

## Şizofrenide alternatif tedavi stratejileri

Dr. Şebnem PIRILDAR<sup>1</sup>

### ÖZET

Şizofreni, klinik belirtileri hastadan hastaya farklı olduğu kadar, aynı hastada bile farklı hastalık dönemlerinde değişebilen heterojen bir bozukluktur. Tedavide de farklı terapötik mekanizmalara sahip ilaçların birlikte kullanımı, etkinliği artırmak ya da hastalığın farklı boyutlarına ait belirtileri tedavi etmek amacıyla sıklıkla uygulanır. Bu durum uzun süreler yararlı bir etkisi olduğu tam olarak bilinmeyen ilaçların birlikte kullanımı tehlikesini de beraberinde getirmektedir. Psikotrop ilaçların birlikte kullanımında en önemli nokta, hastalığın hangi belirtilerinin hedeflenerek ek tedavinin başlandığı ve belirtilerin bu tedaviye yanıtının izlenmesi, yan etkilerin de artabileceği riskinin unutulmamasıdır. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2001; 2(3):183-188*)

**Anahtar sözcükler:** Şizofreni, ekleme tedaviler, tedaviye direnç

## Adjunctive treatment strategies in schizophrenia

### SUMMARY

Schizophrenia is a kind of heterogenous disorder in which clinical signs and symptoms vary among different patients even in different episodes of a patient. Drugs with different pharmacological mechanisms can usually be used together to be more effective and for the treatment of different dimensions of the disease. This brings the risk of any complication that would result from combining the drugs with unexpected effect. The most important point in combining the psychotropic agents is to determine the signs of the disease that is targeted while the adjuvant therapy is started and to follow the response, and not to forget the possibility of a side-effect that is getting higher. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2001; 2(3):183-188*)

**Key words:** Schizophrenia, adjuvant therapy, treatment resistance

### Giriş

Şizofreni sadece psikotik belirtilerin değil, davranışsal boyutun, mizaç, bilişsel ve bazı olgularda nörodejeneratif boyutun eşlik ettiği bir hastalıktır. Böyle bir hastalığın tek bir farmakolojik mekanizma aracılığıyla tedavi edilmesi çoğu zaman güçtür. Tek bir tedavi edici ajan ile aynı anda psikozun pozitif negatif, bilişsel belirtileri ve mizaç belirtilerinin tedavi edilmesi, gelişecek nörodejeneratif anomalilerin

önlenerek öncekilerin tedavi edilmesi zordur.<sup>1</sup>

Ekleme tedavilerin önemi, negatif belirtiler, yıkım belirtileri ve tedaviye dirençli hastalarda ortaya çıkmaktadır. Genel anlamda tıpta ilaç kombinasyonlarında yaklaşım farklı terapötik mekanizmalara sahip ilaçların bir arada kullanılmasıdır. Bu tedavi stratejileri dopamin, serotonin ve noradrenerjik ilaçları içermektedir. Eğer başarılı olunursa, tümünün yanıtı tek biriyle alınacak yanıtın daha fazla olacaktır.

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr., Ege Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, İZMİR

Dr. Şebnem PIRILDAR, Ege Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, 35100 Bornova/İZMİR

Kombine ilaç kullanımında etkinlik artışı kadar, birlikte kullanımda yan etkilerin artması ve toksik belirtilerin ortaya çıkması da önemlidir.<sup>1,2</sup>

Bir terapötik ajan tedaviye eklenirken en önemli nokta, hedeflenen belirtilerin saptanması ve yeni tedaviye yanıtın izlenmesidir. Etkinlik ancak bu şekilde değerlendirilebilir. Birçok hastanın uzun süreler belirgin bir etkisi olmayan ilaçları almaya devam ettiği de unutulmamalıdır.

### Antipsikotik Ekleme Stratejileri

Klasik antipsikotik ve atipik antipsikotik kombinasyonlarının yatan hastaların yarısında ayakta hastalaransa ¼'ünde kullanıldığı bildirilmektedir. Bu tedaviye dirençle ilgili olabileceği gibi, yanlış ilaç kullanımı ile de ilgili olabilir.<sup>1</sup> Antipsikotiklerin birlikte kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalar son derece sınırlıdır. Bu alanda bilgiler çoğunlukla olgu bildirimlerine dayanmaktadır.

