

Antipsikotik ilaç tedavisinde uyum problemleri: Bunların ekstrapiramidal yan etkilerle ilişkisi¹

Seher Sofuoğlu,² Tayfun Turan³

ÖZET

“Tedaviye uyum” veya daha yeni bir terim ile “tedaviyi destekleme” davranış üzerinde gözlenen etkinin verilen tedavinin standartlarına oranı olarak ifade edilir. “Kompliyans” terimi sadece farmakolojik tedaviye uyumu değil, tedavinin süresi, hasta veya hastalık ile ilişkili değişkenler ve diğer psikososyal özellikler gibi tedaviye karışan diğer faktörlere uyumu da kapsar. Bundan başka ekstrapiramidal motor yan etkiler, sedasyon, kilo artışı ve cinsel disfonksiyonu içine alan yan etkilerin antipsikotik tedaviye uyumu önemli şekilde değiştirdikleri bilinmektedir. Antipsikotik alan hastaların yaklaşık 1/3’ünün ilaç tedavisine tam uyumlu, 1/3’ünün kısmen uyumlu, geri kalanların ise uyumsuz oldukları birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Fakat hastalar tedavide zaman geçtikçe daha uyumlu olma eğilimi göstermektedirler. Önemli bir husus da uyumsuzluğun daima hastanın kusuru olmamasıdır. Birçok hasta doktorların baskıcı, katı ve empatiden yoksun tutumlarından rahatsızdır. Psikiyatristler 1) İyi bir doktor-hasta ilişkisi tesis ederek 2) Hastayı ilaçların tabiatı ve riskleri hakkında bilgilendirerek 3) İlaç tolerabilitesinde önemli bireysel farklılıklar olabileceğini dikkate alarak 4) Yan etkileri iyi tanıyıp, yan etkilerini tedavi ederek tedaviye uyumu önemli oranda düzeltebilirler. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2000; 1(2):100-106)

Anahtar sözcükler: Tedaviye uyum, antipsikotik tedavi

Problems of compliance with antipsychotic drugs: In relation to their extrapyramidal side effects

SUMMARY

“Compliance” (or a more recent term “adherence”) is expressed as the ratio between an observed treatment behavior and given treatment standards. The term “compliance” applies not only to pharmacologic treatment but also to all kinds of other factors involved in the treatment such as type and duration of treatment, patient-and illness-related variables and other psychosocial features. Furthermore, side effects including extrapyramidal motor adverse effects, sedation, weight gain and sexual dysfunction are known to exert a significant influence on the compliance with antipsychotic treatment. It has been demonstrated in a number of studies that only about one third of all patients are fully compliant with drug treatment. Another one third is only partially compliant. The remaining patients fail to take drugs from time to time. But over time, patients tend to become highly compliant in their clinic attendance. It is important to note that noncompliance is not always the patient’s fault. Many patients have problems with authoritarian, rigid and nonempathetic attitudes of the doctors.

¹ 3-6 Nisan 1997’de Antalya’da Gazi Günleri’nde panel konuşması olarak sunulmuştur.

² Prof.Dr., ³ Yrd.Doç.Dr., Erciyes Ü.T.F. Psikiyatri ABD

Dr. Tayfun Turan, Erciyes Ü.T.F. Psikiyatri ABD, 38039 Kayseri

Psychiatrists may make the compliance considerably improved by 1) establishing a good doctor-patient relationship 2) adequately informing the patient about the risk and the nature of side effects of the drugs 3) taking the individual differences in drug tolerability into account 4) recognizing and treating side effects. (Anatolian Journal of Psychiatry 2000; 1(2):100-106)

Keyd words: Compliance, antipsychotic treatment

Tedaviye uyum (compliance) nedir?

