu ilaç etkileşimi (özellikle diyaretikler), doz aşımı ile birlikte oluşan renal, kardiyal ve nörolojik toksiklenme gibi daha yaygın yan etkilere karşı doktorlar dikkatli olmalıdırlar. Valpromiden valproik asid ile yakından ilişkilidir ve aynı avantaj ve uyumsuzluklara sahiptir. Yüz nevralsisi için karbamazepin de özel analjezik özelliklere sahip anti-epileptik bir ilaçtır. Bu üç ilaç da eski ilaçlardır ve uzun sürede çok kapsamlı olarak kullanılmışlardır; çeşitli indikasyonlarına rağmen güvenlidirler. Diğer ilaçlarla karşılaştırılması yapılmamış olsa da lityum geleneksel olarak ilk seçilen ilaçtır çünkü içlerinde en eskisidir ve en çok bilinenidir. Dikkate alınacak bir nokta, lityumun teratonejik olmasından dolayı lityum ile tedavi edilen MDI hastalığı olan bir kadının çocuk sahibi olmak istemesi durumunda, tedavi için teratonejik olmayan karmazepin seçilmesidir. Spina-bifida etkisine sahip olunması halinde valpromadinden uzak durulmalıdır.

VI- NÖROLOJİK, STRESE İLİŞKİN VE

SOMATOFORM HASTALIKLAR

[ICD 10 Kodu F40-F48]

Sınıflandırmanın bu kısmı birçok hastalık içerir ve farmakolojik tedavisi kolay, açıkça ortaya koyulmuş ya da tek tip değildir. Anksiyete rahatsızlıkları genellikle benzodiazepin ile yatıştırılır ya da anti-anksiyete ilaçları ile hafifletilir. Benzodiazepin kullanımını hakkında bir tartışma olsa da uzun dönem kullanımının hafıza üzerindeki etkisi, geri çekilim semptomları, suistimale ya da bağımlılığa olan etkileri hala bu ilaçları en çok kullanılan ilaçlar arasında tutar. Hastaların ilaçları bırakmakta zorluk çektiği durumların dışında bunların kullanımı muhtemelen birkaç haftayı çok fazla aşmamalıdır. Hatta sedasyon ve hipnotik için bu ilaçların yaşlı grupları arasında %30'dan fazla düzenli kullanımı vardır. Reçetelerle

her zaman kayıtlı bulunmazlar, kullanıcılar onlar hakkında çok fazla bilgiye sahip olmaz hatta başkalarının ilaçlarını kullanıyor olabilirler.

Buna ek olarak bu sınıflandırmada son olarak incelenen rahatsızlıklarda benzodiazepinin gerçek etkisine dair çok az delil vardır. Obsesif kompulsif hastalıklar ve panik ataklar (fobik anksiyete bozukluklarının bir kısmı) anksiyolitik ilaçlardan ziyade gerilim inhibitörlerinin daha düşük dozları ile daha iyi tedavi edilebilirler.

Hastalar kendilerine zarar vermeye genel popülasyondan daha yatkın oldukları için, depresyon tedavisi için üstte tartışıldığı gibi ulaşılabilir en güvenli ilaçları kullanmak önemlidir. Bu hastalık ve bozukluklarda ilaç tedavisi genellikle psikoterapiye ilavedir. Antidepresanlarda özellikle de uzun salınımlı venlafaksinler genel anksiyete bozukluklarının teşhis sonrası uygulanan ilk tedavi olarak görülürler. Buspiron antidepresanları tolere etmekte başarısız olan veya edemeyen kimyasal bağımlılık geçmişi olan bireylerde indikedir. Benzodiazepin hızlı etki başlangıcına sahip olmasına karşın bağımlılık olasılığı nedeniyle kullanımları kısa sürelerle sınırlandırılmalıdır (Roering 1999).

VII- FİZİKSEL ETKİ VE RAHATSIZLIKLARA

BAĞLI DAVRANIŞSAL SENDROMLAR

[ICD 10 Kodu F50-F59]

Bu bozukluk grubu, yeme bozukluklarından cinsel bozukluklara ve tanımlanmayan bozukluklardan veya diğer nedenlerle ilişkili bozukluklara kadar birçok hastalığı kapsar. Yeme bozuklukları anoreksiya nervoza ve bulimi nervozayı içerir. Anoreksiya da kilonun aynı seviyede tutulması fluoksetinle sağlanabilir ya da geliştirilebilir. Fakat bu gruptaki ilaç tedavisi, sıklıkla istemli kusmaya başvurulması sebebiyle, bunu müteakiben düşük ilaç alımı ve emilimi ile karşılaşılır. Bazı klinik deneylerde bulimi

nervozanın bu durumu önceleyen depresyondan bağımsız olarak antidepresan medikasyonu ile iyileştiği görülmüştür. Bu gruptaki diğer birçok hastalık için temel teşkil eden bir hastalığın var olması dışında nonspesifiklik nedeniyle spesifik tedaviler önermek ve belirtmek imkansızdır.