Temel amaç farklı farmakolojik etki düzeneği olan ilaçların yan etki ve toksisite riski gözönünde bulundurularak bir arada kullanılmasıdır. Örneğin, atipik antipsikotiklerden birine yanıt vermeyen hastada klozapin ya da risperidon gibi iki ilacın birlikte kullanımında yanıt alınabilir. Risperidon D<sub>2</sub>, 5HT<sub>2</sub> ve α-1 noradrenerjik reseptörleri etkilerken; klozapin, D<sub>1</sub> ile daha az D<sub>2</sub> ve D<sub>4</sub>, 5HT<sub>2</sub>, α-1, α-2 muskarinik ve H<sub>2</sub> histamin reseptörlerine bağlanır. Etkisiz klozapin tedavisine risperidon eklenmesi ve tersi ile etkinliğin arttığı bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Kontrollü çalışmaların desteklediği bir antipsikotik kombinasyonu, klozapin ve sülpiridin birlikte kullanılmasıdır ve birlikte kullanımda etkinliğin arttığı, yan etki bakımından da güvenli olduğu bildirilmiştir. Pimozid ve sülpiridin negatif belirtilerin tedavisinde etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır.<sup>4,5</sup>

Klasik ve atipik antipsikotikler klinik uygulamalarda birlikte kullanılmakla beraber, etkinliğini destekleyen veriler henüz yetersizdir. Klasik antipsikotiklere sülpirid eklenmesinin tedaviye yanıtı artırdığı bildirilmektedir. Yeterli yanıt alınamayan klozapin tedavisine pimozid eklenmesi ile etkinliğin arttığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Klozapinin klasik antipsi-

kotiklerle beraber kullanımı oldukça yaygındır. Povlsen ve arkadaşlarının geriye dönük olarak değerlendirme yaptıkları klozapin kullanan 216 hastadan 120'sinin ek bir klasik antipsikotik kullandığı, %30 oranında ise tedaviye daha iyi yanıt sağlandığı bildirilmiştir. Ancak birlikte kullanım yan etkilerin artması bakımından risklidir. Bu nedenle birlikte kullanım yerine atipik bir antipsikotiğe geçilmesi önerilmektedir.<sup>1,5,6,7</sup>

Sonuç olarak, farklı etki düzeneğine sahip iki farklı antipsikotik ilacın birlikte kullanımı etkinliği artırabilir.

### Duygudurum Düzenleyicileri

Bu gruptaki ilaçların özellikle pozitif belirtiler ya da agresif, impulsif davranışı olan hastalarda etkili olduğu bildirilmektedir. Şizofreni tedavisinde duygudurum düzenleyicilerinin yararının, eşlik eden duygudurum belirtilerine bağlı olmadığı bildirilmektedir.<sup>5,6</sup>

#### Valproat

Son yıllarda şizofreni hastalarında valproat kullanımının 3 kat arttığı bildirilmektedir. Etkinliği ile ilgili çalışmalar az olmasına karşın, duygudurum düzenleyiciler arasında en fazla kullanılandır.<sup>6</sup>

Şizofrenide valproatın etkinliğini araştıran 7 çalışmanın verilerinin analizinde tedaviye valproat eklenmesi ile %27 oranında belirgin iyileşme olduğu bildirilmiştir. Diğer duygudurum düzenleyicilerine göre kombinasyonda etkinliği ve güvenilirliğinin daha iyi olduğu bildirilmektedir. Kando ve ark. (1994) klozapin ve depakini birlikte kullanan 55 hastada %87 oranında olumlu tedavi başarısı bildirmişlerdir. Wassef ve arkadaşlarının çalışmasında valproatın tedaviye eklenmesinin hem pozitif, hem de negatif belirtilerde iyileşme sağladığı bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Valproatın birlikte kullanımında, antipsikotik ilaç düzeyinde değişikliklere neden olabileceği unutulmamalıdır. Genel olarak valproat karaciğerde metabolize olan ilaçların klirensini azaltır ve SSS depresyonu yapan ilaçlarla toksisite artabilir. Diğer yandan klozapin ile anti epileptik ilaçların birlikte kullanımının farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerle klozapin