“Tedaviye uyum” gözlenen davranış etkisinin, tedavinin beklenen standardına oranı olarak ifade edilir. Bu terim sadece farmakolojik tedaviye uyumu değil, tedaviye karışan bütün diğer faktörlere uyumu da içine alır: Tedavinin başlatılmasına istekli olma, tedavi planına uyma, tedavi randevularına uyma v.s.¹ Tedaviye uyum hem prognozu etkileyen, hem de tedavi maliyetini düşüren bir faktör olarak kabul edilmektedir.²

Zamanla şizofrenik hastanın tedaviye daha uyumlu hale geldiği ileri sürülmektedir.³ Prognoz önemli oranda “farmakoterapiye kompliance” ile değerlendirilmektedir.⁴ Hekimler genellikle uyumsuzluğu (noncompliance) tedavinin başarısızlığını izah edebilecek bir faktör olarak görmezler. Birçok çalışma hastaların 1/3’ünün ilaç tedavisine tamamen uyumlu, 1/3’ünün kısmen uyumlu (yazılan ilaç dozunu azaltma veya ilacı düzenli almama şeklinde), geri kalanın ise kesinlikle uyumsuz olduğunu ortaya koymuştur.¹ Diğer taraftan bazı hastalar uyumsuzluğa eğilimlidir. Fakat uyumsuzluğun tam olarak nasıl değerlendirileceği zor bir husus olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipokrat hekimleri “aldıkları ilaçla ilgili olarak yalan söyleyen hastalara dikkat edin, tedaviye uyumsuzluk sadece hastanın kusuru değildir” diyerek uyarıştır. Tedaviye uyumsuzluğun ilaç çalışmalarında sonuçları çarpıtan bir şey olduğu ve genellikle gözden kaçtığı da unutulmamalıdır. Bu durumda kompliance ilacın plazma seviyelerini etkileyeceği dikkate alınmalıdır. Son yıllarda “tedaviye uyum” (compliance) kavramının yerini “tedaviyi destekleme” (adherence) kavramının alması gerektiği de ileri sürülmektedir.⁵

Tedaviye uyumu etkileyen faktörler

Tedaviyi yürüten hekimden sosyal çevreye ve tedavinin kendisine kadar birçok faktör tedaviye uyumu etkilemektedir (Tablo 1):

1. Hastaya ilişkin etkiler

Demografik veriler hastanın yaşının, sosyal statüsünün ve içgörüsünün (insight) uyumu etkilediğini göstermektedir. Daha yaşlı hastaların daha fazla uyum problemleri vardır. Diğer hastalıkları sebebiyle birden fazla ilaç almalarının ve hafıza bozukluklarının bunda rolü olduğu düşünülür. Hastalığın kendisi de uyumu bozan bir faktör olabilir. Mesela, hastanın perseküsyon delirleri varsa ve “kendisinin zehirleneceğine” inanıyor ise ilaç almaya direnecektir. Grandiyöz hastalar da ilaç almaya isteksizdirler. Negatif semptomlu şizofrenik hastalarda motivasyon eksikliği ve içgörü azlığı ilaç almayı engelleyebilir. Şizofrenide içgörü kaybının 3 sebebi olabileceği düşünülmektedir:⁴

0. Bir semptom,
0. Bir defans mekanizması,
0. Bir nöropsikolojik defisit (özellikle frontal ve anosognozi gibi sağ parietal lobla ilgili). Bu hastalar kognitif fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak düşük içgörü gösterirler.
0. İlaç bağımlılığı gibi ikinci bir teşhis.⁶

2. Hekime ilişkin etkiler:

Tedavinin sürdürülmesinde hasta-hekim ilişkisinin çok önemli olduğunu hepimiz biliyoruz. Birçok hasta hekimin otoriteriyen, katı ve hastanın endişelerini dikkate almayan tutumundan rahatsızdır. Hastalar genellikle hekimlerin kendilerine ayıracak fazla zamanları olmadığını ve tedavinin detaylarını sordukları takdirde onları rahatsız etmiş

Tablo 1. Tedaviye uyumu zorlaştıran faktörler

Zor tedavi rejimleri (polifarmasi, günde birçok kere ilaç alma)
İstenmeyen etkiler (erken dönemde başlayan subjektif rahatsızlık hissine yol açan etkiler)
Faydalı etkinin yavaş yavaş veya geç başlaması
İlaç kesilmesi ile ortaya çıkan negatif etkilerin gecikmesi
Psikopatolojik durumlar (organik mental bozukluklar, zeka gerilikleri, görme ve işitme bozuklukları, perseküsyon ve grandiozite delirleri, ümitsizlik, inkar veya ambilavans)
Hasta ve yakınlarının yeterince bilgilendirilmemiş olmaları
Hasta-hekim ilişkisinde problemler
Tedaviye birden fazla klinisyenin karışması
İnsan hataları

olacaklarını düşünürler. Hekimin sıcak, yumuşak ve soru sorulmasına izin verici “empatik” tutumunun hastaya güven vereceği açıktır.