VIII- DİĞER ÖGELER

Yetişkin kişilik ve davranış bozuklukları (ICD 10, Kod: F60-F69), mental retardasyon (ICD 10 Kodu, F70-F79), psikolojik gelişim bozuklukları (ICD 10, Kodu: F80-F89) genellikle başlangıcı çocukluk ve ergenliğe dayanan davranışsal ve duygusal bozukluklar (ICD 10, Kod: F90-F98) ve tanımlanmamış zihinsel bozukluklar (ICD 10, Kod: F99) genellikle nonspesifiktir ve konvansiyonel psikofarmakolojik ilaçlarla tedavi edilemezler. Örneğin, cinsel davranış bozuklukları, hormon terapisi ya da antagonistlerle ve hiperkinetik bozukluklar ve çocuklardaki diğer yıkıcı davranışsal bozukluklar metilfeniadat (Ritalin®) gibi sitümele edicilerle tedavi edilirler.

KAYNAKÇA

Adams CE, Fisenbruch M (1999) Depot fluphenazine versus oral fluphenazine for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*, 4th edition, Revised. APA Press, Inc, Washington, DC.

Ashton H (1994) Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 48 (1), 25-40.

Baldessarini RJ (1996) *Chemotherapy in Psychiatry: Principles and Practice*, 2nd edition. Harvard University Press, Cambridge, MA.

Carrey NJ, Wiggins DM, Milin RP (1996) Pharmacological treatment of psychiatric disorders in children and adoles-

cents: focus on guidelines for the primary care practitioner. *Drugs* 51 (5), 750-9.

Chan YC, Pariser SF, Neufeld G (1999) Atypical antipsychotics in older adults. *Pharmacotherapy* 19 (7), 811-22.

Cohen LJ (1997) Rational drug use in the treatment of depression. *Pharmacotherapy* 17 (1), 45-61.

Coutinho E, Fenton M, Quraishi S (1999) Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Duggan L, Fenton M, Dardennes RM v.d. (1999) Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Fenton M, Coutinho E, Campbell C (1999) Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Fleischhacker WW, Hummer M (1997) Drug treatment of schizophrenia in the 1990s. Achievements and future possibilities in optimising outcomes. *Drugs* 53 (6), 915-29.

Geddes JR, Freemantle N, Mason J v.d. (1999) SSRIs versus alternative antidepressants in depressive disorder (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Gill D, Hatcher S (1999) Antidepressants for the depressed physically ill (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Kane JM (1996) Schizophrenia. *NEnglJMed* 334 (1), 34-41.

Kennedy F, Song F, Hunter R v.d. (1999) Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. (1999) Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

- Lader, M (1994) Benzodiazepines: a risk-benefit profile. *CNS Drugs* 1, 377-87.
- Lima MS, Moncrieff J (1999) Drugs versus placebo for dysthymia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Love RC (1996) Novel versus conventional antipsychotic drugs. *Pharmacotherapy* 16 (1 Pt 2), 6-10.
- McGrath JJ, Soares KVS (1999a) Miscellaneous treatments for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- McGrath JJ, Soares KVS (1999b). Cholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- McGrath JJ, Soares KVS (1999c). Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Miller DD (1996). Sedation-therapeutic or side effect in psychoses. Introduction. *Pharmacotherapy* 16 (6 Pt 2), 141S-142S.
- Moller HJ, Volz HP (1996) Drug treatment of depression in the 1990s. An overview of achievements and future possibilities. *Drugs* 52 (5), 625-38.
- Owens DG (1996) Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? *Drugs* 51 (6), 895-930.
- Quraishi S, David A (1999a) Depot flupenthixol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Quraishi S, David A (1999b) Depot haloperidol decanoate for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Quraishi S, David A (1999c) Depot fluspirilene for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Quraishi S, David A. (1999d) Depot perphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Quraishi S, David A (1999e) Depot pipothiazine palmitate and undecylate for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Quraishi S, David A, Adams CE (19991) Depot bromperidol decanoate for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Raleigh F (1996) Use of novel antipsychotic drugs. *Pharmacotherapy* 16 (6 Pt 2), 160S-165S.
- Roerig JL (1999) Diagnosis and management of generalized anxiety disorder. *Am Pharm Ass* 39 (6), 811-21.
- Ruiz P, Varner RV, Small DR, Johnson BA (1999) Ethnic differences in the neuroleptic treatment of schizophrenia. *Psychiatr Q* 70 (2), 163-72.
- Scott MA, Shelton PS, Gattis W (1996) Therapeutic options for treating major depression, and the role of venlafaxine. *Pharmacotherapy* 16 (3), 352-65.
- Sharif ZA (1998) Treatment refractory schizophrenia: how should we proceed? *Psychiatr Q* 69 (4), 263-81.
- Soares BGO, Fenton M, Chue P (1999a) Sulphide for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Soares KVS, McGrath JJ, (1999a) Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4*, 1999b. Oxford: Update Software.
- Soares KVS, McGrath JJ (1999b) Diltiazem, nifedipine, nifedipine or verapamil for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Update Software.
- Soares KVS, McGrath JJ, Deeks JJ (1999b) Gamma-aminobutyric-acid agonist medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimkaew K (1999). Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Thornley B, Adams CE, Awad G (1999) Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*, Oxford, Update Software.

Tuunainen A, Gilbody SM (1999) Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Varner RV, Ruiz P (1998) Small DR. Black and white patients response to antidepressant treatment for major depression. *Psychiatr Q* 69 (2), 117-25.

Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA (1999) Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Wyatt RJ, Apud JA, Potkin S (1996) New directions in the prevention and treatment of schizophrenia: a biological perspective. *Psychiatry* 59 (4), 357-70.