etkinliğini engelleyebileceği bildirilmiştir. Valproatin klozapin metabolizmasına etkisi tartışmalıdır. Centorrino ve ark.'nın çalışmasında klozapin kan düzeyinde küçük ama anlamlı düşmeye neden olduğu bildirilirken, Lango ve Salzman klozapin düzeyinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.<sup>10,11</sup>

#### *Lityum*

Lityum nörotransmitter sistemi yaygın olarak etkileyen bir terapötik ajandır. Serotonin, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, GABA gibi çeşitli nöropeptidler lityumun etkisinin ortaya çıkmasında önemlidir. Yanısıra adenilatsiklaz, fosfoinositid ikincil mesajcı sistemler, G proteinler, protein kinaz C etkilenmektedir.<sup>12</sup> Yaygın etki düzeneği düşünülecek olursa, uygun şizofreni tedavisinde bazı belirtiler üzerinde etkili olabileceği öngörülebilir. Lityumun antipsikotiklere eklenmesiyle etkinlik artışını bildiren çalışmalar olmakla beraber,<sup>13,14</sup> Schultz ve ark.'nın çalışmasında tedaviye kısmi ya da kötü yanıt veren şizofreni hastalarında lityum eklenmesinin etkinliği artırmadığı bildirilmiştir.<sup>15,16</sup>

#### *Karbamazepin*

Saldırgan ve impulsif hastalarda elektrofizyolojik bir değişiklik olmasa da, bu ilaçların etkisinin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Klinik uygulamada etkinliği artırma amacıyla sık kullanılmaktadır. Pozitif belirtiler ve saldırgan davranışın kontrol edilmesinde etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>2,8</sup>

Antipsikotiklerle birlikte kullanımda sitokrom enzim sistemine etki ile antipsikotik kan düzeylerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Antipsikotik kan düzeylerini %50 oranında azalttığı, dolayısıyla antipsikotik etkinliğin azaldığı bildirilmektedir.<sup>18</sup> Klozapin ve karbamazepinin birlikte kullanımında özellikle granülositopeni sıklığının arttığı bildirilmektedir.<sup>19</sup>

#### *Antidepresanlar*

**Trisiklik Antidepresanlar:** Antidepresanlar şizofreniye eşlik eden depresyonda, negatif belirtilerin sağaltımında ya da obsesif belirtilerin sağaltımında kullanılmaktadır. Tedaviye dirençli pozitif belirtilerin sağaltımında antidepresanların etkili olduğuna ilişkin veri yoktur. Negatif belirtilerin tedavisinde ise iyileştirici

etkilerinden söz edilmektedir. Siris ve ark.'nın 24 şizofrenik ve şizoaffektif bozukluklu hastayla yaptıkları plasebo kontrollü çalışmasında takiben bir yıllık izlemde plasebo alan grupta sadece depresif belirtiler değil, psikotik alevlenmenin de daha fazla olduğu bildirilmiştir. Depresif belirtiler ve negatif belirtilerin örtüşmesi ve depresyonun psikotik alevlenmelerde etkisiyle ilgili önemli soruları yanıt beklemektedir.<sup>20</sup>

Antidepresan ve antipsikotiklerin birlikte kullanımı, olası farmakokinetik etkileşimler bakımından önemlidir. Karaciğer enzimlerini inhibe eden ilaçlar, ilaç kan düzeyinde toksik artışlara neden olabilir. Antikolinergik yan etkilerin klozapin gibi ilaçlarla şiddetlendiği ve grand mal epileptik nöbet riskinin arttığı bildirilmiştir.<sup>5</sup>

**SSRI (Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri):** Şizofrenide antipsikotik tedaviye SSRI eklenmesi ile negatif belirtilerde iyileşme sağlandığına ilişkin önemli kanıtlar vardır ve tedaviye dirençli hastalarda bir ekleme tedavi stratejisi olarak önerilmektedir. Bu etkinin antidepresan etkiden bağımsız serotonerjik mekanizmalara ya da dopamin-serotonin balansındaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir. Klozapine SSRI eklenmesi ile bilişsel işlevler, BPRS ve SANS skorlarında iyileşme olduğunu bildiren yayınlar vardır.