Hekimler hastalarına ilaçların etkileri ve yan etkileri hakkında da yeterli bilgi vermelidirler. Hastanın hastalığı ve tedavisi hakkında eğitilmesinin tedaviye uyumu artırdığı gösterilmiştir.³ Mesela, bazı antipsikotiklerin sedasyon yapıcı yan etkilerini bilmeyen bir hasta, ilaçların kendisini kötüleştirdiğini düşünerek tedaviyi kesebilir. Hasta tedavinin başlangıcında ilaç hakkında mutlaka bilgilendirilmeli ve “risk/kazanç oranı” kendisi ile tartışılmalıdır.

3. Hastanın çevresine ilişkin etkiler

Bu etkiler hastanın sosyal ve terapötik çevresinden kaynaklananlardır. Hasta “ilaç almanın problemleri çözmeyeceği” fikrine inanılan bir çevrede yaşıyor ise, uyumsuzluk riski yüksektir. Hastanın ailesinin tutumu, eski tecrübeleri ve dini inançları bu hususta önemlidir. Bu durumda sosyal çalışmacının ev ziyaretleri faydalı olabilir. Hastahane de yatan hastalar evdekilere göre tedaviye daha iyi uyum gösteren hastalardır.

4. Tedavinin kendisine ilişkin etkiler

Bunlar ilacın kendisinden (aksiyon şekli, uygulama şekli ve yan etkilerinden) kaynaklanan etkilerdir. Etkilerini çabuk gösteren ilaçlar, geç gösterenlere nazaran daha az uyum problemi oluştururlar. Mümkünse basit doz stratejileri (çoğunlukla günde 2 defa)

tercih edilmelidir. Parenteral uygulama, depo preparatlarda olduğu gibi, hastanın uyumunu sağlamada en garantili yoldur. Bu yolun kullanılması özellikle tedavi süresinin uzadığı dönemde azalan uyumu artırmada faydalıdır. Şizofreninin uzun süreli tedavisinde relapsı önlemede en iyi yöntem ilaç kullanımının sürdürülmesidir. Şizofrenide her ne kadar ilaç kesilmedikten sonra 2-6 ay kadar relaps görülmeyebilirse de, bu durumda hastanın geliştireceği negatif tutum sebebi ile uyum kesinlikle tehlikeye girer.

5. Yan etkiler ve uyum

Şizofrenide farmakolojik tedavilerin yan etkilerinin uyumu bozan en önemli faktör olduğu ileri sürülmekte ise de, bu hususu sistematik şekilde araştırmış olan çok az çalışma vardır. Yan etkiler genellikle ekstrapiramidal sistem (EPS) motor etkileri, cinsel bozukluklar ve kilo alma olarak tanımlanır. Literatür dikkatlice incelendiğinde, yan etkiler ile uyumsuzluk arasında açık bir korelasyon bulan çalışmaların az olduğu görülmektedir. Yan etkilerin görüldüğü hastaların görülmeyen hastalara nazaran daha iyi uyum gösterdiklerine dair 2 çalışma vardır.^{7,8} İlk şizofrenik epizodda uyumsuzluk oranı % 75 olarak bildirilmektedir.⁹

Ekstrapiramidal yan etkiler ve uyum

Antipsikotik ilaçlar tedavi alanına girdikleri 50 yıldan beri ekstrapiramidal yan etkiler bu ilaçları alan hastalarda en fazla görülen uyumsuzluk sebebidir. Bu motor semptomların

sıklığı % 75'e kadar varmaktadır ve bunların tardif diskinezi için predispozisyon göstergesi olduğu kabul edilmektedir.^{10,11} EPS hastanın motor fonksiyonunu bozduğu kadar affektini de etkilemekte, bazen de psikotik semptomlara benzer semptomlar oluşturmaktadır.¹⁰ Ekstrapiramidal yan etkilerin, özellikle akatizinin antipsikotik ilaç alımını engelleyen anlamlı bir faktör olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir.^{9,12-14} Akatizi ortaya çıkarma özellikleri güçlü olduğu için erken disforiye yol açan haloperidol ve thiothixene gibi ilaçları alan hastaların düşük uyum gösteren hastalar oldukları tespit edilmiştir. İlaç kullanmayı aktif olarak reddedenlerde ise, ağır ilaç yan etkileri ile uyumsuzlukları arasında bir ilişki bulunmamıştır.¹⁵ Haloperidol veya clozapine ile 4 haftalık tedavide parkinsoniyen semptomlar ile akatizinin, ilerdeki uyumsuzluğu belirlemeye yetmeyeceği gösterilmiştir.⁹ Fakat yan etkilerin doz azaltılması, özgül ilaç kullanımı, antipsikotikğin değiştirilmesi gibi yöntemlerle mümkün olduğu kadar erken dönemde tedavi edilmesinin tedaviye uyumu artıracığına inanılmaktadır.¹ Tardif diskinezi ise uzun süreli tedaviden sonra ortaya çıktığı için "iyi uyum gösteren hastalarda" daha fazla görülmektedir.¹⁶

Atipik antipsikotiklerle tedaviye uyum

Her ne kadar yeni antipsikotik ilaçların rahatsız edici ekstrapiramidal yan etkileri yoksa da bunların bir kısmının terapötik/toksik indeksi çok dardır.¹⁷ Bunların iyi bir örneği olan clozapine'in EPS etkisi çok az olmakla beraber, salivasyon, epileptik nöbetler ve fatal agranülositoz kullanımını kısıtlamaktadır. Piyasada bulunan risperidone, olanzapine, quetiapine, sertindole gibi atipik antipsikotiklerin de motor yan etkileri konvansiyonel antipsikotiklere göre az olduğu için tedaviye uyumu düzelve potansiyelleri büyüktür.¹⁸ Fakat bunların maliy nöröleptik sendroma sebep olma¹⁹ ve ilk haftalardan itibaren kilo artışı ortaya çıkarma^{20,21} gibi istenmeyen etkileri oluşturma riskleri daha yüksektir. Dolayısıyla daha az EPS ihtimali hastanın uyumunu artıran bir faktör olsa da, kilo artışı özellikle genç ve obez olmayan hastaların uzun süreli tedaviye uyumunu

bozabilecek ciddi bir faktör olabilir. Ayrıca bazı hastalarda konvansiyonel bir antipsikotikten atipik antipsikotik ilaca geçilmesi fayda sağlarken, bazı hastalarda bunun tersi faydalı olabilir ve bu durum hastanın uyumunu etkileyebilir.²²

EPS risk faktörleri

EPS yan etki risk faktörleri şöyle gruplandırılabilir:²³

1. Hastanın özellikleri: Genç veya yaşlı olması (genç adultlerde ve 50'li yaşlardan sonra olmak üzere 2 zirve mevcut), cinsiyeti ve geçmiş EPS hikayesidir.
2. İlaç faktörleri: Antipsikotik ilacın günlük dozu, potansı, dopamin/asetilkolin ve dopamin/serotonin reseptör antagonizmi oranlarıdır.
3. Geçici hususlar: EPS'nin geliştiği tedavi safhasıdır. Distoniler erken, tardif diskineziler geç safhada gelişir. Bütün konvansiyonel nöröleptik ilaçlar az veya çok EPS oluştururlar.

D₂ reseptör blokajı nöröleptiklerin akut EPS oluşturmada aksiyon mekanizmasını açıklayabilir.²⁴ PET bulguları D₂ hipotezini hem desteklemiş hem zayıflatmıştır. Oral yolla verilen 4-75 mg haloperidol 4 saat içinde bazal gangliyonlardaki D₂ reseptörlerini % 75-92 oranında bloke etmektedir.²⁵ Akut distoni tipik olarak tedavinin 2. ve 3. günü ortaya çıkarken, parkinsoniyen semptomlar birkaç gün veya hafta sonra ortaya çıkmaktadır.¹¹ Kronik nöröleptik tedavisi alan hastalarda yapılmış olan PET çalışmaları EPS insidansının yüksek olduğu grupta bazal gangliyonlardaki D₂ antagonizminde başka faktörlerin de işe karışabileceğini düşündürmektedir. Bir benamid olan remoxipride ve sulpirid D₂ hipotezine karşı delil sağlayan ilaçlardır. Çünkü bu bileşikler saf D₂ antagonisti olmalarına rağmen düşük oranda EPS sebebi olabilmektedirler.²⁶ Her ne kadar aksiyon yerleri limbik bölgeden ziyade striatal bölge dopamin reseptörlerini tercih etmeleri şeklinde selektivite gösterirse de, benamidlerin neden düşük oranda EPS yaptıklarının iyi bir açıklaması yoktur (Remoxipride nonsedatif, düşük EPS, otonomik ve endokrin yan etkileri az bir antipsikotiktir fakat aplastik anemiye sebep olmaktadır).²⁶