Antipsikotik tedaviye SSRI'ların eklenmesi ile obsesif kompulsif belirtilerde iyileşme olduğunu bildiren yayınlar da vardır.<sup>5,21,22</sup>

Ancak birlikte kullanımda farmakokinetik etkileşimler unutulmamalıdır. Özellikle klozapinin SSRI'lar ile birlikte kullanımında klozapin kan düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin ile klozapin kan düzeyinde yükselme olduğu bildirilirken, benzer bir etkinin citalopram ile görülmediği bildirilmiştir.<sup>5,23</sup>

**Trazadone:** Farmakolojik özellikleri dikkate alınacak olursa hem antidepresan hem anksiyolitik etkisi olduğu gibi, 5HT2 reseptör antagonistik etkiyle atipik antipsikotikler gibi etki etmesi beklenebilir. Şizofrenide antidepresan etkinliğinin yanısıra, klasik antipsikotiklerle birlikte kullanımda negatif belirtilerin şiddetinde azalma olduğu, pozitif belirtilerde alevlenme

bakımından da güvenli olduğu bildirilmektedir.<sup>12</sup>

### Benzodiazepinler

Önceleri benzodiazepinlerin (bzd.) antipsikotik etkilerinin, anksiyolitik etkilerinin bir sonucu olduğuna inanılırdı. 1975'den bu yana yapılan çalışmaların 2/3'ünde olumlu etkilerinden söz edilmektedir. Çalışmaların çoğu pozitif belirtilere odaklanmakla birlikte, negatif belirtiler üzerinde iyileştirici etkiye de sahip olduğu bildirilmektedir. Bzd.'lerin tek başına kullanımlarında da antipsikotik etkinlikleri olduğundan söz edilmektedir. Ancak etkinlik doza bağlıdır. Yüksek dozlarda daha iyi yanıt bildirilmiştir.<sup>24</sup> Tek başına 124±103 mg/g, antipsikotiklere ek olarak ise 54±35 mg/g dozlar etkin olarak bildirilmiştir. Antipsikotiklere ek olarak düşük dozda bzd. kullanılmasının iki ilaç arasında additif ve sinerjistik etkiye sahip olduğu söylenebilir. Sinerjistik farmakodinamik etkiyle yan etkilerin artabileceği de unutulmamalıdır. Özellikle klozapin ile olmak üzere antipsikotiklerle birlikte kullanımda yan etkilerin artmadığı bildirilse de; kardiyorespiratuar kollaps, hipersalivasyon, letarji, deliryum, ataksi gibi yan etkilerin olduğu vaka bildirileri vardır.<sup>5</sup> Diğer avantajı etkinliğin hızlı başlamasıdır. Ancak etkinin geçici olduğu ortalama tedavinin 4. haftasında etkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Bu durum bzd.'lere tolerans gelişmesine bağlı olabilir. Bağımlılık ve kötüye kullanım riski nedeniyle ayaktan hastalarda uzun süreli kullanımı ciddi bir sorundur.<sup>12,24</sup>

### NMDA Agonistleri

Şizofrenide eksitator aminoasit nörotransmisyonunda bozulma modeli doğrultusunda tedavi stratejileri önerilmektedir. Glisin ya da antitüberküloz ilaç D-sikloserinin antipsikotiklere yüksek dozda eklenmesi negatif belirtilerin tedavi seçeneklerinden biridir.<sup>1,25</sup> Klozapine glisin ya da D-sikloserin eklenmesinin ise negatif belirtilerde klasik antipsikotiklerle kombinasyonunda olduğu gibi iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir. Klozapin glutamaterjik aktiviteye sahiptir. Klozapin tedavisi sırasında glisin reseptörleri aktive olmuştur. D-sikloserin kompetatif antagonist etkiyle negatif belirtileri

kötüleştirebileceği gibi, tam agonist etkili glisin negatif belirtileri ne iyileştirir, ne de kötüleştirir.<sup>25</sup>