EPS'yi düzelten ilaçlar bu sendromların altında yatan patofizyolojik mekanizmalar hakkında bilgi sağlamaktadır. Antikolinerjik ilaçlar akut distoniye tam olarak düzeltirken, parkinsonizmde ise orta derecede etkili olmaktadır.²⁷ β -adrenerjik blokerlerin (propranolol gibi) kullanılması, nöroleptikler doğrudan β -adrenerjik reseptörleri etkilemedikleri halde akatizide faydalı olmaktadır.²⁸ Fakat bu ilaçlar akut distoni ve parkinsonizmde faydasızdır. EPS'de serotonin reseptör antagonizminin de önemli olduğu ileri sürülmektedir. Nispeten selektif bir 5-HT₂ antagonisti olan ritanserinin nöroleptiklerin oluşturduğu parkinsonizmi ve akatiziyi düzeltmede faydalıdır.^{29,30} Distoninin dopamin fonksiyonunun akut olarak değişmesine bağlı olduğu kabul edilmekle beraber, bu hususta iki zıt hipotez vardır.¹⁷

1. D₂ reseptör blokajına bağlı olarak dopaminin azalması. Bunu destekleyen veri dopamin agonistleri ile akut distoninin düzelmesidir.

2. Antagonistin reseptör blokajına bağlı olarak dopamin salınımının artması. Bunu destekleyen veri akut distoninin ilacın kan seviyeleri düşerken daha çok görülmesidir.

Ayrıca D₁ sisteminin de önemli olabileceği ve D₁ antagonizminin distoni oluşturabileceği hayvanlarda gösterilmiştir.

Akatizinin ekstrapirial, muhtemelen mezokortikal dopaminerjik sisteme etki ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tardif diskineziyi anlamada "dopamin reseptör hipersensitivitesi" genel olarak kabul gören yaklaşımdır. Bu hipoteze göre uzun süreli dopamin blokajı bazal ganglionlardaki dopamin reseptörlerini aşırı aktif hale getirmektedir. Ancak PET ve MRI çalışmaları buna ilişkin kesin veri sağlamamıştır.¹⁷

Yüksek D₂/düşük 5-HT₂'den düşük D₂/yüksek 5-HT₂ reseptör antagonizmine kadar geniş sınırlar içinde yer alan atipik antipsikotiklerin varlığı bunların düşük EPS yapmalarının tek bir açıklaması olmayabileceğini düşündürmektedir. α -adrenerjik reseptör yerleri veya multipl mekanizmalar EPS'yi modüle etmede önemli olabilirler.¹⁷

Akut EPS'de tedavi

Doz azaltma veya ilaç değiştirme başarılı olmadığı zaman farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Akut distoni ve parkinsonizmin tedavisi birbirine benzediği halde akatizinininki farklıdır.

Akut distoni ve parkinsonizm

Antikolinerjikler

Dopamin blokajına bağlı olarak dopamin/asetilkolin balans bozukluğu antikolinerjiklerin kullanımına yol açmıştır. Profilaktik olarak antikolinerjik ilaç verilmeden nöroleptik alan hastalarda distoni 11 kere daha fazla görülmektedir. Profilaksi hospitalizasyonun ilk iki haftasında parkinsonizm ve akatizi insidansını azaltmaktadır.³¹ Genç popülasyon EPS, özellikle distoni için daha hassastır. Yine erkek/kadın oranı 2/1 şeklindedir.³² Profilaktik antikolinerjik ilaçların dozları ilk haftadan sonra azaltılmalı, üç aydan evvel kesilmeye çalışılmalıdır.¹⁶

Dünya Sağlık Teşkilatı (World Health Organisation) şu özelliklerdeki hastalarda profilaktik antikolinerjik ilaç kullanımının uygun olmayacağını bildirmiştir:

1. Tardif diskinezi riski yüksek olanlar,
2. Otonomik yan etkileri tolere edemeyenler,
3. Hafıza fonksiyonu etkilenenler,
4. Fatal hipertermik durum geliştirenler,
5. Akut toksik durum geliştirenler (delirium, özellikle yaşlı hastalar),
6. Öforizan etkiden dolayı kötüye kullanımı olanlar,
7. Antipsikotik ilaç konsantrasyonu terapötik etkinliği azaltacak kadar düşenler,
8. Antipsikotik ilaçlar ile EPS geliştirmeyenler.

Dopamin agonistleri

Amantadine mood bozukluğu yapabilirse de, kognitif fonksiyon bozukluğu riski olan hastalarda faydalı olabilir.¹⁶

Akatizi

Akatizinin iki formu tanınmaktadır: Parkinsonizmle birlikte olan ve olmayan. Birinci tip antikolinerjik ilaçlara iyi cevap verebilir.

Beta blokerler

Propranolol muhtemelen adrenerjik antagonizmi sebebi ile ventral tegmental areada dopamin nörotransmisyonunu artırabilir. Bölünmüş 20-160 mg/gün dozlar faydalı kabul edilmektedir. Yan etkiler kardiyovasküler, respiratuar sistemlerle ilgili olup, bu ilaçlar antipsikotiklerin kan konsantrasyonlarını artırmaktadırlar.³³

Benzodiazepinler

Oral diazepam (15-40 mg/gün) ve clonazepam (0.5-1 mg/gün) faydalı bulunmaktadır. Serotonin antagonizminin şizofreninin negatif (defisitler) semptomlarını düzeltebileceği ileri sürülmektedir.

Diğer ajanlar

Clonidine faydalı olabilir de hipotansiyon ve sedasyon sebebidir. Ritanserine (5-HT2 reseptör antagonisti) dopamin üzerine indirekt etki ile faydalı olabilir.³²

6. Tedaviye uyumun artırılması

Tedaviye uyum problemlerinden şüphe edildiğinde ilaç kan düzeyi tayini yardımcı olabilir.³⁵ Tedaviye uyumu artırma ise birkaç seviyede gerçekleştirilebilir:

1. İyi bir doktor-hasta ilişkisi kurulması ve hastanın yeterince dinlenilmesi,
2. Hastaya tedavi planı ve muhtemel yan etkiler hakkında yeterli bilgi verilmesi,

3. Bilgi verilirken hastanın “sağlık ile ilgili inanç sistemindeki” yanlışların düzeltilmesi, hastalıkların farmakolojik tedavisi hakkında gerçeğe uygun kavramlar oluşturulması,

4. Antipsikotik ilaçlar benzer bir terapötik aksiyon profiline sahip oldukları için yan etkileri nispeten az olanların seçilmesi, bunun yanında hastanın bireysel tolerabilitesinin farklı olabileceğinin dikkate alınması,

5. Yan etkilerin ciddiye alınması ve dikkatle giderilmesi.

Sonuç

Psikiyatristler tedaviye uyum ile ilgili problemleri ciddiye almalıdırlar. Aslında bu husus bütün tıbbi disiplinler için geçerlidir. Tedaviye uyumsuzluk her zaman hastanın kusuru değildir. Uyum araştırmaları her ne kadar metodolojik zorluklar arz ediyor ise de, bu çalışmaların sonuçları tedaviye uyumsuzluğun sebeplerinin erken ortaya çıkarılmasının ve giderilmesinin hastanın prognozunu ve tedavi maliyetini önemli oranda etkileyeceğini göstermektedir. Daha az ekstrapiramidal sistem yan etkileri olduğu kabul edilen atipik antipsikotiklerin ise, diğer yan etkiler bakımından tedaviye uyumda problem oluşturabilecekleri unutulmamalı, ayrıca tolerabilitede büyük bireysel farklılıklar bulunabileceği hususu da gözden kaçırılmamalıdır.