### β-Blokerler

β-blokerlerin şizofrenide kullanımı klasik kitaplarda antipsikotik yan etkilerin, özellikle de akut akatizi sağaltımında, ajite hastalarda kullanımı ile sınırlandırılmıştır. Ancak son zamanlarda tedaviye dirençli hastalarda eklemeye tedavi stratejileri arasında öneren yayınlar vardır. β blokerlerin antipsikotik etkinliği tartışmalıdır, ancak antipsikotiklerle birlikte kullanımı antipsikotik düzeyini artırıyor olabilir ve antipsikotik etki bu şekilde açıklanabilir.<sup>12,26</sup>

### Klonidin

Presinaptik α-2 adrenerjik reseptör agonisti klonidinin sağlıklı gönüllülerde, Korsakof sendromunda ve şizofrenide bilişsel işlevleri artırdığı bildirilmiştir.<sup>12</sup> Bir çalışmada haloperidol ile kombine klonidinin tek haloperidole göre etkinliğinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>27</sup>

### L-Dopa

Düşük doz L-Dopa en fazla 400mg/g dozda, negatif belirtilerin ön planda olduğu hastalarda önerilmektedir. Ancak özellikle kalıntı pozitif belirtilerin olduğu hastalarda alevlenme bakımından risklidir.<sup>6,12</sup>

### Östrojenler

Östrojenler ve psikoz arasındaki ilişkiyi destekleyen bazı veriler vardır. Örneğin, menstrüel siklusun östrojen düzeyi düşük fazında belirtilerde kötüleşme olur, östrojen düzeyinin yüksek olduğu fazda ve gebelikte iyileşme olurken, postpartum dönemde relaps sıklığının, menopozal dönemde ise belirtilerin şiddetinin arttığı belirtilmektedir. Hastalığın akut alevlenme döneminde şizofrenik bozukluğu olan kadınlara östrojen verilmesi nöroleptiklere yanıtı hızlandırırken, menopozal kadında östrojen yerine koyma tedavisi sonrasında belirtilerde iyileşme olduğunu bildiren yayınlar vardır.<sup>28,29</sup>

### EKT

EKT'nin klasik ve atipik antipsikotiklerle

birlikte kullanımında sinerjistik etkilerinden söz edilmektedir. Ancak etkinin geçici olduğu ve gerekiyorsa mümkün olan sıklıkta tedavinin tekrarlanması önerilmektedir. Klozapin ve EKT'nin ya da flupentiksol ve EKT'nin birlikte uygulanmasının sinerjistik etkilerinin olduğunu bildiren yayınlar vardır.<sup>2,5</sup> Ancak özellikle klozapin ve EKT'nin birlikte uygulanması ile kardiyak komplikasyonların artabileceği bildirilmektedir.