KAYNAKLAR

0. Fleischhacker WW, Meise U, Günther V ve ark: Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. Acta Psychiatr Scand 1994; 89(suppl 382):11-15.
0. Mauskopf JA, David K, Grainger DL ve ark: Annual health outcomes and treatment costs for schizophrenic populations. J Clin Psychiatry 1999; 60(Suppl 19):14-19.
0. Carrion PG, Swann A, Cecil HK ve ark: Compliance with clinic attendance by outpatients with schizophrenia. American Psychiatric Press, Inc., 1995.
0. Kemp R, David A: Psychological predictors of insight and compliance in psychotic patient. Br J Psychiatry 1996; 169:444-450.
0. Marland GR: Atypical neuroleptics: autonomy and compliance? J Adv Nurs 1999; 29: 615-622.
0. Wolpe PR, Gorton G, Serota R ve ark: Predicting compliance of dual diagnosis inpatients with aftercare treatment. American Psychiatric Press, Inc., 1995.
0. Mc Evoy JP, Apperson LJ, Appelbaum PS: Insight in schizophrenia: its relationship to acute psychopathology. J Nerv Ment Dis 1989; 177:43-47.
0. Willcox DRC, Gillan R, Hare EH: Do psychiatric outpatients take their drugs? Arch Gen Psychiatry 1974; 31:67-72.
0. Hummer M, Fleischhacker WW: Compliance and outcome in patients treated with antipsychotics: The impact of extrapyramidal syndromes. CNS Drugs 1996; 5(Suppl 1):1-37.

10. Casey DE: Motor and mental aspects of acute extrapyramidal syndromes. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 14-20.
11. Casey DE: Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *The Psychiatric Clinics of North America. Psychopharmacology I* 1993; 16:589.
12. Van Putten T: Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31:67-72.
13. Van Putten T, May PRA, Marder SR. Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1036-1039.
14. Van Putten T, May PRA, Marder SR: Response to antipsychotic medication: the doctor's and the consumer's view. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 16-19.
15. Marder SR, Mebane A, Chien C, Winslade WJ, Swann E, Van Putten T: A comparison of patients who refuse and consent to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 470-472.
16. Fleischhacker WW: *CNS Drugs* 1996 5(Suppl 1): 1-19.
17. Casey DE: Extrapyramidal syndromes and new antipsychotic drugs: Findings in patients and nonhuman primate models. *Br J Psychiat* 1996; 168: 32-39.
18. Kasper S. How much do novel antipsychotics benefit the patients? *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (Suppl 3): 71-77.
19. Amadio PB, Cross LB, Amadio P Jr: New drugs for schizophrenia: update for family physicians. *Am Fam Physician* 1997; 15: 1149-1160.
20. Wetterling T, Mussigbrodt HE: Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 316-321.
21. Baptista T: Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 3-16.
22. Massand PS, Berry SL: Switching antipsychotic therapies. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 200-207.
23. Smeraldi E, Cavallaro R: Drug-induced extrapyramidal syndromes. *UTET Periodici Scientifici*. 1996; p: 7
24. Casey DE: Serotonergic and dopaminergic aspects of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes in non-human primates. *Psychopharmacology* 1993; 112 (Suppl): 55-59.
25. Farde L, Nordström AL, Wiesel FA: PET analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine-relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538-544.
26. Lewander T, Vesterbergh S, Morrison D: Clinical profile of remoxipride: a combined analysis of comparative double-blind multicentre trial programme. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82 (Suppl). 92-98.
27. Casey DE, Keepers GA: Neuroleptic side effects: acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In: Casey DE, Christensen AV (eds). *Psychopharmacology: Current Trends*. Springer, Berlin, 1988; pp: 74-93.
28. Adler LA, Angrist B, Reiter S: Neuroleptic-induced akathisia. a review. *Psychopharmacology* 1989; 97: 1-11.
29. Bersani G, Grispi A, Marini S, Passini A., Valducci M, Giani N: 5-HT₂ antagonist ritanserin in neuroleptic-induced parkinsonism: a double-blind comparison with orphenadrine and placebo. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 500-506.
30. Miller CH, Fleischhacker WW, Ehrmann H: Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist ritanserin. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 373-376.
31. Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE: Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiat* 1983; 40: 1113-1117.
32. Keepers GA, Casey DE: Prediction of neuroleptic-induced dystonia. *J Clin Pharmacol* 1987; 7: 342-347.
33. Remington G, Butler KB: Management of acute antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes: *CNS Drugs* 1996; 5 (Suppl 1) 20-35.
34. Marder SR, Meibach RC: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 825-835.
35. Aymard N, Viala A, Baldacci C, Smagghe PO, Vacheron MH, Caroli F: Pharmacoclinical strategy in neuroleptic-resistant schizophrenic patients treated by clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 25-41.