## Sonuç

Bir terapötik ajan tedaviye eklenirken en önemli nokta, hangi belirtilerin hedeflendiğinin belirlenmesi ve zaman içinde tedaviye yanıtının izlenmesidir. Belirli bir etkisi olmayan ilaçların uzun süre kullanılmaya devam edildiği de unutulmamalıdır. İlaç kombinasyonlarında temel amaç, tek bir ilaçla elde edilenden daha fazla etki sağlamak ve hastalığın farklı belirti boyutlarını tedavi etmektir. Ancak bu avantajın yanı sıra yan etkilerin şiddetlenebileceği riski de göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Stahl MS: *Essential Psychopharmacology*. 2. baskı, Cambridge University Press, 2000.
2. John MK: *Management Issues in Schizophrenia*. 2. baskı, Trento SRL, 2000, s.45-62.
3. Raskin S, Katz G, Zislin Z ve ark: *Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation*. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 101:334-336.
4. Tsutsumi T, Uchimura H: *Algorithm for the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenia*. *Psychiatr Clin Neurosci* 1999; 53:15-17.
5. Chong SA, Remington G: *Clozapine augmentation: safety and efficacy*. *Schizophrenia Bull*, 26:421-440.
6. Koshino Y: *Algorithm for treatment-refractory schizophrenia*. *Psychiatr Clin Neurosci* 1999; 53:9-13.
7. Miller A, Chiles JA, Chiles JK ve ark: *The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) Schizophrenia Algorithms*. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:10, 649-657.
8. Gutierrez K, Walter H, Bankier B: *Valproic acid and carbamazepine: a successful antipsychotic medication? The problem of diagnosis and its relevance for therapy*. *Psychopathology* 1999; 32:235-241.
9. Citrome L, Levine J, Allingham B: *Changes in use of valproat and other mood stabilizers for patients with schizophrenia from 1994 to 1998*. *Psychiatric Services* 2000; 51:5,634-638.
10. Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando J ve ark: *Serum levels of clozapine and its major metabolite effects of cotherapy with fluoksetine or valproat*. *Am J Psychiatry* 1994; 151:123-125.
11. Longo LP, Salzman C: *Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine (letter)*. *Am J Psychiatry* 1995; 152:650.
12. Sadock BJ, Sadock VA: *Biological therapies*. *BJ Sadock, VA Sadock (eds): Comprehensive Textbook of Psychiatry/VII'de*, 7. baskı, 2000, s.2271-2491.
13. Small JG, Kellams JJ, Milstein V ve ark: *A plasebo controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients*. *Am J Psychiatry* 1975;132:1315-1317.
14. Carmen JS, Bigelow LB, Wyatt RJ: *Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizoaffective patients*. *J Clin Psychiatry* 1995; 42:124-128.
15. Wilson WH: *Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic nonresponsive schizophrenia: a double blind, plasebo controlled, parallel design clinical trial*. *Psychopharmacol* 1993; 111:359-366.
16. Terao T, Oga T, Nozaki S ve ark: *Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind plasebo controlled, cross-over study*. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92:220-224.
17. Arana GW, Goff DC, Friedman H ve ark: *Does carbamazepine induced reduction of plasma haloperidol levels worsen psychotic symptoms?* *Am J Psychiatry* 1986; 143:650-651.

18. Hesslinger B, Normann C, Langosch J ve ark: Effects of carbamazepine and valproat on haloperidol plasma levels and on psychopathological outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(4):310-315.
19. Gerson SL, Lieberman WR, Freiedenberg D ve ark: Polypharmacy in fatal clozapine-associated agranulocytosis (letter). *Lancet* 1991; 338:262-263.
20. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE ve ark: Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:109-115.
21. Silver H, Shmugliakov N: Augmentation with fluvoksamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(3):208-211.
22. Reznik I, Siroto P: An open study of fluvoxamine augmentation of neuroleptics in schizophrenia with obsessive and compulsive symptoms. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23(3):157-160.
23. Cassidy SL, Thaker GK: Addition of fluoxetine to clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1992; 149:1274.
24. Wassef A, Dott SG, Harris A ve ark: Critical review of GABA-ergic drugs in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:3,222-232.
25. Evins AE, Fitzgerald S, Wine L: Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:826-828.
26. Wahlbeck K, Cheine M, Gilbody S ve ark: Efficacy of  $\beta$  blocker supplementantion for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophrenia Res* 2000; 41:341-347.
27. Maas JW, Miller AL, Tekell JL, Furderburg L ve ark: Clonidine plus haloperidol in the treatment of schizophrenia/psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15(5):361-364.
28. Gattaz WF, Vogel P, Riecher Rössler A, Soddu G: Influence of the menstrual cycle phase on the therapeutic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 36:137-139.
29. Kulkarini J, de Castella A, Smith D ve ark: A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophrenia Res* 1996; 20:247-252.